



จากการศึกษาและวิจัยถึงลัทธิวิทยาของระบบต่อมไร้ท่อที่มีต่อการตกไข่ในคนและสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนม พบว่าเกิดขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า (Anterior pituitary gland) คือ โภนาโดโทรปิน (Gonadotrophin) และฮอร์โมนเพศจากรังไข่ (เอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรน) ตลอดรอบวงจรของสัตรีและสัตว์เพศเมีย ฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองส่วนหน้าที่สำคัญคือ ฟอลลิเคิล สติมูเลทิง ฮอร์โมน (Follicle stimulating hormone = FSH) ที่ช่วยให้ ฟอลลิเคิล (follicle) มีการเจริญเติบโตของเซลล์ ส่วนลูเทอไนซิง ฮอร์โมน (Luteinizing hormone = LH) นอกจากมีส่วนช่วยในการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิล ช่วยให้รังไข่สังเคราะห์ฮอร์โมนเพศทั้ง เอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนแล้ว ยังเป็นฮอร์โมนที่สำคัญในการตกไข่ จากความรู้ดังกล่าวทำให้เข้าใจว่า การเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนทั้ง 4 ชนิด เกิดจากการเกิดปฏิกิริยาย้อนกลับ (feedback mechanisms) ซึ่งกันและกันของฮอร์โมนดังกล่าว<sup>(21, 22)</sup> จากความเข้าใจนี้เองเมื่อให้ฮอร์โมนเพศที่เป็นสเตียรอยด์ในปริมาณมากพอ พบว่าจะหยุดยั้งการหลั่งของ FSH และ LH เป็นการหยุดยั้งการตกไข่โดยสมบูรณ์ นักวิทยาศาสตร์จึงได้สังเคราะห์สารเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนขึ้น และใช้เป็นยาเม็ดคุมกำเนิดในปัจจุบัน<sup>(23)</sup>

ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมประกอบด้วยสารสังเคราะห์ 2 ชนิด คือ

1. เอสโตรเจน เช่น เอธินิล เอสตราไดออล มีประสิทธิภาพสูง ในการหยุดยั้งการหลั่ง FSH นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์โดยตรงต่อการเคลื่อนตัวของไข่ที่สุกแล้วผ่านหลอดมดลูก โดยมีผลต่อกล้ามเนื้อหลอดมดลูก ถ้าเอสโตรเจนมีขนาดสูงมากจะทำให้การเคลื่อนตัวของไข่เร็วขึ้น ยิ่งกว่านั้นจะมีผลโดยตรงต่อไข่ ทำให้สลายตัวไป หรืออาจไปหยุดยั้งการแบ่งตัวของไข่หลังจากผสมแล้ว

2. โพรเจสทีน หรือโพรเจสโตเจน เป็นสารสังเคราะห์ที่ออกฤทธิ์เหมือน โพรเจสโตเจนธรรมชาติ ในปัจจุบันยาตัวที่ใช้มาก คือ อนุพันธ์ของ 19-นอร์เทสโท- สเตอโรน (19-nortestosterone derivative) มีสูตรโครงสร้างทางเคมี คล้ายเทสโทสเตอโรน (Testosterone) ทุกอย่าง หากแต่ไม่มีกลุ่มเมธิลที่ตำแหน่ง 19 เท่านั้น เช่น นอร์เจสเตรล โพรเจสทีน จะมีประสิทธิภาพหยุดยั้งการหลั่ง LH และ ทำให้เยื่อบุโพรงมดลูกเปลี่ยนแปลง<sup>(24)</sup>

ถึงแม้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมจะมีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันการ ตั้งครรภ์ แต่ก็มีรายงานการตั้งครรถ์ขึ้นในสตรีบางรายที่ขณะรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิด อยู่ และได้รับประทานยาอื่นร่วมไปด้วย ทั้งนี้เพราะยาเม็ดคุมกำเนิดที่ใช้ในปัจจุบันมีประ- สติภาพในการออกฤทธิ์ต่ออมิตัลลุ่มมองในช่วงเวลาและ เกณฑ์จำกัดและถ้าปริมาณที่ดูดซึม เข้าร่างกายน้อยลงจะด้วยเหตุใดก็ตาม จะไม่สามารถหยุดยั้ง FSH และ LH ได้ การ ตกไข่อาจจะเกิดได้ ในปัจจุบันพบว่ายาปฏิชีวนะบางอย่าง เช่น แอมพิซิลลิน มีผลโดยตรง ต่อการดูดซึมของยาเม็ดคุมกำเนิดในลำไส้ ทำให้ยาเม็ดคุมกำเนิดมีปริมาณในร่างกายน้อย ไม่สามารถหยุดยั้งการหลั่งของ FSH และ LH ทำให้เกิดการตั้งครรถ์ได้<sup>(7, 15)</sup>

จากงานวิจัยนี้พบว่า ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรวม ขนาดรับประทานของคน ใต้แก่ เอรินิล เอสตราไดออล 0.06 ไมโครกรัม ร่วมกับสปีวอนอร์เจสเตรล 0.30 ไมโครกรัม หรือเอรินิล เอสตราไดออล 0.10 ไมโครกรัม ร่วมกับสปีวอนอร์เจสเตรล 0.25 ไมโคร- กรัมต่อหน้าหนักตัว 100 กรัม ที่ป้อนให้หนูกลุ่มที่ 2 และที่ 5 ตามลำดับนั้น ไม่สามารถป้อง- กันการตั้งท้องในหนูได้โดยสมบูรณ์ แต่จำนวนลูกหนูโดยเฉลี่ยต่อท้องน้อยลงเมื่อเทียบกับกลุ่ม ควบคุม แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม เป็นเครื่องชี้ให้เห็น ว่า แอมพิซิลลิน ก็มีผลทำให้ประสิทธิภาพของยาเม็ดคุมกำเนิดลดลง เมื่อให้ยาแอมพิ- ซิลลินร่วมด้วย ในหนูกลุ่มที่ 3, 4 และ 6, 7 ทำให้จำนวนลูกหนูต่อท้องเพิ่มขึ้นใกล้เคียง กับกลุ่มควบคุม (ดูตารางประกอบที่ 3) แต่ถ้าเพิ่มขนาดรับประทานของยาเม็ดคุมกำเนิด

เป็น เอร์นิล เอสตราไดออล 5.0 ไมโครกรัม ร่วมกับ สิวอนอร์เจสเตรล 12.5 ไมโคร-  
 กรัม หรือ เอร์นิล เอสตราไดออล 10.0 ไมโครกรัม ร่วมกับ สิวอนอร์เจสเตรล 25.0  
 ไมโครกรัม ต่อน้ำหนักตัว 100 กรัม ในหนูกลุ่มที่ 8 และ 10 ตามลำดับ จะพบว่าทั้งอัตรา  
 การตั้งท้องและจำนวนลูกหนูโดยเฉลี่ยต่อท้องจะลดลงจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทาง  
 สถิติ ( $P_L 0.05$ ) และในทางตรงข้าม เมื่อให้แอมพิซิลลินร่วมกับ อัตราการตั้งท้องและ  
 จำนวนลูกหนูต่อท้องจะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P_L 0.05$ ) ในหนูกลุ่มที่ 9 ในคน  
 มีรายงานการตั้งครรภ์ในสตรีที่รับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดอยู่ แล้วได้รับแอมพิซิลลินร่วมไป  
 ด้วย (8)

การที่ต้องเพิ่มขนาดรับประทานของยาเม็ดคุมกำเนิดขึ้นจากขนาดรับประทานโดย  
 ปกติของคน จึงจะได้ผลในการป้องกันการตั้งท้องในหนูได้ ดังเช่นหนูในกลุ่มที่ 8 นั้น เนื่อง  
 จากหนูและคนอาจมีความแตกต่างในทางสรีรวิทยา อันเป็นผลจากความแตกต่างทางชีววิทยา  
 (species difference) ดังจะเห็นว่าในหนู เมตาบอลิท์ของเอสโตรเจน ส่วนใหญ่ถูก  
 ขับออกกับอุจจาระ ขณะที่ในคนขับออกกับปัสสาวะ อาจเป็นไปได้ที่วิถีทางเมตาบอลิซึมในหนู  
 เกิดขึ้นแล้วได้ตัวกลางที่ออกฤทธิ์ได้ (reactive intermediate) เช่น เอสโตรน  
 (estrone) น้อยกว่าในคน (25) ทำให้ต้องให้ยาเพิ่มขึ้น อีกประการหนึ่ง การที่ต้องเตรียม  
 ยาในรูปยาน้ำกระจายตะกอน อาจทำให้ประสิทธิภาพของยาเม็ดคุมกำเนิดลดลง เนื่องจาก  
 การแปรสภาพนั้น

โดยปกติแล้วเตียรอยด์ฮอร์โมน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เอสโตรเจน เมื่อรับประทาน  
 เข้าไปในร่างกาย จะต้องใช้จุลชีพที่มีอยู่ตามปกติในทางเดินอาหารช่วยในการดูดซึมจากทาง  
 เดินอาหารไปสู่ตับ เกิดเมตาบอลิท์ควบคู่ ซัลเฟต (sulfate) และ กลูคูโรไนด์  
 (glucuronide) โดยพบว่าเมตาบอลิท์ควบคู่กลูคูโรไนด์ ร้อยละ 20-30 ของเอสโตรเจน  
 ที่ได้รับทั้งหมด ถูกขับออกทางน้ำดีไปสู่ทางเดินอาหาร (26) และร้อยละ 20 ของเอสโตรเจน  
 ในรูปเมตาบอลิท์ควบคู่กลูคูโรไนด์ที่ถูกขับออกมา นี้ จะถูกดูดซึมกลับเข้าสู่ร่างกายใหม่ โดย  
 จุลชีพที่มีอยู่ตามปกติในทางเดินอาหารจะสร้าง เอ็นไซม์ บีต้า-กลูคูโรนิเดส

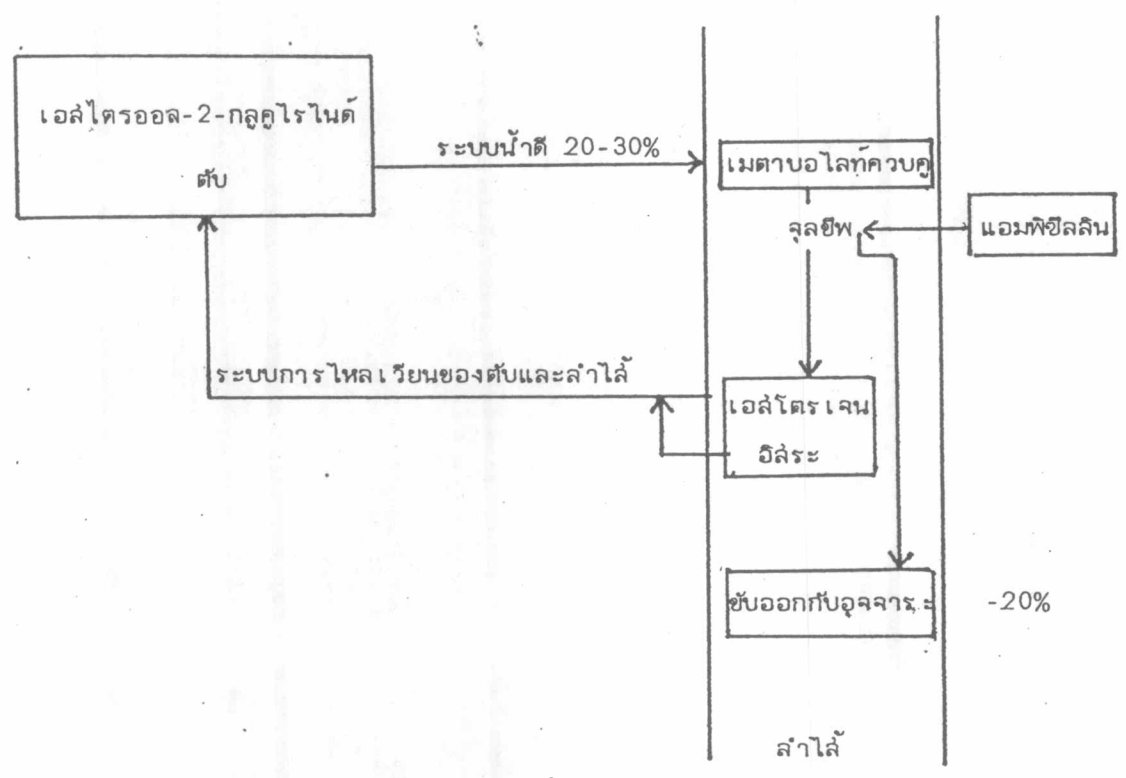
( $\beta$ -glucuronidase) ไปสลายไฮดรอลิซิส (hydrolyse) เมตาบอลิซึมที่ควบคู่กันนั้น ทำให้เกิด เอสโตรเจนอิสระ ถูกดูดซึมกลับเข้าสู่ร่างกายใหม่ ผ่านทางระบบการไหลเวียนของตับ และลำไส้<sup>(27, 28)</sup> ทำให้ระดับของเอสโตรเจนในร่างกายคงที่ตลอดวงจร หยุดยั้งการ หลั่ง โภชนา โดโทรมันจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า

แต่ถ้าได้รับยาปฏิชีวนะ เช่น แอมพิซิลลิน หรือนิโอมัยซิน ซึ่งไปทำลายจุลชีพที่มี อยู่ตามปกตินี้ ปฏิกริยาไฮดรอลิซิส (Hydrolysis) จะไม่เกิดขึ้น เอสโตรเจนจะถูก ดูดซึมกลับเข้าสู่ร่างกายน้อยลง<sup>(29)</sup> เมตาบอลิซึมที่ควบคู่กันคือ เอสโตรเจน จะ ถูกขับออกทางอุจจาระมากขึ้น (ภาพประกอบที่ 2) ซึ่งเมตาบอลิซึมที่ควบคู่กันคือ สารสำคัญที่สุดที่ถูกขับถ่ายออกมาคือ เอสโตรออล-2-กลูคูโรน (Estrinol-2-glucuronide) เมื่อเอสโตรเจนถูกดูดซึมกลับน้อยลง ก็ไม่สามารถหยุดยั้งการตกไข่ได้ ดังที่พบว่าหนูในกลุ่ม ที่ได้รับแอมพิซิลลินร่วมกับยาเม็ดคุมกำเนิดจะมีอัตราการตั้งท้องเพิ่มขึ้นจากหนูกลุ่มที่ได้รับยา เม็ดคุมกำเนิดอย่างเดียว ดังเช่นหนูในกลุ่มที่ 9 เทียบกับกลุ่มที่ 8 หรือทำให้จำนวนเฉลี่ย ลูกหนูต่อท้องเพิ่มขึ้น ดังเช่นหนูในกลุ่มที่ 3, 4 เทียบกับกลุ่มที่ 2 และหนูในกลุ่มที่ 6, 7 เทียบกับกลุ่มที่ 5

นอกจากยาแล้ว ยังมีสาเหตุอื่นที่มีผลให้ประสิทธิภาพของยาเม็ดคุมกำเนิดลดลง ได้เช่นกัน เช่นอาการคลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งทำให้ยาเม็ดคุมกำเนิดส่วนหนึ่งถูกขับออกจาก ร่างกาย ดังนั้นปริมาณของยาเม็ดคุมกำเนิดที่เหลือในร่างกายอาจจะไม่เพียงพอต่อการยับ ยั้งการตกไข่ นับเป็นปัญหาสำคัญอย่างหนึ่งที่ทำให้การรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดไม่ได้ผล ในการป้องกันการตั้งครรภ์

ในกลุ่มที่ 11 ซึ่งควรจะมีอัตราการตั้งท้องหรือจำนวนลูกหนูต่อท้องเพิ่มขึ้นจากกลุ่ม ที่ 10 แต่จากการวิจัยนี้ไม่พบความแตกต่างดังกล่าว ทั้งนี้อาจเป็นเพราะปริมาณของยาเม็ด คุมกำเนิดในหนูทั้ง 2 กลุ่มมีมากเกินไป สำหรับป้องกันการตกไข่ในหนูและปริมาณแอมพิซิลลิน ที่ให้ไม่เพียงพอที่จะลดปริมาณเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนลงมากพอ จนเกิดการตกไข่ได้ หนู ในกลุ่มที่ 11 จึงไม่ท้อง

ภาพประกอบที่ 2 วงจรเมตาบอลิซึมของ เอสโตรเจน



มีข้อนำสงสัยเกิดจากงานวิจัยนี้ว่า เกิดการแท้งและตายคลอดขึ้นในหนูกลุ่มที่ได้  
 รับแอมพิซิลลินในขนาดต่าง ๆ กัน ร่วมกับยาเม็ดคุมกำเนิด ดังที่พบในหนูกลุ่มที่ 3, 4 และ  
 6, 7 นั้น สาเหตุที่แท้จริงยังไม่ทราบ แต่อาจอธิบายได้จากงานวิจัยในสัตว์ทดลองชนิด  
 อื่นที่พบว่า ความล้มตลยของปริมาณเอสโตรเจน และโปรเจสเตอโรน มีความสำคัญต่อการ  
 ผั่งตัวของไข่ที่ถูกผสมแล้วลงในมดลูก<sup>(24)</sup> เมื่อแอมพิซิลลินทำให้เอสโตรเจนถูกขับออก  
 จากร่างกายมากขึ้น ดังได้กล่าวมาแล้ว ความล้มตลยระหว่างเอสโตรเจนและโปรเจสตี  
 นเสียไป ดูประหนึ่งว่ามีโปรเจสตีเพิ่มขึ้น ซึ่งโปรเจสตีที่เพิ่มขึ้นนี้ ในคนนอกจากจะพบว่า  
 ทำให้ผนังของมดลูกเกิดการเปลี่ยนแปลงไม่เหมาะต่อการฝังตัวของไข่ที่ถูกผสมแล้วนั้น<sup>(30)</sup>  
 ยังพบว่า โปรเจสเตอโรนจากการสังเคราะห์ เช่น อนุพันธ์ของ 19-นอร์เทสโทสเตอโรน  
 ยังทำให้คอร์ปัส ลูเตียม (corpus luteum) ในรังไข่ซึ่งหลั่งเอสโตรเจน และโปรเจส-  
 เตอโรนในระหว่างที่รกยังไม่สามารถสร้างได้นั้น หมดสภาพลงเร็วกว่าที่ควร  
 (luteolytic effect) ก่อนที่รกจะสามารถสร้างฮอร์โมนทั้ง 2 ชนิดนี้ได้ ทำให้การ  
 ตั้งครรภ์สิ้นสุดลงโดยการแท้ง<sup>(31)</sup> ในคน ถ้าให้โปรเจสเตอโรนธรรมชาติจะช่วยให้ตั้ง  
 ครรภ์ต่อไปได้

ในขณะนี้ยังไม่ทราบว่า เมตาบอลิท์ของโปรเจสตี จะไม่ส่วนในการแท้งที่เกิด  
 ขึ้นหรือไม่ แต่อีกประการหนึ่งที่ควรพิจารณาในการวิจัยครั้งนี้ก็คือ พิษจากยาแอมพิซิลลิน  
 (toxic effect) เองว่ามีผลโดยตรงต่อตัวอ่อนหรือไม่ ดังที่พบว่า เมื่อมีปริมาณแอมพิซิลลิน  
 เพิ่มขึ้น อัตราการแท้งหรือจำนวนลูกหนูตายคลอดจะเพิ่มขึ้น

จากการศึกษานี้ นอกจากจะเป็นข้อมูลสนับสนุนรายงานเกี่ยวกับผลของแอมพิซิลลิน  
 ที่อาจทำให้ประสิทธิภาพของยาเม็ดคุมกำเนิดลดลงแล้ว ยังมีข้อนำสงสัยเกิดเกี่ยวกับความเป็น  
 ไปได้ของการแท้งและตายคลอดในหนู ว่าอาจเป็นผลมาจากแอมพิซิลลิน เป็นบางส่วน แต่  
 เนื่องจากในงานวิจัยนี้เป็นการวัดผลของแอมพิซิลลินต่อประสิทธิภาพของยาเม็ดคุมกำเนิดใน  
 ผลลัพธ์ท้ายสุด คือการตั้งท้อง ยังไม่มีการศึกษาหาปริมาณของ เอสโตรเจนและโปรเจส-  
 เตอโรนในเลือด ว่าเปลี่ยนแปลงไปมากน้อยเพียงใด และแอมพิซิลลินในขนาดใดจึงจะทำให้เกิด

ผลเหล่านั้น จึงเป็นเพียงข้อมูลพื้นฐานสำหรับงานวิจัยในขั้นตอนที่ละเอียดมากขึ้นในผลที่  
เกิดขึ้นแต่ละอย่างในงานวิจัยนี้ ทั้งในแง่การลดประสิทธิภาพการป้องกันการตั้งครรภ์หรือ  
การที่เกิดการแท้งและตายคลอด เพื่อจะได้คำตอบที่สมบูรณ์และชัดเจนมากขึ้น