

ผลของยาฉีดคุมกำเนิดต่อการหลั่ง Prolactin ในสตรีที่กำลังเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมตนเอง*

มณฑิรา ตันต์เกษร**
สมุณา ชมพูทวีป****
สมหมาย พงษ์เวช*****

นิกร คุสิตสิน***
สำหรับ จิตตินันท์*****

ศึกษาปริมาณ prolactin ในน้ำเหลืองสตรีที่กำลังเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมตนเอง 8 คน แบ่งเป็นกลุ่ม ๆ ละ 4 คน กลุ่มแรกเป็นกลุ่มควบคุม กลุ่มที่สองได้รับการฉีด Depot Medroxyprogesterone acetate 150 มก. เข้ากล้ามเนื้อทุก 3 เดือน โดยเริ่มฉีดครั้งแรก วันที่ 14 หลังคลอด ปริมาณ prolactin ก่อนทารกดูดนมทั้งสองกลุ่มลดลงเรื่อย ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตลอดระยะเวลาที่ศึกษาค่า median ของปริมาณ prolactin ทั้งก่อนและหลังทารกดูดนมมารดาในกลุ่มที่ได้รับยาฉีดมากกว่ากลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตลอดระยะเวลา 4-17 สัปดาห์ ปริมาณ prolactin ภายหลังทารกดูดนมมากกว่าก่อนทารกดูดนมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองกลุ่ม แต่กลุ่มได้รับยาฉีดมากกว่ากลุ่มควบคุม

คุณสมบัติที่ด้อยออกอย่างหนึ่งของยาคุมกำเนิดคือ เมื่อให้แก่สตรีที่กำลังเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมตนเอง แล้วไม่ทำให้ปริมาณของน้ำนม หรือส่วนประกอบของน้ำนมเปลี่ยนแปลง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เมื่อนำมาใช้ในประเทศที่กำลังเร่งรัดพัฒนา ซึ่งมารดาส่วนมากเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมของตนเองเป็นเวลานาน

นักวิจัยหลายกลุ่มรายงานว่าการให้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมแก่สตรีที่กำลังอยู่ในระยะหลังน้ำนมจะทำให้ปริมาณของน้ำนมลดลง และเชื่อว่าเป็นผลจากฤทธิ์ของ estrogen ก็ตาม แต่ก็ยังไม่มีรายงานว่ายาเม็ดคุมกำเนิดชนิดนี้ทำให้ส่วนประกอบสำคัญของน้ำนมเปลี่ยนแปลง

สำหรับยาฉีดคุมกำเนิด (Depot Medroxy-

*โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากองค์การอนามัยโลก

**แผนกเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

***แผนกสถิติศาสตร์ นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

****สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*****แผนกกุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

progesterone acetate หรือ DMPA) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ 17α - hydroxyprogesterone นั้น Karim และคณะ⁶ ได้รายงานไว้จากการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างสตรีที่อยู่ในระยะหลังน้ำนม 3 กลุ่ม กลุ่มแรกเป็นกลุ่มควบคุม 100 คน กลุ่มที่สอง 65 คน และกลุ่มที่สาม 151 คน กลุ่มที่สองและสามได้รับยาฉีดคุมกำเนิด DMPA 150 มิลลิกรัมฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 3 เดือน โดยกลุ่มที่สองได้รับยาครั้งแรกวันที่ 42 และกลุ่มที่สามได้รับยาวันที่ 7 หลังคลอดตามลำดับ ผลปรากฏว่าหลังคลอดแล้ว 3 เดือนขึ้นไป ปริมาณน้ำนมของกลุ่มที่ได้รับยามากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ Koetswang และคณะ⁷ ได้รายงานผลจากการศึกษาฤทธิ์ของยาฉีด DMPA ในสตรีที่กำลังเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมตนเอง 2 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุม 25 คน และกลุ่มที่ได้รับยาฉีด DMPA 150 มิลลิกรัมฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 3 เดือน 30 คน โดยเริ่มฉีดยาครั้งแรกระหว่างวันที่ 3-4 หลังคลอด แล้วศึกษาปริมาณของน้ำนมเป็นระยะ ๆ นาน 16 สัปดาห์ ปรากฏว่าปริมาณน้ำนมในกลุ่มที่ได้รับยามากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน อย่างไรก็ตาม **ยังไม่เคยมีรายงานที่ศึกษาเกี่ยวกับกลไกที่จะอธิบายว่า ปริมาณน้ำนมเพิ่มขึ้นอย่างไร** เนื่องจาก prolactin เป็นฮอร์โมนสำคัญตัวหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการสร้างน้ำนมของสตรีในระยะหลังน้ำนม คณะผู้วิจัยมีวัตถุประสงค์ที่จะทราบว่าการใช้ยาฉีดคุมกำเนิด DMPA ในสตรีที่กำลังเลี้ยงบุตรด้วย

น้ำนมตนเองแล้วมีผลทำให้ปริมาณของน้ำนมเพิ่มขึ้นนั้น จะทำให้ระดับของ plasma prolactin เปลี่ยนแปลงอย่างไร เพื่อเป็นข้อมูลขั้นต้นที่จะเป็นแนวทางในการศึกษากลไกการออกฤทธิ์อย่างละเอียดของยานี้ดคุมกำเนิด DMPA ในสตรีที่กำลังเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมตนเองต่อไป

วัสดุและวิธีการ

วัสดุ

ทำการศึกษาในสตรีหลังคลอดและกำลังอยู่ในระยะเลี้ยงทารกด้วยน้ำนมตนเอง จากแผนกสูติศาสตร์ นรีเวชวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 8 คน โดยใช้หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกคือมีสุขภาพแข็งแรง สมบูรณ์ ไม่เคยป่วยเป็นโรคใดๆในอดีต อายุระหว่าง 20-39 ปี เคยเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมตนเองได้ผลดีมาแล้ว การตั้งครรรภ์รวมทั้งการคลอดครั้งนี้ปกติ มีบุตรเป็นเพศชาย ต้องการเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมตนเอง เป็นเวลานานอย่างน้อย 17 สัปดาห์และเต็มใจเข้าร่วมในโครงการศึกษานี้

ในการศึกษานี้แบ่งสตรีเป็น 2 กลุ่ม ๆ ละ 4 คน กลุ่มแรกเป็นกลุ่มควบคุม กลุ่มที่สองได้รับยาฉีดคุมกำเนิด DMPA 150 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 3 เดือน ทั้งสองกลุ่มนี้มีอายุระหว่าง 20-35 ปี (ค่าเฉลี่ย = 27.5) จำนวนครรรภ์ระหว่าง 2-4 (ค่าเฉลี่ย = 3)

วิธีการ

1. งดให้ทารกตุนนม 3 ชั่วโมงก่อนเริ่มการทดลอง
2. เจาะเลือดจากหลอดเลือดดำ antecubital ประมาณ 10 มล. ใส่ในหลอดแก้วที่มี double oxalate เป็นยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดอยู่
3. ให้ทารกตุนนมมารดาข้างหนึ่งและใช้ Egnell Breast Pump ตุนนมอีกข้างหนึ่งพร้อมๆ กัน
4. เจาะเลือดอีกครั้งหนึ่ง หลังจากทารกตุนนม 30 นาที
5. ทำการศึกษาตามระยะเวลาปลายสัปดาห์ที่ 1, 2, 4, 6, 8, 12, 15 และ 17 หลังคลอด
6. กลุ่มที่ 2 ได้รับยาครั้งแรกในสัปดาห์ที่ 2 หลังเจาะเลือดและวัดปริมาณน้ำนมเรียบร้อยแล้ว เลือดที่เจาะทั้ง 2 ครั้ง นำไปปั่นแยก plasma ออกทันทีแล้วเก็บในตู้เย็นที่มีอุณหภูมิ -40°C ตรวจสอบ plasma prolactin โดยวิธี radioimmunoassay ตามวิธีของ Hwang และคณะ⁴ ซึ่งวิธีนี้พบว่าไม่เกิดปฏิกิริยาร่วมกับ thyrotropin, growth hormone หรือ human placental lactogen และความไวของวิธีนี้สามารถตรวจค่า prolactin ได้น้อยที่สุด 1.5 ng/ml.

ผลการทดลอง

การวิเคราะห์ผลการทดลองใช้ non parametric statistical comparison^{3,10} เพื่อ

เปรียบเทียบปริมาณของ plasma prolactin ในปลายสัปดาห์ที่ 1 และ 2 ระหว่างกลุ่มทั้งสองตามตารางที่ 1, 2 และ 3 ซึ่งสรุปผลได้ดังนี้

1. ความแตกต่างของค่า median ของปริมาณ plasma prolactin ทั้งก่อนและ 30 นาที หลังทารกตุนนมในปลายสัปดาห์ที่ 1 และ 2 ซึ่งเป็น basal level ของทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > .01$) เพราะฉะนั้นจึงใช้ค่านี้มาเปรียบเทียบในระหว่างทั้งสองกลุ่มได้

2. กลุ่มควบคุมค่า median ของปริมาณ plasma prolactin ทั้งก่อนและ 30 นาที หลังทารกตุนนมลดลงจากปลายสัปดาห์ที่ 1 จนถึงปลายสัปดาห์ที่ 17 หลังคลอด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตามระยะเวลาของการหลั่งน้ำนม (ก่อนทารกตุนนม $p = < .05$ หลังทารกตุนนม $p = < .05$)

3. กลุ่มที่ได้รับยาฉีด DMPA ก่อนทารกตุนนมค่า median ของปริมาณ plasma prolactin ก็ลดลงเรื่อยๆ จากปลายสัปดาห์ที่ 1 จนถึงปลายสัปดาห์ที่ 17 หลังคลอดเช่นกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตามเวลาของการหลั่งน้ำนม ($p = < .02$) แต่หลังทารกตุนนมแล้ว การเปลี่ยนแปลงไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

4. ตั้งแต่ปลายสัปดาห์ที่ 5 จนถึงปลายสัปดาห์ที่ 17 หลังคลอด กลุ่มที่ได้รับยาฉีด DMPA ค่า median ของปริมาณ plasma prolactin ทั้งก่อนและ 30 นาทีหลังทารกตุนนม

ตารางที่ 1 แสดงปริมาณ plasma prolactin (ng/ml.) ก่อนและ 30 นาทีหลังทำการกวนนมในกลุ่มควบคุมตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 ถึงสัปดาห์ที่ 17

หลังกลอดสัปดาห์ที่	1		2		4		6		8		12		15		17	
	0'	30'	0'	30'	0'	30'	0'	30'	0'	30'	0'	30'	0'	30'	0'	30'
คนที่ 1	140	105	140	145	90	155	65	155	75	115	75	145	145	150	105	105
คนที่ 2	85	145	21	25	13	13	28	44	25	32	9	21	15	20	14	16
คนที่ 3	250	250	250	230	145	180	80	100	21	50	25	50	23	30	23	54
คนที่ 4	27	55	18	275	17	105	12	27	26	42	14	23	8	25	18	33

0' = ก่อนทำการกวนนม
30' = 30 นาทีหลังทำการกวนนม

ตารางที่ 2 แสดงปริมาณ plasma prolactin (ng/ml.) ก่อนและ 30 นาทีหลังทำการกวนนมในกลุ่มที่ได้รับยาฉีด DMPA ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 ถึงสัปดาห์ที่ 17

หลังกลอดสัปดาห์ที่	1		2		4		6		8		12		15		17	
	0'	30'	0'	30'	0'	30'	0'	30'	0'	30'	0'	30'	0'	30'	0'	30'
คนที่ 1	145	160	47	85	65	60	36	47	75	80	28	255	20	53	16	55
คนที่ 2	110	175	170	145	90	155	95	145	29	80	40	51	30	90	50	49
คนที่ 3	28	235	29	165	30	110	33	80	11	31	11	21	15	45	23	40
คนที่ 4	285	285	80	120	46	195	60	165	40	100	36	180	45	140	-	-

ตารางที่ 3 แสดงค่า median ของปริมาณ plasma prolactin (ng/มล.) ของกลุ่มควบคุม และกลุ่มได้รับยาฉีด DMPA ก่อนและ 30 นาทีหลังทารกุดนม

หลังคลอดสัปดาห์ที่	ก่อนทารกุดนม		หลังทารกุดนม	
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มได้รับยาฉีด	กลุ่มควบคุม	กลุ่มได้รับยาฉีด
1	85	128	125	205
2	80	64	188	133
4	54	56	80	133
6	44	48	72	133
8	26	35	46	80
12	20	32	37	116
15	19	25	28	72
17	20	23	44	49
"P" value of regression	<0.05	<0.02	<0.05	not significant
"P" value of difference between groups	<0.02		<0.01	

มากกว่าของกลุ่มควบคุมคือ ก่อนทารกุดนมค่า median ของปริมาณ plasma prolactin ของกลุ่มที่ใช้ยาฉีด DMPA มากกว่าของกลุ่มควบคุม 6.0 ± 1.57 ng/มล. (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าความผิดพลาดมาตรฐาน ของมีซิมิลเลขคณิต) และหลังทารกุดนม 30 นาทีมากกว่า 42.7 ± 9.87 ng/มล. ตามลำดับ

5. ค่า median ของปริมาณ plasma prolactin หลังทารกุดนม 30 นาที จะมากกว่าก่อนทารกุดนมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .05$) ทั้งสองกลุ่ม

วิจารณ์

ในกลุ่มควบคุมค่า median ของปริมาณ plasma prolactin ทั้งก่อน และ 30 นาทีหลัง

ทารกุดนมลดลงเรื่อย ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตามระยะเวลาของการหลั่งน้ำนม (ก่อนทารกุดนม $p = < .05$ หลังทารกุดนม $p = < .01$) เมื่อหาความสัมพันธ์ของค่า median ของปริมาณ plasma prolactin กับระยะเวลาของการหลั่งน้ำนมตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 ถึงสัปดาห์ที่ 17 โดยวิธี linear regression analysis ปรากฏว่าก่อนทารกุดนมปริมาณจะลดลง $= 8.56 \pm 0.67$ ng/มล./สัปดาห์ หลังทารกุดนม 30 นาทีลดลง $= 16.01 \pm 6.40$ ng/มล./สัปดาห์ ผลนี้สนับสนุนความจริงที่ทราบกันอยู่แล้วว่าระดับของ prolactin จะลดลงเรื่อย ๆ ตามระยะเวลาที่นานขึ้นของการหลั่งน้ำนม Brun และคณะ¹ ได้รายงานไว้ว่าในสตรีปกติที่อยู่ในระยะเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมตนเองนั้น

ระดับของ prolactin ทั้งก่อนและ 30 นาทีหลัง ทารกดูดนมจะลดลงเรื่อย ๆ ตามระยะเวลาหลัง คลอดที่นานขึ้นพร้อม ๆ กับปริมาณน้ำนมเพิ่มขึ้น ด้วยผลนี้อาจเนื่องจากว่า prolactin นั้นมีความ จำเป็นสำหรับการกระตุ้นครั้งแรกให้ร่างกายหลั่ง น้ำนมเท่านั้น แต่ไม่มีความจำเป็นสำหรับการ กระตุ้นในระยะเวลาต่อ ๆ ไป ดังที่ Horrobin และคณะ² ได้เคยรายงานไว้

ในกลุ่มที่ได้รับยาฉีด DMPA ค่า median ของปริมาณ plasma prolactin ก่อนทารกดูดนม ลดลงเรื่อย ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตามระยะ เวลาของการหลั่งน้ำนมที่นานขึ้น

หลังทารกดูดนมค่า median ของปริมาณ plasma prolactin ของกลุ่มที่ใช้ยา DMPA มากกว่าของกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญนับตั้งแต่ ปลายสัปดาห์ที่ 4 จนถึงสัปดาห์ที่ 17

ค่า median ของปริมาณ plasma prolactin ทั้งก่อนและหลังทารกดูดนมในกลุ่มที่ใช้ยาฉีด DMPA มากกว่าในกลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ ($p < 0.02$, $p < 0.01$) แสดงว่ายาฉีด DMPA ทำให้ปริมาณ prolactin เพิ่มขึ้น กรณี เช่นนี้อาจออกฤทธิ์โดยไปกระตุ้นต่อมใต้สมอง ส่วนหน้าโดยตรงให้หลั่ง prolactin หรืออาจไป ระวังการหลั่ง prolactin inhibitory factor จาก hypothalamus เป็นผลให้ปริมาณ prolactin ในกระแสโลหิตเพิ่มขึ้นซึ่งอาจนำไปอธิบายผลจาก การศึกษาอื่น ๆ^{5, 7, 10} ที่รายงานไว้ว่า DMPA

ทำให้ปริมาณเพิ่มขึ้น เมื่อให้ในสตรีที่กำลังอยู่ใน ระยะหลังน้ำนม

จากการศึกษานี้สนับสนุนผลงานอื่น^{1, 5, 8} ที่ รายงานว่าการดูดหรือกระตุ้นหัวนม ทำให้มีการ หลั่ง prolactin ในสตรีที่กำลังอยู่ในระยะหลัง น้ำนม นอกจากนี้ยังพบว่าในกลุ่มควบคุมหลัง ทารกดูดนมแล้ว ปริมาณ prolactin เพิ่มขึ้น 30 ครั้ง แต่ลดลงเพียง 1 ครั้งเท่านั้น

แม้ว่าปริมาณ prolactin หลังทารกดูดนม จะมากกว่าก่อนทารกดูดนมทั้งสองกลุ่มก็ตาม แต่ กลุ่มที่ใช้ยาฉีด DMPA นั้นจะมีการตอบสนอง มากกว่ากลุ่มควบคุม และการลดลงของปริมาณ prolactin ตามระยะเวลานานขึ้นของการหลั่ง น้ำมนั้น กลุ่มที่ใช้ DMPA ลดน้อยกว่ากลุ่ม ควบคุม

จากผลการศึกษานี้แสดงว่ายาฉีดคุมกำเนิด DMPA นั้น ไม่เพียงแต่ไปทำให้มีการหลั่ง pro lactin จากต่อมใต้สมองส่วนหน้าเท่านั้น ยังไป ช่วยส่งเสริมให้มีการหลั่งของ prolactin เพื่อตอบ สอนต่อการดูดนมมากขึ้นด้วย ถ้าได้มีการศึกษา ในสตรีจำนวนมาก และได้ผลเช่นเดียวกัน ก็อาจ นำยาฉีด DMPA นี้ไปใช้เป็นประโยชน์ทาง คลินิกในแง่อื่นได้เช่น ช่วยเพิ่มปริมาณน้ำนมใน รายที่มีไม่เพียงพอ หรือมารดาขาดอาหารในระยะ เลี้ยงทารกด้วย

กิติกรรมประกาศ

คณะวิจัยขอขอบคุณ Professor R.R. Chaudhury, Director of WHO Research Team for Clinical Eval-

uation of Fertility Regulating Agents, Bangkok ที่กรุณาให้คำแนะนำบางประการ; Professor H. Friesen, Department of Physiology, University of Manitoba Medical School, Winnipeg, Canada ที่ช่วยตรวจปริมาณ prolactin; ศาสตราจารย์นายแพทย์จรัญพัฒน์ อิศรางกูรฯ และรองศาสตราจารย์นายแพทย์บรรพต บุญศิริ หัวหน้าแผนกสูติศาสตร์ นรีเวชวิทยา ที่อนุญาตให้ทำการวิจัยนี้ ในแผนกสูติศาสตร์ นรีเวชวิทยา เจ้าหน้าที่หน่วยเวชศาสตร์ประชากรแห่งสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ทุกท่าน ที่ได้ช่วยเหลือให้งานวิจัยนี้สำเร็จด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Brun R, del Pozo, Grandi P, et al: Prolactin inhibition and suppression of lactation by a Br-ergocryptine (CB 154) Obstet Gynaecol 41: 884-90, 73
2. Horrobin D: Prolactin 1974. Published by Medical and Technical Publishing Co. Ltd., Lancaster, U.K., 1974
3. Hollander M, Wolfe DA : Non parametric statistical methods. New York, Wiley, 1973
4. Hwang P, Guyda H, Friesen H: A radioimmunoassay for human prolactin. Proc Natl Acad Sci USA : 1902-6, 71
5. Jaffe RB, Yuen BH, Keye WR, et al: Physiologic and pathologic profiles of circulating human prolactin: Am J Obstet Gynaecol 117: 757-72, 73
6. Karim K, Ammar R, el-Mahgoub S, et al: Injected progesterone and lactation. Br Med J 1:200-3, 71
7. Koetswang S, Chiemprasert T, Kochananda P: The effects of injectable contraceptives on lactation. Clinical proceedings of IPPF South-East Asia and Oceania Regional Medical and Scientific Congress, 84-90, 72
8. Noel GL, Suh HK, Frantz AG: Prolactin release during nursing and breast stimulation in postpartum and nonpostpartum. J Clin Endocrinol Metab 38:413-23, 74
9. Tankeyoon M, Dusitsin N: Unpublished observations.
10. Snedecor GW, Cochran WG: Statistical methods. New York, Iowa State University Press, 1967

หนังสือ การพยาบาลโรคทางเดินการหายใจ

แปลจากต้นฉบับภาษาอังกฤษ Medical-Surgical Nursing ของ Brunner

โดย บั๊อร ผลเนื่องมา และ สมพันธ์์ หิณูธีระนันท์

จัดพิมพ์โดยกองการพยาบาล กระทรวงสาธารณสุข

ขายเล่มละ 30.00 บาทเท่านั้น

สั่งซื้อได้ตามสถานที่ดังกล่าวนี้