

ผล

1. การเปลี่ยนแปลงของอัตรา

ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่ออัตรา หลังจากฉีด CPA, CPC10, CPC11, CPC12 และ CPOH ขนาด 0.45 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม วันเว้นวัน เข้าได้ผิวหนัง เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ฉีดน้ำเกลือปลอดเชื้อความเข้มข้น 0.85 เปอร์เซ็นต์ และกลุ่มที่ฉีดน้ำมันงาขนาด 0.5 มิลลิกรัมต่อตัว ได้ผลดังต่อไปนี้

1.1 การศึกษาระดับมหากายวิภาค (Gross study)

อัตราของหนูจากทั้ง 6 กลุ่มทดลอง ไม่พบการเปลี่ยนแปลง เมื่อเปรียบเทียบกับอัตราของหนูกลุ่มควบคุม

1.2 การศึกษาระดับจุลกายวิภาค (Histological study)

กลุ่มที่ 1 กลุ่มควบคุมฉีดน้ำเกลือปลอดเชื้อความเข้มข้น 0.85 เปอร์เซ็นต์

ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของท่อสร้างอสุจิเมื่อสิ้นสุดการทดลอง ยังคงพบเซลล์สร้างอสุจิในระยะต่าง ๆ คือ สเปิร์มาโทโกเนีย สเปิร์มาโทไซตระยะที่หนึ่ง สเปิร์มาโทไซตระยะที่สอง สเปิร์มาทิด สเปิร์มาโทซัวหรือสเปิร์มหรือเซลล์อสุจิ เรียงตัวเป็นชั้น ๆ และเซลล์เซอร์โทลี แทรกอยู่ระหว่างเซลล์สร้างอสุจิ ฐานของเซลล์อยู่บนเบซัล ลามินา (basal lamina) พบเซลล์อสุจิบรรจุอยู่กลางท่อเป็นจำนวนมาก เซลล์เหล่านี้ยึดติดกันอย่างปกติ เนื่องจากมีส่วนของไซโทพลาซึมเชื่อมต่อกันระหว่างเซลล์ที่อยู่ใกล้กัน จึงจัดอยู่ในระดับ 0 (ภาพที่ 13, 21 และตารางที่ 1) นอกจากนี้ยังพบเซลล์เลย์ดิก ลักษณะเป็นเซลล์ขนาดใหญ่รูปร่างหลายเหลี่ยมอยู่รวมกันเป็นกลุ่ม นิวเคลียสมีขนาดใหญ่ รูปร่างกลม ไซโทพลาซึมติดสีชมพูอยู่ระหว่างท่อสร้างอสุจิ มีหลอดเลือดฝอยแทรกอยู่ด้วย ทำหน้าที่สังเคราะห์และหลั่งฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (ภาพที่ 14)

กลุ่มที่ 2 กลุ่มทดลองฉีดสารเข้าใต้ผิวหนัง

กลุ่มทดลองที่ 1 ฉีดน้ำมันงา

สเปิร์มาติดในท่อสร้างอสุจิบางเซลล์ตาย เซลล์อสุจิภายในท่อน้อยลง ความเสียหายของท่อสร้างอสุจิในหนูส่วนใหญ่อยู่ในระดับ 1 บางตัวอยู่ในระดับ 2 เซลล์เลย์ดีกที่อยู่ระหว่างท่อสร้างอสุจิสลาย คงพบแต่หลอดเลือดและเนื้อเยื่อประสานที่เรียงตัวกันอย่างหลวม ๆ (ภาพที่ 15, 21 และตารางที่ 1)

กลุ่มทดลองที่ 2 ฉีดไซโปรเทอโรนอะซีเตต (CPA)

ท่อสร้างอสุจิบางท่อยังพบเซลล์อสุจิแต่มีปริมาณน้อย เนื่องจากเซลล์สร้างอสุจิส่วนใหญ่ตาย เยื่อหุ้มเซลล์ของสเปิร์มาโทโกเนียสลาย ความเสียหายของท่อสร้างอสุจิจัดอยู่ในระดับ 3 (ภาพที่ 16, 17, 21 และตารางที่ 1) บางท่อยพบกลุ่มเซลล์สร้างอสุจิที่ตายหลุดเข้าไปอยู่กลางท่อ มีเซลล์ขนาดใหญ่ที่มีนิวเคลียส 4-8 อัน (giant cell) อยู่รวมกับกลุ่มเซลล์เหล่านี้ (ภาพที่ 18) เซลล์เลย์ดีกสลายและมีเลือดคั่งในหลอดเลือด (hyperemia)

กลุ่มทดลองที่ 3 ฉีดไซโปรเทอโรนเอสเทอร์ที่มีหมู่เอสเทอร์จำนวน 10 คาร์บอนอะตอม (CPC10)

การเปลี่ยนแปลงภายในท่อสร้างอสุจิคล้ายกันกับกลุ่มทดลองที่ฉีด CPA ความเสียหายของท่อสร้างอสุจิจัดอยู่ในระดับ 3 (ภาพที่ 21 และตารางที่ 1) เยื่อหุ้มเซลล์ของสเปิร์มาโทโกเนียสลาย สเปิร์มาโทไซต์ระยะที่หนึ่งตาย สเปิร์มาทิดมีจำนวนน้อยกว่ากลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ฉีดน้ำมันงา ระหว่างท่อสร้างอสุจียังคงพบเซลล์เลย์ดีกแต่ส่วนใหญ่สลาย

กลุ่มทดลองที่ 4 ฉีดไซโปรเทอโรนเอสเทอร์ที่มีหมู่เอสเทอร์จำนวน 11 คาร์บอนอะตอม (CPC11)

การเปลี่ยนแปลงของท่อสร้างอสุจิรุนแรงกว่ากลุ่มทดลองที่ฉีด CPA หนูส่วนใหญ่มีท่อสร้างอสุจิเสียหายอยู่ในระดับ 3 แต่มีบางตัวมีความรุนแรงอยู่ในระดับ 4 (ภาพที่ 19, 20, 21 และตารางที่ 1) ภายในท่อสร้างอสุจิบางท่อพบเซลล์สร้างอสุจิจำนวนน้อยมีเศษเซลล์เป็นก้อนขนาดเล็กจำนวนมากกระจายอยู่ เซลล์เลย์ดีกมีจำนวนน้อยลง หลายบริเวณไม่พบเซลล์เลย์ดีก

กลุ่มทดลองที่ 5 ฉีดไซโปรเทอโรนเอสเทอร์ที่มีหมู่เอสเทอร์จำนวน 12 คาร์บอนอะตอม (CPC12)

การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับท่อสร้างอสุจิน้อยกว่ากลุ่มที่ฉีด CPA และ CPC10 หนูบางตัวเซลล์สร้างอสุจิเสียหายน้อยอยู่ในระดับ 2 ส่วนบางตัวรุนแรงกว่าจัดอยู่ในระดับ 3 (ภาพที่ 21 และตารางที่ 1) เซลล์เลย์ดีกมีขนาดเล็กลง และพบได้น้อยลง

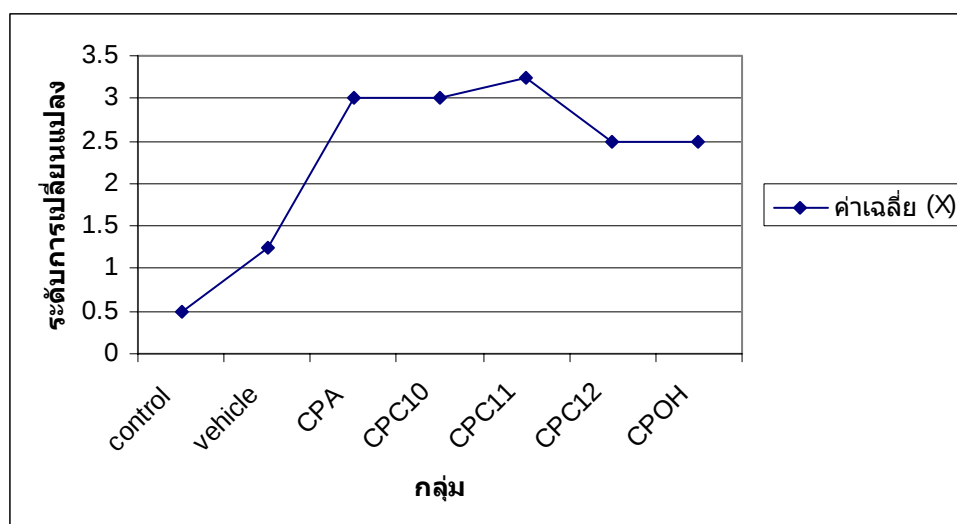
กลุ่มทดลองที่ 6 ฉีดไซโปรเทอโรน (CPOH)

การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นคล้ายกันกับหนูในกลุ่มทดลองที่ฉีด CPC12 พบทั้งหนูที่มีท่อสร้างอสุจิเสียหายระดับ 2 และ 3 (ภาพที่ 21 และตารางที่ 1) บางท่อเซลล์สร้างอสุจิจะยะต่าง ๆ เข้าไปอยู่กลางท่อ พบเศษเซลล์กระจายอยู่ทั่วไปภายในท่อ เซลล์อสุจิที่อยู่ในท่อมีจำนวนน้อยลง ส่วนหัวมีขนาดเล็กลงและมีส่วนหางสั้นมาก พบกลุ่มเซลล์เลย์ดีกมีจำนวนน้อยเหมือนกันกับที่พบในหนูกลุ่มทดลองที่ฉีด CPC12

จากการทดลองพบว่า น้ำมันงาที่ใช้เป็นตัวทำละลายสารทดสอบ มีผลทำให้เกิดการตายของเซลล์สร้างอสุจิด้วยเช่นกัน แต่พบในระดับรุนแรงน้อยที่สุด ส่วน CPC11 มีระดับความรุนแรงสูงสุด ดังตารางที่ 1 และภาพที่ 21

ตารางที่ 1 ระดับการเปลี่ยนแปลงของท่อสร้างอสุจิ

ตัวที่/กลุ่ม	control	vehicle	CPA	CPC10	CPC11	CPC12	CPOH
1	0	2	3	3	3	3	3
2	1	1	3	3	3	2	3
3	1	1	3	3	4	2	2
4	0	1	3	3	3	2	2
X±SE	0.50±0.17	1.25±0.25	3.00±0.00	3.00±0.00	3.25±0.12	2.50±0.29	2.50±0.29



ภาพที่ 21 แสดงระดับการเปลี่ยนแปลงของท่อสร้างอสุจิ

3. ความเป็นพิษต่อตับ

การเปลี่ยนแปลงของตับหนูกลุ่มทดลองหลังฉีด CPA, CPC10, CPC11, CPC12 และ CPOH ขนาด 0.45 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม วันเว้นวัน เข้าได้ผิวหนัง เปรียบเทียบกับ กลุ่มควบคุมที่ฉีดน้ำเกลือปลอดเชื้อความเข้มข้น 0.85 เปอร์เซ็นต์ และกลุ่มที่ฉีดน้ำมันงา ลักษณะ ภายนอก ขนาด และสีของตับ ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ส่วนลักษณะทางจุลกายวิภาคเป็น ดังต่อไปนี้

กลุ่มที่ 1 กลุ่มควบคุมฉีดน้ำเกลือปลอดเชื้อความเข้มข้น 0.85 เปอร์เซ็นต์

เซลล์ตับมีการจัดเรียงตัวในแนวนอนมี ออกจากหลอดเลือดเซนทรัลเวน นิวเคลียสของแต่ละ เซลล์มีลักษณะค่อนข้างกลมอยู่กลางเซลล์ ระหว่างแถวของเซลล์ตับมีไซนัสซอยด์แทรกอยู่ เซลล์ตับ หลายเซลล์มีสองนิวเคลียส บางเซลล์ตาย (ภาพที่ 23)

กลุ่มที่ 2 กลุ่มทดลองฉีดสารเข้าได้ผิวหนัง

กลุ่มทดลองที่ 1 ฉีดน้ำมันงา

เนื้อเยื่อตับของหนูทุกตัวในกลุ่มทดลองนี้ ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ยกเว้นพบการเกิด fatty degeneration ของเซลล์ตับ มี microvesicular body อยู่ภายในไซโทพลาซึม (ภาพที่ 24)

กลุ่มทดลองที่ 2 ฉีดไซโปรเทอโรนอะซิเตต (CPA)

หนูทุกตัวพบเซลล์ตับมีการเปลี่ยนแปลงอย่างเด่นชัด คือ เซลล์ตับเกือบทั้งหมดตาย เซลล์ ตับจำนวนน้อยบวม รวมทั้งนิวเคลียสบวม (ภาพที่ 25 และ 26)

กลุ่มทดลองที่ 3 จีดีไซโฟรเทอโรนเอสเทอร์ที่มีหมู่เอสเทอร์จำนวน 10 คาร์บอน อะตอม (CPC10)

เซลล์ตายเป็นส่วนใหญ่ เซลล์ที่มีสองนิวเคลียส และเซลล์ที่บวมพบได้น้อย มี
แถบไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) แทรกตัวเข้ามาในเนื้อเยื่อตับ พบโครงสร้างคล้ายท่อบุด้วยเซลล์ที่
มีนิวเคลียสรูปไข่ เรียงตั้งฉากกับหลอดเลือดเฮพาทิก เวน (hepatic vein) ภายในท่อบางท่อบรรจุ
สารเนื้อเดียวกันสีแดงเหมือนกันกับในหลอดเลือด (ภาพที่ 27)

กลุ่มทดลองที่ 4 จีดีไซโฟรเทอโรนเอสเทอร์ที่มีหมู่เอสเทอร์จำนวน 11 คาร์บอน อะตอม (CPC11)

เซลล์ตายเกือบทั้งหมดเหมือนกันกับกลุ่มจีดี CPA พบเซลล์จำนวนน้อยบวม
เช่นเดียวกัน และพบโครงสร้างคล้ายท่อที่บุด้วยเซลล์ที่มีนิวเคลียสรูปไข่เช่นเดียวกันที่พบในกลุ่ม
จีดี CPC10 แทรกในเนื้อเยื่อตับ (ภาพที่ 28)

กลุ่มทดลองที่ 5 จีดีไซโฟรเทอโรนเอสเทอร์ที่มีหมู่เอสเทอร์จำนวน 12 คาร์บอน อะตอม (CPC12)

ตับของหนูทุกตัวพบเซลล์ที่มีสองนิวเคลียส เซลล์ที่บวม และเซลล์ตายเป็นส่วนใหญ่
นอกจากนี้พบเศษเซลล์ในหลอดเลือดเซนทรัลเวน (ภาพที่ 29)

กลุ่มทดลองที่ 6 จีดีไซโฟรเทอโรน (CPOH)

การเปลี่ยนแปลงที่พบในเนื้อเยื่อตับของหนูในกลุ่มนี้ คล้ายกันกับกลุ่มจีดี CPA มีความ
รุนแรงของการตายของเซลล์ใกล้เคียงกัน คือ เซลล์ตายเกือบทั้งหมด มีนิวเคลียสขนาดใหญ่
ด้วย (ภาพที่ 30)

จากการทดลองพบว่า เซลล์ตายอย่างรุนแรงทั้งสิ้น แสดงถึงสารทดสอบทุกชนิดเป็น
พิษต่อตับ

4. ความเป็นพิษต่อไต

ผลการศึกษาเนื้อเยื่อไต หลังจากฉีด CPA, CPC10, CPC11, CPC12 และ CPOH ขนาด 0.45 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม วันเว้นวัน เข้าได้ผิวหนัง เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ฉีดน้ำเกลือปลอดเชื้อความเข้มข้น 0.85 เปอร์เซ็นต์ และกลุ่มที่ฉีดน้ำมันงา ลักษณะภายนอก ขนาด และสีของไต ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ส่วนลักษณะทางจุลกายวิภาค เป็นดังต่อไปนี้

กลุ่มที่ 1 กลุ่มควบคุมฉีดน้ำเกลือปลอดเชื้อความเข้มข้น 0.85 เปอร์เซ็นต์

โกลเมอรูลัสเป็นปกติ มีลักษณะเป็นก้อน เกิดจากขดหลอดเลือดฝอยบรรจุอยู่ใน Bowman's capsule ซึ่งบุด้วยผนัง 2 ชั้น ชั้นนอกคือ parietal layer และชั้นในคือ visceral layer แนบติดกับผนังหลอดเลือดฝอยของโกลเมอรูลัส เซลล์เยื่อบุท่อไตส่วนต้นเป็นรูปสี่เหลี่ยมลูกบาศก์ ที่มี brush border มีนิวเคลียสกลมอยู่กลางเซลล์ (ภาพที่ 31)

กลุ่มที่ 2 กลุ่มทดลองฉีดสารเข้าได้ผิวหนัง

กลุ่มทดลองที่ 1 ฉีดน้ำมันงา

เซลล์เยื่อบุผิว Bowman's capsule ชั้นในคือ visceral layer ตาย ทำให้โกลเมอรูลัสเสียรูปร่างไปจากเดิม เซลล์ในชั้น parietal layer ตาย เซลล์เยื่อบุผนังท่อไตส่วนต้นส่วนใหญ่สลาย เซลล์ตายเห็นเศษเซลล์อยู่ในช่องว่างของท่อ (ภาพที่ 32)

กลุ่มทดลองที่ 2 ฉีดไซโปรเทอโรนอะซิเตต (CPA)

เยื่อหุ้ม Bowman's capsule มีเซลล์เยื่อบุชั้น parietal layer และ visceral layer ตาย ท่อไตส่วนต้นส่วนใหญ่เหมือนกลุ่มควบคุม ส่วนน้อยมีเซลล์เยื่อบุตายบางเซลล์ พบกลุ่มไฟโบร بلاสที่เรียงตัวเป็นแนวแทรกระหว่างท่อไต แสดงถึงการซ่อมแซมเนื้อเยื่อบริเวณที่เกิดอันตราย (ภาพที่ 33 และ 34)

**กลุ่มทดลองที่ 3 จีดีไซโพรเทอโรนเอสเทอร์ที่มีหมู่เอสเทอร์จำนวน 10 คาร์บอน
อะตอม (CPC10)**

ความเสียหายที่เกิดกับโกลเมอรูลัสและท่อไตของหนูในกลุ่มนี้ ไม่แตกต่างจากกลุ่มทดลองที่ฉีดน้ำมันงา แต่พบเซลล์เยื่อบุท่อไตตายมากกว่ากลุ่มทดลองที่ฉีด CPA พบแถบของไฟโบร بلاสท์แทรกเข้ามาระหว่างท่อไตเหมือนกับที่พบในหนูกลุ่มทดลองที่ฉีด CPA

**กลุ่มทดลองที่ 4 จีดีไซโพรเทอโรนเอสเทอร์ที่มีหมู่เอสเทอร์จำนวน 11 คาร์บอน
อะตอม (CPC11)**

พบการเปลี่ยนแปลงอย่างรุนแรง โกลเมอรูลัสส่วนใหญ่สลาย บางอันเหลือเพียงเศษเซลล์กระจายอยู่ใน Bowman's space บางอันเหลือเพียงช่องว่างของ Bowman's space ท่อไตตายเป็นหย่อมขนาดใหญ่และรุนแรงกว่ากลุ่มทดลองที่ฉีด CPC10 (ภาพที่ 35)

**กลุ่มทดลองที่ 5 จีดีไซโพรเทอโรนเอสเทอร์ที่มีหมู่เอสเทอร์จำนวน 12 คาร์บอน
อะตอม (CPC12)**

การเปลี่ยนแปลงของโกลเมอรูลัสและท่อไตที่พบในกลุ่มทดลองนี้ ใกล้เคียงกับกลุ่มทดลองฉีด CPC10 แต่พบหย่อมเลือดออกแทรกระหว่างท่อไตสังเกตได้ชัดเจน

กลุ่มทดลองที่ 6 จีดีไซโพรเทอโรน (CPOH)

พบการเปลี่ยนแปลงของท่อไตน้อยที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มทดลองทุกกลุ่ม โกลเมอรูลัสมีลักษณะคล้ายกลุ่มควบคุม บางอันขยายจนเต็ม Bowman's space ท่อไตส่วนต้นส่วนใหญ่ยังคงเป็นปกติเหมือนกลุ่มควบคุม ยกเว้นมีเพียงบางท่อเท่านั้นที่มีเซลล์เยื่อบุสลาย (ภาพที่ 36)

จากผลการทดลองพบว่า สารทดสอบทุกชนิดเป็นพิษต่อเนื้อเยื่อไต หนูในกลุ่มทดลองที่ฉีด CPC11 เกิดความเสียหายกับเนื้อเยื่อไตมากที่สุด รองลงมาคือกลุ่มที่ฉีด CPC10, CPC12 และ CPA ส่วน CPOH เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อไตน้อยที่สุด

วิจารณ์

ผลของ CPOH, CPA และไซโพรเทอโรนเอสเทอร์ 3 ชนิด คือ CPC10, CPC11 และ CPC12 ต่อการเปลี่ยนแปลงของอัตรา เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ฉีดน้ำเกลือปลอดเชื้อความเข้มข้น 0.85 เปอร์เซ็นต์ และกลุ่มที่ฉีดน้ำมันงา พบว่า สารกลุ่มไซโพรเทอโรนมีผลต่อเซลล์สร้างอสุจิทำให้สเปิร์มาโทโกเนียสลาย สเปิร์มาโทไซต์ระยะที่หนึ่งและระยะที่สองตาย สเปิร์มาติดตาย เซลล์อสุจิที่อยู่ภายในท่อสร้างอสุจิน้อยลง และมีผลต่อเซลล์เลย์ดิกที่อยู่ระหว่างท่อสร้างอสุจิทำให้เซลล์เลย์ดิกสลาย โดยจัดระดับการเปลี่ยนแปลงที่พบในท่อสร้างอสุจิได้ดังนี้ กลุ่มทดลองฉีด CPC11 แสดงระดับรุนแรงที่สุด รองลงมาคือ CPA, CPC10, CPC12 และ CPOH ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับ Back *et al.*, (1977) ที่เปรียบเทียบการใช้ CPA และ CPOH ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวันเท่ากันในหนูขาวเพศผู้ ทำให้ถุงน้ำห่อเลี้ยงอสุจิฝ่อ น้ำหนักของอัณฑะและท่อพักเชื้ออสุจิลดลง รวมทั้งมีผลต่อการหลั่งและการดูดกลับของเซลล์เยื่อบุผนังท่อพักเชื้ออสุจิมากกว่า CPOH แต่ผลในการลดความสมบูรณ์พันธุ์ พบว่า CPA ลดความสมบูรณ์พันธุ์ได้ที 5 สัปดาห์หลังการทดลอง ซึ่งช้ากว่า CPOH ที่สามารถลดความสมบูรณ์พันธุ์ได้ที 2 สัปดาห์หลังการทดลอง จากการทดลองให้ CPA แก่ลูกปลา Japanese medaka พักใหม่เป็นเวลา 3 เดือน พบว่ามีผลต่อกระบวนการสร้างเซลล์สืบพันธุ์เพศผู้ (Kiparissis *et al.*, 2003) CPA ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน ในหนูขาวทำให้เกิดการเสื่อมและการตายของสเปิร์มาโทไซต์ระยะที่หนึ่งและระยะที่สอง เซลล์อสุจิลดจำนวนลง ท่อสร้างอสุจิฝ่อ เซลล์เลย์ดิกสลาย การสังเคราะห์และหลั่งฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนผิดปกติ มีผลทำให้กระบวนการสร้างเซลล์อสุจิหยุดชะงักเนื่องจากขาดฮอร์โมนที่สำคัญในการสร้างเซลล์อสุจิ (Connor *et al.*, 2002) เช่นเดียวกับรายงานการฉีด CPA ขนาด 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน เป็นเวลา 70 วันในลิง ทำให้เส้นผ่านศูนย์กลางของท่อสร้างอสุจิลดลง และกระบวนการสร้างอสุจิหยุดชะงัก (Kaur *et al.*, 2005) ซึ่ง CPA มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์โปรตีนเนสซึ่งพบในอัณฑะและท่อพักเชื้ออสุจิ โดยเพิ่มการทำงานของเอนไซม์แอซิดโปรตีนเนส แต่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์นิวทรัลโปรตีนเนส และอัลคาไลน์โปรตีนเนส ซึ่งเอนไซม์ทั้งสองชนิดนี้มีความสำคัญต่อการสร้างและการเจริญเติบโตของตัวอสุจิ (Nag *et al.*, 1976) CPA ยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันในผู้สูงอายุคุมกำเนิดที่มี CPA เป็นส่วนประกอบ (Scaramozza and Jick, 2001)

นอกจากนี้ยังมีสารอื่นที่มีคุณสมบัติเป็นสารต้านแอนโดรเจน มีผลต่อท่อสร้างอสุจิ เช่นเดียวกับกลุ่มไซโปรเทอโรน ได้แก่ เมล็ดมะละกาคาริกา (*Carica papaya*) ทดลองให้หนูขาว กินเมล็ดมะละกอขนาด 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน ติดต่อกันเป็นเวลา 8 สัปดาห์ มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระบบสืบพันธุ์ พบว่าเยื่อหุ้มเซลล์ของสเปิร์มาโทโกเนีย และ เซลล์ต้นกำเนิดถูกทำลาย รวมทั้งเซลล์เลย์ดิกลดจำนวนลง พบแควีโอลจำนวนมากภายในเซลล์ สร้างอสุจิ (Udol and Kehinde, 1999) การฉีดยาอะเซตามิโนเฟน (acetaminophen) ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน หรือไฮดรอกซียูเรีย (hydroxyurea) ขนาด 200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน ในหนูเม้าส์ หลังจากฉีดติดต่อกันเป็นเวลา 5 วัน พบว่าน้ำหนักของ อัณฑะลดลง เซลล์เยื่อหุ้มท่อสร้างอสุจิถูกทำลาย โดยพบสเปิร์มาโทไซด์เป็นส่วนใหญ่ พบ สเปิร์มาทิดมากขึ้นเนื่องจากกระบวนการเปลี่ยนแปลงสภาพของเซลล์อสุจีก่อนระยะเต็มวัยไป เป็นเซลล์อสุจิตัวเต็มวัยช้าลง (Winger *et al.*, 1995) รวมทั้งการใช้สารที่มีคุณสมบัติต่อต้านการผลิตเซลล์อสุจิ มีผลยับยั้งกระบวนการสร้างอสุจิ จำนวนเซลล์อสุจิและสเปิร์มาโทไซด์ลดลง การ เคลื่อนไหวของอสุจิที่ส่งมาตามท่อนำเชื้อลดลง และตายไประหว่างการขนส่ง (Kalla *et al.*, 1997) นอกจากนี้สารเคมีกำจัดศัตรูพืชในกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟต (organophosphate) มีผลต่อ ระบบสืบพันธุ์เพศผู้ โดยหนูขาวเพศผู้ได้รับเมทิลพาราไทออน (methylparathion) ขนาด 1, 2 และ 4 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน การสร้างอสุจิในระยะเซลล์อสุจิลดลง ทำให้จำนวน เซลล์อสุจิลดลง แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญยิ่ง ($P < 0.01$) แต่ไม่มีผลต่อน้ำหนัก อัณฑะ และท่อพักเชื้ออสุจิ (Lansdown, 1993; Pru – tipanlai *et al.*, 1999)

ในการทดลองพบกลุ่ม giant cell รวมอยู่กับเซลล์สร้างอสุจิที่ตายหลุดเข้าไปกลางท่อสร้าง อสุจิ สอดคล้องกับ อัชฌริยา (2538) และนิสิต (2541) รายงานว่าการเสื่อมของเซลล์อสุจิ ทำให้มี จำนวน giant cell ในท่อสร้างอสุจิเพิ่มขึ้น เรียกเซลล์เหล่านี้ว่า multinucleated spermatogenic giant cell ซึ่งเป็นเซลล์สร้างอสุจิที่มีการเปลี่ยนแปลงสภาพของเซลล์อย่างไม่สมบูรณ์ เกิดจาก กระบวนการสร้างเซลล์อสุจิผิดปกติไป

ท่อพักเชื้ออสุจิของหนูกลุ่มทดลองที่ได้รับ CPA, CPC10, CPC11, CPC12 และ CPOH ให้ผลการทดลองไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม แต่การทดลองฉีด CPA ขนาด 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก ตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน เป็นเวลา 70 วันในลิง เส้นผ่านศูนย์กลางของท่อพักเชื้ออสุจิลดลง และพบ การเสื่อมของเซลล์บุผนังท่อพักเชื้อ (Kaur *et al.*, 2005) สารที่มีคุณสมบัติต่อต้านการผลิตเซลล์

อสุจิหลายชนิดทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เยื่อบุผนังท่อเหมือนกัน (Shio and Sumana, 2001) หนูกลุ่มที่ได้รับยาซัลฟานิลาไมด์ ขนาด 450 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ มีฤทธิ์ทำให้เกิดการเป็นหมันชั่วคราว พบการเปลี่ยนแปลงของ เซลล์บุท่อพักเชื้ออสุจิ โดยพบแวคิวโอลขนาดใหญ่ และเม็ดไขมัน (lipid droplet) ในไซโทพลาซึม จำนวนมาก (สุภาพ และคณะ, 2535) จากการผลการทดลองครั้งนี้ ขนาดของท่อพักเชื้อรวมทั้ง เซลล์เยื่อบุท่อไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ทั้งนี้อาจเนื่องจากปริมาณสารในกลุ่มไซโปรเทอโรนที่ ฉีดน้อยเกินไป หรือระยะเวลาในการได้รับสารสั้นเกินไป จากการทดลองของ Back *et al.*, (1977) ที่ให้ CPA ขนาด 5 และ 20 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน ในหนูขาวเพศผู้ พบว่า CPA ขนาด 20 มิลลิกรัม มีผลทำให้น้ำหนักของอัณฑะและท่อพักเชื้อลดลงหลังจากการทดลอง 5 สัปดาห์ ส่วน CPA ขนาด 5 มิลลิกรัม พบการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย

ตับเป็นอวัยวะที่เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของสารต่าง ๆ รวมทั้งมีหน้าที่กำจัดสารพิษ (Ribelin and Migaki, 1975) โดยเกิดกระบวนการเปลี่ยนแปลงสารพิษที่เข้าสู่ตับให้กลายเป็นสารมีขั้ว ละลายน้ำได้ แล้วขับออกทางน้ำดีหรือทางปัสสาวะ สารพิษที่ถูกขับออกมาทางน้ำดีจะถูกส่งไปยัง บริเวณลำไส้เล็กแล้วถูกขับออกไปพร้อมอุจจาระ หรืออาจถูกดูดซึมกลับเข้าสู่กระแสเลือดใหม่ถ้า สภาวะเหมาะสมกับการดูดซึมกลับ (ชัยวัฒน์ และคณะ, 2535) การเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อตับ ของหนูกลุ่มทดลองทุกกลุ่มที่ได้รับ CPA, CPC10, CPC11, CPC12 และ CPOH ให้ผลการทดลอง เหมือนกัน ลักษณะภายนอกของตับ ขนาด และสีของตับยังคงมีสีน้ำตาลเหลืองซึ่งไม่แตกต่างจาก กลุ่มควบคุม ลักษณะทางจุลกายวิภาคที่พบ คือ เซลล์ตับส่วนใหญ่ตายแบบ necrosis มีจำนวน น้อยที่มีชีวิตอยู่ และมีสองนิวเคลียส รวมทั้งพบเซลล์ตับบวม นิวเคลียสมีขนาดใหญ่ แสดงถึง ไซโปรเทอโรนเอสเทอร์ และ CPOH มีผลต่อการทำงานของตับเช่นเดียวกับ CPA ที่มีรายงานถึงผล ต่อการทำงานของตับ เกิดความเป็นพิษต่อตับโดยตรง ตับอักเสบแบบเฉียบพลัน จากผลของค่า เคมีคลินิกที่ตรวจพบ และพบเซลล์ขนาดใหญ่ที่มีหลายนิวเคลียสที่หลุดเลือดร่วมด้วย (Famularo and Minisola, 2005)

การให้หนูเมาส์ C57B1/10J ทั้งเพศผู้และเพศเมียกิน CPA ขนาด 0-800 ส่วนในล้านส่วน เป็นเวลา 13 สัปดาห์ พบว่าตับมีน้ำหนักเพิ่มขึ้น เซลล์ตับมีขนาดใหญ่ขึ้นจากการสะสมไขมันและ ไกลโคเจน (Tucker and Jones, 1996) สารสังเคราะห์ที่มีคุณสมบัติคล้ายสารต้านแอนโดรเจน ชนิดอื่นก็มีผลต่อตับเช่นเดียวกัน (Varga *et al.*, 1995) การศึกษาครั้งนี้พบโครงสร้างคล้ายท่อ

เกิดขึ้นในเนื้อเยื่อตับของกลุ่มที่ฉีด CPC10 และ CPC11 ท่อเหล่านี้อาจเป็นท่อน้ำดี ซึ่งมีรายงานการให้ CPA 300 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก พบท่อน้ำดีอุดตัน การทำงานของตับล้มเหลว (Giordano *et al.*, 2001) เมื่อท่อน้ำดีเกิดการอุดตัน จึงอาจมีการสร้างท่อเพิ่มขึ้นมาเพื่อใช้ในการขนส่งน้ำดี

ไตเป็นอวัยวะสำคัญทำหน้าที่รักษาสภาพสมดุลของอิออนในร่างกายและยังเป็นอวัยวะที่มีประสิทธิภาพสูงในการกำจัด หรือขับถ่ายสารพิษออกจากร่างกาย สารพิษที่อยู่ในรูปละลายน้ำได้ถูกขับออกมาพร้อมกับปัสสาวะ โดยผ่านการกรองที่โกลเมอรูลัสถูกขับผ่านมาตามท่อไตส่วนต่าง ๆ แล้วถูกขับออกทางปัสสาวะโดยตรง (ชัยวัฒน์ และคณะ, 2535) การเปลี่ยนแปลงของโกลเมอรูลัสและท่อไตของหนูกลุ่มทดลองที่ได้รับ CPA, CPC10, CPC11, CPC12 และ CPOH ให้ผลการทดลองคล้ายกัน ลักษณะภายนอก ขนาด และสีของไตไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ลักษณะทางจุลกายวิภาคที่พบ คือ พบโกลเมอรูลัสสลาย ผนัง Bowman's capsule ทั้งสองชั้น คือ visceral layer และ parietal layer สลาย ท่อไตโดยเฉพาะท่อไตส่วนต้นมีเซลล์เยื่อบุตาย ซึ่งพบว่า CPC11 แสดงความรุนแรงมากที่สุด รองลงมาคือ CPC10, CPC12, CPA และ CPOH ตามลำดับ แสดงถึงไฮโปเรโทโรนเอสเทอร์มีผลเหมือนกันกับ CPA ด้วย สอดคล้องกับผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากได้รับการรักษาด้วย CPA และฟินีสเตอไรด์ ปัสสาวะมีเลือดปนเนื่องจาก Bowman's capsule โกลเมอรูลัสและท่อไตสูญเสียหน้าที่การทำงานไป Perimenis *et al.* (2002) นอกจากนี้ CPA ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของนิวเคลียส เอนโดพลาสมิกเรติคูลัมชนิดขรุขระ และกอลจิ แอปพาราตัสของเนื้อเยื่อไต เมื่อศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (Mourier, 1976) การศึกษาในครั้งนี้พบแถบของไฟโบรบลาสท์แทรกในเนื้อเยื่อไต ซึ่งเป็นการซ่อมแซมเนื้อเยื่อบริเวณที่เกิดอันตรายให้คงรูปร่างเดิม (Cotran *et al.*, 1994)

เป็นที่ทราบดีว่า CPA และ CPOH เป็นสารต้านแอนโดรเจนที่มีการใช้อย่างกว้างขวางในวงการแพทย์ในการรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นยาคุมกำเนิดเพศชาย เนื่องจากมีฤทธิ์ยับยั้งฮอร์โมนเพศชาย แต่มีรายงานว่า CPA มีผลข้างเคียงต่อตับและไต โดยเกิดความเป็นพิษต่อดับตับอักเสบแบบเฉียบพลัน รวมทั้งพบปัสสาวะมีเลือดปน ส่วน CPOH นั้น ยังไม่พบรายงานผลข้างเคียงต่อตับและไต จากการศึกษาสารใหม่ 3 ชนิด คือ CPC10, CPC11 และ CPC12 พบว่าให้ผลเป็นสารต้านแอนโดรเจนเช่นเดียวกัน โดย CPC11 ให้ผลเป็นสารต้านแอนโดรเจนที่รุนแรงที่สุดซึ่งมากกว่า CPA และก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อดับและไตรุนแรงที่สุดมากกว่า CPA ด้วยเช่นกัน