บทนำและการตรวจเอกสาร

(INTRODUCTION AND LITERATURE REVIEW)

การฝังตัวของตัวอ่อนที่ผนังมดลูก (implantation หรือ nidation) ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมเป็นขบวนการที่สลับซับซ้อน นับเป็นหัวเลี้ยวหัวต่อที่สำคัญที่สุดของการสืบพันธุ์ ทั้งนี้เพราะชีวิตจะไม่สามารถเกิดขึ้นได้ถ้าปราศจาก nidation ขบวนการเกิด nidation นี้ถูกควบคุมโดยฮอร์โมนหลายชนิด รวมทั้ง Gonadotrophins จากต่อมใต้สมอง (Mayer, 1963; 1965; Psychoyos, 1963; Zeilmaker, 1963; Mondgal, 1969) Steroid hormones จากรังไข่ (Burrows, 1949; Shelesnyak, 1960; Amoroso & Finn, 1962; Enders, 1963)และอาจเป็นไปได้ว่าฮอร์โมนจากต่อมไม่มีท่ออื่นๆ เช่น ต่อม thyroid, ต่อม adrenals อาจมีผลอย่างสำคัญในการเกิด nidation ด้วย (Canivenc, 1966; Mayer, Thevenot-Duluc & Meunier, 1956; Mayer, 1957) สำหรับวันและเวลาที่ตัวอ่อนจะฝังตัวกับผนังมดลูกแตกต่างกันในแต่ละ species ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนม ใน rats และ mice พบว่า implantation เกิดขึ้นในเย็นวันที่ 5 หรือเช้าวันที่ 6 หลังจากที่หนูตัวเมียได้รับการผสม (Huber, 1915) แต่อาจยืดเวลาออกไปได้อีกหลายวัน ถ้าหนูนั้นมีลูกอ่อนดูดนมอยู่ด้วย (Lataste, 1887; 1891) ส่วนใน hamsters implantation จะเกิดขึ้นในบ่ายวันที่ 4 หลังจากที่ผสมกับตัวผู้ (Orsini, 1963)

แม้จะเป็นที่ยอมรับกันว่าขบวนการ nidation ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมหลายชนิด เช่น mouse, rat และกระต่าย จำเป็นต้องอาศัยฮอร์โมนจากรังไข่อย่างน้อยที่สุดสองชนิด คือ progesterone และ oestrogen (Hisaw & Leonard, 1930; Shelesnyak, 1960; Amoroso & Finn, 1962; Mayer, 1963; Psychoyos,1966) แต่ในปัจจุบันก็ยังไม่เป็นที่ตกลงกันได้ว่าฮอร์โมนสำคัญทั้งสองสร้างออกมามากน้อยเพียงไรในระยะวิกฤตก่อนและหลังการฝังตัวของตัวอ่อน สำหรับใน rat ซึ่งเป็นสัตว์ที่มีการศึกษากันแพร่หลายมากที่สุด มีผู้ให้สมมุติฐานเกี่ยวกับการหลั่งของฮอร์โมนทั้งสองชนิดนี้ไว้ คือ

1. Progesterone ถูกหลั่งออกมาตลอดระยะตั้งครรภ์ ส่วน oestrogen

นั้นหลั่งออกมาเพียงเล็กน้อยเท่านั้นในตอนเย็นวันที่ 4 ของการตั้งครรภ์ (วันตั้งครรภ์วันแรกคือวันที่พบ sperm) ก่อนที่ตัวอ่อนจะฝังตัว ซึ่งเรียกว่า Oestrogen surge (Mayer, 1959; 1963; Shelesnyak, 1960) การหลั่ง Oestrogen surge นี้อยู่ภายใต้การควบคุมของฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง คือ LH (Mayer, 1963; Moudgal, 1969) Shelesnyak (1962) สันนิษฐานว่า Oestrogen surge นี้จะเกิดขึ้นเป็นวัฏจักร เช่นเดียวกับการตกไข่ขณะที่มีวง oestrus

2. ทั้งฮอร์โมน progesterone และ oestrogen เริ่มหลั่งออกมาไม่นานภายหลังจากที่มีการผสมพันธุ์ และปริมาณฮอร์โมนทั้งสองจะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จนกระทั่งตัวอ่อนฝังตัว และหลังจากนี้รังไข่ก็ยังคงสามารถผลิต oestrogen ออกมาได้อีก (Nutting & Meyer, 1963; Yochim & DeFeo, 1963; Finn & Martin, 1969; Humphrey, 1969)

สมมุติฐานทั้งสองล้วนเป็นผลที่ได้จากหลักฐานการทดลองทางอ้อมแทบทั้งสิ้น กล่าวคือ สมมุติฐานอันแรกมักจะอาศัยหลักฐานที่พบว่า oestrogen ปริมาณเพียงเล็กน้อยก็เพียงพอที่จะทำให้เกิด nidation ในสัตว์ที่ตัดรังไข่หรือตัดต่อมใต้สมอง (review Mayer, 1963) ส่วนสมมุติฐานอันหลัง อาศัยหลักฐานจากการทดลองที่พบว่าตัวอ่อนจะยังคงเติบโตได้ ถ้าสัตว์ที่ถูกตัดรังไข่หรือต่อมใต้สมองยังคงได้รับ oestrogen ทั้งก่อนและภายหลังจากที่มี nidation เกิดขึ้นแล้ว (Lyons, Li, Johnson & Cole 1953; Cochrane & Mayer; 1957; Nutting & Mayer, 1963; Yochim & DeFeo, 1963; DeFeo, 1967) สำหรับหลักฐานโดยตรงเกี่ยวกับเรื่องนี้เป็นรายงานของ Shaikh & Abraham (1969) โดยได้วัดปริมาณของ oestrogen ที่ออกมาจากเส้นเลือดดำของรังไข่โดยวิธี radio immunoassay และพบว่ารังไข่สามารถผลิต oestrogen ออกมาสู่กระแสโลหิตตั้งแต่เช้าวันที่ 3 ของท้องเทียม และจะเพิ่มสูงขึ้นจนกระทั่งถึงระยะที่ใกล้เคียงกับที่เกิด nidation แต่ระดับจะไม่ลดต่ำลงในทันทีทันใด โดยจะยังคงสามารถผลิต oestrogen ต่อไปอีกหลายวัน แต่เนื่องจากผลงานอันนี้ยังไม่มีผู้ใดทำการทดลองซ้ำเป็นการยืนยัน จึงนับได้ว่ายังเป็นการเร็วเกินไปที่จะด่วนวินิจฉัยว่าสมมุติฐานข้อหนึ่งข้อใดดังกล่าวข้างต้นเป็นสมมุติฐานที่ผิดโดยสิ้นเชิง

มีสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมอีกประเภทหนึ่งที่อยู่ในครอบครัวเดียวกับหนู คือ golden hamster และหนูตะเภา ซึ่งนักวิทยาศาสตร์พบว่า การฝังตัวของตัวอ่อนต้องการ progesterone เพียงอย่างเดียวเท่านั้น (Orsini & Meyer, 1959;1962; Prasad, Orsini & Meyer, 1960; Deanesly,1963; 1966) สิ่งที่น่าสนใจทั้งใน golden hamster และหนูตะเภาก็คือ ในระยะตั้งครรภ์ฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองที่มีส่วนในการกระตุ้นการทำงานของ corpora lutea ประกอบด้วยฮอร์โมนมากกว่าหนึ่งชนิด เรียกว่า Luteotropic Complex (Greenwald & Rothchild, 1968) ซึ่งพบว่าประกอบด้วยฮอร์โมนสำคัญคือ prolactin และ FSH. (Follicle Stimulating Hormone) (Greenwald, 1967; Choudary & Greenwald, 1967; 1969; Greenwald, 1969)ส่วน LH ไม่มีความสำคัญในการทำงานของ corpora lutea นอกจากว่า LH ในปริมาณที่ต่ำมากเมื่อทำงานร่วมกับ Prolactin และ FSH แล้วจะช่วยให้ corpora lutea มีขนาดใหญ่ขึ้น ในทางตรงข้ามเมื่อมี LH มากเกินไปจะทำให้การตั้งครรภ์สิ้นสุดลง ถ้าตัดต่อมใต้สมองของ hamster ในระหว่างตั้งครรภ์จะมีผลทำให้ corpora lutea สูญเสียความสามารถในการทำงาน และจะเสื่อมสลายอย่างรวดเร็ว ซึ่งจะทำให้ลูกอ่อนในท้องแม่ไม่สามารถมีชีวิตรอดได้ (Greenwald, 1967)

เกี่ยวกับฮอร์โมน FSH ในระหว่างตั้งครรภ์ของสัตว์พวก hamster นั้น นอกจากจะทำหน้าที่เป็น luteotrophic complex ร่วมกับ prolactin แล้ว FSH ยังมีส่วนในการชักนำให้เกิด follicles ขนาดใหญ่เพิ่มจำนวนมากขึ้นกว่าปกติ เคยมีรายงานว่าในครึ่งหลังของการตั้งครรภ์นั้น จำนวน follicles ขนาดใหญ่ในรังไข่จะเพิ่มเป็นสองเท่าของ follicles ในระหว่างวง oestrus หรือในระยะครึ่งแรกของการตั้งครรภ์ และอาจเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้สัตว์ชนิดนี้มีระยะที่ fertile สั้นมาก (Greenwald, 1964; Orsini,ติดต่อส่วนตัว)

ตามที่ได้กล่าวมาจะเห็นได้ว่า ฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองมีความสำคัญโดยตรงต่อหน้าที่การทำงานของ corpora lutea ตอนก่อนที่จะมีการฝังตัวของตัวอ่อนที่ผนังมดลูก โดยไปกระตุ้น corpora lutea ให้สร้างฮอร์โมนที่จำเป็นสำหรับการฝังตัวของ

ตัวอ่อนของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมทุกชนิด สำหรับบทบาทของระบบประสาทส่วนกลางที่ควบคุมการทำงานของต่อมใต้สมองส่วนหน้าในระยะก่อนที่จะมีการฝังตัวของตัวอ่อน ในสัตว์พวก hamster และหนูตะเภา ซึ่งเป็นสัตว์ที่มี luteotrophic complex นั้นยังไม่เคยมีรายงานว่ามีผู้ที่ทำการศึกษามาก่อนเลย ดังนั้นจึงนับว่าเป็นเรื่องน่าสนใจอย่างยิ่งที่จะศึกษาในสัตว์พวก hamster นั้น การฝังตัวของตัวอ่อน จะถูกควบคุมโดย neurohormone จากสมองส่วน hypothalamus มากน้อยเพียงไร โดยมุ่งเพ่งเล็งเป็นพิเศษเกี่ยวกับกลไกควบคุมการหลั่ง FSH จากต่อมใต้สมอง ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ luteotrophic complex ในสัตว์ชนิดนี้ โดยใช้ยากดประสาทประเภท tranquilizer ชนิด trifluoperzine hydrochloride (stelazine) ซึ่งเป็นยากดประสาทที่มีผลไปห้าม nidation ใน rats (Psychoyos, 1963; Varavudhi, 1969) และ perphenazine hydrochloride ซึ่งเป็นยาที่มีผลต่อการสร้างน้ำนมในหนูได้ดีที่สุด (Ben-David, 1968) เพื่อจะตรวจหาว่ายาเหล่านี้จะมีผลต่อตัว hamster และการเปลี่ยนแปลงของระดับ FSH ภายในต่อมใต้สมองในระยะก่อนและหลังที่จะมีการฝังตัวอ่อนที่ผนังมดลูกหรือไม่ นอกจากนี้ยังได้ทำการตรวจสอบประสิทธิภาพการทำงานของ corpora lutea ในสัตว์ทดลองที่ฉีดด้วยยากดประสาท โดยใช้เทคนิคของการตรวจดูแบบการกระจายของ lipid materials ใน lutein cells เพื่อเป็นการยืนยันผลทางสรีรวิทยาของยาที่มีต่อการฝังตัวของตัวอ่อนที่ผนังมดลูก และที่มีต่อการหลั่งของ FSH จากต่อมใต้สมองว่าภายหลังที่สัตว์ทดลองได้รับยาแล้ว ยังมีการหลั่ง FSH เพียงพอสำหรับการทำงานของ corpora lutea หรือไม่ ซึ่งสามารถตรวจดูได้จากแบบการกระจายของ lipid materials เปรียบเทียบกับสัตว์ตั้งครรภ์ปกติที่ไม่ได้ฉีดยา เพราะเป็นที่ทราบกันว่า ถ้า corpora lutea มีการทำงานปกติ จะมีการกระจาย lipid materials สม่ำเสมอโดยตลอด (Deane, 1952; Zeilmaker & Carlsen, 1962; Lobel, Shelesnyak & Tic, 1966)