

ผลการทดลอง

1. ระดับของ  $T_4$ ,  $E_2$  และ P ในซีรัมระหว่างรอบประจำเดือน

จากการตรวจการมีประจำเดือนของลิงทางยาวในระหว่างรอบประจำเดือนปกติ พบว่ามีรอบประจำเดือนแรก  $31.3 \pm 3.8$  วัน และรอบประจำเดือนที่ 2  $29.9 \pm 3.9$  วัน (ตารางที่ 12)

จากการวิเคราะห์ระดับฮอร์โมนในซีรัม (ตารางที่ 13) พบว่าปริมาณของ  $T_4$  ในระหว่างรอบประจำเดือนของลิงทางยาวเพศเมียจำนวน 7 ตัว มีค่าเฉลี่ย  $7.3 \pm 1.4$ ,  $5.1 \pm 0.7$  และ  $6.8 \pm 1.4$  ไมโครกรัม/เดซิลิตร ในวันที่  $D_3$ ,  $D_{10}$  และ  $D_{23}$  ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของ  $T_4$  ทั้ง 3 วันของรอบประจำเดือนไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) ส่วนระดับของ  $E_2$  ในซีรัมในวันที่  $D_3$ ,  $D_{10}$  และ  $D_{23}$  มีค่าเฉลี่ย  $73.7 \pm 32.0$ ,  $155.6 \pm 44.1$  และ  $80.4 \pm 16.1$  พิโคกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ ส่วนระดับของฮอร์โมนโปรเจสเทอโรนตรวจวัดได้  $177.7 \pm 32.0$ ,  $155.6 \pm 44.1$  และ  $80.4 \pm 16.1$  พิโคกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ ส่วนระดับของฮอร์โมนโปรเจสเทอโรนตรวจวัดได้  $177.5 \pm 38.4$ ,  $309.7 \pm 42.3$  และ  $2578.2 \pm 970.0$  พิโคกรัม/มิลลิลิตร ในวันที่  $D_3$ ,  $D_{10}$  และ  $D_{23}$  ตามลำดับ

2. ผลของยาเมทิมาโซล (2 x 5 มิลลิกรัม/วัน) ที่มีต่อการเปลี่ยนแปลงของรอบประจำเดือนในลิงทางยาว

เมื่อให้ยาเมทิมาโซลพบว่ารอบประจำเดือนแรกของการให้ยามีความยาว  $27.1 \pm 3.9$  วัน (ตารางที่ 12) และภายหลังจากนี้พบว่ามีอาการผิดปกติของรูปแบบ bleeding และรอบประจำเดือนในสัตว์ทดลองทุกตัวโดยพบมีรอบประจำเดือนถี่เกินไปในลิงทดลองหมายเลข 33 ส่วนลิงทดลองตัวอื่นพบมีอาการ amenorrhea เกิดขึ้นก่อนที่จะสิ้นสุดการทดลอง



ตารางที่ 12 เปรียบเทียบรอบประจำเดือนและจำนวนวันที่มี bleeding ของลิงหางยาว เพศเมีย 7 ตัว ในช่วงก่อนให้ยาและระหว่างให้ยาเมทิลมาโซล (10 มิลลิกรัม/วัน)

หมายเลขลิง	ความยาวของรอบประจำเดือน [วัน]						
	ระยะก่อนให้ยา		ระยะให้ยา				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4	ครั้งที่ 5
25	27(6)*	27(3)	27(2)	20(3)	14(2)	36(4)	64
33	35(10)	31(6)	22(4)	20(1)	59(3)	15(7)	14(4)
63	27(6)	28(4)	25(5)	125	-	-	-
77	35(3)	35(4)	29(3)	36(3)	39(3)	56	-
78	28(4)	27(5)	29(3)	51(3)	80	-	-
87	33(7)	26(5)	24(4)	78(10)	40(8)	-	-
101	34(4)	35(2)	34(3)	58(4)	32(4)	-	-
Mean±SD	31.3±3.8	29.9±3.9	27.1±3.9				

( ) \* = จำนวนวันที่พบ bleeding

--- = ไม่พบกลับมามี bleeding เมื่อสิ้นสุดการทดลอง



ตารางที่ 13 แสดงปริมาณของฮอร์โมน  $T_4$ ,  $E_2$  และ ในซีรัมระหว่างรอบประจำเดือนปกติ (26-35 วัน) ของลิงทางยาวเพศเมีย 7 ตัว

ฮอร์โมน	$T_4$ ( $\mu\text{g/dl}$ )			$E_2$ (pg/ml)			P (pg/ml)		
	$D_3$	$D_{10}$	$D_{23}$	$D_3$	$D_{10}$	$D_{23}$	$D_3$	$D_{10}$	$D_{23}$
Mean $\pm$ SD (พิสัย)	7.3 $\pm$ 1.4 (4.75-8.70)	5.1 $\pm$ 0.7 (4.46-6.28)	6.8 $\pm$ 1.4 (5.5-9.51)	73.7 $\pm$ 32.0 (36.45- 119.0)	155.6 $\pm$ 44.1 (112.2- 210.9)	80.4 $\pm$ 1.6 (59.0- 99.51)	177.5 $\pm$ 38.4 (117.75- 230.27)	309.7 $\pm$ 42.3 (249.8- 348.0)	2578.2 $\pm$ 970.0 (1274.75- 3885.75)

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



3. การเปลี่ยนแปลงของระดับ  $E_1-3-G$  และ  $Pd-3\alpha-G$  ในปัสสาวะของลิงทางยาว  
ที่มีรอบประจำเดือนปกติ ( $34\pm 1$  วัน)

ผลของการตรวจวัดปริมาณ  $E_1-3-G$  และ  $Pd-3\alpha-G$  ในปัสสาวะระหว่าง  
รอบประจำเดือนของลิงทางยาวเพศเมียจำนวน 4 ตัวที่มีรอบประจำเดือนใกล้เคียงกัน (รูปที่ 8)  
จะเห็นว่าในระยะกลางของรอบประจำเดือนมีการเพิ่มระดับสูงขึ้นของ  $E_1-3-G$  อย่างชัดเจน  
( $142.55\pm 20.00$  นาโนกรัม/มิลลิกรัม ครีเอตินีน) หลังจากนั้นมีการเพิ่มระดับของ  $Pd-3\alpha-G$   
ซึ่งถึงระดับสูงสุด ( $365.41\pm 48.91$  นาโนกรัม/มิลลิกรัม ครีเอตินีน) ในวันที่ 10 หลังจาก  
มีการเพิ่มระดับสูงสุดของ  $E_1-3-G$

4. การเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนในซีรัมและปัสสาวะของลิงทางยาวระหว่างให้ยาเมทิมาโซล

เมื่อสัตว์ทดลองได้รับยาเมทิมาโซล 10 มิลลิกรัม/วัน ติดต่อกันทุกวันพบว่าจะทำให้  
ระดับ  $T_4$  ลดลง ถึงแม้ว่าตัวมีการตอบสนองต่อยาเมทิมาโซลแตกต่างกันไป รายละเอียด  
ของการเปลี่ยนแปลงในแต่ละตัวแสดงในรูปที่ 9

ลิงหมายเลข 25 (กราฟที่ 1)

ในช่วง 80 วันแรกที่ได้รับยาพบว่าระดับ  $T_4$  อยู่ในเกณฑ์ปกติ (4-6 ไมโครกรัม/  
เดซิลิตร) หลังจากนั้นจะลดระดับต่ำลงมาก ก่อนที่ระดับจะลดต่ำสัตว์ทดลองมี bleeding  
3 ครั้งและมี peak ของ  $E_2$  ปรากฏในช่วงท้ายของระยะฟอลลิคูลาร์ (90.1-95.2  
พิโคกรัม/มิลลิลิตร) และสอดคล้องกับการเพิ่มสูงของ  $E_1-3-G$  ในปัสสาวะ (79.25-98.17  
นาโนกรัม/มิลลิกรัม ครีเอตินีน) หลังจาก mid cycle จะพบมีระดับของ P ในซีรัมและ  
 $Pd-3\alpha-G$  ในปัสสาวะเพิ่มสูง (785.0-1831.67 พิโคกรัม/มิลลิลิตร และ 353.33-451.78  
นาโนกรัม/มิลลิกรัม ครีเอตินีน ตามลำดับ) หลังจากทีระดับ  $T_4$  ลดลงอย่างต่อเนื่องสัตว์ทดลอง  
จะไม่มี การเพิ่มของฮอร์โมนอีสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนในเลือดและเมตาบอลิซึมในปัสสาวะ  
อีกต่อไปตลอดการทดลองพร้อม ๆ กับการเกิด amenorrhea

ลิงหมายเลข 33 (กราฟที่ 2)

ระดับ  $T_4$  เริ่มลดลงในวันที่ 24 (2.64 ไมโครกรัม/เดซิลิตร) และหลังจากนี้  
จะลดต่ำลงมากจนถึงวันที่ 122 ที่ได้รับยาหลังจากนั้น  $T_4$  จึงเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ จนถึงวันที่ 164  
(2.06-4.82 ไมโครกรัม/เดซิลิตร) ในช่วงที่  $T_4$  เริ่มลดลงพบมี bleeding 2 ครั้ง



และมี peak ของ  $E_2$  อยู่ในช่วงท้ายของระยะฟอลลิคูลาร์ (74.8-85.00 พิโคกรัม/มิลลิลิตร) พร้อม ๆ กับพบการเพิ่มสูงของ  $E_1-3-G$  (53.6-70.08 นาโนกรัม/มิลลิกรัม ครีเอตินีน) หลังจาก mid cycle ของ bleeding ครั้งที่ 1 จะพบการเพิ่มสูงของระดับ P (654.17 พิโคกรัม/มิลลิลิตร) และ Pd-3 $\alpha$ -G (290.90 นาโนกรัม/มิลลิกรัม ครีเอตินีน) แต่หลังจาก mid cycle ของ bleeding ครั้งที่ 2 P และ Pd-3 $\alpha$ -G อยู่ในระดับต่ำตลอด เมื่อระดับของ  $T_4$  ลดต่ำลงอย่างต่อเนื่องระดับของ  $E_2$  และ P ในซีรัม  $E_1-3-G$  และ Pd-3 $\alpha$ -G ในปัสสาวะจะไม่มี การเพิ่มสูงขึ้น ในช่วงที่ระดับของ  $T_4$  ค่อย ๆ เพิ่มขึ้นในวันที่ 136 พบมี bleeding เกิดขึ้นพร้อมกับตรวจวัดได้ว่า  $E_2$  และ  $E_1-3-G$  มีระดับสูง (42.5 พิโคกรัม/มิลลิลิตร และ 48.49 นาโนกรัม/มิลลิกรัม ครีเอตินีน ตามลำดับ) แต่ P และ Pd-3 $\alpha$ -G ไม่เพิ่มสูงขึ้นหลังจากที่พบการเพิ่มสูงสุดของ  $E_1-3-G$  และ  $E_2$  ในช่วงท้ายระยะฟอลลิคูลาร์

#### ลิงหมายเลข 63 (กราฟที่ 3)

ช่วง 130 วันแรกที่ได้รับยา  $T_4$  อยู่ในระดับปกติ หลังจากนั้นจะลดระดับต่ำลง พบมี bleeding 2 ครั้งในช่วงระดับ  $T_4$  มีระดับปกติและพบ  $E_2$  เพิ่มสูงในช่วงท้ายของระยะฟอลลิคูลาร์ ซึ่งสอดคล้องกับการเพิ่มขึ้นของ  $E_1-3-G$  ในปัสสาวะหลังจาก mid cycle ของ bleeding ครั้งที่ 1 ระดับของ P และ Pd-3 $\alpha$ -G จะเพิ่มสูงขึ้น (2171.83 พิโคกรัม/มิลลิลิตร และ 397.12 นาโนกรัม/มิลลิกรัม ครีเอตินีน ตามลำดับ) แต่หลังจาก mid cycle ของ bleeding ครั้งที่ 2 ไม่มีการเพิ่มระดับสูงขึ้นของ P และ Pd-3 $\alpha$ -G หลังจากนั้นสัตว์ทดลองจะไม่มี การเพิ่มขึ้นของฮอร์โมนอีสโตรเจนและโปรเจสเทอโรนในเลือดและเมตาบอลิซึมในปัสสาวะอีกต่อไปตลอดการทดลองพร้อม ๆ กับการเกิด amenorrhea

#### ลิงหมายเลข 77 (กราฟที่ 4)

ระดับของ  $T_4$  อยู่ในเกณฑ์ปกติในช่วง 80 วันแรกที่ได้รับยา หลังจากนั้นจะลดระดับต่ำลงมาก ก่อนที่ระดับของ  $T_4$  จะลดต่ำลงสัตว์ทดลองมี bleeding 3 ครั้งและพบ peak ของ  $E_2$  ปรากฏในช่วงท้ายของระยะฟอลลิคูลาร์ (86.7-112.2 พิโคกรัม/มิลลิลิตร) พร้อม ๆ กับการเพิ่มขึ้นของ  $E_1-3-G$  ในปัสสาวะ (90.36-121.33 นาโนกรัม/มิลลิกรัม ครีเอตินีน) และระดับของ P และ Pd-3 $\alpha$ -G จะเพิ่มระดับสูงขึ้น (1360.67-2401.67 พิโคกรัม/มิลลิลิตร และ 330.19-576.00 นาโนกรัม/มิลลิกรัม ครีเอตินีน)



หลังจาก mid cycle หลังจากทีระดับ  $T_4$  ลดต่ำลงอย่างต่อเนื่องพบว่าสัตว์ทดลองไม่มีการเพิ่มระดับสูงของ  $E_2$  P  $E_1-3-G$  และ  $Pd-3\alpha-G$  ตลอดการทดลองพร้อมกับการเกิด amenorrhea

ลิงหมายเลข 78 (กราฟที่ 5)

ในช่วง 80 วันแรกที่ได้รับยาระดับของ  $T_4$  อยู่ในเกณฑ์ปกติ หลังจากนั้นระดับลดต่ำลงและเริ่มเพิ่มขึ้นในวันที่ 150 ของการได้รับยา ในช่วงที่ระดับของ  $T_4$  อยู่ในเกณฑ์ปกติพบมี bleeding 3 ครั้งและพบการเพิ่มระดับสูงของ  $E_2$  และ  $E_1-3-G$  (56.1-86.21 พิโคกรัม/มิลลิกรัม และ 94.16-128.60 นาโนกรัม/มิลลิกรัม ครีเอตินีน) หลังจาก mid cycle ของ bleeding 2 ครั้งแรก จะพบมีระดับของ P และ  $Pd-3\alpha-G$  เพิ่มสูง (2145.67-2459.67 พิโคกรัม/มิลลิลิตร และ 186.67-400.00 นาโนกรัม/มิลลิกรัม ครีเอตินีน) ส่วนหลังจาก mid cycle ของ bleeding ครั้งที่ 3 P และ  $Pd-3\alpha-G$  ไม่มีการเพิ่มระดับสูงและหลังจากนี้ระดับของ  $E_2$  P  $E_1-3-G$  และ  $Pd-3\alpha-G$  อยู่ในระดับต่ำตลอดการทดลองพร้อมกับการพบอาการ amenorrhea

ลิงหมายเลข 87 (กราฟที่ 6)

ระดับของ  $T_4$  อยู่ในเกณฑ์ปกติในช่วง 80 วันแรกที่ได้รับยา หลังจากนั้นจะลดต่ำลงจนถึงวันที่ 150 ระดับของ  $T_4$  จะค่อย ๆ เพิ่มขึ้นอีก ก่อนที่ระดับของ  $T_4$  จะลดต่ำพบมี bleeding 2 ครั้งพร้อม ๆ กับตรวจพบว่าระดับของ  $E_2$  และ  $E_1-3-G$  เพิ่มสูงขึ้นในช่วงท้ายของระยะฟอลลิคูลาร์ (20.9-71.12 พิโคกรัม/มิลลิลิตร และ 60.29-256.94 นาโนกรัม/มิลลิกรัม ครีเอตินีน) หลังจาก mid cycle ของ bleeding ครั้งที่ 1 ระดับของ P และ  $Pd-3\alpha-G$  จะเพิ่มสูงขึ้น (1291.67 พิโคกรัม/มิลลิลิตร และ 376.15 นาโนกรัม/นาโนกรัม/มิลลิกรัม ครีเอตินีน) หลังจาก mid cycle ของ bleeding ครั้งที่ 2 P และ  $Pd-3\alpha-G$  อยู่ในระดับต่ำตลอด หลังจากทีระดับ  $T_4$  ลดลงอย่างต่อเนื่องพบว่าสัตว์ทดลองไม่มีการเพิ่มของฮอร์โมนอีสโตรเจนและโปรเจสเทอโรนในซีรัมและ เมตาบอลิต์ในปัสสาวะ แต่เมื่อระดับ  $T_4$  ค่อย ๆ เพิ่มขึ้น พบมี bleeding พร้อมๆกับ peak ของ  $E_2$  ปรากฏในช่วงท้ายของระยะฟอลลิคูลาร์ (79.61 พิโคกรัม/มิลลิลิตร) พร้อม ๆ กับการเพิ่มขึ้นของ  $E_1-3-G$  (67.53 นาโนกรัม/มิลลิกรัม ครีเอตินีน) แต่ระดับของ P และ  $Pd-3\alpha-G$  ไม่เพิ่มขึ้นหลังจาก mid cycle



ลิงหมายเลข 101 (กราฟที่ 7)

100 วันแรกที่ได้รับยา  $T_4$  อยู่ในเกณฑ์ปกติ หลังจากนั้นระดับจะลดต่ำลงมากพบมี bleeding 3 ครั้งก่อนที่ระดับ  $T_4$  จะลดต่ำลงและพบ peak ของ  $E_2$  และ  $E_1-3-G$  ในช่วงท้ายของระยะฟอลลิคูลาร์ (112.78-157.56 พิโคกรัม/มิลลิลิตร และ 80.21-208.00 นาโนกรัม/มิลลิกรัม ครีเอตินีน) หลังจาก mid cycle ระดับของ P และ  $Pd-3\alpha-G$  จะเพิ่มสูง (665.75-3663.33 พิโคกรัม/มิลลิลิตร และ 441.55-575.17 นาโนกรัม/มิลลิกรัม ครีเอตินีน) และหลังจากที่  $T_4$  มีระดับลดต่ำลงอย่างต่อเนื่องจะไม่มี การเพิ่มของ  $E_2$  P  $E_1-3-G$  และ  $Pd-3\alpha-G$  พร้อมกับเกิด amenorrhea

จากผลการทดลองที่ได้พบว่าสิ่งที่ศึกษาส่วนใหญ่ (จำนวน 6 ใน 7 ตัว) ตอบสนอง ต่อ MMI ได้ภายในช่วงเวลา 80-100 วันโดยระดับ  $T_4$  จะลดลงถึงระดับต่ำ (< 1.5 ไมโครกรัม/เดซิลิตร) ยกเว้นลิงหมายเลข 33  $T_4$  ลดต่ำลงภายใน 14 วันหลังจากที่ได้รับยา เมื่อหลังจาก  $T_4$  ลดลงแล้วจะพบระดับ  $E_2$  และ P ในซีรัม และ  $E_1-3-G$  และ  $Pd-3\alpha-G$  ในปัสสาวะอยู่ในระดับต่ำตลอด ยกเว้นลิงหมายเลข 25 P ยังคงอยู่ในระดับค่อนข้างสูง (รูปที่ 9 กราฟที่ 1)

5. อาการแทรกซ้อนสำคัญที่ตรวจพบระหว่างให้ยาเมทิมาโซล

<u>Galactorrhea</u>	พบในลิงทดลองทุกตัว โดยพบมีน้ำนมไหลในช่วง 100 วันแรก หลังจากที่ได้รับยา อาการนี้จะสอดคล้องกับการลดต่ำอย่างต่อเนื่องของ $T_4$ ในซีรัม
<u>Menorrhagia</u>	พบในลิงหมายเลข 25 และ 33 โดยมี bleeding เกิดขึ้นถี่หลายครั้งแต่ไม่มีการเพิ่มขึ้นของ $E_2$ ในซีรัมและ $E_1-3-G$ ในปัสสาวะ
<u>Amenorrhea</u>	พบในลิงทดลองทุกตัว (ยกเว้นลิงหมายเลข 33) โดยมีอาการขาดประจำเดือนเป็นระยะเวลาสั้น อาการนี้เกิดขึ้นเร็วที่สุดในลิงหมายเลข 63 (ประมาณ 2 เดือนหลังจากที่ได้รับยา) ลิงทดลองตัวอื่นจะเริ่มมีอาการนี้ประมาณ 90-100 วันหลังจากที่เริ่มให้ยา



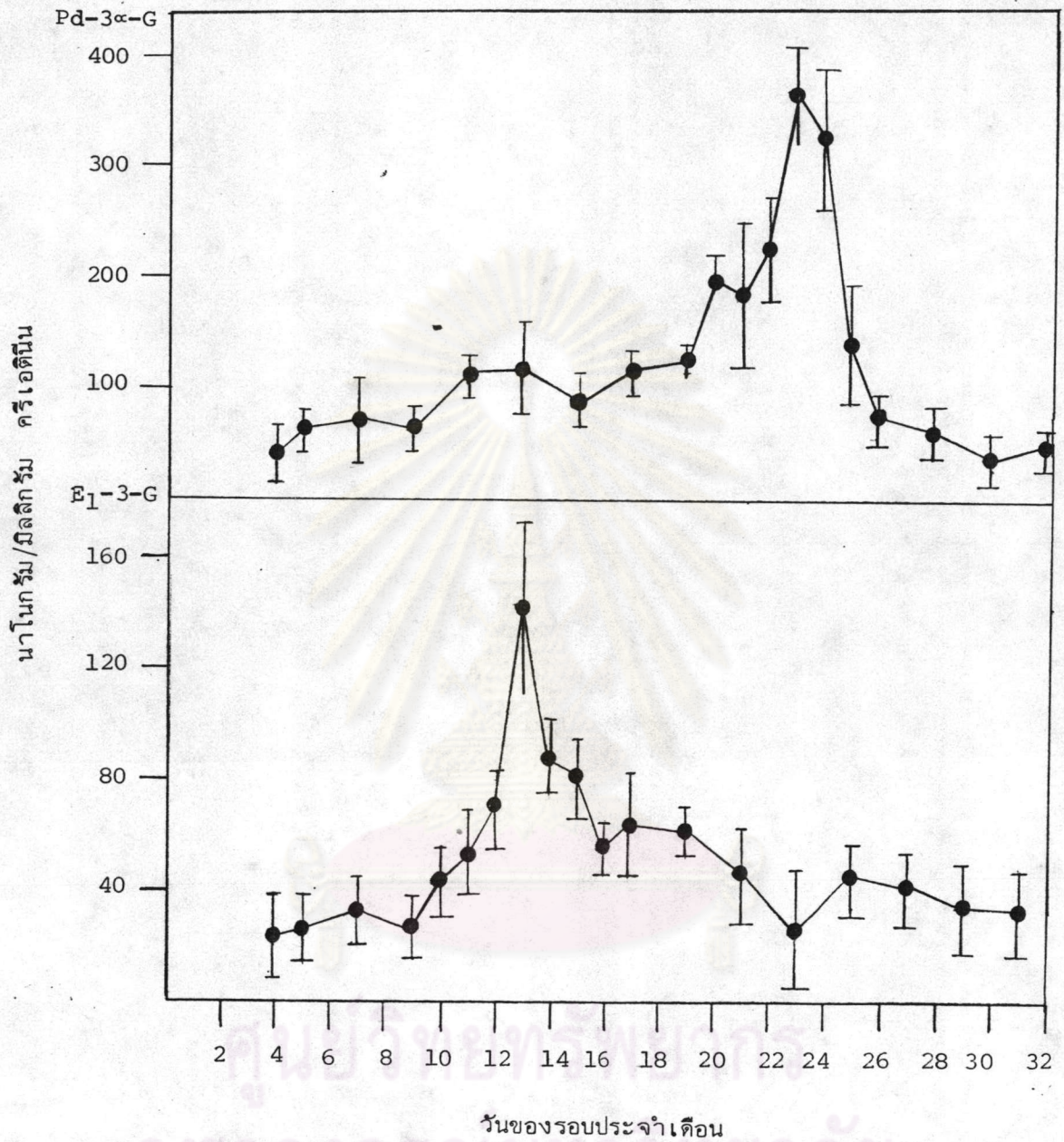
6. ผลการทดสอบความสามารถในการผสมพันธุ์

ในช่วงที่  $T_4$  ลดลงอยู่ในระดับต่ำ แล้วนำสิงทลดลงที่อยู่ในระยะ mid cycle มาผสมพันธุ์กับสิงเพศผู้ที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ พบว่าสิงทลดลงไม่มี receptivity



ศูนย์วิจัยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

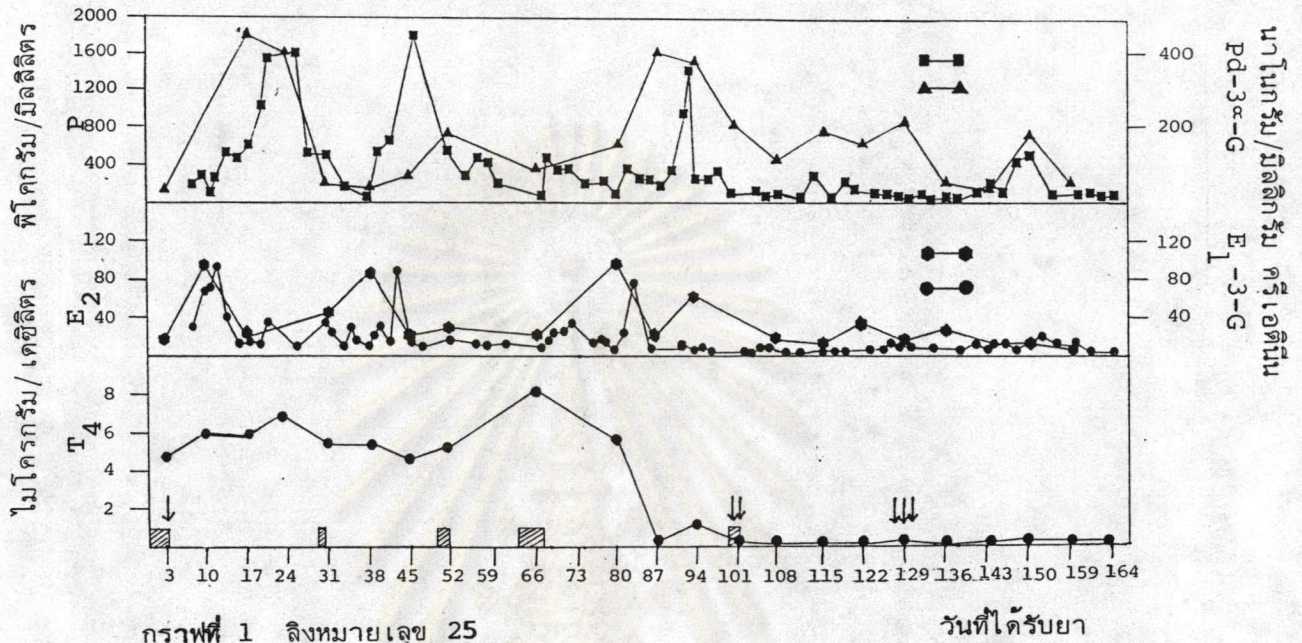




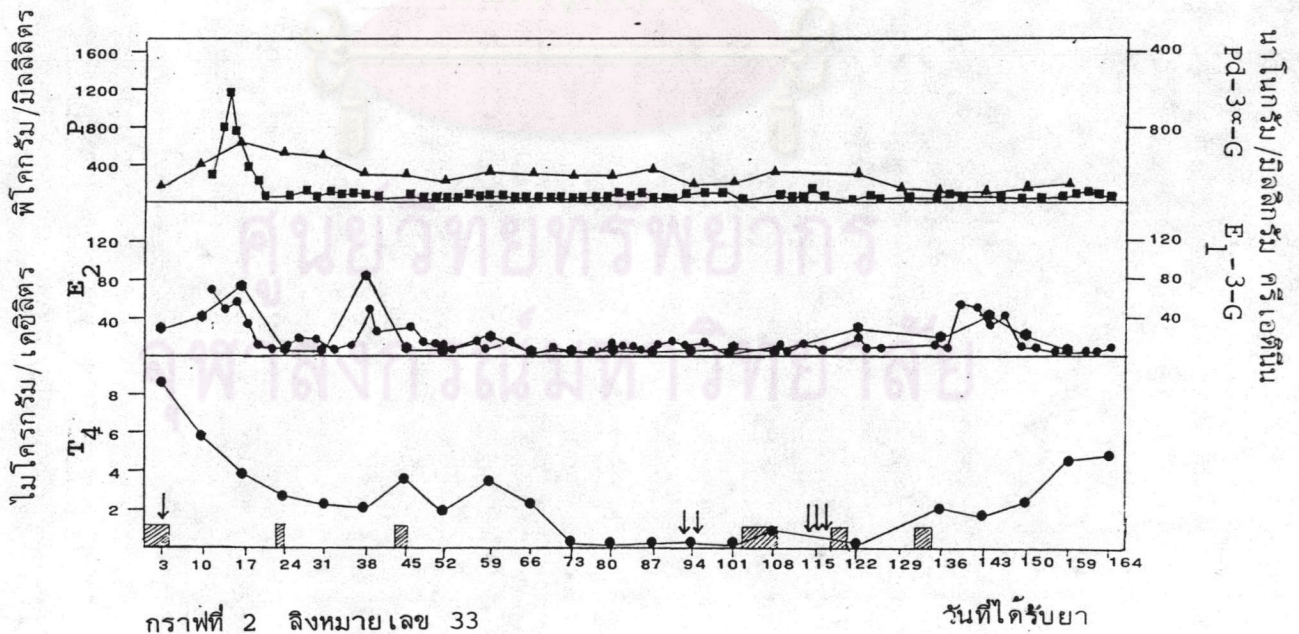
รูปที่ 8 การเปลี่ยนแปลงระดับของ E<sub>1</sub>-3-G และ Pd-3α-G ใน  
ปัสสาวะของสิงหางยาวที่มีรอบประจำเดือนปกติ (34±1 วัน)



รูปที่ 9 แสดงระดับของ  $T_4$ ,  $E_2$  และ P ในซีรัม  $E_1-3-G$  และ  $Pd-3\alpha-G$  ในปลาสวาะ ขณะได้รับยามเมทิมาโซล (10 มิลลิกรัม/วัน)

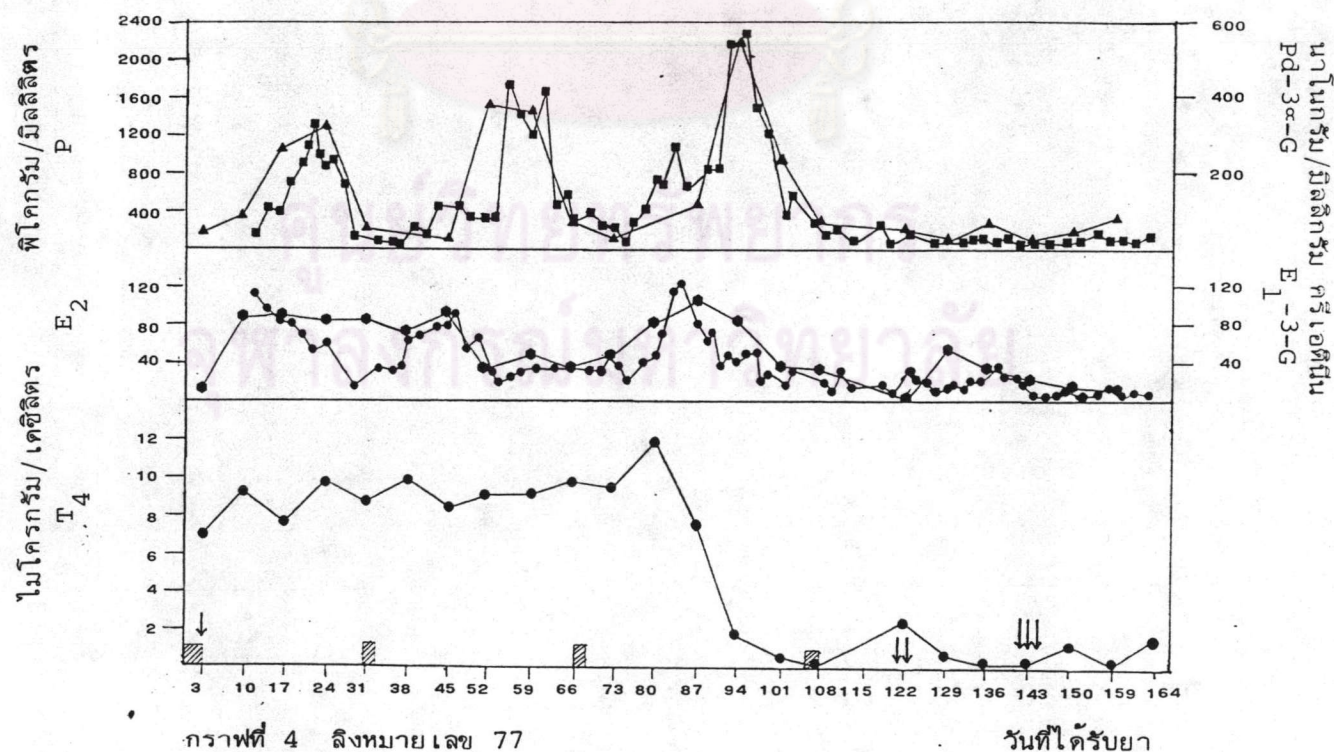
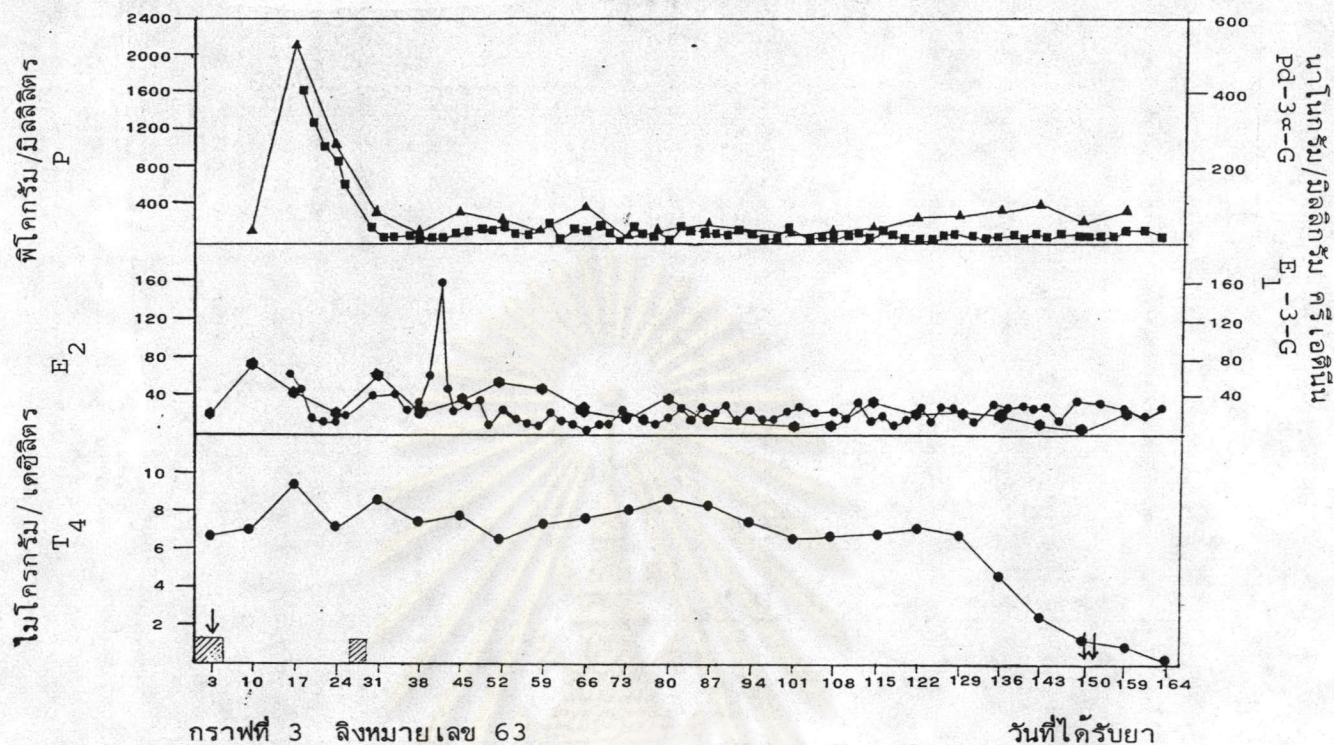


กราฟที่ 1 สิงหาคมเลข 25

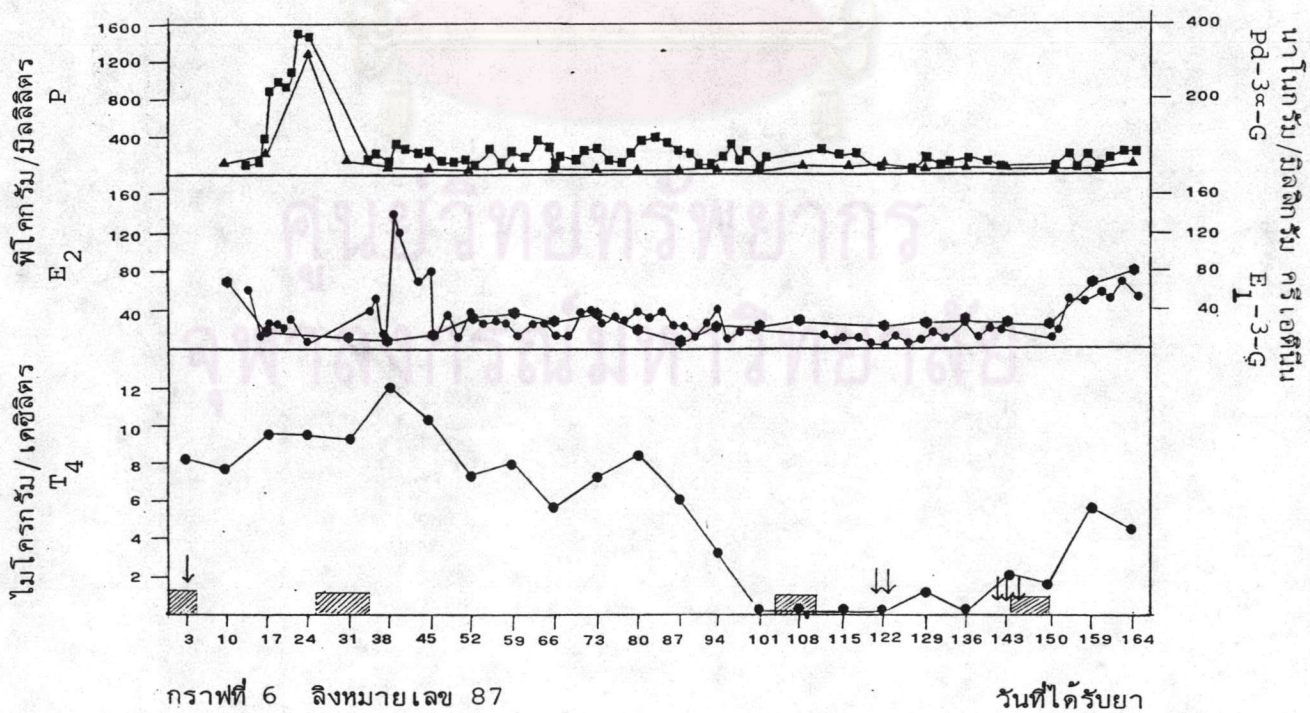
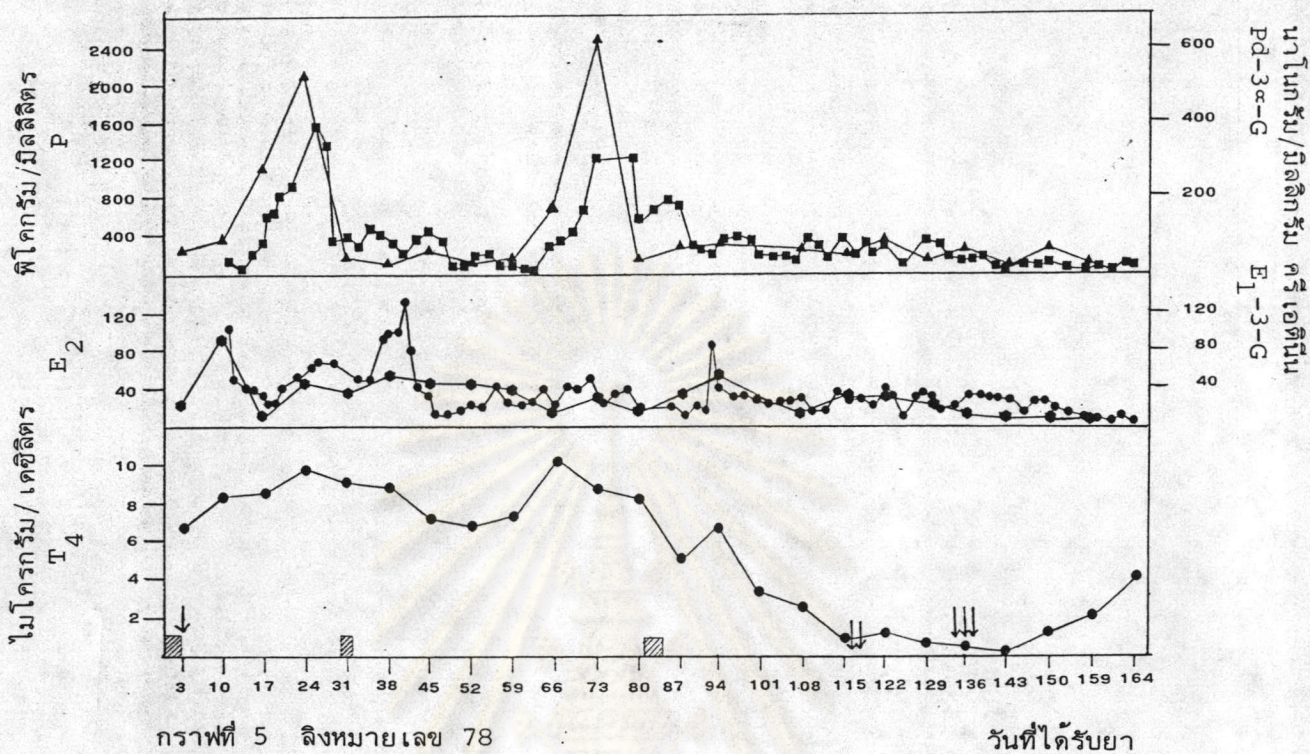


กราฟที่ 2 สิงหาคมเลข 33

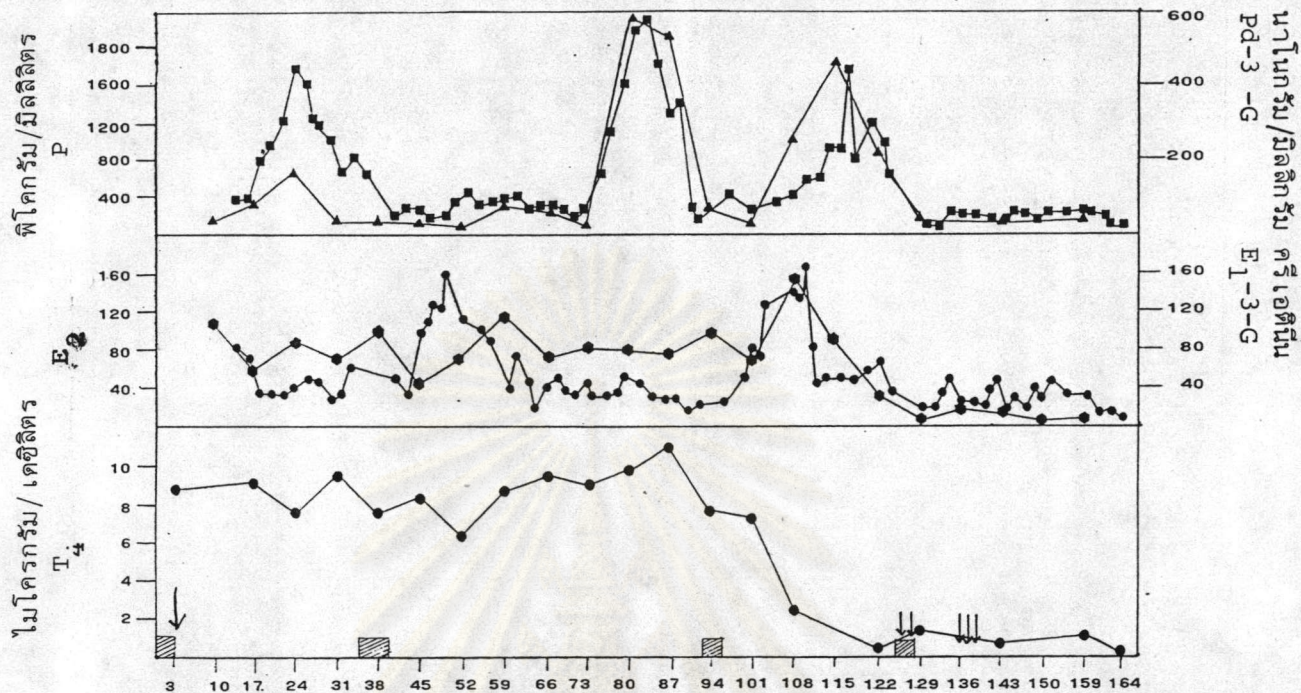












กราฟที่ 7 ลิงหมายเลข 101

วันที่ได้รับยา

- หมายเหตุ    ▨ = (menstrual) bleeding  
                  ↓ = วันที่เริ่มต้นให้ยา (10 มก./วัน)  
                  ↓↓ = วันที่เริ่มลดยาคั้งแรก (5 มก./วัน)  
                  ↓↓↓ = วันที่เริ่มลดยาคั้งที่ 2 (2.5 มก./วัน)

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย