บทที่ 2
การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง
(Literature review)

1. แพะพื้นเมืองไทย

แพะพื้นเมืองเป็นสัตว์เศรษฐกิจที่สำคัญ ซึ่งกรมปศุสัตว์ส่งเสริมการเลี้ยงตามนโยบายแห่งชาติ เนื่องจากมีคุณลักษณะที่ดีในแง่ของการปรับตัวเข้ากับสภาพแวดล้อมและการเลี้ยงของเกษตรกรได้เป็นอย่างดี ศักยภาพในการผลิตสูง ได้แก่ เนื้อ นม ขนหนัง และอื่นๆ ต้นทุนการผลิตต่ำ มีความสามารถในการให้ผลผลิตลูกต่อปีในอัตราที่สูงหากมีการจัดการด้านการสืบพันธุ์ที่ดี จึงมีความเหมาะสมในการส่งเสริมการเลี้ยงเพื่อเป็นแหล่งอาหารโปรตีนคุณภาพดีเช่นเดียวกับสัตว์เศรษฐกิจอื่นๆ เกษตรกรผู้เลี้ยงแพะในประเทศไทยส่วนใหญ่เป็นเกษตรกรรายย่อยที่มีจำนวนแพะที่เลี้ยงเฉลี่ย 26.3 ตัวต่อราย (กรมปศุสัตว์, 2546) ภายใต้ระบบการเลี้ยงแบบใช้แพะเพศผู้คุมฝูงผสมพันธุ์มีสัดส่วนของแพะเพศผู้ต่อแพะเพศเมีย เท่ากับ 1 : 30 - 40 ตัว (Saithanoo et al., 2001) อัตราการตายของลูกแพะนับเป็นปัญหาสำคัญที่ส่งผลกระทบต่อรายได้ของเกษตรกรเป็นอย่างยิ่ง ลูกแพะที่ตายส่วนใหญ่มีน้ำหนักแรกคลอดต่ำ อันเนื่องมาจากการเจริญเติบโตและการพัฒนาของลูกแพะไม่สมบูรณ์ตั้งแต่อยู่ในท้อง (Wu et al., 2006) แสดงให้เห็นว่า กระบวนการทำให้เกิดการตั้งท้องในแพะพื้นเมืองไทยยังคงมีประสิทธิภาพต่ำและควรศึกษาให้ทราบข้อมูลพื้นฐานทางการสืบพันธุ์ควบคู่กับการพัฒนาเทคโนโลยีเพื่อช่วยในการปรับปรุงการผลิตและสายพันธุ์ให้ดียิ่งขึ้น

ปัจจัยที่เป็นสาเหตุการตายของลูกแพะ ได้แก่ ปัจจัยทางด้านพันธุกรรมและปัจจัยจากสิ่งแวดล้อม รวมทั้งการจัดการ ซึ่งปัญหาที่พบส่วนใหญ่เป็นปัญหาจากการจัดการเกิดจากการที่แม่แพะที่ยังไม่เข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ถูกผสมพันธุ์เร็วเกินไป ซึ่ง Saithanoo et al. (2001) รายงานว่า 60 เปอร์เซ็นต์ของแพะที่เข้ารับการผสมพันธุ์ครั้งแรกมีอายุต่ำกว่า 7 เดือน และอายุที่ให้ลูกครั้งแรกเฉลี่ย 12.4 เดือน ซึ่งการที่แม่แพะให้ลูกเมื่ออายุน้อย พัฒนาการของระบบสืบพันธุ์ของแม่แพะยังไม่สมบูรณ์ อีกทั้งแม่แพะมีการเจริญเติบโตของร่างกายควบคู่ไปกับการตั้งท้อง จึงส่งผลให้อัตราการตายของลูกในช่วงแรกของการตั้งท้องสูง นอกจากนี้ยังอาจส่งผลต่อน้ำหนักแรกเกิดต่ำ (Wilson, 2002) ปัจจุบันนี้ยังไม่ทราบข้อมูลที่แน่ชัดถึงอายุที่เหมาะสมต่อการให้ลูกครั้งแรกของแพะพื้นเมืองไทย

2. อัตราการให้ลูกแพะและขนาดครอก

อัตราการให้ลูกแพะและขนาดครอกเป็นตัวชี้วัดประสิทธิภาพการสืบพันธุ์ที่มีความสำคัญมากเพราะแสดงถึงจำนวนแพะที่เพิ่มขึ้นของฝูง และประสิทธิภาพของการผลิตของแม่แพะ (อภิชาติ

และคณะ, 2544) จากรายงานของสมเกียรติ และคณะ (2544) กล่าวว่าแม่แพะพื้นเมืองที่ผสมพันธุ์ตามธรรมชาติมีอัตราการให้ลูกเฉลี่ย 2 ตัวต่อแม่ โดยมีสัดส่วนร้อยละของการให้ลูกหนึ่งตัว : ลูกแฝดสอง : ลูกแฝดสาม (singleton : twin : triplet) เท่ากับ 16.23 : 67.44 : 16.43 ตามลำดับ ซึ่งอัตราการให้ลูกแฝดสูงถึงร้อยละ 83.87 นอกจากนี้ขนาดของครอกและอัตราการให้ลูกแฝดจะเพิ่มมากขึ้นในการให้ลูกครอกถัดไป แม้ว่าผลผลิตที่เพิ่มขึ้นจะนำมาซึ่งผลกำไรสำหรับเกษตรกร แต่อย่างไรก็ตาม การที่แม่แพะให้ลูกแฝดสาม ทั้งจากการผสมตามธรรมชาติ และผสมเทียมภายหลังการกระตุ้นเพิ่มตกไข่ทำให้มีลูกหลายตัว ซึ่งอาจส่งผลต่อโครงสร้างทางกายวิภาคและสรีรวิทยาของรก เช่น ขนาดและน้ำหนัก ปริมาณหลอดเลือด และประสิทธิภาพการทำงานของรก เป็นต้น (Lewis et al., 2005; Borowicz et al., 2007; Vonnahme et al., 2008) ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่ารกเป็นอวัยวะที่เชื่อมโยงระหว่างระบบของแม่ลูก และมีบทบาทที่เกี่ยวข้องกับการแลกเปลี่ยนสาร รวมทั้งสร้างฮอร์โมนและสารที่จำเป็นสำหรับการตั้งท้อง ดังนั้นถ้าหากอัตราการเจริญของรกและหลอดเลือดต่ำก็จะทำให้อัตราการเจริญของลูกสัตว์ต่ำไปด้วย เป็นสาเหตุให้เกิดปัญหาน้ำหนักแรกคลอดต่ำ อัตราการเจริญหลังคลอด และปัญหาสุขภาพสัตว์ต่อไป (Wallace et al., 2000; 2001; 2006) ซึ่งการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้เทคโนโลยีช่วยสืบพันธุ์ และการศึกษาโครงสร้างทางกายวิภาคและสรีรวิทยาของรกแพะพื้นเมืองไทยยังมีข้อมูลน้อยมาก

3. ระยะแรกของการตั้งท้อง

ขั้นตอนสำคัญที่ทำให้กระบวนการตั้งท้องประสบความสำเร็จ ประกอบด้วย 3 ขั้นตอน ได้แก่ การปฏิสนธิ (fertilization) การฝังตัวของคัพภะ (implantation) และการรักษาสภาพการตั้งท้องจนกระทั่งคลอด ภายหลังการปฏิสนธิตัวอ่อนพัฒนาจากไซโกต (zygote) เป็นตัวอ่อนมอรูลา (morula) และตัวอ่อน บลาสตูลา (blastula) ตามลำดับ ซึ่งในขณะที่ตัวอ่อนอยู่ในช่วงระยะบลาสตูลานั้นโครงสร้างของตัวอ่อนประกอบด้วยเซลล์ 2 ชนิด คือ อินเนอร์เซลล์แมส (inner cell mass; ICM) และโทรโฟบลาสต์ (trophoblast) ซึ่งอินเนอร์เซลล์แมสจะมีการพัฒนาการต่อไปเป็นตัวอ่อนและอวัยวะต่างๆ ในขณะที่โทรโฟบลาสต์จะมีการพัฒนาไปเป็นเนื้อเยื่อรก โดยรกจะเริ่มมีการพัฒนาเมื่อตัวอ่อนจะฝังตัวเข้าสู่ผนังมดลูกชั้นใน (endometrium)

การตายของตัวอ่อนในช่วงต้นของการตั้งท้องทำให้เกิดการสูญเสียทางเศรษฐกิจเป็นอย่างมาก Wilson (2002) กล่าวว่า การสูญเสียตัวอ่อนระหว่างช่วง periimplantation period สูงถึง 20-30 เปอร์เซ็นต์ในสัตว์เคี้ยวเอื้อง สาเหตุของการตายในช่วงดังกล่าวนี้เกี่ยวข้องกับกลไกการส่งสัญญาณรับรู้การฝังตัวของตัวอ่อนระหว่างระบบของแม่และลูก และกระบวนการรักษาสภาพของคอร์ปัสลูเตียมให้คงอยู่ เพื่อสังเคราะห์และหลั่งฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนอย่างเพียงพอตลอดการตั้งท้อง

กลไกการส่งสัญญาณยอมรับการฝังตัวของตัวอ่อนระหว่างระบบของแม่และลูกในสัตว์เคี้ยวเอื้องขนาดเล็ก คือ แพะและแกะพบว่ามีการผลิตสารจำพวกโปรตีนบางชนิดออกมาในช่วงก่อนการฝังตัว เดิมเรียกสารพวกนี้ว่า trophoblastin เนื่องจากผลิตจากเซลล์โทรโฟบลาสต์ของตัวอ่อน แต่ปัจจุบันเป็นที่รู้จักกันทั่วไปคือ อินเตอร์ฟีรอนทาว (Interferon-tau; IFN-τ) โดยมีตัวรับสัญญาณอยู่ที่ผนังมดลูกชั้นใน ชื่อเรียกแตกต่างกันไปตามชนิดของสัตว์ ได้แก่ oIFN-τ พบในแกะ (ประมาณวันที่ 13-16) และ cIFN-τ พบในแพะ (ประมาณวันที่ 16-21) เป็นต้น (Igwebuike, 2006)

กลไกการทำงานของอินเตอร์ฟีรอนในการยับยั้งการสลายลูเตียล (antiluteoytic effect) มีดังนี้

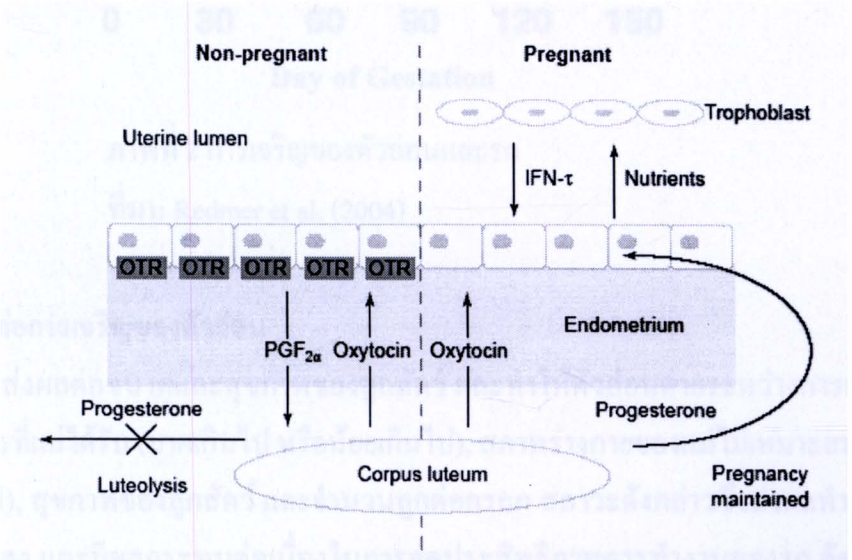
1. กระตุ้นการทำงานของตัวรับสัญญาณฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (Progesterone receptor; PR) บริเวณผนังมดลูกชั้นใน

2. ยับยั้งการทำงานของตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเอสโตรเจน (Estrogen receptor; ER) บริเวณผนังมดลูกชั้นใน

3. ยับยั้งการทำงานของตัวรับสัญญาณฮอร์โมนออกซิโตซิน (Oxytocin receptor; OTR) บริเวณผนังมดลูกชั้นใน

4. ทำให้เกิดกลไก post receptor mechanism โดยการป้องกันการเหนี่ยวนำการหลั่งพรอสตาแกลนดินที่เป็นผลมาจากออกซิโตซิน

5. เหนี่ยวนำให้ผนังมดลูกมีการสังเคราะห์เอนไซม์บางชนิดออกมาเพื่อเป็นตัวยับยั้งการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดินเอฟทูอัลฟา

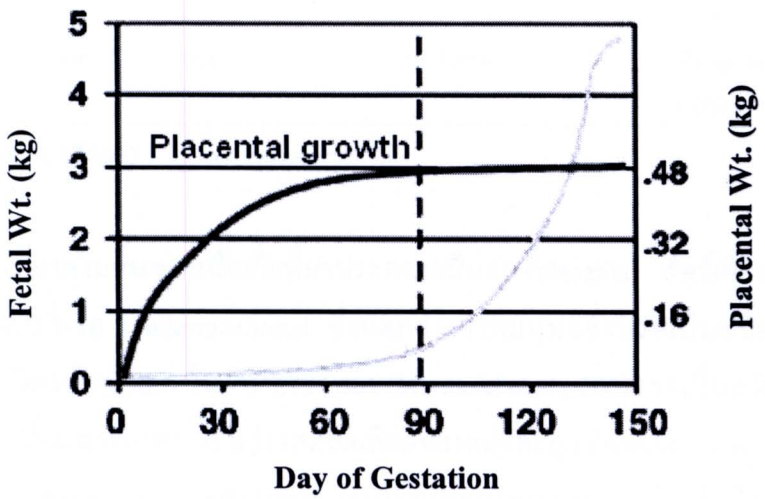


ภาพที่ 1 กลไกการทำงานของอินเตอร์เฟียรอนเพื่อส่งสัญญาณรับรู้การฝังตัวของตัวอ่อนระหว่างระบบของแม่และลูกในการยับยั้งการสลายลูเตียล

ที่มา: Gray et al. (2000)

4. การเจริญเติบโตของตัวอ่อน

การเจริญของรกแกะจะพัฒนาอย่างรวดเร็วช่วงต้นประมาณหนึ่งในสามของการตั้งท้อง ซึ่งแกะมีช่วงระยะการตั้งท้องเฉลี่ย 145 วัน ภายหลังจากที่ตัวอ่อนฝังตัวในมดลูกจะเกิดการเปลี่ยนแปลงอัตราการแบ่งเซลล์สูงขึ้นทั้งในเนื้อเยื่อรกส่วนของแม่และลูก โดยจะเริ่มมีการสร้างหลอดเลือดที่มดลูกเกิดขึ้นก่อน ประมาณวันที่ 12 - 30 และจะมีปริมาตรความจุของหลอดเลือดในผนังชั้นในของมดลูกเพิ่มขึ้นถึง 2 เท่าในวันที่ 24 ของการตั้งท้องเมื่อเทียบกับมดลูกที่ไม่ได้ตั้งท้อง (non-gravid uterus) และจะมีน้ำหนักรกมากที่สุดในวันที่ 90 ซึ่งในขณะนั้นกระบวนการสร้างอวัยวะของตัวอ่อนเสร็จสมบูรณ์แล้ว แต่ตัวอ่อนมีน้ำหนักเพียง 10% เท่านั้นเมื่อเทียบกับน้ำหนักแรกคลอด อย่างไรก็ตามการเจริญของตัวอ่อนอีกประมาณ 90% จะอยู่ในช่วงปลายของการตั้งท้อง ตัวอ่อนจะเริ่มมีการพัฒนารวดเร็วตั้งแต่วันที่ 90 และจะมีอัตราการเจริญเติบโตสูงขึ้นอย่างมากจนกระทั่งคลอดประมาณวันที่ 145 (Redmer et al., 2004; ภาพที่ 2)



ภาพที่ 2 การเจริญของตัวอ่อนและรก

ที่มา: Redmer et al. (2004)

5. ปัจจัยที่มีผลต่อการเจริญของตัวอ่อน

ปัจจัยที่ส่งผลต่อขนาดและสุขภาพของลูกสัตว์ และทำให้ตัวอ่อนตายระหว่างการตั้งท้อง ได้แก่ สารอาหารที่แม่ได้รับ (มากเกินไป หรือน้อยเกินไป), สภาพร่างกายของแม่ไม่เหมาะสม (อ้วนหรือผอมเกินไป), สุขภาพของลูกสัตว์ และจำนวนลูกต่อครอก สภาวะดังกล่าวซึ่งส่งผลทำให้การเจริญของรกลดลง และมีผลกระทบต่อเนื่องในการลดประสิทธิภาพการทำงานของรก อัตราการไหลของเลือดผ่านรกและการพัฒนาของหลอดเลือดมีความสัมพันธ์กับการทำงานของรก แม่แกะที่ยังไม่เข้าสู่วัยเจริญพันธุ์และแม่แกะที่ตั้งท้องลูกแฝดมีอัตราการไหลของเลือดผ่านมดลูกและรกลดลง จำนวนและน้ำหนักของพลาเซนโตมลดลง (Vonnahme et al., 2003; Grazul-Bilska et al.,

2006) สอดคล้องกับรายงานของ Reynolds et al. (2006) ที่แสดงให้เห็นว่าอัตราการไหลของเลือดในหลอดเลือดของรกต่ำลง ทำให้การเจริญพัฒนาของตัวอ่อนตามไปด้วย (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ปัจจัยที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพการทำงานและพัฒนาการของรกในแกะ

Model	Day of gestation	Fetal weight	Placental weight	Uterine blood flow	Umbilical blood flow	Vascularity
Overfed adolescent	130-134	↓20-28%	↓45%	↓36%	↓37%	↓31% (total capillary vol.)
Underfed adolescent	130	↓17%	NSE	-	-	↓20% (cap. Area density, CAR)
Underfed adult	130-144	↓12%	-	↓17-32%	NSE	↓14% (cap. Area density, CAR))
Adolescent vs adult	135	↓11%	↓29%	-	-	-
Genotype	130	↓43%	↓47%	-	-	↑36%
Heat-stressed adult	133-135	↓42%	↓51%	↓26%	↓60%	-
Multiple pregnancy	140	↓30%	↓37%	↓23%	-	↓30% (total capillary vol., COT)
High dietary se	135	NSE	↓24%	-	-	↑20% (cap number density, COT)
Hypoxic stress	140	NSE	-	↓35%	-	↑ (cap. Area density, CAR & COT)

ที่มา: Reynolds et al. (2006)

เมื่อพิจารณาตามชั้นของเนื้อเยื่อที่มาประกอบเป็นรก (placenta) สัตว์เคี้ยวเอื้องมีรกชนิด Synepitheliochorial หรือ Syndesmochorial ซึ่งแตกต่างจากมนุษย์ซึ่งมีรกเป็นชนิด Hemochorial แต่อย่างไรก็ตาม มีความคล้ายกันในด้านสรีรวิทยา (Miyazaki et al., 2002) รกเป็นอวัยวะที่สำคัญในการทำน้าที่แลกเปลี่ยนสารอาหารระหว่างหลอดเลือดของแม่และลูก (Wallace et al., 2000; Wallace et al., 2001; Vonnahme et al., 2008) นอกจากนั้นยังเป็นแหล่งของการเจริญเติบโตและพัฒนาการของลูกอยู่ที่อยู่ภายในมดลูก ปัจจัยที่ส่งผลหลายอย่างเช่น สิ่งแวดล้อมของรก กรรมพันธุ์ ความสมบูรณ์พันธ์ของแม่ อาหารหรือตลอดจนสารพิษที่แม่ได้รับ ปัจจัยเหล่านี้ส่งผลต่อขนาดของรก (Reynolds et al., 2006) ปัจจัยหนึ่งที่จะบ่งบอกถึงการมีประสิทธิภาพของรกคือลักษณะและปริมาณหลอดเลือดที่มาเลี้ยงรก ระบบการขนส่งสารอาหารและออกซิเจนจากหลอดเลือดของแม่สู่หลอดเลือดของลูก และระบบเมตาโบลิซึม (King, 2007; Reynolds and Redmer, 1995) ในสัตว์ที่ตั้งท้องลูกตัวเดียวปริมาณหลอดเลือดที่มาเลี้ยงมดลูกและรกในขณะที่ตั้งท้องมีการ เปลี่ยนแปลงไปตามระยะเวลาการตั้งท้อง โดยเพิ่มมากขึ้นโดยเฉพาะในช่วงก่อนคลอด แต่สำหรับในสัตว์ที่ตั้งท้องลูกเป็นครอกหรือหลายตัวในเวลาเดียวกัน ในขณะเดียวกันความจุของมดลูก หรือปริมาณของการไหลเวียนของเลือดเพื่อส่งสารอาหารจากหลอดเลือดของแม่สู่หลอดเลือดของลูกผ่านรกอาจมีจำกัดหรือไม่เพียงพอ ซึ่งส่งผลต่อ น้ำหนักแรกคลอดของลูก โดยพบเสมอว่าทารกแฝดนั้นมักมีน้ำหนักตัวที่น้อยกว่าปกติ (Reynolds et al., 2006) เมื่อเทคโนโลยีเกี่ยวกับการย้ายฝากตัวอ่อนได้รับการ

พัฒนามากขึ้นจนได้รับความนิยมทำให้สามารถที่จะผลิตลูกสัตว์แฝดสองหรือแฝดสามได้เพื่อเพิ่มผลผลิตให้กับปศุสัตว์

6. การตรวจสอบการตั้งท้อง

การตรวจสอบการตั้งท้องภายหลังผสมพันธุ์นั้นเป็นสิ่งที่มีความสำคัญ ซึ่งหากสามารถตรวจสอบการตั้งท้องได้อย่างรวดเร็วจะช่วยให้การจัดการด้านอาหารและการจัดการฝูงผสมพันธุ์เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น ซึ่งข้อดีของการตรวจสอบการตั้งท้องได้อย่างรวดเร็วจะช่วยในการคัดเลือกหรือการคัดทิ้งแพะที่มีอัตราการผสมติดและตั้งท้องต่ำออกจากฝูง การนำแพะกลับเข้าสู่ฝูงผสมพันธุ์ เพื่อให้แพะกลับสัดและลดวันท้องว่าง (day open) ตรวจสอบการตั้งท้องเทียม (pseudopregnancy or hydrometra) หากแพะมีการตั้งท้องเทียม สามารถใช้พรอสตาแกลนดินในการรักษาได้ในบางกรณี การจัดการต่อปริมาณน้ำนมของฟาร์มให้ได้ตามที่ต้องการ เป็นต้น

วิธีการตรวจสอบการตั้งท้อง อาทิ การผ่าตัดช่องท้องเพื่อดูคอร์ปัสลูเทียม, การคลำคอมดลูก (cervical palpation), การคลำผ่านผนังหน้าท้อง (abdominal palpation), การคลำผนังหน้าท้อง-รูทวารหนัก (rectal-abdominal palpation) เป็นวิธีการที่ไม่นิยมใช้ในปัจจุบันเนื่องจากแพะมีขนาดเล็กทำให้การปฏิบัติทำได้ยาก นอกจากนี้ยังมีอัตราเสี่ยงต่อการแท้งสูง (Godfrey, 2010) สำหรับวิธีการตรวจสอบการไม่กลับสัด (non-return to estrus) ยังคงเป็นวิธีที่ใช้ในระดับฟาร์มขนาดย่อย อย่างไรก็ตามวิธีการนี้ขาดความแม่นยำและใช้เวลานาน

6.1 การวัดระดับความเข้มข้นของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน ในแพะตรวจสอบได้ในวันที่ 18-22 ของการตั้งท้อง ซึ่งจะพบว่ามีระดับของระดับของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน มากกว่า 1 ng/ml หรือหากทำการตรวจสอบในน้ำนมระดับของระดับของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน < 10 ng/ml แสดงว่าแพะไม่ตั้งท้อง 100% แต่หากระดับของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน >10 ng/ml แสดงว่าแพะมีโอกาสตั้งท้อง 86% (Dawson, 1999)

6.2 การใช้เครื่องอัลตราซาวนด์ตรวจสอบการตั้งท้อง ชุดอุปกรณ์ของเครื่องส่งคลื่นเสียงหรืออัลตราซาวนด์ ประกอบด้วย เครื่องส่งคลื่นเสียง, จอรับภาพ (Monitor) และหัวส่งคลื่นเสียง (probe) ความถี่คลื่นเสียงของอัลตราซาวนด์ มีหน่วยเป็นเมกกะเฮิร์ต (MHz) หลักการทำงานโดยทั่วไปของคลื่นเสียงอัลตราซาวนด์จะใช้ความถี่สูงระดับ 1-10 MHz และมีความเร็วเสียง 1,540 เมตร/วินาที รูปแบบการส่งคลื่นเสียงผ่านหัวส่งคลื่นเสียงอัตราซาวนด์ อาจแบ่งได้เป็น 2 รูปแบบ คือ คลื่นเสียงความถี่ต่ำ ประมาณ 3.0-3.5 MHz และคลื่นเสียงความถี่สูง ประมาณ 5.0-7.5 MHz ภาพที่ได้จากการส่งคลื่นเสียงความถี่ต่ำจะไม่ชัดเจน แต่สามารถตรวจสอบอวัยวะที่อยู่ไกลได้ดี ในขณะที่หัวส่งคลื่นเสียง 5.0-7.5 MHz ภาพที่ได้จะชัดเจนละเอียดกว่า แต่ใช้ตรวจสอบอวัยวะที่อยู่ใกล้ หรือติดกับหัวส่งคลื่นเสียงได้ดีกว่า ดังนั้นหากต้องการตรวจสอบรังไข่ มดลูก คัพภะ จะใช้หัว

ส่งคลื่นเสียงที่มีความถี่สูง ลักษณะของภาพที่ได้จากคลื่นเสียงที่ส่งออกมาจากเครื่องอัลตราซาวนด์ถ้าสะท้องวัตถุที่แข็ง คลื่นเสียงจะสะท้องกลับมาแรง (hyper echoic) ภาพที่ได้จะเป็นจุดสีขาว เช่น กระดูก แต่ถ้าวัตถุเป็นของเหลว คลื่นเสียงที่ส่งออกไปจะไม่มีการสะท้อนคลื่นเสียงกลับมา (anechoic) ภาพที่ได้จะเป็นจุดสีดำ เช่น ฟอลลิเคิล (follicle), ถุงน้ำคร่ำ (amnion) เป็นต้น ดังนั้นภาพที่แสดงจึงมีตั้งแต่สีขาวจนถึงสีดำ (มงคล, 2549)

7. การเตรียมมดลูกสำหรับการตั้งท้อง (Preparation of uterus for pregnancy)

ในสัตว์เคี้ยวเอื้องเพศเมียเมื่อเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ ผนังมดลูกจะสามารถแบ่งออกได้เป็น 2.ชั้น ตามลักษณะของการทำงานได้แก่ endometrium.และ.myometrium.เซลล์ในชั้น endometrium จะแบ่งออกได้เป็น 2 แบบ คือ luminal epithelial cells หรือ GE ทำหน้าที่สร้างหลั่งหรือขนส่งสารประกอบของโปรตีนและสารอื่นๆ ที่เรียกว่า.histotroph.ซึ่งจะประกอบด้วยเอนไซม์ ฮอร์โมน โกรทแฟคเตอร์ (growth factors) โปรตีนชนิดต่างๆ สารที่สร้างจากเซลล์ในชั้น.endometrium เหล่านี้จะมีบทบาทสำคัญในการอยู่รอดและการเจริญของตัวอ่อนและการสร้างรก มดลูกจะมีสภาพแวดล้อมที่เหมาะสมสำหรับการตั้งท้อง (receptive state) โดยการควบคุมจากฮอร์โมน P4 ที่สร้างจาก CL และในขณะเดียวกันการสร้างฮอร์โมน P4 โดย CL จะถูกควบคุมโดยมดลูกเนื่องจากมดลูกเป็นแหล่งผลิตฮอร์โมน $PGF_{2\alpha}$ ที่ทำหน้าที่สลาย CL (luteolysis) การที่มดลูกจะอยู่ในสภาพที่ยอมรับการฝังตัวของตัวอ่อนได้จะต้องรักษาระดับฮอร์โมน P4 ให้สูงอยู่ตลอดโดยยับยั้งกระบวนการสลาย CL ภายใน LE และ GE จะมีการสร้างตัวรับของ P4 (progesterone receptors, PR) ตัวรับของ E2 (estrogen receptors, ER) และตัวรับของ oxytocin (oxytocin receptors, OTR) นอกจากนั้นยังมีเอนไซม์โคลออกซิจิเนส-ทู (cyclooxygenase.2,.COX-2).ที่ควบคุมการสร้างฮอร์โมน $PGF_{2\alpha}$

กระบวนการขยาย CL เป็นการทำงานร่วมกันของฮอร์โมน P4, E2 และ oxytocin ตามลำดับ ในวันที่เป็นสัด E2 จะกระตุ้นให้มีการสร้าง ER, PR และ OTR เพิ่มมากขึ้น หลังจากนั้นในระยะหลังเป็นสัด P4 ที่เริ่มเพิ่มสูงขึ้นจะไปยับยั้งการสร้าง ER ซึ่งจะออกฤทธิ์ไปยับยั้งการสร้าง OTR.ด้วย แต่เมื่อถึงระยะเวลาไม่เป็นสัด.(diestrus).เมื่อมีการสร้างฮอร์โมน P4 ออกมายังมดลูกนาน 8-10 วันจะไปลดการสร้าง PR (down-regulation) เมื่อระดับ PR ลดลงแล้ว ER และ OTR ก็จะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว oxytocin จากต่อมใต้สมองส่วนหลังและจาก CL จะไปออกฤทธิ์โดยจับกับ ORT มีผลไปกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ COX-2 ทำให้มีการสังเคราะห์และหลั่ง $PGF_{2\alpha}$ ออกมา

การยับยั้งการสังเคราะห์ $PGF_{2\alpha}$.จะสามารถยืดอายุของ CL.ออกไปได้ จากรายงานพบว่า interferon tau ซึ่งเป็นสารที่หลั่งจาก เซลล์ trophoblast สามารถยับยั้งการสังเคราะห์ $PGF_{2\alpha}$ ได้เมื่อ

CL ไม่ถูกสลายจะทำให้ระดับ P4 คงที่อยู่ในระดับสูงทำให้มดลูกพร้อมที่จะเกิดการฝังตัวของตัวอ่อนตามมา

8. รก (placenta)

รก (placenta) เป็นโครงสร้างที่มีความสำคัญต่อการแลกเปลี่ยนสารต่างๆ ระหว่างแม่กับลูก จัดเป็นโครงสร้างที่ทำหน้าที่ทั้งต่อมมีท่อและต่อมไร้ท่อ โครงสร้างรกประกอบไปด้วยส่วนของลูก (fetal component) ซึ่งพัฒนามาจากส่วน chorion และส่วนของแม่ (maternal component) ซึ่งพัฒนามาจากส่วน endometrium บริเวณที่มีการสัมผัสกันจึงเป็นบริเวณที่มีการแลกเปลี่ยนสาร (metabolic exchange zone) ดังนั้นโครงสร้างดังกล่าวจึงมีความสำคัญต่อความสำเร็จในการตั้งท้องและการพัฒนาการและสุขภาพของตัวอ่อนและลูกสัตว์

โครงสร้างของรกที่ทำหน้าที่ในการทำงาน คือ chorionic villi ซึ่งมีลักษณะเล็ก คล้ายนิ้วมือที่ยื่นออกมาและเข้าไปสัมผัสกับ endometrium ของมดลูกแม่ สามารถจำแนกได้ตามลักษณะการกระจายตัวของ chorionic villi ทำให้เกิดความแตกต่างทางด้านกายวิภาค โดยแบ่งออกเป็น 4 ประเภท (ภาพที่ 3) คือ

(1) Diffuse placenta มีลักษณะของการกระจายตัวของ chorionic villi ไปทั่วพื้นผิวของ chorion พบในสุกร และม้า นอกจากนั้นแล้วพบว่าในม้ายังมีโครงสร้างพิเศษ เรียกว่า endometrial cups (พัฒนาจากเซลล์ trophoblast และ endometrium) มีจำนวน 5-10 อัน กระจายไปทั่วบริเวณรก โครงสร้างพิเศษดังกล่าว ทำหน้าที่สังเคราะห์ฮอร์โมน equine chorionic gonadotropin (eCG) ในระหว่างวันที่ 35-60 ของการตั้งท้อง

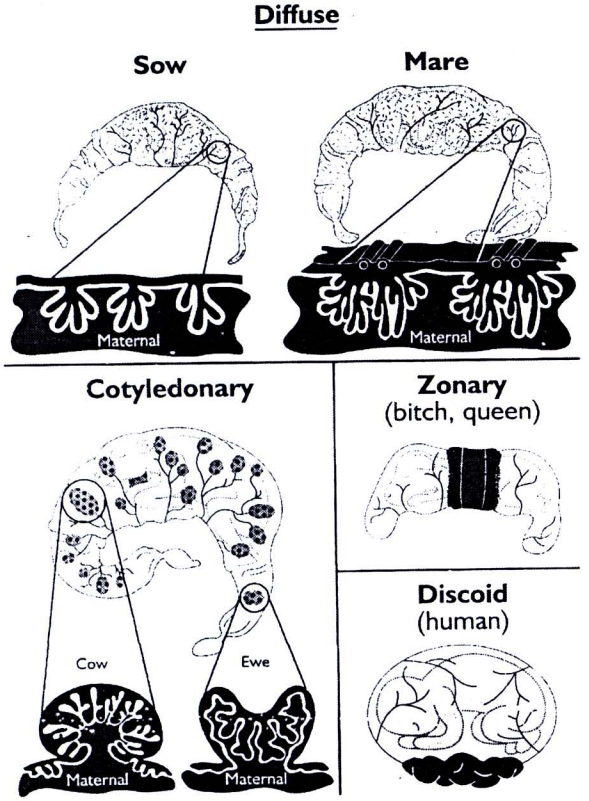
(2) Cotyledonary placenta มีลักษณะของการกระจายตัวของ chorionic villi เป็นกลุ่มหรือเป็นจุด คล้ายกับเม็ดกระดุม (cotyledon) มีการพัฒนาจากเซลล์ trophoblast ซึ่งมีเส้นเลือดและเนื้อเยื่อเกี่ยวพันมาหล่อเลี้ยงมากมาย มีจำนวนประมาณ 70-120 และ 90-100 อัน ในโคและแกะ ตามลำดับ บริเวณที่เชื่อมต่อกันระหว่างเนื้อเยื่อแม่ (caruncle) และลูก (cotyledon) เรียกว่า placentome ซึ่งจะเสร็จสมบูรณ์ในวันที่ 40 และ 30 ในโคและแกะ ตามลำดับ

(3) Zonary placenta มีลักษณะของการกระจายตัวของ chorionic villi เป็นแถบตรงกลางของตัวอ่อน พบในสุนัขและแมว

(4) Discoid placenta มีลักษณะของการกระจายตัวของ chorionic villi เป็นแผ่น (disc) พบในสัตว์พวกหนูและไพรเมท (primates)

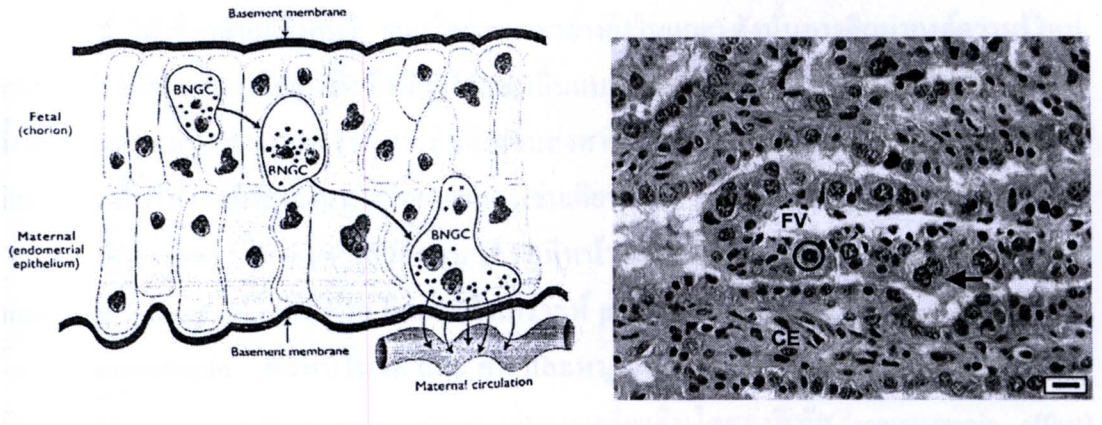
นอกจากนั้นแล้วรกยังสามารถแบ่งออกได้ตามจำนวนชั้นของรก (placental layers) ด้วย ได้แก่ (1) epitheliochorial placenta โดยมีความหมายของชื่อหน้า (prefix) มาจากเนื้อเยื่อของแม่ คือ

"epithelio" และชื่อหลัง (suffix) มาจากเนื้อเยื่อของลูก คือ "chorial" โดยมีจำนวนชั้นของรกหลายชั้น พบในสัตว์เคี้ยวเอื้อง สุกรและม้า (2) endotheliochorial placenta โดยมีจำนวนชั้นของรกรองลงมา พบในสุนัขและแมว (3) hemochorial placenta โดยมีจำนวนชั้นของรกน้อย พบในสัตว์พวกหนูและไพรเมท และ (4) hemoendothelial placenta โดยมีจำนวนชั้นของรกน้อยที่สุด พบในกระต่ายและหนู



ภาพที่ 3 การจัดจำแนกชนิดของรกในสัตว์เลี้ยงและคน
ที่มา: Senger (1997)

ในสัตว์เคี้ยวเอื้องจะมีเซลล์กลุ่มหนึ่ง มีลักษณะใหญ่และมีนิวเคลียส 2 อัน เรียกว่า binucleate giant cells (BNGC) พบในช่วงวันที่ 14 ของการตั้งท้อง และ 18-20 ในแกะและโค ตามลำดับ กลุ่มเซลล์นี้มีต้นกำเนิดจาก trophoblast และปรากฏตลอดระยะเวลาการตั้งท้อง กลุ่มเซลล์นี้จะเคลื่อนย้ายจากเนื้อเยื่อส่วนลูก (chorionic epithelium) ไปยังเนื้อเยื่อแม่ (endometrial epithelium) ในระหว่างการพัฒนาการของตัวอ่อนและการสร้างรก (ภาพที่ 4) ซึ่งกลุ่มเซลล์นี้เชื่อว่าทำหน้าที่สังเคราะห์ฮอร์โมน placental lactogen (PL) , P4 และ E2 รวมทั้งสังเคราะห์โปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการตั้งท้อง ซึ่งเรียกว่า pregnancy specific protein B (PSPB)



ภาพที่ 4 กลุ่มเซลล์ BNGC (ลูกศรชี้) ในตัวอย่างเนื้อเยื่อ placentome (CE = caruncular endometrium; FV = fetal villi) เซลล์ที่มีวงกลมล้อมรอบ หมายถึง เซลล์ที่มีการเสื่อมสลายไป

ที่มา: Miles et al. (2004)

การสร้างรกจะเสร็จสมบูรณ์ในเวลาที่แตกต่างกันตามชนิดของสัตว์ หน้าที่ของรกจึงมีความสำคัญและพอสรุปได้ดังต่อไปนี้

(1) การสังเคราะห์ฮอร์โมนหลายชนิด ได้แก่ P4, E2, eCG หรือ PMSG, และ PL ในบรรดาฮอร์โมนที่ถูกสังเคราะห์ได้จากรก ฮอร์โมน P4 จัดเป็นฮอร์โมนที่สำคัญที่สุดในการรักษาสภาพการตั้งท้อง สัตว์บางชนิด รกสามารถทำหน้าที่แทน CL ได้ แต่บางชนิดไม่สามารถทำหน้าที่แทนได้ เช่น แพะ กระต่าย และสุกร (ตารางที่ 2)

(2) การแลกเปลี่ยนสารอาหารและของเสียระหว่างแม่กับลูก

ตารางที่ 2 ระยะเวลาในการตั้งท้องและเวลาที่รกในการทำหน้าที่แทนในการสังเคราะห์ฮอร์โมน

ชนิด	ระยะการตั้งท้อง (เดือน)	เวลาที่รกในการทำหน้าที่แทน
โค	9	6-8 เดือน
แกะ	5	50 วัน
แพะ	5	5 เดือน
ม้า	11	70 วัน
กระต่าย	1	1 เดือน
สุกร	3.8	3.8 เดือน
คน	9	50 วัน

ที่มา: Senger (1997)

จากตารางที่ 2 พบว่ารกของสัตว์บางชนิด เช่น โค แกะ และม้า สามารถสังเคราะห์ฮอร์โมน P4 แทน CL ได้ ซึ่งคล้ายคลึงกับในคน (โดยเฉพาะอย่างยิ่งในแกะ) ดังนั้นการศึกษาองค์ความรู้ใหม่ด้านการตั้งท้องในคน หรือผู้หญิง จึงนิยมใช้แกะเป็นแบบจำลอง (model) สำหรับนำมาประยุกต์ใช้ ทั้งนี้เพราะระบบการทำงานของรก การลำเลียงขนส่งสารอาหารและก๊าซ รวมทั้งการทำงานของต่อมไร้ท่อเป็นไปโดยมีพื้นฐานทางวิทยาศาสตร์เช่นเดียวกัน

นอกจากฮอร์โมน P4 แล้วยังพบว่า รกมีหน้าที่ในการควบคุมการทำงานของต่อมนม (mammary function) อีกด้วย คือการสังเคราะห์ placental lactogen (PL) หรือเรียกว่า somatomammotropin ซึ่งพบในโค แกะ คน และหนู มีคุณสมบัติในการกระตุ้นการเจริญและพัฒนาการของต่อมนม (lactogenic effect) และการเจริญเติบโตของฟีทัส (somatotropic effect) อย่างไรก็ตามมีความแตกต่างกันตามชนิดของสัตว์ เช่น ในแกะ จะส่งผลต่อกระตุ้นการเจริญและพัฒนาการของต่อมนมมากกว่าการเจริญเติบโตของฟีทัส เช่นเดียวกับในคนและหนู ส่วนในโคและแพะ ฮอร์โมนดังกล่าวจะส่งผลต่อกระตุ้นการเจริญเติบโตของฟีทัสทัดเทียมกับการเจริญและพัฒนาการของต่อมนม

รกเป็นอวัยวะสำคัญที่ใช้ในการแลกเปลี่ยนก๊าซ สารอาหารและของเสียระหว่างระบบเลือดของแม่และลูก ประสิทธิภาพในการขนส่งสารอาหารและการเจริญของรกมีบทบาทในการกำหนดการเจริญพัฒนาของทารกอย่างมีนัยสำคัญ และส่งผลกระทบโดยตรงต่อน้ำหนักตัว การมีชีวิตรอดหลังคลอด และสุขภาพในระยะยาวของทารก ซึ่งสอดคล้องกับสมมติฐานของ Barker ดังเช่น การเจริญของรกมีความสัมพันธ์ต่อการพัฒนาของตัวอ่อนและการตั้งครรภ์อย่างยิ่ง

9. โครงสร้างและหน้าที่ของรก

รกเป็นอวัยวะที่ถูกสร้างขึ้นภายหลังจากที่มีการปฏิสนธิ ซึ่งเป็นบริเวณที่มีพื้นที่ผิวของซินไซทิโอโทรโฟบลาสต์ล้อมรอบวิลไล ซึ่งมีแขนงของเส้นเลือดฝอยของตัวอ่อนภายในวิลไล และเป็นส่วนที่มีการแพร่ผ่านระหว่างเลือดของแม่และลูก ดังนั้นรกจึงทำหน้าที่เป็นตัวกั้นระหว่างระบบไหลเวียนของแม่และลูกที่บริเวณซินไซทิโอโทรโฟบลาสต์ช่วยป้องกันการติดเชื้อจากแม่สู่ลูก สารอาหารส่วนใหญ่ไม่สามารถแพร่ผ่าน lipid membrane แต่สารอาหารจะถูกส่งไปผ่านพื้นที่ผิว microvillus membrane และ basal membrane ของซินไซทิโอโทรโฟบลาสต์ และ transporter activity เป็นไปได้ว่าการขนส่งสารอาหารผ่านทาง basal membrane อาจดีกว่าการขนส่งผ่าน microvillous membrane ซึ่งมีขีดจำกัดในการส่งสารอาหาร เช่น กลูโคส และกรดอะมิโน ภายในวิลไลมีโครงสร้าง ขนาด และแขนงของเส้นเลือดฝอย อาจส่งผลต่อประสิทธิภาพการแลกเปลี่ยนสำหรับตัวอ่อน ความต้านทานของระบบท่อส่ง และระยะทางการแพร่สารอาหาร

สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ห้องสมุดงานวิจัย

สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ
ห้องสมุดงานวิจัย
วันที่ 17 ก.ค. 2555
เลขทะเบียน 248985
เลขเรียกหนังสือ

รกมีลักษณะของ selective uptake สารอาหาร ทั้งที่ได้จากการกินและสลายจากเนื้อเยื่อที่มีการสำรองสารอาหารไว้ นอกจากนี้ยังมีหน้าที่ช่วยปรับเปลี่ยนสภาพของสารอาหารก่อนส่งผ่านกระบวนการแมแทบอลิซึมของรกไปยังตัวอ่อน ดังนั้นรกจึงมีบทบาทในการเจริญพัฒนาของตัวอ่อนทั้งโดยทางตรงและทางอ้อม เนื่องจากรกเป็นอวัยวะที่ใช้ในการแลกเปลี่ยนก๊าซ สารอาหาร และสิ่งขับถ่ายระหว่างแม่และลูก ดังนั้นการแลกเปลี่ยนของสารต่างๆ จึงขึ้นอยู่กับประสิทธิภาพการไหลเวียนเลือดของตัวอ่อน (fetal cardiovascular function) ทั้งบริเวณมดลูก สายสะดือ และรก เพื่อให้เหมาะสมตามเมแทบอลิซึมของลูก

นอกจากนี้ยังทำหน้าที่ป้องกันสิ่งแปลกปลอมบางชนิด ซึ่งอาจเป็นอันตรายต่อตัวอ่อน ไม่ให้ผ่านเข้าไปได้ เช่น แบคทีเรียหรือสารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ สร้างสารที่เป็นประโยชน์ในการเจริญของตัวอ่อน เช่น ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน เอสโตรเจน โกนาโดโทรปินส์ หรือเอนไซม์บางชนิด เป็นต้น จะเห็นได้ว่าการทำงานของรกมีบทบาทสำคัญต่อการส่งเสริมอัตราการเจริญเติบโตของตัวอ่อนให้เป็นไปอย่างปกติ (Redmer et al., 2004) โดยเป็นตัวกลางสื่อสารผลกระทบของสิ่งแวดล้อมจากแม่ไปยังตัวอ่อนตลอดช่วงการตั้งท้อง

แต่เมื่อรกมีการทำงานที่ผิดปกติก็อาจส่งผลกระทบต่อตัวอ่อนเมื่อเจริญเติบโตขึ้นเป็นระยะเต็มวัยได้ ดังเช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) และโรคที่เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึม (metabolic disease) ปัจจุบันมีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่าโภชนาการและสภาพร่างกายของแม่เป็นตัวกำหนดการทำงานของรกอีกทางหนึ่งด้วย (Lewis et al., 2005)

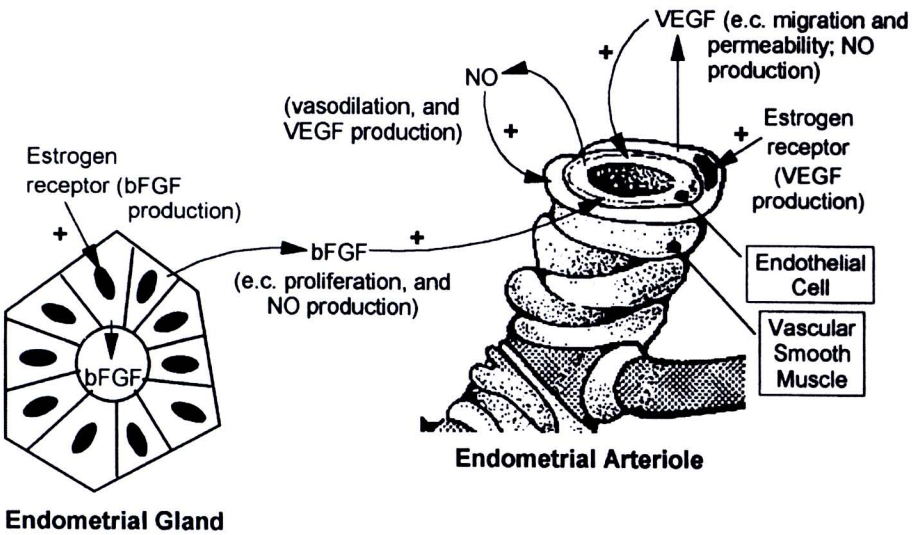
10. กระบวนการสร้างรก

การสร้างรกของสัตว์เคี้ยวเอื้องขนาดเล็กคล้ายกับสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมชนิดอื่นๆ กระบวนการสร้างรกเกิดขึ้นในช่วงต้นของการตั้งท้อง เช่น ในสุกรและแกะเริ่มมีการพัฒนาตั้งแต่วันที่ 18 ของการตั้งท้อง ซึ่งเป็นช่วงที่มีการแบ่งเซลล์เพื่อสร้างหลอดเลือดใหม่และสร้าง chorioallantoic membrane ด้วย ซึ่งในสัตว์เคี้ยวเอื้องที่มีรกชนิดโคทิลิโดนารี (cotyledonary placenta) ซึ่งจะต้องมีการสร้างหลอดเลือดและเนื้อเยื่อที่เชื่อมประสานกันจากเนื้อเยื่อของแม่และตัวอ่อน ภายในพลาเซนโตม (placentome) (Wilson et al., 2000) เนื้อเยื่อส่วนของแม่ เรียกว่า คารันเคิล (caruncle) และเนื้อเยื่อส่วนของลูก เรียกว่า โคทิลิดอน (cotyledon)

การสร้างรกมีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างเส้นเลือด เนื่องจากเนื้อเยื่อรกประกอบขึ้นด้วยหลอดเลือดจำนวนมาก ซึ่งกระบวนการสร้างเส้นเลือดใหม่ประกอบด้วย 3 ขั้นตอน ได้แก่ การแตกออกของชั้นเมมเบรนของเส้นเลือดเดิม, การเคลื่อนย้ายของเอนโดทีเลียลเซลล์ไปตามสิ่งกระตุ้น และ การแบ่งเซลล์ของเอนโดทีเลียลเซลล์ในบริเวณใหม่ในการสร้างเส้นเลือดใหม่ขึ้นมา ปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมการสร้างเส้นเลือดใหม่ของรก ได้แก่ วาสคิวลาร์เอนโดทีเลียลโกรทแฟค

เตอร์ (vascular endothelial growth factor; VEGF), เบสิกไฟโบรบลาสต์โกรทแฟคเตอร์ (bFGF; basic fibroblast growth factor), แองจิโอโพอิตินโปรตีนแฟมิลี (angiopoietin family) และตัวรับสัญญาณของโปรตีนชนิดต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง (protein receptors) รวมทั้งก๊าซไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) (ไชยณรงค์, 2550; ภาพที่ 5) โดยจะเริ่มพบการแสดงของ angiogenic factors รวมทั้งตัวรับสัญญาณของ angiogenic factors เหล่านี้ตั้งแต่วันที่ 50 จนถึงวันที่ 140 ของการตั้งท้องในแกะ

กลไกการควบคุมการทำงานของเส้นเลือดในเนื้อเยื่อผนังมดลูกชั้นใน เ ป็นกลไกที่ควบคุมด้วยระบบฮอร์โมน หรือ autocrine-paracrine control เริ่มจากเอสโตรเจนที่หลั่งออกมาจากต่อมที่ผนังมดลูกชั้นใน (endometrial gland) ไปมีผลกระตุ้นการผลิตไฟโบรบลาสต์โกรทแฟกเตอร์ (fibroblast growth factor; FGF) ซึ่ง FGF ที่ผลิตขึ้นมานั้นมีเซลล์เป้าหมายอยู่ที่เอนโดทีเลียลเซลล์ (endothelial cell) ซึ่งเป็นโครงสร้างที่อยู่บนผนังหลอดเลือด การกระตุ้นดังกล่าวทำให้เอนโดทีเลียลเซลล์หลั่งไนตริกออกไซด์ (nitric oxide; NO) และกระตุ้นการผลิตวาสคิวล่าร์เอนโดทีเลียลโกรทแฟกเตอร์ (vascular endothelial growth factoe; VEGF) จากวาสคิวลาร์สมูทมัซเซิล (vascular smooth muscle; VSM) เพื่อให้เกิดการกระตุ้นการผลิตไนตริกออกไซด์เพิ่มขึ้น เป็นสาเหตุให้หลอดเลือดเกิดการขยายตัว (ภาพที่ 5)



ภาพที่ 5 กลไกการควบคุมการทำงานของเส้นเลือดในเนื้อเยื่อ endometrium (VEGF = vascular endothelial growth factor; bFGF = basic fibroblast growth factor, NO = nitric oxide)
ที่มา: Reynolds et al. (2001) อ้างโดย ไชยณรงค์ (2550)

11. การคลอด (Parturition)

การคลอด คือ กระบวนการที่มดลูกของสัตว์ที่กำลังอุ้มท้องทำการขับลูกอ่อน ซึ่งเจริญเต็มที่แล้วพร้อมทั้งรกออกไปนอกร่างกายของแม่ เพื่อให้ลูกได้เริ่มมีชีวิตอย่างอิสระ แต่ถ้าขับทารกก่อน

กำหนดเรียกว่าการแท้ง (abortion) ความยาวของการตั้งท้องในสัตว์แต่ละชนิดถูกกำหนดโดยพันธุกรรม ช่วงใกล้คลอดตัวสัตว์และเยื่อหุ้มที่อยู่ในมดลูกจะเคลื่อนมาใกล้ปากมดลูก การคลอดจะเป็นผลสำเร็จได้ ต้องมีการหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูก และได้รับการช่วยเหลือจากการหดตัวของกล้ามเนื้อลายบริเวณหน้าท้องและบริเวณข้างเคียง ส่วนปากมดลูกในช่วงก่อนคลอดจะทำหน้าที่ต้านมิให้สัตว์หลุดออกมา การคลอดเริ่มต้นด้วยการหดของกล้ามเนื้อมดลูก ทำให้มีความดันในมดลูกเพิ่มขึ้นอย่างมาก ลูกสัตว์จะยังอยู่ในมดลูกจนกว่าปากมดลูกจะเปลี่ยนโครงสร้างที่เคยแข็งแรงยึดกันแน่น เปลี่ยนเป็นอ่อนนุ่ม (ripen) และมีการขยายช่องปากมดลูก ซึ่งเคยถูกควบคุมโดยฮอร์โมนและเป็นสิ่งสำคัญช่วยให้มีการคลอดตามปกติ