

# ยาเม็ดคุมกำเนิด

เบญจบ ไวนิชกุล\*

ภาวะเศรษฐกิจและสภาพของสังคมในปัจจุบันมีส่วนผลักดันให้ทุกคนเห็นความจำเป็นของการคุมกำเนิด แม้ว่ามนุษย์จะรู้จักการคุมกำเนิดโดยวิธีต่างๆ มาเป็นเวลานาน แต่ก็ยังเป็นในลักษณะซึ่งไม่ถูกต้องตามหลักวิชา ตลอดจนไม่ได้เผยแพร่ให้เป็นที่รู้จักกันทั่วไปเท่าที่ควร การคุมกำเนิดโดยวิธีรับประทานยาเป็นวิธีหนึ่งที่ได้ผลแน่นอน ราคาถูก สะดวกต่อการใช้และเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไป ไปทั้งผู้ใช้และผู้รับบริการ ในปี ค.ศ. 1967 มีผู้ประมาณว่าในประเทศสหรัฐอเมริกา มีผู้ใช้ยาคุมกำเนิดมากกว่า 7 ล้านคน คิดเป็นเงินค่ายาประมาณ 66 ล้านเหรียญสหรัฐ<sup>13</sup> ประเทศไทยเป็นประเทศหนึ่งในหลายประเทศที่มีผู้นิยมรับประทานยาคุมกำเนิดอย่างแพร่หลาย บางครั้งผู้ให้บริการก็ขาดความเอาใจใส่ต่อผลเสียของยาอันอาจเกิดอันตรายต่อผู้ขอรับบริการได้ วัตถุประสงค์ของรายงานนี้<sup>14</sup> เพื่อที่จะทบทวนถึงกลไกของเอสโตรเจน การออกฤทธิ์ ตลอดจนภาวะต่างๆ ที่ควรระวังหรือภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด อันอาจจะเป็นอันตรายต่อผู้ขอรับบริการได้

## ประวัติ

ในปี ค.ศ. 1937 Makepeace พบว่าฮอร์โมนจากรังไข่ทั้ง estrogens และ progesterone สามารถป้องกันการตกไข่ได้<sup>47</sup> และได้มีผู้นำฮอร์โมนทั้ง 2 ชนิดนี้ มาใช้รักษาอาการปวดประจำเดือน<sup>80</sup> Pincus และคณะ<sup>62</sup> ทดลองยาที่สังเคราะห์ขึ้นกับสตรีชาว Puerto Rico โดยหวังผลในการคุมกำเนิด ปรากฏว่ามีผลต่อร่างกายเหมือน estrogen และ progesterone พบว่าได้ผลดี ต่อมาได้มีผู้คิดเปลี่ยนแปลงสูตรโครงสร้างทางเคมี และขนาดของยาเพื่อให้ผลข้างเคียงน้อยลง มีประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดสูงขึ้น และสามารถมีบุตรได้อีกเมื่อหยุดรับประทานยา<sup>60</sup>

## ส่วนประกอบของยาคุมกำเนิด

ยาคุมกำเนิดในปัจจุบันประกอบด้วยตัวยาที่สังเคราะห์ขึ้น และออกฤทธิ์คล้ายกับ estrogen และ progesterone ซึ่งพบได้ตามธรรมชาติ อาจแบ่งเป็นชนิดต่างๆ ได้ดังนี้

1. สารสังเคราะห์ที่ออกฤทธิ์เหมือน estrogen มีอยู่ 2 ชนิดคือ

\* แผนกสรีรศาสตร์ และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.1 Ethinyl estradiol

1.2 Mestranol

2. สารสังเคราะห์ที่ออกฤทธิ์เหมือน Progesterone แบ่งได้เป็น 3 ชนิด

2.1 อนุพันธ์ของ testosterone (testosterone derivatives) ได้แก่ Ethisterone และ Dimethisterone

2.2 พวก 19-Nortestosterone derivatives ในกลุ่มนี้มีหลายชนิด และกำลังเป็นที่นิยมอยู่อย่างแพร่หลาย ได้แก่ norethisdrone หรือ norethisterone, norethynodrel, ethynodiol diacetate, lynestrenol (หรือ Exluton) allylestrenol หรือ gestanon และ norgestrel

2.4 17-Medroxy progesterone derivatives ได้แก่ depot medroxy progesterone acetate (DMPA หรือ Provera) megestrol acetate และ chlormadinone เป็นต้น

**ชนิดของยาเม็ดคุมกำเนิด** ยาคุมกำเนิดที่ใช้ในปัจจุบันมี 3 แบบ คือ

1. ชนิดรวม (Combined estrogen-progestogen formulations หรือ Combination form) ยาคุมกำเนิดชนิดนี้ทุกเม็ดประกอบด้วย สารสังเคราะห์ estrogen และ progestogen ในสัดส่วนซึ่งคงที่และปริมาณเท่าๆ กัน ในชุดหนึ่งจะมียา 21 22 หรือ 28 เม็ด ตามแต่ผู้ผลิตจะต้องการ อย่างไรก็ตาม ด้วยที่ผลคุมกำเนิดนั้นมีเพียง 21 หรือ 22 เม็ด เท่านั้น

2. ชนิดเลียนธรรมชาติ (sequentially administered estrogen and progestogens หรือ sequential form) ในปัจจุบันมีผู้นิยมน้อยเพราะผลในด้านการคุมกำเนิดไม่ดีเท่าชนิดรวม ด้วยที่มีอยู่ใน 15-16 เม็ดแรกเป็น estrogen อย่างเดียว ส่วน 5 เม็ดสุดท้าย มีทั้ง estrogen และ progestogen แต่ละเม็ดมีส่วนประกอบในสัดส่วนที่คงที่ การที่ทำเช่นนี้ขึ้นมาก็เพื่อที่จะเลียนแบบให้เป็นไปตามระดับฮอร์โมนจากรังไข่ที่เปลี่ยนแปลงไปตามรอบเดือน

3. Continuous "micro" dose of progestogens หรือ "mini" pill เป็นยาคุมกำเนิดที่มี progestogen อย่างเดียว รับประทานทุกวัน ติดต่อกัน ทุกเม็ดมีขนาดยาเท่ากัน ได้แก่ chlormadinone, lynestrenol และ megestrol acetate เป็นต้น<sup>12,51</sup>

**ผลทางเภสัชวิทยาในการคุมกำเนิด** กลไกของยาที่ออกฤทธิ์ป้องกันการตั้งครรภ์อาจจะอธิบายได้ดังนี้

ก. Progestogen มีฤทธิ์เกี่ยวกับการคุมกำเนิดที่สำคัญคือ

1. ทำให้ไม่มีไข่ตก<sup>15,31,59,69,70,71</sup> โดยระดับไม่ให้มี "Peak" ของ luteinizing hormone (LH) ในระยะกึ่งกลางรอบเดือน แต่ไม่เกี่ยวข้องกับระดับ basal LH<sup>75,81</sup> นอกจากนี้ยัง

ทำให้ปริมาณของ pregnanediol และ estrogens ในปัสสาวะลดน้อยลง<sup>7,69,71</sup>

2. เยื่อบุผนังมดลูกเปลี่ยนแปลง (Endometrial changes) progestogen ทำให้เยื่อบุ มดลูกไม่เจริญ (glandular suppression) เชื่อ ว่าออกฤทธิ์ตรงข้ามกับ estrogens ที่มีผลต่อ อวัยวะเป้าหมาย (target organ) เช่นทำให้เยื่อบุ ผนังมดลูกมีลักษณะ irregular secretory<sup>51,71</sup>

3. เยื่อเมือกปากมดลูก (cervical mucous) ได้มีผู้ศึกษาโดยใช้ยา chlormadinone และ megestrol acetate<sup>52,69</sup> พบว่าในระหว่างรับประทานยา เยื่อเมือกมีลักษณะเหนียวข้น ไม่เหมาะสมที่จะให้เชื้ออสุจิผ่านไปได้เหมือนปกติ

ข. Estrogens ให้ผลเกี่ยวกับการคุมกำเนิด คือ มีฤทธิ์ป้องกันการตกไข่โดยทำให้ปริมาณ follicular stimulating hormone (FSH) ลดลง แต่ปริมาณ LH ในปัสสาวะไม่เปลี่ยนแปลง<sup>31,70,71,84</sup> นอกจากนี้ estrogens ขนาด มาก ๆ ยังมีฤทธิ์ป้องกันการตั้งครรภ์ในสตรีที่มีความสัมพันธ์ทางเพศหลังเวลาไข่ตก (mid cycle coital exposure) ได้<sup>55</sup>

ยาเม็ดคุมกำเนิดแบบยารวม ให้ผลดีกว่า แบบเลียนธรรมชาติ เนื่องจากมีคุณสมบัติระงับ การตกไข่ การเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุ มดลูก และ เยื่อเมือกปากมดลูก ซึ่งแบบเลียนธรรมชาตินั้น

มีผลระงับการตกไข่อย่างเดียว เข้าใจว่าออกฤทธิ์ ผ่านทาง hypothalamic-pituitary pathway โดยระงับการหลั่งหรือสร้าง releasing pituitary gonadotrophins มีรายงานที่พบว่าฮอร์โมนนี้มี ปริมาณลดลงภายหลังให้ estrogen<sup>8,55,81</sup>

### ผลทางสรีรวิทยาในระยะสั้นและระยะยาว ของยาเม็ดคุมกำเนิด

1. ผลต่อการทำงานของรังไข่ hypothalamus และต่อมใต้สมอง

สตรีที่ใช้ยาเม็ดชนิดรวม พบว่าปริมาณ gonadotrophins ในปัสสาวะลดลงเล็กน้อย<sup>27,35,74</sup> แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในพวก ซึ่งใช้ norethisterone หรือยาซึ่งเป็นอนุพันธ์ ประเภท acetate ที่มีส่วนประกอบเป็น Acetate<sup>7</sup>

ในพวกที่ใช้ mestranol หรือ ethinyl estradiol 0.1 มก/วัน พบว่าปริมาณ LH ใน ปัสสาวะน้อยลง และ LH peak ชันช้าเล็กน้อย เมื่อเทียบกับรอบเดือนปกติ<sup>79,84</sup> สตรีซึ่งใช้ ethynodiol diacetate 2 มก/วัน ติดต่อกันนาน กว่า 30 วัน จะพบว่าไม่มี LH peak ในรอบ เดือน แต่ FSH ไม่เปลี่ยนแปลง ส่วนยาเม็ดคุม กำเนิดที่ประกอบด้วย megestrol acetate 5 มก ร่วมกับ mestranol 0.1 มก ทำให้ระดับ LH ในปัสสาวะต่ำตลอดรอบเดือน<sup>78</sup> รายงานเหล่านี้

แสดงให้เห็นว่าระดับ gonadotrophins ซึ่งเปลี่ยนแปลง ขึ้นอยู่กับชนิด ขนาด และสัดส่วนของ estrogen และ progesterone ในยาเม็ดคุมกำเนิดแต่ละชนิด

ขณะที่สตรีรับประทานยาคุมกำเนิดอาจจะไม่มีเลือดระดูออก หรือพบว่าไม่มีไข่ตกได้ปรากฏการณ์นี้อาจพบภายหลังหยุดยาแล้วด้วยก็ได้<sup>17,76,90</sup> แต่พบน้อยมาก และมักจะพบในสตรีที่มีประวัติระดูผิดปกติมาก่อน ใช้น้ำยา ในรายที่ระดูไม่มาเป็นเวลานาน ๆ และไม่ตั้งครรภ์ภายหลังหยุดยา ควรจะต้องตรวจหน้าที่ของต่อมใต้สมองส่วนหน้า ต่อมไทรอยด์ และต่อมหมวกไต ซึ่งถ้าพบว่าปกติแล้ว ในกรณีที่ต้องการมีบุตร การให้ clomiphene citrate อาจจะช่วยให้ตกไข่ได้ สตรีส่วนมากที่หยุดรับประทานยาจะกลับมีการตกไข่ตามปกติในเวลาอันสั้น ไม่ว่าระยะเวลาที่รับประทานยาจะสั้นหรือยาว ทั้งนี้พิสูจน์ได้จากการตรวจหาระดับของ gonadotrophin, estrogen และ pregnanediol ในปัสสาวะ<sup>3,4,23,46,66,87</sup> สตรีที่รับประทานยารวม ระยะเวลาที่กลับมีระดูครั้งแรก หลังหยุดยาจะนานกว่าพวกที่ใช้น้ำยาชนิดเลียนธรรมชาติ โดยไม่สัมพันธ์กับระยะเวลาที่ใช้น้ำยาคุมกำเนิดเลย<sup>66</sup>

2. ผลต่อรังไข่ รังไข่จะมีขนาดเล็กลง ไม่พบ mature follicles หรือ corpora lutea การเจริญเติบโตของ follicles จะหยุดอยู่เพียงขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางไม่เกิน 2-3 มม. และจะต่อไปเป็นลักษณะคล้ายกับรังไข่ของสตรีที่ตั้งครรภ์ ผิวนอกของรังไข่มีลักษณะ fibrosis<sup>73,94</sup> การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ทำให้เชื่อว่ายาคุมกำเนิดไม่ได้ทำให้ระยะเวลาของวัยเจริญพันธุ์ (reproductive period) ยาวนานขึ้น<sup>29</sup>

จากการศึกษาระดับฮอร์โมนเพศในปัสสาวะพบว่าขณะรับประทานยาคุมกำเนิด ปริมาณ estrogens ที่ขับออกมาในปัสสาวะลดน้อยลงกว่าปริมาณซึ่งตรวจพบใน ระยะกึ่งกลางหรือระยะหลังตกไข่ของรอบเดือนปกติ นอกจากนี้ปริมาณ pregnanediol ในปัสสาวะก็น้อยลงกว่าปกติ (ประมาณระดับที่พบในระยะก่อน ไข่ตกของรอบประจำเดือนปกติ) มีเพียงร้อยละ 6.8 ของสตรีซึ่งรับประทานยาคุมกำเนิดชนิดรวม<sup>32</sup> และร้อยละ 2.2-8.7 ของสตรีซึ่งรับประทานยาคุมกำเนิดชนิดเลียนธรรมชาติ<sup>31,44</sup> เท่านั้นซึ่งปริมาณ pregnanediol ในปัสสาวะมีมากเท่ากับที่พบในระยะหลังตกไข่ (luteal phase) ของสตรีปกติ การที่ pregnanediol สูงขึ้นอาจเกิดจากมีไข่ตกแล้วมี corpus luteum เกิดขึ้น หรือสร้างมาจากอวัยวะอื่น เช่น ต่อมหมวกไต เป็นต้น การ

ศึกษาในสตรีที่ใช้ยาคุมกำเนิดชนิดรวม และต้อง  
ทำผ่าตัด laparotomy ไม่พบหลักฐานที่แสดงว่า  
มีการตกไข่<sup>26</sup>

### 3. ผลต่อมดลูก

3.1 กล้ามเนื้อมดลูก ในระยะเริ่มใช้ยา  
มดลูกจะนุ่มและโตขึ้นกว่าเดิมเล็กน้อย แต่เมื่อ  
ใช้ยานานขึ้นจะมีขนาดเล็กลงไปบ้าง<sup>58</sup>

3.2 เยื่อบุมดลูก เมื่อใช้ยาชนิดรวมเยื่อ  
บุมดลูกจะมีลักษณะ glandular secretion เกิด  
ขึ้นทันทีใน 4 วันแรก หลังจากนั้นเป็นลักษณะ  
exhaustion Stroma จะบวมมีลักษณะ pseudo-  
decidual ส่วนสตรีซึ่งใช้ยาชนิดเลียนธรรมชาติ  
ระยะแรกเยื่อบุมดลูกจะเป็นแบบ proliferative  
จนกระทั่งเริ่มมี progestogen ก็เปลี่ยนเป็น se-  
cretory ในวันที่ 25 และ 26 ของรอบประจำ  
เดือน Stroma มีลักษณะ pseudodecidual น้อย<sup>25</sup>  
หรือไม่ชัดเจน<sup>49</sup> และไม่มี secretory exhaus-  
tion ดังนั้นเมื่อหยุดยาชนิดรวม จะมีเลือดระดู  
ออกน้อยกว่าชนิดเลียนธรรมชาติ และน้อยกว่า  
ระดูปกติ แต่ชนิดเลียนธรรมชาติมักมีเลือดระดู  
ออกมากกว่า

ภาวะ ไม่มีเลือดออกหลังจากหยุดยาแล้ว  
7 วัน พบได้ร้อยละ 1 ของรอบเดือนทั้งหมด  
การมีเลือดออกขณะรับประทานยาจะเกิดบ่อยใน

ระยะปีแรกแต่จะลดลงเหลือประมาณร้อยละ 3  
ของรอบเดือนทั้งหมดในปีต่อ ๆ ไป<sup>58</sup>

สตรีซึ่งใช้ยาชนิด low dose progestogen  
เยื่อบุมดลูกจะมีลักษณะไม่แน่นอน<sup>50</sup> เนื่องจาก  
ระยะเลือดออกกะปริดกะปรอย และการตกไข่ก็  
เกิดขึ้นได้

3.3 ปากมดลูก จากการตรวจเซลล์บริเวณ  
ปากมดลูกของสตรีที่ใช้ยาระยะนานใน Puerto  
Rico พบมี Pap smear ให้ผลบวก ซึ่งในพวก  
นี้ก่อนใช้ยาให้ผลลบได้<sup>72</sup> แต่ Ayre และพวก<sup>1</sup>  
ให้ norethynodrel กับสตรี 60 คน ที่มี  
dysplasia หรือ carcinoma cervix in situ  
เป็นเวลา 6 เดือน ถึง 4 ปี แล้วขูดปากมดลูก  
มาตรวจเซลล์ทุก 2-6 สัปดาห์ ก็ไม่พบความ  
ผิดปกติของเซลล์ปากมดลูกมากขึ้น การเปลี่ยน  
แปลงที่ปากมดลูก คือจะมีเลือดคั่ง และขนาดโต  
ขึ้นเล็กน้อย เยื่อเมือกที่ปากมดลูกจะชันและ  
เหนียวขึ้น มี hypersecretion ของ endocervical  
gland<sup>73</sup> Squamous metaplasia พบมากขึ้นใน  
พวกใช้ยาประเภท low dose progestogen<sup>48</sup>  
และพบ endocervical cell โต และ vacu-  
olated<sup>45</sup>

เยื่อเมือกปากมดลูกของสตรีรับประทานยา  
ชนิดเลียนธรรมชาติ จะมีลักษณะคล้ายในรอบ  
ระดูปกติ แต่ถ้ารับประทานชนิดรวม เยื่อปาก

มดลูกจะเนี่ยมมากขึ้น จำนวนน้อยลงและมี electrolytes เปลี่ยนเหมือนกับพวกרבפרתาน low dose progestogen เชื่อว่าการเปลี่ยนแปลง<sup>14, 50, 52, 69</sup> เป็นส่วนหนึ่งที่ช่วยคุมกำเนิด

4. ผลต่อหลอดมดลูก (Fallopian tubes) ยังมีการศึกษาน้อยมากเกี่ยวกับผลต่อโครงสร้าง และหน้าที่ของหลอดมดลูก

#### 5. ผลต่อช่องคลอด

Estrogens ทำให้เกิด cornification ของเยื่อผิวช่องคลอด เป็นการช่วยป้องกันการติดเชื้อในช่องคลอดบางชนิดได้ แต่ยาชนิดรวมจะทำให้คุณสมบัติลดลงและมีการอักเสบจากเชื้อราในช่องคลอดได้บ่อยกว่ายาชนิดอื่น<sup>10, 93</sup>

#### 6. ผลต่อเต้านม

ถ้ารับประทานยาคุมกำเนิดทันทีหลังคลอด จะทำให้ปริมาณน้ำนมมารดาลดน้อยลง<sup>5, 64</sup> แต่ถ้าใช้ยาหลังจากที่มีน้ำนมแล้วพบว่าจำนวนน้ำนมจะลดลงเพียงเล็กน้อย<sup>86</sup> จากการศึกษาในสตรีไทย<sup>41</sup> พบว่าปริมาณน้ำนมมักจะลดลงเร็วในมารดาที่ไม่ได้ให้น้ำนมบุตรสม่ำเสมอ และเด็กซึ่งรับประทานน้ำนมมารดาที่รับประทานยาคุมกำเนิดไม่มีความผิดปกติ

อาการปวดเต้านมจะเกิดในครั้งแรกที่เริ่มใช้ยาแล้วอาการจะทุเลาเมื่อใช้ยาครั้งต่อไป Diffuse

nodularity ซึ่งพบใน cystic mastitis จะมีอาการปวดลดลงขณะกินยาคุมกำเนิด<sup>27</sup>

#### 7. ผลต่อ hematologic variants

พบว่าซีรัม cholinesterase albumin และอัตราส่วนระหว่าง albumin และ globulin ลดลง เนื่องจาก alpha-globulin และ beta-globulin สูงขึ้น ปริมาณเหล็กในซีรัมสูงขึ้นเล็กน้อย และ total iron binding capacity ก็สูงขึ้น<sup>68</sup> นอกจากนี้ Erythrocyte sedimentation time เพิ่มขึ้นด้วย<sup>9</sup>

#### 8. ผลต่อ carbohydrate metabolism

มีรายงานซึ่งเสนอความเห็นว่ายามีผลคุมกำเนิดมีฤทธิ์กระตุ้นให้เกิดโรคเบาหวาน (Diabetogenic action)<sup>30, 85</sup> estrogen ที่ทำให้ biologic half-life ของ cortisol นานขึ้น ช่วยทำให้เกิด diabetic like state<sup>91</sup> ผลนี้มักจะพบในสตรีที่มีประวัติเบาหวานในครอบครัว Estrogens ยังมีส่วนสัมพันธ์กับการเพิ่มปริมาณ growth hormones ในเลือด<sup>24</sup> ซึ่งจะมีฤทธิ์ต่อต้านอินซูลิน และทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นได้<sup>78</sup> การเปลี่ยนแปลงนี้จะหายไปหลังจกหยุดยา ดังนั้นสตรีที่เป็นเบาหวาน รับประทานยาคุมกำเนิดจะทำให้การรักษาเบาหวานยากขึ้น

### 9. ผลต่อ lipid metabolism

ยาทำให้ triglycerides และ phospholipids สูงขึ้น<sup>92</sup>

### 10. ผลต่อระบบการไหลเวียนโลหิตและหัวใจ

สตรีที่ใช้ยาคุมกำเนิดอาจพบความดันโลหิตสูงขึ้นได้แต่ก็มีจำนวนน้อย เข้าใจว่า estrogens เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของ renin-angiotensin-aldosterone system<sup>42</sup> ซึ่งจะมีผลต่อดุลยระหว่าง electrolytes กับ fluid ในร่างกาย ทำให้มีผลต่อกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ซึ่งเข้าใจว่าเป็นกลไกที่ทำให้เกิดความดันโลหิตสูงในสตรีที่ใช้ยา นอกจากนี้ยังมีรายงานพบการเปลี่ยนแปลงของ endothelium ที่ arterioles ในสตรีที่กินยาคุมกำเนิดแล้วมีอาการปวดศีรษะ<sup>33</sup>

### 11. ผลต่อการแข็งตัวของเลือด และ thromboembolic disorder

การเปลี่ยนแปลงของการแข็งตัวของเลือดนั้น มีรายงานในพวก sickle cell hemoglobinopathy ว่ากระตุ้นให้เกิด thromboembolic disorder ได้ถ้าใช้ยาชนิดรวม<sup>34</sup> ยาคุมกำเนิด อาจให้กับพวก Hemophilia ในรายที่จำเป็นต้องผ่าตัดเนื่องจากทำให้ Factor VII และ X เพิ่มขึ้น ในพวก Hemophilia carriers<sup>56</sup>

รายงานจากประเทศอังกฤษว่ายาเม็ดคุมกำเนิดอาจมีส่วนช่วยให้เกิด thrombophlebitis pulmonary embolism และ cerebral thrombosis ซึ่งเป็นสาเหตุของการตาย<sup>11,18,20,36,55,83,84</sup> แต่ยังไม่พบว่ามีส่วนทำให้เกิด coronary thrombosis อย่างไรก็ตามอันตรายจากการเกิดภาวะเหล่านี้ แตกต่างกับสตรีที่ไม่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด คือ พบประมาณ 3 ใน 100,000 คน ของสตรีที่ใช้ยาต่อปี<sup>18</sup> เมื่อเปรียบเทียบกับอันตรายจากการตั้งครรภ์ และการคลอดซึ่งสูงมากกว่าประมาณ 15 เท่า<sup>83</sup>

### 12. ผลต่อการทำงานของตับ

Sex steroids ที่สังเคราะห์ขึ้น (17 alkylsubstituted steroids) ทำให้เกิด cholestasis<sup>20</sup> Eisalo<sup>21</sup> รายงานว่าสตรีวัยหมดประจำเดือนที่กินยาคุมกำเนิดจะมี serum transaminase สูงขึ้น และมี B.S.P. retention สูง การทำงานของตับเปลี่ยนแปลงได้มากในกลุ่มประเทศสแกนดิเนเวีย และซีลี ทงนี้อาจเนื่องมาจากคนในแถบนั้น excretory function ของตับผิดปกติมากกว่าก่อน<sup>43</sup> แต่เมื่อหยุดยาการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวจะกลับเป็นปกติ<sup>29</sup>

### 13. ผลต่อต่อมธัยรอยด์

Estrogens ทำให้มี protein bound iodine และ thyroxin binding globulin เพิ่มขึ้น การ

เปลี่ยนแปลงนี้อาจพบได้ในขณะตั้งครรภ์ และขณะรับประทานยา แต่เมื่อหยุดยาก็จะกลับเป็นปกติ<sup>61</sup> ส่วน <sup>131</sup>I uptake ไม่เปลี่ยนแปลง<sup>57</sup> WHO scientific group<sup>90</sup> สรุปว่าในระหว่างรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิด การทำงานของต่อมธัยรอยด์ไม่ผิดปกติ แต่ผลของยาต่อสตรีที่ต่อมธัยรอยด์ทำงานผิดปกติอยู่แล้ว ยังสรุปไม่ได้

#### 14. ผลของยาเม็ดคุมกำเนิดที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดมะเร็ง (carcinogenic effects)

ปัจจุบันยังไม่มีข้อพิสูจน์ว่ายาเม็ดคุมกำเนิดเป็นสาเหตุทำให้เกิดมะเร็ง สำหรับมะเร็งของเต้านม และอวัยวะสืบพันธุ์ ซึ่งเป็นอวัยวะเป้าหมายของ estrogens และ progesterone นั้น รับประทานยาคุมกำเนิดก็น่าจะทำให้อาการเลวลงได้ แต่มีรายงานที่ใช้ progestogen ในการรักษา endometrium hyperplasia และ carcinoma in situ ของ endometrium ได้ผล<sup>38,40</sup>

#### การตั้งครรภ์ภายหลังจากหยุดยา

ร้อยละ 70-80 ของสตรีที่หยุดยาเพราะต้องการมีบุตร จะตั้งครรภ์ภายใน 2-3 เดือน<sup>6,32,54</sup> แสดงว่ายาไม่มีผลทำให้ความสามารถในการสืบพันธุ์ลดน้อยลงเลย

#### อาการข้างเคียง

อาการข้างเคียงจากยาเม็ดคุมกำเนิดที่พบได้มี

1. อาการคลื่นไส้ เข้าใจว่าเป็นจากฤทธิ์ของ estrogens เป็นอาการข้างเคียงซึ่งพบได้บ่อยที่สุด เกิดขึ้นประมาณ 1 ใน 3 ของสตรีที่รับประทานในระยะแรกๆ และส่วนมากจะค่อยๆ ลดลงในช่วงเวลาต่อมา ถ้าให้รับประทานยาหลังอาหารเย็น อาการคลื่นไส้จะลดลง ถ้ายังไม่หายอาจต้องเปลี่ยนชนิด estrogens หรือเปลี่ยนเป็นยาที่มีปริมาณ estrogen น้อยลง<sup>89</sup>

2. เลือดออกกระหว่างรอบเดือน พบได้ในยาเม็ดคุมกำเนิดที่มี estrogen และ progesterone จำนวนน้อย ดังนั้นการให้ยาคุมกำเนิดควรเริ่มด้วยยาที่มีขนาดสูง เพื่อให้รอบเดือนมาสมาเสมอ ก่อน ข้อเสียที่เกิดขึ้นคือ มักจะทำให้เลือดออกน้อย ซึ่งจะแก้ได้โดยเปลี่ยนมาใช้ยาชนิดที่มี estrogen และ progestogen ขนาดน้อย ในภายหลัง การอธิบายให้คนไข้เข้าใจจะช่วยไม่ให้คนไข้หยุดยาเอง

3. ระบุขาด พบได้ร้อยละ 1 ของรอบเดือนทั้งหมดระหว่างรับประทานยาชนิดรวม<sup>58</sup> สิ่งที่สำคัญคือ ต้องแยกจากการตั้งครรภ์ การเปลี่ยนยามาเป็นชนิดเลียนธรรมชาติ อาจจะช่วยได้บ้าง



4. เต้านมตั้ง ส่วนมากพบในระยะเริ่มรับประทานยาครั้งแรก พบประมาณร้อยละ 10-25<sup>87</sup> ในครั้งต่อไปอาการนี้จะหายไปได้

5. น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น เนื่องจากยาเม็ดคุมกำเนิดทำให้เกิดภาวะเกลือและน้ำค้าง และมี anabolic effect ด้วย วิธีแก้ไขคือ ใช้น้ำที่มี estrogens และ progestogen จำนวนน้อย แต่สาเหตุนี้อาจจะเนื่องจากเหตุอื่นได้ เช่น รับประทานอาหารบ่อยๆ นอกจากนั้นสตรีที่เข้าวัยกลางคนและมีบุตรแล้ว ส่วนมากจะมีน้ำหนักขึ้นเองอยู่แล้ว

6. อาการปวดศีรษะ ขณะนี้ยังไม่มียาพิสูจน์ที่แน่นอนว่ายาเม็ดคุมกำเนิดเป็นสาเหตุโดยตรง แต่มีรายงานว่าพบการเปลี่ยนแปลงที่ endothelium ของ arterioles ในสตรีที่รับประทานยา และมีอาการปวดศีรษะบ่อยๆ<sup>33</sup>

7. ผื่นที่หน้า ทั้ง estrogen และ progestogen มีฤทธิ์กระตุ้น melanocyte<sup>16</sup> ทำให้เกิดผื่นที่หน้าเหมือนสตรีที่ตั้งครรภ์ พบได้บ่อยในสตรีผิวคล้ำ และสตรีซึ่งทำงานถูกแดดเสมอ อาจช่วยได้โดยลดขนาดยา และพยายามไม่ให้ถูกแสงแดด

8. ผลต่ออารมณ์ ยังไม่มีข้อพิสูจน์ที่แน่นอน แต่พบว่าอารมณ์ของสตรีเปลี่ยนแปลงตามระดับฮอร์โมนในรอบเดือน มีรายงานว่า มีอารมณ์หดหู่อย่างรุนแรงในสตรีที่ใช้น้ำ จึงไม่ควรใช้ในสตรีที่มีประวัติอารมณ์ไม่ปกติ<sup>37</sup>

9. ความรู้สึกทางเพศ (Libido) จากการศึกษาพบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน เมื่อเปรียบเทียบกับระยะก่อนรับประทานยาคุมกำเนิด<sup>2,63,67</sup>

### ข้อห้ามในการใช้น้ำ

พอจะสรุปข้อห้าม หรือข้อควรระวังในการใช้น้ำได้ดังต่อไปนี้

1. โรคตับ เช่น โรคดีซ่านซึ่งไม่ทราบสาเหตุในสตรีตั้งครรภ์ Dubin Johnson และ Rotor syndromes โรคตับอักเสบจากการติดเชื้อที่เพิ่งหาย และโรคตับแข็ง

2. โรคเบาหวาน

3. สตรีที่เป็นมะเร็งของเต้านมและอวัยวะสืบพันธุ์

4. โรคทางหลอดเลือดและหัวใจเช่น มีความดันโลหิตสูงอยู่นานๆ

5. สตรีที่มีประวัติการแพ้สิ่งต่างๆ ได้ง่าย

6. สตรีที่มีประวัติ thromboembolic disorder

7. ต่อมธัยรอยด์ทำงานผิดปกติ

8. สตรีที่ยังไม่เข้าสู่วัยเจริญพันธุ์โดยสมบูรณ์ Kistner ไม่แนะนำให้ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดกับสตรีที่ยังไม่เจริญเต็มที่ หรือ epiphyseal closure ยังไม่สมบูรณ์<sup>39</sup>

ระยะเวลาในการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด

สถาบัน Food and Drug administration ของอเมริกา ให้ความเห็นว่าควรรับประทานยาคุมกำเนิดติดต่อกันเพียง 4 ปี<sup>22</sup> แต่ International Planned Parenthood Federation Advisory Group เห็นว่าไม่จำเป็นต้องจำกัดระยะเวลา<sup>45</sup> และก็มีรายงานในสตรีที่กินยานาน 7-8 ปี แล้วไม่พบอันตรายใดๆ<sup>28</sup>

สรุป

ยาเม็ดคุมกำเนิดมีประสิทธิภาพต่อการคุมกำเนิดที่ดีที่สุด ในขณะที่ เนื่องจากยานิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย และออกฤทธิ์ต่อระบบหรืออวัยวะต่างๆ หลายอย่าง จึงอาจจะทำให้เกิดอาการแทรกซ้อนได้หลายประการ ผู้รับบริการควรจะได้รับ

การตรวจจากแพทย์อย่างสม่ำเสมอ แพทย์ผู้ให้ยาควรเลือกยาที่เหมาะสม หลีกเลี่ยงการใช้ยาในกรณีที่มีข้อห้าม ทั้งนี้เพื่อให้ผลที่ได้รับจากยาเม็ดคุมกำเนิดดีที่สุด และมีภาวะแทรกซ้อนน้อยลง

ผู้เขียนขอขอบคุณ นายแพทย์ ประมวล วีรุตมเสน ที่ให้ข้อแนะนำและสนับสนุนเป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Ayre JE, Hillemanns HG, Le Gnerrier J, et al : Influence of norethynodrel and mestranol upon cervical dysplasia and carcinoma in situ. *Obstet Gynecol* 28:90-8, 66
2. Bakker CB, Dightmann CR : Side effects of oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 28:373-9, 66
3. Bell ET, Herbst AL, Krishnamurti M, et al : The effect of the longterm administration of oral contraceptives on excretion values for follicle-stimulating hormone and luteinising hormone. *Acta Endocrinol (Kbh)* 54:96-104, 67
4. Bell ET, Loraine JA : Urinary steroid and gonadotrophin excretion in women following long-term use of oral contraceptives. *Lancet* 2:422-4, 67
5. Booker DE, Pahl IR : Control of postpartum breast engorgement with oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 98:1099-101, 67
6. Brain WR, Parker AS, Bishop PMF : Some medical aspects of oral contraceptives. *Lancet* 2:1329-32, 64
7. Brown JB, Fotherby K, Loraine JA : The effect of norethisterone and its acetate on ovarian and pituitary function during the menstrual cycle. *J Endocrinol* 25:331-41, 62
8. Buchholz R, Nocke L, Nocke W : The influence of gestagens on the urinary excretion of pituitary gonadotropins, estrogens, and pregnanediol in women, in the postmenopause, and during the menstrual cycle. *Int J Fertil* 9:231-51, 64
9. Burton JL : Effect of oral contraceptives on erythrocyte sedimentation rate in healthy young women. *Br Med J* 3:214-5, 67
10. Catterall RD : Candida albicans and the contraceptive pill. *Lancet* 2:830-1, 66

11. Collaborative group for the study of stroke in young women, Oral contraception and increased risk of cerebral ischemia and thrombosis. *N Engl J Med* 288:871-8, 73
12. Connell EB : Daily low dosage chlormadinone administration for conception control. *Advance in planned parenthood. Excerpta Medica Foundation. II:74-9, 67*
13. Deer D : Pros and cons of oral contraceptives. *J Kans Med Soc* 71:43-9, 70
14. Diczfalusy E : Probable mode of action of oral contraceptives. *Br Med J* 2:1394-9, 65
15. Diczfalusy E : Mode of action of contraceptive drugs. *Am J Obstet Gynecol* 100:136-63. 68
16. Diczfalusy E, Troen P : Endocrine function of the placenta. In *Vitamins and hormones, advances in research and applications* edited by Horris RS, Ingle DJ. New York, Academic Press, vol. 19, 1961 p 229
17. Dodek OI Jr, Kotz HL : Syndrome of anovulation following the oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 98 : 1065-70, 67
18. Doll R : Risk of thromboembolic disease in women taking oral contraceptives. A preliminary communication to the medical research council by a sub-committee. *Br Med J* 2 : 355-9, 67
19. Drill VA : Oral contraceptives and thromboembolic disease. I. Prospective and retrospective studies. *JAMA* 219 : 583-92, 72
20. Drill VA : Pharmacology of hepatotoxic agent. *Ann New York Acade Sciences* 104 : 858-74, 63
21. Eisalo A, Jarvinen PA, Luukainen T : Hepatic impairment during the intake of contraceptive pills ; clinical trial with postmenopausal women. *Br Med J* 2 : 426-7, 64
22. F.D.A. Report on enovid. Special report. *JAMA* 185 : 766, 63
23. Flowers CE, Vorys N, Stevens V, et al : The effects of suppression of menstruation with ethynodiol diacetate upon the pituitary, ovary: and endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 96 , 784-803, 66
24. Frantz AG, Rabkin MT : Effects of estrogen and sex difference on secretion of human growth hormone. *J Clin Endocrinol* 25 : 1470-80, 65
25. Friedrich ER : Effects of contraceptive hormone preparations on the fine structure of the endometrium. *Obstet Gynecol* 30 : 201-19, 67
26. Garcia CR : The oral contraceptive. An appraisal and review. *Am J Med Sci* 253 : 718-40, 67
27. Garcia CR, Pincus G, Rocamora H, et al : Control of ovulation. "Long-term effects with a progestin-estrogen combination". In *proceedings of Vith Pan-American Congress of, Endocrinology, Mexico City. (International Congress Series 112) Excerpta Medica* 1965, p 138
28. Garcia CR, Rocamora H, Pincus G : Long term effects of oral contraception. (*International Congress Series 133) Excerpta Medica* 1967, p 51
29. Garcia CR, Rocamora H, Pincus G : Long term effects of oral contraception, *Advances in planned parenthood Vol.2 Proceedings of the Third and Fourth Annual Meetings of the A. A.P.P.P. May 1965 April 1966. (International Congress Series 138) Excerpta Medica* 1967. p 51
30. Gershberg H, Javier Z, Hulse M : Glucose tolerance in women receiving an ovulatory suppressant. *Diabetes* 13 : 378-82, 64
31. Goldzieher JW, Becerra C, Gual C, et al : New oral contraceptive. *Am J Obstet Gynecol* 90 : 404-11, 64
32. Goldzieher JW, Moses LE, Ellis LT : Study of norethindrone in contraception. *JAMA* 180 : 359-61, 62
33. Grant ECG : Relation of arterioles in the endometrium to headache from oral contraceptives. *Lancet* 1 : 1143-4, 65
34. Haynes RL, Dunn JM : Oral contraceptives thrombosis and sickle cell hemoglobinopathies *JAMA* 200 : 994-6, 67
35. Heller CG : Effect of enovid and 17-ethynyl-19-nortestosterone on daily urinary gonadotropin and estrogen excretion and on premenstrual tension and other menstrual disorders. *Proceedings of a symposium-on 19-nor progestational steroids. Searles research Laboratories, Chicago, 1957 p 97*
36. Inman WHW, Vessey MP : Investigation of deaths from pulmonary, coronary and cerebral thrombosis and embolism in women of child-bearing age. *Br Med J* 2 : 193-9, 68
37. Kaye BM : Oral contraceptives and depression. *JAMA* 186 : 522,63

38. Kennedy BJ : A progestogen for treatment of advanced endometrial cancer. *JAMA* 184 : 758-61, 63
39. Kistner RW : Therapeutic application of progestational compound in gynecology edited by Marcus SL, Marcus CC in advances in obstetrics and gynecology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1967 pp 391-418
40. Kistner RW : Treatment of carcinoma in situ of the endometrium. *Clin Obstet Gynecol* 5 : 1166-80, 62
41. Koetswang S, Chiemprasert T, Bhiraueus P : Effects of oral gestagens upon lactation. Report of Second Meeting International Postpartum Family Planning Program. New York, Population Council, 1967
42. Laragh JH, Sealey JE, Ledingham JGG, et al : Oral contraceptives, renin, aldosterone and high blood pressure. *JAMA* 201 : 918-22, 67
43. Larsson-Cohn U : Jaundice and oral contraceptives. *Lancet* 1 : 679, 67
44. Liggins GC : The effect of variation in estrogen dosage on the pregnancy rate during sequential oral contraception. *Fertil Steril* 18 : 191-7, 67
45. Liu W, Koebel L, Shipp J, et al : Cytologic changes following the use of oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 30 : 228-32, 67
46. Loraine JA, Bell ET, Harkness RA, et al : Hormone excretion patterns during and after the long-term administration of oral contraceptives. *Acta Endocrinol (Kbh)* 50 : 15-24, 65
47. Makepeace AW, Weinstein GL, Friedman MH : Effect of progestin and progesterone on ovulation in rabbit. *Am J Physiol* 119 : 512-6, 37
48. Maqueo M, Azuela JC, Calderon JJ, et al : Morphology of the cervix in women treated with synthetic progestins. *Am J Obstet Gynecol* 96 : 994-8, 66
49. Maqueo M, Becerra C, Munguia H, et al : Endometrial histology and vaginal cytology during oral contraception with sequential estrogen and progestin. *Am J Obstet Gynecol* 90 : 395-400, 64
50. Martinez-Manantou J, Cortez V, Giner J, et al : Low doses of progestogen as an approach to fertility control. *Fertil Steril* 17 : 49-57, 66
51. Martinez-Manantou J, Giner-Velasquez J, Cortes-Gallegos V, et al : Daily progestogen for contraception ; a clinical study. *Br Med J* 2 : 730-2, 67
52. Martinez-Manantou J, Giner-Velasquez J, Rudel H : Continuous progestogen contraception ; a dose relationship study with chlormadinone acetate. *Fertil Steril* 18 : 57-62, 67
53. Mears E : Hand book on oral contraception. London, Churchill, 1965 p 73
54. Mears E : Ovulation inhibitors ; large-scale clinical trials. *Int J Fertil* 9 : 1-9, 64
55. Morris JM, Wagenen GV : Postcoital oral contraception. Proc of the 8th International Conference of the International Planned Parenthood Federation. Chile, Santiago, April 9 : 15, 67
56. Ozsoylu S, Gorbacioglu B : Oral contraceptives for haemophilia. *Lancet* 1 : 1001, 67
57. Pincus G : Clinical control of fertility. Advances in chemistry. No. 44 : 177, 64
58. Pincus G : Control of conception by hormonal steroids. *Science* 153 : 493-500, 66
59. Pincus G : The control of fertility. New York, Academic Press, 1965
60. Pincus G : Long-term administration of enovid to human subjects. Proceedings, Symposium on 19-nor progestational steroids. Chicago, G.D. Searles & Co, 1957 p 118
61. Pincus G : Modern trends in endocrinology. 2nd series. London, Butterworth 1961 p 231
62. Pincus G : Some effects of progesterone and related compounds upon reproduction and early development in mammals. Proc 5th International Conference on Planned Parenthood. Tokyo 1955 pp 175-185
63. Pincus G, Garcia CR, Rock J, et al : Effectiveness of an oral contraceptive. *Science* 130 : 51, 59
64. Rech FM, Schwaz RH : Postpartum oral contraception ; a clinical evaluation. *Fertil Steril* 17 : 556-8, 66
65. Rice-Wray E : Field study with enovid as a contraceptive agent. Proceedings, Symposium on 19-nor progestational steroids. Chicago, G.D. Searle & Co 1957 p 78

66. Rice-Wray E, Correu S, Gorodovsky J, et al : Return of ovulation after discontinuance of oral contraceptives. *Fertil Steril* 18 : 212-8, 67
67. Ringrose CA : The emotional responses of married women receiving oral contraceptives. *Canad Med Assoc J* 92 : 1207-9, 65
68. Robertson GS : Serum protein and cholinesterase changes in association with contraceptive pills. *Lancet* 1 : 232-5, 67
69. Rudel HW, Kinel FA : The biology of anti-fertility steroids. *Acta Endocrinol (Kbh) (Suppl)* 105 : 1-45, 66
70. Rudel HW, Martinez-Manantou J : Hormonal fertility control ; a working hypothesis for population control. *Fertil Steril* 18 : 219-22, 67
71. Rudel HW, Martinez-Manantou J, Maqueo-Topete M : Role of progestogens in the hormonal control of fertility. *Fertil Steril* 16 : 158-9, 65
72. Rocamora H, Garcia CR, Pincus G : Long-term effects of oral contraceptives. Presented at Planned Parenthood Physicians Meeting. Georgia, Atlanta, 1967
73. Ryan GM, Craig J, Reid DE : Histology of the uterus and ovaries after long-term cyclic norethynodrel therapy. *Am J Obstet Gynecol* 90 : 715-25, 64
74. Ryan GM, Goss DA, Reid DE : Pituitary gonadotropins during long-term enovid therapy. *Am J Obstet Gynecol* 94 : 515-7, 66
75. Schmidt-Elmendorff H, Kaiser E, Korpera H : The effect of 0.5 mg lynestrenol with and without 0.1 mg mestranol on the FSH, LH, oestrogen and pregnanediol excretion during the menstrual cycle. *Acta Endocrinol Suppl (Kbh)* 119 : 152, 67
76. Shearman RP : Amenorrhea after treatment with oral contraceptives. *Lancet* 2 : 1110, 66
77. Spellacy WN, Carlson KL, Schade SL : Human growth hormone levels in normal subjects and receiving oral contraceptives. *JAMA* 202 : 451-4, 67
78. Starup J : The mechanism in inhibition of ovulation in oral contraception. *Acta Obstet Gynecol* 45 : Suppl 9 : 54-5, 66
79. Stevens VC, Vorys N : The regulation of pituitary function by sex steroids. *Obstet Gynecol Surv* 22 : 781-811, 67
80. Sturgis SH, Albright F : Mechanism of estrin therapy in the relief of dysmenorrhea. *Endocrinology* 26 : 68, 40
81. Taymor ML : Effect of synthetic progestins on pituitary gonadotrophin excretion. *J Clin Endocrinol* 24 : 803-7, 64
82. Vessey MP : Oral contraceptives and stroke. *N Engl J Med* 288 : 906-7, 73
83. Vessey MP, Doll R : Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *Br Med J* 2 : 199-205, 68
84. Vorys N, Ullery JC, Stevens V : The effects of sex steroids on gonadotropins. *Am J Obstet Gynecol* 93 : 641-58, 65
85. Wayne H, Frieden EH, Caplan HI, et al : Metabolic effects of enovid in rheumatoid patients. *Arthritis Rheum* 6 : 796, 63
86. Wallach EE, Beer AE, Garcia CR : Patient acceptance of oral contraceptives. I. The American Indian. *Am J Obstet Gynecol* 97 : 984-99 67
87. Wallach EE, Watson FM Jr, Garcia : Patient acceptance of oral contraceptives. II. The private patient. *Am J Obstet Gynecol* 98 : 1071-9, 67
88. Whitelaw MJ, Nola VF, Kalman CF : Irregular menses, amenorrhea and infertility following synthetic progestational agents. *JAMA* 195 : 780-2, 66
89. Wiseman A : Clinical management of complaints associated with the use of oral contraception. Vol. II no. 3, 1968 pp 716-733
90. W.H.O. Scientific group ; Clinical aspects of oral gestagens. W.H.O. Technical Report Series no. 326. Geneva, WHO 1966 p 7
91. Wynn V, Doar JWH : Some effects of oral contraceptives on carbohydrate metabolism. *Lancet* 2 : 715-9, 66
92. Wynn V, Doar JWH, Mills GL : Some effects of oral contraceptives on serum-lipid and lipoprotein levels. *Lancet* 2 : 720-3, 66
93. Yaffee HS, Gorts I : Moniliasis due to norethynodrel with mestranol. *N Engl J Med* 272 : 647, 65
94. Zussman WV, Forbes DA, Carpenter RJ Jr : Ovarian morphology following cyclic norethindrone-mestranol therapy. *Am J Obstet Gynecol* 99 : 99-105, 67