

11-1-1988

## การศึกษาระดับฮอรัโมนของสตรีไทยในสภาวะหมดประจำเดือนโดยธรรมชาติและจากการผ่าตัด

หะทัย เทพพิสัย

สุกัญญา วีรวิณะกุลมพะ

ฉรษา 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; วีรวิณะกุลมพะ, สุกัญญา; and เทพพิสัย, ฉรษา (1988) "การศึกษาระดับฮอรัโมนของสตรีไทยในสภาวะหมดประจำเดือนโดยธรรมชาติและจากการผ่าตัด," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 32: Iss. 11, Article 3.

DOI: <https://doi.org/10.58837/CHULA.CMJ.32.11.3>

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol32/iss11/3>

This 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).

---

การศึกษาระดับฮอร์โมนของสตรีไทยในสภาวะหมด ประจำเดือนโดยธรรมชาติและจากการผ่าตัด

## 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, Chulalongkorn 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 ± 2.90	12.90 ± 12.14	34.02 ± 10.48	22.61 ± 13.06	9.33 ± 4.57	9.19 ± 7.10	20.05 ± 4.67	23.68 ± 11.41
Luteal (n = 7)	3.13 ± 1.76	7.59 ± 5.37	28.23 ± 20.48	15.44 ± 4.74	8.15 ± 6.41	7.00 ± 5.22	23.65 ± 6.18	20.66 ± 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

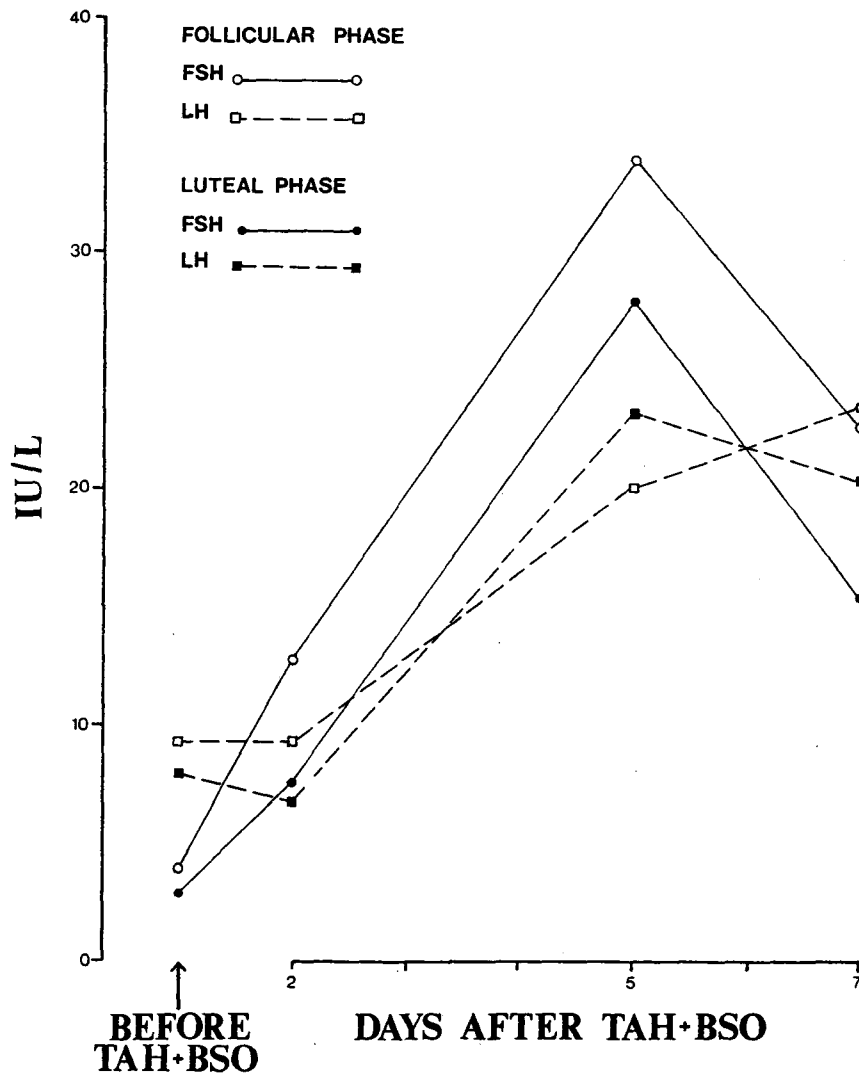


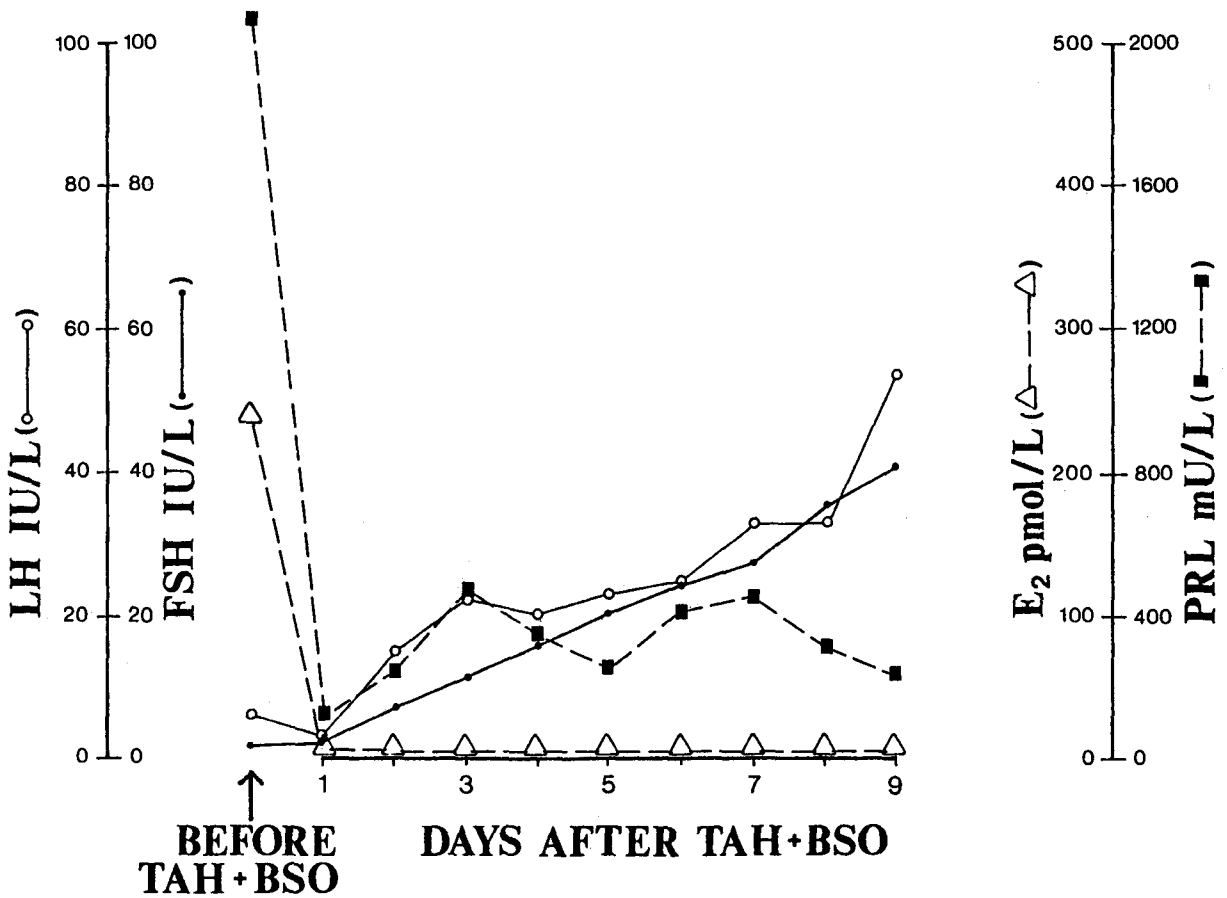
Figure 1 Difference in the incremental changes of the mean serum FSH and LH concentrations between TAH + BSO performed during follicular and luteal phases.

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> กลุ่มสตรีไทยที่นำมาศึกษานี้เป็นสตรีที่เข้าสู่สภาวะหมดประจำเดือนเฉลี่ยมาแล้ว 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 แต่จะเห็นว่ามียารายงานของ 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 จะเห็นว่ามียกระดับสูงกว่าระดับในวัยเจริญพันธุ์มาก 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> จะเห็นว่ามียกระดับใกล้เคียงกันดังแสดงไว้ในตารางที่ 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> เมื่อสตรีเข้าสู่สภาวะหมดประจำเดือน

## 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 Utian 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 ระยะเวลาตั้งแต่ผ่าตัดครั้งแรกจนกระทั่งถึงวันที่ระดับ 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 และกระตุ้นหันแล้วเป็นผลทำให้เกิดการขาดกลไกย้อนกลับไปยังยั้งต่อระบบ 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 ย้อนกลับหน้าในปริมาณที่เพิ่มขึ้นเป็น 3 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับในวัยเจริญพันธุ์ แต่ปริมาณ LH ที่ถูกสะสมไว้ในต่อมพิทูอิทารี ย้อนกลับหน้าจะไม่เพิ่มขึ้นไปจากในวัยเจริญพันธุ์ 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, การที่มีระดับสูงขึ้นเช่นนี้เพราะสตรีกลุ่มนี้คงมี 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 วันในสตรีไทยหนึ่งราย อายุ 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> สำหรับสตรีไทยที่นำมาศึกษานี้ผู้น้อยในสังคมชั้นกลางและชั้นต่ำเสียเป็นส่วนมาก 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 เป็นสำคัญแล้วส่งผลกระทบต่อมายังศูนย์ควบคุมอุณหภูมิ (CTC) ของร่างกาย และ LHRH neurones ซึ่งอยู่ใกล้ชิดกัน แต่การตอบสนองของตำแหน่งทั้งสองนี้อาจไม่เท่ากันในแต่ละบุคคล กล่าวคือสตรีบางคนอาจมีการตอบสนองของ CTC ค่อนข้างมากจึงเกิดอาการร้อน

ดูวาม 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 นอกจากนั้นฮอร์โมนนี้ยังสามารถป้องกันโรคกระดูกพรุน (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> นอกจากนั้นยังสามารถป้องกันโรคกระดูกพรุนได้ด้วย<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 และยังคงพบว่ามีอาการ menopausal syndrome นั้นไม่มีความสัมพันธ์กับระดับฮอร์โมน PRL, FSH, LH และ E<sub>2</sub> ในกระแสโลหิต ถึงแม้ความสัมพันธ์ดังกล่าวจะไม่ได้เป็นไปตามความหวังดังที่ได้ตั้งวัตถุประสงค์ไว้ก็ตาม ผู้รายงานยังมีความเชื่อเป็นอย่างมากว่าความบกพร่องของระดับฮอร์โมน E<sub>2</sub> ในกระแสโลหิตจะเป็นสาเหตุเริ่มแรกที่ทำให้เกิดอาการนี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง hot flushes ไม่ใช่แต่รายงานการศึกษาในกลุ่มสตรีไทยนี้จะได้ผลไม่ตรงกับบางรายงานจากต่างประเทศเท่านั้น 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