หอสมุดกลาง จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำและการสอบสวนเอกสาร

๑. การฝังตัวของตัวอ่อนและฮอร์โมนที่จำเป็น

การฝังตัวของตัวอ่อน (Nidation) เป็นขบวนการเปลี่ยนแปลงทางชีววิทยาที่เกิดต่อเนื่องกันไปในสัตว์ที่เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมเพศเมียที่ตั้งครรภ์ ซึ่งจะเกิดขึ้นได้ต้องประกอบด้วยไข่ที่ผสมแล้ว (fertilized ovum) ภายใต้สภาพแวดล้อมที่เหมาะสม หลังจากไข่ผสมกับอสุจิแล้ว ไข่จะเคลื่อนตัวไปตามท่อไข่ พร้อมกันนั้นจะมีการเจริญเติบโตโดยการแบ่งตัว (cleavage) จาก ๑ เซลล์เป็น ๒ เซลล์, ๒ – ๔, ๔ – ๘ .... ตามลำดับ ในหนูและสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมส่วนใหญ่ไข่ที่ถูกผสมเหล่านี้จะเคลื่อนเข้ามาอยู่ในมดลูกประมาณวันที่ ๔ หลังจากถูกผสม ไข่จะอยู่ในระยะที่เรียกว่า blastocyst ซึ่งมีลักษณะกลวงภายใน รูปร่างกลมรีคล้ายไข่ โดยในตอนแรกนี้ยังคงมี zona pellucida หุ้ม ประกอบด้วยเซลล์ชั้นนอกที่เรียกว่า trophoblast ซึ่งต่อไปจะเจริญไปประกอบกับผนังมดลูกชั้นในเป็นสายรก และกลุ่มเซลล์ข้างในที่เรียกว่า inner cell mass ซึ่งเป็นส่วนที่จะเจริญไปเป็นตัวอ่อน blastocyst นี้ จะอยู่ในมดลูกเป็นอิสิสระประมาณ ๓๖ – ๔๐ ชั่วโมง (Huber 1915) ทั้งใน rats และ mice ระยะตั้งแต่ไข่ถูกผสมจนถึงระยะก่อนจะฝังตัวนี้ เรียกว่า Progestational peroid ระยะต่อจากนั้นตัวอ่อนจึงจะเข้าฝังตัวกับผนังมดลูก เรียกว่า Ovo-implantation หรือ Nidation ซึ่งพวกหนู blastocyst จะเริ่มเข้าฝังตัวกับผนังมดลูกประมาณเย็นวันที่ ๕ หรือเช้าวันที่ ๖ หลังจากวันผสม นับได้ว่าขบวนการฝังตัวของตัวอ่อนเกิดขึ้นภายในเวลาอันรวดเร็วมาก อาจแบ่งได้เป็น ๒ ระยะใหญ่ ๆ คือ

๑. Nidus Formation เป็นระยะที่ผนังมดลูกเตรียมตัวเพื่อรองรับการฝังตัวของตัวอ่อน มดลูกจะมีการเปลี่ยนแปลงโดยกลุ่มเซลล์ที่ผนังชั้นในส่วนที่เป็น stroma ซึ่งอยู่ถัดจากชั้น epithelium เข้าไป มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว (Fin & Martin, 1967) เปลี่ยนแปลงไปเป็นเนื้อเยื่อชนิดใหม่ที่มีลักษณะพองน้ำเรียกว่า decidual tissue ซึ่ง Loeb(1907)ได้สังเกตพบเป็นคนแรกในมดลูก

ของหนูตะเภาที่เป็นบาดแผล Enders และ Schlafke (1967) เรียกเซลล์ของชั้น stroma ที่เปลี่ยนไปเป็น decidual cells ว่า fibroblast โดยจะเปลี่ยนเป็นเซลล์ที่รูปร่างยาว ขนาดเซลล์ใหญ่ขึ้น มักจะพบมี 2 nuclei และมี nucleolus มากมาย เซลล์เหล่านี้จะมีปริมาณ glycogen และหยดน้ำมันเพิ่มมากขึ้น (Khreibel, 1937; Lobel & et al, 1965; Enders & Schlafke, 1967)

การที่ผนังชั้นในของมดลูกส่วน stroma เปลี่ยนแปลงไปเป็น decidual tissue เพื่อรองรับการฝังตัวของตัวอ่อนนี้ เรียกว่าเกิด decidualization ซึ่งต้องอาศัยการทำงานของฮอร์โมนส์ Oestrogen และ Progesterone ร่วมกัน (Shelesnyak, 1962) ในสัดส่วนที่พอเหมาะ (Chambon, 1949; Courrier, 1950)

2. <u>Nidus Invasion</u> เป็นระยะตัวอ่อนเข้าฝังตัวติดกับผนังมดลูกซึ่งได้ถูกกระตุ้นให้เกิด decidualization โดยฮอร์โมน Progesterone และ Oestrogen ใน rats ก่อนที่ blastocysts จะฝังตัวมันจะสูญเสีย zona pellucida มีการขยายตัวโตขึ้น และเข้าไปฝังตัวทางด้าน antimesometrium โดยผนังชั้นในของมดลูกส่วน epithelial cells จะเข้ามาหุ้มรอบตัวอ่อน และมี stromal cells ส่วนที่เปลี่ยนไปเป็น decidual tissue ล้อมรอบ (รูปที่ 1 หน้า) Nidation จะไม่สามารถเกิดขึ้นได้ ถ้าไม่มี decidualization เกิดขึ้น (Shelesnyak, 1962)

เข้าใจกันว่า Oestrogen ที่จำเป็นต่อการฝังตัวของตัวอ่อนนี้หลั่งออกจากรังไข่ในเวลาวิกฤติ คือ ระหว่างบ่าย L_3 ถึงเช้า L_4 ของการตั้งครรภ์ (Shelesnyak et al, 1963; Zeilmaker, 1963; Varavudhi, 1965) เรียก "Oestrogen surge" (Shelesnyak, 1960) ซึ่งมีปริมาณเพียงเล็กน้อยเท่านั้น Progesterone อย่างเดียวไม่สามารถทำให้ตัวอ่อนฝังตัวได้ตามปกติ (Cochrane & Meyer, 1957: Canivenc & Laffargue, 1956) แต่ถ้าฉีด Oestradiol benzoate เพียง 0.1 μg เข้าไปด้วย ตัวอ่อนจะฝังตัวได้ภายใน 48 ชั่วโมงหลังฉีด (Shelesnyak, 1963)

สำหรับฮอร์โมนทั้ง Oestrogen และ Progesterone ที่จำเป็นต่อการฝังตัวของตัวอ่อนนี้หลั่งออกจากรังไข่และถูกควบคุมโดย Gonadotrophins* จากต่อมใต้สมองส่วนหน้า (Mayer, 1963; Psychoyos, 1963; Varavudhi, 1965) ซึ่งต่อมใต้สมองจะถูกควบคุมโดยระบบประสาทส่วนกลาง (C.N.S.) ส่วนที่เรียกว่า hypothalamus อีกทีหนึ่ง (Rothchild, 1962) ซึ่ง Bindon (1969) เชื่อว่าศูนย์ประสาทที่ควบคุม nidation และ ovulation ภายใน hypothalamus อยู่แยกต่างหากจากกัน

ในระหว่างตั้งครรภ์นี้ progesterone จะหลั่งออกมาจาก corpora lutea ของรังไข่ตลอดเวลาไปจนกระทั่งถึงเวลาคลอด ในระยะแรกของ pregnancy corpora lutea จะได้รับ Luteotrophin (Prolactin) จากต่อมใต้สมอง ฮอร์โมนนี้อาจสร้างมาจากต่อมใต้สมองได้เองแม้จะไม่ได้ถูกควบคุมจาก hypothalamus (Rothchild, 1962; Everett & Nikitovitch - Winer, 1963; Meites et al, 1963) สำหรับสัตว์ที่ตั้งครรภ์ Rothchild (1962) เชื่อว่า progesterone ที่ผลิตออกมาจาก corpora lutea โดยการกระตุ้นของ prolactin มีความสัมพันธ์แบบ positive feed-back คือไปห้ามศูนย์ประสาทภายใน hypothalamus ไม่ให้ปล่อย neurohormones ที่กระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอื่น ๆ จากต่อมใต้สมองทำให้ต่อมใต้สมองยังคงสามารถปล่อยฮอร์โมน Prolactin

---

Gonadotrophins Rothchild แบ่งออกไว้เป็น 2 พวก

พวกแรก คือ Folliculotrophins ประกอบด้วย Follicle Stimulating Hormone (FSH) กระตุ้นการเจริญเติบโตของไข่ส่วน follicle และ Luteinizing Hormone (LH) ซึ่งมีหน้าที่ร่วมกับ FSH ควบคุมการตกไข่ นอกจากนี้ยังทำให้เกิด - Luteinization

พวกที่สอง Prolactin หรือ Luteotrophin (LTH) ในหนู LTH กระตุ้น corpora lutea จากรังไข่ให้สร้าง Progesterone

แต่ตาม literature ส่วนใหญ่ถือเฉพาะ FSH & LH ว่าเป็น Gonadotrophins

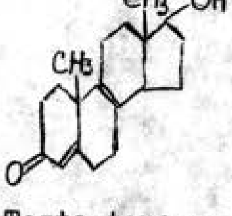
ออกมาได้เรื่อย ๆ ซึ่งก็จะไปกระตุ้นให้ corpora lutea ผลิต progesterone เพิ่มมากขึ้น

II. Androgens สารที่ใช้ในการชักนำให้เกิด Nidation

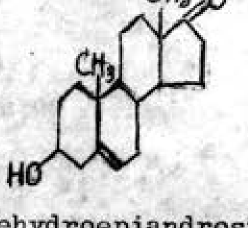
Androgens เป็นสารพวก steroids ชนิดหนึ่งที่มี 19 carbon atoms parent structure ของ Androgens คือ Androstane ในสภาวะปกติ Androgens เป็นฮอร์โมนที่สำคัญ**สำหรับ**เพศชายหรือสัตว์ตัวผู้ ส่วนใหญ่สร้างจาก interstitial cells ของอัณฑะ (testis) ที่สำคัญที่สุดในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม คือ Testosterone นอกจากนี้ในภาวะปกติรังไข่ของสัตว์ตัวเมียสามารถผลิต Androgens ได้บ้างเล็กน้อย (Morris & Scully, 1958) แต่บางกรณีอาจผลิต Androgens เพิ่มขึ้น เช่นในรังไข่ที่ transplant ไว้ที่ปลายหูของหนูตัวผู้ที่ตัดอัณฑะออกทั้ง 2 ข้าง (Hill, 1937 a & b) นับได้ว่าฮอร์โมน Androgens มีส่วนสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับฮอร์โมน Oestrogens ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่สร้างจากรังไข่ของสัตว์ตัวเมีย โดยที่โมเลกุลของ Oestrogens ประกอบด้วย 18 carbon atoms และมี unsaturated ring A มีหลักฐานหลายประการที่แสดงว่า Androgens ที่มี Δ^4 หรือ Δ^5 และมี carbonyl หรือ **hydroxyl** group ที่ตำแหน่ง 3 & 17 เช่น Testosterone, Dehydroepiandrosterone และ Androstenedione สามารถที่จะเกิด aromatization เปลี่ยนไปเป็น Oestrogens ได้โดยง่ายโดย enzymes จาก placenta (Ryan & Smith, 1965) และรังไข่ (Alloiteau, 1966; Harper, 1967; Lindner & Zmidrod, 1968; Varavudhi, 1969 a & b)

สูตรโครงสร้างของ Androgens และ Oestrogens ที่สำคัญมีดังนี้คือ

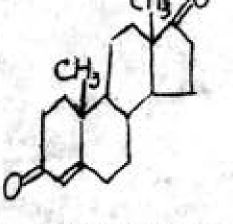
ก. Androgens



Testosterone

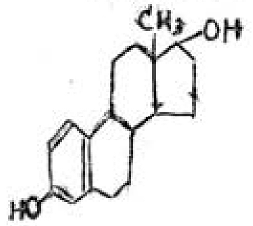


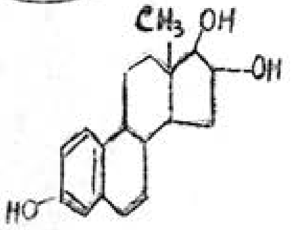
Dehydroepiandrosterone

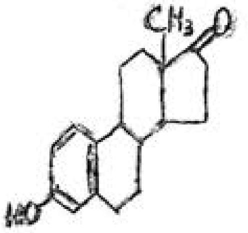


Androstenedione

ข. Oestrogens







Oestradiol - 17 β Oestradiol Oestrone

ในระยะ 7 - 8 ปีมานี้ได้มีผู้สนใจศึกษาผลของ Androgens ที่มีต่อ nidation กันแพร่หลาย (Alloiteau, 1961; Humphrey, 1966; Harper, 1967 a & b); พรรณิภา, 1967; Varavudhi; 1969 a & b) กระนั้นก็ตาม ยังไม่เป็นการยืนยันแน่นอนว่า Androgens เหล่านี้มีผลต่อ Nidation โดยตรงหรือไม่เพียงไร การศึกษาครั้งนี้ก็เพื่อที่จะพิสูจน์ว่า Androgens เองมี Oestrogenic effect สามารถชักนำให้เกิด Nidation ได้โดยตรง โดยร่วมทำงานกับ Progesterone หรือเพียงแต่ไปกระตุ้นอวัยวะที่สำคัญ ๆ อื่น ๆ (นอกจากรังไข่) ที่เกี่ยวกับการสร้างและ metabolize สารพวก steroids ให้ปล่อย Oestrogens ออกมามากพอที่จะชักนำให้เกิด Nidation ได้ โดยทดลองในหนูที่ตัดรังไข่ก่อนระยะที่จะได้รับ endogenous estrogen (Oestrogen surge) เพียงพอที่จะชักนำให้เกิด Nidation ได้ ระหว่าง (L_1 - L_3) และฉีด Progesterone ให้หนูเหล่านี้ทุก ๆ วันนับจากวันผ่าตัด เพื่อเป็นการทำให้ blastocysts สามารถ survive อยู่ได้เป็นปกติ (Canivenc & Laffargue, 1956, Cochrane & Meyer, 1957)

ภาพที่ 1 แผนภาพแสดงตัวอ่อนขณะเริ่มฝังตัวกับผนังมดลูก

A = Epithelial Cells

B = Ectoplacental Cone

C = Basement Membrane

D = Extra Embryonic Ectoderm

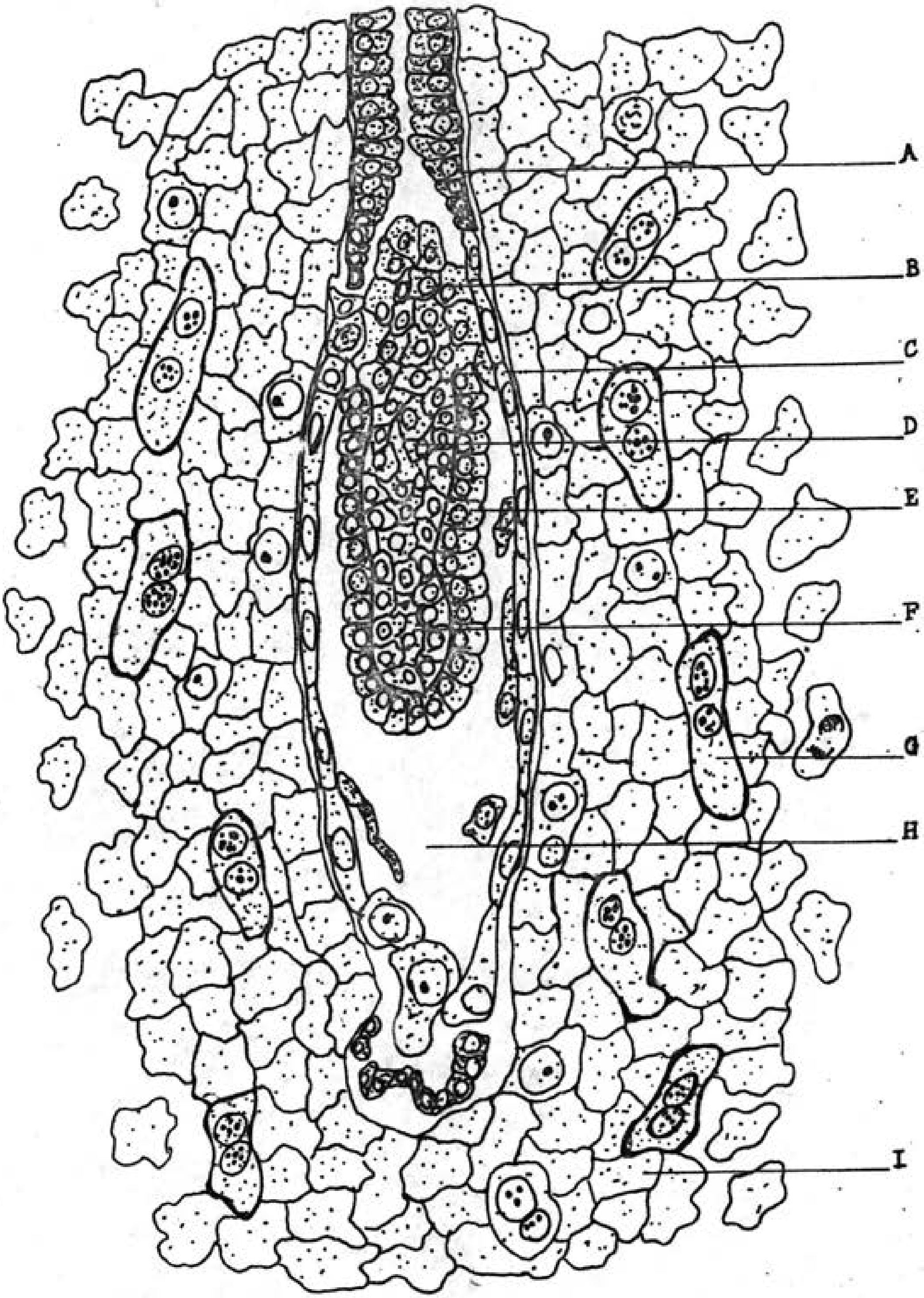
E = Visceral Layer of Endoderm

F = Ectodermal node

G = Future Decidual Cell

I = Inactive Stroma

ด้าน Mesometrium



ด้าน Anti mesometrium