

ผลของยาคูมก่าเนคีโอโป เมกครอกซีโปรเจสเทอโรน อาซีเทท
(คีโป โปรเวอรา) ที่มีต่อการหลั่งน้ำนมในหนูแม่ลูกอ่อน



นางสาวนงลักษณ์ สักยาสติก

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

แผนกวิชาชีววิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2518

Effect of the Injectable Depo Medroxyprogesterone Acetate
(Depo Provera) on Milk Secretion in Lactating Rats

Miss Nonglak Satayasathit

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science

Department of Biology

Graduate School

Chulalongkorn University

1975

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ออนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยนี้เป็น
ส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

คณะกรรมการตรวจวิทยานิพนธ์

Vinaya Thong ประธานกรรมการ

Ranjit Roy Chaudhury กรรมการ

Malin Boon กรรมการ

Pachaya Visutakul กรรมการ

อาจารย์ผู้ควบคุมการวิจัย

Professor Ranjit Roy Chaudhury

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ม.ร.ว. พุทธิพงศ์ วรวิถิ

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลของยาฉีดคุมกำเนิดคีโป เมคโตรอกซี โพรเจสเทอโรนอาซีเทท
(คีโป โพรเวอรา) ที่มีต่อการหลั่งน้ำนมในหนูแม่ลูกอ่อน
ชื่อ นางสาวนงลักษณ์ สัตยาสถิต แผนกวิชาชีววิทยา
ปีการศึกษา 2517

บทคัดย่อ

การใช้ยาฉีดคุมกำเนิด ชนิด Depo Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) ซึ่งเป็นสารสังเคราะห์พวก Steroid hormone ที่ให้ฤทธิ์ของ progestin สูง และกำลังใช้มากในสตรีปัจจุบัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในหญิงแม่ลูกอ่อน ได้ทำการศึกษาวงศ์ที่มีต่อหนูภายหลังคลอด และขณะเลี้ยงลูกอ่อน เพื่อที่จะหาข้อมูลว่า (1) DMPA ขนาด 5 ไมโครกรัม/กรัม น้ำหนักตัวซึ่งเป็นปริมาณสองเท่า กับที่ใช้ฉีดคุมกำเนิดในคน โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อในวันที่ 9 ภายหลังคลอดว่าจะมีผลต่อการหลั่งของน้ำนมในหนูแม่ลูกอ่อนหรือไม่อย่างไร Biological parameter ที่ใช้ในการวัดปริมาณการหลั่งของน้ำนมได้ประเมินจากน้ำหนักของลูกที่เพิ่มขึ้น หลังจากที่ได้รับลูกดูนมแม่ โดยเปรียบเทียบกับหนูกลุ่ม control ที่ได้รับการฉีด vehicle แทน นอกจากนี้ยังได้ทำการศึกษาด้านเซลล์ชนิดต่าง ๆ ภายในต่อมใต้สมองส่วนหน้า และ secretory activity ของ alveoli ในต่อมน้ำนมว่ามีส่วนสัมพันธ์กับผลของยานี้ที่มีต่อการหลั่งน้ำนมอย่างไร (2) DMPA อย่างเดียวโดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อในวันที่ 9 ภายหลังคลอด มีผลต่อการสร้างน้ำนมในแม่หนูที่ไม่ให้ลูกอ่อนดูนมเลย ภายหลังคลอดหรือไม่ (3) DMPA ขนาด 5 ไมโครกรัม/กรัม น้ำหนักตัวเมื่อฉีดเข้ากล้ามเนื้อแม่ลูกอ่อนวันที่ 3 ภายหลังคลอด สามารถส่งผ่านไปยังลูกที่ดูนม โดยผ่านทางน้ำนม และมีผลต่อการเจริญเติบโตและหน้าที่การทำงานของระบบสืบพันธุ์ของลูกหรือไม่

จากการทดลองผลปรากฏว่า DMPA มีผลต่อการเพิ่มการหลั่งของน้ำนมเฉพาะแม่หนูที่เลี้ยงลูกอ่อน และมีลูกอ่อนดูนมอยู่เท่านั้น หลักฐานนี้ได้มาจากปริมาณน้ำนม

(milk yield) ที่วัดได้เพิ่มขึ้น และ alveol ของต่อมน้ำนมในแม่ลูกอ่อนที่ได้รับการฉีด DMPA มีน้ำนมอยู่มากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับหนูกุ่ม control และการเพิ่มนี้มีส่วนสัมพันธ์กับการเพิ่มจำนวน acidophilic cells นอกจากนี้ยังพบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างน้ำหนักของลูกหนูที่ฉีด DMPA และหนูกุ่ม control จนอายุถึง 60 วัน อย่างไรก็ตามในหนูตัวเมียที่ได้รับการฉีด DMPA การเปิดของช่องคลอดชดจาก 36.2 ± 0.3 วัน เป็น 37.6 ± 0.5 วัน และช่วงอายุที่มี estrous cycle เป็นปกติชดจาก 39.3 ± 0.9 วัน เป็น 44.3 ± 1.4 วัน แต่การล่าช้าของ sexual maturity ไม่ได้มีอิทธิพลต่อ fertility ของสัตว์เหล่านี้ โดยที่เมื่อหนูตัวเมียผสมกับหนูตัวผู้ปกติยังคงพบมีช่วงเวลาของการตั้งครรภ์ เป็นปกติ และลูกที่เกิดมาเป็นปกติ

สำหรับลูกหนูตัวผู้ที่แม่ได้รับการฉีด DMPA ไม่ได้แสดงความแตกต่างต่อการเจริญเติบโตให้เห็นตลอดการติดตามจนกระทั่งอายุได้ 60 วัน และเมื่อผสมกับหนูตัวเมียปกติ ลูกที่เกิดมาเป็นปกติ และการเจริญเติบโตเป็นปกติ

อาจเป็นไปได้ว่าการฉีด DMPA เพียงครั้งเดียวในขนาด 5 ไมโครกรัม/กรัม น้ำหนักตัวสามารถที่จะกระตุ้นแม่ลูกอ่อนให้หลั่งฮอร์โมน prolactin ไปกระตุ้นการสร้างน้ำนมติดต่อกันได้เป็นเวลานานเกินกว่า 10 วัน โดยที่ส่วนหนึ่งของ DMPA ที่ฉีดในแม่หนูอาจจะถูกส่งผ่านไปยังลูกที่คูดนมโดยผ่านทางน้ำนม และมีผลสำคัญต่อ differentiation ของหน้าที่การทำงานของไฮโปทาลามัส ที่ควบคุม onset ของ puberty ของลูกอ่อนที่คูดนมได้ควย

Thesis Title Effect of the Injectable Depo Medroxy-
 progesterone Acetate (Depo Provera) on
 Milk Secretion in Lactating Rats.
Name Miss Nonglak Satayasathit Department Biology
Academic Year 1974

Abstract

The injectable contraceptive steroid, Depo Medroxy-progesterone acetate (DMPA) one of the most popular contraceptive steroid for lactating women were studied in post-partum and lactating rats in order to determine (1) if DMPA dose 5 $\mu\text{g}/\text{gm}$. body weight (double human dose) affected milk secretion of lactating mother. Biological parameter for milk secretion was assessed by the increase in weight gain of the litters after suckling, comparing to the control in which the vehicle of DMPA was injected instead. Moreover, histological observations of pituitary cytology and of secretory activities of mammary gland's alveoli were also carried out in order to correlate with the effect of this agent on milk secretion. (2) if DMPA alone could exert any influence on lactogenesis of litters removed post-partum rats. (3) if DMPA administered into lactating mother could be transmitted into the suckling infants and affects growth and reproductive functions in the later life of the litters.

The result obtained indicated that, DMPA caused an increase in milk secretion only in the lactating mothers with suckled pups. This came from evidence that mammary gland alveoli in DMPA treated lactating rats were more distended with secretion than the control and correlated well with the increase in acidophil population. There was no apparent difference between the body weight of the DMPA treated and control female litters as observed upto sixty days of age. However, female litters whose mother received DMPA showed significantly delay the age of vaginal canalization from 36.2 ± 0.3 days to 37.6 ± 0.5 days and the age of the first exhibition of the regularity of the estrous cycle from 39.3 ± 0.9 days to 44.3 ± 1.4 days respectively. The delay on the onset of sexual maturity does not have any influences on fertility of these animals since all DMPA treated could mated with normal males having normal pregnancy and gave birth with normal number of healthy infants at expected time.

The male offspring of DMPA treated mother showed no difference in growth as followed up to 60 days of age for the F_1 generation and 45 days of age for the F_2 generation. All of males sired normal healthy pups.

It is suggested that a single injection of DMPA may stimulate lactating mothers to continue to secrete

more prolactin and more milk yield. The drug may be transmitted into their suckling litters through the milk and may exert significant role for differentiation of hypothalamic function controlling the onset of puberty of the suckling infants.

Acknowledgement

I would like to express my deep gratitude to Professor Ranjit Roy Chaudhury, the director of W.H.O. Research Team for his facilities, supervision, suggestion and encouragement; to Dr. Puttipongse Voravudthi for his valuable advice, encouragement and critically reading this manuscript; to Dr. Monthira Tankeyoon for her constructive criticisms of the work carried out in this thesis; and to Dr. Pramuan Virutamasen for his valuable advice and suggestion.

I am deeply indebted to Dr. Sudsanong Patinawin and Mr. Vithaya Yodyingyuad for their kind advice and suggestion in photomicrographic work.

My sincere thanks also go to Miss Weerawan Chulakasem for her valuable advice in the microtechnic work in this study.

TABLE OF CONTENTS

	PAGE
Abstract in Thai	i
Abstract in English	iii
Acknowledgement	vi
List of Tables	viii
List of Figures	ix
Chapter	
1. Introduction	1
2. Materials	9
3. Methods	11
4. Results	26
5. Discussion	51
References	56
Vita	68

LIST OF TABLES

TABLE	PAGE
1. Effect of a single injection of DMPA 5 μ g/gm. body weight on milk secretion in lactating rats	28
2. Effect of a single injection of DMPA 5 μ g/gm. body weight on population of pituitary cell types and mammary gland histology in lactating rats	29
3. Effect of a single injection of DMPA 5 μ g/gm. on development of sexual characteristics of female litters in lactating rats	45
4. Mean body weight of control and experimented (DMPA was injected to mother on day 3 of lactation) male and female rats	43
5. Mean body weight of male and female litters of female rats (DMPA was in injected to mother) as compared to the control rats	46
6. Mean body weight of male and female litters of male rats (DMPA was injected to mother as compared to the control rats	49

LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
1. Diagram showed the cells counting area in anterior hypophysis	20
2. Schedule of experiment on the effect of DMPA on milk secretion in lactating rats	23
3. Effect of a single injection of DMPA on milk secretion of lactating rats nursing 5 pups	29
4. Effect of DMPA administered to lactating rats on day 9 of lactation on histology of anterior pituitary at autopsy on day 19 post-delivery comparing to the control rats	31
5. Effect of DMPA administered to lactating rats on day 9 of lactation on histology of mammary gland at autopsy on day 19 post-delivery comparing to the control rats	35
6. Effect of DMPA administered to lactating rats on day 9 post-delivery of rats 18 day after litters removal comparing to the control rats	39

FIGURE	PAGE
7. Whole mount of mammary gland in lactating rats and rats 18 days after litters removal at autopsy on day 19 post-delivery in DMPA and control rats	41
8. Mean body weight of control and experimented (DMPA was injected to mothers) male and female rats	44
9. Lactational performance of female litters of female rats whose mother received DMPA on day 3 of lactation	47
10. Ability to sire normal healthy pups of male litters (mother received DMPA on day 3 of lactation)	50