

## Prostaglandins (PGS)

ชาญ โพนกุล\*

สมัยหนึ่งเคยพูดกันว่าถ้าจะรู้เรื่องอายุรศาสตร์ ต้องรู้เรื่องซีฟิลิส ต่อมาก็กล่าวว่าถ้ารู้เรื่อง SLE ก็ นั่นคือรู้เรื่องอายุรศาสตร์ก็ มาถึงปัจจุบัน ถ้าไม่รู้เรื่อง PGS ก็ยังเป็นอายุรแพทย์ที่สมบูรณ์ไม่ได้ ทั้งนี้เพราะว่ากลไกต่างๆ ที่เกิดขึ้นในร่างกายดูเหมือนว่าจะควบคุมโดย PGS ไปทั้งหมด ในอนาคตอาจใช้ PGS มารักษาโรคต่างๆ ได้ PGS จึงเป็นเรื่องที่น่าสนใจอย่างยิ่ง

PGS ถูกค้นพบครั้งแรก โดย Von Euler เชื่อว่าสร้างที่ต่อมลูกหมากจึงได้ชื่ออย่างนั้น PGS เป็นกลุ่มของสารที่ได้มาจาก polyunsaturated fatty acid โดยมี arachidonic acid (A.A.) เป็น precursor ที่สำคัญ อาจได้มาจากอาหารโดยตรงหรือโดย desaturation และ chain elongation จาก essential fatty acid ที่เรียก linoleic acid ซึ่งได้มาจากอาหาร A.A. จะถูก transport โดยจับมือกับโปรตีน และ

เปลี่ยนเป็น phospholipid ในผนังของเซลล์ของเนื้อเยื่อทั่วร่างกาย

ปัจจุบันพบว่า PGS ทำหน้าที่เป็น local regulator ของขบวนการทางสรีรวิทยา และการทำงานของเนื้อเยื่อต่างๆ ในร่างกาย prostaglandin ไม่ใช่ฮอร์โมน อยู่ในกระแสเลือดไม่กี่นาทีจะสลายตัวและถูกทำลายไป เพราะร่างกายไม่ต้องการ

PGS มีอยู่มากกว่า 20 ชนิด แต่ละชนิดควบคุมการทำงานของระบบต่างๆ ของร่างกาย โดยมีการสร้าง ทำลาย และปล่อยออกมาอยู่ตลอดเวลาเพื่อให้สมดุลย์ ความสมดุลย์นี้จะถูกรบกวนได้ง่ายจากการกระตุ้นทั้งจากสรีรวิทยา และเมื่อมีพยาธิสภาพต่อเนื้อเยื่อต่างๆ

การทำงานของระบบอวัยวะต่างๆ ถูกควบคุมหรือมีความสัมพันธ์กับ prostaglandin อย่างใกล้ชิด ตัวอย่าง เช่น

\* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 1. เกี่ยวกับการอักเสบ (Inflammation)

PGS ระดับสูง ๆ สามารถทำให้เกิดลักษณะสำคัญของการอักเสบต่างๆ ได้แก่ ปวด บวม แดง ร้อน มีไข้ และ leukotaxis การให้ยาบ่งกั้นการอักเสบที่ไม่ใช่ steroid ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง PGS เช่น ASA หรือ indomethacin จึงสามารถระงับปวด หรือการอักเสบได้ เพราะไม่มี prostaglandin ในทางตรงข้ามในภาวะที่แตกต่างกัน หรือขนาดพอเหมาะ P.G. มีฤทธิ์เป็นตัวต่อต้านการอักเสบได้ เพราะสามารถไปกด cellular immunity, immune complex vasculitis, edema formation, leukocytes migration และการหลั่ง leukocytes lysosomal enzyme

## 2. เกี่ยวกับระดับน้ำตาลและเบาหวาน

พบว่า PGS อาจเกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาของเบาหวาน โดยพบว่า

2.1  $PGS_2$  สามารถห้ามการหลั่ง insulin จากการกระตุ้นของน้ำตาลได้และทำให้เกิดภาวะ hyperglycemia เชื่อว่ามีการออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการทำงานของเซลล์ของตับอ่อน

2.2  $PGE_2$  และ PGD อาจจะกระตุ้นการสร้าง glucagon และการสร้างน้ำตาล โดยยังไม่ทราบกลไกที่แน่นอน โดยพบว่ายาที่

ยับยั้งการสร้าง มีผลดีต่อผู้ป่วยเบาหวานที่เกิดขึ้นเมื่อมีอายุมาก

## 3. เกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร

3.1. มีผลต่อกล้ามเนื้อเรียบตลอดระบบทางเดินอาหาร โดยพบว่า PGE และ PGF ทำให้กล้ามเนื้อที่เรียงตามยาวหดตัว PGE ทำให้กล้ามเนื้อที่เรียงเป็นวงกลมขยายตัว ขณะที่ PGF ทำให้หดตัว แต่ละแห่งอาจมีการตอบสนองต่างกันบ้าง โดยพบว่ามีความเกี่ยวข้องกับผลของ cyclic AMP ในเนื้อเยื่อนั้นๆ

3.2 กระเพาะ สามารถยับยั้งการหลั่งน้ำย่อย โดยการออกฤทธิ์ที่ parietal cell และยังมีผลเป็น cytoprotective สามารถป้องกันกระเพาะและลำไส้เล็กส่วนบนไม่ให้เกิดการทำลายของเยื่อ หรือเกิดแผลจากสารบางอย่าง กลไกจริงๆ ไม่ทราบแน่นอน แต่อธิบายได้หลายอย่าง คือ

1. ทำให้ gastric mucous barrier เข้มแข็งขึ้น
2. กระตุ้นให้มีการหลั่ง mucous มากขึ้น
3. กระตุ้นการปล่อยน้ำย่อยที่เป็นต่างมากขึ้น
4. เพิ่มการไหลเวียนของโลหิตของเยื่อ

ทั้ง 4 อย่าง อาจช่วยป้องกันไม่ให้มีแผลเกิดขึ้นในกระเพาะ

3.3 ลำไส้ พบว่า PGE ทำให้เกิดท้องร่วงเป็นน้ำเหลว โดยเหตุหลายอย่างคือ

1. มีผลต่อการเคลื่อนไหวของลำไส้และการปล่อยน้ำออกมามาก

2. กระตุ้นการปล่อยน้ำ และ electrolyte ที่ jejunum คล้ายๆ กับที่เกิดจากพิษของอิหิวาต์ โดยกระตุ้น mucosal adenylate cyclase ทำให้ cyclic AMP เพิ่มขึ้น

3.4 ตับอ่อน PGF<sub>1</sub> ห้ามการหลั่งของ fluid และ electrolyte แต่เพิ่มน้ำย่อยจากตับอ่อน และเสริมฤทธิ์กับ cholecystokinin ส่วน PGI<sub>2</sub> ห้ามทั้งน้ำ และโปรตีน PGF<sub>2a</sub> ทำให้สร้างน้ำที่มี bicarbonate และ chloride สูง

สำหรับแผลในกระเพาะ พบว่า PG สามารถทำให้แผลที่กระเพาะและแผลที่ duodenum หายเร็วขึ้น พบว่าผู้ป่วยประเภทนี้มี PGE ในเลือด และน้ำย่อยลดลง และระดับในกระเพาะโลหิตไม่มีจังหวะเหมือนในคนธรรมดา

#### 4. เกี่ยวกับปอด

PGE<sub>2</sub> เป็นตัวที่ทำให้เส้นเลือดทั้งในปอดและส่วนอื่นๆ ของร่างกายขยายตัวที่มีประสิทธิภาพสูง Thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>)

ทำให้เกิดความตันโลหิตภายในปอดสูงได้มาก โดยทำให้เส้นเลือดภายในปอดหดตัว และมีการอุดตันของ microcirculation จากการรวมตัวของเกล็ดเลือด

TxA<sub>2</sub> ยังสามารถทำให้หลอดเลือดหดตัว โดยทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดและเนื่องจาก alveoli ชาติออกซิเจน จะเพิ่มความตันภายในระบบไหลเวียนโลหิตของปอดด้วย

PGE<sub>2</sub> ทำให้เส้นเลือดในปอดหดตัวได้เล็กน้อย โดยมีผลโดยตรงต่อกล้ามเนื้อเรียบของเส้นโลหิต

PGE และ PGF<sub>2</sub> มีผลทำให้เส้นเลือดหดตัว แต่ไม่มีผลต่อการรวมตัวของเกล็ดเลือด

#### 5. เกี่ยวกับระบบโลหิต

TxA<sub>2</sub> และ prostacyclin มีความสำคัญมากเกี่ยวกับการรวมตัวของเกล็ดเลือดและการห้ามเลือด โดยตั้งสมมติฐานว่า prostacyclin เป็น circulation hormone ที่ยับยั้งการรวมตัวของเกล็ดเลือดอยู่ตลอดเวลา ส่วน TxA<sub>2</sub> ทำให้เกล็ดเลือดจับตัวกัน และเส้นเลือดหดตัว

ดังนั้นในภาวะปกติจะแสดงถึงความสมดุลระหว่างการสร้าง TxA<sub>2</sub> ในเกล็ดเลือด และ prostacyclin ในผนังของเส้นเลือด เมื่อขาดความสมดุลจะเกิดการอุดตันของเส้นเลือด

หรือมีภาวะเลือดออกได้ ในทางปฏิบัติเคยมีรายงานการนำ prostacyclin มาใช้แทน heparin ในการฟอกเลือด อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีหลักฐานใด ๆ ว่าถ้ามี  $T_xA_2$  มากไป หรือขาด prostacyclin จะทำให้เกิด thrombosis ในมนุษย์

### 6. เกี่ยวกับระบบสืบพันธุ์

PGS สามารถมีผลต่อการหลั่ง pituitary gonadotropin โดยการออกฤทธิ์ที่ hypothalamus นอกจากนี้ยังขัดขวางการตกไข่มีผลต่อ corpus luteum ทำให้เกิด luteal regression และหยุดการสร้าง progesterone กระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบให้หดตัว และอาจมีความสำคัญเกี่ยวกับการตั้งต้นการคลอด

เกี่ยวกับความผิดปกติของประจำเดือน พบว่ามีความสัมพันธ์กับการสร้าง PGS จาก endometrium การให้ยายับยั้งการสร้าง PGS สามารถรักษาอาการตะคริว ปวดท้อง ปวดเข่า ปวดศีรษะ อารมณ์เปลี่ยนแปลง และลดเลือดที่ออกมาก ๆ ได้ แม้แต่การตั้งต้นคลอดก่อนกำหนดก็สามารถหยุดได้ แต่ยังไม่นำมาใช้เพราะกลัวผลเสียอย่างอื่น

โดยสรุปก็คือ PGS มีความสำคัญมากเกี่ยวกับการ regulate เกี่ยวกับการสืบพันธุ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งปัจจุบันนำมาใช้ในการทำให้เกิดการตั้งต้นการคลอด ไม่ว่าจะตั้งครรภ์กี่เดือนก็ตาม

### 7. เกี่ยวกับไต และ fluid electrolytes

PG ที่สร้างที่ไตมีทั้ง  $PGE_2$ ,  $PGF_{2X}$  และ PGD ซึ่งมีมากที่ medulla และ  $PGI_2$ ,  $T_xA_2$  ซึ่งมีมากใน cortex เส้นเลือดและ glomeruli

ในภาวะปกติ PG จะมีผลต่อ renal blood flow (RBF), GFR และ tubule ซึ่งขึ้นอยู่กับชนิดของ PG ว่าเป็น vasodilator หรือ Vasoconstrictor ถ้าเป็น vasodilator จะทำให้ RBF, GFR, natriuresis และ free water clearance เพิ่มขึ้น ถ้าเป็น vasoconstrictor จะมีผลกลับกัน นอกจากนี้ผลของ PG ต่อ GFR อาจจะเปลี่ยนแปลงไปตามระดับของ renin angiotensin ด้วย

ในภาวะที่ผิดปกติ เชื่อว่า PG มีส่วนสำคัญในการป้องกันไม่ให้เกิด tubular damage เมื่อมีภาวะ ischemia หรือมีสารพิษต่อไต และรักษา renal function ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง หรือมีการอุดตันของระบบทางเดินปัสสาวะ

กลุ่มอาการต่างๆ ที่มี hypokalemic alkalosis, renal wasting, polyurea, plasma renin และ aldosterone มีระดับสูงหรือที่เรียกว่า Barter's syndrome และ Pseudo Barter's syndrome ก็เชื่อว่าเกิดจากระดับ PG มากเกินไป

จึงสรุปได้ว่า PG มีความสำคัญอย่างมาก และผิวหนัง จึงเป็นเรื่องที่น่ารู้และน่าติดตาม  
ต่อทุกระบบอวัยวะที่กล่าวมาแล้ว และบาง อย่างยิ่ง  
ระบบที่ยังไม่ได้อธิบาย เช่น มะเร็ง calcium

### อ้างอิง

1. Horton R, Zipser R, Fichman M. Prostaglandins, renal function and vascular regulation. Med Clin North Am. 1981 Jul ; 65 (4) : 891-914
2. Levenson DJ, Simmons CE, Brenner BM. Arachidonic acid metabolism, prostaglandins and the kidney. Am J Med 1982 Feb ; 72 (2) : 354-374
3. Robertson RP. Prostaglandins, Thromboxane and Eicosanoids : Arachidonic Acid Metabolites Relevant to Medicine, In ; Isselbacher KJ, Adams RD, Braunwald E, Martin JB, Petersdorf RG, Wilson JD. Update 1 : New York : Harrison's Principle of Internal Medicine. 9 ed Mc Graw Hill 1983, 191-207
4. Zusman RM. Prostaglandins, vasopressin, and renal water reabsorption. Med Clin N Am 1981 Jul ; 65 (4) : 915-925