

2-1-1989

## ระดับคอร์โมนและกลุ่มอาการที่เกิดขึ้นในสภาวะหมดประจำเดือนโดยธรรมชาติ

หะทัย เทพพิสัย

ฉรุษา เทพพิสัย

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

---

### Recommended Citation

เทพพิสัย, หะทัย and เทพพิสัย, ฉรุษา (1989) "ระดับคอร์โมนและกลุ่มอาการที่เกิดขึ้นในสภาวะหมดประจำเดือนโดยธรรมชาติ," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 33: Iss. 2, Article 9.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol33/iss2/9>

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact [ChulaDC@car.chula.ac.th](mailto:ChulaDC@car.chula.ac.th).

# ระดับฮอร์โมนและกลุ่มอาการที่เกิดขึ้นในสภาวะ หมดประจำเดือนโดยธรรมชาติ

หะทัย เทพพิสัย\*

อุรุษา เทพพิสัย\*\*

**Theppisai H, Theppisai U. Hormonal levels and menopausal syndrome in natural menopause. Chula Med J 1989 Feb; 33(2) : 139-148**

*Change of endocrinology in natural menopause is initiated by ovarian insufficiency. The decrease of circulating ovarian steroids disturbs the normal feedback mechanism of hypothalamus anterior pituitary system. Marked reduction in estrogens concentration is observed in this period of a woman's life. Most of the serum estrogens is estrone ( $E_1$ ), derived through aromatization of androstenedione, mainly from adrenal cortex and some from ovarian stroma. Some estradiol ( $E_2$ ) may be produced by aromatization of ovarian testosterone. There is also interconversion between  $E_1$  and  $E_2$ . The serum levels of both FSH and LH are elevated. The FSH increment is much greater than the LH increment. This is due to greater increase in FSH production compared to LH, and the half-life of FSH being also longer than that of LH. Most of the reports revealed no alteration of prolactin levels from that of premenopause. Up to the present time, the pathophysiology of menopausal flushes remains unclear. It may be that the decrease in estrogen production affected central alpha-adrenergic systems which in turn affect central thermoregulatory centers and LHRH neurones.*

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

Received for publication. November 1, 1988.

\* ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\* ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

เมื่อสตรีย่างเข้าสู่สภาวะหมดประจำเดือนโดยธรรมชาติ (natural menopause) พบว่าแกนประสาทหน้า ที่ระหว่างฮัยโปธาลามัส ปิทูอิทารี และรังไข่ (hypothalamus-pituitary-ovarian axis) ไม่สามารถจะทำงานได้ตามปกติเหมือนในวัยเจริญพันธุ์ต่อไปอีกแล้ว ทั้งนี้เป็นเพราะรังไข่ไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นของ gonadotropins จากต่อมปิทูอิทารีกลีบหน้า จึงเป็นผลทำให้ไม่มีการเจริญเติบโตของ primordial follicle ไปเป็น graafian follicle นั่นคือไม่มีการตกไข่ (ovulation) และไม่มีการสร้างคอร์ปัสลูเตียม (corpus luteum) เมื่อเป็นเช่นนี้จึงทำให้ปริมาณของ steroid hormones ที่ถูกสร้างขึ้นจาก follicle ดังกล่าวและคอร์ปัสลูเตียมต้องลดน้อยลงไปมาก ฉะนั้นกลไกย้อนกลับ (feedback mechanism) ของฮอร์โมนจากรังไข่ต่อการสร้างและการหลั่งฮอร์โมนจากต่อมปิทูอิทารีกลีบหน้า (anterior pituitary gland) ก็ต้องสูญเสียไป ผลที่สุดก็จะทำให้ระดับฮอร์โมนต่าง ๆ ในกระแสโลหิตซึ่งถูกสร้างโดยต่อมปิทูอิทารีกลีบหน้าและรังไข่ต้องเปลี่ยนแปลงไปอย่างมากจากในวัยเจริญพันธุ์ พร้อมกันนี้ก็มักจะมีกลุ่มอาการของวัยหมดประจำเดือนที่เรียกว่า menopausal syndrome หรือ climacteric symptoms เกิดขึ้นร่วมด้วยซึ่งเป็นผลกระทบจากการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนดังกล่าว ได้มีผู้ทำการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนจากต่อมปิทูอิทารีกลีบหน้า ซึ่งได้แก่ follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) และ prolactin (PRL) เป็นต้น และฮอร์โมนจากรังไข่ซึ่งได้แก่ estradiol ( $E_2$ ), estrone ( $E_1$ ) และ androstenedione เป็นต้น นอกจากนั้นยังได้ทำการค้นคว้าเพื่อหากลไกของ menopausal syndrome ไว้อย่างกว้างขวางเพื่อป้องกันการสับสนและง่ายต่อการเข้าใจจึงขอสรุปย่อไว้ดังต่อไปนี้

$E_1$  &  $E_2$   $E_2$  จะมีระดับลดต่ำลง<sup>(1)</sup> ทั้งนี้เป็นเพราะมีการลด production rate จาก 40 - 675 ไมโครกรัม / 24 ชม. ในวัยเจริญพันธุ์ลงมาเป็น 6 - 12 ไมโครกรัม / 24 ชม. ในสภาวะหมดประจำเดือน<sup>(2,3)</sup> นั่นคือลดลงประมาณร้อยละ 93 อย่างไรก็ตาม มีการลด metabolic clearance rate จาก 1350 ลิตร / 24 ชม. ในวัยเจริญพันธุ์<sup>(4)</sup> ลงเหลือ 910 ลิตร / 24 ชม. ในสภาวะหมดประจำเดือน<sup>(5)</sup> พร้อมกันไปด้วย นั่นคือลดลงเพียงร้อยละ 27 เท่านั้น<sup>(5)</sup> เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบกันแล้วจะเห็นว่า production rate ของ  $E_2$  ลดลงถึงร้อยละ 93<sup>(5)</sup> นอกจากนั้น  $E_2$  ยังรวมตัวกับ sex hormone-binding globulin ในกระแสโลหิตเพิ่มมากขึ้นอีกเล็กน้อยเมื่อสตรีเข้าสู่สภาวะหมดประจำเดือน<sup>(3)</sup> ด้วยสาเหตุ

ดังกล่าวข้างต้น จึงทำให้ระดับ  $E_2$  ลดต่ำลงมาก

Estrogens ที่ไหลเวียนอยู่ในกระแสโลหิตของสตรีวัยเจริญพันธุ์นั้นส่วนใหญ่ได้แก่  $E_2$  รองลงมาคือ  $E_1$  ทั้ง  $E_2$  และ  $E_1$  ถูกสร้างโดยตรงจากรังไข่อันเป็นผลมาจากการเจริญเติบโตของ follicles<sup>(3,6)</sup> และ corpus luteum<sup>(7)</sup> จากรายงานต่างประเทศพบว่า  $E_2$  มีระดับ 106.62 - 1169.12 pmol/L<sup>(8-10)</sup> สำหรับ estrone ( $E_1$ ) ในสตรีวัยเจริญพันธุ์นั้นจะมีระดับในกระแสโลหิตอยู่ระหว่าง 147.06 - 625.0 pmol/L<sup>(9-10)</sup> ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับระยะเวลาในรอบประจำเดือน เมื่อสตรีเข้าสู่สภาวะหมดประจำเดือนแล้วฮอร์โมน estrogens ในกระแสโลหิตจะเป็น  $E_1$  เสียเป็นส่วนใหญ่ซึ่งมีปริมาณเป็น 2 - 5 เท่าของ  $E_2$ <sup>(1,5,9,11-13)</sup> (แต่จากรายงานของ Studd และผู้ร่วมงาน<sup>(10)</sup> เท่านั้นที่อ้างว่าระดับ  $E_1$  จะสูงกว่า  $E_2$  เพียงเล็กน้อยในช่วง 5 ปีแรกหลังหมดประจำเดือน หลังจากนั้นแล้วระดับ  $E_2$  จะสูงกว่า  $E_1$ ) การที่  $E_1$  มีระดับสูงกว่า  $E_2$  ในสภาวะหมดประจำเดือนนั้นก็เพราะว่ามี production rate ของ  $E_1$  และ  $E_2$  ลดลงร้อยละ 56 และ 93<sup>(5)</sup> ตามลำดับ แต่ metabolic clearance rate ของ  $E_1$  และ  $E_2$  ลดลงร้อยละ 25 และ 27<sup>(5)</sup> ตามลำดับ เมื่อพิจารณาแล้วจะเห็นว่า production rate ของ  $E_2$  ลดลงมากกว่าของ  $E_1$  แต่ metabolic clearance rate ของ  $E_2$  และ  $E_1$  ลดลงเท่า ๆ กัน ฉะนั้นจึงทำให้ระดับ  $E_1$  สูงกว่า  $E_2$  ในสภาวะหมดประจำเดือน นั่นคือมีระดับ  $E_2$  43.4-76.5 pmol/L และมีระดับ  $E_1$  64.6-261.0 pmol/L<sup>(9-11)</sup>

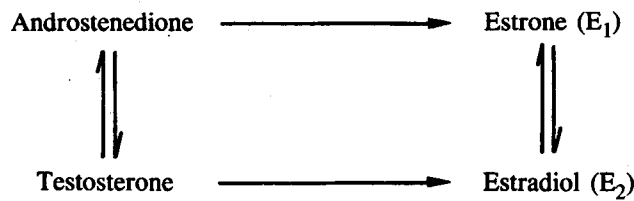
ได้มีการศึกษาหาแหล่งกำเนิดของ  $E_1$  และ  $E_2$  หลายแห่งในสภาวะหมดประจำเดือน เช่น การศึกษาหา ระดับฮอร์โมนต่าง ๆ เปรียบเทียบกันระหว่างใน ovarian vein และใน peripheral vein ทั้งนี้โดยพบว่าระดับ  $E_1$  และ  $E_2$  ใน ovarian vein สูงกว่าใน peripheral vein ประมาณ 2 เท่า<sup>(12)</sup> ระดับ androstenedione ใน ovarian vein สูงกว่าใน peripheral vein ประมาณ 4 เท่า<sup>(12)</sup> แต่ระดับ testosterone ใน ovarian vein สูงกว่าใน peripheral vein ถึง 15 เท่า ( $P < 0.01$ )<sup>(12)</sup> แสดงว่ารังไข่สร้าง testosterone ได้มากที่สุดและรองลงมาคือ androstenedione การที่รังไข่ของสตรีในสภาวะหมดประจำเดือนสร้าง testosterone ได้ในปริมาณมากเช่นนั้นเป็นเพราะถูกกระตุ้นโดย gonadotropins ที่มีระดับสูงซึ่งเป็นผลมาจากการลดปริมาณการสร้าง estrogens ของรังไข่ตนเอง<sup>(12)</sup> จากการศึกษารังไข่ในสภาวะ in vitro พบว่า stroma ของรังไข่สตรีที่อยู่ในสภาวะหมดประจำเดือนนั้น สามารถสร้าง testosterone, androstenedione และ dehydroepiandrosterone (DHEA) ได้ และยังพบ

ว่าส่วนที่เป็น cortex ก็สามารถสังเคราะห์ androstenedione ได้ และส่วนที่เป็น medulla ก็สามารถสร้าง testosterone ได้เป็นอย่างดี<sup>(7,12,14-17)</sup> แต่รังไข่ไม่สามารถ aromatize บรรดา androgens เหล่านี้ให้ไปเป็น estrogens ได้<sup>(17)</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าแหล่งผลิต androstenedione ที่ใหญ่ที่สุดคือต่อมหมวกไต (adrenal gland) กล่าวคือประมาณร้อยละ 60 ของ androstenedione ได้มาจากต่อมหมวกไตและประมาณร้อยละ 40 ของ androstenedione ได้มารากรังไข่<sup>(18)</sup>

**Androstenedione** เชื่อว่าเป็นสารต้นกำเนิด (precursor) ของฮอร์โมน estrogens ที่สำคัญมากกว่า testosterone ในสตรีที่อยู่ในสภาวะหมดประจำเดือน<sup>(18,19)</sup> ทั้งนี้โดยที่ androstenedione จะถูก enzyme ตามส่วนต่าง ๆ ของร่างกายโดยเฉพาะอย่างยิ่งไขมัน (fat) ทำให้เกิด aromatization กลายเป็น  $E_1$ <sup>(1,20,21)</sup> การสร้าง androstenedione ของสตรีในสภาวะหมดประจำเดือนจะมีประมาณครึ่งหนึ่งของสตรีวัยเจริญพันธุ์ Studd และผู้ร่วมงาน<sup>(10)</sup> ยิ่งอ้างว่าลดลงมากเหลือเพียงร้อยละ 25 ของในวัยเจริญพันธุ์เท่านั้น นั่นคือลดระดับจาก 5.05 nmol/L ในสตรีวัยเจริญพันธุ์ลงเหลือ 1.24 nmol/L ในสภาวะหมดประจำเดือน แต่อัตราการเปลี่ยนแปลง (conversion rate) ของ androstenedione ไปเป็น  $E_1$  นั้นจะเพิ่มจากร้อยละ 1.3 ในวัยเจริญพันธุ์เป็นร้อยละ 2.7 ในสภาวะหมดประจำเดือน ดังนั้นจึงทำให้ระดับ estrogen ในกระแสโลหิตยังคงมีปริมาณพอสมควร<sup>(22)</sup> ปัจจัยในการควบคุมการเปลี่ยนแปลงนี้ไม่ใช่มาจากระบบควบคุมส่วนกลาง (central regulatory system) และไม่ใช้กลไกย้อนกลับ (feedback mechanism) แต่เป็นอิทธิพลควบคุมตามร่างกายทั่วไป (peripheral regulatory influences) เช่น ความอ้วน (obesity) จะทำให้มีการเพิ่มระดับ androstenedione ทั้งนี้โดยถือว่าไขมันเป็นสิ่งกระตุ้น (stimulus) ในการสร้างและเก็บสะสม androgens ด้วย<sup>(23)</sup> นอกจากนั้นคนอ้วนจะมีอัตราการเปลี่ยนแปลงของ androstenedione ไปเป็น  $E_1$  มากด้วย<sup>(1,21)</sup> ทั้งนี้เป็นเพราะการเปลี่ยนแปลงไปเป็น  $E_1$  นั้นเกิดขึ้นบริเวณไขมันเสียเป็นส่วนใหญ่ดังกล่าวแล้วนั้นคือคนอ้วนจะมีระดับ estrogen สูงด้วย<sup>(1)</sup> นอกจากนั้นยังพบว่า aromatization ของ androstenedione ไปเป็น  $E_1$  จะเพิ่มมากขึ้นในสตรีที่อายุมากขึ้น<sup>(24)</sup> (รวมทั้งผู้ชายด้วย), ผู้ที่เป็นโรคตับ (hepatic disease) และ hyperthyroidism<sup>(25)</sup> เหล่านี้เป็นต้น สำหรับ testosterone ซึ่งถือว่าได้มารากรังไข่แต่อย่างเดียว<sup>(14)</sup> (ต่อมหมวกไตไม่สามารถสังเคราะห์ฮอร์โมนนี้ได้) และยัง

ถือว่าเป็นสารต้นกำเนิดของ  $E_2$  ก็จะถูก aromatization ไปเป็น  $E_2$ <sup>(20,21)</sup> ทำนองเดียวกันกับ androstenedione แต่กระบวนการดังกล่าวเกิดขึ้นน้อยกว่าทั้งนี้เป็นเพราะ conversion ratio ของ androstenedione ไปเป็น  $E_1$  เท่ากับ 0.007 แต่ conversion ratio ของ testosterone ไปเป็น  $E_2$  เท่ากับ 0.005<sup>(20)</sup> อย่างไรก็ตาม  $E_1$  ซึ่งได้มาจากการเปลี่ยนแปลงของ androstenedione มีประมาณร้อยละ 98 และได้จากการสร้างโดยตรงของรังไข่อีกประมาณร้อยละ 2 (แต่ต่อมหมวกไตไม่สามารถสังเคราะห์  $E_1$ )<sup>(18)</sup> ยังพบว่าบางส่วนของ  $E_1$  จะถูกเปลี่ยนแปลงไปเป็น  $E_2$  และ  $E_2$  ก็อาจถูกเปลี่ยนแปลงมาเป็น  $E_1$  อีกเช่นเดิม (interconversions)<sup>(4)</sup> ซึ่ง Baird และผู้ร่วมงานได้สรุปเป็นแผนภูมิไว้ดังในรูปที่ 1<sup>(26)</sup> ความจริงข้อนี้ได้รับการสนับสนุนโดยการทดลองของ Utian และผู้ร่วมงาน<sup>(27)</sup> โดยที่พบว่าเมื่อให้  $E_1$  เข้าไปในสตรีที่ตัดรังไข่ออกไปแล้วจะทำให้มีระดับ  $E_2$  สูงขึ้นได้ การที่ปริมาณ  $E_2$  ที่ถูกสร้างโดยตรงจากรังไข่นั้นมีน้อยมาก<sup>(12,14)</sup> ทั้งนี้เพราะมีการฝ่อ (atresia) ของ follicle ของรังไข่ซึ่งเป็นปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติ จะเห็นได้จากการศึกษาระดับ  $E_2$  ในเส้นโลหิตดำพบว่าใน ovarian vein ของสตรีในสภาวะหมดประจำเดือนจะมีปริมาณ  $E_2$  112.21 pmol/L ซึ่งเทียบเท่ากับ 1/2-1/3 ของระดับ  $E_2$  ใน ovarian vein ของสตรีวัยเจริญพันธุ์ซึ่งมีระดับ 305.51 pmol/L<sup>(14)</sup> นอกจากนั้นต่อมหมวกไตก็ไม่สามารถสร้าง  $E_2$  ได้โดยตรงอีกเช่นกัน ทั้งนี้เพราะว่าใน adrenal vein และ peripheral vein มีระดับ  $E_2$  78.82 pmol/L และ 78.16 pmol/L ตามลำดับซึ่งจะเห็นว่ามีระดับใกล้เคียงกันมาก โดยสรุปแล้วจะเห็นว่า  $E_2$  ที่อยู่ในกระแสโลหิตของสตรีในสภาวะหมดประจำเดือนนั้นได้มาจากการเปลี่ยนแปลงของ  $E_1$  เสียเป็นส่วนใหญ่ รองลงมาได้จากการเปลี่ยนแปลงของ testosterone และปริมาณน้อยมากได้จากการสร้างโดยตรงของรังไข่ ด้วยเหตุผลที่ได้อธิบายมาแล้วนั้นคงเป็นการเพียงพอที่ทำให้  $E_2$  ต้องมีระดับต่ำมากเมื่อเปรียบเทียบกับระดับในสตรีวัยเจริญพันธุ์

**FSH และ LH** จะมีระดับสูงขึ้น ทั้งนี้เป็นเพราะมีการลดระดับของ estrogens & progesterone ในกระแสโลหิตซึ่งจะทำให้เกิดกลไกย้อนกลับไปยัง (negative feedback) ต่อ hypothalamus-pituitary system ลดน้อยลงไปมากด้วยเหตุนี้ระดับ FSH และ LH จึงสูงขึ้น<sup>(28)</sup> เมื่อสตรีเข้าสู่สภาวะหมดประจำเดือนแล้วจะมีการเพิ่ม production rate (PR) ของ FSH จาก 146 mU/min และ LH จาก 734 mU/min ในวัยเจริญพันธุ์ขึ้นเป็น FSH 2141 mU/min และ



**Figure 1.** The peripheral pathways of conversion and interconversion of androgens and estrogens by Baird DT, et al (1969).

LH 2400 mU/min ในสภาวะหมดประจำเดือนตามลำดับ สำหรับ metabolic clearance rate (MCR) ของ FSH และ LH จะไม่ค่อยแตกต่างกันระหว่างวัยเจริญพันธุ์กับสภาวะหมดประจำเดือน กล่าวคือในวัยเจริญพันธุ์มี MCR ของ FSH และ LH เท่ากับ 14.2 และ 24.4 ml/min ตามลำดับ พอเข้าสู่สภาวะหมดประจำเดือนแล้วจะมี MCR ของ FSH และ LH เท่ากับ 12.6 และ 25.6 ml/min ตามลำดับ<sup>(29-31)</sup> เมื่อพิจารณาแล้วจะเห็นว่าสตรีในสภาวะหมดประจำเดือนจะมี PR ของ FSH และ LH ใกล้เคียงกันแต่ MCR ของ LH เป็น 2 เท่าของ FSH ฉะนั้นจึงเป็นปัจจัยอันหนึ่งที่ทำให้ระดับในกระแสโลหิตของ FSH สูงกว่าระดับของ LH นอกจากนั้นยังพบว่า FSH และ LH ที่ถูกสร้างขึ้นเองในร่างกาย (endogenous) มี half-life 3 ชั่วโมง และ 20 นาทีตามลำดับ<sup>(32,33)</sup> ดังนั้น half-life จึงเป็นปัจจัยอันที่สองที่ทำให้ระดับ FSH ในกระแสโลหิตสูงกว่าระดับ LH ด้วยเหตุนี้จึงทำให้ LH/FSH ratio ในกระแสโลหิตเปลี่ยนไปเป็น 0.4 - 0.7 ในสภาวะหมดประจำเดือน<sup>(28)</sup> และอาจจะใช้เป็นเครื่องชี้แนะว่าถ้า ratio นี้ต่ำกว่า 0.7 ก็แสดงว่าสตรีผู้นั้นเข้าสู่สภาวะหมดประจำเดือนแล้ว<sup>(28)</sup>

การที่เป็นเช่นนี้ก็เพราะปริมาณของ FSH และ LH ที่ถูกสร้างมากขึ้นในสภาวะหมดประจำเดือนจะถูกสะสมไว้ในต่อมพิทูอิทารี ก้านหน้า (anterior lobe) และปริมาณ FSH ที่สะสมนี้จะเพิ่มเป็น 3 เท่าแต่ปริมาณ LH ที่สะสมในต่อมพิทูอิทารี ก้านหน้าจะไม่ค่อยเปลี่ยนแปลง เมื่อเปรียบเทียบกับสภาวะในวัยเจริญพันธุ์ ดังนั้นจึงทำให้ LH/FSH ratio ในต่อมพิทูอิทารีถูกเปลี่ยนจาก 1 (วัยเจริญพันธุ์) ไปเป็น 0.3 เมื่อเข้าสู่สภาวะหมดประจำเดือน<sup>(34)</sup> แล้ว FSH และ LH ที่ถูกสะสมอยู่จะถูกหลั่งเข้าสู่กระแสโลหิต กล่าวคือในสภาวะหมดประจำเดือนจะมีการเพิ่มจังหวะหรือห้วง (pulse) ของการหลั่งและปริมาณหรือขนาด (amplitude) ของการหลั่ง<sup>(35,36)</sup> ความถี่ของห้วงการหลั่ง (pulse

frequency) ของสตรีในสภาวะหมดประจำเดือนจะมีประมาณ 10-12 นาที ซึ่งสั้นกว่าใน early follicular phase ของสตรีวัยเจริญพันธุ์ที่มีรอบประจำเดือนเป็นปกติ ซึ่งมีความถี่ประมาณ 90 - 100 นาที ทั้งนี้เชื่อกันว่าระบบ endogenous opiates จะเป็นผู้ปรับระดับประคองความถี่ของห้วงการหลั่งในสตรีวัยเจริญพันธุ์<sup>(37)</sup> และเข้าใจว่า sex steroids จากรังไข่จะเป็นผู้ปรับระดับประคองการทำงานของระบบ endogenous opiates ตลอดรอบประจำเดือนให้เป็นไปตามปกติ<sup>(38)</sup> เมื่อสตรีเข้าสู่สภาวะหมดประจำเดือนแล้ว จะเห็นว่าระดับ sex steroids จากรังไข่ลดลงไปมาก จึงทำให้การควบคุมของระบบ endogenous opiates ต่อการหลั่ง gonadotropins ต้องบกพร่องหรือขาดหายไป<sup>(39)</sup> จึงทำให้ความถี่ของห้วงการหลั่งเร็วขึ้นเป็น 10-12 นาที ฉะนั้นจึงทำให้ FSH และ LH มีปริมาณมากขึ้นในกระแสโลหิต นอกจากนั้นยังพบว่าการเพิ่มจังหวะและปริมาณของการหลั่งของ FSH และ LH นั้นอาจเป็นผลมาจากการเพิ่มการสร้าง gonadotropin releasing hormone (GnRH) ในสภาวะหมดประจำเดือน ดังได้เคยมีผู้รายงานว่ามีการเพิ่มปริมาณ GnRH ทั้งในกระแสโลหิต<sup>(40)</sup> และในปัสสาวะ<sup>(41)</sup> สำหรับระดับ FSH และ LH ที่สูงขึ้นนี้ยังมีความสัมพันธ์โดยตรงกับจำนวนปีที่หมดประจำเดือนไปแล้ว กล่าวคือ หลังหมดประจำเดือนไปแล้ว 16 - 20 ปี จะมีระดับ FSH และ LH ลดลงไปอีก<sup>(28)</sup> บางรายงานอ้างว่ามีระดับลดลงเหลือประมาณร้อยละ 40 - 50 ของระดับที่เพิ่งเข้าสู่สภาวะหมดประจำเดือนใหม่ ๆ<sup>(42,43)</sup> แต่ก็มีบางรายงานอ้างว่าระดับ FSH และ LH นี้จะค่อนข้างคงที่ถึงแม้สตรีผู้นั้นจะมีอายุถึง 100 ปี<sup>(44)</sup>

**PRL** ระดับ PRL ใน natural menopause นั้นได้มีรายงานไว้แตกต่างกัน บางรายงานอ้างว่าไม่มีความแตกต่างไปจากระดับในวัยเจริญพันธุ์<sup>(45)</sup> แต่บางรายงานก็อ้างว่าสตรีในกลุ่ม natural menopause ซึ่งมีอาการซึมเศร้าเท่า

นั้นที่จะมีระดับ PRL สูงขึ้นเล็กน้อยจากระดับในวัยเจริญพันธุ์<sup>(46)</sup> ทั้งนี้เป็นเพราะสตรีที่มีอาการเช่นนั้นจะมีการลด hypothalamic dopaminergic activity<sup>(46-48)</sup>

สำหรับรายงานที่อ้างว่า PRL ลดต่ำลงจากระดับในวัยเจริญพันธุ์นั้นเพราะมี ปัจจัย 2 ประการเข้ามาเกี่ยวข้อง ประการแรกได้แก่ความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดระหว่างบทบาทของ prolactin inhibiting factor (PIF) หรือ dopamine กับ luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) หรือ GnRH<sup>(49,50)</sup> นั่นคือถ้ามีการเพิ่มการทำงานของ GnRH และ PIF ก็จะทำให้ระดับ FSH และ LH สูงขึ้นพร้อม ๆ กับมีระดับ PRL ลดต่ำลง ดังได้กล่าวในตอนต้นแล้วว่าสตรีในสภาวะหมดประจำเดือนจะมีปริมาณ GnRH เพิ่มขึ้น<sup>(40,41)</sup> ดังนั้นบทบาทของ dopamine ก็จะมากขึ้นตามไปด้วย ซึ่งจะไปลดการสร้าง PRL จากต่อมพิทูอิทารีทำให้ระดับ PRL ในกระแสโลหิตลดลง สำหรับปัจจัยประการที่สองได้แก่อิทธิพลของ estrogens กล่าวคือเป็นที่ยอมรับกันทั่วไปแล้วว่า estrogens สามารถทำให้ระดับ PRL สูงขึ้น ความจริงข้อนี้ได้รับการสนับสนุนจากปรากฏการณ์ในขณะตั้งครรภ์ซึ่งมีระดับ estrogens สูงมากในกระแสโลหิต และก็จะพบว่าระดับ PRL สูงขึ้นมากเช่นกัน ในทางตรงกันข้ามเมื่อสตรีเข้าสู่สภาวะหมดประจำเดือนซึ่งมีระดับ estrogens ลดต่ำลงจากระดับในวัยเจริญพันธุ์ จึงทำให้ระดับ PRL ใน natural menopause ลดต่ำลงไปด้วย<sup>(51)</sup>

**Menopausal syndrome หรือ climacteric symptoms** เป็นกลุ่มอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นกับสตรีในสภาวะหมดประจำเดือนซึ่งประกอบด้วยอาการหลายอย่าง เช่น อาการร้อนวูบวาบตามตัว (hot flushes), หงุดหงิด, นอนไม่หลับ, ปวดศีรษะ, อ่อนเพลีย, เหล่านี้เป็นต้น แต่พบว่า hot flushes หรือ hot flashes<sup>(52)</sup> เป็นอาการที่พบบ่อยที่สุด ซึ่งแสดงออกด้วยความรู้สึกร้อนขึ้นมาทันทีตรงบริเวณใบหน้า คอ และต่อ ๆ ลามมาที่หน้าอก ความรู้สึกดังกล่าวจะเป็นอยู่ 1-2 นาที แล้วติดตามด้วยอาการหนาวสะท้าน (chill) และเหงื่อออก<sup>(53)</sup> อุบัติการณ์ของ hot flushes ใน natural menopause มีประมาณร้อยละ 50-85<sup>(54-60)</sup> ระยะเวลาที่มีอาการนั้นแตกต่างกันมากตั้งแต่ 2-3 เดือนไปจนกระทั่ง 11 ปี<sup>(28,60)</sup> และส่วนใหญ่จะมีอาการมากในระยะ 1-2 ปีแรกเท่านั้น หลังจากนั้นอาการจะค่อย ๆ น้อยลงเป็นลำดับ<sup>(28,60,61)</sup> การที่เกิด hot flushes ได้นั้นเพราะมีการเสียดุลยระหว่าง hypothalamus กับ autonomic nervous system<sup>(62,63)</sup> แต่กลไกอันละเอียดอ่อนที่ทำให้เกิดอาการดังกล่าวยังไม่มีความ

ทราบแน่นอนตรงเท่าทุกวันนี้ อย่างไรก็ตามมีผู้ตั้งสมมุติฐานไว้หลายประการดังต่อไปนี้

**1. Hot flushes** มีสาเหตุมาจากการหลั่งเป็นห้วง ๆ และการมีระดับสูงของ LH กล่าวคือ hot flushes มีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับการหลั่งเป็นห้วง ๆ ของ LH (pulsatile LH release) จากต่อมพิทูอิทารี<sup>(64)</sup> โดยบทบาทของ LHRH ซึ่งมีปริมาณมากขึ้นด้วยในสภาวะหมดประจำเดือนดังกล่าวแล้วในตอนต้น<sup>(40,41)</sup> ทั้งนี้ได้รับการสนับสนุนจากการทดลองตรวจระดับ FSH กับ LH ในกระแสโลหิตทุก ๆ 5 และ 15 นาที พบว่าก่อนที่จะมีอาการ hot flushes จะมีการหลั่งเป็นห้วง ๆ ของ LH (แต่ไม่ใช่ FSH<sup>(65)</sup>) ทุกครั้งไป Chang และผู้ร่วมงาน<sup>(66)</sup> เสริมว่า ในระหว่างที่มีอาการ hot flushes อยู่นั้นจะมีการเพิ่ม bioactive LH/immunoreactive LH ratio แต่หลังให้การรักษาด้วย conjugated estrogens หรือ Depo-Medroxyprogesterone acetate (DMPA) แล้ว จะทำให้อาการทุเลาลง ทั้งนี้ผู้รายงานให้เหตุผลว่าในสภาวะหมดประจำเดือนมี LH molecule ที่เป็นชนิด bioactive ในปริมาณที่มากขึ้นกว่าวัยเจริญพันธุ์ เมื่อให้ฮอร์โมนทั้งสองดังกล่าวรักษาจะไปทำให้ bioactive LH มีปริมาณน้อยลงแล้วจึงทำให้อาการ hot flushes ทุเลาลง

อย่างไรก็ตามสมมุติฐานข้อนี้ได้ถูกคัดค้านโดยหลักฐานหลายประการ เช่น สตรีที่ถูกผ่าตัด hypophysectomy ไปแล้ว<sup>(67)</sup> และที่เป็น Sheehan's syndrome ซึ่งพบว่าสตรีเหล่านี้มีระดับ gonadotropins ต่ำมากพร้อมทั้งห้วงการหลั่งของ LH ก็น้อยมากด้วยแต่ก็ยังมีอาการ hot flushes ได้นอกจากนั้น การให้ danazole หรือ ladogal ซึ่งเป็น anti-gonadotropin สามารถลดระดับ FSH และ LH ลงได้อย่างมาก<sup>(68)</sup> หรือการให้ LHRH agonists ซึ่งสามารถระงับห้วงการหลั่งของ LH ได้<sup>(69)</sup> แต่ปรากฏว่าไม่สามารถทำให้อาการ hot flushes ทุเลาลง

ในทางตรงกันข้ามเมื่อให้ LHRH เพื่อกระตุ้นให้มีการเพิ่มระดับ LH ในกระแสโลหิตขึ้นมาทันทีแต่ก็ไม่สามารถทำให้เกิดอาการ hot flushes ได้<sup>(70)</sup> ฉะนั้นการที่มี LH หลั่งออกมาเป็นห้วง ๆ พร้อมกับมีอาการ hot flushes คงเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงในหน้าที่ของ hypothalamus มากกว่าที่จะเป็นสาเหตุโดยตรงของ hot flushes<sup>(69)</sup>

**2. Hot flushes** เกิดจากการมีระดับ estrogens ต่ำ กล่าวคือมีหลักฐานแน่ชัดว่า hot flushes มีความสัมพันธ์กับการค่อย ๆ ลดปริมาณการสร้าง estrogens ในสภาวะหมดประจำเดือน<sup>(71)</sup> แต่การลดระดับ estrogens แต่เพียงอย่างเดียวคงไม่สามารถทำให้เกิดอาการได้ ทั้งนี้เพราะสตรีก่อน

วันสาว (prepubertal girl) และสตรีที่เป็น ovarian dysgenesis ซึ่งจะเห็นว่าทั้งสองกรณีนี้มีระดับ estrogens ต่ำมาก แต่ก็ไม่มีอาการ hot flushes เลย<sup>(72)</sup> ยังมีผู้ให้ความเห็นเพิ่มเติมว่า hot flushes เป็นปรากฏการณ์ของ withdrawal syndrome แล้วน้อมนำให้มีการเปลี่ยนแปลงในหน้าที่ของ estrogen sensitive neurones ซึ่งผูกพันอยู่กับการควบคุมการหลั่งของ LHRH เป็นห่วง ๆ<sup>(73)</sup> การลดระดับ estrogens อย่างกะทันหันอาจเป็นปัจจัยที่สำคัญ ทั้งนี้เพราะ Sherman และผู้ร่วมงาน<sup>(59)</sup> พบว่ามี hot flushes เกิดขึ้นถึงร้อยละ 94 ใน surgical menopause ซึ่งมีการลดระดับ estrogens อย่างรวดเร็ว แต่เกิดเพียงร้อยละ 67.6 เท่านั้นใน natural menopause ซึ่งมีการลดระดับ estrogens อย่างช้า ๆ

**3. Hot flushes** เกิดจากความผิดปกติของ alpha-adrenergic system กล่าวคือถ้ามีการสูญเสียอย่างกะทันหันของ peripheral alpha-adrenergic vasoconstrictor tone จะทำให้เกิดอาการ hot flushes ได้ ทั้งนี้โดยพบว่าหลังจากให้การรักษาด้วย clonidine ซึ่งเป็น alpha-adrenergic agonist สามารถทำให้อาการ hot flushes ทุเลาลงได้<sup>(70)</sup> แต่บางรายงานอ้างว่า hot flushes เกิดจาก central adrenergic activation มากกว่าที่จะเกิดจาก peripheral adrenergic activation<sup>(64)</sup> โดยที่ผู้รายงานเชื่อว่าเมื่อเกิด central activation แล้วจะทำให้มีการหลั่งสารจำพวก vasoactive เช่น histamine และ prostaglandin ซึ่งจะก่อให้เกิด hot flushes และ vasodilatation

**4. Hot Flushes** เกิดจากการมีปฏิริยาต่อกัน (interaction) ระหว่าง estrogens, catecholamines และ endorphins<sup>(74)</sup> กล่าวคือ เนื่องจากสตรีในสภาวะหมดประจำเดือนมีการลดระดับ estrogens ในกระแสโลหิตจึงทำให้ catecholesterogen ใน hypothalamus มีปริมาณน้อยลงไปด้วย นอกจากนั้น beta-endorphin ซึ่งเป็นสารจำพวก opiates จะมีปริมาณสูงขึ้นในขณะที่มีอาการ hot flushes<sup>(75)</sup> และสารนี้ก็ทำให้ระดับ catecholesterogen ใน hypothalamus ลดลงด้วยเช่นเดียวกัน ปรากฏการณ์นี้ได้รับการสนับสนุนโดยการทดลองให้ naloxone ซึ่งเป็น opioid antagonist ก็จะทำให้ catecholesterogen มีระดับสูงขึ้นได้<sup>(70)</sup> เนื่องจาก catecholesterogen มีอิทธิพลต่อการสังเคราะห์และ metabolism ของ catecholamines ฉะนั้นเมื่อ catecholesterogen ใน hypothalamus ลดลงก็จะทำให้ระดับ catecholamines ใน hypothalamus สูงขึ้น แล้วทำให้เกิดการขาดเสถียรภาพของประสาทบังคับหลอดเลือด (vasomotor insta-

bility)<sup>(74)</sup> โดยที่ catecholamines ที่มีระดับสูงขึ้นนี้จะไปทำให้อุณหภูมิของร่างกายสูงขึ้น<sup>(76)</sup> พร้อมทั้งมีการหลั่ง LHRH มากขึ้นด้วย<sup>(77)</sup> ที่เป็นเช่นนี้อาจเนื่องจาก hypothalamic neurones ซึ่งมี LHRH อยู่ และ preoptic / anterior hypothalamic nuclei ซึ่งควบคุมอุณหภูมิของร่างกายนั้น มีความใกล้ชิดกันมากทางด้านกายวิภาคศาสตร์

จากสมมุติฐานทั้ง 4 ประการดังกล่าวก็พอสรุปได้ว่ากลไกที่ทำให้เกิด hot flushes นั้น ในปัจจุบันนี้เชื่อว่าคงเป็นการผสมผสานของกลไกต่าง ๆ ดังได้อธิบายไว้แล้วข้างต้นซึ่ง Tulandi และ Lae<sup>(78)</sup> เสนอว่า กระบวนการนั้นเริ่มต้นด้วยการลดระดับ estrogens ก่อนแล้วจึงมีปฏิริยาต่อ central alpha-adrenergic system ต่อจากนี้ก็จะส่งผลไปยังศูนย์ควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย (central thermoregulatory centers หรือ CTC) ทำให้อุณหภูมิสูงขึ้นและยังส่งผลไปที่ LHRH neurones ซึ่งอยู่ใกล้ชิดกันอีกด้วย จึงทำให้มีการหลั่ง LH เป็นห่วง ๆ ดังกล่าวแล้วในสมมุติฐานข้อที่หนึ่ง ผลที่สุดก็แสดงออกด้วยอาการ hot flushes อย่างไรก็ตามอาการ hot flushes ก็ไม่ใช่เป็นอาการจำเพาะเจาะจงสำหรับสตรีในสภาวะหมดประจำเดือนเท่านั้น อาการทำนองนี้อาจจะเกิดในผู้ชายที่ตัดอัณฑะออก (orchidectomy) ทั้งสองข้าง หรืออาจเกิดขึ้นในสภาวะตั้งครรภ์ก็ได้<sup>(79)</sup>

## สรุป

เมื่อสตรีเข้าสู่สภาวะหมดประจำเดือนโดยธรรมชาติ จะมีการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนซึ่งแตกต่างไปจากในวัยเจริญพันธุ์ และมักจะมี menopausal syndrome เกิดขึ้นร่วมดังนี้

1. Estrogens ลดระดับลงไปมากจากระดับในวัยเจริญพันธุ์ และส่วนใหญ่ของ estrogens จะเป็นชนิด estrone ( $E_1$ ) ซึ่งได้มาจากกระบวนการ aromatization ของ androstenedione อันมีแหล่งกำเนิดมาจาก adrenal cortex เป็นส่วนมาก และรองลงมาคือ จาก ovarian stroma สำหรับ estradiol ( $E_2$ ) ซึ่งมีปริมาณไม่มากนักได้มาจากกระบวนการ aromatization ของ testosterone ที่สร้างจากรังไข่ นอกจากนี้ยังมีการเปลี่ยนกลับไปมา (interconversion) ระหว่าง  $E_1$  และ  $E_2$

2. FSH และ LH มีระดับสูงกว่าระดับในวัยเจริญพันธุ์และยังพบว่าระดับ FSH สูงมากกว่าระดับ LH ทั้งนี้เพราะมีการเพิ่มปริมาณการสร้าง FSH มากกว่า LH นอกจากนั้น half-life ของ FSH ยาวกว่าของ LH

3. ระดับ prolactin มักจะไม่มีเปลี่ยนแปลงไปจากระดับในวัยเจริญพันธุ์

4. กลไกการเกิด menopausal syndrome โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการ hot flushes นั้นยังไม่มีผู้ใดทราบแน่นอนตรงเท่าทุกวันนี้ อย่างไรก็ตามสันนิษฐานว่าคงเริ่ม

ต้นด้วยการลดระดับ estrogens ก่อน จากนั้นก็ส่งผลกระทบต่อผ่านมาทางระบบ central alpha-adrenergic แล้วลงสู่ศูนย์ควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย และ LHRH neurones ซึ่งอยู่ใกล้ชิดกันที่สุดในที่สุด

## อ้างอิง

1. Judd HL, Lucas WE, Yen SSC. Serum 17 $\beta$ -estradiol and estrone levels in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1976 Aug ; 43(2) : 272-278
2. Judd HL. Hormonal dynamics associated with the menopause. *Clin Obstet Gynecol* 1976 Dec ; 19(4) : 775-788
3. Scott JZ, Cumming DC. The menopause. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 1985 Jan ; 8(1) : 1-58
4. Longcope C, Layne DS, Tait JF. Metabolic clearance rates and interconversions of estrone and 17 $\beta$ -estradiol in normal males and females. *J Clin Invest* 1986 Jul ; 47(1) : 93-106
5. Longcope C. Metabolic clearance and blood production rates of estrogens in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1971 Nov ; 111(6) : 778-781
6. Lloyd CW, Lobotsky J, Baird DT, McCracken JA, Weisz J. concentration of unconjugated estrogens, androgens and gestagens in ovarian and peripheral venous plasma of women. The normal menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1971 Feb ; 32(2) : 155-166
7. Hammerstein J, Rice BF, Savard K. Steroid hormone formation in the human ovary : I. Identification of steroids formed in vitro from Acetate-1-<sup>14</sup>C in the corpus luteum. *J Clin Endocrinol Metab* 1964 Jul ; 24(1) : 597-605
8. Korenman SG, Perrin LE, McCallum TP. A radioligand binding assay system for estradiol measurement in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1969 Jul ; 29(7) : 879-882
9. 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
10. Studd JWW, Chakravarti S, Collins WP. Plasma hormone profiles after the menopause and bilateral oophorectomy. *Postgrad Med J* 1978 ; Suppl 54 : 25-30
11. 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
12. 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
13. 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
14. Greenblatt RB, Colle ML, Mahesh VB. Ovarian and adrenal steroid production in the postmenopausal woman. *Obstet Gynecol* 1976 Apr ; 47(4) : 383-387
15. Smith OW, Ryan KJ. Biogenesis of estrogens by the human ovary. Formation of neutral steroid intermediates from progesterone 4-C-<sup>14</sup>, androstenedione-4-C-<sup>14</sup> and cholesterol-<sup>14</sup>-C. *Endocrinology* 1961 Nov ; 69(5) : 970-983
16. Noall MW, Alexander F, Allen WN. Dehydroisandrosterone synthesis in the human ovary. *Biochim Biophys Acta* 1962 May ; 59 : 520-521
17. Mattingly RF, Haung WY. Steroidogenesis of the menopausal and postmenopausal ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1969 Mar 1 ; 103(5) : 679-693
18. McDonald PC, Rombaut RF, Siiteri PK. Plasma precursors of estrogen : I. Extent of conversion of plasma 4-androstenedione to estrone in normal males and non-pregnant, castrate and adrenalectomized females. *J Clin Endocrinol Metab* 1967 Aug ; 27(2) : 1103-1111
19. Grodin JM, Siiteri PK, McDonald PC. Source of estrogen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1973 Feb ; 36(2) : 207-214



20. 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
21. McDonald PC, Edman CD, Hemsell DL, Porter JC, Siiteri PK. Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1978 Feb 15 ; 130(4) : 448-455
22. Siiteri PK, McDonald PC. Role of estraglandular estrogen in human endocrinology. In : Greep RO, Astwood EA., eds. *Handbook of Human Physiology, Section 7, Vol 4, Part 2*. Baltimore : American Physiological Society, 1973. 615
23. Feher T, Halmy L, Bodrogi L. Dehydroepiandrosterone concentration in adipose tissue of normal and overweight subjects. *Horm Metab Res* 1976 Sep ; 8(5) : 372-374
24. Hemsell DL, Grodin JM, Brenner PF, Siiteri PK, MacDonald PC. Plasma precursors of estrogen. II, Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. *J Clin Endocrinol Metab* 1974 Mar ; 38(3) : 476-479
25. Southren AL, Olivo J, Gordon GG, Vittek J, Brenner J, Rafii F. The conversion of androgens to estrogens in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1974 Feb ; 38(2) : 207-214
26. Baird DT, Horton R, Longcope C, Tait JF. Steroid dynamics under steady-state conditions. *Recent Progr Horm Res* 1969 ; 25 : 611-664
27. 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* 1987 Oct 1 ; 132(3) : 297-302
28. Lauritzen C. Selected aspects of endocrinology and epidemiology of the climacteric. *Acta Obstet Gynecol* 1977 ; Suppl 65 : 11-18
29. Kohler PO, Ross GT, Odell WD. Metabolic clearance and production rates of human luteinizing hormone in pre- and post-menopausal women. *J Clin Invest* 1968 Jan ; 47(1) : 38-47
30. Coble YD Jr, Kohler PO, Cargille CM, Ross GT. Production rates and metabolic clearance rates of human follicle-stimulating hormone in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Invest* 1969 Feb ; 48(2) : 359-363
31. Ryan KJ. Protein hormones. In : Reid DE, Rayan KJ, Benirschke K, eds. *Principles and Management of Human Reproduction*. Philadelphia : S.W. Saunders, 1972.
32. Yen SSE, Llerena O, Little B, Pearson OH. Disappearance rates of endogenous luteinizing hormone and chorionic gonadotropin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1968 Dec ; 28(12) : 1763-1767
33. Yen SSE, Llerena O, Pearson OH, Littell AS. Disappearance rates of endogenous follicle-stimulating hormone in serum following surgical hypophysectomy in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1970 Mar ; 30(3) : 325-329
34. Albert A. Human pituitary gonadotropin. *Rec Progr Horm Res* 1956 ; 12 : 227
35. Yen SSE, Tsai CC, Naftolin F. Pulsatile patterns of gonadotropin release in subjects with and without ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab* 1972 Apr ; 34(4) : 671-675
36. Root A, DeCherney A, Russ D. Episodic secretion of luteinizing and follicle stimulating hormones in gonadal and hypogonadal adolescents and adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1972 Nov ; 35(5) : 700-704
37. Report JF, Quigley ME, Yen SSC. Endogenous opiates modulate pulsatile LH release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1981 Mar ; 52(3) : 583-585
38. Quigley ME, Yen SSC. The role of endogenous opiates on LH secretion during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1980 Jul ; 51(1) : 179-181
39. Reid RL, Quigley ME, Yen SSE. The disappearance of opioidergic regulation of gonadotropin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 Dec ; 57(6) : 1107-1110
40. Seyler LF, Reichlin S. LHRF in plasma of postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1973 Aug ; 37(2) : 197-203
41. 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
42. Wide L, Niliius JJ, Gemzell C. Radioimmunoabsorbent assay of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in serum and urine from men and women. *Acta Endocrinol* 1973 ; Suppl 174 : 3-58
43. Chakravarti S, Collins WP, Forecast JD. Hormonal profiles after the menopause. *Br Med J* 1976 Oct 2 ; 2(6039) : 784-787
44. Scagliin H, Medina M, Pinto-Ferreira AL. Pituitary LH and FSH secretion and responsiveness in

- women of old age. *Acta Endocrinol* 1976 ; 81 : 673-680
45. 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
  46. 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-menopausal period. *Acta Endocrinol* 1982 Sep ; 101 : 87-92
  47. Maeda K, Kato Y, Ohgo S. Growth hormone and prolactin release after injection of thyrotropin-releasing hormone in patients with depression. *J Clin Endocrinol Metab* 1975 Mar ; 40(3) : 501-505
  48. Shane DM, Francis AF, Groom GV, Riad-Fahmy D. A pilot endocrine study in depression. *Postgrad Med J* 1977 ; 53 Suppl 4 : 172-174
  49. Porter JC, Mical RS, Ben-Jonathan N, Ondo JG. Neurovascular regulation of the anterior hypophysis. *Recent Progr Horm Res* 1973 ; 29 : 161-198
  50. Pritchard JA, MacDonald, PC, Gant NF. *Williams Obstetrics*. Connecticut : Appleton-Century-Crofts, 1985. 31-64
  51. Haney AF. The "Physiology" of the climacterium. *Clin Obstet Gynecol* 1986 Jan ; 20(2) : 397-406
  52. Voda AM. Climacteric hot flash. *Maturitas* 1981 Mar ; 3(1) : 73-90
  53. Bates GW. On the nature of the hot flash. *Clin Obstet Gynecol* 1981 Mar ; 24(1) : 231-241
  54. Barrett LCW, Fairfield L, Nicholson R. An investigation of the menopause in one thousand women. *Lancet* 1933 ; 1 : 106
  55. Neugarten BL, Kraines RJ. "Menopausal symptoms" in women of various ages. *Psychosom Med* 1965. May ; 27(3) : 266-273
  56. Jazmann J, Van Lith ND, Zaat JCA. The perimenopausal symptoms : the statistical analysis of a survey. *Med Gynecol Soc* 1969 ; 4 : 268
  57. Thompson B, Hart SA, Durno D. Menopausal age and symptomatology in general practice. *J Biosocial Sci* 1973 Jan ; 5(1) : 71-82
  58. Mulley G, Mitchell Jr A. Menopausal flushing. Does oestrogen therapy make sense ? *Lancet* 1976 Jan 26 ; 1(7974) : 1397-1399
  59. Sherman BM, Wallace RB, Bean JA, Schlabaugh L, Chang Y. The relationship of menopausal hot flushes to medical and reproductive experience. *J Gerontol* 1981 May ; 36(3) : 306-309
  60. Feldman BM, Voda A, Gnonseth E. The prevalence of hot flash and associated variables among perimenopausal women. *Res Nurse Health* 1985 ; 8 : 261-268
  61. Berg G, Hammar M. Epidemiology of the climacterium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985 ; Suppl 132 : 9-12
  62. Greenblatt RB. Estrogen therapy for postmenopausal females. *N Engl J Med* 1965 Feb 11; 272(6) : 305-308
  63. Overstreet EW. Endocrine management of the geriatric women. *Am J Obstet Gynecol* 1966 Jan 1 ; 95(3) : 354-356
  64. Casper RF, Yen SSC, Wilkers MM. Menopausal flushes : a neuroendocrine link with pulsatile luteinizing hormone secretion. *Science* 1979 Aug 24 ; 205(4408) : 823-825
  65. Tataryn IV, Meldrum DR, Frumar AM, Judd HL. LH, FSH, and skin temperature during the menopausal hot flash. *J Clin Endocrinol Metab* 1979 Jul ; 49(1) : 152-154
  66. Chang SP, Shoupe D, Kletsy OA, Lobo RA. Differences in the ratio of bioactive to immunoreactive serum luteinizing hormone during vasomotor flushes and hormonal therapy in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 May ; 58(5) : 925-929
  67. Mulley G, Mitchell JRA, Tattersall RB. Hot flushes after hypophysectomy. *Br Med J* 1977 Oct 22 ; 2(6094) : 1062
  68. Bohler CSS, Greenblatt RB. The pathophysiology of the hot flush. In : Greenblatt RB, Mahesh B, McDonough G, eds. *The Menopausal Syndrome*. New York: Medicom Press, 1974. 29
  69. Lightman SL, Jacobs HS, Maguire AK, McGarrick G, Jeffcoate SL. Climacteric flushing : clinical and endocrine response to infusion of naloxone. *Br J Obstet Gynecol* 1981 Sep ; 88(9) : 919-924
  70. Ginsburg S, Swinhoe J, O'Reilly B. Cardiovascular responses during the menopausal hot flush. *Br J Obstet Gynecol* 1981 Sep ; 88(9) : 925-933
  71. Tulandi T, Kinch AK. A prospective study of women with premature ovarian failure (Abs). *Fertil Steril* 1983 Aug ; 40(2) : 279
  72. Schoultz BV. Vasomotor symptoms and estrogen-progesterone therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985 ; Suppl 132 : 15-18
  73. Casper RF, Yen SSC. Menopausal flushes. Effect of pituitary gonadotropin desensitization by a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1981 Nov ; 53(5) : 1056-1058

74. Abdalla HI. Pathophysiology of hot flushes. *Obstet Gynecol Surv* 1985 Jan ; 40(6) 338-343
75. Genazzani AR, Petraglia F, Facchinetti F, Facchini V, Volpe A, Alessandrini G. Increase of proopiomelanocortin-related peptides during subjective menopausal flushes. *Am J Obstet Gynecol* 1984 Aug 1 ; 149(7) : 775-779
76. Cox B, Lonax P. Pharmacologic control of temperature regulation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1977 ; 17 : 341-353
77. Kalra SP, McCann SM. Effects of drugs modifying catecholamine synthesis on LH release induced by preoptic stimulation in the rat. *Endocrinology* 1973 Aug ; 93(2) : 356-362
78. Tulandi T, Lal S. Menopausal hot flush. *Obstet Gynecol Surv* 1985 Sep ; 40(9) : 553-563
79. Eaton AC, McGuire N. Cyproterone acetate in treatment of postorchidectomy hot flushes : double-blind cross-over trial. *Lancet* 1983 Dec 10 ; 2(8363) : 1336-1337