



วิจารณ์และสรุปผลการทดลอง

เนื่องจากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ในสัตว์ทดลองมีความยุ่งยากหลายประการ ได้แก่ ความสะดวกที่ปนเปื้อนลงในภาชนะรับปัสสาวะ และในช่วงเวลากลางวันที่มีอากาศร้อน มีผลให้เกิดการระเหยของปัสสาวะซึ่งทำให้ปริมาตรที่เก็บได้ไม่แน่นอน ปัญหาการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง สามารถแก้ไขได้โดยใช้ความเข้มข้นของครีเอตินีนในตัวอย่างปัสสาวะเดียวกันนั้นเป็นตัวปรับค่า มีรายงานการวิจัยหลายชิ้นที่บ่งถึงความเชื่อถือได้ของการตรวจวัดปริมาณของฮอร์โมนในตัวอย่างปัสสาวะที่เก็บในตอนเช้าของไพรเมตหลายชนิด โดยอาศัยความเข้มข้นของครีเอตินีนเป็นเครื่องบ่งชี้ของปริมาณฮอร์โมนในปัสสาวะ (Hodges et al., 1979, 1981, 1983, Lasley et al., 1980, Shideler and Lasley, 1982, Czekala et al., 1983, Shideler et al., 1983) และพบว่าปริมาณของฮอร์โมนที่ตรวจวัดได้จากตัวอย่างปัสสาวะที่เก็บในตอนเช้ามีความคงที่คล้ายกับปัสสาวะที่เก็บครบ 24 ชั่วโมง (Shideler and Lasley, 1982) ในการศึกษาครั้งนี้จึงแปรผลของระดับฮอร์โมนในตัวอย่างปัสสาวะที่เก็บในตอนเช้าแต่ละตัวอย่าง ออกมาหน่วยเป็นนาโนกรัมต่อมิลลิกรัม ของครีเอตินีน

จากผลการศึกษา (ตารางที่ 8) พบว่าลิงทางยาวมีรอบประจำเดือนโดยเฉลี่ยเท่ากับ 33.75 ± 5.1 วัน ซึ่งอยู่ในช่วงตั้งแต่ 29 - 46 วัน จะเห็นได้ว่ามีสัตว์ทดลอง 2 ตัว ที่มีรอบประจำเดือนยาวนานกว่าสัตว์ตัวอื่น ๆ คือ ลิง # 71 และ # 102 ซึ่งมีรอบประจำเดือนนานถึง 45 และ 40 วัน ตามลำดับ ส่วนลิงตัวอื่น ๆ มีรอบประจำเดือนอยู่ในช่วง 29 - 38 วัน ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Varavudhi et al. (1982) ที่ได้รายงานว่าลิงทางยาวมีรอบประจำเดือนอยู่ในช่วง 27 - 35 วัน ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าลิงทางยาวมีระยะฟอลลิคูลาร์ซึ่งนับตั้งแต่วันแรกของการมีประจำเดือนถึงวันที่พบมีการเพิ่มถึงระดับสูงสุดของเมตาบอไลต์ของอีสโตรเจนในปัสสาวะ เฉลี่ยเท่ากับ 14.25 ± 1.65 วัน และมีระยะลูเตียลซึ่งนับตั้งแต่วันที่หลังจากพบระดับสูงสุดของเมตาบอไลต์ของอีสโตรเจนจนถึงวันก่อนวันแรกของการมีประจำเดือนในรอบประจำเดือนถัดไป ซึ่งพบว่ามีระยะเวลาเฉลี่ย $16.08 \pm$

1.97 วัน และมีระยะลูทีโอไลซิสนับตั้งแต่วันที่ระดับของ Pd-3 α -G ลดต่ำลงจนถึงระดับ baseline ไปจนถึงวันสุดท้ายของรอบประจำเดือนนั้น พบว่ามีจำนวนเฉลี่ยเท่ากับ 3.17 ± 2.76 วัน ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Dukelew and Bruggmann (1979) ที่พบว่าลิงทางยาวเพศเมียมีระยะฟอลลิคูลาร์เฉลี่ยเท่ากับ 14.4 ± 2.0 วัน ในขณะที่มีระยะลูทีลเฉลี่ย 16.1 ± 4.1 วัน

จากผลการวิเคราะห์หาปริมาณ E_1 ทั้งหมด, E_1 อีสระ, E_1 -3-G และ Pd-3 α -G ในปัสสาวะระหว่างรอบประจำเดือนปกติของลิงทางยาว (รูปที่ 5) พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของระดับเมตาบอลิท์ของฮอร์โมนในระยะต่าง ๆ ของรอบประจำเดือน คือ เมื่อเปรียบเทียบกับระดับของเมตาบอลิท์ของอีสโตรเจนในระยะฟอลลิคูลาร์ตอนต้นและตอนกลางแล้ว พบว่าในตอนกลางของรอบประจำเดือนมีการเพิ่มระดับขึ้นเห็นเป็นยอดอย่างชัดเจนของ E_1 ทั้งหมด (70.48 ± 12.5 นาโนกรัม/มิลลิกรัม ของครีเอตินีน), E_1 อีสระ (10.84 ± 0.96 นาโนกรัม/มิลลิกรัม ของครีเอตินีน) และ E_1 -3-G (61.80 ± 16.50 นาโนกรัม/มิลลิกรัม ของครีเอตินีน) จากนั้นมีการลดต่ำลงแต่ยังคงอยู่ในระดับที่สูงกว่าที่พบในช่วงฟอลลิคูลาร์ ซึ่งมีรูปแบบเหมือนกับการศึกษาในลิงชนิดอื่น ๆ ได้แก่ Macaca silenus (Shideler et al., 1983), Saguinus oedipus (French et al., 1983) และในลิงอุรังอุตัง (Pongo pygmaes) (Collins et al., 1975) และยังมีรูปแบบเช่นเดียวกันนี้ในการศึกษาในสตรีอีกด้วย (Johansson et al., 1971, Baker et al., 1979, 1980, Collins et al., 1979, Stanczyk et al., 1980, Adlercreutz et al., 1982) แต่มีส่วนแตกต่างจากลิงอุรังอุตังและสตรีเนื่องจากไม่พบว่าการเพิ่มระดับของเมตาบอลิท์ของอีสโตรเจนในช่วงกลางของระยะลูทีล (midluteal peak) ของสัตว์ทดลองดังที่พบในลิงอุรังอุตังและในสตรี เมื่อเปรียบเทียบระดับของ E_1 ทั้งหมด, E_1 อีสระ และ E_1 -3-G แล้วจะเห็นได้ว่าอีสโตรนส่วนใหญ่จะถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปของ E_1 -3-G และส่วนน้อยจะถูกขับในรูปของ E_1 อีสระ ซึ่งจะขับออกในรูปของ E_1 -3-G ถึง $73.53 \pm 18.39\%$ ของ E_1 ทั้งหมด และในรูปของ อีสระเพียง $3.29 \pm 1.54\%$ ของ E_1 ทั้งหมด จากการศึกษาใน Macaca mulatta (Hopper and Tullner, 1968) Ceropithecus aethiopus pygerythus (Setchell et al., 1980) และในสตรี (Wright et al., 1979) พบว่าเมตาบอลิท์ของอีสโตรเจนในปัสสาวะมักปรากฏในรูปที่ค่อนข้างจะตรงกับกรดกลูคูโรนิคเป็นส่วนใหญ่

สำหรับ Pd-300-G ในปัสสาวะระหว่างรอบประจำเดือนปกติ พบว่าในระยะฟอลลิคูลาร์มีระดับต่ำตลอด (5.0 - 30.0 นาโนกรัม/มิลลิกรัม ของครีเอตินีน) และเริ่มมีการเพิ่มระดับสูงขึ้นหลังจากที่พบการเพิ่มถึงระดับสูงสุดในกลางรอบประจำเดือนของเมตาบอลไลท์ของอีสโตรเจนแล้ว โดย Pd-300-G มีระดับสูงสุดเท่ากับ 185.00 ± 60.60 นาโนกรัม/มิลลิกรัม ของครีเอตินีน) ประมาณช่วงกลางของระยะลูเตียล ซึ่งมีรูปแบบที่เหมือนกับการศึกษาในลิงอุรังอุตัง (Collins et al., 1975) และในสตรี (Scommegna and Chatteraj, 1967, Baker et al., 1980, Stanczyk et al., 1980, Adlercreutz et al., 1982) จากรายงานการศึกษาใน Ceropithecus aethiopus pygerythus (Setchell et al., 1980) Gorilla gorilla (Mitchell et al., 1982) และใน Aotus trivirgatus (Bonney et al., 1979) และในสตรี (Samarajeewa et al., 1979) พบว่า Pd-300-G เป็นเมตาบอลไลท์ของโปรเจสเตอโรนที่พบได้มากที่สุด ในปัสสาวะ

เมื่อเปรียบเทียบรูปแบบของการขับเมตาบอลไลท์ของอีสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนในปัสสาวะของลิงทางยาวเพศเมียที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ กับรูปแบบของอีสโตรรอน, อีสตราไดคอล และโปรเจสเตอโรนในพลาสมาในระหว่างรอบประจำเดือนปกติของลิงทางยาวจากห้องปฏิบัติการเดียวกัน (Varavudhi et al., 1982) พบว่ามีรูปแบบที่เหมือนกัน โดยระดับของอีสโตรรอนและอีสตราไดคอลในพลาสมาในระยะฟอลลิคูลาร์ตอนต้น และตอนกลางมีระดับต่ำอยู่ในช่วง 50 - 120 พิโคกรัม/มิลลิลิตร มีการเพิ่มระดับในระยะกลางของรอบประจำเดือนเห็นเป็นยอดที่ชัดเจน โดยมีระดับสูงสุดของอีสตราไดคอลและอีสโตรรอนเท่ากับ 580 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ส่วนโปรเจสเตอโรนในระยะฟอลลิคูลาร์มีระดับต่ำตลอดเวลา (25 - 50 พิโคกรัม/มิลลิลิตร) แต่หลังจากที่พบการเพิ่มของอีสโตรรอนและอีสตราไดคอลในระยะกลางของรอบประจำเดือนแล้วโปรเจสเตอโรนเริ่มมีระดับสูงขึ้น โดยมีระดับสูงสุดเท่ากับ 900 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ในช่วงกลางของระยะลูเตียล และไม่พบว่ามี การเพิ่มระดับของอีสโตรรอนและอีสตราไดคอลในช่วงกลางของระยะลูเตียล เช่นเดียวกับผลการศึกษาเมตาบอลไลท์ของอีสโตรเจนในปัสสาวะ

จากการที่รูปแบบของเมตาบอลไลท์ของฮอร์โมนเพศในปัสสาวะมีรูปแบบเหมือนกับฮอร์โมนเพศในพลาสมาตัวเอง จึงสามารถใช้เป็นตัวแทนในการศึกษาถึงการเจริญและการทำงานหลังฮอร์โมนของฟอลลิเคิลและคอร์พัสลูเตียมได้เป็นอย่างดี เช่นเดียวกับการศึกษาใน

Macaca mulatta (Hopper and Tullner, 1970, Breckwoldt et al., 1972), ใน Callithrix jacchus (Hodges et al., 1983, Eastman et al., 1984), ใน Aotus trivirgatus (Bonney et al., 1979), ในลิงชิมแปนซี (Graham et al., 1972) และในสตรี (Baker et al., 1979, Adlercreutz et al., 1982, Fleetwood et al., 1983) เนื่องจากการศึกษาถึงการเจริญและการทำงานของฟอลลิเคิล และคอร์พิสสุเทียมต้องทำการเก็บตัวอย่างมาวิเคราะห์หาปริมาณฮอร์โมนติดต่อกันเป็นเวลานาน ดังนั้นการเจาะเลือดเพื่อเก็บตัวอย่างจึงเป็นวิธีที่ไม่เหมาะสม อาจทำให้เกิดภาวะเครียดได้ การเก็บตัวอย่างปัสสาวะมาวิเคราะห์หาปริมาณเมตาบอลิท์ของฮอร์โมนจึงเป็นวิธีที่เหมาะสม วิธีหนึ่ง (Johansson et al., 1971, Brand et al., 1981, Shaw et al., 1983)

สัตว์ทดลองกลุ่มที่ได้รับเลวโนร์เจสเตรล 12.5×2 ไมโครกรัม/วัน ติดต่อกัน เป็นเวลา 28 วัน (รูปที่ 6) ระหว่างที่ได้รับยานี้รูปแบบการเปลี่ยนแปลงของระดับเมตาบอลิท์ ในระหว่างรอบประจำเดือน ของ E_1 อีสระ และ E_1-3-G มีลักษณะไม่เปลี่ยนแปลงไปจากรอบ ประจำเดือนก่อนได้รับยา และพบว่ายังคงมีการเพิ่มระดับในระยะกลางของรอบประจำเดือน แต่มีระดับที่ต่ำกว่ารอบประจำเดือนก่อนได้รับยาเล็กน้อย แสดงให้เห็นว่าในระหว่างที่ได้รับ เลวโนร์เจสเตรลยังคงมีการเจริญและการทำงานของฟอลลิเคิล (Collins et al., 1979) แต่อย่างไรก็ตามหลังจากนั้นพบว่าระดับของ Pd-3 α -G ในลิง # 75 (รูปที่ 6; กราฟที่ 2), ลิง # 82 (กราฟที่ 3) และลิง # 86 (กราฟที่ 4) มีการเพิ่มระดับเพียงเล็กน้อยและอยู่ในช่วง เวลาสั้น ๆ ส่วนในลิง # 51 (กราฟที่ 1) ไม่พบว่ามี การเพิ่มระดับของ Pd-3 α -G เลย แสดงให้เห็นว่าการเจริญและการทำงานของคอร์พิสสุเทียมถูกยับยั้ง (Scommegna and Chatteraj, 1967, Larsson-Cohn et al., 1970, Collins et al., 1979) จากการศึกษาในสตรีที่ได้รับนอร์เจสเตรล 50 ไมโครกรัม/วัน โดยการรับประทานพบว่า มีผล ให้ระดับของเพรคเนนไดคอลในปัสสาวะลดต่ำลง (Wright et al., 1970) การศึกษาใน สตรีที่ได้รับเลวโนร์เจสเตรล 30 ไมโครกรัม/วัน โดยการรับประทานพบว่าสตรี 11 คน จากสตรี 23 คน ไม่มีไข่ตก โดยพิจารณาจากระดับของโปรเจสเตอโรนในพลาสมา (Sriyatta et al., 1981) การศึกษาในลิงวอกที่ได้รับเลวโนร์เจสเตรล 3 ไมโครกรัม/ วัน และ 30 ไมโครกรัม/วัน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาในปริมาณต่ำไม่พบการเปลี่ยนแปลงใด ๆ แต่ในกลุ่มที่ได้รับเลวโนร์เจสเตรล 30 ไมโครกรัม/วัน มีการลดลงของจำนวนฟอลลิเคิลและ คอร์พิสสุเทียม (Reame et al., 1980) และในการศึกษาใน Erythrocebus patas

โดยใช้ห้วงคุมกำเนิดที่มีเลวโนอร์เจสเตรลบรรจุอยู่ โดยจะหลังเลวโนอร์เจสเตรลออกมาอย่างคงที่ในปริมาณ 14 ± 10 ไมโครกรัม/วัน และ 38 ± 12 ไมโครกรัม/วัน พบว่าทั้ง 2 ปริมาณนี้ทำให้ไม่พบว่ามีคอร์ปัสลูเทียมในรังไข่ของสัตว์ทดลอง (Dagle et al., 1980) ผลการศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าโปรเจสทินมีผลลดการทำงานของคอร์ปัสลูเทียม แต่ก็พบว่ามีการทำงานของฟอลลิเคิล ดังที่เห็นได้จากระดับของ E_1 อีสรั และ E_1-3-G และการเพิ่มระดับขึ้นของเมตาบอลิท์ทั้งสองในระยะกลางของรอบประจำเดือน สะท้อนให้เห็นว่าต้องมีการเพิ่มระดับแบบเสิร์จของอีสโตรเจนในเลือด ซึ่งจะไปชักนำให้เกิดการเพิ่มระดับแบบเสิร์จของลูทีไนซิงฮอร์โมนแล้วจึงมีการตกไข่ และมีการเจริญของคอร์ปัสลูเทียม แต่จากผลการทดลองพบว่า Pd-3 α -G อยู่ในระดับที่ต่ำตลอด เป็นไปได้ว่ากลไกการป้องกันกลับเชิงบวกของอีสโตรเจนที่ไปชักนำให้เกิดการเพิ่มระดับแบบเสิร์จของลูทีไนซิงฮอร์โมนถูกยับยั้งโดยเลวโนอร์เจสเตรล ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Weiner et al. (1976) ที่พบว่ากลไกการป้องกันกลับเชิงบวกของอีสตราไดโอดถูกยับยั้งโดยเลวโนอร์เจสเตรล และยังพบผลเช่นเดียวกันนี้ในการศึกษาที่ใช้โปรเจสทินชนิดอื่น ๆ เช่น คลอมาดิโนอะซีเตท (Diczfalusy et al., 1969, Saunder et al., 1971, Taymor and Levesque, 1971), เมตรอกซีโปรเจสเทอโรน (Ortiz et al., 1977) และ ST-1435 (Lähteenmäki et al., 1982, Lähteenmäki and Lähteenmäki, 1985) จากรายงานการศึกษาในลิง อดพบว่าโปรเจสทินสามารถยับยั้งกลไกการป้องกันกลับเชิงบวกของอีสตราไดโอดต่อการหลั่งฮอร์โมนโกนาโดโทรปินจากต่อมพิทูอิทารี โดยออกฤทธิ์ต่อไฮโปธาลามัส (Wildt et al., 1981, Pohl et al., 1982) พบว่าในลิงวอกที่ถูกทำลายอาร์คูเอทนิวเคลียส โปรเจสเทอโรนไม่สามารถยับยั้งการเกิดเสิร์จของลูทีไนซิงฮอร์โมนที่เกิดจากการชักนำของอีสตราไดโอดได้ (Wildt et al., 1981) เชื่อว่าโปรเจสเทอโรนไปมีผลให้ไฮโปธาลามัสหลั่งสารซึ่งมีผลยับยั้งการเกิดกลไกการป้องกันกลับเชิงบวกของอีสตราไดโอดที่ระดับต่อมพิทูอิทารี (Pohl et al., 1982) ซึ่งการศึกษาในสตรีได้แสดงให้เห็นว่าอาจเป็นผลจากการยับยั้งของสารฝิ่น เนื่องจากเมื่อให้налอกโซนซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ต้านสารฝิ่นโดยการแย่งจับกับตัวจับของสารฝิ่น จะทำให้การหลั่งของลูทีไนซิงฮอร์โมนในระยะลูเตียลซึ่งปกติพบว่ามีค่าต่ำกว่าความถี่สูงขึ้นดังที่พบในระยะฟอลลิคูลาร์ (Quigley and Yen, 1980, Ropert et al., 1981) และมีรายงานการศึกษาในสตรีพบว่า การชักนำของเอธินัลอีสตราไดโอดให้ต่อมพิทูอิทารีมีการ

ตอบสนองต่อโกนาโดโทรปินรีลีซซิงฮอร์โมนเพิ่มขึ้น จะถูกยับยั้งโดยการให้สารโปรเจสติน ซึ่งจะมีผลต่อทั้งลูตีไนซิงฮอร์โมนและฟอลลิเคิลสติมูเลติงฮอร์โมน โดยที่ความมากหรือน้อยของการยับยั้งนี้จะขึ้นอยู่กับสูตรโครงสร้างทางเคมี, ปริมาณของโปรเจสตินที่ให้ในแต่ละวัน และรวมถึงระยะเวลาที่ได้รับสารโปรเจสตินนั้นอีกด้วย (Römmeler et al., 1985) การที่ Pd-3 α -G ในปัสสาวะมีระดับต่ำดังกล่าว อาจมีสาเหตุจากการที่เลวโนร์เจสเตรลมีผลโดยตรงต่อการสร้างและการหลั่งโปรเจสเตอโรนโดยตรง เนื่องจากมีรายงานการศึกษาในสตรีพบว่าเลวโนร์เจสเตรลมีผลลดความสามารถในการสร้างโปรเจสเตอโรนจากเพรคินีโนโลน (Mukherjee et al., 1972) และรายงานการศึกษาในหลอดทดลองโดยใช้เนื้อเยื่อรังไข่ของหนูพบว่าคลอมาดิโนอะซีเตตสามารถยับยั้งการเปลี่ยนเพรคินีโนโลนไปเป็นโปรเจสเตอโรน (Aakvaag, 1969)

สัตว์ทดลองกลุ่มที่ได้รับสารไอซีไอในปริมาณสูง คือ 0.5 \times 2 มิลลิกรัม/วัน ติดต่อกันเป็นเวลา 28 วัน (รูปที่ 7) ในระหว่างที่ได้รับสารนี้ระดับของ E₁ อีสระ และ E₁-3-G ในสัตว์ทดลองทั้ง 4 ตัว มีการลดลงจากรอบประจำเดือนก่อนได้รับสารนี้ให้เห็นได้ชัดเจน กล่าวคือไม่มีการเพิ่มของเมตาบอไลต์ทั้งสองในระยะกลางของรอบประจำเดือน และพบว่าอยู่ในระดับเดียวกับที่พบในระยะฟอลลิคูลาร์ แสดงให้เห็นว่าการทำงานของฟอลลิเคิลถูกยับยั้งหรือถูกกดไว้ เช่นเกี่ยวกับการศึกษาในสตรีที่ใช้ห่วงคุมกำเนิดซึ่งหลั่งเลวโนร์เจสเตรลออกมาในปริมาณ 280 ไมโครกรัม/วัน มีผลยับยั้งการเจริญและการทำงานของฟอลลิเคิล ดังที่พิจารณาได้จากระดับของอีสตราไดโอดที่ต่ำกว่า 50 พิโกกรัม/มิลลิลิตร (Mishell et al., 1977) การยับยั้งการเจริญและการหลั่งฮอร์โมนของฟอลลิเคิลอาจเกิดได้จากสองสาเหตุ คือสาเหตุแรกโปรเจสตินที่ให้อาจมีผลต่อการหลั่งของฮอร์โมนโกนาโดโทรปินโดยมีผลผ่านทางไฮโปธาลามัสทำให้มีการเปลี่ยนแปลงการหลั่งของโกนาโดโทรปินรีลีซซิงฮอร์โมน (Soules et al., 1984) จึงทำให้ฮอร์โมนโกนาโดโทรปินลดต่ำลง และเนื่องจากการเจริญและการทำงานของฟอลลิเคิลขึ้นกับฮอร์โมนโกนาโดโทรปิน (Dukelow, 1975) จึงทำให้ไม่มีการเจริญและการทำงานของฟอลลิเคิลดังจะเห็นได้จากการทดลองนี้ว่าในขณะที่ได้รับสารนี้ไม่มีการเพิ่มระดับของ E₁ อีสระ และ E₁-3-G หรืออาจเกิดจากสาเหตุที่สองคือ การที่สารไอซีไออาจไปมีผลยับยั้งการเจริญของฟอลลิเคิลโดยออกฤทธิ์ต่อรังไข่ จากการศึกษาของ Thiery et al., (1976), Bäckström et al., (1982) และ Lähteenmäki and

Lähteenmäki (1985) พบว่าในระหว่างที่สตรีได้รับสารโปรเจสทินมีผลให้ระดับของอีสตราไดโอดในเลือดลดต่ำลงจนเท่ากับระดับที่พบได้ในระยะฟอลลิคูลาร์ตอนต้น ในขณะที่ระดับของฟอลลิคูลิเคิลสเตอโรนอยู่ในระดับที่สูงดังที่พบในช่วงก่อนตกไข่ ซึ่งเป็นระดับที่สามารถทำให้ฟอลลิคูลิเคิลเจริญได้เต็มที่ แสดงว่าโปรเจสทินจะต้องมีผลยับยั้งการเจริญและการทำงานของฟอลลิคูลิเคิล โดยการออกฤทธิ์โดยตรงต่อรังไข่ ซึ่งจากรายงานการศึกษาของ Goodman and Hodgen (1977) สนับสนุนข้อสรุปดังกล่าวโดยพบว่าเมื่อให้สารโปรเจสทินในระดับที่พบในช่วงกลางของระยะลูเตียลแก่ลิงวอกที่ถูกตัดคอร์พิสตีลเทียมออก พบว่าจะไม่มีการเจริญของฟอลลิคูลิเคิลเลย นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาในหลอดทดลองโดยใช้แกรนูโลซาเซลล์ของหนูแรท พบว่าการกระตุ้นให้เกิดการสร้างอีสตราไดโอดโดยฟอลลิคูลิเคิลสเตอโรนจะถูกยับยั้งโดยสารโปรเจสทิน (Fortune et al., 1983) และรายงานการศึกษาที่พบว่าในรังไข่ของสตรีมีตัวจับของโปรเจสเตอโรน (Jacobs et al., 1980) จึงเป็นไปได้ว่าโปรเจสทินออกฤทธิ์โดยตรงต่อรังไข่ในการยับยั้งการเจริญของฟอลลิคูลิเคิล และในสัตว์ทดลองกลุ่มที่ได้รับสารไอซีไอ 0.5×2 มิลลิกรัม/วัน นี้มีระดับของ Pd-3 α -G อยู่ในระดับที่ต่ำดังที่พบในระยะฟอลลิคูลาร์ตลอดระยะเวลาที่ได้รับสารนี้ เนื่องจากการเจริญและการทำงานของฟอลลิคูลิเคิลถูกยับยั้งจึงไม่มีอีสตราไดโอดไปกระตุ้นให้เกิดการเสิร์จของลูทีนในซิงฮอร์โมนในระยะกลางของรอบประจำเดือน จึงไม่มีการเจริญและการทำงานของคอร์พิสตีลเทียมระดับของ Pd-3 α -G จึงต่ำอยู่ตลอด

ส่วนในสัตว์ทดลองกลุ่มที่ได้รับสารไอซีไอในปริมาณต่ำคือ 0.05×2 มิลลิกรัม/วัน ติดต่อกันเป็นเวลา 28 วัน (รูปที่ 8) ขณะที่ได้รับสารนี้พบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับเมตาบอลิท์ของอีสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนในปัสสาวะไม่แตกต่างไปจากรอบประจำเดือนก่อนได้รับสารเลย และระดับของ E₁ ทั้งหมด, E₁ อิสระ, E₁-3-G และ Pd-3 α -G ในรอบประจำเดือนก่อนได้รับและขณะได้รับสารก็มีความแตกต่างกันน้อยมาก เมื่อสังเกตระดับของเมตาบอลิท์ทั้ง 4 แล้ว แสดงว่าระหว่างที่ได้รับสารไอซีไอ 0.05×2 มิลลิกรัม/วัน ยังคงมีการเจริญและการทำงานของทั้งฟอลลิคูลิเคิลและคอร์พิสตีลเทียมเหมือนกับในรอบประจำเดือนก่อนได้รับสาร แสดงว่าสารไอซีไอในปริมาณต่ำนี้ไม่มีผลต่อการเจริญและการทำงานของทั้งฟอลลิคูลิเคิลและคอร์พิสตีลเทียม ซึ่งเป็นไปได้ว่าสารไอซีไอในปริมาณนี้เป็นปริมาณที่ต่ำเกินไปจึงไม่พบมีการเปลี่ยนแปลงของเมตาบอลิท์ของอีสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนดังที่พบในสัตว์ทดลองสองกลุ่มแรก

เมื่อเปรียบเทียบผลของเลวโนอร์เจสเตรล 12.5×2 ไมโครกรัม/วัน และผลของสารไอซีไอ 0.5×2 มิลลิกรัม/วัน ต่อระดับของเมตาบอลิซึมของอีส์โตรเจนและโปรเจส-เทอโรนในปัสสาวะของสัตว์ทดลอง จะเห็นได้ว่าสารทั้งสองที่ปริมาณดังกล่าวต่อวัน มีผลให้ Pd-3 α -G ลดต่ำลงจนใกล้เคียงกับระดับที่พบในระยะฟอลลิคูลาร์เหมือนกัน แสดงว่าต่างก็มีผลต่อการทำงานของคอร์ปัสลูเทียม แต่สารทั้งสองนี้มีผลต่อฟอลลิเคิลไม่เหมือนกันคือ เลวโนอร์เจสเตรล 12.5×2 ไมโครกรัม/วัน ไม่มีผลต่อการทำงานของฟอลลิเคิล ดังพิจารณาได้จากระดับของ E_1 อีสระ และ E_1 -3-G ที่ไม่แตกต่างไปจากรอบประจำเดือนก่อนได้รับสาร แต่สารไอซีไอ 0.5×2 มิลลิกรัม/วัน มีผลลดการทำงานของฟอลลิเคิล ดังพิจารณาได้จากระดับของ E_1 อีสระ และ E_1 -3-G ที่มีระดับต่ำตลอดระยะเวลาที่ได้รับสาร

จากผลการศึกษาผลกระทบของสารโปรเจสทินต่อภาวะการเจริญพันธุ์ภายหลังหยูกได้รับสาร พบว่าลิงหางยาว # 92 ซึ่งเป็นสัตว์ทดลองในกลุ่มที่ได้รับสารไอซีไอในปริมาณค่าคือ 0.05×2 มิลลิกรัม/วัน มีการตั้งครรภ์และคลอดลูกปกติ แม้ว่าจะไม่พบการตั้งครรภ์ในสัตว์ทดลองกลุ่มที่ได้รับเลวโนอร์เจสเตรล และกลุ่มที่ได้รับสารไอซีไอในปริมาณ 0.5×2 มิลลิกรัม/วัน ซึ่งอาจเกิดจากฤทธิ์ของสารหรือเป็นเพราะว่าในช่วงเวลาที่จับผสมพันธุ์กับลิงพ่อพันธุ์นั้นเป็นช่วงเวลาที่ ไม่เหมาะสม คือ อาจทำนายวันของการตกไข่คลาดเคลื่อนได้ เนื่องจากผลการศึกษาโดย Varavudhi et al. (1986) ซึ่งใช้สารไอซีไอในปริมาณเท่ากับการศึกษาในครั้งนี้ พบว่ามีสัตว์ทดลองในกลุ่มที่ได้รับสารไอซีไอ 0.5×2 มิลลิกรัม/วัน ตั้งครรภ์และคลอดลูกปกติถึง 2 ตัว จาก 9 ตัว และจากการศึกษาในสตรีที่หยูกยานอร์เจสเตรลสามารถตั้งครรภ์ได้ใน 1 ถึง 6 เดือนหลังหยูกยา (Eckstein et al., 1972) และการศึกษาในสตรีที่ได้รับเลวโนอร์เจสเตรลพบว่าภายหลังหยูกยาจะมีรอบประจำเดือนเป็นปกติโดยพิจารณาจากระดับของโปรเจสเทอโรนในเลือด (Sribyatta et al., 1981)

จากการศึกษาครั้งนี้จะเห็นได้ว่ารูปแบบของ E_1 ทั้งหมด, E_1 อีสระ และ E_1 -3-G ในปัสสาวะมีรูปแบบที่เหมือนกัน (รูปที่ 5 และรูปที่ 8) ดังนั้นการตรวจหาปริมาณของตัวใดตัวหนึ่งจึงใช้เป็นตัวแทนของระดับอีส์โตรเจนในเลือดได้เช่นกัน ซึ่งเมื่อพิจารณาถึงความสะดวกในการตรวจหาและผลการประเมินความเชื่อถือได้ในการตรวจวัดของแต่ละตัวแล้ว พบว่า E_1 -3-G เป็นเมตาบอลิซึมที่สามารถใช้เป็นตัวแทนในการศึกษาการเจริญและการทำงานของฟอลลิเคิลได้ดีกว่า E_1 ทั้งหมด และ E_1 อีสระ เนื่องจากการหาปริมาณ E_1 -3-G โดยวิธี

เรติโออิมมิวโนแอสเสย์มีความสะดวกในการตรวจหามากกว่า สามารถทำได้โดยใช้ปัสสาวะที่
 เจือจางด้วยแอสเสย์บัฟเฟอร์แล้วตรวจหาได้ทันที และใช้เวลาในการตรวจหาเพียงไม่กี่ชั่วโมง
 ในขณะที่การตรวจวัด E_1 อีสระต้องผ่านขั้นตอนการสกัดด้วยไคเอธิลอีเธอร์ ซึ่งทำให้ต้องสิ้น
 เปลืองสาร และยังต้องใช้เวลาในการตรวจวัดนานถึง 2 วัน เช่นเดียวกับการตรวจวัดปริ-
 มาน E_1 ทั้งหมด ซึ่งต้องทำการไฮโครไลซิสด้วยกรดเกลือ ทำให้ต้องเสียเวลานานและยัง
 ได้ค่าความถูกต้องที่ต่ำกว่า E_1 อีสระ และ E_1 -3-G อย่างมาก คือมีค่าความถูกต้อง
 เพียง 63.84% การที่ค่าความถูกต้องในการหา E_1 ทั้งหมดมีค่าต่ำเช่นนี้ อาจมีสาเหตุจาก
 การทำไฮโครไลซิสมีผลทำให้เกิดการทำลายโครงสร้างของสเตอรอยด์ได้ ส่วนค่าความถูกต้อง
 ในการตรวจหา E_1 -3-G และ E_1 อีสระ มีค่าถึง 91.0% และ 93.56%

สรุปผลการศึกษา

รูปแบบของการขับเมตาบอไลต์ของอีส์โตรเจนและโปรเจสเตอโรนในปัสสาวะของ
 ลิงหางยาวเพศเมียระหว่างรอบประจำเดือนปกติ มีการเปลี่ยนแปลงไปตามระยะของรอบประจำ
 เดือนมีความแตกต่างระหว่างระยะฟอลลิคูลาร์และระยะลูเตียล โดยในระยะฟอลลิคูลาร์ระดับ
 ของเมตาบอไลต์ของอีส์โตรเจนมีระดับต่ำและเริ่มเพิ่มระดับสูงขึ้นในช่วงกลางของระยะฟอลลิ-
 คูลาร์ และจะเพิ่มถึงระดับสูงสุดเห็นเป็นยอดซีกเจนในระยะกลางของรอบประจำเดือน และ
 ลดลงในระยะลูเตียลแต่ยังคงสูงกว่าในระยะฟอลลิคูลาร์ตอนต้น ส่วนเมตาบอไลต์ของโปรเจส-
 เทอโรนในระยะฟอลลิคูลาร์จะมีระดับต่ำตลอดและเริ่มเพิ่มระดับสูงขึ้น เมื่อพบการเพิ่มระดับ
 ของเมตาบอไลต์ของอีส์โตรเจนในระยะกลางของรอบประจำเดือนแล้วและจะมีระดับสูงสุดใน
 ช่วงกลางของระยะลูเตียล และสามารถเลือกรูปแบบของเมตาบอไลต์เหล่านี้เป็นตัวบ่งชี้ในการ
 จำแนกระยะต่าง ๆ ของรอบประจำเดือนได้เป็นอย่างดี

E_1 -3-G เป็นเมตาบอไลต์ที่สามารถเป็นตัวแทนในการศึกษาถึงการทำงานของ
 ฟอลลิเคิลได้ดีกว่า E_1 ทั้งหมด และ E_1 อีสระ เนื่องจากวิธีการที่ใช้มีความสะดวก,
 ประหยัดทั้งสารเคมีและเวลา และมีความแม่นยำดี และเป็นที่น่าสังเกตว่า E_1 ที่ถูกขับออก
 ทางปัสสาวะของลิงหางยาวเพศเมีย ส่วนใหญ่อยู่ในรูปของ E_1 -3-G โดยจะมีปริมาณถึง
 $73.53 \pm 18.39\%$ ของ E_1 ทั้งหมด และส่วนน้อยอยู่ในรูปของ E_1 อีสระ โดยมีปริมาณ
 เพียง $3.29 \pm 1.54\%$ ของ E_1 ทั้งหมด

เลวโนอร์เจสเตรล 25 ไมโครกรัม/วัน และสารไอซีไอ 1.0 มิลลิกรัม/วัน มีผลให้ Pd-3 α -G ลดระดับต่ำลงจนใกล้เคียงกับระดับที่พบในระยะฟอลลิคูลาร์เหมือนกัน แสดงว่ามีผลยับยั้งการทำงานของคอร์ปัสลูเทียมเช่นเดียวกัน แต่สารไอซีไอ 1.0 มิลลิกรัม/วัน ยังมีผลลดการทำงานของฟอลลิเคิลอีกด้วย ดังจะเห็นได้จากระดับของ E₁ อีสรัระ และ E₁-3-G ซึ่งอยู่ในระดับที่ต่ำตลอดระยะเวลาที่ได้รับสาร ส่วนสารไอซีไอปริมาณ 0.1 มิลลิกรัม/วัน ไม่มีผลต่อเมตาบอลิซึมของทั้งอีสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนเลย

จากข้อมูลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้เป็นข้อมูลพื้นฐานที่ทำให้ทราบถึงผลของสารไอซีไอต่อระดับเมตาบอลิซึมของอีสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนในบีสสาวะของลิงหางยาว และผลกระทบบของสารนี้ต่อภาวะการเจริญพันธุ์ภายหลังหยุกยา ซึ่งเป็นข้อมูลพื้นฐานที่มีประโยชน์ทำให้ทราบถึงกลไกการออกฤทธิ์ในการคุมกำเนิดอย่างคร่าว ๆ แต่เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาผลของสารไอซีไอในระยะเวลาที่สั้นเพียง 28 วัน ยังไม่สามารถที่จะสรุปได้ว่าสารไอซีไอซึ่งเป็นสารโปรเจสตินที่ไม่เป็นสเตอรอยด์นี้มีข้อดีกว่าสารโปรเจสตินที่เป็นสเตอรอยด์หรือไม่ ซึ่งตามปกติแล้วการใช้ยาคุมกำเนิดมักใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน ผู้วิจัยจึงใคร่ที่จะเสนอแนะให้มีการศึกษาผลของสารตัวนี้ในระยะยาว และศึกษาว่าสารนี้มีผลกระทบต่อระบบอื่นๆของร่างกายหรือไม่อย่างไร เพื่อให้ได้ข้อมูลที่สมบูรณ์ที่สุดก่อนที่จะพิจารณานำสารไอซีไอไปใช้เป็นยาคุมกำเนิดของสตรีต่อไปในอนาคต