



บทที่ 1

บทนำ

ในสัตว์เพศเมียชั้นสูงได้แก่ คน และสัตว์กลุ่มไพรเมตส์ เมื่อเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ จะมีลักษณะที่ปรากฏคือ การมีประจำเดือน โดยทั่วไปในวัยเจริญพันธุ์ถ้าระบบสืบพันธุ์เป็นปกติ ก็สามารถผสมพันธุ์ ตั้งครรภ์ และรักษาสภาพการตั้งครรภ์จนกระทั่งคลอดได้ โดยมีการทำงานสอดคล้องกันระหว่างฮอร์โมน โภนาโดโทรปินรีลีสซิงฮอร์โมน (gonadotropin releasing hormone) จากไฮโปธาลามัส ลูทีไนซิงฮอร์โมน (luteinizing hormone) และฟอลลิเคิลสติมูเลตติงฮอร์โมน (follicle stimulating hormone) จากต่อมใต้สมอง อีสตราดิออล (estradiol) และโปรเจสเตอโรน (progesterone) จากรังไข่ ฮอร์โมนเหล่านี้จะมีบทบาทตั้งแต่ควบคุมการเจริญของฟอลลิเคิล การตกไข่ และการทำงานของคอร์ปัสลูเทียม (corpus luteum) ซึ่งรูปแบบของฮอร์โมนเหล่านี้ในคน ลิงรีซัส และลิงหางยาว จะมีรูปแบบที่คล้ายคลึงกัน (diZerega และ Hodgen, 1980 ; Varavudhi และ Yodyingyuad, 1980)

รูปแบบของฮอร์โมนในรอบประจำเดือนที่ปกติจะเริ่มจากโภนาโดโทรปินรีลีสซิงฮอร์โมน ถูกหลั่งออกมาจากไฮโปธาลามัสไปควบคุมการสังเคราะห์ และหลั่งลูทีไนซิงฮอร์โมน และฟอลลิเคิลสติมูเลตติงฮอร์โมน จากต่อมใต้สมอง (Plant และคณะ, 1978) ฮอร์โมนทั้งสองนี้จะไปควบคุมการเจริญของฟอลลิเคิลให้มีการสังเคราะห์อีสตราดิออลออกมา อีสตราดิออลที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นมาจะมีผลย้อนกลับ ไปควบคุมการหลั่งโภนาโดโทรปินรีลีสซิงฮอร์โมน จากไฮโปธาลามัส (Ferin และคณะ, 1974 ; Chappel และคณะ, 1981) และควบคุมการหลั่งลูทีไนซิงฮอร์โมน และฟอลลิเคิลสติมูเลตติงฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง (Goodman และ Karsch, 1980) ไม่ให้หลั่งออกมามากเกินไป เพื่อให้ฮอร์โมนเหล่านี้อยู่ในระดับที่เหมาะสมสำหรับการเจริญของฟอลลิเคิล นอกจากนั้นอีสตราดิออลยังควบคุมการเจริญของฟอลลิเคิลให้เจริญจนสมบูรณ์เต็มที่ และพร้อมที่จะตกไข่ โดยการช่วยเพิ่มตัวรับฟอลลิเคิล-

สติมูลิติงฮอร์โมน ให้แก่ฟอลลิเคิลที่กำลังเจริญ (Goldenburg และคณะ, 1972 ; Louvet และ Vaitukaitis, 1976) และทำงานร่วมกับฟอลลิเคิลสติมูลิติงฮอร์โมน ชักน้ำให้เกิดตัวรับของลูทีนไนซิงฮอร์โมน ที่บริเวณเซลล์แกรนูโลซา (granulosa cell) เมื่อฟอลลิเคิลอยู่ในระยะที่เจริญเต็มที่ในช่วงก่อนตกไข่ อีส์ตราดิออลจะถูกสร้างเพิ่มมากขึ้นอย่างรวดเร็วและจะเปลี่ยนหน้าที่จากการเป็นตัวลการหลัง เป็นตัวกระตุ้นให้มีการหลั่ง ลูทีนไนซิงฮอร์โมน และฟอลลิเคิลสติมูลิติงฮอร์โมนเพิ่มขึ้น (Knobil, 1974 ; Nakai และคณะ, 1978) ในสตรีและลิงรีซัส เมื่อมีอีส์ตราดิออลประมาณ 150-200 พิโคกรัมต่อ มิลลิลิตร นาน 42 ชั่วโมง จะทำให้ระดับลูทีนไนซิงฮอร์โมนเพิ่มขึ้นสูงสุด (Yen และ Tsai, 1971 ; Karsch และคณะ, 1973) ทำนองเดียวกันในลิงทางยาว เมื่อมีอีส์ตราดิออลสูง มากกว่า 200 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร นาน 1-2 วัน จะทำให้ระดับลูทีนไนซิงฮอร์โมน เพิ่มขึ้น สูงสุด (Varavudhi และคณะ, 1982) ภายหลังจากที่ระดับของลูทีนไนซิงฮอร์โมนเพิ่มขึ้น สูงสุดแล้ว จะมีการตกไข่เกิดขึ้น ซึ่งขบวนการตกไข่นี้เป็นผลจากลูทีนไนซิงฮอร์โมนโดยตรง ทำให้ฟอลลิเคิลแตกออก และมีไข่ตกออกมา (Schwartz และคณะ, 1975) ขณะเดียวกัน ลูทีนไนซิงฮอร์โมนก็จะไปทำให้ฟอลลิเคิลมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและขยายขนาดใหญ่ขึ้น ซึ่ง เรียกขบวนการนี้ว่า ลูทีนไนเซชัน (lutinization) ภายหลังตกไข่ ฟอลลิเคิลที่เคยเป็น แหล่งสังเคราะห์อีส์ตราดิออลก็จะเปลี่ยนไปเป็นคอร์พัสลูเตียม ทำหน้าที่สังเคราะห์โปรเจส- เทอโรนซึ่งเป็นฮอร์โมนที่สำคัญในการเตรียมสภาพภายในมดลูกให้เหมาะสมสำหรับการฝังตัว ของตัวอ่อน (Short, 1961) ในลิงทางยาว และลิงรีซัส คอร์พัสลูเตียมจะมีอายุจำกัด ประมาณ 12-15 วัน (diZerega และ Hodgen, 1981 ; Varavudhi และคณะ, 1982) ถ้าไข่ไม่ได้รับการผสม คอร์พัสลูเตียมก็จะสลาย ลิงทางยาวจะไม่มีอีส์ตราดิออลเพิ่มขึ้นอย่าง ชัดเจนในช่วงหลังการตกไข่ (Varavudhi และคณะ, 1982) แต่ที่พบว่าอีส์ตราดิออลที่สร้าง ขึ้นจะทำให้คอร์พัสลูเตียมสลายได้ (Karsch และคณะ, 1973 ; Butler, 1975) เมื่อ คอร์พัสลูเตียมสลายก็จะมีประจำเดือนถูกขับออกมา และมีฟอลลิเคิลใหม่เริ่มเจริญขึ้น

ภาวะเจริญพันธุ์ต่ำเป็นภาวะที่ระบบสืบพันธุ์มีความผิดปกติ ทำให้ไม่สามารถตั้งครรภ์ ได้ ลักษณะที่บอกถึงภาวะเจริญพันธุ์ในสัตว์กลุ่มไพรเมตส์จะเหมือนกัน โดยมักจะพบว่าความผิดปกติของรอบประจำเดือน ได้แก่ การมีรอบประจำเดือนสม่ำเสมอ และจะมีช่วงเวลา

นานกว่าปกติ การที่ประจำเดือนขาดหายไปเป็นเวลานานโดยไม่ได้ตั้งครรภ์ (Hartman, 1932 ; Hammond และคณะ, 1983) หรืออาจพบว่ามีรอบประจำเดือนเป็นปกติ แต่ก็ไม่สามารถตั้งครรภ์ได้ เนื่องจากไม่มีการตกไข่เกิดขึ้น หรือมีการตกไข่อย่างไม่สมบูรณ์ (Reisen และคณะ, 1971 ; Israel และคณะ, 1972 ; Hammond และคณะ, 1983) สาเหตุส่วนใหญ่ของภาวะเจริญพันธุ์ต่ำเกิดจากความผิดปกติในการทำงานของรังไข่ (Cox, 1975)

ลิงรีซ์มีฤดูสำหรับการผสมพันธุ์ โดยจะมีภาวะเจริญพันธุ์เป็นปกติในช่วงฤดูหนาว แต่จะมีภาวะเจริญพันธุ์ต่ำในฤดูร้อน (Hartman, 1932) ซึ่งต่างจากลิงทางยาวที่สามารถผสมพันธุ์ได้ในทุกฤดู (Tangpraprutigul และ Varavudhi, 1982) นอกจากนั้นลิงรีซ์สเมื่อเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ ในระยะแรกก็จะมีภาวะเจริญพันธุ์ต่ำ (Dierschke และคณะ, 1974 Clark และคณะ, 1976 ; Foster, 1977) รูปแบบของโปรเจสเทอโรนในระหว่างรอบประจำเดือนของลิงรีซ์ที่มีภาวะเจริญพันธุ์ต่ำ มักจะพบว่ามีระดับโปรเจสเทอโรนในระยะลูเทียล (luteal phase) ต่ำ หรือคอร์ทีซอลเต็มมีอายุสั้น (Foster, 1977 ; Dailey และ Neil, 1981)

ในสตรีแม้ว่าจะสามารถผสมพันธุ์ได้ทุกฤดู แต่ก็จะมีภาวะเจริญพันธุ์ต่ำได้เช่นกัน และมีลักษณะความผิดปกติที่เหมือนในลิงรีซ์คือ ระดับโปรเจสเทอโรนในระหว่างรอบประจำเดือนต่ำ (Israel และคณะ, 1972 ; Sherman และ Korenman, 1974 ; Hammond และคณะ, 1983) หรือมีช่วงเวลาโปรเจสเทอโรนหลังออกมาน้อย (Strott และคณะ, 1970 ; Sherman และ Korenman, 1974 a)

การที่มีระดับโปรเจสเทอโรนต่ำในระยะลูเทียล หรือมีระยะลูเทียลสั้นนี้เป็นลักษณะความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์อย่างหนึ่ง ซึ่งเรียกว่า luteal phase defects ซึ่งเป็นภาวะที่เนื้อเยื่อผนังมดลูกไม่อยู่ในสภาพเหมาะสมสำหรับการฝังตัวของตัวอ่อน มีสาเหตุใหญ่เกิดจากการขาดโปรเจสเทอโรนในระยะลูเทียล (Moszkowski และคณะ, 1962 ; Tredway และคณะ, 1973 ; Rosenfeld, 1976 ; Wentz, 1980)

สาเหตุของการเกิด luteal phase defects อาจเกิดได้จากความผิดปกติของไฮโปธาลามัส ต่อมใต้สมอง และรังไข่ (Jones, 1976) โดยจะพบภาวะที่ไม่สมมูลกันใน

อัตราส่วนระหว่างฟอลลิเคิลสติมูเลตติงฮอร์โมน และลูทีนไนซิงฮอร์โมน (Dierschke และคณะ, 1974 ; Wilks และคณะ, 1976 ; Stouffer และ Hodgen, 1980 ; Cook และคณะ, 1983) ทำให้ฟอลลิเคิลไม่สามารถเจริญได้อย่างสมบูรณ์ ซึ่งแสดงให้เห็นได้โดยระดับฮีสตราดิออลจะต่ำ ในระยะฟอลลิคูลาร์ และระยะก่อนตกไข่ (Ross และคณะ, 1970 ; Sherman และ Korenman, 1974a; Sherman และ Kerenman, 1974b ; diZerega และ Hodgen, 1981) การที่มีฮีสตราดิออลต่ำในระหว่างการเจริญของฟอลลิเคิล จะทำให้เซลล์แกรนูโลซามีจำนวนน้อยกว่าปกติ หรือมีตัวรับลูทีนไนซิงฮอร์โมนบนเซลล์แกรนูโลซ่าน้อย เมื่อถูกลูทีนไนซิงไปเป็นคอร์พัสลูเทียม จึงสามารถสังเคราะห์โปรเจสเตอโรนออกมาได้น้อย (McNatty และ Sawers, 1975 ; Wilks และคณะ, 1976 ; McNatty, 1979) ซึ่งปริมาณหรือระยะเวลาในการหลั่งโปรเจสเตอโรนจะสามารถบอกได้ถูกต้องที่สุดว่ามีภาวะเจริญพันธุ์ต่ำเนื่องมาจาก luteal phase defects หรือไม่ (Cook และคณะ, 1983) นอกจากนี้ luteal phase defects อาจเกิดร่วมกับการมีระดับโปรแลคตินสูง (Corenblum และคณะ, 1976 ; Del Pozo และคณะ, 1979 Cholvanich, 1985) หรืออาจมีระดับโปรแลคตินเป็นปกติ (Cook และคณะ, 1983) ในลิงทางยาวที่พบว่ามีภาวะ luteal phase defects โดยมีระดับโปรแลคตินสูง จะมีภาวะกาแลคโตเรียร่วมด้วย (Cholvanich, 1985)

การที่ Luteal phase defects เกิดจากความผิดปกติในการเจริญของฟอลลิเคิล ทำให้ฟอลลิเคิลไม่สามารถเจริญได้อย่างสมบูรณ์เต็มที่ ดังนั้น luteal phase defects จึงมักเกิดร่วมกับการไม่มีไข่ตกในระหว่างรอบประจำเดือน หรือมีไข่ตกอย่างไม่สมบูรณ์ (Fu และ Cowchock, 1983 ; Schenken, 1984) โดยที่อาจมีรอบประจำเดือนปกติหรือไม่ปกติก็ได้ การเป็น Luteal phase defects ในระยะเวลานานต่อเนื่องกันอาจทำให้ประจำเดือนขาดหายไปเลย (Amenorrhea) (Jones, 1976 ; Hammond, 1984)

ในการรักษาภาวะเจริญพันธุ์ต่ำที่เกิดเนื่องจาก Luteal phase defects นิยมใช้คลอมีเฟน ซิเตรท (clomiphene citrate) ในการรักษา คลอมีเฟน ซิเตรท จะไปมีผลต่อไฮโปธาลามัส ต่อมใต้สมอง และรังไข่ ทำให้มีการเจริญของฟอลลิเคิล มีการตกไข่ และคอร์พัสลูเทียม สามารถทำงานได้อย่างสมบูรณ์

คลอมีเฟน ซิเตรท เป็นยาที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาสตรีที่มีปัญหาใน



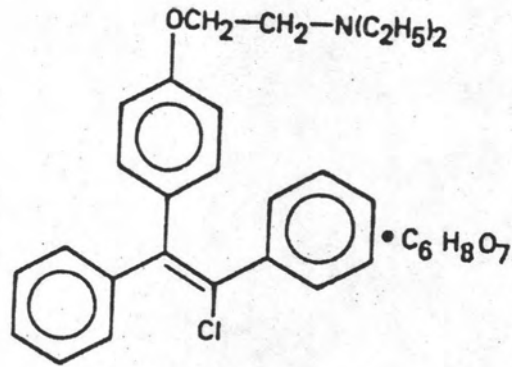
ระบบสืบพันธุ์ โดยถูกนำไปใช้ในการรักษาคนไข้ที่มีความผิดปกติของฮอร์โมนในรอบประจำเดือน (Jacobson, 1968 ; Ross และคณะ, 1970 ; Sherman และ Korenman, 1974a ; Wu, 1978 ; Downs และ Gibson 1983) สตรีเหล่านี้จะมีบุตรยากเนื่องจากไม่มีการตกไข่หรือมีการตกไข่อย่างไม่สมบูรณ์ การใช้คลอมีเฟน ซิเตรท สามารถเพิ่มอัตราการตกไข่และอัตราการตั้งครรภ์ได้สูงมาก (Kase และคณะ, 1967 ; Macgregor และคณะ, 1968 ; Garcia และคณะ, 1977 ; Hammond และคณะ, 1983) Hammond และคณะ (1983) ได้ทดลองใช้คลอมีเฟน ซิเตรท ในการรักษาสตรีที่ไม่มีการตกไข่ พบว่าสามารถทำให้ 86 % ของสตรีกลุ่มนั้นมีการตกไข่ และ 49 % ของสตรีที่มีการตกไข่นั้นสามารถตั้งครรภ์ได้เป็นปกติ

คลอมีเฟน ซิเตรท เป็นยาที่นิยมใช้กันมาก เนื่องจากสามารถเพิ่มการตกไข่ในอัตราที่สูงมาก ซึ่งจะทำให้สตรีที่มีปัญหาในการมีบุตรยาก มีโอกาสในการตั้งครรภ์ได้สูง และข้อดีอีกประการหนึ่งของคลอมีเฟน ซิเตรท ก็คือ มีผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นน้อย (Macgregor และคณะ, 1968 ; Garcia-Flores และ Vazquer-Mendez, 1984) นอกจากนี้ยังสามารถนำคลอมีเฟน ซิเตรทไปประยุกต์ใช้ในทางด้านการทำ *in vitro fertilization* ด้วย (Trousion, 1981)

คลอมีเฟน ซิเตรท เป็นสารสังเคราะห์ซึ่งเป็นอนุมูลของ triphenylethylene ประกอบด้วย 1 โมเลกุลของ organic base clomiphene กับ 1 โมเลกุลของ citric acid มีชื่อทางเคมีคือ 2-p-(2-chloro-1,2 diphenyl-vinyl) phenoxy triethylamine dihydrogen citrate มีสูตรโครงสร้างดังภาพที่ 1

คลอมีเฟน ซิเตรท สามารถละลายได้ในน้ำและถูกดูดซึมในทางเดินอาหารถูกกำจัดที่ตับและขับถ่ายออกทางอุจจาระ การฉีกคลอมีเฟน ซิเตรทให้เส้นทางเส้นเลือดดำ พบว่าคลอมีเฟน ซิเตรท ประมาณ 83-90 % จะถูกขับถ่ายออกภายใน 6.3 วัน (Merrel Company, 1972)

Palopoli และคณะ (1956) ได้สังเคราะห์สารที่เป็นอนุมูลของ triphenylethylene ขึ้นเป็นคลอมีเฟน ซิเตรท Greenblatt และคณะ (1961) เป็นคนแรกที่พบว่า การใช้คลอมีเฟน ซิเตรท สามารถทำให้เกิดการตกไข่ได้ในสตรีที่ไม่มีการตกไข่ จึงทำให้มี



2-[p-(2-chloro-1,2-diphenylvinyl) phenoxy] triethylamine dihydrogen citrate

ภาพที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างของคลอมีน ซีเตรท

การศึกษาถึงบทบาทของสารประกอบชนิดนี้กันอย่างกว้างขวาง ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันว่า กลอมิฟีน ซิเตรทสามารถมีฤทธิ์เป็นได้ทั้งอีสโตรเจน (estrogen) และแอนตี้อีสโตรเจน (antiestrogen) ในสัตว์หลายชนิดรวมทั้งในคนด้วย (Clark และ Markaverish, 1982) ซึ่งการที่จะทำหน้าที่อย่างใดนั้นขึ้นกับปริมาณและอวัยวะเป้าหมายที่กลอมิฟีน ซิเตรท ไปออกฤทธิ์

กลอมิฟีน ซิเตรท มีบทบาทในการทำหน้าที่แทนอีสโตรเจน โดยทำให้มีการเจริญของเซลล์บริเวณช่องคลอด (vaginal cornification) เพิ่มมากขึ้น และยังสามารถทำให้เกิด sexual skin ในลิงรีซัสที่ได้ทำการตัดรังไข่ออกแล้ว (Holtkamp, 1962 ; Markus, 1965) ในทางตรงกันข้าม กลอมิฟีน ซิเตรทก็จะมีบทบาทเป็นแอนตี้อีสโตรเจน โดยทำให้มีการเจริญของเซลล์บริเวณช่องคลอดลดลง (Pildes, 1965) มี cervical mucus ลดลง (Riley, 1964 ; Van Campenhout และคณะ, 1968 ; Hammond และคณะ, 1983 ; Maxson และคณะ, 1983) Westfahl และ Resko (1983) ได้ทดลองให้ลิงหางยาวกินกลอมิฟีน ซิเตรท 10 มิลลิกรัมต่อวัน ในระยะลูทีเยล พบว่า กลอมิฟีน ซิเตรท สามารถยืดอายุของคอร์พัสลูเทียมได้ แสดงว่ากลอมิฟีน ซิเตรทสามารถทำหน้าที่เป็นแอนตี้อีสโตรเจน

กลไกที่กลอมิฟีน ซิเตรท สามารถชักนำให้เกิดการตกไข่ ในปัจจุบันยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่ก็ได้มีสมมุติฐานอธิบายว่า กลอมิฟีน ซิเตรท อาจไปมีผลโดยตรงต่อไฮโปธาลามัส ต่อมใต้สมองและรังไข่ โดยทำหน้าที่ร่วมกันระหว่างอีสโตรเจนกับแอนตี้อีสโตรเจน (Adashi, 1984)

การใช้กลอมิฟีน ซิเตรทในสตรีในปริมาณตั้งแต่ 50-250 มิลลิกรัม ในระยะฟอลลิคูลาร์ จะทำให้มีการหลั่งลูทีนิงฮอร์โมนและฟอลลิเคิลสติมูเลตติงฮอร์โมนเพิ่มขึ้น (Jacobson และคณะ, 1968 ; Vendenberg และ Yen 1973 ; Wu, 1978) ซึ่งอาจเกิดจากกลอมิฟีน ซิเตรท ไปมีผลโดยตรงยังไฮโปธาลามัส โดยทำหน้าที่เป็นแอนตี้อีสโตรเจน แย่งจับกับตัวรับอีสโตรเจนที่อยู่บริเวณไฮโปธาลามัส ทำให้ไฮโปธาลามัสอยู่ในภาวะเหมือนกับมีอีสโตรเจนต่ำ จึงสังเคราะห์และหลั่งโกรนาโดโทรปินรีลีสติงฮอร์โมนออกมาเพิ่มขึ้น และจะไปกระตุ้นการหลั่งลูทีนิงฮอร์โมน และฟอลลิเคิลสติมูเลตติงฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองให้สังเคราะห์และหลั่งออกมาเพิ่มขึ้น (Kato และคณะ, 1968 ; Jacobson และคณะ, 1968 ;

Vaitukaitis และคณะ, 1971 ; Vandenberg และ Yen, 1973 ; Wu และ Prazak, 1974) จึงไปกระตุ้นให้ฟอลลิเคิลมีการเจริญอย่างสมบูรณ์และเกิดขบวนการตกไข่ตามมา

Docke (1969) ได้ทำการทดลองในหนูที่ไฮโปธาลามัสถูกทำลายแล้ว พบว่า กลอมิพื้น ชิเตรท สามารถทำให้เกิดการตกไข่ได้ เป็นผลเนื่องมาจากกลอมิพื้น ชิเตรทเพิ่ม การหลั่งลูทีนไนซิงซอร์โมน และฟอลลิเคิลสติมูเลติงซอร์โมนจากต่อมใต้สมอง (Miyake และ คณะ, 1983) นอกจากนี้ฮีสตราคิออลหรือกลอมิพื้น ชิเตรท เพียงตัวใดตัวหนึ่งก็สามารถเพิ่ม ประสิทธิภาพของต่อมใต้สมองในการตอบสนองต่อระดับโกนาโดโทรปินรีลีสซิงซอร์โมน (Adashi และคณะ, 1981) ดังนั้นกลอมิพื้น ชิเตรท จึงทำหน้าที่เหมือนฮีสโตรเจนที่ต่อมใต้สมอง นอกจากนี้ Hseuh (1978) ได้เสนอว่า กลอมิพื้น ชิเตรทมีผลทำให้ระดับของลูทีนไนซิง-ซอร์โมน และฟอลลิเคิลสติมูเลติงซอร์โมน เพิ่มขึ้นได้ เนื่องจากกลอมิพื้น ชิเตรทมีผลต่อ เซลล์โกนาโดโทรป (gonadotroph cell) ให้ไวต่อการตอบสนองต่อโกนาโดโทรปิน-รีลีสซิงซอร์โมน

นอกจากกลอมิพื้น ชิเตรทจะไม่มีผลที่ไฮโปธาลามัสและต่อมใต้สมองแล้ว ยังออกฤทธิ์ที่รังไข่โดยทำหน้าที่เช่นเดียวกับฮีสโตรเจน Smith (1966) ได้แสดงให้เห็นว่า กลอมิพื้น ชิเตรท จะเพิ่มการสังเคราะห์ฮีสโตรเจนจาก  $^{14}\text{C}$ -acetate ได้ และเพิ่ม อัตราการเปลี่ยนแปลงจาก  $^{14}\text{C}$ -androstenedione ไปเป็น  $^{14}\text{C}$ -estradiol และ  $^{14}\text{C}$ -estrone (Engels และคณะ, 1968) นอกจากนี้กลอมิพื้น ชิเตรท อาจทำงานร่วมกับฟอลลิเคิลสติมูเลติงซอร์โมนในการชักนำให้เกิดขบวนการอะโรมาไทเซชัน (aromatization) ในเซลล์แกรนูโลซา เช่นเดียวกับฮีสโตรเจน (Zhueng และคณะ, 1982 ; Adashi, 1982) จึงพบว่า การให้กลอมิพื้น ชิเตรทจะมีผลทำให้ฮีสตราคิออลเพิ่มขึ้น

ด้วยเหตุที่กลอมิพื้น ชิเตรท มีผลโดยตรงต่อระดับซอร์โมนจากไฮโปธาลามัสต่อมใต้สมอง และรังไข่ ดังนั้นจึงสามารถใช้การรักษาคนไข้ที่มีภาวะเจริญพันธุ์ต่ำเนื่องจากจากความผิดปกติของซอร์โมนที่ควบคุมระบบสืบพันธุ์ได้อย่างมีประสิทธิภาพสูง

สาเหตุของภาวะเจริญพันธุ์ต่ำในสัตว์เพศเมีย นอกจากจะเกิดจากความผิดปกติของระดับซอร์โมนที่ควบคุมระบบสืบพันธุ์แล้ว อาจเกิดจากองค์ประกอบอื่น เช่น ความผิดปกติของเพศผู้ การใช้เพศผู้ไม่เหมาะสม หรือช่วงเวลาที่ใช้ผสมไม่ตรงกับวันที่มีการตกไข่



แม้ว่าจะมีรายงานเกี่ยวกับภาวะเจริญพันธุ์ต่ำในลิงรีซัสและสตรีกันอย่างมาก แต่ในลิงทางยาวยังมีการศึกษาในเรื่องนี้น้อยมาก และในศูนย์วิจัยไพรเมตส์ คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ก็ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับภาวะเจริญพันธุ์ต่ำของลิงทางยาวโดยตรง แต่การที่พบว่ามีลิงกลุ่มหนึ่งที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ในศูนย์วิจัยไพรเมตส์นี้มีภาวะเจริญพันธุ์ต่ำ ดังนั้นจึงเป็นสิ่งที่น่าสนใจที่จะศึกษาถึงฮอร์โมนที่ควบคุมระบบสืบพันธุ์อันได้แก่ อีสตราดิออลและโปรเจสเตอโรนจากรังไข่ และลูทีนไนซิงฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง ว่ามีรูปแบบเป็นเช่นใด ในระหว่างรอบประจำเดือนของลิงทางยาวที่มีภาวะเจริญพันธุ์ต่ำ เพื่อจะได้หาแนวทางในการแก้ไขและปรับปรุงภาวะเจริญพันธุ์ต่ำในลิงทางยาว

#### วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษารูปแบบของอีสตราดิออล ลูทีนไนซิงฮอร์โมน และโปรเจสเตอโรนในซีรัมของลิงทางยาวเพศเมียที่มีภาวะเจริญพันธุ์ต่ำ โดยวิธีเรดิโออิมมิวโนแอสเสย์ และศึกษาเปรียบเทียบรูปแบบของฮอร์โมนเหล่านี้ในระหว่างฤดูฝนและฤดูแล้ง
2. เพื่อปรับปรุงประสิทธิภาพในการสืบพันธุ์ของลิงทางยาวที่มีภาวะเจริญพันธุ์ต่ำ ผสมติดยาก โดยศึกษาลิง 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่มีระดับฮอร์โมนเป็นปกติ ปรับปรุงประสิทธิภาพในการสืบพันธุ์โดยให้ผสมกับลิงเพศผู้ที่มีความสามารถในการสืบพันธุ์สูงในช่วงเวลาที่เหมาะสม และกลุ่มที่มีระดับฮอร์โมนผิดปกติ ปรับปรุงประสิทธิภาพในการสืบพันธุ์โดยการใช้คลอมีเฟน ซิเตรท
3. เพื่อศึกษารูปแบบของอีสตราดิออล ลูทีนไนซิงฮอร์โมน และโปรเจสเตอโรนในระหว่างรอบประจำเดือนของลิงทางยาวที่ทำการรักษาด้วยคลอมีเฟน ซิเตรท