



บทที่ 1

บทนำ

เมื่อการแพทย์เจริญมากขึ้น แนวโน้มของการเพิ่มอัตราส่วนของผู้สูงอายุในประชากรของประเทศที่กำลังพัฒนาจะสูงมากขึ้นด้วย ทำให้มีปัญหาเกี่ยวกับสุขภาพและการดำเนินชีวิตของผู้สูงอายุที่นับวันจะเพิ่มมากขึ้น การศึกษาเพื่อให้เข้าใจถึงสาเหตุการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาหรือพยาธิสภาพในผู้สูงอายุ จึงเป็นแนวทางที่จำเป็นสำหรับการแก้หรือลดปัญหาดังกล่าว มีหลักฐานซึ่งแสดงว่าสมอง และไขสันหลังเป็นอวัยวะที่เปลี่ยนแปลงน้อยที่สุดของร่างกาย และเป็นอวัยวะที่มีอายุยืนเท่ากับอายุของเจ้าของเรือนร่างที่เพื่อทำหน้าที่เฉพาะเจาะจงการเปลี่ยนแปลงที่เซลล์ประสาท เช่น เปลี่ยนแปลงรูปร่าง ส่วนประกอบและเมตาโบลิซึม จะนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของอวัยวะอื่น ๆ ของร่างกาย ทำให้มีทฤษฎีว่า การเปลี่ยนแปลงที่เกิดภายในสมองเป็นขั้นตอนเริ่มต้นของกลไกการเกิดความแก่ของร่างกาย แต่กลไกการควบคุมระหว่างสมองกับร่างกายเป็นไปได้ทั้งสองทิศทาง โดยร่างกายก็มีบทบาทควบคุมการเปลี่ยนแปลงในสมองด้วย (บทพิตร กลางกัลยา, 2525) ดังเช่นระบบ neuroendocrine ที่ต่างก็ทำหน้าที่คอยควบคุมซึ่งกันและกัน (Clemens et al., 1969; Welsch et al., 1970; Dickerman et al., 1971; Lu et al., 1977)

มีรายงานว่าสมองของผู้สูงอายุทั่วไปจะมี ปริมาตรและน้ำหนักน้อยลง ส่วนที่เป็นคลื่นเนื้อสมอง (gyrus) แคบลง ในขณะที่ส่วนร่อง (sulcus) จะกว้างและลึกมากขึ้น มีส่วนโพรงของสมอง (ventricle) ขยายกว้างขึ้น และส่วนของเนื้อสมองจะฝ่อเล็กลง (atrophy) ภายในเนื้อสมองอาจพบเนื้อเยื่อที่ถูกทำลายเป็นบริเวณเล็ก ๆ (lacunae) หลายแห่ง เนื่องจากมี thrombosis เล็ก ๆ เกิดขึ้นภายในซีรีบรัม Miller และคณะ (1980) และ Brant-Zawadski และคณะ (1985) ได้ศึกษาโครงสร้างทางกายวิภาคของสมองผู้สูงอายุโดยวิธี magnetic resonance imaging (MRI) พบความผิดปกติในคนสูงอายุที่ยังมีสุขภาพสมบูรณ์ว่าเนื้อเยื่อบริเวณรอบ ๆ โพรงสมอง และ/หรือส่วนที่ลีกลงมาจะมีความหนาแน่นมากกว่าปกติ ผลการศึกษาสมองของลิงหางยาว อายุ 9-27 ปี โดยวิธี MRI ไม่พบการเปลี่ยนแปลงปรากฏให้เห็นดังเช่นสมองของคนยกเว้นที่บริเวณของโพรงสมองส่วน inferior horn ทั้งสองข้างของลิงอายุ 27 ปี จะมีขนาดกว้างมากกว่าปกติ (Noguchi et al. 1991)

Urban (1992) รายงานสภาวะทางนิวโรเอ็นโดไครน์ ที่ศึกษาด้วย MRI Scan ที่ต่อมใต้สมองของชายและหญิงที่มีอายุมากกว่า 50 ปี พบว่ามีขนาดลดลง มีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างมากมายต่ออวัยวะเป้าหมายของต่อมใต้สมองปรากฏในคนสูงอายุที่ยังคงมีสุขภาพทั่วไปสมบูรณ์ในหญิง ฮอร์โมนของรังไข่จะไม่เจริญขึ้นมาอีก รอบประจำเดือนจะหายไป เนื่องจากสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนได้น้อย เป็นการเปลี่ยนแปลงในสตรีวัยหมดประจำเดือน (menopause) นอกจากนี้ระดับเทสโทสเตอโรนในผู้ชายก็จะลดลงเช่นกัน โดยกระทบต่อกลไกย้อนกลับแบบเนกาตีฟ ไม่สามารถห้ามไฮโปทาลามัสและต่อมใต้สมองให้หลั่งฮอร์โมน LH และ FSH ลดลงได้ทำให้ระดับของฮอร์โมน FSH และ LH ในเลือดของหญิงก่อนหมดประจำเดือนจะสูงขึ้นและเพิ่มมากขึ้นภายหลังหมดประจำเดือน (Williams, 1974; Talbert, 1978)

ภาวะแทรกซ้อนจากการลดลงของฮอร์โมนเอสโตรเจนในหญิงวัยหมดประจำเดือนหรือหญิงที่ถูกตัดรังไข่ จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาหลายประการ เช่น มีอาการร้อนวูบวาบ (hot flushes) อวัยวะระบบสืบพันธุ์เหี่ยว ฝ่อ และกระดูกเสื่อมสภาพเป็นสาเหตุทำให้เกิดกระดูกพรุน (osteoporosis) (Chakravarti, 1977) ผลการศึกษาด้วย Computer tomography Scan พบว่ามีการสูญเสียในส่วนของ Spongiosa ของกระดูกสันหลัง น้ำหนักตัวมากจะทำให้กระดูกส่วนนี้ทรุดทำให้หญิงชราตัวเตี้ยลง ภาวะการขาดเอสโตรเจนอาจทำให้อ่อนเพลีย ซึมเศร้า ปวดหัว ความรู้สึกทางเพศลดลง ผลกระทบที่มีต่อฮอร์โมนอื่น ๆ พบว่าระดับฮอร์โมน TSH จะลดลงเพียงเล็กน้อย คนสูงอายุที่มีร่างกายสมบูรณ์จะยังมีระดับของไทรอยด์ฮอร์โมน (T_3 , T_4) ในเลือด หลังเป็น circadian rhythm เหมือนปกติ และตอบสนองได้ดีกับ TSH สำหรับคอร์ติซอลมีการเปลี่ยนแปลงน้อยมากในคนสูงอายุ แต่พบว่า dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) และ arginine vasopressin (AVP) ควบคุมความสมดุลของน้ำและอิเล็กโตรไลต์ลดลงเล็กน้อย การเปลี่ยนแปลงของน้ำและโซเดียมเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการแก่ ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากกลไกสำคัญอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดภาวะไม่สมดุลของน้ำและอิเล็กโตรไลต์ เช่น อัตราการกรองของโกลเมอรูลาลดลง (Crown et al., 1987) หรือความไวในการตอบสนองต่อการกระหายน้ำลดลง (Phillips et al., 1991)

Williams (1974) ได้รายงานถึงต่อมอะดรีนัล เมดัลล่า ว่ายังสร้างอะดรีนาลิน, นอร์อะดรีนาลินได้เป็นปกติ แต่เนื้อเยื่อที่ตอบสนองต่อ catecholamines เช่น หลอดเลือดจะหดตัวน้อยลงในหนูแรทสูงอายุ และประสิทธิภาพในการสลายไขมันของ adipose tissue จะลดลงทั้งในคนสูงอายุและหนูแรท นอกจากนี้เมื่อมีอายุมากขึ้นจะมีการลดลงของ glucose tolerance เนื่องมาจากร่างกายของผู้สูงอายุมีสัดส่วนของกล้ามเนื้อลดลงแต่กลับมีการสะสม

ระดับไขมันเพิ่มขึ้น

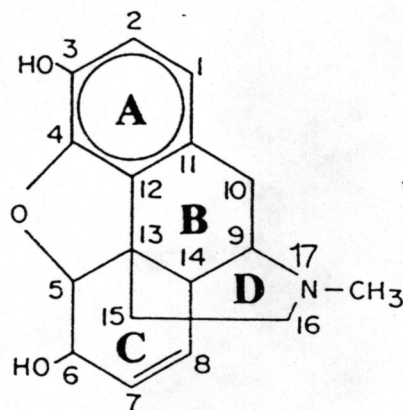
Meites (1991) ได้อธิบายว่า สมองส่วนไฮโปทาลามัสในหนูแรทและหนูเมาส์สูงอายุน่าจะเสื่อมสมรรถภาพในการทำงาน มีการลดลงของระดับนอร์อะดรีนาลีนและคอเปะมีน และเป็นสารสื่อประสาทที่สำคัญของสมองที่เปลี่ยนแปลงและปรับตัวตามสิ่งแวดล้อม ในผู้สูงอายุส่วนใหญ่จะเกิดการเปลี่ยนแปลงของสมองที่บริเวณไฮโปทาลามัส (Williams, 1974; และ Riegle and Miller, 1978) ซึ่งพบว่าผู้สูงอายุจะสร้างคอเปะมีนที่ไฮโปทาลามัสได้น้อยลง หลังโปรแลคตินเพิ่มมากขึ้น แต่ลดการหลั่ง LH

ผู้หญิงที่มีอายุ 45 ปีขึ้นไป จะมีการเสื่อมสภาพของระบบนิวโรเอ็นโดไครน์ ทำให้ไม่มีประจำเดือน เป็นการเปลี่ยนแปลงร่วมกันของ hypothalamic-pituitary ovarian axis Liu (1990) ได้อธิบายภาวะการขาดประจำเดือน (amenorrhea) ว่าเป็นผลมาจากความเครียด ทำให้ไฮโปทาลามัสลดการหลั่ง GnRH และสาร endogenous opiates และคอเปะมีนมีส่วนสำคัญในการควบคุมการตกไข่และการมีรอบประจำเดือน

Norzaki และคณะ (1993) ได้ศึกษาปัญหาของความแก่ (aging) ในลิง Japanese macaque ที่ให้อยู่รวมเป็นฝูง พบว่าเมื่อถึงตัวเมียอายุ 20-25 ปี จะมีอาการเปลี่ยนแปลงที่รังไข่ คล้ายกับภาวะที่หมดประจำเดือนที่พบในหญิงสูงอายุ ลิงจะมีลูกตัวสุดท้ายเมื่ออายุเฉลี่ย 21.8 ปี แต่จะไม่สามารถมีลูกได้เมื่อมีอายุสูงกว่า 26 ปี ลิงพวกนี้จะไม่พบการเปลี่ยนแปลงรูปแบบของระดับ LH ในพลาสมา ซึ่งเคยเป็นแบบ biannual (สัปดาห์ 2 ครั้ง/ปี) อันเป็นรูปแบบของลิงที่มีการสัปดาห์เป็นฤดู ระดับ LH จะเพิ่มสูงขึ้นในลิงที่หมดประจำเดือนอายุตั้งแต่ 25 ปีขึ้นไป Kemnitz (1990) ศึกษาเปรียบเทียบความแก่ในลิงวอกแก่ที่มีอายุมากกว่า 30 ปี และมากกว่า 20 ปี พบว่าการจำกัดแคลอรีของอาหารมีส่วนทำให้อัตราการแก่ช้าลง ลิงสูงอายุส่วนใหญ่มีแนวโน้มที่จะเกิดโรคเบาหวานเพิ่มมากขึ้น Davis และ Wood (1985) ได้อธิบายว่าความสมดุลของคาร์โบไฮเดรตในผู้สูงอายุจะบกพร่อง มีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานได้โดยเกิดภาวะคีโตนูรี เพราะแม้ระดับอินซูลินในเลือดไม่เปลี่ยนแปลง แต่อัตราการลดระดับกลูโคสในเลือดจะช้ามากขึ้น โดยอาจมีสาเหตุมาจากการลดจำนวนรีเซปเตอร์ของอินซูลินที่เซลล์เป้าหมาย

มอร์ฟินเป็นแอลคาลอยด์ชนิดหนึ่งที่มีมากในฝิ่น (พบถึง 10 เปอร์เซ็นต์ของฝิ่น) มีความสำคัญที่สุดซึ่งเป็นตัวทำให้ฝิ่นมีคุณสมบัติเป็นยาเสพติดและเป็นแอลคาลอยด์ชนิดแรกที่ถูกสกัดและทำให้บริสุทธิ์ได้ โดยนักวิทยาศาสตร์ชาวเยอรมันชื่อ Friedrich Serturmer ใน ค.ศ. 1803 (Macht, 1915) เมื่อศึกษาคูสมบัติทางกายภาพพบว่ามอร์ฟินไม่ค่อยละลายน้ำมีฤทธิ์เป็นด่างอ่อน ดังนั้นจึงนิยมเตรียมมาให้อยู่ในรูปของเกลือเช่น มอร์ฟินซัลเฟต, มอร์ฟินไฮโดรคลอไรด์ เป็นต้น ทั้งนี้เพื่อให้มีการละลายได้ดีขึ้น ในทางเคมีมอร์ฟินเป็น phenanthrene

derivatives ที่สำคัญของ opium alkaloids ตำแหน่งที่ 4 และ 5 ของ phenanthrene ring (rings A, B, C ซึ่งต่อกัน) มี ether bridge (-O-) มาเชื่อมติด และที่ตำแหน่ง 9 และ 13 จะต่อกันโดย ethanamine chain เกิดเป็น 6-membered piperidine ring (ring.D) และมี methylated nitrogen (=N-CH₃) เป็น basic center ของโมเลกุล (รูปที่ 1.1)



รูปที่ 1.1 สูตรโครงสร้างโมเลกุลของมอร์ฟีน (Gilman et al., 1985)

Eyleman และ Von Klobucow ได้เสนอสูตรโมเลกุลอย่างง่ายของมอร์ฟีนขึ้น คือ C₁₇H₁₉NO₃ ในโมเลกุลของมอร์ฟีนมีหมู่ไฮดรอกซิลอยู่ 2 หมู่ ที่คาร์บอนอะตอมตำแหน่งที่ 3 และที่ 6 ของ phenanthrene nucleus หมู่ไฮดรอกซิลตำแหน่งที่ 3 เป็น phenolic group ตำแหน่งที่ 6 เป็น secondary alcoholic group มอร์ฟีนและสารอัลคาลอยด์อื่น ๆ ที่ได้จากฝิ่นรวมเรียกว่า opiate ต่อมาภายหลังได้มีการสังเคราะห์ยาระงับปวดที่ออกฤทธิ์เหมือนมอร์ฟีนอีกหลายชนิดจึงรวมเรียกดาร์ที่ได้จากฝิ่นตามธรรมชาติและสารสังเคราะห์ที่ออกฤทธิ์เหมือนมอร์ฟีนทั้งหมดนี้ว่า opioid

มีรายงานพบ opiate receptor ครั้งแรกจากสมอง (Goldstein et al., 1971) ต่อมาผู้พัฒนาวิธีการของ Goldstein ตรวจสอบตำแหน่งของ opiate receptors ได้ทั้งในระบบประสาทกลางและระบบทางเดินอาหาร (Simon et al., 1973; Terenius, 1973; Pert and Snyder, 1973) บริเวณที่พบว่ามี opiate receptors อยู่หนาแน่นมากที่สุดคนได้แก่ที่ limbic system รองลงมาคือ thalamus, striatum, hypothalamus, midbrain และ spinal cord ตามลำดับ สำหรับ opiate receptors

ซึ่งพบใน longitudinal muscle-myenteric plexus ซึ่งเตรียมจากลำไส้ของหนูตะเภา ส่วนมากจะพบอยู่บน satellite cells มากกว่า ganglion cells (Diab et al., 1976)

ในปี ค.ศ.1976 Martin และผู้ร่วมงานได้ตั้งสมมติฐานขึ้นว่าการที่ยาพวก opioids มีฤทธิ์แตกต่างกันเนื่องจากไปจับกับ opioid receptors ที่แตกต่างกันและมี opioid receptors อย่างน้อย 3 ชนิด ได้แก่ μ (mu), κ (kappa) และ σ (sigma) ซึ่งเมื่อถูกกระตุ้นโดยการจับกับยาพวก opioids จะออกฤทธิ์แตกต่างกัน

μ -receptor จะทำให้เกิดอาการออกฤทธิ์ระงับปวดระดับเหนือไขสันหลัง กดการหายใจ เกิด euphoria (อาการเคลิบเคลิ้มในทางเป็นสุข) และการเสพติดทางกาย κ -receptor จะทำให้เกิดการออกฤทธิ์ระงับปวดระดับไขสันหลัง ม่านตาหรี่เลือกอยู่ในอารมณ์สงบ และบางที่มีอาการกดการหายใจร่วมด้วย

σ -receptor จะทำให้เกิดอาการระเหี่ย เป็นทุกข์และประสาทหลอน (dysphoria) มีผลกระตุ้นศูนย์ควบคุมการหายใจและหลอดเลือดในสมอง

Kosterlitz และผู้ร่วมงานตั้ง σ -receptor ขึ้นมาอีกชนิดหนึ่ง ซึ่งส่วนใหญ่พบอยู่ที่เซลล์บริเวณ vas deferens ของหนูเม้าส์ (Lord et al., 1977)

มอร์ฟินเป็นสารกลุ่มโอปิออยด์ที่รู้จักและใช้กันมานานหลายสิบปีในทางการแพทย์ สามารถออกฤทธิ์ต่อระบบประสาท (Wood and Wood, 1982; Goodman et al., 1965) จากการศึกษาพบว่า มอร์ฟินทำให้มีผลต่อสารสื่อประสาท ในสมองรวมทั้งไฮโปทาลามัส โดยไปลดระดับความเข้มข้นของสารคอเปมีน ในสมองส่วนไฮโปทาลามัส และลดการหลั่งคอเปมีนจาก tuberoinfundibular neuron ที่บริเวณหลอดเลือดคอต้ลที่ติดต่อกันระหว่างไฮโปทาลามัสและต่อมใต้สมอง hypophysial portal ในหนูแรทที่ตัดรังไข่ ซึ่งสารคอเปมีนนี้ทำหน้าที่ควบคุมการหลั่งฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง (Gudelsky and Porter, 1979) โดยเป็น Prolactin Inhibiting Factor (PIF) สำคัญตัวหนึ่งที่ยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนโปรแลคติน และมีผลผ่าน opiate receptor ในไฮโปทาลามัส ซึ่งได้ค้นพบมานานแล้วว่า มีรีเซปเตอร์ของมอร์ฟินอยู่แล้วในสมองส่วนนี้ ทำให้ระดับโปรแลคตินเพิ่มขึ้น (Pert et al., 1979; Van Vugt et al, 1979) และสารโบโรโมคริปติน เป็นกลุ่มเอโกทอัลคาลอยด์ (ergot alkaloids) ที่ออกฤทธิ์คล้ายคอเปมีน (dopamine agonist) มีผลต่อรีเซปเตอร์ของคอเปมีน ในต่อมใต้สมองและระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย มีผลจำเพาะที่เซลล์ prolactinotroph ของต่อมใต้สมอง (Mehta and Tolis 1979) ซึ่งเดิม Jacobs และ Wright (1978) สารนี้ได้ถูกนำมาใช้ในการลดระดับ PRL ในคนไข้ที่มี

ระดับโปรแลคตินในเลือดสูง (hyperprolactinemia) และน้ำนมไหล (galactorrhoea) มอร์ฟินมีผลในทางเภสัชวิทยาต่อระบบประสาทส่วนกลางมากมาย เช่น ระงับอาการปวด (analgesia) โดยไปเพิ่มขีดรับทราบความเจ็บปวดสูงขึ้น (pain perception threshold) ทำให้เกิดอาการสงบ (sedation) ง่วงและซึมเซา (sleep drowsiness) ความรู้สึกสบาย (euphoria) กดระงับอาการไอ (cough suppression) มีผลต่อระบบหายใจ ทำให้อัตราการหายใจช้ากว่าปกติโดยไปกดที่บริเวณ medulla มีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยออกฤทธิ์กด (vasomotor depression) ม่านตาหรี (miosis) นอกจากนี้ Wang และ Glaviano (1954) ยังพบทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน โดยไปกระตุ้นที่บริเวณ chemoreceptor ของในสมองส่วน cerebral medulla นอกจากนี้มอร์ฟินยังมีผลต่อระบบทางเดินปัสสาวะ ทำให้ปริมาณของปัสสาวะลดลง ซึ่งเชื่อว่ามีส่วนไปเพิ่มการผลิตฮอร์โมน antidiuretic hormone จาก neurohypophysis และทำให้กล้ามเนื้อหัวใจของกระเพาะปัสสาวะหดตัว ทำให้ถ่ายปัสสาวะลำบาก มอร์ฟินมีผลลดการผลิตฮอร์โมน corticotrophin และ pituitary gonadotrophic hormone (George, 1971)

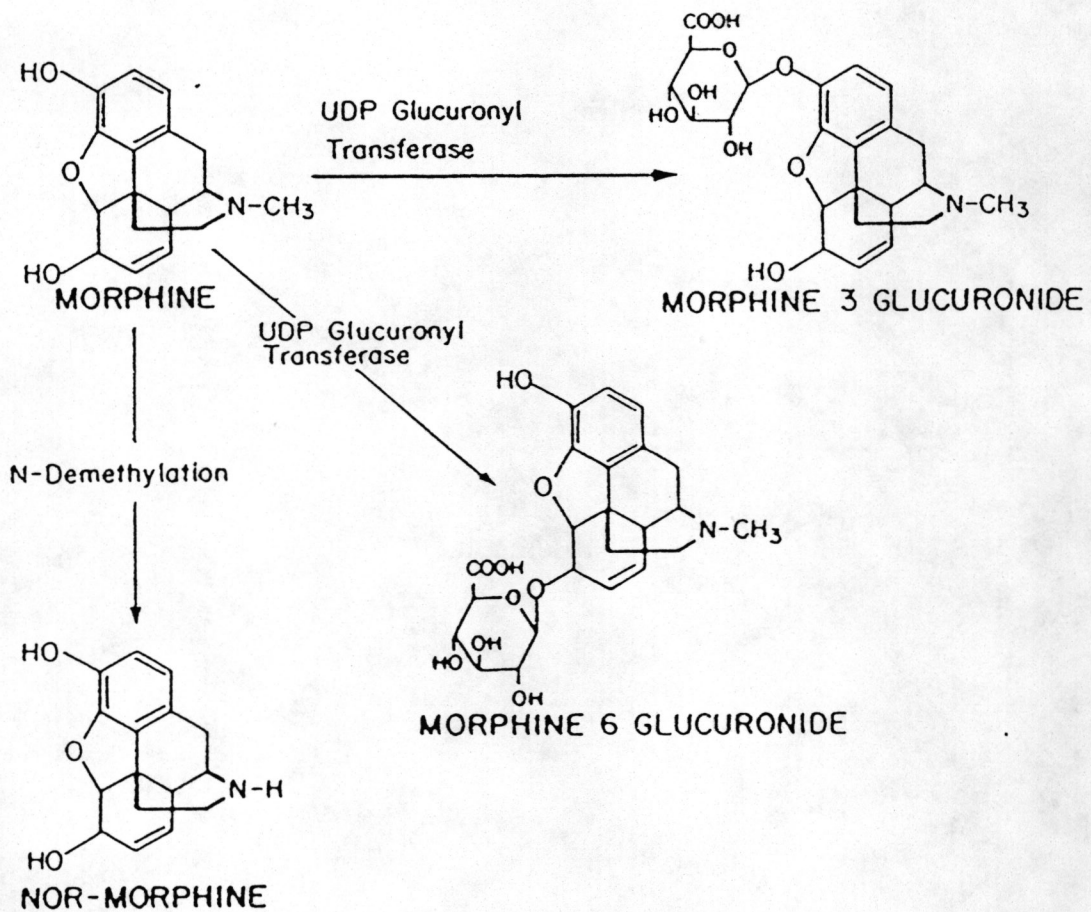
ฤทธิ์ของมอร์ฟินที่มีต่อระบบประสาทส่วนปลายที่สำคัญมีอยู่ 2 อย่างคือ ทำให้กล้ามเนื้อเรียบหดตัว และทำให้เกิดการหลั่งสารฮีสตามีนในร่างกาย (Gilman et al., 1985) ผลสำคัญของมอร์ฟินที่มีต่อระบบทางเดินอาหารคือ ไปลดการผลิตอะซิติลโคลีนจาก cholinergic nerve ending ที่กระเพาะอาหารและลำไส้ (Weinstock, 1971) นอกจากนี้การที่มอร์ฟินออกฤทธิ์ต่อสมองทำให้รู้สึกสบาย ๆ มีอาการสงบ ซึม ทำให้ลดการรับทราบเกี่ยวกับความรู้สึกอยากขับถ่ายและลดการตอบสนองต่อรีเฟล็กซ์ถ่ายอุจจาระ จึงเสริมให้เกิดท้องผูกมากขึ้น การที่มอร์ฟินมีผลทำให้เกิดการหลั่งสารฮีสตามีนจะทำให้หลอดเลือดส่วนปลายขยายตัว (peripheral vasodilation) ทำให้อุณหภูมิลดลงสูญเสียความร้อนและอัตราการขจัดออกจากร่างกายลดลงเนื่องจากลดการใช้ O_2 -consumption ลดต่ำ

มอร์ฟินเป็น basic amine ที่มีค่า Pka ค่อนข้างสูง ดังนั้นเมื่อให้โดยวิธีรับประทาน จึงถูกดูดซึมได้น้อยเนื่องจากส่วนใหญ่จะเกิด ionization ขึ้นภายในกระเพาะอาหาร และที่เหลือเป็นส่วนน้อยหลังจากถูกดูดซึมผ่านทางเดินอาหารเข้าไปแล้วจะถูกทำลายโดยจับกับกลูคูโรนในตับในเยื่อเมือกของลำไส้และตับ (first-pass effect) ระดับของยาในพลาสมาต่ำและให้ผลทางเภสัชวิทยาต่ำกว่าการให้โดยวิธีฉีดเข้าสู่ร่างกาย (Brunk and Delle, 1974)

หลังจากเข้าสู่กระแสเลือดแล้ว มอร์ฟินก็จะถูกนำไปสู่เนื้อเยื่อและอวัยวะต่าง ๆ ทั่วร่างกาย มีเพียงเล็กน้อยเท่านั้นที่สามารถผ่าน blood-brain barrier เข้าไปสู่สมองเพื่อ

ออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่าง ๆ การให้มอร์ฟีนในหญิงมีครรภ์เพื่อระงับปวดก่อนคลอด ยาจ
ผ่านรกและ blood-brain barrier ซึ่งยังไม่เจริญเต็มที่ของฟิดส์ในครรภ์ได้มากกว่า ทำให้
ทารกแรกเกิดมีอาการหายใจแผ่ว ๆ ซ้ำมากกว่าผู้เป็นแม่

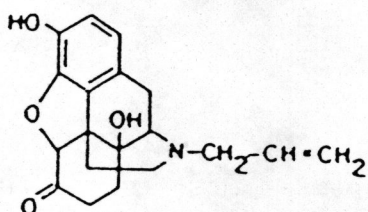
มอร์ฟีนส่วนใหญ่จะมีการเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยบางส่วนจะถูกเปลี่ยนเป็นนอร์มอร์ฟีน
(normorphine) ทั้งมอร์ฟีนและนอร์มอร์ฟีนจะจับตัวกับกรดกลูคูโรนิก และขับออกทางปัสสาวะ
(Hug et al., 1965) (รูปที่ 1.2)



รูปที่ 1.2 แสดง metabolic pathways ของมอร์ฟีน (Hug et al., 1965)

จากการค้นพบรีเซปเตอร์ของสารโอปิออยด์ในระบบประสาทกลางของสัตว์ที่มีกระดูก
สันหลังหลายชนิด ทำให้เป็นที่สงสัยว่าทำไมสัตว์ดังกล่าว รวมทั้งคนจึงต้องสร้างรีเซปเตอร์ขึ้น
มาในร่างกายเพื่อรับสารโอปิออยด์จากภายนอกด้วย หรือว่ารีเซปเตอร์เหล่านี้มีไว้เพื่อรับสาร
บางอย่างของร่างกายซึ่งทำหน้าที่เป็น neurotransmitters หรือ neuromodulator ที่
ให้ผลคล้ายกับพวกโอปิออยด์อยู่แล้ว

Mayer และ Liebeskind (1974) ได้ทดลองใช้กระแสไฟฟ้ากระตุ้นสมองบางส่วน เช่นที่ mesencephalic central gray และ periventricular gray พบว่าให้ผลระงับปวดเช่นเดียวกับมอร์ฟีนและเกิด cross tolerance ระหว่างกันได้ นอกจากนี้ผลระงับปวดยังสามารถถูกหักล้างได้ด้วยนาลอกโซน (naloxone) รูปที่ 1.3 ซึ่งเป็นสาร antagonist ของมอร์ฟีน จึงทำให้มีผู้คาดว่ากระแสไฟฟ้ากระตุ้นสมองอาจทำให้มีสารบางอย่างที่ออกฤทธิ์เหมือนมอร์ฟีนหลั่งออกมา และเรียกสารนั้นว่า endogenous opioid substance



รูปที่ 1.3 สูตรโครงสร้างของสาร naloxone สาร antagonist ของโอปิออยด์

ในปี ค.ศ. 1975 Hughes และผู้ร่วมงาน สามารถสกัด endogenous opioid substance จากสมองหมู หนู และวัว ได้เป็นผลสำเร็จ สารดังกล่าวเป็นพวกเปปไทด์ที่มีคุณสมบัติพิเศษ คือสามารถแข่งขันกับพวกโอปิออยด์จับกับรีเซปเตอร์ในสมอง เมื่อนำมาทำให้บริสุทธิ์พบว่ามียู 2 ชนิดด้วยกันคือ Met-enkephalin และ Leu-enkephalin สำหรับ Met-enkephalin มีลำดับของกรดอะมิโนเหมือนกับส่วนที่ 61-65 ของโมเลกุล beta-Lipotropin ซึ่งเป็นฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า

Goldstein และผู้ร่วมงาน (1975) ได้สกัดสารเปปไทด์อีกชนิดหนึ่งจากต่อมใต้สมองของวัว มีลำดับของกรดอะมิโนเหมือนกับส่วนที่ 61-91 ของ beta-Lipotropin และได้ตั้งชื่อว่า beta-endorphin (ตามรูปที่ 1.4)

ต่อมาปี ค.ศ. 1976 Guillemin และผู้ร่วมงานก็สามารถสกัด alpha-endorphin และ gamma-endorphin จากไฮโปทาลามัส และทาลามัสของหมู มีลำดับกรดอะมิโนเหมือนกับส่วนที่ 61-76 และ 61-67 ของ beta-Lipotropin ตามลำดับ

beta-LPH	1	<u>91</u>
alpha-LPH	1	<u>58</u>
beta-MSH	41	<u>58</u>
beta-Endorphine		<u>61</u> <u>91</u>
gamma-Endorphin		<u>61</u> <u>77</u>
alpha-Endorphin		<u>61</u> <u>76</u>
Met-Enkephalin		<u>61</u> <u>65</u>
ACTH	1	<u>39</u>
alpha-MSH	1	<u>13</u>
CLIP	18	<u>39</u>

รูปที่ 1.4 ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างโมเลกุลของ endogenous opiate-like peptides กับ peptide ฮอร์โมนบางชนิดจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า

สารเปปไทด์ที่ได้ค้นพบทั้งหมดนี้เมื่อนำมาทดสอบทางชีววิทยาพบมีคุณสมบัติเหมือนพวก opiates จึงรวมเรียกว่า endogenous opiate-like peptides และในปัจจุบันนี้ใช้วิธีการใหม่ ๆ สกัดแยกและวิเคราะห์สารดังกล่าวจากสัตว์หลายสปีชีร์ได้มากกว่า 20 ชนิดแล้ว

Rasmussen และคณะ (1983) ในรายงานว่าไฮโปทาลามัสของพิสต์ส คนอายุ 4-5 เดือน สามารถตอบสนองต่อการให้ naloxone ในหลอดทดลอง ซึ่งเป็นสารแย่งจับ opiate receptor และห้ามการหลั่ง gonadotropin-releasing hormone (GnRH) สามารถยับยั้งการกระตุ้น endogenous opiate ชนิด beta-endorphin ในหลอดทดลอง เมื่อให้ในขนาดเท่ากัน นอกจากนี้ยังพบว่า ไฮโปทาลามัสส่วนกลาง (mediobasal hypothalamus) เป็นบริเวณที่ตอบสนองได้ดีที่สุด ซึ่งสอดคล้องกันในสัตว์ฟันแทะ หนูแรทที่มีรูปแบบการหลั่ง GnRH ที่บริเวณ mediobasal hypothalamus เช่นเดียวกัน และเชื่อกันว่า อัตราการหลั่งขึ้น ๆ ลง ๆ ของสารโอปิออยด์ในภาวะปกติจะส่งผลให้มี episodic rise ของ GnRH ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเพศเมียที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์

Yen (1994) อธิบายว่าสาร opioid peptides มีต้นกำเนิดจากโมเลกุลตั้งต้น 3 ชนิด ซึ่งมีความแตกต่างกันทั้งการกระจายและหน้าที่ในร่างกายคือ 1) Proopiomelanocortin สารนี้ตรวจพบทั้งในต่อมใต้สมอง สมองส่วนกลาง ระบบประสาทซิมพาเทติก ต่อมหมวกไตชั้นใน ระบบทางเดินอาหาร ระบบสืบพันธุ์และรก ซึ่งพบมีความเข้มข้นสูงในต่อม

ได้สมองมากที่สุด 2) Proenkephalin A พบในต่อมหมวกไตชั้นในมากที่สุด และยังพบใน
ต่อมใต้สมองส่วนหลัง, สมอง, ไขสันหลัง และระบบทางเดินอาหาร และ 3) proenkepha-
lin B พบใน neurointermediate lobe ของต่อมใต้สมองของวัวมากที่สุด, สมองคนและ
ระบบทางเดินอาหาร

ตารางที่ 1.1 โครงสร้างกรดอะมิโนของ opioid peptides ที่สำคัญ ซึ่งพบในสมองและ
ต่อมใต้สมอง

Name	Amino acid sequence
Met-Enkephalin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
Leu-Enkephalin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
-Neo-Endorphin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Arg-Tyr-Pro-Lys
Met-Enkephalin- Arg ⁶ - Phe	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Phe
Dynorphin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys- Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln
alpha-Endorphin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln- Thr-Pro-Leu-Val-Thr
beta-Endorphin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Val-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser- Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr
beta-Endorphin (human)	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser- Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ile- Ile-Lys-Asn-Ala-Thr-Lys-Lys-Gly-Glu
gamma-Endorphin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser- Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu
gamma-Endorphin	Thr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser- Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn- Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr

จากตารางที่ 1.1 จะเห็นได้ว่าสูตรโครงสร้างของ enkephalin, endorphins และ beta-lipotropin มีความคล้ายคลึงกัน จึงเกิดแนวความคิดว่า สารดังกล่าวอาจถูกสังเคราะห์จากต้นกำเนิดตัวเดียวกัน Kaneto (1983) ใช้เทคนิค recombinant DNA เข้ามาช่วยทำให้รู้ลำดับของกรดอะมิโนจากสูตร mRNA ของเซลล์ในส่วนต่าง ๆ และอธิบายว่าชีวสังเคราะห์ของ endogenous opiate-like peptides ที่มาจากสารต้นกำเนิดทั้ง 3 แห่งดังนี้ 1) prepro-opiomelanocortin เป็นสารต้นกำเนิดของ ACTH, MSH และ Endorphins พบอยู่ในต่อมใต้สมอง ซึ่งจะสลายตัวให้โมเลกุลของ opioid หลายชนิด รวมทั้ง alpha-, beta-, gamma, และ sigma-endorphin, des-Tyr-, gamma-enkephalin 2) Prepro-enkephalin, มี A (adrenal) pro-enkephalin เป็นสารต้นกำเนิดของ enkephalins ซึ่งประกอบด้วย met- และ leu-enkephalin, met-enk-arg-phe และ met-enk-arg-gly-leu 3) pre-pro-enkephalin มี B (hypothalamic) proenkephalin เป็นสารต้นกำเนิด เมื่อถูกย่อยจะได้เป็น dynorphin และ opioid peptides อีกหลายชนิด เช่น beta-neo-endorphin และ leumorphin จากโครงสร้างของ opioid peptides จะเห็นว่ามี tyrosine อยู่ที่ปลายข้างหนึ่งเหมือนกัน และกลุ่มอะมิโนใน benzene ring ของ tyrosine อาจมีความสำคัญเหมือนกับกลุ่มอะมิโนที่พบในโครงสร้างโดยทั่วไปของสารซึ่งเป็นอนุพันธ์ของมอร์ฟีน และความยาวของกรดอะมิโน อาจมีความสัมพันธ์กับเสถียรภาพของโมเลกุล enkephalins สามารถทำลายได้โดยเอนไซม์พวก peptidases โดยจะไม่ทำลาย B-lipotropin ซึ่งมีกรดอะมิโน 91 ตัว ดังนั้นอนุพันธ์ของ enkephalin จึงมักจะเติมกรดอะมิโนที่แตกต่างกันออกไปต่อจากปลาย tyrosin เช่น diallyl-tyr¹-(CH₂S)-Phe¹-leu-enkephalin เพื่อให้โมเลกุลมีเสถียรภาพมากขึ้น

บทบาทของ ovarian steroid ที่มีต่อสาร opioides ในการควบคุมการหลั่ง gonadotropin

ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่า sex steroids มีผลไป modify ฤทธิ์ของ endogenous opiate หากได้รับ naloxone ซึ่งเป็น potent antagonist receptor ของ opioid peptides จะทำให้มีการหลั่ง LH เพิ่มขึ้น ทั้งความถี่ (frequency) และความสูง (amplitude) ใน mid cycle แต่จะไม่มีผลในคอน early follicle phase (Quigley, 1980 and Robert, 1981)

ในหญิงวัยหมดประจำเดือน ระดับ gonadotropin จะเพิ่มขึ้น โดยที่ beta-endorphin ไม่มีผลไปยับยั้งได้ (Reid, 1983) แต่ว่า beta-endorphin ขนาด 2.5

mg ไปยับยั้งการหลั่งฮอร์โมน LH ในผู้ชายและหญิงระหว่างมีรอบประจำเดือนปกติ

Van Vugt และคณะ (1982) ได้แสดงให้เห็นว่า สามารถยับยั้งผลของ opioid ที่มีต่อการหลั่ง LH การตัดครึ่งไข และให้ gonadal steroid

Wardlaw, 1986. ได้ศึกษาระดับ sex steroid ของชายและหญิงมีผลต่อระดับความเข้มข้นของ opioid peptides ในไฮโปทาลามัส พบว่าสามารถไปลดระดับ beta-endorphin ทั้งใน median basal hypothalamus (MBH), anterior hypothalamus (AH) และ median eminence (ME) ได้

ดังนั้นในหญิงที่หมดประจำเดือนแล้วจะลดการตอบสนองของ LH ที่มีต่อทั้ง naloxone และ beta-endorphin ลด นอกจากนี้ยังมีหลักฐานว่าอาจลด endogenous opiate receptor ลงกว่าที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ด้วย

opioid และการควบคุมการหลั่ง PRL

นอกเหนือจากรีเฟล็กซ์จากการควบคุมแล้ว การหลั่ง PRL อาจเพิ่มขึ้นได้ในขณะหลับ ออกกำลังกาย ภาวะที่มีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) ความเครียด (Stress) เนื่องจกต่อมใต้สมองส่วนหน้า (Hagen et al., 1979) นอกจากนี้ sex steroids ทั้ง เอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนก็มีผลสำคัญในการกระตุ้นการสร้างและหลั่ง PRL ได้ด้วย บางรายงานพบว่าระหว่างรอบประจำเดือนปกติอาจพบระดับ PRL เพิ่มขึ้นช่วงท้ายของระยะฟอลลิคูลาร์และระยะลูทีล และมีความสัมพันธ์กับฮอร์โมน E₂ และ P ในเลือด (Collu et al., 1988)

Amenomori และคณะ (1970) ได้ทดลองในหนูแรท พบว่าระดับ PRL ในซีรัมจะเพิ่มสูงสุดในระยะอีสตรัส และต่ำสุดในระยะ diestrous ในแฮมสเตอร์จะมีระดับสูงสุดในตอนเป็นของโปรอีสตรัสและลดต่ำลงสู่ระดับ baseline ในเข้าวันรุ่งขึ้นที่พบ post-estrous discharge (Varavudhi and Meites, 1974) ในหนูเพศเมียที่โตเต็มวัย การให้เอสโตรเจนมีผลทำให้ระดับ PRL เพิ่มขึ้น และเมื่อตัดครึ่งไขจะมีผลไปลดระดับ PRL (Kauppila et al., 1988)

Turkington และคณะ (1971) พบว่าจะมีการหลั่ง PRL เพิ่มขึ้น สาเหตุสำคัญ เพราะไม่ได้รับ PIF ที่หลั่งมาจาก hypothalamus ซึ่งเป็นสารคอร์ปะมิน (dopamine) สารนี้มีผลไปกระตุ้นรีเซปเตอร์บนเซลล์เมมเบรนของเซลล์แลคโตโทรป (lactotroph) ยับยั้งไม่ให้หลั่ง PRL สามารถพิสูจน์ได้ทั้งภายในร่างกายและในหลอดทดลอง (Macloed et al., 1970) นอกจากคอร์ปะมินแล้วยังมีสารจำนวนมากที่มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง PRL อื่น ๆ

อีก เช่น gamma-amino butyric acid (GABA) ซึ่งพบมีปริมาณสูงมากในสังกัดจาก median eminence (ME) และพบมีรีเซปเตอร์ของ GABA ที่เซลล์เมมเบรนของเซลล์ แลคโตโทรปในต่อมใต้สมองเช่นกัน (Grandison et al 1982; Macload et al. 1970) แม้ว่าบทบาทของ GABA ในการควบคุมการหลั่ง PRL ยังไม่ชัดเจน แต่พบว่าไม่ได้ ออกฤทธิ์ผ่านทางระบบคอร์ปะมิน แต่สารอื่น ๆ เช่น catecholamine, อะโกนิสต์ของอะซิติล โคลีน และ PRL เองจะออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง PRL โดยมีผลผ่านทางระบบ dopamine จาก tuberoinfundibular tract

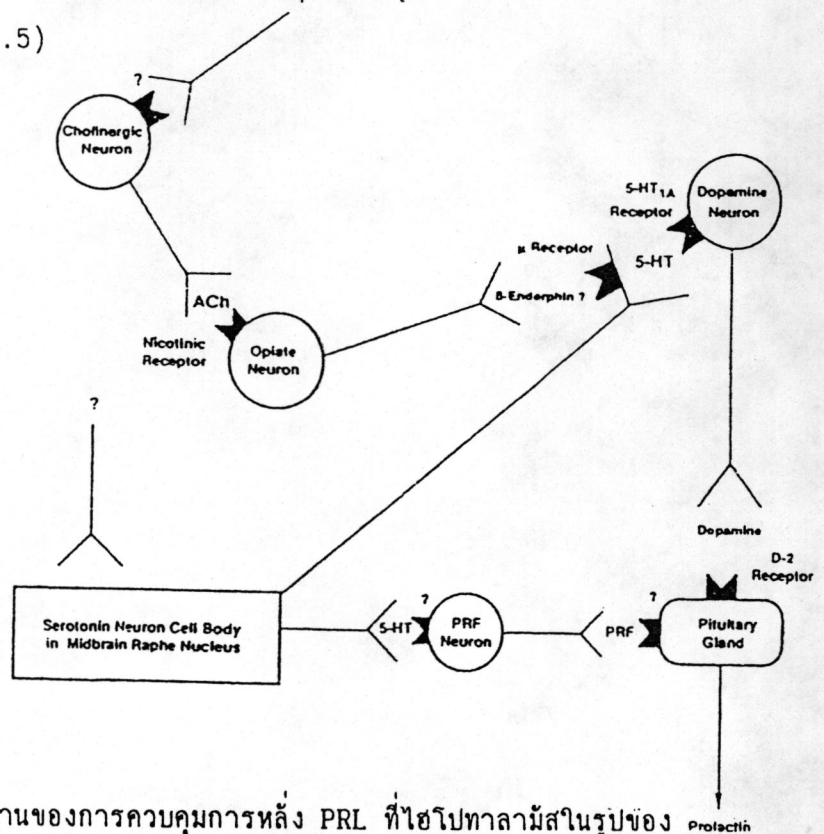
Tashjian และคณะ (1971) ศึกษาสารที่มีผลของการหลั่งของ PRL จากต่อม ใต้สมองอีก มีหลายชนิดจากสารที่สกัดแยกมาจากไฮโปทาลามัส พบว่า thyroid releasing hormone (TRH) มีรีเซปเตอร์ปรากฏอยู่ในแลคโตโทรปสามารถกระตุ้น PRL, mRNA sequences และการหลั่ง PRL โดยมี Ca^{2+} เป็นตัวส่งข่าวภายในเซลล์ (Gershengorn, 1982) แม้ว่าการหลั่งของ TSH ไม่เกี่ยวข้องโดยตรงกับการควบคุม PRL แต่พบว่าการเปลี่ยนแปลง thyroxine (T4) และ triiodothyronine (T3) ในเลือดจะมีผลกระทบต่อ การตอบสนองของแลคโตโทรปที่มีต่อการกระตุ้น TRH ให้หลั่ง PRL เพราะระดับ T3, T4 ในซีรัมของคนที่เป็น hypothyroidism ลดลงจะมีผลให้หลั่ง TRH, TSH และ PRL เพิ่มขึ้น และหากมีระดับ T3, T4 ในซีรัมมากกว่าปกติก็จะมีผลไปยับยั้งการหลั่งของ PRL ดังนั้น TRH จึงเป็นตัวกลางของการหลั่ง PRL โดยมีผลทางระดับไทรอยด์ฮอร์โมน (Snyder et al., 1973 และ Gershengorn, 1982) และการศึกษาในลิงหางยาวเพศเมียเพื่อชักนำ ให้เกิด severe hypothyroidism ชั่วคราวด้วยการให้และหยุดให้ antithyroidal agent ชนิด methimazol (MMI) ก็พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงระดับ PRL และ TSH สอดคล้อง กับภาวะ hypothyroidism ที่พบในคน (Suwanprasert Ph.D. thesis, 1991)

สารสกัดอื่น ๆ ที่พบมีผลต่อการหลั่ง PRL ได้แก่ serotonin (Wehrenberg, 1980) opioids (Enjalbert et al., 1979) Gn RH (Denef, 1987) Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) (Ruberg et al., 1978) และ estradiol (Vician et al., 1979) ในกรณีของฮีสโตรเจนพบว่า เป็นสารที่มีความสามารถในการปรับเปลี่ยน ความไวของการตอบสนองของเซลล์ lactotroph ที่มีต่อการกระตุ้นจากสารต่าง ๆ หลาย ชนิด ทำให้มีการสร้างและหลั่ง PRL เพิ่มขึ้น

Matton และคณะ (1991) รายงานในหนูแรทเพศผู้ว่าผลการให้มอร์ฟินและการเกิดความเครียด ทำให้เกิดภาวะ cross-tolerance ที่ระดับ μ -receptor เดียวกัน และมีผลให้ PRL หลังมากขึ้น

ยังมีปัจจัยสำคัญอื่น ๆ อีกมากมายที่กระตุ้นให้มีการหลั่ง PRL การเพิ่มระดับ VIP ในเลือดของแม่ไก่และไข่ที่กำลังฟัก สัตว์ฟันแทะพวกหนู (Talbot et al., 1991) ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมพบสาร VIP กระจายทั่วไปใน CNS ปลายประสาทของไฮโปทาลามัส และใน hypophyseal portal blood ซึ่งเชื่อว่าสารนี้มีส่วนร่วมในการควบคุมการทำงานของต่อมใต้สมองส่วนหน้า (Shimatsu et al., 1981) ในหนูแรท VIP จะมีผลกระตุ้นการหลั่ง PRL ที่รีเซปเตอร์ของเซลล์แลกโตโทรป และภาวะ lactation จะมีระดับ VIP เพิ่มขึ้นใน paraventricular nucleus และ median eminence (Johnson and Everitt, 1988) Kato และคณะ (1978) เสนอว่า VIP มีผลกระตุ้นการหลั่ง PRL จากต่อมใต้สมองของแรทผ่าน opiate receptor ใน CNS และสามารถยับยั้งได้ด้วยคอร์ปะมิน

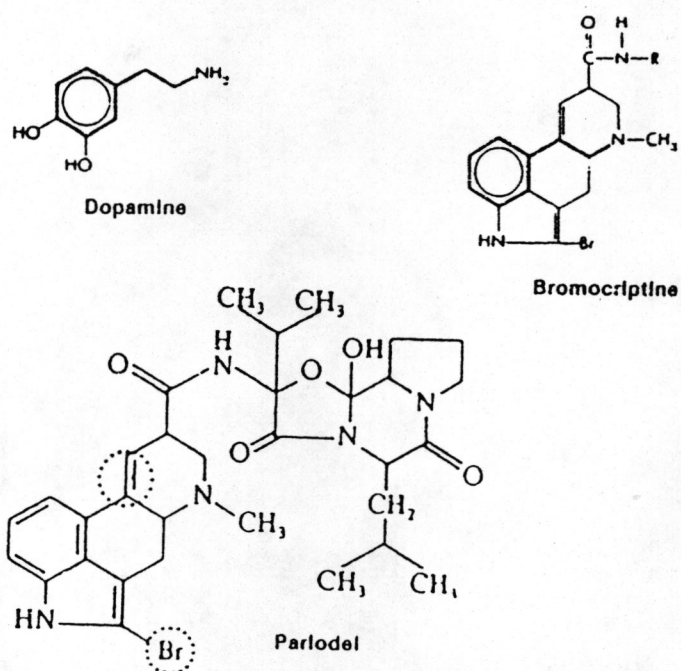
Flores และคณะ (1992) พบว่าการหลั่ง PRL จากต่อมใต้สมองจะถูกยับยั้งโดย DA ซึ่งเป็น PIF ที่สร้างมาจาก arcuate nucleus บริเวณ ME และผ่านทาง hypophyseal portal blood vessels สู่ต่อมใต้สมองส่วนหน้า โดยมีผลที่ D_2 -dopamine receptor ของเซลล์แลกโตโทรป (รูปที่ 1.5)



รูปที่ 1.5 โมเดลอธิบายสมมุติฐานของการควบคุมการหลั่ง PRL ที่ไฮโปทาลามัสในรูปแบบของ polysynaptic, neurotransmitter pathways (Flores et al., 1992)

โบรโมคริปตินและการควบคุมการหลั่งฮอร์โมนโปรแลคตินและ fertility

สารโบรโมคริปตินเป็นอนุพันธ์ของ ergot alkaloid ที่ไม่ใช่ peptide มีฤทธิ์กระตุ้นรีเซปเตอร์ของดอร์ปะมีน (DA receptor) ทั้งในไฮโปทาลามัสและต่อมใต้สมองส่วนหน้า (Fluckiger, 1975 และ Mehta and Tolis, 1979) (รูปที่ 1.6)



รูปที่ 1.6 เปรียบเทียบสูตรโครงสร้างของ dopamine bromocriptine และ Parlodel

Jacobs และ Wright (1978) ได้ใช้โบรโมคริปตินไปลดระดับ PRL ในเลือดของคน โดยจะมีผลไปกระตุ้นรีเซปเตอร์ของดอร์ปะมีน ที่ต่อมใต้สมองส่วนหน้าบริเวณก่อนไฮแนปซ์

มารดาที่ไม่ต้องการเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมของตนเอง อาจใช้โบรโมคริปตินไปลดระดับของ PRL หลังคลอดให้ต่ำลง ในทางคลินิก โบรโมคริปตินใช้รักษาชายและหญิงที่มีน้ำนมไหลเอง (spontaneous galactorrhea) และภาวะ hypogonadism ในผู้ป่วยเนื้องอกที่ต่อมใต้สมองที่มีระดับโปรแลคตินเพิ่มสูง (hyperprolactinemia) และอะโครเมกาลี (Chiodini et al., 1981 และ Corenblum and Hanley, 1981) ในหญิงวัยใกล้หมดประจำเดือน (อายุ 45-50 ปี) มักไม่ตอบสนองได้ดีเท่าที่ควร เพราะโอกาสที่จะกลับมาตั้งครรรภ์มีน้อย และเมื่อหยุดยาขึ้นนี้ระดับ PRL จะกลับเพิ่มขึ้นอีก Thorner และคณะ (1975) และ Besser และ Thorner (1976) เชื่อว่าการที่มีระดับ PRL เพิ่มขึ้น จะไปมีผลยับยั้งฤทธิ์ของ gonadotrophins ที่ระดับ gonads มากกว่าไปห้ามการสร้าง หรือหลัง gonadotrophins จากต่อมใต้สมอง เพราะขณะให้โบรโมคริปติน gonads จะยังคงทำหน้าที่เป็นปกติ สารนี้จึงเป็นตัวเลือกสำหรับใช้รักษาในผู้ที่มีน้ำนมไหลและเป็น hypogonadism มานาน Weinstein และคณะ (1976) ใช้วิธีให้ bromocriptine อย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 14 วัน เพื่อป้องกัน lactation ซึ่งได้ผลดีเมื่อให้หลังคลอดเพราะสามารถยับยั้ง PRL ลงได้ หากไม่ถูกกระตุ้นโดยการดูดนมจากลูก แต่การดูดนมจะมีทำให้เกิด reflex release ของ PRL (Aso and Williams, 1985)

Isakok และคณะ (1985) bromocriptin ขนาดต่ำในการรักษาภาวะ hyperprolactinemia, galactorrhea และเนื้องอกที่ต่อมใต้สมองได้สำเร็จ ระดับ PRL จะลดลง กลับมามีการตกไข่และตั้งครรรภ์ได้ ระดับ LH จะเพิ่มขึ้นในหญิงที่มีภาวะการมีบุตรยากจากภาวะเยื่อบุมดลูกอักเสบ (endometritis) และไม่เพิ่มขนาดของเนื้องอกที่ต่อมใต้สมอง Krupp และ Monka (1987) ได้ติดตามผลข้างเคียงของการใช้โบรโมคริปติน ในหญิงที่มี PRL ในเลือดสูงจนสามารถตั้งครรรภ์ และติดตามทารกที่ได้รับยานี้จนอายุ 9 ปี ไม่ปรากฏมีผลข้างเคียงกับเด็กและไม่เกิดการแท้งหรือมีอาการผิดปกติของทารกในครรภ์แต่อย่างไร

Goldman และคณะ (1988) ได้ศึกษาในหญิงอายุ 63 ปี ที่หมดประจำเดือนมา 20 ปี พบมีอาการขาดประจำเดือน น้ำนมไหล (amenorrhea-galactorrhea syndrome) และมีระดับ PRL ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น โบรโมคริปตินจะทำให้สามารถกลับมาเป็นประจำเดือนได้ใหม่และมีระดับ PRL และ FSH ลดต่ำลง ซึ่งถือได้ว่าสารนี้เป็น long-acting dopamine agonist ที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาอาการที่มีระดับ PRL ในเลือดสูงให้กลับมาเป็นประจำเดือนอีก ลดระดับของ PRL และ FSH รีเซปเตอร์ที่รับรังไข่ทำให้รังไข่มีความสามารถในการตอบสนองต่อต่อมใต้สมองที่หลั่ง FSH, PRL, LH ออกมาในระดับปกติได้

ยังไม่มีรายงานว่าสารอะโกนิสติกของคอร์ปามีนชนิดนี้ จะสามารถไปลดระดับของ PRL ในซีรัมในระหว่างที่หลังเพิ่มระดับสูงในช่วง 15 นาที ถึง 1-2 ชม. หลังจากได้รับมอร์ฟินแต่ละวันทั้งในลิงเพศผู้ (Malaivijitnond, 1995) และลิงเพศเมีย (settheetham, 1992) แต่ในระหว่างเลี้ยงลูกอ่อน (lactation) แม้การได้รับโบรโมคริปตินจะสามารถไปลดระดับ PRL ลงได้ทั้งในตอนกลางวันและกลางคืน แต่ก็ไม่สามารถห้ามการหลั่งน้ำนมของแม่ลิงได้ (Varavudhi et al., 1993)

การศึกษานี้ใช้ลิงหางยาวเพศเมียสูงอายุ 15-20 ปี โดยประมาณ ในหน่วยวิจัย ไพรเมท คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เป็น animal model ติดตามการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนสืบพันธุ์ในซีรัมที่สำคัญคือ E_2 , P และ PRL ทั้งสภาวะปกติก่อนได้รับมอร์ฟิน ระหว่างที่ได้รับมอร์ฟิน และหลังหยุดให้มอร์ฟินในลิงที่ตัดรังไข่และไม่ตัดรังไข่ และอาการแทรกซ้อนต่าง ๆ เช่น การมีประจำเดือน ภาวะน้ำนมไหล ตลอดจนแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงการควบคุมสมดุลของระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือด โดยคาดหมายว่าผลที่ได้จะเป็นข้อมูลสำคัญที่ช่วยในการเข้าใจปัญหาพื้นฐานทางเอ็นโดไครน์ของสัตว์ที่อายุมาก primates ขึ้นสูง เพศเมียควบคู่กันไปกับผลกระทบของการได้รับมอร์ฟิน เรื้อรังต่อภาวะการเจริญพันธุ์และความสามารถในการปรับตัวของสัตว์ที่อยู่ในวัยสูงอายุเหล่านี้ทั้งระหว่างได้รับโบรโมคริปตินและหลังหยุดให้ยา

วัตถุประสงค์

1. ศึกษาการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนโปรแลคติน (PRL) อีสตราไดออล-17 เบต้า (E_2) และโปรเจสเตอโรน (P) ในซีรัมของลิงสูงอายุเพศเมีย ทั้งก่อนได้รับมอร์ฟิน ระหว่างให้มอร์ฟิน และหลังหยุดให้มอร์ฟิน โดยเปรียบเทียบระหว่างลิงที่มีรังไข่และลิงที่เคยถูกตัดรังไข่ทั้งสองข้าง (bilateral ovariectomy) มาก่อน

2. ศึกษาผลของโบรโมคริปตินต่อการเปลี่ยนแปลงระดับของฮอร์โมน PRL E_2 และ P ในซีรัม และอาการแทรกซ้อนที่สำคัญที่ปรากฏ เช่น การปรากฏของประจำเดือน (menstrual bleeding) การมีน้ำนมไหล (galactorrhea) ขณะได้รับมอร์ฟินในช่วงเวลาต่าง ๆ กัน

3. ศึกษาแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงการควบคุมสมดุลของระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดลิงสูงอายุเหล่านี้ ทั้งในช่วงก่อนได้รับมอร์ฟิน ระหว่างให้มอร์ฟิน และหลังหยุดให้มอร์ฟิน