

วิจารณ์ผลการทดลอง

การให้ $PGF_{2\alpha}$ หรือ OT ในวันที่ 21 - 23 ไม่สามารถชักนำให้หนูคลอดเร็วกว่ากลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำเกลืออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้ จากการศึกษาพบว่า $PGF_{2\alpha}$ ไม่มีผลต่อการบีบตัวของมดลูก แต่ OT ทำให้การบีบตัวของมดลูกแรงและถี่ขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ถ้าให้หนูได้รับ $PGF_{2\alpha}$ ในวันที่ 21 แล้วตามด้วย OT ในวันที่ 22 - 23 กลับมีผลทำให้คลอดเร็วขึ้นกว่าในกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับน้ำเกลือและมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย ทั้งนี้อาจอธิบายได้ดังนี้ คือ การให้ $PGF_{2\alpha}$ ในวันที่ 21 นั้น แม้จะไม่มีผลต่อการบีบตัวของมดลูกแต่อาจมีผลในแง่ luteolysis ได้ ทั้งนี้เนื่องจาก Fuchs, Mok and Sundaram (1974) พบว่า $PGF_{2\alpha}$ สามารถลดปริมาณโปรเจสเตอโรนในเลือดลงได้อย่างมาก เมื่อให้ในวันที่ 18 ของการตั้งครรภ์ในหนู และ Strauss III, Sokoloski, Caploe, Duffy, Mintz and Stambaugh (1975) ก็พบเช่นกันว่า ถ้าให้ $PGF_{2\alpha}$ ในวันที่ 19 - 20 ของการตั้งครรภ์ ดังนั้นจึงอาจเป็นไปได้ที่ $PGF_{2\alpha}$ ที่ให้นั้นมีส่วนไปเร่ง functional luteolysis ที่กำลังขึ้นอยู่แล้ว จึงมีส่วนทำให้คลอดเร็วขึ้น นอกจากนี้การให้ $PGF_{2\alpha}$ อาจไปทำให้กล้ามเนื้อมดลูกไวต่อ OT มากขึ้น (Gillespie, 1972) และอาจมีผลต่อการหลั่งของ OT ออกมาได้ด้วย (Gillespie, Gillespie, Brunner and Chard, Hillier, 1972)

การที่ลูกหนูตายเมื่อให้ OT ในวันที่ 22 - 23 หลังจากให้ $PGF_{2\alpha}$ ในวันที่ 21 นั้น อาจอธิบายได้ดังนี้คือ การให้ $PGF_{2\alpha}$ ล่วงหน้าอาจมีผลไปเสริมและ/หรือทำให้มดลูกไวต่อ OT มากขึ้น โดยที่ทำให้มดลูกบีบตัวแรงและเร็วขึ้นอย่างเห็นได้ชัดกว่ากลุ่มอื่น ๆ ที่ทดลองมาก โดยที่ถ้าให้ น้ำเกลือในวันที่ 22 - 23 แทน OT แล้ว ลูกหนูไม่ตายเลย นอกจากนี้ถ้าให้ $PGF_{2\alpha}$ ในวันที่ 22 - 23 ด้วย ก็พบว่า เปอร์เซ็นต์ลูกหนูตายน้อยกว่าเมื่อให้ OT มาก ส่วนหนูกลุ่มที่ได้รับ OT วันที่ 21 - 23 นั้น ปรากฏว่าลูกหนูตายมากกว่ากลุ่มอื่น ๆ ของกลุ่มควบคุม อาจจะเนื่องจาก ผลของ OT ต่อการบีบตัวของมดลูกอย่างแรงมากนั่นเอง แม้ว่ากลไกที่แท้จริงที่ทำให้ลูกหนูตายนั้นยังไม่ทราบ แต่น่า

จะเกี่ยวกับภาวะการขาดออกซิเจนของลูกหนู ขณะที่มดลูกบีบตัวเร็ว นอกจากนี้ยังอาจเป็นเพราะขนาดของ OT ที่ให้เข้าไปนั้นเกินกว่า physiological dose ก็เป็นไปได้

สำหรับหนูที่ได้รับยาอินโดเมทาซินก่อน แล้วให้น้ำเกลือในวันที่ 21 - 23 หรือไม่ได้ให้ก็ตามมีผลทำให้หนูคลอดช้ากว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทั้งสิ้น นอกจากนี้การบีบตัวของมดลูกก็ลดน้อยลงกว่ากลุ่มควบคุมด้วยทั้งความแรงและความถี่ ซึ่งได้ผลเช่นเดียวกับผู้ทำการศึกษาค้นอื่น ๆ (Csapo, Henzl, Kaihola, Kivikoski and Pulkki - nen, Zuckerman, Reiss and Rubinstein, 1974; Smith, Temple and Shearman, Wikwist; Landstrom and Green, 1975) นับได้ว่าผลการทดลองนี้เป็นหลักฐานอันหนึ่งที่สนับสนุนว่า การที่ระดับ PGs ลดต่ำลงในตอนใกล้คลอดอาจมีส่วนไปทำให้อัตราของ luteolysis ช้า (Fuchs, Smitasiri and Chantharaksri, 1974) และคลอดช้าไปกว่ากำหนดที่ควรจะเป็น

ในกรณีที่หนูได้รับยาอินโดเมทาซินก่อน แล้วให้ OT ในวันที่ 21 - 23 ยังคงคลอดช้าอยู่ และมีความแรงและความถี่ของการบีบตัวของมดลูกลดต่ำลง อาจเป็นไปได้ว่ายานินโดเมทาซินนอกจากไปยับยั้งการสร้าง PGs ในร่างกายแล้ว อาจมีผลทำให้กล้ามเนื้อมดลูกมีความไวต่อ OT ลดต่ำลง ทั้งนี้เพราะมีหลักฐานว่า PGE₂ อาจไปทำให้มดลูกไวต่อ OT มากขึ้น (Gillespie, 1972) นอกจากนี้ยังอาจเป็นไปได้ว่า มีผลไปลดการหลั่งของ OT จากต่อมใต้สมองด้วย เนื่องจากมีหลักฐานว่า PGE₂ และ PGF_{2α} มีผลทำให้มีการหลั่งของ OT จากต่อมใต้สมองได้ (Gillespie, Gillespie, Brummer and Chard, Hillier, 1972) หรืออาจทำให้ receptor ของ PGs กับของ OT ลดการทำงานได้ ทำให้การทำงานของ PGF_{2α} และ OT ต่อกลิ้ามเนื้อมดลูกไม่สมบูรณ์เท่าที่ควร

การที่สัตว์ทดลองได้รับ PGF_{2α} เป็นการชดเชยหลังจากฉีดยานินโดเมทาซินในวันที่ 21 - 23 แล้วทำให้หนูคลอดได้เร็วขึ้น และจะคลอดได้เร็วยิ่งขึ้นอีกเมื่อสัตว์ทดลองได้รับ OT ในวันที่ 22 - 23 แทน PGF_{2α} แสดงว่า PGF_{2α} เป็น PGs ที่สำคัญที่มีส่วนไปเร่ง functional luteolysis ในตอนใกล้คลอดทำให้ -

โปรเจสเทอโรนในเลือดลดลงเร็วเหมือนสัตว์ปกติ ผลการทดลองนี้สอดคล้องกับรายงานของ Strauss III, Sokoloski, Caploe, Duffy, Mintz and Stambaugh (1975) ที่พบว่า หนูที่ได้รับยาอินโดเมทาซิน ในวันที่ 21 - 22 เมื่อให้ $PGF_{2\alpha}$ จะมีผลทำให้ระดับของโปรเจสเทอโรนในเลือดลดลงอย่างรวดเร็ว ดังนั้นการที่พบว่า $PGF_{2\alpha}$ โดยลำพังสามารถมีผลต้านฤทธิ์ของยาอินโดเมทาซินซึ่งเป็นสารที่ห้ามการสร้าง PGs ในร่างกายไม่ให้ยืดยาวการตั้งครรภ์ออกไปได้ จึงน่าจะเป็นไปได้อย่างยิ่งว่า $PGF_{2\alpha}$ มีบทบาทสำคัญทางสรีรวิทยาของการคลอดในหนู โดยไปเร่งให้เกิด functional luteolysis และเพิ่มความไวของกล้ามเนื้อมดลูกที่มีต่อ OT

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างหนูที่ได้รับยาอินโดเมทาซิน และ $PGF_{2\alpha}$ ในวันที่ 21 ก่อน โดยวันที่ 22 - 23 ได้รับ OT กับพวกที่ วันที่ 22 - 23 ได้รับน้ำเกลือ แทนพบว่า ทำให้คลอดเร็วขึ้น และมีนัยสำคัญทางสถิติด้วยทั้ง 2 กลุ่ม แต่ในพวกที่วันที่ 22 - 23 ได้รับน้ำเกลือ นั้น จะมีผลทำให้การบีบตัวของมดลูกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย อาจเป็นไปได้ว่า $PGF_{2\alpha}$ ที่ให้เข้าไป มีผลต่อการหลั่งของ OT จากคอมไตส์สมองได้ ถึงแม้ว่าอีกกลุ่มหนึ่งจะได้รับ OT ก็ไม่ได้ทำให้ผลต่อระยะเวลาการตั้งครรภ์ ใน 2 กลุ่มนี้ ต่างกันได้ ดังนั้นน่าจะได้ทำการศึกษาต่อไปว่า $PGF_{2\alpha}$ ที่ให้เข้าไปในหนูเหล่านี้จะมีผลต่อการหลั่งของ OT จากคอมไตส์สมองหรือไม่ แม้จะมีผู้พบว่า PGE_2 และ $PGF_{2\alpha}$ สามารถทำให้มี OT ในพลาสมาของคนเพิ่มขึ้นได้ก็ตาม

สำหรับหนูที่ได้รับยาอินโดเมทาซินก่อน แล้วในวันที่ 22 - 23 จึงเริ่มให้ $PGF_{2\alpha}$ ผสมน้ำเกลือ หรือเริ่มให้ $PGF_{2\alpha}$ ผสม OT ก็ตาม ปรากฏว่า หนูทั้ง 2 กลุ่มนี้ยังคงคลอดช้าอยู่เหมือนกับหนูที่ได้รับยาอินโดเมทาซินมาก่อน แล้ววันที่ 22 - 23 เริ่มให้น้ำเกลือเมื่ออยู่จากการบีบตัวของมดลูก แม้วาน้ำเกลือ และ $PGF_{2\alpha}$ จะไม่มีผลต่อการบีบตัวของมดลูก ปรากฏให้เห็นชัดเจน ทั้ง ๆ ที่ $PGF_{2\alpha}$ ผสมกับ OT มีผลทำให้ความแรงของการบีบตัวของมดลูกเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย ซึ่งผลนี้จะต่างกันโดยสิ้นเชิง เมื่อเริ่มให้ $PGF_{2\alpha}$ ในวันที่ 21 ของการตั้งครรภ์ เพราะสามารถกระตุ้นให้

คลอคลุกได้ตามกำหนดในทศ ๆ กรณี แสดงว่า วันที่ 21 อาจเป็นช่วงวิกฤติที่ $PGF_{2\alpha}$ เป็นสิ่งจำเป็นที่จะมีผลทางสรีรวิทยาควบคุมให้การคลอคลเป็นไปตามกำหนดได้

สิ่งที่น่าสังเกตก็คือ หนูที่ได้รับยาอินโดเมทาซินก่อนแล้วได้รับ $PGF_{2\alpha}$ วันที่ 21 โดยที่วันที่ 22 - 23 จะได้รับน้ำเกลือ หรือ $PGF_{2\alpha}$ หรือ OT ยังคงทำให้ช่วงเวลาในการคลอคลอยู่ และไม่ต่างจากพวกที่ได้รับยาอินโดเมทาซินก่อน แล้ววันที่ 21 - 23 ให้น้ำเกลือ หรือ OT ที่เป็นเช่นนี้เป็นไปได้ว่า $PGF_{2\alpha}$ ที่ให้ในวันที่ 21 แม้อาจจะมีความสำคัญต่อระยะเวลาการตั้งครรภ์ในหนู แต่อาจมีสารอื่นร่วมในการควบคุมช่วงเวลาในการคลอคลก็ได้ การที่ช่วงเวลาในการคลอคล อาจเป็นผลโดยตรงจากยาอินโดเมทาซินเอง หรือ อาจเป็นผลจากฤทธิ์สารนี้ไปลดปริมาณการหลั่ง PGs ตัวอื่น ๆ ที่อาจมีส่วนร่วมในการควบคุมช่วงเวลาในการคลอคล

ที่น่าสังเกตอีกอันหนึ่งก็คือ ยาอินโดเมทาซินทำให้แม่หนูและลูกหนูตายมาก เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งผลนี้สนับสนุนผลของ Virutamasen and Smitasiri (1975) ที่พบว่า ยาอินโดซิค ซึ่งเป็นยาแก้ปวดลดไข้ชนิดหนึ่งที่มีตัวยาอินโดเมทาซินอยู่นั้น ถ้าให้ทุกวันตลอดการตั้งครรภ์ หรือให้เฉพาะในช่วงวันที่ 15 - 23 ของการตั้งครรภ์ จะทำให้แม่หนูและลูกหนูตายมาก ในขณะที่ถ้าให้ในช่วงวันที่ 1 - 7 หรือ ช่วงวันที่ 8 - 14 ของการตั้งครรภ์ไม่พบว่าทำให้แม่หนูและลูกหนูตายเลย ดังนั้นการที่แม่หนูและลูกหนูตายนั้น อาจเป็นผลของยาซึ่งให้ในตอนช่วงหลัง ๆ ของการตั้งครรภ์

สำหรับกลไกที่ทำให้แม่หนูและลูกหนูตายนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีหลักฐานที่พอจะอ้างอิงได้ก็คือ มีผู้พบว่า $PGF_{2\alpha}$ สามารถทำให้ระดับของโปรเจสเทอโรนที่รกลดลงได้ (Aleem, Schulman, Saldana, and Hung, 1975) จึงอาจเป็นไปได้ว่า $PGF_{2\alpha}$ มีส่วนเกี่ยวข้องกับกลไกการลอกของรกจากผนังมดลูกก่อนกำหนด โดยมีผลผ่านทางลดระดับ - โปรเจสเทอโรน Aiken (1972) พบว่า การที่ลูกหนูตายลงเนื่องจากการลอกของรกก่อนกำหนด และจากการตรวจแม่หนูที่ตายบางครั้งก็พบว่า รกบางอันได้หลุดออกจากที่เกาะแล้ว แต่บางอันยังคงติดอยู่นอกจากนี้ในแม่หนูที่ตายส่วนใหญ่ มักจะมีเลือดออกใน

โพรงมดลูกทั้ง 2 ข้าง ซึ่งอาจเนื่องจากรกลดลงจากที่เกาะก่อนกำหนด หรืออาจเป็นผลของ
ยาอินโดเมทาซินโดยตรงก็อาจเป็นได้ ทั้งนี้เพราะมีผู้รายงานว่า ยาอินโดเมทาซินทำให้
เกิดแผลในทางเดินอาหาร และมี toxic effect ในหนู (Wieniawska and Krus,
1975) นอกจากนี้การที่พบว่า มีสายรกหลุดจากที่เกาะ และการที่มดลูกบีบตัวไม่
แรงพอที่จะขับลูกออกมาได้ อาจเป็นผลสำคัญที่ทำให้ไม่ได้รับออกซิเจนอย่างเพียงพอ จึงอาจ
เป็นสาเหตุทำให้ลูกหนูตายมากได้