

## วิจารณ์ผลการวิจัย

จากการวิจัยนี้พบว่าระดับ NET ในน้ำเหลืองเลือดของแต่ละบุคคลมีความแตกต่างกันมาก ซึ่งเป็นความแตกต่างระหว่างบุคคล (inter subject variation) ทั้งนี้ขึ้นกับอัตราการดูดซึมยาจากบริเวณที่ฉีด อัตราการเปลี่ยนจาก NET-EN ไปเป็น NET และการที่ NET-EN มีการเก็บที่ส่วนของไขมันในร่างกายของแต่ละบุคคล นอกจากนี้สิ่งสำคัญ คือ ระบบขับถ่าย อันประกอบด้วยไตและตับที่จะเมตาบอไลต์ (Metabolite) ยาเพื่อเปลี่ยนรูปให้ละลายน้ำได้ดีขึ้น เช่น ซัลเฟต (sulfate) และกลูคูโรไซด์ (glucuronide) (24) ในสัปดาห์ที่ 3 จะมีการขับถ่ายยาออกจากร่างกายช้ากว่าปกติ เมื่อคำนวณค่าคงที่ของการขจัดยาออกจากร่างกายได้ 0.02 เท่ากันไม่ว่าจะฉีดที่แขนหรือตะโพก (ตามรูปที่ 9) ดังนั้น เพื่อจะลดความแปรเปลี่ยนทางสรีรวิทยา (physiological variation) ของบุคคลที่ทำการศึกษาให้มีอคติน้อยที่สุด การวิจัยนี้จึงเลือกใช้วิธีการศึกษาแบบ cross over design ซึ่งเป็นการลดจำนวนสัปดาห์อาสาสมัคร โดยไม่มีผลกระทบต่อภาวะแทรกซ้อนทางสถิติ จึงช่วยลดอุปสรรคในการหาอาสาสมัคร แต่ต้องใช้เวลานานในการศึกษานาน

นอกจากความแตกต่างระหว่างบุคคลแล้ว ยังพบความแตกต่างในบุคคลเดียวกันอีกด้วย ในสัปดาห์ที่ 5 จะพบว่าเมื่อฉีดยาที่ตะโพกในระดับ NET ในน้ำเหลืองเลือดจะลดลงรวดเร็วมาก แต่เมื่อกลับมาฉีดที่ต้นแขน ระดับยาจะค่อนข้างใกล้เคียงกับระดับเฉลี่ยทั่วไป เมื่อพิจารณาถึงคุณสมบัติตามตารางที่ 5 แล้ว จะพบว่า สัปดาห์ที่ 5 นี้มีน้ำหนักตัวน้อยที่สุด ซึ่งจะสอดคล้องกับข้อสังเกตของ GW.Sang (22) ที่ได้ตั้งข้อสังเกตว่าในคนน้ำหนักตัวน้อย ๆ จะพบปริมาณ NET ในน้ำเหลืองเลือดขึ้นได้เร็วและมีระดับสูงกว่า แต่ก็ไม่สามารถจะอธิบายได้ว่าเหตุใดเมื่อฉีดที่ตะโพกแล้วระดับ NET จะขึ้นสูงและลดลงได้รวดเร็วกว่าเมื่อฉีดที่ต้นแขน ทั้งที่ตะโพกมีไขมันมากกว่า น่าจะมีการปลดปล่อยยาออกมาได้ช้ากว่า อย่างไรก็ตาม การดูดซึมเข้าสู่ระบบเลือดในตำแหน่งที่ฉีดอาจจะแตกต่างของแต่ละคนและแต่ละตำแหน่ง

สำหรับการศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ พบว่าไม่มีความแตกต่างของระดับ NET เมื่อฉีดยาทั้งสองตำแหน่งอย่างมีนัยสำคัญ (ตามรูปที่ 7) จากการคำนวณค่าคงที่ของการขจัดยา

ออกจากร่างกายในสตรีอาสาสมัคร 20 คน ได้ค่า  $0.04397 \text{ วัน}^{-1}$  และ  $0.04666 \text{ วัน}^{-1}$  เมื่อฉีดที่ตะโพกและต้นแขน คำนวณค่าครึ่งชีพของยาได้ 15.761 วัน และ 14.852 วัน ซึ่งได้ค่าใกล้เคียงกับ GW.Sang (22) เคยรายงานไว้คือ 11.6 วัน ผลการวิจัยนี้เป็นการศึกษาในคนกลุ่มเดียวกัน และเป็นการศึกษาในยาตัวเดียวกัน แต่จะต่างกันก็เพียงตำแหน่งที่ฉีดยา ดังนั้นการศึกษาโดยละเอียดในช่วง 10 วันแรกหลังฉีดยาจะมีความสำคัญมาก จากการศึกษาวิจัยในช่วง 10 วันแรกของการฉีดยาพบว่าระดับ NET ในน้ำเหลืองเลือด เมื่อฉีดที่ต้นแขนจะสูงกว่าเมื่อฉีดที่ตะโพก แม้จะไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตามตารางที่ 8) ซึ่งทั้งนี้อาจเป็นไปได้ว่าจำนวนสตรีอาสาสมัครที่ทำการศึกษาในช่วงนี้มีจำนวนน้อยไป

เมื่อเปรียบเทียบกับด้านสรีรวิทยาของบริเวณที่มีการฉีดยาทั้งสองนี้ จะพบว่าที่ต้นแขนจะเป็นบริเวณที่มีเส้นเลือดมาหล่อเลี้ยงมากกว่า และตำแหน่งของต้นแขนก็จะใกล้กับหัวใจซึ่งจะเป็นตัวดูดเลือดไปเลี้ยงร่างกายมากกว่า นอกจากนี้สิ่งที่ควรคำนึงถึงคือในการฉีดยาที่บริเวณต้นแขนนั้นอาจจะมีการเข้าใกล้หลอดเลือดมากกว่า และการออกกำลังกายของแต่ละบุคคลที่จะใช้แขนทำงานมากแตกต่างกัน ซึ่งอาจเป็นสาเหตุทำให้ระดับ NET ในน้ำเหลืองเลือดในช่วงต้น ๆ ขึ้นไปได้สูงกว่า ในขณะที่ตะโพกจะมีปริมาณไขมันสะสมอยู่มากกว่า โดยมีหลอดเลือดมาเลี้ยงน้อยกว่าโอกาสที่ยาจะถูกดูดซึมจากบริเวณที่ฉีดน่าจะช้ากว่าบริเวณต้นแขน

ดังนั้นเมื่อพิจารณาถึงคุณสมบัติของยาฉีดคุมกำเนิด NET-EN ซึ่งถือเป็น Prodrug โดยเกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางเคมีโดยทำให้ยาอยู่ในรูปเอสเทอร์ (ester) ทำให้ยาละลายน้ำได้น้อยลงและชอบที่จะไปอยู่ในบริเวณที่เป็นไขมันของร่างกาย จึงทำให้ไขมันเป็นที่กักเก็บยาโดยเฉพาะ ซึ่งส่งผลให้มีฤทธิ์ในการคุมกำเนิดได้นานกว่าปกติ ดังนั้นเมื่อเริ่มฉีดยาเข้าสู่ร่างกาย ยาจะค่อย ๆ ถูกปลดปล่อยจากบริเวณที่ฉีดในรูปของ NET-EN และจะมีการจับกับโปรตีนในเลือดที่สำคัญคือ SHBG (sex hormone binding globulin) การทำเช่นนี้จะเป็นการป้องกันถูก hydrolyse โดยเอนไซม์ esterase ให้กลายเป็น NET แต่เมื่อยาถูกนำไปสู่ตับก็จะมี การเปลี่ยนแปลงเป็น NET และถูกปลดปล่อยออกสู่กระแส

โลหิตเพื่อไปยังอวัยวะเป้าหมายต่อไป ในขณะที่เดียวกัน NET-EN บางส่วนจะถูกพาไปเก็บสะสมยังไขมันในส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย อันเป็นคุณสมบัติของยาที่ละลายในไขมันได้ดี ดังนั้นไขมันจะเป็นสิ่งสำคัญในการกักเก็บยา เพื่อให้คงอยู่ในร่างกายได้นาน

การวิจัยนี้จะสนับสนุนในข้อคิดที่ว่า NET-EN ที่ต้นแขนจะมีการถูกปลดปล่อยจากบริเวณที่ฉีดได้เร็วกว่า ดังนั้นจึงมีการถูก hydrolyse เป็น NET ได้มากและเร็วกว่า จึงทำให้ยั้งแรก ๆ มีระดับ NET ในน้ำเหลืองเลือดที่สูงกว่า เมื่อฉีดที่ตะโพก แต่ต่อมาเมื่อมีการดูดซึมยาจากบริเวณที่ฉีดหมดไป ก็จะมีการสะสมยาที่ไขมันในส่วนต่าง ๆ ของร่างกายแทน ซึ่งไขมันบริเวณเหล่านี้จะเป็นตัวปลดปล่อย NET-EN เข้าสู่กระแสโลหิตเพื่อเปลี่ยนเป็น NET ทดแทนกับ NET ที่ถูกเมตาบอไลต์หมดไป ดังนั้นจึงทำให้ในคน ๆ เดียวกัน ระดับ NET ในช่วงหลัง 10 วัน ใกล้เคียงกัน

ปัญหาที่ว่าไขมันมีผลต่อระดับยาในเลือดก็ยังคงเป็นที่ขัดแย้งกันอยู่ โดยที่องค์การอนามัยโลกได้พบว่าในคนที่ใช้ยาฉีดคุมกำเนิด NET-EN ที่มีการตั้งครรภ์ขึ้นจะมีน้ำหนักตัวน้อยกว่าในสตรีที่ไม่มีการตั้งครรภ์ (23) และจากข้อสังเกตของ GW.Sang (22) ที่ว่าในคนน้ำหนักตัวน้อย ๆ จะมีระดับ NET ในเลือดขึ้นเร็วและขึ้นสูงด้วย ซึ่งการวิจัยที่ทำนี้ก็สังเกตเห็นโดยทั่วไป เป็นเช่นนั้นด้วย แต่ก็มีการทดลองที่ขัดแย้งขึ้นโดยพบว่าระดับของ NET ในน้ำเหลืองเลือดไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างคนอ้วนและคนผอม (24)

จากการศึกษาผลของ NET-EN ต่อการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักและความดันโลหิต (ตารางที่ 9) พบว่าเมื่อได้รับยาฉีดคุมกำเนิด NET-EN จะทำให้มีน้ำหนักเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งตรงกับการศึกษาของ Giwa-Osagie และคณะ (25) กับสตรีอาสาสมัคร 295 คน ระยะเวลาที่ใช้รวมทั้งหมด 1,606 เดือน พบว่ามี 10 ราย ที่ขอเลิกใช้ยานี้ เนื่องจากมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ผลการศึกษาขององค์การอนามัยโลกพบว่า น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 1.5 ก.ก. เมื่อสตรีได้รับยาฉีด NET-EN ครบ 1 ปี (26) และยังไม่มียาใดอธิบายถึงกลไกที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว แต่อาจจะเกิดขึ้นในลักษณะเดียวกับ DMPA ด้วยที่เป็นฮอร์โมนสังเคราะห์ของโปรแกลสเตน เช่นเดียวกัน มีผู้เชื่อว่า DMPA ให้ผลต่อร่างกายคล้ายกับกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid)

ของต่อมหมวกไต หรืออาจจะเกิดจากผลกระทบโดยตรงต่อศูนย์รับความรู้สึกต่อการรับประทานอาหารในสมอง (appetite control center) โดยตรง (27)

สำหรับด้านการเปลี่ยนแปลงความดัน systolic และ diastolic จากตารางที่ 10 และที่ 11 ก็ยังไม่มีผลที่เห็นได้เด่นชัด และจากการศึกษาที่ผ่านมาของ Jawn Zanatu และคณะ (12) ในสตรีทั้งหมด 120 คน พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงในความดันโลหิตอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งต่างกับการศึกษาขององค์การอนามัยโลก (26) พบว่าทั้ง NET-EN และ DMPA มีคุณสมบัติทำให้ความดันโลหิตลดลงได้เล็กน้อยทั้ง systolic และ diastolic แต่จากการศึกษาของนายแพทย์ ประมวลและคณะ (28) ซึ่งศึกษาในสตรีไทย 124 คน พบว่าความดันโลหิตมีการเปลี่ยนแปลงบ้าง แต่ไม่เปลี่ยนแปลงต่างไปจากค่าปกติอย่างมีนัยสำคัญและยังไม่มีทฤษฎีใด ๆ ที่จะสามารถพิสูจน์ได้ว่า โพรเจสเทอโรนเป็นสาเหตุทำให้เกิดความดันโลหิตเปลี่ยนแปลงไป

