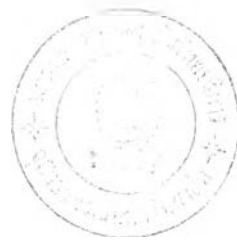


ผลของการให้มอร์ฟีนไฮโดรคลอไรด์อย่างต่อเนืองต่อการทำงานของ  
ต่อมไทรอยด์ในลิงหางยาวเพศเมียที่โคเค็มวัย



นางสาว สุจินดา มาลัยวิจิตรนนท์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรของปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาชีววิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2533

ISBN 974-578-038-3

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

017807

117352678

The Effect of Chronic Application of Morphine Hydrochloride  
on Thyroid Functions in Adult Female Cynomolgus  
Monkeys (Macaca fascicularis)

Miss Suchinda Malaivijitnong

A Thesis Submitted in partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science

Department of Biology

Graduate School

Chulalongkorn University

1990

ISBN 974-578-038-3

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลของการให้ฮอร์โมนไฮโดรคโลไรด์อย่างต่อเนื่อง ต่อ  
 การทำงานของต่อมไทรอยด์ ในลิงหางยาวเพศเมียที่โต  
 เต็มวัย

โดย นางสาว สุจินดา มาลัยวิจิตรนนท์

ภาควิชา ชีววิทยา

อาจารย์ที่ปรึกษา ศาสตราจารย์ ดร. ม.ร.ว. พุฒพงษ์ วรวิมล



บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย  
 เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....  
 ( ศาสตราจารย์ ดร. ถาวร วัชรภักย์ )

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
 ( รองศาสตราจารย์ ดร. พเยาว์ พุฒประกอบ )

..... อาจารย์ที่ปรึกษา  
 ( ศาสตราจารย์ ดร. ม.ร.ว. พุฒพงษ์ วรวิมล )

..... กรรมการ  
 ( รองศาสตราจารย์ ดร. ประคอง ตั้งประพถกษกุล )

..... กรรมการ  
 ( รองศาสตราจารย์ ดร. อุษณีย์ ยศยิ่งยวด )

..... กรรมการ  
 ( รองศาสตราจารย์ ดร. วิทยา ยศยิ่งยวด )

สุจินดา มาลัยวิจิตรนนท์ : ผลของการให้มอร์ฟีนไฮโดรคลอไรด์อย่างต่อเนื่อง ต่อการ  
ทำงานของต่อมไทรอยด์ในลิงหางยาวเพศเมียที่โตเต็มวัย (THE EFFECT OF CHRONIC  
APPLICATION OF MORPHINE HYDROCHLORIDE ON THYROID FUNCTIONS IN ADULT  
FEMALE CYNOMOLGUS MONKEYS (Macaca fascicularis)) อ.ที่ปรึกษา : ศ.ดร.  
ม.ร.ว. พุฒพงษ์ วรภูมิ, 93 หน้า. ISBN 974-578-038-3

วัตถุประสงค์สำคัญของการศึกษามี 2 ประการคือ 1 ติดตามหาการเปลี่ยนแปลงของไทโรโทรฟิน  
(TSH), ไทรอกซิน ( $T_4$ ), ไตรไอโอโดไทโรนีน ( $T_3$ ) และไทรอกซินอิสระ ( $FT_4$ ) ในซีรัมลิง  
หางยาวระหว่างรอบประจำเดือนปกติที่มีช่วงเวลาแตกต่างกัน (29-30 วัน, 33-34 วัน และ 37-38 วัน)  
และ 2 ติดตามหาการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนเหล่านี้ในระหว่างที่ให้มอร์ฟีนไฮโดรคลอไรด์ทางใต้  
ผิวหนังอย่างต่อเนื่องในขนาดที่ทำให้เกิดภาวะเสพติดได้ในคน (0.1-0.8 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) นาน  
100 วัน ตลอดจนการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนเหล่านี้ที่เกิดขึ้นภายหลังหยุดให้ยา ผลการศึกษาพบว่าระดับ  
ของฮอร์โมนทั้ง 4 ตัว ในระหว่างวัน  $D_5$ ,  $D_{12}$ ,  $D_{19}$  และ  $D_{26}$  ของรอบประจำเดือนของ  
ลิงทดลองทั้ง 3 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ( $P>0.05$ ) แต่เมื่อเปรียบเทียบกับระดับของฮอร์โมนแต่ละ  
ชนิดในระหว่างกลุ่มที่มีรอบประจำเดือนต่างกันของแต่ละวัน ปรากฏว่าระดับ  $T_4$  และ  $T_3$  ไม่แตกต่าง  
กันทางสถิติ ( $p>0.05$ )  $FT_4$  และ TSH ไม่แตกต่างกันเฉพาะในวัน  $D_5$  แต่จะแตกต่างกันอย่างมีนัยสำ  
คัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) ในบางคู่ของกลุ่มในวัน  $D_5$ ,  $D_{12}$  และ  $D_{19}$  โดยกลุ่มที่มีรอบประจำเดือนสั้น  
มีแนวโน้มที่จะเห็นการเปลี่ยนแปลงของระดับ  $FT_4$  ได้ชัดเจนที่สุดนับตั้งแต่  $D_{12}$  เป็นต้นไป

เมื่อให้มอร์ฟีนไฮโดรคลอไรด์ขนาด 0.1, 0.2, 0.4 และ 0.8 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม/วัน ใน  
ลิงทดลอง 4 กลุ่ม กลุ่มละ 2, 3, 3 และ 3 ตัวตามลำดับ เป็นระยะเวลาประมาณ 100 วัน พบว่า  
ไม่มีอาการเสพติดให้เห็น แต่พบระดับฮอร์โมน TSH,  $T_4$ ,  $T_3$  และ  $FT_4$  จะแกว่งกั้นลงในช่วงต้น ๆ  
ที่ให้ยาและมีแนวโน้มว่าเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในขณะที่ให้ยา และจะลดระดับลงหลังจากหยุดให้ยา มอร์ฟีนที่ระดับ  
0.4 และ 0.8 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วันจะไปมีผลให้รอบประจำเดือนยืดเวลานานขึ้นกว่าปกติ ถึงหลายตัว  
สามารถตั้งครรภ์และคลอดลูกเป็นปกติได้หลังหยุดให้ยา สำหรับความสัมพันธ์ของการหลังฮอร์โมน  $T_4$  กับ  
 $FT_4$  พบว่าไปในทิศทางเดียวกัน ในขณะที่  $T_4$  และ TSH มีความสัมพันธ์ของการหลังฮอร์โมนไปในทิศ  
ทางตรงข้ามกัน ส่วน  $T_4$  กับ  $T_3$  มีความสัมพันธ์กันน้อยมาก

ภาควิชา ..... ชีววิทยา  
สาขาวิชา ..... สัตววิทยา  
ปีการศึกษา ..... 2533



ลายมือชื่อนิสิต .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

SUCHINDA MALAIVIJITNON : THE EFFECT OF CHRONIC APPLICATION OF MORPHINE HYDROCHLORIDE ON THYROID FUNCTION IN ADULT FEMALE CYNOMOLGUS MONKEYS (Macaca fascicularis). THESIS ADVISOR : PROF. Dr. M.R. PUTTHIPONG VARAVUDHI, 93 pp.

The purpose of this study was to follow whether there are some alterations of cynomolgus monkey serum levels of TSH, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> and FT<sub>4</sub> during different time of normal menstrual cycle (29-30 days, 33-34 days and 37-38 days) and to follow whether chronic daily morphine hydrochloride injections for 100 days would show any alteration of serum levels of these hormones throughout the treatment period as well as the period of 30-45 days of drugs withdrawal. There were no significantly different within 3 different groups of normal menstrual cycles but the comparison about days of collected blood serum of these hormones between 3 groups showed no difference in T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> levels. However, FT<sub>4</sub> and TSH levels were not different only on D<sub>0</sub> but showed significantly different (p<0.05) on D<sub>12</sub>, D<sub>18</sub> and D<sub>20</sub> of each pair groups.

Four monkey groups (2, 3, 3 and 3 animals) received morphine hydrochloride (0.1, 0.2, 0.4 and 0.8 mg/kg/day) for 100 days did not show addiction symptom, but TSH, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> and FT<sub>4</sub> levels oscillated during early treatment and tended to increase during treatment and decreased during post-treatment period. Doses 0.4 and 0.8 mg/kg/day of morphine hydrochloride inhibited normal patterns of menstrual bleeding. After drug withdrawal many monkeys showed normal pregnancy and delivery. T<sub>4</sub> showed high positive correlation with FT<sub>4</sub>, low positive correlation with T<sub>3</sub> and negative correlation with TSH.

ภาควิชา ..... ชีววิทยา  
สาขาวิชา ..... สัตววิทยา  
ปีการศึกษา ..... 2533

ลายมือชื่อผู้จัดทำ .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาช่วย .....  
*(Handwritten signatures and initials are present in this section)*

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ ดร. ม.ร.ว. พณิพงษ์ วราณี อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษา คำแนะนำ และข้อคิดเห็นต่างๆ ของการวิจัยตลอดจนตรวจแก้ไขวิทยานิพนธ์จนสำเร็จลงไปด้วยดี ขอกราบขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ ดร. นงเยาว์ บุญประกอบ ที่ได้กรุณาเป็นประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ และ รองศาสตราจารย์ ดร. ประคอง ตั้งประพลชีกุล รองศาสตราจารย์ ดร. อษณีย์ ขศยังขวต และรองศาสตราจารย์ ดร. วิทยา ขศยังขวต ที่ได้กรุณาเป็นกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

ขอขอบคุณ คุณเกษร สุวรรณประเสริฐ ที่กรุณาฝึกสอนเทคนิคการทำเรดิโออิมมูโนแอสเสย์ และให้คำปรึกษา คำแนะนำ ข้อคิดเห็นและข้อมูลต่างๆ ทั้งทางด้านวิชาการและการทำวิจัย

ขอขอบคุณ คุณวราภกา เศรษฐธีธรรม ที่ได้ให้ความช่วยเหลือและให้คำปรึกษาเกี่ยวกับสถิติทดลอง และการทำวิจัยเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณ บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้ทุนอุดหนุนการศึกษา และทุนอุดหนุนการวิจัย

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยใคร่ขอกราบขอบพระคุณบิดา-มารดาที่เคารพรักยิ่ง ที่ได้สนับสนุนการเงิน และให้กำลังใจตลอดมาจนสำเร็จการศึกษา



สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย .....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	จ
กิตติกรรมประกาศ .....	ฉ
สารบัญตาราง .....	ฅ
สารบัญรูป .....	ฉ

บทที่

1	บทนำ .....	1
2	สัตว์ทดลอง อุปกรณ์ สารเคมี และการทดลอง .....	11
	สัตว์ทดลอง .....	12
	การตรวจนับรอบประจำเดือน .....	12
	อุปกรณ์ .....	14
	สารเคมี .....	15
	วิธีดำเนินการทดลอง .....	15
	การประเมินผลวิธีการที่ใช้ในการวิเคราะห์หาปริมาณฮอร์โมน ...	25
3	ผลการทดลอง .....	38
	การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างไทรอยด์ฮอร์โมนและรอบ	
	ประจำเดือน .....	38
	ผลของการฉีดฮอร์โมนไฮโดรคโลไรด์ต่อระดับฮอร์โมน TSH, $T_4$ ,	
	$T_3$ และ $FT_4$ .....	41
	การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างฮอร์โมน $T_3$ , TSH, $FT_3$ และ $T_4$ ..	58
	การศึกษาอัตราส่วน $T_4/T_3$ .....	59
	การทดสอบความสามารถในการผสมพันธุ์ .....	59

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
4. วิจัยารณผลกัรทดลอง .....	60
เอกสารอ้างอิง .....	66
ภาคผนวก .....	80
ประวัติผู้เขียน .....	93



## สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1 แสดงประสิทธิภาพของสิ่ง เชปของลิงหางขาวที่ศึกษา และปริมาณมอร์ฟิน ไฮโดรคลอไรด์ที่ใช้ในการทดลอง .....	13
2 แสดงความจำเพาะของแอนติบอดีต่อ TSH ที่ศึกษาและสารอื่น ๆ ที่นำมาตรวจสอบ .....	26
3 แสดงความจำเพาะของแอนติบอดีต่อ $T_4$ ที่ศึกษาและสารอื่น ๆ ที่นำมาตรวจสอบ .....	26
4 แสดงความจำเพาะของแอนติบอดีต่อ $T_3$ ที่ศึกษาและสารอื่น ๆ ที่นำมาตรวจสอบ .....	27
5 แสดงความจำเพาะของแอนติบอดีต่อ $FT_4$ ที่ศึกษาและสารอื่น ๆ ที่นำมาตรวจสอบ .....	28
6 แสดงความแม่นยำของการตรวจวัดปริมาณ TSH ในการ ตรวจวัดครั้งเดียวกัน และการตรวจวัดแต่ละครั้ง .....	29
7 แสดงความแม่นยำของการตรวจวัดปริมาณ $T_4$ ในการ ตรวจวัดครั้งเดียวกัน และการตรวจวัดแต่ละครั้ง .....	29
8 แสดงความแม่นยำของการตรวจวัดปริมาณ $T_3$ ในการ ตรวจวัดครั้งเดียวกัน และการตรวจวัดแต่ละครั้ง .....	30
9 แสดงความแม่นยำของการตรวจวัดปริมาณ $FT_4$ ในการ ตรวจวัดครั้งเดียวกัน และการตรวจวัดแต่ละครั้ง .....	30
10 แสดงความไวของการตรวจวัด TSH, $T_4$ , $T_3$ และ $FT_4$ .....	31
11 แสดงความถูกต้องในการตรวจวัดปริมาณ TSH .....	34
12 แสดงความถูกต้องในการตรวจวัดปริมาณ $T_4$ .....	34
13 แสดงความถูกต้องในการตรวจวัดปริมาณ $T_3$ .....	35

## สารบัญญัตินาง (ต่อ)

สารบัญญัตินาง	หน้า
14 แสดงปริมาณของฮอร์โมน TSH, $T_4$ , $T_3$ และ $FT_4$ ในวันที่ 5, 12, 19 และ 26 ในลิงทดลองที่มีรอบประจำเดือนปกติ 29-30 วัน, 33-34 วัน และ 37-38 วัน ตามลำดับ .....	39
15 แสดงความแตกต่างทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) โดยใช้ one way ANOVA test เปรียบเทียบระหว่างรอบประจำเดือน ในวันที่ 5, 12, 19 และ 26 ของฮอร์โมน TSH, $T_4$ , $T_3$ และ $FT_4$ .....	41
16 แสดงค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของฮอร์โมน TSH, $T_4$ , $T_3$ และ $FT_4$ ในระยะก่อนให้มอร์ฟีน ให้มอร์ฟีน และหลังจากหยุดให้มอร์ฟีนในลิงทดลอง	
ก กลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนไฮโดรคลอไรด์ขนาด 0.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน .....	47
ข กลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนไฮโดรคลอไรด์ขนาด 0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน .....	50
ค กลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนไฮโดรคลอไรด์ขนาด 0.4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน .....	53
ง กลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนไฮโดรคลอไรด์ขนาด 0.8 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน .....	56
17 แสดงค่าสหสัมพันธ์ (correlation) ของฮอร์โมน $T_4$ กับฮอร์โมน $T_3$ , TSH, $FT_4$ และ $T_4/T_3$ ในลิงที่ทำการศึกษา .....	59

สารบัญรูป

รูปที่

หน้า

1	แสดงสูตรโครงสร้างทางเคมีของนาลอกซิซัน เมธาโดน มอร์ฟิน และ เฮโรอิน .....	6
2	แสดงลำดับของกรดอะมิโนโมเลกุลของ B-lipoprotein และ ส่วนย่อยของโมเลกุลที่มีสูตรของสารพวก endogenous opiate .....	6
3	แสดงสูตรเคมีของ leu- และ met-enkephalin .....	6
4	แสดงรอบประจาเดือน วันที่ให้มอร์ฟิน และหยุดให้มอร์ฟินในลิงทดลองที่ทำการศึกษา ระหว่างเดือนมิถุนายน 2532 ถึงเดือนสิงหาคม 2533 .....	17
5	แสดงความไวในการตรวจวิเคราะห์หาปริมาณฮอร์โมน TSH, $T_4$ , $T_3$ และ $FT_4$ ในซีรัมของลิงทดลอง .....	32
6	เปรียบเทียบ immunochemical identity ระหว่างสารละลายมาตรฐาน TSH, $T_4$ , $T_3$ และ $FT_4$ กับฮอร์โมน TSH, $T_4$ , $T_3$ และ $FT_4$ ตามลำดับ ในซีรัมของลิงที่ทำการทดลอง .....	36
7	เปรียบเทียบผลการหลังฮอร์โมน TSH, $T_4$ , $T_3$ และ $FT_4$ ในลิงทดลองที่มีรอบประจาเดือนปกติ 29-30, 33-34 และ 37-38 วัน ตามลำดับ .....	40
8	แสดงรูปแบบของการหลังฮอร์โมน TSH, $T_4$ , $T_3$ และ $FT_4$ ในลิงทดลองกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟินขนาด 0.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในระยะก่อนให้มอร์ฟิน ให้มอร์ฟิน และหลังจากหยุดให้มอร์ฟิน .....	48
9	แสดงรูปแบบของการหลังฮอร์โมน TSH, $T_4$ , $T_3$ และ $FT_4$ ในลิงทดลองกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟินขนาด 0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในระยะก่อนให้มอร์ฟิน ให้มอร์ฟิน และหลังจากหยุดให้มอร์ฟิน .....	51
10	แสดงรูปแบบของการหลังฮอร์โมน TSH, $T_4$ , $T_3$ และ $FT_4$ ในลิงทดลองกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟินขนาด 0.4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในระยะก่อนให้มอร์ฟิน ให้มอร์ฟิน และหลังจากหยุดให้มอร์ฟิน .....	54

## สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่

หน้า

- 11 แสดงรูปและวงจรถ่ายการหลังฮอร์โมน TSH,  $T_4$ ,  $T_3$  และ  $FT_4$  ในลิงทดลองกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟินขนาด 0.8 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในระยะก่อนให้มอร์ฟิน, ให้มอร์ฟิน และหลังจากหยุดให้มอร์ฟิน . . . . . 57