



เป็นที่ทราบกันดีว่า สัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมชั้นสูงจะสร้างชีวิตขึ้นมาใหม่ได้ ภายหลังจากการรวมตัวของโปรนิวเคลียสของตัวอสุจิ และไข่ภายในท่อนำไข่ซึ่งเรียกว่า " การปฏิสนธิ " (fertilization) จากนั้นจะมีการแบ่งตัวและพัฒนาเป็นสิ่งมีชีวิตที่สมบูรณ์ เหมือนกับพ่อแม่ซึ่งระยะดังกล่าวจะเกิดขึ้นในมดลูก โดยจะต้องผ่านขบวนการฝังตัวของ ตัวอ่อนที่ฝังมดลูก (implantation) และการเกิดสายรก (placentation) ในสัตว์แต่ละชนิดจะมีระยะเวลาที่เคิบโตภายในมดลูกแตกต่างกัน แต่โดยทั่วไปจะมีระยะเวลาเนิ่นนอนของแต่ละชนิดนั้น ๆ เช่น ในหนู ประมาณ 21 - 22 วัน กระจ่าง 30 - 32 วัน หนูตะเภา 63 - 70 วัน และ 145 - 155 วัน ถึง 159 - 174 วัน และคน ประมาณ 252 - 274 วัน (Austin and Short, 1972)

เมื่อการตั้งครรภ์ครบกำหนดจะคลอดลูก การคลอด (parturition) เป็น ขบวนการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาอย่างหนึ่ง โดยมดลูกในตอนนั้นจะมีตัวแรงขึ้น และ จะขับลูกและรกออกมา จุดเริ่มต้นของกลไกเกี่ยวกับขบวนการคลอดนั้น ยังไม่ทราบแน่ชัด ใ้ค้มีผู้เสนอทฤษฎีไว้มากมายเพื่ออธิบายกลไกดังกล่าว จากหลักฐานที่ศึกษาในสตรีและแกะ พบว่า เอสโตรเจน และ 17 - เบตา เอสตราไดอลจะมีระดับสูงสุดในเลือด เมื่อเริ่มการ- คลอด (Bedford, Challis, Harrison and Heap, 1972) และการเพิ่มระดับของ เอสโตรเจน ชนิด unconjugate จะเพิ่มขึ้นอย่างเห็นได้ชัดเจมมาก โดยเฉพาะในแกะ (Challis, 1971) ในทางตรงกันข้าม จากการศึกษาในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนม - หลายชนิด พบว่า ระดับของโปรเจสเทอโรนในเลือดของสัตว์ตั้งครรภ์ที่กำลังจะคลอดจะ ลดลง (Bassett, Oxborrow, Smith and Thorburn, Csapo and Wiest, 1969; Bedford, Challis, Harrison and Heap, Thorburn, Nicol, Bassett, Shutt and Cox, 1972) มีผู้พบว่า เอสโตรเจนในที่ ๆ มีโปรเจสเทอโรนอยู่น้อย ตอนใกล้คลอดมีผลกระตุ้นการบีบตัวของมดลูกได้ค้ขึ้น โดยมีผลโดยตรงต่อ myometrium และยังอาจมีผลทางอ้อมโดยไปเพิ่มการหลั่งของออกซีโทซิน (OT) จากต่อมใต้สมองด้วย

(Roberts and Share, 1969) นอกจากนี้การกระตุ้นปากมดลูก หรือของคลอดออก
ไปเพิ่มการบีบตัวของมดลูกได้ช่วย การกระตุ้นดังกล่าวอาจเป็นผลของ spinal reflex
และ/หรือผลตอกล้ามเนื้อมดลูกโดยตรง (Abraham and Teare, 1969; Cross,
1959; Fisch, Sala and Schwarcz, 1964)

ในสัตว์พวกแกะซึ่งมีผู้ศึกษาค้นคว้ากันมากกว่าสัตว์ชนิดอื่น มีข้อมูลหลายเรื่องเกี่ยวกับ
ฮอร์โมนที่ควบคุมการเริ่มต้นการคลอดว่า อาจจะมีรีเฟล็กซ์บางอย่าง เช่น stress
ที่เกิดกับลูกแกะตอนครบกำหนดคลอดจะมีผลต่อไฮโปทาลามัสของมันให้หลั่ง CRF
(corticotrophin releasing factor) ไปกระตุ้นต่อมใต้สมองส่วนหน้าให้หลั่ง ACTH
(Alexander, Britton, Forsing, Nixon and Ratcliffe, 1971) ฮอร์โมนนี้จะไป
กระตุ้นต่อมหมวกไตส่วนคอร์เท็กซ์ของลูกแกะให้สร้างคอร์ติซอล (Madill and
Bassett, 1973) และคอร์ติซอลอาจไปมีผลโดยตรงที่สายรก ทำให้การสร้างโปรเจส-
เทอโรนลดระดับต่ำลง นอกจากนี้คอร์ติซอลเองอาจกระตุ้นให้สายรกและต่อมหมวกไต
ของลูกแกะสร้างเอสโตรเจนเพิ่มสูงขึ้นด้วย (Liggins, Fairclough, Grieves,
Kendall and Knox, 1973) และอาจเป็นเหตุสำคัญที่ทำให้สัดส่วนของเอสโตรเจนและ
โปรเจสเทอโรนที่จะไปมีผลต่อ myometrium ของแม่แกะเปลี่ยนแปลง (Liggins,
1974) นอกจากนี้ในตอนใกล้คลอด ไฮโปทาลามัสของแม่แกะเองก็อาจถูกกระตุ้นให้
ต่อมใต้สมองหลั่ง ACTH ไปกระตุ้นต่อมหมวกไตส่วนคอร์เท็กซ์ให้สร้างคอร์ติซอลเพิ่มขึ้น
ด้วยในเวลาไล่เลี่ยกัน (Liggins, Fairclough, Grieves, Kendall and Knox,
1973) สำหรับการเพิ่มระดับคอร์ติซอลนี้อาจมีส่วนกระตุ้นให้มีการสร้างและการหลั่ง
โปรสแตกแลนดิน (PGs) จากมดลูกแกะมากขึ้น (Liggins 1972)

เกี่ยวกับบทบาทสำคัญของ PGs ที่มีต่อการคลอด มีรายงานพบว่ามีการเพิ่ม -
ปริมาณของ $PGF_{2\alpha}$ ขึ้นในเลือดในคอนคลอดของคน (Karim, 1968; Sharma,
Hibbard, Hamlett and Fitzpatrick, 1973) และในน้ำคร่ำของคนด้วย (Karim
and Devlin, 1967) และจากการที่พบว่า การให้ PGs สามารถชักนำให้เกิดการ-
คลอด (Bygdeman, Karim and Filshie, 1970; Embrey, Gillespie, Karim,
1971) และใช้ทำแท้ง (Bygdeman, Karim and Filshie, Karim and Hillier,

1970; Embrey, Gillespie, Karim, 1971; Karim and Filshie, 1972) โดยที่ PGE_1 , PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$ สามารถทำให้กล้ามเนื้อเรียบบีบตัวได้ (Bygdeman, Karim & Filshie, Karim & Hillier, 1970; Embrey, Gillespie, Karim, 1971; Karim & Filshie, 1972; Karim & Hillier, 1973.) และ PGE_1 และ $PGF_{2\alpha}$ ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของผนังเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงมดลูกหดตัวได้ (Clark, Ryan and Brody, 1972)

จากการวัดการบีบตัวของมดลูกตลอดการตั้งครรภ์ และการคลอดในหนูแรทและกระต่าย พบว่า ในกระต่าย มดลูกจะไม่บีบตัวจนกระทั่งประมาณ 24 - 28 ช.ม. ก่อนคลอดและจะไม่ตอบสนองต่อออกซิโทซิน แม้ว่าจะให้ขนาดสูงก็ตาม แต่ในหนูแรทนั้น จะพบว่ามี การบีบตัวบ่อย ๆ แม้ว่าจะไม่สม่ำเสมอก็ตาม การบีบตัวของมดลูกจะเปลี่ยนแปลงตลอดเวลาส่วนใหญ่ของการตั้งครรภ์ และตอบสนองต่อออกซิโทซินขนาดปานกลาง (10 มิลลิยูนิต) ในทุกๆ ระยะของการตั้งครรภ์ ประมาณ 24 - 36 ช.ม. ก่อนคลอด มดลูกจะเริ่มบีบตัวแรงขึ้น ๆ และเป็นจังหวะมากขึ้น ๆ ในช่วงเวลาสั้น ๆ ก่อนการคลอด การตอบสนองของมดลูกต่อออกซิโทซิน จะเพิ่มมากขึ้นอย่างเห็นได้ชัด (Fuchs, 1969; Fuchs and Poblete, 1970) ดังนั้นในสัตว์ทั้งสองชนิดนี้ การคลอดจะเกิดขึ้นตอนที่มดลูกไวต่อออกซิโทซินสูงสุด สำหรับในหนูแรท ช่วงเวลาในการคลอดลูกตัวที่ 1 ถึงตัวสุดท้าย มีประมาณ 2 ช.ม. โดยเฉลี่ย ในระหว่างคลอดลูกนั้นจะมีการเพิ่มการบีบตัวของมดลูกประมาณ 2 - 3 ช.ม. การบีบตัวของมดลูกยังคงแรงตลอดการคลอด และจะหายไปภายหลังจากคลอดลูก และรกตัวสุดท้ายออกไปแล้ว การบีบตัวของมดลูกเมื่อได้รับออกซิโทซิน ในวันที่ 22 ของการตั้งครรภ์ไม่แตกต่างจากการบีบตัวของมดลูกในระหว่างที่ปล่อยให้หนูคลอดเอง และออกซิโทซินสามารถชักนำให้หนูคลอดได้เป็นส่วนใหญ่ แต่ช่วงเวลาในการคลอดลูก ในหนูทุกตัวที่ได้รับออกซิโทซินนั้น ไม่ได้แตกต่างจากพวกที่ปล่อยให้คลอดเอง (Fuchs and Poblete, 1970) ตรงข้ามกับการให้สารอื่น ๆ ที่มีผลต่อมดลูก เช่น นอร์อีนาลิน (NA) หรือ PGE_1 , PGE_2 หรือ $PGF_{2\alpha}$ ซึ่งพบว่าไม่ได้มีผลทำให้ชักนำการคลอดในหนูได้ แต่ทั้ง NA และ PGs มีประสิทธิภาพ ในการกระตุ้นการบีบตัวของมดลูก ในวันที่ 21 ของการตั้งครรภ์ ใกล้เคียงกับในวันที่ 22 ซึ่งตรงข้ามกับที่พบเมื่อใช้ออกซิโทซิน (Fuchs, 1969) กระนั้นก็ตาม เราไม่อาจที่จะ

มองข้ามความสำคัญของ PGs ที่มีต่อการคลอดในสัตว์ชนิดนี้ได้ เพราะจากการวัดระดับของ PGs ที่หลั่งออกมาจากมดลูกหนูขณะตั้งครรภ์ Aiken (1972) พบว่า ในวันที่ 20 - 21 ของการตั้งครรภ์ และในระหว่างคลอดจะมี $PGF_{2\alpha}$ หลั่งออกมามากกว่าปกติที่พบในช่วงอื่นของการตั้งครรภ์มาก

เนื่องจาก PGs เป็น local hormone ซึ่งสร้างได้ทั่วไปในร่างกายและจะมีผลบริเวณใกล้ ๆ กับที่ถูกสร้างขึ้น เพราะถูกทำลายอย่างรวดเร็ว (Collier, 1971) ในการศึกษาบทบาทของ PGs ที่มีต่อระบบต่าง ๆ ภายในร่างกาย การให้ยามางอย่างซึ่งมีคุณสมบัติยับยั้งการสร้าง PGs ภายในร่างกายจึงมีประโยชน์อย่างยิ่ง ที่รู้จักกันแพร่หลาย คือ ยาแก้อักเสบที่ไม่ได้เป็นสเตียรอยด์ เช่น แอสไพริน (Collier, Ferreira, Moncada and Vane, Smith and Willis, Vane, 1971) อินโดเมทาซิน (Ferreira, Moncada and Vane, Smith and Willis, 1971; Lands, Letellier, Rome and Vanderhoek, Poyser, Sorrentino, Capasso and Dirosa, 1972.) พาราเซตามอล (Collier, 1971) แนนพรอกเซน โพลีฟริลีน ฟอสเฟต กรดมีเฟนามิค (Henzl and Tomlinson, 1973) เป็นต้น

มีผู้รายงานว่า ระยะเวลาการตั้งครรภ์ในหนูจะช้าออกไป ถ้าให้หนูที่ตั้งครรภ์ได้รับยาอินโดเมทาซิน (Aiken, Chester, Dukes, Slater and Walpole, 1972) แนนพรอกเซน (Csapo, Csapo, Fay, Henzl and Salau, 1973) แอสไพริน (Aiken, Chester, Dukes, Slater and Walpole, 1972; Waltman, Tricomi, Shabanah and Arenas, 1973) กรดเพนโทซิก คอร์ติโซนอะซีเตต (Waltman Tricomi, Shabanah and Arenas, 1973) นอกจากนี้ การให้แอนติบอดีของ $PGF_{2\alpha}$ ก็ทำให้ระยะเวลาการตั้งครรภ์ในหนูนานขึ้นเช่นกัน (Dunn, Humphries, Judkins, Kendall and Knight, 1973) สำหรับในคนก็พบเช่นกัน คือ ถ้ากินยาพวกแอสไพริน เข้าไปมาก ๆ ในระหว่างที่ตั้งครรภ์จะมีผลทำให้ระยะเวลาการตั้งครรภ์ และช่วงเวลาในการคลอดนานขึ้นด้วย (Lewis and Schulman, 1973) Vane (1971) พบว่า ยาอินโดเมทาซิน โขเคียมแอสไพริน และโซเคียมซาลิไซเลต สามารถยับยั้งการสร้าง

PGs ในร่างกายได้ โดยที่อินโดเมทาซินสามารถยับยั้งการสร้าง $\text{PGF}_{2\alpha}$ ได้ดีกว่า PGE_2 ซึ่งตรงข้ามกับ แอสไพริน เนื่องจาก Aiken (1972) พบว่า การหลั่ง PGs จากมดลูกที่ตั้งครรภ์ ในวันที่ 20 - 21 และระหว่างคลอดมีการหลั่ง $\text{PGF}_{2\alpha}$ ออกมามากกว่า PGE_2 หลายเท่าและเป็นส่วนใหญ่ของ PGs ที่ตรวจพบทั้งหมด ดังนั้นยา - อินโดเมทาซิน จึงเป็นยาที่เหมาะสมที่สุดที่จะนำมาใช้ในการห้ามการหลั่งของ PGs ชนิด $\text{F}_{2\alpha}$ ภายในร่างกายในตอนที่ยังกำหนดคลอด เพื่อที่จะเปรียบเทียบผลทางสรีรวิทยาของการให้ฮอร์โมนออกซิโทซิน และ/หรือ $\text{PGF}_{2\alpha}$ ว่าจะมีส่วนสำคัญในการบีบตัวของมดลูก และการคลอดของแม่พันธุ์หรือไม่ ยิ่งไปกว่านั้นการปิดกั้นของทารกในครรภ์ที่เกิดจากการขาด $\text{PGF}_{2\alpha}$ ตอนก่อนคลอด อาจเป็นข้อมูลพื้นฐานที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการนำเอาสารนี้มาใช้ทางคลินิก ในการกระตุ้นการคลอดของคนไข้ในอนาคต