

บทที่ 3

ผลการวิจัย (ทดลอง)

3.1 การศึกษาผลของยาต่าง ๆ ต่อฤทธิ์ในการกระตุ้นการเจริญเติบโตของมดลูกของหนูสาวที่กำลังหยานนม (Weanling Rat) นั้น ปรากฏว่า Estrediol สามารถกระตุ้นให้มดลูกเจริญเติบโตได้ โดยพบว่าน้ำหนักของ Uteri ที่ได้จากหนูกลุ่มที่ได้รับ Estradiol มากกว่ากลุ่ม Control อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) ตารางที่ 1, 2 ที่น่าสนใจก็คือ ผลการทดลองบางครั้ง Estrediol จะทำให้มดลูกมีลักษณะโปร่งใส (ตารางที่ 1) มี Fluid อยู่ข้างใน แต่บางครั้งก็ไม่มี (ตารางที่ 2) และที่ Uteri โปร่งใสจะพบว่า Ovaries ก็จะมีขนาดใหญ่ขึ้นด้วย (ตารางที่ 1) ส่วนน้ำหนักของตับพบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลง

เมื่อให้ Phenobarbital Sodium ขนาด 20 mg/kg, Diphenylhydantoin 50 mg/kg, Chlorpromazine 5 mg/kg และ Meprobamate 400 mg/kg ก่อนให้ $17 - \beta$ Estradiol 3 μ g/rat พบว่ายาทุกชนิดที่ใส่ทดลองสามารถลดฤทธิ์ในการกระตุ้นการเจริญเติบโตของมดลูกของ Estradiol ลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) และลดผลของ Estradiol ต่อ Ovary ด้วย ยกเว้น Phenobarbital Sodium (ตารางที่ 1) แต่ยาทุกชนิดไม่มีผลต่อน้ำหนักของตับ (ตารางที่ 1)

สำหรับ Ampicillin ซึ่งใช้ร่วมกับ $17 - \beta$ Estradiol Caproate 3 μ g/rat ปรากฏว่าไม่สามารถลด Uterotropic Effect ของ Estradiol ได้ (ตารางที่ 2)

ส่วนหนูที่ได้รับยาอื่น ๆ ร่วมกับให้ Diethylstilbestrol 3 μ g/rat นั้น จะพบว่าน้ำหนักของ Uteri และ Ovary ที่ได้จากหนูกลุ่มที่ได้รับ Diethylstilbestrol มากกว่ากลุ่ม Control อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01, P < 0.001$) ตารางที่ 3 และพบว่า Uteri ของหนูสาวกลุ่มนี้มีลักษณะโปร่งใส เช่นเดียวกับตารางที่ 1 ที่มี Fluid อยู่ข้างใน ส่วนน้ำหนักของตับ ไม่มีการเปลี่ยนแปลง

เมื่อให้ Phenobarbital Sodium 30 mg/kg, Diphenylhydantoin 50 mg/kg ก่อนให้ Diethylstilbestrol 3 μ g/rat พบว่ายาทุกชนิดที่ใส่ทดลองสามารถลดฤทธิ์ในการกระตุ้นการเจริญเติบโตของมดลูกของ Diethylstilbestrol ลง

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$, $P < 0.01$ ตามลำดับ) แต่ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักของ Ovary เลย และยาทุกชนิดไม่มีผลต่อน้ำหนักของตับ ยกเว้น Phenobarbital Sodium ที่ให้ร่วมกับ Diethylstilbestrol ไปมีผลเพิ่มน้ำหนักของตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ตามตารางที่ 3

3.2 การศึกษาผลของยาต่าง ๆ ต่อระดับของ Contraceptive Steroids (Norgestrel, และ Ethinyl - estradiol) ในหนูขาวตัวเมีย (Mature-Female Rat)

2.1 เพื่อหาขนาดของฮอร์โมนที่น้อยที่สุดที่สามารถป้องกันการตั้งครรภ์ (MED) ในหนูขาวได้ ซึ่งพบว่าฮอร์โมนขนาดต่ำที่สุดที่ได้ผลในการคุมกำเนิดคือ Norgestrel (N) = 0.003 mg/rat และ Ethinyl - estradiol (E) ขนาด = 0.0060 mg/rat ที่สามารถป้องกันการตั้งครรภ์ได้ถึง 93.4% เพราะมีหนูเพียง 1 ใน 15 ตัวเท่านั้นที่ตั้งครรภ์ เมื่อเทียบกับกลุ่มอื่น ๆ ที่ให้ Norgestrel และ Ethinyl - estradiol ในขนาดที่ลดน้อยลงไป จำนวนหนูที่ตั้งครรภ์ก็จะเพิ่มมากขึ้นตามลำดับ (ตารางที่ 4 และรูปที่ 2)

2.2 การศึกษาถึงผลของยาชนิดต่าง ๆ ต่อระบบฮอร์โมน Norgestrel และ Ethinyl - estradiol โดยใช้ประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดเป็นเครื่องบ่งชี้ พบว่าถ้าให้ Phenobarbital Sodium ในขนาด 20 mg/kg ไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์ของหนูขาว แต่ทำให้ Phenobarbital ในขนาดนี้ร่วมกับ Norgestrel ขนาด 0.003 mg/rat และ Ethinyl - estradiol ขนาด 0.0060 mg/rat จะทำให้หนูขาวตั้งครรภ์ได้ทุกตัว แต่หาเพิ่มขนาดของ Norgestrel, และ Ethinyl - estradiol เป็น 0.05 mg/rat และ 0.010 mg/rat ปรากฏว่า Norgestrel, และ Ethinyl - estradiol สามารถป้องกันการตั้งครรภ์ได้ดีขึ้น (ตารางที่ 5)

ในทำนองเดียวกัน Diphenylhydantoin ขนาด 50 mg/kg, Chlorpromazine ขนาด 5 mg/kg, Meprobamate ขนาด 400 mg/kg และ Ampicillin ขนาด 125 mg/rat ซึ่งไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์ของหนูขาว ก็สามารถทำให้ประสิทธิภาพในการคุมกำเนิด

ของ Norgestrel และ Ethinyl - estradiol ลดลงได้และเมื่อเพิ่มขนาด
Norgestrel และ Ethinyl - estradiol เป็น 0.05 และ 0.01 mg/rat
ตามลำดับ ทำให้ประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดดีขึ้นได้ เช่นเดียวกัน (ตาราง 6,7,8,9)

Table 1 Effect of Phenobarbital Sod., Diphenylhydantoin (DPH) Chlorpromazine and Meprobamate on the Uterotropic Response to 17 - β - Estradiol in the Rat.

Treatment	N	B.W	Uterine Wet Wt.	Ovarian Wt.	Liver Wt.
		Mean \pm SD (gm)	Mean \pm SD (mg/gm)	Mean \pm SD (mg/gm)	Mean \pm SD (mg/gm)
N.S.S. or oil	35	24.4 \pm 7.109	0.963 \pm 0.298	0.652 \pm 0.125	52.356 \pm 9.78
Estradiol 3 μ g/rat	7	29.58 \pm 5.49	4.879 \pm 1.035 ***	1.09 \pm 0.442 ***	48.69 \pm 2.42 N.S
Phenobarbital Sod. 30 mg/kg bid 3 days + Estradiol 3 μ g/rat	8	30.06 \pm 2.24	3.884 \pm 0.3315 **	0.986 \pm 0.201 N.S	50.016 \pm 4.69 N.S
DPH 100 mg/kg bid 3 days + Estradiol 3 μ g/rat	4	23.92 \pm 3.50	2.382 \pm 0.593 **	0.627 \pm 0.183 ***	54.40 \pm 4.980 N.S
Chlorpromazine 5 mg/kg bid 3 days + Estradiol 3 μ g/rat	7	30.92 \pm 2.738	3.149 \pm 0.3859 **	.7225 \pm 0.1258 ***	54.734 \pm 6.099 N.S
Meprobamate 400 mg/kg bid 3 days + Estradiol 3 μ g/rat	8	30.6 \pm 3.2	1.72 \pm 0.486 **	0.487 \pm 0.3376 ***	51.408 \pm 8.79 N.S

*** < 0.001, ** < 0.01, * < 0.05, N.S. = Not Significant

Table 2 Effect of Ampicillin on the Uterotropic response to 17 β - Estradiol in the Rat.

Treatment	N	B.W	Uterine Wet Wt.	Ovarian Wt.	Liver Wt.
		Mean \pm SD (gm)	Mean \pm SD (mg/gm)	Mean \pm SD (mg/gm)	Mean \pm SD (mg/gm)
Oil or N.S.S.	35	24.4 \pm 7.109	0.9633 \pm 0.298	.654 \pm 0.125	52.356 \pm 9.78
Estradiol 3 μ g/rat	22	27.43 \pm 7.25	1.6353 \pm 4682 ***	0.6792 \pm 0.145 N.S	53.0870 \pm 6.183 N.S
Ampicillin 125 mg/rat + Estradiol 3 μ g/rat	29	31.4 \pm 5.85	1.567 \pm 0.53 N.S.	0.642 \pm 0.1907 N.S	44.128 \pm 16.025 N.S



005257

1173787A

Table 3 Effect of Phenobarbital Sod, Diphenylhydantoin (DPH) on the Uterotropic Response to Diethylstilbestrol (DES) in the Rat

Treatment	N	B.W	Uterine Wet Wt.	Ovarian Wt.	Liver Wt.
		Mean \pm SD (gm)	Mean \pm SD (mg/gm)	Mean \pm SD (mg/gm)	Mean \pm SD (mg/gm)
N.S.S. or oil	35	24.4 \pm 7.109	0.963 \pm 0.298	0.654 \pm 0.125	52.336 \pm 9.78
DES 3 ug/rat	4	25 \pm 0.559	6.0357 \pm 1.2575 **	0.9866 \pm 0.179 ***	54.4412 \pm 3.402 N.S
DPH 100 mg/kg bid 3 days + DES 3 ug/rat	11	30.18 \pm 6.24	4.608 \pm 1.0099 **	0.9409 \pm 0.0620 N.S	59.180 \pm 9.285 N.S
Phenobarbital Sod 3 mg/kg bid 3 days + DES 3 ug/rat	5	30.2 \pm 3.2	4.4703 \pm 1.38 ***	1.389 \pm 0.804 N.S	64.394 \pm 5.169 *

Table 4 Determination of the minimum effective dose of contraceptive steroids in the rat

Treatment		No of Animals	No of Pregnant Animals	Implantation	Days of Pregnancy	Percent(%) of Fertility
Norgestrel (mg/rat)	Ethinylestradiol (mg/rat)			Mean \pm SD	Mean \pm SD	
✓ น้ำ	-	18	18	5.7 \pm 2.2	22.67 \pm 0.58	100
0.00325	0.0075	9	9	6.2 \pm 0.34	22.86 \pm 0.35	100
0.015	0.003	5	3	4.4 \pm 3.9	22 \pm 0.82	60
0.021	0.0043	8	3	1.87 \pm 2.84	22.5 \pm 0.6	37.5
0.025	0.0053	6	2	2.3 \pm 2.85	23 \pm 0	33.3
0.03	0.006	15	1	0.66 \pm 2.02	23 \pm 0	6.6

Table 5 Effect of Phenobarbital Sod. on the Effectiveness of Contraceptive Steroids.

Treatment			No of Animals	No of Pregnant Animals	Implantation	Days of
Phenobarbital Sod. (mg/kg)	Norgestrel (mg/rat)	Ethinylestradiol (mg/rat)			Sites	Pregnancy
					Mean \pm SD	Mean \pm SD
20	-	-	10	10	5 \pm 3.25	22.8 \pm 0.4
20	0.021	0.0043	4	4	7.5 \pm 2.17	23 \pm 0
20	0.03	0.006	10	10	5.5 \pm 2.156	22.8 \pm 0.4
20	0.05	0.010	10	2	1.5 \pm 3.012	23 \pm 0

Table 6 Effect of Diphenylhydantoin on the Effectiveness of Contraceptive Steroids.

Treatment			No of Animals	No of Pregnant Animals	Implantation	Days of
Diphenylhydantoin (mg/kg)	Norgestrel (mg/kg)	Ethinylestradiol (mg/kg)			Sites	Pregnancy
					Mean \pm SD	Mean \pm SD
50	0	0	5	5	6.6 \pm 1.019	22.2 \pm 0.78
50	0.03	0.006	11	11	4.6 \pm 2.26	22.5 \pm 0.44
50	0.05	0.010	10	4	2.3 \pm 2.93	22.25 \pm 0.673

Table 7 Effect of Chlorpromazine on the Effectiveness of Contraceptive Steroids.

Treatment			No of Animals	No of Pregnant Animals	Implantation Sites	Days of Pregnancy
Chlorpromazine (mg/kg)	Morgestrel (mg/rat)	Ethinylestradiol (mg/rat)			Mean \pm SD	Mean \pm SD
5	0	0	8	8	7 \pm 3.16	22.8 \pm 0.349
5	0.03	0.006	10	10	4.7 \pm 1.84	23.14 \pm .347
5	0.05	0.010	10	0	-	-
5	0.075	0.015	5	0	-	-

Table 8 Effect of Ampicillin on The Effectiveness of Contraceptive Steroids.

Treatment			No of Animals	No of Pregnant Animals	Implantation Sites	Days of Pregnancy
Ampicillin (mg/rat)	Norgestrel (mg/rat)	Ethinylestradiol (mg/rat)			Mean \pm SD	Mean \pm SD
125	-	-	5	5	5.8 \pm 2.13	22.6 \pm 0.48
125	0.03	0.006	10	7	3.6 \pm 2.41	23 \pm 0
125	0.05	0.01	10	-	-	-

Table 9 Effect of Meprobamate on the effectiveness of Contraceptive Steroids.

Treatment			No of Animals	No of Pregnant Animals Mean \pm SD	Implantation Sites	Days of Pregnancy
Meprobamate (mg/kg)	Norgestrel (mg/rat)	Ethinylestradiol (mg/rat)			Mean \pm SD	Mean \pm SD
400	-	-	5	4	4 \pm 0.606	23 \pm 0
400	0.03	0.006	7	4	2.71 \pm 1.47	23 \pm 0

รูปที่ 2 กราฟแสดงผลของยาเม็ดคุมกำเนิดในขนาดต่าง ๆ ที่มีต่อการเจริญพันธุ์ของหนูขาว

