

## วิจารณ์ผลการทดลอง

## ภาวะ Climacteric และ menopause ของลิงหางยาว

ผลของการตรวจระดับฮอร์โมน  $E_2$  และ P ในซีรัมของลิงสูงอายุ ตลอดช่วงก่อนให้มอร์ฟิน เปรียบเทียบกับลิงที่ตัดรังไข่มาก่อน (ในตารางที่ 4.1 และกราฟที่ 4.1 ก-ข) บ่งชี้ให้เห็นเป็นครั้งแรกว่าลิงชนิดนี้ก็มีภาวะ menopause เช่นเดียวกับในคน ภาวะเช่นนี้พบได้ในลิงอายุ 22 ปี ทั้ง 3 ตัวที่ศึกษา (หมายเลข 3, 9 และ 11) มีระดับ P และ  $E_2$  ในซีรัมต่ำตลอดเวลา โดยมีค่า P สูงสุดเพียง 4.5 ng/ml ในลิงหมายเลข 3 และมีค่า  $E_2$  สูงสุดเพียง 18.0 pg/ml ในลิงหมายเลข 11 ซึ่งอยู่ในพิสัยใกล้เคียงกับกลุ่มลิงควบคุมที่ตัดรังไข่ ซึ่งมีระดับ P สูงสุด 0.8 ng/ml และระดับ  $E_2$  สูงสุด 26 pg/ml ในลิงหมายเลข 6

ในกลุ่มลิงอายุ 20 ปี 5 ตัว พบมีรูปแบบการหลังฮอร์โมนหลากหลายเบอร์ 66 ยังคงมีรอบประจำเดือนปกติ วัดระดับของทั้ง P และ  $E_2$  ได้สูงสุดถึง 7.41 ng/ml และ 50 pg/ml ตามลำดับ และเป็นลิงเพียงตัวเดียวในกลุ่มนี้ ลิงตัวอื่นจะไม่พบมีเลือดประจำเดือนเลยตลอดการศึกษา ค่า P และ  $E_2$  ในซีรัมของลิงเหล่านี้อยู่ในระดับต่ำใกล้เคียงกับที่พบในลิงควบคุมที่ตัดรังไข่ และลิงที่อยู่ในภาวะ menopause ตัวอื่น ๆ ในกลุ่ม 22 ปี ยกเว้นลิงหมายเลข 67 ที่ ในบางครั้งวัดระดับ  $E_2$  ในซีรัม ได้สูงมากกว่าลิงที่มี menopause ตัวอื่น ๆ แต่จะลดต่ำลงจนวัดไม่ได้ในเวลาต่อมา ทั้ง ๆ ที่ไม่สามารถ detect ระดับ P ในซีรัมได้ตลอดการศึกษานับเป็นลิงเพียงตัวเดียวที่พบลักษณะเช่นนี้ จากประวัติของลิงตัวนี้พบลูกที่คลอดตัวสุดท้ายเป็น congenital hypothyroidism โดยในขณะตั้งครรภ์ คอร์ปัส ลูเตียม (CL) หลัง P ออกมาได้น้อยกว่าลิงตั้งครรภ์ตัวอื่น ๆ มาก (ประมาณ 900-2,000 pg/ml) แต่ระดับจะเพิ่มสูงขึ้นหลังจากเกิดสายรก (2,000-3,000 pg/ml) (Varavudhi et al., 1982) นับเป็นลิงตัวเดียวในการศึกษาครั้งนี้ที่พบขาดประจำเดือนนับเป็นลิงตัวเดียวในการศึกษาครั้งนี้ที่พบขาดประจำเดือนมานานหลายปี และไม่พบมีหลักฐานว่าหลัง  $E_2$  และ P ออกมาสูงเป็นเวลานานในช่วงก่อนให้มอร์ฟิน เป็นไปได้ว่าภายในรังไข่ของลิงสูงอายุบางตัวมี atretic vesicular follicles ตกค้างอยู่เป็นจำนวนมาก (เบ็ญจา แสงวรา, 2516) และไม่สามารถหลังฮอร์โมนที่ตกค้างอยู่ภายในออกมาได้ จนกระทั่งได้รับมอร์ฟินต่อเนื่องเป็นเวลานาน อาจเป็นไปได้ว่ามอร์ฟินมีผลต่อ permeability ของเนื้อเยื่อรังไข่ให้มี local

release ของสารพวก histamine ทำให้ปล่อย sex steroids (ส่วนใหญ่เป็น  $E_2$ ) ที่ตกค้างออกมาได้อย่างต่อเนื่อง (Kitahata and Collins, 1982. และ Gilman et al., 1985)

ในกลุ่มลิงอายุ 19 ปี 2 ตัว พบว่า หมายเลข 51 ยังมีรอบประจำเดือนเป็นปกติ มีระดับฮอร์โมน P และ  $E_2$  ในซีรัมอยู่ในพิสัยของลิงปกติที่ยังสามารถตกไข่ และมีศักยภาพที่จะมีลูกได้ แต่ลิงหมายเลข 72 เริ่มแสดงการผิดปกติให้เห็น โดยมีระดับ P สูงอย่างต่อเนื่องตลอดเวลาการศึกษา นอกจากนี้ยังมี irregular bleeding ด้วย น่าจะเป็นเครื่องชี้บ่งว่าลิงหมายเลข 72 นี้เริ่มเข้าสู่ภาวะ climacteric แล้ว ในสภาพเช่นนี้น่าจะพ้นวัยเจริญพันธุ์ไปแล้ว แต่อาจใช้เวลาอีกระยะหนึ่งก่อนที่จะเข้าสู่สภาพ menopause ที่แท้จริง

ลิงหมายเลข 70 เป็นลิงที่มีอายุน้อยที่สุดในการศึกษาครั้งนี้ ทั้ง ๆ ที่มีอายุเพียง 15 ปี แต่ก็มีอาการ climacteric ปรากฏให้เห็นชัดเจน เพราะพบมีการหลั่ง P ในระดับสูงตลอดเวลาที่ศึกษาทำให้เกิดภาวะขาดประจำเดือน เนื่องจากไม่ลดระดับการสร้างฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน

โดยสรุปจะเห็นได้ว่าลิงหางยาววัย 15 ปีขึ้นไป มักจะ infertile เพราะเริ่มมีอาการ climacteric ปรากฏอาการผิดปกติของการสร้าง P และ  $E_2$  จะสมบูรณ์เมื่อลิงอายุเกิน 20 ปี ลักษณะเช่นนี้สอดคล้องกับรายงานของ Norzaki (1993) ที่ศึกษาใน Japanese macaque ซึ่งเป็นลิงที่สืบพันธุ์เป็นฤดูปีละ 2 ครั้ง อย่างไรก็ตามสิ่งที่เล็งในห้วงปฏิบัติการน่าจะมีอายุที่สืบพันธุ์ได้ยาวนานกว่าลิงในธรรมชาติที่มีการแก่งแย่งซึ่งกันและกันสูง (Varavudhi et al., 1989 and Varavudhi et al., 1992)

#### ผลของมอร์ฟินต่อการหลั่ง P, $E_2$ และ PRL

ค่าฮอร์โมนที่วัดระหว่างให้มอร์ฟินเป็นค่าที่ได้จากตัวอย่างเลือดที่นำมาวิเคราะห์ในช่วง 20-24 ชั่วโมง ภายหลังจากให้มอร์ฟิน จึงไม่เห็นผลของมอร์ฟินที่มีต่อระดับฮอร์โมน เพราะผลของมอร์ฟินที่มีต่อระดับ PRL จะเกิดภายใน 15 นาที - 2 ชั่วโมง (Settheetham, 1992; Malaivijitnond, 1994)

#### มอร์ฟิน ไฮโดรคลอไรด์ และการหลั่งฮอร์โมน $E_2$ , P และ PRL

อัตราการขจัดมอร์ฟินออกจากร่างกาย (turnover rate) ของลิงเกิดขึ้นในเวลาที่เราเร็วมาก (Settheetham, 1992; Malaivijitnond, 1994) การให้มอร์ฟินเพียงวันละครั้ง จึงทำให้โมเลกุลส่วนใหญ่ของมอร์ฟินถูกขจัดออกจากร่างกายไปแล้ว ระดับของฮอร์โมน

ที่ตอบสนองจึงอาจเห็นได้ไม่ชัดเจนเท่าเทียมกับในช่วงเวลาอันสั้นภายหลังฉีดมอร์ฟิน เช่น PRL จะตอบสนองได้เด่นชัดเพียงในช่วง 15 นาที - 2 ชั่วโมง (Malaivijitnond, 1994) ส่วน sex steroids อาจเห็นผลได้นานถึง 5-6 ชั่วโมง (Malaivijitnond, 1994) เนื่องจากวัตถุประสงค์ดั้งเดิมของการศึกษาครั้งนี้ต้องการติดตามคุณภาพในทุก ๆ 20-24 ชั่วโมง หลังให้มอร์ฟิน เพื่อที่จะดูว่าการตกค้างของมอร์ฟินที่ให้แต่ละวันมีผลกระทบต่อการทำงานของฮอร์โมนเหล่านี้ในช่วงเวลาต่าง ๆ ที่ศึกษาเพียงไร ผลของการวัดระดับฮอร์โมนที่ได้จึงมีค่าต่ำกว่าที่ติดตามตรวจวัดใน ช่วง 30 นาที - 5 ชั่วโมงมาก แต่ก็ช่วยให้สามารถนำผลของการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาที่สำคัญมาเปรียบเทียบกับระดับฮอร์โมน ภายหลังจากที่ฉีดมอร์ฟิน 20-24 ชั่วโมงมาแล้วได้ดี

ถึงแม้ระดับ PRL ในซีรัมจะลดต่ำลงแล้ว แต่ภาวะที่มีน้ำนมไหลในลิงที่ฉีดมอร์ฟิน 2.0 มก./กก./วัน บ่งชี้ให้เห็นว่าการตอบสนองต่อมอร์ฟินให้หลัง PRL เพียงในช่วง 1-2 ชั่วโมง ทุก ๆ วันก็เพียงพอที่จะทำให้กระตุ้นการเกิดอาการน้ำนมไหลได้ และคงสภาพอยู่เช่นนั้นตราบที่ยังให้มอร์ฟินอย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้ ระดับของ  $E_2$  และ P ที่เปลี่ยนแปลงก็ยังสามารถตรวจพบได้แม้จะนำตัวอย่างเลือดมาวิเคราะห์นาน 20-24 ชั่วโมงหลังให้มอร์ฟินก็ตาม โดยทั่วไปมอร์ฟินจะมีผลไปลดระดับของ sex steroids ทั้ง P และ  $E_2$

ในการศึกษาครั้งนี้สัตว์ทดลองที่ยังมีรอบประจำเดือนปกติก่อนให้มอร์ฟิน เมื่อหยุดให้มอร์ฟินกลับมามี peak ของฮอร์โมนเพศทั้งเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนได้ (ลิงเบอร์ 51, 66) และกลับมามี menstrual bleeding ได้เหมือนเดิม แสดงว่ารังไข่ยังคงทำหน้าที่ได้สร้างฮอร์โมนเพศทั้งสองสูงเพียงพอที่จะเกิดรอบประจำเดือนได้ ที่น่าสนใจคือ ลิงหมายเลข 70 ที่พบว่า ระหว่างให้มอร์ฟินจะยังคงมีระดับ P เพิ่มอย่างต่อเนื่องแต่ระดับ  $E_2$  ลดลงเพียงเล็กน้อย ส่งผลให้เกิดภาวะน้ำนมไหลในช่วงระยะเวลาที่สั้นมาก ลิงนี้ไม่พบมีประจำเดือนตลอดการศึกษา เพราะมีระดับโปรเจสเตอโรนสูงตลอดเวลาทำให้เอนโดเมเทรียมไม่สลายตัว แสดงว่าลิงนี้ยังอยู่ในภาวะ climacteric ที่ยังคงมีเนื้อเยื่อที่สร้าง P ตกค้างอยู่ (luteinized ovary)

ในลิงที่ฉีดรังไข่ หมายเลข 31 ระดับฮอร์โมนเพศทั้งสองต่ำตลอดการทดลอง มีแนวโน้มที่ระดับ P สูงเล็กน้อยหลังหยุดให้มอร์ฟิน และมีระดับ PRL สูงหลังให้มอร์ฟิน 24 ชั่วโมงเพียง 1 ครั้ง วันที่ 10 อาจเนื่องจากความเครียดขณะเก็บตัวอย่างในช่วงต้น ๆ เพราะเมื่อปรับตัวได้ ระดับ PRL จะต่ำตลอดการศึกษา ผลการทดลองของลิงหมายเลข 31 มีลักษณะคล้ายกับลิงหมายเลข 27 ซึ่งจากประวัติตรวจไม่พบ menstrual bleeding มานานกว่า 1 1/2 ปี ดังนั้นลิงหมายเลข 27 น่าจะอยู่ในภาวะ menopause ที่สมบูรณ์ Monroe



(1972) รายงานทางคลินิกในหญิงที่ตัดรังไข่จะมีระดับโกลนาโคโทรปินลดลงช่วงแรกและเพิ่มขึ้น เหมือนกับ menopause ในเวลาต่อมา Urban (1992) อธิบายหญิงวัยหมดประจำเดือนว่า เกิดขึ้นในหญิงทุกคน รังไข่จะเสื่อมสภาพสร้างฮีสโตรเจนได้น้อยลง ส่งผลให้ระดับโกลนาโคโทรปินเพิ่มมากขึ้นเพราะไม่มีกลไกการควบคุมย้อนกลับ จากรังไข่ไปยังยังการหลั่งของโกลนาโคโทรปิน

#### โบรโมคริปตินและการห้ามอาหารน้ำนมไหล

กลุ่มสัตว์ทดลองที่ให้กินโบรโมคริปติน ระหว่างให้มอร์ฟินมีเพียง 2 ใน 11 ตัว (สิงหมายเลข 51 และ 66) ที่พบมีการเพิ่มสูงของระดับ  $E_2$  และ P หลังหยุดให้โบรโมคริปติน และกลับมาเป็นประจำเดือนภายหลังหยุดให้มอร์ฟิน ทั้งสองเป็นสิ่งที่ยังสามารถสืบพันธุ์ได้ สำหรับสิงหมายเลข 86 นั้นโบรโมคริปตินมีผลห้ามการสร้างน้ำนมได้ในช่วง 14 วันก่อนหยุดให้โบรโมคริปติน ซึ่งผลนี้อาจเกี่ยวข้องกับการได้รับโบรโมคริปติน ซึ่งกระทำที่รีเซปเตอร์ของคอร์ปะมิน ที่ต่อมใต้สมองส่วนหน้า และแสดงฤทธิ์เหมือนคอร์ปะมิน ในทางคลินิกการรักษาหญิงไม่มีประจำเดือน มีผลกระตุ้นให้หลังฮอร์โมนโกลนาโคโทรปิน (Mehta and Tolis, 1979)

ผลการทดลองกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟิน และโบรโมคริปตินในลิงส่วนใหญ่ยังคงมีอาการน้ำนมไหลได้ต่อไปจนตลอดการทดลอง และภายหลังหยุดให้ยา อาจเป็นไปได้ว่าเกิดภาวะ rebound lactation ซึ่งอาจผ่านทาง TRF หรือ pathways อื่น ๆ ที่ไม่ใช่คอร์ปะมิน ทำให้ยังมีน้ำนมไหลอย่างต่อเนื่อง (Gregerson, K.A. Golesorkhi, N. and Chuknyiska, R. 1994; Gregerson, K.A., Chuknyiska, R., and Golesorkhi, N. 1994)

#### ลิงสูงอายุและสมดุลของคาร์โบไฮเดรต

การปรับตัวของระดับน้ำตาลในเลือดของลิงทดลองทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ทั้งก่อนขณะได้รับมอร์ฟินและหลังหยุดให้มอร์ฟิน ซึ่งแตกต่างกับรายงานของ Davis และ wood (1985) and Kemnitz (1990) ในลิงวอกมีอายุมากกว่า 30 ปี และ 20 ปี พบว่าลิงสูงอายุมีโอกาสที่จะเกิดโรคเบาหวานมากกว่าลิงอายุน้อย เนื่องจากเมื่ออายุมากขึ้นความสมดุลของคาร์โบไฮเดรตไม่ได้ เกิดสูญเสียสภาพ glucose tolerance มีผู้ทดลองหาความสัมพันธ์ระหว่างการติดมอร์ฟินกับโรคเบาหวาน พบว่าหนูถีบจักรและหนูขาวที่เป็นโรคเบาหวาน แสดงอาการติดมอร์ฟินน้อยกว่าสัตว์ปกติ แม้ว่าในสมองจะมีปริมาณรีเซปเตอร์ของมอร์ฟินสูงขึ้นก็ตาม และเมื่อหยุดให้มอร์ฟินก็มีอาการ "อดยา" เพียงเล็กน้อยเท่านั้น (Mohs et al., 1990) อย่างไรก็ตามลิงหางยาวสูงอายุ 15-22 ปี ที่ศึกษาไม่พบมีอาการผิดปกติของการควบคุมสมดุลของคาร์โบไฮเดรตแต่อย่างไร

## สรุป

1. ความสามารถของมอร์ฟีนที่ไปกระตุ้นให้หลัง PRL ออกมาในช่วงระยะเวลาอันสั้น แต่ในวันเพียงพอที่จะทำให้สิ่งมีชีวิตมีศักยภาพที่จะเกิดภาวะน้ำหนักไหลขึ้นเองได้
2. ปัจจัยเสริมที่ช่วยทำให้เกิดอาการน้ำหนักไหลในลิงที่ได้รับมอร์ฟีน คือ ประจำเดือน
3. ปัจจัยสำคัญที่ไปห้ามอาการน้ำหนักไหลในลิงที่ได้รับมอร์ฟีน คือ การมีรอบประจำเดือน และมีระดับ  $E_2$  สูง
4. ระดับ P ที่สูงโดยลำพังไม่สามารถห้ามอาการน้ำหนักไหลได้
5. โบรโมคริปตินไม่สามารถห้ามการสร้างน้ำหนักและหยุดอาการน้ำหนักไหลได้ในลิงที่ได้รับมอร์ฟีนอย่างต่อเนื่อง