

โปรสตาแกลนดิน

(PROSTAGLANDIN)

พรณพีไล เสกสิทธิ์

งานวิจัยผลการผสมและทดสอบสกลของสัตว์ กองผสมเทียม กรมปศุสัตว์

โปรสตาแกลนดิน เป็นสารที่มีคุณสมบัติทำให้ คอร์ปัส ลูเตียม (Corpus luteum) ฝ่อตัว ตามธรรมชาติจะพบสารนี้ได้ทั้งเพศผู้และเพศเมีย ในเพศผู้พบใน seminal plasma ของคน หนูตะเภา (guinea pigs) และแกะ (Ventura et al, 1968) ส่วนในเพศเมียพบในเยื่อภายในมดลูก (endometrium) ของสัตว์หลายชนิด (Roberts, 1971 ; Hafez, 1974)

ประวัติการค้นพบ

มีรายงานว่าอยู่ในช่วงปี ค.ศ. 1930 - 1939 โดย Kurzrok และ Lieb (1930) ที่นิวยอร์กพบว่า สารที่สกัดออกจากรูขี้ผึ้งของคน สามารถทำให้กล้ามเนื้อมดลูกของคนหดตัวและคลายตัวได้เป็นจังหวะ ต่อมา U.S. Von Euler (1934) นักวิทยาศาสตร์ชาวสวีเดนได้ประสบความสำเร็จในการค้นพบสารที่สกัดออกจากรูขี้ผึ้งของคนและจาก vesicular gland ของแกะ สามารถกระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบในลำไส้และมดลูกซึ่งตัดแยกออกมาทดลองภายนอกร่างกาย และยังทำให้ความดันโลหิตลดลงเมื่อฉีดเข้าทางเส้นเลือด Von Euler วิเคราะห์โครงสร้างส่วนใหญ่ของสารนี้พบว่า เป็น Lipid soluble acid มีคุณสมบัติทางเคมีแตกต่างจากสารอื่น ซึ่งออกฤทธิ์คล้ายคลึงกันนี้ และเป็นที่ยอมรับกันได้ในสมัยนั้นได้แก่ histamine, acetyl choline และ

adenyl cyclic compounds เขาเป็นผู้ให้ข้อสารนี้ว่า โปรสตาแกลนดิน เนื่องจากเข้าใจผิดคิดว่า ต่อมลูกหมาก (prostate gland) เป็นต่อมที่สร้างสารนี้ ต่อมา Eliasson (1959) ได้แสดงให้เห็นว่า สารโปรสตาแกลนดิน ที่พบในน้ำเชื่อมมนุษย์ส่วนใหญ่แล้วจะสร้างที่ต่อม seminal vesicle นอกจากนั้นแล้ว Goldblatt (1935) ก็เป็นผู้หนึ่งที่ค้นพบสาร prostaglandin ในน้ำเชื้อเช่นกัน

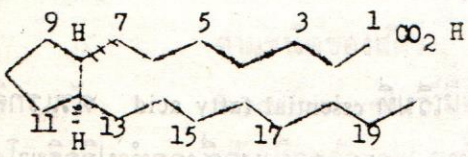
ภายหลังได้มีการค้นคว้าเกี่ยวกับสารโปรสตาแกลนดิน เช่นในปี 1947 กลุ่มนักเคมีของสถาบัน Karolinska ในกรุงสต็อกโฮล์ม พยายามหาวิธีทำให้สารนี้บริสุทธิ์ และพยายามหาสูตรโครงสร้างโมเลกุล ปี 1959 Bergstrom, Sjovall, Sammuelson และคณะ สามารถแยกสารนี้ออกได้เป็น 2 ชนิด โดยมีคุณสมบัติแตกต่างกัน ชนิดหนึ่งละลายได้ใน อีเธอร์ (Ether) จึงเรียก Prostaglandin "E" ส่วนอีกชนิดหนึ่งละลายใน phosphate buffer จึงเรียก Prostaglandin "F" (ภาษาสวีเดนใช้ F สะกดในคำว่า ฟอสเฟต) ดังนั้นจึงมี prostaglandin ชนิดที่เป็นพื้นฐาน 2 ชนิด ต่อมา Bergstrom และ คณะในปี 1963 ได้ค้นคว้าถึงสูตรทางเคมีจำแนกชนิดของ โปรสตาแกลนดิน จากนั้นมาการค้นคว้าเกี่ยวกับสารนี้จึงได้กระทำกันต่อไปอย่างกว้างขวาง (Cooper, 1975)

คุณสมบัติทางเคมี

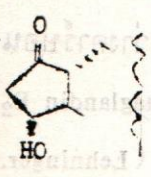
โปรสตาแกลนดิน มีคุณสมบัติเป็นกรด prostanic ประกอบด้วย 20 Carbon fatty acid ต่อกันเป็น Cyclopentane ring ปกติ prostanic acid ไม่ใช่สารที่พบอยู่โดดๆ แต่จะมี group ต่างๆ เข้าไปต่อเป็น โปรสตาแกลนดิน ซึ่ง group ที่พบอยู่บ่อยๆ ได้แก่ A, B, E, F ส่วน group อื่นๆ ก็เกิดขึ้นได้เช่นกัน (Cooper, 1975) ตามธรรมชาติสามารถจำแนกชนิดโปรสตาแกลนดิน ออกได้ถึง 14 ชนิด และแบ่งออกเป็น 6 ชนิดใหญ่ๆ โดยใช้ตัวอักษร A, B, C, D, E, F (Catton, 1980) ซึ่งหมายถึงชนิดของโครงสร้างที่เป็น rings ตัวอย่างเช่น E series มี ketone group ที่ C ตัวที่ 9 F series มี hydroxyl group ที่ตำแหน่ง C ตัวที่ 9 สำหรับตัวเลขที่ระบุไว้ในแต่ละชื่อหมายถึงจำนวนของ double bond ที่มีอยู่ใน chain

โปรสตาแกลนดิน ที่ใช้กันมีชื่อสามัญว่า โปรสตาแกลนดิน เอฟ ทู อัลฟา (Prostaglandin F₂ alpha) หรือ พี.จี.เอฟ.ทูอัลฟา (PGF_{2α}) มีชื่อทางเคมีว่า 7-13 & 5 & - dihydroxy - 2β [(35) - 3 hydroxy - trans - 1 - octenyl] - 1 & - cyclopentyl] cis - 5 heptenoic acid compound with 2 - amino - 2 (hydroxy - methyl) i, 3 - propanediol

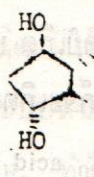
สูตรโครงสร้าง



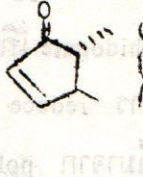
Prostanic acid



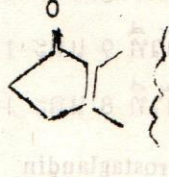
E Series



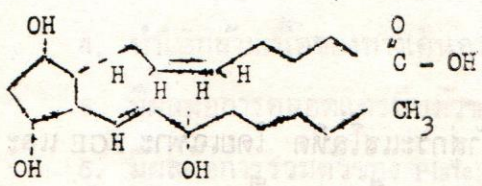
F Series



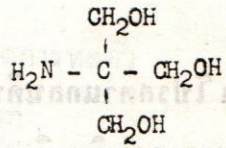
A Series



B Series



Prostin F₂ alpha (dinoprost)



Estrumate (Cloprostenol)

Dinoprost เป็นสารสังเคราะห์ หรือสังเคราะห์เป็นบางส่วน สารนี้มักอยู่ในรูปผลึกเกลือ THAM (tromethamine) น้ำหนักโมเลกุลของ dinoprost เป็น 354.47 และของ dinoprost tromethamine เป็น 475.6 โพรสตาแกลนดินที่อยู่ในสภาพ THAM salt จะเป็นผงผลึกสีขาว หรือ ค่อนข้างขาว ละลายน้ำได้ง่ายที่อุณหภูมิห้อง จนถึงความเข้มข้นเป็น 200 มก./มล. Cloprostenol หรือ Racemic 16 — (3 — chlorophenoxy) — 9 — 11 — 15 trihydroxy 17, 18, 19, 20 — tetranor — 5 — cis — 13 — transprostadienoic acid เป็น synthetic prostaglandin analogue.

Biosynthesis ของ โพรสตาแกลนดิน

การสังเคราะห์ โพรสตาแกลนดิน เริ่มที่ essential fatty acid ตัวแรกคือ linoleic acid ถูกแปรสภาพเป็น 20 — Carbon arachidonic acid ซึ่งถูกทำปฏิกิริยาโดย prostaglandin synthetase เกิด dioxygenase ซึ่งจะมี ออกซิเจน เข้าร่วมที่ คาร์บอน ตัวที่ 9 และ 15 ของ arachidonate เกิด cyclization โดยเกิด bond ระหว่างคาร์บอน ตัวที่ 8 และ 12 ถ้ามีการ reduce glutathions ก็จะทำให้เกิดเป็น prostaglandin E₂ prostaglandin ชนิดอื่นก็มาจาก polyunsaturated C₂₀ acid เช่นกัน (Lehninger, 1975)

Metabolism ของ โพรสตาแกลนดิน

โพรสตาแกลนดิน ที่ถูกหลั่งเข้าสู่กระแสโลหิต โดยเฉพาะ PGE และ PGF จะถูกกำจัดระหว่างที่ผ่านเข้าสู่ปอด แต่ PGA ซึ่งอาจจะเป็น natriuretic substance ไม่ถูกปอดกำจัดและยังสามารถเดินทางไปถึง target organ ได้เช่นเดียวกับ PGF₂∞ ซึ่งเข้าสู่ uterine venous blood ภายใต้สภาวะของสตรีวิทยา จะออกฤทธิ์ที่รังไข่

ขบวนการ metabolism ชั้นแรกของ prostaglandin E และ F คือการ oxidation ของ allylic alcohol group ที่ C 15 ถึง catalyze โดย specific prostaglandin dehydrogenase ซึ่งกระจายอยู่ในเนื้อเยื่อ โดยทั่วไปแล้วจะเกิดการ reduction ของ double bond ที่ตำแหน่ง C 13 โดย prostaglandin reductase ซึ่งต้องการ carbonyl

group ที่ C-15 อย่างไรก็ตามการเกิด metabolism แบบ B-oxidation ของ carboxyl side chain จะเกิดตามหลัง hydroxylation ของ C-19 หรือ C-20 หรือทั้ง 2 ตำแหน่ง (Hinman, 1972 ; Wongsrikeao, 1979)

คุณสมบัติทั่วไปของ โปรสตาแกลนดิน

1. ทำให้กล้ามเนื้อเรียบ หดตัวและคลายตัว
2. มีผลต่อระบบโลหิต โดย :-

ทำให้ Brachial artery ของคนขยายตัว แต่ในสัตว์แตกต่างกันไปตามชนิดของสัตว์

Superficial vein ที่มือ หดตัว

เส้นเลือดดำและแดงที่ปอด หดตัว

เพิ่ม capillary permeability

ถ้าฉีดเข้าใต้หนังจะทำให้เกิดผื่นแดง

3. ผลต่อระบบหัวใจ โดย

— PGE₂ ทำให้หลอดเลือดขยายตัว

— PGF₂ ทำให้หลอดเลือดหดตัว

4. ทำให้กล้ามเนื้อของทางเดินอาหารเกิดการหดตัว

5. มีผลต่อการคลอดและบีบตัวของมดลูก

6. มีผลต่อการรวมตัวของ Platelet หน้าที่ของไต ตับอ่อน ฯลฯ

ผลข้างเคียง ทำให้คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง และเจ็บบริเวณที่ฉีด

การทำงานของ โปรสตาแกลนดิน ที่มีอยู่ตามธรรมชาติ

ปกติจะมีวงจรความสัมพันธ์ระหว่างมดลูกและรังไข่ เกิดขึ้นโดยที่ คอร์บัสลูเทียม จะกระตุ้นมดลูกให้สร้างสารขึ้นมาทำลาย คอร์บัสลูเทียม สารที่เป็นตัวทำลาย (lytic) นี้จะสร้างขึ้นโดยเยื่อภายในมดลูก โดยที่สารโปรสตาแกลนดิน จะแพร่

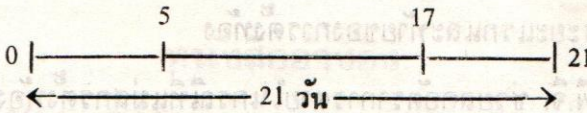
กระจาย จาก uterine vein มายังเส้นเลือดแดงที่ไปเลี้ยงรังไข่ (ovarian artery) โดยตรง ขบวนการนี้จะเกิดหลังจาก middle of estrous cycle (Roberts, 1971; Hafez, 1974) Hansel (1970) กล่าวว่า ถ้าฉีด พีจีเอฟทูอัลฟา เข้าทางเส้นเลือดแดงที่ไปเลี้ยงรังไข่ในแกะจะพบว่าเกิดการสลายตัวของคอร์ปัสลูเทียม ซึ่งแสดงว่ามีสารซึ่งทำลายคอร์ปัสลูเทียม ในเยื่อภายในมดลูก ในระยะหลังจาก mid cycle จะถูกส่งไปยังรังไข่ทางหลอดน้ำเหลืองซึ่งมีอยู่มากในชั้น mesovarium และ mesometrium หรือทาง uterine vein ซึ่งเชื่อมต่อ ovarian vessels. Short (1972) รายงานว่า การ infusion ของโปรستاแกลนดินเอฟทูอัลฟา เข้าสู่ uterine vein หรือ ovarian artery จะหยุดยั้งการหลังโปรเจสเตอโรนได้อย่างมีประสิทธิภาพมากกว่าการให้ทาง peripheral circulation และ โปรستاแกลนดิน จะคงอยู่ใน uterine venous blood ในระดับความเข้มข้นสูงในวันที่ 15 ของวงจร การเกิดการสลายตัวตามปกติของคอร์ปัสลูเทียมจึงต้องอาศัยการที่มีมดลูกอยู่ในตัว ถ้าตัดทิ้งไปจะทำให้ คอร์ปัสลูเทียม คงอยู่ได้นานตลอดไปและเกิดการไม่กลับเป็นสัด (Anestrous) นานเช่นกัน (Anderson, 1966)

บทบาทของ สารโปรستاแกลนดิน ในทางสัตวแพทย์

ปัจจุบันนี้การใช้ พี.จี. ในทางสัตวแพทย์ เป็นไปอย่างกว้างขวางทั้งด้านการปฏิบัติการทั่วไปและด้านงานวิจัย เช่น ช่วยในด้านการผสมพันธุ์สัตว์ และเป็นยาวิชาการผสมติดยากในโค ม้า นอกจากนี้ยังใช้เหนี่ยวนำการคลอดในสุกร (Cooper, 1981) จากการที่ พีจีเอฟทูอัลฟา ทำให้เกิดการสลายตัวของคอร์ปัสลูเทียม ในระยะ mid - luteal phase ของวงจรการเป็นสัด โดยทำให้ระดับ ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน ลดลงภายใน 6 ชม. และคงรักษาระดับความเข้มข้นนี้ในระยะ 24 ชม. หลังจากให้สารนี้เข้าไป เนื้อเยื่อของคอร์ปัสลูเทียม จะเริ่มเหี่ยวและเล็กลงอย่างรวดเร็ว จนคล้ำไม่พบ ก่อนที่จะเริ่มแสดงอาการเป็นสัดอีกครั้งหนึ่ง นอกจากนี้แล้วยังช่วยควบคุมโปรแกรมการผสมพันธุ์สัตว์อีกด้วย

โค

1. ใช้เหนี่ยวนำให้โคเป็นสัดพร้อมกัน โดยการฉีด พี.จี. 2 ครั้งห่างกัน 10-12 วัน ไม่ว่าสัดจะอยู่ในช่วงไหน การฉีด พี.จี. ครั้งที่สองจะทำให้เกิด luteolytic effect และเกิดอาการเป็นสัด ทำให้เกิดการตกไข่ ดังรูป



ช่วงจากวันที่ 0 ถึง 5 เป็น Early luteal phase ไม่ตอบสนองต่อ พี.จี.

ช่วงที่ 2 กินเวลาประมาณ 12 วัน เป็น Sensitive phase มีคอร์ปัสลูเทียมที่กำลังทำงาน ถ้าฉีด พี.จี. ในช่วงนี้จะมีการตอบสนอง ต่อมาเมื่อฉีดซ้ำอีกครั้ง ในวันที่ 10-12 หรือวันที่ 11 ก็จะอยู่ในระยะ Sensitive phase นี้เช่นกัน

ช่วงที่ 3 เป็นระยะที่ฉีด พี.จี. ไม่ได้ผลเช่นกัน เนื่องจากคอร์ปัสลูเทียมจะเสื่อมสลายเองตามธรรมชาติ เริ่มมีการสร้างไข่ เจริญเติบโตขึ้นมาใหม่ หลังจากนั้นไปอีก 11 วัน ทำการฉีดซ้ำ จะตกในช่วงของ Sensitive phase ใหม่อีก

สัตว์ทุกตัวที่ได้รับสาร พี.จี. 2 ครั้งห่างกัน 11 วัน จะอยู่ในระยะ luteal phase เมื่อฉีดครั้งที่สอง และควรจะตอบสนองโดยเป็นสัดภายใน 2-4 วันต่อมา (Estrumate Technical Manual) การเหนี่ยวนำให้เป็นสัดนี้ เป็นการสะดวกแก่การทำงานโดยเฉพาะในรายที่เป็นสัดเจี๊ยบ

2. ใช้ในด้านการรักษาโรค เช่น มดลูกอักเสบ มดลูกเป็นหนอง
3. ใช้ทำแท้งในกรณีที่สัตว์ตั้งครรภ์ที่ไม่พึงปรารถนา เช่น โคสาวที่อายุน้อยมีการผสมตามธรรมชาติ ให้ทำระหว่างวันที่ 5 หลังจากผสมพันธุ์แล้ว จนถึงเดือนที่ 5 ของการตั้งครรภ์
4. ใช้รักษาโรคถุงน้ำในรังไข่ ซึ่งมีสภาพเป็น luteal
5. ใช้เหนี่ยวนำการคลอด เพื่อป้องกันการคลอดลูกยาก (Cooper, 1981)

สุกร

ใช้เหนี่ยวนำการคลอดโดยกระทำหน้าที่เป็นทั้ง luteolytic และ oxytocic effect หมายถึง พี.จี. เอฟ.ทูอัลฟ่า จะกระตุ้นกล้ามเนื้อมดลูกให้บีบตัวและทำงานดีขึ้น ส่วน luteolytic effect นั้นจะเกิดหลังจากวันที่ 12 ของการเป็นสัดในสุกรที่ไม่ตั้งท้อง และสุกรตั้งท้องในระยะแรกและท้ายของการตั้งท้อง

การใช้ พี.จี. ช่วยลดอัตราการตายในกรณีที่แม่สุกรตั้งท้องนานเกินไป หรือ ลูกสุกรตัวเล็กเกินไป หลังจากฉีดแล้ว ประมาณ 26 ชม. จะเกิดการคลอด และมี 95% ที่คลอดภายใน 36 ชม. (Cooper, 1981)

ข้อดีของการตัดสินใจเหนี่ยวนำให้คลอดเร็วขึ้นโดยใช้ PG

1. กำหนดวันที่ต้องการทำคลอดได้ โดยหลีกเลี่ยงการคลอดตอนกลางคืน หรือในวันหยุด
 2. เตรียมการคลอดได้สะดวกขึ้น มีประโยชน์ทางด้านเศรษฐกิจและการตลาด
 3. ใช้รักษาทางคลินิก เช่น กรณีตั้งท้องนานกว่าปกติ จะช่วยลดอัตราการตายของลูกสุกรแรกเกิด (Catton, 1980)
 4. พี.จี. เอฟ.ทูอัลฟ่า มี half life สั้น ไม่มีผลรบกวนการเป็นสัดในครั้งต่อไป
- ข้อเสีย
- ถ้าให้ จี.พี. ก่อนครบกำหนด 111 วัน เป็นผลให้เกิดการแท้ง หรือมีอัตราการรอดของลูกสุกรต่ำ

ค่าใช้จ่าย

เนื่องจากสารนี้มีประโยชน์พอสมควร จึงยากที่จะตัดสินใจได้ว่าราคาแพงหรือคุ้มค่า เนื่องจากขึ้นอยู่กับบุคคล (Catton, 1980)

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ พีระศักดิ์ จันทร์ประทีป หัวหน้าภาควิชา
สัตวศาสตร์เทคโนโลยี และวิทยาการสืบพันธุ์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์
มหาวิทยาลัย ที่ช่วยตรวจทานแก้ไขต้นฉบับ

หนังสืออ้างอิง

- Anderson, L.L. 1966 : Pituitary – ovarian – uterine relationships, In ovarian regulatory mechanisms, *J. Reprod. Fert. Suppl. 1*, 2132 cited by Hafez.
- Catton, D.G. 1980 A review of the usage of prostaglandins in pigs, *Journal of the south African Veterinary Association 51* (3), 185 – 187.
- Cooper, M.J. 1975 : Synchronization of oestrus and ovulation in cattle. Thesis, 29 – 87.
- Cooper, M. 1981 : Prostaglandins in Veterinary practice, In *Practice 3* (1) 31 – 34
Estrumate Technical Manual 7 – 23
- Hafez, E.S.E. 1974 : Uterus and luteolytic mechanism ; The Hormones of Reproduction, In : *Reproduction in Farm Animals, 3rd Ed.*, Lea & Febiger, Philadelphia, 47, 72.
- Hinman, J.W. 1972 : Prostaglandins, *Ann. Review Biochem. 41* : 166 cited by Wongsrikeao.
- Lehninger, A.L. 1975 : *Biochemistry, 2nd Edition*, Worth Publisher, Inc. New York cited by Wongsrikeao.
- Roberts, S.J. 1971 : Infertility in the ewe and doe, Infertility in male animals, In : *Veterinary obstetrics and genital diseases, 2nd Ed.*, the Author Ithaca New York 573, 620.
- Short, R.V. 1972 : In “Hormones in Reproduction”, in *Reproduction of Animals*, Austin, C.R., Cambridge, Cambridge University Press cited by Hafez.
- Ventura, W.P., Freund, M. and Knapp, F, 1968 : Motility of the vagina, uterine body and horns of the guinea pig. Effects of semen and male accessory gland secretions, *Fert. and Steril. 19*, (3) 462 cited by Roberts.
- Wongsrikeao, W. 1979 : The effect of prostaglandin F₂ – alpha or norepinephrine on estrus, ovulation and pregnancy in the Philippine carabaos and murrah buffaloes, Thesis 11 – 31.

เอ็นโดเฟอร์

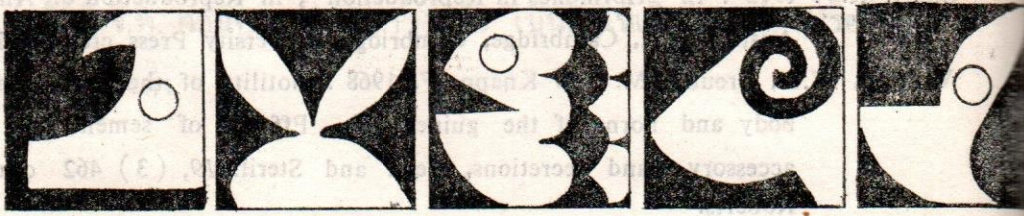
ENDOFER วัคซีนเชื้อโรคสำหรับลูกสุนัข

ในน้ำยา 100 ซี ซี ประกอบด้วย

- » ไอออน เด็กซ์แทรน คอสมเพลิกซ์ มีธาตุเหล็ก 10 กรัม
- » ฟีนอล 5 "
- » น้ำเกลือ 6% 100 ซี ซี

- ★ ใช้รักษาและป้องกันโรคขาดธาตุเหล็กลูกสุนัขและตัวควาย
- ★ ใช้สะดวก ปลอดภัย คุ้มโรค และประหยัด
- ★ ใช้ป้องกัน ใช้เอ็นโดเฟอร์ 1 ซีซี เมื่อแรกเกิด ใช้ฉีดซ้ำอีกครั้งเมื่ออายุ 3 อาทิตย์
- ★ ใช้รักษา ใช้ 1-2 ซีซี สำหรับลูกสุนัข 5 ซีซี ลูกวัว ควาย ม้า ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือฉีดเข้าช่องท้อง

ขนาดบรรจุ 20, 50, และ 100 ซี ซี



ผลิตภัณฑ์ของ ฟาโร แลบบอราตอรี ประเทศอิตาลี

ผู้แทนจำหน่าย

ห้างหุ้นส่วนจำกัด ยูนิไทย

433 ถนนเจริญกรุง โทร. 2210528 2212713 2237317