

### การอภิปรายผลการวิจัย

จากรูปที่ 10, 11, 12 แสดงให้เห็นระดับและ pattern ของ pregnanediol ในปัสสาวะใน control cycle ของผู้ถูกทดลองทั้งสาม ระดับของ pregnanediol ที่เพิ่มขึ้นสูงเห็นเป็น peak ชัดเจนใน luteal phase และแสดงให้เห็นว่ามีคอร์ปัสลูเทียมเกิดขึ้นหลังจากการตกไข่ปกติและคอร์ปัสลูเทียมนี้ทำงานตามปกติ คือมีการหลั่ง progesterone เป็นสาเหตุให้ปริมาณของ pregnanediol ซึ่งเป็นสารเมตาโบไลต์ของ progesterone สูงขึ้นตามควย (Klopper, 1957; Bell, et al., 1966) ส่วนปริมาณของ FSH ใน follicular phase โดยทั่วไปมีระดับสูงกว่าใน luteal phase ทุกราย ๆ จะมี early follicular rise และตรงกึ่งกลางของรอบเดือนมี midcycle FSH peak ชัดเจน จักว่า pattern ของ FSH ในผู้ถูกทดลองทั้งสามคนเป็นไปตามปกติโดยเทียบกับ pattern แสดงโดยผู้คนที่อื่น ๆ ที่เคยแสดงมาแล้ว Brown, 1959; Becker & Albert, 1965; Rocca & Albert, 1967; Franchimont, 1968 รูปที่ 13 แสดงตัวอย่างของระดับ FSH ในหนึ่งรอบเดือนของผู้หญิงปกติ การศึกษาระดับของ FSH ในปัสสาวะในช่วงต่าง ๆ ของรอบเดือนปกตินี้มีผู้ศึกษามากพอสมควร ซึ่งบางท่านก็ได้ pattern ที่คล้ายกันกับที่ผู้รายงานนี้ได้รายงานไว้ บางท่านก็ต่างออกไป แต่หลังจากได้มีการตรวจหาโดยวิธี Radioimmunoassay เกิดขึ้นแล้ว pattern ที่ได้โดยผู้ศึกษาค้นคว้าแต่ละคนก็ได้แบบเดียวกันหรือคล้ายคลึงกัน

Brown 1959 เป็นคนแรกที่ได้ศึกษาหาปริมาณของ FSH ที่ถูกสกัดออกมาทางปัสสาวะในรอบเดือนปกติ เขาศึกษาโดยใช้ Bioassay หาค่า FSH จากน้ำหนักรังไข่ของหนูที่เพิ่มขึ้น (mouse ovarian weight augmentation test) พบว่า FSH มีค่าสูงสุดใกล้เคียง ๆ กับกึ่งกลางวงจร และในช่วงแรกของรอบ

เดือน FSH มีปริมาณสูง เขาศึกษาในคนไข้ 3 คน ต่อจาก Brown ได้มีผู้ศึกษาโดยใช้วิธีเดียวกันหลายคน

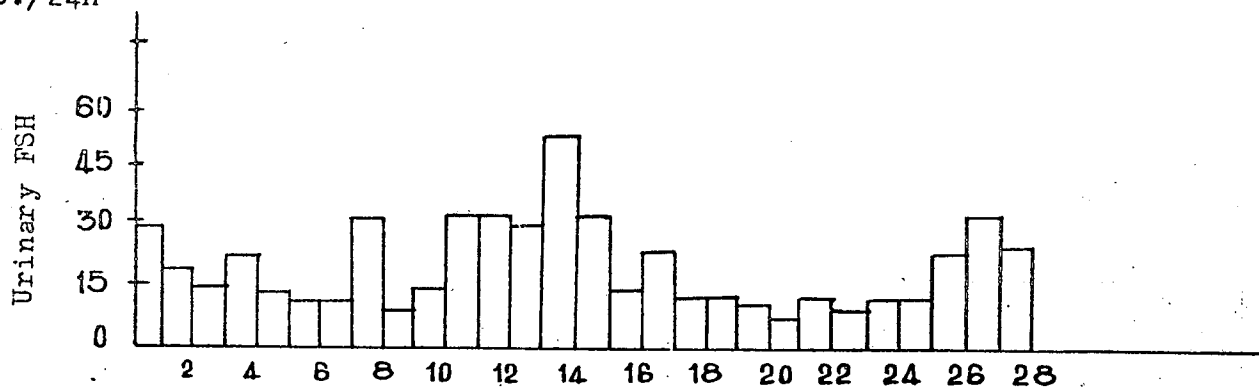
Fukushima, et al. (1964) รายงานจากคนไข้ 5 คน พบว่าระดับ FSH สูงสุดในระหว่างมีประจำเดือนหรือตอนต้นของ follicular phase และค่อย ๆ ลดลงจนต่ำสุดในกึ่งกลางวงจร (วันที่ 12 - 14 ของรอบเดือน) และสูงขึ้นอีกเป็นครั้งที่สองภายใน 4 วัน แต่ระดับก็ต่ำกว่าครั้งแรก ทั้ง 5 คนได้ผลหรือ pattern เช่นเดียวกันหมด ตรวจหาโดยวิธี Bioassay (rat ovarian weight augmentation test และ ovarian ascorbic acid depletion test) ไข้มีสภาวะ 48 ชั่วโมง

Rosemberg & Keller (1965) วัดระดับของ FSH ในปัสสาวะของคนไข้ 6 คน โดยใช้ augmentation test ใน rat พบว่ามี peak อยู่ 2 peak คือวันที่ 7 - 8 (follicular peak) และ 13 - 14 (midcycle peak) เขาวัด BBT ควบคู่ไปด้วยขณะที่ศึกษาและถือว่าจุดที่มีอุณหภูมิต่ำสุดคือกึ่งกลางของวงจร และยังให้ข้อคิดต่อไปควยว่าขอยุ่ยากเกี่ยวกับการศึกษาระดับของ FSH ที่เกิดขึ้นในร่างกายนั้นคือความไม่แน่นอนของช่วงระยะรอบเดือนของแต่ละคน

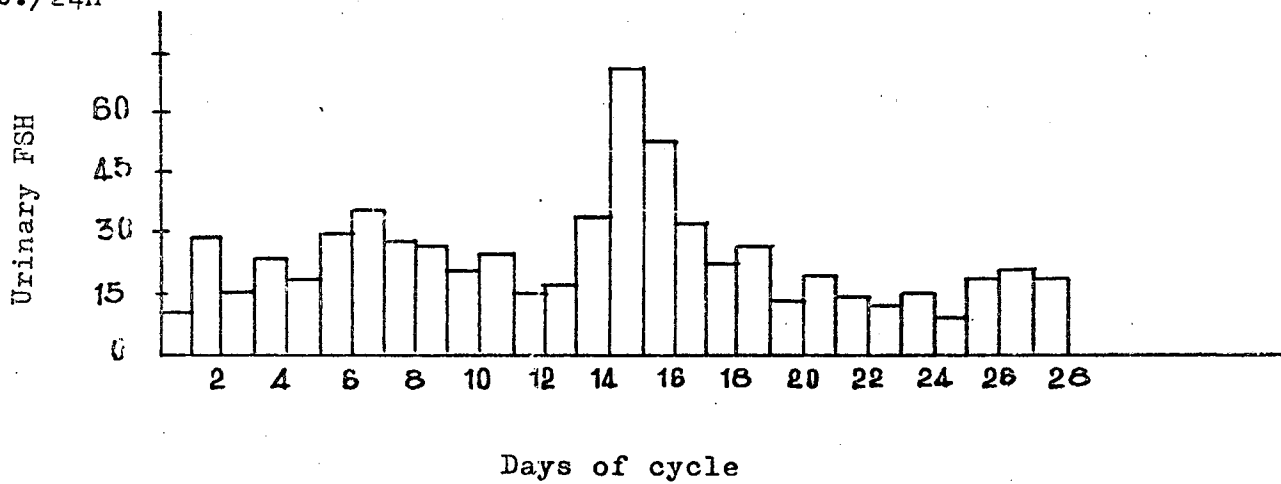
ต่อมาในปี 1966 Stevens ศึกษาในคนไข้ 64 คน โดยใช้วิธี Bioassay รายงานแสดงให้เห็นว่าระดับสูงสุดของ FSH อยู่ที่ส่วนแรกของรอบเดือน และต่ำที่สุดที่กึ่งกลางของวงจร และสูงขึ้นอีกใน luteal phase (รูปที่ 14) มี pattern เช่นเดียวกับของ Fukushima

Rocca & Albert (1967) ศึกษาในคนไข้ 23 คน โดยใช้วิธี augmentation test ใน mouse พบว่าการหลั่ง FSH ในแต่ละรอบเดือนจะมี variation ในแต่ละวงจรก็ตาม แต่ pattern โดยทั่ว ๆ ไปนั้นได้เช่นเดียวกับ Becker & Albert 1965 คือ ระดับ FSH จะสูงสุดในระยะแรกของวงจร คือระยะ follicular phase ส่วนระดับ FSH ใน luteal

I.U./24h



I.U./24h

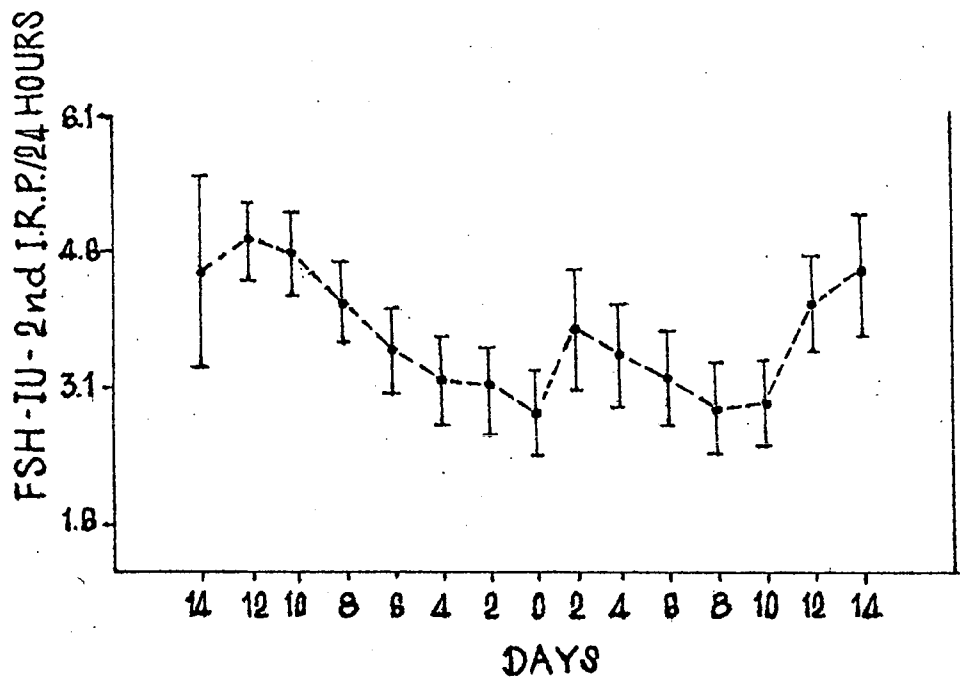


13

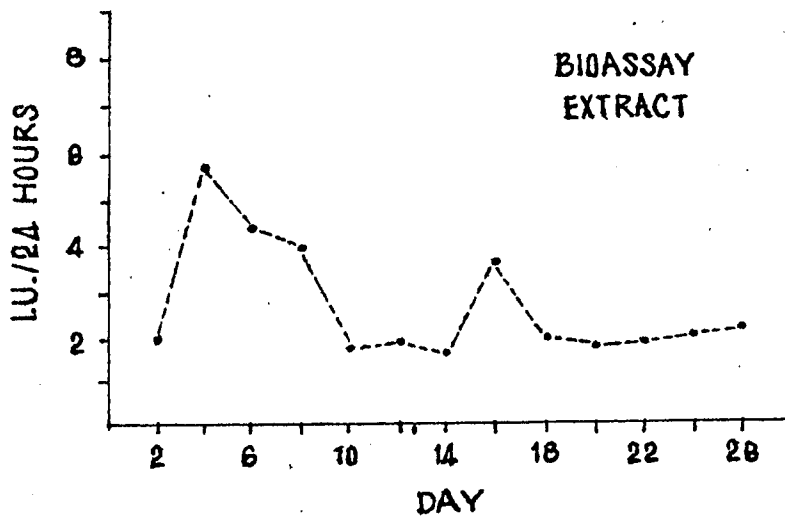
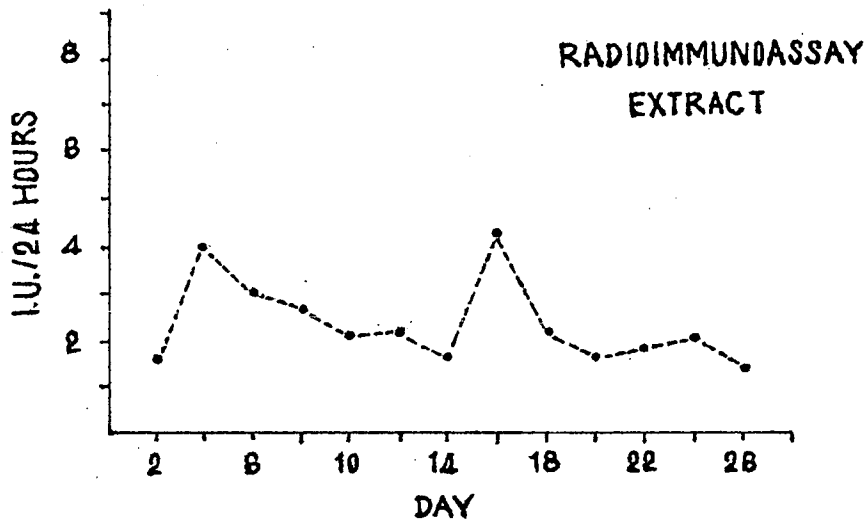
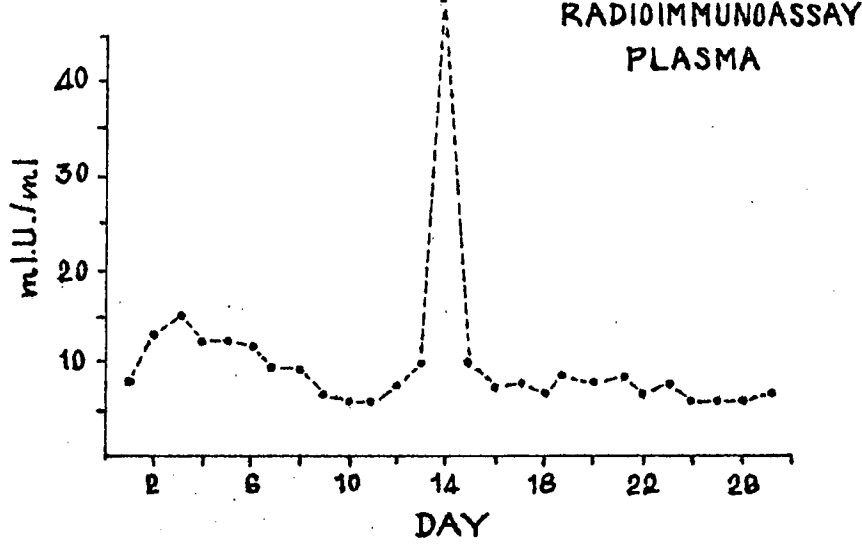
13

Urinary excretion of FSH in the normal menstrual cycle

(จาก Franchimont, 1968.)



14 Pattern of FSH excretion. Vertical lines represent the standard error. (Stevens, 1966.)



15 FSH patterns in plasma and urinary extract by radioimmuno-  
assay and in urinary extract by bioassay during the menstrual  
cycle. (Stevens, 1969)

phase จะต่ำกว่า บางคนมี peak ใกล้เคียงกึ่งกลางของวงจร บางคนก็ไม่เห็น midcycle peak แมวว่าจะมีความแตกต่างอยู่บางระหว่างคนไข้แต่ละคน แต่ในคนคนเดียวกันจะได้ pattern ที่คล้ายกัน

หลังจากนั้นในปี 1968 Rosemberg, et al. ก็ได้ศึกษาเพิ่มเติมในคนไข้ 16 คน โดยใช้ bioassay แบบเดิมที่ใช้ในปี 1965 พบว่า 7 คนที่มีช่วงวงจร 25 - 29 วัน ค่าของ FSH เพิ่มขึ้นใน 2 - 3 วันแรกของวงจร และลดลงจนถึงกึ่งกลางของวงจรแล้วจึงเพิ่มขึ้นอีกในตอนต้นของ luteal phase (midcycle peak) และลดลงเรื่อย ๆ จนกระทั่งจบวงจร ค่าเฉลี่ยโดยทั่วไป FSH ในระยะ follicular phase สูงกว่า luteal phase อีก 7 คนที่มีช่วงวงจร 31 - 37 วันก็มี pattern เช่นเดียวกัน รายงานของ Rosemberg ฉบับนี้แสดงให้เห็นว่าความแตกต่างของช่วงวงจรไม่มีผลต่อ pattern ของวงจรเลย

Franchimont (1968) ใช้ radioimmunoassay รายงานไว้ว่า ตอนต้นของวงจรระดับของ FSH ค่อนข้างสูงและสูงไปตลอดใน follicular phase และมี midcycle peak เกิดขึ้นแล้วลดลงใน luteal phase (รูปที่ 13)

เปรียบเทียบการศึกษาระดับ FSH ในวัฏสภาวะ control cycle ของรายงานการศึกษานี้กับรายงานของผู้อื่นที่กล่าวมา จะเห็นได้ผลใกล้เคียงกับ Brown, 1959; Becker & Albert, 1965; Rosemberg & Keller, Stevens, 1966; 1965; / Rocca & Albert, 1967; Rosemberg et al, 1968; Franchimont, 1968 คือมี FSH peak หรือ rise ทั้งตอนต้นและกึ่งกลางวงจร ระดับ FSH โดยเฉลี่ยใน follicular phase สูงกว่าใน luteal phase (รูปที่ 13, 14 15)

หลังจากนี้ก็มีผู้ศึกษาระดับ FSH ในซีรัม โดยใช้ Radioimmunoassay ในรอบเดือนปกติหลายท่านด้วยกัน และพบว่าระดับ FSH ในซีรัมมี pattern เช่นเดียวกันหรือคล้ายคลึงกับ pattern ของ FSH ในปัสสาวะในแต่ละรอบเดือน

คังกล่าวแล้ว (Franchimont, 1968; Cargille et al, 1969; Goebelsmann et al, 1969; Stevens, 1969) (รูปที่ 15)

เมื่อถูกทดลองทั้งสามกินยาคุมกำเนิด low doses progestogen 0.5 มก. Megestrol acetate ทุกวันจากรูป 10, 11, 12, pregnanediol peak ใน luteal phase (ซึ่งบ่งถึงการทำงานตามปกติของคอร์ปัสลูเทียม) หายไปในรอบเดือนทุกรอบเดือนที่กำลังได้รับยา ในวงจรแรกที่ได้รับยา ใน luteal phase แม้จะไม่เห็น Pregnanediol peak แต่ Subject 2 ใน 3 คน ยังมีระดับ Pregnanediol สูงกว่าระดับ Pregnanediol ใน follicular phase นิดหน่อย ส่วนในวงจรที่สองที่ได้รับยา ระดับ Pregnanediol ใน luteal phase ถูกกดมากจนมีระดับต่ำเท่ากับใน follicular phase ซึ่งแสดงให้เห็นว่ามี การไปยับยั้งการสร้างคอร์ปัสลูเทียม หรือการทำงานของคอร์ปัสลูเทียมทำให้รังไข่สร้างฮอร์โมน progesterone ลดลง และยังได้รับยาไปนานเข้ายิ่งเห็นผลการกดชัดเจน ผลที่ได้นี้เหมือนกับ Foss et al, 1968 ซึ่งศึกษาโดยใช้ 0.05 มก. Norgestrel ทุกวัน แต่ค้านกับ Vorys et al, 1965 ที่ว่า low dose progestogen (ethynodiol diacetate 0.25, 0.5 mg/day) ไม่ยับยั้งการตกไข่ โดยพบว่า midcycle peak ของ LH ไม่ถูกกด

ส่วนระดับ FSH จากคอมโตสมองพบว่า 2 ใน 3 คนคือ Subject I และ Subject II midcycle peak ในวงจรที่กำลังได้รับยาทั้งสองวงจร เห็นไม่ชัดและมีระดับต่ำกว่าระดับใน control cycle ค่าเฉลี่ยโดยทั่วไป ก็ต่ำกว่าค่าเฉลี่ยใน control cycle แต่ Subject III ในวงจรที่กำลังได้รับยาไม่สามารถแยกได้ว่าที่ใดเป็น midcycle peak ทั้งสองวงจร แต่อย่างไรก็ตามระดับเฉลี่ยของ FSH โดยทั่วไปในวงจรที่ได้รับยาไม่ต่ำกว่าระดับใน control cycle และมีค่าใกล้เคียงกันมาก ในการที่ 0.5 มก. Megestrol acetate ไปทำให้ระดับของ pregnanediol peak หายไปและปริมาณของ

FSH ลดลงกว่าไม่ได้กินยา 2 ใน 3 คน อาจเกิดจากยาชนิดนี้ในขนาดนี้สามารถไปออกฤทธิ์ยับยั้งการตกไข่ และขณะเดียวกันก็กดระดับ FSH ด้วย แต่ Stevens & Vorys (1967) ซึ่งศึกษาโดยใช้ ethynodiol diacetate ขนาดต่าง ๆ กันเช่น 0.25, 0.5, 2.0 มก. ทุกวันต่อผู้ถูกทดลองและคุณผลที่มีต่อการหลั่ง FSH ในปัสสาวะ พบว่า 0.25 และ 0.5 มก. ย่าจะไปกระตุ้นให้หลั่ง FSH มากขึ้น และเมื่อขนาดเพิ่มขึ้นคือ 2.0 มก. ย่าจึงจะไปยับยั้งให้หลั่ง FSH น้อยลง ขบวนการที่ progestogens จำนวนน้อยไปเพิ่มการหลั่ง FSH ยังไม่ทราบแน่ชัด อาจมีผลไปกระตุ้นต่อมไฮโปทาลามัสโดยตรงก็ได้

Mears *et al* (1969) ศึกษาในหญิงยุโรปใช้ 0.3 มก.

Norethisterone acetate; 0.05 มก. Norgestrel; 0.5 มก.

Chlormadinone acetate และ 0.25 มก. Megestrol acetate พบว่า 0.25 มก. Megestrol acetate ไม่สามารถยับยั้งการตกไข่ได้ โดยดูจาก endometrium biopsy และยังพบว่าการเกิดรอบเดือนผิดปกติมีน้อยมากและไม่มี side effect มากเท่ากับสามชนิดแรก แต่อย่างไรก็ตาม Mears รายงานว่า Megestrol acetate ไม่สามารถคุมกำเนิดได้ในขนาดนี้ เพราะพบว่าเกิดตั้งครรภ์ 21 คนจาก 43 คน (เกือบ 50 เปอร์เซ็นต์) แต่ Satterthwaite *et al* (1969) ศึกษาในปากีสถานรายงานว่า 0.25 Megestrol acetate มีผลในการคุมกำเนิด พบว่ามี 8 คนเท่านั้นที่ตั้งครรภ์จากผู้ใช้ 250 คน ซึ่งเท่ากับประมาณ 3.2 เปอร์เซ็นต์ ถ้าขนาดสูงขึ้นเป็น 0.5 มก. พบว่ามีผู้ตั้งครรภ์ 6 คนจาก 502 คน ซึ่งความแตกต่างที่เกิดขึ้นนี้อาจเกิดจากแฟกเตอร์อื่น ๆ เช่น น้ำหนักตัวของหญิงผู้ถูกทดลอง ซึ่งอาจจะแตกต่างกันในหญิงแต่ละประเทศ โดยเฉพาะหญิงเอเชียและหญิงยุโรป

Martinez - Manautou *et al*, 1966; 1967; Connel, 1968

ศึกษาผลของ 0.5 มก. Chlormadinone acetate เขาพบว่าไม่สามารถห้ามการตกไข่ได้สม่ำเสมอ โดยศึกษาจาก endometrium biopsy.



Larsson - Cohn et al (1970) แสดงให้เห็นว่าผลของ 0.5 มก. Norethindrone ไปทำให้ LH peak หายไปหรือลดลง รวมทั้งการหลั่งของ LH ในขณะที่กินยาไม่สม่ำเสมอ มี peak เล็ก ๆ มาก เขาจึงเชื่อว่ายาไปมีผลต่อการควบคุมการหลั่ง LH ทำให้การหลั่ง LH เป็นไปโดยไม่สม่ำเสมอ ไม่มี pattern ที่แน่นอน ส่วนระดับ progesterone และ pregnanediol ใน luteal phase ถูกกดลดลงต่ำกว่าระดับใน control หรือเกือบจะหายไปเลย แสดงถึงว่าคอร์ปัสลูเทียมทำหน้าที่ต่ำกว่าปกติหรือไม่มีคอร์ปัสลูเทียมเกิดขึ้นเลย คือไม่มีไข่ตกเลย

จากการศึกษาของ Franchimont et al (1970) โดยใช้นorethisterone acetate 0.3 มก. พบว่าไปกดทั้ง FSH และ LH peak ที่กึ่งกลางวงจร Schmidt - Elinendorff et al (1967) ใช้นynestrenol 0.5 มก. ทุกวัน ก็พบว่าไปกด FSH peak ที่กึ่งกลางวงจร เช่นเดียวกัน 5 ใน 8 ราย และ Stevens & Vorys, 1967 ใ้ผลเช่นเดียวกับสองท่านแรกเมื่อใช้ 0.25 และ 0.5 มก. ethynodiol diacetate

หลังจากกินยา 0.5 มก. Megestrol acetate มาสองรอบเดือนแล้วหยุดยา ปรากฏว่ามีการตกไข่กลับคืนมาคู่ได้จาก pregnanediol peak ใน luteal phase ของ Subject II และ Subject III ส่วนใน Subject I Pregnanediol peak เห็นไม่ชัดและระดับต่ำมากแสดงว่าคอร์ปัสลูเทียมยังทำงานไม่เป็นปกติซึ่งได้ผลตรงกับ Zanartu et al (1968) ศึกษาโดยใช้นorethisterone acetate 0.5 มก. ในคนไข้สามคน พบว่าเมื่อหยุดยาหน้าที่ต่าง ๆ ของระบบสืบพันธุ์กลับคืนมาอย่างเดิมและสามารถตั้งครรภ์ได้ภายใน 1 - 2 วงจร แต่ในการทดลองของผู้วิจัยฉบับนี้ทำเพียงวงจรเดียวหลังหยุดยาแล้ว หลังจากหยุดยา FSH peak ก็เริ่มปรากฏให้เห็นทั้งใน early follicular phase และ midcycle ระดับโดยเฉลี่ยของ FSH ใน follicular phase ของ

Subject II & III สูงกว่าใน luteal phase แบบเดียวกับใน control cycle แต่ใน Subject I เท่ากันตลอดวงจรสูงเกือบเท่าใน control cycle เมื่อหยุดกินยา การที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงในระดับของ FSH ให้เห็นเลยใน subject คนนั้นนี้อาจเป็นเพราะว่าการทำงานของ hypothalamo - pituitary - ovarian axis ยังไม่สมบูรณ์เต็มที่ ดังจะเห็นได้จากระดับ pregnanediol ใน luteal peak ต่ำมาก แสดงถึงรังไข่ทำหน้าที่แล้วแต่ยังไม่พร้อมอยู่

เท่าที่รายงานเสนอมาขบวนการการออกฤทธิ์ในการคุมกำเนิดของ low doses contraceptive อาจจะทำให้ขึ้นหลายประการด้วยกัน คือ หนึ่ง ยาคูมกำเนิดไปห้ามการตกไข่ โดยดูจากระดับของ pregnanediol ใน luteal phase ที่หายไป หรือ midcycle LH peak หายไป Larsson - Cohn และพวก 1970 สอง ยาคูมกำเนิดไปกดระดับของ FSH ใน early follicular phase และ midcycle peak แต่แพคเตอร์ข้อนี้เห็นไม่ชัดเจนนัก สาม จากสาเหตุอื่นอาจเป็นไปได้ว่า ยาคูมกำเนิดไปมีผลต่อ cervical mucus ยากต่อการที่เชื้อสperm จะผ่านเข้าไปได้ (sperm transport & sperm penetration) (Martinez - Manautou et al, 1967 a, b) หรือมีผลต่อ spermatozoa capacitation (Chang, 1958) นอกจากนี้อาจมีผลต่อ ovum transport หรืออาจจะเกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมี (biochemical change) ของเยื่อผนังมดลูก (endometrium) Østergaard & Starup, 1968 ใดรายงานไว้ว่า progesterone จากคอร์ปัสลูเทียมมีความสำคัญต่อการฝังตัวของไข่มาก ซึ่งเป็นแพคเตอร์ที่สำคัญในการสืบพันธุ์ ดังนั้นการยับยั้งให้คอร์ปัสลูเทียมหลัง progesterone ออกมาซึ่งเป็นผลอันหนึ่งของการออกฤทธิ์ของ progestogens อาจเป็นขบวนการอย่างหนึ่งไปป้องกันการตั้งครรภ์ก็ได้ ซึ่งการศึกษานี้กำลังกระทำอยู่อย่างกว้างขวาง และจะเป็นที่ทราบกันในเร็ววันนี้

ปัญหาที่สำคัญของการใช้ low doses progestogens ก็คือพยายามหาขนาดที่เหมาะสมที่สุดซึ่งสามารถที่จะป้องกันการตั้งครรภ์โดยปราศจากการยับยั้งการตกไข่ ไม่ทำให้รอบเดือนและระดับฮอร์โมนภายในร่างกายผิดปกติ และเมื่อใช้ในระยะเวลาจะไม่ไปก่อกการทำหน้าที่ของไฮโปทาลามัส คอมพิโตสมองและรังไข่ ซึ่งถ้าหากกำเนิดไม่มีฤทธิ์เช่นนี้ต่อร่างกายก็จัดว่าเป็น ideal contraceptive แต่อย่างไรก็ตามแม้ในขนาดน้อยเท่าที่ทำการทดลองมาแล้วก็ยังมีฤทธิ์ก่อกการตกไข่และก่อกการหลั่งฮอร์โมนของระบบสืบพันธุ์อยู่บ้างแม้จะไม่สม่ำเสมอ เพราะฉะนั้นอาจแก้ไขได้โดยลดขนาดลงหรือเลือกขนาดที่เหมาะสมกว่านี้ แต่ปรากฏว่าการเลือกขนาดที่เหมาะสมหรือลดขนาดลงนี้เป็นปัญหาที่ยากมาก เพราะว่าผู้ใช้แต่ละคนมี individual variation ก็เหมาะสำหรับขนาดเฉพาะตัว บางทีขนาดหนึ่งอาจจะเหมาะสมสำหรับบุคคลหนึ่ง แต่ไม่มีผลหรือมีผลมากไปสำหรับอีกบุคคลหนึ่ง และสารประกอบต่างชนิดกันแต่ขนาดเดียวกันก็ให้ผลต่างกัน นอกจากนี้แล้วผลที่เกิดขึ้นใน 1 - 2 รอบเดือนแรกของการใช้ยาอาจจะแตกต่างจาก 4 - 5 รอบเดือนหลังก็ได้ (Starup & Østergaard, 1966; Diczfalussy, 1968)

ผลของ Megestrol acetate 0.5 มก. ที่มีต่อการทำงานของคอมมิชรีรอยด์ (ตารางที่ 17, 18, 19) ของผู้ถูกทดลองทั้งสาม ไม่มีความแตกต่างของ % TBG capacity และ  $^{131}\text{I}$  uptake ระหว่างกินยาและไม่กินยาอยู่ในระดับปกติทั้งหมด ในช่วงระยะเวลาของการทดลองเราไม่พบการเปลี่ยนแปลงของคอมมิชรีรอยด์เกิดขึ้น และจากรายงานการศึกษาฉบับนี้ไม่สามารถสรุปได้ว่าผลของ progestogen มีผลต่อการทำงานของคอมมิชรีรอยด์อย่างไร เนื่องจากจำนวนผู้ถูกทดลองน้อยเกินไป และเวลาของการทดลองสั้นเกินไป เราไม่สามารถติดตามทำการทดลองได้นานกว่านี้ แต่อย่างไรก็ตามก็มีรายงานจาก Florsheim & Faircloth, 1964 ว่ายากุมกำเนิดทั้งชนิด combined contraceptive และ progestogen ขนาดสูงอย่างเดียวกันสามารถทำให้ % TBG capacity เพิ่มขึ้นเมื่อกินยากุมกำเนิดใดหนึ่งสัปดาห์ แต่  $^{131}\text{I}$  uptake ไม่เพิ่ม แต่ขนาดของยาที่ใช้สูงกว่ายาที่ใช้ในรายงานฉบับนี้มาก