

การตรวจเอกสาร

1. สัตว์ทดลอง

หนูขาว (*Rattus norvegicus*) เป็นหนูที่มีขนาดใหญ่ หางยาว ขนสีขาวทั้งตัว ตาสีแดง พันธุ์ที่นิยมใช้ในการทดลองทั่วไปเป็นพันธุ์วิสตาหรือพันธุ์สปราก-ดาวเลย์ (Sprague-Dawley) เนื่องจากมีขนาดใหญ่กว่าหนูเมาส์ (mouse) จึงต้องใส่ในกรงที่มีขนาดใหญ่และมีความแข็งแรง หนูขาวมีอุณหภูมิของร่างกายวัดทางทวารหนัก 38.2 องศาเซลเซียส อัตราการเต้นของหัวใจ 123-124 ครั้งต่อนาที อัตราการหายใจ 66-114 ครั้งต่อนาที น้ำหนักตัวเมื่อโตเต็มวัยในเพศผู้ 200-400 กรัม ส่วนในเพศเมีย 250-300 กรัม อายุเฉลี่ย 3-3.5 ปี อายุเมื่อพร้อมผสมพันธุ์ทั้งในเพศผู้และเพศเมียประมาณ 100 วัน ระยะเวลาการเป็นสัด 5 วัน มีช่วงเป็นสัด 13-15 ชั่วโมง เมื่อเกิดปฏิสนธิแล้ว มีระยะตั้งท้องประมาณ 20-22 วัน จำนวนลูกต่อครอกประมาณ 8-12 ตัว อายุเมื่อหย่านม 21 วัน (ปานเทพ, 2535)

การเลี้ยงดูหนูขาวต้องใช้กรงทำจากวัสดุที่แข็งแรงและทนทานกว่าหนูเมาส์ ส่วนใหญ่ มักใช้กรงที่ทำจากเหล็กไร้สนิม ขนาดของตาข่ายที่ปิดฝากรงควรมีขนาดตาไม่เกิน 0.85 เซนติเมตร X 0.85 เซนติเมตร โดยหนูขาวใหญ่ขนาด 300 กรัม 1 ตัว ต้องใช้พื้นที่ไม่ต่ำกว่า 40 ตารางนิ้ว สำหรับสิ่งปฏางค์ควรมีคุณสมบัติดูดซับสิ่งปฏิกูลได้เป็นอย่างดี ไม่เป็นผงฟุ้ง สามารถผ่านการฆ่าเชื้อโดยอบภายใต้ความดันได้ และไม่เป็นพิษต่อสัตว์ เช่น ขี้กบชิ้นใหญ่ ๆ กระดาษฟางที่ตัดเป็นริ้ว ๆ และ แกลบ เป็นต้น อุณหภูมิห้องเลี้ยงที่เหมาะสมคือ 24 ± 1 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ 45-55 เปอร์เซ็นต์ อาหารที่ให้ให้เป็นอาหารเม็ดสำเร็จรูปมีคุณค่าโปรตีน 24 เปอร์เซ็นต์ ไฟเบอร์ 4 เปอร์เซ็นต์ และจัดน้ำไว้ให้ดื่มกินตลอดเวลา โดยให้สัตว์ดูจากท่อซึ่งต่อกับขวดบรรจุ น้ำที่ให้อาจต้องสะอาด อาจใช้น้ำผสมคลอรีนในขนาด 10-12 ส่วนในล้านส่วน (ppm) (ปานเทพ, 2535)

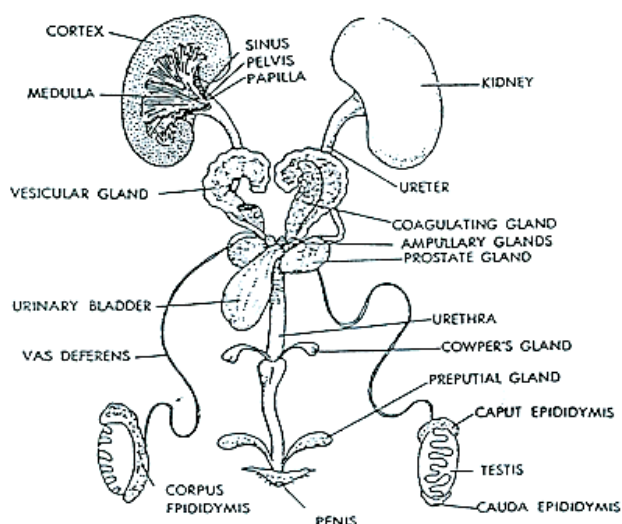
หนูขาวนิยมใช้เป็นสัตว์ทดลองทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ ไม่ใช่เพราะลักษณะเฉพาะทางกายวิภาคหรือสรีรวิทยา แต่เป็นเพราะหนูขาวมีขนาดตัวพอเหมาะ เลี้ยงง่าย สุขภาพแข็งแรง สามารถจับต้องและทนทานต่อการทดลอง จากการศึกษาทางด้านพฤติกรรม ลักษณะทางกายวิภาคและสรีรวิทยา ความต้องการอาหาร และการตอบสนองต่อการกระตุ้นให้เกิดพยาธิสภาพ จึงนิยมใช้หนูขาวในงานตรวจสอบทางชีววิทยาเกี่ยวกับปัจจัยด้านอาหาร ด้านฮอร์โมนของต่อมไร้ท่อ

การศึกษาด้านพิษวิทยา การวิจัยโรคมะเร็ง ด้านวิทยาภูมิคุ้มกัน และด้านผลของกัมมันตภาพรังสี ต่อระบบทางชีววิทยา (ปานเทพ, 2535; เสรี, 2543)

2. ระบบสืบพันธุ์เพศผู้ของหนูขาว

2.1 อวัยวะของระบบสืบพันธุ์

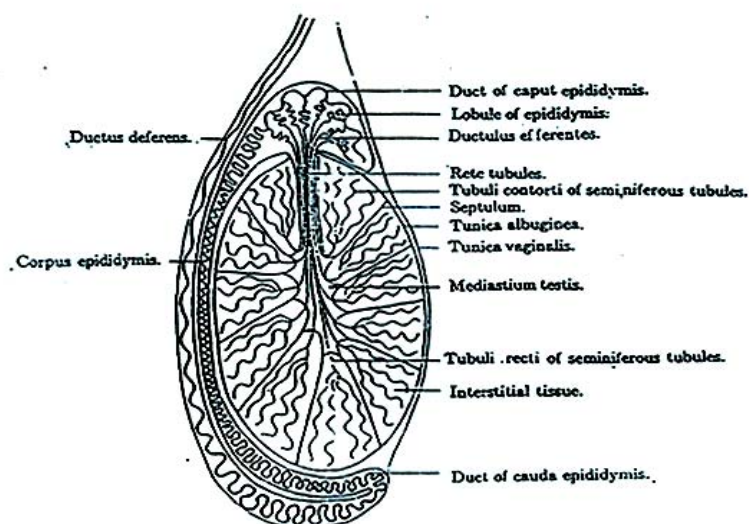
ระบบสืบพันธุ์เพศผู้ของหนูขาวประกอบด้วย อัณฑะ และท่อส่วนต่าง ๆ อัณฑะ อยู่ภายในถุงอัณฑะ (scrotum) เป็นที่ผลิตเซลล์อสุจิ (spermatozoa) และเทสโทสเตอโรน (testosterone) ท่อทำหน้าที่ขนส่งเซลล์อสุจิ ประกอบด้วย เรเตเทสทิส (rete testis) วาสเอเฟเรน (vas efferens) ท่อพักเชื้ออสุจิ (epididymis) ท่อนำเชื้ออสุจิ (vas deferens) และท่อหลั่งน้ำอสุจิ (ejaculatory duct) ส่วนที่เป็นต่อมช่วยในการสืบพันธุ์ คือ ต่อมแอมพูลลารี (ampullary gland) ถุงน้ำห่อเลี้ยงอสุจิ (seminal vesicle) ต่อมลูกหมาก (prostate gland) ต่อมโคแอกกูเลติง (coagulating gland) ต่อมเคาเพอร์ (cowper's gland หรือ bulbourethral gland) และต่อมพรีพูเทียล (preputial gland) ส่วนสุดท้ายเป็นทางออกของน้ำปัสสาวะและน้ำอสุจิคือ เพนิส (penis) โดยมีรายละเอียดดังนี้ (ปราชญ์ทอง, 2541; กนกธร, 2543; กรรณิกา, 2546)



ภาพที่ 1 ระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ของหนูขาวเพศผู้

ที่มา: Robert (1988)

2.1.1 อัณฑะ เป็นอวัยวะที่สำคัญที่สุดในระบบสืบพันธุ์เพศผู้ เป็น compound tubular gland มีโครงสร้างและหน้าที่ดังรายงานของปราสาททอง (2541) กนกธร (2543) กรรณิกา (2546) และ Frandson and Spurgeon (1992) ดังต่อไปนี้ อัณฑะมีลักษณะเป็นรูปไข่ มี 1 คู่ อยู่ภายนอกช่องท้อง มีถุงอัณฑะหุ้มไว้ อัณฑะของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมส่วนใหญ่เคลื่อนลงมาในถุงอัณฑะเองตั้งแต่ระยะปลายช่วงที่มีการพัฒนาของระบบสืบพันธุ์ การที่อัณฑะอยู่ในถุงอัณฑะจะช่วยให้มีอุณหภูมิที่เหมาะสมสำหรับกระบวนการสร้างอสุจิ หน้าที่สำคัญของอัณฑะมี 2 ประการ คือ สร้างเซลล์สืบพันธุ์เพศผู้หรือเซลล์อสุจิ ซึ่งจะส่งผ่านออกไปตามท่อ และทำหน้าที่เป็นต่อมไร้ท่อสร้างฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน มีผลต่อการผลิตเซลล์อสุจิภายในอัณฑะและการเจริญเติบโตของเซลล์อสุจินอกอัณฑะ โดยพัฒนาเซลล์อสุจิให้มีความสามารถในการผสมกับไข่ ช่วยกระตุ้นการเจริญเติบโตและการทำงานของท่อและต่อมต่าง ๆ ของระบบสืบพันธุ์ นอกจากนี้ยังมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงร่างกายให้เข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ พัฒนาลักษณะภายนอกของร่างกาย และพฤติกรรมเพื่อดึงดูดเพศตรงข้าม ถัดจากถุงอัณฑะเข้ามาเป็นเยื่อหุ้มอัณฑะ 3 ชั้น ได้แก่ ทุนิกา วาจิnalis (tunica vaginalis) เป็นเนื้อเยื่อประสานชั้นนอกมีเซลล์เรียงชั้นเดียว ถัดเข้ามาเป็นชั้นที่หนา เรียกว่า ทุนิกา อัลบูจิเนีย (tunica albuginea) ประกอบด้วยกล้ามเนื้อเรียบและเนื้อเยื่อประสาน บริเวณนี้ยื่นเข้าไปแบ่งอัณฑะออกเป็นพูย่อย (lobule) ลักษณะเป็นรูปพีระมิดประมาณ 250 อัน แต่ละพูย่อยมีท่อสร้างอสุจิขดอยู่ 1-4 หลอด และเยื่อชั้นในสุดเรียกว่า ทุนิกา วาสคูลโลซา (tunica vasculosa) ประกอบด้วยเนื้อเยื่อประสานชนิดโปร่งบาง ยื่นเข้าไปภายในแต่ละพูย่อย แทรกอยู่ในช่องว่างระหว่างท่อสร้างอสุจิ มีหลอดเลือดขนาดเล็กอยู่เป็นจำนวนมาก มีท่อน้ำเหลืองเส้นประสาทและกลุ่มเซลล์เลย์ดิก (Leydig's cell) แทรกอยู่ กลุ่มเซลล์ชนิดนี้ทำหน้าที่ผลิตและหลั่งเทสโทสเตอโรน ระหว่างช่วงเวลาที่ไม่ได้ผสมพันธุ์ถุงอัณฑะหนูนสามารถหดเข้าไปในช่องท้องได้



ภาพที่ 2 อัณฑะและระบบท่อของหนูขาวเพศผู้

ที่มา: Hafez (1970)

ท่อสร้างอสุจิเป็นท่อที่ขดไปมา มีพื้นที่ 70-80 เปอร์เซ็นต์ของอัณฑะ ผนังของท่อประกอบด้วย seminiferous epithelium ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยประมาณ 150-250 ไมโครเมตร ท่อสร้างอสุจิแต่ละท่อถูกหุ้มด้วยเนื้อเยื่อประสานที่ตั้งอยู่บนเบสเมมเบรน (basement membrane) ด้านหนึ่งเปิดสู่เรเตเทสทิส ภายในท่อสร้างเซลล์อสุจิพบสเปออร์มาโทโกเนียม (spermatogonium) และเซลล์สร้างอสุจิระยะการเจริญเติบโตต่าง ๆ เริ่มจากผนังด้านนอก คือ สเปออร์มาโทไซตระยะที่หนึ่ง (primary spermatocyte) สเปออร์มาโทไซตระยะที่สอง (secondary spermatocyte) สเปออร์มาทิด (spermatid) และเซลล์อสุจิระยะเต็มวัย

เซลล์เซอร์โทลี (Sertoli cell) เป็นเซลล์ขนาดใหญ่ รูปร่างไม่แน่นอน อาจเป็นรูปพีระมิดหรือสามเหลี่ยม มีฐานตั้งอยู่บนเบสเมมเบรนขอบเขตของเซลล์ไม่ชัดเจน ไซโทพลาซึมติดสีจาง นิวเคลียสเป็นรูปสามเหลี่ยม มีโครมาตินน้อย มีหน้าที่เป็นเซลล์ที่เลี้ยงและให้อาหารแก่อสุจิ จึงพบหัวของอสุจิฝังอยู่ในไซโทพลาซึม หน้าที่สำคัญคือ คำจุน หล่อเลี้ยงและปกป้องเซลล์สืบพันธุ์ เป็น blood-testis barrier คอยขวางกั้นการผ่านของสารโมเลกุลใหญ่ ๆ ระหว่างกระแสเลือดกับของเหลวในท่อสร้างอสุจิ ช่วยสร้างของเหลวเข้าสู่ท่อสร้างอสุจิ เพื่อใช้ในการเคลื่อนที่ของเซลล์อสุจิ เซลล์ดังกล่าวสร้างฮอร์โมนอินฮิบิน (inhibin) ยับยั้งการหลั่งฟอลลิเคิลสติมูเลตติงฮอร์โมน (follicle stimulating hormone; FSH) จากต่อมใต้สมองช่วยในการปล่อยเซลล์อสุจิสู่ท่อ

นอกจากนี้ยังทำหน้าที่ฟาโกไซโทซิส (phagocytosis) ไสโทพลาซึมที่หลุดออกจากสเปิร์มาทิดในระหว่างที่มีการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์อสุจิเต็มวัย (spermiogenesis)

กลุ่มเซลล์เลย์ดิก เป็นเซลล์รูปร่างหลายเหลี่ยมขนาดใหญ่ มีเส้นผ่านศูนย์กลาง 15-20 ไมโครเมตร ส่วนใหญ่อยู่เป็นกลุ่มและมีหลอดเลือดฝอยชนิดที่มีรูพรุนแทรกอยู่ด้วย เซลล์ปกติมีนิวเคลียสใหญ่รูปร่างกลม ไสโทพลาซึมมีสมบัติติดสีอีโอซิน และมีหยดไขมันขนาดเล็กอยู่มาก เมื่อเข้าสู่วัยหนุ่ม กลุ่มเซลล์เลย์ดิกจะเจริญขึ้นและทำหน้าที่สร้างเทสโทสเทอโรน ซึ่งมีผลต่อการเจริญของท่อสืบพันธุ์และต่อมที่ช่วยในการสืบพันธุ์

2.1.2 ระบบท่อ เซลล์อสุจิจะถูกส่งผ่านท่อหลายชนิดตั้งแต่ภายในอัณฑะ จนกระทั่งออกสู่ภายนอก ท่อเหล่านี้มีหน้าที่หลักคือ ขนส่งเซลล์อสุจิ โดยมีเซลล์ที่มีสเตอริโอซิเลีย (stereocilia) และกล้ามเนื้อบีบไล่ให้เซลล์อสุจิเคลื่อนผ่าน บางแห่งมีการหลังสารที่จำเป็นต่อการเจริญเติบโตและการพัฒนาของเซลล์อสุจิด้วย (กนกธร, 2543; กรรณิกา, 2546)

เรเตเทสทิส เป็นบริเวณที่มีปลายเปิดเพื่อรับเซลล์อสุจิและของเหลวจากท่อสร้างอสุจิที่ผ่านมาจากท่อตรงและสั้นเรียกว่า ทิวบูลิ เรคไท (tubuli recti) ลักษณะของเรเตเทสทิสเป็นท่อประสานคล้ายร่างแหต่อมาจากทิวบูลิ เรคไท ท่อนี้มีหลอดเลือดและเนื้อเยื่อประสาน มีเยื่อชนิดแบน (squamous epithelium) และชนิดลูกบาศก์ (cuboidal epithelium) จำนวนมาก บางเซลล์มีซิเลีย (cilia) ช่วยพัดโบกให้ตัวอสุจิซึ่งยังไม่สามารถเคลื่อนที่ได้เองเคลื่อนผ่านไปสู่วาสเอฟเฟอเรน เรเตเทสทิสของหนูขาวแบ่งออกเป็น 3 ส่วน ส่วนแรกเรียกว่า อินเตอร์เทสทิคูลาร์ (interstitial) เป็นส่วนที่ใหญ่ที่สุด ลักษณะเป็นท่อยึดติดกับเมดิแอสไทน์ (mediastinum) วางตัวอยู่ระหว่างท่อสร้างอสุจิใกล้กับส่วนหัวของอัณฑะ ส่วนที่สองเรียกว่า อินทราทูนิกัลเรเต (intratunical rete) ส่วนท้ายสุดเรียกว่า เอ็กซ์ตราเทสทิคูลาร์เรเต (extratesticular rete) ส่วนนี้ต่อเข้าสู่วาสเอฟเฟอเรน

วาสเอฟเฟอเรน เป็นท่อที่เชื่อมระหว่างเรเตเทสทิสและท่อพักเชื้ออสุจิ มีประมาณ 10-20 ท่อ ผนังของท่อประกอบด้วยเยื่อชนิดทรงสูงเรียงตัวชั้นเดียว (simple columnar epithelium) ประกอบด้วยเซลล์ 2 ชนิด คือ เซลล์ชนิดมีสเตอริโอซิเลีย (ciliated columnar cell) ทำหน้าที่โบกพัดให้ตัวอสุจิเคลื่อนไปทางท่อพักเชื้ออสุจิ และเซลล์ชนิดไม่มีสเตอริโอซิเลีย (nonciliated cuboidal cell) ทำหน้าที่ดูดซึมสารหลังต่าง ๆ โดยเฉพาะที่สร้างจากท่อสร้างอสุจิ เซลล์เยื่อ

มีเนื้อเยื่อประสานและกล้ามเนื้อเรียบที่เรียงตัวเป็นวงกลมล้อมรอบ วาสเอฟเฟอเรนทั้งหมดรวมเป็นท่อเดียวเข้าสู่ท่อพักเชื้ออสุจิ

ท่อพักเชื้ออสุจิ ลักษณะเป็นท่อยาวและขดไปมาเพื่อให้อสุจิเคลื่อนผ่านท่อนี้อย่างช้า ๆ เชื่อมระหว่างวาสเอฟเฟอเรนและท่อนำเชื้ออสุจิ ผนังของท่อนี้ด้วยเยื่อบุผิวรูปทรงสูงแบบเทียม (pseudostratified columnar epithelium) ทำหน้าที่เก็บสะสมและพักเชื้ออสุจิ จึงพบว่าในท่อนี้มีเซลล์อสุจิสะสมอยู่เป็นจำนวนมาก นอกจากนี้ยังทำหน้าที่เกี่ยวกับการเจริญเติบโตของเซลล์อสุจิโดยสร้างสารหลังทำให้เกิดสภาวะแวดล้อมเหมาะสมสำหรับเซลล์อสุจิ ของเหลวที่สร้างมีองค์ประกอบพิเศษและจำเป็นสำหรับการเจริญและพัฒนาเซลล์อสุจิ เช่น อินโนซิทอล (inositol) กลีเซอรอลฟอสโฟริลคอลลีน (glycerylphosphorylcholine) คาร์นิทีน (carnitine) กรดเซียลิก (sialic acid) ไกลโคโปรตีน (glycoprotein) และสเตอรอยด์ เป็นต้น มีกล้ามเนื้อเรียบเรียงตัวเป็นวงกลมเพียงชั้นเดียวในส่วนต้นของท่อ แล้วเพิ่มเป็น 3 ชั้นในส่วนปลายของท่อ กล้ามเนื้อเหล่านี้หดตัวเป็นจังหวะให้เซลล์อสุจิเคลื่อนที่ผ่าน โดยเฉพาะกล้ามเนื้อเรียบส่วนปลายท่อที่มีเส้นประสาทซิมพาเทติก (sympathetic fiber) มาเลี้ยง ทำให้หดตัวได้ขณะหลังน้ำอสุจิ ท่อพักเชื้ออสุจิแบ่งออกเป็น 3 ส่วน คือ ส่วนต้น (caput) ส่วนกลาง (corpus) และส่วนปลาย (cauda) Hafez (1970) ศึกษาลักษณะของเซลล์อสุจิจากท่อพักเชื้ออสุจิส่วนต่าง ๆ โดยนำเซลล์อสุจิจากท่อพักเชื้อส่วนต้นมาตรวจ พบว่าเซลล์อสุจิเคลื่อนไหวได้เพียงเล็กน้อย ไม่สามารถเข้าผสมกับเซลล์ไข่ได้ แต่เซลล์อสุจิจากท่อพักเชื้อส่วนปลายสามารถเคลื่อนที่ได้ในทิศทางตรงและเข้าผสมกับเซลล์ไข่ได้ ดังนั้นแม้เซลล์อสุจิจะไม่มีเปลี่ยนแปลงรูปร่างอย่างชัดเจน แต่มีการเจริญและพัฒนาขึ้นเมื่อผ่านท่อพักเชื้ออสุจิ อสุจิหนูขาวใช้เวลา 7-10 วัน ในการเคลื่อนที่ผ่านท่อพักเชื้ออสุจิจนกลายเป็นอสุจิที่เคลื่อนไหวได้

ท่อนำเชื้ออสุจิ เป็นท่อที่ต่อระหว่างท่อพักเชื้ออสุจิส่วนปลายกับท่อหลังน้ำอสุจิ ลักษณะของท่อนี้ช่องแคบและมีชั้นกล้ามเนื้อหนามาก ประกอบด้วยกล้ามเนื้อเรียบ 3 ชั้น ชั้นในและชั้นนอกเรียงตัวตามยาว ชั้นกลางเรียงตัวแบบวงกลม ชั้นกล้ามเนื้อมีเส้นประสาทซิมพาเทติกมาเลี้ยงเช่นเดียวกับท่อพักเชื้ออสุจิส่วนปลาย เมื่อถูกกระตุ้นทำให้ชั้นกล้ามเนื้อมีการหดตัวเพื่อขับสิ่งที่บรรจุอยู่ภายในท่อเข้าสู่ท่อหลังน้ำอสุจิ นอกจากนี้ยังพบหลอดเลือดดำ ท่อน้ำเหลือง เส้นประสาทและกล้ามเนื้อครีมาสเตอร์ (cremaster muscle) บริเวณส่วนปลายของท่อนำเชื้ออสุจิ

ก่อนเข้าต่อมลูกหมากจะขยายออกเป็นกระเปาะ (ampulla) บริเวณนี้เยื่อบุผิวมีความหนามากขึ้น และมีรอยย่นมากขึ้นแต่มีชั้นกล้ามเนื้อบางลง

ท่อหลังน้ำอสุจิ เป็นท่อสั้นและเป็นส่วนต่อจากท่อน้ำเชื้ออสุจิ มี 2 ท่อ โดยท่อทั้งสองจะฉีดน้ำเชื้ออสุจิไปสู่ท่อปัสสาวะส่วนต้นของต่อมลูกหมาก (prostatic urethra) ท่อนี้ส่วนใหญ่อยู่ในเนื้อของต่อมลูกหมาก ภายในท่อไปด้วยเยื่อรูปทรงสูงแบบเทียม หรือเยื่อรูปทรงลูกบาศก์แบบเทียม หุ้มด้วยเนื้อเยื่อประสานแบบหนาแน่น

2.1.3 ต่อมช่วยในการสืบพันธุ์ ทำหน้าที่สร้างของเหลวที่เป็นสารเจือจาง (diluent) และสารนำพา (transport vehicle) ตลอดจนทำหน้าที่ในการหล่อลื่นและมีเอนไซม์บางชนิดที่มีความจำเป็นสำหรับการผสมพันธุ์ นอกจากนี้ยังทำให้น้ำเชื้อมีลักษณะข้น เพื่อป้องกันไม่ให้น้ำเชื้อสูญหายไปจากช่องคลอดของเพศเมียและป้องกันไม่ให้เกิดการผสมซ้ำ ต่อมเหล่านี้อยู่ชิดท่อปัสสาวะในส่วนเชิงกราน (pelvic urethra) มีความแตกต่างกันระหว่างสัตว์แต่ละชนิด ซึ่งต่อมช่วยในการสืบพันธุ์หนูขาวประกอบด้วย ต่อมแอมพูลลารี ผนังท่อหลังน้ำอสุจิ ต่อมลูกหมาก ต่อมโคแอกกูเลติง ต่อมเคาเพอร์ และต่อมพรีพูเซียล

ต่อมแอมพูลลารี เป็นต่อมขนาดเล็กที่มีโครงสร้างแตกต่างกันอย่างมากในสัตว์แต่ละชนิด แบ่งออกเป็น 4 พู อยู่ล้อมรอบท่อน้ำเชื้ออสุจิ ต่อมชนิดนี้ประกอบด้วยต่อมที่มีเนื้อเยื่อประสานและกล้ามเนื้อเรียบห่อหุ้ม มีเยื่อรูปลูกบาศก์หรือทรงสูงเรียงตัวชั้นเดียว ความตึงของเนื้อเยื่อประสานที่หุ้มทำให้เกิดแผ่นกั้น (septa) ระหว่างท่ออาจพบอสุจิในต่อมนั้นบริเวณทางเปิดเข้าสู่ท่อน้ำเชื้ออสุจิ ต่อมแอมพูลลารีสร้างสารหลังประกอบด้วย เออร์โกไทอานีน (ergothianine) น้ำตาลฟรักโทส กรดซีอาลิก และฟอสฟอรัส

ผนังท่อหลังน้ำอสุจิ เป็นต่อมคู่ที่เจริญออกจากส่วนปลายกระเปาะของท่อน้ำเชื้ออสุจิ ลักษณะของต่อมเป็นถุงขดงอ เปิดตรงรอยต่อของท่อน้ำเชื้ออสุจิและท่อหลังน้ำอสุจิ ผนังท่อหลังน้ำอสุจิมีผนัง 3 ชั้น ชั้นใน (mucosa) เป็นเยื่อรูปลูกบาศก์แบบเทียมหรือรูปทรงสูงต่อกันเป็นร่างแห ซึ่งผนังชั้นในนี้ยื่นเข้าไปในช่องว่าง ส่วนนี้มีเยื่อที่ทำหน้าที่เป็นต่อม (glandular epithelium) มากมาย จัดเป็นเซลล์ที่หลั่งสารจำพวกโปรตีนที่มีสภาพเป็นด่าง ชั้นกลาง (muscularis) มีชั้นกล้ามเนื้อ 2 ชั้น ชั้นในเรียงตัวเป็นวงกลม ชั้นนอกเรียงตัวตามยาวและชั้นนอก

ชุด (adventitia) เป็นเนื้อเยื่อประสานแบบหลวม มีเส้นใยอีลาสติกและหลอดเลือดมาเลี้ยงมาก
 ผนังหลอดเลือดของอสุจิมีหน้าที่สร้าง เก็บและหลั่งสาร ซึ่งเป็นส่วนประกอบในน้ำอสุจิประมาณ 60
 เปอร์เซ็นต์ ของหลอดดังกล่าวประกอบด้วย น้ำตาลฟรักโทส โปรตีน กรดซิตริก (citric acid) และ
 วิตามินซี (ascorbic acid) เป็นอาหารและแหล่งพลังงานของเซลล์อสุจิ นอกจากนี้ยังสร้างไฟบริ
 โนเจน (fibrinogen) ซึ่งเป็นสารสำคัญที่ทำให้น้ำเชื้ออสุจิเหนียวข้นคล้ายวุ้น ผนังหลอดเลือดไม่ได้
 เป็นที่เก็บเซลล์อสุจิ แต่อาจพบเซลล์อสุจิที่พลัดหลงเข้าไปบ้าง นอกจากนี้ผนังหลอดเลือดของอสุจิยัง
 สร้างฮอร์โมนพรอสตาแกลนดิน (prostaglandin) อีกด้วย

ต่อมลูกหมาก เป็นต่อมขนาดใหญ่ตั้งอยู่ทางด้านล่างของกระเพาะปัสสาวะและ
 ล้อมรอบส่วนบนของท่อปัสสาวะ ประกอบด้วยต่อมที่มีลักษณะเป็นท่อตรงคล้ายหลอดแก้วยาว
 (tubular) และต่อมที่มีลักษณะกลมใหญ่ (alveolar) เชื่อมต่อกับท่อด้วยรอยคอดรวมเรียกว่า
 ต่อมทิวบูลโลอัลลิโวลาร์ (tubuloalveolar) ประมาณ 30-50 ต่อม กระจายอยู่ทั่วต่อมลูกหมาก ต่อม
 เหล่านี้สร้างสารหลังเข้ากลางต่อมสู่ท่อปัสสาวะส่วนต้น ต่อมลูกหมากมีปลอกหุ้มที่เป็นกล้ามเนื้อ
 เรียบ ปลอกหุ้มนี้แทรกเข้าไปในต่อมและแบ่งต่อมออกเป็นพู ต่อมลูกหมากแบ่งออกเป็น 3 ชั้น คือ
 ชั้นในมีเยื่อรูปทรงลูกบาศก์ซึ่งอยู่ในรูปไม่ทำงาน (inactive function) หรือเยื่อรูปทรงสูงอยู่ใน
 รูปทำงาน (active function) มีต่อมเมือก (mucosal gland) และต่อมที่อยู่ชั้นใต้เยื่อเมือก
 (submucosal gland) ซึ่งเซลล์หรือต่อมเหล่านี้มีหน้าที่สร้างของเหลวที่ประกอบด้วย ไฟบริโนไลซิน
 (fibrinolysin) เอนไซม์ไฟบริโนเจเนส (fibrinogenase) เอนไซม์แอซิดฟอสฟาเตส น้ำตาลฟรักโทส
 กรดซิตริก สังกะสี และไขมัน ชั้นกลางพบต่อมที่สร้างสารหลัง ชั้นนี้ไม่พบชั้นกล้ามเนื้อแต่จะเป็น
 เส้นใยกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อประสานแทรกอยู่ระหว่างต่อมต่าง ๆ พบท่อหลังน้ำอสุจิ 2 ท่อผ่านใน
 ต่อมลูกหมากด้วย ส่วนชั้นนอกเป็นเนื้อเยื่อประสานแบบหนาแน่นที่ห่อหุ้มต่อมไว้ หน้าที่ของต่อม
 ลูกหมาก คือ สร้างสารหลังที่มีองค์ประกอบของกรดซิตริก แอซิดฟอสฟาเตส ไฟบริโนไลซินและ
 ไขมัน มีสภาพเป็นกรดเล็กน้อย มีกลิ่นเฉพาะตัว เป็นส่วนประกอบสำคัญคิดเป็น 13-33 เปอร์เซ็นต์
 ของน้ำเชื้ออสุจิ ช่วยละลายน้ำเชื้ออสุจิไม่ให้แข็งตัวขณะหลั่งออกมา

ต่อมโคแอกกูเลติง เป็นต่อมที่พบในกลุ่มสัตว์ฟันแทะ เช่น หนูขาว หนูเมาส์และหนู
 ตะพา เป็นตัน ตั้งอยู่ทางส่วนหน้าของต่อมลูกหมาก วางตัวอยู่ตลอดความยาวของผนังหลอดเลือด
 อสุจิ มีหน้าที่สร้างสารหลังและหลั่งสารออกจากต่อมลูกหมาก โดยสารหลังที่สร้างมีลักษณะ
 เหนียวข้นมีองค์ประกอบแตกต่างกันไปตามชนิดของสัตว์ โดยในหนูขาวพบว่า มีน้ำตาลฟรักโทส

เป็นหลัก ส่วนในหนูตะเภามีการดัดจริต ต่อมนี้ได้รับอิทธิพลจากเทสโทสเตอโรน มีความสำคัญในการสร้างสารอุดตันช่องคลอด (vaginal plug) และน้ำอสุจิ

ต่อมเคาเพอร์ เป็นต่อมขนาดเล็กมีเนื้อเยื่อประสานชั้นบางห่อหุ้ม และมีกล้ามเนื้อลายห่อหุ้มอีกชั้นหนึ่ง อยู่บริเวณกระเปาะของท่อปัสสาวะ ต่อมประกอบด้วยเซลล์เยื่อบุที่เปลี่ยนแปลงไปเป็นต่อมชนิดเดียวกับที่พบในต่อมลูกหมาก นอกจากนี้ยังพบเซลล์เยื่อบุรูปลูกบาศก์หรือทรงสูงเรียงตัวชั้นเดียว ทำหน้าที่สร้างสารหลังที่มีลักษณะเป็นเมือกสีขาวคล้ายนม ช่วยในการหล่อลื่นประกอบด้วยกลูโคโปรตีน (glucoprotein) และมีอิออนช่วยในการแตกตัวของโปรตีนจากถุงน้ำหล่อเลี้ยงอสุจิ สารหลังจากต่อมเคาเพอร์ทำงานได้ดีที่ pH ตั้งแต่ 5.9 -7.4 ท่อของต่อมจะไปเปิดที่ด้านหลังของท่อปัสสาวะส่วนคาร์เวอร์โนส (carvernous segment) สารหลังที่สร้างจะถูกปล่อยเข้าสู่ท่อปัสสาวะ

ต่อมพรีพูเซียล เป็นต่อมคู่มีขนาดเล็กกว่าตัวอยู่สองข้างของเพนิส ในหนูขาวผนังของต่อมบุด้วยเซลล์รูปแบนเรียงตัวชั้นเดียว ในส่วนของท่อหลังสารบุด้วยเซลล์รูปแบนเรียงซ้อนกันหลายชั้น ต่อมนี้สร้างสารหลังประกอบด้วย 7-ดีไฮโดรโคเลสเตอรอล (7-dehydrocholesterol)

2.1.4 เพนิส เป็นอวัยวะเพศสำหรับผสมพันธุ์ เป็นทางออกของน้ำปัสสาวะและน้ำอสุจิ ประกอบด้วยท่อปัสสาวะและเนื้อเยื่ออีเร็กไทล์ (erectile tissue) รูปทรงกระบอก 3 กลุ่ม สองกลุ่มที่อยู่ทางด้านบนเรียกว่า คอร์ปัส คาเวอร์โนซัม (corpus cavernosum) สองกลุ่มนี้มีผนัง (pectiniform septum) กั้นแยกจากกัน ส่วนอีกกลุ่มอยู่ทางด้านล่างเรียกว่า คอร์ปัส สปองจิโอซัม หรือคอร์ปัส คาเวอร์โนซัม ยูรีทรา (corpus cavernosum urethrae) ซึ่งเป็นส่วนที่ล้อมรอบท่อปัสสาวะ ปลายสุดของคอร์ปัส สปองจิโอซัม มีขนาดใหญ่ขยายออกเป็นรูปถ้วยเรียกว่า หัวเพนิส (glans penis) คลุมปลายเพนิสทั้งหมด และมีทูนิกา อัลบูจิเนียมาหุ้มคอร์ปัส คาเวอร์โนซัมทั้งสอง ซึ่งเป็นเนื้อเยื่อประสานชนิดหนาแน่น ส่วนที่ล้อมรอบคอร์ปัส สปองจิโอซัม บางกว่าภายในคาเวอร์โนส บอดี้ส์ (cavernous bodies) ทั้ง 3 กลุ่ม มีเนื้อเยื่อประสานชนิดพิเศษที่มีโพรงเลือด (venous space) มากมายแยกจากกันโดยเส้นใยอีลาสติกและกล้ามเนื้อเรียบ ช่องเลือดเหล่านี้เชื่อมต่อกับหลอดเลือดแดงที่เรียกว่า เฮลิซีน อาร์เทอร์รี่ (helicine artery) เมื่อถูกกระตุ้นโดยระบบประสาทพาราซิมพาเทติก (parasympathetic stimulation) กล้ามเนื้อเรียบคลายตัว เฮลิซีน อาร์เทอร์รี่ ที่ขด

กันจะกลายเป็นเส้นตรง ช่องมีขนาดใหญ่ขึ้นเลือดก็ไหลจากเฮลิซัน อาร์เทอร์ เข้าสู่ช่องเลือดเหล่านี้ ทำให้ Penis แข็งตัว ในทางกลับกัน Penis จะอ่อนตัวลงเมื่อเลือดไหลกลับออกไปทางหลอดเลือดดำทางด้านหลัง (dorsal vein) บริเวณใต้ผิวหนัง ผิวหนังของ Penis บาง ตรงส่วนปลายสุดที่อยู่เหนือหัว Penis พับซ้อนกันเป็นสันเรียกว่า หนังหุ้มปลาย Penis (prepuce) ผิวหนังด้านในของหนังหุ้มปลาย Penis บาง ไม่มีต่อมไขมันและต่อมเหงื่อ Penis มีใยประสาททั้งจากไขสันหลังซิมพาเทติกและพาราซิมพาเทติกมาหล่อเลี้ยงเป็นจำนวนมาก

2.2 กระบวนการสร้างอสุจิ

กระบวนการสร้างอสุจิเกิดขึ้นภายในท่อสร้างอสุจิตามรายงานของ กนกธร (2543) และกรรณิกา (2546) เริ่มจากสเปิร์มาโทโกเนียซึ่งอยู่ที่ฐานของท่อสร้างอสุจิมีการแบ่งตัวและเปลี่ยนแปลงจนในที่สุดกลายเป็นเซลล์อสุจิ หนูเพศผู้เริ่มมีการสร้างอสุจิเมื่อเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ และจะดำเนินไปตลอดชีวิต กระบวนการนี้แบ่งได้เป็น 3 ระยะ คือ

2.2.1 สเปิร์มาโทไซโทจีเนซิส (spermatocytogenesis) เป็นกระบวนการแบ่งเซลล์เพื่อให้ได้จำนวนสเปิร์มาโทโกเนียมาทดแทนส่วนที่เจริญไปเป็นตัวอสุจิ โดยมีสเปิร์มาโทโกเนียเป็นเซลล์ตั้งต้น (spermatogenic stem cell) ที่มีจำนวนโครโมโซมเป็นดิพลอยด์ แบ่งเซลล์แบบไม่ลดจำนวนโครโมโซมหรือไมโทซิส (mitosis) หลายครั้งจนในที่สุดกลายเป็นสเปิร์มาโทไซต์ระยะที่หนึ่ง ที่ยังคงมีชุดโครโมโซมเป็นดิพลอยด์อยู่ จำนวนครั้งที่แบ่งไมโทซิสจนกระทั่งได้เป็นสเปิร์มาโทไซต์ระยะที่หนึ่งนั้นขึ้นอยู่กับชนิดและสายพันธุ์ ในหนูขาวมีการแบ่งสเปิร์มาโทโกเนียถึง 6 ครั้ง ซึ่งหมายถึงสเปิร์มาโทโกเนีย 1 เซลล์จะได้สเปิร์มาโทไซต์ระยะที่หนึ่ง 2^6 เท่ากับ 64 เซลล์ แต่อาจมีเซลล์ที่ตายระหว่างไมโทซิสอยู่บ้าง การแบ่งเซลล์แต่ละครั้งในช่วงนี้รูปร่างของเซลล์ที่แบ่งใหม่มีแนวโน้มแตกต่างไปจากเซลล์พ่อแม่ที่ละน้อยจากชนิด A_0 สเปิร์มาโทโกเนีย (A_0 spermatogonia) ไปเป็นชนิด A_1, A_2, A_3, A_4 และ B สเปิร์มาโทโกเนีย และสเปิร์มาโทไซต์ระยะที่หนึ่ง

2.2.2 การแบ่งสเปิร์มาโทไซต์ระยะที่หนึ่ง แบบลดจำนวนโครโมโซมให้เหลือเพียงครึ่งหนึ่ง ได้สเปิร์มาโทไซต์ระยะที่สอง 2 เซลล์ซึ่งมีจำนวนโครโมโซมเป็นแฮพลอยด์ ในช่วง

ไมโอซิส I (meiosis I) และเข้าสู่ไมโอซิส II (meiosis II) อีกครั้งจนกระทั่งได้สเปิร์มาทิด 4 เซลล์ ระยะเวลาที่สเปิร์มาโทโกเนียพัฒนาเพื่อเข้าสู่กระบวนการสร้างอสุจิครั้งต่อไปในหนูขาวและหนูเมาส์เท่ากับ 12 วัน และ 8 วัน ตามลำดับ และกระบวนการสร้างอสุจิใช้เวลา 48 และ 32 วัน ตามลำดับ หนูขาวเพศผู้อายุ 50 วัน จำนวนอสุจิต่อน้ำหนักอ้วนจะเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ จนกระทั่งอายุ 75 วัน และ 100 วันน้ำหนักอ้วนจะมากที่สุด (Robb *et al.*, 1978; Srikhao, 1987)

2.3.3 การเจริญเติบโตของสเปิร์มาทิดเป็นสเปิร์มาโทซัว หรือเซลล์อสุจิ โดยลดปริมาณของเหลวภายในเซลล์ และเพิ่มส่วนหางใช้ในการเคลื่อนที่ เมื่ออสุจิเจริญเต็มที่เกิดขึ้นก่อนที่อสุจิจะหลุดเข้าไปอยู่ในท่อสร้างอสุจิ แบ่งออกเป็น 4 ระยะ ในหนูขาวกระบวนการดังกล่าวสามารถแบ่งออกได้เป็น 19 ขั้นตอน โดยขั้นตอนที่ 1-3 เรียกว่า ระยะกอลจิ (golgi phase) ขั้นตอนที่ 4-7 เรียกว่า ระยะแคป (cap phase) ขั้นตอนที่ 8-14 เรียกว่า ระยะอะโครโซม (acrosome phase) และขั้นตอนที่ 15-19 เรียกว่า ระยะการเจริญเต็มวัย (maturation phase)

ระยะกอลจิ เกิดที่บริเวณกอลจิคอมเพลกซ์ โดย proacrosomal granule บริเวณนี้มารวมกันเป็น acrosomal granule อยู่ภายในถุงอะโครโซม (acrosomal vesicle) แล้วเคลื่อนตัวไปติดกับชั้นนอกของเยื่อหุ้มนิวเคลียส บริเวณนี้เป็นส่วนหัวของเซลล์อสุจิ ขณะเดียวกันเซนทริโอล (centriole) ทั้ง 2 อัน ก็เคลื่อนมาอยู่ส่วนท้ายของนิวเคลียสในตำแหน่งที่ตรงข้ามกับที่จะเกิดอะโครโซม และเริ่มมีแฟลกเจลลัมเจริญออกมาจากเซนทริโอล

ระยะแคป ระยะนี้ถุงอะโครโซมและ acrosome granule ขยายขนาดลงมาคลุมประมาณครึ่งหนึ่งของนิวเคลียสเรียกว่า อะโครโซม ซึ่งเป็นส่วนที่ย้อมติดสี PAS ภายในอะโครโซมมีไฮโดรไลติกเอนไซม์ (hydrolytic enzyme) ที่ทำให้อสุจิเข้าไปปฏิสนธิกับไข่

ระยะอะโครโซม ส่วนหัวของเซลล์ที่มีอะโครโซมอยู่เริ่มหันไปทางส่วนฐานของท่อสร้างอสุจิ นิวเคลียสเริ่มยาวมากขึ้นและแน่นขึ้น (condensed) ขณะเดียวกันไมโครทิวบูล มีการรวมกันเกิดเป็น cylindrical caudal sheath หรือ manchette ล้อมรอบส่วนต้นของฟิลาเมนต์ ไมโทคอนเดรียเรียงตัวเป็นเกลียวล้อมรอบส่วนต้นของแฟลกเจลลัม บริเวณนี้คือส่วนกลาง (middle piece) ของอสุจิ ในขณะที่มีการเจริญของส่วนหางนั้นยังมีเส้นใยไฟเบอร์ 9 อัน เรียงตามยาวอยู่ล้อมรอบแกนของแฟลกเจลลัม

ระยะการเจริญเต็มวัย ระยะนี้ไซโทพลาซึมส่วนเกินหลุดออก และถูกเก็บกินโดยเซลล์ เซอร์โทไล ในที่สุดอสุจิก็้ออกจากเซลล์เซอร์โทไลเข้าสู่ช่องว่างของท่อสร้างอสุจิ อสุจิที่เจริญเติบโตเต็มที่ ยังต้องมีการปรับสภาพต่อไปในท่อระบบสืบพันธุ์เพศเมีย เพื่อเพิ่มความสามารถของอสุจิในการปฏิสนธิกับไข่ (capacitation)

3. ตับ

ตับเป็นต่อมที่ใหญ่ที่สุดของร่างกาย มีโครงสร้างและหน้าที่ดังรายงานของกนกธร (2543) และกรรณิกา (2546) ดังต่อไปนี้ ตับมีตำแหน่งอยู่ในช่องท้องใต้กะบังลม เลือดที่ผ่านตับส่วนใหญ่ ประมาณ 70-80 เปอร์เซ็นต์ มาจาก hepatic portal vein ที่เหลือมาจาก hepatic artery สารอาหารทั้งหมดที่ดูดซึมจากลำไส้เล็กจะเข้าสู่ตับทาง hepatic portal vein ยกเว้น ไขมันในรูป chylomicron ที่ถูกดูดซึมผ่านทางท่อน้ำเหลือง ดังนั้นตำแหน่งของตับที่อยู่ระหว่างระบบทางเดินอาหารกับระบบไหลเวียนเลือด จึงมีความเหมาะสมในการเก็บรวบรวมสารอาหารที่ดูดซึมจากทางเดินอาหารแล้วผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึม เพื่อเปลี่ยนเป็นสารเก็บสะสมไว้ให้อวัยวะอื่น และทำหน้าที่ทำลายพิษ (detoxification) ของสารพิษที่เข้าสู่ร่างกาย แล้วกำจัดออกทางน้ำดี

ตับมีแคปซูลบาง ๆ หุ้มเรียกว่า Glisson's capsule ติดต่อกับเยื่อช่องท้อง เป็นเนื้อเยื่อประสานที่มีเส้นใยอีลาสติกอยู่มากและปกคลุมด้วย mesothelium ยกเว้นบริเวณที่ติดกะบังลม เนื้อเยื่อประสานนี้หนาขึ้นบริเวณขั้วตับ (porta hepatic หรือ hilum) ซึ่งเป็นบริเวณที่ hepatic portal vein และ hepatic artery เข้าสู่ตับและท่อน้ำดี (bile duct) ซ้ายและขวา รวมทั้งท่อน้ำเหลืองออกจากตับ หลอดเลือดและท่อน้ำดีถูกล้อมรอบด้วยเนื้อเยื่อประสาน ซึ่งจะติดตามไปตลอดเส้นทางในตับจนถึงบริเวณมุมที่อยู่ระหว่างพูย่อย (portal space) ของตับ ตับประกอบด้วย เซลล์ตับ (hepatocyte) ที่มีกำเนิดจากเนื้อเยื่อบุผิว มีการเรียงตัวในแนวรัศมีเป็นแผ่น (plate) พรุณ ๆ ประสานกัน มีความหนา 1 หรือ 2 เซลล์ ช่องระหว่างแผ่นมีไซนัสซอยด์ (sinusoid) เป็น หลอดเลือดฝอยขยายใหญ่ด้วย endothelium ชนิดที่มีรูพรุณมากมาย มีเส้นผ่านศูนย์กลาง ประมาณ 100 นาโนเมตร ไซนัสซอยด์มี reticular fiber เป็นชั้นบาง ๆ หุ้มค้ำจุน และมี Kupffer cell เกาะอยู่ที่ผิวด้านในของ endothelium Kupffer cell มีรูปร่างไม่แน่นอน เป็นเม็ดเลือดขาวที่เจริญเปลี่ยนแปลงมาจากโมโนไซต์ (monocyte) มีหน้าที่หลักในการทำลายเซลล์เม็ดเลือดแดงที่แก่ตัว ย่อยฮีโมโกลบิน และทำหน้าที่สร้างโปรตีนที่เกี่ยวข้องในระบบภูมิคุ้มกันร่างกาย

เซลล์ตับมีขนาดใหญ่ รูปร่างหกเหลี่ยมหรือหลายเหลี่ยม มีเส้นผ่านศูนย์กลาง 20-30 ไมโครเมตร นิวเคลียสกลมอยู่กลางเซลล์ มียูโครมาตินมาก อาจพบบางเซลล์มี 2 นิวเคลียส ไซโทพลาซึม ย่อมตืดสีโอชินเนื่องจากภายในมีไมโทคอนเดรียจำนวนมาก เซลล์ตับเป็นเซลล์ที่มีออร์แกเนลหลากหลาย ได้แก่ เอนโดพลาสมิกเรติคูลัมชนิดเรียบ เอนโดพลาสมิกเรติคูลัมชนิดขรุขระ กอลจิคอมเพลกซ์ ไลโซโซม และอินคลูชัน เช่น ไกลโคเจน และหยดไขมัน เป็นต้น ไม่มีเซครีทอรีแกรนูล (secretory granule) ผิวของเซลล์ตับมีด้านที่ติดต่อกับเซลล์ข้างเคียงทาง gap junction และด้านที่ติดกับผนังไซนัสโดยแยกจาก endothelium ด้วยช่อง space of Disse ภายในมีไมโครวิลไลยื่นออกมาจากผิวด้านนี้ของเซลล์ตับ และยังมี fat-storing cell (Ito cell) รูปกระสวยที่มีสมบัติในการเก็บสะสมไขมันได้ดี ในหยดไขมันมีวิตามินเออยู่ในรูปของ retinyl ester

เมื่อดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ เห็นเนื้อเยื่อตับเป็นพวยย่อยรูปร่างหลายเหลี่ยม มีขนาดประมาณ 0.7×2 มิลลิเมตร ในสัตว์บางชนิด เช่น สุนัข พวยย่อยนี้แยกกันชัดเจนด้วยเนื้อเยื่อประสาน แต่ในคนพวยย่อยนี้ติดกัน จึงเห็นขอบเขตของพวยย่อยได้ยาก มุมระหว่างพวยย่อยแยกจากกันด้วยเนื้อเยื่อประสาน มีท่อน้ำดี หลอดเลือด ท่อน้ำเหลืองและเส้นประสาท แต่ละพวยย่อยประกอบด้วยมุมที่อยู่ระหว่างพวยย่อย 3-6 บริเวณ โครงสร้างที่อยู่ในมุมระหว่างพวยย่อย เรียกว่า portal triad หมายถึง 1 หลอดเลือดดำเล็ก (venule) (แขนงหนึ่งของ hepatic portal vein) 1 หลอดเลือดแดงเล็ก (arteriole) (แขนงหนึ่งของ hepatic artery) และท่อน้ำดี 1 ท่อ หลอดเลือดดำเล็กมีขนาดใหญ่ที่สุด ท่อน้ำดีบุด้วยเยื่อบุชนิดสีเหลี่ยมลูกบาศก์เรียงตัวชั้นเดียว (simple cuboidal epithelium) นำน้ำดีจากท่อน้ำดีฝอยออกจากพวยย่อยของตับ ซึ่งในหนูขาวไม่มีท่อน้ำดี

เซลล์ตับทำหน้าที่เก็บสะสมสารอาหาร คือ ไขมันในรูปไตรกลีเซอไรด์ คาร์โบไฮเดรตในรูปไกลโคเจน โดยกลูโคสถูกเปลี่ยนเป็นไกลโคเจนที่เอนโดพลาสมิกเรติคูลัมชนิดขรุขระ และวิตามินเอ นอกจากนี้เซลล์ตับยังทำหน้าที่เปลี่ยนไขมันและกรดอะมิโนเป็นกลูโคส (gluconeogenesis) และสลายกรดอะมิโน (deamination) ทำให้ได้ยูเรีย นำออกสู่กระแสเลือดเพื่อไปกำจัดออกที่ไต สังเคราะห์โปรตีนในเลือดที่สำคัญคือ อัลบูมิน (albumin) โพรทอมบิน (prothrombin) ไฟบริโนเจน และลิโปโปรตีน (lipoprotein) เซลล์ตับไม่สะสมโปรตีนที่สร้างขึ้นในรูปเซครีทอรีแกรนูล โปรตีนส่วนใหญ่สร้างจากเซลล์ตับ ส่วนน้อยประมาณ 5 เปอร์เซ็นต์ สร้างจาก Kupffer cell เซลล์ตับยังมีหน้าที่ทำลายพิษจากสารพิษและยา โดยกระบวนการออกซิเดชัน (oxidation) เมทิลเลชัน (methylation) หรือคอนจูเกชัน (conjugation) เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องในกระบวนการเหล่านี้ส่วนใหญ่

อยู่ที่เอนโดพลาสมิกเรติคูลัมชนิดขรุขระ เช่น glucuronyltransferase ทำหน้าที่ในปฏิกิริยารวม บิลิรูบิน (bilirubin) กับกรดกลูคูโรนิก (glucuronic acid) และการรวมกันของสารอื่น ๆ อีกหลายชนิด เป็นต้น

นอกจากนี้เซลล์ตับยังสามารถสร้างน้ำดี ซึ่งประกอบด้วย น้ำ อิเล็กโทรไลต์ ฟอสโฟลิพิด โคเลสเตอรอล กรดน้ำดี (bile acid) และสีของน้ำดี คือ บิลิรูบิน องค์ประกอบของน้ำดีส่วนใหญ่ ประมาณ 90 เปอร์เซ็นต์ ได้จากเลือดใน hepatic portal vein ซึ่งเข้าสู่เซลล์ตับไปยัง bile canaliculi ส่วนน้อยประมาณ 10 เปอร์เซ็นต์ จะสังเคราะห์ขึ้นที่เอนโดพลาสมิกเรติคูลัมชนิดขรุขระ กรดน้ำดีมีหน้าที่ทำให้ไขมันแตกตัว (emulsify) เป็นหยดไขมันขนาดเล็ก (micelle) ทำให้ถูกย่อยได้ง่ายด้วยเอนไซม์ไลเปส การสังเคราะห์กรดน้ำดีเกิดขึ้นที่เอนโดพลาสมิกเรติคูลัมชนิดขรุขระ โดยปฏิกิริยาควบคู่กันระหว่างกรดคอลลิก (cholic acid) ที่สังเคราะห์จากโคเลสเตอรอล ภายในเซลล์ตับกับไกลซีน (glycine) หรือเทารีน (taurine) ได้กรดน้ำดี คือ กรดกลูโคคอลลิก (glucocholic acid) และกรดทอโรคอลลิก (taurocholic acid) สีของน้ำดีเป็นองค์ประกอบที่ไม่ได้สร้างในเซลล์ตับ แต่ได้จากการสลายฮีโมโกลบินโดย Kupffer cell ในไซนัสชอยด์ แล้วนำเข้าสู่เซลล์ตับที่เอนโดพลาสมิกเรติคูลัมชนิดขรุขระ สีของน้ำดีในสภาพที่ไม่ละลายน้ำจะถูกเปลี่ยนโดยปฏิกิริยาควบคู่กันกับกรดกลูคูโรนิกกลายเป็นบิลิรูบิน กลูคูโรไนด์ (bilirubin glucuronide) ที่ละลายน้ำ จากนั้นหลังจากเข้าสู่ bile canaliculi ออกไปกับน้ำดี เป็นแกรนูลของเกลือน้ำดี (bile pigment) เมื่ออยู่ในลำไส้ใหญ่แกรนูลของเกลือน้ำดีจะถูกแบคทีเรียเปลี่ยนให้เป็นสเตโคโคบิลิน (stercobilin) แล้วกำจัดออกทางอุจจาระ ทำให้อุจจาระมีสีน้ำตาลเหลือง และถูกเปลี่ยนเป็นยูโรบิลิโนเจน (urobilinogen) เข้าสู่กระแสเลือดไปสู่ไตซึ่งจะถูกเติมออกซิเจนให้กลายเป็นยูโรบิลิน (urobilin) กำจัดออกไปกับปัสสาวะ จึงทำปัสสาวะมีสีเหลือง

ความสามารถของเซลล์ตับในการเกิดใหม่ขึ้นทดแทนเซลล์ตับที่ถูกทำลายหรือสูญเสียไปในสัตว์แต่ละชนิดแตกต่างกันในหนู เซลล์ตับสามารถแบ่งตัวมาทดแทนได้อย่างสมบูรณ์ แต่ในคนความสามารถของตับในการแบ่งตัวเพื่อทดแทนส่วนที่หายไปมีจำกัดมาก เนื้อเยื่อตับที่สร้างขึ้นทดแทนจะเหมือนเดิม แต่ถ้าตับถูกทำลายอย่างต่อเนื่องจะมีเนื้อเยื่อประสานเกิดขึ้นมากมาย ทำให้โครงสร้างของตับผิดปกติเกิดภาวะตับแข็ง (cirrhosis) การทำงานของตับก็จะบกพร่องไป

4. ไต

ไตมีโครงสร้างและหน้าที่ดังรายงานของกนกธร (2543) และกรรณิกา (2546) ดังต่อไปนี้ ไตมี 1 คู่ซ้ายและขวา แต่ละข้างมีท่อไต (ureter) ต่างไปเปิดเข้ากระเพาะปัสสาวะ จากนั้นมีท่อปัสสาวะนำปัสสาวะออกนอกร่างกาย ระบบขับปัสสาวะมีบทบาทในการรักษาสมดุลของร่างกาย (homeostasis) เพื่อควบคุมสมดุลของน้ำ อิเล็กโทรไลต์และความเป็นกรด-เบสของของเหลวในร่างกาย ตลอดจนกำจัดของเสียที่มีไนโตรเจนเป็นองค์ประกอบ นอกจากนั้น ไตยังทำหน้าที่คล้ายต่อมไร้ท่อคือ ผลิตเอนไซม์รีนิน (renin) ควบคุมความดันเลือด และผลิตอิริโทรพอยิติน (erythropoietin) ควบคุมการสร้างเม็ดเลือดแดง ไตของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม มีรูปร่างเหมือนเมล็ดถั่ว ผิวด้านนอกมีเยื่อหุ้มบางและเหนียวเรียกว่า renal capsule เป็นเนื้อเยื่อประสานชนิดแน่นที่บอบด้านในของไตเว้าบุ๋มเข้าข้างในเรียกว่าซั้วไต (hilum) เป็นทางผ่านของเส้นประสาท หลอดเลือดและท่อน้ำเหลือง และเป็นทางผ่านของปลายท่อไตที่ขยายออกกลายเป็น กรวยไต (renal pelvis) แอ่งภายในไตบริเวณซั้วไตมีหลอดเลือด และเนื้อเยื่อไขมันอยู่ด้วยนี้เรียกว่า renal sinus ภายในกรวยไตแยกออกเป็น major calyx 2-3 แขนง แต่ละแขนงแยกออกไปเป็น minor calyx อีก 2-3 แขนง เนื้อเยื่อไตแบ่งออกเป็น 2 บริเวณ คือ ชั้นนอกเรียกว่า renal cortex และชั้นในเรียกว่า renal medulla

หน่วยทำงานของไตคือ urineferous tubule ประกอบด้วย 2 ส่วนที่มีกำเนิดต่างกัน ส่วนที่หนึ่งคือ หน่วยไตหรือเนฟรอน (nephron) ทำหน้าที่กรองของเหลวออกจากเลือด แล้วผ่านกระบวนการดูดกลับสาร (reabsorption) และการขับทิ้ง (secretion) ตลอดจนกำจัดของเสียที่มีไนโตรเจนเป็นองค์ประกอบในรูปของยูเรีย และส่วนที่สองคือ ท่อรวม (collecting tubule) ทำหน้าที่ดูดน้ำกลับจากการกรอง ทำให้ได้ปัสสาวะเข้มข้น แต่ละเนฟรอนประกอบด้วย renal corpuscle และท่อหน่วยไต (renal tubule) renal corpuscle ประกอบด้วยกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไต (glomerulus) ที่ล้อมรอบโดย Bowman's capsule ท่อหน่วยไตเป็นท่อที่เชื่อมต่อระหว่าง renal corpuscle และท่อรวมซึ่งเปิดออกสู่ท่อไต แต่ละช่วงของท่อหน่วยไตมีความแตกต่างตลอดความยาวของท่อ ท่อหน่วยไตส่วนต้น (proximal tubule) มีลักษณะเป็นท่อขดที่มีเซลล์เยื่อบุช่วงแรกเป็นชนิดสีเหลี่ยมลูกบาศก์เรียงตัวชั้นเดียวแต่ตอนปลายเป็นเยื่อบูรูปทรงสูง มีนิวเคลียสกลมอยู่กลางเซลล์และมี brush border เต้นชัดจำนวนมากยื่นเข้าไปภายในช่องของท่อขดส่วนต้น ส่วนท่อหน่วยไตส่วนปลาย (distal tubule) เป็นท่อขดที่มีเซลล์เยื่อบูรูปสี่เหลี่ยมลูกบาศก์

ไฮโทฟลาซีมติดสีชมพูเข้มกว่าส่วนอื่นเมื่อย้อมด้วยสี hematoxylin & eosin (H&E) นิวเคลียสค่อนข้างกลมอยู่ที่ฐาน แต่บางครั้งจะพบอยู่กลางเซลล์ ไม่มี brush border

5. การเปลี่ยนแปลงของเซลล์

เซลล์มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลาเพื่อปรับตัวให้เข้ากับสภาพแวดล้อม เมื่อเกิดอันตรายไปรบกวนสภาวะปกติของเซลล์ เซลล์จะมีปฏิกิริยาตอบสนองต่ออันตรายเหล่านั้น โดยขึ้นอยู่กับประเภท ระยะเวลา และความรุนแรงของอันตรายที่ได้รับ รวมทั้งสภาพของเซลล์เอง การเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อ เกิดขึ้นเนื่องจากการตอบสนองของร่างกายเมื่อได้รับสิ่งแปลกปลอม เช่น เชื้อโรค และสารพิษ เป็นต้น ซึ่งการตอบสนองนั้นเกิดจากหน่วยที่เล็กที่สุดคือเซลล์ เมื่อเซลล์ได้รับอันตรายจะมีการตอบสนองดังต่อไปนี้ (Cotran *et al.*, 1994)

5.1 การปรับตัวระดับเซลล์ (cellular adaptation) เป็นการปรับตัวของเซลล์ เมื่อเซลล์ได้รับอันตรายประเภทที่สามารถกลับคืนสู่สภาพปกติได้ เซลล์มีการปรับตัวโดยปรับเปลี่ยนระดับความสมดุลในเซลล์ขึ้นใหม่ โดยอาจเปลี่ยนแปลงลักษณะโครงสร้าง หรือการทำงานของเซลล์ การปรับตัวของเซลล์มีหลายรูปแบบ ดังรายงานของสุภาพร (2540) และ Cotran *et al.*, (1994)

5.1.1 การฝ่อลีบของเซลล์ (atrophy) คือ ภาวะที่เซลล์สูญเสียสารที่เป็นองค์ประกอบของเซลล์ ส่วนประกอบโครงสร้างภายในเซลล์ลดลง ไม่พบสารสะสมภายในเซลล์ นิวเคลียสและนิวคลีโอลัสมักมีขนาดเล็กและติดสีเข้ม มีผลทำให้เซลล์มีขนาดเล็กลง และอวัยวะนั้นมีขนาดเล็กลง การทำงานของเซลล์ลดน้อยลงด้วย

5.1.2 การเพิ่มขนาดของเซลล์ (hypertrophy) คือ ภาวะที่เซลล์มีการสร้างองค์ประกอบของเซลล์เพิ่มขึ้น เช่น ออร์แกเนลต่าง ๆ รวมทั้งสารบางอย่าง เช่น โปรตีน กรดนิวคลีอิก RNA และไขมัน เป็นต้น มีผลทำให้เซลล์มีขนาดใหญ่ขึ้น รูปร่างลักษณะของเซลล์ยังคงคล้ายกับเซลล์ปกติ เกิดเนื่องมาจากเซลล์ต้องทำงานเพิ่มขึ้นหรือได้รับการกระตุ้นจากฮอร์โมน

5.1.3 การเพิ่มจำนวนของเซลล์ (hyperplasia) คือ การที่เซลล์ชนิดเดียวกันมีจำนวนเพิ่มขึ้น เนื่องจากเซลล์ได้รับการกระตุ้นให้ทำงานมากขึ้น หรือเป็นการตอบสนองต่อ

อันตรายที่กระทำต่อเซลล์ที่โตเต็มที่ มีผลทำให้อวัยวะนั้นมีขนาดใหญ่กว่าปกติโดยเซลล์ที่เพิ่มขึ้นมาใหม่ทำหน้าที่คล้ายเซลล์ปกติมาก

5.2 การเสื่อมของเซลล์ (cell degeneration) เป็นการตอบสนองของเซลล์เมื่อได้รับอันตรายหรือเกิดการบาดเจ็บ มีการเปลี่ยนแปลงหลายรูปแบบ ได้แก่ (Cotran *et al.*, 1994)

5.2.1 การเสื่อมของเซลล์จากการสะสมน้ำไว้ในเซลล์ (hydropic degeneration) เนื่องจากเซลล์สะสมน้ำไว้ในไซโทพลาซึมอย่างต่อเนื่องจนทำให้เซลล์ขยายขนาดขึ้น น้ำที่เข้ามาภายในเซลล์นี้ สามารถเข้าไปในออร์แกเนลล์ได้ หากน้ำเข้าไปสะสมภายในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมอาจทำให้หลอดขาดออกเป็นชิ้น ๆ ได้

5.2.2 การเสื่อมของเซลล์จากการสะสมแวคิวโอล (vacuolar degeneration) เนื่องจากเกิดแวคิวโอลขึ้นภายในไซโทพลาซึม ในแวคิวโอลนี้บรรจุสารใดก็ได้ เมื่อดูด้วยกล้องจุลทรรศน์พบแวคิวโอลขนาดเล็ก อาจเกิดจากชิ้นส่วนของเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมพองตัวออก

5.2.3 การเสื่อมของเซลล์ที่เกิดกับเนื้อเยื่อประสาน (hyaline degeneration) เนื่องจากความผิดปกติในการขนส่งโปรตีนออกนอกเซลล์ ทำให้มองเห็นเป็นปื้นรูปร่างไม่แน่นอน ย้อมติดสีชมพูอยู่ในไซโทพลาซึม นิวเคลียสยังคงทำหน้าที่ตามปกติ เซลล์และเนื้อเยื่อจึงไม่ตาย

5.2.4 การเสื่อมของเซลล์จากการสะสมไขมัน (fatty degeneration หรือ fatty change) เนื่องจากความผิดปกติในการสะสมไตรกลีเซอไรด์ภายในเซลล์ พบในเซลล์ที่ทำหน้าที่เมแทบอลิซึมไขมันโดยตรง คือ เซลล์ตับ อาจเกิดจากการได้รับสารพิษ ขาดโปรตีน โรคอ้วน โรคเบาหวาน และภาวะขาดออกซิเจน เป็นต้น ตามปกติกรดไขมันจากหลอดเลือดถูกนำเข้าสู่เซลล์ตับเพื่อสร้างเป็นไตรกลีเซอไรด์ แล้วส่งออกนอกเซลล์ ดังนั้นถ้าไม่สามารถส่งไขมันออกไปนอกเซลล์ได้ จะเก็บสะสมไว้ในเซลล์ เมื่อมีปริมาณมากก็จะไปเบียดออร์แกเนลล์ต่าง ๆ จนไม่สามารถทำงานได้ และตายในที่สุด

5.3 การตายของเซลล์แบบ necrosis

การตายของเซลล์เนื่องจากเซลล์ได้รับอันตรายหรือเกิดการบาดเจ็บจนไม่สามารถกลับคืนสู่สภาพปกติได้ มีการเปลี่ยนแปลงภายในไซโทพลาซึม สูญเสียไกลโคเจน รวมทั้งโปรตีนในไซโทพลาซึมเสียสภาพทำให้จับกับสียโอซินได้ดีขึ้น จึงติดสียโอซินเพิ่มขึ้น เอนไซม์หลายชนิดจากไลโซโซมออกมาย่อยโปรตีน กรดนิวคลีอิก และออร์แกเนลล์ต่าง ๆ ภายในเซลล์กลายเป็นเศษเล็ก ๆ สามารถจำแนกการตายของเซลล์จากการเปลี่ยนแปลงของนิวเคลียสได้ดังนี้ โครมาตินภายในนิวเคลียสรวมตัวเป็นกลุ่มก้อนอัดกันแน่นและเกาะติดอยู่กับเยื่อหุ้มนิวเคลียสหรือนิวคลีโอลัส เรียกว่า pyknosis ต่อจากนั้นโครมาตินอาจสลายตัว เรียกว่า karyolysis เกิดจากเอนไซม์ DNAase จากไลโซโซมมาย่อย หรือโครมาตินอาจแตกตัวออกเป็นชิ้น ๆ เรียกว่า karyorrhexis ในที่สุดนิวเคลียสจะสลายไป รวมทั้งเยื่อหุ้มเซลล์แตกออกจนไม่เห็นโครงสร้างเดิม

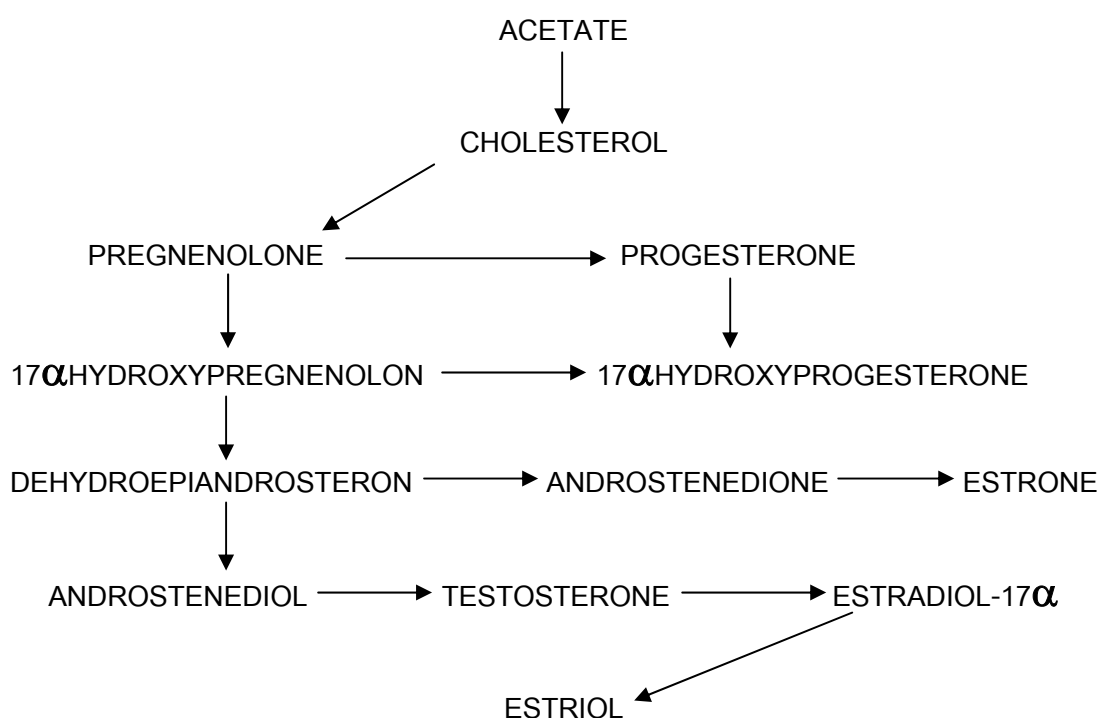
6. แอนโดรเจน และสารต้านแอนโดรเจน

6.1 แอนโดรเจน (androgen)

แอนโดรเจน เป็นสเตอรอยด์จากอวัยวะที่มีความสำคัญต่อระบบสืบพันธุ์เพศผู้ ได้แก่ เทสโทสเตอโรน ไดไฮโดรเทสโทสเตอโรน เอสตราไดออล (estradiol) และแอนโดรสเตอโนไดโอน (androstenedione) เทสโทสเตอโรนประมาณ 95 เปอร์เซ็นต์ สร้างจากกลุ่มเซลล์เลย์ดิก อีก 5 เปอร์เซ็นต์ สร้างจากต่อมหมวกไตส่วนนอก ไดไฮโดรเทสโทสเตอโรน เป็นแอนโดรเจนที่มีฤทธิ์รุนแรง สำหรับไดไฮโดรเทสโทสเตอโรนและเอสตราไดออลในเพศผู้ประมาณ 80 เปอร์เซ็นต์ เกิดจากกระบวนการเปลี่ยนแปลงที่มีสารตั้งต้นมาจากทั้งอวัยวะและต่อมหมวกไต ส่วนแอนโดรสเตอโนไดโอน มีฤทธิ์อ่อนพบปริมาณเพียงเล็กน้อย (ชูศรี, 2544; กนกกร, 2545)

การสังเคราะห์แอนโดรเจน เริ่มจากสารตั้งต้นคือ อะซีเตต (acetate) และโคเลสเตอรอล (cholesterol) เช่นเดียวกับการสร้างเอสโตรเจน (estrogen) และคอร์ติโคสเตอรอยด์ (corticosteroid) แอนโดรเจนเป็นสเตอรอยด์ที่มีคาร์บอน 19 อะตอม เทสโทสเตอโรนเป็นแอนโดรเจนสำคัญที่สร้างโดยอวัยวะ โดย 60 เปอร์เซ็นต์ของเทสโทสเตอโรน จับกับโปรตีนโกลบูลิน (sex hormone binding globulin) 38 เปอร์เซ็นต์ จับกับอัลบูมิน (albumin) และที่เหลืออีก 2 เปอร์เซ็นต์ อยู่ในสภาพอิสระซึ่งจะไปออกฤทธิ์ต่ออวัยวะหรือเนื้อเยื่อเป้าหมาย บางส่วนถูก

ทำลายโดยอวัยวะเป้าหมายเอง บางส่วนถูกสลายโดยตับและเนื้อเยื่ออื่น ๆ ไปเป็นสารเมแทบอลิท์หลายชนิด ซึ่งแสดงฤทธิ์ของฮอร์โมนเพศชายได้แตกต่างกัน เช่น ไดไฮโดรเทสโทสเตอโรน เป็นเมแทบอลิท์ที่พบในเนื้อเยื่อเป้าหมายบางชนิดของแอนโดรเจน มีฤทธิ์รุนแรงกว่าเทสโทสเตอโรนถึง 2.5 เท่า แอนโดรสเตอโรนไดโอดมีฤทธิ์สูงกว่าเทสโทสเตอโรน 1.5 เท่า เมแทบอลิท์ของเทสโทสเตอโรนอีก 2 ชนิดมีบทบาทสำคัญในบางกรณี ได้แก่ เอสโตนและเอสตราไดอล ซึ่งสร้างได้ในเนื้อเยื่ออื่น ๆ โดยเปลี่ยนมาจากแอนโดรสเตอโรนไดโอดและเทสโทสเตอโรน แอนโดรเจนทั้งหมดถูกทำลายฤทธิ์ที่ตับด้วยวิธีคอนจูเกชันกับซัลเฟตและกลูคูโรนิก แล้วถูกกำจัดออกมาพร้อมปัสสาวะ (ชูศรี, 2544)



ภาพที่ 3 ขั้นตอนการสังเคราะห์เทสโทสเตอโรนในอวัยวะ

ที่มา: George and Kaplan (1996)

กลไกการออกฤทธิ์ของเทสโทสเตอโรนพบว่า เทสโทสเตอโรนถูกเปลี่ยนโดยเอนไซม์ 5α -reductase ให้เป็นไดไฮโดรเทสโทสเตอโรนที่ออกฤทธิ์แรงกว่าเทสโทสเตอโรน เอนไซม์ 5α -reductase มี 2 ชนิด คือ 5α -reductase 1 ส่วนใหญ่พบในเซลล์ตับ และผิวหนังที่ไม่ใช่บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ ชนิดที่สองคือ 5α -reductase 2 ส่วนใหญ่พบที่บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ ทางเดิน

ปัสสาวะของเพศชายและในตับ เทสโทสเตอโรนหรือไดไฮโดรเทสโทสเตอโรน จะจับกับตัวรับในเซลล์ของอวัยวะเป้าหมายได้เป็น hormone-receptor complex แล้วเข้าไปในนิวเคลียส มีผลทำให้เพิ่มการสร้าง mRNA และโปรตีน ทำให้เกิดลักษณะเป็นชาย (virilization) ขึ้น (กนกกร, 2545)

แอนโดรเจนทำให้อวัยวะของระบบทางเดินปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์เติบโตขึ้น มีพัฒนาการของร่างกายให้มีลักษณะที่บ่งบอกเพศ ได้แก่ ต่อมลูกหมาก อวัยวะมีขนาดใหญ่ขึ้น มีขนขึ้นตามลำตัว แขนและขา มีหนวดเครา มีขนที่รักแร้และที่หัวหน่าว ร่างกายสูงขึ้นมีการพัฒนากล้ามเนื้อของร่างกาย น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ผิวหนังหนา เกิดสิว มีการเติบโตของกล่องเสียง เสียงจะห้าว กระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง ทำให้มีจำนวนเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น แอนโดรเจนมีความสำคัญในการสร้างเซลล์สุมิ และทำให้เซลล์สุมิมีการเจริญเติบโตเต็มที่ มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอารมณ์ จิตใจ และพฤติกรรม แอนโดรเจนสามารถใช้รักษาโรคอวัยวะให้ฮอร์โมนเพศชายน้อยกว่าปกติ ใช้กระตุ้นให้ร่างกายเติบโตในเด็กผู้ชาย และยังใช้ในการลดการคัดตัวของเต้านมหลังคลอดบุตร โดยใช้ร่วมกับเอสโตรเจน (สุมนา, 2541; ชูศรี, 2544)

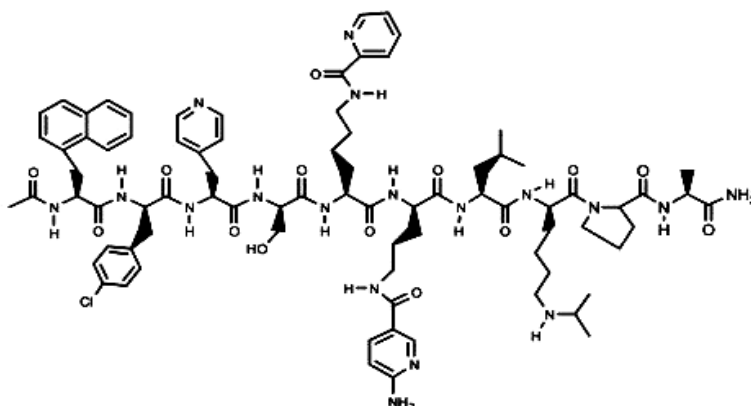
6.2 สารต้านแอนโดรเจน (antiandrogen)

เป็นสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์หรือด้านฤทธิ์ของแอนโดรเจน ใช้ประโยชน์ในการรักษาโรคต่อมลูกหมากโต มะเร็งของต่อมลูกหมาก รักษาสิว ศีรษะล้าน สตรีที่มีลักษณะเป็นเพศชาย เด็กที่มีการเติบโตก่อนวัย และบุรุษที่มีอารมณ์ทางเพศมากผิดปกติ ปัจจุบันสารต้านแอนโดรเจน แบ่งได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ ๆ (กนกกร, 2545) ดังนี้

6.2.1 สารยับยั้งการสังเคราะห์เทสโทสเตอโรน

Ornide acetate, gonadotrophin releasing hormone (GnRH) และ Leuprolide ornide acetate มีสูตรโมเลกุล และน้ำหนักโมเลกุล ดังภาพที่ 4 GnRH เป็นฮอร์โมนที่หลั่งจาก neurosecretory cell ของไฮโปทาลามัส ส่วน leuprolide มีสมบัติเป็น oligopeptide เมื่อใช้สารนี้ติดต่อกัน จะทำให้ระดับของลูทิไนซิงฮอร์โมน (lutinizing hormone) และเทสโทสเตอโรนลดลง เกิดการเป็นหมันจากการใช้ยาชนิดนี้ได้ (pharmacological castration) ประโยชน์ที่สำคัญคือ ใช้รักษา มะเร็งต่อมลูกหมาก

A. Orntide acetate ($C_{81}H_{106}N_{18}O_{14}Cl$, MW_{avg} 1591.31)



AcDNal¹-DpClPhe²-D3Pal³-Ser⁴-PicLys⁵-D(6Anic)Orn⁶-Leu⁷-IprLys⁸-Pro⁹-DAla¹⁰-NH₂

AcDNal	N-acetyl-3-(12-naphtyl) alanine
DpClPhe	4-(4-chlorophenyl)-2-amino-butyrac acid
DPal	3-(3-pyridyl) alanine
PicLys	Nε-picolinoyllysine
D6AnicOrn	6-aminonicotinoyl ornithine
IprLys	Nε-isopropyllysine

B. GnRH

Pyro-Glu¹-His²-Trp³-Ser⁴-Tyr⁵-Gly⁶-Leu⁷-Arg⁸-Pro⁹-Gly¹⁰-NH₂

C. Leuprolide

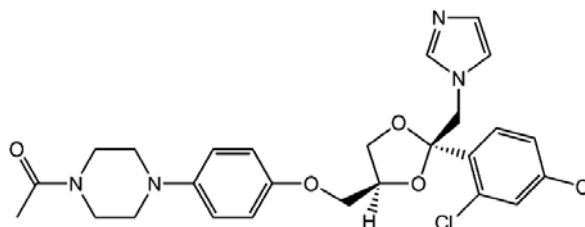
5-oxo-Pro¹-His²-Trp³-Ser⁴-Tyr⁵-D-Leu⁶-Leu⁷-Arg⁸-Pro⁹-NH₂Et

ภาพที่ 4 โครงสร้างของ orntide acetate (A) ลำดับกรดอะมิโนของ GnRH (B) และลำดับกรดอะมิโนของ leuprolide (C)

ที่มา: Kostanski *et al.* (2001)

คีโตโคนาโซล (Ketoconazole) เป็นชื่อสามัญทางยา มีชื่อตามระบบสากล [Systematic (IUPAC) name] คือ 1-[4-[4-[[[2S,4R)-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl] piperazin-1-yl]ethanone สูตรโมเลกุล คือ $C_{26}H_{28}N_4Cl_2O_4$ น้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 531.43 กรัมต่อโมล (ภาพที่ 5) Wikipedia (2003)

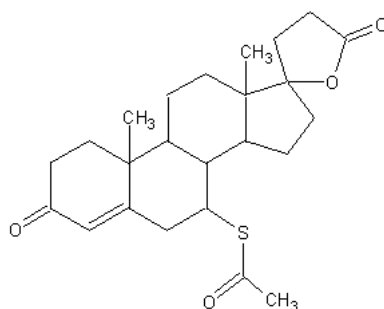
รายงานพบว่า ครั้งแรกใช้เป็นยาฆ่าเชื้อรา ต่อมาพบว่าสามารถยับยั้งการสังเคราะห์เทสโทสเตอโรนที่อัณฑะได้ โดยมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ P450 ขณะเดียวกันยังสามารถยับยั้งการสังเคราะห์ฮอร์โมนกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid) จากต่อมหมวกไตได้ด้วย ใช้รักษามะเร็งต่อมลูกหมาก



ภาพที่ 5 โครงสร้างของคีโตโคนาโซล ($C_{26}H_{28}N_4Cl_{12}O_4$)

ที่มา: Wikipedia (2003)

สไปโรโนแลคโตน (Spironolactone) เป็นชื่อสามัญทางยา มีชื่อตามระบบสากล [Systematic (IUPAC) name] คือ 17-Hydroxy-7 α -mercapto-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21-carboxylic acid gamma-lactone acetate สูตรโมเลกุล คือ C₂₄H₃₂O₄S น้ำหนักโมเลกุล เท่ากับ 416.57 กรัมต่อโมล (ภาพที่ 6) Wikipedia (2003) รายงานว่า เป็นสารต้านฤทธิ์ อัลโดสเตอโรน (aldosterone antagonist) ขณะเดียวกันส่วนใหญ่มีฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ แอนโดรเจน ใชัรักษาโรค hirsutism ในสตรีที่มีขนขึ้นตามตัวและใบหน้าโดยใช้ร่วมกับยาเม็ดคุมกำเนิด เพื่อลดผลข้างเคียงเรื่องเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด ถ้าให้วันละ 50-200 มิลลิกรัม จะทำให้การทำงานของต่อมไขมันลดลงประมาณ 50 เปอร์เซ็นต์

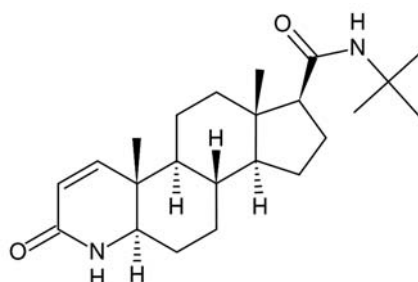


ภาพที่ 6 โครงสร้างของสไปโรโนแลคโตน ($C_{24}H_{32}O_4S$)

ที่มา: Wikipedia (2003)

6.2.2 สารยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ (inhibitor)

5α - reductase Inhibitor (Finasteride) เป็นชื่อสามัญทางยา มีชื่อตามระบบสากล [Systematic (IUPAC) name] คือ [N-(1,1-dimethylethyl)-3-oxo-, (5α , 17β)-4-azaandrost-1-ene-17 carboxamide] สูตรโมเลกุล คือ $C_{23}H_{36}N_2O_2$ น้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 372.549 กรัมต่อโมล (ภาพที่ 7) Wikipedia (2003) รายงานว่า เป็นสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ 5α - reductase 2 ในการเปลี่ยนเทสโทสเตอโรนเป็นไดไฮโดรเทสโทสเตอโรน ทำให้ฤทธิ์ของแอนโดรเจนลดลง ยานี้มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 8 ชั่วโมง ส่วนใหญ่มากกว่าครึ่งจะขับออกจากร่างกายทางอุจจาระ ในสหรัฐอเมริกาให้ยานี้รักษาโรคที่เป็นโรคต่อมลูกหมากโต ทำให้ขนาดต่อมเล็กลงได้ มีผลทำให้ปัสสาวะได้คล่องขึ้น แต่การใช้ในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก หรือรักษาโรคศีรษะล้านอยู่ระหว่างการศึกษาวิจัย



ภาพที่ 7 โครงสร้างของฟิเนสเตอร์ไรด์ ($C_{23}H_{36}N_2O_2$)

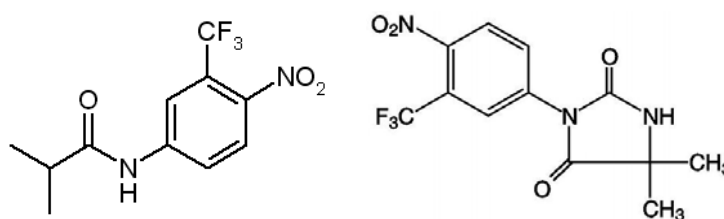
ที่มา: Wikipedia (2003)

6.2.3 androgen-receptor antagonist ยากลุ่มนี้จะแย่งจับกับเทสโทสเตอโรนหรือกับไดไฮโดรเทสโทสเตอโรนที่ตัวรับของแอนโดรเจน ยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์แรง ได้แก่

ฟลูทาไมด์ (Flutamide) เป็นชื่อสามัญทางยา มีชื่อตามระบบสากล [Systematic (IUPAC) name] คือ 2-methyl-N-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-propanamide สูตรโมเลกุล คือ $C_{11}H_{11}N_2F_3O_3$ น้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 276.212 กรัมต่อโมล และนิลูทาไมด์ (Nilutamide) เป็นชื่อสามัญทางยา มีชื่อตามระบบสากล [Systematic (IUPAC) name] คือ 5,5-dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluoromethyl) phenyl] imidazolidine-2,4-dione สูตรโมเลกุล คือ

$C_{12}H_{10}N_3F_3O_4$ น้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 317.221 กรัมต่อโมล (ภาพที่ 8) Wikipedia (2003)

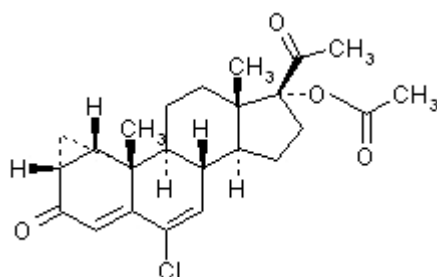
รายงานว่าเป็นสารต้านแอนโดรเจนที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ จะแย่งจับกับเทสโทสเตอโรนและไดไฮโดรเทสโทสเตอโรนที่ตัวรับของแอนโดรเจน ใช้รักษามะเร็งต่อมลูกหมาก ผลข้างเคียงที่พบคือ มีเต้านมโตขึ้น (gynecomastia) นอกจากนั้นยังใช้ยานี้ร่วมกับยาคุมกำเนิดในการรักษา hirsutism ในสตรีได้ดี



ภาพที่ 8 โครงสร้างของฟลูทาไมด์ ($C_{11}H_{11}N_2F_3O_3$) และนิลทาไมด์ ($C_{12}H_{10}N_3F_3O_4$)

ที่มา: Wikipedia (2003)

ไซโปรเทอโรนอะซิเตต (Cyproterone acetate; CPA) เป็นชื่อสามัญทางยา มีชื่อตามระบบสากล [Systematic (IUPAC) name] คือ 3'H-cyclopropa(1,2)pregna-1,4,6-triene 3,20-dione,6-chloro-1-beta,2-beta-dihydro-17-hydroxy- สูตรโมเลกุล คือ $C_{24}H_{29}ClO_4$ น้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 416.94 กรัมต่อโมล (ภาพที่ 9) Wikipedia (2003) รายงานว่ามีฤทธิ์เป็นสารต้านแอนโดรเจนที่แรง ขณะเดียวกันก็มีฤทธิ์ของโปรเจสตินด้วย ยานี้จะกีดการหลั่งโกนาโดโทรฟิน โดยจะแย่งจับกับไดไฮโดรเทสโทสเตอโรนที่ตัวรับของแอนโดรเจน มีผลยับยั้งการสร้างเทสโทสเตอโรน



ภาพที่ 9 โครงสร้างของไซโปรเทอโรนอะซิเตต ($C_{24}H_{29}ClO_4$)

ที่มา: Wikipedia (2003)

7. ไซโปรเทอโรนอะซีเตต (CPA)

7.1 สมบัติทางเคมี

ลักษณะทั่วไปเป็นผงสีขาวถึงสีเหลืองอ่อน มีสมบัติเป็นสารสเตอรอยด์ที่ละลายในไขมัน มีความสามารถในการละลายสูงมากใน chloroform และ dioxane ละลายอย่างอิสระใน acetone และ benzene ละลายได้ดีใน ethanol, methanol และ ethyl acetate ละลายได้น้อยใน hexane และไม่ละลายในน้ำ (Alphapharm, 2006)

7.2 ผลทางการแพทย์

CPA ทำหน้าที่ในการยับยั้งการหลั่งโกนาโดโทรฟิน และแย่งจับกับตัวรับของ แอนโดรเจน การใช้ CPA ในเพศชาย มีผลในการลดความเป็นเพศชาย การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้สามารถกลับสู่ภาวะปกติได้หากหยุดการรักษา มีการใช้ CPA ในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก เนื่องจากการแพร่กระจายของมะเร็งต่อมลูกหมากเป็นผลมาจากภาวะมีฮอร์โมนเพศชายมากเกินไป CPA ซึ่งมีฤทธิ์เป็นสารต้านแอนโดรเจนโดยตรงจะทำปฏิกิริยากับมะเร็ง การแพร่กระจายของมะเร็ง และมีผลต่อกลไกควบคุมย้อนกลับของตัวรับที่ต่อมใต้สมอง นำไปสู่การลดการหลั่งโกนาโดโทรฟิน และลดการผลิตเทสโทสเตอโรน (Alphaphare, 2006)

7.3 ฤทธิ์ต่อระบบสืบพันธุ์

การศึกษาผลของ CPA ต่อการทำงานของเอนไซม์โปรทีเนส (protenase) ในหนูเพศผู้สายพันธุ์อัลบิโน (Albino) โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อในปริมาณ 50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม มีผลทำให้การทำงานของเอนไซม์แอซิดโปรทีเนส (acid protenase) เพิ่มขึ้นทั้งในอวัยวะและในท่อพักเชื้ออสุจิ แต่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์นิวทรัลโปรทีเนส (neutral protenase) และอัลคาไลน์โปรทีเนส (alkaline protenase) ในท่อพักเชื้ออสุจิ เอนไซม์ทั้ง 2 ชนิดนี้ มีความสำคัญในช่วงผสมพันธุ์และการเจริญเติบโตของเซลล์อสุจิมากกว่าเอนไซม์แอซิดโปรทีเนส (Nag et al., 1976) หนูขาวใหญ่พันธุ์สปราก-ดาวเลย์ น้ำหนักตัวเฉลี่ย 300-350 กรัม ได้รับ CPA โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เป็นเวลา 3 วัน ทำให้ระดับลูทีไนซิงฮอร์โมนและเทสโทสเตอโรนในพลาสมาลดระดับลง นอกจากนั้น CPA ทำให้ระดับของ cytochrome P450 ในอวัยวะลดลง (Clos *et al.*, 1988) cytochrome P450 เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์แอนโดรเจนในอวัยวะ และยังพบว่ามีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับระดับลูทีไนซิงฮอร์โมนในพลาสมา รวมทั้งระบบการทำงานที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะ (Lee *et al.*, 1980) ในหนูเมาส์เพศผู้ที่กิน CPA เป็นเวลา 13 สัปดาห์ มีน้ำหนักตัวลดลง 33 เปอร์เซ็นต์โดยประมาณ ภาวะน้ำหนักลดลง อสุจิมีนน้ำหนักลดลง และฝ่อ (Tucker and Jones, 1996)

การทดลองให้ CPA แก่ลูกปลา Japanese medaka พักใหม่เป็นเวลา 3 เดือน พบว่ามีผลต่อกระบวนการสร้างเซลล์สืบพันธุ์เพศผู้ (Kiparissis *et al.*, 2003) และ CPA ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน เป็นเวลา 15 วัน ในหนูขาวเพศผู้ ทำให้เกิดการเสื่อมและการตายของสเปิร์มาโทไซด์ทั้งระยะที่หนึ่งและระยะที่สอง เซลล์อสุจิลดจำนวนลง ท่อสร้างอสุจิฝ่อ เซลล์เลย์ดีกสลาย มีผลทำให้การสังเคราะห์และหลั่งฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนผิดปกติ กระบวนการสร้างเซลล์อสุจิหยุดชะงักเนื่องจากขาดฮอร์โมนที่สำคัญในการสร้างเซลล์อสุจิ (Connor *et al.*, 2002)

7.4 ผลข้างเคียงต่ออวัยวะอื่น

7.4.1 ในคน

CPA ยังมีผลข้างเคียงต่อการทำงานของตับ เกิดความเป็นพิษต่อตับโดยตรง ตับอักเสบแบบเฉียบพลัน ท่อน้ำดีอุดตัน การทำงานของตับล้มเหลว และพบมะเร็งของเซลล์ตับ (Giordano *et al.*, 2001) เกิดดีซ่าน และพบเซลล์ขนาดใหญ่ที่มีหลายนิวเคลียส (giant cell) ที่หลอดเลือด ซึ่งพบในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากที่ได้รับการรักษาด้วย CPA ความเป็นพิษนี้สัมพันธ์กับขนาดของยาและระยะเวลาการได้รับยาในการรักษา (Famularo and Minisola, 2005) รวมทั้งผู้สูงอายุคนเฒ่าที่มีส่วนประกอบของ CPA มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน (Scaramozza and Jick, 2001) นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากที่ได้รับการรักษาด้วย CPA และฟิเนสเทอไรด์ พบปัสสาวะมีเลือดปน เนื่องจาก Bowman's capsule โกลเมอรูลัส และท่อไตสูญเสียการทำงาน (Perimenis *et al.*, 2002)

7.4.2 ในสัตว์ทดลอง

หนูเมาส์เพศผู้กิน CPA ขนาด 0-800 ส่วนในล้านส่วน เป็นเวลา 13 สัปดาห์ พบ น้ำหนักของตับเพิ่มขึ้น ($P>0.001$) เซลล์ตับขยายขนาด จากการสะสมไขมันและไกลโคเจน เมื่อศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องผ่าน (transmission electron microscope) พบเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมชนิดเรียบเพิ่มขึ้น (Tucker *et al.*, 1996) นอกจากนี้ CPA สามารถเหนี่ยวนำให้เกิด DNA adduct ในเซลล์ตับของหนู สุณัข และลิง Krebs *et al.* (2000) พบการเปลี่ยนแปลงของยีนในตับของหนู Big Blue เพศเมียที่ได้รับ CPA ขนาด 75-200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เป็นเวลา 6 สัปดาห์ DNA เสียหาย เกิด DNA adduct กระตุ้นให้เกิดเนื้องอกในตับหนู โดย CPA ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม มีผลให้เกิดเนื้องอกในตับหนู และ CPA ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม มีผลต่อการเพิ่มจำนวนเซลล์ และ DNA adduct (Topinka *et al.*, 2004)

7.5 การกำจัด

เมื่อ CPA เข้าสู่ร่างกาย เกิดการกระจายตัวแล้วสะสมอยู่ในตับ ไต สมอง และหัวใจ ซึ่งระดับที่สะสมในอวัยวะต่าง ๆ นี้สูงกว่าที่สะสมในพลาสมา ดังนั้นเพื่อป้องกันการสะสม CPA จึงมีกระบวนการ biotransformation เปลี่ยน CPA ให้อยู่ในรูปที่ละลายน้ำได้ดีขึ้น หรืออยู่ในรูปแบบเมแทบอลิท์ที่จะถูกกำจัดออกจากร่างกายได้ง่ายขึ้น เมแทบอลิท์ของ CPA ส่วนใหญ่อยู่ในรูป 15-beta-hydroxycyproterone acetate ซึ่งจะถูกกำจัดออกทางปัสสาวะและทางน้ำดี ในอัตราส่วน 3:7 โดยส่วนที่เป็น unconjugated metabolite จะถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ ขณะที่ glucuronide metabolite จะถูกกำจัดออกทางน้ำดี CPA มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 70 ชั่วโมง (Alphapharm, 2006)