

วิจารณ์ผล

1. ระยะวิกฤตของการหลั่ง LH จากต่อมใต้สมองส่วนหน้า

จากผลของการทดลอง (ตารางที่ 1) จะเห็นว่าปริมาณของฟินอบาร์บิทัลที่สามารถห้ามการตกไข่ในแฮมสเตอร์สีทองประมาณ 10 mg/100 gm. B.W. และระยะวิกฤตของการหลั่งฮอร์โมน LH จากต่อมใต้สมองส่วนหน้าอยู่ระหว่างเวลา 14.00 - 16.00 น. ของวัน proestrus จากรายงานของ Greenwald (1971) พบว่าระยะวิกฤตของการหลั่งฮอร์โมน LH จากต่อมใต้สมองส่วนหน้าของแฮมสเตอร์ที่ได้รับช่วงแสงจาก 5.00 - 19.00 น. อยู่ระหว่างเวลา 13.00 - 14.15 น. ของวัน proestrus และปริมาณของฟินอบาร์บิทัลที่สามารถห้ามการตกไข่ได้มากที่สุดนั้นเท่ากับ 6.5 mg/100 gm. B.W. ซึ่งฟินอบาร์บิทัลที่ฉีดปริมาณและเวลาเดียวกันนี้สามารถห้ามการตกไข่ในแฮมสเตอร์ที่ใช้ในการทดลองนี้ได้ไม่เกิน 60% แสดงว่าฟินอบาร์บิทัลปริมาณเท่านี้ไม่เพียงพอที่จะห้ามการหลั่งของ LH จากต่อมใต้สมองส่วนหน้าของแฮมสเตอร์ที่โชททดลอง ผลที่แตกต่างกันนี้อาจเนื่องจากสัตว์ทดลองมี strain ไม่เหมือนกันหรืออายุที่โชททดลองแตกต่างกันหรือเป็นเพราะช่วงของแสงสว่างที่สัตว์ทดลองได้รับแต่ละวันไม่ตรงกัน และชนิดของยาที่ฉีดแตกต่างกันจึงทำให้ absorption แตกต่างกัน ผลการทดลองนี้สอดคล้องกับรายงานของ Goldman และ Mahesh (1969) ซึ่งพบว่าฟินอบาร์บิทัล 14 mg/100 gm. น้ำหนักตัวฉีดเข้าใต้ผิวหนังระหว่างเวลา 13.00 - 15.00 น. ของวัน proestrus สามารถห้ามการตกไข่ของแฮมสเตอร์ที่ได้รับแสงสว่างจาก 5.00 - 19.00 น. ได้

ส่วนผลที่พบว่าฟินอบาร์บิทัลที่ฉีดหลังจาก 14.00 น. ของวัน proestrus แล้วไม่สามารถห้ามการตกไข่ได้ในสัตว์ส่วนมากและจะไม่มีผลเมื่อฉีดหลัง 15.00 น. เพราะช่วงเวลาที่ฉีดนั้นเป็นระยะเวลาที่ LH หลั่งออกมาจากต่อมใต้สมองแล้ว ผลที่ได้นี้ยืนยันการทดลองของ Greenwald (1971) ที่พบว่า phenobarbital 6.5 mg/100 gm. น้ำหนักตัวฉีดก่อนหรือหลังระยะเวลา 13.00 - 14.15 น. ของวัน proestrus

แล้วไม่สามารถห้ามการตกไข่ในแฮมสเตอร์ได้ และ Schwartz (1968) ที่พบว่ายา
บารบิเรตสามารถห้ามการตกไข่ใน rats ที่มี estrus cycle 4 วัน ได้
ต่อเมื่อให้ในวัน proestrus ก่อนถึง critical period ถ้านอกเหนือจากนี้แล้ว
จะไม่สามารถห้ามการตกไข่ได้

2. ผลของ Ovarian และ Adrenal steroids ที่มีต่อการชักนำให้ตกไข่

จากผลการทดลอง (ตารางที่ 2) พบว่า progesterone เป็น
steroid hormone ที่สามารถชักนำให้เกิดการตกไข่ในแฮมสเตอร์ที่การตกไข่ถูกระงับ
ด้วยพีนอบาร์บิทอลได้มากที่สุด progesterone เพียง 25 μg ก็สามารถชักนำให้ตกไข่ได้
3 ตัว จากทั้งหมด 6 ตัว แต่มีตัวหนึ่งนับไข่ได้ 4 ฟอง ส่วนอีก 2 ตัว นับได้มากกว่า
6 ฟอง ทั้งสิ้น minimal dose ของ progesterone ที่ชักนำให้ตกไข่ได้ 100%
เท่ากับ 100 μg ผลที่ได้คล้ายกับของ Greenwald (1971) ที่พบว่า
progesterone เป็น steroid hormone ที่สามารถชักนำให้ตกไข่ได้มากที่สุด
ในแฮมสเตอร์ที่การตกไข่ถูกระงับด้วยพีนอบาร์บิทอล แต่ Greenwald ใช้ proges-
terone ในปริมาณที่สูงถึง 1,000 μg และได้ผลเพียง 87% เท่านั้น ซึ่งเป็น
dose ซึ่งสูงกว่า minimal effective dose ที่พบในการศึกษานี้ถึง 10 เท่า
แต่เนื่องจาก Greenwald ไม่ได้แสดงรายละเอียดของ progesterone ที่
dose ค่ากว่า 1,000 μg ให้เห็นจึงไม่อาจสรุปได้ว่าแฮมสเตอร์ที่ Greenwald
ทดลองไม่สามารถตอบสนองต่อ progesterone ที่ dose ค่าได้จริงหรือไม่

การที่สัตว์ได้รับ progesterone ในตอนเช้าและพีนอบาร์บิทอลในตอน
บ่าย ของวัน proestrus แล้วสามารถตกไข่ได้ตามปกติ นั้น ยังไม่เป็นที่ยืนยันแน่ชัดว่า
progesterone จะมีผลที่ระดับรังไข่หรือที่ hypothalamic - anterior
pituitary complex, Greenwald (1971) ได้วัดปริมาณของ ovulating
hormone (LH) ในแฮมสเตอร์ที่การตกไข่ถูกระงับด้วยพีนอบาร์บิทอล พบว่าระดับ
ของ LH เมื่อเวลา 15.00 น. ของวัน proestrus จะต่ำกว่าที่พบในสัตว์ที่ไม่ได้รับ
พีนอบาร์บิทอล จากผลที่ได้เขาคาดว่าพีนอบาร์บิทอลจะมีผลที่ hypothalamus ทำให้การสังเคราะห์

ovulating hormone ลดน้อยลง ส่วน progesterone นั้น จะมีผลกระตุ้น การหลั่งของ gonadotrophin ที่คอมมิเต้สมองหรือสมองส่วน hypothalamus จึงทำให้สัตว์พวกนี้ตกไข่ได้ตามปกติ นอกจากนี้อาจจะเป็นไปได้ว่าระยะเวลาที่ฉีด progesterone นั้นเป็นช่วงที่มี estrogen อยู่ในเลือดในปริมาณที่พอเหมาะ estrogen จึงมีผลไปเสริมผลของ progesterone ที่มีต่อประสาทส่วนที่ควบคุมการหลั่งของ gonadotrophin ทำให้ gonadotrophin หลั่งออกมาเร็วกว่าปกติ (Everett, 1948, 1964, Grayburn และ Brown-Grant, 1968) gonadotrophin ที่หลั่งออกมานี้อาจไปมีผลที่ Graafian follicle กระตุ้นให้มีการสร้างเอ็นไซม์ collagenase ขึ้นรอบ ๆ ผนังของ follicle เอ็นไซม์นี้จะทำให้ collagen ซึ่งพบมากในชั้นนอกของ theca สลายตัว (Espey and Lipner, 1965, Espey, 1967) เมื่อ collagen ที่ผนังของ follicle ลดน้อยลงไปจะทำให้ ความยืดหยุ่นของผนังเสียไป ผนังจึงยืคออกไปได้มาก (Rondell, 1964) ทำให้ ความดันภายใน follicle ลดต่ำลง ต่อมาจะมีของเหลวจาก plasma ซึมผ่าน เข้าไปในช่องว่างภายใน follicle เมื่อมีปริมาณมากเข้าผนังจะแตกทำให้ไข่หลุด ออกมา (Lipner and Smith, 1971) แต่ Lipner และ Greep (1971) เชื่อว่าการสร้าง collagenase นั้นเป็นผลโดยตรงของ steroid hormone ซึ่งอาจเป็น progesterone ที่สร้างขึ้นมาจากรังไข่หลังจากที่ได้รับการกระตุ้นจาก LH และมีผลไปทำให้ผนังของ follicle อ่อนตัวและแตกออก อย่างไรก็ตามผลของการ ศึกษาในสัตว์ที่ตัดคอมมิเต้สมองในตอนเช้าของวัน proestrus แม้จะได้รับ steroid hormone ปริมาณเท่ากับที่สามารถกระตุ้นให้เกิดการตกไข่ได้ในสัตว์ที่ฉีดฟินอบาร์บิทอลก็ ไม่พบว่า steroid hormone เหล่านี้สามารถกระตุ้นให้เกิดการตกไข่ได้เลย ผลที่ ได้ยืนยันการทดลองของ Greenwald (1971) ที่พบว่า progesterone 1 mg. ไม่สามารถกระตุ้นให้สัตว์ที่ตัดคอมมิเต้สมองในวัน proestrus เกิดการตกไข่ได้ แสดง ว่าถ้าปราศจาก LH ในระยะวิกฤตแล้วลำพัง steroid hormones ไม่ว่าจะจาก คอมมิเต้สมองหรือจากรังไข่เองจะไม่สามารถมีผลโดยตรงต่อรังไข่โดยกระตุ้นให้ตกไข่ได้เลย

แต่จะมีผล feedback ไปที่ระดับ hypothalamus-anterior pituitary complex กระตุ้นให้ LH หลั่งออกมาและผลนี้ไม่สามารถยับยั้งด้วยฟินอบาร์บิทอล สำหรับฮอร์โมน estradiol benzoate ซึ่งจากการทดลองนี้ไม่พบว่าสามารถกระตุ้นให้เกิดการตกไข่แม้จะใช้ปริมาณตั้งแต่ 0.25 μg ถึง 2.5 μg ก็ตาม แต่ Greenwald (1971) พบว่า estrone 10 μg สามารถชักนำให้แอสเตอร์ที่การตกไข่ถูกระงับด้วยฟินอบาร์บิทอลได้เพียงไม่เกิน 30% และพบด้วยว่าถ้าหากใช้ปริมาณมากหรือน้อยกว่านี้แล้วไม่สามารถชักนำให้เกิดการตกไข่ได้ การที่ estrogen ไม่สามารถกระตุ้นให้ตกไข่ได้อาจเป็นเพราะ (1) มันไม่มีผลโดยตรงที่รังไข่เช่นเดียวกับ steroid อื่น ๆ และ (2) ผล negative feedback ของฮอร์โมนชนิดนี้มีมากกว่า progesterone (Rothchild, 1965) ดังนั้นโอกาสที่จะแสดง positive feedback กระตุ้นให้หลั่ง LH จึงมีน้อย และมีอยู่ใน range ของ dose ที่จำกัดกว่า progesterone และ deoxycorticosterone มาก

ผลของ adrenal steroid ที่มีต่อการชักนำให้ตกไข่นั้น Raps, Barthe, Meglioli และ Desaulles (1971) ได้ทำการวัดปริมาณของ corticosterone ในเลือดของหนูในช่วงเวลาต่าง ๆ ระหว่างวงอีสตรัส พบว่าระดับของ corticosterone จะสูงมากในวัน proestrus และลดต่ำลงหลังจากที่มีการตกไข่ยิ่งกว่านั้น Feder, Brown-Grant และ Corker (1971) พบว่าถ้าฉีด dexamethasone phosphate ซึ่งมีผลห้ามการหลั่งของ ACTH ใน rats ในระหว่าง proestrus แล้วสามารถห้ามการตกไข่ได้ซึ่งสอดคล้องกับผลของการทดลองนี้พบว่า deoxycorticosterone และ cortisol สามารถชักนำให้ตกไข่ได้เช่นเดียวกับ progesterone, ซึ่งเป็น steroids ที่มีคาร์บอนอะตอม 21 ตัว ค่ายกัน deoxycorticosterone 500 μg สามารถชักนำให้ตกไข่ได้ 100% โดยเกิด normal ovulation 85.7% ส่วน cortisol 2,000 μg ทำให้เกิด normal ovulation ได้ 42.8% เท่านั้น เมื่อเปรียบ

เทียบประสิทธิภาพในการชักนำให้เกิดการตกไข่ระหว่าง progesterone และ deoxycorticosterone พบว่า progesterone จะมีผลในการชักนำให้ตกไข่ได้ ดีกว่า deoxycorticosterone ประมาณ 5 เท่า ผลอันนี้สอดคล้องกับ Van Heuverswyn, Williams และ Gardner (1939) ที่รายงานว่า deoxycorticosterone จะมี progestational effect (ผลที่ทำให้ผนังมดลูกมีการเปลี่ยนแปลงเพื่อรองรับการฝังตัวของตัวอ่อน โดย cell ชั้น endometrium จะเกิด proliferation, tubular gland จะสูงมากขึ้น) ประมาณ $\frac{1}{6}$ ถึง $\frac{1}{10}$ เท่าของ progesterone ส่วน cortisol นั้นประสิทธิภาพในการชักนำให้ตกไข่จะน้อยกว่า deoxycorticosterone

ผลการกระตุ้นให้เกิดการตกไข่ของ deoxycorticosterone และ cortisol ในสัตว์ที่คัดต่อมหมวกไตและไม่ได้คัดต่อมหมวกไตพบว่ามีแตกต่างกัน แสดงให้เห็นว่า central effect ของฟีนอบาร์บิทัล นอกจากจะห้ามไม่ให้หลั่ง LH แล้วยังห้ามการหลั่งของ ACTH ด้วย เป็นผลให้ต่อมหมวกไตไม่สามารถหลั่ง endogenous steroids โดยเฉพาะอย่างยิ่ง พวก deoxycorticosterone มากระตุ้นให้ตกไข่ได้

จากประสิทธิผลในการชักนำให้ตกไข่ของ progesterone, estradiol benzoate, deoxycorticosterone และ cortisol เมื่อพิจารณาสูตรโครงสร้างของฮอร์โมนเหล่านี้จะเห็นว่า progesterone จะมีสูตรโครงสร้างคล้ายคลึงกับ deoxycorticosterone มากที่สุด รองลงมาคือ cortisol ส่วน estradiol benzoate นั้นสูตรโครงสร้างแตกต่างออกไปมาก ดังนั้นจึงไม่มีผลในการกระตุ้นให้เกิดการตกไข่ อาจเป็นไปได้ว่าการมี -OH เพิ่มขึ้นจากโมเลกุลของ C-21 steroids จะไปลดประสิทธิภาพของการกระตุ้นให้ตกไข่ deoxycorticosterone ซึ่งมี -OH เพิ่มขึ้นที่ตำแหน่ง C₂₁ จึงมีประสิทธิผลน้อยกว่า progesterone แต่มากกว่า cortisol ซึ่งมี -OH ที่ตำแหน่ง C₁₁, C₁₇ และ C₂₁