

บทที่ 1

บทนำ

ความเครียดเกิดจากความไม่สมดุลระหว่างสิ่งที่ต้องการกับสิ่งที่ได้รับทั้งทางร่างกายและจิตใจ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของระบบต่าง ๆ ในร่างกายเพื่อตอบสนองต่อภาวะเครียดที่มากกระตุ้นได้อย่างเหมาะสม การเปลี่ยนแปลงการหลั่งฮอร์โมนเป็นระบบหนึ่งที่มีบทบาทสำคัญ ปัจจุบันพบว่าความเครียดทั้งทางร่างกายและจิตใจสามารถเปลี่ยนแปลงการหลั่งฮอร์โมนหลายชนิดทั้งในคนและสัตว์ เช่น แคมพิโตลามีน คอร์ติซอล โปรแลคติน จีเอช (Growth hormone) และเทสโทสเทโรน รูปแบบการตอบสนองของฮอร์โมนจะแตกต่างกันขึ้นอยู่กับชนิดและความรุนแรง (Mason, 1965; Noel และคณะ, 1972; Krulich และคณะ, 1974; Goncharov และคณะ, 1979; Blank และคณะ, 1983; Antoni และคณะ, 1986) การเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลเกิดจากการหลั่งคอร์ติโคโทรปิกฮอร์โมน (ACTH) จากต่อมใต้สมองส่วนหน้าจะกระตุ้นต่อมหมวกไตส่วนนอกชั้นโซนากลันดูโลซาร์ (Zona fascicularis) และโซนารีติคูลาร์ (Zona reticularis) ให้สังเคราะห์คอร์ติซอล ปกติการหลั่งฮอร์โมนคอร์ติซอลไม่สม่ำเสมอ แต่จะเปลี่ยนแปลงในรูปแบบเฉพาะตัวในช่วงเวลา 24 ชั่วโมง (Circadian rhythm) กล่าวคือ ระดับฮอร์โมนจะสูงในช่วงเช้าและต่ำช่วงกลางคืน ทั้งในคนและในลิงวอก (Fukushima และคณะ, 1971; Jacob และคณะ, 1974) ระดับฮอร์โมนนี้ในระยะฟอลลิคูลาร์และลูทีลของวงจรการเป็นสัดไม่แตกต่างกัน (Leshner และคณะ, 1978) การหลั่งฮอร์โมน ACTH ได้รับการกระตุ้นโดยตรงจากคอร์ติโคโทรปินรีริสซิงแฟคเตอร์ (CRF) ซึ่งมีเซลล์ประสาทในพาราเวนทริคูลาร์นิวเคลียส (Paraventricular nucleus) ส่งปลายประสาทมายังบริเวณ Median eminence และหลั่งฮอร์โมน CRF เข้าสู่เส้นเลือดพอร์ทัลที่บริเวณฮัยโปทาลามัส ไปยังต่อมใต้สมองส่วนหน้ากระตุ้นการหลั่งฮอร์โมน ACTH (Vale และคณะ, 1981; Vale และคณะ, 1983) ระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลที่สูงขึ้นนี้จะยับยั้งการหลั่ง ACTH และ CRF (Setchell และคณะ, 1975; Suda และคณะ, 1983; Plotsky และ Vale, 1984) นอกจากนี้แล้วสารสื่อประสาท (Neurotransmitter) ในสมองและฮอร์โมนบางชนิดก็มีอิทธิพลต่อการหลั่ง CRF

และ ACTH เช่นกัน สารที่มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่ง CRF ได้แก่ อะเซทิลโคลีน (Acetylcholine) (Hillhouse และคณะ, 1975) ซีโรโตนิน (Serotonin) (Buckingham และ Hodge, 1979) ฮิสตามีน (Histamine) (Ganong และคณะ, 1980) สารที่ยับยั้ง CRF ได้แก่ แคทีโคลามีน (Catecholamine) (Van Loon และคณะ, 1971; Mezey และคณะ, 1984) นอกจากนี้ยังพบว่า วาโซเพรสซิน (Vasopressin) ออกซิโตซิน (Oxytocin) แองจิโอเทนซินทู (Angiotensin II) ซีโรโตนิน (Serotonin) ยังกระตุ้นการหลั่ง ACTH (Chamber และ Brown, 1976; Vale และคณะ, 1983) ความเครียดทั้งทางร่างกายและจิตใจถูกส่งมาจากประสาทรับความรู้สึกทั้งจากภายนอกและภายในร่างกาย คือ จากบริเวณคอร์เทกซ์ส่วนหน้า (Frontal cortex) ระบบลิมบิก (Limbic system) ไปยังเมดิโอเบซาลฮัยโปทาลามัส (Mediobasal hypothalamus) ซึ่งติดต่อกับพาราเวนทริคูแลร์นิวเคลียส (Feldman, 1985) การทดลองปัจจุบันแสดงให้เห็นว่าความเครียดมีผลทำให้ระดับแคทีโคลามีนในพาราเวนทริคูแลร์นิวเคลียสลดลง (Nestiko และคณะ, 1978; Fuxe และคณะ, 1983) ทำให้เพิ่มการหลั่ง CRF ร่วมไปกับการหลั่งวาโซเพรสซินและออกซิโทซิน เสริมฤทธิ์กับ CRF กระตุ้นคอร์ติโคโทรปเซลล์ (Corticotrop cells) ของต่อมใต้สมองส่วนหน้าให้หลั่ง ACTH เพิ่มขึ้น เป็นผลให้ระดับฮอร์โมนคอร์ติโคสเตอรอยด์เพิ่มมากขึ้นเมื่อได้รับความเครียดชนิดต่าง ๆ (Mezey และคณะ, 1984; Gibbs, 1985; Makara, 1985; Nakane และคณะ, 1985; Plotsky, 1985) ส่วนฮอร์โมนโปรแลคตินถูกสังเคราะห์และหลั่งจากแลคโตโทรปเซลล์ (Lactotrop cells) ของต่อมใต้สมองส่วนหน้าซึ่งปกติมีการหลั่งไม่สม่ำเสมอ แต่จะเปลี่ยนแปลงในรูปแบบเฉพาะตัวในช่วงเวลา 24 ชั่วโมง (Circadian rhythm) โดยจะมีระดับฮอร์โมนสูงในช่วงกลางคืนและต่ำในช่วงกลางวัน ระดับฮอร์โมนโปรแลคตินระยะพอลลิคูแลร์และสูเทียลของวงจรการเป็นสัดไม่แตกต่างกันทั้งในคนและในลิงวอก (Ehara และคณะ, 1973; Quadra และ Spies, 1976) เช่นเดียวกับลิงทางยาว (Siripim, 1982) ปกติการหลั่งโปรแลคตินอยู่ในความควบคุมของโดปามีน ซึ่งหลั่งจากทิวเบอโรอินพันดิบูลาร์ โดปามีน เนอร์จิกนิวรอน (TIDA neurons) ในเมดิโอเบซาลฮัยโปทาลามัส TIDA neurons นี้จะหลั่งโดปามีนสู่เส้นเลือดพอร์ทัลและถูกนำไปยังต่อมใต้สมองส่วนหน้ายับยั้งการหลั่งฮอร์โมนโปรแลคตินทั้งในลิงวอกและในคน (Butler และคณะ, 1975; Neill และคณะ, 1972)

คณะ, 1981) นอกจากนี้ยังมีสารสื่อประสาท (Neurotransmitter) ในสมองและฮอร์โมนที่มีผลต่อการหลั่งโปรแลคตินหลายชนิด เช่น โทโรโทรมินรีลีสซิงฮอร์โมน (TRH) (Jacobs และคณะ, 1973; Norman และคณะ, 1980) มิลโดรเจน (Milmore, 1978) ซีโรโตนิน (Wehrenberg และคณะ, 1980). ความเครียดทั้งทางด้านร่างกายและจิตใจมีผลต่อระดับโปรแลคติน โดยผ่านทางระบบประสาทเช่นเดียวกับคอร์ติซอล ปัจจุบันมีผู้เสนอว่าความเครียดทางด้านจิตใจจากการถูกจำกัดการเคลื่อนไหวมีผลทำให้การหลั่งโดปามีนลดลง ซึ่งมีผลทำให้ระดับโปรแลคตินเพิ่มขึ้น (Desmerest และคณะ, 1985) ปัจจุบันการศึกษาเกี่ยวกับปริมาณฮอร์โมนในเลือดจำเป็นต้องทำการเจาะเลือดจากสัตว์ทดลองในสัตว์ทดลองขนาดใหญ่และครุร้ายจะต้องใช้ยาสลบช่วยให้ความสะดวกและปลอดภัยต่อผู้ทำการทดลอง มักนิยมใช้เคตามีนฮัยโดรคลอไรด์ซึ่งมีสูตรทางเคมี คือ [2-(0-chlorophenyl) - 2-methylamino cyclohexanone] น้ำหนักโมเลกุล 238 ละลายได้ดีทั้งในน้ำและในไขมัน มี pH 3.5-5.5 (White และคณะ, 1982) ขนาดยาที่ทำให้สลบแตกต่างกันไปแล้วแต่ชนิดของสัตว์ทดลอง พบว่าในกลุ่มสัตว์ฟันแทะต้องใช้ปริมาณยาสูงและใช้ปริมาณลดลงในไพรเมต ในคนพบที่ใช้ปริมาณยาน้อยที่สุด คือ 2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมเมื่อนิดเข้าหลอดเลือดดำ และ 3.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เมื่อนิดเข้ากล้ามเนื้อ ทำให้สลบนาน 10-15 นาทีและ 20 นาทีตามลำดับ (Fragen และ Avram, 1986) ขนาดยาต่ำสุดในลิงวอกที่ทำให้สลบ คือ 3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เมื่อนิดเข้าหลอดเลือดดำ (McCarthy และคณะ, 1965) และขนาด 8-10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เมื่อนิดเข้ากล้ามเนื้อ ทำให้สลบนานประมาณ 27 นาที (Massopust และคณะ, 1972) ระยะเวลาในการสลบจะแปรตามขนาดของยา (McCarthy และคณะ, 1965; Greenstein, 1975) เมื่อต้องการให้สลบนานขึ้นสามารถให้ยาซ้ำได้โดยไม่มีฤทธิ์สะสมของยา และไม่ทำให้ค็อยาในลิงวอก (McCarthy และคณะ, 1965) ในคนถ้าใช้ยาขนาดต่ำกว่าที่ทำให้สลบจะรู้สึกตัวตลอดเวลาแต่จะเกิดอาการชา (McCarthy และคณะ, 1965; Grant และคณะ, 1981) ในลิงวอกจะมีผลทำให้สัตว์ทดลองเชื่องลง ลดการเคลื่อนไหว แต่ยังสามารถตอบสนองต่อสิ่งที่มากระตุ้นได้ (Massopust และคณะ, 1975) เคตามีนฮัยโดรคลอไรด์เมื่อนิดเข้ากล้ามเนื้อจะมีค่าการเอื้อประโยชน์ (Bioavailability) ในร่างกาย 93 เปอร์เซ็นต์ (Grant และคณะ, 1981) และยานี้มีความปลอดภัยสูง (McCarthy และคณะ, 1965) หลังได้รับยา ยาจะกระจายจากเลือดสู่เนื้อเยื่อที่มีเลือดมาเลี้ยงมากเช่นสมอง โดยพบว่าภายในเวลา 30 วินาทีถึง 1 นาทีหลังได้รับยา ระดับ

ยาในสมองสูงกว่าในกระแสเลือด 6.5 เท่า (Cohen และคณะ, 1973) หลังจากนั้นจะกระจายไปยังเนื้อเยื่อที่มีเลือดมาเลี้ยงน้อยลง เช่น กล้ามเนื้อและไขมัน การพ่นจากยาสลบมีความสัมพันธ์กับการกระจายของยาออกจากสมองไปยังเนื้อเยื่ออื่น ๆ

ค่าครึ่งชีวิตของ เคตามีนฮัยโดรคลอไรด์เท่ากับ 2-3 ชั่วโมงในคน (Wieber และคณะ, 1975) ถูกทำลายที่ตับและขับออกทางปัสสาวะ (White และคณะ, 1982) กลไกการออกฤทธิ์ของยาปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัด มีผู้เสนอว่า เคตามีนฮัยโดรคลอไรด์กด Thalamo-Neocortical Pathway ขณะเดียวกันก็กระตุ้นระบบลิมบิก (Limbic system) และเอ็กซ์ทราพิรามิดัล (Extrapyramidal system) (Domino และคณะ, 1965; Corssen และคณะ, 1968; Massopust และคณะ, 1972) ลักษณะคนและลิงวอกขณะสลบคล้ายกันคือสลบขณะยังลืมตา หยุดการเคลื่อนไหวของตา น้ำลายมาก ปฏิกริยาารีเฟลกซ์ของตาและการกลืนปกติ และมีอาการเกร็งของกล้ามเนื้อแขนขาไปด้วย (Massopust และคณะ, 1972; White และคณะ, 1982) การศึกษาทางพิษวิทยาพบว่า เคตามีนฮัยโดรคลอไรด์ไม่เปลี่ยนแปลงการทำงานของตับ ไต ไชกระดูก ทั้งในสัตว์และในคน (Domino และคณะ, 1965; McCarthy และคณะ, 1969) เมื่อนิดเคตามีนฮัยโดรคลอไรด์เข้ากล้ามเนื้อในลิงทางยาวพบว่าไม่เปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ การหายใจ ความดันโลหิต (Castro และคณะ, 1981) ขณะที่การทดลองในลิงวอกพบว่ามีผลลดลง (Oschner, 1977) จากการศึกษาผลของเคตามีนฮัยโดรคลอไรด์ต่อการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนต่าง ๆ พบว่าในลิงทางยาวไม่ทำให้ระดับฮอร์โมนอินซูลิน (Castro และคณะ, 1981) และลูทินในซิงฮอร์โมน (LH) (Yoshida และคณะ, 1985) เปลี่ยนแปลง ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงฟอลลิเคิลสติมูเลติงฮอร์โมนและ LH ในลิงวอก (Channing และคณะ, 1977; Puri และคณะ, 1981) และไม่มีผลต่อฮอร์โมนอิสโตรเจนและโปรเจส เทอโรนในลิงวอก (Channing และคณะ, 1977) ส่วนฮอร์โมน เทสโทส เทอโรนไม่มีการเปลี่ยนแปลงในลิงวอก (Puri และคณะ, 1981) ขณะที่ในคนพบว่า มีผลลดระดับ เทสโทส เทอโรนหลังได้รับยา 15 นาที (Oyama และคณะ, 1977) ผลของ เคตามีนฮัยโดรคลอไรด์ต่อระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลแตกต่างกันออกไปแล้วแต่ชนิดของสัตว์ทดลอง แม้ในสัตว์ทดลองชนิดเดียวกันก็ยังมีรายงานแตกต่างกัน เช่น ในหนูแรท เมื่อให้เคตามีนฮัยโดรคลอไรด์ พบว่ามีผลเพิ่มฮอร์โมนคอร์ติโคสเตอรอยด์ (Nestico และคณะ, 1978) ในคนพบว่า มีผลทำให้ระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลเพิ่มขึ้นภายในเวลา 15 นาที (Oyama

การศึกษาในลิงวอกพบว่าหลังได้รับ เคตามีน ฮัยโดรคลอไรด์ระดับคอร์ติซอล ไม่เปลี่ยนแปลง (Puri และคณะ, 1981; Fuller และคณะ, 1984) ในลิงทางยาวพบว่า ไม่เปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลและ ACTH ในภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (Castro และคณะ, 1981) ส่วนผลของ เคตามีน ฮัยโดรคลอไรด์ต่อระดับฮอร์โมน ไพรแลคตินพบว่า เคตามีน ฮัยโดรคลอไรด์เพิ่มระดับไพรแลคตินในลิงวอก (Quadri และคณะ 1978; Puri และคณะ, 1981) ในลิงมังกาบี่และพาดัส (Aidara และคณะ, 1981) ในลิงทางยาวพบว่า เคตามีน ฮัยโดรคลอไรด์มีผลต่อระดับไพรแลคตินแตกต่างกัน กล่าวคือ มีผล ทั้งเพิ่มและไม่มีการเปลี่ยนแปลง (Yoshida และคณะ, 1985) ในกรณีไม่ใช้ยาสลบพบว่า ความเจ็บปวดจากการเจาะเลือดจากเส้นเลือดดำไม่รุนแรงพอในการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมน เทสโทส เตอโรน ไพรแลคติน ในลิงวอก (Herndon และคณะ, 1984) ไม่เปลี่ยนแปลงระดับ ไพรแลคตินในคน (Ferriani และ Selva Desa, 1985) แต่มีผลเพิ่มระดับฮอร์โมนคอร์ติซอล และจีเอสดีในลิงวอก (Herndon และคณะ, 1984) อย่างไรก็ตาม ก่อนการเจาะเลือดจะต้องมีการจับ ตรึง และเคลื่อนย้ายสัตว์ทดลองซึ่งถือเป็นความ เครียดทางด้านจิตใจชนิดหนึ่ง ซึ่งพบว่ามี ผลเพิ่มระดับคอร์ติซอลในลิงทางกระรอก (Brown และคณะ, 1971) การจำกัดการเคลื่อนไหว ร่วมกับการเจาะเลือดเป็นระยะ ๆ ทุก 20 นาที มีแนวโน้มทำให้ระดับคอร์ติซอลเพิ่มขึ้นใน ลิงวอก (Puri และคณะ, 1981) เช่นเดียวกับฮอร์โมนไพรแลคติน (Quadri และคณะ, 1978) แต่บางรายงานพบว่า ระดับไพรแลคตินไม่เปลี่ยนแปลง (Puri และคณะ, 1981) การจำกัด การเคลื่อนไหวร่วมกับการเจาะเลือดไม่ทำให้ระดับฟอลลิเคิลสติมูเลติงฮอร์โมน ลูทีไนซิงฮอร์โมน ไพรเจส เตอโรน เปลี่ยนแปลง (Puri และคณะ, 1981; Fuller และคณะ, 1984)

✧ ในการทดลองที่ศูนย์วิจัยไพรเมต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย มีการศึกษาฮอร์โมนหลาย ชนิดรวมทั้งคอร์ติซอลและไพรแลคติน ปกติการเจาะเลือดเพื่อหาระดับฮอร์โมนใช้ 2 วิธี คือ ใช้มนุษย์จับซึ่ง เป็นการจำกัดการเคลื่อนไหวซึ่งถือได้ว่าเป็นความ เครียดรูปแบบหนึ่ง ซึ่งการจำกัด การเคลื่อนไหวนี้อาจใช้เวลานานแตกต่างกันไปแล้วแต่ผู้ทำการทดลอง อีกวิธีหนึ่งคือการใช้ยา สลบ โดยการให้ เคตามีน ฮัยโดรคลอไรด์ฉีด เข้ากล้ามเนื้อ ปัจจุบันศูนย์วิจัยไพรเมต จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของ เคตามีน ฮัยโดรคลอไรด์ และผลจากการใช้คัมปังสัตว์ ทดลองขณะเจาะเลือดซึ่งเป็นฮอร์โมนที่ไวต่อความ เครียดดังที่กล่าวมาข้างต้น นอกจากนี้การจำกัด การเคลื่อนไหวอีกรูปแบบหนึ่งที่ใช้ในการเจาะเลือดหาระดับฮอร์โมนโดยการลดเนื้อที่ทรงทดลอง

ซึ่งเป็นวิธีที่คิดว่าปลอดภัยกว่าการจับสัตว์ทดลองออกจากกรง ยังไม่มีการทดลองถึงผลการจำกัดการเคลื่อนไหวในลักษณะนี้ว่ามีผลเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนไปจากวิธีการเดิมหรือไม่ วิธีการต่าง ๆ ไม่ว่าจะจำกัดการเคลื่อนไหวสัตว์ทดลองทั้งในสภาพรู้สึกตัวดี และการให้ยาเคตามีน ฮัยโดรคลอไรด์ อาจมีผลเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลและโปรแลคตินได้แตกต่างกัน นอกจากนี้เคตามีนฮัยโดรคลอไรด์ในแต่ละขนาดอาจมีผลต่อระดับฮอร์โมนทั้งสองชนิดนี้แตกต่างกันก็ได้ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนอาจจะมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาหรือไม่มีความสัมพันธ์กันก็ได้ ซึ่งอาจมีผลต่อค่าฮอร์โมนที่วัดในระยะเวลาต่าง ๆ อาจสูงหรือต่ำไปกว่าเดิม ทำให้มีผลต่อการประเมินค่าฮอร์โมน ผิดไปจากความเป็นจริงอันเนื่องมาจากผลของยาก็ได้ ทำให้สามารถทราบว่าควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาเคตามีนฮัยโดรคลอไรด์ในการหาปริมาณฮอร์โมนทั้งสองชนิดนี้หรือไม่ หรือถ้าจำเป็นต้องใช้ยาอาจจะเลือกขนาดยาที่มีผลกระทบระดับฮอร์โมนน้อยที่สุด นอกจากนี้วิธีการเจาะเลือดจากการจำกัดการเคลื่อนไหวสัตว์ทดลองโดยการลดเนื้อที่กรงทดลองอาจจะ เป็นวิธีหนึ่งที่น่ามาใช้กรณีที่ทำให้ระดับฮอร์โมนไม่แตกต่างไปกับการฉีดไขมันนุษย์จับ ในงานวิจัยนี้ออกแบบการทดลองเพื่อให้ได้ข้อมูลในการวิเคราะห์และเปรียบเทียบรูปแบบฮอร์โมนคอร์ติซอลและโปรแลคติน เมื่อได้รับ เคตามีนฮัยโดรคลอไรด์ขนาด 2, 5, 10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม และเมื่อได้รับการจำกัดการเคลื่อนไหวโดยการจับจากมนุษย์และจากการจำกัดการเคลื่อนไหวโดยการลดเนื้อที่กรงทดลอง และช่วงเวลาที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมน