



บทที่ 4

### วิจารณ์และสรุปผลการศึกษา

ในการศึกษาครั้งนี้พบว่า ลิงหางยาวเพศเมียที่มีภาวะเจริญพันธุ์ต่ำ อาจมีรูปแบบของฮอร์โมนอีสตราดิออลและโปรเจสเตอโรนเป็นปกติ กล่าวคือ จะมีระดับอีสตราดิออลในระยะก่อนตกไข่อยู่ระหว่าง 1.3 - 2.05 นาโนโมลต่อลิตร และระดับโปรเจสเตอโรนในช่วงกลางของระยะลูทีลอยู่ระหว่าง 12.33 - 24.82 นาโนโมลต่อลิตร และรอบประจำเดือนก็เป็นปกติเช่นกัน คืออยู่ระหว่าง 28-32 วัน ซึ่งลิงที่มีรูปแบบฮอร์โมนเป็นปกตินี้ได้แก่ # 22 และ # 33 (ภาพที่ 8) แสดงว่าลิงทั้ง 2 ตัวนี้มีการทำงานของฮอร์โมนที่ควบคุมระบบสืบพันธุ์เป็นปกติ แต่การที่ลิงกลุ่มนี้มีภาวะเจริญพันธุ์ต่ำ ผสมติดยาก อาจเนื่องมาจากสาเหตุอื่น เช่น ช่วงเวลาที่จับผสมกับเพศผู้ หรือเพศผู้ที่ใช้ไม่เหมาะสม พบว่าเมื่อศึกษาระดับฮอร์โมนหาช่วงเวลาที่เหมาะสม และคัดเลือกตัวผู้ที่มีความสามารถในการสืบพันธุ์สูง ผสมกับลิงกลุ่มนี้อีกในรอบประจำเดือนต่อมา (ภาพที่ 2,3) ลิงที่เคยมีประวัติว่ามีความสามารถในการสืบพันธุ์ต่ำทั้ง 2 ตัวนี้สามารถตั้งครรภ์ได้ จะเห็นได้ว่าช่วงเวลาและลิงเพศผู้ที่คัดเลือกมาใช้ในการผสม ก็เป็นส่วนประกอบสำคัญในการสืบพันธุ์ของลิงหางยาว

นอกจากนี้ภาวะเจริญพันธุ์ต่ำในลิงหางยาวเพศเมียอาจเกิดจากความผิดปกติของระบบฮอร์โมนที่ควบคุมระบบสืบพันธุ์ โดยจะพบว่า ลิง # 9, # 41, # 42 และ # 101 จะมีระดับอีสตราดิออล ลูทีนไนซิงฮอร์โมน และโปรเจสเตอโรนต่ำกว่าลิงปกติ โดยระดับอีสตราดิออลในระยะฟอลลิคูลาร์ อยู่ระหว่าง 0.12 - 0.36 นาโนโมลต่อลิตรเทียบกับ 0.28-0.80 นาโนโมลต่อลิตร ระดับอีสตราดิออลในระยะก่อนตกไข่ 0.61 - 0.78 นาโนโมลต่อลิตรเทียบกับ 1.3 - 2.05 นาโนโมลต่อลิตร ระดับลูทีนไนซิงฮอร์โมนในระยะก่อนตกไข่อยู่ระหว่าง 90-128 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรเทียบกับ 176-343 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ระดับของโปรเจสเตอโรนในช่วงกลางของระยะลูทีลเป็น 3.84 - 4.96 นาโนโมลต่อลิตรเทียบกับ 12.33 - 24.82 นาโนโมลต่อลิตร

การที่ถึงทางยาวที่มีภาวะเจริญพันธุ์ต่ำ โดยมีระดับฮีสตราดิออล ลูทีนไนซิงฮอรัโมน และโปรเจสเทอโรนต่ำกว่าปกติ จะมีรูปแบบเหมือนกับภาวะเจริญพันธุ์ต่ำที่เกิดขึ้นในลิงรีซีส (Wilks และคณะ, 1976 ; Foster, 1977 : Dailey และ Neill, 1981) และใน สตรี (Moszkowski และคณะ, 1962 ; Ross และคณะ, 1970 ; Sherman และ Korenman, 1974a, Sherman และ Korenman, 1974b) ซึ่งเป็นลักษณะความผิดปกติ ที่เรียกว่า luteal phase defects

ลิง # 9, # 41 และ # 101 นอกจากจะมีระดับฮอรัโมนต่ำแล้ว ยังมีระยะ ฟอลลิคูลาร์ยาวกว่าปกติ (28-45 วัน) ซึ่งจะทำให้รอบประจำเดือนยาวขึ้น มีลักษณะเหมือนกับลิงรีซีสที่มีภาวะเจริญพันธุ์ต่ำ เนื่องจาก luteal phase defects ที่เกิดขึ้นเอง (Wilks และคณะ, 1976) หรือเกิดจากการชักนำให้เกิด luteal phase defects โดย ยับยั้งการหลั่งฟอลลิเคิลสติมูเลตติงฮอรัโมนจากต่อมใต้สมองในระยะฟอลลิคูลาร์ (diZerega และ Hodgen, 1981) ซึ่งลักษณะเดียวกันนี้ยังพบได้ในสตรีที่มีรอบประจำเดือนยาวกว่าปกติ (Sherman และ Korenman, 1974b, Israel และคณะ, 1982) นอกจากนี้ลิงทั้ง 3 ตัวที่มีระยะฟอลลิคูลาร์ยาวกว่าปกติ จะมีระยะลูทีลสั้น (8-11 วัน) ซึ่งจะเหมือนกับลิงรีซีสที่มี ภาวะเป็น luteal phase defects โดยมีระยะลูทีลสั้นประมาณ 8 วัน (Wilks และ คณะ, 1976 ; Dailey และ Neill, 1981 ; diZerega และ Hodgen, 1981) และ ในสตรีก็มีรายงานถึงระยะลูทีลที่สั้นกว่าปกติเช่นกัน (Strott และคณะ, 1970 Jones และ Madrigal-Castro, 1970 ; Sherman และ Korenman, 1974a) และจากการ ศึกษาของ Schenken และคณะ (1984) พบว่าถึงทางยาวที่เป็น Luteal phase defect จะมีระยะลูทีลสั้น (9.2 วัน) เช่นกัน

จากผลการศึกษาอาจสรุปได้ว่า ถึงทางยาวกลุ่มนี้มีภาวะเจริญพันธุ์ต่ำ เกิดจากการ มีระดับฮีสตราดิออล ลูทีนไนซิงฮอรัโมน และโปรเจสเทอโรนต่ำกว่าปกติ และอาจมีระยะ ฟอลลิคูลาร์ยาวหรือมีระยะลูทีลสั้น

เมื่อเปรียบเทียบระดับฮอรัโมนฮีสตราดิออล ลูทีนไนซิงฮอรัโมน และโปรเจสเทอโรน ของลิง # 9, # 41, # 42 และ # 101 ในระหว่างฤดูฝนและฤดูแล้ง จะพบว่าไม่แตกต่างกัน (ภาพที่ 9 และ 10) ดังนั้นภาวะเจริญพันธุ์ต่ำของถึงทางยาวกลุ่มนี้ไม่ได้มีผลเนื่องจากฤดู

ซึ่งสอดคล้องกับ Tangpraprutigul และ Varavudhi (1982) ที่พบว่าลิงทางยาวที่มีภาวะเจริญพันธุ์ปกติสามารถสืบพันธุ์ได้ในทุกฤดู

ในลิงกลุ่มที่มีความผิดปกติของระดับฮอร์โมนทั้ง 4 ตัวนี้ ไม่สามารถผสมติดได้แม้ว่าจะคัดเลือกเพศผู้ที่มีความสามารถในการสืบพันธุ์สูง ผสมซ้ำอีกเป็นเวลาหลายครั้ง แต่ลิงกลุ่มนี้จำนวน 2 ใน 4 ตัว สามารถตั้งครรภ์ได้เมื่อทดลองรักษาด้วยคลอมีเฟิน ซิเตรท แสดงว่าคลอมีเฟิน ซิเตรท มีผลในการรักษาภาวะเจริญพันธุ์ต่ำในลิงทางยาวที่มีสาเหตุเกิดจากความผิดปกติของระดับฮอร์โมนอีสตราไดออล ลูทีนไนซิงฮอร์โมน และโปรเจสเตอโรนได้

ระดับอีสตราไดออลในขณะที่ทำการรักษาด้วยคลอมีเฟิน ซิเตรท ในวันที่ 3 จะสูงขึ้นในลิงทั้ง 4 ตัว เมื่อเทียบกับวันแรกของการรักษา (ตารางที่ 7) สอดคล้องกับการทดลองใช้คลอมีเฟิน ซิเตรทในสตรีที่ศึกษาโดย Vandenburg และ Yen (1973) ซึ่งอธิบายว่าระดับที่เพิ่มขึ้นนี้เป็นผลเนื่องมาจากการเจริญของฟอลลิเคิลเพิ่มมากขึ้นโดยผลของคลอมีเฟิน ซิเตรทที่ผ่านไปยังไฮโปธาลามัสและต่อมใต้สมอง ทำให้มีการหลั่งลูทีนไนซิงฮอร์โมนและฟอลลิเคิลสติมูเลตติงฮอร์โมน มากกระตุ้นการเจริญของฟอลลิเคิล หรืออาจเกิดจากคลอมีเฟินไปมีผลโดยตรงในการกระตุ้นการสังเคราะห์อีสตราไดออลที่บริเวณรังไข่

ในการศึกษาครั้งนี้แม้จะพบว่ามีการเพิ่มระดับลูทีนไนซิงฮอร์โมนเพิ่มขึ้นในวันที่ 3 ของการรักษา (ตารางที่ 7) แต่จะไม่เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน ซึ่งต่างจากการศึกษาในสตรีที่จะพบว่าระดับลูทีนไนซิงฮอร์โมนจะเพิ่มขึ้นและปรากฏเป็น peak ภายหลังจากการรักษาด้วยคลอมีเฟิน ซิเตรท 3-4 วัน (Jacobson และคณะ, 1968 ; Yen และคณะ, 1970; Vandenburg และ Yen, 1973) การที่ระดับลูทีนไนซิงฮอร์โมนในลิงทางยาวขณะที่รักษาด้วยคลอมีเฟิน ซิเตรท ไม่เพิ่มขึ้นจนเกิดเป็น peak นั้น อาจเกิดจากการเจาะเลือดที่ไม่ติดต่อกันทุกวัน หรืออาจเกิดจากการตอบสนองต่อคลอมีเฟิน ซิเตรทต่างไปจากคน

อย่างไรก็ตามลิงทั้ง 4 ตัว จะมีรูปแบบของฮอร์โมนในรอบประจำเดือนที่ทำการรักษาด้วยคลอมีเฟิน ซิเตรท แตกต่างไปจากก่อนทำการรักษา (ภาพที่ 11, 12, 13, 14) โดยที่ระดับอีสตราไดออลในระยะฟอลลิคูลาร์และระยะก่อนตกไข่เพิ่มขึ้น ระดับลูทีนไนซิงฮอร์โมนในระยะก่อนตกไข่เพิ่มขึ้น และระดับโปรเจสเตอโรนในระยะลูทีเยลเพิ่มขึ้น ซึ่งจะมีรูปแบบเกี่ยวกับการใช้คลอมีเฟิน ซิเตรทในสตรี (Vandenburg และ Yen, 1973 ; Sherman,

และ Yen, 1973 ; Sherman และ Korenman, 1974a ; Swyer และ Radwanska, 1975 ; Wu, 1978 ; Zhuang และคณะ, 1982 ; Maxson และคณะ, 1984 ; Roumen และคณะ, 1984) แสดงว่าการใช้คลอมีเฟน ซีเตรท ในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน ในวันที่ 1-5 ของรอบประจำเดือน อาจไปมีผลชักนำให้มีการเจริญของฟอลลิเคิลอย่างสมบูรณ์ จึงมีการสร้างอีสตราไดอลเพิ่มขึ้นและสูงมากพอที่จะทำให้ระดับลูทีนไนซิงฮอโมน อยู่ในระดับที่จะชักนำให้เกิดขบวนการตกไข่อย่างสมบูรณ์ และผลจากการที่มีการตกไข่อย่างสมบูรณ์นี้จึงมีคอร์ปัสลูเทียมที่สามารถสังเคราะห์โปรเจสเตอโรนในระดับที่สูงมากขึ้น จึงทำให้มีภาวะเจริญพันธุ์ขึ้นในลิงกลุ่มนี้

ในรอบประจำเดือนที่มีการรักษาด้วยคลอมีเฟน ซีเตรท ลิงทั้ง 4 ตัวจะมีระดับลูทีนไนซิงฮอโมนเพิ่มขึ้นสูงสุดประมาณวันที่ 13-14 แสดงว่ามีการตกไข่ในช่วงเวลาดังกล่าว ซึ่งในสตรีที่มีประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ สามารถทำให้ตกไข่ได้ตรงเวลาโดยใช้คลอมีเฟน ซีเตรท (Toneycroft, 1984) การที่ทราบเวลาที่ไข่ตกได้อย่างถูกต้อง สามารถช่วยในการจับผสมลิงเหล่านี้ให้ผสมในช่วงเวลาที่เหมาะสมได้ ซึ่งเป็นวิธีการหนึ่งซึ่งจะช่วยปรับปรุงภาวะเจริญพันธุ์ต่ำในลิงทางยาวได้ นอกจากนั้นการที่ลิง # 9 และ # 101 มีระยะลูเทียมยาวขึ้นเป็น 16 และ 17 วันตามลำดับ จะสอดคล้องกับการรักษาในสตรีที่มีระยะลูเทียมสั้นให้ยาวขึ้น (Quagliarello และ Weiss, 1979 ; Downs และ Gibson, 1983)

จากการที่รูปแบบของอีสตราไดอล ลูทีนไนซิงฮอโมน และโปรเจสเตอโรน ในระหว่างรอบประจำเดือนของลิงทางยาวทั้ง 4 ตัวที่รักษาด้วยคลอมีเฟน ซีเตรท มีระดับเพิ่มขึ้นและลิง 2 ตัว คือ # 41 และ # 42 สามารถตั้งครรภ์ได้ในรอบประจำเดือนแรกที่ทำการรักษา แสดงว่าคลอมีเฟน ซีเตรทมีประสิทธิภาพสูงในการรักษาภาวะเจริญพันธุ์ต่ำในลิงทางยาวได้ในรอบแรกของการรักษา ส่วนลิง # 9 และ # 101 ไม่มีการตั้งครรภ์เกิดขึ้น แม้ว่าจะมีรูปแบบของฮอโมนอีสตราไดอล ลูทีนไนซิงฮอโมน และ โปรเจสเตอโรนเป็นปกติ แสดงว่าสาเหตุของการผสมไม่ติดอาจเกิดจากสาเหตุอื่น

การใช้คลอมีเฟน ซีเตรท ในสตรี พบว่าจะมีอัตราการตกไข่เป็น 57-91 % แต่อัตราการตั้งครรภ์จะอยู่ในช่วง 25-43 % (Kase และคณะ, 1967 ; Macgregor และคณะ, 1968 ; Garcia และคณะ, 1977 ; Hammond และคณะ, 1983) การที่เมื่อทำการรักษา



ด้วยคลอมีเฟน ชิเตรท แล้วมีการตกไข่ และมีระดับฮอร์โมนที่ปกติ แต่ยังมีอัตราการตั้งครรภ์ต่ำ อาจเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น ความผิดปกติของเพศผู้ ช่วงเวลาในการผสมไม่เหมาะสม หรือความผิดปกติของทางเดินระบบสืบพันธุ์ของเพศเมีย

Poliak (1973) รายงานว่า 50% ของสตรีที่ทำการรักษาด้วยคลอมีเฟน ชิเตรท เป็นจำนวน 3 รอบแล้วยังไม่สามารถตั้งครรภ์ได้ มีสาเหตุเกิดจากความผิดปกติของ cervical mucus โดยจะมีปริมาณลดลงในสตรีที่ได้รับการรักษาด้วยคลอมีเฟน ชิเตรท (Van Campenhout และคณะ, 1968 ; Hammond และคณะ, 1983 ; Maxson และคณะ, 1983 ; Roumen, 1984)

Van de Merwe (1981) และ Maxson และคณะ (1983) ได้อธิบายว่าคลอมีเฟน ชิเตรท จะทำหน้าที่เป็นแอนตี้สโตรเจนที่บริเวณ cervical mucus gland ทำให้มีปริมาณ cervical mucus ลดลง จึงทำให้ตัวอสุจิไม่สามารถผ่านทางเดินระบบสืบพันธุ์ของเพศเมีย เข้าไปผสมกับไข่ได้ (Roumen, 1984)

ดังนั้นในลิง # 9 และ # 101 ที่ไม่สามารถผสมติดได้ในระหว่างรอบประจำเดือนที่รักษาด้วยคลอมีเฟน ชิเตรท แม้ว่าจะใช้เพศผู้ชุดเดียวกันกับที่ใช้ในลิง # 41 และ # 42 แสดงว่าสาเหตุการผสมไม่ติดอาจเกิดจากปริมาณของ cervical mucus ลดลง

การศึกษาระยะเวลาของรอบประจำเดือนเป็นจำนวน 3 รอบหลังจากรักษาด้วยคลอมีเฟน ชิเตรท พบว่า รอบประจำเดือนของลิงทั้ง 2 ตัว (# 9 และ # 101) จะยาวมากกว่าปกติ แสดงว่าคลอมีเฟน ชิเตรท อาจจะไม่มียผลในการกระตุ้นการเจริญของฟอลลิเคิลในรอบประจำเดือนต่อไป การที่มีรอบประจำเดือนยาวขึ้นของลิง # 9 จะมีระยะเวลานานเช่นเดียวกับก่อนทำการรักษา แต่ลิง # 101 ซึ่งก่อนทำการรักษามีรอบประจำเดือนปกติ แต่ภายหลังการรักษากลับมีรอบประจำเดือนนานขึ้น (86, 47 และ 67 วัน) อาจเกิดจากผลของคลอมีเฟน ชิเตรทในการเป็นแอนตี้สโตรเจนที่รังไข่ ซึ่ง Garcia-Flores และ Vazquez-Mendez (1984) พบว่าการใช้คลอมีเฟน ชิเตรทในปริมาณที่สูงในสตรี(มากกว่า 250 มิลลิกรัมต่อวัน) เป็นเวลาต่อเนื่องกัน จะทำให้ cervical mucus ลดลง แม้ว่าจะหยุดใช้คลอมีเฟน ชิเตรทแล้ว แต่ก็ยังพบว่า cervical mucus ปริมาณน้อยกว่าปกติเนื่องจากคลอมีเฟน ชิเตรท ยังคงมีฤทธิ์เป็นแอนตี้สโตรเจนที่ cervical mucus gland กรณีของลิง # 101 ก็เช่นกัน

กลอมิฟีน ซิเตรท อาจมีผลเป็นแอนติฮิสโตรเจนที่รังไข่ จึงทำให้มีการลดการเจริญของฟอลลิเคิล จึงทำให้รอบประจำเดือนยาวขึ้น

จากการศึกษาครั้งนี้ สามารถสรุปได้ว่า

1. ลิงทางยาวเพศเมียที่มีภาวะเจริญพันธุ์ต่ำ อาจมีรูปแบบของฮอร์โมนที่ควบคุมระบบสืบพันธุ์เป็นปกติ ดังนั้นสาเหตุของการผสมติดยากในลิงกลุ่มนี้ น่าจะเกิดจากการใช้ลิงเพศผู้ที่ไม่เหมาะสม นอกจากนี้ภาวะเจริญพันธุ์ต่ำอาจเกิดจากมีระดับฮอร์โมนอีสตราดิออลในระยะฟอลลิคูลาร์และระยะก่อนตกไข่ต่ำ ระดับลูทีนไนซิงฮอร์โมนในระยะก่อนตกไข่ก็ต่ำเช่นกัน และระดับโปรเจสเตอโรนในระยะลูทีลก็ต่ำกว่าปกติ

2. สามารถปรับปรุงประสิทธิภาพในการสืบพันธุ์ของลิงเหล่านี้ได้โดยคัดเลือกตัวผู้ที่มีความสามารถในการสืบพันธุ์สูง ในการผสมกับลิงเพศเมียที่มีระดับฮอร์โมนเป็นปกติ หรือใช้กลอมิฟีน ซิเตรท ในลิงที่มีระดับฮอร์โมนต่ำกว่าปกติ

3. กลอมิฟีน ซิเตรท อาจมีผลทำให้ระดับอีสตราดิออลเพิ่มขึ้นในขณะที่ทำการรักษา ประโยชน์ที่ได้รับจากการศึกษาครั้งนี้ คือ ได้ทราบถึงสาเหตุในการเกิดภาวะเจริญพันธุ์ต่ำในลิงทางยาวเพศเมียที่เลี้ยงไว้ในศูนย์วิจัยไพรเมตส์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งเป็นแนวทางในการปรับปรุงประสิทธิภาพในการสืบพันธุ์ได้

นอกจากนี้ยังทราบว่ายาที่ใช้รักษาสตรีที่มีปัญหาในการมีบุตรยาก คือ กลอมิฟีน ซิเตรท สามารถใช้รักษาภาวะเจริญพันธุ์ต่ำในลิงทางยาวที่มีความผิดปกติของระดับฮอร์โมนที่ควบคุมระบบสืบพันธุ์ได้ เช่นเดียวกับสตรี

ดังนั้นจึงเป็นที่น่าจะศึกษาต่อไปว่า กลอมิฟีน ซิเตรท จะมีผลอย่างไร รักษาภาวะเจริญพันธุ์ต่ำในลิง 2 ตัวที่เหลือ โดยการใช้กลอมิฟีน ซิเตรท ในรอบประจำเดือนต่อไป ศึกษา ระดับฮอร์โมนและจับผสมกับเพศผู้ที่มีความสามารถในการสืบพันธุ์สูง