

บทที่ 1

บทนำ

การใส่ห่วงคุมกำเนิด (Intrauterine device, IUD) เป็นเครื่องมือที่นิยมใช้คุมกำเนิดในประเทศที่กำลังวางแผนครอบครัวมาก ทั้งนี้เพราะค่าใช้จ่ายต่ำ ไม่ต้องติดตามผล ไม่ทำให้ความรู้สึกทางเพศเปลี่ยนไป ใส่แล้วจะมีผลในการคุมกำเนิดตลอด และเมื่อต้องการมีบุตรก็เอาห่วงคุมกำเนิดออกได้ โอกาสที่จะเกิดตั้งครรภ์เมื่อใส่ห่วงแล้วประมาณ 5% (Venning, 1966) อย่างไรก็ตามห่วงคุมกำเนิดอาจจะทำให้เกิดอาการข้างเคียง (side effect) คือในระยะ 2-3 เดือนแรกที่ใช้ อาจจะมีเลือดออกไม่สม่ำเสมอและเจ็บปวดเล็กน้อย กรณีที่อาจเป็นอันตรายได้คือหญิงที่ตั้งครรภ์แต่ตรวจไม่พบแต่แรก แล้วมาใส่ห่วง เพราะพวกนี้จะมีมดลูกที่อ่อนนุ่ม ถ้าใส่ห่วงในระยะนี้จะเกิดการอักเสบได้ง่าย นอกจากนั้นก็มีปัญหาการอักเสบที่ของคลอด ทางเดินระบบสืบพันธุ์และมดลูก ซึ่งพบมีอัตราสูงขึ้นในสตรีที่ใส่ห่วงคุมกำเนิด (Venning, 1966) การใส่ห่วงคุมกำเนิดในสัตว์มีมาเป็นเวลาหลายพันปีแล้ว เช่น ชาวอาหรับและตุรกีใส่หินก้อนกลมเล็กๆ เข้าไปในโพรงมดลูกของอูฐ เพื่อป้องกันการตั้งครรภ์ระหว่างการเดินทาง (Bland และ Donovan, 1966) และต่อมาในต้นศตวรรษที่ 19 จึงมีการนำห่วงคุมกำเนิดมาใช้กับคน โดยแพทย์ทดลองใช้ห่วงโลหะเงินหรือทองคำ และได้พัฒนาวัสดุต่างๆ ทางด้านวัสดุที่ใช้ เช่น ใช้โพลีเอทิลีน, ทองแดงประกอบ และเปลี่ยนรูปแบบของห่วงไปต่างๆ เพื่อให้เหมาะสมกับสภาพทางสรีระ และมีประสิทธิภาพสูงขึ้น (Bland และ Donovan, 1966) แต่การศึกษาทางด้านกลไกของห่วงคุมกำเนิดนั้น ทรายจนถึงปัจจุบันก็ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด และการศึกษาทำนองนี้ส่วนมากจำเป็นต้องใช้สัตว์ทดลองเป็นโมเดลในการศึกษา

การเปลี่ยนแปลงทางสรีระเนื่องจากการใส่ห่วง

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองหลายๆชนิดรวมทั้งในคน ปรากฏว่าการทำงานของห่วงคุมกำเนิดในสัตว์ต่างพันธุ์แตกต่างกันบ้าง และแม้ในสัตว์พันธุ์เดียวกันห่วงคุมกำเนิดอาจมีบทบาทมากกว่า 1 อย่าง กล่าวคือ ในหมู, ลิงและคน ห่วงคุมกำเนิดยังการฝังตัวของ

ตัวอ่อนบนผนังมดลูก (Gerrits และคณะ, 1968; Eckstein, 1970) ในวัวซึ่งเป็นสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมชนิดแรกที่ไข่ห้วงคุมกำเนิดเป็นผลสำเร็จ ห้วงคุมกำเนิดไปทำให้ไข่ที่ได้รับการผสมแล้วตายไป หรือทำให้ตัวอ่อนตายหลังจากการฝังตัว (Eckstein, 1970) ในกะห้วงคุมกำเนิดยับยั้งการผสมของไข่โดยรบกวนทางเดินของสเปิร์ม ทำให้หัวและหางของสเปิร์มหลุดออกจากกัน และพบการคั่งของลิวโคไซต์ในมดลูกข้างที่ใส่ห้วง (Hawk, 1969) ในกระต่าย ตัวอ่อนไม่ถูกทำลายในทันทีเมื่อเข้าสู่มดลูกข้างที่ใส่ห้วงคุมกำเนิด แต่ตัวอ่อนจะตายในระยะที่มีการฝังตัวที่ผนังมดลูกหรือก่อนการฝังตัวเล็กน้อย เพราะถ้าถอดห้วงคุมกำเนิดออกหลังการผสมพันธุ์แล้วภายใน 156 ชม. ตัวอ่อนจะไม่ตาย (Marston และ Chang, 1969) ในหนู mice การใส่ห้วงคุมกำเนิดในมดลูกข้างเดียวจะมีผลคุมกำเนิดได้ในมดลูกทั้ง 2 ข้าง เพราะมีทางติดต่อกันเล็กๆที่ supracervical ระหว่างมดลูกทั้ง 2 ข้าง (Doyle และ Margolis, 1966) พบโพสโมรโฟนิวเคลียร์ลิวโคไซต์ในเอ็นโดเมเทรียมและโพรงมดลูกของ mice ที่ใส่ห้วงคุมกำเนิดด้วย ถอดห้วงคุมกำเนิดออก ลิวโคไซต์จะหายไปภายใน 48 ชม. (Bartke, 1970)

ในหนู (rat) ซึ่งเป็นสัตว์ที่มีผู้ศึกษาเป็นจำนวนมาก Doyle และ Margolis (1963) รายงานว่าการใส่ห้วงคุมกำเนิดชนิด silk thread ในมดลูกข้างเดียวไม่มีผลต่อการผสมหรือเคลื่อนที่ของไข่ (ova transport) แต่ทำให้ตัวอ่อนระยะบลาสโตซิสต์ตายก่อนที่จะฝังตัวในมดลูกข้างนั้น มดลูกอีกข้างที่ไม่ใส่ห้วงจะไม่มีผลในการคุมกำเนิดซึ่งแตกต่างจาก mice เพราะหนูไม่มีทางเชื่อมตรงเหนือ cervix ระหว่างมดลูกทั้ง 2 ข้าง Parr (1966) เชื่อว่าประสิทธิภาพของห้วงคุมกำเนิดขึ้นอยู่กับขนาดของห้วงด้วยคือถ้าใส่ห้วงขนาดเล็ก 2-3 มิลลิเมตรที่ปลายสุดข้างหนึ่งของมดลูก สามารถพบตัวอ่อนเติบโตได้ที่ปลายสุดของมดลูกตรงข้าม Doyle และคณะ (1964) เชื่อว่าห้วงคุมกำเนิดเปลี่ยนแปลงสภาพภายในมดลูกหนูทำให้ไม่เหมาะสมกับไข่ โดยไม่เพิ่มการเคลื่อนไหวของมดลูก ไม่รบกวนทางเดินของสเปิร์ม และไม่มีผลต่อการผสมของไข่ Margolis และคณะ (1964) เสนอว่าห้วงคุมกำเนิดน่าจะยับยั้งการสร้างเยื่อของมดลูก ทำให้ไม่เหมาะสมสำหรับการฝังตัวของบลาสโตซิสต์

การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีเนื่องจากการใส่ห่วงคุมกำเนิด

เนื่องจากห่วงคุมกำเนิดอาจมีบทบาทโดยทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีขึ้นในมดลูก และหรือของเหลวภายในโพรงมดลูกที่ใส่ห่วงคุมกำเนิด (IUD fluid) จึงมีผู้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงนี้จำนวนมาก เช่น Parr และ Segal (1966) รายงานว่ามดลูกหนูที่ใส่ห่วงคุมกำเนิดมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นกว่ามดลูกอีกข้างที่ไม่ใส่ Batta และ Chaudhury (1968 a) นำ IUD fluid ไปฉีดทันทีเข้าสู่มดลูกแม่หนูตั้งครรรวันที่ 2, 4 และ 6 ปรากฏว่า IUD fluid สามารถยับยั้งการฝังตัวของตัวอ่อนวันที่ 2 และ 4 แต่ไม่มีผลกับแม่หนูตั้งครรรวันที่ 6 จึงสรุปว่า IUD fluid มีสารที่สามารถยับยั้งการฝังตัวของบลาสโตซิสต์ รายงานอื่นๆที่สนับสนุนกลไกการทำงานของห่วงคุมกำเนิดโดยชักนำให้มดลูกปล่อยสารที่มีความสามารถในการคุมกำเนิดเข้าสู่ของเหลวในโพรงมดลูก คือ Batta และ Chaudhury (1968 b), Wood และ Kirby (1968), Marston และ Kelly (1969) ซึ่งทดลองเชื่อมมดลูกข้างที่ใส่ห่วงคุมกำเนิดต่อกับข้างที่ไม่ใส่โดยวิธี Anastomosis ทำให้สารนั้นถ่ายเทไปยังมดลูกข้างที่ไม่ใส่ห่วง และพบว่าการตั้งครรรก็ถูกยับยั้งได้ด้วย จากรายงานของ Parr และ Segal (1966), Karr และคณะ (1968) ว่ามีสารประเภทโพลีเอทิลีนที่มีปริมาณเพิ่มขึ้นในของเหลวจากโพรงมดลูกที่ใส่ห่วงหลายชนิด ได้แก่ การเพิ่มของไกลโคเจนในเอพิทีเลียมของมดลูกหนู ในคนซึ่งใส่ห่วงคุมกำเนิดแบบ Lippes loop มี protein-nitrogen และ non-protein nitrogen เพิ่มขึ้น 4 และ 2 เท่าอย่างมีนัยสำคัญ ส่วน pH, alkaline phosphatase, acid phosphatase, glycogen, glucose และ total lipid ไม่เปลี่ยนแปลง ซึ่งได้ผลสอดคล้องกับ Karr และคณะ (1968) ที่ทดลองในคนใส่ห่วงคุมกำเนิดแบบ Lippes loop เช่นกัน

นอกจากนี้ในโพรงมดลูกหนูที่ใส่ห่วงคุมกำเนิดยังมีเซลล์บางชนิดเพิ่มจำนวนขึ้นด้วย โดย Parr และคณะ (1967) พบว่าโพรงมดลูกหนูที่ใส่ห่วงคุมกำเนิดมีการคั่งของลิโวไลซ์ ลักษณะเซลล์เป็นนิวโทรฟิลอยู่ภายในมดลูกบริเวณรอบๆห่วงคุมกำเนิด แต่มดลูกอีกข้างที่ไม่ใส่ห่วงไม่พบการคั่งของลิโวไลซ์ ในคนที่ใส่ห่วงแบบ Lippes loop, Moyer และ Mishell (1971) ก็พบปรากฏการณ์แบบเดียวกัน และสันนิษฐานว่าการสัมผัสของห่วงกับเอ็นโดเมเทรียม

ของมดลูก ทำให้เกิดการสร้าง vesicle เล็กๆที่ผิวบนของเอ็นโดเมเทรียม มีการสร้างของเหลวใน vesicle นี้ และเมื่อ vesicle แตก ปล่อยของเหลวออกมา ผิวบนของเอ็นโดเมเทรียมหลุดออกมามาก ทำให้บริเวณนั้นเกิดการอักเสบ เนื้อเยื่อของมดลูกเกิด trauma มีเส้นเลือดมาหล่อเลี้ยงมากขึ้น นอกจากห้วงคุมกำเนิดจะทำให้โครงสร้างของเนื้อเยื่อมดลูกแตกต่างจากคอนโทรลแล้ว ยังทำให้มีการเพิ่มการเคลื่อนที่ของนิวโทรฟิลเข้าสู่เอ็นโดเมเทรียมและโพรงมดลูก ทำให้พบนิวโทรฟิลจำนวนมากในช่องเหลวจากโพรงมดลูกที่ใส่ห้วง Breed และคณะ (1972) ก็เข้าใจว่าการที่พบโปรตีนใน IUD fluid ของหนูมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญนั้นก็เนื่องมาจากห้วงคุมกำเนิดทำให้มดลูกอักเสบเช่นกัน

สำหรับสารประเภทโมเลกุลขนาดเล็ก Karr และคณะ (1969) รายงานว่าปริมาณ urea เพิ่มขึ้นใน IUD fluid ของหนูประมาณ 4 เท่าอย่างมีนัยสำคัญ สำหรับนิวคลีโอไทด์มีแต่ Sim (1974) ซึ่งรายงานว่าห้วงคุมกำเนิดทำให้ cAMP เพิ่มขึ้นใน IUD fluid ของหนู Chaudhury และ Chaudhury (1976) รายงานว่าปริมาณ free amino acids หลายชนิดเพิ่มขึ้นใน IUD fluid ของหนู เช่น lysine, aspartic acid, tyrosine, taurine, glutamic acid และ ฯลฯ แต่ปริมาณของ free amino acids บางชนิดไม่เปลี่ยนแปลง ได้แก่ phenylalanine และ ornithine ส่วนในคนที่ใส่ห้วงแบบ Lippes loop ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของกลูโคส, กรดแลคติก, โซเดียม, โพแทสเซียม, คลอไรด์, แคลเซียม และไบคาร์บอเนตในช่องเหลวจากโพรงมดลูกที่ใส่ห้วง (Karr และคณะ, 1968)

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

จากรายงานทั้งหมดดังกล่าว แสดงว่ามีผู้พยายามศึกษาบทบาทของห้วงคุมกำเนิดโดยดูจากการเพิ่มปริมาณของสารต่างๆในช่องเหลวจากโพรงมดลูกที่ใส่ห้วงคุมกำเนิดเป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นในการวิจัยนี้จึงมุ่งศึกษาลักษณะของชีวโมเลกุลใน IUD fluid โดยทดสอบเอาความสามารถในการคุมกำเนิดเป็นสำคัญ โดยเลือกศึกษาสารที่มีปริมาณเพิ่มขึ้นกว่าในมดลูกอีกข้างที่ไม่ใส่ห้วง และน่าจะมีความสามารถในการคุมกำเนิด ดังนั้นจึงเริ่มจากการ

หาปริมาณของสารประเภทโหมเลกุลและโหมเลกุลขนาดเล็กที่เพิ่มขึ้นใน IUD fluid ของหนู ประกอบกับการศึกษาเสถียรภาพในการเก็บของสารที่มีความสามารถในการคุมกำเนิดที่อยู่ใน IUD fluid นี้ ตลอดจนหาปริมาณน้อยที่สุดที่คงประสิทธิภาพ แล้วจึงทำการแยก IUD fluid เป็นแฟรคชันตามขนาดโหมเลกุลโดยวิธี dialysis และคอลัมน์โครมาโตกราฟี เพื่อหาว่า ส่วนใดในของเหลวจากโพรงมดลูกหนูที่ใส่ห่วงที่เกี่ยวข้องกับความสามารถในการคุมกำเนิด และศึกษาคุณสมบัติของส่วนนั้นต่อไปโดยใช้เอ็นไซม์ชนิดต่างๆ