

การวัดปริมาณเอสโตรเจนในน้ำสภาวะของสตรีไทยที่ไม่ตั้งครรภ์ และผลของยาคุมกำเนิด



นางสาวศกใส บางสมบุญ

005107

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

แผนกวิชาชีวเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2516

Determination of Urinary Estrogen Levels in Nonpregnant  
Thai Women and Effect of Birth Control Pill

Miss Sodsai Bangsombun



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science  
Department of Biochemistry  
Graduate School  
Chulalongkorn University  
1973

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้มีวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาคามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

*สมชาย งามใจ*

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

คณะกรรมการทรววิทยานิพนธ์

*สมชาย งามใจ*

ประธานกรรมการ

*สมชาย งามใจ*

กรรมการ

*สมชาย งามใจ*

กรรมการ

*สมชาย งามใจ*

กรรมการ



อาจารย์ผู้ควบคุมการวิจัย : รองศาสตราจารย์ ดร. กำจักษ์ มงคลกุล

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การวัดปริมาณเอสโตรเจนในปัสสาวะของสตรีไทย  
ที่ไม่ตั้งครรภ์ และผลของยาคุมกำเนิด

ชื่อ

นางสาวสกลไศ บางสมบุญ

แผนกวิชา

ชีวเคมี

ปีการศึกษา

๒๕๑๖



บทคัดย่อ

เอสโตรเจนเป็นฮอร์โมนเพศหญิง มีหน้าที่สำคัญคือ ทำให้เกิดรอบเดือน และลักษณะเฉพาะเพศหญิง ในสตรีปรกติ เอสโตรเจนส่วนใหญ่สร้างจากรังไข่ ในการศึกษาการทำงานของรังไข่ในผู้ป่วยที่รังไข่ทำงานผิดปกติ หรือมีพยาธิสภาพของรังไข่ การทราบปริมาณเอสโตรเจนจะเป็นประโยชน์ต่อการแพทย์ทางคลินิก เอสโตรเจนเมื่อถูกสร้างจากรังไข่ และขับเข้าสู่กระแสโลหิตแล้ว จะถูกเมตาโบไลส์โดยตับ และขับออกทางปัสสาวะ ในรูปของกลูโคซิดูโรไนต์ และซัลเฟต แม้ว่าการวัดปริมาณเอสโตรเจนทำได้ทั้งในเลือด และในปัสสาวะ แต่การวัดปริมาณเอสโตรเจนในปัสสาวะทำได้ง่ายและสะดวกกว่าในเลือด จึงเป็นที่นิยมใช้ในการวิเคราะห์ประจำวัน การวัดปริมาณเอสโตรเจนในปัสสาวะสตรีปรกติ ซึ่งมีค่าเพียงระดับไมโครกรัมยังไม่มีการทำมาก่อนในประเทศไทย ดังนั้นการวัดปริมาณเอสโตรเจนในปัสสาวะสตรีไทยปรกติน่าจะเป็นประโยชน์ต่อการแพทย์ของไทย ได้

การวิจัยครั้งนี้ได้ดำเนินการวัดเอสโตรเจนในปัสสาวะ ของสตรีไทยปรกติ และสตรีที่กินยาคุมกำเนิด โดยการวัดความเรืองแสงตามวิธีของ Brown และคณะ (1968) ในการทดสอบหาความเชื่อถือได้นั้นปรากฏว่า เมื่อเติมเอสโตรเจนมาตรฐานลงในปัสสาวะ ก่อนต้มกับกรดได้ percentage recovery ของเอสโตรเจน (0.1 ไมโครกรัม) กับเอสตราไดออกซ์ (0.1 ไมโครกรัม) 54 และ 79% ตามลำดับ และเมื่อเติมเอสโตรไดออกซ์ 0.1 หรือ 0.003 ไมโครกรัม ก่อนหรือหลังต้มกับกรด ผลของ percentage recovery ที่ได้จะไม่แตกต่างกันคือ 68% นอกจากนั้นความไวในการวัดปริมาณเอสโตรเจนของวิธีนี้มีระดับ 6 ไมโครกรัม ในปัสสาวะ 2,000 มล. ค่าที่ได้เหล่านี้

นี้ แสดงว่าวิธีการที่ใช้อยู่ในระดับที่เชื่อถือได้

ปริมาณแอสโตรเจนในปัสสาวะสตรีไทยปกติที่ได้ทดลองรวม 4 ราย ซึ่งมีความแตกต่างกันในช่วงเวลาของรอบเดือน ค่าค่าที่สูงสุดในระยะการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิล คือ 8(5-11) ไมโครกรัม มี peak กลางรอบเดือน และค่าสูงสุดในระยะลูทีเยล 96(73-112) และ 58(38-90) ไมโครกรัม ตามลำดับ

ในการทดลองกับสตรี 4 รายที่กินยาคุมกำเนิด เมกเสตรอล อาสีเทท 0.5 มก. ซึ่งเป็นโปรเจสตินขนาดต่ำพบว่าลักษณะการขับและปริมาณแอสโตรเจน เปลี่ยนแปลงไปจากปกติ คือขณะที่กินยาคุมกำเนิด สตรี 3 รายแรกมีปริมาณแอสโตรเจนลดลง และลักษณะการขับเปลี่ยนไป แต่ในรายที่ 4 มีปริมาณแอสโตรเจนเพิ่มขึ้น และเมื่อหยุดกินยา ปริมาณแอสโตรเจนในสตรีทั้ง 4 รายมีแนวโน้มที่จะกลับเข้าสู่ระดับปกติ

ผลการทดลองนี้ทำให้ทราบผลของ เมกเสตรอล อาสีเทท 0.5 มก. ที่มีต่อลักษณะการขับ และปริมาณแอสโตรเจนในปัสสาวะของสตรีที่กินยาคุมกำเนิด เปรียบเทียบกับสตรีปกติ ซึ่งเป็นข้อมูลเบื้องต้นในการศึกษาผลของ เมกเสตรอล อาสีเทท ต่อการคุมกำเนิดในสตรีไทย แต่เนื่องจากในการวิจัยครั้งนี้ได้ทำการทดลองในสตรีน้อยราย จึงน่าจะทำการวิจัยเพิ่มเติม โดยทำในสตรีจำนวนมากขึ้น เพื่อให้ได้ค่าที่เชื่อถือได้ทางสถิติ และการทดลองโดยการเปลี่ยนแปลง ชนิด และขนาด ของโปรเจสติน ก็เป็นสิ่งที่น่าสนใจ และจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่ง ต่อการคุมกำเนิดในสตรีไทย

Thesis Title	Determination of Urinary Estrogen Levels in Nonpregnant Thai Women and the Effect of Birth Control Pill.
Name	Miss Sodsai Bangsombun
Department	Biochemistry
Academic Year	1973



Abstract

Estrogens, the female hormones, are compounds capable of producing a certain group of biological effects. They are capable of producing growth of the female genital organs, including the proliferation of the mullerian derivatives and the appearance of the female secondary sex characteristics. In women, the main source of estrogen production is in the ovary. Determination of estrogen levels in the body is therefore useful clinically for the study of ovarian function. Estrogens secreted by the ovary are carried in blood to the liver where they are inactivated and metabolized. The end products of estrogens are chiefly in urine as glucosiduronides and sulfates.

Although the estrogen levels can be measured in the blood, but the methods being used need expensive equipment and the cost per test is high. Estimation of estrogens in urine can be carried out more easily with acceptable accuracy and it is also practical for routine everyday analysis. The measurement of estrogen levels in urine in

Thai women in microgram range has never been done before in this country. The establishment of the method will be very useful for both clinical and research works related to the ovarian function.

The method of Brown et al (1968) was selected and the technique was set up and standardized in our laboratory. Testing for reliability of the method in our hand was satisfactory, both in reproducibility and recovery experiments. When standard estrogens were added in the 24 hour urine before acid hydrolysis, the percentage recovery of estrone (0.1 microgram) and estradiol (0.1 microgram) were 79 and 54 respectively. The addition of 0.1 or 0.003 microgram of estriol to the urine before or after acid hydrolysis, gave the same percentage recovery of 68. The lower limit of sensitivity of the method was found to be 0.003 microgram of estrogens in 1 millilitre of urine.

with the established method, daily urinary estrogen levels in 4 normal and sexually mature Thai females were studied. It was found that the pattern of excretion was similar that reported elsewhere. The lowest value was at 8(5-11) micrograms during the follicular phase; the mid-cycle estrogen peak was at 96(73-112) micrograms and the luteal maximum was at 58(38-90) micrograms

**Changes in** characteristic pattern and levels of

urinary estrogens were found in 4 Thai women while using a low dose progestin (Megestrol acetate, 0.5 mg daily) for contraception. Low estrogen levels were found to occur in 4 Thai women whereas the levels in the fourth subject were unusually high. Soon after the withdrawal of the pills, all four subjects show the return of the characteristic pattern and the normal levels of the urinary estrogens. These data are too small to permit any meaningful interpretation, however the determination of total urinary excretion of estrogens may be a useful aid for the study of the effects of hormonal contraceptives.



กิติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอกราบขอบพระคุณท่านผู้มีรายนามต่อไปนี้ ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำ และ  
ช่วยเหลือให้วิทยานิพนธ์นี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

รองศาสตราจารย์ ดร. กำจักษ์ มงคลกุล

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ นิกร กุสิศลิน

อาจารย์ แพทย์หญิง ดร. พัทธรา วิสุตกุล

อาจารย์ ดร. วราพรรณ คานอุตรา

คุณ สุกัญญา วีรวิณะกุมภะ

คุณ รัตนา สิ้นธุภัก

เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ ตึกนวมินทร์ธานี แผนกสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เจ้าหน้าที่โครงการร่วมระหว่างภูมิภาคเกี่ยวกับอุปกรณ์การคุมกำเนิดขององค์การ  
อนามัยโลก แผนกสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
และขอขอบคุณบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้ทุนอุดหนุนการวิจัยครั้งนี้

สกลไศ บางสมบุญ



## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ .....	ง
กิตติกรรมประกาศ .....	ฉ
สารบัญ .....	ญ
รายการตารางประกอบ .....	ฉ
รายการรูปประกอบ .....	ฉ
บทนำ .....	1
การทดลอง	
- สารเคมีและเครื่องมือ .....	20
- การเตรียมสาร .....	22
- การวัดปริมาณแอสโตรเจนในไม้สีสวาระ .....	24
ผลการทดลอง	
- ความเชื่อถือได้ของวิธีการทดลอง .....	32
- ผลของอายุสีเซอร์ที่มีต่อ percentage recovery ...	34
- ปริมาณแอสโตรเจนในไม้สีสวาระสตรีปรกติ .....	34
- ปริมาณแอสโตรเจนในไม้สีสวาระสตรีปรกติ เปรียบเทียบกับ โปรเจสเทอรอน และเอสเตอร์โคบอลในเลือด .....	36
- ปริมาณแอสโตรเจนในไม้สีสวาระสตรีที่กินยาคุมกำเนิด .....	48
วิจารณ์ผลการทดลอง .....	72
สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ .....	79
บรรณานุกรม .....	82
ภาคผนวก .....	97

## รายการตารางประกอบ

ตารางที่		หน้า
1	Reproducibility ของการวัดปริมาณแอสโตรเจน.....	32
2	Percentage recovery ที่ได้จากการเติมแอสโตรเจน มาตรฐานลงในบัสสวาระก่อนและหลังต้มกับกรดเกลือเข้มข้น.....	33
3	ผลของอายุที่เรอที่มีต่อ percentage recovery.....	34
4	ปริมาณแอสโตรเจนในบัสสวาระสตรี 4 ราย.....	36



## รายการรูปประกอบ

รูปที่		หน้า
1	สูตรโครงสร้างทางเคมีของ เอสโตรน เอสตราไดออกด และเอสทริออล.....	1
2	แผนผังแสดงการสังเคราะห์เอสโตรเจนในรังไข่.....	3
3	ลำดับขั้นในการเมตาบอลิซึมของเอสโตรน และเอสตราไดออกด...	5
4	ลักษณะการขับและปริมาณเอสโตรเจนตลอดรอบเดือนของสตรี ปรกติ โดย Brown และ Beischer (1972) .....	8
5	สูตรโครงสร้างทางเคมีของ โปรเจสทิน.....	18
6	หลอดที่ใช้สกัดสารจากมัสสาวะ.....	98
7 ก.	เครื่องสกัดแบบการแบ่งละลายของ Paton-Brown .....	99
7 ข.	การเรืองแสงของ เอสโตรเจนและสารปลอมปนที่ความยาว คลื่นแสงต่างๆกัน.....	31
8	ปริมาณเอสโตรเจนในมัสสาวะของสตรีปรกติ 4 ราย.....	35
9	ปริมาณเอสโตรเจนในมัสสาวะของสตรีปรกติกายที่ 1 .....	38
10	ปริมาณ LH โปรเจสเทอโรน เอสตราไดออกดในเลือด และเอสโตรเจนในมัสสาวะ ของสตรีปรกติกายที่ 1 .....	39
11	ปริมาณเอสโตรเจนในมัสสาวะของสตรีปรกติกายที่ 2 .....	41
12	ปริมาณ LH โปรเจสเทอโรน เอสตราไดออกดในเลือด และเอสโตรเจนในมัสสาวะ ของสตรีปรกติกายที่ 2 .....	42
13	ปริมาณเอสโตรเจนในมัสสาวะของสตรีปรกติกายที่ 3 .....	44
14	ปริมาณ LH โปรเจสเทอโรน เอสตราไดออกดในเลือด และเอสโตรเจนในมัสสาวะ ของสตรีปรกติกายที่ 3 .....	45
15	ปริมาณเอสโตรเจนในมัสสาวะของสตรีปรกติกายที่ 4 .....	47



รูปที่		หน้า
16 ก.	ปริมาณเอสโตรเจนในปัสสาวะ รอบเดือนที่ 1 และ 2 ของสตรีที่กินยาคุมกำเนิดรายที่ 1 .....	50
16 ข.	ปริมาณเอสโตรเจนในปัสสาวะ รอบเดือนที่ 3 และ 4 ของสตรีที่กินยาคุมกำเนิดรายที่ 1 .....	51
17	ปริมาณเอสโตรเจน เปรกเนนโคอด และ LH ในปัสสาวะ ตลอด 4 รอบเดือน ของสตรีที่กินยาคุมกำเนิดรายที่ 1 .....	53
18 ก.	ปริมาณเอสโตรเจนในปัสสาวะ รอบเดือนที่ 1 ของสตรีที่ กินยาคุมกำเนิดรายที่ 2 .....	55
18 ข.	ปริมาณเอสโตรเจนในปัสสาวะ รอบเดือนที่ 2 ของสตรีที่ กินยาคุมกำเนิดรายที่ 2 .....	56
18 ค.	ปริมาณเอสโตรเจนในปัสสาวะ รอบเดือนที่ 3 และ 4 ของสตรีที่กินยาคุมกำเนิดรายที่ 2 .....	57
19	ปริมาณเอสโตรเจน เปรกเนนโคอด และ LH ในปัสสาวะ ตลอด 4 รอบเดือน ของ สตรีที่กินยาคุมกำเนิดรายที่ 2 .....	59
20 ก.	ปริมาณเอสโตรเจนในปัสสาวะ รอบเดือนที่ 1 ของสตรีที่ กินยาคุมกำเนิดรายที่ 3 .....	61
20 ข.	ปริมาณเอสโตรเจนในปัสสาวะ รอบเดือนที่ 2 ของสตรีที่ กินยาคุมกำเนิดรายที่ 3 .....	62
20 ค.	ปริมาณเอสโตรเจนในปัสสาวะ รอบเดือนที่ 3 และ 4 ของสตรีที่กินยาคุมกำเนิดรายที่ 3 .....	63
21	ปริมาณเอสโตรเจน เปรกเนนโคอด และ LH ในปัสสาวะ ตลอด 4 รอบเดือนของสตรีที่กินยาคุมกำเนิดรายที่ 3 .....	65

รูปที่		หน้า
22 ก.	ปริมาณเอสโตรเจนในปัสสาวะ รอบเดือนที่ 1 และ 2 ของสตรีที่กินยาคุมกำเนิดรายที่ 4 .....	67
22 ข.	ปริมาณเอสโตรเจนในปัสสาวะรอบเดือนที่ 3 ของสตรีที่ กินยาคุมกำเนิดรายที่ 4 .....	68
22 ค.	ปริมาณเอสโตรเจนในปัสสาวะ รอบเดือนที่ 4 ของสตรีที่ กินยาคุมกำเนิดรายที่ 4 .....	69
23	ปริมาณเอสโตรเจน เปรกเนนโคอด และ LH ในปัสสาวะ ตลอด 4 รอบเดือน ของสตรีที่กินยาคุมกำเนิดรายที่ 4 .....	71

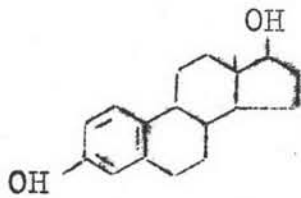


## บทนำ

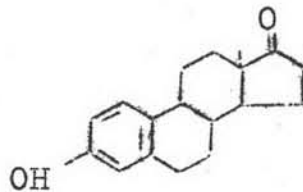
### เอสโตรเจน (Estrogens)

ในปี 1924 Allen และ Doisy ได้สกัดสารตัวหนึ่งจากฟอลลิเคิล (follicle) ของรังไข่ และพบว่ามันทำให้เกิดรอบเดือน (estrus cycle) ในสัตว์ทดลองที่ตัดรังไข่ออก เขาเชื่อว่าสารนี้ เป็นฮอร์โมนของเพศหญิง ต่อมา Doisy และคณะ (1929) Funk (1929), Marian (1929) และ Butenandt (1929) สกัดสารที่มีฤทธิ์แบบนี้จากปัสสาวะสตรีที่กึ่งครรภ์ใกล้เคียงกัน สารนี้คือ เอสตริน (estrin) หรือ เอสโตรเจน เอสโตรเจนในปัสสาวะของสตรีนั้นมีอยู่ 23 ตัว (Preedy, 1968) แต่ที่สำคัญมี 3 ตัวคือ เอสโตรน พบโดย Doisy และคณะ (1929) เอสตราไดโอด พบโดย MacCorquodale และคณะ (1936) และเอสทริโอด พบโดย Marian (1930a) ซึ่งแต่ละตัวมีสูตรโครงสร้างทางเคมี ดังรูปที่ 1

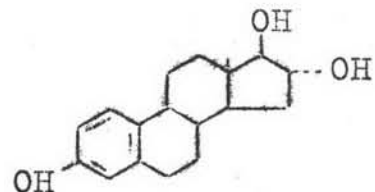
รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ เอสโตรน เอสตราไดโอด และเอสทริโอด



Estradiol - 17β



Estrone



Estriol

ส่วนต่างๆที่ทำให้เอสโตรเจนซึ่งพบในสัตว์แสดง biological actions คือ มีคาร์บอน 18 อะตอม มี ring A เป็น aromatic และมี phenolic hydroxyl group กับ ออกซิเจน อยู่ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 3 และ 17 การมี phenolic hydroxyl group ทำให้เอสโตรเจนมีคุณสมบัติเป็นกรดอย่างอ่อน

แหล่งที่สร้างเอสโตรเจนในสตรีที่สำคัญ คือ รังไข่ และรก (MacCorquodale และคณะ, 1936, Westerfeld และคณะ, 1938 และ Fellner, 1912)

Rabinowitz (1956) เชื่อว่าฮอร์โมนที่สร้างจากรังไข่คือ เอสโตรเจนและเอสตราโคโอด นอกจากรังไข่แล้ว Simpson และ Joll (1938) พบว่าชั้นคอร์เทกซ์ของต่อมหมวกไต ก็สามารถสร้างเอสโตรเจนได้ ในมูรุษนั้นแหล่งที่สร้างเอสโตรเจน นอกจากต่อมหมวกไตแล้ว Goldzicher และ Roberts (1952) ได้ตรวจพบเอสตราโคโอดในเนื้อเยื่อของอัณฑะ ( testicular tissues homogenate) และต่อมาหลักฐานที่แสดงว่าเนื้อเยื่อของอัณฑะสร้างเอสตราโคโอดได้ (Rabinowitz, 1956 ; Wotiz และคณะ, 1955 )

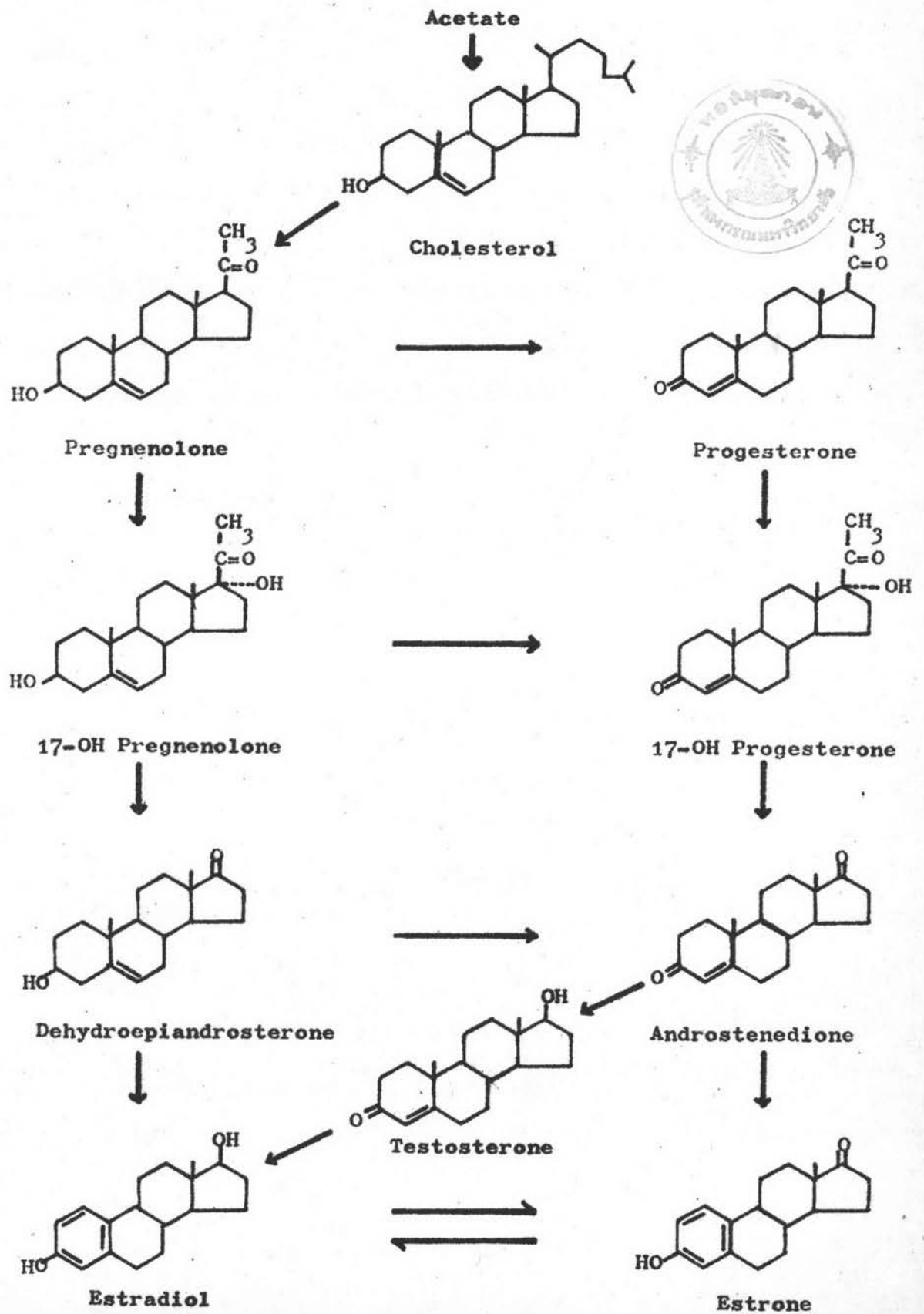
## 2. Biosynthesis, Regulation และเมตาโบลิซึม (Metabolism) ของเอสโตรเจน

Breuer (1962), Smith และ Ryan (1962) และ Ryan (1962) ได้ศึกษาการสังเคราะห์เอสโตรเจนในรังไข่ไว้อย่างละเอียด ซึ่งสามารถรวบรวมมาแสดงเป็นแผนผังได้ดังรูปที่ 2

การสังเคราะห์เอสโตรเจนในรังไข่ ถูกควบคุมโดยไฮโปธาลามัส (hypothalamus) ผ่านต่อมใต้สมอง (pituitary gland) ไฮโปธาลามัสจะหลั่ง Follicle Stimulating Hormone Releasing Factor (FRF) และ Luteinizing Hormone Releasing Factor (LRF) มากกระตุ้นต่อมใต้สมองให้หลั่ง Follicle Stimulating Hormone (FSH) และ Luteinizing Hormone (LH) ซึ่งฮอร์โมน 2 ตัวนี้ มีความสำคัญในการกระตุ้นการสังเคราะห์เอสโตรเจนและมีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับเอสโตรเจนในการทำให้เกิดการตกไข่ และลูทีไนเซชัน (luteinization)

เอสโตรเจนและเอสตราโคโอด เมื่อถูกสร้างแล้วจะเข้าสู่กระแสโลหิต ส่วนหนึ่งของเอสโตรเจนซึ่งอยู่ในรูปอิสระ (free form) เมื่อเข้าสู่กระแสโลหิตแล้วจะไปยังอวัยวะเป้าหมาย (target organs) และออกฤทธิ์ที่นั่น เอสโตรเจนส่วนใหญ่จะจับกับโปรตีนในกระแสโลหิต เป็นรูปที่จับกับโปรตีน (bound form) เพื่อเป็นการป้องกันไม่ให้ถูก





ทำลายโดยตัว รูปที่จับกับโปรตีนอาจจะเปลี่ยนแปลงกับมาอยู่ในรูปอิสระได้อีก (Nocenti, 1968) บางส่วนของเอสโตรเจนอิสระจะไปที่ตับและเปลี่ยนจาก เอสโตรนกับ เอสตราไดโอดไปเป็นเอสตริโอด (Adlercreutz, 1962) ดัง แสดงไว้ในรูปที่ 3 จากนั้นตัวจะทำหน้าที่เปลี่ยนให้อยู่ในรูปคอนจูเกต (conjugate) ซึ่งละลายน้ำและถูกขับออกมาทางปัสสาวะได้ ส่วนใหญ่ของเอสโตรเจนจะคอนจูเกตอยู่กับกรดกำมะถันหรือ กรดกลูควิโรนิก (glucuronic acid) ได้เป็น estrogen sulfate หรือ estrogen glucosiduronide (Lorain และ Bell, 1965)

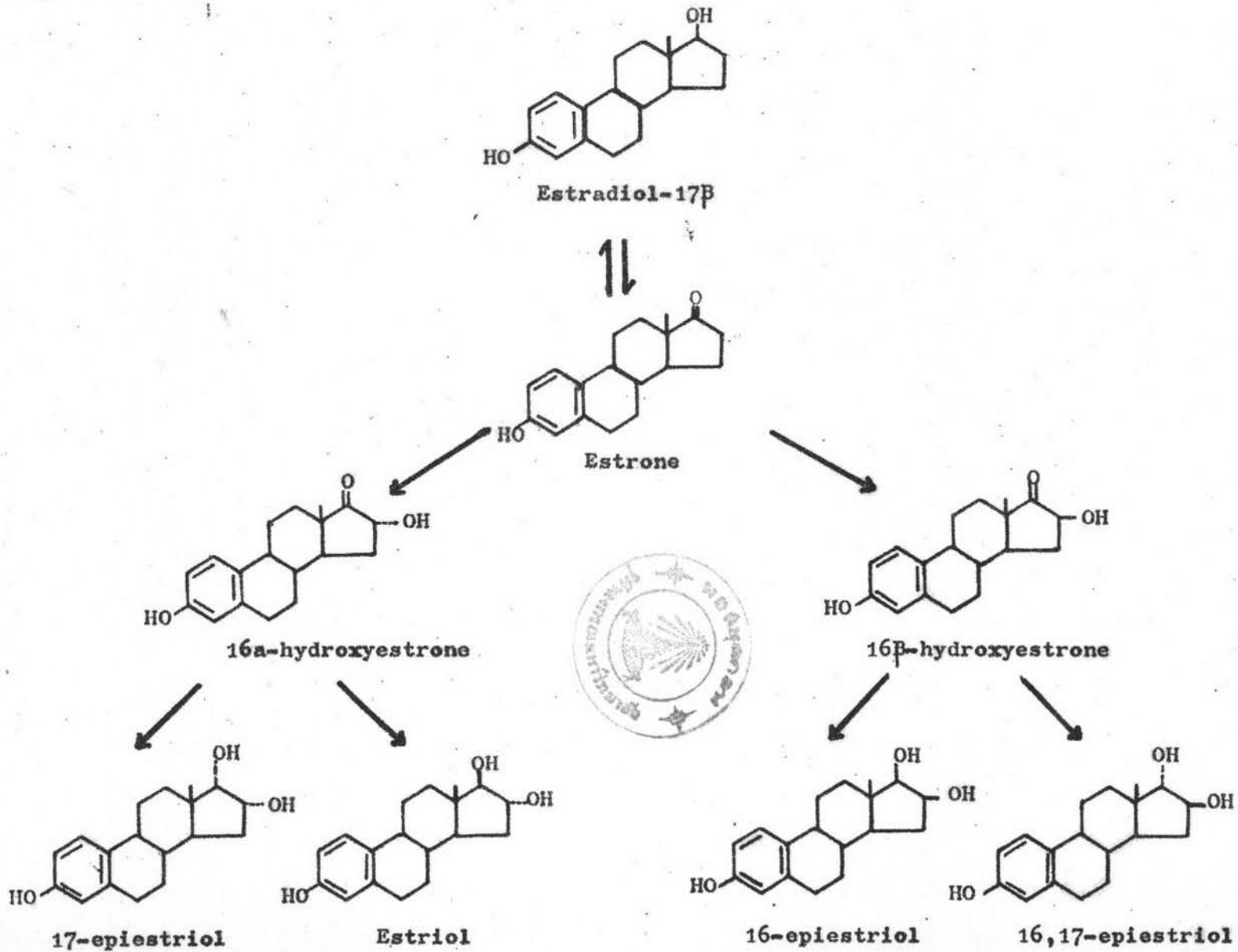
เอสโตรเจนในปัสสาวะของสตรีปกติ ส่วนใหญ่ประกอบด้วย เอสตราไดโอด เอสตริโอด และเอสโตรน (Migeon, 1953) จำนวนของเอสโตรเจนทั้ง 3 ตัวนี้จะเพิ่มขึ้นและลดลงคล้อยตามกันตลอดเวลา รัศมีของเอสตราไดโอดมักจะต่ำกว่ารัศมีของเอสโตรนในอัตราคงที่ประมาณ 1:2 แต่สำหรับรัศมีของเอสโตรนและเอสตริโอดไม่มีอัตราที่ค่อนข้างคงที่เช่นนี้ รัศมีของเอสตริโอดอาจมากกว่าหรือเท่ากับเอสโตรน (Brown, 1955b)

เอสโตรเจนมีบทบาทสำคัญมากในสตรี คือทำให้มีลักษณะเฉพาะเพศหญิง (female secondary sex characteristics) การเปลี่ยนแปลงของร่างกายเด็กผู้หญิงในระยะที่เข้าสู่วัยสาว เช่น การเพิ่มขนาดของเต้านม มดลูก และช่องคลอด (vagina) สะโพกผาย เสียงแหลม มีช่วงไหล่แคบ มีขนตามลำตัวน้อย แต่มีผมมาก เหล่านี้เป็นผลเนื่องมาจากเอสโตรเจนทั้งสิ้น นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงของรัศมีเอสโตรเจนใน reproductive cycle ของสตรีในระยะ reproductive life ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ เยื่อบุมดลูก (endometrium) ปากมดลูก (cervix) และ ช่องคลอด การเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุมดลูกเป็นผลทำให้มีประจำเดือนเกิดขึ้น

การเปลี่ยนแปลงของรังไข่ในรอบเดือนของสตรีอาจแบ่งได้เป็น 4 ระยะคือ

1. ระยะการเจริญเติบโตขั้นต้นของฟอลลิเคิล
2. ระยะที่ฟอลลิเคิลเจริญเต็มที่

รูปที่ 3 ลำดับขั้นในการเมตาบอลิซึมของเอสโตรเจน และ เอสตราไดโอด (Loraine and Bell, 1966.)



สองระยะนี้รวมเรียกเป็นระยะการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิล (follicular phase)

3. ระยะการตกไข่ (ovulation)

4. ระยะลูเทียล (luteal phase)

ในระยะแรก FSH และ LH ในเลือดจะทำงานร่วมกันโดยกระตุ้นให้ฟอลลิเคิลในรังไข่เจริญเติบโตเพิ่มขนาดขึ้น

ระยะที่สอง ฟอลลิเคิลที่จะเจริญเติบโตไปเป็น กราฟเฟียลฟอลลิเคิล (graafian follicle) จะเพิ่มขนาดขึ้นอีก ขณะที่ฟอลลิเคิลอันอื่นๆจะฝ่อไป ในระยะนี้เอสโตรเจนจะถูกสร้างจาก theca interna และ stratum granulosum ปริมาณเอสโตรเจนในระยะนี้จะสูงขึ้นทีละน้อยในช่วงแรก และจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วจนเป็น peak เห็นได้ชัดก่อนที่จะมีการตกไข่เรียกว่า peak ของเอสโตรเจนกลาง รอบเดือน ซึ่งจะอยู่ประมาณวันที่ 14 สำหรับสตรีปรกติที่มีรอบเดือนยาว 28 วัน ในขณะเดียวกันกับที่มี peak ของเอสโตรเจนกลางรอบเดือนนั้น ปริมาณ FSH จะลดลงเนื่องมาจาก negative feedback mechanism ของเอสโตรเจนที่มีต่อ FSH แต่ปริมาณ LH ในระยะนี้จะสูงขึ้น ซึ่งเนื่องมาจาก positive feedback mechanism ของเอสโตรเจนที่มีต่อ LH (Speroff และ Vande Wiele, 1971)

ระยะที่สามคือระยะการตกไข่หรือระยะประมาณกึ่งกลางของรอบเดือน ระดับ LH จะสูงขึ้นจนเป็น peak แผลมเห็นได้ชัด และนำมาถึงขั้นสุดท้ายแห่งการเจริญเติบโตเต็มที่ของกราฟเฟียลฟอลลิเคิล การตกไข่จะเกิดขึ้นหลังจากมี LH peak 16-24 ชั่วโมง ในเวลาเดียวกันกับที่มี LH peak จะมี FSH peak เกิดขึ้นด้วย มีหลักฐานที่ทำให้เข้าใจว่า estrogen peak เป็นตัวทำให้เกิด LH peak (Swerdloff และ Odell, 1969; Kupperman และคณะ, 1958 และ Ferin และคณะ, 1968; 1969) ก่อนหน้าที่จะมีการตกไข่เล็กน้อย ปริมาณเอสโตรเจนในเลือดจะลดลงในรอบเดือนที่ปรกติจะต้องมี LH peak และ กราฟเฟียลฟอลลิเคิล จึงจะมีการตกไข่ได้ ถ้าพิจารณาให้ดีจะเห็นว่า LH peak เป็นผลของ estrogen peak และ estrogen

peak เป็นสิ่งซึ่งได้มาจาก กราฟเฟียนฟอลลิเคิล

ระยะสุดท้าย กราฟเฟียนฟอลลิเคิลที่แตกแล้วจะถูกดูที่ในรูปเป็น คอร์ปัสลูเทียม (corpus luteum) ซึ่งจะเจริญเติบโตเต็มที่ที่สุดเมื่อประมาณ 8-9 วัน หลังจากมีการตกไข่ (Speroff และ Vande Wiele, 1971) และจากนั้นก็เริ่มสลายตัวไปก่อนจะถึงรอบเดือนถัดไป ในระยะที่ **คอร์ปัสลูเทียม** เจริญเต็มที่นี้ เอสโตรเจนจะเพิ่มปริมาณสูงขึ้นจนเป็น peak อีกครั้งหนึ่ง สำหรับ LH ในระยะที่สั้นจะลดต่ำลง แต่ก็ยังมีปริมาณสูงกว่าในระยะที่หนึ่ง จากผลการทดลองของ Yen (1968) พบว่า LH จำเป็นในการทำให้ คอร์ปัสลูเทียมคงอยู่ การที่คอร์ปัสลูเทียม สลายไปในระยะลูเทียมนั้นในคนยังไม่ทราบว่าเพราะเหตุใด แต่ Rowson (1970) พบว่าในแกะและหมู คอร์ปัสลูเทียมสลายไปเพราะมี lutecolytic factor จากมดลูกไปทำลาย

จากที่กล่าวมาแล้วข้างต้น สามารถจะสรุปลักษณะการ ขับเอสโตรเจนในสตรีปกติได้ ดังแสดงในรูปที่ 4

### 3. การวัดปริมาณเอสโตรเจนในปัสสาวะ

วิธีการวัดปริมาณเอสโตรเจนนั้นอาจแบ่งออกได้เป็น 3 หัวข้อใหญ่คือ

3.1 Biological method

3.2 Chemical method

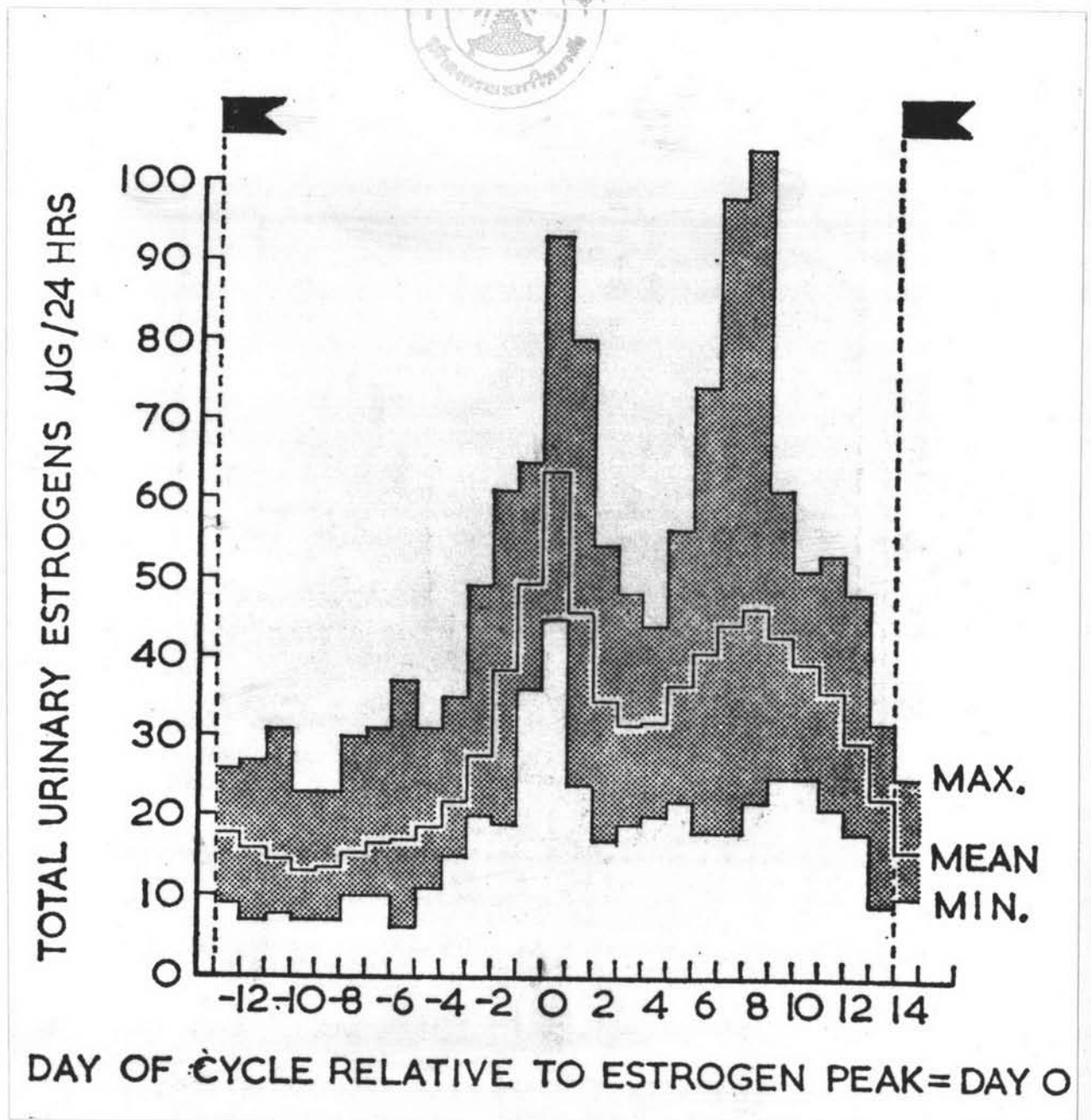
3.3 Isotopic dilution

ทั้ง 3 วิธีนี้มีความแตกต่างกันในด้าน ความจำเพาะ (specificity) ความไว (sensitivity) ความถูกต้อง (accuracy) และความแม่นยำ (precision) การจะเลือกใช้วิธีใดนั้นขึ้นอยู่กับวัตถุประสงค์ในการวัด

3.1 Biological method

เป็นวิธีแรกที่ไทมานานตั้งแต่นั้นยังไม่สามารถทำให้เอสโตรเจนที่สกัดได้บริสุทธิ์มาก

รูปที่ 4 ลักษณะการขับเอสโตรเจนในสตรีปรกติ (Brown และ Beischer, 1972)



วิธีนี้วัดปริมาณฮอร์โมนโดยอาศัยคุณสมบัติของเอสโตรเจนที่สามารถไปกระตุ้นอวัยวะบางส่วนของสัตว์ทดลองให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทาง สรีรวิทยา ซึ่งจะมี รูปพรรณเสัฐาน (Morphology) ซึ่งสามารถตรวจพบได้ Emmens (1962) ได้รวบรวมวิธีต่างๆ ที่ใช้ในการวัดปริมาณเอสโตรเจนไว้เป็นข้อๆ ดังนี้

3.1.1 วัดโดยศึกษาการเปลี่ยนแปลงชนิดของเซลล์ ของช่องคลอด (vaginal cornification) ของหนูที่ตัดรังไข่ออก (Allen และ Doisy, 1923; Marian และ Parkes, 1929) วิธีนี้เป็นวิธีที่สำคัญ เพราะมีความไวสูงมาก

3.1.2 วัดโดยศึกษาเมตาบอลิซึม ที่เปลี่ยนแปลงไปของเซลล์ของช่องคลอด (vaginal metabolic activity). (Martin, 1960)

3.1.3 วัดโดยศึกษาการแบ่งเซลล์และความหนาของเซลล์ของช่องคลอด (vaginal mitosis และ epithelial thickening) (Martin และ Claringbold, 1960)

3.1.4 วัดโดยศึกษาการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักของมดลูกในหนูที่มีอายุยังไม่ถึงช่วง reproductive life (Lauson และคณะ, 1939; Evans และคณะ, 1940; Dorfman และ Dorfman, 1954)

3.1.5 วัดโดยศึกษาการขยายตัวของท่อนำไข่ในลูกไก่ (enlargement of the oviduct in chicks) (Dorfman และ Dorfman, 1948)

การทำ biological assay มีข้อที่ควรคำนึงและระวังคือ วิธีนี้เหมาะที่จะใช้ในการทดลองทางค่าน สรีรวิทยา เพราะมีความไวสูง และบอกคุณสมบัติทางชีวภาพจริงๆ แต่ในการประเมินค่าฮอร์โมนที่แท้จริง วิธีนี้ให้ความแม่นยำน้อย ต้องการเวลานาน สิ้นเปลืองแรงงานและค่าใช้จ่าย

### 3.2 Chemical methods

วิธีนี้แบ่งได้เป็น 3 หัวข้อ คือ

#### 3.2.1 Colorimetric method

#### 3.2.2 Fluorimetric method

#### 3.2.3 Gas chromatographic method

Colorimetric method Kober (1931) รายงานว่าเมื่อต้ม เอสโตรเจนกับสารละลาย phenol ในกรรก้ามะถันเข้มข้น แล้วทำให้เจือจางด้วยน้ำ และนำไปต้มใหม่จะได้สารละลายสีแดงเข้ม ปฏิกิริยานี้ต่อมาถูกเรียกว่าปฏิกิริยาโคเบอร์ (Kober reaction) ซึ่งแบ่งได้เป็น 2 ระยะ (Cohen และ Bates, 1947) ระยะแรกคือเมื่อต้มเอสโตรเจนกับสารละลาย phenol ในกรรก้ามะถันเข้มข้น จะได้สารละลายสีเหลือง ระยะที่สองคือ ทำให้สารละลายสีเหลืองเจือจางลงด้วยน้ำแล้วนำไปต้มใหม่จะได้สารละลายสีแดง ปฏิกิริยาโคเบอร์มีความจำเพาะสูงกับเอสโตรเจนที่เกิดตามธรรมชาติ แต่ค่าที่วัดได้อาจไม่ถูกต้อง เนื่องจากมีสารบางอย่างในปัสสาวะที่ถูกสกัดออกมาพร้อมกับ เอสโตรเจนในการสกัดอย่างหยาบ ซึ่งจะให้สีน้ำตาลที่ดูแสงในช่วงคลื่นเดียวกับสีแดงที่เกิดจากเอสโตรเจน Brown (1955b) และ Bauld (1956) ได้ศึกษาหาวิธีแก้ไขเพื่อให้การวัดปริมาณเอสโตรเจนได้ค่าที่ถูกต้องยิ่งขึ้น โดยปรับปรุงวิธีการสกัดและวิธีการทำให้บริสุทธิ์ จากนั้นคนอื่นๆ (Brown, 1957b; Ittrich, 1958; Brown และ Blair, 1962; Brown และ Coyle, 1963; Klopper และ Wilson, 1962 และ Barlow, 1963) ได้ปรับปรุงและเปลี่ยนแปลงวิธีการให้ต่างออกไป เพื่อให้ได้ ความไว และความแม่นยำสูง ชั้นที่สำคัญของวิธีต่างๆ เหล่านี้ คล้ายคลึงกัน คือขั้นแรกทำไฮโครไลซิสด้วยกรด แล้วสกัดด้วยอีเธอร์ และกำจัดส่วนที่เป็นกรดโดยล้างด้วยน้ำ จากขั้นนี้แล้วจะมีการทำให้บริสุทธิ์แตกต่างกันออกไป แต่ขั้นสุดท้ายก็คือการวัดปริมาณเอสโตรเจนด้วย ปฏิกิริยาโคเบอร์ ซึ่งเป็นปฏิกิริยาการวัดที่ไม่มีความไวมากนัก จึงเหมาะที่จะใช้วัดเอสโตรเจนที่มีจำนวนมากในระบับิลลิกรัมขึ้นไป เช่น



ในปัสสาวะของสตรีมีครรภ์ ส่วนในปัสสาวะของสตรีปรกติที่มีเอสโตรเจนต่ำในระดั้มไมโครกรัม **การวัดด้วยวิธีนี้ยุ่งยาก** Ittrich (1958) ได้ศึกษาและตรวจสอบแฟลคเตอร์ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องหรือมีส่วนสัมพันธ์กับปฏิกิริยาโคเบอร์ และแสดงให้เห็นว่าสีที่เกิดจากปฏิกิริยาโคเบอร์หรือเรียกว่าโคเบอร์โครโมเจน (Kober chromogen) ถูกสกัดได้ด้วย 2% พาราไนโตรฟีนิล (p-nitrophenol) ในคลอโรฟอร์ม ซึ่งเมื่อต้องแสงสีเขียวจะเรืองแสงสีเหลืองออกมา ทำให้อาจหาปริมาณโดยการวัดสีหรือความเรืองแสงได้ Ittrich (1960 a) ได้แสดงให้เห็นอีกว่านอกจากคลอโรฟอร์มแล้ว ยังมีตัวทำละลายอินทรีย์อื่น ๆ เช่น tetrabromoethane และ tetrachloroethane สามารถสกัดโคเบอร์โครโมเจนได้ ต่อมาวิธีนำปฏิกิริยาโคเบอร์และปฏิกิริยาอิทริช (Ittrich reaction) มาดัดแปลงใช้ในการวัดปริมาณเอสโตรเจนในสตรีปรกติ (Salokangas และ Bulbrook, 1961; Stoa และ Thorsen, 1962; Brown และคณะ, 1968)

Fluorimetric method วิธีนี้อาศัยคุณสมบัติของเอสโตรเจนที่กัมกับกรดกำมะถันเข้มข้น (Preedy และ Aitken, 1961a; 1961b) หรือกรรฟอสฟอริก (phosphoric acid) (Finkelstein, 1948) แล้วให้สารเรืองแสงสีเหลืองอมเขียว ซึ่งจะเกิดมากน้อยตามปริมาณเอสโตรเจนและวัดความเรืองแสงได้ วิธีนี้ให้ความไวสูงกว่าวิธีวัดสี แต่ความจำเพาะต่ำกว่า เพราะมีสารอื่นจากปัสสาวะที่เกิดปฏิกิริยาในการสกัดเอสโตรเจน ให้ความเรืองแสงได้เช่นกัน วิธีนี้จึงไม่นิยมใช้เท่ากับวิธีที่ดัดแปลงจากปฏิกิริยาโคเบอร์และปฏิกิริยาอิทริช ซึ่งเป็นการวัดความเรืองแสงเช่นกัน แต่มีความจำเพาะสูงกว่า

Gas chromatographic method การใช้ Gas liquid chromatography ในการหาปริมาณสเตียรอยด์ สารโฆนรวมทั้งเอสโตรเจนด้วยนั้น เริ่มทำตั้งแต่ปี 1960 (Vandel-Heuvel และคณะ, 1960; 1961; Wotiz และ Martin, 1961) ต่อมาได้มีการปรับปรุงให้ดีขึ้น (Fishman และ Brown, 1962; Yousem, 1964; Wotiz และ Chatteraj, 1964; Menini, 1965)

วิธีนี้ไม่เป็นที่นิยมใช้ในการวิเคราะห์ประจำวัน เพราะเสียเวลาและสิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย

### 3.3 Isotopic dilution

ผู้ที่เสนอการใช้วิธีนี้ในการวัดปริมาณเอสโตรเจนคือ Beer และ Gallagher (1955a, 1955b) และ Gallagher และคณะ (1958) วิธีนี้นิยมใช้ในการศึกษาปริมาณการเมตาโบลิซึม ของเอสโตรเจนมากกว่าที่จะใช้ในการตรวจหาปริมาณ เพราะต้องใช้ ไอโซโทป ซึ่งมีราคาแพง และขบวนการทดลองยุ่งยาก ไม่เหมาะสำหรับการวิเคราะห์ประจำวัน

ปัจจุบันการวัดปริมาณเอสโตรเจนในปัสสาวะของสตรีปรกตินั้นนิยมใช้วิธีวัดความเรืองแสง ของ Brown และคณะ (1968) ซึ่งสะดวกไม่สิ้นเปลืองแรงงาน ค่าใช้จ่าย และเวลา ในการทำแต่ละชุด ซึ่งมี 12 ตัวอย่างกินเวลา 3-3½ ชั่วโมง โดยผู้ทดลองเพียงคนเดียว เหมาะที่จะใช้ทำการวิเคราะห์ประจำวันเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์ ถึงจะไกลกล่าวต่อไป โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การศึกษาระดับเอสโตรเจนในรอบเดือนของสตรีที่เกี่ยวข้องกับการคุมกำเนิด และปัญหาในเรื่องการเป็นหมัน (infertility) ซึ่งเป็นเรื่องที่ชาวโลกทั้งหลายรวมทั้งชาวไทยกำลังเผชิญอยู่ในขณะนี้ เนื่องจากในประเทศไทยยังไม่มีผู้ทำการศึกษาปริมาณเอสโตรเจนในปัสสาวะของสตรีปรกติมาก่อน การตรวจหาปริมาณเอสโตรเจนในปัสสาวะของสตรีไทยครั้งนี้ จึงน่าจะเป็นประโยชน์ที่จะนำไปใช้ในทางการแพทย์ และการควบคุมจำนวนประชากร ของประเทศไทยได้

## 4. ประโยชน์ของการวัดปริมาณเอสโตรเจนจากปัสสาวะในทางการแพทย์

### 4.1 ศึกษาหน้าที่ของรังไข่

#### 4.1.1 การศึกษาการทำงานของรังไข่ในคนปรกติ

รังไข่ปรกติจะมีการทำงานเป็นวัฏจักร ซึ่งเห็นได้จากการวัดปริมาณเอสโตรเจน และแปรกเนโคออลในปัสสาวะ การที่จะทราบแบบฉบับของการทำงานเป็นวัฏจักรนั้นควร

วัดปริมาณฮอร์โมนที่ติดต่อกันตลอดรอบเดือน และทราบ ปริมาณที่แน่นอนของฮอร์โมนนั้นด้วย เพื่อจะได้ทราบ ถึงปริมาณฮอร์โมนที่จะทำให้อวัยวะเป้าหมายตอบสนองได้ การวัดปริมาณ เอสโตรเจนเป็นการศึกษาการทำงานของรังไข่ ในขณะที่การวัดปริมาณแปรกเนโคอด เป็นการยืนยันว่าคอร์ปัสลูเทียมมีการทำงานปกติ ในคนๆเดียวกัน ลักษณะการขับและ ปริมาณเอสโตรเจนในแต่ละรอบเดือนโดยเฉพาะตอนที่ peak ของเอสโตรเจนกลางรอบ เดือน จะคล้ายคลึงกัน peak ของ LH กลางรอบเดือนก็เป็นสิ่งช่วยบ่งถึงการ ทำงานที่ปกติของรังไข่ Burger และคณะ (1968) ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง peak ของ LH และ peak ของเอสโตรเจนกลางรอบเดือนพบว่า LH peak จะเกิดใน วันถัดมาจาก estrogen peak Brown และคณะ (1958) รายงานว่า estrogen peak เกิดก่อนที่ Basal Body Temperature (BBT) เริ่มสูงขึ้นประมาณ 1-4 วัน และน้ำเมือกปากมดลูกจะถูกขับออกมามากที่สุดในวันที่เกิด peak ของเอสโตรเจนนี้ หรือวันใกล้เคียงกัน การตั้งครรภ์จะเกิดขึ้นได้ถ้ามีการเกี่ยวข้องกันทางเพศภายใน ระยะเวลา 5 วันก่อน และ 2 วันหลัง peak นี้ จากหลักฐานดังกล่าวข้างต้นอาจจะสรุปได้ว่า peak ของเอสโตรเจนกลางรอบเดือน เป็นสิ่งที่บ่งถึงช่วงเวลาที่มีไข่สุกพร้อมที่จะผสมของรอบเดือน

#### 4.1.2 การศึกษาการทำงานของรังไข่ในผู้ป่วยที่เป็น amenorrhea oligomenorrhea และ dysfunctional uteri bleeding

Amenorrhea คือพวกที่ไม่มีประจำเดือนเป็นเวลานานถึง 6 เดือน หรือมากกว่านั้น ส่วน oligomenorrhea คือพวกที่มีรอบเดือนไม่สม่ำเสมอ และความยาวของรอบเดือนอาจอยู่ระหว่าง 42 วันถึง 6 เดือน dysfunctional uteri bleeding คือพวกที่มีเลือดออกผิดปกติไปจากการมีประจำเดือนปกติ ผู้ป่วยที่เป็น primary amenorrhea มีปริมาณเอสโตรเจนต่ำกว่า 10 ไมโครกรัมต่อวัน (Brown และ Beischer, 1972)

#### 4.1.3 การศึกษาผู้ป่วยที่เป็นเนื้องอกที่รังไข่

เนื้องอกที่รังไข่บางชนิดสร้างเอสโตรเจนได้ ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดมีเลือดออกในสตรีที่หมดประจำเดือนแล้ว และเกิดมีประจำเดือนผิดปกติในสตรีระยะ reproductive life ปริมาณเอสโตรเจนที่เพิ่มสูงขึ้นผิดปกติในสตรี เป็นการชี้ให้เห็นว่ามีโรคที่เกี่ยวข้องกับรังไข่เกิดขึ้น ถ้าปริมาณเอสโตรเจนลดลงสู่ระดับปกติภายหลังการรักษา แสดงว่าผู้ป่วยหายจากโรคแล้ว

#### 4.2 ไข่เป็นเครื่องช่วยในการประมาณขนาดโกนาโดโทรฟิน (gonadotrophin) ในการรักษาผู้ป่วยที่ไม่มีการตกไข่

การกระตุ้นให้เกิดการตกไข่โดยใช้ โกนาโดโทรฟินในผู้ป่วยที่รังไข่ทำงานไม่ปกติ มักจะทำโดยการให้ FSH ไปกระตุ้นให้ฟอลลิเคิลเจริญไปเป็น กราเฟียนฟอลลิเคิล จากนั้นจึงให้ HCG (Human Chorionic Gonadotrophin) ไปกระตุ้นให้มีการตกไข่ Brown และ Beischer (1972) พบว่าขนาดของ FSH ที่น้อยกว่า threshold dosage requirement ไม่สามารถกระตุ้นการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิลได้ ถึงแม้ว่าจะได้รับ FSH เป็นเวลานาน แต่หาขนาดที่ให้สูงกว่า threshold dose เกิน 30 % จะมีการกระตุ้นที่มากกว่าปรกติเกิดขึ้น ทำให้มีฟอลลิเคิลที่เจริญเต็มที่มากกว่าหนึ่งใบ ซึ่งเมื่อได้รับการกระตุ้นจาก HCG จะทำให้มีไข่ตกหลายใบ เป็นสาเหตุทำให้มีลูกแฝด ในผู้ป่วยแต่ละรายมีความต้องการขนาด FSH และ HCG ต่างกัน การควบคุมขนาดฮอร์โมนสามารถทำได้โดยตรวจการตอบสนองของรังไข่ โดยวัดปริมาณเอสโตรเจนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับการฉีด FSH อยู่ เมื่อพบว่าปริมาณเอสโตรเจนในปัสสาวะขึ้นสูงถึงระดับ peak กลางรอบเดือนของสตรีปรกติ จึงจะให้ HCG เข้าไปกระตุ้นให้มีการตกไข่

#### 4.3 การศึกษาขนาดของยาคุมกำเนิด

ในสตรีที่กินยาคุมกำเนิด การตรวจหาปริมาณเอสโตรเจนในปัสสาวะเป็นสิ่งที่หนึ่งซึ่งจะช่วยให้ทราบถึงการทำงานของรังไข่ได้



ความพยายามที่จะคุมกำเนิดในสตรีโดยการกินยาคุมกำเนิดมีมานานแล้ว แต่เพิ่งจะมาได้ผลอย่างจริงจังเมื่อ Pincus และคณะ (1958) พบว่าการกินยาคุมกำเนิดซึ่งเป็นเอสโตรเจนพวกเมสทรานอล (Mestranol) ติดต่อกัน 20 วันในรอบเดือนทุกๆรอบเดือน จะมีผลห้ามการตั้งครรภ์ จากนั้นได้มีผู้ศึกษาเอสโตรเจนและโปรเจสติน ตัวอื่นๆ ในแง่ของการคุมกำเนิดกันอย่างกว้างขวาง Diczfalussy (1968) ได้สรุปไว้ว่า เอสโตรเจนและโปรเจสติน ที่ใช้เป็นยาคุมกำเนิดอาจจะไปออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งต่างๆในร่างกายของสตรี คือ ไฮโปธาลามัส ท่อมไฮโปทาลามัส รังไข่ ท่อนำไข่ เยื่อบุมดลูก และปากมดลูก

ไฮโปธาลามัสและท่อมไฮโปทาลามัส Vorys และคณะ (1969) พบว่าเอสโตรเจนทุกชนิดกระตุ้นการหลั่ง LH ให้มีจำนวน peak มากขึ้นผิดปกติ และไม่สามารถแยก peak กลางรอบเดือนออกจาก peak อื่นๆได้ ส่วนผลของเอสโตรเจนต่อการหลั่ง FSH นั้นไม่แน่นอน อาจกระตุ้นหรือกดการหลั่ง แล้วแต่นิกของเอสโตรเจนนั้น Steven และ Vorys (1967), Starup (1967), Martin และ Cunningham (1960), Rosenberg และ Engle (1960) รายงานเหมือนกันว่า โปรเจสตินไม่ได้กดระดับการหลั่ง LH ปรกติ แต่ทำให้ peak ของ LH กลางรอบเดือนหายไป Schmidt-Elmendorff และคณะ (1967) รายงานว่าโปรเจสตินจะกด FSH peak

005107

ผลของโปรเจสตินและเอสโตรเจน เมื่อใช้ร่วมกันต่อการหลั่ง LH และ FSH มีผู้ค้นคว้าหลายกลุ่ม (Steven และ Vorys, 1967; Schmidt-Elmendorff และคณะ, 1967; Flower และคณะ, 1968) รายงานว่า peak ของ LH กลางรอบเดือนถูกกดหายไป ระดับการหลั่ง LH ปรกติถูกกดลงเล็กน้อย และการขับ FSH ถูกกดเช่นกัน

รังไข่ ยาคุมกำเนิดไปมีผลทำให้รังไข่ลดความไวที่มีต่อระดับโกนาโดโทรปินปรกติ ถ้าให้โกนาโดโทรปินเพิ่มเข้าไปในปริมาณมากๆ ก็อาจไปเสริมฤทธิ์กับโกนาโดโทรปินปรกติให้สามารถกระตุ้นการทำงานของรังไข่ได้ (Diczfalusy, 1968). Starup

และ Østergaard (1966) รายงานว่า Pregnant Mare's Serum (PMS) gonadotrophin และ HCG สามารถจะกระตุ้นให้เกิดการตกไข่ในสตรีที่กินยาคุมกำเนิดมาแล้ว 20 รอบเดือนได้ ยาคุมกำเนิดบางตัวมีผลต่อขบวนการเมตาโบลิซึมของสเต็มรอยด์ในรังไข่ โปรเจสตินไม่ว่าจะขนาดสูงหรือต่ำ มีผลทำให้ระดับเปอร์กเนน-ไดออกซินในปัสสาวะลดค่าลง Brown และคณะ (1962) พบว่าโปรเจสตินขนาดสูงกกดการขับเอสโตรเจนในปัสสาวะ

เยื่อบุผนังมดลูก การเปลี่ยนแปลงทางรูปทรงพื้นฐาน และชีวเคมี ของเยื่อบุผนังมดลูกในระยะต่าง ๆ ของรอบเดือนปกติ อยู่ภายใต้อิทธิพลของเอสโตรเจน และโปรเจสติน Rudel และMartinez-Manautau (1967) รายงานว่าโปรเจสตินที่ร่างกายได้รับเข้าไปในระยะ proliferative อาจจะไปทำให้เกิดความไม่สมดุลย์ของฮอร์โมน ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้การเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุผนังมดลูกและการฝังตัวของไข่ที่ผสมแล้ว (implantation) ผิดปกติ Maqueo-Topete และคณะ (1963) รายงานว่าสตรีที่กินยาคุมกำเนิดแบบที่มีโปรเจสติน และเอสโตรเจน ในเม็ดยาเดียวกัน ลักษณะของเยื่อบุผนังมดลูกจะไม่เหมาะแก่การฝังตัวของไข่ที่ผสมแล้ว คือ ไม่มี secretory gland หรือมีบ้างเล็กน้อย ลักษณะที่เป็น secretory endometrium ปกติ แพบจะไม่เคยพบเลย สตรีที่กินยาคุมกำเนิด ซึ่งในเม็ดยามีส่วนประกอบของเอสโตรเจนและโปรเจสตินในสัดส่วนที่เลียนแบบธรรมชาติ (sequential pill) พบว่าลักษณะของผนังมดลูกมีการเปลี่ยนแปลง เป็นปกติ

ท่อน้ำไข มีผู้ทำการศึกษายาลของยาคุมกำเนิดที่มีต่อท่อน้ำไขในสัตว์ทดลอง Castro-Vazquez และคณะ (1971) ศึกษาในหนู และรายงานว่ Lynestrenol ขนาดต่ำประมาณ 0.1 มก. ไปมีผลทำให้ท่อน้ำไขมี ciliated cells ใน epithelium เพิ่มขึ้น แต่ deciduoid tissues ของ stroma ลดลง Chang (1966) รายงานว่าในกระต่ายการเดินทางของไข่ ซึ่งปกติอยู่ภายใต้อิทธิพลของเอสโตรเจน จะเร็วขึ้น ถ้าให้โปรเจสตินเข้าไปก่อนที่จะมีการตกไข่ Greenwald (1959, 1961, 1963) รายงานว่าเอสโตรเจนที่ให้เข้าไปภายหลังที่มีการผสมพันธุ์แล้ว จะไป

เร่งการเดินทางของไข่เช่นกัน Chang (1969) ได้ศึกษาในกระต่ายที่ได้รับโปรเจสติน เขาเชื่อว่าโปรเจสตินไปรบกวนการผสม (fertilization) และการเดินทางของไข่ นอกจากนั้นยังไม่ทำให้ไข่ที่ผสมแล้วฝังตัวไม่ได้ ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่นอนว่ายาคูกุมกำเนิดมีผลอย่างไรต่อหน้าไข่ในสตรี

ปากมดลูก น้ำเมือกปากมดลูกในรอบเดือนปกติจะเปลี่ยนแปลงลักษณะไปตามอิทธิพลของเอสโตรเจนและโปรเจสเทอโรน Moghissi (1966) พบว่ายาคูกุมกำเนิดแบบที่มีโปรเจสตินและเอสโตรเจนอยู่ด้วยกันในเม็ดเดียว (Combined pill) จะทำให้น้ำเมือกปากมดลูกมีคุณสมบัติในการห้ามการเคลื่อนที่ของเชื้ออสุจิ (sperm migration) ในขณะที่ Cohen และ Perez-Pelaez (1965) รายงานว่า ยาคูกุมกำเนิดที่มีส่วนประกอบของเอสโตรเจนและโปรเจสตินในสัดส่วนที่เลียนแบบธรรมชาติ ไม่แสดงคุณสมบัติดังกล่าว

จากการศึกษาผลของเอสโตรเจน และโปรเจสตินที่มีต่อส่วนต่าง ๆ ของร่างกายนี้เองทำให้มีการนำมาใช้เป็นยาคูกุมกำเนิดในแบบต่าง ๆ เพื่อให้ได้ผลในการคุมกำเนิดสมบูรณ์ที่สุด

ยาคูกุมกำเนิดชนิดกินที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันมี 4 แบบ คือ

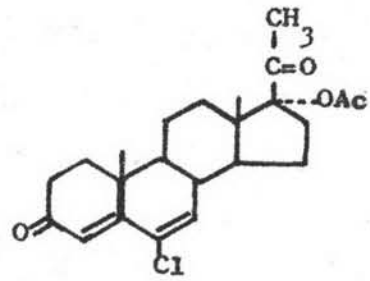
1. Combined pill ยาแต่ละเม็ดจะมีเอสโตรเจนและโปรเจสตินอยู่รวมกัน ยาที่มีขายอยู่ในท้องตลาดส่วนใหญ่เป็นชนิดนี้ ยาแต่ละชุดจะมี 21-22 เม็ด

2. Sequential pill ยา 15-16 เม็ดแรกจะมีเอสโตรเจนแต่อย่างเดียว ส่วน 5-6 เม็ดหลังจะมีทั้งเอสโตรเจนและโปรเจสติน

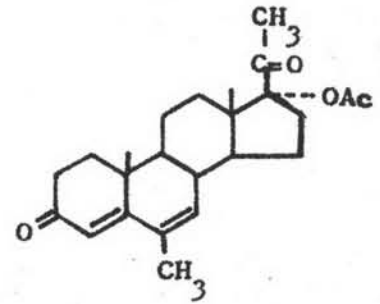
3. Continuous low dose progestin ยาที่ใช้เป็นพวกโปรเจสตินที่มีฤทธิ์แรง เช่น Chlormadinone acetate, Quingestanol, Megestrol acetate, Norethindrone และ Norgestrel (รูปที่ 5) ยาพวกนี้ใช้ในขนาดต่ำ ๆ ประมาณ 0.5 มก. หรือน้อยกว่านั้น และกินติดต่อกันทุกวันตลอดรอบเดือน

ปัจจุบัน continuous low dose progestin กำลังเป็นยาที่ได้รับความ

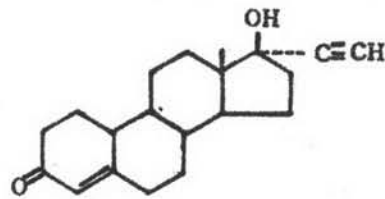
รูปที่ 5 สูตรโครงสร้างทางเคมีของโปรเจสติน



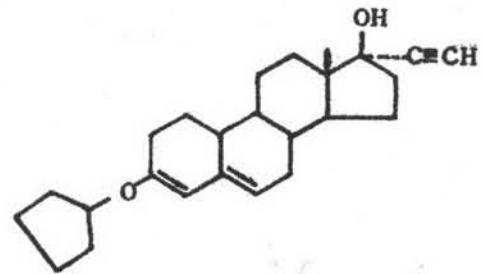
Chlormadinone Acetate



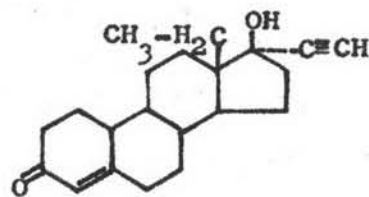
Megestrol Acetate



Norethindrone



Quingestanol



Norgestrel



สนใจ เนื่องจาก combined pill และ sequential pill มีผลในการคุมกำเนิด โดยไปออกฤทธิ์หลายระดับดังกล่าว และก่อให้เกิดอาการต่าง ๆ ที่ไม่พึงประสงค์ เช่น ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ อาเจียร น้ำหนักตัวเพิ่ม และเป็นฝ้า แต่ continuous low dose progestin มีผลในระดับมดลูก และปากมดลูกเท่านั้น Vovrys และคณะ (1969) รายงานว่า โปรเจสตินขนาดต่ำไม่กด peak ของ LH กลางรอบเดือน และ FSH peak Martinez-Manautau และคณะ (1966, 1967) รายงานว่าในสตรีที่ได้รับโปรเจสตินขนาดต่ำมีการตกไข่ถึง 65.3% ทั้ง ๆ ที่มีผลของยาในการคุมกำเนิดเกือบจะสมบูรณ์ และลักษณะของเยื่อบุผนังมดลูกมีความแตกต่างกันมาก คือพบทั้งแบบที่ inactive แบบ irregular secretory และแบบ normal secretory Chang (1958) รายงานว่าโปรเจสตินขนาดต่ำมีผลต่อ capacitation ของเชื้ออสุจิใน female genital tract ของสัตว์ทดลอง Rudel และคณะ (1965), Martinez-Manautau และคณะ (1967), Mason (1967) พบว่าโปรเจสตินขนาดต่ำมีคุณสมบัติในการห้าม การเคลื่อนไหวของเชื้ออสุจิ และไม่ยอมให้ผ่านไปได้

การวิจัยครั้งนี้ได้ทำการศึกษามวลของเมเกสตรอล อัสซีเทท (Megestrol acetate) 0.5 มก. ที่มีต่อการขับเอสโตรเจนในปัสสาวะสตรีไทยปกติ และนำผลไปพิจารณาพร้อมกับผลของการวัด LH และ เปรกเนนโคอด ในผู้ถูกทดลองรายเดียวกัน ซึ่งมีผู้วิจัยมาก่อนแล้ว เพื่อที่จะได้ทราบว่าเมเกสตรอล อัสซีเทท ขนาด 0.5 มก. นี้ ไปออกฤทธิ์ที่ไฮโปธาลามัส ท่อมไฮโปสอม และรังไข่ หรือไม่อย่างไร