บทที่ 1

บทนำและสอบสวนเอกสาร

(INTRODUCTION AND LITERATURE REVIEW)

เป็นที่ทราบชัดในปัจจุบันว่า หนูขาว (albino rat) มีระยะเวลาของการตั้งครรภ์ (gestation period) ตามปรกติประมาณ 21 - 22 วัน โดยที่ตลอดระยะเวลานี้จะไม่มีการตกไข่อีก (Long and Evans, 1922) หลังจากคลอดแล้ว corpora lutea ของ pregnancy ก็จะค่อย ๆ สลายไป พร้อมกับจะมีการเจริญของ follicles ใหม่เกิดขึ้น และสามารถทำให้มีการตกไข่ได้อีกครั้งหนึ่งภายในระยะเวลา 24 ชั่วโมงหลังคลอด กล่าวคือจะพบว่ามี post-partum oestrus ในช่วงนี้ (Long and Evans, 1922)

ตามปรกติไข่เมื่อได้รับการผสมกับ sperm แล้ว ก็จะมีการแบ่งตัว เคลื่อนลงมาจากท่อนำไข่เข้าสู่มดลูก และเข้าฝังตัวกับผนังชั้นในมดลูกของแม่ (uterine endometrium) เรียกว่าเกิด "ovo-implantation" หรือ "nidation" ตัวอ่อนขณะนี้เจริญอยู่ในระยะ blastula เรียกว่า blastocyst ระยะการฝังตัวของ blastocyst นี้นับเป็นระยะที่สำคัญที่สุดในการเจริญของตัวอ่อน ซึ่งจะต้องขึ้นกับการทำงานของต่อมใต้สมองและรังไข่อย่างมาก โดยที่จะต้องมีสมดุลย์ของฮอร์โมนหลายชนิด ซึ่งส่วนใหญ่เป็นพวก progesterone และ estrogenic hormones จากรังไข่ โดยถูกกระตุ้นจากฮอร์โมน prolactin และ gonadotrophic hormones จากต่อมใต้สมอง (Courrier and Baclesse, 1955; Mayer, 1960) นับตั้งแต่ตัวอ่อนเริ่มเข้าสู่มดลูกของแม่นั้น ผนังมดลูกจะมีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นโดยได้รับการกระตุ้นจาก estrogen และ progesterone ที่ได้สัดส่วนกัน (Cochrane and Mayer, 1957) ซึ่งการทำงานของฮอร์โมนทั้งสองอาจจะเป็นแบบเสริมกันหรือต้านกัน (Hisaw, 1950; Courrier, 1950) พบว่าในระยะแรกของการตั้งครรภ์ คือช่วงก่อนวันที่ 5 ของการตั้งครรภ์ (L_4) estrogen

เป็นสิ่งที่จำเป็นและขาดไม่ได้ใน background ของ progesterone ในการที่จะทำให้เกิดการฝังตัวได้อย่างปรกติ (Psychoyos, 1961, 1962; Shelesnyak et al, 1963) ปริมาณ estrogen ที่จำเป็นดังกล่าวนี้เรียกว่า "estrogen surge" จะถูกหลั่งออกมาจากรังไข่ในเย็นวันที่ 4 ของการตั้งครรภ์ (วันที่พบเซลเม็ดเลือดขาววันที่ 3) (Nutting and Meyer, 1963; Zeilmaker, 1963) ซึ่งก็มีรายงานที่สอดคล้องกันว่าสภาวะภายในมดลูกที่เหมาะสมที่สุดในการเกิด decidualization ก็คือ วันที่ 4 หรือเช้าวันที่ 5 ของการตั้งครรภ์ ก่อนที่จะได้รับ estrogen surge เพียงเล็กน้อย (Shelesnyak, 1960) และการฝังตัวอย่างปรกติจะเกิดขึ้นในวันที่ 5 - 6 ของการตั้งครรภ์ (L_4-L_5)(Shelesnyak and Kraicer, 1960) หลังจากที่มีการฝังตัวแล้ว progesterone จะมีบทบาทมากขึ้นในการ maintain ชีวิตของ foetus

ระยะเวลาก่อนที่จะมีการฝังตัวเกิดขึ้น (pre-implantation period) นั้น พบว่าแตกต่างกันออกไปในสัตว์แต่ละชนิด เช่น ในหนู กินเวลา 5 - 6 วัน, แมว 12 - 17 วัน, ลิง 9 วัน (Amoroso, 1952) พบว่าระยะเวลาของการฝังตัวอาจล่าช้าออกไปอีก (delayed implantation) เป็นสิ่งที่เกิดอยู่ตามปรกติในสัตว์หลายชนิด เช่น mink, weasel, bear (Courrier and Baclesse, 1955; Carnivenc, 1960) สาเหตุที่ทำให้เกิดการล่าช้านี้เป็นเพราะสภาวะภายในมดลูกยังมีการเปลี่ยนแปลงไม่พอที่จะให้ตัวอ่อนเข้าฝังตัวได้ blastocyst ก็จะลอยตัวอยู่เฉย ๆ ในช่องว่างของมดลูก (uterine lumen) โดยมีการเจริญเติบโตและเปลี่ยนแปลงน้อยมาก หรือไม่มีเลย แต่ยังคงมีชีวิตอยู่ ทั้งนี้เป็นเพราะแฟคเตอร์ที่มีอยู่นั้นจำกัดไว้เฉพาะช่วงก่อนการฝังตัวตามปรกติเท่านั้น (Noyes et al, 1963) นอกจากจะพบ delayed nidation ที่เกิดตามปรกติในสัตว์ดังกล่าวแล้ว ยังพบ delayed nidation ในกรณีที่อยู่ในระยะเลี้ยงลูก และมีลูกอ่อนดูดนมอยู่ เช่น พบใน rodents 3 ชนิด คือ rat, mice, guinea pig (Lataste, 1891) และยังมีรายงานด้วยว่าระยะเวลาของการฝังตัวที่ยาวนานออกไปนั้นขึ้นอยู่กับจำนวนลูกที่ดูดนมกับระยะเวลาที่ให้น้ำนมด้วย (Zeilmaker, 1964; ประดับ, 2509) Suckling stimulus ที่ชักนำให้เกิด delayed nidation นั้นเป็น neural stimulation จะมีผลผ่าน spinal afferent ไปยัง hypothalamus ทำให้การหลั่งของ gonadotrophin releasing

factor (GTH-RF) และ prolactin inhibiting factor (PIF) ถูกยับยั้ง ผลก็คือมีการสร้างและหลั่ง prolactin จากต่อมใต้สมองส่วนหน้าออกมา สาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดการฝังตัวล่าช้า ในกรณีนี้ได้มีผู้สนใจศึกษากันมาก พบว่าถ้าให้ estrogen จากภายนอกเข้าไปด้วยปริมาณเล็กน้อย ก็สามารถจะทำให้ตัวอ่อนฝังตัวอย่างปรกติได้ (Krehbiel, 1941 b; Weichart, 1942), Whitten (1958) เชื่อว่าการยืดเวลาของ gestation ใน mice นั้นเป็นเพราะ blastocyst ถูก inhibit โดยปริมาณของ progesterone และ estrogen ที่ไม่สมดุลย์กัน แสดงให้เห็นว่าปริมาณ progesterone และ estrogen ที่มดลูกได้รับในขณะนั้นยังไม่เหมาะสม มีผู้ให้ความเห็นว่า prolactin ที่หลั่งออกมาในขณะเลี้ยงลูกนั้นแม้ว่าจะสามารถ maintain corpus luteum ได้ แต่ในกรณีนี้ corpus luteum จะมีขนาดใหญ่ และอยู่ในสภาพ inactive (Hamlett, 1935) จึงเชื่อว่า estrogen ปริมาณน้อย ๆ ที่เข้าไปนั้นมีผลโดยไปร่วมกับ endogenous progesterone ที่มีอยู่ หรืออาจจะไปช่วยเสริมการทำงานของ corpus luteum ให้ทำหน้าที่สร้างฮอร์โมน progesterone ได้ดียิ่งขึ้น

การศึกษาค้นคว้าที่ก้าวหน้ามากขึ้น ทำให้เราทราบว่าระบบประสาทส่วนกลาง โดยเฉพาะ hypothalamus มีบทบาทสำคัญยิ่งในการควบคุมการทำงานของต่อมใต้สมอง ซึ่งจะไปมีผลที่ target organ ในเวลาต่อมา ระบบควบคุมที่เกิดขึ้นใน hypothalamus นั้นจะเป็นแบบที่เรียกว่า chronic stimulation กล่าวคือ จะเป็นไปในทางกระตุ้น releasing factor ของ trophic hormone อื่น ๆ (ยกเว้น luteotrophic hormone) และ prolactin inhibiting factor อย่างถาวร ทำให้มีการกระตุ้น gonadotrophin จากต่อมใต้สมองส่วนหน้า ขณะที่ prolactin จะถูกห้ามไว้ เมื่อ chronic stimulation ถูกรบกวน เช่น โดย suckling stimulus (Burrows, 1949; Sawyer and Everett, 1959) หรือ lesion ที่บริเวณ median eminence (Nikitovitch-Winer, 1960; McCann and Friedman, 1960; Gale and McCann 1961; Haun and Sawyer, 1961) หรือทำ autograft ของต่อมใต้สมอง (Everett, 1956; Mayer et al, 1958) หรือ การแยก anterior pituitary ออกมาหมด

ร่างกาย (Meites et al, 1961; Nicoll and Meites, 1963) หรือใช้ยากด ประสาท (neurodepressive drugs) บางชนิด (Psychoyos, 1961; Mayer, 1965) ผลที่ได้ก็คือ ไม่มีการหลั่งของ releasing factor และ prolactin inhibiting factor (PIF) จาก hypothalamus ทำให้การสร้าง follicle stimulating hormone (FSH) และ luteinizing hormone (LH) จากต่อม ใต้สมองส่วนหน้าลดลง ขณะเดียวกับที่มีการสร้างและหลั่งฮอร์โมน prolactin ออกมา มากขึ้น ซึ่ง gonadotrophic hormones (FSH, LH) ที่ขาดไปนี้เป็นสาเหตุข้อหนึ่ง ในกรณี delayed nidation ที่เกิดในหนูตั้งครรภ์ที่มีลูกอ่อนดูดนม (lactating pregnant rat)(Whitten, 1955) จะเห็นได้ว่าระยะการฝังตัวของตัวอ่อน ระยะที่ ตัวอ่อนอยู่ในครรภ์จนกระทั่งคลอดจะเป็นไปอย่างปรกติได้นั้น ขึ้นอยู่กับการทำงานร่วมกัน ระหว่างระบบประสาทส่วนกลาง ต่อมใต้สมองและรังไข่ โดยมีระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) เป็นแหล่งควบคุมขั้นสูงสุด

ปัจจุบันความเข้าใจของเรากระจ่างชัดขึ้น ในกรณีที่ว่าระบบประสาทคือระบบของ ต่อมไร้ท่อที่ซับซ้อนขึ้น โดยที่เซลประสาทเป็นแหล่งผลิตและหลั่งสารที่มีประสิทธิภาพทาง สรีรวิทยาหลายชนิด สารเหล่านี้มีคุณสมบัติในการนำสัญญาณผ่านไปยังระบบประสาทได้ จึง จัดเป็นสารประเภท neurotransmitter นอกจากนั้นสารที่ถูกสร้างออกมาจะเป็นสิ่งซึ่ง แสดงคุณสมบัติเฉพาะของเซลประสาทแต่ละชนิดด้วย แรกทีเดียว Sir Henry Dale; Welsh, (1957) ได้แบ่งเซลประสาทที่พบในสมองออกเป็น 2 พวกใหญ่ ๆ ได้แก่ cholinergic neurons ทำหน้าที่สร้างสารพวก cholinergic substance และ adrenergic neurons สร้างสารพวก adrenergic substance ได้แก่ noradrenalin และ dopamine กับ serotogenic substance ได้แก่ serotonin เป็นส่วนใหญ่ จากการศึกษาโดยใช้วิธีการที่เรียกว่า Histochem fluorescence technique Falck และพวก (1962) ได้รายงานว่า หลังจากที่ condense ส่วนต่าง ๆ ของสมอง เช่น median eminence (ME) และ midbrain ด้วย formaldehyde vapors จะ พบว่ามีบางส่วนให้แสงเรืองสีเขียวและบางส่วนให้สีเหลือง ซึ่งเมื่อได้ทดสอบหาชนิดของ สารที่มีอยู่นี้ก็พบว่าส่วนที่ให้แสงเรืองสีเขียวนั้นเกิดขึ้นเนื่องจาก catecholamines

(noradrenalin และ dopamine) และแสงเรืองสีเหลืองที่เกิดขึ้นเนื่องจาก serotonin นั่นเอง (Falck et al, 1962; Dahlstrom and Fuxe,1964b;Fuxe,1965) ซึ่งผลที่ได้ก็สอดคล้องกับที่เกิดขึ้นเมื่อให้สารซึ่งเป็นตัวห้ามการทำงานของเอนไซม์โมโนออกซิเดสเข้าไป (Dahlstrom and Fuxe, 1964 a) จากหลักฐานอีกมากมายพอที่จะสรุปได้ว่ามีเซลประสาท 2 ชนิด เท่านั้นที่ประกอบด้วย adrenergic substance และ serotogenic substances ที่มาสิ้นสุดในบริเวณ final pathway ของ hypothalamus คือ median eminence (ME) (Carlsson et al,1962; Dahlstrom and Fuxe, 1965) ทำให้เป็นเชื่อที่กันว่า hypothalamo-hypophysiotrophic principle จะถูกหลั่งเข้าสู่บริเวณ neurohemal zone ของ median eminence ใกล้ ๆ กับ portal vessel ของต่อมใต้สมอง ซึ่งที่บริเวณนี้ก็พบว่ามีสาร monoamines และปลายประสาทมาสิ้นสุดที่นี่มากด้วย (Clementi et al, 1970) ทำให้คาดได้ว่าอย่างน้อยที่สุด monoamines จะต้องเป็น neurotransmitter ชนิดหนึ่งที่มีความสัมพันธ์กับ releasing และ inhibiting factor จาก hypothalamus มีรายงานว่าเมื่อใช้สารซึ่งมีคุณสมบัติไปลด monoamines ในสมอง คือ reserpine จะสามารถห้ามการตกไข่ในหนูได้ ถ้าให้ก่อนระยะวิกฤติของการหลั่ง LH (Meyerson and Sawyer, 1968) และมีผลเช่นเดียวกันใน immature rat ที่ treat เสียก่อนด้วย PMS (Coppola et al, 1966) นอกจากนั้นยังพบว่ามีการสร้างและหลั่ง prolactin เพิ่มมากขึ้นด้วย (MacLeod et al, 1970) ตลอดจนทำให้เกิดการท้องเทียม ซึ่งผลที่เกิดขึ้นจาก reserpine นี้จะหายไปหรือถูกลบล้างได้ด้วยสารที่ห้ามการทำงานของเอนไซม์โมโนอมีนส์ออกซิเดส (monoamine oxidase inhibitor) (Barraclough and Sawyer, 1959) หรือ L-dopa (Coppola et al, 1965) จากรายงานที่ได้ว่า catecholamines ใน hypothalamus ควบคุมการสร้าง PIF (Coppola et al, 1965) ตลอดจนเมื่อทดลองในหลอดแก้ว สามารถยืนยันผลดังกล่าวด้วยคือ พบว่า catecholamines ห้ามการสร้างและหลั่งฮอร์โมน prolactin จากต่อมใต้สมองส่วนหน้า (MacLeod, 1969; Birge et al, 1970) แสดงให้เห็นว่า reserpine ซึ่งเป็น monoamines depletor นั้นจะไปมีผลลด catecholamines เป็นส่วนใหญ่ โดยที่

catecholamines มีบทบาทที่สำคัญต่อ gonadotrophin releasing factor (GTH-RF) ใน hypothalamus ในการกระตุ้นให้มีการหลั่ง releasing factors ออกไป มีผลกระตุ้นต่อมใต้สมองส่วนหน้าให้สร้าง ovulating hormone และมีผลในการตกไข่ ซึ่งถ้าปริมาณโมโนอมีนส์ ถูกลดลงก็จะไปมีผลต่อ chronic stimulation ทำให้การหลั่งของ releasing factor ถูกยับยั้งไว้ จะเห็นได้ว่า adrenergic neuron pathway เป็นสิ่งที่จำเป็นต่อการหลั่ง ovulating hormone (Rubinstein and Sawyer, 1970) โดยที่โมโนอมีนส์ โดยเฉพาะ catecholamines ทำหน้าที่เป็น neurohumoral transmitterของต่อมใต้สมองส่วนหน้า (McCann and Porter, 1969) ซึ่งจากการทดลองในหลอดแก้วก็พบว่าโดปามีน มีผลกระตุ้นการหลั่ง LH-RF และ FSH-RF จาก median eminence (Sohneider and McCann, 1969; Kamberi and McCann,1969; Kamberi et al, 1970) นอกจากนั้นการหาปริมาณโดปามีนในสมองก็พบว่าเปลี่ยนแปลงไปตามระยะต่าง ๆ ของวงสืบพันธ์ เช่น พบว่ามีมากในระยะ dioestrus ตอนตั้งครรภ์ ระยะให้น้ำนมลูก (Lactation) หรือหลังจากได้รับฮอร์โมนเพศ และปริมาณจะลดลงหลังจากตัดต่อมใต้สมอง (Fuxe and Hokfelt, 1967) ซึ่งผลที่ได้ก็สอดคล้องกับรายงานที่ได้จาก Kobayashi และพวก (1964) ที่พบว่าการทำงานของเอนไซม์โมโนอมีนส์ออกซิเดส (MAO) นั้นเปลี่ยนแปลงไปตามวงสืบพันธ์ด้วย กล่าวคือ peak activity จะเกิดขึ้นในตอนเย็นของวัน proestrus ซึ่งจะเป็นช่วงที่มีการหลั่ง LH (Hisaw, 1947; Everett et al, 1949; Ramirez and McCann, 1963) และ activity จะลดลงตอน diestrus (Burns and Shore, 1961) นอกจากนี้ยังพบด้วยว่า onset ของ puberty นั้นจะเกิดขึ้นพร้อมกับที่มีการเพิ่ม MAO ใน hypothalamus ด้วย (Kobayashi et al, 1964;1966) จากการทดลองหลังจากตัดรังไข่ออก พบว่ามีการเพิ่มของ เอนไซม์โมโนอมีนส์ออกซิเดสอย่างเห็นได้ชัด และสามารถกลับสู่สภาพปรกติได้ หลังจาก treat ด้วย ovarian steroids แสดงให้เห็นว่า enzyme response ต่อ ovarian feedback (Kobayashi et al, 1964; 1966)

การศึกษาจากผลงานที่ได้นั้นมากพอที่จะยืนยันว่าโมโนอมีนส์มีส่วนร่วมอย่างสำคัญใน

การควบคุมการสร้างและการหลั่ง gonadotrophic hormones จากต่อมใต้สมอง รวมทั้ง prolactin hormone ซึ่งจะเกิดขึ้นเมื่อ gonadotrophic hormones ถูกห้าม โดยที่โมโนอมีนส์จะยับยั้งการสร้างและการหลั่ง prolactin ซึ่งเมื่อใช้ยาประเภทที่ห้ามการทำงานของ เอนไซม์โมโนอมีนส์ออกซิเดส (MAOI) ก็จะให้ผลเช่นเดียวกัน (Mizuno et al, 1964) โดยจะเกิดผลทั้งลด milk secretion และ milk ejection (Meites, 1966)

แม้ว่า serotonin จะเป็นโมโนอมีนส์ชนิดหนึ่งก็ตาม แต่ผลที่ให้ค่อนข้างจะตรงข้ามกับ catecholamines กล่าวคือ พบว่า serotonin มีผลยับยั้งอย่าง specific ต่อการหลั่งของ ovulating hormone (LH) จากต่อมใต้สมอง (Kordon et al, 1968) มีรายงานว่า serotonin มีบทบาทสำคัญต่อ sexual maturation ใน immature female rats โดยจะทำหน้าที่เป็น inhibitor ต่อ hypophysial gonadal axis ไปมีผล retard การเจริญของอวัยวะเพศ (Corbin and Schotte-lius, 1961) และ inhibit estrus ที่ปรากฏทางช่องคลอดใน mature female rat ด้วย (Robson and Botros, 1961) melatonin ก็พบว่าเป็นสารที่มาจากโมโนอมีนส์ (monoamine derivative) ชนิดหนึ่งซึ่งมีผลคล้าย serotonin เคยมีรายงานว่าการฉีด melatonin เข้าใต้ผิวหนังจะสามารถมีผลต่อการเปิดของช่องคลอด ทำให้ล่าช้าออกไปได้ และยังลดน้ำหนักรังไข่ในหนูด้วย (Wurtman et al, 1963; Motta et al, 1967) นอกจากนั้นยังพบว่า melatonin มีผลขัดขวางการตกไข่ได้อย่างสมบูรณ์ ถ้าให้ในเวลาใกล้ ๆ กับระยะวิกฤติของวัน proestrus (Everett et al, 1949; Monroe et al, 1969) หลักฐานเหล่านี้อาจแสดงให้เห็นว่า serotonin และ melatonin มีผลยับยั้งอย่าง specific ต่อการทำงานของ gonadotrophin จากต่อมใต้สมอง โดยผ่านทางระบบประสาทส่วนกลาง

ในปัจจุบันการศึกษาเกี่ยวกับสารที่เป็น neurotransmitter โดยเฉพาะโมโนอมีนส์ กำลังเป็นที่สนใจอย่างกว้างขวาง เพราะเราทราบว่ามีส่วนร่วมในการทำงานของ

ต่อมใต้สมองโดยผ่านทาง hypothalamus เป็นตัวกลางที่จะนำเอาสัญญาณแบบ neural afferent มาเปลี่ยนให้เป็น neurohormonal secretion แล้วไปมีผลต่อ releasing หรือ inhibiting factor ใน hypothalamus

นับว่าเป็นสิ่งที่น่าสนใจ ถ้าเราจะเอายาประเภทโมโนอมีนส์ที่พบมากและมีผลในการหลั่ง gonadotrophic hormones จากต่อมใต้สมองส่วนหน้า เช่น dopamine หรือยาที่เป็นตัวกำเนิดของ dopamine (L-dopa), serotonin, melatonin ตลอดจนยาที่ทำให้เกิดการสะสมของโมโนอมีนส์ (MAOI) มาศึกษาในหนูที่ตั้งครรภ์ขณะมีลูกอ่อนดูดนมอยู่ เพื่อที่จะได้ทราบว่าสารเหล่านี้จะสามารถเปลี่ยนแปลงหน้าที่การทำงานของ hypothalamic-anterior pituitary ในขณะที่ลูกดูดนมอยู่ตลอดเวลาได้มากน้อยเพียงไร โดยติดตามดูผลของการฝังตัวของตัวอ่อนที่ผนังมดลูก การเปลี่ยนแปลงทางโครงร่างของเนื้อเยื่อรังไข่ และเนื้อเยื่อของต่อมน้ำนม