

การชักนำให้เกิดภาวะไฮโปไทรอยด์ด้วยยาเมธิมาโซลและความสัมพันธ์ระหว่างฮอร์โมนไทรอกซิน

และภาวะการเจริญพันธุ์ในลิงหางยาว (Macaca fascicularis) เพศเมีย

นางสาว ยุพาพร ไชยสีหา



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาชีววิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2531

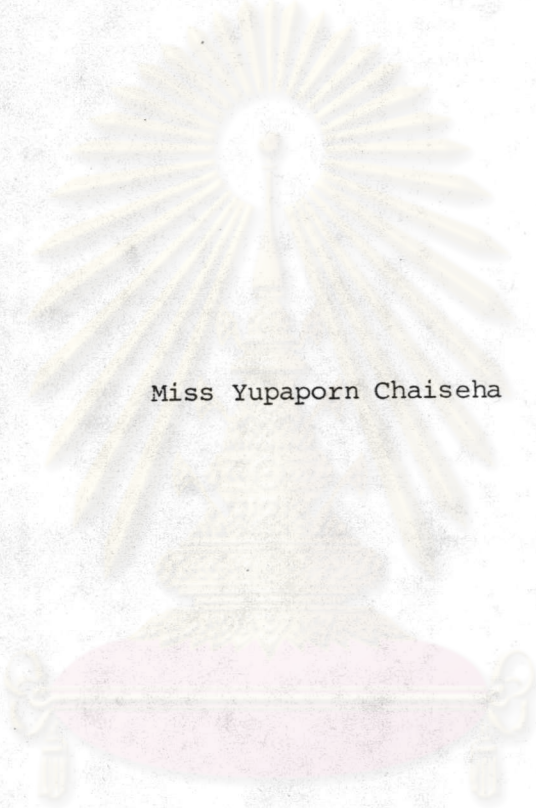
ISBN 974-569-525-4

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

014423

i17448326

Induction of Hypothyroidism by Methimazole and the Interrelationships between  
Thyroxine and Fertility in Female Cynomolgus Monkeys (Macaca fascicularis)



Miss Yupaporn Chaiseha

คณะวิทยาศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science

Department of Biology

Graduate School

Chulalongkorn University

1988

ISBN 974-569-525-4

หัวข้อวิทยานิพนธ์      การชักนำให้เกิดภาวะไฮโปไทรอยด์ด้วยยาเมธิมาโซลและ  
 ความสัมพันธ์ระหว่างฮอร์โมนไทรอกซิน และภาวะการเจริญพันธุ์  
 ในลิงหางยาว (Macaca fascicularis) เพศเมีย

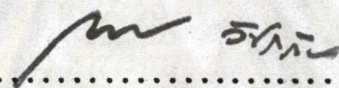
โดย                              นางสาว ยุพาพร ไชยสีทา

ภาควิชา                              ชีววิทยา

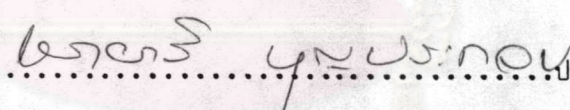
อาจารย์ที่ปรึกษา              ศาสตราจารย์ ดร. ม.ร.ว. พุฒิพงศ์ วรวิจิ


อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม        รองศาสตราจารย์ ดร. ประคอง ดังประพทธิกุล

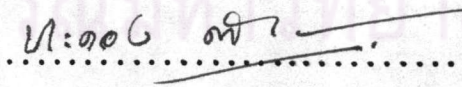
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ เป็นส่วนหนึ่งของการ  
 การศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

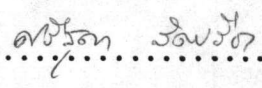
  
 .....คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย  
 (ศาสตราจารย์ ดร. ถาวร วัชรภักย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

  
 .....ประธานกรรมการ  
 (รองศาสตราจารย์ ดร. พเยาว์ บุญประกอบ)

  
 .....อาจารย์ที่ปรึกษา  
 (ศาสตราจารย์ ดร. ม.ร.ว. พุฒิพงศ์ วรวิจิ)

  
 .....อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
 (รองศาสตราจารย์ ดร. ประคอง ดังประพทธิกุล)

  
 .....กรรมการ  
 (รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ศรีสุดา สิตปรีชา)



พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

ผู้พาดู : ไชยสีทา : การชักนำให้เกิดภาวะไฮโปไทรอยด์ด้วยยาเมธิมาโซลและความสัมพันธ์ระหว่างฮอร์โมนไทรอกซิน และภาวะการเจริญพันธุ์ในลิงหางยาว (MACACA FASCICULARIS) ในเพศเมีย (INDUCTION OF HYPOTHYROIDISM BY METHIMAZOLE AND THE INTERRELATIONSHIPS BETWEEN THYROXINE AND FERTILITY IN FEMALE CYNOMOLGUS MONKEYS (MACACA FASCICULARIS) อ.ที่ปรึกษา : ศ. ดร. ม.ร.ว. พุดพิงศ์ วรวิฑู, 83 หน้า.

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์สำคัญ 2 ประการคือ ตรวจสอบความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมน  $T_4$ ,  $E_2$  และ P ในซีรัม และ  $E_1-3-G$  และ  $Pd-3^{\alpha}-G$  ในปัสสาวะในระยะสำคัญของรอบประจำเดือน ทั้งในช่วงหลังประจำเดือน ( $D_3$ ) ก่อนตกไข่ ( $D_{10}$ ) และระยะลูทีน ( $D_{23}$ ) ของลิงหางยาวเพศเมียที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ และติดตามหาผลกระทบระยะยาวที่มีต่อระบบต่อมไร้ท่อที่เกี่ยวข้องกับการสืบพันธุ์ และอาการข้างเคียงในลิงที่ชักนำให้อยู่ในภาวะไฮโปไทรอยด์ด้วยยาเมธิมาโซล

ผลของการศึกษาพบว่าลิง 7 ตัวมีรอบประจำเดือนเป็นปกติ (26-35 วัน) มีระดับของฮอร์โมนในวัน  $D_3$ ,  $D_{10}$  และ  $D_{23}$  ตามลำดับดังนี้คือ  $T_4$  มีค่า  $7.3 \pm 1.4$ ,  $5.1 \pm 0.7$  และ  $6.8 \pm 1.4$  ไมโครกรัม/เดซิลิตร  $E_2$  มีค่า  $73.7 \pm 32.0$ ,  $155.6 \pm 44.1$  และ  $80.4 \pm 16.1$  พิโคกรัม/มิลลิลิตร และ P มีค่า  $177.5 \pm 38.4$ ,  $309.7 \pm 42.3$  และ  $2578.2 \pm 970.0$  พิโคกรัม/มิลลิลิตร ระดับของ  $E_1-3-G$  และ  $Pd-3^{\alpha}-G$  ในปัสสาวะมีการเพิ่มสูงสอดคล้องกับการเพิ่มสูงของ  $E_2$  และ P ในซีรัม แม้ว่าระดับของ  $T_4$  ทั้งสามระยะของรอบประจำเดือนจะไม่มี ความแตกต่างทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) แต่ก็มีความโน้มเอียงว่า  $T_4$  จะมีระดับลดลงในช่วงที่มีฮีสโตรเจนในซีรัมสูง

เมื่อให้ลิงกินยาเมธิมาโซลในปริมาณ 10 มิลลิกรัม/วัน จะมีผลทำให้เกิดภาวะไฮโปไทรอยด์ได้ภายใน 2-14 สัปดาห์ โดยพบระดับ  $T_4$  ลดลงต่ำกว่า 2 ไมโครกรัม/เดซิลิตรอย่างต่อเนื่อง ในช่วงที่ระดับ  $T_4$  ยังอยู่ในเกณฑ์ปกตินั้นพบว่าลิงที่กินยาจะยังคงมีรอบประจำเดือนเป็นปกติ โดยพบมีการเพิ่มสูงของ  $E_2$  ในซีรัมและ  $E_1-3-G$  ในปัสสาวะในช่วงท้ายของระยะฟอลลิคูลาร์ และติดตามด้วยการเพิ่มสูงของ P ในซีรัมและ  $Pd-3^{\alpha}-G$  ในปัสสาวะในช่วงครึ่งหลังของรอบประจำเดือน แต่เมื่อระดับ  $T_4$  ในซีรัมลดต่ำกว่า 2 ไมโครกรัม/เดซิลิตรแล้ว ลิงทุกตัวจะไม่มีการเพิ่มระดับของฮีสโตรเจน โพรเจสเทอโรน และ เมตาบอลิต์ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงรูปแบบของฮอร์โมนเหล่านี้เกิดขึ้นสอดคล้องกับการตรวจพบว่าลิงเริ่มมีอาการ menorrhagia และ/หรือติดตามด้วยอาการ amenorrhea นอกจากนี้ยังพบอาการน้ำนมไหลร่วมด้วยตลอดระยะเวลาที่ศึกษา แม้ว่าในช่วงท้ายของการทดลองจะลดปริมาณยาที่ให้ลงเหลือเพียงครึ่งของที่ให้เดิมก็ตาม และพบว่าเมื่อลดปริมาณยาลง ระดับของ  $T_4$  และ  $E_2$  ค่อย ๆ เพิ่มขึ้น แต่ P ยังคงอยู่ในระดับต่ำ

การศึกษานี้อาจสรุปได้ว่า ยาประเภทแอนติไทรอยด์ที่นิยมใช้ในปัจจุบันมีผลกระทบต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์และภาวะการเจริญพันธุ์ของลิงหางยาว และอาการน้ำนมไหลที่เกิดขึ้นหลังจากได้รับยา น่าจะเป็นผลมาจากยาออกฤทธิ์ไปกระตุ้นให้ไฮโปทาลามัสหลั่ง TRH ไปกระตุ้นการหลั่งของทั้ง TSH และ PRL จากต่อมใต้สมอง

ภาควิชา ..... ชีววิทยา  
สาขาวิชา ..... สัตววิทยา  
ปีการศึกษา ..... 2531

ลายมือชื่อนิสิต .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

YUPAPORN CHAISEHA : INDUCTION OF HYPOTHYROIDISM BY METHIMAZOLE AND THE INTERRELATIONSHIPS BETWEEN THYROXINE AND FERTILITY IN FEMALE CYNOMOLGUS MONKEYS (*MACACA FASCICULARIS*). THESIS ADVISOR : PROF. M.R. PUTTIPONGSE VARAVUDHI, Ph.D. 83 PP.

This study was aimed to find out whether there are some alterations of serum levels of  $T_4$ ,  $E_2$  and P and urinary levels of  $E_1-3-G$  and  $Pd-3\alpha-G$  during major stages of menstrual cycle in normal adult female cynomolgus monkeys and whether longterm hypothyroidism induced by an antithyroid drug; methimazole, would have any effect on reproductive endocrinology and associated symptoms.


Seven female cynomolgus monkeys which showed regularity of the cycle of 26-35 days were used. RIA determination of thyroid and reproductive steroids during day 3, 10 and 23 of the cycle showed that serum levels of  $T_4$  were  $7.3 \pm 1.4$ ,  $5.1 \pm 0.7$  and  $6.8 \pm 1.4$   $\mu\text{g/dl}$ ; serum  $E_2$  levels were  $73.7 \pm 32.0$ ,  $155.6 \pm 44.1$  and  $80.4 \pm 16.1$   $\text{pg/ml}$ . and serum P levels were  $177.5 \pm 38.4$ ,  $309.7 \pm 2.3$  and  $2578.2 \pm 970.0$   $\text{pg/ml}$  respectively. Urinary levels of  $E_1-3-G$  and  $Pd-3\alpha-G$  were corresponded to endogeneous high levels of  $E_2$  and P in serum during follicular phase and luteal phase respectively. Although there are no significantly different on serum levels of  $T_4$  in all phase of the cycle studied ( $p < 0.05$ ) but  $T_4$  level declined sharply during high endogeneous levels of  $E_2$  in late follicular phase of the cycle.

MMI was force fed twice daily. All animals treated with 10 mg/day of MMI showed typical symptoms of hypothyroidism within 2-14 weeks. Those treated with normal range of serum  $T_4$  exhibited normal menstrual cycle and high serum levels of  $E_2$  and P and high levels of urinary metabolites similar to those found in the pretreatment cycles. However when the levels of  $T_4$  was declined to the levels of 1.5-2  $\mu\text{g/dl}$ , all animals promptly showed cessation of endogeneous  $E_2$  and P productions and showed typical symptoms of menorrhagia, amenorrhoea and galactorrhea. When MMI was reduced to the dose of 5 mg/day, serum  $T_4$  and  $E_2$  were slightly increased while serum P was still in low levels.

It could be concluded from this study that longterm use of antithyroid drug may have major effect on suppression of both thyroid and ovarian function in cynomolgus monkeys. It is possible that this effect may be exerted via the hypothalamic stimulation of TRH. This hormone may probably stimulate both TSH and PRL from the anterior pituitary gland.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา ..... ชีววิทยา  
สาขาวิชา ..... สัตววิทยา  
ปีการศึกษา ..... 2531

ลายมือชื่อนิสิต .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ..... 

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงต่อ ศาสตราจารย์ ดร. ม.ร.ว. พุฒพงษ์ วรรณวิ  
อาจารย์ที่ปรึกษา และ รองศาสตราจารย์ ดร. ประคอง ตั้งประพจน์กุล อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษา คำแนะนำทางด้านวิชาการ และให้ความช่วยเหลือในทุก ๆ ด้าน ตลอดจน  
ตรวจแก้ไขวิทยานิพนธ์ฉบับนี้จนสำเร็จด้วยดี ขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. พเยาว์  
บุญประกอบ ที่ได้กรุณาเป็นประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ และ รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง  
ศรีสุตา ลิตปรีชา ที่ได้กรุณาเป็นกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณ บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ หน่วยวิจัยไพโรเมต ภาควิชา  
ชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้ทุนอุดหนุนการวิจัยในครั้งนี้ รวมทั้ง  
ห้องปฏิบัติการหน่วยเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ที่ได้ให้ความช่วยเหลือและความสะดวกต่าง ๆ ในการวิจัย

ขอขอบพระคุณโครงการพัฒนาและส่งเสริมผู้มีความสามารถพิเศษทางวิทยาศาสตร์และ  
เทคโนโลยี (พสวท.) ที่ได้ให้ทุนอุดหนุนการศึกษาตลอดจนสำเร็จการศึกษาในระดับปริญญาโทบัณฑิต

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ บิดา มารดา พี่ชาย และพี่สาวที่เคารพรักยิ่ง ที่ได้  
สนับสนุนให้กำลังใจและผลักดันให้มีความมุ่งมั่นะอุตสาหะตลอดมาจนสำเร็จการศึกษา

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ฉ
กิตติกรรมประกาศ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญรูป.....	ฉ
 บทที่	
1 บทนำ.....	1
2 สัตว์ทดลอง อุปกรณ์ สารเคมี และการทดลอง.....	10
สัตว์ทดลอง.....	10
อุปกรณ์.....	10
สารเคมี.....	11
วิธีดำเนินการทดลอง.....	12
สารละลายที่ใช้ในการทำเรดิโออิมมูโนแอสเสย์ (RIA) และวิธีเตรียม	14
การตรวจหาปริมาณฮอร์โมน E <sub>2</sub> โดยวิธี RIA.....	17
การตรวจหาปริมาณฮอร์โมน P โดยวิธี RIA.....	19
การตรวจหาปริมาณฮอร์โมน E <sub>1</sub> -3-G โดยวิธี RIA.....	20
การตรวจหาปริมาณฮอร์โมน Pd-3 <sup>α</sup> -G โดยวิธี RIA.....	21
การตรวจหาปริมาณฮอร์โมน T <sub>4</sub> โดยวิธี RIA.....	22
การตรวจหาปริมาณครีเอตินิน.....	23
การวิเคราะห์และแปลผลทางสถิติ.....	24
การประเมินผลความ เชื่อถือได้ของการตรวจวัดปริมาณฮอร์โมน.....	27

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
3 ผลการทดลอง.....	39
4 วิจัยรณัและสรุปลการทดลอง.....	52
เอกสารอ้างอิง.....	57
ภาคผนวก.....	79
ประวัติผู้เขียน.....	83

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	แสดงวันที่เจาะเลือด.....	13
2	แสดงการเตรียมสารละลาย $E_1-3-G$ มาตรฐาน.....	15
3	แสดงการตรวจหาปริมาณ $E_2$ โดยวิธี RIA.....	18
4	แสดงรอบประจำเดือนและวันที่ให้ยาในสิงทคลองที่ศึกษา ระหว่างเดือนมีนาคม - ตุลาคม 2530.....	25
5	แสดงความจำเพาะของแอนติบอดีของ $E_1-3-G$ .....	27
6	แสดงความจำเพาะของแอนติบอดีของ $Pd-3^{\alpha}-G$ .....	28
7	แสดงความจำเพาะของแอนติบอดีของ $E_2$ .....	28
8	แสดงความจำเพาะของแอนติบอดีของ P.....	28
9	แสดงความจำเพาะของแอนติบอดีของ $T_4$ .....	29
10	แสดงความแม่นยำของการตรวจวัด $E_1-3-G$ , $Pd-3^{\alpha}-G$ , $E_2$ , P และ $T_4$ .....	30
11	แสดงความถูกต้องในการตรวจวัดปริมาณ $E_1-3-G$ , $Pd-3^{\alpha}-G$ , $E_2$ , P และ $T_4$ .....	30
12	เปรียบเทียบรอบประจำเดือนและจำนวนวันที่มี bleeding ของสิงทยาวเพศเมีย 7 ตัว ในช่วงก่อนให้ยาและระหว่างให้ยาเมทามาโซล ( $2 \times 5$ มิลลิกรัม/วัน).....	40
13	แสดงปริมาณฮอร์โมน $T_4$ , $E_2$ และ P ในซีรัมในระหว่างรอบประจำเดือนปกติ (26 - 35 วัน) ของสิงทยาวเพศเมีย 7 ตัว.....	41

สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
1	แสดงสูตรโครงสร้างสารเคมีที่เป็นกอยโตรเจนที่สำคัญบางชนิด.....	3
2	แสดงตัวอย่างกราฟมาตรฐานของ $E_1-3-G$ .....	33
3	แสดงตัวอย่างกราฟมาตรฐานของ $Pd-3\alpha-G$ .....	34
4	แสดงตัวอย่างกราฟมาตรฐานของ $E_2$ .....	35
5	แสดงตัวอย่างกราฟมาตรฐานของ P .....	36
6	แสดงตัวอย่างกราฟมาตรฐานของ $T_4$ .....	37
7	แสดงตัวอย่างกราฟมาตรฐานของครีเอตินีน.....	38
8	การเปลี่ยนแปลงระดับของ $E_1-3-G$ และ $Pd-3\alpha-G$ ในปัสสาวะของลิงทางยาว ที่มีรอบประจำเดือนปกติ ( $34 \pm 1$ วัน).....	47
9	แสดงระดับของ $T_4$ , $E_2$ และ P ในซีรัม $E_1-3-G$ และ $Pd-3\alpha-G$ ในปัสสาวะ ขณะได้รับยา เมทิมาโซล ( $2 \times 5$ มิลลิกรัม/วัน) .....	48
10	แสดงลิงทางยาวเพศเมียที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์.....	80
11	แสดงยา เมทิมาโซล.....	81
12	แสดงการให้ยา เมทิมาโซลแก่ลิงทดลอง.....	81
13	แสดงลิงทางยาวที่อยู่ในภาวะไฮโปไทรอยด์.....	82
14	แสดงอาการน้ำนมไหลในลิงทดลอง.....	82