บทที่ 1

บทนำและการสอบสวนเอกสาร

ปัจจุบันเนื่องจากจำนวนประชากรเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องชลออัตราการเพิ่มของประชากรให้พอดีกับผลผลิตทางการเกษตร ดังนั้นการคุมกำเนิดจึงเป็นที่สนใจกันมากในระยะตั้งแต่หลังสงครามโลกครั้งที่สองเป็นต้นมา วิธีการคุมกำเนิดที่ใช้กันมากก็มี ยารับประทาน (Oral pill) โดยการให้ยาที่มีสารพวกฮอร์โมน estrogens และ Progesterone เข้าไป ยาฉีด (Injection) ใช้สาร Depo Provera เป็นสารสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 17-Acetoxy Progesterone ซึ่งมีผลไปห้ามการทำงานของต่อมใต้สมองส่วนหน้าและสมองส่วนไฮโปทาลามัส (Hypothalamus) Mishell (1967) พบว่าการใช้สารนี้ขนาด 150 มิลลิกรัม เพียงครั้งเดียวสามารถระงับการหลั่งของ Luteinizing hormone จากต่อมใต้สมองส่วนหน้าได้นานถึง 8 เดือน การใช้ห่วงคุมกำเนิด (Intrauterine contraceptive device เรียกย่อว่า IUCD หรือ IUD) เป็นเครื่องมือที่นิยมใช้คุมกำเนิดในประเทศที่กำลังวางแผนครอบครัวมาก ทั้งนี้เพราะมีประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดสูง ราคาถูก ปลอดภัย สะดวกในการใช้และเกิดอาการข้างเคียงน้อย

การคุมกำเนิดนั้นได้เริ่มมีเป็นเวลาหลายพันปีมาแล้ว Guttmacher (1965) ได้รายงานว่า ชาวอียิปต์โบราณพบว่าการใส่หินก้อนเล็ก ๆ เข้าไปในโพรงมดลูกของอูฐสามารถป้องกันการตั้งครรภ์ได้ ต่อมาประมาณปี 1878 ในยุโรปได้มีผู้นำเอาห่วงคุมกำเนิดนี้มาใช้ในทางแพทย์ หลังจากปี 1878 ก็ได้นำมาใช้ในการห้ามการตั้งครรภ์และการทำแท้ง โดยในปี 1916 Dr. Robert Latou Dickinson ได้นำเอาห่วงมาใช้ในการป้องกันการตั้งครรภ์ ในปี 1928 Dr. Grafenberg ชาวเยอรมันได้รายงานถึงห่วงคุมกำเนิดหลายชนิดที่เขาประดิษฐ์ขึ้นซึ่งทำด้วย เงิน ทอง และ silkworm gut ซึ่งห่วงเหล่านี้พบว่าป้องกันการตั้งครรภ์ได้ดี แต่คนในสมัยนั้นไม่นิยมใช้เพราะวงการแพทย์เชื่อว่าการใส่

ของแปลกปลอมเข้าไปในร่างกายเป็นการไม่เหมาะสม ดังนั้นการป้องกันการตั้งครรภ์ด้วยห่วงคุมกำเนิดจึงค่อย ๆ หายไประยะหนึ่ง

ต่อมาในปี 1959 Oppenheimer ชาวอิสราเอล พบว่าการใช้ Grafenberg rings ทำด้วยเงินและ silkworm gut ที่มีรูปร่างขดเป็นวงนั้นให้ผลป้องกันการตั้งครรภ์ได้เป็นที่น่าพอใจ Ishihama (1959) ก็พบว่าการใช้ Ota ring ที่ทำด้วยโพลีเอทธิลีน ซึ่งนับเป็นการใช้สารพลาสติกในการคุมกำเนิดเป็นครั้งแรกก็ให้ผลในการคุมกำเนิดได้ดีเช่นกัน ทำให้คนหันมาสนใจการใช้ห่วงคุมกำเนิดกันใหม่อีก ซึ่งก็ได้มีผู้ประดิษฐ์ห่วงที่มีส่วนประกอบและรูปร่างต่างกันหลายชนิด เช่น Hall ring ทำด้วย Stainless Steel และ Zipper nylon ring ซึ่งสองชนิดนี้คล้าย Grafenberg ring นอกจากนี้มี Margulies spirals Birn berg Bow และ Lippes loop ทำด้วยโพลีเอทธิลีน ซึ่งมี Barium sulfate ฉาบอยู่สามารถถาย X-ray มองเห็นได้ (Guttmacher 1965) จากการประชุมที่นิวยอร์คในปี 1964 ปรากฏว่าห่วง Lippes loop ซึ่งมีรูปร่างเป็น double S มีผลในการป้องกันดีกว่าห่วงชนิดอื่น จึงนิยมใช้กันมากแม้ในปัจจุบันก็ยังเป็นที่นิยมใช้กันอยู่

ประสิทธิภาพในการห้ามการตั้งครรภ์ของห่วงแบบ Lippes loop ไม่ได้ผลสมบูรณ์ เพราะมีการหลุดของห่วงและอาการข้างเคียงสูง นักวิชาการจึงได้ปรับปรุงขนาดและรูปร่างของห่วงชนิดใหม่ให้มีประสิทธิภาพดีขึ้น นายแพทย์ชาวอเมริกัน Dr.Howard Tatumเห็นว่าการที่ห่วง Lippes loop หลุดง่าย เป็นเพราะการบีบตัวของมดลูกทำให้ห่วงเหยียดตัวออก และหลุดลอดผ่านปากมดลูกออกมาได้ จึงได้คิดประดิษฐ์ห่วงที่มีรูปร่างให้เหมาะกับสภาวะที่มดลูกบีบหรือหดตัว โดยได้ประดิษฐ์ห่วงโพลีเอทธิลีน รูปตัว T ขึ้น เมื่อเวลามดลูกบีบตัวเต็มที่จะไม่กระทบกระเทือนห่วงและมดลูกก็ไม่ถูกดันจากห่วง ทำให้การหลุดของห่วงและอาการข้างเคียงเกิดน้อยลง แต่พบว่าการใช้ห่วงที่ทำด้วยโพลีเอทธิลีนนั้น ยังมีอัตราการตั้งครรภ์สูง เขาจึงร่วมงานกับ Zipper ซึ่งกำลังศึกษาเรื่องการคุมกำเนิดโดยใช้ห่วงที่ทำด้วยโลหะ Zipper

และ Tatum ได้ทดลองใช้โลหะชนิดต่าง ๆ เช่น ทองแดง เงิน เหล็ก และอื่น ๆ พบว่าห่วงรูปตัว T ที่มีลวดทองแดงพันที่ขาของตัว T ทำให้อัตราการตั้งครรภ์ลดน้อยลงมาก จึงเรียกห่วงชนิดนี้ว่า T-Cu และพบว่าถ้าใช้โลหะทองแดงพันรอบขาตัว T โดยมีพื้นที่ของโลหะทองแดงทั้งหมด 30 ตารางมิลลิเมตรอัตราการตั้งครรภ์จะเกิดเพียง 4.9% และเกิดอาการข้างเคียงน้อย (Zipper, Tatum, Pastene, Medel and Rivera, 1969) ต่อมาเมื่อเพิ่มปริมาณทองแดงเป็น 120 ตารางมิลลิเมตร อัตราการตั้งครรภ์ลดเหลือเพียง 0.9% และเมื่อเพิ่มโลหะทองแดงเป็น 200 ตารางมิลลิเมตร จะไม่มีการตั้งครรภ์และมีอัตราการหลุดน้อยลง ดังนั้นจะเห็นว่าอัตราการตั้งครรภ์เพิ่มขึ้นหรือลดลงขึ้นกับพื้นที่ผิวของทองแดงของห่วงที่สัมผัสกับ endometrium เชื่อว่าทองแดงอาจจะละลายออกมาทีละน้อยและทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของน้ำเมือกและเนื้อเยื่อในโพรงมดลูก จนเกิดภาวะที่ไม่เหมาะสมต่อการฝังตัวของตัวอ่อน (Zipper, Tatum, Medel, Pastene and Rivera 1971)

ในปัจจุบันห่วงทองแดง เป็นที่นิยมใช้กันมาก เพราะอัตราการตั้งครรภ์และการหลุดหลอดจนอาการข้างเคียงก็ต่ำกว่า Lippes loop (Tatum 1972 a,b Sivin 1973, Fartier 1973) นอกจากห่วง T-Cu แล้ว ยังมีผู้คิดประดิษฐ์ห่วงทองแดงคุมกำเนิดขึ้นมาอีกชนิดหนึ่งคือ 7-Cu ซึ่งเป็นโพลีเอทธิลีน รูปเลข 7 ตรงขาพันด้วยลวดทองแดง รูปร่างลักษณะของห่วงทองแดงชนิดนี้ก็เหมาะกับโพรงมดลูกเช่นกัน และก็เป็นที่นิยมใช้เช่นเดียวกับ T-Cu (Newton, Elias and McEwan 1972)

มีรายงานเปรียบเทียบการใช้ T-Cu และ Lippes loop Fortier et al.(1973) ได้รายงานว่าจากการทดลองใส่ห่วงระยะยาวโดยทำการทดลองใส่ห่วง lippes loop เป็นเวลา 1202 เดือน 60 ราย T-Cu-120 เป็นเวลา 2442 เดือน 168 ราย และ T-Cu-200 เป็นเวลา 1504 เดือน 250 ราย พบว่าการใช้ T-Cu นั้น การใส่ง่ายกว่าและเปอร์เซ็นต์ของอาการข้างเคียงต่าง ๆ เช่นมีเลือดออกเป็นหยด ๆ (Spotting), อาการปวดประจำเดือน (dysmenorrhea) และมีเลือดออกกะปริบกะปรอยที่ไม่ใช่ระดู (metrorrhagia) ต่ำลง และมี

secondary effectต่ำกว่าlippes loop และจากรายงานของ Tietze และ Lewit (1972), Lewit (1973)และ Sivin (1973) ก็พบว่าอัตราการหลุดของห่วงและอาการข้างเคียงจะพบในกรณีที่ใช้ T-Cu ต่ำกว่า lippes loopและในหญิงที่ไม่เคยตั้งครรภ์มาก่อน ซึ่งมี cervical canalแคบ ก็ใช้ T-Cu สะดวกกว่าใช้ lippes loop แม้ว่าจะมีอาการ เลือดออก (bleeding)บ้างเล็กน้อย Newton, Elias และ McEwan (1972) ได้รายงานผลของการใช้ห่วง Cu-7 พบว่าอาการข้างเคียงจะลดจาก 27% เป็น 3% ภายใน 3 เดือนหลังใส่ห่วง อัตราการหลุดของห่วงมีเพียง 6.67% และอัตราการตั้งครรภ์ 1.08% ซึ่งถ้าใช้ทองแดงที่มีพื้นที่ 300 ตารางมิลลิเมตร แทน 200 ตารางมิลลิเมตร ที่ใช้ตอนแรกนั้นพบว่าอัตราการตั้งครรภ์จะเหลือเพียง 0.5% เท่านั้น

เนื่องจากการใช้ทองแดงร่วมกับโพลีเอทธิลีน ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพของห่วงในการคุมกำเนิดได้ดีมาก นักวิชาการจึงสนใจศึกษาถึงกลไกการคุมกำเนิดของทองแดงมาก และได้มีผลการทดลองในสัตว์ต่าง ๆ ตามรายงานต่อไปนี้คือ

Chang และ Tatum (1970)ได้รายงานว่าถ้าใส่ห่วงทองแดงเล็ก ๆ เข้าไปใน lumen ของมดลูกใกล้ ๆ กับ tubouterine junctionจะห้ามการตั้งครรภ์ใน rats และ Hamsters ได้ เขาเชื่อว่าทองแดงมีผลต่อเมื่อ fertilized egg ขณะเคลื่อนที่เข้าสู่มดลูกก่อนจะฝังตัว โดยทองแดงจะทำให้ morulae ไม่สามารถเจริญเติบโตเป็น blastocyst ได้ และพบว่าทองแดงทำให้ decidual response ที่เกิดจาก traumatization ลดลงด้วย

Cuadros และ Hirsch (1971) พบว่าโลหะทองแดงในมดลูกหรือช่องท้องของ rats และสิ่งจะกระตุ้นให้เกิดการ เพิ่มจำนวนของ polymorphonuclear leucocytes ภายในบริเวณที่มีห่วงทองแดง cellular responseต่อทองแดงนี้จะมีอยู่อย่างน้อย 7 เดือน โดยไม่พบว่าเนื้อเยื่ออยู่ใกล้เคียงถูกทำลาย และไม่มีผล systemicในสัตว์ทดลอง เฉลียว กุวังตะคิลก (1973) ก็รายงานว่าพบ leucocytes พวก Eosinophils มากในมดลูกของ rats ที่ใส่ห่วงทองแดง

Okereke (1972) รายงานจากการทดลองของเขาที่ศึกษาถึงผลการใส่ห่วงทองแดงที่มี Cu-64 และ Cu-67 ใน rats ว่าทองแดงที่ละลายจากลดทองแดงไปห้ามการตั้งครรภ์ในมดลูกข้างใส่ห่วงและมีผลเป็น local effect จริง แต่พบว่ามีบางส่วนของทองแดงนี้ถูกซึมเข้าไปปรากฏอยู่ในมดลูกข้าง control และในอวัยวะอื่น ๆ อีก ซึ่งพบว่าอยู่ตับมากที่สุด รองลงมาคือใน serum

Chang และ Tatum (1972) ทดลองใส่ห่วงทองแดงใน rats รายงานผลว่า rats ที่มีห่วงทองแดงอยู่ใน lumen ของมดลูกใกล้ ๆ กับ utero-tubal junction นั้น ทองแดงจะมี Critical time period สำหรับการคุมกำเนิด ซึ่งจะต้องใส่โลหะทองแดงเข้าไปใน lumen อย่างน้อย 48 ชั่วโมง จึงจะให้ antifertility effect ซึ่งจะต้องรวมถึงวันที่ 4 ของการตั้งครรภ์ด้วย และการให้ Ovarian steroids จะไม่มีผลห้ามผลของทองแดงที่มีต่อการฝังตัวของตัวอ่อน และยังสรุปว่ากลไกการคุมกำเนิดของทองแดงไม่เกี่ยวกับการลด Estrogen uptake ของ endometrium

Aedo และ Zipper (1973) ศึกษา Estrogen และ Proges-terone uptake ของมดลูกของ Spayed rats ที่ใส่ห่วงคุมกำเนิดชนิดโพลีเอทธิลีน และทองแดงเข้าไปในมดลูกข้างขวา พบว่าห่วงโพลีเอทธิลีนไม่มีการเปลี่ยนแปลง estrogen uptake แต่ห่วงทองแดงจะไปเพิ่ม estrogen uptake ส่วน Progesterone uptake นั้น ไม่มีการเปลี่ยนแปลงในห่วงทั้งสองชนิดนอกจากใน rats ที่ให้ estrogens ก่อนการทดลอง จึงเชื่อว่ากลไกการคุมกำเนิดของทองแดงต่างจากห่วงโพลีเอทธิลีน

Adadevoh และ Dada (1973) ได้รายงานผลที่สนับสนุน Aedo และ Zipper คือเขาพบว่ามีการเพิ่ม Estradiol uptake ในมดลูกข้างที่ใส่ห่วงทองแดง ซึ่งเขาอธิบายว่าผลของทองแดงที่เพิ่ม estrogen uptake นี้เป็น secondary effect ของ contraceptive mode of action ของทองแดง ทั้งนี้เพราะในกระต่ายก็พบว่าห่วงทองแดงทำให้เกิดมี estrogenic

effect ในendometrium และพบว่าการลดอัตราการฝังตัวของตัวอ่อนเกี่ยวข้องกับการที่มี Proliferation อย่างมากของ mucosa stroma โดยเฉพาะส่วนที่สัมผัสกับทองแดง ซึ่งการเปลี่ยนแปลงทาง Histology นี้ อาจเกิดจากการเพิ่ม estradiol uptake

Webb (1973) ได้แสดงให้เห็นถึงระยะเวลาและตำแหน่งที่ห่วงทองแดงมีผลต่อการคุมกำเนิดใน rats เขาสรุปผลว่าห่วงทองแดงไม่มีผลต่อ fertilization เนื่องจากพบว่าตัวอ่อนยังเจริญเติบโตได้ถ้าเอาห่วงออกในระหว่างตอนบ่ายและตอนกลางคืนของวันที่ 4 ของการตั้งกรรภ์ แต่ถ้ามีห่วงทองแดงอยู่ต่อไปอีก 2 – 3 ชั่วโมง ตัวอ่อนก็จะไม่สามารถฝังตัวได้และตายในที่สุด ดังนั้นกลไก การคุมกำเนิดของทองแดงนี้อาจเกิดจากทองแดงทำให้เกิด embryotoxic environment ทำให้ตัวอ่อนตายก่อนที่จะมีผลมาจาก endometrium และน่าจะเป็นไปได้ว่าการตายของ embryo เกิดในระยะเวลาระหว่างการเจริญเติบโตของมัน ซึ่งเขาพบว่าระยะที่ตัวอ่อน sensitive ต่อพิษของทองแดงนี้ที่สุดคือในระยะของการเปลี่ยนจาก morula stage ไปเป็น blastocyst ซึ่งผลการทดลองนี้สนับสนุน Chang และ Tatum(1972) ซึ่งพบว่าทองแดงมีผลต่อตัวอ่อนในระยะนี้เช่นกัน

ใน mouse Brinster และ Cross (1972) รายงานการทดลองผลของทองแดงต่อตัวอ่อนของ mouse in vitro ว่า ทองแดงสามารถทำละลายเซลชั้น Zona pellucida และเป็นอันตรายต่อตัวอ่อนระยะสองเซล นอกจากนี้ยังพบว่า albumin สามารถป้องกัน blastocyst จากพิษของทองแดง ซึ่งความสามารถในการป้องกันเป็นอัตราส่วนโดยตรงกับปริมาณของ albumin

ในกระต่าย Zipper et al.(1969) และ Davis 1971 ได้ใส่ลวดทองแดงและลวดสังกะสีเข้าไปในมดลูกกระต่าย สรุปผลว่าโลหะทองแดงไม่มีผลเกี่ยวกับการตกไข่หรืออัตราการฝังตัวของตัวอ่อนของ contralateral horn และรายงานว่าลวดทองแดงจะทำให้เกิด Proliferation ของชั้น mucosa

stroma ของมดลูกข้างใส่ห่วง และมีผลห้ามการทำงานของ enzymes ที่มีทองแดงเป็น inhibitor

Polidoro and Black(1970) รายงานว่าการลดอัตราการฝังตัวของตัวอ่อนไม่ได้เกิดจากห่วงทองแดงที่มีต่อ Spermatozoa เพราะห่วงทองแดงไม่ได้ห้ามการ fertilized ของไข่ได้ ซึ่ง Webb(1973) ก็พบว่าห่วงทองแดงไม่มีผลต่อ fertilization ใน rats เช่นกัน Polidoro and Black อธิบายว่าห่วงทองแดงจะมีผลต่อการคุมกำเนิดเฉพาะในบริเวณผนังมดลูกที่สัมผัสกับห่วงเท่านั้น

Medel et al.(1972a) ศึกษา myometrial activity ของมดลูกกระต่าย พบว่าโลหะที่ใส่เข้าไปในมดลูกจะมีผลต่อการทำงานของ myometrium ของมดลูกกระต่าย และต่อมาเขาได้ทดลองใส่ห่วงทองแดง สังกะสี และไนลอนเข้าไปในมดลูก rats และกระต่าย แล้วเอาออกภายใน 1 เดือน (rats) และ 3 เดือน (กระต่าย) หลังจากใส่ห่วง โดยเอาออกในวันที่ 2 ของการตั้งครรภ์ (rats) และวันที่ 3 ของการตั้งครรภ์ (กระต่าย) พบว่า fertility ของ treated horn ยังต่ำกว่า control ใน rats แต่ในกระต่ายไม่ต่างกัน แสดงว่ามี reversibility ของผลของทองแดงและในคนจะมี reversibility ของทองแดงที่มีต่อการคุมกำเนิดสูงกว่าใน rats และกระต่าย จึงสรุปว่าการมีโลหะทองแดงอยู่ภายใน lumen จำเป็นสำหรับ contraception (Medel et at. 1972b).

Cross (1973) ทำการทดลองโดยวัด Short-circuit current, transmural potential difference และ conductance ของผนัง blastocyst ของกระต่ายใน medium ที่มี $CuCl_2$ ความเข้มข้นต่าง ๆ กัน และสรุปผลว่าห่วงทองแดงมีผลต่อ blastocyst ของกระต่าย โดยทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ ionic transport process ของผนัง blastocyst

ในคนได้มีการศึกษากว้างขวางมาก Elstein และ Ferrer (1972) ศึกษา sperm penetrability ของ cervical mucus ในที่มีและไม่มีห่วงทองแดง

พบว่าจะมีการเปลี่ยนแปลงของ mucus ในที่มีห่วงทองแดง โดย mucus จะใสไม่เหนียวและ sperm จะเคลื่อนที่เข้าไปได้ช้าลง ผลการทดลองนี้สนับสนุนการทดลองของ Oster (1971) ที่ศึกษาปฏิกริยาของทองแดงกับ biological substances พบว่า ทองแดงทำให้ mucoid material ใสไม่เหนียว เนื่องจาก copper ion ไปจับกับ disulfide bond ของโปรตีนใน mucus (Oster 1971, 1972)

Robles et al. (1972) รายงานว่าจากการใช้ radio chemical method ศึกษา activity ของ enzymes α-amylase (E.C.3.2.1.1) glycogen synthetase (E.C.2.4.1.11) และ Phosphorylase (E.C. 2.4.1.1) ใน endometrium ระยะต่าง ๆ ของ menstrual cycle ทั้งก่อนและหลังจากใส่ T-Cu ในช่วงเวลาต่าง ๆ พบว่าห่วงทองแดงมีผลต่อ glycogen metabolism ของผนังมดลูก โดยไปลด activity ของ α-amylase โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระยะ proliferative และการมีห่วงทองแดงจะทำให้ไม่มีการเพิ่ม glycogen synthetase activity (ซึ่งโดยปกติจะค่อย ๆ เพิ่มขึ้นตาม cycle และมีมากใน secretory phase) แต่ห่วงทองแดงไม่มีผลต่อ activity ของ Phosphorylase Wilson (1973) นำเอา homogenate ของ human endometrium ในระยะต่าง ๆ ของ menstrual cycle มา incubate กับโลหะทองแดงและ cupric ion พบว่าโลหะทองแดงทำให้ alkaline phosphatase activity ลดลงมากโดยเฉพาะในระยะ secretory แต่ในระยะอื่นไม่มีผล

Hagenfeldt (1972) ได้พยายามศึกษา mode of action ของห่วงทองแดงโดยการศึกษาผลของห่วง Cu-T ที่มีต่อการเปลี่ยนแปลงภายในมดลูก รายงานว่า T Cu-200 จะปล่อยทองแดงออกสู่โพรงมดลูกด้วยอัตราประมาณ 50 µg/วัน และพบว่าในระหว่าง 60 วันแรกจะมีอัตราสูงที่สุด ทองแดงจากห่วงบางส่วนจะเข้าไปอยู่ใน endometrium และ cervical mucus และใน uterine fluid

ทำให้ระดับของทองแดงในมดลูกเพิ่มขึ้น แต่ทองแดงใน plasma และเม็ดเลือดแดง (erythrocytes) ไม่มีการเปลี่ยนแปลง นอกจากนี้ห่วงทองแดงยังมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่อ DNA synthesis และ metabolic activity ของผนังมดลูกส่วน endometrium โดยไปลด activity ของ alkaline phosphatase และ β-glucuronidase ขณะที่ activities ของ acid phosphatase และ lactic dehydrogenase ไม่เปลี่ยนแปลง และพบว่าห่วงทองแดงไม่มีผลต่อ Ovarian plasma progesterone secretion หรือปฏิกริยาของ endometrium ที่มีต่อ Progesterone

แต่ในวงการแพทย์บางแห่งไม่นิยมใช้ห่วงทองแดง เนื่องจากเกรงว่าทองแดงจากห่วงคุมกำเนิดจะถูกดูดซึมผ่านเข้าไป และกระจายไปสะสมยังอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกาย เนื่องจากการมีทองแดงมากเกินไปทำให้เกิดอันตรายหลายอย่าง แม้ว่าทองแดงจะเป็น trace element ที่จำเป็นและจะพบในร่างกายมนุษย์ในอัตรา 1.5 – 2.2 p.p.m. (Searle 1971) ทองแดงในสัตว์ต่าง ๆ จะอยู่ในรูปของการจับกับโปรตีน เช่น Ceruloplasmin ซึ่งมีมากถึง 3% ของทองแดงในร่างกายทั้งหมด (Frieden 1968) นอกจากนี้ทองแดงยังอยู่ในรูปของ Cytochrome oxidase, monoamine oxidase, ascorbic acid oxidase, Tyrosinase และ galactose oxidase เป็นต้น (Evans 1973) ซึ่งปริมาณของทองแดงในอวัยวะต่าง ๆ มีต่างกัน พบว่ามีใน liver มากที่สุดคือ 10% ของทองแดงในร่างกายทั้งหมด (Frieden, 1968, Evans 1973) และในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมอื่น ๆ (mammalian species) เช่น คน การควบคุมปริมาณทองแดงในร่างกายขึ้นกับ Pituitary-adrenal system ด้วย เพราะพบว่าการขาดฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองและต่อมหมวกไตจะเพิ่มทองแดงในตับซึ่งจะมีผลไปเพิ่ม plasma ceruloplasmin (Evans 1973, Evans and Wiederanders 1967) นอกจากนี้ยังขึ้นกับ Pituitary gonadal system ด้วย (Adelstoin and Vallee 1962, Evans 1973, Randic 1973, Sato and Henkin 1973) โดย Adelstein และ Vallee (1962)

รายงานว่า Krebs พบว่าในคนปกติ serum copper concentration จะเพิ่มในระหว่างตั้งครรภ์ โดยจะเพิ่มขึ้นอย่างช้า ๆ ในตอนสัปดาห์ที่ 8 เป็นครั้งแรกและสูงสุดในสัปดาห์ที่ 32 และ 34 และจะกลับเป็นปกติในระหว่าง 6 – 10 สัปดาห์หลังคลอด และการที่ estrogen สูง หรือให้ exogenous estrogenจะเพิ่มปริมาณทองแดงใน plasma (Adelstein and Vallee,1962)ซึ่งนักวิทยาศาสตร์หลายคนสนับสนุนรายงานนี้ Randic et al.(1973)ศึกษาปริมาณทองแดงใน human cervical mucus ในระหว่างประจำเดือนปกติ พบว่าจะมีปริมาณทองแดงสูงในระหว่าง post-ovulatory phase ซึ่งเขาอธิบายว่าการมีทองแดงต่ำในระยะ ovulatory ก็เพื่อช่วยให้ sperm มีชีวิตอยู่และผ่านเข้าไปใน cervix ได้ ทั้งนี้เพราะมีผู้พบว่าทองแดงมีผลเป็นพิษต่อ sperm ของคน (Saito et al. 1967, Ullman and Hammerstein 1972, Elstein and Ferrer 1972)

Sato and Henkin(1973) ศึกษา Plasma copper และ Zinc ใน rats พบว่าจะมีการเปลี่ยนแปลง plasma copper ตามการเปลี่ยนแปลง plasma estrogenในระหว่าง estrous cycle,หลังจากทำ ovariectomy และระหว่างการให้ exogenous estrogen โดยจะพบทองแดงใน plasma สูงในระยะที่มี estrogen ใน plasma สูง นอกจากนี้ทองแดงใน plasma ยังเปลี่ยนไปตามการเปลี่ยนแปลงของ plasma progesterone ด้วย Evans (1973) สนับสนุนข้อนี้ เขาอธิบายว่า excess estrogenและ androgens จะไปเพิ่มการสร้าง ceruloplasmin พบว่าโดยทั่ว ๆ ไปปริมาณทองแดงในสัตว์ที่เกิดใหม่จะสูงกว่าใน adult เช่น ใน rats พบว่าปริมาณทองแดงในตับของสัตว์ที่อายุน้อยจะสูงกว่าในสัตว์ที่มีอายุมาก (Evans 1973, Adelstein and Vallee 1962)

การที่ทองแดงมีมากเกินความต้องการของร่างกายเป็นอันตรายอย่างยิ่งในคนจะทำให้เกิดอาการผิดปกติได้หลายอย่าง เช่น มี (ulceration) ที่ intestinal mucosa, เกิด hepatic cells necrosisท้องเดิน (diarrhea) ดีซ่าน (Jaundice) (Evans 1973) และทำให้เกิด Wilson's disease

ซึ่งเกิดจาก serum ceruloplasmin ลดน้อยลง และทองแดงจะ diffuse ไปยังอวัยวะอื่น ๆ ซึ่งมักจะไปสะสมในปริมาณสูงที่ liver, brain, kidney และ cornea (Frieden 1968) ทำให้เกิดอาการทางประสาทและเซลตับถูกทำลาย ทั้งนี้ เนื่องจากทองแดงจะห้าม catalytic activity ของ enzymes หลายตัว (Frieden 1968, Oster 1971, Hagenfeldt 1972, Evans 1973, Wilson 1973) และห้ามการทำงานของ microsomal membrane นอกจากนี้ Daunter และ Elstein (1973) ได้รายงานว่า Belokon 1964 พบว่า excess ion ของทองแดงจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงใน electrical activity ของ spinal cord Clark และ Eichhorn (1965) พบว่าจะทำให้เกิด denaturation ของ DNA แต่ไม่มีรายงานว่าทองแดงทำให้เกิด tumor ทั้งในคนและสัตว์อื่น ๆ (Daunter and Elstein 1973, Searle 1971)

ในการศึกษาวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาต่อจากเฉลียว กุวังคะดิลก (1973) ที่ทำการทดลองใส่ห่วงทองแดงระยะสั้น (14 – 16 วัน) และระยะยาว (43 – 46 วัน) ในหนูขาว พบว่าใส่ห่วงทองแดงระยะสั้น (14 – 16 วัน) มีผลห้ามการฝังตัวของตัวอ่อนได้ 100% ส่วนในระยะยาวเริ่มมีการแสดงว่าประสิทธิภาพของห่วงลดลง จึงได้ทดลองใส่ห่วงทองแดงในหนูขาวโดยจัดแบ่งระยะเวลาออกเป็น 5 – 8 วัน, 13 – 16 วัน, 43 – 46 วัน และ 58 – 61 วัน โดยดูประสิทธิภาพของห่วงในระยะ 5 – 8 วัน เปรียบเทียบกับระยะ 13 – 16 วัน เพื่อดูระยะเวลาที่สั้นที่สุดที่ห่วงทองแดงจะมีผลในการคุมกำเนิดได้ดี และดูประสิทธิภาพของห่วงในระยะ 58 – 61 วัน เปรียบเทียบกับระยะ 43 – 46 วัน เพื่อดูถึงการลดประสิทธิภาพของห่วงทองแดง และได้ศึกษาปริมาณทองแดงในมดลูกระยะต่าง ๆ ของวงสืบพันธุ์ของหนูที่ใส่ห่วงทองแดง เพื่อดูว่าการละลายของห่วงทองแดงในมดลูกขึ้นกับภาวะใด ทั้งนี้เพราะเฉลียว กุวังคะดิลก (1973) ได้รายงานว่าพบมีปริมาณทองแดงใน fluid มดลูกสูงในหนูใส่ห่วงทองแดงตั้งครรภ์ระยะ L_{10} ซึ่งสันนิษฐานว่าเป็นเพราะเซลมีการบวมน้ำ และพบว่าในหนูใส่ห่วงระยะ Proestrus

ก็พบทองแดงใน fluid มดลูกสูง จึงอธิบายว่าเกิดเนื่องจากการเปลี่ยนแปลง fluid มดลูก ในการวิจัยนี้จึงได้ศึกษาปริมาณทองแดงในมดลูกทุกระยะของวงสืบพันธุ์ เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลในระยะต่าง ๆ และเนื่องจากเฉลียว กุวังกะดิลก (1973) พบว่าห่วงโพลีเอทธิลีนทำให้มีการลดปริมาณคอลลาเจนและเพิ่มปริมาณเม็ดเลือดขาวในมดลูกหนูใส่ห่วงโพลีเอทธิลีน จึงได้ศึกษาปริมาณคอลลาเจนและเม็ดเลือดขาวในมดลูกหนูใส่ห่วงทองแดง เพื่อดูผลว่าเกี่ยวข้องกับกลไกการคุมกำเนิดของห่วงทองแดงหรือไม่

จากผลการทดลองของ Okereke(1972) ได้พบว่า เมื่อใส่ radio-active copper เข้าไปในมดลูกหนูจะมีผลห้ามการตั้งครรภ์ในมดลูกข้างใส่ห่วง และพบว่าทองแดงเข้าสู่กระแสโลหิตไปปรากฏตามอวัยวะต่าง ๆ ของหนูทดลอง เช่น ที่ตับ ไต serum และมดลูกข้าง control ด้วย และจากงานวิจัยของ Wolff (1960) และ Barka et al. (1964) รายงานถึงความผิดปกติของการมีทองแดงมากเกินพอ คือพบมีการสะสมของทองแดงในตับ มีการเพิ่ม mitotic activity ของเซลตับเพิ่มขนาดและจำนวนของ kupffer cells มีการเปลี่ยนแปลงของ mitochondria และ golgi complex ของเซลตับ และเกิดมี degeneration ของ epithelial cells ของ proximal renal tubules จึงได้ทำการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลของห่วงทองแดงที่อาจจะเป็นแบบ systemic effect โดยการหาปริมาณทองแดงที่รังไข่และต่อมหมวกไต และศึกษา side effect ที่อาจปรากฏขึ้นจากการมีทองแดงเพิ่มขึ้นในร่างกายได้ โดยทำการศึกษาในตับ ไต และลำไส้