

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แคดเมียม (Cadmium)

1. ลักษณะ และคุณสมบัติ

แคดเมียม (cadmium; Cd) เป็นธาตุที่อยู่ในกลุ่ม II b ของตารางพีริออดิก (periodic table of element) เป็นโลหะหนักที่มีเลขอะตอม (atomic number) เท่ากับ 48 และน้ำหนักอะตอมเท่ากับ 112.40 จุดหลอมละลายที่ 320.9 องศาเซลเซียส จุดเดือดที่ 767 องศาเซลเซียส ความดันไอของแคดเมียมมีค่า 10 P/Pa ที่ 583 องศาเซลวิน และ 100 P/Pa ที่ 654 องศาเซลวิน ดังนั้นในกระบวนการที่ใช้ความร้อนสูง จะทำให้มีไอของแคดเมียมระเหยออกมาได้ ลักษณะทั่วไปของแคดเมียมมีสีขาว-ฟ้า ลักษณะเนื้ออ่อน แคดเมียมเป็นโลหะที่มีคุณสมบัติอ่อนนุ่ม สามารถถูกงอ และตัดได้ง่ายด้วยมีด มักอยู่ในรูปแท่ง แผ่น เส้นลวด หรือเป็นผงเม็ดเล็ก ๆ แคดเมียมถูกใช้มากในอุตสาหกรรม เช่น ใช้ชุบโลหะด้วยไฟฟ้า ในโรงงานชุบสังกะสี ทำเม็ดสี พลาสติก ยางหมึก พิมพ์ แบตเตอรี่อัลคาไลน์ เป็นต้น แคดเมียมได้จากการถลุงแร่ โดยแคดเมียมที่อยู่ในแร่จะอยู่ในรูปของสารประกอบต่าง ๆ เช่น แคดเมียมออกไซด์ แคดเมียมคลอไรด์ แคดเมียมซัลเฟต แคดเมียมซัลไฟท์ เป็นต้น แคดเมียมไม่มีกลิ่นหรือรสที่แน่นอน ยังพบอีกว่าในดิน หิน และ ปุ๋ยจากดินแร่ (mineral fertilizers) มีแคดเมียมปะปนอยู่บ้าง แคดเมียมที่ใช้ในอุตสาหกรรมได้จากการสกัดระหว่างการถลุงสังกะสี ตะกั่ว และทองแดง (Friberg, et al., 1986; WHO, 1992; EPA, 1997; ATSDA, 1998)

2. การกระจายสู่สิ่งแวดล้อม

แคดเมียมสามารถแพร่กระจายจากกิจกรรมในแหล่งต่าง ๆ เช่น อุตสาหกรรมตะกั่ว และสังกะสี การทำเหมืองแร่ โรงงานชุบโลหะแคดเมียม การเผาของเสียที่มีแคดเมียมเป็นส่วนประกอบ การใช้ปุ๋ยฟอสเฟต และการสูบบุหรี่ ซึ่งบุหรี่ 1 มวนพบว่ามีแคดเมียมออกสู่อากาศ 1.4 ไมโครกรัม โดยการกระจายของแคดเมียมจากแหล่งต่าง ๆ จะออกมาในรูปของไอ ผุ่น สารประกอบต่าง ๆ ตามแหล่งที่มาของแคดเมียม

3. การรับแคดเมียมเข้าสู่ร่างกาย

การได้รับแคดเมียมเข้าสู่ร่างกายนั้นมี 3 ทางคือ ทางการหายใจ (inspiration route) ทางปาก (oral route) และทางผิวหนัง (dermal route) ซึ่งทางเข้าทั้ง 3 ทางนี้มีความแตกต่างกันในการดูดซึมแคดเมียมเข้าสู่ร่างกายดังต่อไปนี้

3.1 การรับแคดเมียมเข้าสู่ร่างกายทางการหายใจ (inspiration route) และการสูดดม เป็นทางหลักในการรับแคดเมียมเข้าสู่ร่างกาย โดยแคดเมียมที่ปะปนในอากาศจะอยู่ในรูปไอของแคดเมียม และสารประกอบของแคดเมียมเช่น การสูบบุหรี่ 1 มวนจะได้แคดเมียม 1-2 ไมโครกรัม เมื่อแคดเมียมเข้าสู่ร่างกายจะผ่านอวัยวะต่าง ๆ คือ โพรงจมูก (nasal cavity) คอหอย (pharynx) กล่องเสียง (larynx) หลอดลม (trachea), ท่อลมฝอย (bronchiole) ท่อถุงลม (alveolar duct) และถุงลม (alveolar sac) โดยที่ถุงลมเป็นบริเวณที่มีการแลกเปลี่ยนก๊าซ และสามารถดูดซึมสารต่าง ๆ ที่เข้ามาพร้อมกับอากาศขณะหายใจเข้า อัตราในการดูดซึมแคดเมียมนี้สามารถที่จะดูดซึมได้ 10-40 % (Friberg, 1971) ของแคดเมียมที่เข้ามาทั้งหมด เมื่อแคดเมียมถูกดูดซึมแล้วจะเข้าสู่กระแสเลือด และไปสะสมที่อวัยวะต่าง ๆ ตามร่างกาย (Satarug, et al., 2004)

3.2 การรับแคดเมียมเข้าสู่ร่างกายทางปาก (oral route) จะได้รับโดยการกินและการดื่ม ลักษณะของแคดเมียมที่เข้ามาจะปนเปื้อนมากับอาหารและน้ำดื่ม แคดเมียมจะถูกดูดซึมผ่านระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal tract) ซึ่งสามารถดูดซึมแคดเมียมได้ 2 % (Friberg, 1971) ของแคดเมียมที่รับประทาน ปริมาณแคดเมียมที่ถูกดูดซึมจะสูงได้ถึง 1.4-25 ไมโครกรัมต่อวัน และจะถูกดูดซึมได้มากขึ้น เมื่อร่างกายมีภาวะขาดธาตุเหล็ก และยังขึ้นอยู่กับปริมาณของแคลเซียม และสังกะสีในร่างกายอีกด้วย

3.3 การรับแคดเมียมเข้าสู่ร่างกายทางผิวหนัง (dermal route) เป็นทางที่ได้รับแคดเมียมในปริมาณน้อย หรือประมาณ 0.5 % แคดเมียมจะถูกดูดซึมผ่านทางต่อมเหงื่อและรากขน โดยแคดเมียม ต้องอยู่ในรูปสารละลาย และสัมผัสกับผิวหนังเป็นเวลานานจึงจะมีการดูดซึมทางผิวหนังได้

เมื่อแคดเมียมถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายแล้ว จะถูกนำเข้าสู่กระแสเลือดโดยมีตัวขนส่ง (transporter) หลายชนิด เช่น อัลบูมิน (albumin) (Amir, 2010) ดีเอ็มที-1 (divalent metal transporter-1 ; DMT1) (Ryu, et al., 2004) ทรานเฟอริน (transferrin) (Amir, 2010) และซีป (zip) (Delton, et al., 2005; He, et al., 2006) เป็นต้น

4. ความเป็นพิษของแคดเมียม

4.1 ความเป็นพิษแบบเฉียบพลัน

4.1.1 ความเป็นพิษต่อระบบทางเดินอาหาร ส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจากการกินอาหาร หรือการดื่มเครื่องดื่มที่มีแคดเมียมปนเปื้อน หรือบรรจุในภาชนะที่เคลือบด้วยแคดเมียม อาการที่ปรากฏเริ่มแรกคือ รู้สึกคลื่นไส้อย่างรุนแรง อาเจียน ท้องร่วง เป็นตะคริว และน้ำลายฟุ้งปาก ในรายที่เป็นมากอาจเกิดอาการช็อคเนื่องจากร่างกายสูญเสียน้ำมาก ระบบการทำงานของไตล้มเหลว และอาจถึงตายได้ (กรมควบคุมมลพิษ, 2545)

4.1.2 ความเป็นพิษต่อระบบหายใจ การหายใจนำไอของแคดเมียมเข้าสู่ร่างกายทำให้เกิดอาการระคายเคืองที่หลอดลม ปอด จมูก ลำคอ และยังทำให้เกิดอาการไอ เวียนศีรษะ อ่อนเพลีย หนาวสั่น มีไข้ เจ็บหน้าอก (กรมควบคุมมลพิษ, 2545)

4.2 ความเป็นพิษแบบเรื้อรัง เกิดจากการที่ร่างกายได้รับแคดเมียมเข้าไปเป็นเวลานาน และติดต่อกัน ได้แก่

4.2.1 ความเป็นพิษต่อปอด เมื่อมีการหายใจนำฝุ่น หรือไอของแคดเมียมเข้าสู่ร่างกายและติดต่อกันเป็นเวลานานจะทำให้เกิดเนื้อเยื่อปอดบวมพอง ส่งผลให้ประสิทธิภาพในการระบายลมออกจากถุงลมภายในปอดลดลง ทำให้อากาศตกค้างอยู่ในถุงลมของปอดนานกว่าปกติ จึงทำให้มีอาการหายใจไม่สะดวก หรือหายใจไม่ออก นอกจากนี้ยังพบว่า แคดเมียมทำให้เกิดโรคถุงลมโป่งพอง และก่อให้เกิดพังผืดในเนื้อเยื่อปอด และทางเดินหายใจส่วนล่าง (กรมควบคุมมลพิษ, 2545)

4.2.2 ความเป็นพิษต่อไต การได้รับแคดเมียมเข้าสู่ร่างกายเป็นเวลานาน ติดต่อกันจะพบความเป็นพิษที่ไตเป็นอวัยวะแรก โดยจะเกิดแผลที่ไต ซึ่งพิษต่อไตนี้จะปรากฏอาการแสดงโดยผู้ป่วยมีอาการของโปรตีนยูเรีย คือ ไตจะมีการขับปัสสาวะที่มีโปรตีนมากกว่าปกติ ซึ่งโปรตีนที่ขับออกมาส่วนใหญ่จะเป็นโปรตีนที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ โดยชนิดของโปรตีนที่ถูกขับออกมาจะเป็นอาการแสดงที่บ่งชี้ว่าไตส่วนใดถูกทำลาย เช่น ถ้าโปรตีนขนาดใหญ่ถูกขับออกมาแสดงว่าส่วนที่ทำหน้าที่ในการกรอง หรือโกลเมอรูลัส (glomerulus) ถูกทำลาย แต่ถ้าเป็นโปรตีนขนาดเล็กถูกขับออกมา แสดงว่า ส่วนของท่อ หรือทิวบูล (tubule) ถูกทำลาย (กรมควบคุมมลพิษ, 2545)

4.2.3 ความเป็นพิษต่อกระดูก จะปรากฏอาการแสดงเด่นชัดในกรณีการเกิดโรค อีไต อีไต (Itai Itai) ซึ่งโรคชนิดนี้เป็นโรคกระดูกผุ คือ กระดูกจะพรุน และโก่ง จนสามารถงอโค้งได้ อีกทั้งกระดูกอาจเสียรูปทรง แตกร้าวและหักได้ อาการดังกล่าวเป็นผลจากการที่ร่างกายดูดซึมแคดเมียมได้น้อยลง (กรมควบคุมมลพิษ, 2545)

4.2.4 ความเป็นพิษต่อดับ ซึ่งการเป็นพิษต่อดับของคน มีรายงานจำนวนน้อย แต่จากการทดลองในสัตว์ทดลองพบว่า การได้รับแคดเมียมในปริมาณน้อย (ในน้ำดื่ม 1 ppm) มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการทำงานของเอนไซม์ในตับ (กรมควบคุมมลพิษ, 2545)

จากข้อมูลการตรวจวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์หมักส่งออกประจำปี 2546 ของกองตรวจสอบรับรองมาตรฐานคุณภาพสัตว์น้ำ และผลิตภัณฑ์สัตว์น้ำ กรมประมง พบว่า ค่าเฉลี่ยแคดเมียมที่ตรวจพบในหมึกกล้วย หมึกกระดอง และหมึกสาย คือ 0.28, 0.32 และ 0.47 มิลลิกรัม/

กิโลกรัม ตามลำดับ และจากข้อมูลการศึกษาการปนเปื้อนแคดเมียมในหมึกระหว่างปี พ.ศ. 2535-2543 โดยภาควิชาเทคโนโลยีการอาหาร มหาวิทยาลัยมหาสารคาม พบว่า ค่าเฉลี่ยแคดเมียมที่ตรวจพบ คือ 0.89 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ส่วนอาหารทั่วไปมีแคดเมียมน้อยกว่า 0.05 มิลลิกรัม/กิโลกรัม อีกทั้งได้สัตว์ปีก เช่น ไข่ กล้วย ไข่ หมู พบการปนเปื้อนแคดเมียมสูงประมาณ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม

นอกจากการปนเปื้อนของแคดเมียมในอาหาร สำหรับผู้ที่สูบบุหรี่มีข้อมูลว่า บุหรี่ 1 มวน มีแคดเมียม 1-2 ไมโครกรัม และ 10% ของแคดเมียมนี้จะถูกหายใจเข้าไปในขณะสูบบุหรี่ (กรมควบคุมมลพิษ, 2545)

อย่างไรก็ดี องค์การอนามัยโลก/องค์การอาหารและเกษตรแห่งสหประชาชาติ (1989) ได้กำหนดว่า คนที่มีน้ำหนักตัว 60 กิโลกรัมควรได้รับแคดเมียมไม่เกิน 7 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อคน ($\leq 7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{คน}$)

รก (Placenta)

เป็นอวัยวะที่ทำหน้าที่ส่งผ่านอาหารไปยังตัวอ่อน และทำหน้าที่เป็นต่อมไร้ท่อสร้างฮอร์โมนขณะตั้งครรภ์ โดยทำงานร่วมกับฮอร์โมนเพศอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการตั้งครรภ์ นอกจากนี้ ในขณะตั้งครรภ์จะถูกสร้างขึ้นในปริมาณมาก จึงมีส่วนเกินที่ถูกขับออกมากับน้ำปัสสาวะ ซึ่งสามารถนำมาทดสอบภาวะตั้งครรภ์ได้

1. การเกิดของรก

1.1 การปฏิสนธิ และการฝังตัวของตัวอ่อน

เมื่อน้ำอสุจิจากเพศชายหลังเข้ามาอยู่ภายในช่องคลอดหญิง จะเปลี่ยนสภาพเป็นลิ่มทำให้ไม่สามารถไหลย้อนกลับออกทางช่องคลอด และการปฏิสนธิ (fertilization) ระหว่างตัวอสุจิ และไข่ นั้นส่วนใหญ่จะเกิดที่ท่อนำไข่บริเวณแอมพูล่า (ampulla) ไข่ที่ผสมแล้วจะพัฒนาเป็นตัวอ่อน (zygote) จะเดินทางผ่านท่อนำไข่ (oviduct) มาฝังตัวบริเวณโพรงมดลูก (uterine cavity) โดยระหว่างนี้มีการแบ่งตัวแบบไมโทซิส (mitosis) จนได้ตัวอ่อนที่เรียกว่า morula ที่มีหลายเซลล์ และมี zona pellucida หุ้มไว้ zygote จะมีชีวิตอยู่ภายในท่อนำไข่ได้ประมาณ 3-4 วัน เนื่องจากอิทธิพลจากฮอร์โมน estrogen จะกระตุ้นกล้ามเนื้อชั้น circular บริเวณ isthmus ให้หดตัวถี่ไว้ ระหว่างนี้ได้รับสารอาหารจากท่อนำไข่ เพื่อรอเวลาให้ฮอร์โมน progesterone เปลี่ยนเยื่อบุมดลูกเป็นชนิด secretory จากนั้นฮอร์โมน progesterone ทำให้กล้ามเนื้อบริเวณ isthmus คลายตัว เพื่อให้ตัวอ่อนสามารถเคลื่อนที่เข้าไปในโพรงมดลูกได้ ส่วนฮอร์โมน estrogen มีหน้าที่

ช่วยเร่งการเจริญของตัวอ่อน และการโบกพัดของ cilia นำพา morula เข้ามายังโพรงมดลูก ซึ่งจะเกิดขึ้นในวันที่ 3-4 หลังการปฏิสนธิ

ต่อมาเซลล์ของตัวอ่อนจะหลั่งสารน้ำเข้ามาแทรกระหว่างเซลล์เรียกระยะนี้ว่า blastocyst ซึ่งประกอบด้วยเซลล์จำนวนมาก เซลล์ของ blastocyst แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม เซลล์ที่อยู่ด้านนอกเรียก outer cell mass หรือ trophoblast ซึ่งเรียงตัวแยกจากเซลล์ด้านในเรียกว่า inner cell mass หรือ embryoblast ซึ่งจะพัฒนากลายเป็นตัวอ่อน (embryo) อีก 2-3 วันต่อมา zona pellucida ที่ล้อมรอบ blastocyst สลายไปทำให้ blastocyst สามารถตัวอ่อนฝังตัว (implantation) ลงในเยื่อมดลูกได้ โดยส่วนใหญ่ฝังตัวบริเวณผนังด้านหลังส่วนบนของมดลูกอีกทั้งฮอร์โมน progesterone มีปริมาณสูงขึ้นช่วยให้มดลูกบีบตัวน้อยลง ทำให้ตัวอ่อนฝังตัวสมบูรณ์ในวันที่ 10 หลังการปฏิสนธิ

1.2 การพัฒนาไปเป็นรก และการเชื่อมต่อหลอดเลือดเพื่อใช้ในการแลกเปลี่ยน

เซลล์ของ blastocyst เจริญรูกล้ำเข้าไปในเซลล์เยื่อมดลูกโดยวิธี phagocytosis ชั้นเซลล์ trophoblast ที่ล้อมรอบอยู่รอบ blastocyst บริเวณด้านใน เรียกเซลล์ cytotrophoblast หลังจากการฝังตัว บางส่วนจะเปลี่ยนเป็นเซลล์ syncytiotrophoblast ที่มีขอบเขตเซลล์ไม่ชัดเจน และวางตัวอยู่ด้านนอกชิดกับเซลล์ decidual ประมาณวันที่ 9 ของการตั้งครรภ์จะเกิดช่องว่าง (lacunae) ในบริเวณที่เซลล์ syncytiotrophoblast แผ่ขยายในลักษณะคล้ายนิ้ว (villi) และแทรกเข้าไปในเซลล์ decidua นอกจากนี้หลอดเลือดดำ และหลอดเลือดแดงของเยื่อมดลูกยังเจริญพัฒนาและแทรกเข้าไปอยู่ใน chorionic villi และ lacuna โครงสร้างเหล่านี้จะรวมตัวกันเป็น intervillous space ที่มีเลือดมารดาเข้ามาขังอยู่ ต่อมาหลอดเลือดของตัวอ่อนถูกพัฒนาขึ้นภายใน chorionic villi เลือดทารกที่หมุนเวียนเข้าออกจาก villi จึงถูกล้อมรอบด้วยเลือดมารดา

มีการแลกเปลี่ยนอาหาร และของเสียระหว่างเลือดทารกกับเลือดมารดา โดยเลือดจากทารกผ่านเข้าสู่เนื้อเยื่อรกทาง umbilical artery 2 เส้น และออกจากรกทาง umbilical vein 1 เส้น โดยทั้ง 3 เส้นรวมอยู่ในสายสะดือ (umbilical cord) เลือดมารดาและเลือดทารก จะไม่ผสมกัน การแพร่ของสารต่าง ๆ ระหว่างมารดา และทารกจะถูกขวางกั้นด้วยเซลล์ syncytiotrophoblast เซลล์ mesenchyme และเซลล์ endothelium ที่บุผนังหลอดเลือด ชั้นเซลล์ที่ decidua ของมารดาเป็นตัวจำกัดการลุกล้ำของเซลล์ trophoblast จึงเปลี่ยนเป็นตัวขวางกั้น (barrier) ทั้งแบบ mechanical และ immunological เซลล์ decidua ยังเป็นที่สะสมอาหารให้แก่ตัวอ่อนในระยะแรก จนกว่าหลอดเลือดที่เชื่อมต่อระหว่างมารดา และทารกมีการพัฒนาขึ้นอย่าง

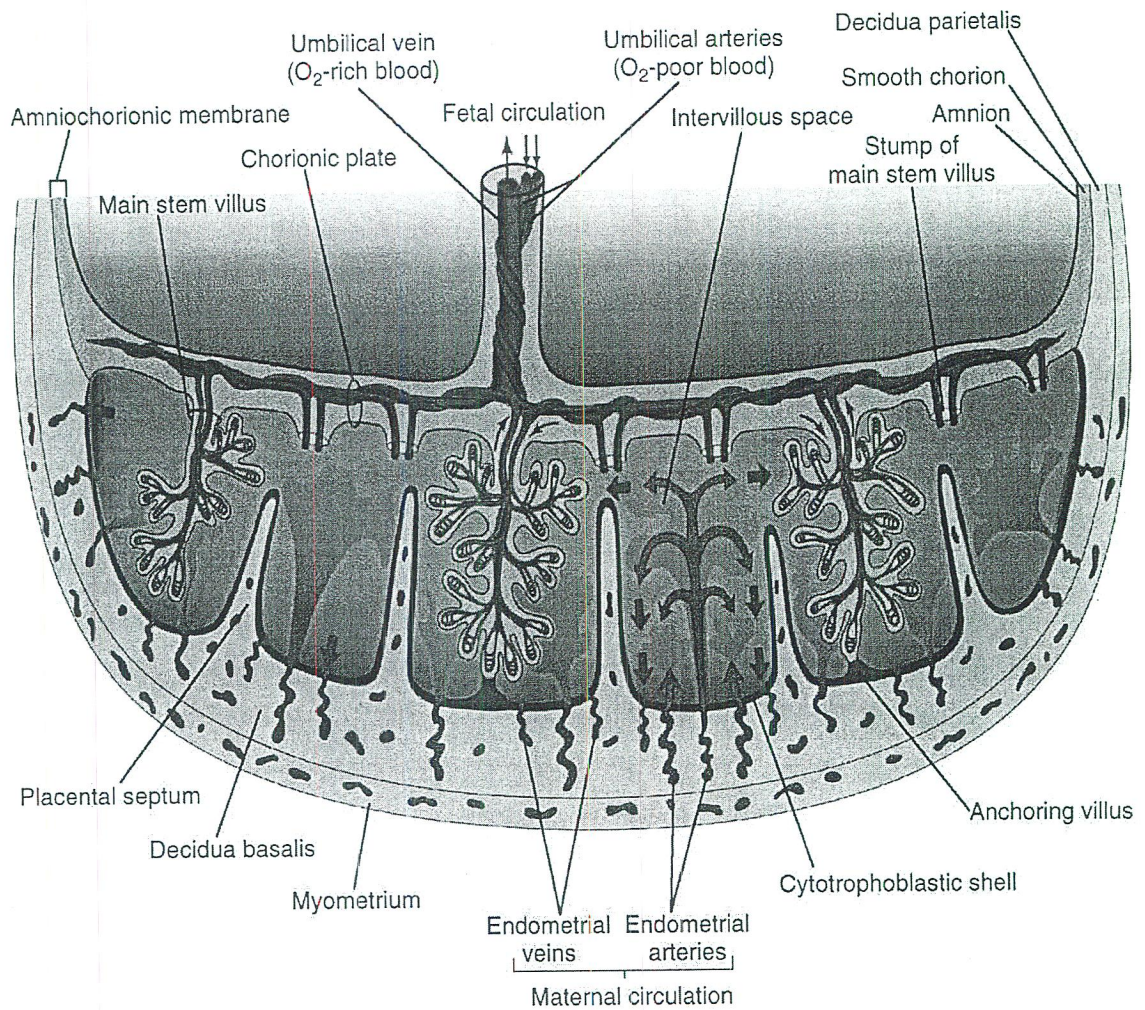
สมบูรณ์ นอกจากนี้เซลล์ decidual ยังทำหน้าที่สังเคราะห์ฮอร์โมน เช่น prolactin, relaxin และ prostaglandin อีกด้วย

2. ลักษณะ และโครงสร้างของรก

รกเป็นโครงสร้างที่มีรูปร่างคล้ายจาน (dish-like) ประกอบด้วย villus chorion (chorion fundosum) และ decidua basalis ประกอบด้วย 2 ด้านคือ embryonic surface เป็นด้านที่ติดกับทารก และ maternal surface เป็นด้านที่ติดกับ uterus ของมารดา embryonic surface ถูกคลุมด้วย chorionic plate ซึ่งมี amnion ปกคลุมที่ผิวด้านนี้ อีกชั้นหนึ่ง ทั้งส่วนของรกและสายสะดือ ลักษณะที่เด่นชัดของด้านนี้คือสายสะดือ (umbilical cord) ซึ่งเป็นเส้นทางการแลกเปลี่ยนเลือดที่มีการแลกเปลี่ยนบริเวณรก ส่วนด้าน maternal surface คือส่วนของ decidua basalis มีลักษณะโค้งนูน (convex) ค่อนข้างหนา มีแผ่นกั้น (placental septum) ยื่นเข้าไปแบ่งรกออกเป็นส่วนย่อย ๆ (compartment) เรียกว่า cotyledon ซึ่งมีประมาณ 15-20 cotyledons แผ่น placental septum ที่จะยื่นเข้าไปนี้จะยื่นไปไม่ถึง chorionic plate ทำให้มีช่องว่างที่เป็นแอ่งเลือดของมารดาของแต่ละ cotyledon ติดต่อกันได้ ส่วน chorionic villus ยื่นออกมาจาก chorionic plate แทรกเข้าไปใน intervillous space แต่ละ cotyledon จะมี 2-3 villi ซึ่งแต่ละ villus จะแตกแขนงมากมายเพื่อเพิ่มพื้นที่ผิวในการรับสารอาหารและขับถ่ายของเสีย ส่วนที่ล้อมรอบ villus ทั้งหมดจะเป็นส่วนของช่องว่างระหว่าง villous (intervillous space) ซึ่ง intervillous space นี้คือส่วนของ syncytiotrophoblastic lacuna

การแลกเปลี่ยนสารอาหาร และของเสียระหว่างเลือดลูก กับเลือดมารดามีการแลกเปลี่ยนกันบริเวณ intervillous space ซึ่งเป็นส่วนของมารดา และบริเวณ villus ซึ่งเป็นส่วนของลูก โดยในส่วนของ villus จะมีเยื่อเลือกผ่านเรียกว่า placental barrier ซึ่งออกซิเจนและสารอาหารจากมารดาจะแพร่ผ่านหรือถูกขนส่ง จาก intervillous space ผ่าน placental barrier เข้าสู่ villus ที่ต่อเนื่องกับหลอดเลือดที่ chorionic plate และ umbilical vein ใน umbilical cord เข้าสู่ลูก ส่วนของเสียจากลูกจะผ่านเข้ามาทาง umbilical artery เข้าสู่ villus ผ่าน placental barrier ออกไปที่ intervillous space ต่อไป (ภาพ 1)

ดังนั้นใน intervillous space จะประกอบด้วยเลือดที่มีสารอาหารและออกซิเจนสูง ที่มาจาก spiral artery ของมารดาที่ไหลเข้ามาทาง decidua basalis รวมทั้งมีของเสีย และคาร์บอนไดออกไซด์ที่มาจากลูก โดยสารที่เป็นประโยชน์ และของเสียจะถูกแยกออกจากกัน เนื่องจากเลือดที่ออกมาจาก spiral artery จะมีแรงดันสูงมากกว่าจึงดันให้ของเสียไหลออกทางหลอดเลือดดำ อย่างช้า ๆ



ภาพ 1 แสดงโครงสร้าง และการไหลเวียนเลือดในรก

ที่มา: <http://wires.wiley.com/WileyCDA/WiresArticle/articles.html?doi=10.1002%2Fwnan.53>

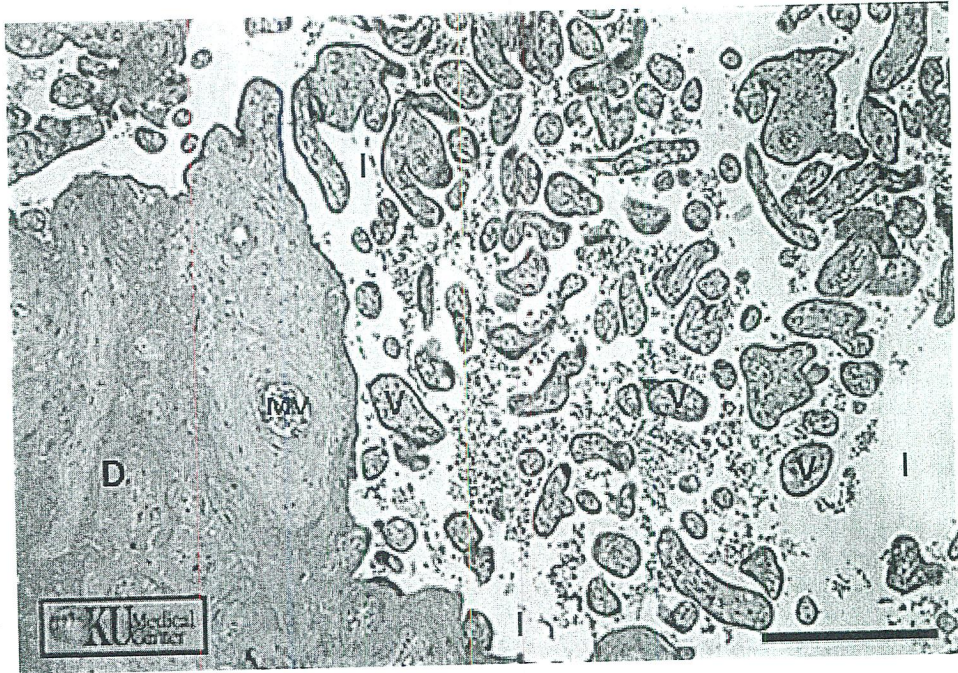
3. ลักษณะทางจุลกายวิภาคของรก

3.1 ลักษณะทางจุลกายวิภาคของรกปกติ

รกประกอบด้วย 2 ส่วน คือส่วนทางด้านมารดา (maternal component) และส่วนทางด้านลูก (embryonic component)

maternal component (ภาพ 2) เป็นส่วนรกทางด้านแม่เรียกว่า decidua basalis ซึ่งเป็นชั้นในสุดของผนังมดลูก (endometrium) เฉพาะบริเวณที่ blastocyst มาฝังตัวอยู่ และการฝังตัวจะลึกไม่ถึงชั้น stratum spongiosa ของ endometrium เท่านั้น รกส่วนนี้ประกอบด้วย decidual cell ซึ่งเป็นเซลล์เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue cell) ที่มีขนาดใหญ่

ชั้น ลักษณะคล้ายรูปไข่หรือยาวรี (oval shape) นิวเคลียสใหญ่ อาจพบ 1-2 นิวเคลียสในเซลล์เดียว นิวคลีโอลัส (nucleolus) ติดสีเข้ม decidual cell มีจำนวนมากในระยะแรกของการตั้งครรภ์ และจำนวนเซลล์นี้จะลดลง เมื่ออายุครรภ์มากขึ้น

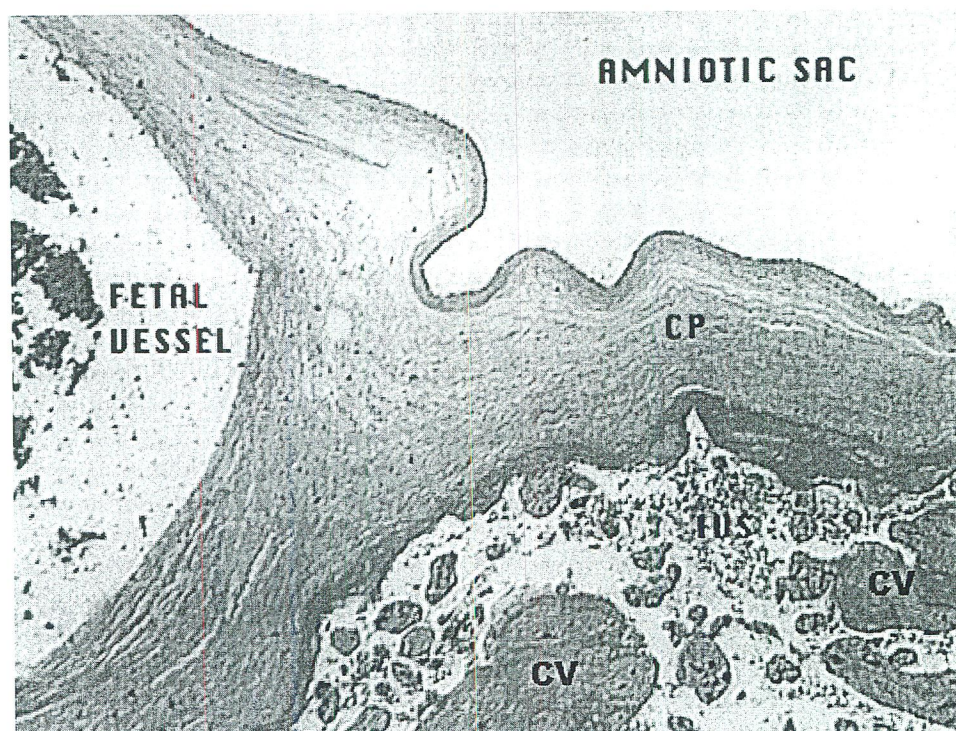


ภาพ 2 แสดง LM กำลังขยายต่ำแสดงส่วน maternal component

หมายเหตุ: จากรูปที่ 2 แสดงส่วน decidua basalis (D) เป็นบริเวณเนื้อเยื่อที่หนา ภายในบริเวณนี้พบ maternal vessel (MV) ซึ่งเป็นหลอดเลือดของมารดาที่ส่งเลือดต่อไปที่ intervillous space (I) และเกิดการแลกเปลี่ยนบริเวณ terminal villus (V) (ความยาวเท่ากับ 250 ไมโครเมตร)

ที่มา : <http://www.uaz.edu.mx/histo/shisto/ojear/female25.htm>

embryonic component (ภาพ 3) ของรก ส่วนประกอบของรกทางด้านลูก เรียกว่า chorion fundosum ซึ่งประกอบด้วย 2 ส่วนคือ chorionic plate และ chorionic villus โดยรกด้านนี้จะถูกปกคลุมด้วย amnion อีกชั้นหนึ่ง



ภาพ 3 แสดง LM ส่วนของ embryonic component ที่กำลังขยาย 40 เท่า

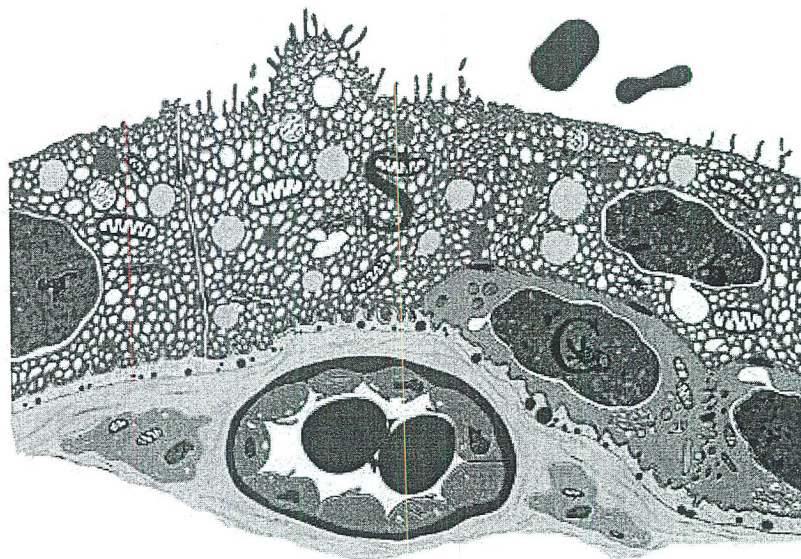
หมายเหตุ: จากรูปที่ 3 แสดงส่วนของ chorionic plate (CP) เป็นเนื้อเยื่อที่เรียงตัวตลอดตามแนวขอบของรก ภายในพบ fetal vessel ที่รับเลือดหลังจากการแลกเปลี่ยนสารอาหาร บริเวณ chorionic villus (CV) ส่วนช่องว่าง intervillous space (IVS) เป็นบริเวณที่รับเลือดจากมารดาเพื่อแลกเปลี่ยนบริเวณ chorionic villus

ที่มา: <http://155.37.5.42/eAtlas/GYN/2020.htm>

chorionic villus แบ่งออกเป็น 2 ชนิด ๆ แรกคือ anchoring villus เป็น villus ที่ยื่นออกไปจาก chorionic plate แล้วยื่นเข้าไปใน decidua basalis ชนิดที่สองคือ free หรือ floating villus เป็น villus ที่แตกแขนงออกจาก anchoring villus และลอยตัวอยู่ใน intervillous space

cytotrophoblast หรือ cellular trophoblast หรือ Langhans cell เป็นเซลล์ที่มีรูปร่างคล้ายสี่เหลี่ยมลูกบาศก์ (cuboid cell) หรือคล้ายรูปไข่ (oval cell) มีขนาดใหญ่ cytoplasm ติดสีจาง นิวเคลียสติดสีเข้ม มี โครมาตินน้อย เห็นนิวคลีโอลัสชัดเจน (ภาพ 4)

syncytiotrophoblast เป็นเซลล์ที่มีขอบเขตไม่ชัดเจน มีนิวเคลียสหลายอันใน 1 เซลล์ (multinucleated cell) มี brush border ที่ไม่เป็นระเบียบบริเวณผิวด้านบนของเซลล์ (ภาพ 4)



ภาพ 4 แสดงองค์ประกอบของ chorionic villus

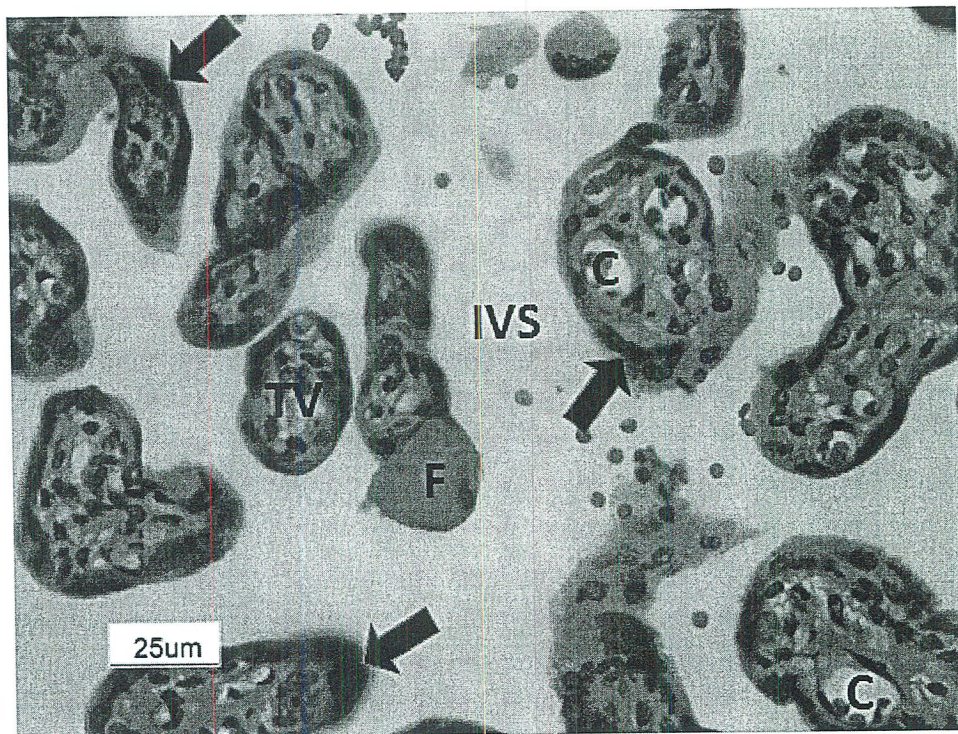
หมายเหตุ: แสดงองค์ประกอบที่พบใน chorionic villus ได้แก่ cytotrophoblast (C) ที่มี cytoplasm ติดสีจาง อยู่ส่วนกลางของ villus ติดกับ fetal capillary (V) และ syncytiotrophoblast (S) อยู่ขอบนอกของ chorionic villus

ที่มา: www.med.yale.edu/obgyn/kliman/pl...0ab.html

3.2 ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาวิภาคของรก

เมื่อมีอายุครรภ์เพิ่มมากขึ้นจนถึงช่วงระยะเวลาใกล้คลอดลักษณะและโครงสร้างของรกจะเกิดการเปลี่ยนแปลง โดยการเปลี่ยนแปลงนี้เกิดขึ้นเพื่อปรับเปลี่ยนโครงสร้างของรกให้ทำงานเกี่ยวกับการแลกเปลี่ยนสารต่าง ๆ ได้ดีขึ้น หรืออาจเกิดจากการเสื่อมสภาพของรกโครงสร้างที่พบในรกปกติทั่วไป คือ syncytial knot และ fibrinoid material

syncytial knot เกิดจากการรวมกลุ่มนิวเคลียสของ syncytiotrophoblast โดยมากจะพบตามแนวขอบของ villus โดยจะจับกลุ่มกันเป็นก้อน และโครงสร้างนี้จะมีจำนวนเพิ่มขึ้น เมื่อมีอายุครรภ์มากขึ้น การเกิด syncytial knot เริ่มเกิดขึ้นหลังระยะการพัฒนาในช่วง tertiary villus ในระยะนี้ syncytiotrophoblast เรียงอยู่ชั้นนอกสุด และตลอดทั้ง villus หลังจากนั้น หลอดเลือดมีการพัฒนาโดยเกิดการขยายตัวและเคลื่อนชิดขอบนอกของ villus จึงทำให้ syncytiotrophoblast ถูกดันให้รวมอยู่เป็นกลุ่มก้อน ที่เรียกว่า syncytial knot (ภาพ 5) ในรกใกล้คลอดและมีภาวะปกติสามารถพบ syncytial knot ได้ถึง 30 % (Fox, 1965)



ภาพ 5 แสดง LM ลักษณะของ syncytial knot (ลูกศรชี้) ที่กำลังขยาย 400 เท่า

หมายเหตุ: ลูกศรชี้ = syncytial knot, F = fibrinoid material, TV = terminal villus, C = fetal capillary, IVS = intervillous space

มีรายงานว่าจำนวนของโครงสร้าง syncytial knot สามารถใช้เป็นเกณฑ์ในการบ่งชี้การเปลี่ยนแปลงของสภาวะของเนื้อเยื่อรก เพื่อวิเคราะห์ว่าสารหรือปัจจัยที่ใช้ในการทดลองนั้นมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างรกหรือไม่ อีกทั้งยังมีการศึกษาที่แสดงว่ามีปัจจัยช่วยส่งเสริม

ให้จำนวนของ syncytial knot เพิ่มมากขึ้น เช่น หญิงตั้งครรภ์ที่สูบบุหรี่ (Bush, 2000) ระยะเวลาในการตั้งครรภ์ (Loukeris, 2012) ภาวะที่มีปริมาณออกซิเจนไม่สมดุลย์ (Heazell, 2007) และภาวะความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ (Majumdar, 2005) เป็นต้น

ส่วน fibrinoid material ที่พบในเนื้อเยื่อรก เกิดจากการสะสมของ connective tissue ในบริเวณที่มีการตายของเซลล์แทนที่การเกิดของเซลล์ใหม่ โดยการตายของเซลล์ส่วนใหญ่เกิดจากการขาดออกซิเจน ลักษณะของ fibrinoid material เมื่อศึกษาด้วยกล้อง LM และทำการย้อมด้วยสี hematoxylin & eosin จะเห็นลักษณะเป็นกลุ่มก้อนที่ย้อมติดสีแดงชมพู ไม่มีนิวเคลียส (ภาพ 5) การเกิดโครงสร้าง fibrinoid material อาจบ่งบอกได้ว่าการเสื่อมสภาพของเซลล์บริเวณนั้น (degenerated cells)

4. การเจริญของ chorionic villus

หลังจากไข่ถูกผสม (fertilization) และมีการฝังตัวของ blastocyst โดยด้าน inner cell mass จะถูกฝังตัวลงไปบนชั้น endometrium จากนั้น trophoblast ซึ่งเป็นเซลล์ที่กระจายอยู่รอบนอกของ blastocyst จะมีการเจริญแบบ proliferation ยื่นออกเป็น cord เรียกว่า chorionic villus ซึ่งประกอบด้วยเซลล์เพียง 2 ชั้น ชั้นในเรียกว่า cytotrophoblast แต่ละเซลล์มีหนึ่งนิวเคลียส เซลล์ชั้นนอกเป็นเซลล์ติดกัน แต่ไม่เห็นขอบเขตของแต่ละเซลล์ไม่ชัดเจน จึงเห็นเป็นเซลล์หนึ่งมีหลายนิวเคลียส เรียกว่า syncytiotrophoblast เซลล์ cytotrophoblast มีการแบ่งตัวตลอดเวลา โดยเซลล์ใหม่ที่เจริญออกมาจะถูกดันออกมาสู่ขอบนอกของ villus ต่อมาจะรวมกันเป็นเซลล์ syncytiotrophoblast ซึ่ง chorionic villus ในระยะนี้เรียกว่า primary villus ซึ่งจะปรากฏในช่วงสั้น ๆ ที่ประมาณวันที่ 11 หลังจาก fertilization (Kurt, 1995)

ระยะต่อมาประมาณสัปดาห์ที่ 6 ของการตั้งครรภ์ primary villus จะพัฒนาไปเข้าระยะ secondary villus โดยระยะนี้มี mesenchymal connective tissue แทรกเข้าไปเป็นแกน พบ mesenchyme บางส่วนเริ่มเจริญเป็นหลอดเลือด villus เริ่มมีการแตกแขนงมากขึ้น cytotrophoblast และ syncytiotrophoblast เจริญได้ดีและเจริญไปเรื่อย ๆ จนอายุครรภ์มีอายุประมาณ 4 เดือนครึ่ง อีกทั้งในระยะนี้ยังพบเซลล์ macrophage เป็นเซลล์ที่มีลักษณะกลมใหญ่ ภายใน cytoplasm พบ vacuole นิวเคลียสติดสีเข้มอยู่ตามขอบของเซลล์ (eccentric nucleus) (Kurt, 1995)

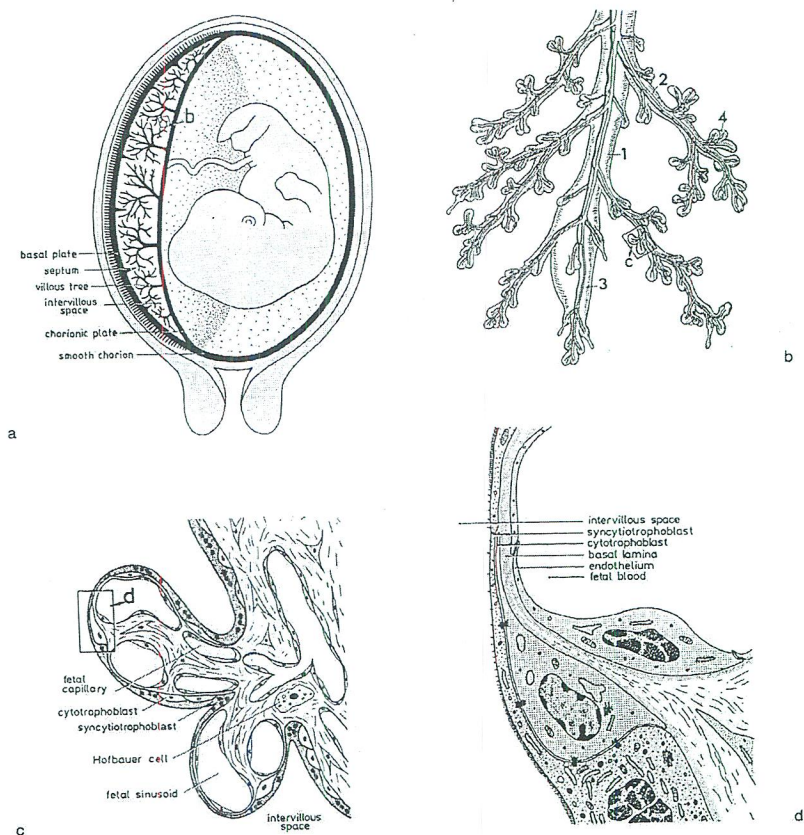
ระยะกลางของการตั้งครรภ์ พบว่าเซลล์ cytotrophoblast เริ่มมีจำนวนลดลง secondary villus ส่วนใหญ่มีหลอดเลือดเจริญมาเป็นแกนมากขึ้น และถูกล้อมรอบด้วย syncytiotrophoblast ที่มีจำนวนลดลงเช่นเดียวกัน

ระยะครบกำหนดคลอด ระยะนี้เป็นช่วงปลายของ secondary villus หรือเรียกว่า tertiary villus โดย anchoring villus มีการแตกแขนงมากมายและล่องลอยอยู่ใน intervillous space มี incomplete septa จาก decidua basalis มาแบ่ง fetal part ของรกออกเป็น cotyledon แกนของ villus มี connective tissue เพิ่มขึ้น หลอดเลือดเพิ่มจำนวนมากขึ้นเซลล์ cytotrophoblast เสื่อมสภาพเกือบหมด และส่วน syncytiotrophoblast เริ่มเสื่อมสภาพ โดยนิวเคลียสของเซลล์มีการรวมกันเป็นกระจุกเรียกว่า syncytial knot และพบ fibrinoid material ซึ่งเป็นกลุ่มของ degenerated cell ที่ถูกแทนที่ด้วย connective tissue และเส้นใย (fibrin) ที่ย้อมติดสีชมพูเมื่อย้อมด้วย H&E พบกระจายอยู่ทั่วไป (Kurt, 1995)

5. โครงสร้างพื้นฐานของ placental villus

ในบริเวณ placental villus เป็นบริเวณที่มีการแลกเปลี่ยนสารระหว่างเลือดมารดา และเลือดทารกเป็นบริเวณที่มีการเลือกผ่านสารที่เข้าออก อีกทั้งมีหน้าที่เกี่ยวกับการผลิตฮอร์โมน ในตลอดระยะเวลาที่มีการพัฒนาของ placental villus การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ placental villus ส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงหน้าที่ด้วยเยื่อผิวของ placental villus ถูกปกคลุมด้วยชั้นของ trophoblast ซึ่งด้านนอกถูกล้อมรอบด้วยเลือดของมารดาที่ไหลเวียนเข้าสู่ภายใน villus เซลล์ trophoblast ประกอบด้วย syncytiotrophoblast และ cytotrophoblast ลักษณะของเซลล์เหล่านี้ต่างจากเยื่อผิว (epithelium) ทั่วไป กล่าวคือ จะไม่มีลักษณะเป็นเซลล์เดี่ยวๆ แต่จะประกอบด้วยเซลล์ที่ต่อเนื่องกันไป ไม่ขาดตอน เซลล์ syncytiotrophoblast จะมีหลายนิวเคลียส ขอบเขตของเซลล์ไม่ชัดเจน ระหว่างชั้นของ syncytiotrophoblast และ basement membrane จะมีเพียง syncytiotrophoblast หรืออาจรวมกับ cytotrophoblast (Langhan's cell) ซึ่งเป็นเซลล์ด้านในของ syncytium มีหน้าที่ช่วยในการเจริญเติบโต และการเกิดใหม่ของ syncytiotrophoblast ส่วน basement membrane ของ trophoblast เป็นโครงสร้างที่แยก trophoblast จะออกจากแกนของ villus โดยแกนของ villus ประกอบด้วย connective tissue tissue ground substance และหลอดเลือดของตัวอ่อนเป็นจำนวนมาก ภายในแกนของ villus ขนาดใหญ่จะมีหลอดเลือดดำ และหลอดเลือดแดงที่มีขนาดใหญ่กว่าเมื่อเปรียบเทียบกับหลอดเลือดที่อยู่ในแขนงของ villus ซึ่งเป็นหลอดเลือดฝอยเท่านั้น และหลอดเลือดฝอยที่อยู่ใน terminal villi เป็นหลอดเลือดฝอยชนิด sinusoidal capillary ชนิดพิเศษที่มี endothelial cell นูรอบผนังของหลอดเลือดฝอย (Kurt, 1995)

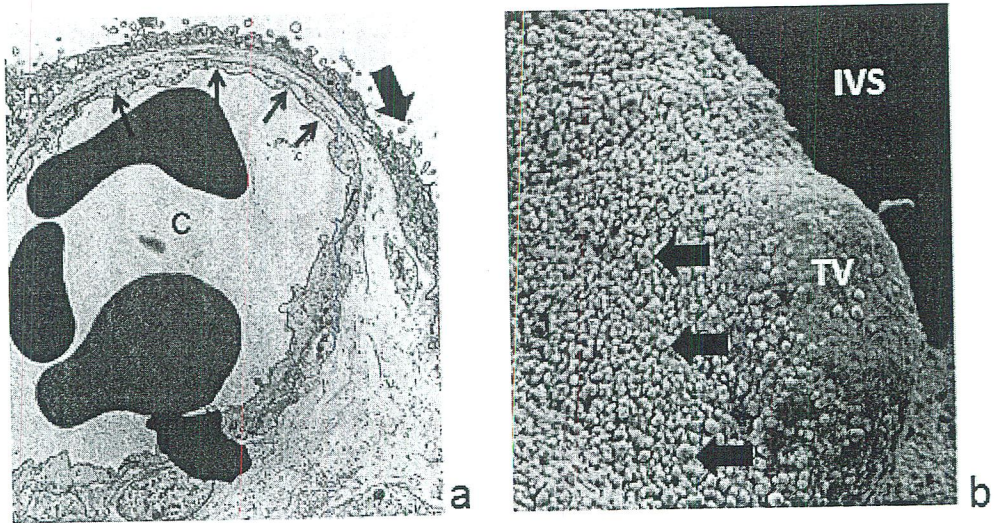
จากการที่มีลักษณะพิเศษนี้ทำให้หลอดเลือดฝอยใน terminal villi มีการไหลเวียนได้ทั่วพื้นที่ของเนื้อเยื่อซึ่งเป็นข้อดีของ sinusoidal capillary และมี endothelial cell นูรอบผนังของหลอดเลือดเพื่อทำหน้าที่เป็นเยื่อเลือกผ่านสารต่าง ๆ ที่มาจากมารดาสู่ทารกในครรภ์



ภาพ 6 แสดงโครงสร้างทั่วไปของ placental villus

- หมายเหตุ: (a) แสดงรูปที่ตัดตลอดตามแนวยาวผ่านมดลูก (uterus) และ รก (placenta) โดยรกจะอยู่ทางด้านซ้ายส่วนเยื่อหุ้มทารก และถุงน้ำคร่ำอยู่ด้านขวา
- (b) แสดงโครงสร้างของ villous tree ซึ่งประกอบด้วย stem villus (1) และต่อเนื่องเป็น immature intermediate villus (3) จาก stem villus มีแขนงที่แตกออกไปทางด้านข้าง คือ mature intermediate villus (2) ที่ให้แขนงปลายที่มีลักษณะคล้ายพวงองุ่นคือ terminal villus (4)
- (c) ภาพวาดแสดง ultrastructure ของ terminal villus ที่แตกแขนงออกมาจาก mature intermediate villus
- (d) ภาพวาดแสดง ultrastructure ของ placental barrier ประกอบด้วย
- 1) cytoplasm ของ endothelium cell
 - 2) ชั้น basal lamina
 - 3) cytoplasm ของ cytotrophoblast และ
 - 4) cytoplasm ของ syncytiotrophoblast

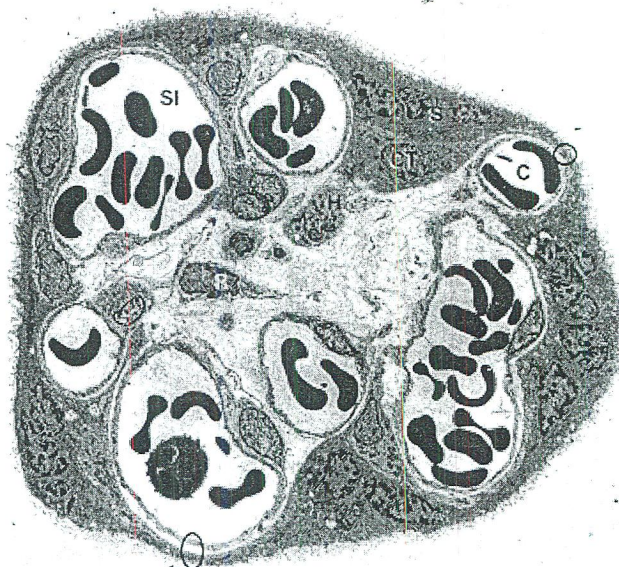
ที่มา: ดัดแปลงมาจาก Kurt B. and Peter K., 1995



ภาพ 7 แสดง TEM (a) และ SEM (b) แสดงโครงสร้างของ terminal villi

- หมายเหตุ: (a) ภาพ TEM แสดงโครงสร้างของ terminal villus ที่กำลังขยาย 4,800 เท่า ทางด้านบนเป็นบริเวณของ placental barrier (ลูกศรบางชี้) ที่ล้อม fetal capillary (c) และพบ microvilli (ลูกศรหนาชี้) ที่ปกคลุมบริเวณพื้นผิวด้านนอกของ placental barrier และ terminal villus
- (b) ภาพ SEM แสดงโครงสร้างของ terminal villus ที่กำลังขยาย 3,300 เท่า แสดงพื้นผิวของ terminal villus (TV) เห็นลักษณะของ microvilli (ลูกศรชี้) ที่มีลักษณะคล้ายปุ่มยื่นเข้าสู่ intervillous space (IVS)

ที่มา: ดัดแปลงมาจาก Kurt B. and Peter K., 1995



ภาพ 8 แสดง TEM แสดงโครงสร้างของ terminal villus

หมายเหตุ: S = syncytiotrophoblast เรียงตัวอยู่ชั้นนอกสุดของ terminal villus, CT = cytotrophoblast เป็นชั้นที่ถัดมาจาก syncytiotrophoblast, C = fetal capillary เป็นเส้นเลือดที่นำก๊าซ และอาหารเข้าสู่ตัวอ่อน, SI = sinusoid เป็นลักษณะของเส้นเลือดในบริเวณ terminal villi, H = hofbauer cell เป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่ในการกำจัดสิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ terminal villi, R = reticulum cell, วงกลม = placental barrier

ที่มา: ดัดแปลงมาจาก Kurt B. and Peter K., 1995

5.1 เซลล์ syncytiotrophoblast

ลักษณะทั่วไป

เป็นเซลล์ที่มีหลายนิวเคลียสจึงมีขอบเขตของเซลล์ที่ไม่ชัดเจน เรียงตัวอยู่ชั้นนอกของ villus ตลอดแนวขอบนอกของ villus เรียกลักษณะการวางตัวอยู่ขอบนอกนี้ว่า syncytium พื้นผิวขอบนอกของ syncytiotrophoblast มี microvilli นูนอยู่เพื่อเพิ่มพื้นที่ในการแลกเปลี่ยนสารอาหารระหว่างมารดากับลูก โดยพื้นผิวด้านนอกของ syncytiotrophoblast และ microvilli จะสัมผัสกับ intervillous space โดยตรง ซึ่งเป็นบริเวณที่มีเลือดมารดาอยู่โดยรอบ

หน้าที่

1. ทำหน้าที่ในการยื่นเข้าไปในผนังมดลูกเพื่อช่วยในการฝังตัวของรก และทำให้เกิดแองเจโอซินในขณะที่เป็นตัวอ่อน
2. ช่วยเพิ่มพื้นที่ในการแลกเปลี่ยนสารอาหาร ออกซิเจนระหว่างมารดากับลูก
3. ช่วยสร้างและหลั่งฮอร์โมน progesterone, human chorionic gonadotropin (hCG) และ human placental lactogen (HPL)

5.2 Syncytial plasmalemmas and microvilli

syncytial plasmalemmas คือ เนื้อเยื่อชั้นนอกสุดของ villus ที่ติดต่อกับเลือดของมารดาใน intervillous space และด้านในจะติดต่อกับแกนของ villus ส่วน microvilli เป็น villi ที่บุอยู่ขอบนอกของ syncytium และยื่นเข้าไปใน intervillous space ซึ่งทั้งสองส่วนนี้เรียกว่า syncytiotrophoblastic brush-border membrane (BBM) และ basal plasmalemma (BPM) ตามลำดับ ซึ่งทั้งสองชั้นนี้จะพบโปรตีน และ receptors ที่ช่วยในการแลกเปลี่ยนสารเข้าออกจำนวนมากเช่น calcitonin (Lafond, et al., 1994) calcitonin gene-related peptide (Lafond, et al., 1997), muscarinic (Pavia, et al., 1997) protein kinase C isoform (Ruzycky, et al., 1996) โดยโปรตีน และ receptors เหล่านี้จะมีจำนวนและชนิดที่แตกต่างกันไปชั้นของ syncytial plasmalemmas (Kurt, B. and Peter, K., 1995)

5.3 โครงสร้างภายในเซลล์ที่ช่วยเสริมความแข็งแรงของ Syncytiotrophoblast

โครงสร้างภายในเซลล์ที่ช่วยเสริมความแข็งแรงของ syncytiotrophoblast ได้แก่ actin, tubulin, intermediate filament protein และ desmoplakin (Ockleford, et al., 1981; King, 1983; Beham, et al., 1988; Muhlhauser, et al., 1995) microtubule จะเรียงตัวเป็นร่างแหตาข่ายปกคลุมอยู่ผิวด้านนอกของ syncytium มันจะรวมอยู่กับ microfilament เป็นตาข่าย แต่จะไม่เป็นระเบียบ actin filament จะรวมกับ ezrin ซึ่งเป็นโปรตีนที่ช่วยในความแข็งแรง และ microfilament จะเรียงตัวเป็นตาข่าย ปกคลุมไปถึงผิวนอกของ microvilli ส่วนด้านในของ microvilli จะมีแขนงของ filament ที่สั้นและจะรวมกับ filament อื่น ๆ จากการศึกษาที่ผ่านมา (Beham, et al., 1988; Muhlhauser, et al., 1995) พบว่ามี cytokeratin และ desmoplakin อยู่บริเวณส่วนปลายยอดของ syncytium และอาจพบ intermediate filament และ desmosomes ซึ่งปกติจะอยู่ที่บริเวณ basal lamina ของ syncytiotrophoblast (Kurt, 1995)

5.4 เซลล์ Cytotrophoblast

cytotrophoblast เป็นเซลล์ต้นกำเนิดของ syncytiotrophoblast ชั้นของเซลล์นี้จะอยู่ถัดเข้ามาจากชั้นของ syncytiotrophoblast ในช่วง 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์ cytotrophoblast

จะบุรอบ placental villi วางตัวเป็นเนื้อเยื่อชั้นในถัดมาจาก syncytiotrophoblast และเมื่อมีอายุครรภ์มากขึ้นจนใกล้กำหนดคลอด cytotrophoblast จะมีน้อยกว่า 20% ต่อจำนวนของ syncytiotrophoblast หรืออาจไม่พบเลย ในช่วงที่ cytotrophoblast เป็นเซลล์ต้นกำเนิดจะมีการพัฒนาของ golgi complex ได้ดี จำนวนของ mitochondria และ rough endoplasmic cisterna ขนาดใหญ่มีจำนวนน้อย และ polyribosome มีเป็นจำนวนมาก ลักษณะนิวเคลียสของ cytotrophoblast มีรูปร่างกลม และเป็น euchromatin ระหว่างรอยต่อของ syncytiotrophoblast และ cytotrophoblast จะเชื่อมต่อกันด้วย gap junction (Kurt, 1995)

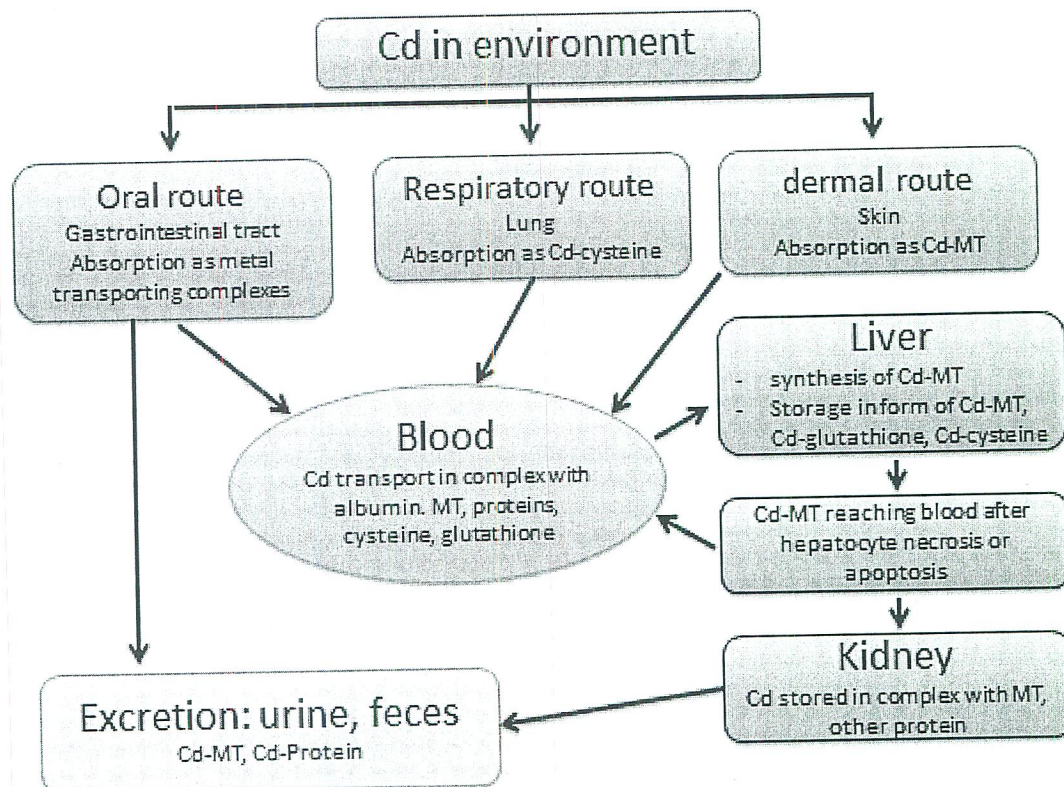
5.5 Placental barrier

placental barrier คือ เยื่อเลือกผ่านที่กั้นระหว่างเลือดมารดาใน intervillous space กับเลือดของลูกใน fetal capillary ทำหน้าที่ในการแลกเปลี่ยนสารอาหาร ออกซิเจน รวมทั้งช่วยป้องกันสารพิษเข้าสู่ตัวอ่อน โดยปกติความหนาของ placental barrier ประมาณ 0.5-1 ไมโครเมตรประกอบด้วย cytoplasm ของ syncytiotrophoblast, basement membrane ของ cytotrophoblast และ basement membrane และ cytoplasm ของ endothelial cell โดยจะไม่มีส่วนของนิวเคลียสของเซลล์แทรกอยู่ และปริมาณของ microvilli จะลดจำนวนลง (Leibl, et al., 1975; King, et al., 1975) บางครั้งยังพบ growth factor ด้วย เช่น placental growth factor (PlGF) (Khaliq, et al., 1996) และ hepatocyte growth factor (HGF) (Kilby, et al., 1996) และยังพบเอนไซม์ที่ยังทำหน้าที่อยู่คือ hexokinase และ glucose-6-phosphatase จากโครงสร้างและเอนไซม์ที่พบสรุปได้ว่าบริเวณ placenta barrier เกี่ยวข้องกับการขนส่งอากาศ น้ำ และสะดวกต่อการขนส่ง กลูโคส บริเวณ placental barrier ที่มีความหนาเพิ่มขึ้น จะพบเอนไซม์บางชนิดเช่น alkaline phosphatase (Kameya, et al., 1973), 5-nucleotidase และ ATPase (Schiebler, et al., 1981) เมื่อถึงระยะใกล้คลอด placental barrier จะมีพื้นที่ประมาณ 25-40% ของพื้นที่รอบนอกของ terminal villi ทั้งหมด (Kurt, 1995)

การแพร่กระจายแคดเมียมจากร่างกายเข้าสู่รก

หลังจากแคดเมียมเข้าสู่ร่างกายจากทั้ง 3 ทาง คือทางการหายใจ การกิน และการสัมผัส จะถูกดูดซึมตามระบบต่าง ๆ ที่รับเข้ามา เมื่อแคดเมียมเข้าสู่กระแสเลือด แคดเมียมจะจับตัวกับอัลบูมิน (albumin) ในน้ำเลือด และจับกับเมทาโลไทโอนิน (metallothionein; MT) อวัยวะแรกที่รับแคดเมียมหลังจากดูดซึมที่ทางเดินอาหารคือ ตับ เมื่อแคดเมียมมาถึงตับ แคดเมียมจะกระตุ้นให้เนื้อเยื่อตับสร้าง metallothionein แคดเมียมจับกับ metallothionein ในรูปของ cadmium-metallothionein complex (CdMT) และเมื่อสะสมอยู่ในตับจะถูกเหนี่ยวนำให้อยู่ในรูปของ

cadmium-glutathione complex (CdGHS) และถูกส่งไปยังลำไส้เล็กต่อไป (Zalups, 2003) หลังจากนั้นจะกระจายไปทั่วร่างกายผ่านทางกระแสเลือด อวัยวะที่มีการสะสมของแคดเมียมมาก ได้แก่ ไต แคดเมียมที่ถูกขับออกสามารถขับออกได้ทางปัสสาวะ และอุจจาระ โดยจะอยู่ในรูป Cd-MT หรือ Cd-protein ดังแสดงในภาพ 9



ภาพ 9 แสดงการรับและไหลเวียนของแคดเมียมในร่างกาย

ที่มา: ดัดแปลงมาจาก Johannes, et al., 2005

หลังจากที่มารดาได้รับแคดเมียมเข้าสู่ร่างกาย และกระแสเลือดแล้ว เลือดที่เข้ามาที่รกจะผ่านทาง spiral artery นำเลือดที่มีแคดเมียมเข้าสู่ intervillous space ซึ่งเป็นแอ่งเลือดในรก น้ำอากาศ และสารอาหาร จะมีการแลกเปลี่ยนระหว่างเลือดใน intervillous space ที่เป็นเลือดมารดา และเลือดใน fetal capillary ที่เป็นเลือดของลูก โดยจะผ่านส่วนที่เป็นเยื่อเลือกผ่านที่เรียกว่า placental barrier น้ำ และอากาศ จะผ่าน placental barrier โดยกระบวนการ passive transport ส่วนสารอาหารส่วนใหญ่จะผ่านเข้าไปโดยกระบวนการ active transport

สำหรับแคดเมียมสามารถเข้าสู่เซลล์ได้ทั้งกระบวนการ active และ passive transports แคดเมียมอิสระจะอยู่ในรูปของ Cd^{2+} ซึ่งประจุนคล้ายกับธาตุที่จำเป็นต่อร่างกายเช่น Ca^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} และ Cu^{2+} ดังนั้น receptor ของธาตุที่จำเป็นต่อร่างกายก็อาจจะสามารถขนส่ง Cd^{2+} ได้ด้วยเช่นกัน ดังตัวอย่างในตาราง 1

ตาราง 1 แสดงการขนส่ง Cd^{2+} ในเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม

	รูปแบบ	กลไกการขนส่ง	อ้างอิง
Megalin/Cubilin	CdMT	RME	Klassen, et al. (2004), Wolff, et al. (2006)
DMT1/SLC11A2	Cd^{2+}	Cd^{2+}/H^+ cotransport	Gunshin, et al. (1997), Bannon, et al (2003), Garrick et al (2006)
ZIP8/SLC39A8	Cd^{2+}	$Cd^{2+}/2HCO_3^-$ cotransport	Delton, et al. (2005), He, et al. (2006), Liu, et al. (2008)
ZIP14/SLC39A8	Cd^{2+}	$Cd^{2+}/2HCO_3^-$ cotransport	Girijashanker, et al. (2008)
MRP1/ABCC1	CdGSH	ATP-dependent efflux	Tommasini, et al. (1996)
CETR/ABCC7	CdGSH	ATP-dependent efflux	Kogan, et al. (2003), L'Hoste et al. (2009)
TRPM7	Cd^{2+}	Channel	Monteilh-Zoller, et al.(2003) Levesque, et al. (2008)
CaV3.1-3T-type Cd^{2+} Channels(VDCCs)	Cd^{2+}	Channel	Lacinova, et al. (2000), Diaz et Al. (2005), Lopin, et al. (2007) Jamieson, et al. (2008), Kaku, et al. (2003)
Mitochondrial Cd^{2+} uniporter	Cd^{2+}	Channel	Lee, et al. (2005a, b)

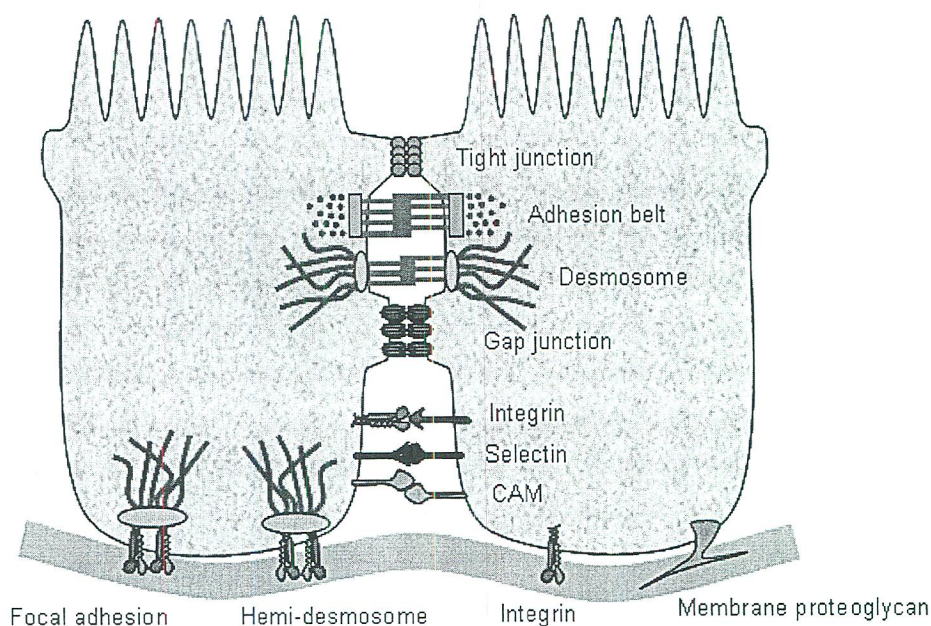
หมายเหตุ: CdMT=cadmium-metallothionein complex, CdGSH=cadmium-glutathione complex, VDCCs=volt dependent Ca^{2+} channel

ที่มา: ดัดแปลงมาจาก Frank Thevenod, 2010

อย่างไรก็ตามพบว่าปริมาณแคดเมียมของเลือดใน intervillous space จะมีค่าสูงกว่าปริมาณแคดเมียมในเลือดที่อยู่ใน fetal capillary หลายเท่า สาเหตุอาจมาจากรกมีความสามารถในการเลือกสารที่จะผ่าน placental barrier โดยเลือกเฉพาะสารที่เป็นประโยชน์ต่อการเจริญเติบโตของเด็กในครรภ์ และไม่ขนส่งสารที่เป็นพิษเข้าสู่ทารกในครรภ์ หรืออาจจะมีกลไกการป้องกันโดยโครงสร้างที่ช่วยในการป้องกันการเข้าออกของสารเข้าสู่เซลล์เช่น tight junction

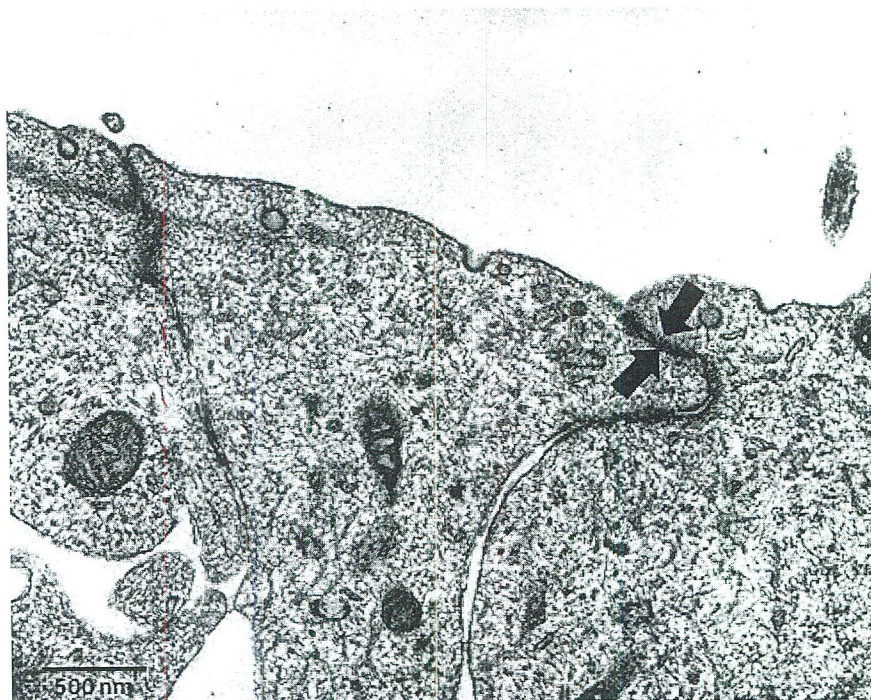
tight junction เป็นโครงสร้างที่ใช้ป้องกันการเข้าออกของ ion และโมเลกุลของเซลล์ข้างเคียง (Anderson and Cercijido, 2001) โครงสร้างนี้ทำงานเสมือนรั้วที่ป้องกันการเข้าออกของสารต่าง ๆ ระหว่าง apical และ basolateral ของเยื่อหุ้มเซลล์ (Cercijido, et al., 1989) tight junction ของ endothelium จะมีพื้นที่ผิวสัมผัสกับเลือด และพื้นที่ด้านนอกของเซลล์ (Bozzoni and Pejana, 2004)

tight junction มีโครงสร้างที่ประกอบด้วยโปรตีน occludin และ cludin ซึ่งโปรตีนดังกล่าวจะจับตัวกันเพื่อป้องกันสารต่าง ๆ โดยจะล้อมรอบบริเวณขอบส่วนบนของเซลล์ เพื่อปิดกั้นสารต่างๆ ที่เข้าสู่รอยต่อระหว่างเซลล์ tight junction พบได้ทั่วไปในเนื้อเยื่อที่เป็นเยื่อหุ้ม เช่น endothelium เยื่อหุ้มของลำไส้เล็ก (ภาพ 10)



ภาพ 10 แสดงตำแหน่งของ tight junction

ในการศึกษาด้วยกล้อง TEM สามารถศึกษาลักษณะของ tight junction ของเนื้อเยื่อสมองบริเวณ telencephalic hemisphere โดยสังเกตจากแนวเส้นที่บ่งแสงอิเล็กตรอนที่ทอดตัวขนานกันไปในทิศทางเดียวกัน ตามที่ลูกศรชี้ในภาพ 11



ภาพ 11 แสดงภาพ TEM แสดงโครงสร้างของ tight junction ของเนื้อเยื่อสมองบริเวณ telencephalic hemisphere

ที่มา : <http://commons.wikimedia.org/wiki/>

ผลของแคดเมียมต่ออวัยวะต่างๆ

1. ผลต่อตับ

แคดเมียมมีผลทำให้เซลล์ตับ (hepatocyte) มีลักษณะ hyalinization หรือ กลุ่มของก้อน hyaline เกิดขึ้นภายในเซลล์ตับ โดยมีลักษณะเป็นเม็ดสีอยู่ภายในเซลล์ตับ (Cheville, 1994) และมีเลือดคั่งอยู่ในหลอดเลือดเพิ่มมากขึ้น (blood vessel congestion) ซึ่งเป็นลักษณะที่คล้ายกับ exocrine pancreatic tissue ที่อยู่กันเป็นกลุ่มรอบหลอดเลือดภายในตับ (Hinton and Lauren, 1990) และเกิดการเป็นช่องว่าง (vacuolation) ภายในเซลล์ตับ (Hibiyas, 1982) อีกทั้งยังทำให้เกิดการบวมของเซลล์ (cellular swelling)

2. ผลต่อไต

เซลล์เยื่อผิวของท่อไตมีขนาดใหญ่กว่าปกติ (hypertrophy of epithelial cell) มีการเสื่อมสภาพของเยื่อท่อไต เกิดการติดเชื้อของ mononuclear cell มีการขยายขนาดของ glomeruli และเกิดภาวะเลือดคั่ง (hyperaemia) ในบริเวณชั้น medulla และ cortex (Brzoska, et al., 2002)

3. ผลต่อสมอง

จากการศึกษาในส่วนสมองของหนูทดลอง เมื่อป้อนด้วยแคดเมียมพบว่าเกิดการตายแบบ necrosis เกิดการตายแบบเซลล์เดี่ยว (neuronophagia) เกิดการหดตัวนิวเคลียสของเซลล์ประสาท (pyknotic nuclei) ของเซลล์ประสาท (Hussein, et al., 2011)

4. ผลต่อตา

แคดเมียมทำให้จำนวนชั้นของ cell membrane ในชั้น retina ของตา ลดน้อยลง และจะมีการสะสมของแคดเมียมปริมาณมากในบริเวณ pigment epithelium (Wills, et al., 2008)

5. ผลของแคดเมียมต่อรก

จากการศึกษาที่ผ่านมาของ Hazelhoff, et al. (1988) ซึ่งทดลองในรกของหนูทดลองที่ตั้งท้องโดยการป้อนแคดเมียมในปริมาณ 0.49 mg/kg ต่อวัน เป็นเวลา 18 วัน พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงปริมาณของพื้นที่ของ trophoblast, maternal lacunae, fetal capillary และ connective tissue เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมเมื่อศึกษาโดยใช้กล้อง LM และจากการศึกษาโดยใช้กล้อง TEM พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงความหนาในส่วนของ placenta barrier เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง อย่างไรก็ตามพบว่าในกลุ่มทดลองมี glycogen กระจายอยู่ในชั้น trophoblast การที่ยังไม่พบการเปลี่ยนแปลงปริมาณพื้นที่ของ trophoblast, maternal lacunae, fetal capillary, connective tissue และความหนาของ placenta barrier อาจเกิดขึ้นจากระยะเวลาในการป้อนแคดเมียมมีระยะสั้นเกินไป โดยในการศึกษานี้ทำการป้อนแคดเมียมเพียง 18 วัน ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างต่าง ๆ อาจยังเห็นได้ไม่ชัดเจน

จากข้อมูลในการศึกษาเกี่ยวกับแคดเมียมที่ส่งผลกระทบต่อรกจากรายงานการศึกษาที่ผ่านมา มีค่อนข้างน้อยจึงขอรายงานเกี่ยวกับภาวะต่าง ๆ ที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของรก ซึ่งมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

จากการศึกษาของ Majumda (2005) ได้ทำการทดลองโดยนำรกหลังคลอดจากหญิงที่มีภาวะความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ (140/90–160/110 mmHg) จำนวน 50 ราย และหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่มีภาวะความดันโลหิตสูง จำนวน 50 ราย ทำการศึกษาโครงสร้างรกด้วยกล้อง LM พบว่ารกของหญิงที่มีภาวะความดันโลหิตสูงมีจำนวนของ syncytial knot และ fibrosis เพิ่มมาก

ขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับรกจากกลุ่มที่ไม่มีภาวะความดันโลหิตสูง อาจสรุปได้ว่าภาวะความดันโลหิตสูงมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มจำนวนของ syncytial knot และ fibrosis จากข้อมูลการศึกษาของ Puri (1999) ได้ทำการศึกษาโดยนำหนุทดลองป้องกันด้วยแคดเมียมอะซีเตรท แล้ววัดความดันโลหิตของหนุทดลองพบว่าในกลุ่มที่มีการป้องกันสารแคดเมียมอะซีเตรทที่มีความดันโลหิตสูงมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาทั้งสองอาจสรุปได้ว่าการที่หนุได้รับแคดเมียมอะซีเตรทมีผลต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตสูง ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อเนื้อเยื่อทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ syncytial knot และ fibrosis ในเนื้อเยื่อรกของหนุทดลอง

6. ผลของแคดเมียมที่มีผลกระทบต่อร่างกาย

จากการศึกษาที่ผ่านมาแคดเมียมส่งผลกระทบต่ออวัยวะต่าง ๆ ในร่างกาย มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของอวัยวะเหล่านั้น ซึ่งอาจจะส่งผลกระทบต่อระบบต่าง ๆ ในร่างกาย จนทำให้เกิดภาวะ หรือโรคของสิ่งมีชีวิตต่าง ๆ ที่ได้รับแคดเมียมในปริมาณสูงได้

6.1 ผลของแคดเมียมที่ส่งผลให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูง

จากการศึกษาที่ผ่านมาได้ทำการทดลองโดยให้แคดเมียมกับหนุทดลองพบว่าทำให้กลไกในหนูผิดปกติได้แก่ มีการสะสมโซเดียมในหนูเพิ่มมากขึ้น (Doyle, et al., 1975) แคดเมียมส่งผลโดยตรงต่อการบีบตัวของหลอดเลือด และเพิ่มปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจ (Perry, et al., 1967) แคดเมียมทำให้เกิดภาวะระดับเรนินสูง (hyperreninemia) (Perry, et al., 1973) โดยผลที่เกิดดังกล่าวส่งผลโดยตรงต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงทั้งในสัตว์ทดลอง และในร่างกายมนุษย์

ในการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงทำให้โครงสร้างของหลอดเลือดต่าง ๆ ในร่างกายรวมถึงหลอดเลือดในรกด้วย โดยจะทำให้ผนังหลอดเลือดในส่วนของ endothelial cell มีการหนาตัวขึ้น

6.2 ผลของแคดเมียมที่ส่งผลให้เกิดโรคเบาหวาน

เบาหวานเกิดจากความผิดปกติของร่างกายที่มีการผลิตอินซูลินไม่เพียงพอ ส่งผลทำให้มีระดับน้ำตาลในกระแสโลหิตมากเกินไป โรคเบาหวานจะมีอาการเมื่อร่างกายไม่สามารถใช้น้ำตาลได้อย่างเหมาะสม โดยปกติน้ำตาลจะเข้าสู่เซลล์ร่างกายเพื่อใช้เป็นแหล่งพลังงานโดยการควบคุมโดยฮอร์โมนอินซูลิน ซึ่งผู้ที่เป็นโรคเบาหวานไม่สามารถนำน้ำตาลไปใช้ได้ อย่างมีประสิทธิภาพ ผลที่เกิดขึ้นทำให้มีระดับน้ำตาลในกระแสโลหิตเพิ่มมากขึ้น ผลในระยะยาวทำให้หลอดเลือดมีการถูกทำลาย อาจมีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นได้เนื่องจาก เลือดมีความหนืดมากขึ้น ทำให้การทำงานของหัวใจ และหลอดเลือดทำงานหนักขึ้น

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า แคดเมียมสามารถส่งผลกระทบต่อ glucose metabolism โดยส่งผลกระทบต่ออวัยวะต่าง ๆ ที่ทำหน้าที่ในการควบคุมระดับน้ำตาลในร่างกาย เช่น ในตับอ่อน แคดเมียมมีผลกระทบต่อฮอร์โมนอินซูลินที่ถูกสร้างมาจากเนื้อเยื่อของตับอ่อน และจากการทดลองในหนู พบว่าแคดเมียมสามารถเข้าสู่เนื้อเยื่อตับอ่อนได้อย่างรวดเร็ว (Nilsson, et al., 1986) และจากการศึกษาของ Joshua, et al. (2009) พบว่าเมื่อหนูทดลองได้รับแคดเมียมในปริมาณที่มากขึ้นส่งผลทำให้การสร้างอินซูลินลดน้อยลง ส่วนการศึกษาในตับ พบว่าเมื่อได้รับแคดเมียมเข้าสู่ตับ จะกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ที่เปลี่ยนไกลโคเจนเป็นกลูโคสเพิ่มมากขึ้น (Merali, et al., 1975) ในเนื้อเยื่อไขมันพบว่าการเพิ่มของกระบวนการ glucose metabolism และ lipogenesis ในหนูทดลอง (Yamamoto, et al., 1986) นอกจากนี้ยังพบว่าแคดเมียมยังลดการทำงานของสารขนส่งกลูโคส (GLUT4) และ ยับยั้งการขนส่งกลูโคสด้วย (Han, et al., 2003) จากผลดังกล่าวทำให้มีปริมาณน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น หรืออาจบอกได้ว่าแคดเมียมสามารถทำให้เกิดภาวะโรคเบาหวานได้