

บทที่ 4

วิจารณ์ผลการทดลอง

ระดับแคลเซียมพื้นฐานของลิงแสมต่างประเทศและต่างวัย

ผลการตรวจวัดระดับแคลเซียมพื้นฐานในซีรัมของลิงแสมทั้งสองเพศในวัยต่างๆที่เลี้ยงในหน่วยวิจัยไพรเมท(ตารางที่ 3.1 และกราฟที่ 3.1) พบว่าอยู่ในพิสัยใกล้เคียงกับระดับแคลเซียมพื้นฐานปกติของคนมาก(8.8 - 10.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร)(Smith et al., 1983) ค่าเฉลี่ยระดับแคลเซียมพื้นฐานในซีรัมของลิงแสมทั้งสองเพศมีแนวโน้มลดลงเมื่อมีอายุที่สูงขึ้น ลิงแสมเพศเมียจะมีระดับแคลเซียมในซีรัมลดลงตามอายุ โดยในกลุ่มอายุ 2 ปี ระดับแคลเซียมในซีรัมเท่ากับ 10.7 ± 0.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร กลุ่มอายุ 4 - 5 ปี เท่ากับ 10.0 ± 0.2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร กลุ่มอายุ 6 - 10 ปี เท่ากับ 10.1 ± 1.0 มิลลิกรัม/เดซิลิตร กลุ่มอายุ 11 - 15 ปี เท่ากับ 9.8 ± 0.1 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญ($p < 0.05$)ในกลุ่มอายุ 18 ปีขึ้นไป เท่ากับ 9.4 ± 0.2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร แต่ระดับแคลเซียมในซีรัมของลิงแสมเพศผู้ ในกลุ่มอายุ 4 - 5 ปี ถึง 11 - 15 ปี จะมีค่าใกล้เคียงกันมาก($10.2 - 10.3$ มิลลิกรัม/เดซิลิตร) และมีแนวโน้มลดลงเล็กน้อยในกลุ่มอายุ 18 ปีขึ้นไป(9.9 ± 0.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) สอดคล้องกับระดับแคลเซียมในซีรัมของคนสูงอายุทั้งสองเพศ ซึ่งพบว่าระดับแคลเซียมในซีรัมลดจาก 9.67 มิลลิกรัม/เดซิลิตรเมื่ออายุประมาณ 20 ปี เป็น 9.46 มิลลิกรัม/เดซิลิตรเมื่ออายุประมาณ 80 ปี(Marcus et al., 1984; Orwall and Meier, 1986) การเปลี่ยนแปลงระดับแคลเซียมในซีรัมจะอยู่ภายใต้การควบคุมของพาราไทรอยด์ฮอร์โมน แคลซิโทนินและวิตามินดี ซึ่งบทบาทการทำงานของฮอร์โมนทั้ง 3 ชนิดนี้ จะมีความเกี่ยวข้องและทำงานสัมพันธ์กันอย่างมาก ทำให้ในภาวะปกติระดับแคลเซียมในซีรัมมีการเปลี่ยนแปลงภายในพิสัยจำกัด(เปลี่ยนแปลงน้อยกว่า 5%) จึงเท่ากับเป็นการรักษาสมดุลแคลเซียมให้แก่ร่างกาย (Oppenheim, 1981; Genuth, 1983; Gorbman et al., 1983; Goodman, 1994; White and Baxter, 1994) และในกรณีที่มีภาวะความผิดปกติที่ต่อมหรืออวัยวะที่เกี่ยวข้องกับการรักษาสมดุลแคลเซียม จะทำให้ร่างกายสูญเสียความสามารถในการรักษาสมดุลแคลเซียมเอาไว้ ดังนั้นระดับแคลเซียมในซีรัมจึงอาจมีการเปลี่ยนแปลงไปจากค่าปกติ(น้อยกว่า 8.8 หรือมากกว่า 10.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูงมากเกินไป(hypercalcaemia) หรือต่ำมากเกินไป(hypocalcaemia) การพบว่าลิงแสมเพศเมียวัยเด็ก(อายุ 2 ปี) มีระดับแคลเซียมในซีรัมสูงกว่าค่าเฉลี่ยของระดับแคลเซียมพื้นฐานของวัยอื่นๆเล็กน้อย เนื่องจากเป็นวัยที่กระดูก

epiphysis ยังไม่ปิด ร่างกายกำลังมีการเจริญเติบโตสูงสุด จึงมีอัตราการเกิด turnover ที่กระดูกสูง เพื่อเพิ่มขนาดและความสูงของร่างกาย (Oppenheim, 1981) รวมทั้งความสามารถในการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้จะเพิ่มขึ้น ตอบสนองต่อความต้องการแคลเซียมที่ต้องนำไปใช้ในการสร้างกระดูก (Smith et al., 1983; Santora, 1988; Fitzgerald et al., 1992) ในทำนองเดียวกันการลดระดับแคลเซียมในซีรัมของถึงสูงอายุ (อายุ 18 ปีขึ้นไป) น่าจะมีสาเหตุมาจากความสามารถในการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ลดลง (Stvenson, 1987; Walter, Estridge, and Reynolds, 1990; White and Baxter, 1994) ซึ่งอาจเนื่องมาจากการสูญเสียความสามารถในการตอบสนองของลำไส้ต่อการกระตุ้นการดูดซึมแคลเซียมของ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Eastell et al., 1991) และการผลิต $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ที่ลดลง (Ash and Goldin, 1988; Gallagher et al., 1979; Turner et al., 1991) หรือภาวะความผิดปกติของลำไส้เอง โดยมีรายงานว่าลำไส้ของคนสูงอายุทั้งสองเพศ (55 - 75 ปี) จะสูญเสียความสามารถในการปรับตัวเพื่อเพิ่มการดูดซึมแคลเซียม เมื่อได้รับสารอาหารแคลเซียมในปริมาณที่ต่ำ (Gallagher et al., 1979) ทำให้ระดับแคลเซียมในซีรัมลดลงเล็กน้อยพร้อมกับการเพิ่มขึ้นของ PTH (Eastell et al., 1991; Dawson-Hughes, 1994; Silverberg and Bilezikian, 1994) การเพิ่มขึ้นของระดับ PTH ในผู้สูงอายุนี้ เป็นกลไกที่ร่างกายพยายามรักษาสมดุลแคลเซียมให้อยู่ในภาวะปกติ (Eastell et al., 1991) ดังนั้นการที่ PTH หลังออกมาเพิ่มขึ้นเท่ากับเป็นการกระตุ้นให้มีการสลายแคลเซียมออกจากกระดูก ทำให้เนื้อกระดูกบางลงได้ (Santora, 1988)

ระดับแคลเซียมในซีรัมของถึงแสมเพศเมียที่โตเต็มวัย (อายุ 4 - 5 ปี; 6 - 10 ปี) และสูงอายุ (มากกว่า 18 ปี) มีแนวโน้มต่ำกว่าถึงแสมเพศผู้ในวัยเดียวกันเล็กน้อย ($p > 0.05$) (ตารางที่ 3.1 และกราฟที่ 3.1) และการเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียมในซีรัมของถึงแสมเพศเมียเห็นได้ชัดเจนมากกว่าเพศผู้ เป็นไปได้ว่าระดับแคลเซียมในซีรัมอาจมีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับ PTH ซึ่งในระบบการควบคุมสมดุลแคลเซียมตามปกติ PTH จะถูกหลั่งออกมาจากต่อมพาราไทรอยด์เพิ่มมากขึ้นเมื่อระดับแคลเซียมในซีรัมลดต่ำลง PTH สามารถเพิ่มระดับแคลเซียมในซีรัมให้อยู่ในพิสัยปกติได้โดยลดการขับแคลเซียมออกทางไต เพิ่มการสลายแคลเซียมออกจากกระดูก และเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ (Smith et al., 1983; Granner, 1988; White and Baxter, 1994) การหลั่ง PTH ในผู้หญิงแตกต่างจากผู้ชาย (Alexander, 1989) เนื่องจากมีรายงานพบว่าผู้หญิงมีการเปลี่ยนแปลงระดับ PTH อย่างเห็นได้ชัดเจนมากกว่าผู้ชาย คือเปลี่ยนจาก 28 พิโคกรัม/มิลลิลิตรเมื่ออายุประมาณ 20 ปี เป็น 48 พิโคกรัม/มิลลิลิตรเมื่ออายุประมาณ 80 ปี ในผู้หญิง และเปลี่ยนจาก 31 พิโคกรัม/มิลลิลิตรเมื่ออายุประมาณ 20 ปี เป็น 41 พิโคกรัม/มิลลิลิตรเมื่ออายุประมาณ 80 ปี ในผู้ชาย (Marcus et al., 1984) Calvo และคณะ (1991) รายงานว่าความสัมพันธ์ของระดับแคลเซียมและ PTH ในผู้ชายจะดีกว่าผู้หญิง ทำให้ระดับแคลเซียมในซีรัมของถึงแสมเพศเมียมีการเปลี่ยนแปลงอย่างเห็นได้ชัดมากกว่าถึงแสมเพศผู้ นอกจากนี้การ

เปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนเพศ ก็มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับแคลเซียมในซีรัมโดยเฉพาะ ฮอร์โมนอีสโตรเจน ซึ่งถือว่าเป็นฮอร์โมนที่มีบทบาทสำคัญมากต่อการรักษาสมดุลแคลเซียม นอกเหนือไปจาก PTH มักพบว่าผู้หญิงที่อยู่ในวัยหมดประจำเดือนและผู้หญิงที่ถูกตัดรังไข่ จะมีการลดลงของระดับฮอร์โมนอีสโตรเจนอย่างเห็นได้ชัด พร้อมกับภาวะการสูญเสียเนื้อกระดูกที่เพิ่มขึ้นตามมา(Gosden, 1985; Lindsay and Thome, 1987; 1990) Davidson และคณะ(1982) ได้รายงานไว้ว่า เทสโทสเตอโรนก็อาจมีบทบาทในการป้องกันการสูญเสียแคลเซียมออกจากกระดูก และระดับเทสโทสเตอโรนในผู้ชายสูงอายุจะลดลงไม่มาก หรืออาจไม่เปลี่ยนแปลงเลย(Urban and Veldhuis, 1988) ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนเพศก็อาจมีบทบาทสำคัญทำให้ระดับแคลเซียมในซีรัมของลิงแสมเพศเมียมีการเปลี่ยนแปลงอย่างเห็นได้ชัดมากกว่าลิงแสมเพศผู้ รวมทั้งผลจากขนาดของโครงร่างของร่างกาย ซึ่งลิงแสมเพศผู้มีโครงร่างที่ใหญ่กว่าลิงแสมเพศเมียอย่างเห็นได้ชัดเจน จากการศึกษา total body calcium (TbCa) ทั้งผู้หญิงและผู้ชายในช่วงอายุต่างๆ พบว่าผู้ชายจะมี TbCa สูงกว่าผู้หญิงในวัยเดียวกัน 20 - 40% ผู้หญิงมีการลดลงของ TbCa เมื่ออายุประมาณ 45 ปีขึ้นไป แต่ไม่พบว่ามี การลดลงของ TbCa ในผู้ชาย(Cohn et al., 1976) คล้ายคลึงกับระดับแคลเซียมในซีรัมของลิงแสมทั้งเพศผู้และเพศเมีย เป็นไปได้ว่าลิงแสมเพศผู้จะมีอัตราการสลายแคลเซียมออกจากกระดูกมากกว่าลิงแสมเพศเมีย โดยไม่มีผลกระทบต่อแคลเซียมที่สะสมในกระดูก

การที่ลิงแสมเพศเมีย(อายุ 20 - 25 ปี)ที่ถูกตัดรังไข่มานาน โดยเฉลี่ย 8.4 ปี(น้อยที่สุดประมาณ 5 ปี)(ตารางที่ 2.2) มีระดับแคลเซียมในซีรัมสูงกว่าลิงแสมเพศเมียวัยเดียวกันที่ยังคงมีรังไข่อย่างมีนัยสำคัญ($p < 0.01$) ซึ่งลิงที่ถูกตัดรังไข่มีระดับอีสตราไดออกซินในซีรัมต่ำกว่าลิงที่ยังคงมีรังไข่อย่างมีนัยสำคัญ($p < 0.05$)(ตารางที่ 3.2 และกราฟที่ 3.2) น่าจะเป็นเครื่องบ่งชี้ว่าภาวะที่ร่างกายมีระดับฮอร์โมนอีสโตรเจนไม่เพียงพอ เป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะกระดูกเปราะบางที่พบมากในวัยที่หมดประจำเดือนและผู้หญิงที่ถูกตัดรังไข่ (Marshall et al., 1977; Gosden, 1985; Deutsch et al., 1987; Fitzgerald, 1992) ทั้งในคน(Lindsay, 1987; Prince et al., 1991; Armamento-Villared et al., 1992) ในลิงวอกและลิงแสม(Mann, Gould and Collins, 1990; Grynpas et al., 1993; Jerome et al., 1994) โดยพบว่าเมตาบอลิซึมของแคลเซียมเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วที่กระดูก มีอัตราการสลายกระดูกเพิ่มมากกว่าอัตราการสร้างกระดูก จึงมีการสลายแคลเซียมออกจากกระดูกเพิ่มขึ้น(Gallagher et al., 1979; Gosden, 1985; Stevenson, 1987; Santora, 1988; Bikle, 1992; Christiansen, 1994) ผลคือทำให้เนื้อกระดูกบางลง(Riss and Christiansen, 1987) ที่ระดับเซลล์อีสโตรเจนอาจมีผลทั้งทางตรงที่รีเซปเตอร์ของอีสโตรเจนที่กระดูก(Bikle, 1992) หรือมีผลทางอ้อมโดยไปควบคุมความไวของ PTH ในการสลายแคลเซียมออกจากกระดูก(Gallagher et al., 1979; Prince, 1994) นอกจากนี้การที่ลิงแสมเพศเมียที่ถูก

ตัดครึ่งไขมีระดับแคลเซียมในซีรัมสูงกว่าถึงสามที่ยังคงมีรังไข่ที่อยู่ในวัยเดียวกัน อาจเนื่องมาจากความแตกต่างของสายพันธุ์และขนาดของโครงร่าง โดยพบว่ากลุ่มลิงที่ถูกตัดครึ่งไขส่วนใหญ่เป็นลิงมาจากทางภาคใต้ ยกเว้นลิงทดลองหมายเลข 33 ที่ติดท้องแม่มาจากแม่สอดเป็นลิงที่มีโครงร่างเล็ก(น้ำหนักตัวเฉลี่ย 3.4 กิโลกรัม) เบากว่าลิงที่ยังคงมีรังไข่(น้ำหนักตัวเฉลี่ย 4.5 กิโลกรัม) (ตารางที่ 2.2 และรูปที่ 6.1(ภาคผนวก)) อาจมีส่วนทำให้ลิงแสมเพศเมียที่ถูกตัดครึ่งไขมีการสูญเสียแคลเซียมออกจากกระดูก และเพิ่มระดับแคลเซียมในซีรัมมากกว่าลิงแสมเพศเมียสูงอายุที่ยังคงมีรังไข่ ซึ่งสอดคล้องกับรายงานที่ศึกษาในคน พบว่าความแตกต่างของเชื้อชาติและโครงร่างของร่างกายอาจมีผลต่ออัตราการสูญเสียแคลเซียมออกจากกระดูก (Gosden, 1985; Lindsay and Tohme, 1987) โดยพบว่าผู้หญิงชาวอเมริกันผิวดำจะมีแคลเซียมสะสมอยู่ที่กระดูกมากกว่าผู้หญิงอเมริกันผิวขาวที่อายุเท่ากัน (Iskrant, 1968; Cohn et al., 1977)

อีสตราดิออลวาเลอเรทต่อการเปลี่ยนแปลงระดับแคลเซียมในซีรัมของลิงแสมเพศเมียสูงอายุทั้งที่ยังคงมีรังไข่และที่ถูกตัดครึ่งไข

ลิงแสมเพศเมียสูงอายุทั้งที่ยังคงมีรังไข่และที่ถูกตัดครึ่งไข เมื่อได้รับอีสตราดิออลวาเลอเรทขนาด 10 และ 20 มิลลิกรัม จะทำให้ระดับแคลเซียมในซีรัมลดลงอย่างต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลาจนถึง 60 วัน พร้อมกับมีการเพิ่มระดับอีสตราดิออลในซีรัม แม้ว่าระดับอีสตราดิออลจะลดลงกลับสู่ระดับปกติในระยะก่อนการทดลอง ระดับแคลเซียมในซีรัมยังคงลดลงอย่างต่อเนื่องและจะอยู่มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ภายในพิสัยปกติ สอดคล้องกับรายงานที่ศึกษาในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน(อายุ 55 -75 ปี) ที่ได้รับการรักษาด้วยการให้ฮอร์โมนอีสโตรเจนทดแทน พบว่าระดับแคลเซียมลดลงจาก 9.3 เป็น 9.0 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (Lindsay and Thome, 1987; Cheema et al., 1989; Prince, 1994; Stock and Marcus, 1989) แสดงให้เห็นว่าอีสตราดิออลวาเลอเรทมีบทบาทในการรักษาสมดุลแคลเซียม การลดลงของระดับแคลเซียมในซีรัมภายหลังได้รับอีสตราดิออลวาเลอเรท เนื่องจากอีสตราดิออลมีต่อการยับยั้งการสลายกระดูกโดยตรงที่รีเซปเตอร์ที่กระดูก (Bikle, 1992) และอาจมีผลโดยอ้อมไปควบคุมความไวของ PTH เป็นการลดการสลายแคลเซียมออกจากกระดูก (Gosden, 1985) โดยอาจไม่มีผลเปลี่ยนแปลงระดับ PTH (Nordin et al., 1984; Mundy, 1990) คนที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนอีสโตรเจนทดแทน พบว่าจะมีปริมาณแคลเซียมสะสมในกระดูกเพิ่มขึ้นซึ่งเห็นได้ชัดในเดือนที่ 6 (Isasia et al., 1987) มีรายงานถึงขนาดอีสโตรเจนที่ให้ในแต่ละครั้งจะมีผลต่อการเพิ่มเนื้อกระดูกแตกต่างกัน โดยพบว่าเมื่อได้รับ 17 เบต้าอีสตราดิออลขนาดสูงและขนาดปานกลางจะทำให้เพิ่มเนื้อกระดูก 1.5 และ 1 % ต่อปี แต่เมื่อได้รับใน 17 เบต้าอีสตราดิออลขนาดต่ำจะไม่มีการเปลี่ยนแปลง (Nordin et al., 1984; Lindsay, 1987; Riss and Christiansen, 1987; Mundy, 1990) แต่จากผลการทดลองพบว่าขนาดของ

อีสตราดิโอลวาเลอเรท(10 และ 20 มิลลิกรัม)ที่ให้กับลิงแสมเพศเมียสูงอายุทั้งที่ยังคงมีรังไข่และที่ถูกตัดรังไข่ ไม่ทำให้เกิดความแตกต่างของระดับแคลเซียมในซีรัมของลิงแสมแต่ละกลุ่ม

ระดับอีสตราดิโอลพื้นฐานในซีรัมของลิงแสมเพศเมียสูงอายุทั้งที่ยังคงมีรังไข่และที่ถูกตัดรังไข่

ค่าเฉลี่ยของระดับอีสตราดิโอลในซีรัมของลิงแสมเพศเมียสูงอายุที่ยังคงมีรังไข่ระยะก่อนได้รับอีสตราดิโอลวาเลอเรท ต่ำเพียง 28.34 ± 7.26 พิโคกรัม/มิลลิลิตร(ตารางที่ 3.2 และกราฟที่ 3.2) ต่ำกว่าค่าที่ตรวจพบในลิงที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ในทุกๆระยะของรอบประจำเดือนมาก(Varavudhi and Yodyingyuad, 1980; Varavudhi et al., 1982) โดยเฉพาะระดับอีสตราดิโอลในระยะก่อนมีการตกไข่(250 - 350 พิโคกรัม/มิลลิลิตร)(Robinson and Goy, 1986; Monfort et al., 1987) คล้ายคลึงกับการลดระดับอีสตราดิโอลในคนสูงอายุ การที่ระดับอีสตราดิโอลลดลงต่ำลงมีสาเหตุมาจากการเสื่อมสภาพการทำงานของรังไข่ ซึ่งเป็นแหล่งสร้างอีสตราดิโอลที่สำคัญ (Gorbman et al., 1983; Gosden, 1985) ทำให้ระดับอีสตราดิโอลลดลงอย่างเห็นได้ชัด ตามปกติลิงแสมจะเข้าสู่ภาวะที่ประจำเดือนมาไม่เป็นปกติ(climacteric)เมื่ออายุประมาณ 20 ปี คล้ายคลึงกับ Japanese monkeys(Nozaki et al., 1993) โดยเริ่มมีอาการปรากฏให้เห็นเมื่ออายุประมาณ 15 ปีขึ้นไป(จรัรัตน์, 2538) อย่างไรก็ตามลิงแสมเพศเมียที่ถูกตัดรังไข่(อายุ 20 - 25 ปี) มีระดับอีสตราดิโอลในซีรัม (8.55 ± 1.99 พิโคกรัม/มิลลิลิตร) ต่ำกว่าลิงแสมเพศเมียสูงอายุที่ยังคงมีรังไข่(28.34 ± 7.26 พิโคกรัม/มิลลิลิตร)อย่างมีนัยสำคัญ($p < 0.05$) ทั้งนี้เนื่องจากแหล่งสร้างอีสตราดิโอลในวัยหมดประจำเดือนสร้างจากแหล่งสำคัญ 2 แหล่ง คือ ต่อมหมวกไต และ สโตรมอลเซลล์ที่รังไข่(McNatty et al, 1979; Gosden, 1985) ดังนั้นในภาวะที่รังไข่ถูกตัดออกจึงเป็นการลดแหล่งสร้างอีสตราดิโอล และการที่สามารถตรวจวัดระดับอีสตราดิโอลในซีรัมได้ด้วยวิธี RIA อันเนื่องมาจากการสร้างอีสตราดิโอลที่ยังคงมีที่ต่อมอะดรีนัล

อีสตราดิโอลวาเลอเรทต่อการเปลี่ยนแปลงระดับอีสตราดิโอลในซีรัมของลิงแสมเพศเมียสูงอายุทั้งที่ยังคงมีรังไข่และที่ถูกตัดรังไข่

อีสตราดิโอลวาเลอเรท เป็นฮอร์โมนอีสตราดิโอลที่ได้ถูกนำมาใช้ทำการรักษาแก่ผู้ที่อยู่ในวัยหมดประจำเดือนและผู้ที่ถูกตัดรังไข่ เพื่อทดแทนระดับอีสตราดิโอลในซีรัมที่ต่ำลง อีสตราดิโอลวาเลอเรท มี half life สั้นเพียง 30 นาที และสามารถแสดงผลอยู่ได้นานประมาณ 2 - 3 สัปดาห์ ได้มีรายงานถึงการให้อีสตราดิโอลวาเลอเรท ขนาด 2 มิลลิกรัม ทางกล้ามเนื้อแก่หนูแรทเพศเมียวัยเจริญพันธุ์ พบว่าสามารถรักษาระดับอีสตราดิโอลในซีรัมจะเพิ่มสูงกว่าปกติ(20 - 30 พิโคกรัม/มิลลิลิตร) นาน 2 อาทิตย์ และหลังจากที่ได้รับอีสตราดิโอลวาเลอเรท อีก 8 สัปดาห์ พบว่ามีผลไปลดจำนวน beta endorphin neurons ใน arcuate nucleus(Desjardins, Brawer,

and Beaudet, 1993) สอดคล้องกับผลการศึกษาในครั้งนี้โดยลิงแสมเพศเมียสูงอายุที่ยังคงมีรังไข่ เมื่อได้รับอิสตราดิออลวาเลอเรท ขนาด 10 และ 20 มิลลิกรัม จะทำให้ระดับอิสตราดิออลในซีรัมเพิ่มสูงอย่างมีนัยสำคัญถึง D15 และ D20 ตามลำดับ และลิงแสมเพศเมียที่ถูกตัดรังไข่เมื่อได้รับอิสตราดิออลวาเลอเรท ขนาด 10 และ 20 มิลลิกรัม จะทำให้ระดับอิสตราดิออลในซีรัมเพิ่มสูงอย่างมีนัยสำคัญนานถึง D15 และ D10 วันตามลำดับ

ระดับโปรแลกตินพื้นฐานในซีรัมของลิงแสมเพศเมียสูงอายุทั้งที่ยังคงมีรังไข่ และที่ถูกตัดรังไข่

ระดับโปรแลกตินในซีรัมพื้นฐานของลิงทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามจากตารางที่ 3.2 และกราฟที่ 3.2 ซึ่งให้เห็นว่าระดับโปรแลกตินในซีรัมของลิงแสมที่ถูกตัดรังไข่มีแนวโน้มต่ำกว่าลิงแสมที่ยังคงมีรังไข่อาจเป็นผลจากระดับอิสตราดิออลในซีรัมของลิงทั้งสองกลุ่มมีระดับลดต่ำกว่าที่วัดได้ในลิงที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ โดยเฉพาะกลุ่มที่ถูกตัดรังไข่จะมีระดับอิสตราดิออลในซีรัมต่ำมาก เนื่องจากอิสโตรเจนมีผลสำคัญไปกระตุ้น gene transcription ที่เซลล์ lactotroph ที่ต่อมใต้สมองส่วนหน้า ทำให้มีการสร้างโปรแลกตินเพิ่มขึ้น (Genuth, 1990; Djiane and Kelly, 1993) และมีผลทำให้มีการหลั่งโปรแลกตินเพิ่มขึ้น โดยการเพิ่มความสามารของต่อมใต้สมองส่วนหน้าต่อการหลั่งโปรแลกตินโดยตรง (Welsch et al., 1968; Gudelsky, Nansel, and Porter, 1981) และลดการตอบสนองของต่อมใต้สมองส่วนหน้าต่อคอร์ปิเนนซึ่งเป็น prolactin inhibiting factor (PIF) (Lamberts et al., 1986) ที่สร้างและหลั่งจากเซลล์ประสาท tuberoinfundibular neurons บริเวณมีเดียนเอมิแนนซ์ (ME) ผ่าน hypophysial portal blood ไปยับยั้งการหลั่งโปรแลกตินที่ต่อมใต้สมองส่วนหน้า (Gorbman et al., 1983; Buydens et al., 1987) แต่ไม่ได้ลดการสร้างคอร์ปิเนน (Gudelsky et al., 1981; Greef et al., 1985; Wang et al., 1994) และลดความสามารถของคอร์ปิเนนในการกระตุ้นการทำงานของ lysosomal enzyme ที่จำเป็นต่อการหลั่งโปรแลกติน (Nansel et al., 1981) นอกจากนี้อิสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนมีบทบาทร่วมกัน (Greef and Zeilmaker, 1978) ไปกระตุ้นให้มีการสร้างและการหลั่งโปรแลกตินเพิ่มขึ้นในลิงวอกและลิงแสม (Williams et al., 1981; 1985; Groff et al., 1990; Sprangers et al., 1990) ฮอร์โมนทั้งสองจะมีผลโดยตรงต่อ lactotropes และลดความสามารถของคอร์ปิเนนในการยับยั้งการหลั่งโปรแลกตินที่ต่อมใต้สมองส่วนหน้า (Williams et al., 1985) ดังนั้นระดับอิสตราดิออลจึงมีความสัมพันธ์ในทางบวก (positive correlation) กับระดับโปรแลกตินในซีรัม (Christiansen et al., 1987) ภาวะที่รังไข่ถูกตัดออกอาจส่งผลกระทบต่อระดับโปรแลกติน แต่เนื่องจากระดับอิสตราดิออลในซีรัมของลิงแสมเพศเมียสูงอายุที่ยังคงมีรังไข่ไม่สูงเพียงพอที่จะกระตุ้นการสร้างและการหลั่งโปรแลกติน นอกจากนี้ระดับโปรเจสเตอโรนในซีรัมของลิงสูงอายุ

จะมีระดับต่ำมาก(จรัรัตน์, 2538) ทำให้ระดับโปรแลกตินในซีรัมของลิงแสมเพศเมียสูงอายุทั้งที่ยังคงมีรังไข่และที่ถูกตัดรังไข่ไม่แตกต่างกันทางสถิติ($p>0.05$)

อีสตราดิออลวาเลอแรทต่อการเปลี่ยนแปลงระดับโปรแลกตินในซีรัมของลิงแสมเพศเมียสูงอายุทั้งที่ยังคงมีรังไข่และที่ถูกตัดรังไข่

ลิงแสมเพศเมียสูงอายุทั้งที่ยังคงมีรังไข่และที่ถูกตัดรังไข่จะมีระดับโปรแลกตินในซีรัมลดต่ำลง ภายหลังจากที่ได้รับอีสตราดิออลวาเลอแรทขนาด 10 และ 20 มิลลิกรัม เป็นเวลา 24 ชั่วโมง สัมพันธ์กับการเพิ่มระดับอีสตราดิออลในซีรัม สอดคล้องกับรายงานที่ทำการทดลองให้อีสตราดิออลเบนโซเอท 100 ไมโครกรัม/กิโลกรัม ติดต่อกันเป็นเวลา 6 วันแก่ลิงแสม(*Macaca fascicularis*) และลิงวอก(*Macaca mulatta*) เพศเมียวัยเจริญพันธุ์ พบว่าจะทำให้ระดับโปรแลกตินในซีรัมลดลงจาก 15 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เป็น 5 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และระดับอีสตราดิออลในซีรัมเพิ่มขึ้นถึง 1700 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ดังนั้นเป็นไปได้ว่าผลจากระดับอีสตราดิออลในซีรัมที่สูงกว่าระดับปกติของร่างกายจะมีผลไปลดระดับโปรแลกตินในซีรัม(Williams et al., 1981; 1985) นอกจากนี้จากการทดลองให้อีสตราดิออลวาเลอแรทแก่หนูแรทเพศเมียวัยเจริญพันธุ์ พบว่าจะลดระดับ β endorphin ที่ arcuate neurons ในไฮโปทาลามัส ซึ่งชี้ให้เห็นว่าอีสตราดิออลวาเลอแรทอาจมีผลเป็น neurotoxic ต่อ β endorphin neurons ซึ่ง β endorphin จะเป็นตัวที่ยับยั้งทั้งการสร้าง, อัตรา turnover และห้ามการหลั่งของคอร์โปเมินจากไฮโปทาลามัส(Desjardins et al., 1993) ทำให้ระดับคอร์โปเมินเพิ่มสูงขึ้นในพลาสมาที่บริเวณ pituitary stalk (Gudelsky et al., 1981) ดังนั้นการลดระดับ β endorphin จะมีผลทำให้ระดับคอร์โปเมินเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งอาจจะไปลดการหลั่งโปรแลกตินจาก lactotroph ในช่วง 24 ชั่วโมงในทุกกลุ่มการทดลอง หลังจากนั้นระดับโปรแลกตินในซีรัมมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.05$) ยกเว้นกลุ่มที่ถูกตัดรังไข่ที่ได้รับอีสตราดิออลวาเลอแรท ขนาด 10 มิลลิกรัม แม้ว่าอีสตราดิออลวาเลอแรทซึ่งเป็นฮอร์โมนอีสโตรเจนและให้ผลเป็นเวลายาวนานจะมีคุณสมบัติในการกระตุ้นการสังเคราะห์และการหลั่งฮอร์โมนโปรแลกตินจากต่อมได้สมองส่วนหน้า(Welsch et al., 1968; Gudelsky et al., 1981; Genuth, 1990; Djlane and Kelly, 1993) แตกต่างจากสารมอร์ฟินซึ่งเป็น exogenous opiate peptide ซึ่งมีคุณสมบัติในการยับยั้งการหลั่งคอร์โปเมินผ่านโอปิเอทรีเซปเตอร์ที่ไฮโปทาลามัส มีผลไปกระตุ้นการหลั่งคอร์โปเมินให้เพิ่มสูงขึ้นจนเกิดภาวะ hyperprolactinemia (Rivier, Brown, and Vale, 1977; Gudelsky and Porter, 1979; Meites et al., 1979; Malaivijitmond and Varavudhi, 1993; Settheethm and Varavudhi, 1993) มีรายงานที่กล่าวถึงการให้อีสตราดิออลร่วมกับโปรเจสเตอโรนแก่ผู้หญิงสูงอายุทั้งที่อยู่วัยหมดประจำเดือนและถูกตัดรังไข่ (อายุ 52 ± 1.6 ปี) รวมทั้งหนูแรทเพศเมียอายุ 28 - 60 สัปดาห์ ไม่พบว่ามีเปลี่ยนแปลงระดับโปรแลกตินในซีรัม(Luisi et al., 1981; Notelovitz et al., 1982) อาจเกิดจากผลของอีสตราดิออลวาเลอแรท

ในระยะยาวในการลดการตอบสนองของต่อมใต้สมองส่วนหน้าต่อคอร์ปัสมิน ทำให้ลดการสร้างโปรแลกตินที่ lactotroph (Lamberts et al., 1986) หรือการสูญเสียความสามารถในการตอบสนองของต่อมใต้สมองส่วนหน้าต่อการกระตุ้นของฮิสตราคิโออล (Haji et al., 1984; Ito et al., 1984) แม้จะมีรายงานที่แสดงให้เห็นถึงผลการให้อิสโตรเจนจะสามารถชักนำให้มีการหลั่งโปรแลกตินเพิ่มขึ้นทั้งในคน และในหนูแรท (Brawer, Schipper, and Robaire, 1983; Greef et al., 1985; Christiansen et al., 1987; Gooren et al., 1988) และมีรายงานที่ชี้แนะให้เห็นว่าฮิสโตรเจนที่ให้ในปริมาณต่ำ (1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/วัน) ติดต่อกันเป็นเวลาหลายวัน จะสามารถชักนำให้มีการหลั่งโปรแลกตินเพิ่มขึ้นได้ในทั้งผู้หญิงสูงอายุและผู้หญิงที่ถูกตัดรังไข่ (Yen, Ehara, and Siler, 1974) เป็นไปได้ว่าการให้อิสตราคิโออลวาเลอเรททางกล้ามเนื้อเพียงครั้งหรือสองครั้งไม่ติดต่อกันจะไม่สามารถเพิ่มการหลั่งโปรแลกตินแม้ว่าระดับฮิสตราคิโออลในซีรัมจะเพิ่มขึ้นสูงติดต่อกันนานหลายวัน อีกทั้งถึงแสมอาจมีการตอบสนองต่อการกระตุ้นของฮิสตราคิโออลวาเลอเรทต่อการหลั่งโปรแลกตินน้อยกว่าคน (Williams et al., 1985) ขนาดของฮิสตราคิโออลวาเลอเรท 10 และ 20 มิลลิกรัมไม่มีผลทำให้เกิดความแตกต่างในการตอบสนองต่อการหลั่งโปรแลกติน ดังนั้นการตอบสนองของโปรแลกตินต่อฮิสตราคิโออลวาเลอเรท อาจเป็นผลจากระดับฮิสตราคิโออลในซีรัมมากกว่าขนาดของฮิสตราคิโออลวาเลอเรทที่ได้รับ (Williams et al., 1985)

พบมีภาวะน้ำนมไหลในลิงเพศเมียสูงอายุทั้งที่ยังคงมีรังไข่และที่ถูกตัดรังไข่ในลิงทดลองบางตัว เห็นได้ชัดเจนในลิงทดลองหมายเลข 91, 100 ขณะที่ใช้มือบีบกระตุ้น ภายหลังจากที่ได้รับฮิสตราคิโออลวาเลอเรท (กลุ่มทดลองที่ 3 และ 4) ที่ D1 และยังคงตรวจพบว่ามีน้ำนมไหลจนสิ้นสุดการทดลอง ในลิงทดลองหมายเลขอื่นมีการพบน้ำนมไหลบ้างแต่พบในปริมาณน้อย จากการทดลองนี้พบว่าน้ำนมไหลอาจเกิดจากการได้รับฮิสตราคิโออลวาเลอเรทโดยไม่เกี่ยวข้องกับระดับโปรแลกติน และเป็นไปได้ว่าฮิสตราคิโออลวาเลอเรทอาจมีผลโดยตรงที่ต่อมน้ำนม หรืออาจเป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงระดับ PTHrP เนื่องจากพบ PTHrP ในปริมาณมากที่ต่อมน้ำนมในหนูแรทที่มีกำลังมีการหลั่งน้ำนม ซึ่ง PTHrP จะลดลงอย่างรวดเร็วเมื่อแยกเอาลูกอ่อนออกขณะที่กำลังดูดนม ได้มีการชี้แนะให้เห็นว่า PTHrP อาจมีบทบาทสำคัญต่อการหลั่งน้ำนมในขณะที่มีการดูดนม (Hadley, 1996)

สรุป

1. ลิงแสมมีระดับแคลเซียมในซีรัมอยู่ในพิสัยใกล้เคียงกับคน
2. ระดับแคลเซียมในซีรัมของลิงแสมเพศเมียมีแนวโน้มต่ำกว่าเพศผู้เล็กน้อย ($p > 0.05$)

3. ระดับแคลเซียมในซีรัมของลิงแสมทั้งสองเพศ มีแนวโน้มลดลงเมื่อมีอายุที่สูงขึ้น โดยเพศเมียอายุมากกว่า 18 ปี จะมีระดับแคลเซียมลดลงอย่างมีนัยสำคัญ($p < 0.05$) ขณะที่เพศผู้จะลดลงเพียงเล็กน้อย($p > 0.05$)

4. ลิงแสมเพศเมียที่ถูกตัดรังไข่(อายุมากกว่า 18 ปี) จะมีระดับแคลเซียมในซีรัมต่ำกว่าลิงที่ไม่ถูกตัดรังไข่ในระดับอายุเท่ากัน แสดงให้เห็นถึงภาวะการเสียสมดุลแคลเซียมเนื่องมาจากการขาดฮอร์โมนอีสโตรเจน

5. การให้อีสตราไดโวลวเลอแรท 10 - 20 มิลลิกรัม จะคงอยู่ในเลือดมากกว่า 20 วัน

6. อีสตราไดโวลวเลอแรทมีผลไปลดระดับโปรแลกตินใน 24 ชั่วโมงแรก และมีแนวโน้มสูงขึ้นเพียงเล็กน้อยในเวลาต่อมา

7. อีสตราไดโวลวเลอแรท มีผลไปลดระดับแคลเซียมในซีรัมของลิงเพศสูงอายุทั้งที่ยังคงมีรังไข่และที่ถูกตัดรังไข่

8. อีสตราไดโวลวเลอแรท อาจก่อให้เกิดอาการน้ำนมไหลทั้งในลิงเพศเมียสูงอายุทั้งที่ยังคงมีรังไข่และที่ถูกตัดรังไข่

9. อาการน้ำนมไหลไม่สัมพันธ์กับระดับโปรแลกตินในซีรัม

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย