



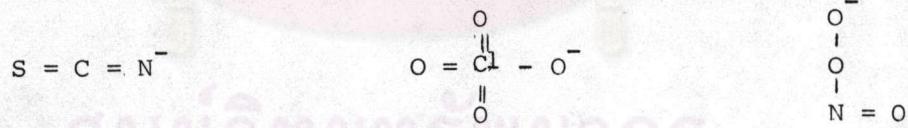
บทที่ 1

บทนำ

ไทรอกซิน (T_4) และไทรไอโอดีไทโรนีน (T_3) เป็นฮอร์โมนสำคัญที่สร้างจากเซลล์ฟอลลิคูลของต่อมไทรอยด์โดยทั้ง T_3 และ T_4 ที่หลังออกมามีส่วนร่วมในกระบวนการเผาผลาญและร่างกาย (Ingbar and Braverman, 1986) โดยไประดับ metabolic activity ของเซลล์แบบทุกชนิดของร่างกายยกเว้นเซลล์ของสมอง ม้าม ปอด เรตินา (William, 1981) ขาด T_3 T_4 จะทำให้ basal metabolic rate (BMR) ต่ำลงถึง 40 เปอร์เซนต์ของภาวะปกติและถ้าหากมี T_3 T_4 หลังออกมาก็จะเกินไปก็จะทำให้ BMR เพิ่มขึ้นถึง 60-100 เปอร์เซนต์จากภาวะปกติ การหลัง T_3 และ T_4 จากต่อมไทรอยด์ถูกควบคุมโดย thyroid stimulating hormone (TSH) จากต่อมใต้มוחส่วนหน้าและ thyroid releasing hormone (TRH) จากไฮโปทาลามัสควบคุมการสร้างและหลัง TSH อีกที ต่อมไทรอยด์ของคนสร้างและหลัง T_4 ออกมาระบماณ 90 เปอร์เซนต์และอีก 10 เปอร์เซนต์เป็น T_3 T_3 จะมี metabolic activity 多于 T_4 ประมาณ 4 เท่าแต่ระดับที่ตรวจพบในชีรุ่มของคนมีค่าต่ำกว่า T_4 (Guyton, 1986) T_3 นอกจากจะผลิตจากต่อมไทรอยด์ได้แล้วยังอาจสร้างได้จากกระบวนการ monodeiodination ของ T_4 ในเลือดและเนื้อเยื่ออื่น ๆ (Schimmele and Utiger, 1977) T_3 และ T_4 ที่หลังออกมามีส่วนร่วมในลักษณะและเส้นทางเดียวกันโดยจะจับอยู่กับไกลโพรตีนโดย T_4 จะจับ thyroxine binding globulin (TBG) ถึง 60 เปอร์เซนต์ จับกับ thyroxine binding prealbumin (TBPA) 30 เปอร์เซนต์และจับกับ albumin 10 เปอร์เซนต์ ส่วน T_3 จะไม่จับกับ TBPA และจะจับเฉพาะกับ TBG แต่ก็จับน้อยมากโดยจะจับเพียง 3 เปอร์เซนต์ของ T_4 ที่จับอยู่กับ TBG (Tepperman, 1979)

มีสารเคมีหลายชนิดที่ออกฤทธิ์ไปยับยั้งการสร้างและการหลังไทรอยด์ฮอร์โมน ทำให้ระดับของไทรอยด์ฮอร์โมนในเลือดลดต่ำลง เช่น พวกริโอนของไทรอยด์ เนต เปอร์กลอเรต และในเตรอท มีผลไปยับยั้งการขับถ่ายของไทรอยด์เข้าสู่เซลล์ของต่อมไทรอยด์

(iodide trapping) (Mc laren and Alexander, 1979, Tepperman, 1979, Roti et al., 1983, Cooper, 1984) สารพากไทโอยูเรีย ไทโอยูเรซิล โปรพิลไทโอยูเรซิล เมอร์แคบโทอมิค้าโซล เมทิมาโซล คาร์บีมาโซล และ เมอร์แคบโทอมิคากอลีน มีผลไปยังช่วงกระบวนการไอโอดีนเข็น และยังยัง coupling reaction ของ iodinated tyrosine ไม่ให้รวมกันเป็น T_3 และ T_4 โดยไปยับยั้งการทำงานของ เอนไซม์ไทรอยด์เปอร์ออกซิเดส (TPO) สารโปรพิลไทโอยูเรซิลพบว่า มีคุณสมบัติไปห้ามกระบวนการ monodeiodination ไม่ให้ T_4 เปลี่ยนไปเป็น T_3 ได้ด้วย (Taurog, 1976, Davidson et al., 1978, Cavalieri and Pitt-Rivers, 1981, Kampmann and Hansen, 1981, Engler et al., 1982, Laurberg et al., 1985) สารที่มีฤทธิ์ห้ามการสร้างไทรอยด์ออร์โนน เหล่านี้เรียกว่า กอยโตรเจน (goitrogen) ทั้งนี้เนื่องจากจะมีผลทำให้เกิดคอหอยพอก เพราะต่อมไม่สามารถตอบสนองต่อออร์โนน TSH ที่หลังออกมากกระตุ้นให้สร้าง T_3 และ T_4 เพื่อไปยับยั้งไม่ให้สร้าง TSH ออกมากกว่าปกติ แบบกลไกป้อนกลับได้อีกด้วย ให้ตัวต่อมมีลักษณะ hypertrophy และเกิดอาการคอหอยพอกพร้อมกับเกิดภาวะไฮโปไทรอยด์ (Mc laren and Alexander, 1979, Cooper, 1984) สูตรโครงสร้างของสารเคมีสำคัญบางชนิดที่มีสมบัติเป็นกอยโตรเจนได้แสดงไว้ในรูปที่ 1

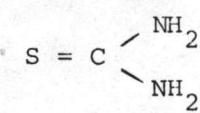


อ่อนของไทโอยาเนต

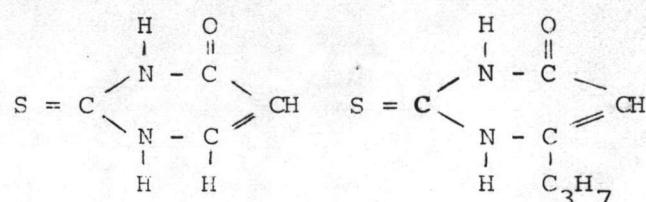
อ่อนของเบอร์คลอเรต

อ่อนของไนเตรฟ

ก. กลุ่มที่ห้าม iodide trapping

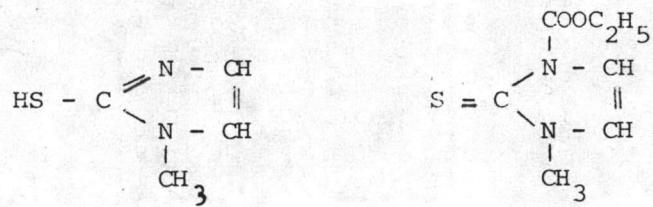


ไทโอยูเรีย



ไทโอยูเรซิล

โปรพิลไทโอยูเรซิล



เมทิมาโซล

คาร์บิมาโซล

ข. กลุ่มที่ห้า iodination และ coupling reaction

รูปที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างสารเคมีที่เป็นกอยด์ เจนที่ลำดับทางชนิด

ในทางคลินิกมีการนำสารคาร์บิมาโซล (CBZ) โปรพิลไทด์อยเรซิล (PTU) และเมทิมาโซล [1- เมทธิล-2- เมอร์แคบโธอมิคาโซล (MMI)] มาใช้เป็นยารักษาโรคกราฟ และคอหอยพอกเป็นพิษ (toxic nodular goiter) โดยที่การบิมาโซลนั้นจะไม่ออกฤทธิ์โดยตัวของมันเองแต่ เมื่อรับประทานเข้าไปจะเปลี่ยนไปเป็น เมทิมาโซโลย่างรวดเร็ว โดยพบว่า คาร์บิมาโซล 10 มิลลิกรัมมีฤทธิ์เทียบเท่า 6.1 มิลลิกรัมของ เมทิมาโซล (Abuid and Larsen, 1976, Melander et al., 1980, Jansson et al., 1983a, b) ทั้ง PTU และ MMI จะถูกถูกดึงโดยทางเดินอาหารได้ง่าย และจะถูกน้ำเข้าไปละลายในต่อมไฟรอยด์ทันทีหลังจากที่ให้ MMI จะแรงมากกว่า PTU ประมาณ 100 เท่า (Cooper et al., 1984a, Laurberg et al., 1985) ปกติจะใช้ PTU 300 มิลลิกรัม หรือใช้ MMI 30-60 มิลลิกรัมต่อวัน ในการรักษาคนไข้คอหอยพอกเป็นพิษ แต่ก็อาจใช้ PTU ถึง 600-1000 มิลลิกรัมหรือใช้ MMI .60-90 มิลลิกรัม ถ้าคนไข้อุ้ยในภาวะไข้เบอร์ไวรอยด์ที่อาการหนักมาก ในการรักษาคนไข้ภาวะไข้เบอร์ไวรอยด์ที่กำลังตั้งครรภ์นั้น นิยมใช้ PTU มากกว่า MMI เพราะ PTU ผ่านรกได้น้อยกว่า MMI นอกจ้านี้ MMI ยังสามารถผ่านไปยังน้ำนมได้ค่อนข้างดี (Greer et al., 1965, Marchant et al., 1977, Cooper, 1984, Cooper et al., 1984a, Mujtaba and Burrow, 1975, Shiroozu et al., 1986) MMI และ PTU หากใช้ในปริมาณมาก ๆ อาจก่อให้เกิดอาการข้างเคียงได้ เช่น เกิดมีฝืนขึ้น (Chevally et al.,

1954, Wiberg and Nuttall, 1972) เกิด agranulocytosis เพราะยาจะไปมีผลต่อระบบอินมูนไปลดการกระจายของลิมโฟไซต์ในต่อมไทรอยด์ (Cooper, 1984, Fincher et al., 1984) ครึ่งชีวิตของ MMI อยู่ในช่วง 3-5 ชั่วโมง ส่วน PTU มีครึ่งชีวิตประมาณ 1-2 ชั่วโมง (Kampmann and Hansen, 1981) MMI สามารถบล็อกอยู่ในซีรัมได้นานถึง 8 ชั่วโมง และพบว่าไม่มีความแตกต่างของครึ่งชีวิตในคนที่เป็นไข้เเปรี้ยวไทรอยด์ และคนปกติ (Cooper et al., 1984a, Jansson et al., 1985) MMI ในปริมาณ 60 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นปริมาณสูงสุดที่ใช้ในการลดอาการไข้เเปรี้ยวไทรอยด์ แต่มีหลักฐานบ่อยครั้งว่าการให้ MMI ในปริมาณนี้ติดต่อกัน เป็นเวลานานโดยไม่ลดปริมาณให้น้อยลงในระหว่างการรักษาจะทำให้เกิดภาวะไข้ป่าไทรอยด์ได้ และจากการศึกษาโดยในคนปกติกิน MMI ในปริมาณนี้ก็สามารถทำให้ระดับของไทรอยด์ออร์โ莫โนลลดต่ำลงได้เช่นกัน (Engler et al., 1972, Cooper, 1984) MMI จะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วในร่างกายคน (Pittman et al., 1971) เมื่อทำการศึกษาในทูนราทโดยให้ MMI หรือ PTU ในน้ำดื่ม 0.0001-0.05 เบอร์เซนต์ พบร่วมหาในซีรัมและต่อมไทรอยด์จะมีปริมาณ MMI เพิ่มขึ้นระดับ T_3 และ T_4 ในซีรัมลดลงแต่ระดับ TSH เพิ่มขึ้น และพบว่าต่อมไทรอยด์มีน้ำหนักเพิ่มขึ้น (Griessen and Lemarchand, 1973) เมื่อทดลองให้คนและทูนราทกิน MMI ในปริมาณ 3 มิลลิกรัมต่อวัน MMI จะออกฤทธิ์ในคนได้มากกว่าในทูนราท (Cooper et al., 1984a, b) และพบว่าการให้ MMI ทางเรคตัมในปริมาณ 60 มิลลิกรัมต่อวันในคนปกติจะให้ผลไม่แตกต่างกับให้ทางปาก (Nabil et al., 1982)

จากคุณสมบัติของยาที่ออกฤทธิ์ห้ามการสร้างไทรอยด์ออร์โมอน ได้มีผู้นำมาใช้ในการซักนำให้เกิดภาวะไข้ป่าไทรอยด์โดยไม่ต้องทำการผ่าตัด และประสบผลสำเร็จในการใช้ MMI PTU และไฮโอยูเรซิลในทูนราท ทูนเมาร์ ทูนตะ เก瓦และลิงวอก (Aranow et al., 1946, Jones et al., 1946, Mc Ginty and Wilson, 1949, Johnson and Meites, 1950, Brown and Rayner, 1963, Grossie et al., 1965, Baski, 1973) ซึ่งผลจากการศึกษาพบว่าลิงวอกจะมีความไวต่อยา เท่ากันน้อยกว่าในคนประมาณ $\frac{1}{5}$ - $\frac{1}{10}$ เท่า (Mc Ginty and Wilson, 1949) นอกจากนี้ยังพบว่า ยาอะมิโนกลูเทธิไมด์ (amino-glutethimide) ซึ่งใช้รักษาโรคลมบ้าหมูก็สามารถซักนำให้เกิดภาวะไข้ป่าไทรอยด์ในคนได้โดยออกฤทธิ์คล้ายกับ PTU (Rallison et al., 1967)

ข้อมูลจากการศึกษาในอดีตที่ผ่านมาได้พบว่า ระดับของไตรอยด์ออร์โมนที่หลังออกมามีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการทำงานของต่อมไร้ท่ออื่น ๆ การทำงานของต่อมใต้สมองจะถูกเปลี่ยนแปลงโดยระดับของไตรอยด์ออร์โมน ในกรณีที่ขาดไตรอยด์ออร์โมนในเด็กจะทำให้มีเจริญเติบโตและไม่มีการเจริญของระบบลีบพันธุ์ เมื่อถึงวัยอันควร ในคนไข้ที่เป็นไฮโปไทรอยด์ต่อมใต้สมองส่วนหน้าจะหลัง ACTH ลดลงทำให้ต่อมอะดรีนัลผลิตคอร์ติซอลได้น้อย (De Groot et al., 1979, Ingbar and Barverman, 1986, Kohler, 1986, William, 1981) การทำงานของระบบลีบพันธุ์จะเป็นปกติได้จะต้องมีไตรอยด์ออร์โมนที่หลังออกมานะแต่เมะ คนไข้ที่อยู่ในภาวะไฮเปอร์ไทรอยด์ จะมีผลทำให้ระดับของกลอนulinที่จับตัวกับเทลโทล เดอโรนและอีสตราไดออล (TeBG) มีระดับเพิ่มสูงขึ้นแต่ไม่มีผลต่อระดับของกลอนulinที่จับตัวกับคอร์ติคอล เดอรอยด์ (CBG) นอกจากนี้ระดับของเทลโทล เดอโรน ไดไฮโดรเทลโทล เดอโรน อีสตราไดออล LH และ FSH จะเพิ่มขึ้นด้วย (Ruder et al., 1971a, b, Chopra et al., 1972b, Ridgway et al., 1975, Gordon and Southren, 1977) ในกระต่ายปกติหากได้รับ D-T₄ หรือ L-T₄ จะมีผลทำให้กลอนulinที่จับตัวกับออร์โมนเพศ (SHBG) เพิ่มขึ้น เช่นเดียวกับคนไข้ที่เป็นไฮเปอร์ไทรอยด์ ซึ่งตรงข้ามกับคนไข้ไฮโปไทรอยด์ที่พบว่าระดับของ SHBG จะลดลง (De Groot et al., 1979, Yosha et al., 1984) จากการศึกษาโดยใช้ T₄ ใน Human-hepatoma-derived-cell line ในทดลองพบว่ามีผลทำให้การหลัง TeBG เพิ่มขึ้นแต่ระดับ CBG ไม่เปลี่ยนแปลง เช่นเดียวกัน (Rosner et al., 1984) แม้แต่ในค้างคาว (Myotis lucifugus lucifugus) ก็พบว่า T₄ มีบทบาทต่อการควบคุมโปรตีนที่จับตัวกับออร์โมนเพศ เช่นกัน (Kwiecinski et al., 1986) มีรายงานว่าในผู้ชายถ้าขาดไตรอยด์ออร์โมนจะทำให้สูญเสียสมรรถภาพทางเพศ หรือถ้ามีมากเกินไปจะทำให้เกิดการตายด้าน (Guyton, 1986) มีผู้แนะนำว่าอาการไฮเปอร์ไทรอยด์อาจเป็นสาเหตุให้เป็นหมันได้แต่ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่นอน ส่วนในคนไข้ไฮโปไทรอยด์พบว่ามีจำนวนของอัณฑะยังเป็นปกติแต่จะเกิดผิดปกติที่กระบวนการสร้างสเปอร์ม (De la Balze et al., 1962) จากการศึกษาในแกะและหมูแรบที่ตัดต่อมไตรอยด์หรือซักนำให้เกิดภาวะไฮโปไทรอยด์พบว่าขนาดของอัณฑะและกระบวนการสร้างสเปอร์มยังเป็นปกติแต่มีผลต่อ sperm maturation ระดับของเทลโทล เดอโรน SHBG LH และ FSH จะลดลงกว่าปกติแต่จะกลับคืนสู่ระดับ

ปกติ เมื่อให้ T_4 (Jones et al., 1946, Larochelle and Freeman, 1974, Bruni et al., 1975, Chandrasekhar et al., 1985, 1986) แต่ก็มีบางรายงานที่พบว่า ภาวะไฮโปไทรอยด์ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับของ เทลโทส เตอโรน LH และ FSH ในผู้รีม (Karkun and Mukherjee, 1967, Baski, 1973, Kalland et al., 1978)

ในผู้หญิงมีรายงาน-many เกี่ยวกับผลของการขาดหรือมีไทรอยด์ฮอร์โมนมาก เกินไป โดยมักพบว่าจะไปทำให้รอบประจำเดือนผิดปกติ ผู้หญิงที่อยู่ในภาวะไฮเปอร์ไทรอยด์มักไม่มีระดู (amenorrhea) หรือมีระดูห่างเกินไป (oligomenorrhea) ซึ่งจะมีเลือดไหลออกมาก น้อยกว่าปกติ (Goldsmith et al., 1952, Roger, 1958, Chan and Ton, 1986) ส่วนในคนไข้ไฮโปไทรอยด์นักจากจะพบอาการไม่มีระดู ยังพบอาการมีระดูที่เกินไป (polymenorrhea) พร้อมกับมีเลือดไหลออกมาก (menorrhagia) ด้วยและบางครั้ง ยังพบว่าคนไข้ที่อยู่ในภาวะไฮโปไทรอยด์มีอาการน้ำนมไหล (galactorrhea) ร่วมด้วย (Goldsmith et al., 1952, Jackson, 1956, Roger, 1958, Van Wyk and Grumbach, 1960, Melnyk and Gree, 1965, Ross and Nusynowitz, 1968, Bayliss and Hoff, 1969, Kinch et al., 1969, Boroditsky and Faiman, 1973, Distiller et al., 1975, Onishi et al., 1977) ซึ่งเมื่อทำการตรวจรักษา ปริมาณฮอร์โมนโปรดแลคตินพบว่ามีระดับสูงกว่าปกติมาก (Edwards et al., 1971, Honbo et al., 1978, Christopoulos, 1986) อาการ เช่นนี้สามารถตรวจพบได้ในสิ่งที่หายใจ ทั้งในสภาวะปกติ (Tangpraputgul et al., 1987) และภาวะที่ซักนำให้ เกิดภาวะไฮโปไทรอยด์ (Suwanprasert et al., 1988, Varavudhi et al., 1988)

ความสัมพันธ์ระหว่างต่อมไทรอยด์ ต่อมใต้สมองและรังไข่นั้นขึ้นชั้นมาก ในคนมีรายงานว่าบางครั้งอาจไม่มีการตกไข่ทั้งในคนไข้ไฮเปอร์ไทรอยด์และไฮปอไทรอยด์ (Goldsmith et al., 1952) ในสิ่งที่ซักนำให้เกิดภาวะไฮโปไทรอยด์โดยตัดต่อมไทรอยด์หรือให้ไฮโอยูเรซิลิกพบว่าทำให้รอบประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ บางครั้งอาจไม่พบมีระดูเลย (Engle, 1944, Aranow et al., 1946) จากการศึกษาในกระด่ายที่ตัดต่อมไฮรอยด์พบว่าไม่มีการตกไข่หลังจากผอม (Chu and You, 1945) ในหมูราบที่ซักนำให้ เกิดภาวะไฮปอไทรอยด์โดยตัดต่อมไฮรอยด์หรือให้กินกอยโตร เจนพบว่า น้ำหนักของรังไข่ลดลง (Florsheim et al., 1967, Saiduddin, 1972, Jones and Tracy, 1974) มีการตกไข่แต่

จำนวนไข่น้อยลง ถ้ามีการตั้งครรภ์เกิด resorption ของ embryo (Barker, 1949, Contopoulos et al., 1958, Hagino, 1971) แต่ก็มีรายงานในระยะแรก ๆ ว่า ภาวะไฮโปไทรอยด์ไม่มีผลต่อการทำงานของรังไข่ในกระด่าย ทูนาร์ และหนูตะเภา (Williams et al., 1941, Jones et al., 1946, Krohn and White, 1950, Brown and Rayner, 1951, Krohn, 1951)

ในคนที่ตั้งครรภ์เมื่อวัดระดับของไตรอยด์ออร์โนนพบว่า T_4 เพิ่มขึ้นในช่วง 16 สัปดาห์แรก จากนั้นจะคงที่ สำหรับ T_3 จะเพิ่มอย่างช้า ๆ ตั้งแต่เริ่มตั้งครรภ์จนถึงสัปดาห์ที่ 14 และจะไม่มีการเปลี่ยนแปลงอีก TSH จะเพิ่มขึ้นตลอดจนถึง 4 สัปดาห์สุดท้ายหลังคลอด TBPA มีระดับคงที่ตลอดแต่ TBG เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ จนถึงสัปดาห์ที่ 24 แล้วคงที่ตลอด (Kanman et al., 1973, Prout, 1975, Boss and Kingstone, 1979, Skjoldebrand et al., 1982, Franklyn et al., 1983, Hopton et al., 1983) การที่ TBG เพิ่มขึ้นในคนที่ตั้งครรภ์ เพราะอีสโตรเจนเป็นตัวกระตุ้นให้ระดับของ TBG เพิ่มขึ้น จากการศึกษาในลิงวอกหั้ง in vivo และ in vitro พบว่าอีสโตรเจนไปกระตุ้นให้ตับสร้าง TBG เพิ่มขึ้นเป็นผลให้ T_3 และ T_4 เพิ่มขึ้นด้วย (Glinoer et al., 1977a, b, Sawhney et al., 1978) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน ซึ่งมีระดับไตรอยด์ออร์โนนลดลง เมื่อให้อีสโตรเจนพบว่า T_3 T_4 และ TBG ในชีรัม เพิ่มขึ้น เช่นกัน (Abdalla et al., 1984) ในคนที่กินยาคุมกำเนิดชนิดที่มีอีสโตรเจนก็พบว่าทำให้ระดับของ T_3 T_4 และ TBG เพิ่มขึ้น (Standeven, 1969, Weeke and Hansen, 1975, Walden et al., 1986) ส่วนโปรเจสเตโرونไม่มีผลต่อระดับของไตรอยด์ ออร์โนนและ TBG (Winikoff, 1968, Chen and Ladenson, 1985, Walden et al., 1986) หลักฐานเหล่านี้บ่งชี้ว่าอีร์โนนจากต่อมไฟรอยด์จะต้องมีความสำคัญอย่างยิ่ง ต่อภาวะเจริญพันธุ์ซึ่งในทางคลินิกมีรายงานจำนวนมากที่พบว่าคนไข้ไข่เปอร์ไทรอยด์ และไฮโปไทรอยด์ไม่สามารถตั้งครรภ์ได้หรือหากตั้งครรภ์มักจะแท้งไปก่อนครบกำหนด (Hawre and Francis, 1962, Prout, 1975, DeGroot et al., 1979, William, 1981, Ingbar and Braverman, 1986)

จุดมุ่งหมายสำคัญในการศึกษานี้ เพื่อต้องการทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับอีร์โนนสำคัญจากต่อมไฟรอยด์ (T_4) และอีร์โนนจากรังไข่และเมตาบอไลต์สำคัญ

ในลิงทางยาวเพศเมียที่ถูกชักนำให้อยู่ในภาวะไฮโปไทรอยด์ พร้อม ๆ กับการติดตามอุบัติการเปลี่ยนแปลงของ parameters อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง เช่น การเปลี่ยนแปลงของการรับประจามเตือน การเกิด bleeding และ galactorrhea ตลอดจนความสามารถในการผลมพันธุ์และตั้งครรภ์ ในการชักนำให้ลิงทางยาวอยู่ในภาวะไฮโปไทรอยด์นั้น ทำโดยให้กินยาเมทิมาโซล ซึ่งเมื่อเทียบน้ำหนักตัวของคนและลิงทางยาวแล้ว พบร่วบประมาณที่ควรใช้ควรเท่ากัน 2×5 มิลลิกรัมต่อวัน การที่เลือกใช้ MMI เพราะมีประสิทธิภาพเหนือกว่าในปริมาณที่เท่าเทียมกัน เมื่อเทียบกับยาชนิดอื่น สามารถปรากฏอยู่ในรูปได้นานถึง 8 ชั่วโมง และพบว่าไม่มีความแตกต่างของครรภ์ชีวิตในคนไข้ไฮเปอร์ไทรอยด์และคนปกติ (Kampman and Hansen, 1981, Cooper et al., 1984a, Jansson et al., 1985)

ลิงทางยาวเป็นลิงที่พบมากในภาคใต้ ภาคกลาง ภาคตะวันออก เชียงใหม่ และภาคเหนือ ตอนล่างของประเทศไทย เป็นลิงที่มีขนาดเล็กกว่าลิงวอก ตัวผู้มีน้ำหนัก $6-10$ กิโลกรัม ตัวเมีย มีน้ำหนัก $3-6$ กิโลกรัม มีความยาวรอบประจามเตือนเฉลี่ยประมาณ 29 ± 3 วัน (Stabenfeldt and Hendrickx, 1973, Dukelow and Bruggemann, 1979, Varavudhi et al., 1982) โดยระยะของรอบประจามเตือนและรูปแบบของการหลั่งออร์โรมน เพศในระหว่างรอบประจามเตือนคล้ายกับที่พบในสตรี เอฟส์และลิงโลกเก่าชนิดอื่น ๆ (Varavudhi and Yodyingyuad, 1980) แต่ไม่ปรากฏมีการเพิ่มระดับสูงของอีสตราไดออลในช่วงกลางของระยะดูเดียลดังที่พบในสตรีและในลิงชิมแปนซี มีระยะเวลาไข่อยู่ระหว่างวันที่ 12-16 ของรอบประจามเตือน (Varavudhi et al., 1982) ระยะฟอลลิคูลาร์ยาวประมาณ 14.1 ± 1.1 วัน และระยะดูเดียล 15.6 ± 1.8 วัน (Dukelow et al., 1979) สามารถผลมพันธุ์และให้ลูกได้ตลอดปี (Tangpraprutgul and Varavudhi, 1982) จากเหตุผลดังกล่าวลิงทางยาว จึงเป็นสัตว์ทดลองที่เหมาะสมที่จะเป็นโน้มเกลในศึกษาทางสรีรวิทยาของการลีบพันธุ์ และยังพบว่าระดับของไฮรอยด์ออร์โรมนในลิงทางยาวใกล้เคียงกับที่ตรวจพบในมนุษย์ (Peiffer et al., 1981, Smallridge et al., 1981) ดังนั้น จึงเหมาะสมที่จะนำลิงทางยาวมาใช้เป็นโน้มเกลในการทดลองศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างออร์โรมนที่หลั่งมาจากต่อมไฮรอยด์ ออร์โรมนที่หลั่งมาจากการรังไข่และการเจริญพันธุ์ในลิงทางยาวที่อยู่ในภาวะไฮโปไทรอยด์ โดยใช้ยาเมทิมาโซลเพื่อเป็นเครื่องมือในการสร้างภาวะไฮโปไทรอยด์ตั้งกล่าว ในการศึกษาครั้งนี้ จะทำการตรวจวัดระดับของออร์โรมน T_4 อีสตราไดออล (E_2) และโปรเจสเทอโรน (P)

ในชีรุ่ม ตรวจวัดระดับอีล็อกต์-3-กลูโคโรไนด์ (E_1-3-G) และเพรคเนนไดօอล-3α-กลูโคโรไนด์ ($Pd-3\alpha-G$) ในปัสสาวะ ข้อมูลที่ได้นี้จะช่วยให้เข้าใจถึงปัจจัยพื้นฐานที่เกิดขึ้นในทางคลินิกที่ยังไม่มีข้อมูลพร้อม ๆ กันในทั้งสองระบบที่สำคัญ โดยเน้นศึกษาถึงบทบาทของภาระการขาดไตรออกซินในช่วงต่าง ๆ ของรอบประจำเดือนในลิงทางยาวที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ ว่าจะมีผลกระทบต่อรอบประจำเดือน การสร้างฮอร์โมนจากรังไข่และเมตาบอลิตของฮอร์โมนเหล่านี้ รวมทั้งความสามารถในการให้กำเนิดทารกซึ่งเป็นที่หวังว่ากลไกการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้จะเป็นโน้มเบลที่ช่วยให้เข้าใจถึงบทบาทของไตรอยด์ฮอร์โมนในการควบคุมภาระการเจริญพันธุ์ในมนุษย์ได้ดียิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์ของการศึกษาเพื่อให้ได้ข้อมูลตั้งกล่าวมาแล้ว การศึกษาครั้งนี้มีดังนี้

1. ตรวจหาข้อมูลพื้นฐานของระดับฮอร์โมนไตรออกซินในเลือดของลิงทางยาวเพศ เมีย ปกติในช่วงต่าง ๆ ของรอบประจำเดือน
2. สร้างภาระการเกิดไข่ไปไตรอยด์ด้วยยา เมทิมาโซล
3. ติดตามศึกษาการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนไตรออกซิน อีสตราไคօอล โปรเจสเตอโรน และเมตาบอลิตที่สำคัญของอีล็อกต์เรนเจนและโปรเจสเตอโรนในปัสสาวะในระหว่างรอบประจำเดือนทั้งก่อนการให้ยา และระหว่างการให้ยา
4. ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างฮอร์โมนไตรออกซินและฮอร์โมนจากรังไข่ในลิงทางยาวที่อยู่ในภาวะไข่ไตรอยด์ และความสัมพันธ์ที่มีต่อรอบประจำเดือน ตลอดจนความสามารถในการผลิตพันธุ์ของลิงทางยาวที่อยู่ในภาวะไข่ไตรอยด์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย