



บทที่ 1

บทนำ

ต่อมไทรอยด์ เป็นต่อมไร้ท่อที่ใหญ่ที่สุดในร่างกายที่พบเฉพาะในสัตว์มีกระดูกสันหลัง (Gorbman et al., 1983) ทำหน้าที่สร้างฮอร์โมนที่สำคัญ 2 ตัวคือ ไทรอกซิน หรือ เตตราไอโอโอดีไทรอีน (T_4) และ 3,5,3' - ไตรไอโอโอดีไทรอีน (T_3) ทั้ง T_4 และ T_3 เป็นฮอร์โมนที่มีผลสำคัญต่อกระบวนการเมตาโบลิซึม และการเจริญเติบโตของร่างกาย จะมีผลต่อกระบวนการเมตาโบลิซึม และกิจกรรมภายในเซลล์ของอวัยวะทุกชนิด ยกเว้น สมอง อวัยวะ ปอด และน้ำมูก (Laycock and wise, 1983) การหลั่ง T_4 และ T_3 จะถูกควบคุมโดยฮอร์โมนไทรโอโทรฟิน (TSH) ซึ่งเป็นไกลโคโปรตีนจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า และการหลั่ง TSH จะถูกควบคุมโดยไทรโอโทรฟิน รีลีสซิงฮอร์โมน (TRH) ซึ่งเป็นไตรเปปไทด์จากไฮโปทาลามัสตามลำดับ โดย T_4 , T_3 ทำหน้าที่ควบคุมการหลั่ง TSH และ TRH โดยกลไกย้อนกลับแบบเนกาทีฟ (Tepperman, 1971; Laycock and Wise, 1983; Ingbar and Braverman, 1986) ในคนปกติร่างกายจะหลั่ง T_4 ออกมาจากต่อมไทรอยด์ประมาณ 110 ไมโครกรัม/วัน มากกว่า T_3 ซึ่งหลั่งออกมาเพียงประมาณ 6 ไมโครกรัม/วัน (Gorbman et al., 1983) T_4 และ T_3 ที่หลั่งออกมาจากต่อมจะถูกลำเลียงโดยโปรตีนในเลือดที่สำคัญคือโกลบูลิน (thyroid binding globulin หรือ TBG) หรืออัลบูมิน (thyroid binding prealbumin หรือ TBPA) และอัลบูมิน (Sawin, 1969) ประมาณ 99 เปอร์เซ็นต์ของ T_4 จะจับกับโปรตีนเหล่านี้ อีก 0.05 เปอร์เซ็นต์จะอยู่ในรูปฮอร์โมนอิสระ (FT_4) ซึ่งเป็นรูปที่จะเข้าไปจับกับเซลล์เป้าหมายและก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลง แต่โดยปกติแล้ว T_4 ส่วนใหญ่จะเปลี่ยนเป็น T_3 โดยกระบวนการ monodeiodination ที่เนื้อเยื่อภายนอกต่อมไทรอยด์ก่อน จากนั้น T_3 จึงเข้าไปจับกับเซลล์เป้าหมายและก่อให้เกิดกิจกรรมต่าง ๆ ภายในเซลล์ (Laycock and Wise, 1983) T_3 มีกิจกรรมสูงกว่า T_4 ประมาณ 3-5 เท่า (Sawin, 1969) แต่มีครึ่งอายุสั้น

เพียงประมาณ 1.5-3 วัน ในขณะที่ T_4 มีครึ่งอายุขานถึง 7 วัน (Sawin, 1969; laycock and Wise, 1983)

เนื่องจากฮอร์โมนจากต่อมไทรอยด์มีผลสำคัญต่อเมตาบอลิซึมที่เซลล์เป้าหมายเกือบทุกชนิด จึงพบว่าไทรอยด์ฮอร์โมนมีส่วนสัมพันธ์กับฮอร์โมนอื่น ๆ หลายชนิด เช่น อินซูลิน คอร์ติซอล กลูตาโคน โกรทฮอร์โมน เซกซ์ สเตอรอยด์ และฮอร์โมนที่ควบคุมระบบสืบพันธุ์อื่น ๆ ด้วย สำหรับที่เกี่ยวข้องกับระบบสืบพันธุ์นั้น พบว่าภาวะไฮเปอร์ไทรอยด์ และไฮโปไทรอยด์ จะทำให้เกิดความผิดปกติต่อระบบสืบพันธุ์ (Ingbar and Braverman, 1986) Chandrasekhar และคณะ (1986) ได้ทดลองตัดต่อมไทรอยด์ในแกะตัวผู้ พบว่าจะมีผลต่อ sperm maturation และทำให้ระดับฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนในเลือดตกลง ผลจะกลับคืนสู่สภาวะปกติเมื่อให้ T_4 ในลูกแกะที่ได้รับ T_4 ในปริมาณที่มากเกินไปจะมีผลไปยับยั้งการเจริญของอวัยวะและเข้าสู่วัย puberty ช้ากว่ากำหนด (Majeed et al., 1983) นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า TSH มีผลกระตุ้นฟอลลิเคิล สติมูล์เลติง ฮอร์โมน (FSH) จากต่อมใต้สมองของคนทั้งในร่างกาย และในหลอดทดลอง (Mortimer et al., 1974; Surmont et al., 1983) และยังมีรายงานว่า TRH ร่วมกับ โภณาโดโทฟิน รีลีสซิง ฮอร์โมน (GnRH) จะมีผลไปเพิ่มการหลั่ง LH จากต่อมใต้สมองได้ ยิ่งไปกว่านั้นยังมีรายงานว่า T_4 สามารถมีผลยับยั้งการหลั่ง LH (Freeman et al., 1976) และ FSH ในหนูแรกที่ตัดรังไข่ (Larochelle and Freeman, 1974) และ T_4 และ T_3 สามารถมีผลยับยั้งผลของ FSH ในการกระตุ้น aromatase activity ใน granulosa cells ของหนูได้ (Chan and Tan, 1986)

เกี่ยวกับเมตาบอลิซึมของ เซกซ์ สเตอรอยด์ ยังพบว่าในสภาวะที่เป็นไฮเปอร์ไทรอยด์ อัตราการเปลี่ยนแปลงจากอีสตราไดออล (E_2) ไปเป็นอีสโตรอน (E_3) ในกระด้ายจะสูงขึ้น (Tremblay et al., 1977) และเปลี่ยนเป็น 2-methoxyestrone และ 2-hydroxyestrone ได้มากขึ้นในคน (Fishman et al., 1964; Fishman et al., 1966) และในขณะเดียวกันระดับของ E_2 ในพลาสมาที่สูงขึ้น เนื่องจากการเปลี่ยนแอนโดรเจน ไปเป็น E_2

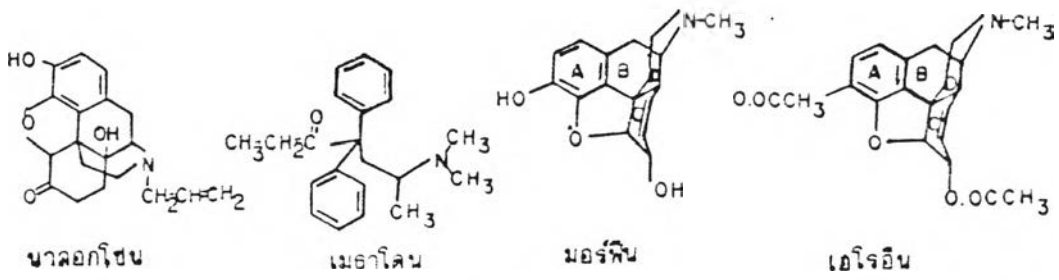
เพิ่มขึ้น (Gordon and Southren, 1977) และการหลั่ง androstenedione ก็เพิ่มขึ้นด้วย (Hellman et al., 1939) และในสภาพที่เป็นไฮโปไทรอยด์ การเปลี่ยนแปลงก็จะเกิดในทางตรงข้าม (Hellman et al., 1959; Gordon and Southren, 1977; Tremblay et al., 1977) ไทรอยด์ฮอร์โมนยังสามารถมีผลต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ลำเลียงฮอร์โมนเพศในพลาสมา (Steroid hormone binding globulin หรือ SHBG) อีกด้วย โดย T_4 สามารถกระตุ้นการหลั่ง SHBG ทั้งในกระแส (Yosha et al., 1984) ดังกล่าว (Kwiecinski et al., 1985) และ (Chandrasekhar et al., 1986) และคน (Gordon and Southren, 1977)

นอกจากไทรอยด์ฮอร์โมนจะมีผลสำคัญต่อฮอร์โมนเพศ ฮอร์โมนเพศเองก็มีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับการสร้างฮอร์โมนจากต่อมไทรอยด์ด้วย มีรายงานพบว่า ในหนูแรท ระดับ TSH จะสูงในช่วงต้นของระยะอีสตริส (Boccabella and Alger, 1967) และส่งผลให้ระดับไทรอยด์ฮอร์โมน และ thyroidal iodine uptake สูงขึ้นในช่วงท้ายของระยะอีสตริส (Reineke and Soliman, 1954; Feiman, 1956; Boccabella and Stuelke, 1960; Brown grant, 1962) เมื่อฉีด E_2 ขนาด 50 ไมโครกรัม ในหนูแรทเพศผู้ที่ถูกตัดอวัยวะสืบพันธุ์ออกก็จะมีผลไปกระตุ้นการสร้างฮอร์โมนจากต่อมไทรอยด์ได้เช่นกัน นอกจากนี้ยังมีรายงานพบว่า E_2 จะสามารถกระตุ้นหรือยับยั้งการหลั่ง TSH จากต่อมได้ สมองส่วนหน้าได้ขึ้นอยู่กับปริมาณของ E_2 ที่ให้ (Chen and Walfish, 1978; D'Angelo, 1968) เมื่อให้ E_2 จะเพิ่มการหลั่ง TSH จากต่อมได้สมองโดยการเพิ่มตำแหน่งจับ (binding sites) ของ TRH ที่ต่อมได้สมอง (De Lean et al., 1977) ดังนั้นการหลั่ง TSH เมื่อได้รับการกระตุ้นจาก TRH ในระยะก่อนตกไข่ จึงสูงกว่าระยะหลังตกไข่ และเพศหญิงมีระดับสูงกว่าในเพศชาย (Sanchez-Franco et al., 1973) ในผู้หญิงระดับของ TSH และ T_3 จะไม่เปลี่ยนแปลงตลอดรอบประจำเดือนปกติ และระหว่างที่รับประทานยาคุม แต่ระดับ TSH T_3 และ T_4 ในระหว่างที่รับประทานยาคุมจะสูงกว่าปกติและสูงกว่าในเพศชาย (Weeke and Hansen, 1975; Walden et al., 1986) นอกจาก E_2 จะมีผลต่อไทรอยด์ฮอร์โมนแล้ว E_2 เองก็ยังมีผลต่อ TBG ซึ่งเป็น

โปรตีนสำคัญในการเคลื่อนย้ายไทรอยด์ฮอร์โมนในพลาสมาด้วย โดยไปกระตุ้นเซลล์ตับให้สร้างและหลั่ง TBG ได้สูงขึ้น (Glinner et al., 1977; Sawhney et al., 1978) การที่ฮอร์โมนจากต่อมไทรอยด์และฮอร์โมนเพศมีความสัมพันธ์กันมากนี้ จึงมีผลต่อกาฬะผิดปกติของรอบประจำเดือนควบคุมการทำงานของต่อมไทรอยด์ที่ผิดปกติ (Distiller et al., 1975)

มอร์ฟินเป็นสารพวก opiates ชนิดแรกที่สกัดได้จากฝิ่น โดย Fridrich SEXTIIRNER (1803) ซึ่งทราบกันมานานแล้วว่าเป็นสารที่มีผลระงับความเจ็บปวด และได้ถูกนำมาใช้ในทางคลินิกกับคนไข้ ข้อเสียของสารประเภทนี้ที่พบก็คือ ทำให้คนไข้เกิดอาการดื้อยา (tolerance) และเสียดื้อ (physical dependence) ทำให้มีการนำไปใช้ในทางที่ผิด (drug abuse) (Hoskins and Ho 1987; Nestler and Tallman, 1988) ในทางการแพทย์พบว่าเมื่อใช้มอร์ฟินเป็นระยะเวลาานาน จะทำให้ขาดไม่ได้และต้องเพิ่มขนาดสูงขึ้นเรื่อยๆ สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ของมอร์ฟินที่ทำให้เกิดการดื้อ และเสียดื้อยังไม่ทราบแน่ชัด มีสมมติฐานอธิบายไว้มากมายเช่น เข้าไปจับกับรีเซปเตอร์ในเซลล์เป้าหมาย และจะไปรบกวนการทำงานของอะดีนีนไซคลาส ทำให้สร้าง cAMP ได้น้อยลง (Ho et al., 1977) ลดระดับ cAMP ที่ถูกกระตุ้นด้วยโดปามีน (Minneman, 1977) และพรอสตาแกลนดิน i (PGE_1) (Collier and Ray, 1974; traber et al., 1975) เมื่อ cAMP มีปริมาณลดลง การหลั่งสารสื่อประสาทของความเจ็บปวดจากเซลล์ประสาทก็ลดลงด้วย จากนั้นจะเกิดกระบวนการชดเชยขึ้นภายในเซลล์เพื่อรักษาสภาพสมดุล โดยจะมีการเพิ่มกิจกรรมของอะดีนีนไซคลาส เพื่อสร้าง cAMP เพิ่มขึ้นจนมีระดับเท่ากับที่เคยมีอยู่ในภาวะที่ยังไม่เคยได้รับมอร์ฟินมาก่อน ดังนั้นหากต้องการให้ได้รับผลเหมือนเดิมจะต้องเพิ่มขนาดของมอร์ฟิน และถ้าหากหยุดเสียมอร์ฟินจะทำให้อะดีนีนไซคลาสซึ่งมีกิจกรรมในการสร้าง cAMP สูงสร้าง cAMP ในปริมาณที่มากกว่าปกติ ทำให้มีการหลั่งสารสื่อประสาทของความเจ็บปวดมากกว่าปกติ ก่อให้เกิดอาการถอนยา (withdrawal syndrome) ดังนั้นผู้เสียมจึงต้องเสียมอยู่ตลอดเวลา (Ho et al., 1973)

เมื่อมีการค้นพบสารโอปิเอทภายในร่างกาย จึงได้มีการศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับโอปิเอทรีเซปเตอร์ ว่ามีการกระจายตัวอยู่บริเวณใดบ้าง โดยใช้ opiate agonist หรือ opiate antagonist ที่ติดฉลากด้วยสารกัมมันตภาพรังสี เช่น ^{14}C หรือ ^3H ทำให้ทราบที่โอปิเอทรีเซปเตอร์ มีอยู่ในสัตว์มีกระดูกสันหลังทุกชนิด (Kuhar et al., 1973) และจะพบที่เยื่อหุ้มเซลล์หรือภายในของเซลล์ของระบบประสาทเท่านั้น (Pert and Snyder, 1973; Pert et al., 1974) การจับของสารพวกโอปิเอทกับโอปิเอทรีเซปเตอร์จะเป็นแบบจำเพาะ (stereospecific binding) โดย levorphanol form หรือ D(-) configuration จะจับได้ดี และมีประสิทธิภาพมากกว่า dextrophan form หรือ L(+) configuration ถึง 4,000 เท่า (Pert and Snyder, 1973) จากการศึกษาพบว่าโอปิเอทรีเซปเตอร์มีการกระจายมากที่สมอง ต่อมใต้สมอง และไส้หลัง หรือแม้แต่ myenteric plexus ที่ ileum ของหนูตะเภา และการกระจายตัวก็มีลักษณะใกล้เคียงกันในสัตว์ที่มีสายวิวัฒนาการใกล้เคียงกัน ในคน และลิงจะพบมากบริเวณ amygdala, thalamus, periaqueductal grey, hypothalamus, cerebrum, spinal cord และต่อมใต้สมอง ส่วนหนูจะพบมากบริเวณ corpus striatum และต่อมใต้สมองส่วนหลัง (Kuhar et al., 1973; Simantor and Snyder, 1977)

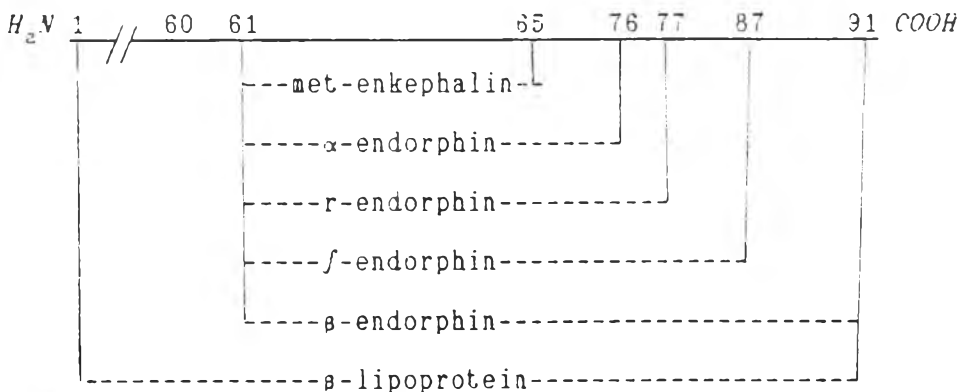


รูปที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างทางเคมีของนาลอกโซน เมเพอไดน มอร์ฟีน และเฮโรอีน

H-Glu-Leu-Thr-Gly-Glu-Arg-Leu-Arg-Glu-Gly-Asp-Gly-Pro-Asn-Ala-

5	10	15
Gly-Ala-Asn-Asp-Gly-Glu-Gly-Pro-Asn-Ala-Leu-Glu-His-Ser-Leu		
20	25	30
Leu-Ala-Asp-Leu-Val-Ala-Ala-Glu-Lys-Lys-Asp-Glu-Gly-Pro-Tyr		
35	40	45
Arg-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Ser-Pro-Pro-Lys-Asp-Lys-Arg		
50	55	60
Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Glu-Thr-Pro-Leu-Val		
65	70	75
Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Glu-Glu-		
80	85	90 91

α-lipoprotein



รูปที่ 2 แสดงลำดับของกรดอะมิโนในโมเลกุลของ B-lipoprotein และส่วนย่อยของโมเลกุลที่มีสูตรของสารพวก endogenous opiate

H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH Leu-enkephalin

H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH met-enkephalin

รูปที่ 3 แสดงสูตรเคมีของ Leu-และ met-enkephalin

มีสมมติฐานเกี่ยวกับการทำงานของสารพวกโอปิเอท ที่สร้างขึ้นในร่างกาย ภายว่ามีส่วนสัมพันธ์กับสารสื่อประสาทบางชนิด คือสมมติฐานการสมดุลระหว่าง เอนเคฟาลิน (enkephalin) และนอร์เอปิเนฟริน (norepinephrine) โดยเสนอว่าการที่สารพวกโอปิเอท ไปออกฤทธิ์ที่รีเซปเตอร์ที่เซลล์ประสาทชนิดเออร์เนอร์จิก ให้นอร์เอปิเนฟรินออกมาจำนวนน้อย ๆ เป็นเวลานาน ๆ นั้นจะทำให้รีเซปเตอร์ปรับสภาพที่ผิดไปจากเดิมเกิดความไวมากขึ้นผิดปกติ ทำให้การตอบสนองของเซลล์ประสาทคือสารพวกโอปิเอทลดลง เกิดอาการถอนยา เมื่อหยุดใช้ยาเสพติด การหลั่งของนอร์เอปิเนฟรินจะกลับสู่สภาพปกติ (หรือมากกว่าปกติ) แต่เมื่อรวมกับความไวของการตอบสนองที่เพิ่มขึ้น จะมีบทบาทของการตอบสนองมากเกินไปจนเกิดอาการถอนยา ในสภาพเช่นนี้ร่างกายอาจต้องการยากลุ่มโอปิเอทบางชนิด เช่น เมธาโดน (methadone) ที่มีผลไปลดการหลั่งนอร์เอปิเนฟริน หรือยาพวกโคลนิดีน (clonidine) ซึ่งออกฤทธิ์กระตุ้นที่ receptor ที่ปลายประสาทเออร์เนอร์จิก และมีผลยับยั้งการหลั่งของนอร์เอปิเนฟรินได้

Herz (1981) ได้อธิบายการเกิดอาการถอนยาไว้ว่า การควบคุมการทำงานของสารพวกโอปิเอทมีลักษณะคล้ายกับสารสื่อประสาทและฮอร์โมน โดยมีกลไกการควบคุมย้อนกลับแบบเนกาตีฟ เมื่อมีการกระตุ้นโอปิเอทรีเซปเตอร์ด้วยสารพวกโอปิเอทเป็นเวลานาน ๆ จะมีผลไปกดการสังเคราะห์และการหลั่งสารพวกโอปิเอทภายในร่างกาย

จากที่กล่าวมาแล้วว่ามีสารพวกโอปิเอทและโอปิเอทรีเซปเตอร์อยู่ที่ไฮโปทาลามัสและต่อมใต้สมอง ดังนั้นจึงเชื่อว่าสารพวกโอปิเอทสามารถมีผลต่อการควบคุมการหลั่งฮอร์โมนสำคัญหลายชนิดของ hypothalamic-pituitary axis ด้วย พวกโอปิเอทสามารถมีผลต่อการควบคุมการหลั่งฮอร์โมนสำคัญหลายชนิดเช่น ผลแบบเฉียบพลัน (acute) ในการกระตุ้นให้มีการหลั่ง ACTH ในหนูแรท (Munson, 1973; Buckingham, 1982; Howlett and Ress, 1986) แต่จะมีผลยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนในคน (Munson, 1973; George et al., 1977; Ho et al., 1977) การได้รับมอร์ฟินแบบเฉียบพลันจะลดการหลั่ง LH จากต่อมใต้สมองของหนูแรท (Cicero et al., 1976; Pang et al., 1977;

Muraki et al., 1977; Howlett and Riss; 1986) และในลิงวอก (Ferin et al., 1982) และมีผลห้ามการหลั่ง FSH ในหนูแรด (Muraki et al., 1977; Ferin et al., 1982) จากผลเหล่านี้ทำให้มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างสารพวกโอปิออยด์กับการตกไข่ โดยเมื่อให้มอร์ฟินแก่หนูแรด ในระยะ proestrous จะยับยั้งการตกไข่ และ LH surge ได้ (Van Vogt and Meites, 1980) ในผู้หญิงที่เสียดัดเมธาโดนหรือเฮโรอีนเป็นเวลานาน ๆ จะไม่มี peak ของ LH และ FSH ไม่ตกไข่ และเกิดความผิดปกติของรอบประจำเดือน เช่นเกิดภาวะขาดประจำเดือน (amenorrhea) หรือประจำเดือนห่างเกินไป (oligomenorrhea) (Santen et al., 1975; Blankstein et al., 1981) นอกจากนี้ยังมีการหลั่งของ PRL เพิ่มขึ้นด้วย (Gold et al., 1979)

สำหรับผลของโอปิออยด์ที่มีต่อ hypothalamic - pituitary - thyroidaxis นั้น Cacicedo และ Franco (1985) และ Jordan et al., (1986) ได้ทำการทดลองเลี้ยงเซลล์ต่อมใต้สมองส่วนหน้า และไฮโปทาลามัสของหนูแรด ในหลอดทดลองพบว่า leu-,met-enkephalin มีผลไปห้ามการหลั่ง TRH จากไฮโปทาลามัส แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงการหลั่ง TSH จากต่อมใต้สมองส่วนหน้า แต่ผลการทดลองที่ได้นี้แย้งกับของ Judd และ Hedge (1983) พบว่าเมื่อให้ β -endorphin ใน pituitary dispersed cells และ pituitary fragments ของหนูแรด สามารถกระตุ้นให้หลั่ง TSH เพิ่มขึ้นได้ เช่นเดียวกับเมื่อ infuse β -endorphine เข้า 3rd ventricle ของหนูแรด (Rauhala et al., 1987)

โดปามีน (DA) นอกจากจะยับยั้งการหลั่ง PRL แล้ว ยังสามารถยับยั้งการหลั่ง TRH ได้อีกด้วย (Ingbar and Braverman, 1986) เนื่องจากสารโอปิออยด์มีผลไปลดการหลั่ง DA จาก median eminence (Gold et al., 1979; Van Loon et al., 1980) ดังนั้นจึงทำให้การหลั่ง TRH เพิ่มขึ้น ซึ่งจะกระตุ้นให้มีการหลั่ง TSH เพิ่มขึ้นตามไปด้วย

จากที่ได้มีผู้ศึกษาผลของมอร์ฟินและโอปิเอตต่อการหลั่งของ TRH, TSH และไทรอยด์ฮอร์โมนนั้นยังให้ข้อสรุปแน่นอนไม่ได้ว่า จะทำให้ฮอร์โมนในกลุ่มนี้มีการเปลี่ยนแปลงไปในทิศทางใด และการศึกษาส่วนใหญ่สนใจเพียงการเปลี่ยนแปลงของระดับ TRH และ TSH เท่านั้นยังไม่ได้มีการติดตามศึกษาการเปลี่ยนแปลงของไทรอยด์ฮอร์โมน พร้อม ๆ ไปด้วย นอกจากนี้ยังพบว่าการศึกษาส่วนใหญ่จะทำในหนู โดยติดตามผลการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนภายหลังจากที่ให้สารโอปิเอตในระยะสั้น (George and Lomax, 1965; Lomax and George, 1966; Lomax et al., 1970; Brani et al., 1977; Muraki et al., 1980; Judd and Hedge; 1982) และในคนขณะเสพติดเท่านั้น (Ho et al., 1976) จึงไม่สามารถให้ข้อมูลพื้นฐานที่ต่อเนื่องได้ตามประสงค์ ในการศึกษาครั้งนี้มุ่งที่จะติดตามการเปลี่ยนแปลงระดับของ TSH และไทรอยด์ฮอร์โมนเป็นหลัก และใช้ลิงหางยาวเพศเมียที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์เป็น non-human primate model ลิงชนิดนี้เป็นลิงโลกเก่ามีระยะรอบประจำเดือน รูปแบบการหลั่งฮอร์โมนเพศในระหว่างรอบเดือนคล้ายกับที่พบในสตรี เอฟส์ และลิงโลกเก่าชนิดอื่น ๆ และสามารถสืบพันธุ์ได้ตลอดปี (Varavudhi and Yodyingyuad, 1980; Varavudhi et al., 1982) และยังพบว่าระดับของไทรอยด์ฮอร์โมนในลิงหางยาวใกล้เคียงกับของมนุษย์ (Peiffer et al., 1981; Smallridge et al., 1981; Varavudhi et al., 1989) ดังนั้นจึงเหมาะสมที่จะนำเอาลิงหางยาวมาทำการศึกษาลงผลระยะยาวของมอร์ฟินที่มีต่อ thyroid function ซึ่งจะสามารถควบคุม และติดตามศึกษาการเปลี่ยนแปลงอย่างละเอียด ซึ่งเป็นที่คาดหวังว่าข้อมูลพื้นฐานที่ได้จะเป็นประโยชน์ในการประยุกต์ทางการแพทย์ เพื่อการควบคุมและการดูแลรักษาผู้ที่ติดยาเสพติดเรื้อรัง อันเป็นปัญหาสำคัญของสังคมทั้งในประเทศ และโลกในยุคปัจจุบัน โดยจะติดตามศึกษาระยะยาว ตั้งแต่ระหว่างรอบประจำเดือนปกติ ระหว่างให้ยา และภายหลังจากหยุดให้ยาในสัตว์ตัวเดียวกันโดยตลอด นอกจากจะสนใจในผลที่เกิดขึ้นแล้ว การศึกษายังมุ่งเน้นที่จะตรวจหาการเปลี่ยนแปลงของ thyroid function ในช่วงต่าง ๆ ของรอบประจำเดือนปกติก่อนที่จะให้ยาด้อย เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานที่จะช่วยให้เข้าใจกลไกการทำงานของไทรอยด์ฮอร์โมน ในระหว่างรอบประจำเดือนปกติ ที่ยาวนานไม่เท่ากัน ซึ่งมักปรากฏพบอยู่เสมอ ๆ ในธรรมชาติทั้งในคน และในลิง

จากลักษณะที่สารพวกโอปิเอท สามารถไปจับกับรีเซปเตอร์ที่มีอยู่ในร่างกายได้ ทำให้มีข้อคิดว่าจะต้องมีสารพวกโอปิเอทอยู่ภายในร่างกายอยู่ก่อนแล้ว จึงได้มีการศึกษาค้นคว้าหาสารกลุ่มนี้ และศึกษาเกี่ยวกับรีเซปเตอร์ของโอปิเอทกันมาก ในปี 1975 John Hughes ได้สกัดสารจากสมองหมูเป็นเปปไทด์ 2 ชนิด คือ met-enkephalin และ leu-enkephalin ซึ่งมีสูตรโครงสร้างต่างกัน เพียงปลาย carboxy group enkephalin สามารถจับกับโอปิเอทรีเซปเตอร์ และออกฤทธิ์ได้เหมือนมอร์ฟีน ต่อมาจึงพบว่า met-enkephalin มีสูตรโครงสร้างคล้ายกับส่วนหนึ่งของโมเลกุล B-lipoprotein (B-LPH) และอีกไม่นานต่อมาก็ได้มีการค้นพบสารที่มีคุณลักษณะเหมือนมอร์ฟีนอยู่ในร่างกาย (endogenous opiates) อีกมากมายอีก endorphin ซึ่งก็เป็นส่วนหนึ่งของ B-LPH จากต่อมใต้สมองส่วนหน้า โดยไม่พบโมเลกุลของ endorphin อิสระกันเลย จึงเชื่อว่า B-LPH เป็นสารต้นตอสำหรับ endogenous opiate และพบว่า B-LPH ถูกสังเคราะห์และปล่อยออกมาพร้อมกับ adrenocorticotrophic hormone (ACTH) (Loh and Loriaux, 1982) จึงน่าจะเป็นไปได้ว่าทั้ง B-LPH และ ACTH นั้นถูกสังเคราะห์ขึ้นมาด้วยกัน โดยเป็นส่วนหนึ่งของโปรฮอร์โมนที่เรียกว่า ACTH-endorphin precursor หรือ pro-opiocortin หรือ pro-opiomelanocortin (Bloom, 1981; Loh and Loriaux, 1982) ซึ่งเป็นไกลโคโปรตีนที่มีน้ำหนักโมเลกุล 31,000 ดัลตัน ที่สร้างขึ้นมาจาก arcuate nucleus ของไฮโปทาลามัส และต่อมใต้สมองส่วนหน้า

จากไดอะแกรมแสดงสูตรโครงสร้างของ B-LPH ในรูปที่ 2 จะเห็นว่า leu-enkephalin มีลำดับการเรียงตัวของกรดอะมิโนที่ไม่พบในส่วนใดส่วนหนึ่งของโมเลกุลนี้ แสดงว่า pro-opiocortin ไม่ใช่สารเริ่มต้นตัวเดียวของโอปิเอทในสมอง ในปี ค.ศ. 1981 มีผู้พบเปปไทด์พวกโอปิเอทที่มีความแรงมากตัวหนึ่งจากต่อมใต้สมองคือ dynorphin และในเวลาใกล้เคียงกันก็ได้มีการค้นพบเปปไทด์พวกโอปิเอทอีก 2 ตัว จากต่อมใต้สมองซึ่งมีคุณสมบัติคล้าย dynorphin คือ α และ β neoendorphin สารทั้ง 2 ตัวนี้มีลำดับกรดอะมิโนที่เหมือนกับ leu-enkephalin เช่นเดียวกับ dynorphin และยอมรับกันว่า dynorphin และ neoendorphin เป็นสารเริ่มต้นของ leu-enkephalin

(Kerber and Reese, 1969; Saldarini et al., 1972; Stabenfeldt and Hendrickx, 1973; Shaikh et al., 1978; Dukelow et al., 1979)

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

1. ศึกษาระดับฮอร์โมนไทโรโทรฟิน และฮอร์โมนจากต่อมไทรอยด์ของลิงหางยาวเพศเมียในระยะสำคัญ ๆ ของรอบประจำเดือนปกติ
2. ศึกษาการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนไทโรโทรฟิน ไทรอกซีน และไทรไอโอดไทโรนีน ตลอดจนอาการผิดปกติ ที่เกี่ยวข้องกับระบบสืบพันธุ์ที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างให้ยา