

## บทนำและสอบสวนเอกสาร

### (INTRODUCTION AND LITERATURE REVIEW)

การตกไข่ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนม หมายถึงการที่ไข่หลุดจาก Graafian follicle เข้าสู่ท่อนำไข่ หลังจากนั้นโครงสร้างของ Graafian follicle ของรังไข่จะเกิด Luteinization เปลี่ยนไปเป็น corpus luteum (Brambell, 1956, Asdell, 1962) ขบวนการตกไข่จะถูกควบคุมโดย gonadotrophic hormones จากต่อมใต้สมองโดย Follicle Stimulating Hormone (FSH) จะกระตุ้นให้ follicle มีการเจริญเติบโต ส่วน Luteinizing Hormone (LH) จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ผนังของ Graafian follicle (Hisaw, 1949, Asdell, 1962) หลังจากที่ได้รับการกระตุ้นจาก ฮอรโมนเหล่านี้จะเกิดมีการสร้างเอ็นไซม์ประเภท collagenases บริเวณรอบ ๆ follicular wall ไปทำให้สารประเภท collagen พบมากที่สุดที่ชั้น theca externa ของรังไข่ค่อย ๆ สลายตัว ทำให้ความยืดหยุ่นของผนังเสียไป ผนังจึงยืดออกไปได้มากทำให้ความดันภายใน follicle ลดต่ำลง ต่อมาจะมีของเหลวจาก plasma ซึมผ่านเข้าไปในช่องว่างภายใน follicle เมื่อมีปริมาณมากเข้าผนังจะแตกตัวปล่อยไข่ออกมาในที่สุด (Espey and Lipner, 1965, Edwards, 1970, Lipner and Greep, 1971, Lipner and Smith, 1971) การหลั่งของ gonadotrophic hormones จะถูกควบคุมโดยระบบประสาทส่วนกลาง (C.N.S.) มีศูนย์กลางควบคุมอยู่ที่ส่วนหน้าของสมองส่วน hypothalamus บริเวณที่เรียกว่า anterior hypothalamic preoptic suprachiasmatic complex (Flerko, 1962, Everett, 1964) ที่บริเวณนี้จะมี neurosecretory cell ทำหน้าที่สร้าง neurohormone ชนิด Luteinizing Hormone Releasing Factor (LH-RF) และ Follicle Stimulating Hormone Releasing Factor (FSH-RF) ไปสะสมและ/หรือผ่านไปที่ median eminence (Bogdanove, 1957, Davidson, Contopoulos and Ganong, 1960, McCann, 1962, Crighton, Schneider and McCann,

1970) Releasing Factors เหล่านี้จะควบคุมการหลั่งของ LH และ FSH จากต่อมใต้สมองส่วนหน้า (Everett, 1964) ฮอรโมนที่หลั่งออกมาในตอนแรก จะมี FSH หลั่งออกมามากและมี LH ออกมาเพียงเล็กน้อย synergism ของ ฮอรโมนทั้งสองชนิดนี้มีผลไปกระตุ้นให้ follicle ของรังไข่เติบโตและหลั่งฮอรโมน อีสโตรเจนออกมาซึ่งในระยะแรกมีปริมาณไม่มาก ในระยะนี้นักวิทยาศาสตร์บางคนเชื่อว่า อีสโตรเจนอาจจะทำให้เกิด positive feedback effect โดยจะถูกนำโดย กระแสโลหิตไปกระตุ้นที่ anterior hypothalamic-preoptic-suprachiasmatic complex ของสมองส่วน hypothalamus ให้สร้าง LH-Releasing Factor ไปกระตุ้นต่อมใต้สมองส่วนหน้าทำให้ LH หลั่งออกมาใน ปริมาณที่สูงมากพอที่จะทำให้เกิดการตกไข่และทำให้ follicle ที่ไข่หลุดออกไปแล้ว เกิด luteinization เปลี่ยนไปเป็น corpus luteum (Döcke and Dörner, 1965, Labhsetwar, 1970, Quinn, 1970) อย่างไรก็ตามเมื่อได้มีการพัฒนา เทคนิคของการวัด steroid hormones ในเลือดในระยะหลัง ๆ ทำให้เราทราบ ไขว่กาลของการตกไข่คงจะไม่ได้อีกควบคุมโดยฮอรโมนอีสโตรเจนแต่โดยลำพังเพราะ มีผู้รายงานว่าในระยะวิกฤตก่อนที่จะตกไข่มักจะตรวจพบระดับของ progesterone และ corticosterone ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นด้วย (Eto, Masuda, shzuki & Hosi, 1962, Raps, Barthe, Meglioli and Desaulles, 1971) ยิ่งไปกว่านั้นยังมีหลักฐานรายงานว่าฮอรโมนโปรเจสเตอรอล สามารถชักนำให้เกิดการ ตกไข่ได้ใน rats ที่เกิด persistent estrus (มี cornified epithelial cells หลุดออกมาที่ช่องคลอดตลอดเวลาเนื่องจากต่อมใต้สมองไม่สามารถหลั่ง ovulatory surge ของ LH ได้) เฉพาะในกรณีที่ศูนย์บริเวณ preoptic area ของ hypothalamus ไม่ได้ถูกทำลายเช่น ในสัตว์ทดลองที่ปล่อยให้ได้รับแสงสว่าง ตลอดเวลา แต่จะไม่มีผลเมื่อสัตว์นั้นถูกห้ามไม่ให้มี differentiation ของศูนย์ที่ ควบคุมการหลั่ง ovulatory surge ของ LH ที่บริเวณ preoptic ของ สมองส่วน hypothalamus โดยการฉีดฮอรโมนของเพศชาย ชนิด testosterone

ภายใน 5 วันแรกหลังเกิด หรือในสัตว์ที่ median preoptic area และบาง  
 ส่วนของ Suprachiasmatic nucleus ถูกทำลาย (Barracough, Yarraraza-  
 val and Hatton, 1964, Barracough, 1966) ฮอรโมนี่จะมีผลกระทบที่  
 เฉพาะในตอนใกล้ ๆ ระยะวิกฤตก่อนที่จะตกไข่เท่านั้น (Zeilmaker, 1966)

การตกไข่ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมมีอยู่ 2 แบบ คือ

1. Reflex Ovulation เป็นการตกไข่ที่ต้องมีสิ่งกระตุ้น (stimulus)  
 จากภายนอกร่างกาย เช่น การผสมกับตัวผู้ (mating) พบในแมว กระจ่าง และ  
 ferret

2. Spontaneous Ovulation เป็นการตกไข่ที่เกิดขึ้นเองโดยไม่  
 ต้องอาศัยสิ่งกระตุ้นจากภายนอกร่างกาย พบในสัตว์พวก คน หนู สุนัข ลิง แกะ และ  
 แอมสเตอร์

การตกไข่ไม่ว่าจะเป็นแบบไหนก็ตามจะถูกควบคุมโดย gonadotrophic  
 hormones จากต่อมใต้สมอง ซึ่งการหลั่งของฮอรโมนี่จะถูกควบคุมโดย C.N.S.  
 ดังกล่าวข้างต้น มีผู้ให้ความเห็นว่าความแตกต่างระหว่าง reflex ovulation  
 และ spontaneous ovulation อาจเนื่องจากชนิดของ afferent  
 impulse ที่ไปกระตุ้นที่ hypothalamus (Sawyer, Everett and  
 Markee, 1949) แต่ก็ยังไม่สามารถสรุปได้ว่า afferent impulse  
 ต่างกันจริง เพราะสามารถชักนำให้ reflex ovulation ในกระต่ายกลายเป็น  
 spontaneous ovulation ได้โดยพบว่ากระต่ายที่อยู่ในระยะ estrus  
 ถ้าได้รับการฉีด estrogen และ progesterone แล้วจะมีการตกไข่เกิดขึ้นได้  
 โดยไม่ต้องมีการผสมกับตัวผู้ (Sawyer, 1952, Sawyer and Everett,  
 1959) และสามารถชักนำให้เกิด reflex ovulation ใน rat ได้โดยพบว่า  
 mating สามารถชักนำให้หนูที่ได้รับการฉีดยากประสาทประเภท barbitu-  
 rates ในวัน proestrus และ estrus เกิดตกไข่ได้ (Everett, 1967,  
 บัณฑิต, 2511)

จากการศึกษาการตกไข่ในกระต่ายพบว่าต่อมใต้สมองจะหลั่ง LH ออกมาภายใน 1 ชั่วโมง หลังจากผสมกับตัวผู้ภายในช่วงเวลานี้ ถ้าตัดต่อมใต้สมองออกจะยับยั้งไม่ให้เกิดการตกไข่และสร้าง corpus luteum แต่ตัดหลังจากผสมกับตัวผู้แล้ว 1 ชั่วโมง จะมีการตกไข่เกิดขึ้นตามปกติ (Smith and White, 1931) ในสัตว์ที่ตัดต่อมใต้สมอง ถ้าได้รับ LH ปริมาณเพียงพอก็สามารถกระตุ้นให้เกิดการตกไข่ได้ (Rowland and Williams, 1943) การหลั่งของ LH ในกระต่ายนอกจากจะเกิดขึ้นเนื่องจากได้รับการกระตุ้นจากการผสมแล้ว Harris (1931), Markee, Sawyer และ Hollinshead (1946) พบว่าถ้าใช้กระแสไฟฟ้ากระตุ้นที่บริเวณ tuber cinereum ซึ่งเป็นฐานของสมองส่วน hypothalamus (บริเวณ median eminence) จะมี LH หลั่งออกมาในปริมาณที่มากเพียงพอที่จะทำให้เกิดการตกไข่ได้เช่นกัน

ส่วนในหนู แฮมสเตอร์ และ ลิง ซึ่งเป็นสัตว์ที่ตกไข่ได้เอง สมองของสัตว์พวกนี้สามารถหลั่ง Luteinizing Hormone Releasing Factor และ factors อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องมาควบคุมการสร้างและหลั่ง gonadotrophic hormones ของต่อมใต้สมองส่วนหน้าที่สำคัญสำหรับกระตุ้นให้ตกไข่ได้เองโดยไม่ต้องอาศัยสิ่งกระตุ้นจากภายนอก ร่างกาย ฮอรโมนี่จะมีผลไปควบคุมวงสืบพันธุ์ให้เป็นแบบ "Cyclic" differentiation ของสมองส่วนที่ควบคุมการตกไข่จะเริ่มเกิดในขณะที่เป็นตัวอ่อนอยู่ในครรภ์แม่ แต่สำหรับสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมที่มีระยะของการตั้งครรภ์ไม่นาน เช่น ในพวกหนู differentiation จะเกิดขึ้นสมบูรณ์ภายใน 1 สัปดาห์แรกหลังคลอด (Harris, 1964, Barraclough, 1966)

ระยะวิกฤติของการหลั่ง LH ของหนูและแฮมสเตอร์ระหว่างที่มีวงอัสตรัส 4 วัน ที่ได้รับช่วงแสงสว่าง 14 ชั่วโมงต่อวัน จะอยู่ระหว่างเวลา 13.00 ถึง 16.00 น. ของวัน Proestrus (Everett, Sawyer and Markee 1949, Everett, 1956, Alleva and Umberger, 1966, Greenwald, 1971) การตกไข่อาจเร่งให้เกิดเร็วขึ้นได้ถ้าได้รับฮอรโมนจากรังไข่ในช่วงเวลาที่เหมาะสม มีรายงานว่าในหนูที่มีวง



อีสตรัส 5 วัน ถ้าได้รับฮอร์โมน progesterone ในวันที่ 3 ของ diestrus จะตกไข่เร็วขึ้น 1 วัน เพราะ progesterone จะมีผลไปเร่งให้ LH หลั่งออกมาเร็วกว่าปกติ แต่ถ้านูได้รับฮอร์โมน progesterone ในวันที่ metestrus หรือ early diestrus แล้วจะยืดเวลาของการหลั่ง LH ออกไป ผลทำให้ตกไข่ช้ากว่าปกติ (Everett and Sawyer, 1949, Zeilmaker, 1966, Brown-Grant, 1967) ผลนี้ยืนยันโดย Nallar, Antunes-Rodrigues และ McCann (1966) ซึ่งหาปริมาณของ LH ในเลือดของหนูปกติและหนูที่ตัดรังไข่ หลังจากได้รับ progesterone ในระยะเวลาต่าง ๆ กัน พบว่าปริมาณของ LH ในเลือดหลังจากที่ได้รับ progesterone ในวันที่ proestrus หรือ Late diestrus จะสูงกว่าปกติ แต่ถ้านูได้รับ progesterone ในวันที่ estrus หรือ early diestrus แล้ว ปริมาณของ LH ในเลือดจะไม่เปลี่ยนแปลงส่วน estrogen นั้น ถ้าปริมาณน้อย ๆ จะกระตุ้นให้มี LH หลั่งออกมาได้ แต่ผลของ estrogen ไม่ specific เท่า progesterone (Everett, 1948; 1961)

การหลั่งของ LH ไม่ว่าจะ เป็นสัตว์ที่มีการตกไข่แบบ reflex ovulation หรือ spontaneous ovulation สามารถจะห้ามไม่ให้เกิดขึ้นได้ ถ้าได้รับยากกดประสาทส่วนกลางพวก barbiturates, tranquilizers ในช่วงเวลาก่อนที่จะถึงระยะวิกฤต (Everett, Sawyer and Markee, 1949; Everett and Sawyer 1950; Barraclough 1955, Barraclough and Sawyer, 1955) ในกระต่ายซึ่งเป็นสัตว์พวกที่มี reflex ovulation จะต้องได้รับยานี้ภายในระยะเวลาสั้น ๆ หลังจากผสมกับตัวผู้แล้ว (Sawyer, Markee and Townsend, 1949; Sawyer, Markee and Everett, 1950; Markee, Everett and Sawyer, 1952) เชื่อกันว่ายาเหล่านี้จะไปมีผลห้ามการทำงานของ adrenergic chemotransmitter ที่สมองส่วน hypothalamus ไม่ให้ปล่อย releasing factor ที่ควบคุมการหลั่งฮอร์โมนที่จำเป็นสำหรับการตกไข่ (LH) จากต่อมใต้สมองส่วนหน้า (Markee, Sawyer and Hollinshead, 1946;

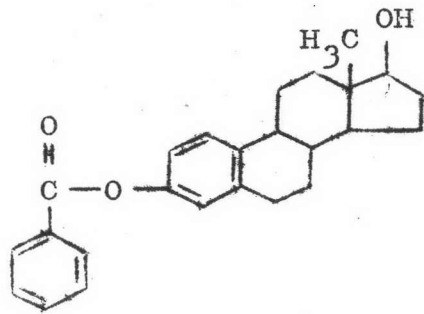
Markee Everett and Sawyer, 1952; Donovan and Harris, 1956) นับได้ว่ายากดังกล่าวนี้อาจมีประโยชน์อย่างยิ่งสำหรับศึกษาผลของฮอร์โมนต่าง ๆ ที่มีต่อการตกไข่ มีรายงานว่า หนูที่การตกไข่ถูกระงับด้วยยากประสาทเหล่านี้ สามารถชักนำให้เกิดการตกไข่ได้ ถ้าได้รับการกระตุ้น hypothalamus บริเวณ tuberal region (Critehlow, 1958) หรือ median preoptic area (Everett, 1964) หรือได้รับการฉีด progesterone ในตอนเช้าของวัน proestrus (Zeilmaker, 1966) แต่ถาได้รับ progesterone ในระยะเวลาพร้อมกันหรือหลังจากที่ได้รับ pentobarbital หรือ atropine แล้ว progesterone จะไม่สามารถกระตุ้นให้เกิดการตกไข่ได้ (Redmond, 1968) สำหรับในแฮมสเตอร์ Greenwald (1971) พบว่าฮอร์โมน progesterone สามารถที่จะชักนำให้เกิดการตกไข่ในสัตว์ที่ถูกฉีดด้วยยากประสาทชนิดฟินอบาร์บิทอลก่อนระยะวิกฤตได้เป็นปกติ แต่ฮอร์โมน estrone มีผลกระตุ้นไข่มกน้อยมากอย่างไรก็ตาม Greenwald ไม่พบว่า progesterone สามารถกระตุ้นให้สัตว์คัดค่อมโตสมองตกไข่ได้เลย

เนื่องจากเป็นที่ทราบกันดีว่า steroid hormones จากต่อมหมวกไตพวกที่มีคาร์บอนอะตอม 21 ตัว เท่ากับฮอร์โมน progesterone มีผลทางสรีรวิทยาบางอย่าง คล้ายคลึงกับฮอร์โมน progesterone มาก (Burrow, 1949) สำหรับในแง่ที่เกี่ยวกับการสืบพันธุ์ มีผู้พบว่าฮอร์โมน Deoxycorticosterone (DOC) สามารถมีฤทธิ์กระตุ้นหนูที่อยู่ในระยะ persistent estrus ให้ตกไข่และสร้าง corpus luteum (Marvin, 1947) และยังมีรายงานว่า deoxycorticosterone acetate (DCA) มีผลทำให้แฮมสเตอร์ทองที่คัดรังไข่ออกแล้วยังคงตั้งท้องต่อไปได้ (Tedford and Risley, 1950) นอกจากนี้ DCA ยังทำให้แฮมสเตอร์ที่คัดรังไข่ออกทั้ง 2 ข้าง แต่ได้รับ estrone เกิด Psychic estrus ได้ (Issacson, 1949) เช่นเดียวกัน Secretion จาก adrenal cortex อาจมีบทบาทสำคัญในการกระตุ้น lordosis (พฤติกรรมของตัวเมียในขณะที่จะให้ตัวผู้เข้าผสม ซึ่งจะเกิดขึ้นในระยะใกล้เคียงกับที่มีการตกไข่) จะมีอาการหูสั้น

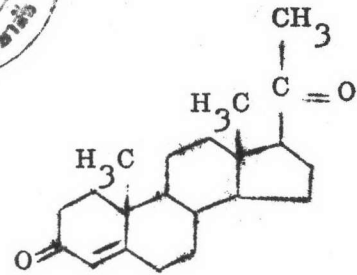
หลังแบน และยกกันขึ้นสูง) ในหนูตัวเมียได้ (Lorenzen-Nequin and Schwartz, 1968)

จากที่กล่าวมาแล้วจะเห็นได้ว่า ฮอรโมนจากต่อมใต้สมองมีบทบาทสำคัญต่อการตกไข่ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนม โดยจะไปกระตุ้นให้มีการเจริญเติบโตของ follicle และทำให้ไข่หลุดจาก Graafian follicle จึงนับว่าเป็นเรื่องที่น่าสนใจในการที่จะศึกษาถึงรายละเอียดอีกครั้งในแฮมสเตอร์สีทองที่เลี้ยงไว้ที่แผนกชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เพื่อดูว่าระยะเวลาของการหลั่งฮอรโมน LH จากต่อมใต้สมองอยู่ในช่วงเวลาใดของวัน proestrus โดยการฉีดยากประสาทส่วนกลางชนิด Phenobarbital ไปห้ามไม่ให้มี LH หลั่งออกมาเพื่อจะดูผลติดตามว่าฮอรโมนสำคัญของรังไข่ชนิด progesterone, estradiol benzoate และจากต่อมหมวกไตชนิด deoxycorticosterone, cortisol (ดูแผนภาพที่ 1) จะมีผลสำคัญต่อการชักนำให้ตกไข่ได้อย่างไร และเพื่อที่จะค้นหาข้อมูลว่าฮอรโมนเหล่านี้จะมีผลชักนำให้ตกไข่ได้โดยกระตุ้นที่รังไข่โดยตรงในสัตว์ที่ปราศจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า และต่อมหมวกไตหรือว่าจะมีผล feedback ไปที่ระดับ hypothalamic-anterior pituitary complex เช่นเดียวกับ steroid hormone ทั่ว ๆ ไป นอกจากนี้ยังต้องการที่จะทราบควยว่าตำแหน่งของโครงร่างของโมเลกุลที่เหมือนกัน และแตกต่างกันของฮอรโมนที่สำคัญที่ศึกษา เหล่านี้ จะมีความสัมพันธ์ต่อการชักนำให้เกิดการตกไข่ได้อย่างไรควย



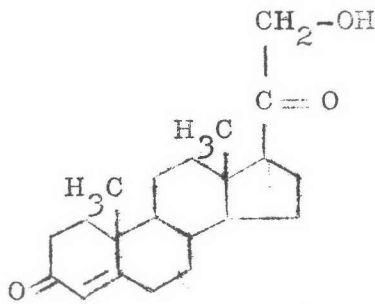


Estradiol -17  $\beta$ -3-monobenzoate

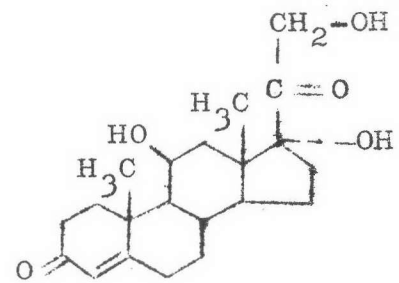


Progesterone

ฮอร์โมนที่สำคัญจากรังไข่



Deoxycorticosterone (DOC)



Cortisol

ฮอร์โมนที่สำคัญจาก Adrenal Cortex

แผนภาพที่ 1

เปรียบเทียบโครงสร้างทางเคมีของฮอร์โมนที่สำคัญจากรังไข่และจาก Adrenal Cortex ที่ใช้สำหรับศึกษา