หอสมุดกลาง จุฬาลงกรณมหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

เดซิดูอะไลเซชั่น (decidualization) เป็นขบวนการเปลี่ยนแปลงของสโตรมาล เซล (stromal cell) ของเนื้อเยื่อมดลูกชั้นเอ็นโดมิเทรียมไปเป็นเดซิดูอัล เซล (decidual cell) เซลเหล่านี้มีขนาดใหญ่ขึ้น ภายในมีจำนวนนิวเคลียสมากกว่า 1 อัน เป็นผลมาจากการเกิดเอ็นโดไมโทซิส (Sachs และ Shelesnyak, 1955) ทำหน้าที่เป็นแหล่งอาหารให้ตัวอ่อน (Krehbial, 1937; Shelesnyak และ Kraicer, 1960) ช่วยป้องกันตัวอ่อนขณะฝังตัวและเป็นตัวกลบกุมการเจริญของตัวอ่อน (Finn, 1975) ขบวนการดังกล่าวเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการฝังตัวของบลาสโตซิส (Shelesnyak, 1960, 1962) ผู้ที่รายงานการกระตุ้นการเกิดเดซิดูอะไลเซชั่นเป็นคนแรก คือ Leo Loeb (1907) ท่านผู้นี้ได้พบโดยบังเอิญว่า การทำลายเนื้อเยื่อผนังมดลูกของหนูตะเภาในบางระยะเวลาของวงสืบพันธุ์จะทำให้เนื้อเยื่อมดลูกเจริญอย่างรวดเร็ว Loeb ได้เรียกชื่อเนื้อเยื่อนี้ว่า เดซิดูโอมาตา (deciduomata) ซึ่งลักษณะของเนื้อเยื่อที่เปลี่ยนไปเป็นเดซิดูโอมาตานี้เหมือนกับเนื้อเยื่อเดซิดัว (decidua) ในมดลูกของสัตว์ตั้งครรภ์ขณะที่บลาสโตซิสกำลังฝังตัว Long และ Evans (1922) ได้ทดลองในหนูแรทและพบว่า เดซิดูโอมาตาจะถูกกระตุ้นให้เกิดขึ้นได้จะต้องมีคอร์ปัสลูเทียม ที่อยู่ในสภาพที่สมบูรณ์เหมือนขณะตั้งครรภ์และสามารถสร้างฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนได้ เรียกคอร์ปัสลูเทียมที่ทำหน้าที่สร้างโปรเจสเตอโรนได้ว่าเป็น "functional corpus luteum" ซึ่งสามารถกระตุ้นให้เกิดขึ้นได้โดยผสมหนูตัวเมียกับหนูตัวผู้ที่ถูกตัดท่อนำอสุจิออก (vasectomized male) เรียกสภาวะที่มี functional corpora lutea ว่าเป็นท้องเทียม (pseudopregnancy) และเรียกคอร์ปัส ลูเทียม ของวงสืบพันธุ์ปกติว่าเป็น "non-functional corpus

luteum) การค้นพบที่สำคัญของ Long และ Evans นี้ได้ให้ความกระจ่างแก่นักชีววิทยาของการสืบพันธุ์ว่าสภาพท้องเทียมของสัตว์พวกหนูเป็นการยืดเวลาการทำงานของคอร์ปัสลูเทียมของวงสืบพันธุ์ปกติ ซึ่งมีสภาวะคล้ายคลึงกับระหว่างตั้งครรภ์จริง ๆ มาก และในสัตว์หลายชนิด ช่วง luteal phase ของวงสืบพันธุ์จะมี functional corpus luteum ทำหน้าที่อยู่ได้นานประมาณครึ่งหนึ่งของวงสืบพันธุ์ปกติ (Parkes, 1962)

ในเวลาต่อมาได้มีรายงานถึงวิธีต่าง ๆ ในการชักนำการเกิดเดซิดูอะไลเซชั่น เช่น การใช้ด้ายสอดผ่านมดลูก (Long และ Evans, 1922) การขูดทำลายเนื้อเยื่อเอ็นโอมิเทรียมของมดลูก (Shelesnyak, 1931) การใช้กระแสไฟฟ้ากระตุ้นที่มดลูก (Krehbiel, 1937) การสอดใส่ลูกปัดในโพรงมดลูก(Brandau, 1947) การใส่ลวดทองแดงในโพรงมดลูก (Dietlein, 1952) การฉีดอากาศเข้าไปในโพรงมดลูก (Orsini, 1963 b) การให้สารเคมีหลายชนิด เช่น น้ำเกลือโซเดียม คาร์บอเนต (Elton, 1966) ในทุก ๆ กรณี Shelesnyak และ Kraicer (1960) เชื่อว่าล้วนเป็นผลมาจากการเกิดบาดแผลและมีการหลั่งฮีสตามีนเกิดขึ้นตรงบริเวณที่กระตุ้น เพราะหากฉีดสารประเภทแอนติฮีสตามีนเข้าไปโดยตรงในช่องว่างมดลูกจะสามารถห้ามการชักนำการเกิดเดซิดูอะไลเซชั่นโดยสิ้นเชิง ยิ่งไปกว่านั้น Kraicer และ Shelesnyak,(1958) ยังพบด้วยว่าการฉีดสารแอนติฮีสตามีนไพราไธอะซีน (pyrathiazine) ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นตัวหลั่งฮีสตามีนจากเนื้อเยื่อต่าง ๆ เข้าทางช่องท้องของสัตว์ทดลองสามารถกระตุ้นให้เกิดเดซิดูอัลเซลได้ อย่างไรก็ตาม Orsini (1963a) พบว่าสารตัวนี้ไม่มีประสิทธิภาพในการชักนำการเกิดเดซิดูอะไลเซชั่นในแฮมสเตอร์ท้องเทียมและแม้แต่ในหนูแรทบาง strain ก็ไม่เกิดผลเช่นกัน

เกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างฮอร์โมนจากรังไข่และการหลั่งฮีสตามีนที่ผนังมดลูกได้มีผู้ศึกษากันมาก Spaziani และ Szego (1958, 1959) พบว่าการเพิ่มอีสโตรเจนจะมีผลทำให้ปริมาณฮีสตามีนในมดลูกลดลง และมีส่วนสัมพันธ์กับการ

ปรากฏของมาสท์ เซล (mast cell) (Shelesnyak, 1960; Lobel, Tic และ Shelesnyak, 1965, Westin, 1955)

จากหลักฐานการเปลี่ยนแปลงระดับฮีสตามีนของผนังมดลูก ในที่ที่มีอีสโตรเจนอยู่ด้วย ทำให้ Shelesnyak และ Kraicer (1960) เชื่อว่าในสัตว์จำพวกหนูแรทที่ท้องเทียมถ้าไม่มี estrogen surge ก็จะไม่มีเดซิดูอะไลเซชั่นเกิดขึ้น แม้ว่าจะมีโปรเจสเตอโรนสูงมากเพียงพอก็ตาม อย่างไรก็ดีทฤษฎีของฮีสตามีนเกี่ยวกับการกระตุ้นให้เกิดเดซิดูอะไลเซชั่นนั้นไม่สามารถอธิบายผลของการฉีดสารหลายชนิดเข้าไปในโพรงมดลูกโดยตรงที่สามารถกระตุ้นได้ดีกว่าสารฮีสตามีน เช่น การฉีดน้ำมัน (Finn และ Keen, 1963) อากาศ (Orsini, 1963 b) โดยผู้รายงานอ้างว่าให้สารเหล่านี้ผ่านไมโครไซรินจ์ด้วยความระมัดระวังที่จะไม่ทำให้เกิดบาดแผลที่เนื้อเยื่อเอ็นโดมิเทรียม ยกเว้นหลักฐานที่ว่าเมื่อฉีดสารแอนติฮีสตามีนเข้าไปโดยตรงในโพรงมดลูกแล้วสามารถห้ามการเกิดเดซิดูอะไลเซชั่นได้ในทุกกรณี (Shelesnyak, 1957)

ในระยะหลังจาก ค.ศ. 1970 เป็นต้นมามีหลักฐานที่แสดงว่าสารพรอสตาแกลนดินมีส่วนเกี่ยวข้องกับขบวนการฝังตัวของบลาสโตซิสและการชักนำการเกิดเดซิดูอะไลเซชั่น Anteby, Bauminger, Zor และ Lindner (1975) รายงานว่าปริมาณพรอสตาแกลนดิน E ในสัตว์ที่เกิดเดซิดูโอมาตา (ระยะ L_4) เพิ่มมากกว่าปกติถึง 4 – 5 เท่า และในเนื้อเยื่อที่ถูกทำ trauma ก็มีการสร้างสารพรอสตาแกลนดิน F มากเช่นกัน (Horton, 1971; Rankin, Ledford, Jonsson และ Baggett 1978) O'Grady, Caldwell, Auletta และ Speroff (1972) พบว่าสารอินโดเมธาซินซึ่งเป็นสารที่เป็นตัวยับยั้งการสร้างพรอสตาแกลนดินจากเนื้อเยื่อต่าง ๆ ภายในร่างกายสามารถห้ามการตกไข่ในกระต่าย และทำให้เกิด fetal resorption ในกระต่ายที่ตั้งกรรภ์ เนื่องจากการสร้างสารพรอสตาแกลนดินในมดลูกถูกยับยั้งอย่างรุนแรง และผลการยับยั้งนี้จะหายไปเมื่อให้พรอสตาแกลนดินอี(PGE), พรอสตาแกลนดินเอฟทูอัลฟา ($PGF_{2\alpha}$) อีสโตรเจน, โปรเจสเตอโรน (Lau, Saksena และ Chang, 1973) Saksena, Lau และ

Chang, (1976) และจากรายงานของ Castracane, Saksena และ Shaikh (1974); Sananes Baulieu, Le Goaseogne (1976); (1976); Tobert (1976) พบว่าเมื่อให้อินโดเมธาซินในช่วงเวลาเดียวกันกับที่ทำ trauma มดลูก, และฉีด oil เข้าโพรงมดลูกจะมีผลยับยั้งการเกิดเคซิดูอะไลเซชั่นในหนูแรทที่ท้องเทียม และที่ตัดรังไข่แล้วให้โปรเจสเตอโรนและอีสโตรเจน

Saksena และ Harper (1972) รายงานว่าปริมาณพรอสตาแกลนดินในวงอีสตรัสของหนูแรทจะมีแบบเฉพาะ คือ จะสูงในช่วง D_2, D_3 (D_1 = วันอีสตรัส) และลดลงใน D_4 เขาเชื่อว่าสเตอรอยด์ฮอร์โมนจากรังไข่ทำหน้าที่ควบคุมการสร้างและหลั่งสารพรอสตาแกลนดิน Shaikh, Berchell และ Saksena (1973) รายงานว่าปริมาณอีสโตรเจน โปรเจสเตอโรน และพรอสตาแกลนดินจะสูงสุดในแฮมสเตอร์ช่วงโปรเจสเตชั่นเช่นกัน แต่จะต่างจากหนูแรทคือ ปริมาณจะสูงในช่วง L_1 และสูงสุดใน L_4 (L_1 = วันรุ่งขึ้นหลังจากวันผสม) ซึ่งเป็นช่วงที่ปริมาณอีสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนสูงสุดเช่นกัน และปริมาณนี้จะลดลงใน L_5 ถึง L_9 Castracane และ Jordan (1975) กล่าวว่าเมื่อให้อีสโตรเจนเพียงอย่างเดียวก็ทำให้การสร้างพรอสตาแกลนดินเพิ่มขึ้น และปริมาณ $PGF_{2\alpha}$ จะสูงสุดภายใน 1 ชั่วโมง หลังจากให้อีสโตรเจน ซึ่งตรงกับรายงานของ Saksena และ Lau (1973); Blatchley และ Poyser (1974) ที่รายงานว่าอีสโตรเจนช่วยส่งเสริมการสร้าง $PGF_{2\alpha}$ Saksena และ Harper (1972) พบว่าถ้าให้อีสโตรเจนในแฮมสเตอร์จะทำให้ปริมาณ $PGF_{2\alpha}$ ในเนื้อเยื่อมดลูกเพิ่มจากปกติถึง 4 เท่า

จากรายงานที่ได้เสนอมานี้จะเห็นว่าขบวนการเกิดเคซิดูอะไลเซชั่นในสัตว์ต่าง ๆ ยังไม่กระจ่างชัด เนื่องจากอาจมีตัวกระตุ้นหรือสารอีกหลายชนิดไปมีผลควบคุมขบวนการเกิดเคซิดูอะไลเซชั่นโดยไปทำลายเนื้อเยื่อมดลูก จากการที่สามารถกระตุ้นให้เกิดเคซิดูอะไลเซชั่นได้โดยใช้สารไพราโซอะซีนไฮโดรคลอไรด์ ซึ่งตัวของมันเองมี

คุณสมบัติเป็นแอนติฮีสตามีน แต่ก็สามารถกระตุ้นการหลั่งฮีสตามีนในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ในหนูแรทได้ (Shelesnyak และ Kraicer, 1961) จำเป็นที่น่าเชื่อถือได้ว่าสารฮีสตามีนน่าจะมีบทบาทชักนำการเกิดเดซิดูอะไลเซชั่นโดยตรงในสัตว์จำพวกนี้ แต่ในสัตว์บางชนิดที่ไม่ใช้อีสโตรเจนในการฝังตัวของบลาสโตซิส เช่น แฮมสเตอร์เป็นต้นนั้น บทบาทของฮีสตามีนในการชักนำ DCR (decidual cell reaction) ยังเป็นที่สังสัยกันอยู่ และอาจจะมีกลไกหลายชนิดควบคุมการเกิด DCR นอกเหนือจากฮีสตามีนได้ ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้จึงมุ่งศึกษาการเกิด DCR ในแฮมสเตอร์ภายใต้ขอบเขตต่าง ๆ คือ ศึกษาการเกิด DCR โดยการฉีดสารไพราไซอะซีน และ $PGF_{2}\alpha$ เข้าช่องท้อง ในช่วงเวลาที่มดลูกตอบสนองต่อตัวกระตุ้นสูงสุดในสัตว์ปกติและตัดรังไข่ ศึกษาผลร่วมระหว่างไพราไซอะซีนและ $PGF_{2}\alpha$ ในการกระตุ้นการเกิดเดซิดูอะไลเซชั่น รวมถึงศึกษาผลของอินโดเมธาซินซึ่งเป็นสารไปยับยั้งการสร้างพรอสตาแกลนดินจากเนื้อเยื่อต่าง ๆ ในร่างกาย เพื่อดูผลการยับยั้งการเกิด DCR โดยวิธี trauma ทั้งหมดนี้เพื่อที่จะค้นหาตัวกระตุ้นที่เหมาะสมในการชักนำการเกิดเดซิดูอะไลเซชั่น ซึ่งตัวกระตุ้นนี้อาจไม่ใช่สารเพียงตัวเดียว แต่อาจเป็นสารหลายชนิดที่มีผลร่วมกันในการชักนำได้นอกเหนือจากการทำ trauma