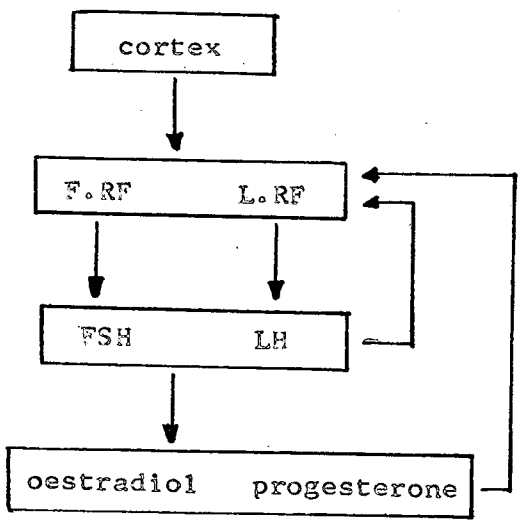
บทนำ

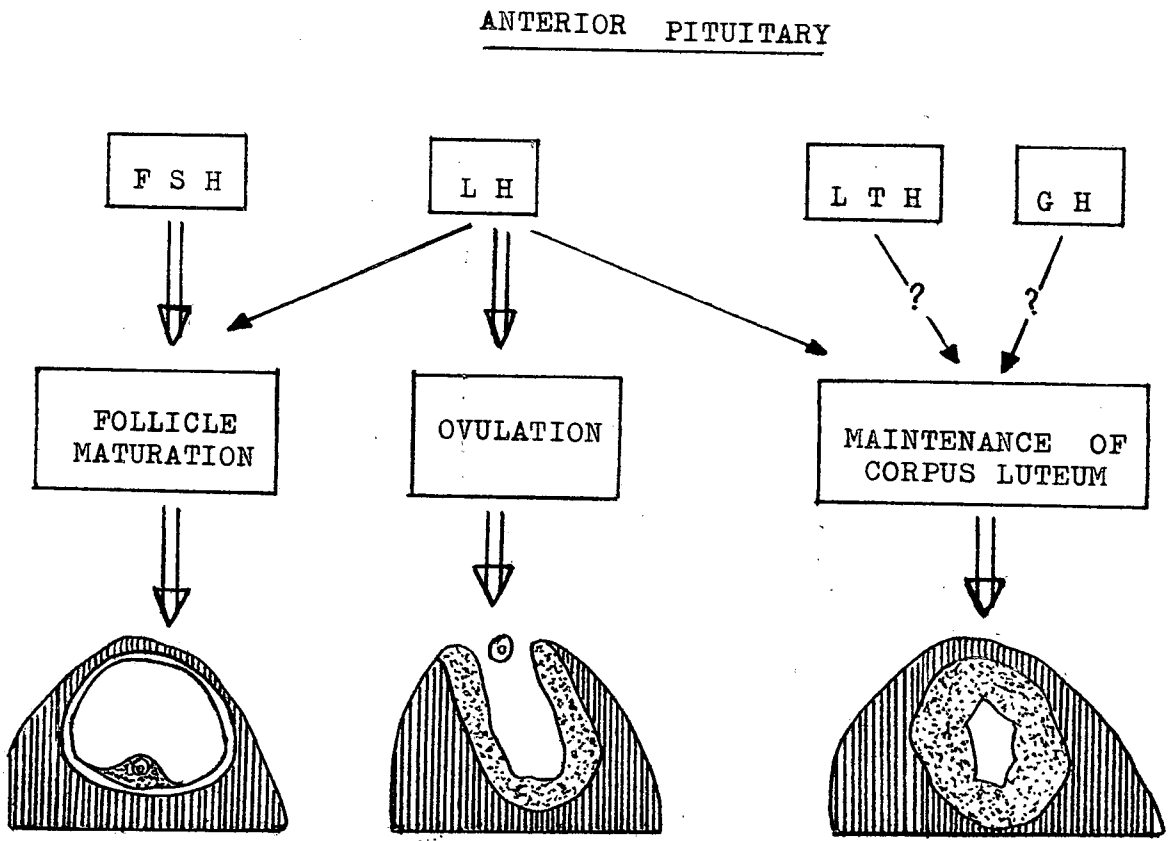
ได้มีการใช้ยาคุมกำเนิดกันอย่างแพร่หลายมากว่า 10 ปี แต่กลไกการออกฤทธิ์ของยาคุมกำเนิดยังไม่เป็นที่ทราบกันแน่ชัด ส่วนหนึ่งเป็นเพราะเรายังมีความรู้เกี่ยวกับทาง physiological mechanism ในการควบคุมการตกไข่ (ovulation) การผสมของไข่กับเชื้ออสุจิ (fertilization) และการฝังตัวของไข่ (implantation) ยังไม่ดีเพียงพอ และอีกส่วนหนึ่งเนื่องจากเรายังไม่มีการศึกษาฤทธิ์ของยาคุมกำเนิดกันอย่างละเอียดลออและมากเพียงพอ Diczfalusy (1969) ได้สรุปเรื่องการควบคุมการตกไข่และรอบประจำเดือนในผู้หญิงปกติไว้เป็นอย่างดี ดังนี้ ไฟลลิเคิลหลายใบได้เจริญเติบโตเต็มที่ในแต่ละรอบเดือน แต่มีอยู่เพียงหนึ่งไฟลลิเคิลเท่านั้นที่จะเจริญอย่างเต็มที่ไปถึงขั้นเป็น **graafian** follicle ส่วนที่เหลือจะเหี่ยวและหายไปอย่างรวดเร็ว แฟคเตอร์ที่มีส่วนควบคุมการเลือกไข่ใบไหนว่าควรจะโตต่อไปจนถึงขั้นสุดท้ายและแฟคเตอร์ที่ควบคุมการทำให้ไข่ใบอื่นเกิดฝ่อไป (atretic) นั้นยังไม่มีใครเข้าใจอย่างสมบูรณ์ ไฟลลิเคิลจะเจริญเติบโตก็ต่อเมื่อได้รับกระตุ้นจากโกนาโดโทรพิน (gonadotrophins) (Whischi, 1968) การเจริญเติบโตของไฟลลิเคิลถูกควบคุมโดย FSH (Follicle Stimulating Hormone) จากไฮโปไฟซิส (hypophysis) (Lunenfeld **et al**,, 1967) ดังจะเห็นได้ว่าระดับของ FSH สูงในระยะ proliferative phase และการตกไข่ การเกิดคอร์ปัสลูเทียม (corpus luteum) ถูกควบคุมโดย LH (Luteinizing Hormone) (Diezfalusy, 1968) Yussman **et al** (1970) ได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ LH & FSH กับการตกไข่โดยวิธี corpus luteum biopsy พบว่าระดับ LH & FSH ในซีรั่มจะขึ้นสูงสุดตรงกึ่งกลางวงจร (mid-cycle) ก่อนการตกไข่ 16 ชั่วโมง แต่ FSH peak ไม่ชัดเจนเท่า LH peak เพราะว่า FSH อาจไม่เกี่ยวข้องกับการตกไข่ก็ได้ แต่อาจไม่ชักนำให้ไฟลลิเคิลตอบสนองต่อ LH และ Swerdloff & Odell, 1969 พบว่าระดับ FSH & LH peak ในกึ่งกลางวงจรกินเวลาประมาณ 24-72 ชั่วโมง

LEVEL	AGENTS	REGULATORY MECHANISM
cortex	unknown	
hypothalamus	releasing factors	
pituitary	gonadotrophins	
ovary	steroids	

รูปที่ 1 Some of the mechanism involved in the regulation of gonadotrophin secretion. (จาก Diczfalusy, 1969.)

การสร้างและการหลั่งโกนาโดโทรฟินนี้ถูกควบคุมโดยมีไฮโปทาลามิคแฟคเตอร์ (hypothalamic factors) คือ FSH - RF (Follicle Stimulating Hormone) Releasing Factor) และ LH - RF (Luteinizing Hormone Releasing Factor) (Everett, 1964; McCann et al, 1968; Igarashi et al, 1968; Diczfalusy, 1969) การหลั่งของ relearing factorsนี้ถูกควบคุมอีกต่อหนึ่ง บางส่วนโดยสมองส่วนกลาง (central nervous system) และบางส่วนโดยฮอร์โมนจากรังไข่คือ oestrogen และ progesterone ซึ่งถูกหลั่งออกมาอยู่ในระบบการหมุนเวียนของเลือด (รูปที่1) เป็นไปได้ว่าระดับโกนาโดโทรฟินจากต่อมใต้สมองเองอาจเป็นตัวไปมี feedback effect โดยผ่านทาง releasing factorsที่ hypothalamic center กระตุ้นหรือกดการหลั่งโกนาโดโทรฟินมากขึ้นหรือน้อยลงก็ได้ (Corbin & Cohen, 1966; David et al, 1966) และอาจเป็นไปได้ที่ว่าไฮโปทาลามัสนอกจากสร้างสารกระตุ้นการหลั่งโกนาโดโทรฟินแล้วก็อาจจะสร้างสารขึ้นมาห้ามการหลั่งของโกนาโดโทรฟินด้วยก็ได้ (Morrison & Johnson, 1966)

โกนาโดโทรฟินจากต่อมใต้สมองไม่ได้ไปควบคุมการตกไข่เท่านั้น ยังไปควบคุมการสร้างสเตอรอยด์ฮอร์โมนของรังไข่ด้วย ขบวนการที่เกิดขึ้นมีความสัมพันธ์กับการตกไข่อย่างใกล้ชิดคือ โฟลลิเคิลจะเจริญเติบโตพร้อมกับจะสร้างฮอร์โมน oestrogen เพิ่มมากขึ้น เชื่อว่าผลอันนี้เป็นผลของการทำงานของ FSH และ LH ร่วมกันในสัดส่วนที่ยังไม่มีใครทราบ oestrogen ที่เกิดขึ้นนี้จะไปเปลี่ยนผนังมดลูกให้มีลักษณะเป็น proliferative และทำให้เซลบุผนังช่องคลอดแก่ตัวขึ้น และยังไปทำให้ molecular architecture ของ cervical mucus เปลี่ยนไปมีลักษณะเฉพาะตัว (Moghissi, 1966; Odeblad, 1966, 1968) เป็นการเปลี่ยนแปลงที่ทำให้เชื้ออสุจิ (sperm) ผ่านเข้าไปได้ง่ายและมีชีวิตอยู่ได้ดีด้วย นอกจากนี้แล้ว oestrogen ยังมีปฏิกริยาต่อ hypothalamo - pituitary - axis รายละเอียดปลีกย่อยของขบวนการนี้ยังต้องการการศึกษากันอีกมาก เท่าที่ทราบแล้วพบว่าเมื่อระดับของ oestrogen สูงสุดในกึ่งกลางของวงจร (midcycle)



รูปที่ 2 Schematic representation of the pituitary control of ovarian function in man. (จาก Diczfalusy, 1969.)

ฮอร์โมนนี้จะกระตุ้นให้ต่อมใต้สมองหลั่ง LH และ LH นี้จะกระตุ้นให้มีการตกไข่เกิดขึ้น ขบวนการที่ไปชักนำให้เกิดการตกไข่ของ LH ยังไม่ทราบแน่ ส่วนของรังไข่ที่โฟลลิเคิลแตกออกและไข่หลุดออกไปจะเปลี่ยนเป็นคอร์ปัสลูเทียม (Demsey, 1937) (รูปที่ 2) คอร์ปัสลูเทียมนอกจากทำหน้าที่หลั่งฮอร์โมน oestrogen แล้วยังหลั่ง progesterone เป็นจำนวนมากอีกด้วย (Greenwald, 1967) progesterone และ oestrogen นี้ไป feed back ที่ hypothalamic-pituitary - axis ดังที่กล่าวมาแล้วในข้างต้นเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการตกไข่ซ้อนขึ้น ซึ่งอาจทำให้เกิดการตั้งครรภ์ซ้อน และ progesterone กับ oestrogen นี้ยังไปกระตุ้นให้เยื่อบุมดลูกเตรียมรับการฝังตัวของไข่ที่ถูกผสม (Shelesnyak, 1962) ด้วยสัดส่วนที่พอเหมาะ (Courrier, 1950) นอกจากนี้ progesterone ยังชักนำให้เซลบุช่องคลอดเปลี่ยนแปลงเป็นแบบเสื่อมถอย (regressive changes) และทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงใน physico-chemical characteristies ของ cervical mucus ทำให้ยากต่อการผ่านเชื้ออสุจิ (Moghissi, 1966; Odeblad, 1968) ซึ่งเป็นการเปลี่ยนที่ตรงกันข้ามกับฤทธิ์ของ oestrogen การทำงานของคอร์ปัสลูเทียมถูกควบคุมโดย LH, LtH (Lutеotropic Hormone), GH (Growth Hormone) จากต่อมใต้สมอง (Diczfalusy, 1969) (รูปที่ 2) 12 - 14 วันหลังการตกไข่ฮอร์โมนที่ไปกระตุ้นการทำงานของคอร์ปัสลูเทียมจะลดลง ดังนั้นการหลั่ง progesterone ก็น้อยลงด้วย เยื่อบุผนังมดลูกก็ไม่ถูกกระตุ้นต่อไปจึงหลุดลอกออกมาทำให้เกิดเส้นเลือดที่ผนังมดลูกฉีกขาดมีเลือดออกมาเป็นเลือดประจำเดือน เมื่อระดับ oestrogen และ progesterone (sex steroid) ลดลง สมองก็สามารถหลั่ง releasing factor ไปกระตุ้นต่อมใต้สมองหลั่งฮอร์โมนได้อีกเป็นการเริ่มวงจรใหม่

ความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานของ sex steroids และโกนาโดโทรฟินที่กล่าวมาข้างต้น จะเห็นว่ามันควบคุมการทำงานซึ่งกันและกัน sex

steroid มีผลยับยั้งการหลั่งของโกนาโดโทรฟินจากต่อมใต้สมอง โดยที่ระหว่าง peak ของ oestrogen และ progesterone การหลั่งของ FSH & LH ก็ต่ำ (Stevens & Vorys, 1967) เมื่อโกนาโดโทรฟินต่ำหรือน้อยก็ไม่มีการตกไข่ การตั้งครรภ์ย่อมเกิดขึ้นไม่ได้ หรือถ้ามีไข่ตกแต่สัดส่วนของ oestrogen และ progesterone ไม่พอเหมาะไข่ก็ไม่สามารถฝังตัวในมดลูกได้เช่นกัน ดังนั้นจากฤทธิ์ของฮอร์โมนทั้งสองชนิดนี้ ซึ่งไปมีผลที่สำคัญต่อระบบการสืบพันธุ์ จึงมีผู้นำมาทดลองใช้ร่วมกันในการควบคุมฮอร์โมนตามธรรมชาติของร่างกาย เพื่อจุดมุ่งหมายในการคุมกำเนิด เพราะฉนั้นส่วนประกอบของยาคุมกำเนิด (oral contraceptive) จึงประกอบด้วยฮอร์โมน oestrogen และ progesterone และส่วนใหญ่เป็นสารสังเคราะห์ของ oestrogen และของ progesterone

Pincus, Rock และ Garcia (1958) เป็นพวกแรกที่นำยาคุมกำเนิดที่มีส่วนผสมระหว่าง oestrogen และ progesterone มาทดลองใช้ Makepeace et al (1937) ได้รายงานเป็นครั้งแรกว่า ทั้ง oestrogen และ progesterone มีฤทธิ์ห้ามการตกไข่ได้ Rudel et al (1965)พบว่ายาคุมกำเนิดสามารถห้ามการตกไข่โดยตัดสินจากระดับ pregnanediol ในปัสสาวะที่ต่ำลง Starup & Lebech (1967) พบว่ายาคุมกำเนิดไปกดการตกไข่โดยตัดสินจากการลดระดับ LH peak ที่กึ่งกลางวงจร (midcycle LH peak) มีปัญหาว่ายาไปมีผลโดยตรงที่รังไข่หรือมีผลทาง hypothalamic-pituitary - axis (Diczfalusy, 1965) Johanisson et al (1965) และ Starup & Østergaard, (1966) รายงานไว้ว่า เมื่อฉีด Human Chorionic Gonadotrophin (HCG) หรือ Human Menopausal Gonadotrophin (HMG) และ HCG ในคนที่กินยาคุมกำเนิดสามารถมีการตกไข่ได้ แสดงให้เห็นว่ายาคุมกำเนิดไม่ได้ไปมีผลต่อรังไข่โดยตรงแต่ไปมีผลที่ hypothalamo - pituitary - axis ยาคุมกำเนิดอาจออกฤทธิ์โดยการไปยับยั้งการตอบสนองของรังไข่ที่มีต่อการกระตุ้นของโกนาโดโทรฟินก็ได้

โดยรายงานของ Gemzell et al (1960)พบว่าเมื่อให้ progestogen กับคนไข้นาน ๆ จะไปกดปฏิกริยารับสนองของรังไข่ที่มีต่อการกระตุ้นของ exogenous gonadotrophin Lunenfeld et al (1963) Gucl , (1967) และ Lauritzen (1966) พบว่าเมื่อใช้ยาคุมกำเนิดที่มีทั้ง oestrogen และ progesterone ก็ได้ผลเช่นเดียวกัน และยาคุมกำเนิดก็อาจไปออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างหรือการหลั่งโกนาโดโทรฟินได้เช่นเดียวกัน ระหว่าง 2 - 3 ปีที่ผ่านมามีผู้ศึกษาฤทธิ์ของ sex steroids ในยาคุมกำเนิดที่มีต่อการหลั่งของโกนาโดโทรฟินจากต่อมใต้สมอง โดยศึกษาจากระดับของโกนาโดโทรฟินทั้งในเลือดและในปัสสาวะ

จากการศึกษาเมื่อไม่นานมานี้โดยการตรวจหาระดับของ LH ในปัสสาวะโดยวิธี Bioassay ที่ specific สำหรับ LH & FSH ในผู้ได้รับยาชนิด combined oral contraceptive pill (เป็นยาคุมกำเนิดที่มีฮอร์โมนทั้ง-สองชนิดในขนาดสูงในเม็ดเดียวกันและใช้พร้อมกันทุกวัน เริ่มวันที่ 5 ถึงวันที่ 25 ของรอบประจำเดือน) ผู้ค้นคว้าหลายท่าน Brown et al (1964); Vorys et al (1967); Flowers et al (1966); Schmidt-Elmendorff & Kopera (1966) พบว่าระดับ LH ตรงกึ่งกลางวงจร (midcycle LH peak) ลดลงหรือหายไป และผู้ค้นคว้ากลุ่มเดียวกันนี้ Stevens & Vorys, (1967) และ Rifkind (1969) ได้รายงานว่าระดับ FSH ในปัสสาวะก็ลดลงในระหว่างได้รับยาเช่นกัน Ross, Odell และ Rayford, (1966) ได้ศึกษาระดับ LH ในซีรั่มโดยวิธี Radioimmunoassay พบว่า LH midcycle peak ถูกกด ในปี 1969 Swerdloff & Odell ได้รายงานว่าในคนไข้ที่ได้รับ combined oral contraceptive ในซีรั่มพบว่าระดับ FSH peak ตอนต้นของวงจรและ midcycle FSH & LH peaks (วัดโดย radioimmunoassay) ถูกกดหายไป ส่วนใน sequential oral contraceptive pill (Goldzieher et al (1963) เป็นพวกแรกที่ใช้ คือ

15 - 16 เม็ดแรกของยามี oestrogen เพียงอย่างเดียว และ 5 เม็ดหลังมีทั้ง oestrogen และ progesterone ด้วยเหตุผลที่ว่าเพื่อให้ระดับของฮอร์โมนคล้ายคลึงกับในร่างกายมากที่สุด กลับพบว่า FSH ในซีรั่มถูกกดอย่างเดียว ส่วน midcycle LH peak ไม่ถูกกดกลับถูกกระตุ้นและมีจำนวน peak เพิ่มขึ้นมากกว่าปกติ แสดงว่า sequential drugอาจจะออกฤทธิ์โดยวิธีอื่นในการคุมกำเนิด เช่น หนึ่งอาจเป็นเพราะไปกด early follicular phase และ midcycle peakของ FSHทำให้โฟลลิเคิลเจริญเติบโตไม่ได้เต็มที่ สองทำให้การหลั่งของ LH ไม่ถูกต้องตามจังหวะที่ไข่ควรจะตก (inappropriately timed LH peak) หรือสามสาเหตุอื่น ๆ

Garcia et al (1960) พบว่ารังไข่ของสตรีที่กินยาคุมกำเนิดมีลักษณะ inactive คล้ายสตรีในวัยหมดประจำเดือน รังไข่จะเล็กลงไม่มีโฟลลิเคิลขนาดใหญ่และคอร์ปัสลูเทียม แต่ภายหลังหยุดยาเพียงสองถึงสามสัปดาห์ก็จะพบมีคอร์ปัสลูเทียมใหม่ได้ การเจริญเติบโตของโฟลลิเคิลในสตรีที่กินยายังคงมีอยู่ แต่เมื่อโฟลลิเคิลโตเพียงขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 2 - 3 มม.ก็จะกลับฝ่อไป การเปลี่ยนแปลงเช่นนี้พบเช่นเดียวกับการเปลี่ยนแปลงในระหว่างตั้งครรภ์

Martinez - Manautou et al (1967 a) ทดลองใช้ progestogen อย่างเดียวและในขนาดน้อย เช่น Chlomadinone acetate 0.5มก.ให้คนไข้กินติดต่อกันทุกวัน การให้ยาแบบนี้เรียกว่า <u>continuous daily low dose contraceptive</u> พบว่า 100 % ของผู้ใช้ยามีการตกไข่ปกติ โดยดูจากระดับ Pregnanediol ในปัสสาวะ และ endogenous hormoneก็ควบคุม bleeding cycle ตามปกติ มีผิดพลาดคือตั้งครรภ์ 0.2 เปอร์เซ็นเท่านั้น ซึ่งในปี 1966 ผู้รายงานพวกเดียวกันนี้พบว่ามีตั้งครรภ์ 2 รายใน 320 ราย เขาให้ความเห็นว่าเนื่องจากผลทางอื่นมากกว่าผลของยา แต่ Zanartu et al (1968) ใช้ 0.5 มก.Chlomadinone acetate เช่นกันพบมีการตั้งครรภ์ถึง

4.6 เปอร์เซ็น

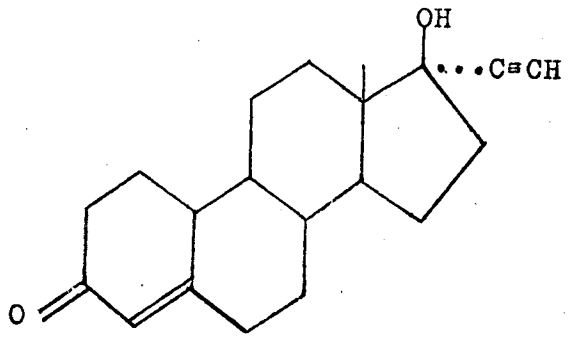
การออกฤทธิ์ (mechanism of action) ของยาคุมกำเนิดของสารประกอบพวก progestogens ที่ใช้เป็น low dose contraceptives ยังไม่เป็นที่ทราบกันแน่ชัด มีรายงานจากผู้ทำการทดลองหลายรายว่าไม่มีผลไปยับยั้งการตกไข่แต่อาจไปมีผลต่อการกด endometrium และการกด cervical mucus ทำให้ข้นเหนียวจนเชื้ออสุจิไม่สามารถผ่านไปได้ (Martinez - Manautou et al, 1967 a, b) Zanartu et al, 1968 รายงานว่าความสามารถในการคุมกำเนิดของ low dose progestogen นั้นขึ้นอยู่กับการทำให้ผนังมดลูกไม่เตรียมพร้อมสำหรับการฝังตัวของไข่มากกว่า หรืออาจจะเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของ cervical mucus ไปในทางที่เป็นศัตรูต่อเชื้ออสุจิก็ได้ นอกจากนี้ก็อาจเกิดจาก tubal transportation, spermatozoa penetration และ spermatozoa capacitation เป็นไปไม่ได้ดีก็ได้

continuous low doses progestogen มีผลคุมกำเนิดได้ดีทั้ง ๆ ที่มีไข่ตก แต่มีข้อเสียที่สำคัญคือ ประจำเดือนไม่ปกติ ไม่สม่ำเสมอ กระปริบกระปรอย ขาดประจำเดือน รอบประจำเดือนยาว (Whitelaw, 1966; Howard et al,, 1969; Mears et al , 1969; Jeppson & Kullander, 1970) รอบประจำเดือนสั้นเข้า (Martinez - Manautou et al, 1967 b) ซึ่ง Larsson - Cohn,(1970)ให้ข้อเสนอแนะว่าอาจมีสาเหตุเนื่องมาจากคอร์ปัสลูเทียมสร้าง progesterone น้อยลงก็ได้ Martinez - Manautou & Rudel,(1967) เชื่อว่าอาจแก้ข้อเสียเหล่านี้ได้โดยให้ลดขนาดของยาให้น้อยลงไปอีก แต่มีปัญหาว่าจะมีประสิทธิภาพเพียงพอหรือไม่ในการคุมกำเนิด Roland,(1966) และ Rowland,(1968) แนะนำให้ oestrogen เพิ่มเติมลงไปเล็กน้อย อาการเหล่านี้ก็หายไปได้

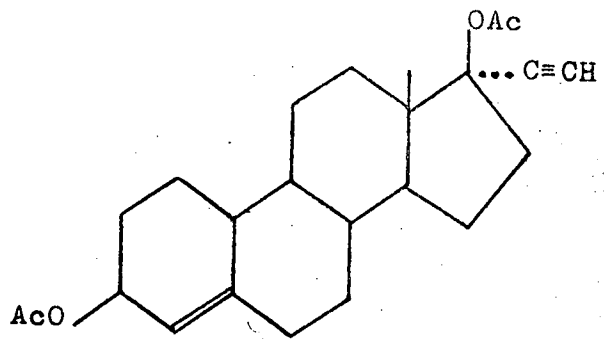
ในการดูหรือตัดสินว่ามีการตกไข่หรือไม่นั้น ดูได้จากระดับของ

pregnanediol ในปัสสาวะระยะ luteal phase เมื่อมีการตกไข่คอร์ปัสลูเทียมก็เกิดขึ้นและสร้างฮอร์โมน progesterone ออกมา ทำให้ระดับของ progesterone ในร่างกายสูง ดังนั้นระดับของ pregnanediol ในปัสสาวะก็สูงด้วย (Klopper, 1957; Puttarajurs & Taylor, 1959; Bell et al, 1966) เนื่องจาก pregnanediol เป็นเมตาโบไลท์ของ progesterone (Venning & Brown, 1937) และยังกล่าวเพิ่มเติมไว้ว่าระดับของ pregnanediol จะขึ้นสูงหลังจากมีการตกไข่ 24 - 48 ชั่วโมง และในระยะ proliferative phase มีระดับต่ำมาก เพราะว่ามีการหลั่งจาก adrenal cortex ทางเดียว เมื่อไม่มีการตกไข่ระดับของ progesterone ก็ต่ำ จะไม่มี pregnanediol peakใน secretory phase (Goldzicher et al, 1962; Goldzicher et al, 1964) นอกจากระดับ pregnanediol ยังใช้ Basal Body Temperature, (BBT) เป็นดรรชนีอีกอย่างหนึ่งในการหาระยะตกไข่ โดยให้ผู้ถูกทดลองวัดอุณหภูมิตอนตื่นนอนทุกเช้าก่อนจะมีการเคลื่อนไหว อมปรอทไว้ใต้ลิ้น 3 - 5 นาที Vande Velde, 1904 และ Southam- & Gonzaya, 1965 รายงานอุณหภูมิจะต่ำในระยะ proliferative phase เนื่องจาก temperature depressing action ของ oestrogens พอถึงระยะ secretory phase อุณหภูมิจะสูงขึ้นเนื่องจาก Thermogenic action ของ progesterone หรือสารเมตาโบไลท์ของ progesterone ทำให้ระดับอุณหภูมิทั้งรอบประจำเดือนเป็น Biphasic type วิธีนี้ Hartman, 1962 ถือว่าเป็นวิธีหาการตกไข่ที่เหมาะที่สุดในทางปฏิบัติ

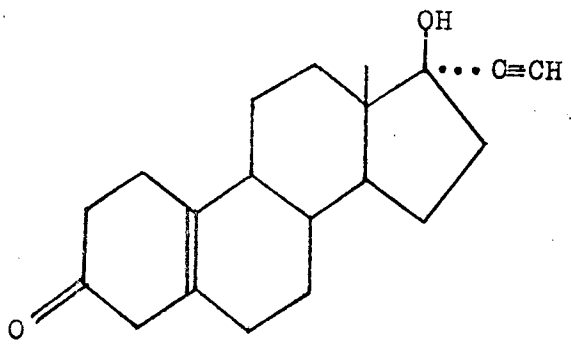
พบว่าเมื่อใช้ยาคุมกำเนิดไปนาน ๆ นอกจากจะไปยับยั้งการหลั่งของโกนาโดโทรฟินจากต่อมใต้สมองดังกล่าวแล้ว ยังมีผลต่อการหลั่งของฮอร์โมนอย่างอื่นจากต่อมใต้สมองด้วย เช่นทำให้การหลั่ง GH เพิ่มขึ้น (Frantz & Rabkin, 1965) นอกจากนี้ยังอาจมีอาการผิดปกติการทำงานของต่อมเอ็นโดไครน์อื่น ๆ ของร่างกายตามมา เนื่องจากผลของ oestrogen อีกด้วย



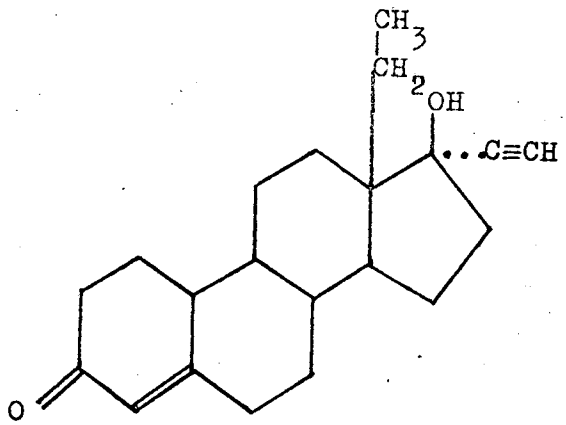
NORETHINDRONE



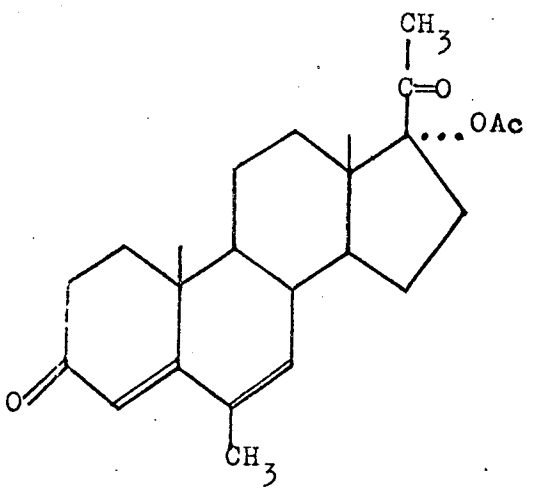
ETHYNODIOL DIACETATE



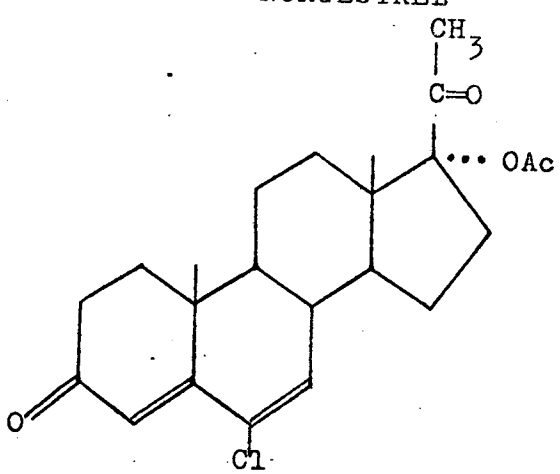
NORETHYNODREL



NORGESTREL



MEGESTROL ACETATE



CHLORMADINONE ACETATE

รูปที่ 3 The orally active progestogens. (จาก Diczfalusy, 1968.)

อาทิเช่น เกี่ยวกับต่อมธัยรอยด์ Mishell, et al, (1969) พบว่า Thyroxine iodine เพิ่มขึ้นอยู่ใน hyperthyroid range เมื่อกินยาได้หนึ่งเดือน Florsheim & Faircloth, 1964 [illegible] พบว่าค่าของ TBG (Thyroxine - binding - globulin) เพิ่มขึ้น และยังมีส่วนมากที่เชื่อกันว่า oestrogen ทำให้เกิดผลเกี่ยวกับการผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด (Inman & Vessey, 1968; Vessey, 1968 และ Markush & Siegel, 1969)

ปัจจุบัน synthetic progestogen ที่นิยมใช้เป็นยาคุมกำเนิดชนิด continuous low dose contraceptive มีหลายชนิดด้วยกัน อาทิเช่น Chlormadinone acetate, Norgestrel, Norethisterone, Ethynodiol diacetate และ Megestrol acetate (รูปที่ 3) ตัวอื่น ๆ มีรายงานใช้เป็น continuous low dose contraceptive และรายงานการศึกษาฤทธิ์ของมันต่อระดับฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับการสืบพันธุ์ออกมาพอสมควร (Martinez - Manautou et al, 1967 a; Zanartu et al, 1968 ; Jeppson - Kullander, 1970; Larsson - Cohn, 1970) ผลของ Megestrol acetate ที่ใช้เป็น Continuous low dose contraceptive ต่อระดับฮอร์โมนการสืบพันธุ์ยังไม่พบรายงาน การใช้ Megestrol acetate มักพบในรูปของ combined และ sequential contraceptive (Starup, 1966) และใช้ Megestrol acetate อย่างเดียวแต่ขนาดสูง 5 มก.ทุกวัน (Starup, 1967) แต่ Satterthwaite และพวกในปี 1969 ได้ทดลองใช้ Megestrol acetate ขนาดน้อย 0.5 มก.ทุกวัน และในปีเดียวกัน Mears และพวก ก็ทดลองใช้ Megestrol acetate ขนาด 0.25 มก.และ 0.5 มก. ทุกวัน แต่ทั้งสองท่านไม่ได้ศึกษาผลที่มีต่อระดับฮอร์โมนการสืบพันธุ์ จึงเห็นเป็นการสมควรและเป็นเรื่องที่น่าสนใจในการศึกษาฤทธิ์ของ continuous

low doses ของ Megestrol acetate ต่อระดับฮอร์โมนการสืบพันธุ์และต่อหน้าที่ของต่อมธัยรอยด์

Megestrol acetate เป็นยาคุมกำเนิดชนิด progestin ซึ่งจัดเป็นพวก 17 - OH progesterone group เริ่มมีการทดลองใช้ Megestrol acetate 0.5 มก. เป็น low dose oral contraceptive ในประเทศไทยตั้งแต่เดือนตุลาคม 1968 ยาคุมกำเนิดชนิดนี้แจกจ่ายโดย Population Council of New York

จุดมุ่งหมายของการศึกษานี้เพื่อจะดูผลของ low dose megestrol acetate ต่อระดับ FSH ซึ่งหลั่งจากต่อมใต้สมองในปัสสาวะของผู้หญิงที่มีไข่ตกมีประจำเดือนและหน้าที่ของคอร์ปัสลูเทียมตามปกติ โดยศึกษาระดับของ FSH ในปัสสาวะในแต่ละรอบเดือน ทั้งขณะที่ยังไม่ได้รับยา กำลังได้รับยา และหลังจากหยุดยาแล้ว นำมาเปรียบเทียบกัน

หมายเหตุ:- การศึกษาถึงระดับ LH ได้ศึกษาควบคู่กันไปกับ FSH แต่ผลของการศึกษาไม่รวมอยู่ในวิทยานิพนธ์นี้

รูปที่ 4 Spincraft's Uni-cell speedfilter