

ผลของเลวโนอร์เจสเตรลและโปรเจสตินสังเคราะห์ที่ไม่เป็นสเตอรอยด์ (สารไอซีไอ)
ต่อระดับเมตาบอลิซึมของอีสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนในปัสสาวะระหว่างรอบประจำเดือน
ของลิงทางยาวเพศเมีย (Macaca fascicularis)



น.ส. ศัชรินทร์ เกษมส์ตยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาสหสาขาชีววิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2530

ISBN 974-568-129-6

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

012988

EFFECTS OF LEVONORGESTREL AND SYNTHETIC NON-STEROIDAL PROGESTIN

(ICI COMPOUND) ON URINARY LEVELS OF METABOLITES OF
ESTROGEN AND PROGESTERONE IN CYCLING FEMALE MONKEYS

(Macaca fascicularis)



Miss Kacharin Kasemsatayakorn

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science

Interdepartment of Physiology

Graduate School

Chulalongkorn University

1987

ISBN 974-568-129-6

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ผลของเลโวเนอร์เจสเตรลและโปรเจสทินสังเคราะห์ที่ไม่เป็น
สเตอรอยด์(สารไอซีไอ) ต่อระดับเมตาบอลิท์ของฮีสโตรเจนและ
โปรเจสเตอโรนในปัสสาวะระหว่างรอบประจำเดือนของลิงทาง-
ยาวเทศเมีย (Macaca fascicularis)

โดย

น.ส. ศัชรินทร์ เกษมสัทยากร

สหสาขา

สตรีวิทยา

อาจารย์ที่ปรึกษา

รองศาสตราจารย์ ดร.ประคอง ตั้งประพตพิทักษ์กุล



บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาโทบัณฑิต

.....
(ศาสตราจารย์ ดร.ถาวร วัชรภักย์) คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงทวินศรี วรวรรณ) ประธานกรรมการ

.....
(รองศาสตราจารย์ ดร.ประคอง ตั้งประพตพิทักษ์กุล) อาจารย์ที่ปรึกษา

.....
(ศาสตราจารย์ ดร.ม.ร.ว. พุทธิพงศ์ วรภูมิ) กรรมการ

.....
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ศุภวัฒน์ ชูติวงศ์) กรรมการ

.....
(รองศาสตราจารย์ ดร.ควงนฤมล ประชัญคคี) กรรมการ

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลของเลวโนอร์เจสเตรลและโปรเจสตินสังเคราะห์ที่ไม่เป็นสเตอรอยด์ (สารไอซีไอ) ต่อระดับเมตาบอลิท์ของอีสโตรเจนและโปรเจสเตอโรน ในปัสสาวะระหว่างรอบประจำเดือนของลิงทางยาวเพศเมีย (<u>Macaca fascicularis</u>)
ชื่อนิสิต	น.ส. ศัชรินทร์ เกษมสัตยากร
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ ดร. ประคอง ตั้งประพจน์กุล
สหสาขา	สตรีวิทยา
ปีการศึกษา	2529



บทคัดย่อ

จากการทดลองฉีดเลวโนอร์เจสเตรล (25 ไมโครกรัม/วัน) และโปรเจสตินสังเคราะห์ที่ไม่เป็นสเตอรอยด์ผลิตโดยบริษัทไอซีไอ (1.0 มิลลิกรัม/วัน และ 0.1 มิลลิกรัม/วัน) ให้กับลิงทางยาวเพศเมียที่โตเต็มวัยจำนวน 12 ตัว โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละ 2 ครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา 28 วัน โดยเริ่มฉีดตั้งแต่วันแรกของการมีประจำเดือนของรอบประจำเดือนนั้น เพื่อศึกษาผลของสารทั้งสองต่อระดับเมตาบอลิท์ของอีสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนในปัสสาวะ เปรียบเทียบกับระดับของเมตาบอลิท์ดังกล่าวในรอบประจำเดือนก่อนได้รับสาร โดยใช้วิธีเรดิโออิมมิวโนแอสเสย์

พบว่ากลุ่มที่ได้รับเลวโนอร์เจสเตรล ระดับของเพรคเนนไดออก - 3 α - กลูคูโรไนด์ (Pd-3 α -G) ในช่วงกลางของระยะลูเตียลมีระดับต่ำกว่าที่พบในรอบประจำเดือนก่อนได้รับสารอย่างชัดเจน (จาก 154.25 ± 43.04 เป็น 45.0 ± 22.73 นาโนกรัม/มิลลิกรัม ของครีเอตินีน) ส่วนอีสโตรนอิสระ (E_1 อิสระ) และอีสโตรน-3-กลูคูโรไนด์ (E_1 -3-G) พบว่ายังคงมีการเพิ่มระดับสูงขึ้นในระยะกลางของรอบประจำเดือนอย่างชัดเจน แต่อยู่ในระดับที่ต่ำกว่าที่พบในรอบประจำเดือนก่อนได้รับสาร (E_1 อิสระ; จาก 2.03 ± 0.51 เป็น 1.65 ± 0.67 นาโนกรัม/มิลลิกรัม ของครีเอตินีน และ E_1 -3-G; จาก 51.81 ± 15.73 เป็น 34.88 ± 5.25 นาโนกรัม/มิลลิกรัม ของครีเอตินีน)

ในกลุ่มที่ได้รับสารไอซีไอในปริมาณสูง คือ 1.0 มิลลิกรัม/วัน พบว่ามีการลดต่ำลงของทั้ง Pd-3 α -G (จาก 168.75 ± 53.44 เป็น 31.88 ± 12.80 นาโนกรัม/มิลลิกรัม

ของครีเอตินีน), E_1 อีสระ (จาก 1.68 ± 0.62 เป็น 0.31 ± 0.13 นาโนกรัม/มิลลิกรัม
ของครีเอตินีน) และ E_1-3-G (จาก 56.63 ± 19.15 เป็น 15.75 ± 2.87 นาโนกรัม/
มิลลิกรัม ของครีเอตินีน) จะเห็นได้ว่าลดต่ำลงจากระดับที่พบในรอบประจำเดือนก่อนได้รับ
สารอย่างชัดเจน โดยไม่พบทั้งการเพิ่มระดับของ Pd-3 α -G ในช่วงกลางของระยะลูเตียล
และไม่พบการเพิ่มระดับของ E_1 อีสระ และ E_1-3-G ในระยะกลางของรอบประจำเดือน
ตั้งที่ปรากฏในรอบประจำเดือนก่อนได้รับสาร ส่วนในกลุ่มที่ได้รับสารไอซีไอในปริมาณต่ำคือ
0.1 มิลลิกรัม/วัน จะไม่พบการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเลย

จากผลการศึกษาอาจสรุปได้ว่า E_1-3-G และ Pd-3 α -G ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์
ของอีสโตรเจน และโปรเจสเทอโรน สามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ถึงการทำงานของฟอลลิเคิล
และคอร์ปัสลูเตียมได้เป็นอย่างดี และเลวโนอร์เจสเตรลมีผลต่อการทำงานของคอร์ปัสลูเตียม
เพียงอย่างเดียว แต่สารไอซีไอมีผลต่อการทำงานของทั้งคอร์ปัสลูเตียมและฟอลลิเคิลใน
ระหว่างรอบประจำเดือนของลิงหางยาว



Thesis Title Effects of Levonorgestrel and Synthetic Non-steroidal Progestin (ICI compound) on Urinary Levels of Metabolites of Estrogen and Progesterone in Cycling Female Monkeys (Macaca fascicularis)

Name Miss Kacharin Kasemsatayakorn

Thesis Advisor Associate Professor Prakong Tangpraprutigul, Ph.D.

Interdepartment Physiology

Academic Year 1986

ABSTRACT

Twelve adult female monkeys (Macaca fascicularis) were subcutaneously administered with levonorgestrel (25 µg/day) or non-steroidal progestin developed by ICI (1.0 mg/day or 0.1 mg/day) twice daily for the period of 28 days, started on the first day of menstruation. The radioimmunoassay of urinary levels of metabolites of estrogen and progesterone during treatment cycle was compared with those found during pretreatment cycle.

The midluteal peak of urinary pregnanediol-3 α -glucuronide (Pd-3 α -G) of levonorgestrel treatment cycle was significantly lower than those found during pretreatment cycle (45.0 \pm 22.73 vs. 154.25 \pm 43.04 ng/mg creatinine) while the midcycle peak of urinary metabolites of estrogen were remained but with lesser amount (free E₁; 1.65 \pm 0.67 vs. 2.03 \pm 0.51 ng/mg creatinine and E₁-3-G; 34.88 \pm 5.25 vs. 51.81 \pm 15.73 ng/mg creatinine).

Midluteal peak of Pd-3 α -G as well as midcycle peak of free E₁ and E₁-3-G of the high dose of ICI compound (1.0 mg/day) were

completely suppressed (Pd-3 α -G; 31.88 \pm 12.80 vs. 168.75 \pm 53.44 ng/mg creatinine, free E₁; 0.31 \pm 0.13 vs. 1.68 \pm 0.62 ng/mg creatinine and E₁-3-G; 15.75 \pm 2.87 vs. 56.63 \pm 19.15 ng/mg creatinine) while the lower dose of ICI compound (0.1 mg/day) did not alter the urinary levels of any metabolites studied.

It could be concluded that urinary E₁-3-G and Pd-3 α -G are suitable metabolites for using as indices of follicular and corpus luteal functions and levonorgestrel seems to interfere only with the corpus luteal function while ICI compound interferes with the functions of both the corpus luteum and follicle during the menstrual cycle in this species.

กิตติกรรมประกาศ



ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงต่อ รองศาสตราจารย์ ดร.ประคอง ตั้งประ-
พถุทธิกุล อาจารย์ที่ปรึกษา ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษาและคำแนะนำทางด้านวิชาการ ตลอดจน
ตรวจแก้ไขวิทยานิพนธ์ฉบับนี้จนสำเร็จด้วยดี ขอกราบขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ ดร.ม.ร.ว.
พุมพิงศ์ วรวิมล หัวหน้าภาควิชาชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้กรุณา
ให้คำแนะนำทางด้านวิชาการ และอาจารย์ทุกท่านที่ได้กรุณาเป็นคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

ขอขอบคุณ Special Programme of Research, Development and
Research Training in Human Reproduction, World Health Organization,
Geneva ที่ได้เอื้อเฟื้อเลโอนอร์เจสเตรลและสารไอซีไอ และขอขอบคุณ Dr. Fortune
Kohen สถาบันวิทยาศาสตร์ไวซ์แมน ประเทศอิสราเอล ที่ได้เอื้อเฟื้อฮอร์โมนมาตรฐานและ
แอนติบอดีที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้

ขอขอบคุณ คุณสถาพร เกิดเกรียงไกร ที่ได้ให้คำปรึกษา แนะนำ และช่วยเหลือ
ด้วยดีตลอดมา ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หน่วยชีววิทยาการสืบพันธุ์ ภาควิชาสรีรศาสตร์นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ และคณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้ความสะดวกในการ
ใช้เครื่อง β -counter และเนื่องจากทุนในการทำวิจัยครั้งนี้ บางส่วนได้รับจากทุนอุดหนุน
การวิจัยของบัณฑิตวิทยาลัย และทุนของหน่วยปฏิบัติการไพโรเมตส์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
จึงขอขอบคุณมา ณ ที่นี้ด้วย

ท้ายนี้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณอย่างสูงสุดต่อบิดาและมารดาที่รักยิ่ง ซึ่งได้ให้
การสนับสนุนและกำลังใจ ตลอดจนช่วยเหลือในด้านทุนทรัพย์เสมอมาจนสำเร็จการศึกษา

กัชรินทร์ เกษมสัทยากร

สารบัญ



	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ค
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญรูป.....	ณ
บทที่	
1 บทนำ	
เภสัชวิทยาของโปรเจสติน.....	1
กลไกการออกฤทธิ์เพื่อการคุมกำเนิดของโปรเจสติน.....	3
ผลของโปรเจสตินต่อระดับไลโปโปรตีนและอัตราการเสี่ยง ต่อโรคหัวใจขาดเลือด.....	6
วัตถุประสงค์ของการศึกษา.....	8
2 สัตว์ทดลอง อุปกรณ์ สารเคมีและการทดลอง	
สัตว์ทดลอง.....	9
อุปกรณ์.....	9
สารเคมี.....	10
วิธีทดลอง.....	11
สารละลายที่ใช้ในการทำเรดิโออิมมิวโนแอสเสย์ (RIA) และวิธีเตรียม	13
การตรวจวัดปริมาณ E_1 อิสระ โดยวิธี RIA	16
การตรวจวัดปริมาณ E_1 ทั้งหมด โดยวิธี RIA	18
การตรวจวัดปริมาณ E_1 -3-G โดยวิธี RIA	19
การตรวจวัดปริมาณ Pd-300 -G โดยวิธี RIA	20
การตรวจวัดปริมาณครีเอทีนีน.....	20
การประเมินผลของวิธีที่ใช้ในการตรวจวัด.....	22

บทที่	หน้า
3 ผลการทดลอง.....	31
4 วิจัยรณัและสรุปลการทดลอง.....	45
เอกสารอ้างอิง.....	55
ภาคผนวก.....	72
ประวัติผู้เขียน.....	77

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	แสดงผลทางชีวภาพของโปรเจสเทอโรนต่อสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเพศเมีย...	2
2	แสดงวิธีเตรียมสารละลาย E_1 มาตรฐาน.....	14
3	แสดงวิธีการตรวจวัดปริมาณ E_1 อีสระโดยวิธี RIA	17
4	แสดงความจำเพาะของแอนติบอดีของ E_1	22
5	แสดงความจำเพาะของแอนติบอดีของ E_1 -3-G	23
6	แสดงความจำเพาะของแอนติบอดีของ Pd-3๙-G	23
7	แสดงความแม่นยำของการตรวจวัด E_1 อีสระ, E_1 ทั้งหมด, E_1 -3-G และ Pd-3๙-G	24
8	แสดงจำนวนวันของรอบประจำเดือนปกติของลิงหางยาวเพศเมีย จำนวน 12 ตัว.....	32

สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
1	แสดงตัวอย่างกราฟมาตรฐานของ E ₁	27
2	แสดงตัวอย่างกราฟมาตรฐานของ E ₁ -3-G	28
3	แสดงตัวอย่างกราฟมาตรฐานของ Pd-3๙ -G	29
4	แสดงตัวอย่างกราฟมาตรฐานของครีเอทีน.....	30
5	แสดงระดับของ E ₁ ทั้งหมด, E ₁ อีสระ, E ₁ -3-G และ Pd-3๙ -G ในปัสสาวะระหว่างรอบประจำเดือนปกติของลิงหางยาวเพศเมีย.....	38
6	แสดงระดับของ E ₁ อีสระ, E ₁ -3-G และ Pd-3๙ -G ในปัสสาวะ ระหว่างรอบประจำเดือนปกติเปรียบเทียบกับรอบประจำเดือนขณะได้รับ เลโวเนอร์เจสเตรล 12.5 × 2 ไมโครกรัม/วัน	39
7	แสดงระดับของ E ₁ อีสระ, E ₁ -3-G และ Pd-3๙ -G ในปัสสาวะ ระหว่างรอบประจำเดือนปกติเปรียบเทียบกับรอบประจำเดือนขณะได้รับ สารไอซีไอ 0.5 × 2 มิลลิกรัม/วัน.....	41
8	แสดงระดับของ E ₁ ทั้งหมด, E ₁ อีสระ, E ₁ -3-G และ Pd-3๙ -G ในปัสสาวะระหว่างรอบประจำเดือนปกติเปรียบเทียบกับรอบประจำเดือน ขณะได้รับสารไอซีไอ 0.05 × 2 มิลลิกรัม/วัน	43
9	แสดงลิงหางยาวเพศเมีย (<u>Macaca fascicularis</u>) อายุ 9 ปี.....	73
10	แสดงเลโวเนอร์เจสเตรลและสารไอซีไอ ซึ่งละลายในน้ำมันงา.....	74
11	แสดงการให้ยาโดยฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง.....	75
12	แสดงการเก็บตัวอย่างปัสสาวะจากถาดซึ่งรองใต้กรงเลี้ยงลิง.....	76