



บทนำ

(INTRODUCTION)

๑) ฮอร์โมนสำคัญของรังไข่ที่จำเป็นสำหรับทำให้เกิดการฝังตัวของตัวอ่อนที่ผนังมดลูกของหนูขาว

ในภาวะปกติ การฝังตัวของตัวอ่อนในหนูขาว (albino rats) จะเกิดขึ้นในราวเย็นวันที่ ๕ หรือ เช้าวันที่ ๖ ของการตั้งครรภ์ (โดยนับเช้าวันที่พบ sperm ใน vagina เป็นวันแรกของการตั้งครรภ์) การฝังตัวของตัวอ่อนนี้ จะเกิดขึ้นได้เนื่องจากผลของฮอร์โมนสองชนิดทำงานร่วมกัน คือ progesterone และ Oestrogen โดยปกติแล้วฮอร์โมนทั้งสองชนิด จะถูกสร้างโดยรังไข่ สำหรับ Oestrogen พบว่าจะหลั่งออกมาจากรังไข่ประมาณเย็นวันที่ ๓ ของการตั้งครรภ์ ซึ่งแม้จะเป็นจำนวนเพียงเล็กน้อยก็เพียงพอที่จะทำให้เกิด nidation ได้ Shelesnyak (1960) เรียก Oestrogen ที่หลั่งออกมาในระบะนี้ว่า " Oestrogen surge " Oestrogen surge จำนวนนี้ จะทำงานร่วมกับ progesterone ที่ถูกสร้างขึ้นโดย Corpora lutea ของรังไข่ตลอดเวลา นับตั้งแต่ไข่เริ่มถูกผสมกับ Sperm เป็นต้นมา ฮอร์โมน progesterone หรือ Oestrogen เพียงอย่างหนึ่งอย่างใด ไม่สามารถทำให้เกิดการฝังตัวของตัวอ่อนได้ (Canivene and Laffargue, 1956; Cochrane and Meyer, 1957; Shelesnyak, 1960.)

๒) ความสัมพันธ์ระหว่างต่อมใต้สมอง และรังไข่ในสถานที่เกี่ยวกับการฝังตัวของตัวอ่อน

การที่รังไข่สร้าง Oestrogen ขึ้นได้ในระยะก่อนที่จะมีการฝังตัวของตัวอ่อนนี้ เชื่อกันว่า ต้องได้รับการกระตุ้นโดยฮอร์โมน Gonadotrophins ที่สร้างมาจากส่วนหน้าของต่อมใต้สมอง ( Anterior pituitary ) เพราะถ้าต่อมใต้สมองถูกตัดออกหรือถูกชักขวางไม่ให้สร้าง Gonadotrophins ภายในระยะสามวันแรกของการตั้งครรภ์ จะเป็นผลให้การฝังตัวของตัวอ่อนไม่สามารถจะเกิดขึ้นได้ (Pencharz and Long, 1933) แต่สามารถจะมีชีวิตรอดอยู่ได้ในระยะหนึ่ง (Varavudhi and Lobel, 1965) แต่หาหนุ้มันได้รับฮอร์โมน progesterone จากภายนอกสำหรับไป maintain

สภาวะ progestation ของผนัง endometrium ของมดลูก จะทำให้ blastocysts survive อยู่ได้นานกว่าปกติ แต่จะไม่มีโอกาสฝังตัวกับผนังมดลูก ได้เลย นอกเสียจากว่า จะได้รับฮอร์โมน oestrogen จำนวนเล็กน้อย เข้าไปทำงาน ร่วมกับ progesterone (Alloiteau, 1961; Mayer, 1963; Psychoyos, 1963; Zeilmaker, 1963) ปรากฏการณ์ที่ขี้เวลาการฝังตัวอ่อนออกไปจากสภาวะปกติ เรียกว่า Delayed Nidation

Fevold, Hisaw and Leonard (1931) ได้แยก Gonadotrophic factors จาก extracts of adenohypophysis ออกมาได้ ๒ ชนิด และพบว่า ฮอร์โมนทั้งสองชนิดนี้ มีผลต่ออวัยวะสืบพันธุ์ คือ Follicle Stimulating Hormone (FSH) และ Lutenizing Hormone (LH) และต่อมาในปี 1939, Astwood and Fevold ได้พบ gonadotrophic factor อีกชนิดหนึ่งจากต่อมใต้สมอง และได้ให้ชื่อว่า Luteotrophin หรือ Luteotrophic Hormone (LtH) เพราะฮอร์โมนชนิดนี้สามารถกระตุ้นให้ Corpora lutea ของหนูขาวทำหน้าที่สร้างฮอร์โมน progesterone (Astwood and Fevold, 1939; Astwood, 1941) ปัจจุบันเราทราบว่า luteotrophin กับ prolactin (ฮอร์โมนที่ทำหน้าที่กระตุ้นต่อมน้ำนม) เป็นฮอร์โมนที่ทำหน้าที่เหมือนกันในหนูขาว แต่ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมอื่น ๆ หลักฐานยังไม่เป็นที่กระจ่างชัด (Greep, 1961; Chester - Jones and Bell, 1962) ยกเว้นใน hamster ซึ่ง luteotrophic complex ประกอบไปด้วย prolactin และ FSH (Greenwald, 1967)

การสร้าง FSH และ LH ของต่อมใต้สมองจะต้องอยู่ภายใต้การควบคุมของ C.N.S. โดยเฉพาะส่วน hypothalamus โดยมีหลักฐานยืนยันว่า กลุ่ม neuron ของบริเวณต่าง ๆ ของส่วน anterior hypothalamus สามารถผลิต neurohormones ออกมาควบคุมการสร้าง FSH and LH (Everett, 1964) แต่สำหรับ prolactin (บางคนเรียก luteotrophin, LtH) พบว่า

คอมโตสมองมี intrinsic property สามารถสร้างขึ้นได้เอง แมว่าจะไม่ถูกควบคุมโดย C.N.S. (Everett, 1956; Rothchild, 1962; Meites et al., 1963) ดังนั้นถึงแม้จะขาดการติดต่อกับ C.N.S. คอมโตสมองก็ยังสามารถสร้าง Lth ไปกระตุ้น Corpora lutea ให้ทำหน้าที่อยู่ได้

๓) การชักนำให้เกิด Delayed Nidation ในหนูขาวโดยการทดลอง

นอกจากหนูแม่ลูกอ่อนที่ผสมกับตัวผู้ในวันกลอดจะเกิด delayed nidation ขึ้นได้เองตามธรรมชาติในระหว่างที่เลี้ยงลูกอ่อน เพราะการที่ลูกถูกนม เป็นผลทำให้คอมโตสมองไม่สามารถผลิต gonadotrophins ที่จำเป็นสำหรับกระตุ้นให้รังไข่สร้าง

Oestrogen (FSH and LH) โดยจะผลิต prolactin (luteotrophin) ออกมาเป็นจำนวนมาก ดังนั้นรังไข่จึงสร้างแต่ progesterone ซาก

Oestrogen ไปชักนำให้เกิด nidation (Lataste, 1891; Zeilmaker, 1964; Varavudhi, 1969) ในงานการทดลอง delayed

nidation อาจทำให้เกิดขึ้นได้หลายวิธี เช่น ๑) โดยการตัดรังไข่ออกทั้งสองข้าง (bilateral ovariectomy) และฉีดควาย progesterone

(canivenc and Laffargue, 1956; Cochrane and Meyer, 1957)

๒) โดยการทำ Hypophysectomy (Varavudhi and Lobel, 1965)

๓) โดยการทำ Hypophysectomy และ autotransplantation

(Meyer, Prasad and Cochrane, 1958; Meunier and Mayer,

1961; Cochrane, Prasad and Meyer, 1962)

และ ๔) โดยการให้สารพวก tranquillizers ชนิดต่าง ๆ (มีหน้าที่ไประงับ

ไม่ให้ hypothalamus ปล่อย FSH and LH - Releasing factors มากระตุ้น anterior Pituitary เช่น Chlorpromazine (Chambon,

1957) Reserpine (Mayer et al., 1958) Stelazine (Psychoyos

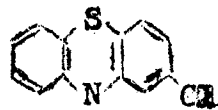
1963) Trioproperazine, 10 - chlorodeserpidine, Prochlor -

permazine และ Perphenazine (Mayer, 1965)

ในแต่ละวิชาที่ชักนำให้เกิด delayed nidation ล้วนเป็นการทำให้การสร้าง  
 ออร์โมนส์ Oestrogen ซึ่งถือว่าจำเป็นสำหรับ nidation ถูกขัดขวาง  
 nidation จึงไม่สามารถจะเกิดขึ้นได้ นอกจากจะได้รับ Oestrogen จาก  
 ภายนอกเข้าไปในระหว่างที่ทำการทดลอง

c) Perphenazine, สารที่ใช้ชักนำให้เกิด Delayed Nidation

การทดลองนี้ เป็นการทดลองผลของสารเคมีบางชนิดที่คาดว่า จะมีผลชักนำ  
 ให้เกิด delayed nidation โดยการใช้ tranquillizing agent  
 ชนิดหนึ่ง คือ perphenazine hydrochloride (Trilafon)  
 ซึ่งเป็น Phenothiazine derivative ชนิดที่แรงที่สุดในการกระตุ้นให้เกิด  
 lactation ในหนูขาว (Ben - David et al., 1965 )  
 แต่ยังไม่ได้นำมาทดลองใช้ในการชักนำให้เกิด delayed nidation  
 กันอย่างแพร่หลาย perphenazine.HCl มีสูตรโมเลกุล ดังนี้



ในการที่ perphenazine.HCl มีผลทาง mammothrophic effect  
 คือ กระตุ้นให้เกิด lactation ได้ดีกว่า tranquillizers  
 ชนิดอื่น ๆ นั้น Ben - David et al., (1965) เชื่อว่า - Cl และ

piperazine ring ใน Straight (unbranched)

side - chain เป็นส่วนที่จำเป็นสำหรับ mammothrophic activity

แต่ Phenothiazine derivatives ชนิดอื่น ๆ ที่มี - H หรือ - OCH<sub>3</sub>

แทนที่ - Cl ใน ring หรือที่ side - chain เป็นชนิด branched

side - chain จะไม่มีผลทาง mammothrophic activity

สำหรับการที่ perphenazine.HCl มีผล block nidation

ในหนูได้ ก็เพราะมันไปทำให้มดลูกได้รับแต่ progesterone เพียงอย่างเดียว โดยไม่มี oestrogen (Mayer, 1965; Psychoyos, 1968) เนื่องจากรังไข่ถูกป้องกันไม่ให้สร้าง oestrogen ออกมา โดย Perphenazine จะไปขัดขวางการติดต่อทางสรีวิทยาาระหว่าง C.N.S. ส่วน hypothalamus กับต่อมใต้สมอง ทำให้ต่อมใต้สมองไม่สามารถสร้าง gonadotrophic factor ที่กระตุ้นการผลิต oestrogen จากรังไข่ ปัจจุบันเชื่อกันว่า ศูนย์ที่ควบคุม nidation และ ovulation ภายใน hypothalamus อยู่แยกต่างหากจากกัน และศูนย์ที่ควบคุม nidation นี้ sensitive ต่อ tranquillizers (Bindon, 1969) ในกรณีที่ใช้ tranquillizer นี้ Corpora lutea ของรังไข่ยังสามารถสร้าง progesterone ออกมาได้เรื่อย ๆ ทั้งนี้ เพราะ prolactin หรือ LTH จะยังคงผลิตออกมาจากต่อมใต้สมองได้เองตลอดเวลา และ prolactin นี้เอง ที่กระตุ้นให้ corpora lutea ของรังไข่สร้าง Progesterone (Astwood, 1941) การที่มี progesterone ผลิตออกมาได้เรื่อย ๆ แต่ไม่มี oestrogen จะทำให้ blastocysts ยังคงมีชีวิตรออยู่ได้ และเกิดภาวะ delayed nidation ขึ้น นับเป็นภาวะที่เหมาะสมที่จะทดลองผลของสารเคมีชนิดต่าง ๆ ที่มีต่อการฝังตัวของตัวอ่อน โดยไม่จำเป็นต้องฉีดฮอร์โมน progesterone จากภายนอกเข้าไปช่วยแต่อย่างใด

#### ๕) การทำให้เกิด Delayed Nidation โดยการตัดรังไข่ และฉีด Progesterone

วิธีที่ตัดรังไข่ออกทั้งสองข้าง และฉีด progesterone เพื่อป้องกันไม่ให้ blastocysts เข้าไปฝังตัวกับผนังมดลูก ได้ใช้ในการศึกษานี้ด้วย หนูที่ตัดรังไข่ออกทั้งสองข้าง ในวันที่ ๒ หรือวันที่ ๓ ของการตั้งครรภ์ จะมีผลทำให้ blastocysts ไม่สามารถฝังตัวกับผนังมดลูกได้ เนื่องจากขาดฮอร์โมน oestrogen และ progesterone (Canivenc and Laffargue, 1956; Cochrane and Meyer, 1957) การที่ฉีด progesterone เข้าไปเพียงอย่างเดียว ก็เพื่อที่จะให้ blastocysts มีชีวิตอยู่ไถ่ก่อนออกไปอีก โดยไม่มีการฝังตัวในผนังมดลูก ภาวะดังกล่าวนี้ นับว่าเหมาะสมสำหรับศึกษาวางจะมีสารเคมีชนิดใด หรือไม่ว่าจะยังสามารถชักนำให้เกิด nidation ได้นอกเหนือ

ไปจากฮอร์โมน oestrogen โดยที่ไม่มีรังไข่ (ซึ่งถือว่าเป็นอวัยวะที่สำคัญที่สุดสำหรับสร้าง oestrogen ในสัตว์ตัวเมีย) เข้ามาเกี่ยวข้องเลย

ยิ่งไปกว่านั้น หนูทดลองบางตัวยังตัดต่อ adrenals (ต่อมซึ่งถือว่ามีทั้ง origin และ function ใกล้เคียงกับรังไข่มากที่สุด) และในบางกรณีก็ฉีดฮอร์โมน cortisone เข้าไปเป็นการชดเชย เพื่อตรวจสอบปฏิกิริยาของต่อม adrenals และฮอร์โมนของมันที่ต่อสารที่ฉีดเข้าไปเพื่อชักนำให้เกิด nidation

๖) สารเคมีชนิด Acetylcholine dichloride และ Trichloroacetic acid (TCA) ก็มีการชักนำให้เกิด nidation

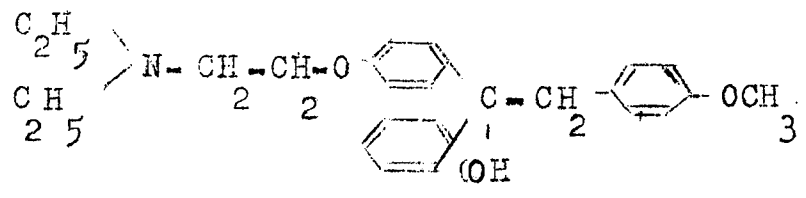
สารเคมีที่นำมาใช้ทดลองทำให้เกิด implantation ในหนูที่ ทำให้เกิด delayed nidation อยู่แล้วนั้น เป็นสารพวก toxic substances ที่ค่าความพิษของมันอาจจะไปกระตุ้นให้เกิดมีการสร้างฮอร์โมน oestrogen หรือมีการหลั่ง histamine ซึ่งจะมีผลทำให้ blastocysts ฝังตัวในผนังมดลูกได้ สารเหล่านี้ คือ ๑) Acetylcholine, cholinergic neurohormone ที่พบที่บริเวณสมองของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม และเข้าใจว่าอาจมีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับการควบคุม secretion and release ของ hypothalamic releasing factors (Meites et al., 1963; Mittler and Meites, 1967) ที่ควบคุมการผลิตฮอร์โมนจาก anterior pituitary อีกที่หนึ่ง วัตถุประสงค์ที่ศึกษาสารนี้ ก็เพื่อจะดูว่า ฉีดเข้าไปในหนูที่ถูกป้องกันไม่ให้เกิด nidation โดย tranquillizer แล้ว acetylcholine จะสามารถหักล้างผลของ tranquillizer ที่ป้องกันไม่ให้เกิด hypothalamus ปล่อย gonadotrophin releasing factors (FSH - releasing factor, LH - releasing factor) มากกระตุ้นต่อมใต้สมองส่วนหน้าให้หลั่งฮอร์โมน gonadotrophin (FSH and LH) ออกมากระตุ้นรังไข่ให้ผลิต oestrogen และชักนำให้เกิด nidation ได้

๒) Trichloroacetic acid (TCA), Strong protein precipitant ซึ่ง Varavudhi (1968)

พบว่า สามารถชักนำให้เกิด implantation ได้ทั้งในหนูที่ตัดคอมิตาสมอง และรังไข่ กระนั้นก็ตาม ยังไม่มีหลักฐานยืนยันแน่นอนว่า สารนี้ส่งผลไปกระตุ้นอวัยวะอื่น ๆ (รวมทั้งรังไข่) ให้ปล่อย oestrogen หรือ histamine หรือสารอื่น ๆ ซึ่งจำเป็นสำหรับ nidation ได้

๗) Nonsteroidal Oestrogen Antagonist (MER - 25)  
กับการศึกษา Nidation

Shelesnyak and Tic (1963) และ Marcus and Shelesnyak (1967) พบว่า MER - 25 (Ethamoxy - triphetol) หรือ 1 - [ p - 2 - (diethylamino) ethoxyphenyl ] - 2 - (p - methoxy - phenyl) - 1 - phenylethanol สามารถยับยั้ง nidation and decidualization



แสดงสูตร โมเลกุลของ MER - 25

ในหนูที่ตั้งครรภ์ หรือทองเทียม (pseudopregnancy) ได้ ซึ่งแสดงว่า nidation หรือ decidualization ในสภาวะปกติ มีการหลั่ง oestrogen จากรังไข่ ไปกระตุ้นให้เกิดขึ้นได้ เนื่องจากสารทดลองที่ศึกษา (Acetylcholine and TCA) ไม่เคยมีหลักฐานที่แสดงว่า specific สำหรับกระตุ้น endogenous release ของ oestrogen โดยตรง จึงนับว่าเป็นการเหมาะสมที่ MER - 25 นี้สำหรับ ตรวจดูว่า จะสามารถ block nidation ที่อาจชักนำให้เกิดโดย nonspecific agents ในทุก ๆ กรณีหรือไม่ และอาจเป็นสิ่งที่พิสูจน์ข้อคิดเห็นที่ว่า oestrogen อย่างเดียวที่ specific ต่อการชักนำให้เกิด nidation ว่าจะเป็นอย่างจริงหรือไม่