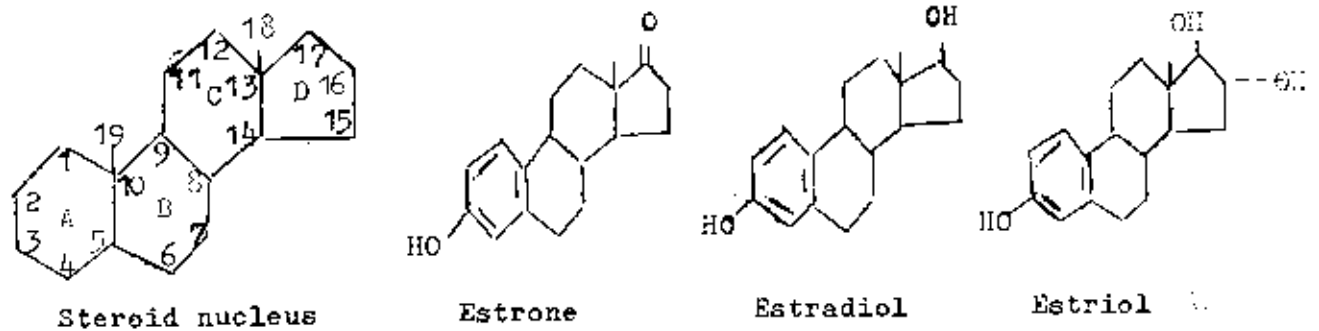


บทนำ

เอสโตรเจน เป็นสารประกอบที่สามารถตรวจพบได้มากที่สุดภายในปัสสาวะของสัตว์ที่ถึงครุภักดิ์ เค้าที่พบเอสโตรเจนในปัสสาวะทั้งหมดในปัจจุบันมีด้วยกัน 23 ชนิด [Roy & Mackay, 1962] เอสทริออล [estriol] เป็นสารที่พบมากที่สุดในปัสสาวะ รองลงมาคือเอสโตรน [estrone] และเอสตราไดโอด [estradiol]* เอสโตรเจนทั้ง 3 ตัวนี้มีประโยชน์มากในการนำมาใช้วินิจฉัยโรคทางคลินิกการแพทย์ ซึ่งมักจะหาออกเป็นเอสโตรเจนรวม คือทั้ง เอสโตรน เอสตราไดโอด และ เอสทริออล

คุณสมบัติทางเคมีที่สำคัญของเอสโตรเจนเหล่านี้ คือ มีสูตรโครงสร้างเป็น steroid nucleus ซึ่งมี ring A เป็น aromatic oxygen อยู่ที่ carbon ตำแหน่ง 17 และมี phenolic - OH group ที่ carbon ตำแหน่ง 3 ซึ่งทำให้มันคุณสมบัติเป็นกรดอย่างอ่อน ดังแสดงในรูปที่ 1

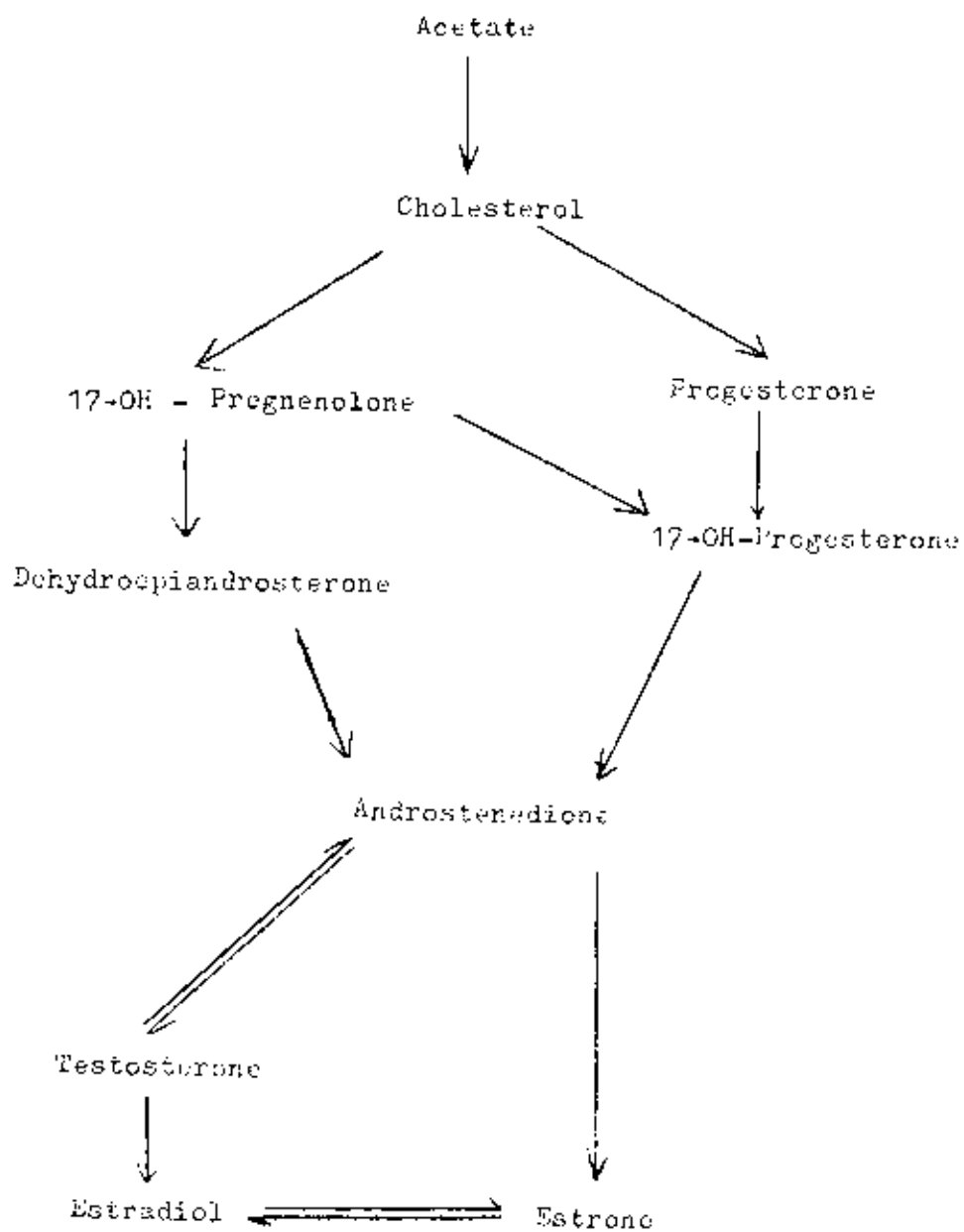


รูปที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างของ steroid nucleus, estrone, estradiol และ estriol

*estradiol แทน estradiol - 17 β ตลอดไป

แหล่งสำคัญในการสังเคราะห์สเตียรอยด์ในร่างกายมนุษย์ ได้แก่รังไข่ และรก มีอยู่จำนวนเล็กน้อยที่สังเคราะห์ขึ้นใน adrenal gland และ testis

การสังเคราะห์สเตียรอยด์ในรังไข่ นั้น ต้องอาศัย follicle stimulating hormone [FSH] และ luteinizing hormone [LH] จากต่อมใต้สมอง [Pituitary gland] มากระตุ้นให้ follicles และ corpus luteum ในรังไข่สังเคราะห์สเตียรอยด์โดยมี acetate เป็น precursor [Rabinowitz, 1956; Ryan & Smith, 1961 a] ถึงแม้แสดงในรูปที่ 2 สเตียรอยด์ที่พบในรังไข่ส่วนมากเป็น เอสโตรเจน และแอนโดรเจน [Rabinowitz, 1956; Zander et al. 1959]



รูปที่ 2 แสดงการสังเคราะห์สเตอรอยด์ในรังไข่ คัดแปลงจาก Smith & Ryan [1962]

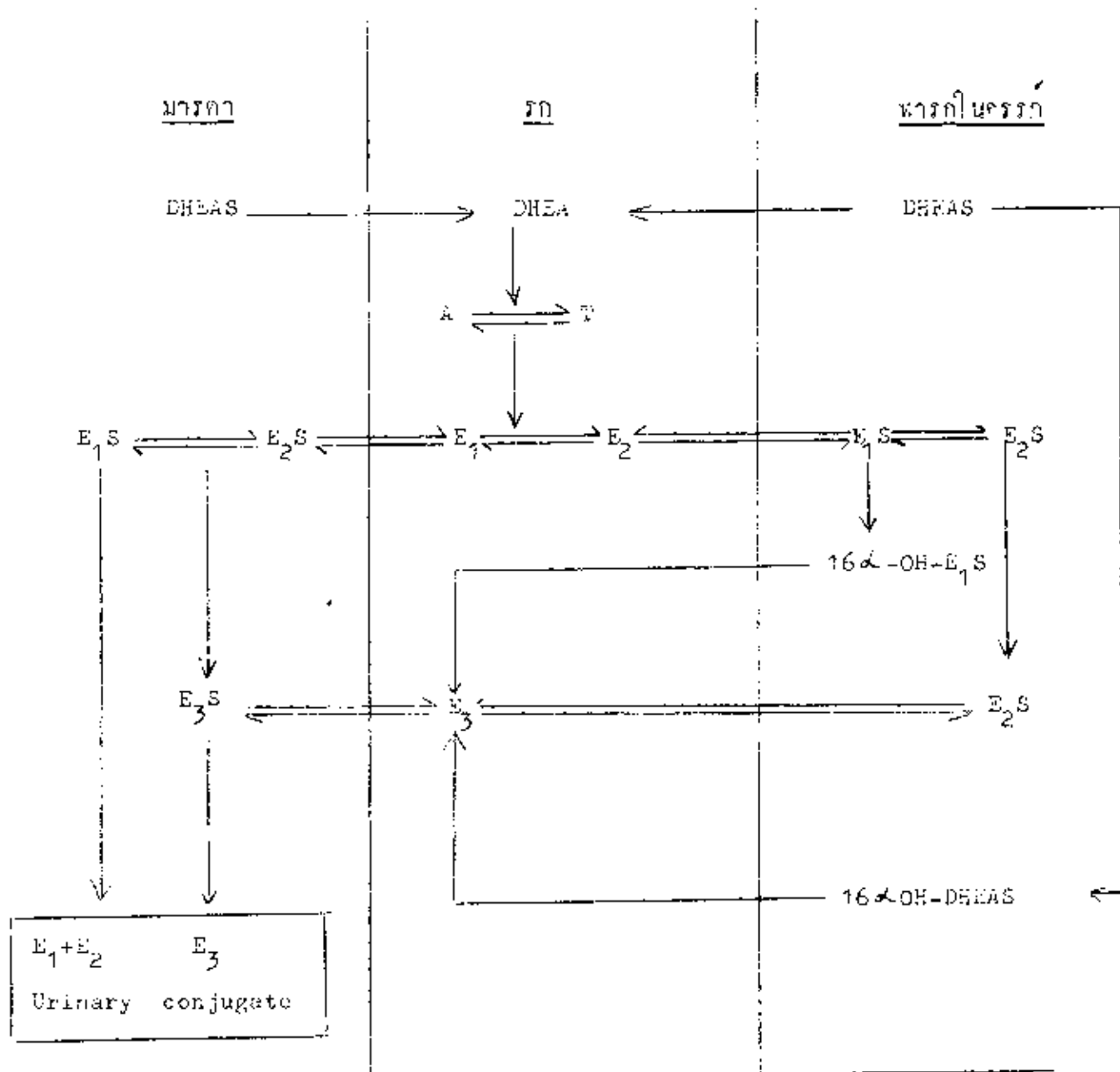
ในระหว่างการตั้งครรภ์นั้น adrenal gland ของทั้งมารดาและทารกทำหน้าที่ร่วมกันในการสังเคราะห์สเตียรอยด์ จากการศึกษาถึงหน้าที่ของรกพบว่ารกนั้นเป็น incomplete endocrine organ ไม่เหมือนรังไข่ ซึ่งสามารถสังเคราะห์สเตียรอยด์ได้จาก acetate หรือ cholesterol

ในการเก็บตัวอย่างการจัดสารต่าง ๆ เข้าไปในเส้นเลือดของรก [placenta perfusion] พบว่าการใช้ acetate หรือ cholesterol เป็นตัวนำจะไม่เกิดสเตียรอยด์เกิดขึ้น แต่ค่าชี้ตัวกลาง [intermediate] คือ dehydroepiandrosterone [DHEA] จะพบว่ามี การสังเคราะห์สเตียรอยด์เกิดขึ้นได้ [Bolté et al. 1964]

ในระหว่างการตั้งครรภ์นั้น adrenal gland ทั้งของมารดาและของทารกเป็น ผู้สร้าง DHEA ในรูปของ sulfate ซึ่งเมื่อผ่านเข้ามาในรกแล้ว จะถูกเปลี่ยนเป็นสเตียรอยด์ [รูปที่ 3] ในรายที่ทารกในครรภ์พิการแบบไม่มีสมอง [anencephalus] พบว่า adrenal gland ไม่มีการเจริญเติบโต และมีผลทำให้ DHEA ที่จะใช้รกเปลี่ยนเป็น สเตียรอยด์น้อยลง เอเลทริกอลไฮโดรไลสสภาวะจะมีระดับต่ำ [Coyle, 1962]

ในการสังเคราะห์สเตียรอยด์ของรก กลองอาศัย 16-hydroxylating enzyme ในรายที่รกขาด enzyme นี้ ก็จะทำให้เอเลทริกอลไฮโดรไลสสภาวะ มีระดับต่ำด้วย [Klopper, 1968]

โดยสรุปแล้วการสังเคราะห์สเตียรอยด์ในระหว่างการตั้งครรภ์ คืออาศัยทั้งรกและทารกทำงานร่วมกัน โดยทารกเป็นผู้สังเคราะห์ dehydroepiandrosterone sulfate [DHEAS] และรกทำหน้าที่ hydrolyse sulfate ออก ฉะนั้น สเตียรอยด์ในบางส่วนก็อยู่ในรูปอิสระ แล้วจึงถูกนำเข้ามาในรกไปยังมารดาและทารก ซึ่งจะถูก conjugate ต่อไปกับ glucuronic acid เป็น glucuronide โดยกับ แอว conjugated estriol ทั้งจากมารดา และจากทารก ก็จะถูกขับออกทางปัสสาวะของมารดา [รูปที่ 3]



รูปที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ของฮอร์โมนเพศชายและฮอร์โมนเพศหญิงในทางสรีรวิทยา

[Modified from Botte' et al. 1964]

- DHEA - Dehydroepiandrosterone
- DHEAS - Dehydroepiandrosterone sulfate
- A - Androstenedione
- T - Testosterone
- 16α-OH-E₁S - 16αhydroxy - estrone sulfate
- E₁, E₂, E₃ - Estrone, Estradiol, Estriol
- E₁S, E₂S, E₃S - Their sulfates
- 16α - OH - DHEAS - 16α - hydroxy - dehydroepiandrosterone sulfate.

Greene, Touchstone & Fields [1963] เป็นพวกแรกที่พบว่าปริมาณของ เอสโตรเจน ในปัสสาวะมีความสัมพันธ์กับการทำงานของรก และความเป็นปกติของทารกที่อยู่ในครรภ์มารดา

ในระหว่างการตั้งครรภ์ของมนุษย์ ปริมาณการขับถ่ายเอสโตรเจนจะเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ

[Idem, 1957; Eastman & Hellman, 1961; Fishman et al. 1962; Klopper, 1962; Greene, 1965] Cohen, Marrian & Watson [1935] ซึ่งเป็นบุคคลกลุ่มแรกที่ทำการศึกษาหาปริมาณของเอสโตรเจน โดยวิธีทางเคมีออกมาได้ถูกต้อง โดยแสดงว่าปริมาณของ เอสโตรเจนจะมีอยู่ 1 มก. ต่อปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เมื่อตั้งครรภ์ได้ 12 สัปดาห์ และเพิ่มขึ้นเป็น 20 มก. ต่อปัสสาวะ 24 ชั่วโมง หรือมากกว่าเมื่อตั้งครรภ์ได้ 36 สัปดาห์ต่อมาภายหลัง Venning [1948], Clayton & Marrian [1950] และ Bradshaw & Jessop [1953] ได้แสดงให้เห็นว่าปริมาณเอสโตรเจนที่เพิ่มขึ้นนั้นเป็นความจริง และ Brown [1955a] ยังได้สามารถแยกชนิดและปริมาณของเอสโตรเจน แต่ละอย่างออกมามากมาย เอสโตรเจนที่ถูกขับถ่ายออกมาในปัสสาวะในระยะหลัง ๆ ของการตั้งครรภ์นั้น 90 เปอร์เซ็นต์เป็น sodium estriol glucosiduronate [Greene, 1965] แต่ในเลือดนั้นมีอยู่ 3 อย่าง คือ conjugate, free form และ protein bound [Roy & Mackay, 1962]

ปี 1933 Spielman, Goldberger & Frank ได้ศึกษาหาปริมาณของเอสโตรเจนในเลือด โดยใช้วิธี bioassay เพื่อใช้เป็นสิ่งแสดงความเปลี่ยนแปลงของทารกในครรภ์ของมารดา ถ้าปริมาณของเอสโตรเจนในเลือดของมารดาลดลงรวดเร็ว แสดงว่าจะมีการเสียชีวิตของทารกเกิดขึ้น แล้ววิธีนี้เหมาะจะสมในทางปฏิบัติทางแพทย์ เพราะเป็นวิธีที่ยุ่งยาก และลงใจเวลานาน

Zondek ในปี 1954 ได้ศึกษาวิธีหาปริมาณของเอสโตรเจนที่อยู่ในปัสสาวะของสตรีตั้งครรภ์ปกติ พบว่าวิธีทางเคมีเป็นวิธีที่ดีกว่า bioassay เพราะเอสโตรเจนในปัสสาวะของสตรีมีครรภ์ประกอบด้วย เอสโตรเจน เอสตราไดอล และเอสโตรเจน ซึ่งมีเอสโตรเจนอยู่ถึง 90 เปอร์เซ็นต์ [Cassmer, 1959; Frandson & Stakemann, 1962] ของปริมาณเอสโตรเจนทั้งหมด เนื่องจากเอสโตรเจนเป็นเอสโตรเจนที่มี biological activity ทำ คือเพียง

$\frac{1}{100}$ ของเอสโตรเจน และ $\frac{1}{500}$ ของเอสตราไดอล เท่านั้น ถ้ามีปริมาณของเอสโตรเจนและเอสตราไดอลเป็นอยู่เพียงเล็กน้อยในส่วนสุดท้ายที่สกัดออกมา ค่าที่ได้จาก bioassay

ก็จะสูงมาก ทำให้การแปรผลค่าของเอสทริโอดดิฟฟิเคิล ดังนั้น การตรวจหาปริมาณเอสทริโอดในปัสสาวะในระหว่างการตั้งครรภ์ โดยวิธีทางเคมีจึงเชื่อถือได้มากกว่า

เนื่องจากโรคพิษแห่งการตั้งครรภ์ [toxemia of pregnancy] โรคเบาหวาน [diabetis mellitus] หรือโรคไตเรื้อรัง [chronic glomerulo-nephritis] โรคเหล่านี้มักทำให้ทารกเสียชีวิตสูงและอยู่ในครรภ์มารดา ถ้าระดับโพแทสเซียมในทารกคลอดก่อนครบกำหนด โอกาสที่ทารกจะมีชีวิตรอดมีมากกว่า การที่สังกะสีในน้ำนมมีน้อยมาก เพราะถ้าระดับโพแทสเซียมเร็วเกินไป ทารกที่คลอดมาอาจจะเป็น premature ซึ่งก็เสี่ยงยากเช่นกัน ในกรณีที่มีการตั้งครรภ์เกินกำหนด [postmaturity] นาน ๆ ทารกในครรภ์ ก็อาจจะเป็นอันตายได้ ในกรณีต่าง ๆ ดังกล่าวแล้วนี้ ทารกในครรภ์เสี่ยงชีวิตเนื่องจากรกเสื่อมสมรรถภาพในครรภ์ [placental ageing] ระดับของเอสทริโอดในปัสสาวะของมารดาที่ลดลงด้วย เป็นสัดส่วนโดยตรงกับการเสื่อมสมรรถภาพของรกนั้น การหาปริมาณของเอสทริโอดเป็นระยะ ๆ ในระยะหลัง ๆ ของการตั้งครรภ์ในกรณีต่าง ๆ ดังกล่าวแล้ว จะช่วยแพทย์ในการกำหนดระยะเวลาที่เหมาะสมในการผ่าคลอด ก่อนที่ทารกในครรภ์เป็นอันตายจากโรคแทรกต่าง ๆ ของมารดาได้ ถ้าพบวาระดับของเอสทริโอดลดลงต่ำกว่าระดับปกติ แพทย์ก็จะสงสัยกับระดับโพแทสเซียมที่เด็กทารกคลอดนั้น

วิธีตรวจหาปริมาณเอสทริโอดในปัสสาวะ ชนิดที่ sensitive และ specific มาก ๆ นั้นมีอยู่หลายวิธีเช่น Brown [1958], Cassmer [1959], Jayle et al. [1964], Jayle, Scholley, Veyrin - Ferrer, & Herge [1964] ส่วนมากวิธีเหล่านี้ต้องใช้เวลานาน และทำโดยยาก [Hobkirk & Wilson, 1962; Oakley et al. 1967] ไม่เหมาะแก่การที่จะนำมาใช้เป็นประโยชน์ในการวิเคราะห์ และรักษาโรคคนไข้ Oakley และคณะ [1967] ได้พยายามคิดแปรวิธีหาเอสทริโอดให้ง่ายขึ้น และสั้นเข้าเพื่อจะนำมาใช้ในการรักษาก่อนใจ เวลาที่ใช้ในการทดลองเพียง 4-5 ชั่วโมง และผู้ทดลองเพียง 1 คนก็อาจจะทำการตรวจหาปริมาณเอสทริโอดในปัสสาวะได้ 8-10 ตัวอย่าง ต่อวัน จึงนับว่าเหมาะในการที่จะนำมาใช้ในการวิเคราะห์ และรักษาโรคที่สัมพันธ์กันได้ การใช้ internal standard estriol ของวิธีนี้ก็มีประโยชน์ในการที่จะนำมาใช้คำนวณค่าการสูญหายของเอสทริโอดในระหว่างการตั้งครรภ์ในจากปัสสาวะ จึงว่าเวลาที่ใช้นั้นใกล้เคียงกับความเป็นจริงมากขึ้น