หอสมุดกลาง จุฬาลงกรณมหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

Makepeace และคณะรายงานตั้งแต่ปี ค.ศ. 1937 ว่า hormone ของเพศหญิง 2 ชนิด คือ estrogen และ progesterone มีฤทธิ์ห้ามการสุกของไข่ และ Pincus เป็นผู้ที่เริ่มทดลองใช้ hormone 2 ชนิดนี้เป็นยาคุมกำเนิดในสตรี ต่อมาความสนใจศึกษาเกี่ยวกับยาคุมกำเนิดจึงเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะในด้านที่พยายามสะกัดหรือสังเคราะห์ให้ได้ยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุด และมีผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์น้อยที่สุด

ยาคุมกำเนิดมีผลทำให้ปริมาณของ protein fat และ calcium ในน้ำนมมารดาลดลง และการเปลี่ยนแปลงนี้จะมากหรือน้อยขึ้นกับชนิดของยาที่ใช้ อาหารการกินของมารดาและเชื้อชาติ (Abdel - kader และคณะ 1969 Barsivala และคณะ 1973) สิ่งที่น่าสนใจคือ หลักฐานที่แสดงว่า การลดลงของสารประกอบต่าง ๆ ในน้ำนมมารดา มีผลทำให้เด็กที่เลี้ยงด้วยน้ำนมมารดาที่กินยาคุมกำเนิดมีขนาดตัวเล็กกว่าเด็กที่เลี้ยงด้วยน้ำนมมารดาที่ไม่ได้กินยาคุมกำเนิด (Kara 1969 Kamal และคณะ 1967) นอกจากนี้ ยาคุมกำเนิดบางชนิดอาจจะทำให้เกิดปฏิกริยาข้างเคียง (side effect) ที่มีผลต่อ metabolism ของสารประเภท carbohydrate และ fat (Larson และคณะ 1976 Donde และคณะ 1975) ทำให้เกิดอาการ เช่น thromboembolism และ hypertension (Medhat และคณะ 1974 Bergstein 1976) หรือทำให้ immune response และ thyroid function เปลี่ยนแปลงไป (Rangnekar และคณะ 1974 Barsivala และคณะ 1974)

ยาคุมกำเนิดชนิดแรกที่ออกสู่ท้องตลาด คือ combined oral contraceptive แต่ปัจจุบันได้มียาคุมกำเนิดหลายแบบด้วยกัน เพื่อให้ได้ผลดีที่สุดในการคุมกำเนิด และมีอาการข้างเคียงจากยาน้อยที่สุด ยาที่ใช้ในปัจจุบันมีอยู่หลายแบบ คือ

combined oral contraceptive

sequential oral contraceptive

progestogen - only oral contraceptive

post coital contraceptive

once a month injection

once a month pill

once three months injection

ฯลฯ

ยาคุมกำเนิดแต่ละประเภท มีวิธีการใช้ ขนาดและชนิดของตัวยาที่ใช้แตกต่างกัน ทำให้ยาแต่ละประเภทมีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกันไปด้วย ยาคุมกำเนิดชนิด once three months injection ใช้ฉีดเข้ากล้าม เช่น Depot Hedroxyprogesterone acetate (Depa - Provera® =DMPA) ใช้ฉีดในขนาด 150 mg ทุก 3 เดือน และ Norethisterone Enanthate (Norigest®) ขนาด 200 mg ทุก 84 วัน

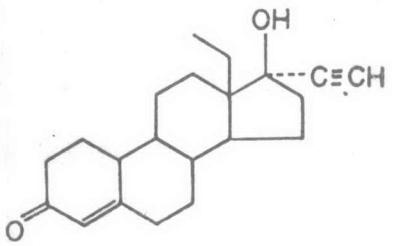
สำหรับ DMPA นั้นถ้าให้แก่สตรีที่อยู่ในระยะเลี้ยงทารกด้วยน้ำนมมารดา จะทำให้น้ำนมเพิ่มขึ้น ตามรายงานของ Karim และคณะ (1971) มณฑิรา ศัณฑ์เกษูร และคณะ (2520)

Microlut® ที่ใช้ศึกษาในรายงานนี้เป็นยารับประทานซึ่งมีตัวยาเฉพาะ progestogen เท่านั้น แต่ละเม็ดประกอบด้วย D - norgestrel 30 µg ซึ่งยาประเภทนี้ เรียกชื่ออีกอย่างหนึ่งว่า mini - pill

Norgestrel เป็นสารสังเคราะห์ประเภท 19 - nortestosterone ซึ่งมี 2 enantiomer คือ D และ L form Hendeles และคณะ (1972) พบว่าเฉพาะ D - form เท่านั้นที่มีฤทธิ์ในการคุมกำเนิด D - norgestrel มีสูตรและ systemic name ดังแสดงในรูปที่ 1

หอสมุดกลาง จุฬาลงกรณมหาวิทยาลัย

รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของ D-norgestrel



D–13β–ethyl–17α–ethynyl–17β–hydroxygon–4–ene–3–one

Martinez - Manautou(1966)เป็นคนแรกที่ทดลองใช้ยาคุมกำเนิดประเภทที่ไม่มี estrogen เจือปน เนื่องจากวัตถุประสงค์จะหลีกเลี่ยงอาการแทรกซ้อนที่เกิดจาก estrogenเช่น thromboembolism , hypertension , diabetes melitus ฯลฯ ซึ่งบางโรคอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ (Brogdem และคณะ 1973)

D - norgestrel มี potency สูงกว่า progestogen ชนิดอื่นๆที่มีอยู่ในขณะนี้ Victor และคณะ (1976) เสนอความคิดว่า อาจเนื่องมาจากการที่สารนี้อยู่ในกระแสเลือดได้นานกว่า progestogen ชนิดอื่นๆ กลไกที่ทำให้อยู่ในกระแสเลือดนาน อาจเกิดจาก D - norgestrelสามารถจับกับ specific carrier protein ในซีรัมได้สูง ทำให้ถูก metabolized ได้ยาก specific carrier protein ชนิดนี้เป็นชนิดเดียวกับที่จับกับ testosterone และ estradiol เรียกว่า sex hormone binding globulin (SHBG) ประสิทธิภาพของ D - norgestrel ในการจับกับ SHBG สูงประมาณครึ่งหนึ่งของ testosterone แต่สูงกว่า estradiol

Weiner และคณะ (1976) รายงานว่า D-norgestrel มี androgenic effect และเขาอธิบายว่า สาเหตุไม่ใช่เนื่องมาจาก metabolite ของ D - norgestrel มี androgenic activity แต่เนื่องมาจาก D-norgestrel แข่งขันกับ testosterone ในการจับกับ SHBG ทำให้มี testosterone รูปอิสระในซีรัมมาก จึงแสดง androgenic effect เพิ่มขึ้น

Uniyal และคณะ (1977) ศึกษาใน endometrium และ myometrium และพบว่า DL - norgestrel ถูก metabolized ไปเป็น 3α, 5β - tetrahydronorgestrel กับ 3β, 5β - tetrahydronorgestrel และ polar compound บางชนิดที่ยังไม่ทราบชัด Metabolite ที่พบมากที่สุดคือ 3α, 5β -tetrahydronorgestrel ผลนี้แสดงว่าทั้ง endometrium และ myometrium มี enzyme 3-ketosteroid reductase อยู่

ส่วนในปัสสาวะนั้น Sisenwine และคณะ (1973) รายงานว่า DL -norgestrel ถูก metabolized ไปเป็นสารประกอบหลายชนิด ทั้งในรูป unconjugate และที่ conjugate อยู่กับ sulfate และ glucuronide Metabolite ที่พบมากที่สุดคือ 16β -hydroxynorgestrel รองลงมาคือ 3α, 5β -tetrahydronorgestrel 16β-hydroxynorgestrel ส่วนใหญ่เปลี่ยนแปลงมาจาก L - norgestrel ซึ่ง norgestrel ชนิดนี้ไม่ออกฤทธิ์ในร่างกาย ส่วน 3α,5β -tetrahydronorgestrel และ 3β , 5β - tetrahydronorgestrel นั้น Littleton และคณะ (1968) พบว่าเปลี่ยนแปลงมาจาก D - norgestrel

ปัจจุบันมีวิธีคุมกำเนิดหลายแบบที่ใช้ D -norgestrel (Souza และคณะ 1972 Mishell และคณะ 1970 Kesseru และคณะ 1974 Mahgouh 1975) ความสนใจในการศึกษาฤทธิ์ของสารชนิดนี้จึงมีมากขึ้นด้วย การศึกษาฤทธิ์ของ D -norgestrel นั้น ขั้นแรกมักศึกษากับสัตว์ โดยการฉีดยานี้เข้าสัตว์ทดลอง (Boris และคณะ 1972 Chai และคณะ 1974 Black 1974) แล้วดูผลการคุมกำเนิดในสัตว์ทดลองนั้นๆ เทียบกับกลุ่มเปรียบเทียบหรือกับยาคุมกำเนิดชนิดอื่นๆ เช่น Norethindrone ฯลฯ และศึกษาดูอาการข้างเคียงที่เป็นผลเนื่องจาก D -norgestrel ก่อน เมื่อได้ผลเป็นที่น่าพอใจ จึงนำยานี้มาศึกษาในคน (Rice-Wray 1972 Ferrari และคณะ 1973 Maruffa 1974 Tejuja และคณะ 1974)

การศึกษาฤทธิ์ของ D -norgestrel จะไม่สมบูรณ์ถ้าขาดวิธีการวิเคราะห์สารนี้ที่เชื่อถือได้ ทั้งในด้านปริมาณและคุณภาพ ในสมัยก่อนนิยมใช้ Celite chromatography หรือ Ion exchange column chromatography วัดปริมาณ D -norgestrel ในเลือด ซีรัม บัสสาวะ และเนื้อเยื่อต่างๆ เช่น ต่อมหมวกไต รังไข่ มดลูก ฯลฯ นอกจากนี้อาจใช้ thin - layer chromatographyหรือ gas chromatography ประกอบกับวิธี autoradiography ความไวของวิธีดังกล่าวนี้วัดได้ต่ำสุดเป็น nanogram (ng) (Kamyab และคณะ 1967 Littleton และคณะ 1968 Sisenwine และคณะ1973 Sisenwine และคณะ 1974)

วิธี radioimmunoassay มาแพร่หลายในภายหลัง เนื่องจากวิธีการไม่ลำบากนักและความไวในการวัด (sensitivity) สูงกว่าวิธีเก่าๆ คือ วัดค่าต่ำสุดได้เป็นระดับ picogram (pg)

การหาปริมาณสารโดยวิธี radioimmunoassay มีหลักเกณฑ์ทั่วไปเหมือนกับวิธี competitive protein binding หรือวิธี saturation analysis (Ekins 1974) คือ ถ้า P เป็นสารที่ต้องการหาปริมาณ และ Q เป็น receptor reagent ที่มีความจำเพาะต่อการรวมตัวกับ P และปริมาณของ Q มีจำกัด ถ้าให้ P ทำปฏิกริยากับ Q และปฏิกริยาที่เกิดขึ้นเป็นปฏิกริยาผันกลับ จะได้ว่า

$$P + Q \rightleftharpoons PQ$$

ตาม Law of mass action

$$K = \frac{[PQ]}{[P][Q]}$$

เมื่อ K = equilibrium constant

[P] = ความเข้มข้นของ P ในรูปอิสระ (free form)

[Q] = ความเข้มข้นของ receptor reagent

[PQ] = ความเข้มข้นของ P ในรูปที่จับกับ Q (bound form)

การกระจายของ P ในรูปอิสระและรูปที่จับกับ receptor reagent นั้นขึ้นอยู่กับปริมาณรวมของ P ที่มีอยู่ การวัดปริมาณของ P ในสารตัวอย่างใดๆ ทำได้โดยเปรียบเทียบการ

กระจายของสารมาตรฐานปริมาณต่างๆ ที่ทราบค่าแน่นอนกับสารตัวอย่าง

หลักเกณฑ์ในการวัดปริมาณนี้ ในทางปฏิบัติจะต้องมีวิธีสำหรับแยกและติดตามการกระจายของ P วิธีที่ใช้โดย Ekins(1960)และ Yalow กับ Berson (1960) ซึ่งได้รับการยกย่องว่า เป็นผู้บุกเบิกงานในด้านนี้ คือ วิธีเติมสารกัมมันตรังสีลงไปในระบบที่กำลังศึกษา เพื่อใช้ในการติดตามการกระจายของ P (รูปที่ 2) และ receptor reagent ที่ใช้อาจจะเป็น specific binding protein หรือแอนติบอดี ต่อมาจึงมีผู้พยายามติดตามการกระจายของ P โดยใช้ saturable reagents ตัวอื่นๆ เช่น enzyme (Rothenberg 1965) cellular membrane (Lefkowitz 1970) และ intracellular receptors (Korenman 1968) เป็นต้น

การวัดปริมาณสารใดๆ โดยวิธี radioimmunoassay นั้น receptor reagent ที่ใช้คือ แอนติบอดี และการติดตามการกระจายของ P อาศัยคุณสมบัติของ P ซึ่งติดสลากด้วยสารกัมมันตรังสีอย่างใดอย่างหนึ่ง ที่นิยมใช้กันในปัจจุบันได้แก่ ^{3}H, ^{131}I, ^{125}I และ ^{75}Se เป็นต้น แต่ละชนิดมีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกัน ซึ่งอาจจะสรุปได้ย่อๆคือ

1) ^{3}H มีข้อดีคือ สารประกอบทั่วไปจะมี ^{1}H อยู่ในโมเลกุล และโดยปกติ การให้ ^{3}H เข้าไปแทนที่อะตอมของ ^{1}Hในโมเลกุล จะทำให้คุณสมบัติของสารเดิมเปลี่ยนแปลงน้อยมาก เนื่องจาก ^{1}H และ ^{3}H มีขนาดแตกต่างกันน้อยมาก ส่วนข้อเสียคือ ^{3}H ให้รังสีเบต้าพลังงานต่ำ การวัดกัมมันตรังสีต้องอาศัยขบวนการซึ่งสิ้นเปลืองมาก

2) ^{131}Iหรือ ^{125}I มีข้อดีคือ ให้รังสีแกมม่าซึ่งมีพลังงานสูงกว่า ^{3}H ทำให้การวัดปริมาณกัมมันตรังสีสดวกและรวดเร็วมาก แต่มีข้อเสียคือ สารที่ติดสลากแล้วมักจะมีคุณสมบัติเปลี่ยนไปจากสารเดิม โดยเฉพาะในด้าน immunoreactivity เนื่องจากไอโอดีนมีขนาดอะตอมใหญ่ นอกจากนี้ทั้ง ^{131}Iและ ^{125}I มี half life สั้นมากเมื่อเทียบกับ ^{3}H ปัจจุบัน ^{125}Iเป็นที่นิยมมากกว่า ^{131}I เนื่องจากมี half life ยาวกว่า

3) ^{75}Se เป็น isotope ที่เริ่มมีผู้นำมาใช้ Chambers และคณะ (1975) กล่าวถึงข้อดีว่า ^{75}Se มีขนาดโมเลกุลเล็กกว่า^{125}I และให้รังสีแกมม่าพลังงานสูงกว่า ^{125}I แต่ยังไม่ได้ใช้แพร่หลายมากนัก

ผู้เสนอวิทยานิพนธ์นี้ได้เลือกใช้ ^{125}I ในการติดสลาก D -norgestrel และวัดปริมาณสารตัวนี้โดยวิธี radioimmunoassay และความสนใจในการวัดปริมาณของสารตัวนี้ในน้ำนมและซีรัมของสตรีที่ใช้ยาคุมกำเนิดที่มี D -norgestrel เป็นส่วนประกอบ เนื่องมาจากความจริงที่ว่า ยา Microlut® เป็นยาชนิดหนึ่งที่ใช้กันมากในประเทศ และสตรีไทยจำนวนหนึ่งยังเลี้ยงลูกด้วยน้ำนมมารดา ปัจจุบันยังไม่มีรายงานที่แสดงว่า D -norgestrel ถูกขับถ่ายออกมาในน้ำนมมารดาเป็นปริมาณเท่าใด และอาจเป็นอันตรายแก่ทารกหรือไม่ วิธีการวัดปริมาณ D -norgestrel ที่เสนอในรายงานนี้ น่าจะเป็นประโยชน์และเป็นจุดเริ่มต้นสำหรับความพยายามที่จะหาคำตอบสำหรับคำถามข้างต้นได้บ้าง

รูปที่ 2 รูปแสดงหลักการของ Saturation analysis