

ผลของเม็กเนสตรอลอาซิเตตจำนวนน้อยต่อการหลังโพลีเคิลสติมูลตติงฮอร์โมน

ในปีสภาวะของหญิงประจำเดือนปกติ

นางสาว คันสนีย์ คันติวิท

004979

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาคามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

แผนกวิชาชีววิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. ๒๕๑๔

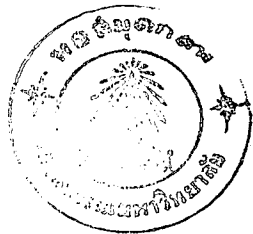
EFFECT OF LOW DOSES OF MEGESTROL ACETATE ON URINARY
FOLLICLE STIMULATING HORMONE EXCRETION IN NORMAL
MENSTRUATING WOMEN

Miss Sansanee Tantivit

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science
Department of Biology
Graduate School
Chulalongkorn University

1971

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย
เป็นส่วนประกอบการศึกษา ตามระเบียบปริญญามหาบัณฑิต



1152 ย.ค.มธ.

คณบดี บัณฑิตวิทยาลัย

คณะกรรมการตรวจวิทยานิพนธ์

.....สุพจน์ ใจสูง.....ประธานกรรมการ

.....สุรเดช ใจสูง.....กรรมการ

.....พชร ใจสูง.....กรรมการ

.....กฤษณ์ ใจสูง.....กรรมการ

อาจารย์ผู้ควบคุมการวิจัย ดร. แพทย์หญิง พัชรา วิสตุกุล

หัวข้อวิทยานิพนธ์ : ผลของเม็กเกสตรอลอาซิเตตจำนวนน้อยต่อการหลั่ง
โพลีเคิลสติมูลิติงฮอรโมนในปัสสาวะของหญิง
ประจำเดือนปกติ

ชื่อ : นางสาว ศันสนีย์ ตันศิริวิทย์ แผนกวิชาชีววิทยา

ปีการศึกษา : 2513

บทคัดย่อ

ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานในระยะสิบปีที่ผ่านมา ยาคุมกำเนิดชนิดขนาด
น้อย (continuous low dose contraceptive) เพิ่งมาเริ่มใช้กันเมื่อเร็ว ๆ
นี้เอง วัตถุประสงค์เพื่อที่จะลดและหลีกเลี่ยงผลแทรกซ้อนและผลที่มีต่อ hypothalamo-
pituitary - ovarian axis ที่มักจะเกิดขึ้นในขณะใช้ยาที่มีขนาดสูงซึ่งใช้กันอยู่
ทั่วไปในขณะนี้ (combined & sequential regimens) เป็นที่เชื่อกันว่าแม้ว่าการใช้
ยาคุมกำเนิดขนาดน้อยจะมีการตกไข่ตามปกติแต่ก็สามารถมีผลในการคุมกำเนิดได้เพราะ
เหตุว่ายาอาจไปมีผลต่อส่วนอื่นของ reproductive process เช่นต่อ viscosity
of cervical mucus เยื่อเมือกมดลูก การเคลื่อนตัวของไข่ และ capacitation
of spermatozoa ปัจจุบันนี้กลไกการออกฤทธิ์ของการคุมกำเนิดของยาคุมกำเนิด
ขนาดน้อยยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

จุดมุ่งหมายของการศึกษานี้เพื่อศึกษาผลของยาคุมกำเนิดชนิดขนาดน้อยชนิดหนึ่ง
คือเม็กเกสตรอลอาซิเตต ซึ่งเป็นสารสังเคราะห์จำพวก progestogen ที่มี
ต่อการทำงานของต่อมใต้สมองและการทำงานของรังไข่โดย

ทดลองศึกษาระดับโพลีเคิลสติมูลิติงฮอรโมนในปัสสาวะของผู้ถูกทดลอง

เพศหญิง 3 คน อายุ 18 ถึง 33 ปี มีประวัติประจำเดือนปกติและร่างกายปกติเป็นระยะเวลา รวมทั้งหมดคนละ 4 เดือน รอบเดือนแรกเป็นการศึกษาระดับฮอร์โมนของรอบเดือนปกติ รอบเดือนที่สองและที่สามเป็นการศึกษาระดับฮอร์โมนขณะผู้ถูกทดลองกินยาคุมกำเนิดชนิดเม็ทแอสโตรลอะซิเตต 0.5 มก.ทุกวัน (28X2 เม็ด) และรอบเดือนที่สี่ศึกษาระดับฮอร์โมนหลังจากหยุดยาแล้วหนึ่งรอบเดือน

ในรอบเดือนปกติพบว่าระดับของโพลีคีลลีสติมูเลตติงฮอร์โมนในปัสสาวะของผู้ถูกทดลองทั้งสามสูงและมีลักษณะเป็นยอดแหลมในตอนต้นและกึ่งกลางวงจร และค่อย ๆ ลดลงในตอนปลายวงจร ระดับเฉลี่ยของโพลีคีลลีสติมูเลตติงฮอร์โมนในครั้งแรกวงจรสูงกว่าระดับเฉลี่ยในครั้งหลังวงจร นอกจากนี้ระดับของ pregnanediol ในตอนปลายของวงจรก็สูงและมีลักษณะเป็นยอดแหลมมีค่าสูงสุดประมาณ 7 วันก่อนมีประจำเดือน แสดงให้เห็นว่าผู้ถูกทดลองทั้งสามมีการตกไข่ปกติ

ขณะที่ผู้ถูกทดลองได้รับยาระดับของ pregnanediol และยอดถูกทดลอง แสดงว่ายาคุมกำเนิดชนิดขนาดน้อยนี้ไปยับยั้งการตกไข่และการทำงานของคอร์ปัสลูเทียม ส่วนยอดแหลมของโพลีคีลลีสติมูเลตติงฮอร์โมนตอนต้นและกึ่งกลางวงจรของผู้ถูกทดลอง 2 ใน 3 คนหายไป และระดับโพลีคีลลีสติมูเลตติงฮอร์โมนก็ต่ำลงตลอดทั้งวงจร ส่วนในผู้ถูกทดลองอีกคนหนึ่งไม่มีการเปลี่ยนแปลงในระดับโพลีคีลลีสติมูเลตติงฮอร์โมนให้เห็น

หลังจากหยุดกินยา ระดับของโพลีคีลลีสติมูเลตติงฮอร์โมนในตอนต้นวงจรและกึ่งกลางวงจรของผู้ถูกทดลอง 2 คน ปรากฏให้เห็นอีกครั้งหนึ่ง

จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่ายาคุมกำเนิดชนิดเม็ทแอสโตรลอะซิเตต 0.5 มก. ทุกวัน อาจไปก่การสร้งหรือการหลั่งของโพลีคีลลีสติมูเลตติงฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง

และยังไปยับยั้งการตกไข่และหน้าที่ของคอร์ปัสลูเทียมอีกด้วย

นอกจากนี้ผลของยาคุมกำเนิดขนาดน้อยที่มีต่อการทำหน้าที่ของต่อมธัยรอยด์พบว่า
% TBG capacity และ ¹³¹I uptake อยู่ในระดับปกติในระหว่างกินยา แต่ระยะ
เวลาที่ศึกษาสั้นเกินไปและจำนวนผู้ถูกทดลองน้อยเกินไปจึงยังสรุปแน่นอนไม่ได้

Thesis Title Effect of Low Doses Megestrol Acetate on
Urinary Follicle Stimulating Hormone
Excretion in Normal Menstruating Women

Name Miss Sansanee Tantivit Department Biology

Academic Year 1970

ABSTRACT

Oral contraceptive has been used with increasing popularity for nearly ten years. The continuous low dose contraceptive has just been introduced into use recently. The aim is to decrease or to avoid side effects and the effects on hypothalamo - pituitary - ovarian axis which the generally used high doses regimens always manifest. Various impressions and suggestions have been made regarding the mode of action of the low dose progestogens treatment that contraception possibly resulted from the effects on viscosity of cervical mucus, endometrium, tubal transport of ova, and perhaps on capacitation of spermatozoa. On the other hand, it does not appear to inhibit ovulation. At present the mode of action of continuous low dose contraceptive has not been clearly explained.

The purpose of this study was to investigate into the possible effects of low dosage megestrol acetate on pituitary and ovarian hormones secretion in order to

obtain more information about the influence of this low dose progestin on pituitary - ovarian hormone relationship.

The experiment was designed to study the level of the hormones in normal ovulating cycle and in the cycle treated with 0.5 mg daily continuous doses of megestrol acetate throughout two consecutive menstrual cycles (28 X 2 pills) and one after - treatment cycle in three healthy normal subjects 18 - 33 years old.

In the control cycle all of subjects showed an early follicular rise and a midcycle peak of urinary FSH and the level of FSH declined during the luteal phase. The excretion of pregnanediol in the luteal phase of all three subjects indicated normal ovulatory cycles.

After the commencement of treatment pregnanediol levels of all subjects were decreased indicating inhibition of ovulation or suppression of corpus function. In both treatment cycles, 2 out of 3 subjects failed to show either the early FSH elevation or the midcycle peak. The day to day levels of FSH were also decreased. The effects were especially distinct in the second treatment cycle. No definite change in FSH excretion could be seen in the third subject.

After the medication was ceased, the early FSH elevation and midcycle peak apparently occurred once again.

This present investigation demonstrated that the continuous low doses of 0.5 mg of megestrol acetate may suppress the synthesis and/or the release of FSH and definitely inhibit ovulation and corpus luteum function.

The effects on the thyroid function were also studied. The % TBG capacity and ^{131}I uptake were in normal range during the treatment. However, the period of study was too short and the number of subject was too small for the conclusion to be drawn.

กิติกรรมประกาศ

ในการทำวิทยานิพนธ์นี้ ผู้ทำการวิจัยขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูงต่อ
อาจารย์ผู้มีรายนามดังนี้

ศาสตราจารย์นายแพทย์ กิติ จิ่งเจริญ หัวหน้าภาควิชาสรีรวิทยา
ที่โตเกียว เพื่อสถานที่ทำงานตลอดจนอุปกรณ์ต่าง ๆ ที่ใช้ในการศึกษา

แพทย์หญิง พัชรา วิสุตกุล อาจารย์ผู้ควบคุมการวิจัย ที่โตเกียว
ดูแลให้คำแนะนำ ให้ความสนับสนุน ตลอดจนช่วยเหลือแก้ไขข้อบกพร่อง
ต่าง ๆ ระหว่างทำการวิจัยอย่างใกล้ชิด

ศาสตราจารย์นายแพทย์ รมไทย สุวรรณิก โตเกียวช่วยเหลือใน
การตรวจหาการทำหน้าที่ของคอมมิชชั่นรอกซ์ตลอดเวลาที่ทำการศึกษา

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ข
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ค
กิตติกรรมประกาศ	ง
รายการตารางประกอบ	จ
รายการรูปประกอบ	ฉ
บทนำ	1
อุปกรณ์และวิธีดำเนินการทดลอง	
อุปกรณ์ฉนวนความร้อน.....	15
วิธีดำเนินการทดลอง.....	16
ผลการวิจัย	
ผลการวัดปริมาณของ Standard FSH	30
ผลของยาคุมกำเนิดที่มีต่อการหลั่ง FSH ในปัสสาวะของผู้ถูกทดลอง	34
ผลของการตรวจหน้าที่ของต่อมชั้นรอยด	57
การอภิปรายผลการวิจัย.....	58
บรรณานุกรม	69
ประวัติการศึกษา.....	80

รายการตารางประกอบ



ตารางที่

หน้า

1	แสดงผลของ Standard 2nd IRP-HMG ที่มีต่อรังไข่ของ immature female mice (จากภาควิชาสัตววิทยา)	26
2	แสดงผลของ Standard 2nd IRP-HMG ที่มีต่อรังไข่ของ immature female mice (จากภาควิชาสัตววิทยา)	27
3	แสดงผลของ Standard 2nd IRP-HMG ที่มีต่อรังไข่ของ immature female mice (จากสถานเพาะพันธุ์สัตว์ปากช่อง)	27
4	แสดงผลของ Standard 2nd IRP-HMG ที่มีต่อรังไข่ของ immature female mice (จากสถานเพาะพันธุ์สัตว์ปากช่อง)	31
5	แสดงปริมาณของ Follicle Stimulating Hormone (FSH) ใน urinary extract 48 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง Subject I (control cycle)	35
6	แสดงปริมาณของ Follicle Stimulating Hormone (FSH) ใน urinary extract 48 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง ของ Subject I ที่ได้รับยาคุมกำเนิด Megestrol acetate 0.5 mg ในเดือนแรกของการรักษา (The first treatment cycle)	36
7	แสดงปริมาณของ Follicle Stimulating Hormone (FSH) ใน urinary extract 48 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง ของ Subject I ที่ได้รับยาคุมกำเนิด Megestrol acetate 0.5 mg ในเดือนที่สองของการรักษา (The second treatment cycle)	37
8	แสดงปริมาณของ Follicle Stimulating Hormone (FSH) ใน urinary extract 48 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง ของ Subject I หลังจากหยุดยาคุมกำเนิด (after treatment cycle)	38

9 แสดงปริมาณของ Follicle Stimulating Hormone (FSH)
 ใน urinary extract 48 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง ของ SubjectII
 (control cycle)..... 42

10 แสดงปริมาณของ Follicle Stimulating Hormone (FSH)
 ใน urinary extract 48 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง ของ SubjectII
 ที่ได้รับยาคุมกำเนิด Megestrol acetate 0.5 mg ในเดือน
 แรกของการรักษา (The first treatment cycle)..... 43

11 แสดงปริมาณของ Follicle Stimulating Hormone (FSH)
 ใน urinary extract 48 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง ของ SubjectII
 ที่ได้รับยาคุมกำเนิด Megestrol acetate 0.5 mg ในเดือน
 ที่สองของการรักษา (The second treatment cycle)..... 44

12 แสดงปริมาณของ Follicle Stimulating Hormone (FSH)
 ใน urinary extract 48 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง ของ SubjectII
 หลังจากหยุดยาคุมกำเนิด (after treatment cycle)..... 45

13 แสดงปริมาณของ Follicle Stimulating Hormone (FSH)
 ใน urinary extract 48 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง ของ SubjectIII
 (control cycle)..... 48

14 แสดงปริมาณของ Follicle Stimulating Hormone (FSH)
 ใน urinary extract 48 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง ของ SubjectIII
 ที่ได้รับยาคุมกำเนิด Megestrol acetate 0.5 mg ในเดือน
 แรกของการรักษา (The first treatment cycle)..... 49

15 แสดงปริมาณของ Follicle Stimulating Hormone (FSH)
 ใน urinary extract 48 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง ของ SubjectIII
 ที่ได้รับยาคุมกำเนิด Megestrol acetate 0.5 mg ในเดือน

	ที่สองของการรักษา (The second treatment cycle).....	50
16	แสดงปริมาณของ Follicle Stimulating Hormone (FSH) ใน urinary extract 48 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง ของ Subject III หลังจากหยุดยาคุมกำเนิด (after treatment cycle).....	51
17	แสดงค่าของการทำหน้าที่ของต่อมธัยรอยด์ใน Subject I ระหว่าง contr 1, treatment และ after treatment cycles.....	54
18	แสดงค่าของการทำหน้าที่ของต่อมธัยรอยด์ใน Subject II ระหว่าง control, treatment และ after treatment cycles.....	55
19	แสดงค่าของการทำหน้าที่ของต่อมธัยรอยด์ใน Subject III ระหว่าง control, treatment และ after treatment cycles.....	56

รายการรูปประกอบ

รูปที่		หน้า
1	Some of the mechanism involved in the regulation of gonadotrophin secretion.....	2
2	Schematic representation of the pituitary control of ovarian function in man.....	4
3	The orally active progestogens.....	11
4	Spincraft's Uni-cell speedfilter.....	14
5	The dose response curve of three assays of two standard preparation (NIH-FSH-S ₂ and 2nd IRP) at different augmenting doses of HCG.....	19
6	The Ovarian Augmentation Test in Mice (หนูทดลอง จากภาควิชาสรีรวิทยา ร.พ.ศิริราช)	28
7	The Ovarian Augmentation Test in Mice (หนูทดลอง จากภาควิชาสรีรวิทยา ร.พ. ศิริราช).....	29
8	The Ovarian Augmentation Test in Mice (หนูทดลอง จากสถานเพาะพันธุ์สัตว์ปากช่อง)	32
9	The Ovarian Augmentation Test in Mice (หนูทดลอง จากสถานเพาะพันธุ์สัตว์ปากช่อง).....	33
10	แสดงระดับของ pregnanediol และ FSH ใน control cycle treatment cycle และ after treatment cycle ของ subject I	39

11	แสดงระดับของ pregnanediol และ FSH ใน control cycle treatment cycle และ after treatment cycle ของ subject II	46
12	แสดงระดับของ pregnanediol และ FSH ใน control cycle treatment cycle และ after treatment cycle ของ subject III.....	52
13	Urinary excretion of FSH in the normal menstrual cycle	60
14	Pattern of FSH excretion	61
15	FSH pattern in plasma and urinary extract by radio-immunoassay and in urinary extract by bioassay during the menstrual cycle.....	62