



## การอภิปรายผลการวิจัย

การศึกษาปฏิกิริยาและการซึมผ่านของ Ethinyl estradiol และ Norethindrone ต่อเนื้อเยื่อเซลล์เทียม พิจารณาประเมินผลจากการเปรียบเทียบ  $\pi$ -A curves ของเนื้อเยื่อเซลล์เทียมที่สร้างจาก Egg Lecithin, Cholesterol และ Bovine serum albumin ในสัดส่วนต่าง ๆ กัน กับเนื้อเยื่อเซลล์เทียมที่สร้างขึ้นแล้วใส่ Ethinyl estradiol หรือ Norethindrone ตามระดับความเข้มข้นต่าง ๆ ที่ต้องการ ในกรณีที่ได้  $\pi$ -A curves ที่มีเปอร์เซ็นต์พื้นที่ของการแตกของเนื้อเยื่อเซลล์เทียม (Collapse area) ใกล้เคียงกันคือ แตกต่างกันไม่เกิน ๕ เปอร์เซ็นต์ ก็ถือว่า Ethinyl estradiol หรือ Norethindrone ในปริมาณที่ใส่ลงไปนั้นผ่านเนื้อเยื่อเซลล์เทียมได้ดีไม่มีปฏิกิริยาใด ๆ ถึงแม้ว่าจะได้ค่าความดันผิว (Surface pressure) แตกต่างกันก็ตาม ถ้าเปอร์เซ็นต์พื้นที่ของการแตกของเนื้อเยื่อเซลล์เทียมแตกต่างกันเกิน ๕ เปอร์เซ็นต์ แสดงว่า Ethinyl estradiol หรือ Norethindrone ที่ใส่ลงไปนั้นทำปฏิกิริยากับเนื้อเยื่อเซลล์เทียม<sup>(๔๑)</sup> ซึ่งจะมีมากน้อยเพียงไรนั้นก็ประเมินจากเปอร์เซ็นต์พื้นที่ของการแตกของเนื้อเยื่อเซลล์เทียม ถ้าเปอร์เซ็นต์พื้นที่มีสูงมากเท่าไรก็แสดงว่ามีปฏิกิริยาสูงมากเท่านั้น สามารถเปรียบเทียบกันได้ในแต่ละความเข้มข้นของสิ่งที่ต้องการศึกษา หรือชนิดของสิ่งที่ต้องการศึกษา ในกรณีที่ได้  $\pi$ -A curves ห่างกันมาก แต่เปอร์เซ็นต์พื้นที่ของการแตกของเนื้อเยื่อเซลล์เทียมแตกต่างกันไม่เกิน ๕ เปอร์เซ็นต์ ก็ถือว่า Ethinyl estradiol สอดแทรกเข้าไปอยู่ในส่วนของเนื้อเยื่อเซลล์เทียมได้ดีโดยไม่มีปฏิกิริยาใด ๆ กับเนื้อเยื่อเซลล์เทียมเลย

๔.๑ ผลการซึมผ่านและปฏิกิริยาของ Ethinyl estradiol ต่อเนื้อเยื่อเซลล์เทียมที่สร้างจากไขมัน ซึ่งประกอบด้วย Phospholipid และ Cholesterol ในสัดส่วนต่าง ๆ กัน ก็จะได้ผลว่าถ้ามีเฉพาะ Phospholipid หรือมีปริมาณ Cholesterol รวมอยู่ด้วยเล็กน้อยเมื่อใส่ Ethinyl estradiol ลงไปจะมีผลทำให้เกิดปฏิกิริยาซึ่งปริมาณของ Ethinyl

Estradiol ที่จะทำให้เกิดปฏิกิริยานี้ ต้องมากเพียงพอด้วยถ้าน้อยเกินไป คือน้อยกว่า ๓๐ ไมโครกรัม การทดลองตามวิธีนี้จะพบว่าไม่มีปฏิกิริยาเกิดขึ้น เมื่อลดปริมาณสัดส่วนของ Phospholipid ลงแล้ว เพิ่ม Cholesterol ก็จะทำให้ Ethinyl estradiol ผ่านเนื้อเยื่อเซลล์เทียมได้ดีขึ้น ไม่เกิดปฏิกิริยาเลย ถึงแม้จะมีระดับความเข้มข้นสูงถึง ๑๐๐ ไมโครกรัม แสดงว่า Ethinyl estradiol จะมีปฏิกิริยากับเฉพาะส่วนของ Phospholipid เท่านั้น ไม่มีกับส่วนของ Cholesterol ซึ่งก็นับสนับสนุนผลการศึกษาคงของ A.T Florence และ R.Rahman ที่ได้รายงานผลการวิจัยไว้ว่า Lecithin มีปฏิกิริยากับ Ethinyl Estradiol<sup>(๕๖)</sup> และ Grazia Sersa กับ Gerald Weissmann ก็ได้รายงานผลการวิจัยว่า Estradiol ลดการผ่านของพวกประจุบวก (Cathion) ในเนื้อเยื่อเซลล์เทียมที่สร้างแบบ Spherules<sup>(๕๗)</sup> ซึ่งก็แสดงถึงว่า Estradiol เข้าไปปฏิกิริยาจนทำให้โครงสร้างเปลี่ยนแปลงไป การมีปฏิกิริยาของ Ethinyl estradiol นี้ก็เชื่อว่า อาจจะมีกับส่วนที่มีขั้วของเนื้อเยื่อเซลล์เทียม Ethinyl estradiol เป็นพวกสเตอรอยด์ตัวหนึ่ง ซึ่งอาจจะไปแทรกตัวอยู่ในเนื้อเยื่อเซลล์ เปรียบเสมือนกับเป็น Cholesterol และจะช่วยรักษาสภาพของเยื่อเซลล์ไว้ให้แข็งแรงไม่แตกง่าย

เมื่อมีโปรตีนเข้ามาประกอบเป็นเนื้อเยื่อเซลล์เทียมด้วยผลปรากฏว่าทำให้ Ethinyl estradiol สามารถซึมผ่านได้ดีขึ้น มีปฏิกิริยาน้อยลงกว่าเมื่อมีเฉพาะไขมันมาก ซึ่งผลอันนี้อาจเกิดจากการที่โปรตีนเข้าไปมีปฏิกิริยากับไขมันแล้วเป็นส่วนมาก ทำให้มีส่วนของไขมันที่จะมาทำปฏิกิริยากับ Ethinyl estradiol ลดลง อัตราส่วนของ Phospholipid, Cholesterol และ Bovine serum albumin ที่นำมาศึกษา ซึ่งใช้เป็นตัวแทนของสภาพเนื้อเยื่อเซลล์ธรรมชาติ จะปรากฏว่าไม่มีปฏิกิริยากับ Ethinyl estradiol เลย ถึงแม้จะมีระดับความเข้มข้นสูงถึง ๑๐๐ ไมโครกรัม แต่การศึกษาค้างนี้เลือกเฉพาะ Lecithin เป็นตัวแทนของ Phospholipid เท่านั้น ซึ่งในลักษณะธรรมชาติยังมี Phospholipid อีกหลายชนิดที่ประกอบขึ้นเป็นเยื่อเซลล์ ดังนั้นเนื้อเยื่อบางแห่งที่มี Phospholipid ชนิดอื่นประกอบอยู่มากจึงยังไม่อาจยืนยันได้แน่นอนว่ามีปฏิกิริยากับ Ethinyl Estradiol หรือไม่

๔.๒ ผลการซึมผ่านและปฏิกิริยาของ Norethindrone ต่อเนื้อเยื่อเซลล์เทียมที่สร้างจากไขมัน ปรากฏว่าเมื่อมีเฉพาะ Phospholipid Norethindrone ที่ระดับความเข้มข้นต่ำจะผ่านได้ดี แต่ถ้าระดับความเข้มข้นสูงจะมีปฏิกิริยา ในกรณีที่มี Cholesterol มาประกอบด้วย จะทำให้ Norethindrone ผ่านเนื้อเยื่อเซลล์เทียมได้น้อยลง และจะมีปฏิกิริยาเพิ่มขึ้นเรื่อยๆตามปริมาณของ Cholesterol ที่เพิ่มขึ้น จึงอาจประเมินได้ว่า Norethindrone จะมีปฏิกิริยากับ Cholesterol เมื่อเพิ่มโปรตีนเข้าไปในเนื้อเยื่อเซลล์เทียม ก็จะได้ผลเช่นเดียวกัน คือถ้ามีเฉพาะ Lecithin และ Bovine serum albumin Norethindrone ระดับความเข้มข้นต่ำจะผ่านได้ แต่ถ้าระดับความเข้มข้นสูงจะมีปฏิกิริยา เมื่อเพิ่มปริมาณ Cholesterol ขึ้น จะมีปฏิกิริยากับ Norethindrone เพิ่มขึ้นเช่นกัน แต่การสอดแทรกตัวของ Norethindrone เข้าไปในเนื้อเยื่อเซลล์เทียมที่มีเฉพาะไขมัน จะมากกว่าเนื้อเยื่อเซลล์ที่มีไขมันร่วมกับโปรตีน ซึ่งสังเกตได้จาก  $\eta$ -A curves ของเนื้อเยื่อเซลล์เทียมที่สร้างจากไขมัน จะห่างจาก  $\eta$ -A curves ที่ใส่ Norethindrone ลงไปด้วย มากกว่าระยะห่าง  $\eta$ -A curves ของเยื่อเซลล์เทียมที่สร้างจากไขมัน และโปรตีนกับ  $\eta$ -A curves ที่ใส่ Norethindrone ลงไป เป็นการแสดงว่าโปรตีนจะเข้าไปเกาะกับไขมันป้องกันไม่ให้ Norethindrone แทรกตัวเข้าไปในเนื้อเยื่อเซลล์ ซึ่งส่วนที่แทรกเข้าไปได้ก็จะมีปฏิกิริยากับ Cholesterol เป็นส่วนมาก ผลการแทรกตัวเข้าไปไม่มีปฏิกิริยานี้อาจจะทำให้โครงสร้างของเนื้อเยื่อเซลล์เปลี่ยนแปลงไป ถ้าเปลี่ยนแปลงไปมากก็อาจจะมีผลทำให้การกำหนดการผ่านเข้าออกของสาร (Permeability) เปลี่ยนแปลงไปด้วย

ในสภาพธรรมชาติโดยทั่วไปไขมันที่ประกอบอยู่ในเนื้อเยื่อเซลล์จะมี Phospholipid เป็นองค์ประกอบหลักอยู่แล้ว มีประมาณ ๔๔-๗๕% ดังนั้นปัญหาที่ Norethindrone จะเข้าไปมีปฏิกิริยากับเนื้อเยื่อเซลล์จึงมีโอกาสน้อยลง

๔.๓ ผลการซึมผ่านและปฏิกิริยาส่วนผสมของ Norethindrone และ Ethinyl estradiol เมื่อสร้างเนื้อเยื่อเซลล์เทียมที่มีเฉพาะ Phospholipid จะพบว่าปริมาณของ

Norethindrone และ Ethinyl estradiol ที่ผสมกันตามปริมาณของยาคุมกำเนิดที่ใช้กันอยู่ทั่วไป ซึ่งก็มีระดับความเข้มข้นต่ำและสามารถผ่านเนื้อเยื่อเซลล์เทียมได้ดี แต่เมื่อเพิ่มสัดส่วนของ Cholesterol ก็จะมีปรากฏว่าในทุกสัดส่วนของ Lecithin ต่อ Cholesterol จะมีปฏิกิริยากับส่วนผสมของ Ethinyl estradiol และ Norethindrone ทั้งสิ้น เมื่อเพิ่มโปรตีนลงไปก็ได้ผลเช่นเดียวกัน

ในกรณีที่มีปริมาณ Cholesterol สูง การเพิ่มโปรตีนลงไปก็จะมีผลทำให้การสอดแทรกตัวของ Norethindrone และ Ethinyl estradiol เข้าไปในเนื้อเยื่อเซลล์เทียมลดลงเช่นกัน การเกิดปฏิกิริยาก็ประเมินได้ว่า ควรเกิดระหว่าง Cholesterol และ Norethindrone จากการศึกษาเฉพาะ Ethinyl estradiol ระดับความเข้มข้นประมาณ ๓๐ ไมโครกรัม ได้ผลว่าจะเกิดปฏิกิริยากับ Lecithin แต่ Ethinyl estradiol ๓๕ ไมโครกรัม เมื่อรวมกับ Norethindrone ผลปรากฏว่าจะไม่มีปฏิกิริยากับ Lecithin เลย จึงอาจแสดงว่า Ethinyl estradiol เมื่อรวมกับ Norethindrone แล้วทำให้มีความเป็นอิสระที่จะไปทำปฏิกิริยากับ Lecithin ลดลง

ในอัตราส่วนของไขมัน และโปรตีนที่สร้างขึ้นใกล้เคียงกับสภาพธรรมชาติมากที่สุด จากผลการศึกษาแสดงว่าจะมีปฏิกิริยากับยาคุมกำเนิดที่ประกอบด้วย Ethinyl estradiol และ Norethindrone ในทุกอัตราส่วน ซึ่งคิดว่าตัวที่มีบทบาทสำคัญในการเกิดปฏิกิริยากับเนื้อเยื่อเซลล์เทียมคือ Norethindrone ถ้าการเกิดปฏิกิริยานี้มีมากก็จะทำให้โครงสร้างของเนื้อเยื่อเซลล์เปลี่ยนแปลงไปอันมีผลทำให้หน้าที่ของเนื้อเยื่อเซลล์เปลี่ยนแปลงไปด้วย และอาจจะนำไปสู่ความผิดปกติในเนื้อเยื่อได้ ซึ่งเป็นสิ่งที่น่าสนใจที่จะต้องศึกษาหารายละเอียดต่อไป ได้มีผู้ศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมี และการสังเกตอาการผิดปกติแทรกซ้อนต่าง ๆ ภายหลังได้รับยาคุมกำเนิดไปในช่วงระยะเวลาสั้น ในสตรีไทยก็ได้ผลว่าการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีและอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นนั้นจะแปรผันโดยตรงกับปริมาณของ Progesterone ที่ประกอบในยาคุมกำเนิดนั้น<sup>(๕๔)</sup> เมื่อปริมาณของ Progesterone สูงขึ้น ก็มีผลทำให้ความผิดปกติเพิ่มขึ้น จากผลการศึกษาทางคลินิก ก็อาจจะสันนิษฐานได้ว่า Progesterone มีบทบาทสำคัญในการเกิด

ความผิดปกติต่าง ๆ ในสตรีที่ได้รับยาคุมกำเนิด ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบผลในระดับของเซลล์แล้วก็ได้ผลสอดคล้องกันเพราะ Progesterone ก็เป็นตัวที่เกิดปฏิกิริยากับเนื้อเยื่อเซลล์เทียมอย่างเด่นชัดมากกว่า Estrogen.