

นิพนธ์ต้นฉบับ

ความสัมพันธ์ของระดับยาคุมกำเนิดเลโวเนอร์เกสเตรล และระดับโปรเจสเตอโรนในซีรัมในสตรีไทย*

มณฑิรา ตันท์เกยูร **
ทิพวรรณ พงษ์ประดิษฐ์ ****

สุกัญญา วีรวรรณนงคมพะ ****
นิกร ดุสิตสิน ***

Tankeyoon M, Werawatanagumpa S, Pongpradit T, Dusitsin N.
Relation between the serum levonorgestrel and progesterone levels
in Thai Women. Chula Med J 1985 Jan ; 29 (1) : 69-82

The study was carried out in nine reproductive age women who were using levonorgestrel 30 micrograms daily as a method of contraception during a period of 12 months. Fasting blood specimens were collected from each woman on day 7, 15, 21 and 25 of each menstrual cycle at 2, 6 and 12 months after taking the drug. Serum separated after centrifugation was stored in the refrigerator at -20 degree celcius. All serum specimens were analysed at the same time for the quantity of levonorgestrel and progesterone by the radioimmunoassay method. Results showed that there was no significant correlation between the serum level of levonorgestrel and progesterone ($P > .05$) collected on each day of menstrual cycle at 2, 6 and 12 months, except the serum specimen collected on day 15 of the second month after receiving the drug. ($p < .02$)

* ได้รับการสนับสนุนจากโซนาเมคัลลอบอร์ด แห่งนิวยอร์ก เลขที่ 75845

** ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*** ภาควิชาสถิติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**** สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เนื่องจากยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานแบบฮอร์โมนรวมทำให้เกิดอาการข้างเคียงได้หลายอย่าง และเชื่อว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนซึ่งเป็นส่วนประกอบอยู่ในยาเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่าง ๆ ดังกล่าว จึงมีผู้พยายามคิดค้นสารโปรเจนโตนเจนหลายชนิด ที่ใช้รับประทานในขนาดน้อย ๆ ติดต่อกันทุกวัน แล้วสามารถป้องกันการตั้งครรภ์ได้ ยกเว้นแต่แคโลวโตนโตนเจสโตรเจนอนลี (Low-dose progestogen only) ไมโครโดส (microdose) หรือมินิพิลล์ (mini-pill) ตัวอย่างเช่น คลอมาดีโนนอะซีเทท (Chlormadinone acetate) เมเกสโตรล อะซีเทท (megestrol acetate) และ นอร์เกสเตรล (norgestrel) ซึ่งอาจเป็นเลโวเนอร์เกสเตรล (levonorgestrel) หรือดีแอลเอ็นเอเจอร์เกสเตรล (dl-norgestrel) นอร์เกสเตรลทั้งสองเป็นยาคุมกำเนิดโปรเจสโตรเจนชนิดรับประทานที่ใช้ในระยะหลังสุด

เนื่องจากนอร์เกสเตรลเพิ่มภูมิต้านทานให้โปรเจสโตรเจนคุมกำเนิดชนิดรับประทานระยะไม่นานมานี้⁽¹⁾ รายงานเกี่ยวกับการศึกษายาชนิดนี้ ซึ่งยังมีเพียงจำนวนน้อย และผลการศึกษาบางอย่างก็ขัดแย้งกันอยู่ ผลการศึกษาจากรายงานต่างประเทศเท่าที่มีอยู่ส่วนมากแสดงว่า เลโวเนอร์เกสเตรลไม่ได้ออกฤทธิ์ต่ออัยโปธาลามิกพิทูอิทารีแอกซิส (hypothalamic pituitary axis) ไม่ทำให้การหลั่งแอลเอช (LH) เปลี่ยนแปลง จึงไม่ยับยั้งการตกไข่แต่ออกฤทธิ์ต่อมูกปากมดลูก และขัดขวางการเดินทางของอสุจิจากปากมดลูกเข้าสู่โพรงมดลูก (2, 3, 4, 5, 6)

บางรายงานแสดงว่ายับยั้งการตกไข่ด้วย⁽⁷⁾

นอกจากนี้การยับยั้งการตกไข่นั้นขึ้นอยู่กับขนาดของเลโวเนอร์เกสเตรล⁽⁸⁾ และมีความสัมพันธ์กับอาการเลือดออกกระปรดกระปรอยทางช่องคลอดด้วย (breakthrough bleeding) คือรายที่ยาออกฤทธิ์ยับยั้งการตกไข่ได้ จะทำให้มีเลือดออกกระปรดกระปรอยทางช่องคลอดได้มากกว่ารายที่ยาไม่ยับยั้งการตกไข่⁽⁷⁾ นอกจากนี้อาการเลือดออกกระปรดกระปรอยยังมีความสัมพันธ์กับน้ำหนักตัวของผู้ใช้ยาด้วยคือ คนที่มีน้ำหนักตัวน้อย จะมีเลือดออกกระปรดกระปรอยได้มากกว่าคนที่มีน้ำหนักตัวมาก⁽⁹⁾

แม้ว่ายาคุมกำเนิดเลโวเนอร์เกสเตรลทำให้เกิดอาการข้างเคียงทั่วไปน้อยกว่ายาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวม แต่ถ้าออกฤทธิ์ยับยั้งการตกไข่ได้แล้วมีผลทำให้เกิดอาการข้างเคียง คือ เลือดออกกระปรดกระปรอยทางช่องคลอดได้มาก⁽¹⁰⁾ จะเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้อัตราการหยุดใช้ยา (discontinuation rate) สูง เป็นผลทำให้การใช้ยาไม่ประสบความสำเร็จ การศึกษาหาข้อมูลเกี่ยวกับฤทธิ์การยับยั้งการตกไข่ อุบัติการณ์ของเลือดออกกระปรดกระปรอยทางช่องคลอด และความสัมพันธ์ของระดับยาและโปรเจสโตรเจนในซีรัม อาจเป็นแนวทางในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมที่จะใช้ในสตรีไทยวัยเจริญพันธุ์ ซึ่งมีน้ำหนักตัวน้อย เพื่อให้ยาออกฤทธิ์คุมกำเนิดได้โดยไม่ยับยั้งการตกไข่ อันจะเป็นประโยชน์ในการป้องกันไม่ให้มีอาการข้างเคียงคือ เลือดออกกระปรดกระปรอยทางช่องคลอด ซึ่งจะเป็นผลให้การใช้ยาเลโวเนอร์เกสเตรล ขนาดที่

เหมาะสมในการใช้เป็นยาคุมกำเนิดในสตรี-
ไทยที่มีประสิทธิภาพดีและปราศจากฤทธิ์ข้าง-
เคียง

ข้อมูลเกี่ยวกับฤทธิ์ยับยั้งการตกไข่ และ
ทำให้เลือดออกกระปริตกระปรอยทางช่อง -
คลอดของยาคุมกำเนิดชนิดนี้ในสตรีไทยนั้นมี
อยู่แล้ว (11) ยังขาดข้อมูลเกี่ยวกับความ
สัมพันธ์ของระดับเลวโนอร์เกสเตรล และ
โปรเจสเตอโรนในซีรัม คณะผู้วิจัยมีความ
มุ่งหมายที่จะศึกษาหาข้อมูลดังนี้คือ

1. ระดับของ เลวโนอร์เกสเตรล
และโปรเจสเตอโรนในซีรัม
2. ความสัมพันธ์ของระดับเลวโนอร์
เกสเตรล และโปรเจสเตอโรนในซีรัม
3. ฤทธิ์การยับยั้งการตกไข่ของสตรี
ที่รับประทานยาคุมกำเนิด เลวโนอร์เกสเตรล
วันละ 30 ไมโครกรัม ติดต่อกันนาน 1 ปี

เพื่อนำผลมาพิจารณาปรับปรุงการใช้
ยาคุมกำเนิด เลวโนอร์เกสเตรลเป็นยาคุม
กำเนิด สำหรับสตรีไทยวัยเจริญพันธุ์ให้
เหมาะสมต่อไป

วัตถุประสงค์และวิธีการ

ศึกษาสตรีไทยปกติวัยเจริญพันธุ์ จำนวน
10 คน ที่มารับบริการการวางแผน
ครอบครัว จากหน่วยวางแผนครอบครัว
ภาควิชาสูติศาสตร์นรีเวชวิทยา คณะแพทย-
ศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยใช้
เกณฑ์การคัดเลือกดังต่อไปนี้คือ

1. มีอายุระหว่าง 18 ปี ถึง 36 ปี
2. เคยตั้งครรภ์มาแล้วอย่างน้อยหนึ่ง
ครั้ง และคลอดครั้งสุดท้ายมา
แล้วนานเกิน 6 เดือน หลัง
แท้งครั้งสุดท้าย เกิน 3 เดือน
ขึ้นไป
3. มีประจำเดือนสม่ำเสมอ
4. ไม่ได้คุมกำเนิดด้วยการใช้ฮอร์โมน
มาอย่างน้อย 3 เดือน
5. ไม่ป่วยเป็นโรค เช่น วัณโรค
โรคตับ เบาหวาน หรือโรค
ทางนรีเวชวิทยา เช่น โรค
ของเต้านมและอวัยวะสืบพันธุ์

สตรีทั้ง 10 คน นี้ได้รับยาคุมกำเนิด
เลวโนอร์เกสเตรลขนาดวันละ 30 ไมโครกรัม
ตั้งแต่วันแรกของการมีประจำเดือน หลัง
จากเลือกเข้าในโครงการแล้ว โดยการ
รับประทานทุกวันติดต่อกันนาน 12 เดือน
สตรีทุกคนได้รับการเจาะเลือดจำนวน 10
มิลลิลิตร ตอนเช้าหลังงดอาหารหนึ่งคืนใน
วันที่ 7, 15, 21 และ 25 (± 2 วัน)
ของรอบประจำเดือน ในรอบประจำเดือนที่
2, 6 และ 12 เลือดที่เจาะแล้วเก็บใน
ตู้เย็นแยกซีรัมออกแบ่ง เป็น 2 ส่วน ใส่น้ำหลอด
ทดลองส่วนละ 1 หลอด แล้วแช่แข็งไว้ที่
อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส หลังจาก
เจาะเลือดสตรีทั้ง 10 คน ครบตามกำหนด
แล้ว นำตัวอย่างซีรัมทั้งหมดมาวิเคราะห์
พร้อมกัน เพื่อหาระดับเลวโนอร์เกสเตรล
และโปรเจสเตอโรนโดยวิธีเรดิโออิมมูโน-

แอลเสย์ เลวโนอร์เกสเตรล ตามวิธีของ Combination method ของ Nars and Hunter (1973) กับ Erlanger และคณะ (1957) แล้ววิเคราะห์ด้วยการปรับปรุงวิธีการของ Hillier และคณะ (1973) ซึ่งมีคุณสมบัติในการควบคุมคุณภาพในห้องปฏิบัติการ (Quality control of the test) ดังนี้คือ

1. ความไว (sensitivity) มีค่าเท่ากับ 4.1 พิโคกรัม (picogram) ต่อก่อน
2. ความแม่นยำ (precision) ซึ่งหาได้จากค่าของพูลด์ซีรัม (pooled serum) ที่มีสองระดับ คิดเป็นร้อยละของสัมประสิทธิ์ของการแปรปรวน (coefficient of variation) เท่ากับ 7.2 และ 8.2
3. ความถูกต้อง (accuracy) ได้จากการ เติม เลวโนอร์เกสเตรลมาตรฐานลงในซีรัมได้ค่าร้อยละของการกลับคืน (percent recovery) ร้อยละ 79.7, 83.2 และ 83.5 เมื่อเติม เลวโนอร์เกสเตรลมาตรฐานลงไปนซีรัมปริมาณ 20, 100 และ 200 พิโคกรัม ต่อก่อนตามลำดับ
4. ความจำเพาะ (specificity) หาได้จากการหาร้อยละของครีโอสส์รีแอคชัน (percent of cross-reaction) ของสารที่มีโครงสร้างคล้ายดีนอร์เกสเตรลโดยให้ทำปฏิกิริยากับแอนติบอดี เลวโนอร์เกสเตรล (antibody levonorgestrel) พบว่า 5, 3 3; 1-norgestrel ; 5, 3B 1-norgestrel ; 5-dihydro 1-norgestrel ; 5B dihydro 1-norgestrel

และ 1-norgestrel caproate มีเปอร์เซ็นต์ครีโอสส์รีแอคชัน 0.67, 12.7, 50.9, 8.75 และ 1.75 ตามลำดับ

สำหรับระดับโปรเจสโตโรนในซีรัม นั้น ถ้ามีค่าสูงเกิน 3 นาโนกรัมต่อซีรัม 1 มิลลิลิตร ใช้เป็นเกณฑ์ตัดสินว่ามีการตกไข่⁽¹²⁾

ผล

สตรีทั้ง 9 คน มีพิสัยอายุระหว่าง 19-29 ปี เฉลี่ย 25.78 ± 3.19 ปี พิสัยความสูง 145 - 158 เซนติเมตร เฉลี่ย 151.33 ± 4.32 ซม. พิสัยน้ำหนัก 36.8 ± 61.7 กก. เฉลี่ย 47.8 ± 7.52 กก. พิสัยดัชนีมวลกาย (Ponderal Index) ระหว่าง 39.1-45.1 เฉลี่ย 42.1 ± 2.3 (Table 1)

เนื่องจากหลอดแก้วบรรจุเลือดของสตรีคนหนึ่งแตกไปทั้งคู่ จึงได้นำซีรัมของสตรี 9 คน มาตรวจหาระดับ เลวโนอร์เกสเตรล และโปรเจสโตโรน (แสดงใน Table 2) แล้วนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ โดยคำนวณหาสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Coefficient of correlation=r) (แสดงใน Table 3) และหาจำนวนและร้อยละของรอบประจำเดือนที่มีและไม่มีการตกไข่ (แสดงใน Table 4)

วิจารณ์

จากผลการศึกษาระดับของ เลวโนอร์เกสเตรลและโปรเจสโตโรนในซีรัม ในวันที่ 7, 15, 21 และ 25 ของรอบประจำเดือนที่ 2, 6 และ 12 ของสตรีไทยวัยเจริญพันธุ์ จำนวน 9 คน ระหว่างที่กำลังรับประทานยาคุมกำเนิด เลวโนอร์เกสเตรล

ขนาด 30 ไมโครกรัม ติดต่อกันทุกวันเป็นเวลานาน 12 เดือน ผลปรากฏว่าช่วงลูเตอัล (luteal phase) ของรอบประจำเดือน 27 รอบเดือนนั้น มีข้อมูลของระดับโปรเจสเตอโรนในซีรัมครบถ้วนเพียง 23 รอบเดือน ซึ่งในจำนวนนี้มีระดับโปรเจสเตอโรนสูงเกิน 3 นาโนกรัมต่อซีรัม 1 มิลลิลิตร (แสดงว่ามีการตกไข่) จำนวน 7 รอบเดือนคิดเป็นร้อยละ 30.43 แสดงว่าผลทดสอบทางห้องปฏิบัติการบ่งว่ามีการยับยั้งการตกไข่คิดเป็นร้อยละ 69.57 ของรอบเดือนที่ศึกษา (Table 4) ผลนี้คัดค้านรายงานการศึกษาของต่างประเทศส่วนมากที่ว่า เลวโนอร์เกสเตรลออกฤทธิ์ ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของมูกปากมดลูก และขัดขวางการเดินทางของอสุจิผ่านปากมดลูกเข้าสู่โพรงมดลูก (2,3,4,5,6,) แต่สนับสนุนรายงานการศึกษาในต่างประเทศ ส่วนน้อยที่ว่า เลวโนอร์เกสเตรลยับยั้งการตกไข่ได้⁽⁷⁾ เนื่องจากออกฤทธิ์กดแอสซีลเอชพีค (LH peak) และรายงานการศึกษาของ Boonlaw Sriyabatte และคนอื่น ๆ ที่รายงานว่าศึกษา ระดับโปรเจสเตอโรนในซีรัมสตรีไทย 23 คน ที่รับประทานยาคุมกำเนิดตินอร์เกสเตรลขนาด 30 ไมโครกรัมติดต่อกันทุกวัน เป็นเวลานาน 6 เดือน แล้วมีการยับยั้งการตกไข่ถึง 11 คน คิดเป็นร้อยละ 47.7⁽¹³⁾ แต่แตกต่างกับรายงานการศึกษาของ Larsson-Cohn และคนอื่น ๆ ที่ศึกษา ระดับโปรเจสเตอโรน และ เอสตราไดโอดอลในสตรีที่รับประทานยาคุมกำเนิด เลวโนอร์เกสเตรลขนาดวันละ 30 ไมโครกรัมทุกวันติดต่อกันนาน 4 เดือน พบว่า 3 ในจำนวน 13 รอบประจำเดือน คือ

ประมาณร้อยละ 23.08 มีการยับยั้งการตกไข่⁽¹⁴⁾

ส่วนระดับของ เลวโนอร์เกสเตรลในซีรัมนั้นในช่วงเวลาต่าง ๆ ของรอบเดือนของสตรีแต่ละคน ไม่คงที่และไม่แสดงว่ามีการสะสมของยา (Table 2) ผลการเปลี่ยนแปลงระดับ เลวโนอร์เกสเตรลในซีรัมที่ไม่คงที่นี้แตกต่างจากรายงานการศึกษาของ Erik Weiner และคนอื่น ๆ ที่ศึกษาระดับนอร์เกสเตรลในพลาสมาของสตรีจำนวน 3 คน ที่รับประทานยานอร์เกสเตรลขนาด 30 ไมโครกรัมติดต่อกันทุกวัน เป็นเวลานาน 3 สัปดาห์ โดยเจาะเลือดเมื่อเวลา 12 ชั่วโมง หลังรับประทานยาแล้วทุกครั้งในวันที่ 1, 5, 10, 15 และ 20 ตั้งแต่เริ่มรับประทานยาแล้วพบว่า ระดับของนอร์เกสเตรลในพลาสมาไม่เปลี่ยนแปลงมาก และการเปลี่ยนแปลงมีลักษณะเป็นรูปแบบเดียวกันทั้ง 3 คน⁽¹⁵⁾ ทั้งนี้อาจเนื่องจากเวลาของการเจาะเลือดหลังรับประทานยาแต่ละครั้ง Erik กำหนดเวลาที่แน่นอน แต่การศึกษาครั้งนี้ไม่ได้กำหนดเวลาแน่นอน แม้จะเจาะเลือดก่อนอาหารเช้าทุกครั้ง สตรีแต่ละคนอาจรับประทานยาเวลาต่างกัน และสตรีคนเดียวกันก็อาจรับประทานยาแต่ละเม็ดในเวลาที่แตกต่างกัน อีกทั้งอัตราการดูดซึมยาจากลำไส้ของแต่ละคน อาจแตกต่างกันมาก จึงทำให้ระดับ เลวโนอร์เกสเตรลแต่ละช่วงเวลาของรอบประจำเดือนแต่ละรอบของสตรีทั้ง 9 คน มีความแตกต่างกันมาก และสตรีคนเดียวกัน ระดับนอร์เกสเตรลในซีรัมแต่ละช่วงเวลาของแต่ละรอบประจำเดือนก็

แตกต่างกันมากด้วย

ในการหาสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Coefficient of correlation = r) พบว่าความสัมพันธ์ของระดับเลวโนอร์เกสเตรลและระดับโปรเจสโตโรนในซีรัมไม่คงที่ในระยะโปรลิเฟอเรทิฟ (proliferative phase) คือวันที่ 7 และ 15 ของรอบประจำเดือนซึ่งในสตรีปกติจะมีระดับของโปรเจสโตโรนต่ำอยู่แล้วนั้น ความสัมพันธ์ของระดับเลวโนอร์เกสเตรลและระดับโปรเจสโตโรนในซีรัมเป็นไปในทางลบ (negative correlation) คือถ้าระดับเลวโนอร์เกสเตรลสูงขึ้นระดับโปรเจสโตโรนจะต่ำลง และมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < .02$) ในวันที่ 15 ของรอบประจำเดือนที่ส่อง ส่วนระยะโปรลิเฟอเรทิฟของรอบประจำเดือนที่ 12 ความสัมพันธ์ดังกล่าวเป็นไปในทางบวก (positive correlation) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ระยะลูเตอัลคือ วันที่ 21 และ 25 ของรอบประจำเดือนที่ 2, 6 และ 12 ระดับเลวโนอร์เกสเตรลและโปรเจสโตโรนในซีรัม ซึ่งมีความสัมพันธ์ทางบวก แต่ความสัมพันธ์นี้ก็ไม่มีความสำคัญทางสถิติ การที่ผลการวิเคราะห์ทางสถิติได้ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ไม่คงที่นี้ อาจเนื่องมาจากความแปรปรวนของระดับเลวโนอร์เกสเตรลในซีรัมของสตรีแต่ละคนมีมาก และในสตรีคนเดียวก็ระดับเลวโนอร์เกสเตรลในซีรัมที่เจาะเลือดในวันต่างๆ ของรอบเดือน ก็มีความแตกต่างกันมาก

อย่างไรก็ดี จากการศึกษาลำดับ 9 คนที่มีลำดับอยู่ 1 คน ที่มีลักษณะพื้นฐานของ

ร่างกายแตกต่างกันไปจากสตรีอีก 8 คน คือมีอายุ 28 ปี ซึ่งเป็นอายุที่ค่อนข้างสูงสำหรับในกลุ่มและเคยตั้งครรภ์มาจำนวน 6 ครั้ง ซึ่งมากกว่าสตรีคนอื่นในกลุ่ม และดัชนีมวลกาย (Ponderal Index) เท่ากับ 43.6 มีระดับของโปรเจสโตโรนในซีรัมในช่วงลูเตอัลของรอบประจำเดือนทั้ง 3 รอบที่ศึกษามีค่าสูงกว่า 3 นาโนกรัม ต่อซีรัม 1 มิลลิลิตร ซึ่งแสดงว่ามีการตกไข่ แม้ว่าระดับเลวโนอร์เกสเตรลในซีรัม จะค่อนข้างสูงทุกช่วงเวลาที่จะเลือดตรวจ คือมีพิสัยอยู่ระหว่าง 305-451 พิโคกรัม ต่อ 1 มิลลิลิตรของซีรัม และเป็นค่าที่สูงกว่าระดับเลวโนอร์เกสเตรลในซีรัมของสตรีอีก 8 คน นั้นอย่างมาก

สรุป

จากการศึกษาพบว่า ลำดับ 9 คน รับประทานยาคุมกำเนิดเลวโนอร์เกสเตรล วันละ 30 ไมโครกรัมติดต่อกันเป็นเวลานาน 12 เดือน ตรวจระดับเลวโนอร์เกสเตรลและโปรเจสโตโรนในซีรัม วันที่ 7, 15, 21 และ 25 (± 2 วัน) ของรอบเดือนที่ 2, 6 และ 12 หลังใช้ยาแล้วพบว่า

1. ผลทางห้องปฏิบัติการบ่งชี้ว่ามีการยับยั้งการตกไข่ร้อยละ 69.57 ของจำนวนรอบประจำเดือนที่มีข้อมูลครบ และร้อยละ 74.07 ของรอบประจำเดือนที่ศึกษา
2. ระดับของเลวโนอร์เกสเตรลและโปรเจสโตโรน ไม่แสดงความสัมพันธ์ซึ่งกันและกัน

3. ระดับเลโวโนอร์เกสเตรลในซีรัมเปลี่ยนแปลงมาก และแปรปรวนมากในสตรีแต่ละคน และแต่ละช่วงของรอบเดือนของแต่ละรอบประจำเดือน

4. สตรีคนหนึ่ง ใน 9 คน มีอายุค่อนข้างสูง สำหรับกลุ่ม มีการตั้งครรภ์จำนวนครั้งมากกว่าคนอื่น และด้อยพัฒนาต่อ-ราลค่อนข้างสูง สำหรับกลุ่ม อีกทั้งระดับของ เลโวโนอร์เกสเตรลในซีรัมสูงตลอดเวลาที่ศึกษา ยังคงมีการตกไข่ทั้ง 3 รอบประจำเดือนที่ศึกษา

ซึ่งควรที่จะได้มีการศึกษาต่อไปในสตรีที่ไข่ย่ำผิดปกติในจำนวนมากขึ้น และเน้นการ

ศึกษาความสัมพันธ์ของพารามิเตอร์ (parameters) ต่าง ๆ ดังกล่าวในข้อสรุปที่ 4

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณคณะกรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่มอบทุนไขนาเมดิคัลบอร์ดแห่งนิวยอร์ก เพื่อสนับสนุนโครงการวิจัยนี้ และอาจารย์ยุพา อ่อนท้วม กับ คุณไพพรรณ พิชยานนท์ แห่งสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่กรุณาวิเคราะห์ผลการวิจัยนี้

Table 1 Background Characteristics of 9 Women Receiving Levonorgestrel 30 microgram daily for One Year.

Subject No.	Name	Age	Parity	Height (cm.)	Body Weight (kg.)	Ponderal Index* (Ht/ ³ Wt)
1	BK	19	1-0-1-1	145	50.0	39.4
2	KC	23	1-0-0-1	158	46.2	44.0
3	DN	25	1-0-0-1	156.5	43.6	44.5
4	MN	29	3-0-0-3	149	43.0	42.5
5	CS	26	3-0-0-3	152.5	50.6	41.2
6	BW	29	2-0-0-2	154.5	61.7	39.1
7	PK	27	1-0-0-1	148	52.2	39.6
8	WG	26	1-0-0-1	150	36.8	45.1
9	BK	28	6-0-0-4	148.5	39.6	43.6
Range		1-29	1-6	145-158	36.8-61.7	39.1-45.1
Mean		25.78	2.11	151.33	47.08	42.1
± S.D.		3.19	1.69	4.32	7.52	2.3

* หมายถึงสภาวะของร่างกาย (body status) ซึ่งเป็นค่าที่คำนวณได้จากความสูงหารด้วยรูทสามของน้ำหนักตัว

Table 2 The Plasma Level of Levonorgestrel and Progesterone in Day 7, 15, 21 Cycle of 9 Women During Receiving Levonorgestrel 30 microgram daily

Menstrual Cycle	2										
Day of cycle	7		15		21		25		7		15
N	7	8	6	9	8	8	6	8	5	5	7
Serum level of LNG pg/ml, P ng/ml.	LNG	P	LNG	P	LNG	P	LNG	P	LNG	P	LNG
Subject No.											
1	132	0.34	-	0.36	89	0.31	-	-	-	-	-
2	187	0.17	197	0.19	329	-	-	0.18	290	0.15	473
3	-	-	41	0.65	80	0.67	113	0.88	106	0.37	121
4	249	0.25	162	0.37	172	0.14	163	0.15	108	0.34	-
5	111	0.33	132	0.39	113	1.96	126	2.62	-	-	128
6	-	0.45	-	0.65	-	0.52	-	0.85	97	0.32	107
7	114	0.43	230	0.32	173	<.01	97	0.13	-	-	184
8	354	0.26	269	0.21	560	0.58	349	0.38	-	-	66
9	305	0.15	-	0.33	416	14.35	334	6.87	359	0.23	451

N.B. LNG = Levonorgestrel
P = Progesterone

and 25 of 2, 6 and 12 Menstrual
for One Year.

6					12							
21		25			7		15		21		25	
9	8	8	6	9	5	7	7	8	8	8	6	6
P	LNG	P	LNG	P	LNG	P	LNG	P	LNG	P	LNG	P
0.30	79	0.30	-	0.33	-	0.23	-	0.30	79	0.28	-	-
0.11	106	0.32	169	0.20	290	0.15	473	0.11	106	0.32	169	0.20
0.44	143	0.50	83	0.74	106	0.28	121	0.32	143	0.34	83	1.53
0.70	-	-	194	0.20	108	0.27	-	0.50	-	0.41	194	0.30
0.37	161	8.85	154	2.39	-	-	128	-	161	-	154	2.39
0.21	99	2.47	108	3.32	97	0.26	107	0.24	99	0.26	108	0.39
0.29	172	0.12	129	0.17	-	0.16	184	0.11	172	0.25	129	1.39
0.94	52	18.66	-	12.69	-	0.16	66	0.80	52	0.59	-	3.6
0.34	393	7.74	-	8.28	359	-	451	1.03	393	4	-	4

Table 3 Mean \pm S.D. and Significance Level of Correlation between the Serum Levonorgestrel and Progesterone Levels on Day 7, 15, 21 and 25 of Menstrual Cycle 2, 6 and 12 of 9 Women During Receiving Levonorgestrel 30 microgram daily for One Year.

Menstrual Cycle	2									
	7		15		21		25		7	
Day of menstrual cycle	7		6		7		6		5	
Serum levels of LNG (pg/ml.) and Progesterone (ng/ml.)	LNG	P	LNG	P	LNG	P	LNG	P	LNG	P
	Mean	207.43	0.28	171.83	0.36	229.00	2.57	197.00	1.84	192.00
\pm SD	97.35	0.10	80.32	0.17	185.37	5.23	114.13	2.64	123.46	0.09
a value	0.414		0.677		-0.198		-0.342		-0.401	
b value	-0.001		-0.002		0.012		0.011		-0.001	
r value	-0.657		-0.906		0.429		0.479		-0.844	
Statistical Significant	NS		P<.02		NS		NS		NS	

N.B. a = y - intercept

b = slope

r = correlation coefficient

LNG = levonorgestrel

P = progesterone

Table 4 Number and Percentage of Ovulatory and Non-ovulatory Menstrual Cycles of 9 Women Receiving Levonorgestrel 30 microgram daily for One Year.

Menstrual Cycle	Ovulatory Menstrual Cycles			Non-Ovulatory Menstrual Cycles		
	No.	Percent		No.	Percent	
		Calculated based on studied cycles (27)	Calculated based on completed cycles data (23)		Calculated based on studied cycles (27)	Calculated based on completed cycles data (23)
2	1	3.7	4.4			
6	4	14.9	17.38			
12	2	7.4	8.7			
Total	7	25.98	30.43	20	74.02	69.57

อ้างอิง

1. Foss GL, Sevendsen EK, Fotherby K, Richards DJ. Contraceptive action of continuous low dose of norgestrel. Br Med J 1968 Nov. 23 ; 4 (5629) : 489 - 491
2. Roland M. Norgestrel-induced cervical barrier to sperm migration. J Reprod Fert 1968 Suppl; 5 : 173 - 178
3. Roland M. Effects of a progestagen on cervical physiology and sperm capacitation. Obstet Gynecol Dig 1968 Jan ; 10 (1): 41 - 45
4. Roland M. Prevention of sperm migration into the uterine cavity by a microdose progestagen. Fertil Steril 1970 Mar ; 21 (3) : 211 - 216
5. Wright SW, Fotherby K, Fairweather F. Effect of daily small doses of norgestrel on ovarian function. J Obstet Gynecol Br Comm 1970 Jan ; 77(1) : 65 - 71
6. Wray ER, Beristain II, Cervantes A. Clinical study of a continuous daily micro-dose progestogen contraceptive - d - norgestrel. Contraception 1972 ; 15 : 279 - 293
7. Moghissi KS, Mark's C. Effects of microdose norgestrel on endogenous gonadotropic and steroid hormones, cervical mucus properties, vaginal cytology, and endometrium. Fertil Steril 1971 Jul; 22 (4) : 424 - 430
8. Elstien M. Cervical mucus change and urinary hormonal excretion pattern in progestagen treated patients. S Afr J Obstet Gynecol 1970 Jan ; 8 (1) : 2 - 10
9. Apels R, Veloso I. Clinical experience with microdose D-norgestrel as an oral contraceptive. Fertil Steril 1973 Mar, 24 (3) : 191 - 197
10. Graham S, Fraser IS. The progesterone only mini-pill. Contraception 1982 ; 26(4) : 373 - 388
11. Dusitsin N. A clinical study with a continuous low dose of d-norgestrel 0.03 mg. In: An International Symposium on 'South-East Asia Address. It's Health Problems, Bangkok, Thailand, 1974. 89

12. Saxena BN, Dusitsin N, Tankeyoon M, Chaudhury RR. Return of ovulation after the cessation of depot-medroxy progesterone acetate treatment in Thai woman. J Med Assoc Thai 1980 Feb; 63 (2) : 66 - 69
13. Sribyatte B, Vathanasiritham P, Snidvongs W, Jantaraniyom K. The effect of daily d-norgestrel (30 micrograms) on serum progesterone in Thai women. Contraception 1981 Jan ; 23 (1) : 55 - 62
14. Larsson-Cohn U, Johansson EDB, Gemzell C. Effects of continuous daily administration of 0.03 mg of d-norgestrel on the plasma levels of progesterone and the urinary excretion of oestrogens. Acta Endocr (Kobenhavn) 1975; 66 : 702 - 710
15. Weiner E, Victor A, Johansson ED. Plasma levels of D-norgestrel after oral administration. Contraception 1976 ; 14 (5) : 563 - 570

จุฬาลงกรณ์เวชสารได้รับต้นฉบับเมื่อวันที่ 15 เดือนตุลาคม พ.ศ. 2527