

## บทสืบสวนเอกสาร

การควบคุมการสังเคราะห์และการหลั่งของฮอร์โมนโปรแลกติน

โปรแลกตินเป็นฮอร์โมนที่สังเคราะห์จากเซลล์แลกโตโทรปจากต่อมใต้สมองส่วนหน้าซึ่งเป็นกลุ่มเซลล์แอสิดอฟิล (acidophils) เช่นเดียวกับเซลล์ที่สร้าง GH และมีประชากรของเซลล์ประมาณ 15 เปอร์เซ็นต์ (Potemkin, 1986; Dukelow and Erwin, 1986) การหลั่งของ PRL จะถูกควบคุมโดย PIF ไม่ให้หลั่งออกมาในปริมาณที่มากกว่าปกติอยู่ตลอดเวลา PIF ที่มีความสำคัญมากที่สุดคือโดปามีนที่สร้างมาจาก TIDA neurons บริเวณ arcuate nucleus และมีปลายแอกซอนติดต่อกับ portal vessels ที่ ME (del Pozo and Brownell, 1979; William, 1981) มีผลไปห้ามไม่ให้แลกโตโทรปหลั่ง PRL ออกสู่เลือดในเรท (Sharr and Cleman, 1974; Gibbe and Neill, 1978; Plotsky et al., 1978) ลิงวอก (Diefenbach et al., 1976; Vaughn et al., 1980; Norman et al., 1980; Neill et al., 1981) และคน (Woolf et al., 1974; Macleod and Lehmayr, 1974; Fuxe et al., 1978; Nillius, 1978; Gryer, 1979)

นิวโรเปปไทด์อื่น ๆ ที่พบบริเวณ ME และมีผลห้ามการหลั่ง PRL จากแลกโตโทรป ได้แก่ gamma aminobutyric acid (GABA) (Schally et al., 1977; Clement et al., 1980) แต่ผลที่ห้ามต้องใช้ GABA ปริมาณสูงมากกว่าที่ปรากฏพบในธรรมชาติจึงไม่มีความสำคัญทางสรีรวิทยาตั้งเช่นโดปามีน และนิวโรเปปไทด์ตัวอื่น คือ GnRH associated peptide (GAP) ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น PIF สามารถห้ามการหลั่ง PRL ได้เช่นกัน เนื่องจากเปปไทด์นี้จะหลั่งออกมาในช่วงที่มีการหลั่ง GnRH อาจมีบทบาทสำคัญในการไปลดการหลั่ง PRL ตอนช่วงวิกฤติของการกระตุ้นการเกิด peak ของ LH และ FSH (Yu et al., 1988; Johnson and Everett, 1988)

นอกจาก PIF แล้วยังมีนิวโรเปปไทด์ที่มีคุณสมบัติเป็น prolactin releasing factors (PRFs) ทำหน้าที่กระตุ้นการหลั่ง PRL ด้วย PRF ที่สำคัญตัวแรกเป็นไตรเปปไทด์ชนิดเดียวกับ TRH ซึ่งมีความสามารถกระตุ้นการหลั่ง PRL ได้อย่างเฉียบพลัน (Bowers

et al., 1971; Tashjian et al., 1971; Jacobs et al., 1971; 1973; Stevens et al., 1977; Spies et al., 1980) และมีรายงานว่า tissue hormone ซึ่งมีลักษณะเป็น small peptide อื่น ๆ เช่น vasoactive intestinal peptide (VIP) ที่สร้างได้ทั้งจากทางเดินอาหาร ไฮโปธาลามัส (Gorbman et al., 1983) และต่อมใต้สมอง (Lam, 1989; Neik, 1991) สามารถกระตุ้นการหลั่งของ PRL อย่างแรงได้ (Weiner and Bethea, 1981; Abe et al., 1985) โดยอาจมีส่วนไปเพิ่ม metabolic turnover ของ DA ที่ ME (Kato et al., 1978) และ/หรืออาจทำหน้าที่เป็น paracrine และ autocrine factors ภายในต่อมใต้สมอง (Lam, 1989)

พบว่าฮอร์โมนอิสโตรเจนเป็นฮอร์โมนสำคัญที่มีผลกระตุ้นการสร้าง PRL จากเซลล์แลกโตโทรป (Meites, 1973; Farquhar et al., 1978) โดยมีผลไปลดความไวของเซลล์แลกโตโทรปที่มีต่อ DA (Gudelsky et al., 1981; Labric et al., 1980) จึงทำให้มีการสร้าง PRL เพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้อิสโตรเจนยังมีผลไปกระตุ้นเซลล์แลกโตโทรปให้สร้างรีเซปเตอร์ของ TRH เพิ่มขึ้น (Quadri et al., 1977; Spies et al., 1980)

สารกลุ่มโอปิเอต (opiates) ทั้งพวกอัลคาลอยด์ (exogenous opiates) และ เปปไทด์ (endogenous opiates) จะมีผลกระตุ้นทั้งการสร้างและการหลั่ง PRL ผลเฉียบพลันของมอร์ฟีนจะทำให้ PRL ในเลือดมีระดับสูงขึ้นภายใน 2-3 นาทีในคน (Tolis et al., 1979) ลิงเสน (Gold et al., 1979) และแรท (Pfeiffer et al., 1987) กลไกสำคัญในการกระตุ้นอาจมีผลโดยตรงต่อเซลล์แลกโตโทรป (Settheetham, 1992) และมีผลไปห้ามกิจกรรมของ TIDA neurons ไม่ให้หลั่ง DA (Van Vugt et al., 1979; Haskin et al., 1981; Grossman, 1987)

ในภาวะปกติ PRL จะมีการหลั่งแบบ nyctohemeral rhythm โดยจะมีระดับเพิ่มสูงในเวลากลางคืน และมีระดับต่ำในเวลากลางวัน (Nokin et al., 1972; Ehara et al., 1973) ในคนการเพิ่มสูงขึ้นของ PRL ในเวลากลางคืนจะสัมพันธ์กับการนอนหลับ (Sassin et al., 1973; Parker et al., 1973; 1974) การหลั่งนี้จะเปลี่ยนแปลงไปเมื่อเวลาในการนอนเปลี่ยน และการหลับในเวลากลางวันก็จะทำให้ PRL มีระดับสูงขึ้นได้ โดยเป็นอิสระต่อความแตกต่างทางเพศและระยะของรอบประจำเดือน (Parker et al., 1973; 1974;

Martin and Bazy, 1980) nyctohemeral rhythm อาจพบได้ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมกลุ่มอื่นด้วย เช่น แรท (Dunn et al., 1972) ลิงวอก (Quadri and Spies, 1976; Norman and Spies, 1981; Qubbe et al., 1982) และลิงหางยาว (Siripim, 1982) กลไกที่ก่อให้เกิด nyctohemeral rhythm ในคนนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด ส่วนในแรทปัจจัยที่คาดว่าจะมีผลต่อ nyctohemeral rhythm คือ Light และ Dark Cycle ของแต่ละวัน โดยจะมีผลผ่านฮอร์โมนเมลาโตนินจากต่อมไพเนียล การตัดต่อมไพเนียลจะไม่พบระดับ PRL เพิ่มขึ้นในเวลากลางวัน (Relkin et al., 1972; Ronnekleiv et al., 1973) ในลิงวอกที่โตเต็มวัยพบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับ PRL ในเวลากลางวันขึ้นอยู่กับอิทธิพลภายนอก medial basal hypothalamus เพราะเมื่อแยกสมองส่วนนี้ออกจากส่วนอื่นจะทำให้ rhythm นี้หายไป (Spies et al., 1979)

#### รูปแบบของการหลั่งฮอร์โมนโปรแลคติน

เซลล์แลกโตโทรปมีความสามารถในการสร้าง PRL ได้ตั้งแต่ยังเป็นฟetus ที่มีอายุประมาณ 80 วัน (Siler-Khodr et al., 1974; Aubert et al., 1977) และจะสร้างเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วที่เทียบเท่ากับระดับที่พบในซีรัมแม่เมื่อฟetus มีอายุประมาณ 180 วัน และมีระดับสูงที่สุดเมื่อคลอดต่อจากนั้นจะลดระดับลงอย่างรวดเร็วภายใน 1 สัปดาห์ (Guyda and Friesen, 1973; Martin et al., 1980) ในผู้ชาย PRL จะคงอยู่ในระดับที่เทียบเท่ากับในวัยเด็ก (Aubert et al., 1974; 1977; del Pozo et al., 1977) แต่ในผู้หญิงเมื่อเข้าสู่วัยรุ่นระดับ PRL จะเพิ่มสูงขึ้นภายหลังมีประจำเดือนครั้งแรก (menarche) เนื่องจากได้รับอิทธิพลจากฮิสโตเจน (Jacobs et al., 1972; Ehara et al., 1973; Aubert et al., 1977)

ขณะตั้งครรภ์จะมีระดับ PRL สูงมากที่สุดตอนใกล้ครบกำหนดคลอด ทั้งในคน (Talas et al., 1973; Riggs and Yen, 1977) ลิงวอก (Plant et al., 1980; Richardson et al., 1985) และลิงหางยาว (Varavudhi et al., 1982; Suwanprasert, 1991) ภายหลังคลอดมารดาที่ไม่เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมจะมีระดับ PRL ลดลงสู่ระดับปกติภายใน 2-3 สัปดาห์ (Aragona and Friesen, 1979; Martin et al., 1980)



ส่วนมารดาที่เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมจะมีระดับของ PRL อยู่ในระดับสูงกว่าผู้ที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ แต่ต่ำกว่าตอนใกล้คลอด และจะแปรผันตามช่วงเวลาที่ให้นมลูก (Delvoye et al., 1977; Aragone and Friesen, 1979; Williams, 1980; Neville and Neifert, 1983)

### ผลการควบคุมและการหลั่งฮอร์โมนโปรแลคติน

การควบคุมจะเกิดนิวโรเอนโดคราซีเฟล็กซ์ไปกระตุ้นให้หลั่ง PRL (Reyes et al., 1972; Tyson et al., 1972; Tyson and Friesen, 1973; Brun del Re et al., 1973) โดยไปห้ามการหลั่ง DA จาก TIDA neurons ที่ ME (Midgley and Jaffe, 1973; Chiochio et al., 1979; Frawley et al., 1983) ในสัปดาห์แรกหลังคลอดหญิงแม่ลูกอ่อนจะมีระดับของ PRL ประมาณ 50-200 ng/ml เมื่อลูกควบคุมระดับของ PRL จะเพิ่มขึ้นประมาณ 5-10 เท่า ภายใน 30 นาที (Noel et al., 1972; Frantz et al., 1972) ในสัปดาห์ที่ 2 ถึงเดือนที่ 3 ระดับของ PRL จะลดลงแต่การควบคุมจะทำให้ระดับของ PRL เพิ่มขึ้น 10-20 เท่า (Hwang et al., 1971; Tyson et al., 1972) แต่หลังจาก 3 เดือนไปแล้วระดับของ PRL จะลดลงใกล้เคียงกับระดับปกติที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ แม้ทารกจะยังคงนมอยู่ก็จะไม่ทำให้ระดับของ PRL เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ (Noel et al., 1974; DeGroot, 1979; Williams, 1981)

ในลิวอกกระดับ PRL จะลดลงอย่างรวดเร็วภายหลังคลอด และจะอยู่ในระดับปกติภายใน 48 ชั่วโมงในแม่เลี้ยงที่แยกลูกออกทันที ในลิงที่มีลูกควบคุมนาน 180 วันระดับของ PRL ก็ยังคงสูงกว่า 50 นาโนกรัม/มิลลิกรัม (Plant et al., 1980; Richardson et al., 1985) จากการศึกษาลิงวอกแม่ลูกอ่อนที่เลี้ยงลูกนาน 3 เดือนและแยกลูกนาน 9.5 ชั่วโมงก่อนที่จะกลับมาให้ลูกควบคุมใหม่ จะมีระดับ PRL ในเลือดเพิ่มขึ้นได้ประมาณ 4-5 เท่า (Frawley et al., 1983) สอดคล้องกับการศึกษาในแรด (Amenomori et al., 1970; Voogt and Meites, 1973) และกระต่าย (McNeilly and Friesen, 1978) โดยผลของการควบคุมจะทำให้ PRL มีระดับเพิ่มขึ้น 8-10 เท่า และแรดแม่ลูกอ่อนตั้งครรภ์ที่มี delayed implantation หากแยกลูกออกจากแม่นานเกินกว่า 6 ชั่วโมง จะทำให้บลาสโตซิสในครรภ์สามารถฝังตัวได้ภายใน 24-48 ชั่วโมง (Zeilmaker, 1964)

พบว่าความแรงและช่วงเวลาของการควบคุมมีผลต่อการเพิ่มของ PRL ในหญิงที่มีลูกแฝดควบคุมทั้ง 2 ข้างทำให้มีระดับของ PRL ในซีรัมสูงกว่าหญิงที่มีลูกควบคุมเพียงคนเดียว (Austin and Short, 1984; Johnson and Everett, 1988) ในระหว่างการลดจำนวนลูกจาก 10 ตัวเป็น 3 ตัว จะทำให้ระดับของ PRL ลดลง 3 เท่าภายใน 3 ชั่วโมง (Amenomori et al., 1970)

หญิงที่อยู่ในรอบประจำเดือนปกติหรือหญิงวัยหมดประจำเดือน เมื่อกระตุ้นด้วยการควบคุมในช่วงเวลาหนึ่งจะสามารถเพิ่มระดับของ PRL สูงขึ้น และอาจมีน้ำนมไหลได้ (Aragona and Friesen, 1979; Austin and Short, 1984; Johnson and Everett, 1988) ในหญิงตั้งครรภ์ตั้งแต่ 7 เดือนขึ้นไปหากกระตุ้นบริเวณเต้านมจะทำให้ PRL มีระดับเพิ่มสูงขึ้น และมีน้ำนมไหลได้ (Hwang et al., 1971; Tyson et al., 1972; Jacob et al., 1972; Noel et al., 1974) แต่การกระตุ้นบริเวณเต้านมของผู้ชายจะไม่พบว่า PRL มีระดับสูงขึ้น (Kolodny et al., 1972; Noel et al., 1974)

### ไทรอยด์ฮอร์โมนและการผลิตน้ำนมเลี้ยงลูก

ต่อมไทรอยด์เป็นต่อมไร้ท่อที่ใหญ่ที่สุดในร่างกาย ที่พบเฉพาะในสัตว์มีกระดูกสันหลัง โดยวิวัฒนาการมาจากต่อมมีท่อในกลุ่มปลาปากกลมพวก lampreys (Gorbman et al., 1983) ทำหน้าที่สร้างฮอร์โมนที่สำคัญ 2 ชนิดคือ ไทรอกซินหรือเตตราไอโอโดไทรโรนิน ( $T_4$ ) และ 3, 5, 3'-ไทรไอโอโดไทรโรนิน ( $T_3$ ) ทั้ง  $T_4$  และ  $T_3$  เป็นฮอร์โมนที่มีความสำคัญต่อกระบวนการเมตาบอลิซึมและกิจกรรมภายในเซลล์ของอวัยวะทุกชนิด ยกเว้นสมอง อัณฑะ ปอด และม้าม เนื่องจากการให้ไทรอยด์ฮอร์โมนจะไม่มีผลเพิ่มการใช้ออกซิเจนในเนื้อเยื่อเหล่านี้ (Laycock and Wise, 1983) การหลั่ง  $T_4$  และ  $T_3$  จะถูกควบคุมโดยฮอร์โมน TSH ซึ่งเป็นไกลโคโปรตีนจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า และการหลั่งของ TSH จะถูกควบคุมโดย TRH (Bowers et al., 1968; Fleischer et al., 1970; Anderson et al., 1971; Ormston et al., 1971; Karlberg and Almquist, 1972) โดย  $T_4$  และ  $T_3$  จะทำหน้าที่ควบคุมการหลั่งของ TSH และ TRH โดยกลไกย้อนกลับแบบเนกาทีฟ (Tepperman, 1971; 1979; Ingbar and Braverman, 1986) ในคนปกติร่างกายจะหลั่ง  $T_4$  ออกมา

จากต่อมไทรอยด์ประมาณ 110 ไมโครกรัม/วัน มากกว่า  $T_4$  ซึ่งหลั่งออกมาเพียง 6 ไมโครกรัม/วัน (Gorbman, 1983)  $T_4$  และ  $T_3$  ที่หลั่งออกมาจะถูกลำเลียงโดยโปรตีนในเลือดที่สำคัญคือ โกลบินิวลิน (thyroid binding globulin หรือ TBG) หรืออัลบิวมิน (thyroid binding prealbumin หรือ TBPA) และอัลบิวมิน (Sawin, 1969; Tepperman, 1979) TBG เป็นสารที่พบเฉพาะในเลือดของคน (Laurell and Ramevik, 1979; Skjolddebrand et al., 1982; 1987; 1988) และไพเรเมทซ์ชั้นสูง เช่น ลิงวอก (Glincoer et al., 1977a; 1977b; 1979; Mcquire et al., 1982) ลิงหางยาว (Suwanprasert, 1989; 1991) ในสัตว์ที่ไม่มี TBG เช่นแรท สุนัข ไทรอยด์ออร์โมนเกือบทั้งหมดจะถูกลำเลียงโดยโปรตีนชนิดอัลบิวมิน (Gorbman, 1983) ประมาณ 99 เปอร์เซ็นต์ของ  $T_4$  ในคนจะจับกับโปรตีนเหล่านี้ อีก 0.05 เปอร์เซ็นต์จะอยู่ในรูปอิสระ ซึ่งเป็นรูปที่จะเข้าไปจับกับเซลล์เป้าหมายและก่อให้เกิดกิจกรรมต่าง ๆ แต่โดยปกติ  $T_4$  ส่วนใหญ่จะเปลี่ยนเป็น  $T_3$  โดยกระบวนการ deiodination ที่เซลล์เป้าหมายภายนอกต่อมไทรอยด์ (Chopra et al., 1978; Larsen et al., 1981) จากนั้น  $T_3$  จึงเข้าไปจับกับรีเซปเตอร์ในเซลล์เป้าหมายและก่อให้เกิดกิจกรรมต่าง ๆ ภายในเซลล์ (Laycock and Wise, 1983)  $T_3$  มีกิจกรรมสูงกว่า  $T_4$  ประมาณ 3-5 เท่า (Sawin, 1969; Tepperman, 1979) แต่มีครึ่งอายุสั้นเพียงประมาณ 1.5-3 วัน ในขณะที่  $T_4$  มีครึ่งอายุยาวนานถึง 7 วัน (Sawin, 1969; Laycock and Wise, 1983)

ไทรอยด์ออร์โมนไม่มีความสำคัญต่อการเริ่มต้นสร้างน้ำนม เพราะการสร้างน้ำนมสามารถชักนำให้เกิดขึ้นได้ในสัตว์ที่ตัดต่อมไทรอยด์ (Haussey, 1935) แต่การให้สกัดของไทรอยด์จะสามารถเพิ่มผลผลิต และเพิ่มปริมาณไขมันในน้ำนมของแม่วัว (Graham, 1934; Folley and White, 1936) และสามารถยืดเวลาของการผลิตน้ำนมให้ยาวนานยิ่งขึ้นได้ (Graham, 1934; Folley and White, 1936; Ralton et al., 1940)

ระดับ  $T_4$  ในซีรัมของแม่วัวนมจะแปรผกผันกับปริมาณน้ำนมที่สร้าง โดยในช่วงที่มีการผลิตน้ำนมได้ในปริมาณสูงจะมีระดับ  $T_4$  ต่ำ แต่ในช่วงที่ปริมาณการผลิตน้ำนมต่ำลงระดับของ  $T_4$  จะเพิ่มสูงขึ้น และในแม่วัวพันธุ์ที่ให้ผลผลิตของน้ำนมมากจะพบมีระดับ  $T_4$  ในซีรัมต่ำกว่าพันธุ์ที่ให้ผลผลิตของน้ำมนน้อยกว่า (Hart et al., 1978; Akasha et al., 1987;

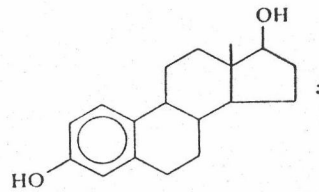
Nixon et al., 1988).

### การควบคุมการผลิตน้ำนม

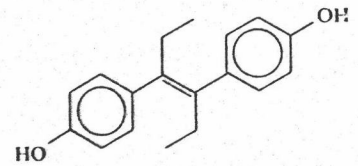
ปัจจุบันมีสารสังเคราะห์หลายชนิดที่ใช้ในการควบคุมการผลิตน้ำนมภายหลังคลอด เช่น สารอีสโตรเจนสังเคราะห์ (synthetic estrogens) พวก diethylstilbestrol quinoestrol และ chlorotrianisene ที่ออกฤทธิ์ไปห้ามการสร้างและการหลั่งน้ำนมอย่างมีประสิทธิภาพ และถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลาย จากการศึกษาได้มีผลเสนอแนะว่าสารเหล่านี้อาจไปรบกวนการจับตัวของโปรแลกตินกับรีเซปเตอร์ภายในเนื้อเยื่อของเต้านม (Smith et al., 1976; Holcomb et al., 1976) แต่พบว่าสารอีสโตรเจนสังเคราะห์เหล่านี้จะมีผลเสียต่อการอุดตันของเส้นเลือด (thromboembolism) (Jeffcoate et al., 1968; Daniel et al., 1976) สารพวกโปรเจสเตอเจนโดยลำพังจะไม่พบมีผลห้ามการสร้างน้ำนม แต่ถ้าใช้ร่วมกับอีสโตรเจนจะมีผลในการห้ามได้ดีกว่าใช้โปรเจสเตอเจนโดยลำพัง (Buchanan, 1975; Hull, 1981) แต่จะมีประสิทธิภาพในการห้ามได้ดีที่สุดเมื่อใช้อิสโตรเจนร่วมกับแอนโดเจนในทันทีหลังคลอด (Martin and Wolst, 1960; Morris et al., 1970; Weinstein et al., 1976) สารโคลมิดหรือโคลมิเฟนซิเตรท (chromid/clomiphene citrate) ก็เคยนำมาใช้ในการห้ามการสร้างน้ำนม แต่ประสิทธิภาพไม่แน่นอนเพราะห้ามได้ประมาณ 50-98 เปอร์เซ็นต์ (Zukerman and Carmel, 1973; Weinstein et al., 1976) Batta และคณะ (1974) รายงานว่าพลอสตาแกลนดินเอนพทูอัลฟา (PGF<sub>2</sub>α) มีผลป้องกันไม่ให้เกิดอาการนมคัด (breast engorgement) และห้ามการสร้างน้ำนม แต่มักมีอาการข้างเคียง สุวรรณพันธ์ของพลอสตาแกลนดินชนิดอีทู (PGE<sub>2</sub>) เมื่อกินทุก ๆ ชั่วโมงหลังคลอดนาน 4 วัน จะสามารถห้ามการสร้างน้ำนมได้เช่นกัน (Nasi et al., 1980) นอกจากนี้ยังมีการนำสารแอลโดปา (L-dopa) ซึ่งเป็น precursor ของ DA มาใช้ในการห้ามอาการน้ำนมไหล (spontaneous galactorrhea) แต่ก็ไม่นิยมใช้ในการห้ามการผลิตน้ำนมภายหลังคลอด (Turkington, 1972) แต่จะใช้สารไพริดอกซิน (pyridoxine) ซึ่งเป็นโคเอนไซม์ในการเปลี่ยนแอลโดปาไปเป็น DA และมีคุณสมบัติในการห้ามการสร้างและการหลั่ง PRL แต่ต้องใช้ขนาดสูงมากจึงจะสามารถห้ามการผลิตน้ำนมภายหลังคลอดได้ (Foukas, 1973; Marcus, 1975) แต่การ



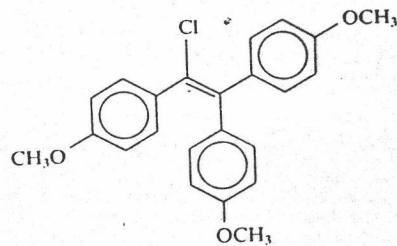
ก. กลุ่มอีสโตรเจน



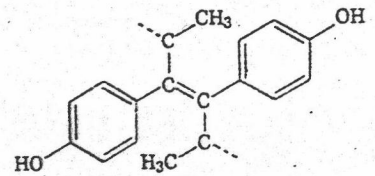
Oestradiol



Stilboestrol

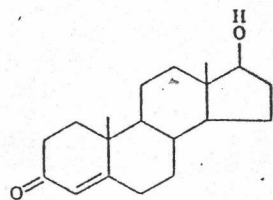


Chlorotrianisene

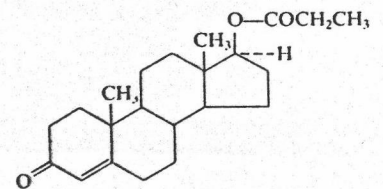


Diethylstilboestrol

ข. กลุ่มแอนโดรเจน

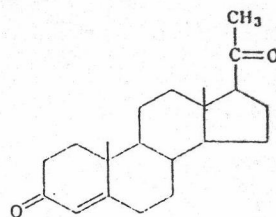


Testosterone

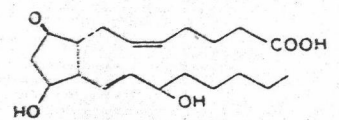


Testosterone propionate

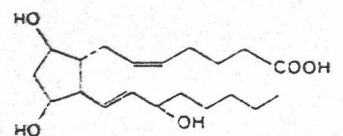
ค. โปรเจสเตอโรน



ง. กลุ่มพอสตาไกลนดิน



PGE 2



PGF 2α

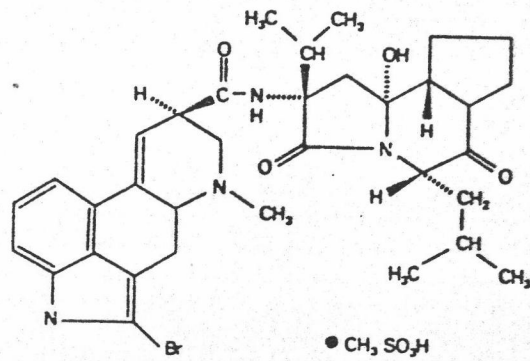
รูปที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างของสารสำคัญที่ใช้ในการห้ามการผลิตน้ำนม



ศึกษาในเวลาต่อมา ไม่สามารถยืนยันได้ว่าไพริดอกซินเป็นสารที่มีผลห้ามการผลิตน้ำนมภายหลังคลอดได้ (MacDonald et al., 1976; Dewall et al., 1978) สารที่มีสมบัติเป็นเซโรโทนินแอนตาโกนิสต์ (serotonin antagonist) เช่น metergoline เมื่อให้ในช่วง 24-72 ชั่วโมง ภายหลังคลอดจะสามารถห้ามการผลิตน้ำนมอย่างได้ผล (Delitala et al., 1977; Cosignani et al., 1978; Caballero et al., 1982) แต่อาจทำให้เกิดอาการ rebound ได้หากไม่กินยานี้อย่างต่อเนื่อง

มีการนำอนุพันธ์ของเออร์กอต อัลคาลอยด์ (ergot alkaloid) ซึ่งมีสมบัติเป็นอะโกนิสต์ของ DA มาใช้ในการห้ามการผลิตน้ำนมอย่างแพร่หลาย ที่รู้จักกันดีคือ โบรโมคริปติน (2-Brom -  $\alpha$  - ergocryptine หรือ CB 154) (รูปที่ 2) (Fluckiger et al., 1976; Mehta and Tolis, 1979; del Pozo et al., 1979) เมื่อสารนี้เข้าสู่ร่างกายจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วโดยระบบทางเดินอาหาร (Parkes, 1977) และเพิ่มระดับสูงสุดในกระแสเลือดได้ภายใน 2-3 ชั่วโมง แต่จะยังคงอยู่ในร่างกายได้นานถึง 24 ชั่วโมง (Mehta and Tolis, 1979) โบรโมคริปตินออกฤทธิ์ได้ 2 ทางคือ มีผลโดยตรงต่อเซลล์แลกโตโทรปเนื่องจากเป็นรีเซปเตอร์อะโกนิสต์ของ DA (Mehta and Tolis, 1979; Kinch, 1980) และมีผลที่ไฮโปธาลามัสไปลด metabolic turnover ของ DA ภายใน TIDA neurons ของ arcuate nucleus (Hokfelt and Fuxe, 1972)

โบรโมคริปตินจะมีประสิทธิภาพในการห้ามการหลั่งโปรแลกติน และห้ามการสร้างน้ำนมอย่างต่อเนื่องโดยมีผลข้างเคียงน้อย (Besser and Edwards, 1972; del Pozo et al., 1972; Walker et al., 1975; MacLeod et al., 1977; Thorner et al., 1980; Ducheone and Leke, 1981) ในลิงวอกที่ฉีดโบรโมคริปตินขนาด 30 มิลลิกรัมในทันที ภายหลังคลอดจะปลดระดับของ PRL ในซีรัมอย่างเด่นชัด และห้ามการผลิตน้ำนมได้โดยสิ้นเชิง (Schallenberger and Knobil, 1980) นอกจากโบรโมคริปตินจะมีประสิทธิภาพในการลดระดับ PRL และห้ามการผลิตน้ำนมแล้ว ยังปลอดภัยมากกว่าสารอื่น ๆ เพราะไม่ต้องเสี่ยงต่อการเกิดก้อนในเส้นเลือดดังเช่นสารสังเคราะห์ที่เป็นอิสโตเจน (Walker et al., 1975; Utian et al., 1975; Nelson et al., 1976; Cooke et al., 1976)



รูปที่ 2 แสดงสูตรโครงสร้างของโบรโมคริปติน