

วิจารณ์และสรุปผลการทดลอง

จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าลิงทดลองทุกตัวมีรอบประจำเดือนปกติ คืออยู่ในช่วงระหว่าง 26-35 วัน เป็นเวลา 2 รอบก่อนที่จะให้ยาเมทิมาโซลซึ่งสอดคล้องกับรายงานที่ผ่านมาที่ศึกษาในลิงที่เลี้ยงไว้ในหน่วยวิจัยนี้ คือลิงนี้มีรอบประจำเดือน 30.9 ± 4.8 วัน (Varavudhi et al., 1982) และ 31 ± 2.1 วัน (Tangpraprutgul et al., 1987) และ ยังสอดคล้องกับผลการศึกษาของลิงชนิดนี้ในสถานที่อื่น ๆ เช่น kerber และ Reese (1969) พบว่ามีรอบประจำเดือนอยู่ในช่วง 26-30 วัน Saldarini และคณะ (1972) รายงานว่ามีรอบประจำเดือน 31.5 ± 1.3 วัน Stabeufeldt และ Hendrick (1973) รายงานไว้ว่ามีรอบประจำเดือนเฉลี่ย 31 วัน Shaikh และคณะ (1978) พบว่าอยู่ในช่วง 22-37 วันและมีค่าเฉลี่ย 29.2 วัน Dukelow และ Bruggman (1979) พบมีรอบประจำเดือนเฉลี่ย 30.9 ± 4.8 วัน แสดงว่าลิงทุกตัวที่ได้คัดเลือกมาศึกษาอยู่ในวัยเจริญพันธุ์ และมีรอบประจำเดือนเป็นปกติก่อนที่จะเริ่มทำการทดลองให้ยาเมทิมาโซล นอกจากนี้ ยังพบว่า ปริมาณของ E_2 และ P ในซีรัมในรอบประจำเดือนปกติยังมีระดับใกล้เคียงกับที่มีผู้รายงานไว้ในลิงชนิดนี้ (Stabenfeldt and Hendrick, 1973, Dukelow, 1975, Channing et al., 1977, Goodman et al., 1977, Varavudhi and Yodyingyuad, 1980, Varavudhi et al., 1982) โดยพบมีการเพิ่มระดับสูงของ E_2 ในช่วงท้ายของระยะฟอลลิคูลาร์และติดตามด้วยการเพิ่มระดับสูงขึ้นของ P หลังจาก mid cycle ซึ่งเป็นรูปแบบปกติของลิงที่มีการตกไข่และสร้างคอร์ปัสลูเทียมเป็นปกติอย่างน้อยในช่วง 1-2 รอบ ประจำเดือนสุดท้ายก่อนที่จะนำมาศึกษา (Scommegnati and Chatteraj, 1967, Larsson-cohn et al., 1970, Collins et al., 1979)

จากการตรวจวัดปริมาณเมตาบอไลต์ของอีสโตรเจนและโพรเจสเตอโรนคือ E_1-3-G และ $pd-3\alpha-G$ ในบัสสาวะของลิงทดลองที่มีความยาวของรอบประจำเดือนใกล้เคียงกัน (34 ± 1 วัน) พบ peak ของ E_1-3-G ในช่วงท้ายของระยะฟอลลิคูลาร์และติดตามด้วยการเพิ่มระดับสูงของ $pd-3\alpha-G$ ในช่วงครึ่งหลังของรอบประจำเดือนในช่วงเวลาใกล้เคียงกันมาก แสดงว่าสัตว์ที่คัดเลือกมาศึกษามีรอบประจำเดือนเป็นปกติคือ มีการตกไข่และมีการทำงานของคอร์ปัสลูเทียม Monfort และคณะ (1986) พบว่าลิงหางยาวมีการปรากฏของ

E_1 conjugated ในปัสสาวะสอดคล้องกับการปรากฏของ E_2 ในพลาสมา กัชรินทร์ เกษมสัตยากร (1986) รายงานว่าเมตาบอลิต์ของฮีสโตรเจนและโปรเจสเทอโรนใน สิงหาคมส่วนใหญ่จะถูกขับออกทางปัสสาวะในรูป E_1-3-G และ $Pd-3\alpha-G$ ผลของการศึกษา ครั้งนี้เป็นเครื่องยืนยันว่า E_1-3-G และ $Pd-3\alpha-G$ เป็นเมตาบอลิต์สำคัญของฮอร์โมน ฮีสโตรเจนและโปรเจสเทอโรนที่สร้างจากรังไข่และชี้ให้เห็นว่าการวิเคราะห์เมตาบอลิต์ของ ฮอร์โมนเพศอาจช่วยเป็นเครื่องบ่งชี้การทำงานของรังไข่ในระหว่างรอบประจำเดือนแทนการ ติดตามวิเคราะห์ฮอร์โมนในซีรัมติดต่อกันเป็นเวลานาน ๆ ได้เป็นอย่างดีเพราะการเจาะเลือด บ่อย ๆ เพื่อเก็บตัวอย่างอาจทำให้สัตว์ทดลองเกิดภาวะเครียดและเสียสุขภาพได้ (Johansson et al., 1971, Baker, 1980, Brand, 1981, Shaw et al., 1983)

ผลของการตรวจวัดหาปริมาณ T_4 ในซีรัมในระหว่างรอบประจำเดือนก่อนได้รับยา ในสิงหาคมพบว่ามีค่าใกล้เคียงกับที่ Smallridge และคณะ (1981) รายงานไว้โดย มีค่าอยู่ในช่วง 4-12 ไมโครกรัม/เดซิลิตร มีค่าใกล้เคียงกับที่ตรวจพบในลิงวอกซึ่งมีผู้รายงาน ว่าระดับของ T_4 ปกติอยู่ในช่วง 4.0-7.5 ไมโครกรัม/เดซิลิตร (Chopra et al., 1972a, Azukizawa et al., 1976, Beldchetz et al. 1978, Glincoer et al., 1979, Kaack et al., 1979, Mc Guire et al., 1982, Olson et al., 1985) และมีค่าใกล้เคียงกับระดับ T_4 ในคนซึ่งมีค่าปกติอยู่ในช่วง 4.4-9.3 ไมโครกรัม/เดซิลิตร (Refetoff et al., 1970, 1976, Horwitz and Refetoff et al., 1977, Burman, 1978, Bell et al., 1985) ระดับของ T_4 ในการศึกษาครั้งนี้มีค่าไม่แตกต่างกันในทางสถิติในแต่ละช่วงสำคัญของรอบประจำเดือนแต่มีแนวโน้มว่าค่า T_4 จะลดต่ำลงใน ช่วงที่พบมีฮอร์โมนฮีสโตรเจนในเลือดสูงตอนใกล้ mid cycle ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาใน สตรีที่พบว่าระดับของ T_3 T_4 และ TSH มีค่าไม่เปลี่ยนแปลงในระหว่างรอบประจำเดือน และการตอบสนองของ TSH ต่อ TRH ไม่เปลี่ยนแปลง (Woolf et al., 1973, Weeke and Hansen, 1975, Abdalla et al., 1984, Perez-Lopez et al., 1984, Hegdus et al., 1986) อย่างไรก็ตามมีรายงานศึกษาในสตรีพบว่า TSH มีการตอบสนองต่อ TRH ในระยะก่อนตกไข่ได้ดีกว่าระยะหลังตกไข่ (Sanchez-Franco et al., 1973) ในสุนัขพบว่าระดับ T_4 สูงสุดในระยะไดเอสตรัล (Reimers et al., 1984) แต่ในหนูแรทมีผู้ศึกษาพบว่าระยะอีสตรัลจะมีการใช้ไอโอดีนได้ดีกว่าระยะอื่นของ วงอีสตรัลและระดับของ TSH ในซีรัมก็สูงในระยะอีสตรัล (Soliman and Reinecke,

1954, Feldman, 1956, Boccabella and Stuelke, 1960, Brown-Grant, 1962, Boccabella and Alger, 1967, Bithell and Brown-Grant, 1968) และจากการศึกษาโดยให้ฮีสโตรเจนสังเคราะห์แก่หนูแรทพบว่าต่อมฮัยรอยด์ทำงานได้ดีขึ้นโดยไปเร่งการสร้าง T_4 และ TSH เนื่องจากฮีสโตรเจนมีผลกระตุ้นการสร้าง TBG (Becker and Visscher, 1961, D' Angelo, 1968, D' Angelo and Flisher, 1969, Chen and Walfish, 1978a, 1979b, Boado et al., 1983, 1985)

จากผลการศึกษาอาจกล่าวได้ว่าลิงชนิดนี้นอกจากจะเหมาะสมในการใช้เป็นโมเดลในการศึกษาทางชีววิทยาการสืบพันธุ์แล้ว ยังอาจกล่าวได้ว่าลิงชนิดนี้ยังเหมาะที่จะเป็นโมเดลในการศึกษาการทำงานของต่อมไทรอยด์ด้วย

เมื่อลิงทดลองได้รับยา MMI 10 มิลลิกรัม/วัน ติดต่อกันทุกวันจะมีผลทำให้ระดับของ T_4 ลดลง พบว่าลิงทดลองส่วนใหญ่ คือจำนวน 6 ใน 7 ตัวมีการตอบสนองต่อยา MMI โดยทำให้ระดับ T_4 ลดลงภายใน 80-100 วัน หลังจากที่ได้รับยา นอกจากลิงหมายเลข 33 ที่พบว่ามี การตอบสนองค่อนข้างเร็วคือเพียงแค่ว่า 14 วันหลังจากที่ได้รับยา ซึ่งความแตกต่างนี้คงเป็นความแตกต่างเฉพาะตัว การศึกษานี้ยังไม่มีผู้ใดศึกษาในลิงทางยาวมาก่อน แต่ในลิงวอกมีผู้ทำการศึกษาโดยให้ยาในปริมาณ 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว พบว่าสามารถห้าม uptake ของไอโอดีนได้ดี (Mc Ginty and Wilson, 1949) และจากการศึกษาในคนโดยให้ MMI ในปริมาณ 60 มิลลิกรัม/วัน พบว่าสามารถทำให้ระดับของ T_4 ลดต่ำลงได้ภายใน 2 สัปดาห์ (Laurberg et al., 1985) ดังนั้นเป็นไปได้ว่าระดับของ T_4 ที่ลดลงในลิงทางยาวเมื่อได้รับยา MMI มีกลไกการเกิดเช่นเดียวกับในคนและลิงวอก เมื่อเปรียบเทียบกับลิงวอกและคนแล้ว พบว่าลิงทางยาวมีความไวต่อยาน้อยกว่าในคนและใกล้เคียงกับลิงวอก การศึกษาครั้งนี้พบว่าระดับ T_4 จะลดลงต่ำกว่า 1.5 ไมโครกรัม/เดซิลิตร เป็นระดับที่ต่ำกว่าลิงทางยาวที่เป็นไฮโปไทรอยด์ที่ Smallridge และคณะ (1981) รายงานว่าระดับต่ำกว่า 2.5 ไมโครกรัม/เดซิลิตร

เมื่อได้รับยา MMI แต่ระดับของ T_4 ยังคงอยู่ในเกณฑ์ปกติ ระดับของ E_2 และ P ในซีรัม E_1-3-G และ $Pd-3\alpha-G$ ในปัสสาวะในระหว่างรอบประจำเดือนยังไม่เปลี่ยนแปลงแตกต่างไปจากรอบประจำเดือนก่อนได้รับยาอย่างชัดเจน แสดงให้เห็นว่าระหว่างที่ระดับของ T_4

ปกติยังคงมีการทำงานของรังไข่และคอร์ปัสลูเทียมอย่างปกติ ในลิงทดลองเหล่านี้เมื่อ MMI ทำให้ระดับของ T_4 ในซีรัมลดลงนั้น พบว่าลิงทดลองส่วนใหญ่คือจำนวน 6 ใน 7 ตัว มี E_2 และ P ในซีรัม รวมทั้ง E_1-3-G และ $Pd-3\alpha-G$ อยู่ในระดับต่ำตลอด ยกเว้นลิงหมายเลข 25 ถึงแม้ว่าปริมาณของ P ในซีรัม และ $Pd-3\alpha-G$ ในปัสสาวะยังคงอยู่ในระดับสูง แต่ก็ยังต่ำกว่าระดับในเกณฑ์ปกติ จึงเป็นไปได้ว่ารังไข่ของลิงที่เป็นไฮโปไทรอยด์ไม่สามารถทำงานอย่างปกติได้ เมื่อลดการให้ยา MMI เหลือเพียง 5 มิลลิกรัม/วัน ระดับของ T_4 จะค่อย ๆ เพิ่มสูงขึ้น แต่ยังไม่มากถึงเกณฑ์ปกติซึ่งพบในลิงหมายเลข 33, 78 และ 87 จะเห็นว่าปริมาณฮอโมนจากรังไข่ยังไม่มีการเปลี่ยนแปลง ยกเว้นลิงหมายเลข 87 E_2 ทำท่าจะสูงขึ้นจึงอาจเป็นไปได้ว่าการที่ T_4 เพิ่มขึ้น ก็มีแนวโน้มที่จะไปทำให้รังไข่ทำงานเป็นปกติได้ นอกจากนี้ยังอาจเป็นไปได้ว่าสัตว์ทดลองอยู่ในภาวะที่เป็นไฮโปไทรอยด์อ่อน ๆ (mild hypothyroidism) ก็จะมีผลกระทบต่อระบบสืบพันธุ์ได้ ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ที่สอดคล้องกับรายงานการศึกษาในลิงวอกและในคนที่ผ่านมามีว่า ถ้าอยู่ในภาวะไฮโปไทรอยด์เปอร์เซ็นต์การตกไข่ลดลง (Engle, 1944, Aranow et al., 1946, Goldsmith et al., 1952) ในคนไข้ที่เป็นไฮโปไทรอยด์จะมีอัตราเมตาบอลิซึมของฮอโมนเพศจะสูงกว่าปกติ (Gordon and Southren, 1977) และมีระดับโกนาโดโทรปินต่ำ (Jackson, 1956, Ross and Nusynowitz, 1958, Dela Balze et al., 1962, Kinch et al., 1969, Poroditsky and Faiman, 1973, Distiller et al., 1975) Kohler (1986) อธิบายได้ว่าฮอโมนจากต่อมไทรอยด์ไปมีผลควบคุมการหลั่งโกนาโดโทรปินจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า โดยไปห้ามไฮโปทาลามัสไม่ให้หลั่งทั้ง GnRH และ PIF เกิดภาวะที่สร้างโกนาโดโทรปินออกมาได้น้อย และผลิต PRL เพิ่มขึ้น ทำให้ไม่มีการตกไข่ไม่มีประจำเดือน และมีอาการน้ำนมไหล มีผู้ศึกษาพบว่าเมื่อให้ T_3 แก่คนไข้ไฮโปไทรอยด์จะทำให้ระดับของ TSH และ PRL ลดลง อาการน้ำนมไหลจะหายไปซึ่งกลไกที่ทำให้เกิดการหลั่ง PRL สูงก็คือภาวะที่มี T_4 ในระดับต่ำมีผลไปกระตุ้นไฮโปทาลามัสให้หลั่ง TRH เพิ่มขึ้น ซึ่ง TRH ก็จะไปกระตุ้นการหลั่งทั้ง PRL และ TSH ให้เพิ่มขึ้นด้วย (Mortimer et al., 1974, Honbo et al., 1978, Onishi et al., 1979, Haisenleder et al., 1986) ซึ่งจากการศึกษาครั้งนี้ก็พบอาการประจำเดือนไม่ปกติในลิงทดลองเมื่ออยู่ในภาวะไฮโปไทรอยด์ด้วย โดยพบมีอาการ menorrhagia และ amenorrhea พร้อมกับอาการน้ำนมไหลในสัตว์ทดลองทุกตัว โดยภาวะที่จะพบมีระดับของฮอโมน TSH และ PRL ในซีรัมสูงมาก (Suwanprasert et al.,

1988, Varavudhi et al., 1988) อาการเช่นนี้เหมือนกับรายงานที่พบในคนไข้ไฮโปไทรอยด์ ที่มักจะมีอาการน้ำหนักลดร่วมด้วย (Edward et al., 1971, Ross and Nusynowitz, 1958, Kinck et al., 1969, Bayliss and Hoff, 1969, Honbo et al., 1978, Christopouloss, 1986) จากรายงานดังกล่าวอาจเป็นไปได้ว่าอาการแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่พบในลิงที่ได้รับ MMI ครั้งนี้น่าจะมีกลไกการเกิดเช่นเดียวกับที่พบในลิงวอกและคน ส่วนกลไกการออกฤทธิ์ของ MMI ที่แน่นอนนั้นจึงน่าจะต้องการศึกษารายละเอียดต่อไป ในลิงที่ได้รับ MMI ต่อเนื่องจนทำให้ระดับ T_4 ลดต่ำลง จะพบว่าลิงทดลองเหล่านี้ไม่มี receptivity ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการลดต่ำลงของ T_4 ไปมีผลทำให้ E_2 ลดต่ำลงและสุดท้ายไปทำให้พฤติกรรมการสืบพันธุ์ลดต่ำลง

จากผลการศึกษาดังนี้ อาจสรุปได้ว่า

1. ระดับของฮอร์โมนไทรอกซินในช่วงต่าง ๆ ของรอบประจำเดือนในลิงทางยาวปกติ ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ($p < 0.05$)
2. MMI ในปริมาณ 10 มิลลิกรัม/วัน สามารถชักนำให้เกิดภาวะไฮโปไทรอยด์ในลิงทางยาวเพศเมียที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ได้ภายใน 2-14 สัปดาห์ ซึ่งการตอบสนองต่อ MMI ในลิงทางยาวนี้พบว่าจะตอบสนองช้ากว่าที่ตรวจพบในคนที่ได้รับยาในปริมาณที่เท่าเทียมกัน
3. ลิงทดลองทุกตัวที่ถูกชักนำให้อยู่ในภาวะไฮโปไทรอยด์มีการทำงานของรังไข่ผิดปกติ ซึ่งเป็นให้เกิดอาการแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับระบบสืบพันธุ์ที่สำคัญคือ menorrhagia amenorrhea, galactorrhea และ receptivity ในการผสมพันธุ์ลดลง

ดังนั้นจากข้อสรุปที่ได้จากผลการศึกษาดังนี้บ่งชี้ให้เห็นว่า การทำงานของต่อมไทรอยด์ และระบบสืบพันธุ์ของลิงทางยาวมีความสัมพันธ์กันอย่างใกล้ชิด และลักษณะของความสัมพันธ์คล้ายคลึงกับที่ตรวจพบในคนมาก จึงเป็นไปได้ว่าสามารถใช้ลิงชนิดนี้เป็นโมเดลในการศึกษาการทำงานของต่อมไทรอยด์ และความสัมพันธ์ของต่อมไทรอยด์กับการสืบพันธุ์ได้