

## การศึกษาระดับฮอร์โมนของสตรีไทยในสภาวะหมดประจำเดือนโดยธรรมชาติและจากการผ่าตัด

หะทัย เทพพิสัย\*

สุกัญญา วีรวัดนะกุมพะ\*\* อรุษา เทพพิสัย\*\*\*

**Theppisai H, Werawatgoompa S, Theppisai U. Study of hormonal levels among Thai women in natural and surgical menopause. Chula Med J 1988 Nov; 32 (11) : 949-962**

*Measurement of serum concentration of prolactin (PRL), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and estradiol (E2) by radioimmunoassay were carried out on forty - nine Thai women suffering from natural and surgical menopause. Significantly high serum FSH & LH levels ( $P < 0.001$ ) and significantly low serum E2 levels ( $P < 0.001$ ) when compared with those women in their reproductive period, were observed in both types of menopause, but there was no significant change in serum PRL levels. Only 25% of the patients with surgical menopause developed hot flushes. There was no actual correlation between hormonal levels and the symptom, however estrogen deficiency was assumed the main initially cause.*

Reprint request: Theppisai H, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chulalongkong University, Bangkok 10500, Thailand.

Received for publication. October 26, 1987.

\* ภาควิชาสูติศาสตร์ - นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\* ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\*\* ภาควิชาสูติศาสตร์ - นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

สภาวะหมดประจำเดือน (menopause) ทั้งชนิดที่เกิดขึ้นเองโดยธรรมชาติซึ่งเรียกว่า natural menopause และที่เกิดขึ้นจากการผ่าตัดเอารังไข่ออกทั้งสองข้าง (มักจะตัดมดลูกออกพร้อมกันไปด้วย) ซึ่งเรียกว่า surgical menopause นั้น จะต้องมีการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนในร่างกาย ได้มีรายงานจากต่างประเทศไว้มากมายเกี่ยวกับการตรวจค้นคว้าหา ระดับฮอร์โมนต่าง ๆ เช่น ฮอร์โมนจากต่อมพิทูอิทารี (pituitary) ซึ่งได้แก่ follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin (PRL) เป็นต้น และฮอร์โมนจากรังไข่ (ovarian steroids) ซึ่งได้แก่ estradiol ( $E_2$ ), estrone ( $E_1$ ) และ testosterone (T) เป็นต้น โดยทำการศึกษาทั้งในกรณีที่เป็น natural menopause<sup>(1-8)</sup> และกรณีที่เป็น surgical menopause<sup>(5,9-16)</sup> คงเป็นที่ทราบกันแล้วว่า ในสตรีที่เข้าสู่สภาวะหมดประจำเดือนนั้นจะมีจำนวนหนึ่งซึ่งแสดงออกของกลุ่มอาการวัยหมดประจำเดือนซึ่งเรียกว่า menopause syndrome หรือ climacteric symptoms ผู้วิจัยบางรายดังกล่าวข้างต้นได้พยายามหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับฮอร์โมนที่เปลี่ยนแปลงไปนั้นกับ menopause syndrome ที่เกิดขึ้น ผลปรากฏว่ายังไม่มีความแน่นอนเพราะบางรายงานอ้างว่า<sup>(1,4,6,7)</sup> มีความสัมพันธ์และบางรายงานก็อ้างว่าไม่มีความสัมพันธ์กัน<sup>(9,12,16)</sup> ทั้งนี้เป็นเพราะกลไกอันแท้จริงซึ่งทำให้เกิด menopause syndrome นั้นยังไม่มีผู้ใดทราบแน่นอนทราบเท่าทุกวันนี้ ที่แล้วมากก็เป็นแต่เพียงการสันนิษฐานกันเอาเอง

## วัตถุประสงค์

เนื่องจากการศึกษาหาระดับฮอร์โมนและอาการ menopause syndrome ในสตรีไทยที่อยู่ในสภาวะหมดประจำเดือนนั้นยังไม่เคยมีรายงานไว้เลย ผู้วิจัยและผู้ร่วมงานมีความประสงค์จะทำการศึกษาดังนี้

1. ศึกษา ระดับฮอร์โมน PRL, FSH, LH และ  $E_2$  ในซีรัมของกลุ่มสตรีไทยที่อยู่ในสภาวะ natural และ surgical menopause
2. ศึกษา ระดับฮอร์โมนทั้ง 4 ชนิดนี้ในซีรัมของกลุ่มสตรีไทยที่อยู่ในสภาวะ surgical menopause แล้วและกำลังมีอาการ menopause syndrome อยู่
3. ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับฮอร์โมนดังกล่าวกับอาการ menopause syndrome ที่เกิดขึ้นเมื่อทราบระดับฮอร์โมนของสตรีในสภาวะหมดประจำเดือน โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าระดับฮอร์โมนนี้มีความสัมพันธ์กับ

อาการ menopause syndrome ด้วย ก็คงนำไปใช้เป็นหลักในการปฏิบัติรักษาสตรีที่มีอาการดังกล่าวได้เป็นอย่างดี

## อาสาสมัคร

สตรีไทยที่นำมาศึกษาทั้งหมดมีจำนวน 49 ราย ซึ่งประกอบด้วยสตรี 3 กลุ่มดังนี้

**กลุ่มที่ 1** เป็นสตรีที่อยู่ในสภาวะ natural menopause จำนวน 16 ราย มีอายุเฉลี่ย 60 ปี (พิสัย 42 - 82) มีบุตรมาแล้วเฉลี่ย 5 คน (พิสัย 0 - 12) และมีระยะเวลาของการหมดประจำเดือนเฉลี่ย 13 ปี (พิสัย 2 - 32) ส่วนใหญ่ของสตรีในกลุ่มนี้เป็น pelvic relaxation and displacement ซึ่งได้แก่ cystocele และ uterine prolapse เป็นต้น สตรีทุกคนในกลุ่มนี้ไม่มีอาการ menopause syndrome เลย

**กลุ่มที่ 2** เป็นสตรีจำนวน 24 ราย มีอายุเฉลี่ย 44 ปี (พิสัย 28 - 51) มีบุตรมาแล้วเฉลี่ย 3 คน (พิสัย 0 - 8) และยังคงมีประจำเดือนอยู่ ในขณะที่ทำการศึกษานั้นสตรีเหล่านี้อยู่ในระยะ follicular phase 17 ราย และ luteal phase 7 ราย สตรีทั้ง 24 รายนี้เป็นโรคทางนรีเวชวิทยาที่พบบ่อย เช่น uterine leiomyoma และ endometriosis เป็นต้น ซึ่งจะต้องให้การรักษาด้วยการผ่าตัดมดลูกและรังไข่พร้อมทั้งถอนารังไข่ทั้งสองข้าง (total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy หรือ TAH + BSO) หลังผ่าตัดดังกล่าวสตรีเหล่านี้ก็จะเข้าสู่สภาวะ surgical menopause

**กลุ่มที่ 3** เป็นสตรีที่อยู่ในสภาวะ surgical menopause มาแล้ว 1-2 ปี และกำลังมีอาการ menopause syndrome มาตั้งแต่หลังผ่าตัดใหม่ ๆ จนกระทั่งถึงวันที่ทำการศึกษานี้ สตรีในกลุ่มนี้มีจำนวน 9 ราย มีอายุเฉลี่ย 41 ปี (พิสัย 29-54) มีบุตรมาแล้วเฉลี่ย 2 คน (พิสัย 0-6) สตรีเหล่านี้ก็เคยเป็นโรคทางนรีเวชวิทยาและได้รับการผ่าตัด TAH + BSO มาแล้วทำนองเดียวกับสตรีในกลุ่มที่ 2

สตรีที่นำมาศึกษาทั้ง 49 รายนี้ไม่มีความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่ออย่างอื่นใด ไม่เคยได้รับฮอร์โมนมาอย่างน้อยหนึ่งเดือนก่อนทำการศึกษาและไม่เคยได้รับยาเกี่ยวกับ psychotropic มาก่อนเลย สตรีบางรายอาจได้รับไวตามินและธาตุเหล็กเท่านั้น

## วัสดุและวิธีการ

การเจาะโลหิตเพื่อตรวจหาฮอร์โมนของสตรีทั้ง 3 กลุ่มนี้กระทำเวลาประมาณ 8-10 น. หลังจากรอให้โลหิตแข็ง

ตัวแล้วจึงปั่นแยกซีรัมออกมาด้วยเครื่องปั่นแยก แล้วนำไปเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส จนกว่าจะทำการตรวจหาฮอร์โมน

สตรีแต่ละคนในกลุ่มที่ 1 และ กลุ่มที่ 3 จะทำการเจาะโลหิตครั้งเดียว ส่วนสตรีแต่ละคนในกลุ่มที่ 2 จะทำการเจาะโลหิต 5 ครั้ง คือในตอนเช้าของวันผ่าตัดหรือหนึ่งวันก่อนผ่าตัด TAH + BSO หลังจากนั้นก็เจาะหลังผ่าตัด 2,5,7 วัน และ 6 สัปดาห์ตามลำดับ ยกเว้นสตรีหนึ่งรายในกลุ่มที่ 2 นี้ที่ทำการเจาะโลหิตตรวจในเช้าของวันผ่าตัดและหลังผ่าตัดวันละครั้งทุกวันติดต่อกันเป็นเวลา 9 วัน

การตรวจหาระดับฮอร์โมน PRL,FSH,LH และ E<sub>2</sub> กระทำโดยวิธี radioimmunoassay ซึ่งใช้ matched reagents ของ WHO Special Programme of Research Development and Research Training in Human Reproduction 1985 - 1986 สำหรับความแม่นยำและความถูกต้องของวิธีการได้เคยรายงานไว้แล้ว<sup>(17)</sup>

การสอบถามเพื่อหาอาการ menopausal syndrome

ของสตรีที่อยู่ในสภาวะ surgical menopause ในกลุ่มที่ 2 และ 3 นั้น ผู้วิจัยพยายามให้ผู้ป่วยบอกเล่าอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นด้วยตนเองโดยผู้วิจัยไม่ได้ตั้งคำถามในลักษณะเป็นการถามนำ

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติกระทำโดยวิธีหาคentral tendency (ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) การเปรียบเทียบระดับฮอร์โมนของสตรีที่อยู่ในสภาวะต่าง ๆ จะใช้ค่าสถิติ student t-test

### ผลการวิจัย

**กลุ่มที่ 1** ซึ่งเป็นกลุ่ม natural menopause จำนวน 16 ราย มีระดับฮอร์โมนดังนี้คือ E<sub>2</sub> 56.39 ± 46.78 pmol/L, FSH 50.83 ± 14.21 IU/L, LH 41.27 ± 16.87 IU/L และ PRL 318.40 ± 141.34 mU/L (ตารางที่ 1)

**กลุ่มที่ 2** ซึ่งเป็นกลุ่ม surgical menopause จำนวน 24 ราย มีระดับฮอร์โมนต่าง ๆ ดังนี้ (ตารางที่ 1)

**Table 1** Mean ± SD hormone levels in Thai women before TAH + BSO, surgical and natural menopause.

Category	PRL mU/L	FSH IU/L	LH IU/L	E <sub>2</sub> pmol/L
Before TAH + BSO (n = 24)	721.66 ± 830.70	3.84 ± 2.63	8.99 ± 5.05	513.25 ± 330.23
Surgical menopause				
2 days (n = 24)	396.11 ± 305.87 <sup>a</sup>	10.54 ± 9.61 <sup>b</sup>	8.22 ± 6.06 <sup>a</sup>	81.49 ± 32.38 <sup>c</sup>
5 days (n = 24)	764.23 ± 865.83 <sup>a</sup>	31.45 ± 14.88 <sup>c</sup>	21.65 ± 5.37 <sup>c</sup>	71.53 ± 30.33 <sup>c</sup>
7 days (n = 24)	695.78 ± 488.70 <sup>a</sup>	21.18 ± 12.09 <sup>c</sup>	23.08 ± 10.25 <sup>c</sup>	64.36 ± 38.96 <sup>c</sup>
6 weeks (n = 6)	304.20 ± 75.36 <sup>a</sup>	58.75 ± 20.12 <sup>c</sup>	44.00 ± 14.28 <sup>c</sup>	88.24 ± 45.94 <sup>c</sup>
Natural menopause (n = 16)	318.40 ± 141.34 <sup>a</sup>	50.83 ± 14.21 <sup>a</sup>	41.27 ± 16.87 <sup>a</sup>	56.39 ± 46.78 <sup>a</sup>

n = number of women a = not significant b = p < 0.005 c = p < 0.001

E<sub>2</sub> ก่อนผ่าตัด TAH+BSO มีค่า 513.25 ± 330.23 pmol/L หลังผ่าตัด 2,5,7 วันและ 6 สัปดาห์จะเห็นว่ามีระดับลดลงเป็น 81.49 ± 32.38, 71.53 ± 30.33, 64.36 ± 38.96 และ 88.24 ± 45.94 IU/L ตามลำดับ ซึ่งจะเห็นว่าระดับในแต่ละวันนั้นมีความแตกต่างจากระดับก่อนผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.001)

FSH ก่อนผ่าตัด TAH + BSO มีค่า 3.84 ± 2.63 IU/L หลังผ่าตัด 2 วันมีระดับสูงขึ้นเป็น 10.54 ± 9.61 IU/L ซึ่งมีความแตกต่างจากระดับก่อนผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

(P < 0.005) แต่หลังผ่าตัด 5,7 วันและ 6 สัปดาห์จะเห็นว่าระดับสูงขึ้นเป็น 31.45 ± 14.88, 21.18 ± 12.09 และ 58.75 ± 20.12 IU/L ตามลำดับ ซึ่งจะเห็นว่าระดับในแต่ละวันนั้นมีความแตกต่างจากระดับก่อนผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.001)

LH ก่อนผ่าตัด TAH + BSO มีค่า 8.99 ± 5.05 IU/L หลังผ่าตัด 2 วันมีค่า 8.22 ± 6.06 IU/L ซึ่งมีความแตกต่างจากระดับก่อนผ่าตัดอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่หลังผ่าตัด 5,7 วันและ 6 สัปดาห์จะเห็นว่าระดับสูงขึ้น

เป็น  $21.65 \pm 5.37$ ,  $23.08 \pm 10.25$  และ  $44.00 \pm 14.28$  IU/L ตามลำดับ ซึ่งจะเห็นว่าระดับในแต่ละวันนั้นมีความแตกต่างจากระดับก่อนผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ )

เมื่อนำการเปลี่ยนแปลงของระดับเฉลี่ยของฮอร์โมน FSH และ LH ตั้งแต่ก่อนผ่าตัดและหลังผ่าตัด TAH + BSO เป็นเวลา 2,5 และ 7 วันตามลำดับของสตรีกลุ่มที่ 2 ซึ่งทำการผ่าตัดในระยะ follicular phase (17 ราย) กับสตรีกลุ่มที่ 2 ซึ่งผ่าตัดในระยะ luteal phase (7 ราย) มาเปรียบเทียบกัน (ตารางที่ 2 และรูปที่ 1) จะเห็นว่าถ้าการผ่าตัดกระทำในระยะ follicular phase ของรอบประจำเดือน ในวันที่ 2 หลังการผ่าตัด FSH จะมีค่า  $12.90 \pm 12.14$  IU/L พอถึงวันที่ 5 หลังผ่าตัดระดับ FSH จะสูงขึ้นอย่างมากและกะทันหันเป็น  $34.02 \pm 10.48$  IU/L แต่พอถึงวันที่ 7 หลังผ่าตัดก็จะลดมาเป็น  $22.61 \pm 13.06$  IU/L ทำนองเดียวกันเมื่อการผ่าตัด

กระทำในระยะ luteal phase ระดับ FSH ก็จะไม่สูงขึ้นอย่างมากและกะทันหันจากวันที่ 2 หลังผ่าตัดซึ่งมีค่า  $7.59 \pm 5.37$  IU/L ไปเป็น  $28.23 \pm 20.48$  IU/L ในวันที่ 5 หลังผ่าตัด พอถึง 7 วันหลังผ่าตัดระดับ FSH ก็จะลดลงมาเป็น  $15.44 \pm 4.74$  IU/L สำหรับ LH นั้นมีระดับหลังผ่าตัด 2,5 และ 7 วันเป็น  $9.19 \pm 7.10$ ,  $20.05 \pm 4.67$  และ  $23.68 \pm 11.41$  IU/L ตามลำดับ ในการผ่าตัดที่กระทำในระยะ follicular phase ส่วนการผ่าตัดที่กระทำใน luteal phase นั้นพบว่า LH มีระดับ  $7.00 \pm 5.22$ ,  $23.65 \pm 6.18$  และ  $20.66 \pm 2.80$  IU/L ในวันที่ 2,5 และ 7 หลังผ่าตัดตามลำดับ ฉะนั้นจะเห็นว่าระดับ LH นั้นจะค่อย ๆ สูงขึ้นจากวันที่ 2 หลังผ่าตัดไปจนกระทั่ง 7 วันหลังผ่าตัด โดยไม่มีลักษณะสูงขึ้นมากและกะทันหันเป็นยอดแหลม (peak) ในวันที่ 5 หลังผ่าตัดอย่างที่เกิดขึ้นกับ FSH ทั้งการผ่าตัดที่กระทำขึ้นในระยะ follicular และ luteal phase

**Table 2** Mean serum FSH and LH levels after TAH + BSO performed during follicular and luteal phases.

Menstrual phase	FSH IU/L				LH IU/L			
	Before TAH + BSO	After TAH + BSO			Before TAH + BSO	After TAH + BSO		
		2 days	5 days	7 days		2 days	5 days	7 days
Follicular (n = 17)	4.13 $\pm 2.90$	12.90 $\pm 12.14$	34.02 $\pm 10.48$	22.61 $\pm 13.06$	9.33 $\pm 4.57$	9.19 $\pm 7.10$	20.05 $\pm 4.67$	23.68 $\pm 11.41$
Luteal (n = 7)	3.13 $\pm 1.76$	7.59 $\pm 5.37$	28.23 $\pm 20.48$	15.44 $\pm 4.74$	8.15 $\pm 6.41$	7.00 $\pm 5.22$	23.65 $\pm 6.18$	20.66 $\pm 2.8$

PRL ก่อนผ่าตัดมีค่า  $721.66 \pm 830.70$  mU/L หลังผ่าตัด 2,5,7 วันและ 6 สัปดาห์มีค่า  $396.11 \pm 305.87$ ,  $764.23 \pm 865.83$ ,  $695.78 \pm 488.70$  และ  $304.20 \pm 75.36$  mU/L ตามลำดับ (ตารางที่ 1) จะเห็นว่าระดับ PRL หลังผ่าตัดของแต่ละวันทั้ง 4 วันนั้นมีความแตกต่างจากระดับก่อนผ่าตัดอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อนำระดับฮอร์โมน PRL, FSH, LH และ E<sub>2</sub> ในระยะหลังผ่าตัด 6 สัปดาห์มาเปรียบเทียบกับระดับของฮอร์โมนแต่ละชนิดใน natural menopause แล้วจะเห็นว่ามีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

สตรีหนึ่งรายในกลุ่มที่ 2 อายุ 46 ปี มีบุตรมาแล้ว 2 คน ยังมีประจำเดือนเป็นปกติ เป็นโรค uterine leiomyoma และได้รับการผ่าตัด TAH + BSO ในระยะ luteal phase (ประมาณวันที่ 20 ของรอบประจำเดือน) โดยทำการตรวจหา

ระดับฮอร์โมนต่าง ๆ ก่อนการผ่าตัดประมาณ 2 ชั่วโมงและหลังผ่าตัดทุกวันติดต่อกันเป็นเวลา 9 วัน (รูปที่ 2) จะเห็นว่าระดับ PRL ก่อนการผ่าตัด 2 ชั่วโมงมีค่าค่อนข้างสูงคือ  $2089.44$  mU/L หลังผ่าตัดระดับ PRL ลดลงอย่างมากและอยู่ระหว่าง  $143.50 - 450.48$  mU/L ตลอดเวลา 9 วันที่ตรวจติดตามอยู่ ระดับ E<sub>2</sub> ก่อนการผ่าตัดมีค่า  $247.47$  pmol/L แต่หลังผ่าตัดได้หนึ่งวันระดับ E<sub>2</sub> ก็ลดลงอย่างมากเช่นกัน จนวัดปริมาณไม่ได้และก็เป็นเช่นนี้อยู่ตลอดระยะเวลา 9 วัน ระดับ FSH ก่อนผ่าตัดมีค่า  $2.14$  IU/L แต่หลังผ่าตัดได้หนึ่งวันก็มีระดับลดลงเป็น  $1.94$  IU/L แล้วหลังจากนั้นจึงมีระดับสูงขึ้นเรื่อย ๆ จนกระทั่ง 9 วันหลังผ่าตัดซึ่งมีระดับสูงถึง  $41.14$  IU/L และมีแนวโน้มที่จะค่อย ๆ สูงขึ้นต่อไปอีก สำหรับ LH นั้นมีระดับก่อนการผ่าตัด  $7.48$  IU/L หลังผ่าตัดได้หนึ่งวันก็ลดลงบ้างเล็กน้อยเป็น  $4.20$  IU/L แล้วหลังจากนั้นก็ค่อย ๆ สูง

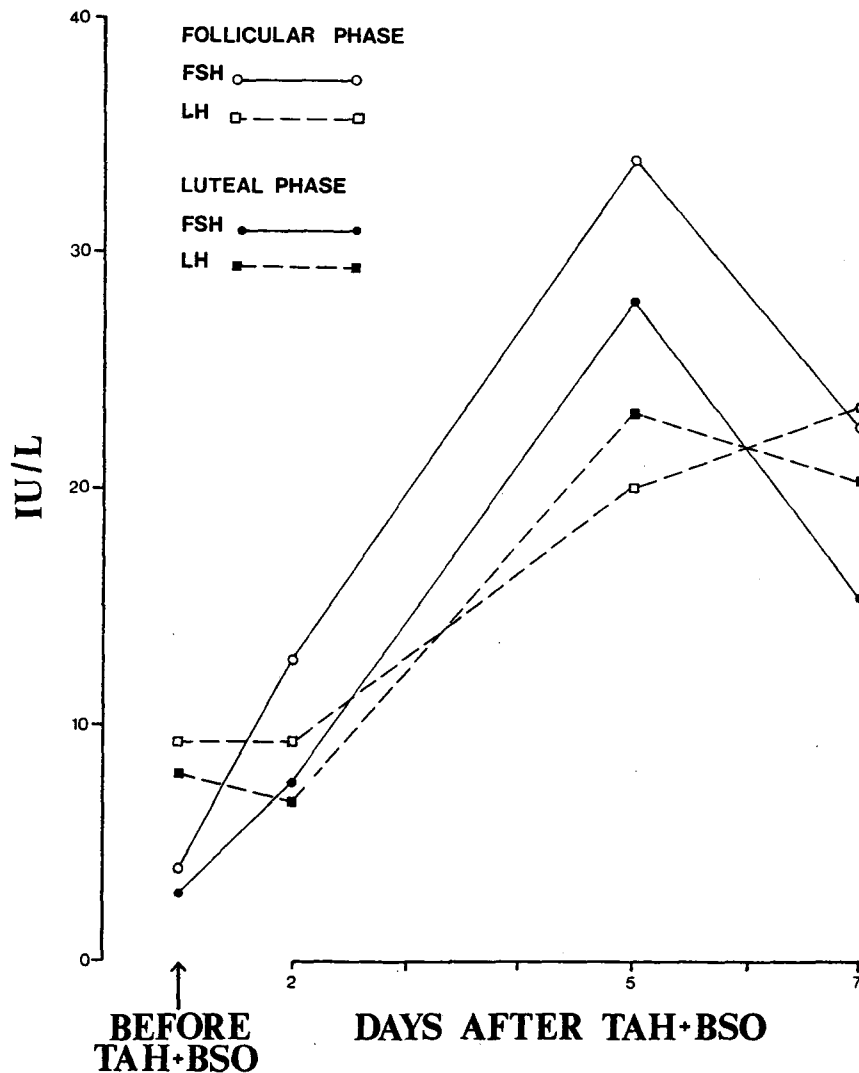


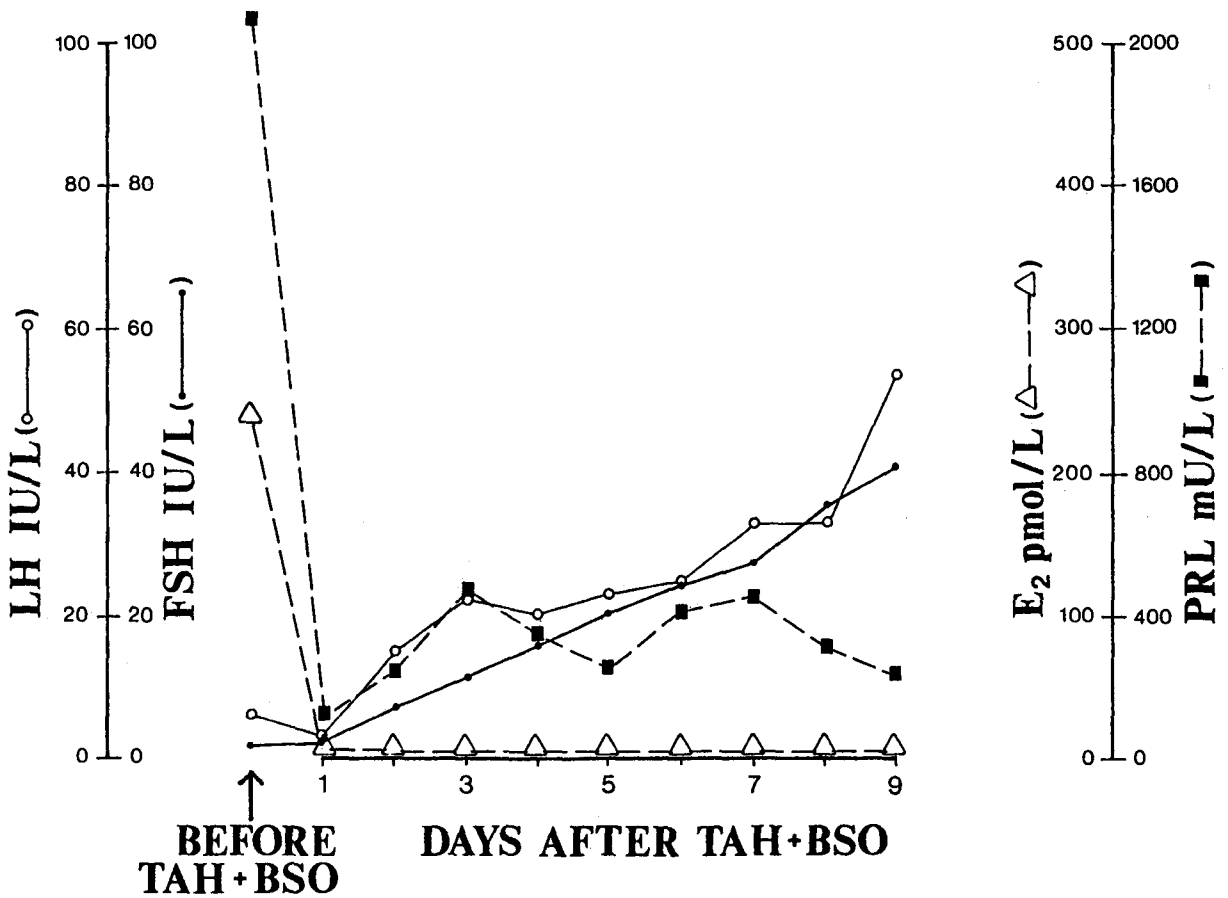
Figure 1 Difference in the incremental changes of the mean serum FSH and LH concentrations between TAH + BSO performed during follicular and luteal phases.

ขึ้นเรื่อย ๆ ทำนองเดียวกันกับ FSH จนกระทั่ง 9 วันหลังผ่าตัด ซึ่งมีระดับสูงถึง 54.70 IU/L และมีแนวโน้มที่จะค่อย ๆ สูงขึ้นต่อไปอีกเช่นเดียวกับ FSH

จากสตรี 24 รายในกลุ่มที่ 2 นี้พบว่ามีเพียง 6 ราย ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 25 เท่านั้นที่มีอาการ menopausal syndrome (พร้อมทั้งอาการ hot flushes ร่วมด้วยทุกราย) เกิดขึ้นหลังผ่าตัด โดยที่ 3 รายเริ่มมีอาการดังกล่าวหลังการผ่าตัดภายใน 1 สัปดาห์ ส่วนอีก 3 รายเริ่มมีอาการหลังการผ่าตัด 2 สัปดาห์ สตรีที่เหลืออีก 18 รายนั้น (ร้อยละ 75) ไม่พบว่ามีอาการ menopausal syndrome เกิดขึ้นเลย อย่างไรก็ตาม เป็นที่น่าสังเกตว่าอาการดังกล่าวโดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการ hot flushes ที่เริ่มเกิดขึ้นหลังผ่าตัด 2 สัปดาห์นั้นมีความรุนแรงน้อยกว่าอาการที่เกิดขึ้นในช่วง 1 สัปดาห์หลังผ่าตัด

เมื่อนำระดับฮอร์โมนเฉลี่ยของ PRL, FSH, LH และ E<sub>2</sub> ในกลุ่มสตรี 18 รายที่ไม่มีอาการกับกลุ่มสตรี 6 ราย ที่มีอาการ menopausal syndrome มาเปรียบเทียบกับกันดังแสดงไว้ในตารางที่ 3 ปรากฏว่าระดับฮอร์โมนของสตรีทั้งสองกลุ่มนี้มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

กลุ่มที่ 3 ซึ่งเป็นกลุ่ม surgical menopause มาแล้ว 1 - 2 ปีและกำลังมีอาการ menopausal syndrome อยู่จำนวน 9 ราย พบว่ามีระดับ PRL 353.40 ± 160.80 mU/L, FSH 73.20 ± 30.90 IU/L, LH 50.97 ± 18.06 IU/L และ E<sub>2</sub> 149.32 ± 287.75 pmol/L ตามลำดับ เมื่อนำระดับฮอร์โมนของสตรีในกลุ่มนี้ไปเปรียบเทียบกับระดับฮอร์โมนแต่ละชนิดของสตรีในกลุ่มที่ 2 จำนวน 6 รายที่มีอาการ menopausal syndrome หลังผ่าตัดดังแสดงไว้ในตารางที่ 4 ผล



**Figure 2** PRL, FSH, LH and E<sub>2</sub> serum concentration before and after TAH + BSO in a 46 year old Thai woman suffering from uterine leiomyoma.

ปรากฏว่าระดับ PRL และ E<sub>2</sub> ของทั้ง 2 กลุ่มนี้มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อนำสตรีที่มีอาการหลังผ่าตัดในกลุ่มที่ 2 ซึ่งมีระดับ FSH 26.84 ± 17.03 IU/L มาเปรียบเทียบกับระดับ FSH ของสตรีในกลุ่มที่ 3 ซึ่งมีค่า 73.20 ± 30.90 IU/L ก็จะทำให้เห็นถึงความแตกต่างกันอย่าง

มีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.01) เมื่อนำระดับ LH ในสตรีที่มีอาการในกลุ่มที่ 2 ซึ่งมีค่า 24.47 ± 14.66 IU/L มาเปรียบเทียบกับระดับ LH ของสตรีในกลุ่มที่ 3 ซึ่งมีค่า 50.97 ± 18.06 จะเห็นว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.025)

**Table 3** Comparison of mean serum hormone concentrations between asymptomatic and symptomatic surgical menopause.

Surgical menopause	PRL mU/L	FSH IU/L	LH IU/L	E <sub>2</sub> pmol/L
asymptomatic (n = 18)	576.81 ± 359.14	19.35 ± 9.17	19.48 ± 7.15	71.17 ± 36.05
symptomatic (n = 6)	762.00 ± 672.00 <sup>a</sup>	26.84 ± 17.03 <sup>a</sup>	24.47 ± 14.66 <sup>a</sup>	61.29 ± 13.01 <sup>a</sup>

n = number of women a = not significant

**Table 4** Comparison of mean serum hormonal levels between two groups of different duration of menopausal syndrome after TAH + BSO.

Group	Duration of symptoms since TAH + BSO	PRL mU/L	FSH IU/L	LH IU/L	E <sub>2</sub> pmol/L
II (n = 6)	1-2 weeks	762.00 ± 672.00	26.84 ± 17.03	24.47 ± 14.66	61.29 ± 13.01
III (n = 9)	1-2 years	353.40 ± 160.80 <sup>a</sup>	73.20 ± 30.90 <sup>b</sup>	50.97 ± 18.06 <sup>c</sup>	149.32 ± 287.75 <sup>a</sup>

n = number of women a = not significant b = P<0.01 c = P<0.025

### วิจารณ์ผล

#### สตรีกลุ่มที่ 1

E<sub>2</sub> กลุ่มสตรีไทยที่นำมาศึกษาเป็นสตรีที่เข้าสู่สภาวะหมดประจำเดือนเฉลี่ยมาแล้ว 13 ปี มีระดับ E<sub>2</sub> 56.39

pmol/L ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับระดับในวัยเจริญพันธุ์ของสตรีไทยใน follicular phase, mid-cycle และ luteal phase ซึ่งมีค่า 554.28, 1152.52 และ 701.76 pmol/L<sup>(17)</sup> ตามลำดับแล้วจะเห็นว่าต่ำมาก อย่างไรก็ตามระดับ E<sub>2</sub> นี้ยังใกล้เคียงกับที่ได้มี

**Table 5** Comparison of serum hormone concentrations in natural menopause of Thai women with other authors.

Authors	Duration of menopause	PRL mU/L	FSH IU/L	LH IU/L	E <sub>2</sub> pmol/L
Theppisai et al (Thai women)	13 yrs. (2-32)	318.4	50.83	41.27	56.39
Korenman et al <sup>18</sup> 1969					54.41 (14.8 pg/ml)
Baird & Guevara <sup>19</sup> 1969					47.79 (13 pg/ml)
Longcope <sup>20</sup> 1971					23.90 (6.5 pg/ml)
Rader et al <sup>21</sup> 1973					47.43 (12.9 pg/ml)
Judd et al <sup>22</sup> 1974					53.68 (14.6 pg/ml)
Abraham et al <sup>23</sup> 1975					47.79 (13 pg/ml)
Greenblatt et al <sup>24</sup> 1976					78.16 (21.26 pg/ml)
Studd et al <sup>25</sup> 1978	<1 yrs.		48.2	53.8	51.8
	2-3 yrs.		66.1	60.7	50.7
	5 yrs.		55.0	48.3	49.4
	10 yrs.		42.1	55.3	43.4
	20 yrs.		27.3	29.4	76.5
	30 yrs.		24.2	30.3	65.1
Schiff <sup>26</sup> 1980			116	69	
Notelovitz et al <sup>5</sup> 1982		355.04 (10.9 ng/ml)			
Hagen et al <sup>1</sup> 1982	< 24 mon.	371.34 (11.4 ng/ml)	75	26	116

Conversion : SI to traditional unit E<sub>2</sub> pg/ml = pmol/L × 0.272 PRL ng/ml = mU/L × 0.0307

รายงานมาแล้วในต่างประเทศเป็นส่วนมาก ดังแสดงไว้ในตารางที่ 5 แต่จะเห็นว่ามียุทธศาสตร์ของ Hagen และผู้ร่วมงาน<sup>1</sup> เท่านั้นที่ระดับ E<sub>2</sub> ก่อนข้างสูงถึง 116 pmol/L ทั้งนี้คงเนื่องมาจากปัจจัยหลายประการ เช่น วิธีการ assay และ hormonal standard ที่แตกต่างกัน, ระยะเวลาที่หมดประจำเดือน และรวมทั้งจำนวนสตรีที่นำมาศึกษาแตกต่างกันด้วย สำหรับกลไกที่ทำให้เกิดการลดระดับ E<sub>2</sub> นี้ก็เป็นไปตามที่ได้มีผู้รายงานไว้แล้ว<sup>(18 - 25)</sup>

**FSH และ LH** ระดับเฉลี่ยของ FSH และ LH ใน natural menopause ของกลุ่มสตรีไทยซึ่งมีค่า 50.83 และ 41.27 IU/L ตามลำดับนั้น จะเห็นว่ามียุทธศาสตร์สูงกว่าระดับในวัยเจริญพันธุ์มาก กล่าวคือในวัยเจริญพันธุ์ของสตรีไทยจะมีระดับ FSH ในระยะ follicular phase, mid-cycle และ luteal phase เท่ากับ 3.89, 9.71 และ 2.84 IU/L ตามลำดับ และมีระดับ LH ในระยะ follicular phase, mid-cycle และ luteal phase เท่ากับ 6.51, 40.44 และ 4.14 IU/L<sup>(17)</sup> ตามลำดับ ดังนั้นจะเห็นว่าระดับ FSH สูงเป็น 5-18 เท่า และ LH สูงเป็น 0-10 เท่าของวัยเจริญพันธุ์ และก็จะเห็นว่าระดับ FSH สูงขึ้นมากกว่าการสูงขึ้นของ LH เมื่อเป็นเช่นนี้จะทำให้ LH/FSH ratio ในกระแสโลหิตเปลี่ยนจาก 1.5 - 4.2 ในวัยเจริญพันธุ์ของสตรีไทยไปเป็น 0.8 ใน natural menopause ของกลุ่มสตรีไทย ผลที่ได้นี้ก็ใกล้เคียงกับของ Lauritzen<sup>(27)</sup> ซึ่งอ้างว่าสตรีวัยหมดประจำเดือนมี LH/FSH ratio 0.4 - 0.7 เหตุที่มีระดับ FSH และ LH สูงขึ้นก็เพราะเกิดความบกพร่องของกลไกย้อนกลับไปยังยังต่อระบบ hypothalamus-pituitary อันสืบเนื่องมาจากการลดระดับ E<sub>2</sub> ดังที่ Lauritzen ได้รายงานไว้<sup>(27)</sup> อย่างไรก็ตามระดับ FSH และ LH ใน natural menopause ของสตรีไทยซึ่งมีระยะเวลาของการหมดประจำเดือนเฉลี่ย 13 ปีมีค่า 50.83 IU/L และ 41.27 IU/L ตามลำดับนั้นใกล้เคียงกับรายงานของ Studd และผู้ร่วมงาน<sup>(25)</sup> ซึ่งทำการศึกษาในช่วงเวลาเดียวกันของการหมดประจำเดือน แต่จากรายงานของ Schiff<sup>(26)</sup> มีค่าก่อนข้างสูง ดังได้แสดงการเปรียบเทียบไว้ในตารางที่ 5

**PRL** ฮอร์โมน PRL ใน natural menopause ของสตรีไทยมีระดับเฉลี่ย 318.4 mU/L เมื่อนำมาเปรียบเทียบกับระดับที่พบในวัยเจริญพันธุ์ปกติของสตรีไทยซึ่งมีระดับเฉลี่ย 492.30 mU/L (พิสัย 210 - 1000) ใน follicular phase, 830.00 mU/L (พิสัย 320 - 2100) ใน mid-cycle และ 506.29 mU/L (พิสัย 105 - 980) ใน luteal phase<sup>(17)</sup> จะเห็นว่าระดับ PRL ใน natural menopause ก่อนข้างต่ำกว่าในวัยเจริญพันธุ์แต่ก็ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ ถ้านำไปเปรียบเทียบกับ

ระดับของ natural menopause ที่ได้รายงานได้แล้วในต่างประเทศ<sup>(1,5)</sup> จะเห็นว่ามียุทธศาสตร์ใกล้เคียงกันดังแสดงไว้ในตารางที่ 5

สตรีที่มีอาการซึมเศร้าจะมีการลดบทบาทของ dopamine ใน hypothalamus ร่วมด้วย จึงทำให้ระดับ PRL สูงขึ้น<sup>(1)</sup> สำหรับสตรีไทยในกลุ่ม natural menopause นั้นเป็นผู้ที่ได้หมดประจำเดือนมานานแล้วจนไม่มีอาการ menopausal syndrome เหลืออยู่เลยรวมทั้งอาการซึมเศร้าด้วย ฉะนั้นสตรีไทยในกลุ่ม natural menopause จึงมีระดับ PRL ไม่สูงกว่าระดับในวัยเจริญพันธุ์ แต่การที่สตรีไทยมีระดับเฉลี่ยของ PRL ใน natural menopause ต่ำกว่าระดับเฉลี่ยในวัยเจริญพันธุ์เล็กน้อย อาจจะเป็นเนื่องมาจากการเพิ่มปริมาณ GnRH<sup>(28,29)</sup> พร้อมกับเพิ่มบทบาทการทำงานของ prolactin-inhibiting factor (PIF) หรือ dopamine<sup>(30,31)</sup> เมื่อสตรีเข้าสู่ภาวะหมดประจำเดือน

## สตรีกลุ่มที่ 2

E<sub>2</sub> ระดับ E<sub>2</sub> ลดลงอย่างมากตั้งแต่วันที่ 2 หลังผ่าตัด นั่นคือมีระดับ 81.49 pmol/L ซึ่งเป็นการสนับสนุนรายงานของ Aksel และผู้ร่วมงาน<sup>(9)</sup> และเมื่อเปรียบเทียบกับระดับก่อนผ่าตัดซึ่งมีค่า 513.25 pmol/L แล้วจะเห็นว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.001) และจะไม่ค่อยเปลี่ยนแปลงระดับอีกต่อไปจนกระทั่ง 6 สัปดาห์หลังผ่าตัด ซึ่งมีค่า 88.24 pmol/L และเมื่อนำไปเปรียบเทียบกับระดับ E<sub>2</sub> ใน natural menopause แล้วพบว่ามีความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และอาจถือว่าเข้าสู่ระดับสูงคงที่ (plateau) ของวัยหมดประจำเดือนแล้ว (ตารางที่ 1) การที่เป็นเช่นนี้ก็เพราะประมาณร้อยละ 95 ของ E<sub>2</sub> ได้มาจากการเจริญเติบโตของ follicle ของรังไข่<sup>(32)</sup> ถึงแม้หลังผ่าตัดรังไข่ออกไปแล้ว ปริมาณ E<sub>2</sub> ในกระแสโลหิตจะได้มาจากการเปลี่ยนแปลงกลับของ androstenedione และ estrone ที่เกิดขึ้นตามไขมันของร่างกาย<sup>(33-35)</sup> อย่างไรก็ตามปริมาณของ E<sub>2</sub> ที่ได้มานั้น ก็ยังมีปริมาณน้อยไม่เพียงพอที่จะไปชดเชยกับปริมาณที่สูญเสียไปอย่างมาก ด้วยเหตุนี้จึงทำให้ระดับ E<sub>2</sub> ในกระแสโลหิตลดลงอย่างช้าๆและกระตื้นตัน เมื่อนำระดับ E<sub>2</sub> เฉลี่ยหลังผ่าตัด 2,5 และ 7 วัน ซึ่งมีค่า 72.46 pmol/L ไปเปรียบเทียบกับรายงานจากต่างประเทศพบว่า ใกล้เคียงกับรายงานของ Aksel และผู้ร่วมงาน<sup>(9)</sup> เมื่อนำระดับ E<sub>2</sub> หลังผ่าตัด 6 สัปดาห์ ซึ่งมีค่า 88.24 pmol/L ไปเปรียบเทียบกับที่ได้รายงานไว้แล้วจากต่างประเทศ จะเห็นว่า ก่อนข้างใกล้เคียงกับรายงานของ Stone และผู้ร่วมงาน<sup>(16)</sup> กับ Studd และผู้ร่วมงาน<sup>(25)</sup> เท่านั้น (ตารางที่ 6)



**Table 6** Comparison of serum hormone concentrations in surgical menopause of Thai women with other authors.

Authors	Duration of menopause	PRL mU/L	FSH IU/L	LH IU/L	E <sub>2</sub> pmol/L
Theppisai et al (Thai women)	2-7 d. (mean)	632.72	21.08	18.64	72.46
Baird & Guevara <sup>19</sup> 1969	6 wks.	304.20	58.75	44.00	88.24
Yen and Tsai <sup>11</sup> 1971	> 2 yrs.				132.35 (36 pg/ml)
Monroe et al <sup>10</sup> 1972	3 wks.		82-84	65.4-78.2	
Stone et al <sup>16</sup> 1975	4 wks.		100	80	
Aksel et al <sup>9</sup> 1976	2 mon.				60.66-66.91 (16.5-18.2 pg/ml)
Dennerstein et al <sup>12</sup> 1978	7 d.		75-90	80-105	73.53-128.68 (20-35 pg/ml)
Utian et al <sup>14</sup> 1978	2 yrs. (median)		21.0	7.4	106
Studd et al <sup>25</sup> 1978	5 wks.		50	25	102.94 (28 pg/ml)
Notelovitz et al <sup>5</sup> 1982	<1 yrs.		72	37	55.4
	2-3 yrs.		64.5	30.8	67.9
	5 yrs.		69.1	35.8	61.8
	10 yrs.		62.3	37.7	70.6
	20 yrs.		62.4	34.6	68.8
	30 yrs.		-	-	54.4
Pansini et al <sup>13</sup> 1984	120 d.	509.77 (15.65 ng/ml)	125-250	38-85	29.41-45.96
Barlow et al <sup>15</sup> 1985	3 mon.-6 yrs.	232.6			(8 - 12.5 pg/ml)

d. = days wks. = weeks mon. = months yrs. = years

FSH และ LH ในกลุ่ม surgical menopause ของสตรีไทยจะเห็นวาระดับ FSH สูงขึ้นจาก 3.84 IU/L ในระยะก่อนผ่าตัดเป็น 10.54 IU/L หลังผ่าตัด 2 วัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.005$ ) แล้วก็ค่อย ๆ สูงขึ้นไปเรื่อย ๆ จนถึงระดับ 58.75 IU/L ในสัปดาห์ที่ 6 หลังผ่าตัดซึ่งความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติกับระดับในกลุ่มสตรีที่หมดประจำเดือนไปตามธรรมชาติ (ในกลุ่ม natural menopause) ซึ่งมีระดับ 50.83 IU/L (ตารางที่ 1) สำหรับ LH จะยังไม่มีการเปลี่ยนแปลงในระยะ 2 วันหลังการผ่าตัดและกลับมีระดับลดลงเล็กน้อยคือ 8.22 IU/L และความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พอถึง 5 วันหลังผ่าตัดจะมีระดับสูงขึ้นเป็น 21.65 IU/L (จาก 8.9 IU/L ในระยะก่อนผ่าตัด) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ ) หลังจากนั้นก็มีระดับสูงขึ้นเรื่อย ๆ จน

กระทั่งถึง 44.00 IU/L ในสัปดาห์ที่ 6 หลังผ่าตัดและระดับนี้ก็มีความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติกับระดับ LH ใน natural menopause (ตารางที่ 1) การที่ LH มีระดับลดลงในระยะ 2 วันหลังผ่าตัดนั้นตรงกับรายงานของ Monroe และผู้ร่วมงาน<sup>(10)</sup> กับ Charters และผู้ร่วมงาน<sup>(36)</sup> โดยผู้รายงานพบว่า หลังผ่าตัดครึ่งชั่วโมงเท่านั้นก็จะเริ่มมีการลดระดับ FSH และ LH ลงต่ำกว่าระดับก่อนผ่าตัดและจะลดลงอยู่ประมาณ 1-5 วัน และหลังจากนั้นก็สูงขึ้น เหตุที่ทำให้เกิดปรากฏการณ์ดังกล่าวก็เพราะมี surgical stress และหรือ anesthetic stress จากการผ่าตัด<sup>(36)</sup>

เมื่อพิจารณาโดยละเอียดแล้วจะเห็นว่า การสูงขึ้นของระดับ FSH นั้นค่อนข้างรวดเร็วกว่าการสูงขึ้นของระดับ LH ผลที่ได้นี้ก็คล้ายคลึงกับรายงานของ Utain และผู้ร่วมงาน<sup>(14)</sup>

ซึ่งอ้างว่า FSH จะมีระดับสูงกว่าระดับก่อนการผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในวันที่ 2 ( $P < 0.05$ ) และในวันที่ 3 ( $P < 0.01$ ) หลังการผ่าตัดครั้งแรก ส่วน LH จะมีระดับสูงกว่าระดับก่อนการผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในวันที่ 3 ( $P < 0.025$ ) และในวันที่ 4 ( $P < 0.01$ ) หลังการผ่าตัดครั้งแรกตามลำดับ อย่างไรก็ตาม การสูงขึ้นของระดับ FSH และ LH นั้น มีการผันแปรมากในแต่ละบุคคล และในแต่ละรายงาน เช่น รายงานของ Hunter และผู้ร่วมงาน<sup>(37)</sup> พบว่าระดับ FSH และ LH จะสูงเหนือระดับก่อนการผ่าตัดครั้งแรกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในวันที่ 6 และ 4 สัปดาห์หลังการผ่าตัดตามลำดับ ระดับเฉลี่ยหลังผ่าตัด 2, 5 และ 7 วันในกลุ่มสตรีไทยพบว่า FSH และ LH มีค่า 21.08 IU/L และ 18.64 IU/L ตามลำดับ (ตารางที่ 6) ซึ่งจะเห็นว่ายังมีค่าต่ำอยู่ แต่พอถึง 6 สัปดาห์หลังผ่าตัดพบว่าระดับ FSH และ LH จะสูงถึงระดับสูงคงที่ (plateau) ทั้งนี้คงเป็นเพราะกลไกย้อนกลับไปยังยั้งที่มีต่อระบบ hypothalamus-pituitary ยังไม่สมบูรณ์ในช่วง 2-7 วันหลังผ่าตัด อย่างไรก็ตามจะเห็นว่าผลที่ได้มีแตกต่างกับรายงานจากต่างประเทศซึ่งอ้างว่า ระยะเวลาตั้งแต่ผ่าตัดครั้งแรกจนถึงวันที่ระดับ FSH และ LH สูงถึงระดับสูงคงที่ของวัยหมดประจำเดือนนั้นมีความผันแปรมากในแต่ละรายงาน เช่น บางรายอ้างว่าใช้เวลาเพียง 1 สัปดาห์<sup>(9)</sup>, 3 สัปดาห์<sup>(11)</sup>, และไปจนกระทั่งถึงหนึ่งปี<sup>(25)</sup> สำหรับระดับ FSH และ LH ของสตรีไทยในกลุ่ม surgical menopause ในช่วง 6 สัปดาห์หลังผ่าตัดซึ่งมีค่าเฉลี่ย 58.75 IU/L และ 44.00 IU/L ตามลำดับนั้น เมื่อนำไปเปรียบเทียบกับที่ได้รายงานไว้แล้วจากต่างประเทศ (ตารางที่ 6) จะเห็นว่ามีค่าใกล้เคียงกับของ Studd และผู้ร่วมงาน<sup>(25)</sup> และในรายงานนี้ยังแสดงให้เห็นว่าทั้งระดับ FSH และ LH ก่อนข้างจะคงที่ถึงแม้ว่าการผ่าตัดจะผ่านพ้นไปแล้วถึง 20 ปี แต่บางรายงานก็มีค่าค่อนข้างสูงเช่นรายงานของ Pansini และผู้ร่วมงาน<sup>(13)</sup> จะเห็นว่ามีระดับทั้ง FSH และ LH สูงประมาณ 2-4 เท่าของระดับในสตรีไทย การที่มีความแตกต่างกันมากเช่นนี้ก็คงเนื่องมาจากเหตุทำนองเดียวกันกับที่กล่าวแล้วในกลุ่ม natural menopause สำหรับกับกลไกที่ทำให้ FSH และ LH มีระดับสูงขึ้นในสตรีกลุ่ม surgical menopause นั้นก็เป็นไปในทำนองเดียวกันกับที่กล่าวแล้วใน natural menopause ซึ่งพอสรุปได้ว่า ผลจากการผ่าตัดเอารังไข่ออกจะไปทำให้มีการลดระดับ estrogens อย่างรวดเร็ว และกระตุ้นให้แล้วเป็นผลทำให้เกิดการขาดกลไกย้อนกลับไปยังยั้งต่อระบบ hypothalamus-pituitary<sup>(27)</sup> จึงทำให้ production rate ทั้งของ FSH และ LH เพิ่มขึ้นและพบว่า FSH

มีการเพิ่มมากกว่า LH แต่ metabolic clearance rate ของ FSH และ LH ไม่ได้เปลี่ยนแปลงไปจากสภาวะก่อนผ่าตัด นอกจากนั้น half-life ของ FSH ก็ยาวกว่าของ LH เมื่อเป็นเช่นนี้จึงทำให้ระดับ FSH สูงขึ้นมากกว่าการสูงขึ้นของระดับ LH และยังคงทำให้ LH/FSH ratio ของสตรีไทยในกลุ่มนี้เปลี่ยนจาก 2.34 ในระยะก่อนผ่าตัดครั้งแรกมาเป็น 0.78 และ 0.75 ในระยะ 2 วัน และ 6 สัปดาห์หลังผ่าตัดตามลำดับ

เมื่อพิจารณาเรื่องการมีระดับสูงขึ้นของ FSH และ LH หลังผ่าตัดครั้งแรกในช่วงต่างกันของรอบประจำเดือน จะเห็นระดับ FSH สูงขึ้นมากและอย่างกระทันหันจนมีลักษณะเป็นยอดแหลม (peak) ในวันที่ 5 หลังผ่าตัดทั้งที่ทำการผ่าตัดที่กระทำในระยะ follicular และ luteal phase ของรอบประจำเดือน (ตารางที่ 2 และรูปที่ 2) ส่วนการเพิ่มระดับ LH นั้นจะค่อยเป็นค่อยไปตั้งแต่วันที่ 2, 5 และ 7 หลังผ่าตัดตามลำดับ ทั้งการผ่าตัดที่กระทำในระยะ follicular และ luteal phase ผลที่ได้เป็นการสนับสนุนรายงานของ Albert<sup>(38)</sup> ที่อ้างว่าเมื่อสตรีเข้าสู่สภาวะหมดประจำเดือนแล้ว จะมี FSH สะสมไว้ในต่อมพิทูอิทารี กลับหน้าในปริมาณที่เพิ่มขึ้นเป็น 3 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับในวัยเจริญพันธุ์ แต่ปริมาณ LH ที่ถูกสะสมไว้ในต่อมพิทูอิทารี กลับหน้าจะไม่เพิ่มขึ้นไปจากในวัยเจริญพันธุ์ ฉะนั้นจึงมีปริมาณของ FSH ถูกหลั่งมาสู่กระแสโลหิตมากกว่า LH เมื่อสตรีนั้นเข้าสู่สภาวะหมดประจำเดือน

PRL ก่อนผ่าตัดครั้งแรกมีระดับ PRL 721.66 mU/L และระดับเฉลี่ยหลังผ่าตัด 2, 5 และ 7 วัน ของ PRL ก็มีค่า 632.72 mU/L (ตารางที่ 6) จะเห็นว่าค่อนข้างสูงกว่าระดับ PRL ในระยะ 6 สัปดาห์หลังผ่าตัด (304.20 mU/L) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ, การที่มีระดับสูงขึ้นเช่นนั้นเพราะสตรีกลุ่มนี้คงมี surgical stress บ้างไม่มากนักก่อนการผ่าตัด<sup>(39)</sup> และหลังผ่าตัด 2-7 วันก็คงยังมี surgical stress และ anesthetic stress<sup>(36)</sup> หลงเหลืออยู่บ้าง ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้ระดับ PRL สูงขึ้น เมื่อการผ่าตัดผ่านพ้นไปแล้ว ความกลัวและกังวลใจก็ค่อย ๆ จางหายไป จึงทำให้ PRL ค่อย ๆ ลดระดับลงจนใกล้เคียงกับระดับใน natural menopause (ตารางที่ 1) การลดระดับลงนี้ก็เนื่องมาจากเหตุผลทำนองเดียวกันกับที่ได้อธิบายไว้ก่อนแล้ว ถ้านำไปเปรียบเทียบกับรายงานจากต่างประเทศ (ตารางที่ 6) จะเห็นว่าได้ผลใกล้เคียงกับของ Barlow และผู้ร่วมงาน<sup>(15)</sup>

จากการตรวจหาระดับฮอร์โมนทุกวันตั้งแต่ก่อนผ่าตัดไปจนกระทั่งหลังผ่าตัดได้ 9 วันในสตรีไทยหนึ่งรายอายุ 46 ปีซึ่งจะทำการผ่าตัดมดลูกและรังไข่ทั้งสองข้างเพราะ

เป็นเนื้องอกของมดลูก (รูปที่ 3) จะเห็นว่าระดับ PRL ก่อนผ่าตัด 2 ชั่วโมงสูงถึง 2089.44 mU/L ทั้งนี้เป็นเพราะสตรีผู้นี้มีความกังวลและความกังวลใจในเรื่องการผ่าตัดเป็นอย่างมาก นั่นคือมี surgical stress<sup>(39)</sup> แต่หลังผ่าตัดแล้วปัญหาดังกล่าวก็หมดไปจึงทำให้ระดับ PRL เข้าสู่ระดับในวัยหมดประจำเดือนตามปกติ ระดับ E<sub>2</sub> จะลดลงทันทีอย่างมากจากระดับ 247.47 pmol/L จนวัดปริมาณไม่ได้ตั้งแต่หนึ่งวันจนกระทั่ง 9 วันหลังผ่าตัด ผลที่ได้นี้คล้ายคลึงกับรายงานของ Utian และผู้ร่วมงาน<sup>(14)</sup> ซึ่งอ้างว่า E<sub>2</sub> จะลดระดับอย่างรวดเร็วจนต่ำกว่าระดับก่อนผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.0025$ ) หลังผ่าตัดเพียงหนึ่งวันเท่านั้น หลังผ่าตัดหนึ่งวันจะเห็นว่าสตรีผู้นี้มีระดับ FSH ลดลงจากระดับก่อนผ่าตัด 2.14 IU/L มาเป็น 1.94 IU/L และ LH ก็ลดลงจากระดับก่อนผ่าตัด 7.48 IU/L มาเป็น 4.20 IU/L ตามลำดับ การที่เป็นเช่นนี้ก็เพราะว่ามี surgical stress และหรือ anesthetic stress<sup>(36)</sup> ดังกล่าวแล้ว หลังจากผ่าตัดหนึ่งวันไปแล้วปัญหาดังกล่าวคงหมดไปจึงทำให้ระดับ FSH และ LH ค่อย ๆ สูงขึ้นเรื่อย ๆ จนกระทั่ง 9 วันหลังผ่าตัดและยังมีแนวโน้มที่จะสูงขึ้นต่อไปอีก ผลที่ได้นี้ยังคล้ายคลึงกับการทดลองของ Aksel และผู้ร่วมงานอีกด้วย<sup>(9)</sup>

จากการศึกษานี้พอสรุปได้ว่าสตรีไทยในกลุ่ม surgical menopause จะมีระดับฮอร์โมน PRL, FSH, LH และ E<sub>2</sub> เปลี่ยนแปลงเฉพาะในช่วงหลังผ่าตัดใหม่ ๆ แต่พอถึงระยะ 6 สัปดาห์หลังผ่าตัดไปแล้วก็จะมีระดับคงที่และใกล้เคียงกับระดับใน natural menopause อย่างมาก ซึ่งจะเห็นว่ามีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ฉะนั้นแสดงว่าหลังผ่าตัด TAH + BSO ไปแล้ว 6 สัปดาห์เท่านั้นก็จะทำให้ระดับฮอร์โมนทั้ง 4 ชนิดนี้เข้าสู่ระดับฮอร์โมนตามปกติของสตรีที่หมดประจำเดือนโดยธรรมชาติ แต่เมื่อนำระดับฮอร์โมนทุกชนิดหลังผ่าตัด 6 สัปดาห์นี้ไปเปรียบเทียบกับระดับในระยะก่อนผ่าตัด ก็จะทำให้เห็นว่า FSH และ LH หลังผ่าตัดมีระดับสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ ) E<sub>2</sub> หลังผ่าตัดมีระดับลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ ) แต่ระดับ PRL หลังผ่าตัดกับระดับในระยะก่อนผ่าตัดมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ผลที่ได้นี้ยังคล้ายคลึงกับรายงานจากต่างประเทศด้วย

สตรีไทยในกลุ่ม surgical menopause (กลุ่มที่ 2) จำนวน 24 รายนั้น พบว่าหลังผ่าตัดแล้วมีอาการ menopause syndrome เกิดขึ้นเพียง 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 25 เท่านั้น ซึ่งเป็นอัตราค่อนข้างต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับรายงานต่างประเทศที่อ้างว่ามีถึงร้อยละ 37-94<sup>(9,40-42)</sup> การที่เป็นเช่นนี้ก็เพราะว่า menopause syndrome เป็นอาการที่ผู้ป่วยบอกเล่า (subjective symptom) โดยเฉพาะอย่างยิ่งความรู้สึกร้อนวูบวาบ

ตามตัว (hot flushes) จะไม่เหมือนกันในแต่ละบุคคล คือมีตั้งแต่รู้สึกอุ่น ๆ ไปจนกระทั่งร้อนจนทนไม่ได้<sup>(43)</sup> ดังนั้นในกรณีที่มีความรู้สึกแต่เพียงอุ่น ๆ ถ้าไม่ใช้ความสังเกตนักก็อาจทำให้สตรีผู้นั้นบอกว่าไม่มีอาการดังกล่าว สิ่งนี้อาจเป็นปัจจัยอันหนึ่งที่ทำให้อุบัติการณ์ของ hot flushes แตกต่างกันในแต่ละรายงาน นอกจากนั้นยังมีรายงานอ้างว่า อาการนี้จะเกิดมากในหมู่สตรีที่อยู่ในสังคมชั้นสูง<sup>(27)</sup> สำหรับสตรีไทยที่นำมาศึกษานี้ อยู่ในสังคมชั้นกลางและชั้นต่ำเสียเป็นส่วนมาก ด้วยเหตุนี้จึงมีอุบัติการณ์ของ hot flushes เพียงร้อยละ 25 เท่านั้น

จากผลที่ได้จากการศึกษาระดับฮอร์โมนเปรียบเทียบกับระหว่างสตรีกลุ่ม surgical menopause ที่มีอาการกลับกลุ่มที่ไม่มีมีอาการดังแสดงในตารางที่ 3 ปรากฏว่า อาการ menopause syndrome รวมทั้ง hot flushes นั้นไม่มีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับฮอร์โมนทั้ง 4 ชนิดเลย ผลที่ได้นี้ยังสอดคล้องกับหลายรายงานจากต่างประเทศ<sup>(9,12,16,25,44)</sup> แต่ก็มีอีกหลายรายงานอ้างว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างระดับฮอร์โมนกับ menopause syndrome<sup>(1,4,6,7)</sup>

**สตรีกลุ่มที่ 3** สตรีไทยในกลุ่ม surgical menopause ที่กำลังมีอาการ menopause syndrome อยู่แล้ว จำนวน 9 ราย พบว่ามีระดับเฉลี่ยของ FSH และ LH เท่ากับ 73.20 และ 50.97 IU/L ตามลำดับ จะเห็นว่าระดับเฉลี่ยของ FSH และ LH ของสตรีในกลุ่มที่ 3 สูงกว่าระดับของ FSH และ LH ซึ่งมีค่า 28.84 และ 24.47 IU/L ตามลำดับ ในสตรีกลุ่มที่ 2 6 รายที่มีอาการ menopause syndrome อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.01$  และ  $P < 0.025$  ตามลำดับ) ดังแสดงในตารางที่ 4 ฉะนั้นแสดงว่าระดับสูงต่ำของ FSH และ LH ก็ไม่มีความสัมพันธ์โดยตรงกับอาการ menopause syndrome ผลที่ได้นี้ยังขัดแย้งกับหลายรายงานจากต่างประเทศ<sup>(1,6,7)</sup> ซึ่งอ้างว่าสตรีที่มีอาการเหล่านี้จะต้องมีระดับ FSH และ LH สูง

ถึงแม้การศึกษาระดับฮอร์โมนในกลุ่มสตรีไทยที่เข้าสู่สภาวะหมดประจำเดือนจะให้ผลทั้งในเชิงขัดแย้งและสอดคล้องกับหลายรายงานจากต่างประเทศ และทำให้เกิดความสับสนจนหาข้อยุติไม่ได้ ตลอดจนไม่สามารถอธิบายกลไกของ menopause syndrome ด้วยก็ตาม ผู้วิจัยยังมีความเห็นทำนองเดียวกันกับสมมุติฐานที่เสนอโดย Tulandi และ Lai<sup>(43)</sup> ซึ่งลงความเห็นสรุปว่า นั่นคือ อาการ hot flushes จะต้องเริ่มต้นด้วยการลดระดับของ estrogens เป็นสำคัญแล้วส่งผลสะท้อนมายังศูนย์ควบคุมอุณหภูมิ (CTC) ของร่างกาย และ LHRH neurones ซึ่งอยู่ใกล้ชิดกัน แต่การตอบสนองของตำแหน่งทั้งสองนี้อาจไม่เท่ากันในแต่ละบุคคล กล่าวคือสตรีบางคนอาจมีการตอบสนองของ CTC ค่อนข้างมากจึงเกิดอาการร้อน

ดูบวบ แต่การตอบสนองของ LHRH neurones อาจมีน้อย จึงทำให้ระดับ FSH และ LH ไม่สูง นั่นคือ มีอาการ hot flushes ทั้ง ๆ ที่มีระดับ FSH และ LH ไม่สูง ในทางตรงกันข้ามสตรีอีกคนหนึ่งก็มีการตอบสนองของ CTC ก่อนข้างน้อย แต่การตอบสนองของ LHRH neurones นั้นมีมาก จึงทำให้สตรีผู้นั้นไม่มีอาการ hot flushes ทั้ง ๆ ที่มีระดับ FSH และ LH สูง เหตุผลดังกล่าวนี้ยังได้รับการสนับสนุนจากการปฏิบัติรักษาทางคลินิกอีกด้วย กล่าวคือสตรีไทยซึ่งมีอาการ menopausal syndrome ที่นำมาศึกษาทุกคนเมื่อเจาะโลหิตตรวจหาฮอร์โมนแล้ว ก็จะให้การรักษาด้วยฮอร์โมน estrogens นั่นคือ Premarin (บริษัท Ayerst) ซึ่งเป็น conjugated estrogen อันประกอบด้วย estrogens หลายชนิด ได้แก่ estrone ประมาณร้อยละ 70 และ equilene กับ equilenine อีกประมาณร้อยละ 30 โดยให้รับประทานวันละ 0.3-0.625 มก. ซึ่งสามารถบรรเทา menopausal syndrome รวมทั้งอาการ hot flushes ได้เป็นอย่างดีทุกราย และยังช่วยบรรเทาอาการช่องคลอดอักเสบจากการขาด estrogens (senile vaginitis) และอาการอักเสบของท่อปัสสาวะซึ่งทำให้มีอาการปัสสาวะแสบขัด (dysuria) อันเนื่องมาจากการขาด estrogens (atrophic urethritis)<sup>(45)</sup> ซึ่งเกิดขึ้นกับสตรีบางรายที่ทำการศึกษานี้ นอกจากนี้ฮอร์โมนนี้ยังสามารถป้องกันโรคกระดูกพรุน (osteoporosis)<sup>(45)</sup> และ coronary heart diseases<sup>(46)</sup> โดยเฉพาะสตรีที่เข้าสู่สภาวะ surgical menopause เมื่ออายุยังน้อย<sup>(47)</sup> สำหรับผู้ที่เชื่อสมมุติฐานที่ว่า menopausal syndrome เกิดจากการมีระดับ LH สูง หรือสตรีผู้นั้นมีข้อห้ามในการใช้ estrogens รักษา ก็หันมาใช้ progestogens เช่น Depo-medroxyprogesterone acetate (DMPA) ปรากฏว่าได้ผลดีพอสมควร<sup>(48-50)</sup> กล่าวคือสามารถทำให้อาการ menopausal syndrome หายไป โดยที่ยานี้จะไปทำให้ระดับ LH ลดลง<sup>(51)</sup> นอกจากนี้ยังสามารถป้องกันโรคกระดูกพรุนได้ด้วย<sup>(50)</sup> แต่มีข้อเสียที่ว่าไม่สามารถรักษาอาการอักเสบของช่องคลอดและท่อปัสสาวะดังกล่าวข้างต้นได้

## สรุป

สตรีไทยเมื่อเข้าสู่สภาวะหมดประจำเดือนทั้งชนิด natural menopause และ surgical menopause จะมีการลดระดับฮอร์โมน E<sub>2</sub> พร้อม ๆ กับมีการเพิ่มระดับ FSH และ LH

ในกระแสโลหิตเมื่อเปรียบเทียบกับระดับฮอร์โมนในวัยเจริญพันธุ์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากฮอร์โมน PRL เท่านั้นที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มสตรีที่เข้าสู่สภาวะ surgical menopause มีเพียงร้อยละ 25 เท่านั้นที่มีอาการ menopausal syndrome และยังคงพบอาการ menopausal syndrome นั้นไม่มีความสัมพันธ์กับระดับฮอร์โมน PRL, FSH, LH และ E<sub>2</sub> ในกระแสโลหิต ถึงแม้ความสัมพันธ์ดังกล่าวจะไม่ได้เป็นไปตามความหวังดังที่ได้ตั้งวัตถุประสงค์ไว้ก็ตาม ผู้รายงานยังมีความเชื่อเป็นอย่างมากกว่าความบกพร่องของระดับฮอร์โมน E<sub>2</sub> ในกระแสโลหิตจะเป็นสาเหตุเริ่มแรกที่ทำให้เกิดอาการนี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง hot flushes ไม่ใช่ แต่รายงานการศึกษาในกลุ่มสตรีไทยนี้จะได้ผลไม่ตรงกับบางรายงานจากต่างประเทศเท่านั้น จะเห็นว่ารายงานจากต่างประเทศด้วยกันเองก็ยังมีข้อโต้แย้งกันมากจนไม่สามารถหาข้อสรุปได้ เห็นสมควรต้องทำการศึกษาค้นคว้าเพื่อหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกันต่อไป

## ข้อเสนอแนะ

1. ติดตามสตรีที่มีอาการ menopausal syndrome ในกลุ่ม surgical menopause ต่อไปเป็นระยะยาว เพื่อที่จะได้ทราบความผันแปรของความรุนแรงของอาการ รวมทั้งระยะเวลาที่มีอาการ (duration of symptom) ในสตรีแต่ละคน และศึกษาระดับฮอร์โมน FSH, LH และ E<sub>2</sub> ในสตรีเมื่อหมดอาการแล้วด้วย
2. ศึกษาระดับฮอร์โมน FSH, LH และ E<sub>2</sub> ใน natural menopause ขณะที่กำลังมีอาการ menopausal syndrome อยู่ เพื่อนำมาเปรียบเทียบกับความสัมพันธ์กับระดับฮอร์โมนใน natural menopause ที่ไม่มีอาการดังที่ได้ทำการวิจัยแล้ว
3. ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ E<sub>2</sub> กับโรคกระดูกพรุน (osteoporosis) ในสตรีที่เข้าสู่สภาวะหมดประจำเดือนทั้งชนิด natural และ surgical menopause

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้รายงานขอขอบคุณ องค์การอนามัยโลกที่ได้ให้ความช่วยเหลือในเรื่อง reagents ต่าง ๆ เพื่อใช้ในการตรวจหาระดับฮอร์โมนในกระแสโลหิต

## อ้างอิง

1. Hagen C, Christiansen C, Christiansen MS, Transbol I. Climacteric symptoms, fat mass, and plasma

concentrations of LH, FSH, PRL, estradiol-17B and androstenedione in the early post-meno-

- pausal period. *Acta Endocrinol* 1982 Sep; 101(1): 87-92
2. Metcalf MG, Donald RA, Livesey JH. Pituitary-ovarian function in normal women during the menopausal transition. *Clin Endocrinol* 1981 Mar; 14(3): 245-255
  3. Metcalf MG, Donald RA, Livesey JH. Pituitary-ovarian function before, during and after the menopause: a longitudinal study. *Clin Endocrinol* 1982 Nov; 17(5): 489-494
  4. Erlik Y, Meldrum DR, Judd HL. Estrogen levels in postmenopausal women with hot flashes. *Obstet Gynecol* 1982 Apr; 59(4): 403-407
  5. Notelovitz M, Ware MD, Buhi WC, Dougherty MC. Prolactin : effects of age, menopausal status, and exogenous hormones. *Am J Obstet Gynecol* 1982 May 15; 143(2): 225-227
  6. Abe T, Furuhashi N, Yamaya Y, Wada Y, Hoshiai A, Suzuki M. Correlation between climacteric symptoms and serum levels of estradiol, progesterone, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1977 Sep 1; 129(1): 65-67
  7. Chakravarti S, Collins WP, Thom MH, Studd JWW. Relation between plasma hormone profiles, symptoms, and response to estrogen treatment in women approaching the menopause. *Br Med J* 1977 Apr 14; 1(6169): 983-985
  8. Judd HL. Hormonal dynamics associated with the menopause. *Clin Obstet Gynecol* 1976 Dec; 19(4): 775-788
  9. Aksel S, Schomberg DW, Tyrey L, Hammon CB. Vasomotor symptoms, serum estrogens, and gonadotropin levels in surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1976 Sep 15; 126(2): 165-169
  10. Monroe SE, Jaffe RB, Midgley AR, Jr. Regulation of human gonadotropins XIII. Changes in serum gonadotropins in menstruating women in response to oophorectomy. *J Clin Endocrinol* 1972 Feb; 34(2): 420-422
  11. Yen SSC, Tsai CC. The effect of ovariectomy on gonadotropin release. *J Clin Invest* 1971 May; 50(5): 1149-1152
  12. Dennerstein L, Wood C, Hudson B, Burrows G. Clinical features and plasma hormone levels after surgical menopause. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1978 May; 18(3): 202-205
  13. Pansini F, Bettocchi S, Bergamini C, Bianchi A, Ambrosecchia R, Bagni B, Mollica G. Influence of acute estrogenic withdrawal on blood Calcitonin. *Gynecol Obstet Invest* 1984; 18(1): 21-6
  14. Utian WH, Katz M, Davey DA, Carr PJ. Effect of premenopausal Castration and incremental dosages of conjugated equine estrogens on plasma follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone and estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1978 Oct 1; 132(3): 297-302
  15. Barlow OH, Beastall GH, Abdalla HI, Elias-Jones J, Lindsay R, Hart DM. Effect of long term hormone replacement on plasma prolactin concentrations in women after oophorectomy. *Br Med J* 1985 Feb 23; 290(6468): 589-591
  16. Stone SC, Mickal ABE, Rye PH. Postmenopausal symptomatology, maturation index, and plasma estrogen levels. *Obstet Gynecol* 1975 Jun; 45(6): 625-627
  17. Werawatgoompa S, Tankeyoon M, Kongseripong R, Chainiyom K, Virutamasen P, Dusitsin N, Boonsiri B. Hormonal changes in normal menstrual cycle of Thai women. *Contraception* 1981 Mar; 23(3): 301-313
  18. Korenman SG, Perrin LE, McCallum TP. A radio-ligand binding assay system for estradiol measurement in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1969 Jul; 29(7): 879-882
  19. Baird DT, Guevara A. Concentration of unconjugated estrone and estradiol in peripheral plasma in nonpregnant women throughout the menstrual cycle, castrate and postmenopausal women and in men. *J Clin Endocrinol* 1969 Feb; 29(2): 149-156
  20. Longcope C. Metabolic clearance and blood production rates of estrogens in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1971 Nov 15; 111(6): 778-781
  21. Rader MD, Flickinger GL, DeVilla GO Jr, Mikuta JJ, Mikhail G. Plasma estrogens in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1973 Aug 15; 116(8): 1069-1073
  22. Judd HL, Judd GE, Lucas WE, Yen SSC. Endocrine function of the postmenopausal ovary: Concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1974 Dec; 39(6): 1020-1024
  23. Abraham GE, Maroulis GB. Effect of exogenous estrogen on serum pregnenolone, cortisol, and androgens in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1975 Mar; 45(3): 271-274
  24. Greenblatt RB, Colle ML, Mahesh VB. Ovarian and adrenal steroid production in the postmenopausal woman. *Obstet Gynecol* 1976 Apr; 47(4): 383-387

25. Studd JWW, Chakravarti S, Collins WP. Plasma hormone profiles after the menopause and bilateral oophorectomy. *Postgrad Med J* 1978; Suppl 54 : 25-30
26. Schiff I. The effects of conjugated estrogens on gonadotropins. *Fertil Steril* 1980 Mar; 33(3) : 333-334
27. Lauritzen C. Selected aspects of endocrinology and epidemiology of the climacteric. *Acta Obstet Gynecol* 1977; Suppl 65 : 11-18
28. Seyler LF, Reichlin S. LHRF in plasma of postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1973 Aug; 37(2) : 197-203
29. Bourguignan JP, Hoyoux C, Reuten A, Franchimont P. Urinary excretion of immunoreactive luteinizing hormone-releasing hormone-like material and gonadotropins at different stages of life. *J Clin Endocrinol Metab* 1979 Jan ; 48(1) : 78-84
30. Pritchard JA, MacDonald, PC, Gant NF. *Williams Obstetrics*. Connecticut : Appleton-Century-Crofts, 1985. 31-64
31. Haney AF. The "Physiology" of the climacterium. *Clin Obstet Gynecol* 1986 Jan; 20(2) : 397-406
32. Hulton JD, Jacobs HS, James VHT. Steroid endocrinology after the menopause: a review. *J Roy Soc Med* 1979 Nov; 72(11) : 835-841
33. Longcope C, Kato T, Horton R. Conversion of blood androgens to estrogens in normal adult men and women. *J Clin Invest* 1969 Dec; 48(12) : 2129-2201
34. McDonald PC, Edman CD, Hemsell DL, Porter JC, Siiteri PK. Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione of estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1978 Feb 15; 130(4) : 448-455
35. Baird DT, Horton R, Longcope C, Tait JF. Steroid dynamics under steady-state conditions. *Recent Progr Horm Res* 1969; 25 : 611-664
36. Charters AC, Odell WD, Thompson JC. Anterior pituitary function during surgical stress and convalescence. Radioimmunoassay measurements of blood TSH, LH, FSH and growth hormone. *J Clin Endocrinol* 1969 Jan; 29(1) : 63-71
37. Hunter DJ, Julier D, Franklin M, Green E. Plasma levels of estrogen, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone following castration and estradiol implant. *Obstet Gynecol* 1977 Feb; 49(2) : 180-185
38. Albert A. Human pituitary gonadotropin. *Rec Progr Horm Res* 1956; 12 : 227
39. Noel GL, Suh HK, Stone JG, Frany AG. Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1972 Dec; 35(5) : 840-851
40. Sherman BM, Wallace RB, Bean JA, Schlaubaugh L, Chang Y. the relationship of menopausal hot flushes to medical and reproductive experience. *J Gerontol* 1981 May; 36(3) : 306-309
41. Feldman BM, Voda A, Gnonseth E. the prevalence of hot flash and associated variables among perimenopausal women. *Res Nurse Health* 1985; 8 : 261-268
42. Chakravarti S, Collins WP, Newton JR, Oram DH, Studd JW. Endocrine changes and symptomatology after oophorectomy in premenopausal women. *Br J Obstet Gynecol* 1977 Oct; 84(10) : 769-775
43. Tulandi T, Lal S. Menopausal hot flush. *Obstet Gynecol Surv* 1985 Sep; 40(9) : 553-563
44. Scott JZ, Cumming DC. The menopause. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 1985 Jan; 8(1) : 1-58
45. Iosif CS, Bekassy Z. Prevalence of Genitourinary symptoms in the late menopause. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63 : 257-260
46. Beauchamp PJ, Held B. Estrogen replacement therapy. Universal remedy for the postmenopausal women? *Postgrad Med* 1984 May; 75(7) : 42-49
47. Svanberg L. Effects of estrogen deficiency in women castrated when young. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; Suppl 106 : 11-15
48. Bullock JL, Massey FM, Gambrell RD. Use of medroxyprogesterone acetate to prevent menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 1975 Aug; 46(2) : 1975
49. Morrison JC, Martin DC, Blair RA. The use of medroxyprogesterone acetate for relief of climacteric symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1980 Sep; 138(1) : 99-104
50. Lobo RA, McCormick W, Singer F, Roy S. Depo-Medroxyprogesterone acetate compared with conjugated estrogens for the treatment of postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1984 Jan; 63(1) : 1-5
51. Mishell DR. Effect of 6-methyl-17-hydroxyprogesterone on urinary excretion of luteinizing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1967 Sep; 99(1) : 86-90