



บทที่ 1

บทนำ

การเจริญของฟีตัสในครรภ์ขึ้นอยู่กับรก ซึ่งเป็นแหล่งสะสมอาหาร โดยสร้าง โพลีเปปไทด์หลายชนิดและสเตียรอยด์ฮอร์โมน ซึ่งมีอิทธิพลต่อเมตาบอลิซึมของแม่และฟีตัส เกี่ยวกับหน้าที่ของธัยรอยด์ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม พบว่า T_4 (thyroxine) และ TSH (thyrotropin) ไม่สามารถผ่านรกได้ (Carr et al, 1959, Erenberg และ Fisher, 1974, Fisher et al, 1977a, Roti et al, 1983) ในหนูขาว TRH (thyrotropin releasing hormone) สามารถผ่านรกได้ (Kajihara et al, 1972, Kojima และ Hershman, 1974) และมีหลักฐานว่ารกสังเคราะห์ TRH (Roti et al, 1983) อย่างไรก็ตาม TRH ที่สร้างจากตัวแม่หรือภายนอกไฮโปธาลามัสของฟีตัสซึ่งสร้างได้จากตับอ่อน, ลำไส้และเนื้อเยื่ออื่น ไม่มีบทบาทในการควบคุมการทำงานของต่อมธัยรอยด์ของฟีตัส (Engle et al, 1981, Roti et al, 1983) ต่อมธัยรอยด์ของฟีตัสเริ่มสร้างคอลลอยด์อาทิตย์ที่ 10-11 ที่สามารถตรวจได้ทางฮิสโตโลยีและมีการสร้างไอโอดโทโรนีน สำหรับไฮโปธาลามัส และการเจริญของ pituitary portal vascular system โดยเริ่มจากสัปดาห์ที่ 6-7 จนถึงสัปดาห์ที่ 30-35 ของการตั้งครรภ์ (Fisher et al, 1977a, Gluckman et al, 1981) ซึ่งประกอบด้วย 1st hypothalamic nuclei และ fibers ของ supraoptic tract ซึ่งเห็นได้ชัดในสัปดาห์ที่ 9-10 และสามารถวัดระดับ TRH, gonadotropin-releasing hormone (GnRH) และ somatomedin ในเนื้อเยื่อไฮโปธาลามัสได้ในสัปดาห์ที่ 8-10 การเจริญของ pituitary portal vascular system เกิดพร้อมกับมีการแยกจาก superficial plexus ตลอด inferior hypothalamus และมีการเจริญของต่อม pituitary จนกระทั่งอายุ 30-35 สัปดาห์ของการตั้งครรภ์จะประกอบด้วย hypothalamic vascular ซึ่งแผ่กว้างเชื่อมกับเส้นเลือดที่ไปเลี้ยง pituitary stalk ซึ่งจะมีเส้นเลือดฝอยไปเลี้ยงที่ต่อมได้สมองส่วนหน้า แสดงว่าการเจริญที่สมบูรณ์ของ fetal hypothalamic pituitary axis ทำให้ต่อมธัยรอยด์ของฟีตัสสามารถทำงานได้เป็นอิสระจากฮอร์โมนในตัวแม่และพบว่าการเพิ่มระดับของ TBG (thyroxine-binding globulin)

ในระหว่างอายุที่ 10-35 ของการตั้งครรภ์ เนื่องจากมีอีสโตรเจนเป็นตัวกระตุ้นให้จับกับ TBG (Greenberg, 1970, Engle et al, 1981 และ Klein, 1982) การจับและฉัยรอยด์ฮอร์โมน ยังมีปริมาณน้อย จนกระทั่งเข้าสู่ช่วงกลางของการตั้งครรภ์ 18-20 ซึ่งต่อมฉัยรอยด์ของพีตัส สามารถจับไอโอดีนทำให้ระดับของ T_4 เริ่มตก TSH จะสูงขึ้นอย่างรวดเร็วจากที่มีระดับต่ำในอายุที่ 16-18 จนกระทั่งสูงสุดในช่วงอายุ 24-28 ทั้ง T_4 และ fT_4 (free thyroxin) จะสูงขึ้นเรื่อยๆจนอายุครรภ์ 35-40 สัปดาห์ (Fisher, 1970)

ภายหลังคลอดทันทีที่ตรวจพบวาระดับของ T_4 ในเลือดระหว่างแม่และสายสะดือ ไม่แตกต่างกัน (Fisher และ Odell, 1969, Abuid et al 1973) ภายในเวลา 30 นาทีหลังคลอด TSH จะมีระดับสูงขึ้นอย่างเห็นได้ชัด อาจเนื่องมาจากถูกกระตุ้นโดยความเย็นภายนอกตัวแม่ (Fisher et al, 1977a, Fisher และ Klein, 1981) โดยเพิ่มจาก 9 ไมโครยูนิท/มิลลิลิตร ของเลือดจากสายสะดือเป็น 85 ไมโครยูนิท/มิลลิลิตรและลดลงอย่างรวดเร็วระหว่าง 24 ชั่วโมงหลังคลอดและค่อยๆลดลงภายใน 2 วันถัดไป ระดับ T_4 และ rT_4 จะค่อยๆสูงขึ้น จนถึงจุดสูงสุด 24-36 ชั่วโมง และค่อยๆลดลงภายในอาทิตย์แรกหลังคลอด สำหรับ T_3 ในเลือดจะสูงขึ้น 3-6 เท่า ภายใน 4 ชั่วโมง หลังคลอด เนื่องมาจากมีการเปลี่ยนจาก T_4 เป็น T_3 ที่เซลล์ตับ (Wu et al, 1978) และได้มีการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและคนสนับสนุนว่าการเพิ่มของ T_3 เนื่องมาจากมีการเพิ่ม monodeiodinated ที่ outer ring ของ T_4 และมีการเพิ่มการสร้างหรือกระตุ้นเอ็นไซม์ที่มีอยู่ (Wu et al, 1978, Harris et al, 1979, Cheron et al, 1980, Fisher และ Klein, 1981) ยิ่งกว่านั้นจะพบ T_3 เพิ่มสูงขึ้นเมื่ออายุได้ 24-36 ชั่วโมง ซึ่งการเพิ่มสูงสุดครั้งที่สองนี้เกิดขึ้นพร้อมกับ T_4 อาจเนื่องมาจากการตอบสนองต่อการเพิ่มของ TSH ในขณะที่เดียวกับมีการเพิ่ม T_4 ซึ่งเป็นสารต้นตอในการเปลี่ยนเป็น T_3 (Fisher et al 1977a, Fisher และ Klein, 1981) และในทางตรงกันข้ามระดับ rT_3 ซึ่งมีมากในเลือดในช่วง 3 เดือนสุดท้ายของการตั้งครรภ์ คือประมาณ 250 นาโนกรัม/เดซิลิตร จะลดลงจนคงที่ในระหว่างอาทิตย์ที่สอง

จากการศึกษาในคนช่วงอายุที่แตกต่างกันระดับของ T_3 และ T_4 ก็แตกต่างกันด้วย โดยพบว่า T_3 จะสูงขึ้นในช่วงวัยเด็ก (1-15ปี) (Fisher et al, 1977b) และลดลงจนอยู่ในระดับปกติตลอดช่วงอายุประมาณ 20-70 ปี หลังจากนั้นค่า T_3 จะลดต่ำลงอีก ส่วน T_4 นั้นจะลดลงจนอยู่ในระดับปกติในช่วงปีแรกและลดลงอีกเมื่ออายุเพิ่มมากขึ้นเช่นกัน (Rock, 1985) ซึ่งต่างจากที่เคยศึกษามาแล้วพบว่าระดับ T_4 ไม่เปลี่ยนแปลงตามอายุที่เพิ่มขึ้นตลอดช่วงเวลาของชีวิต (Rubenstein et al, 1973, Burger et al, 1975, Molholm-Hansen et al, 1975, Westgren et al, 1976) นอกจากนี้ยังพบว่าน้ำหนักของต่อมธัยรอยด์ค่อยๆลดลงตามอายุ เนื่องมาจากมีการเปลี่ยนแปลงทาง ฮีโดไลยี ของต่อมธัยรอยด์ (Felicetta, 1987) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของต่อมธัยรอยด์นี้ อาจเกี่ยวข้องกับกระบวนการ aging ซึ่งถือว่าเป็น intrinsic physiologic variable ที่ไม่สามารถกลับคืนสู่สภาพเดิมได้ (Gregerman et al, 1962, Wallace, 1977, Harman,

1981,) และจากการศึกษาระดับของ TSH ในเลือดพบว่า เมื่ออายุเพิ่มขึ้นระดับของ TSH ในผู้หญิงมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นกว่าในผู้ชาย (Sawin et al, 1979) และบางรายงานพบว่าระดับของ TSH ในผู้ชายมีแนวโน้มลดลงเมื่ออายุเพิ่มขึ้น (Synder และ Utiger, 1972 a,b)

Thyroid activity ในเพศหญิงและเพศชาย พบว่ามีความแตกต่างกันน้อยมากในวัย (Pipes et al, 1963) ในคนการ uptake ของไอโอดีน 131 ในผู้ชายไม่แตกต่างจากผู้หญิง ส่วนค่า TBG ในเลือดของผู้หญิงสูงกว่าในผู้ชายเล็กน้อย แต่ค่า TBPA (Thyroxine - binding prealbumine) ในเลือดของผู้ชายสูงกว่าในผู้หญิงเล็กน้อย (Braverman et al, 1967) ค่า TBG จะค่อยๆ ลดลงเมื่ออายุมากขึ้น และลดลงในช่วงวัยกลางคน หลังจากนั้นจะเพิ่มมากขึ้นในช่วงของวัยชรา แต่ค่า TBPA กลับตรงกันข้ามกับค่า TBG (Braverman et al, 1966) จากการศึกษาความแตกต่างระหว่างเพศต่อการตอบสนองต่อ TRH ของต่อมใต้สมองส่วนหน้า พบว่าในผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์และวัยกลางคนตอบสนองต่อ TRH ที่ให้ทางเส้นเลือดดำ หรือรับประทานโดยหลัง TSH ออกมามากกว่าในผู้ชาย (Sanchez-Franco et al, 1973) ซึ่งเชื่อว่าผลนี้เกิดจากฮีสโตรเจนเป็นตัวเพิ่มการตอบสนอง พบว่าปริมาณฮีสโตรเจนเพียงเล็กน้อยจะกดการหลั่งของ TSH และธัยรอยด์ฮอร์โมน แต่ถ้าให้มากขึ้นจะทำให้ TSH เพิ่มการตอบสนองต่อ TRH ดังนั้นในผู้หญิงจึงตอบสนองได้มากกว่าผู้ชาย โดยเฉพาะในขณะตั้งครรภ์ หรือผู้หญิงที่รับประทานยาคุมกำเนิด นอกจากนี้ฮีสโตรเจนยังเพิ่มความเข้มข้นของ TBG ในเลือด ดังนั้นจึงทำให้เพิ่ม T_4 และ T_3 อย่างไรก็ตามไม่พบมีการเปลี่ยนแปลงระดับของ fT_4 และ fT_3 (Gavin, 1985) เทสโทสเตอโรนมีผลตรงกันข้ามกับฮีสโตรเจน โดยทำให้ความเข้มข้นของ TBG ในเลือดลดลงแต่เพิ่ม fractional rate ของ peripheral turnover ของ T_4 และเพิ่ม TBPA ซึ่งเกิดขึ้นในวัยหนุ่มเนื่องจากการสร้างหลังเอนโดรเจนจากอะดรีนัลคอร์เทกซ์น้อยลง (Braverman et al, 1966) ส่วนโปรเจสเทอโรนไม่มีผลต่อความเข้มข้นของ T_4 ในเลือด

การศึกษาเกี่ยวกับ หน้าที่การทำงานของต่อมธัยรอยด์ ใน non-human primates ส่วนใหญ่เป็นรายงานที่ได้จากการศึกษาในลิงวอก ทั้งในภาวะปกติ (Azukizawa et al, 1976, Belchetz et al, 1978, Melmed et al, 1979, Bachrach et al, 1983) ซึ่งพบว่าค่าเฉลี่ยของ T_4 ในเลือดต่ำกว่าค่าต่ำสุดของค่าปกติในคนปกติ ส่วน T_3 นั้นสูงกว่าค่าสูงสุดของค่าปกติในคน และในภาวะไฮโปธัยรอยด์ติซึม (Olson et al, 1985) Kaack และคณะ (1971) ได้ศึกษาเปรียบเทียบระดับของ T_3 และ T_4 ในไพรเมทหลายชนิด

คือ ซิมแปนซี, ลิงวอก, African green monkeys, talapain monkeys และ Squirrel monkeys และพบว่าอัตราส่วนของ $T_3 : T_4$ ในลิงเพศเมียสูงกว่าลิงเพศผู้ทุกชนิด เพราะ T_3 จะจับกับโปรตีนในเลือดไม่แน่น และมีเวลาครึ่งชีวิตสั้น ดังนั้นการที่อัตราส่วน $T_3 : T_4$ สูงแสดงว่าความเข้มข้นของโปรตีนที่จับกับ ไอโอตินในเลือดต่ำ และมีรายงานเกี่ยวกับระดับ T_3 , T_4 และ TSH ในลิงทางยาวเพศผู้ (Smallridge et al, 1981) พบว่าค่า T_4 และ TSH ไม่แตกต่างจากคนปกติและลิงวอก ส่วนค่า T_3 นั้นสูงกว่า เมื่อเทียบกับในคนปกติและลิงวอก นอกจากนี้ยังพบว่าเวลาครึ่งชีวิตของ T_4 ในลิงทางยาวสั้นกว่าลิงวอก ซึ่งชี้ให้เห็นว่า โปรตีนในเลือดนั้นแตกต่างกัน

ลิงทางยาวเป็นลิงที่พบมากในประเทศไทย และมีขนาดเล็กกว่าลิงวอกซึ่งจากการศึกษาลิงทางยาวที่เลี้ยงไว้ในหน่วยวิจัยไพรเมท จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จึงน่าสนใจที่จะศึกษาการทำงานของต่อมธัยรอยด์ในลิงเหล่านี้ โดยศึกษาระดับของ T_3 , T_4 , TSH และ TBG โดยดูว่าลิงในช่วงอายุแตกต่างกันจะมีระดับแตกต่างกันหรือไม่ และลิงเพศต่างกันระดับของฮอร์โมนต่างๆ ในซีรัมจะแตกต่างกันหรือไม่ รวมทั้งศึกษาความสัมพันธ์ของฮอร์โมนดังกล่าวในช่วงอายุและเพศที่แตกต่างกันว่าเป็นอย่างไร สุดท้ายดูว่าฮอร์โมนดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับฮอร์โมนที่เกี่ยวกับการสืบพันธุ์ของลิงชนิดนี้มากน้อยแค่ไหน ทั้งนี้เนื่องจากได้มีการศึกษาเกี่ยวกับรอบประจำเดือนและรูปแบบของการหลั่งของฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับการสืบพันธุ์ว่าคล้ายคลึงกับมนุษย์ (Varavudhi และ Yodyingyud, 1980, Varavudhi et al, 1982) นอกจากนี้ยังพบว่าลิงเหล่านี้สามารถผสมพันธุ์ได้ตลอดปี (Tangpraprutgul และ Varavudhi, 1982)

นอกจากนี้ ยังน่าสนใจว่าอาการแทรกซ้อนในธรรมชาติที่ส่งผลให้เกิดความบกพร่องต่อภาวะเจริญพันธุ์ เช่น ภาวะที่มีน้ำนมไหล (galactorrhea) ในลิงเพศเมียสูงอายุบางตัว (Tangpraprutgul et al, 1987) จะมีรูปแบบของการสร้าง และหลั่งธัยรอยด์ฮอร์โมนสัมพันธ์กับภาวะการเจริญพันธุ์ และการสร้างฮอร์โมนสืบพันธุ์อย่างไร

วัตถุประสงค์หลักของงานวิจัยนี้ ประกอบด้วย

1. ตรวจหาระดับฮอร์โมน T_4 , T_3 , TSH , TBG โพรเจสเตอโรน(P), เอสตราไดออล(E_2) และเทสโทสเตอโรน(T) ในซีรัมของลิงหางยาวในช่วงอายุต่าง ๆ กันคือ อายุ 1 ถึง 3 ปี, อายุ 3 ถึง 5 ปี, อายุ 5 ถึง 12 ปี ในเพศผู้และเพศเมีย , ลิงเพศเมียอายุมากกว่า 10 ปี ที่มีภาวะน้ำหนักไหลและลิงเพศเมียโตเต็มวัยที่ตัดรังไข่
2. หาความสัมพันธ์ของ T_4 , T_3 , TSH, และ TBG
3. ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างธัยรอยด์ฮอร์โมน กับฮอร์โมนเพศ