

## วิชาการและสรุปผลการทดลอง

1. ระดับโปรเจสเตอโรนในซีรัมของหนูขาวในระหว่างวงอีสตรัส ระหว่างการตั้งครรภ์ และ  
ระหว่างการให้นม

จากผลการศึกษาระดับโปรเจสเตอโรนในซีรัมของหนูขาว ซึ่งพบว่าในระหว่างวงอีสตรัส ระดับโปรเจสเตอโรนในช่วงเวลา 9.00-11.00 น. ของหนูขาวมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในวัน estrus ( $43.75 \pm 5.41$  ng/ml) รองลงมาคือ proestrus ( $38.67 \pm 0.30$  ng/ml), diestrus 1 ( $28.66 \pm 3.35$  ng/ml), diestrus 2 ( $20.73 \pm 0.99$  ng/ml) และ diestrus 3 ( $20.28 \pm 2.46$  ng/ml) ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Hashimoto et al (1968) ที่ได้ทำการตรวจวัดอัตราการผลิตโปรเจสเตอโรนในหนูขาวโดยอาศัย thin layer chromatography พบว่าอัตราการผลิตโปรเจสเตอโรนในเส้นเลือดดำของรังไข่จะเพิ่มขึ้น 2 peak คือ peak แรกในตอนเย็นวัน proestrus ( $4.4$   $\mu$ g/ชั่วโมง/รังไข่) และ peak ที่ 2 ในระยะแรกของ diestrus ( $2.2$   $\mu$ g/ชั่วโมง/รังไข่) และรายงานของ Feder, Resko and Goy(1968) ซึ่งใช้วิธี chromatography วัดระดับโปรเจสเตอโรนในพลาสมาของหนูขาวพบว่า ในตอนเช้าของวัน proestrus (11.00 น.) มีระดับโปรเจสเตอโรนเท่ากับ  $21.4$  ng/ml และในตอนเย็น (18.00 น.) เพิ่มขึ้นเป็น  $31.1 \pm 0.41$  ng/ml และหลังจากนั้นจึงมีการเพิ่มชั้ นานกว่าครึ่งแรก แต่อยู่ในระดับต่ำกว่า โดยเริ่มเพิ่มขึ้นในวันที่ 2 หลังจากการตกไข่ ในทำนองเดียวกัน Nequin et al (1979) ได้ใช้วิธี RIA ตรวจวัดได้ผลเช่นเดียวกัน คือ โปรเจสเตอโรนมีระดับสูงสุดในวัน proestrus โดยตอนเช้ามีค่าอยู่ระหว่าง  $6.5-13.5$  ng/ml แล้วเพิ่มขึ้นตอนกลางคืนวัดได้เท่ากับ  $52.9 \pm 23.5$  ng/ml และในระยะ diestrus (12.00-14.00 น.) วัดได้ในช่วง  $5.5-13.2$  ng/ml โปรเจสเตอโรนที่เพิ่มขึ้นในช่วง proestrus นี้ เป็นผลมาจากการตอบสนองต่อ LH surge และการหลั่งของ LH เองก็ต้องการโปรเจสเตอโรนเป็นตัว positive feedback ด้วย

(Johnson and Everitt, 1980) ซึ่งการเกิด LH surge นี้เป็นการตอบสนองต่อ  $E_2$  peak ที่เกิดขึ้นจาก Graffian follicle แล้วมีผลไปกระตุ้นให้มีการตกไข่ ความสำคัญของโปรเจสโตโรนในช่วงนี้ก็คือร่วมกับเอสโตรเจนทำให้เกิด heat แหล่งที่สังเคราะห์โปรเจสโตโรนในช่วงนี้ก็คือ interstitial cells ของรังไข่ (Perry, 1971) การมี preovulatory surge ของโปรเจสโตโรนนี้เป็นลักษณะเด่นที่พบใน rodent แต่ไม่พบใน primate (John and Everitt, 1980)

จากการทดลองนี้ตรวจวัดระดับโปรเจสโตโรนในซีรัมซึ่งเก็บเฉพาะช่วงเวลาเช้า (9.00-12.00 น.) ซึ่งไม่พบ peak ของ proestrus progesterone ที่เกิดขึ้นในตอนเย็นถึงตอนกลางคืน (18.00-24.00 น.) (Feder, Resko and Gog, 1968, Nequin, 1979) ดังนั้นค่าที่เปรียบเทียบระดับโปรเจสโตโรนในแต่ละวันจากการทดลองจึงหมายถึงเฉพาะเวลาเช้าเท่านั้น

การมีโปรเจสโตโรนเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในระยะแรกของการตั้งครรภ์ เนื่องมาจากการทำงานของ คอร์ปัส ลูเตียม เพราะการผสมพันธุ์ไปกระตุ้นให้ คอร์ปัส ลูเตียม หลังโปรเจสโตโรนเพิ่มมากขึ้นตั้งแต่วันที่ 3 ของการตั้งครรภ์ (Rothchild 1981) ในหนูขาว การฝังตัวของตัวอ่อนจะเกิดประมาณเป็นวันที่ 5 หรือเข้าวันที่ 6 ของการตั้งครรภ์ (De Feo, 1967) ซึ่งน่าจะเชื่อถือว่าโปรเจสโตโรนมีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับการฝังตัวของหนูขาวด้วย ผลการทดลองครั้งนี้สอดคล้องกับที่ผิรายงานใน Hashimoto et al (1968) ซึ่งได้ใช้ Thin-layer chromatography ตรวจวัดระดับโปรเจสโตโรนในหนูขาว ระหว่างการตั้งครรภ์แล้วพบว่า อัตราการหลังโปรเจสโตโรนสูงขึ้นตั้งแต่วันที่ 4 ของการตั้งครรภ์ (10 ug/ชั่วโมง/รังไข่) และสูงที่สุดในวันที่ 14 ของการตั้งครรภ์ (22.9 ug/ชั่วโมง/รังไข่) หลังจากนั้นก็ลดลงจนถึงวันคลอด และผลการทดลองของ Takahashi et al (1979) ซึ่งตรวจพบโดยวิธี RIA แล้วพบว่า ระดับโปรเจสโตโรนสูงที่สุดในวันที่ 11 (ประมาณ 55 ng/ml) และวันที่ 15 (ประมาณ 58 ng/ml) ของการตั้งครรภ์ ต่อมา Taya และ Greenwald (1981) ใช้วิธี RIA เช่นกัน ได้ผลคล้ายคลึงกันคือ โปรเจสโตโรนสูงที่สุดในวันที่ 14 และวันที่ 16 หลังจากนั้นจะลดลงจนต่ำสุด (30 ng/ml) การยึดอายุของคอร์ปัส ลูเตียม ในระหว่างการตั้งครรภ์ของหนูขาวนี้ เป็นผลมาจาก LH และ prolactin (Rothchild, 1981) โดยระยะแรกประมาณวันที่ 2 และ 3 ของการ

ตั้งครรภ์มี prolactin เป็น luteotrophin ก่อน หลังจากนั้น LH จึงมีส่วนร่วมทำงานในวันที่ 7 ถึงวันที่ 12 แต่จากหลายรายงานมีความขัดแย้งกัน อยู่ในเรื่องวันที่ LH เริ่มมีส่วนร่วมแต่ก็มีความใกล้เคียงกัน ในการศึกษาครั้งนี้พบการลดลงของ โปรเจสโตโรนในวันที่ 8 ของการตั้งครรภ์ ซึ่งอาจจะเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของ Luteotrophins ในช่วงต่อระหว่าง prolactin กับ LH ก็ได้ แต่ยังไม่พบหลักฐานอื่น ๆ ที่ยืนยันว่า โปรเจสโตโรนในวันที่ 8 ของการตั้งครรภ์นี้ลดลงหรือไม่และเพราะเหตุใด

หลังจากวันที่ 12 และวันที่ 13 แล้วจะมี luteotrophin คือ placental lactogen จากรกทำหน้าที่แทนฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า (Wu et al 1976, Rothchild 1981, Brinkley, 1981) ในพวกไพรเมตรกสามารถทำหน้าที่สร้าง โปรเจสโตโรน แทนคอพิลลูเตียมได้ แต่ใน rodent จะต้องมิกอพิลลูเตียม จนถึงวันคลอดเพราะรกของ rodent สามารถสร้าง โปรเจสโตโรนได้ไม่เพียงพอสำหรับรักษาสภาพการตั้งครรภ์ (Rothchild, 1981) การยืดอายุของคอพิลลูเตียม ในระหว่างการตั้งครรภ์จึงเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่งในหนูขาวและแฮมสเตอร์

ในระหว่างการให้นมลูกในหนูขาว จากการทดลองนี้พบว่า หลังคลอดโปรเจสโตโรนจะมีระดับสูงขึ้น ตั้งแต่วันที่ 1 ( $24.58 \pm 1.91$  ng/ml) และเพิ่มขึ้นต่อไปจนมีระดับสูงกว่าในวงฮิสตรัลปกติ (70-80 ng/ml) ซึ่งสอดคล้องกับ Taya and Greenwald (1981) ซึ่งได้ตรวจวัดระดับโปรเจสโตโรนในระหว่างการให้นม โดยใช้ RIA เช่นกัน พบว่าระดับโปรเจสโตโรนสูงขึ้นในวันที่ 2 หลังจากคลอด (40 ng/ml) และสูงเด่นชัดในวันที่ 6-8 (80 ng/ml) และ Grota and Eik-nes (1967) พบว่าระดับโปรเจสโตโรนในระหว่างการให้นมจะสูงขึ้นตั้งแต่ 6 ชั่วโมงหลังคลอดเป็น 43 ng/ml รักษาระดับไว้ 2 วันแล้วจึงเพิ่มขึ้นอีกในวันที่ 4 ของการให้นมเป็น 123 ng/ml การเพิ่มขึ้นนี้เชื่อว่าเกิดจาก คอพิลลูเตียม อันใหม่ที่เกิดขึ้นหลังจากการคลอด เพราะหนูขาวสามารถตกไข่ได้ภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากคลอด (Hoffman and Schwartz, 1965; Takayashi et al, 1980; deGreef and Van der Schoot, 1983) ช่วงนี้สามารถมี fertile mating แต่จะไม่มีการฝังตัวถ้าลูกอ่อนยังติดนมแม่อยู่



2. ระดับของ โพรเจสเตอโรนในซีรัมของแอมส์เตอร์ในระหว่างวงอีสตรัส ระหว่างการตั้งครรภ์ และระหว่างการให้นม

จากการศึกษาครั้งนี้พบว่า ระดับโพรเจสเตอโรนในวงอีสตรัสของแอมส์เตอร์ ใน ช่วงเวลา 9.00-11.00 น. จะสูงที่สุดในวัน estrus ( $5.75 \pm 0.29$  ng/ml) และ พบว่าในวัน proestrus ( $1.52 \pm 0.14$  ng/ml) กลับต่ำกว่าวัน diestrus 1 ( $5.61 \pm 0.82$  ng/ml) และ diestrus 2 ( $3.13 \pm 0.25$  ng/ml) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา ระดับโพรเจสเตอโรนในแอมส์เตอร์ของ Leavitt and Blaha (1970) Lukaszewska and Greenwald (1970) และ Saidapur and Greenwald (1978) ซึ่งต่างก็รายงานเช่นเดียวกันว่า ระดับโพรเจสเตอโรนในวงอีสตรัสของแอมส์เตอร์มี 2 peak เช่นเดียวกับหนูขาวโดยมี peak แรกในตอนเป็นวัน proestrus และ peak ที่ 2 เริ่ม ในวัน diestrus 1 หลังจากนั้นก็ลดลงพบว่า การมีโพรเจสเตอโรนสูงในวัน proestrus และ estrus นั้นอาจมาจาก antral follicles และ interstitial cells ซึ่งทั้ง 2 แห่งนี้มี 3 B-hydroxy steroid ที่ active ล้วน 2 วันหลังคือ diestrus 1 และ 2 นั้นมีโพรเจสเตอโรนจาก คอพิลลูเตียมซึ่งต่ำกว่า peak แรก (Saidapur and Greenwald, 1978) คอพิลลูเตียมในวงอีสตรัสของหนูขาวกับแอมส์เตอร์คล้ายคลึงกัน คือ มีการทำงานเพียง 2-3 วัน นอกจากจะมีการผสมพันธุ์เกิดขึ้น (Greenwald, 1967) การผสมพันธุ์เป็นการกระตุ้น luteotrophin

ในระหว่างการตั้งครรภ์จากการศึกษาครั้งนี้พบว่า ในวันที่ 1 ของการตั้งครรภ์ โพรเจสเตอโรนมีระดับสูงขึ้น ( $5.00 \pm 0.53$  ng/ml) จากวันผสมพันธุ์ ( $1.52 \pm 0.14$  ng/ml) หลังจากนั้นค่อนข้างสูงอย่างคงที่ในวันที่ 4-10 ของการตั้งครรภ์ ( $10-13$  ng/ml) จากรายงานของ Orsini (1963) ที่กล่าวว่า การฝังตัวของตัวอ่อนในแอมส์เตอร์จะเกิดขึ้น ประมาณวันที่ 4 ของการตั้งครรภ์ ดังนั้นผลการทดลองนี้จึงสอดคล้องกันว่า โพรเจสเตอโรน เป็นฮอร์โมนที่สำคัญในระหว่างการฝังตัวของแอมส์เตอร์ หลังจากการสูงขึ้นดังกล่าวข้างต้นแล้วยังพบว่าระดับโพรเจสเตอโรนยังคงสูงต่อไปถึงวันที่ 13 ของการตั้งครรภ์ ( $24.46 \pm 2.63$  ng/ml) แล้วจะลดลงทันทีในวันที่ 16 ( $16.30 \pm 1.55$  ng/ml) ซึ่งก็สอดคล้องกับรายงานของ Leavitt and Blaha (1970) ซึ่งได้ศึกษา ระดับโพรเจสเตอโรนในพลาสมาของแอมส์เตอร์โดยใช้ gas liquid chromatography พบว่าโพรเจสเตอโรนมีค่าสูงขึ้น

ระหว่างวันที่ 3-14 คือ 7.50-25.50 ng/ml แล้วจะลดลงก่อนคลอด 1 วัน คือวันที่ 15 และมีค่าต่ำสุดในวันคลอด คือ 2 ng/ml และจากรายงานของ Baranczuk and Greenwald (1974) ก็ได้ใช้ RIA ในการตรวจวัดระดับโปรเจสเตอโรนในซีรัมของแอมลเตอร์ที่ตั้งครรภ์พบว่า ในวันที่ 1-7 ของการตั้งครรภ์โปรเจสเตอโรนมีค่าเฉลี่ยค่อนข้างสูง (17.10 ng/ml) แล้วลดลงในวันที่ 9 (12.20 ng/ml) หลังจากนั้นจะสูงขึ้นตั้งแต่วันที่ 10 จนสูงที่สุดในวันที่ 14 (29.40 ng/ml) Soares and Talamentes (1982) ก็ได้ใช้ RIA ศึกษาในระยะหลังของการตั้งครรภ์ในแอมลเตอร์พบว่า โปรเจสเตอโรนจะสูงในวันที่ 8-12 ของการตั้งครรภ์แล้วลดลงตั้งแต่วันที่ 12-16 ในขณะที่เดียวกันระดับโปรเจสเตอโรนในรกก็ลดคล้อยกันด้วย ซึ่งเชื่อว่าโปรแลคติน เป็น luteotropic hormone ที่สำคัญในแอมลเตอร์ในระยะหลังของการตั้งครรภ์ ส่วนระยะแรกของการตั้งครรภ์โปรแลคตินและ FSH ร่วมกันทำหน้าที่เป็น luteotropic complex ที่ทำให้คอฟัลลูเตียมในแอมลเตอร์ที่ได้รับการผสมพันธุ์ยังคงทำงานต่อไป ในขณะที่แอมลเตอร์ที่มีวงฮีสตรัสปกติ คอฟัลลูเตียมจะหยุดการทำงานไปในวัน diestrus 2 (Greenwald 1967, Grady and Greenwald 1968) แหล่งสำคัญที่ผลิตโปรเจสเตอโรนในระหว่างการตั้งครรภ์ของแอมลเตอร์ คือ คอฟัลลูเตียม (Greenwald et al 1967; Lukaszewka and Greenwald, 1970) แม้ว่าต่อมหมวกไตจะผลิตได้เช่นกันก็เป็นส่วนน้อย เพราะการเพิ่มขึ้นของโปรเจสเตอโรนจนถึงวันที่ 14 ของการตั้งครรภ์นั้น สัมพันธ์กับการเจริญเติบโตของ คอฟัลลูเตียมตามลำดับ และสัมพันธ์กับปริมาณ 3  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (3 $\beta$ -HSD) ที่เพิ่มขึ้นในคอฟัลลูเตียมด้วย (Leavitt and Blaha, 1970)

ในระยะหลังของการตั้งครรภ์ของแอมลเตอร์ จากการทดลองนี้ที่พบว่าการลดลงอย่างเฉียบพลันของโปรเจสเตอโรนดังกล่าวข้างต้นนั้น แล่งถึงการเปลี่ยนแปลงสรีรวิทยาอย่างสำคัญในร่างกาย การเปลี่ยนแปลงนี้เกิดจากการลดการทำงานของคอฟัลลูเตียม เพราะมี 3 $\beta$ -HSD ลดปริมาณลง สาเหตุของการเกิด luteolysis นี้ยังไม่แน่ชัด แต่เชื่อว่า luteolysis เป็นปัจจัยหนึ่งที่กระตุ้นให้เกิดการคลอด

ปริมาณการหลั่งโปรเจสเตอโรนในแอมลเตอร์ ค่อนข้างต่างจากหนูขาวและ mice เพราะใน 2 ชนิดหลังต้องการโปรเจสเตอโรนในระดับสูง และสูงตลอดช่วงหลังของการตั้งท้อง ตรงกันข้ามกับแอมลเตอร์ซึ่งมี peak ขึ้นตรงช่วงวันที่ 13-14 ของการตั้งท้อง แล้วลดลง

ทันที การเพิ่มของโปรเจสโตโรน peak นี้ เพิ่มขึ้นหลังจากการเพิ่มของเอสตราไดออล ในวันที่ 11 ของการตั้งครรภ์ แต่ Davies และ Ryan (1972) พบว่าการคลอดของแอมลิตอร์สามารถชักนำได้โดยการให้โปรเจสโตโรนไม่ใช่เอสตราไดออล จึงเป็นข้อบ่งชี้ว่าการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนของเอสตราไดออลกับโปรเจสโตโรน ไม่เป็นสิ่งชักนำการคลอดในแอมลิตอร์ แต่ในหนูขาวพบว่าการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนของเอสตราไดออลกับโปรเจสโตโรน เป็นสิ่งชักนำการคลอด (Davies and Ryan, 1972)

ในระหว่างการให้นมของแอมลิตอร์พบว่า ระดับโปรเจสโตโรนต่ำมากโดยมีค่าใกล้เคียงกับในวงฮีสตรัส คือ 5-6 ng/ml ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Leavitt and Blaha (1970) และ Baranczuk and Greenwald (1974) การที่โปรเจสโตโรนในระหว่างการให้นมของแอมลิตอร์ต่ำนั้น อาจเป็นเพราะแอมลิตอร์ไม่มีการตกไข่หลังจากการคลอด เนื่องจาก antral follicle ที่มีอยู่ในช่วงกลางของการตั้งครรภ์นั้นละลายตัวไป

แหล่งผลิตโปรเจสโตโรนนี้จึงอาจเป็น interstitial tissue เพราะ คอหุ้มลูกเตียม ก็ได้ละลายไปเช่นกัน (Greenwald, 1965) สเตอรอยด์ ที่พบมากในระหว่างการให้นมของแอมลิตอร์กลับเป็น pregnenolone (Baranczuk and Greenwald, 1974)

ระดับโปรเจสโตโรนในแอมลิตอร์ต่ำกว่าหนูขาวอย่างมีนัยสำคัญ ( $P > 0.01$ ) (Grotta and Eik-nes, 1967; Hashimoto et al, 1968; Hoffman and Fajer, 1970) ซึ่งอาจเป็นเพราะแอมลิตอร์มีอัตราการหลังโปรเจสโตโรนต่ำกว่าหนูขาว

### 3. ปริมาณโดอามีน ออกซิเตลในเนื้อเยื่อมดลูกในวันที่ 3-10 ของการตั้งครรภ์ในหนูขาว

จากผลการศึกษาที่พบว่า ในวันที่ 3-6 ของการตั้งครรภ์ (วันที่ 1 คือ วันที่พบสเปิร์ม) ไม่สามารถตรวจวัดโดอามีน ออกซิเตลในเนื้อเยื่อมดลูกได้เลยนั้น น่าจะเป็นเพราะว่าในระยะแรกของการตั้งครรภ์นี้ ในมดลูกยังไม่มีแหล่งสังเคราะห์และสะสมโดอามีน ออกซิเตล หรือมีแหล่งแล้วแต่ยังไม่มีการสังเคราะห์มากพอ เพราะมีผู้ทดลองหลายท่านกล่าวว่า โดอามีน ออกซิเตลนั้นมีแหล่งสังเคราะห์ คือ เนื้อเยื่อเดซิดัว (Robert and Robson, 1953; Harris and Kim, 1972; Guha and Janne, 1976; Spilman et al., 1980)

### 3.1 ปริมาณโดอามีน ออกซิเตลในบริเวณที่เกิดเดซิดัว

ในการทดลองครั้งนี้พบปริมาณโดอามีน ออกซิเตลในมดลูกของหนูขาวในวันที่ 7 ของการตั้งครรภ์ ( $58.22 \pm 11.55$  mU/mg. protein) เป็นวันแรกโดยพบใน Implantation Nodules ซึ่งจากรายงานของ Chambon (1949) และ De Feo (1967) พบว่า หนูขาวจะมีการฝังตัวของตัวอ่อนตั้งแต่เป็นวันที่ 5 หรือเข้าวันที่ 6 ของการตั้งครรภ์ ดังนั้น ปริมาณโดอามีน ออกซิเตลจึงตรวจพบหลังจากการฝังตัวของตัวอ่อน เนื่องจากในวันที่ 7 ของการตั้งครรภ์นี้ยังไม่สามารถแยกเนื้อเยื่อบริเวณกล้ามเนื้อมดลูกออกจากบริเวณที่เกิดเดซิดัวได้ เพราะ Implantation Nodules ยังมีขนาดเล็กมาก แต่ก็เชื่อว่าปริมาณโดอามีน ออกซิเตลที่วัดได้น่าจะอยู่ในเนื้อเยื่อบริเวณเดซิดัวมากกว่าในชั้นกล้ามเนื้อ เพราะถ้าเมื่อยังไม่เกิด Decidualization นั้นไม่สามารถตรวจวัดโดอามีน ออกซิเตลได้เลย หลังจากเกิด Decidualization แล้ว จึงตรวจวัดได้ซึ่ง De Feo (1967) ได้รายงานไว้ว่าในหนูขาว จะเกิด Decidualization ตั้งแต่วันที่ 5 หรือวันที่ 6 ของการตั้งครรภ์ อีกประการหนึ่ง หลังจากมีการกระตุ้นให้เกิดเดซิดัวแล้วเกิดการเปลี่ยนแปลงในชั้นของ Stromal Cells ไปเป็น Decidual Cells โดยมีการแบ่งเซลล์เพิ่มขึ้น มีการบวมหน้าและมีการสะสมอาหารมากขึ้น จากการทำ Cross Section ของมดลูกหนูขาวที่ท้องเทียมในวันที่ 6 ของการตั้งครรภ์ (Yoschim and De Feo, 1962) พบว่า บริเวณที่เกิดเดซิดัวมีพื้นที่มากกว่า บริเวณกล้ามเนื้อหลายเท่า และอัตราการเจริญเติบโตก็สูงกว่าบริเวณกล้ามเนื้อมาก ดังนั้น จึงเป็นไปได้ว่า โดอามีน ออกซิเตลที่พบมาจากเนื้อเยื่อเดซิดัวซึ่งเป็นเนื้อเยื่อส่วนใหญ่ใน Implantation Nodules (ตัวอ่อนได้เอาออกไปแล้ว)

ในวันที่ 8 ของการตั้งครรภ์สามารถแยกเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อออกจากบริเวณที่เกิดเดซิดัวได้ ซึ่งพบว่าเนื้อเยื่อที่เกิดเดซิดัวนั้นเป็นเนื้อเยื่อที่อ่อนและหนากว่าบริเวณกล้ามเนื้อซึ่งบางมากแต่เหนียวและแข็งแรง ปริมาณโดอามีน ออกซิเตลที่พบในบริเวณเดซิดัวนั้นสูงกว่าในวันที่ 7 อย่างมีนัยสำคัญ ( $P < 0.01$ ) ( $253.06 \pm 43.00$  mU/mg. protein) และในวันที่ 10 ของการตั้งครรภ์ก็พบว่าปริมาณโดอามีน ออกซิเตลในบริเวณเดซิดัวสูงขึ้นอย่างเด่นชัด ( $894.12 \pm 172.00$  mU/mg. Protein) (รูปที่ 5 ก.) ดังนั้นจึงน่าเชื่อว่าโดอามีน ออกซิเตลเพิ่มขึ้นตามการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อเดซิดัว

### 3.2 ปริมาณโดอามีน ออกซิเตลในบริเวณกล้ามเนื้อ

จากผลการทดลองจะเห็นได้ว่าเพียงวันแรกที่พบ Implantation Nodules (วันที่ 7) เท่านั้นที่ไม่สามารถวัดปริมาณโดอามีน ออกซิเตลในกล้ามเนื้อได้ แต่ในวันที่ 8 และ 10 สามารถวัดได้แต่ก็วัดได้เพียงเล็กน้อยเท่านั้นเมื่อเทียบกับในเดซีตัว ( $14.65 \pm 0.80$  และ  $49.50 \pm 2.31$  mU/mg. protein) ตามลำดับ) ปริมาณโดอามีน ออกซิเตลที่วัดได้นี้ น่าจะมาจากบริเวณเดซีตัว เพราะมีบริเวณติดต่อกันและยื่นกล้ามเนื้อไม่ได้มีเมตาบอลิซึมของโปรตีนสูงเหมือนกับบริเวณเดซีตัว การใช้โดอามีน ออกซิเตลต่ำจึงไม่น่าจะเป็นไปได้ว่าบริเวณกล้ามเนื้อจะสังเคราะห์โดอามีน ออกซิเตลเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานยืนยันได้ว่าโดอามีน ออกซิเตลในกล้ามเนื้อนั้นมาจากเดซีตัว เพราะยังไม่มีผู้ศึกษาในด้านชีวเคมีของเรื่องนี้

### 3.3 ปริมาณโดอามีน ออกซิเตลนอกบริเวณที่มีการฝังตัว

ในเนื้อเยื่อนอกบริเวณที่มีการฝังตัวไม่พบโดอามีน ออกซิเตลเลยตั้งแต่วันที่ 3-8 ของการตั้งครรภ์ซึ่งระยะนี้ความห่างระหว่าง Implantation Nodules แต่ละอันมีมากกว่าระยะหลังของการตั้งครรภ์ เพราะตัวอ่อนยังมีขนาดเล็กอยู่ ในวันที่ 10 ของการตั้งครรภ์ซึ่งสามารถวัดโดอามีน ออกซิเตลได้จำนวนเล็กน้อย ( $29.82 \pm 9.68$  mU/mg. protein) (กราฟที่ 5 ก.) นั้น อาจเป็นเพราะว่าแต่ละ Implantation Nodule โตขึ้นมากความห่างระหว่าง Nodules ลดลงนั้นอาจมีส่วนน้อยของโดอามีน ออกซิเตลจาก Implantation Nodule ทั้ง 2 ด้านเข้ามาอยู่ในบริเวณนี้ และด้วยเหตุผลเช่นเดียวกันกับยื่นกล้ามเนื้อไม่น่าจะเป็นไปได้ว่าจะเกิดการสังเคราะห์โดอามีน ออกซิเตลเพิ่มขึ้นในบริเวณนี้

จากการศึกษาของ Robert and Robson (1953) พบว่าโดอามีน ออกซิเตลจะพบมากในรกส่วนของแม่ การทดลองนี้ไม่สามารถแยกรกของแม่หรือของลูกออกมาอย่างเด่นชัดได้ แต่ได้แยกเอาตัวอ่อนออกไป จากปริมาณโดอามีน ออกซิเตลที่หาได้เชื่อว่ารกของแม่ยังคงอยู่ในเนื้อเยื่อมดลูกส่วนเดซีตัว นอกจากนี้ Robert and Robson (1953) ยังรายงานว่า ในหนูขาวที่ตั้งครรภ์ในมดลูกข้างเดียว จะพบโดอามีน ออกซิเตลในมดลูกข้างที่ตั้งครรภ์สูงกว่าข้างที่ไม่ตั้งครรภ์ ซึ่งเทียบได้กับ inter implantation site ของเรา



ต่อมา Harris and Kim (1972) ได้ศึกษาโดยการใส่สารสังเคราะห์ของโปรเจสเตอโรนให้แก่หนูขาวที่ตัดรังไข่แล้วให้โปรเจสเตอโรน และกระตุ้นให้เกิดเตโชดูอะไลเซชันในเวลาที่เหมาะสมเมื่อดูปริมาณไดอามิน ออกซิเตลในนมตลกของหนูเหล่านั้น พบว่าสารที่มีฤทธิ์ส่งเสริมกับโปรเจสเตอโรนนั้นส่งเสริมการสร้างไดอามิน ออกซิเตลในนมตลกด้วย เขาจึงสรุปว่าปริมาณของไดอามิน ออกซิเตลนั้นสามารถยกมาได้โดยโปรเจสเตอโรน จากการทดลองนี้พบว่าปริมาณไดอามิน ออกซิเตลสูงขึ้นหลังจากระดับโปรเจสเตอโรนสูงขึ้นแล้ว 3 วัน ซึ่งน่าเป็นไปได้ว่า โปรเจสเตอโรนนั้นสัมพันธ์กับไดอามิน ออกซิเตลโดยอ้อม โดยที่โปรเจสเตอโรนส่งเสริมการฝังตัวของตัวอ่อนและ Decidualization ซึ่งเตโชตัวนี้เป็นแหล่งสังเคราะห์ไดอามิน ออกซิเตล

#### 4. ปริมาณไดอามิน ออกซิเตลในเนื้อเยื่อมตลกในวันที่ 3-10 ของการตั้งครรภ์ในแฮมสเตอร์

ในแฮมสเตอร์พบว่า ในวันที่ 3-5 ของการตั้งครรภ์ (วันที่ 1 คือ วันที่พบสเปิร์ม) ไม่สามารถตรวจวัดไดอามิน ออกซิเตลได้ แต่จะวัดได้ในวันที่ 6 เป็นวันแรก การที่ตรวจวัดไดอามิน ออกซิเตลในเนื้อเยื่อมตลกได้ก่อนในหนูขาวเป็นเพราะในแฮมสเตอร์มีการฝังตัวก่อนหนูขาวโดยการฝังตัวเริ่มขึ้นตั้งแต่วันที่ 4 (De Feo, 1967) โดยมตลกมีความไวต่อการเปลี่ยนแปลง (Sensitivity) สูงสุดและบลาล์โตซิสก็เดินทางถึงมตลกแล้วและกระตุ้นให้เกิด Decidualization ในวันเดียวกันด้วย การพบไดอามิน ออกซิเตลในวันที่ 6 จึงเป็นการสนับสนุนว่าไดอามิน ออกซิเตลสังเคราะห์จากเซลล์เตโชตัว

##### 4.1 ปริมาณไดอามิน ออกซิเตลในบริเวณที่เกิดเตโชตัว

วันที่ 6 ของการตั้งครรภ์ในแฮมสเตอร์สามารถแยกบริเวณเซลล์เตโชตัวออกจากชั้นกล้ามเนื้อได้แล้ว และเริ่มวัดไดอามิน ออกซิเตลได้  $137.80 \pm 13.00$  mU/mg. protein และในวันที่ 7, 8 และ 10 วัดไดอามินออกซิเตลในบริเวณนี้ได้เพิ่มขึ้นตามลำดับ ( $284.00 \pm 64.00$ ,  $861.82 \pm 6.00$ , และ  $1,482.03 \pm 342.00$  mU/mg. protein (กราฟที่ 5 ข.) ปริมาณไดอามิน ออกซิเตลที่วัดได้ในแฮมสเตอร์สูงกว่าหนูขาวมาก ซึ่งอาจจะเป็นเพราะ Species Specific ประการหนึ่ง หรือเป็นเพราะแฮมสเตอร์มีการฝังตัวก่อน อีกทั้งระยะเวลาที่ตั้งครรภ์สั้นกว่า ตัวอ่อนของแฮมสเตอร์จึงเจริญมากกว่าหนูขาว ในวันที่ตั้งครรภ์เดียวกัน ดังนั้นการสังเคราะห์ไดอามิน ออกซิเตลจึงมีอัตราที่สูงกว่า

#### 4.2 ปริมาณโดอามีน ออกซิเตลในบรีเวณกล้ำมเนือมตลก

ในแอมลเตอรก็คล้ายคลึงกันกับในหนูขาวเพราะในวันแรกที่ตรวจพบโดอามีน ออกซิเตลได้นั้น (วันที่ 6) ในชั้นกล้ำมเนือมตลกไม่สามารถตรวจวัดได้ในวันที่ต่อ ๆ มาจึง ตรวจวัดได้ โดยเฉพาะในวันที่ 10 นับว่าสูงชันอย่างเด่นชัด ( $22.04 \pm 11.88$ ,  $62.83 \pm 9.32$  และ  $467.28 \pm 89.80$  mU/mg. protein ในวันที่ 7, 8 และ 10 ตามลำดับ) โดอามีน ออกซิเตลนี้ น่าจะมาจากเซลล์เดซีตวลเช่นเดียวกับในหนูขาว Spilman et al. (1980) ซึ่งทำการทดลองเช่นเดียวกันนี้ในแอมลเตอรก็เชื่อว่าโดอามีน ออกซิเตลอยู่ในเซลล์เดซีตวลเช่นเดียวกัน

#### 4.3 ปริมาณโดอามีน ออกซิเตลนอกบรีเวณที่มีการฝังตัว

ปริมาณโดอามีน ออกซิเตลนอกบรีเวณที่มีการฝังตัวนั้นไม่พบเลยจนกระทั่งวันที่ 10 ของการตั้งครรภจึงตรวจวัดได้ปริมาณเล็กน้อย ( $33.54 \pm 18.30$  mU/mg. protein) (แต่ยังคงสูงกว่าในหนูขาว) ซึ่งไม่มีเหตุผลที่เด่นชัดจะอธิบายได้ว่าทำไมไม่วัดได้ก่อนในหนูขาว เหมือนเช่นในบรีเวณอื่น ๆ นอกจากข้อสังเกตเล็กน้อยที่พบว่า เนื้อเยื่อชั้นกล้ำมเนือที่พบในแอมลเตอรนี้ การทดลองนี้มีความหนาแน่นมากกว่าที่พบในหนูขาว

สำหรับความสัมพันธ์ของโดอามีน ออกซิเตลกับโปรเจลเตอโรนในแอมลเตอร ในการทดลองนี้ ก็คล้ายคลึงกับที่พบในหนูขาวกล่าวคือโดอามีน ออกซิเตลสูงชัน หลังจากการเพิ่มขึ้นของโปรเจลเตอโรน นอกจากนี้ยังมีหลักฐานที่น่าสนใจ คือ Spilman et al, (1980) พบว่าการให้ฟลออสตาแกลนแก่แอมลเตอรที่ตั้งครรภสามารถลดได้ทั้งระดับโปรเจลเตอโรนในซีรัมและปริมาณโดอามีน ออกซิเตลในเนื้อเยื่อมตลกได้ภายใน 20 ชั่วโมง แต่ผลนี้ สามารถยับยั้งได้โดยการให้โปรเจลเตอโรนเข้าไปพร้อม ๆ กัน จึงสอดคล้องกับการทดลองนี้ว่า โดอามีน ออกซิเตลในระหว่างการตั้งครรภน่าจะมีความสัมพันธ์กับโปรเจลเตอโรนโดยมีเซลล์เดซีตวลเป็นตัวกลาง

#### สรุปผลการทดลอง

1. หนูขาวและแอมลเตอรมีแบบแผนของโปรเจลเตอโรนในซีรัมในระหว่างวงฮีสตรัส และระหว่างการตั้งครรภคล้ายคลึงกัน แต่แตกต่างกันในระหว่างการให้นม และระดับโปรเจล-

เดอโรนในซีรัมของหนูขาวจะสูงกว่าในแอมลิตอร์โดยตลอด

2. ปริมาณโคอามิน ออกซิเดสในเนื้อเยื่อมดลูกจะเริ่มสูงขึ้นเด่นชัดหลังจากวันที่มีการฝังตัวของตัวอ่อน และมีความสัมพันธ์กับการเจริญของเนื้อเยื่อมดลูกโดยเฉพาะอย่างอื่ง บริเวณที่เกิดเดซีตัวตามจำนวนวันที่ตั้งครรภ์ ทั้งในหนูขาวและในแอมลิตอร์

3. การเพิ่มขึ้นของระดับโปรเจสเดอโรน ไม่ได้มีส่วนสัมพันธ์กับปริมาณโคอามิน ออกซิเดสในเนื้อเยื่อมดลูกที่ไม่ได้ถูกกระตุ้นให้เกิดเดซีอะโลเซชั่น



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย