

ฮอร์โมนจากระบบประสาทที่ควบคุมการตกไข่ และวิธีทำให้เกิดการตกไข่

ประมวล วิรุฒมเสน *

รังไข่เป็นอวัยวะหนึ่งที่มีความสำคัญในระบบสืบพันธุ์ของสตรี เพราะเป็นแหล่งที่ผลิตไข่และสังเคราะห์ฮอร์โมนเพศ เป็นอวัยวะที่มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะหน้าที่ตลอดระยะเวลาที่สตรียังอยู่ในวัยมีบุตรได้ ปรากฏการณ์นี้อยู่ภายใต้การควบคุมของฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า (anterior pituitary gland) การศึกษาและค้นคว้าในปัจจุบันแสดงให้เห็นว่าสมองส่วนกลางและ hypothalamus หลั่งฮอร์โมนจากปลายประสาท (neurohormone) มาควบคุมต่อมใต้สมองส่วนหน้าให้ทำงานได้เหมาะสมแก่ความต้องการของร่างกาย

ฮอร์โมนที่หลั่งจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า (Pituitary gonadotrophins) จะกระตุ้นรังไข่ โดยเฉพาะที่ follicle ให้เจริญเติบโต follicle นี้เชื่อว่าเป็นแหล่งสำคัญที่ผลิตฮอร์โมนเพศ⁴² ซึ่งเป็นสารที่ทำให้ร่างกายเปลี่ยนแปลงทางเพศไปตามวัย เช่น เกิดมีระดูครั้งแรกเป็นสัญญาณที่บ่งชี้ว่าอย่างเข้าสู่วัยมีบุตรได้ ประจำเดือนจะเกิดและมีต่อเนื่องกันไปเป็นแบบ “Biological Clock”

ปรากฏการณ์นี้จะเป็นวงจรไปจนเข้าสู่วัยหมดระดู ก็จะไม่มีการไข่ตกและไม่เกิด corpus luteum ขึ้น ทำให้ไม่มี progesterone สร้างขึ้นใหม่ ระดูที่เคยมีตามปกติจะหยุดไป

ความรู้ดังกล่าวได้นำมาใช้อธิบายกลไกการเกิดพยาธิสภาพและรักษาความผิดปกติของการตกไข่หรือการมีระดู และยังนำมาใช้หยุดยั้งการตกไข่ ซึ่งเป็นวิธีคุมกำเนิดวิธีหนึ่งที่ใช้แพร่หลายในปัจจุบัน

ฮอร์โมนจากประสาทซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการตกไข่ (Neurohormonal control of ovulation)

ฮอร์โมนจากระบบประสาทส่วนกลาง

ในอดีตมีผู้ให้สมมุติฐานว่าระบบประสาทส่วนกลาง (CNS) มีบทบาทสำคัญสามารถกระตุ้นหรือหยุดการทำงาน ของต่อมใต้สมองส่วนหน้าได้ โดยสังเกตว่ามีการเปลี่ยนแปลงทางระดูเกิดขึ้นในคนไข้โรคจิตหรือโรคประสาท³⁸ และระยะการมีระดูของผู้ป่วยเปลี่ยนไปจากปกติเมื่อรับไว้ในโรง

* แผนกสรีรวิทยา-นรีเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พยาบาล^{71,102} นอกจากนี้ยังพบว่าต่อมใต้สมอง ส่วนหน้าหลังฮอร์โมนน้อยลงในคนและสัตว์ทดลองที่ได้รับมอร์ฟีน หรือยาแก้ปวดประสาท (Tranquilizer)^{3, 83}

ปัจจุบันนี้มีหลักฐานหลายประการที่บ่งว่า hypothalamus หลั่งฮอร์โมนจากเซลล์หรือปลายประสาทเข้าสู่หลอดเลือดดำ (Portal vein) ที่เชื่อมไปยังต่อมใต้สมอง⁵⁸ Hinsey,³⁹ Green และ Harris³⁴ ได้เสนอความคิดไว้เป็นเวลานานแล้วว่า hypothalamus เป็นแหล่งสร้างฮอร์โมน ซึ่งปัจจุบันเรียกว่า releasing factor (RF) หรือ releasing hormone (RH) Corticotrophin เป็น RF ชนิดแรกที่ถูกค้นพบ⁵⁹ ต่อมาก็มีผู้พบ Follicle stimulating hormone releasing factor (FSH-RF) และยังมี RF อีกหลายชนิด ที่ค้นพบในระยะต่อมา^{8, 20, 24}

หลังจากพบ LH-RF แล้ว มีผู้สังเกตเห็นได้จาก hypothalamus ของทั้งคนและสัตว์⁴¹ และเมื่อทดลองฉีดสารนี้เข้าหลอดเลือดพบว่าใน 2—3 นาที ต่อมาระดับ LH ในเลือดสูงขึ้น แต่ถ้าสกัดเนื้อส่วนนอกของสมอง (cerebral cortex) แล้วนำมาฉีดจะไม่มี การเปลี่ยนแปลงใดๆ เกิดขึ้น^{15, 46, 74} ทำให้คิดว่า RF นี้คงจะมีได้กระจายอยู่ทั่วไปในสมอง แต่จะอยู่เฉพาะส่วนใต้และด้านในของ hypothalamus LH-RF นั้นหลังจากสมองส่วนที่ใกล้กับ optic chiasma¹⁵ มีผู้ทดลอง

ทำลายเนื้อสมองบริเวณเหนือ optic chiasma แล้วพบว่าระดับ LH-RF ลดลงใน 2—3 อาทิตย์ต่อมา⁸⁵ จึงเชื่อว่าบริเวณนี้ น่าจะมีเซลล์ประสาท เชื่อมต่อกับแกนของต่อมใต้สมอง ส่วน FSH-RF นั้นเชื่อกันว่าสังเคราะห์ที่เนื้อสมองส่วนท้ายของ arcuate nucleus และที่ median eminence (ME)¹⁰³ ลักษณะสูตรโครงสร้างของ RF ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเป็น polypeptide มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 1000-1200 และเข้าใจว่าเป็นสารที่ทนความร้อนได้ดี

RF มีผลโดยตรงต่อการสังเคราะห์และการหลั่งฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง^{58, 59} การทดลองนอกร่างกาย (in vitro) ก็สนับสนุนความเชื่อดี นี้ แต่ก็ยังยากที่จะใช้อธิบายการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ที่เกิดขึ้นในร่างกาย (in vivo)^{82, 103} การวิจัยในปัจจุบันชี้ให้เห็นว่า แหล่งต่างๆ ที่สร้างฮอร์โมนนอกจากจะมีอิทธิพลต่อการทำงานของ “อวัยวะที่เป็นเป้าหมาย” (Target organs) แล้ว ยังมีการตอบสนองต่อฮอร์โมนซึ่งสร้างขึ้นเองด้วย เช่น ถ้าฝัง LH ลงบน ME ทำให้ระดับ LH ในเลือดลดลง^{13, 18} และเมื่อฝัง FHS ในบริเวณเดียวกันก็ทำให้ปริมาณ FSH ในต่อมใต้สมองส่วนหน้าลดลง¹ แต่ถ้าเปลี่ยนเป็นฝังที่ medial basal hypothalamus (MBH) กลับทำให้ FSH ในเลือดเพิ่มขึ้น จึงเชื่อกันว่าสมองส่วนนี้มีอิทธิพลในการทำให้มีการเปลี่ยนแปลงทางเพศเร็วขึ้น⁶⁴

การฉีด FSH ทำให้ FSH-RF ในเลือดลดระดับลง¹⁴

ฮอร์โมนเพศจากรังไข่ให้ผลทั้งกระตุ้นและยับยั้งต่อ hypothalamus เช่น estrogens กระตุ้นบริเวณเหนือ optic chiasma ให้หลังฮอร์โมนทำให้เกิดการตกไข่^{21, 53} แต่ถ้าฝั่ง estrogens ที่ MBH ซึ่งเชื่อว่าเป็นตำแหน่งที่สร้าง gonadotrophins ปรากฏว่าระดับฮอร์โมนนี้ลดลง^{70, 91} ฝั่ง progesterone ที่ ME จะยับยั้งการหลั่ง LH แต่ไม่มีผลต่อ FSH^{19, 45} ความรู้เหล่านี้ใช้เป็นหลักสำคัญในการอธิบายกลไกของยาคุมกำเนิดต่าง ๆ ที่สามารถหยุดการตกไข่ได้

กลไกที่ RF ควบคุมการหลั่ง FSH และ LH นั้น มีผู้ให้สมมุติฐานไว้ 2 ข้อ ข้อแรก Douglas และ Poisner²³ เสนอว่า RF ทำให้ผนังเซลล์ของต่อมใต้สมองส่วนหน้ามีศักย์ไฟฟ้าเปลี่ยนไปเกิด "Depolarization" เป็นเหตุให้แคลเซียมเข้าสู่เซลล์ และโปแตสเซียมกลับออกจากเซลล์ และในขณะเดียวกัน FSH และ LH ก็หลั่งออกมาด้วย ข้อสันนิษฐานนี้มีการทดลองสนับสนุน^{81, 101}

สมมุติฐานอีกข้อหนึ่งนั้น ขณะนี้กำลังได้รับความสนใจมาก เพราะยังสามารถจะนำไปใช้อธิบายการทำงานของฮอร์โมนต่าง ๆ ในร่างกายด้วย คือ RF ไปกระตุ้น adenylyl cyclase ซึ่งเชื่อว่าเป็น enzyme ที่ผนังเซลล์⁵⁵ ทำให้เกิด adenosine 3'-5' monophosphate (cyclic

AMP) เพิ่มขึ้นในเซลล์^{55, 73, 96} เมื่อนำความคิดเห็นทั้งสองประการนี้มารวมกันเข้า ก็จะได้คำอธิบายกลไกของการหลั่งฮอร์โมน คือ RF ทำให้เกิด cyclic AMP เพิ่มขึ้นและน่าจะเป็นตัวที่ทำให้ผนังเซลล์เปลี่ยนแปลงด้วย จึงเกิดมีการหลั่งฮอร์โมนออกมา

มีผู้ทดลองสกัด ME ของวัวแล้วนำมาฉีดเข้าหลอดเลือดดำในคนที่มีการตกไข่ ได้ผลสำเร็จบ้าง แต่ก็เป็นส่วนน้อยเท่านั้น⁴⁰ และยังมีผู้ทดลองสังเคราะห์ LH-RF ขึ้นเองแล้วฉีดเข้ากล้ามเนื้อผู้ช่วย ซึ่งไม่มีการตกไข่ปรากฏว่าไม่ได้ผลเลย แต่พบว่าจะได้ผลบ้างถ้าให้ clomiphene citrate นำก่อน⁴⁷

ฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า

ได้มีผู้สังเกตว่าต่อมใต้สมองจะมีความสัมพันธ์กับการเจริญเติบโตทางเพศมาตั้งแต่ต้นศตวรรษ^{17, 92, 93} จนปัจจุบันนี้เท่าที่ทราบมีฮอร์โมน 3 ชนิดที่สร้างจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า ซึ่งมีความสำคัญต่อการเจริญเติบโตและการตกไข่ คือ

1. Follicle stimulating hormone (FSH)
2. Luteinizing hormone (LH)
3. Luteotropin (LtH) or Prolactin

ฮอร์โมนทั้ง 3 ชนิดนี้เป็น glycoprotein FSH สร้างโดย beta เซลล์² น้ำหนักโมเลกุลประมาณ 36,000^{6, 95} ในโมเลกุลมี hexosamine

hexose และธาตุกำมะถัน⁹⁵ ประกอบอยู่ด้วย LH สร้างโดย gamma เซลล์² น้ำหนักโมเลกุลประมาณ 26,000 องค์ประกอบของโมเลกุลมี hexosamine manose แต่ไม่มีกำมะถัน⁹⁵ ส่วน LTH นั้นสร้างโดย eta เซลล์² น้ำหนักโมเลกุลประมาณ 27,000 โมเลกุลมีธาตุกำมะถันด้วย⁹⁵

ในบัสสาวะของเด็กทั้งหญิงและชายมี FSH และ LH ซึ่งจะมีระดับสูงขึ้นเรื่อย ๆ ตามอายุ ในเด็กหญิงจะมากที่สุดเมื่อใกล้มีระดูครั้งแรก^{7, 27, 57, 72} ในเลือดนั้นพบว่า LH มีปริมาณเกือบเท่ากันทั้งเด็กหญิงและชาย เริ่มพบได้เมื่ออายุ 8 ขวบ เมื่อใกล้ระยะมีระดูครั้งแรก LH ในเด็กหญิงจะสูงขึ้น 9 เท่า แต่เด็กชายสูงขึ้นเพียง 3 เท่า จึงสรุปได้ว่า LH มีความสำคัญต่อการมีระดูครั้งแรก^{57, 108} ส่วนการจะมีไข่ตกนั้น follicle จะต้องได้รับการกระตุ้นจาก FSH ปริมาณพอเหมาะ⁵⁶ FSH จะมีผลกระตุ้นเฉพาะต่อ follicle ที่เติบโตมาถึงระยะมี antral fluid แล้วเท่านั้น⁴³ นอกจากนี้ยังทำให้เซลล์ theca externa และ theca interna ของรังไข่สร้าง estrogens ด้วย ในเด็กหญิงระยะก่อนมีระดูครั้งแรกระดับ FSH สูงกว่าระดับเดิม 5 เท่า^{72, 104} และจะสูงเท่าระดับปกติในผู้ใหญ่เมื่ออายุ 15 ปี^{54, 105, 106}

เมื่อจะมีการตกไข่เกิดขึ้นนั้นระดับ LH จะสูงมากที่สุดเรียกว่า LH peak ระดับสูงเช่นนี้มีอยู่

ประมาณ 30-36 ชม.^{94, 95} เกิดก่อนมีไข่ตกประมาณ 16 ชม.¹⁰⁹ และลดลงถึงระดับต่ำสุดประมาณ 1-3 วัน ก่อนมีระดู⁹⁵ การเกิด LH peak เชื่อว่าจำต้องอาศัย 17β -estradiol (E_2)¹⁰⁵ ด้วย จากการทดลองพบว่าระดับในพลาสมาจะต้องสูงถึง 400 พิโคกรัม* ต่อ มล. จึงจะทำให้เกิด LH peak ได้^{21, 105}

นอกจากการตกไข่จะต้องอาศัยฮอร์โมนต่างๆ จากต่อมใต้สมองส่วนหน้าดังกล่าวมาแล้วข้างพบว่าพร้อม ๆ กับที่มีระดับ LH สูงมากขึ้นจะมีระดับ progesterone ซึ่งสร้างมาจาก luteinizing เซลล์ในรังไข่เพิ่มขึ้นตามไปด้วย ทำให้เชื่อว่าการตกไข่อาจต้องใช้ฮอร์โมนทั้ง 2 ชนิดนี้ร่วมกัน¹⁰⁹ Rotchild⁷⁷ ได้แสดงให้เห็นว่าถ้าฉีด progesterone ก่อนไข่ตก 24 ชม. จะสามารถหยุดการตกไข่ได้ แต่ถ้าให้ภายใน 24 ชม. จะช่วยเร่งการตกไข่ ผลงานนี้มีข้อสนับสนุนจากการทดลองในลิง⁴⁸

ปัญหาความสัมพันธ์ระหว่างการตกไข่กับ LH กำลังเป็นที่สนใจกันมากในปัจจุบัน จากผลการทดลองนอกร่างกายคนพอจะสรุปกลไกการตกไข่ได้ดังนี้ (แผนผังที่ 1)

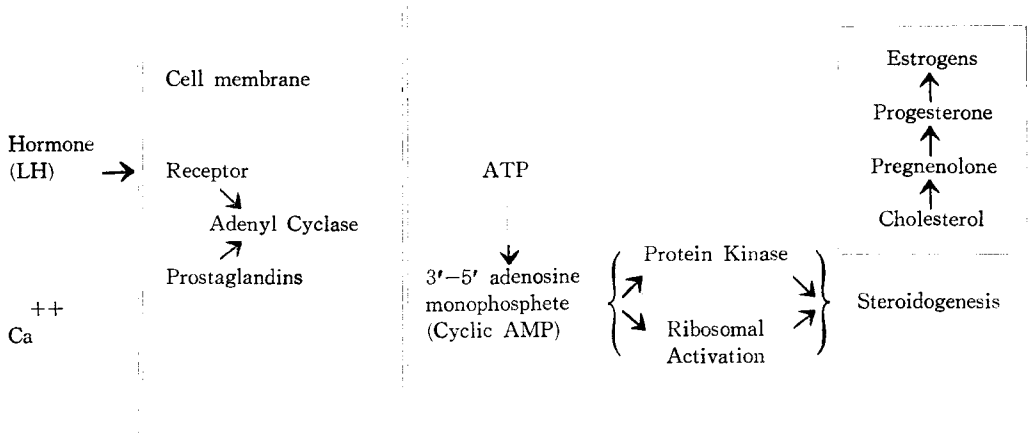
LH ทำหน้าที่เป็น "first messenger" ทำปฏิกิริยากับ "receptor" ที่ผนังเซลล์รอบ follicle LH อาจจะเข้าไปอยู่แต่ภายนอกเซลล์ก็ได้¹¹ ซึ่งในปัจจุบันได้มีการทดลองแสดงให้เห็นว่าเซลล์

* 1 พิโคกรัม 1/10¹² กรัม

ของรังไข่มี receptor เฉพาะกับ LH และ HCG ปฏิกริยานี้ก่อให้เกิด cyclic AMP ขึ้นในเซลล์ cyclic AMP ทำหน้าที่เป็น "second messenger"

ไปกระตุ้นให้เซลล์ของรังไข่สร้าง steroid ฮอร์โมนและโปรตีนอื่น ๆ ผลการเปลี่ยนแปลงนี้ ทำให้เกิดการตกไข่ในที่สุด

แผนผังที่ 1



วิธีทำให้เกิดการตกไข่ (Induction of ovulation)

จากความรู้และความเข้าใจถึงหน้าที่ของฮอร์โมนที่สัมพันธ์กับกลไกการตกไข่ได้นำมาประยุกต์ใช้รักษาความผิดปกติของรอบเดือน หรือช่วยให้ไข่ตก^{30, 31, 80} นอกจากนี้ยังได้นำมาใช้เป็นยาคุมกำเนิดกันแพร่หลาย ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะยาหรือฮอร์โมนที่มีผลโดยตรงต่อต่อมใต้สมองส่วนหน้าและรังไข่เท่านั้น

ความผิดปกติของการตกไข่อาจไม่เกี่ยวกับการมีระยะ กล่าวคือสตรีที่มีระยะมีไข่ตก และมีไข่ตก และในทางตรงกันข้ามการที่ไม่มีระยะออก

ก็ไม่ได้หมายความว่าไม่มีการตกไข่ แต่โดยทั่วไปแล้วอาการที่นำสตรีมาหาแพทย์มักจะเนื่องมาจากไม่มีระดูตามปกติ การสร้างและหลั่งฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองส่วนหน้าผิดปกติเป็นสาเหตุสำคัญอย่างหนึ่งที่ทำให้เกิดความผิดปกติดังกล่าวมาแล้ว

Gemzell Diczfalusy และ Tillinger³¹

เป็นพวกแรกที่พยายามแยก gonadotrophins จากต่อมใต้สมอง (Human pituitary gonadotrophins = HPG) และทดลองใช้กับสัตว์และคน พบว่าให้ฤทธิ์ของ FSH สูง คือทำให้ follicles และรังไข่เจริญเติบโต ถ้าให้ HPG ร่วมกับ HCG จะทำให้เกิดไข่ตกได้^{29, 30} ทั้งนี้เพราะ

HCG มีฤทธิ์ LH มากกว่า FSH เมื่อความสำเร็จนี้เผยแพร่ออกไปได้มีผู้นำไปทดลองใช้บ้างปรากฏว่าได้ผลเช่นเดียวกัน^{10, 16, 99} แต่เนื่องจาก HPG ทำให้บริสุทธ์ได้ยากจึงมีราคาแพง และยังเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ จึงต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง ต่อมาเมื่อพบว่าในบัสสาวะสตรีที่หมดระดูแล้วมี gonadotrophin มาก (Human menopausal gonadotrophins = HMG)²² และเมื่อนำมาใช้กับสตรีที่ไม่มีไข่ตกก็ได้ผลเช่นเดียวกับ^{67, 68, 69, 76, 100} HPG

⁸⁰ Rydberg พบว่าซีรัมม้าที่ตั้งครรภ์ประมาณ 60 วัน (Pregnant mares serum = PMG) มี FSH มาก จึงสกัดให้บริสุทธ์และเมื่อทดลองใช้ในสัตว์และคนก็สามารถทำให้ follicle เจริญเติบโตถ้าใช้ร่วมกับ LH ก็ทำให้มีไข่ตกได้ แต่เนื่องจากทำให้บริสุทธ์ยาก ประกอบกับให้อาการแทรกซ้อนมากจึงไม่ค่อยนิยมใช้ในปัจจุบัน

ในปี ค.ศ. 1959 Kistner และ Smith⁴⁹ ได้รายงานการใช้ MER=25 (1-(p-2-diethyl-aminoethoxyphenyl)-1-phenyl-2-p-methoxy-phenylethanol) ซึ่งเป็นสารประกอบประเภท non-steroidal กับสตรีที่ไม่มีไข่ตก ปรากฏผลว่ามีการตกไข่เกิดขึ้น ต่อมาได้ดัดแปลงสูตรโครงสร้างของยาชนิดนี้จนได้ยาชนิดใหม่ขึ้นชื่อ Clomiphene citrate หรือ Clomid สารนี้ออกฤทธิ์คล้าย estrogens เมื่อใช้กับสัตว์ทดลอง⁷⁸ แต่จะออกฤทธิ์ตรงกันข้ามเมื่อใช้กับสตรี³⁵

Greenblatt และพวก³⁶ ใช้สารนี้กับสตรี 36 คน พบว่า 28 คนไข่ตก ต่อมาเมื่อผู้อื่นรายงานผลเช่นเดียวกันอีก^{4, 5, 44, 50, 51, 104} กลไกการออกฤทธิ์ของ clomid ที่ทำให้ไข่ตกยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าไปยับยั้งปฏิกิริยาของ E₂ ต่อต่อมใต้สมองส่วนหน้า และ hypothalamus⁵² ปฏิกิริยานี้ยังผลให้ปริมาณ LH ในเลือดเพิ่มขึ้น⁶³ กับพบมี FSH ในบัสสาวะมากขึ้น⁷⁸ แต่อย่างไรก็ตามมีหลักฐานหลายอย่าง que แสดงว่ายานี้ออกฤทธิ์โดยตรงต่อรังไข่^{12, 65, 66, 79} การใช้ clomid ในสตรีนั้น มีหลายท่านเชื่อว่าได้ผลดีในสตรีที่มีรังไข่ชนิด polycystic หรือเยื่อบุมดลูกหนากว่าปกติ (endometrial hyperplasia)^{12, 50, 51, 89, 90} มีผู้เสนอว่าควรจะใช้ยานี้ต่อเมื่อผู้ป่วยมีระดับ estrogens ในบัสสาวะสูงอย่างน้อยเท่ากับระดับในสตรีที่หมดระดูแล้ว^{26, 87} สตรีที่ทำให้ตกไข่ด้วย clomid มีครรภ์แฝดได้ร้อยละ 10 ส่วนอาการแทรกซ้อนอื่น ๆ นั้นอาจมีร้อนชู้ชาตามตัว บัสสาวะบ่อย นัยน์ตามัว และมีน้ำหนัก^{47, 88} ได้มีผู้ทดลองใช้ clomid ร่วมกับ HCG ปรากฏผลเป็นที่น่าพอใจ^{33, 51, 67}

การใช้ gonadotrophins รักษาสตรีที่ไม่มีไข่ตกนั้น Gemzell³² ให้ความเห็นไว้ว่าผู้ป่วยควรเป็นคนที่มึร่างกายสมบูรณ์ อายุต่ำกว่า 35 ปี อวัยวะเพศเจริญเติบโตปกติ มีหลักฐานบ่งชี้ว่ารังไข่และต่อมใต้สมองส่วนหน้าไม่ทำงาน จะเป็น

primary หรือ secondary amenorrhea ก็ได้ และควรจะลงฉีด FSH ที่ได้จาก HPG วันละ 100 I.U. 8-10 วัน แล้วตรวจภายในเต้านมว่า รังไข่โตขึ้น และ Fern test ให้ผลบวก การใช้ HCG จึงจะได้ผลดี ส่วนการใช้ clomid นั้น จะเป็นการใช้อย่างเดียวหรือร่วมกับ HCG ก็ตาม ผู้ป่วยควรมี gonadotrophins และ estrogens ใน บัสสาวะอยู่บ้าง มิฉะนั้นจะไม่ได้ผลเท่าที่ควร ส่วนใหญ่ควรจะใช้กับผู้ป่วยที่เป็น secondary amenorrhea มากกว่า primary amenorrhea ก็ด้วยเหตุที่ primary amenorrhea มักเกิดร่วมกับความพิการแต่กำเนิดของอวัยวะเพศเช่น รังไข่ มดลูก เป็นต้น หรือบางครั้งอาจพบร่วมกับความ พิการของ chromosome

โรคต่าง ๆ ที่ทำให้ไข่ไม่ตกและรักษาด้วย gonadotrophins ได้ผลดี

1. Premature menopause
2. Polycystic ovaries
3. Cystic glandular hyperplasia ovaries
4. Idiopathic amenorrhea
5. Persistent anovulatory cycles

ความเห็นโดยทั่วไปเชื่อว่า HCG มีผลต่อ ร่ายกายเหมือนกับ LH การจะให้จึงนิยมให้ HPG HMG หรือ PMS กับผู้ป่วยก่อน ขนาดยา ระยะเวลาที่ใช้ และผลของการรักษาแต่ละวิธี ดูตาม

ตารางที่ 1 เมื่อใช้ gonadotrophins ชนิดหนึ่ง แล้วไม่ได้ผลอาจจะเปลี่ยนเป็นอีกชนิดหนึ่งแล้ว ได้ผลดีก็ได้

ปัญหาภาวะแทรกซ้อนจากยานี้เกิดด้วย เหตุหลายประการ ที่สำคัญคือฮอร์โมนแต่ละชนิด ไม่ค่อยจะบริสุทธิ์ และยากจะตัดสินว่าผู้ป่วยแต่ละ รายเหมาะสมกับยาชนิดใด สัดส่วนระหว่างฮอร์- โมนแต่ละชนิด และระยะเวลาที่ให้ฮอร์โมนก็ยัง ไม่เป็นที่ตกลงกันแน่นอนว่าเท่าไรจึงจะดีที่สุด Rosenberg⁷⁵ เสนอว่าอัตราส่วนระหว่าง FSH/ LH ควรจะเป็น 5:1 เพื่อลดภาวะแทรกซ้อน Shearman⁸⁹ ได้ทดลองใช้ HPG และ HCG ในอัตราที่ Rosenberg เสนอ แต่พบว่ามิใช่ตก หลายใบและเกิดครรภ์แฝดได้มาก Gemzell และ Roos²⁸ ได้ทดลองคล้ายกันผลปรากฏว่าผู้ป่วย 53 คน มี 28 คนคลอดเด็กคนเดียว 14 คนคลอด แผลดสอง อีก 9 คนคลอดแฝดสามหรือมากกว่า นอกจากนี้ยังมีรายงานอื่น ๆ อีกที่ให้ผลคล้ายคลึง กัน^{62, 71, 100}

ภาวะแทรกซ้อนนอกจากครรภ์แฝด มี รังไข่ โตขึ้นกว่าปกติ ปวดท้อง มีน้ำในช่องท้องและช่อง ปอด เกิดปริมาตรเลือดลดลงและ shock ได้ ส่วน ใหญ่มักจะเกิดหลังให้ HCG หลายวัน^{61, 68, 71, 100} นอกนั้นมีภาวะหลอดเลือดอุดตัน⁶⁰ เป็นลม⁹⁷ เป็น ที่น่าสังเกตว่าในรายที่เป็น polycystic ovary พบภาวะแทรกซ้อนน้อย Taymor⁹⁷ เสนอว่า

HCG จะได้ผลดีและมีภาวะแทรกซ้อนน้อยในรายที่มี E₂ ในปัสสาวะอยู่ระหว่าง 248 ± 60 ไมโครกรัม/24 ชม. หรือ total estrogens 500 ไมโครกรัม/24 ชม. ความเห็นนี้มีผู้คัดค้าน⁸⁸ เพราะเห็น

ว่าข้อเสนอนี้ใช้ได้เฉพาะบางรายเท่านั้น และการวัดปริมาณ estrogens ในปัสสาวะก็เป็นวิธีที่ยุ่งยากและค่าใช้จ่ายสูง สรุปว่าควรจะใช้ HCG ต่อเมื่อลองใช้ clomiphene แล้วไม่ได้ผล

ตารางที่ 1

Drugs Use and dosages for in duction of Ovulation

Clinical Diagnosis	HPG, HMG, PMS or Clomiphene	HCG I.U.	Ovulatory Cycles	Authors
Functional Amenorrhea	Clomid oral 50-100 mg/day × 10 then adjusted dose for other 5 days	—	74/87	Greenblatt & Mahesh (37)
Secondary Amenorrhea	Clomid oral 50-100 mg/day × 10 then adjusted dose for other 5 days	—	54/75	Greenblatt & Mahesh (37)
Stein—Leventhal Syndrome	Clomid oral 50-100 mg/day × 10 then adjusted dose for other 5 days	—	36/42	Greenblatt & Mahesh (37)
Pituitary Insufficiency	Clomid 100 mg daily × 5-10 days	5000 I.U. I.M. daily × 2-3 days after last dose of clomid	38/56	Kistner (49)
Secondary Amenorrhea	HMG 1500 I.U. daily until Fern test + ve	4000 I.U. IM daily for 3 days or 12000 I.U. single dose.	22/24	Taymor (98)
Secondary Amenorrhea	PMS 2000 I.U. IM daily with decrease doses for 12 days total doses is 13600 I.U.	100 I.U. daily 12 days with doses increase total doses of 8400	63/120	Rydberg (80)

เอกสารอ้างอิง

1. Arai Y, Gorski RA: Inhibition of ovarian compensatory hypertrophy by hypothalamic implantation of gonadotrophin in androgen-sterilized rats: evidence for "Internal" feedback. *Endocrinology* 82:871-3, 68
2. Arrata, WSM, Iffy L: Normal and delayed ovulation in the human. *Obstet & Gynec. Surv.* 26:675-689, 71
3. Barraclough CA, Sawyer CH: Induction of pseudopregnancy in the rat by reserpine and chlorpromazine. *Endocrinology* 65:563-71, 59
4. Beck P, Grayzel EF, Young IS, et al: Induction of ovulation with clomiphene. Report of a study including comparison with intravenous estrogen and human chorionic gonadotrophin. *Obstet Gynecol* 27:54-64, 66
5. Boutselis JG, Vorys N, Ullery JC: Control of ovulation time and cycle length with clomiphene citrate. *Am. J. Obstet Gynecol* 97:949-57, 67
6. Brown PS: Assay of gonadotrophin from urine of non-pregnant human subjects. *J. Endocrinol* 13:59-64, 55
7. Brown PS: Follicle stimulating and interstitial cell stimulating hormones in the urine of woman with amenorrhoea. *J. Endocrinol* 14:129, 56
8. Burgus R, Guillemin R: Hypothalamic releasing factors. *Ann Rev Biochem* 39:499-526, 70
9. Butcher RW: Role of cyclic AMP in hormone actions. *N. Engl J Med* 279:1378-84, 68
10. Buxton CL, Herrmann W: Induction of ovulation in the human with human gonadotropins. Preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 81:584-90, 61
11. Channing CP: The interrelation of prostaglandins cyclic 3, 5-AMP and ovarian function. *Research in Prostaglandins* 2:1-4, 73
12. Charles D, Barr W, Bell ET, et al: Clomiphene in the treatment of oligomenorrhoea. *Am J Obstet Gynecol* 86:913-22, 63
13. Corbin A: Pituitary and plasma LH of ovariectomized rats with median eminence implants of LH. *Endocrinology* 78:893-6, 66
14. Corbin A, Daniels EL, Milmore JE: An "internal" feedback mechanism controlling follicle stimulating hormone releasing factor. *Endocrinology* 86:735-43, 70
15. Crighton DB, Schneider HP, McCann SM: Localization of LH-releasing factor in the hypothalamus and neurohypophysis as determined by an in vitro method. *Endocrinology* 87:323-9, 70
16. Crooke AC, Butt WR, Palmer RF, et al: Clinical trial of human gonadotrophins. I. The effect of pituitary and urinary follicle stimulating hormone and chorionic gonadotrophin on patients with idiopathic secondary amenorrhoea. *J. Obstet Gynecol Brit Comm* 70:604-35, 63
17. Crowe SJ, Cushing H, Homans H: Experimental hypophysectomy. *Bull Johns Hopkins Hosp* 21:127, 10
18. David MA, Flaschini F, Martini L: Control of LH secretion: role of "short" feedback mechanism. *Endocrinology* 78:55-60, 66
19. Davidson, JM: Feedback control of gonadotrophin secretion. In *Frontiers in neuroendocrinology* Edited by Ganong WF, Martini ML. New York, Oxford University Press, pp. 343-88, 69
20. Dhariwal AP, Antunes-Rodrigues J, McCann SM: Purification of ovine luteinizing hormone-releasing factor by gel filtration and ion exchange chromatography. *Proc Soc Exp Biol Med* 118:999-1003, 65
21. Docke F, Dorner G: The mechanism of the induction of ovulation by oestrogens. *J Endocrinol* 33:491-9, 65
22. Donini P, Puzzuoli D, Montezemolo R: Purification of gonadotrophin from human menopausal urine. *Acta Endocrinol* 45:321-8, 64
23. Douglas WW, Poisner AM: Calcium movement in the neurohypophysis of the rat and its relation to the release of vasopressin. *J Physiol (London)* 172:19-30, 64
24. Everett JW: Neuroendocrine aspects of mammalian reproduction. *Ann Rev Physiol* 31:383-416, 69
25. Fawcett CP, Harris GW, Reed M: The purification of the luteinizing hormone releasing factor. *Proc Int Congr Physiol Sci XXIII*, Mtg, Tokyo, p. 33, 65
26. Ferriman D, Purdie AW, Corns M: Factors affecting the response to clomiphene therapy. *Br Med J* 4:444-6, 67
27. Fitschen W, Clayton BE: Urinary excretion of gonadotrophins with particular reference to children. *Arch Dis Child* 40:16-26, 65

28. Gemzell C, Roos P: Pregnancies following treatment with human gonadotropins, with special reference to the problem of multiple births. *Am. J Obstet Gynecol* 94:490-6, 66
29. Gemzell CA: Human pituitary gonadotropins in the treatment of sterility edited by Greenhill JP. Chicago, year Book of Obstetrics & Gynecology p. 331, 63
30. Gemzell CA: The induction of ovulation in the human by human pituitary gonadotropins. In control of ovulation edited by Villee CA. Oxford, Pergamon Press. Inc., pp. 192-209, 61
31. Gemzell CA, Diczfalusy E, Tillinger G: Clinical effect of human pituitary follicle-stimulating hormone (FSH). *J Clin Endocrinol* 18: 1333-48, 58
32. Gemzell CA. Induction of ovulation using human pituitary or urinary FSH *Clin. Obstet & Gynec* 10:401, 67
33. Goldfarb AF: Clomiphene citrate: Its effect in some ovulatory defects. *Clin Obstet Gynecol* 10:390-400, 67
34. Green JD, Harris GW: Observation of the hypophysis-portal vessels of living rat. *J Physiol (London)* 108:359-61, 49
35. Greenblatt RB, Barfield WE, Jungck EC, et al: Induction of ovulation with MRL/41. Preliminary report. *JAMA* 178:101-4, 61
36. Greenblatt RB, Mahesh VB, Pico IR: Stimulation of ovulation in the human with clomiphene citrate. In Proceeding of 5th World Congress of Gynecology and Obstetrics edited by Wood C. Sydney, Butterworth & Comp. Ltd. p. 301, 67
37. Greenblatt RB, Mahesh VB: Induction of ovulation with clomiphene citrate. Year book of Endocrinology 64-65 Yearbook publisher, Chicago, p. 248-268
38. Harris G: Neural control of pituitary gland. London, Arnold, 55
39. Hinsey JC: The relation of the nervous system to ovulation and the phenomena of the female reproductive tract. Cold Spring Harbor symposium. *Q Biol* 5:269-79, 37
40. Igarashi M, Yokota N, Ehara Y, et al: Clinical effects with partially purified beef hypothalamic FSH-releasing factor. *Am J Obstet Gynecol* 100:867-70, 68
41. Igarashi M, Yokota N, Ehara Y, et al: Induction of human ovulation with purified beef hypothalamic FSH-releasing factor. In Proceedings of 5th World Congress of Gynecology and Obstetrics edited by Wood C. Sydney, Butterworths, p. 349, 67
42. Jaffe RB, Perez-Palacios G, Serra GB: The reproductive cycle in the female. Contraception. The chemical control of fertility edited by Lednicer D. Marcel Dekker Inc, 69
43. Jones EC, Krohn PL: The effect of hypophysectomy on age changes in ovaries of mice. *J Endocrinol* 21:497-509, 61
44. Jones GS, Moraes-Ruehsen MD: Clomiphene citrate for improvement of ovarian function. *Am J Obstet Gynecol* 99:814-28, 67
45. Kanematsu S, Sawyer CH: Blockade of ovulation in rabbits by hypothalamic implants of norethindrone. *Endocrinology* 76:691-9, 65
46. Kastin AJ, Schally Av, Gaul C, et al: Stimulation of LH release in men and women by LH-releasing hormone purified from porcine hypothalami. *J Clin Endocrinol Metab* 29:1046-50, 69
47. Keller PJ: Treatment of anovulation with synthetic luteinizing hormone-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 116:698-705, 73
48. Kirton KT, Niswender GG, Midgley AR Jr, et al: Serum luteinizing hormone and progesterone concentration during the menstrual cycle of the rhesus monkey. *J Clin Endocrinol* 30:105-10, 70
49. Kistner RW. and Smith OW. Observations on the use of a non-Steroidal estrogen antagonist MER-25 Surg. *Ferum* 10:725, 59
50. Kistner RW: Further observations on the effects of clomiphene citrate in anovulatory females. *Am J Obstet Gynecol* 92:380-420, 65
51. Kistner RW: Use of clomiphene citrate, human chorionic gonadotropin, and human menopausal gonadotropin for induction of ovulation in the human female. *Fertil Steril* 17:569-83, 66
52. Kobayashi J; Kato J, Villee C: Effect of clomiphene on the uptake of estradiol by the anterior hypothalamus and hypophysis. In Proceedings of 5th World Congress of Gynecology and obstetrics edited by Wood C. Sydney, Butterworths, p 351, 67
53. Labhsetwar AP: Role of estrogens in ovulation: a study using the estrogen-antagonist I.C.I. 64,474. *Endocrinology* 87:542-51, 70

54. Lee PA, Midgley AR Jr, Jaffe RB: Regulation of human gonadotropins VI. serum follicle stimulating and luteinizing hormone determinations in children. *J Clin Endocrinol* 31:248-53,70
55. Liddle GW, Hardman JG: Cyclic adenosine monophosphate as a mediator of hormone action. *N Engl J Med* 285:560-6,71
56. Lostroh AJ: Minimal amount of ICSH required, together with FSH, for follicular development, uterine growth and ovulation in hypophysectomized rat. *Physiologist* 8:222,65
57. McArthur JW, Ingeroll FM, Worcester J: Urinary excretion of interstitial cell stimulating hormone by normal males and females of various ages. *J Clin Endocrinol* 18:460-9,53
58. McCann SM: Neurohormonal correlates of ovulation. *Fed Proc* 29:1888-91,70
59. McCann SM, Dhariwal PS, Porter JC: Regulation of the adenohypophysis. *Ann Rev Physiol* 30:539-640,68
60. Mozes M, Bogokowsky H, Antebi E, et al: Thromboembolic phenomena after ovarian stimulation with human gonadotrophins. *Lancet* 2:1213-5,65
61. Mrouch A, Kase N: Acute ascites and hydrothorax after gonadotropin therapy. *Obstet Gynecol* 30:346-9,67
62. Neuwirth RS, Todd WD, Turksoy RN, et al: Successful quadruplet pregnancy in a patient treated with human menopausal gonadotropins. *Am J Obstet Gynecol* 91:982-4,65
63. Odell WD, Roos GT, Rayford PL: Radioimmunoassay for luteinizing hormone in human plasma or serum: Physiological studies. *J Clin Invest* 46:248-55,67
64. Ojeda SR, Ramirez VD: Automatic control of LH and FSH secretion by short feedback circuits in immature rats. *Endocrinology* 84:786-97,69
65. Phillip E, Stange HH: Ein fall von adrenogenitalem syndrome mit grossen polycystischen ovarien and partieller atresie der scheid. *Acta Endocrinol* 17:338,54
66. Pildes RB: Induction of ovulation with clomiphene. *Am J Obstet Gynecol* 91:466-79,65
67. Rabau E, Mashiach S, Serr DM, et al: Induction of ovulation by combined administration of human menopausal gonadotropins and clomiphene citrate. *Obstet Gynecol* 31:110-5,68
68. Rabau E, Serr DM, Masaiach S, et al: Current Concepts in the treatment of anovulation. *Br Med J* 4:446-9,76
69. Rabau E, David A, Serr DM, et al: Human menopausal gonadotropins for anovulation and sterility. *Am J Obstet Gynecol* 98:92-8,67
70. Ramirez VD, Abrams RM, McCann SM: Effect of estradiol implants in the hypothalamohypophysial region of the rat on the secretion of luteinizing hormone. *Endocrinology* 75:243-8,64
71. Rey JH, Nicholson-Bailey U, Trappl A: Endocrine activity in psychiatric patients with menstrual disorders. *Br Med J* 2:843-50,57
72. Rifkind AB, Kulin HE, Rose GT: Follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) in the urine of prepubertal children. *J Clin Invest* 46:1925-31,67
73. Robinson GA: Cyclic AMP as a second Messenger. *J Reprod Fertil (Supp)* 10:55-74,70
74. Root AW, Smith GP, Dhariwal AP, et al: Luteinizing hormone releasing activity of crude ovine hypothalamic extract in man. *Nature* 221:570-2,69
75. Rosenberg E: Induction of ovulation with human menopausal gonadotropins. In *Ovulation* edited by Greenblatt RB. Philadelphia, Lippincott, pp 118-33,66
76. Rosenberg E, Coleman J, Demany M, et al: Clinical effect of human urinary postmenopausal gonadotropin. *J Clin Endocrinol* 23:181-90,63
77. Rotchild I: Interrelations between progesterone and the ovary, pituitary and central nervous system in the control of ovulation and the regulation of progesterone secretion. *Vitamins and hormones* 23:209,65
78. Roy S, Greenblatt RB, Mahesh VB: Effects of clomiphene on the physiology of reproduction in the rat. II. Its oestrogenic and antiestrogenic actions. *Acta Endocrinol* 47:657-68,64
79. Roy S, Greenblatt RB, Mahesh VB, et al: Clomiphene citrate: Further observations on its use in induction of ovulation in the human and on its mode of action. *Fertil Steril* 14:575-95,63
80. Rydberg E: The use of pregnant mares' serum and human chorionic gonadotropin in ovarian insufficiency. In *Ovulation* edited by Greenblatt RB. Philadelphia, Lippincott, pp 75-90,67
81. Samli MH, Geschwind II: Some effects of energy-transfer inhibitors and of Ca^{++} -free or K^{+} -enhanced media on the release of luteinizing hormone (LH) from the rat pituitary gland *in vitro*. *Endocrinology* 82:225-31,68

82. Samli MH, Geschwind II : Some effects of the hypothalamic luteinizing hormone releasing factor on the biosynthesis and release of luteinizing hormone. *Endocrinology* 81 : 835-48, 67
83. Sawyer CH : Activation and blockade of the release of pituitary gonadotrophins as influenced by the reticular formation. *International Symposium on Reticular Formation of the Brain*. Detroit, p 223, 58
84. Shally AV, Saito T, Arimura A, et al : Purification of follicle-stimulating hormone-releasing factor. (FSH-RF) from bovine hypothalamus. *Endocrinology* 79:1087-94, 66
85. Schneider HP, Crighton DB, McCann SM : Suprachiasmatic LH-releasing factor. *Neuroendocrinology* 5 : 271-80, 69
86. Shally AV, Bowers CY, White WF, et al : Purification and *in vivo* and *in vitro* studies with porcine luteinizing hormone-releasing factor (LRF). *Endocrinology* 81:77-87, 67
87. Shearman RP : Induction of ovulation. *Illinois, Charles C Thomas*, 68
88. Shearman RP : The investigation and treatment of amenorrhoea developing after treatment with oral contraceptives. *Lancet* 1 : 325-6, 68
89. Shearman RP : Progress in the investigation and treatment of anovulation. *Am J Obstet Gynecol* 103 : 444-63, 69
90. Shearman RP, Cox RI, Gannon A : Urinary pregnanetriol in diagnosis of the Stein-Leventhal syndrome. *Lancet* 1:260-1, 61
91. Smith ER, Davidson JM : Role of estrogen in the cerebral control of puberty in female rats. *Endocrinology* 82:100-8, 68
92. Smith PE : The secretory capacity of the anterior hypophysis as evidence by the effect of partial hypophysectomy in rat. *Anat Res* 52:191, 32
93. Smith PE, Engle ET : Experimental evidence regarding the role of the anterior pituitary in the development and regulation of the genital system. *Am J Anat* 40:159-217, 27
94. Stevens VC : Comparison of FSH and LH patterns in plasma, urine and urinary extracts during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol* 29 : 904-10, 69
95. Stevens VC, Vorys N : Gonadotropin secretion in the normal cycle. In *Ovulation* edited by Greenblatt RB. Philadelphia, Lippincott, pp 16-26, 66
96. Sutherland EW, Robison GA, Butcher RW : Some aspects of the biological role of adenosine 3', 5' - monophosphate (Cyclic AMP). *Circulation* 3 : 279-306, 68
97. Taymor ML, Sturgis SH, Goldstein DP, et al : Induction of ovulation with human postmenopausal gonadotropin III. Effect of varying dosage schedules on estrogen and pregnanediol excretion levels. *Fertil Steril* 18:181-90, 67
98. Taymor ML : Human Menopausal Gonadotropin in *Progress in Infertility* edited by S.J. Behrman and R.W. Kistner Little Brown and Comp 68 p 393 - 406
99. Townsend SL, Brown JB, Johnstone JW, et al : Induction of ovulation. *J Obstet Gynecol Br Comm* 73 : 529-43, 66
100. Vande Wiele RL, Turksoy RN : Treatment of amenorrhea and of anovulation with human menopausal and chorionic gonadotropins. *J Clin Endocrinol* 25 : 369-84, 65
101. Wakabayashi K, Kammer IA, McCann SM : *In vitro* response of the rat pituitary to gonadotrophin-releasing factors and to ions. *Endocrinology* 85 : 1046-56, 69
102. Wallach EE, Garcia CR, Picus G : Anovulation in hospitalized mental patients. *Am J Obstet Gynecol* 93 : 72-8, 65
103. Watanabe S, McCann SM : Localization of FSH-releasing factor in the hypothalamus and neurohypophysis as determined by *in vitro* assay. *Endocrinology* 82 : 664-73, 68
104. Whitelaw MS, Grams LR, Stamm WJ : Clomiphene citrate : Its uses and observations on its probable actions. *Am J Obstet Gynecol* 90 : 355-63, 64
105. Wiele RLV, Bogumil J, Dyrenfurth I, et al : Mechanisms regulating the menstrual cycle in women. *Recent Prog Hormone Res* 26 : 63-103, 70
106. Yates FE, Russell SM, Maran JW : Brain-adenohypophyseal communication in mammals. *Ann Rev Physiol* 33 : 393, 71
107. Yen SS, Vicic WJ : Serum follicle-stimulating hormone levels in puberty. *Am J Obstet Gynecol* 106:134-7, 70
108. Yen SS, Vicic WJ, Kearchner DV : Gonadotropin levels in puberty. I. Serum luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol* 29 : 382-5, 69
109. Yussman MA, Taymor ML : Serum levels of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone and of plasma progesterone related to ovulation by corpus luteum biopsy. *J. Clin Endocrinol* 30 : 396-9, 70