

รายงานผู้ป่วย

A Case Report

สตรีขาดระดูชนิดทุติยภูมิจากโครโมโซมแบบโมเซอิก Secondary Amenorrhea from Mosaicism (45,X0/46,XX)

สมคิด สุริยเลิศ พ.บ.

Somkid Suriyalert M.D.

วว. สูติ-นรีเวชวิทยา

Thai Board of Obstetrics and Gynecology

รพ.สมเด็จพระสังฆราชองค์ที่ 17

Somdejprasangkharaj 17th Hospital

อ.สองพี่น้อง จ.สุพรรณบุรี

Songphinong District, Suphanburi Province

บทคัดย่อ

รายงานผู้ป่วย Mosaicism (45, X0/46, XX) อายุ 37 ปี มาด้วยขาดระดูนาน 11 ปี มีลักษณะเพศหญิงทั้งร่างกายและจิตใจ มีลักษณะทางเพศขั้นที่สองปกติ อวัยวะเพศปกติ ความสูงและสติปัญญาปกติ ตรวจร่างกายอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผลตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงปกติ มีระดับ Serum 17 - β Oestradiol 12.0 pg/ml (normal 30.0 to 100), FSH 42.04 mIU/ml (5-20 mIU/ml), Prolactin 22 ng/ml (15-25 ng/ml), TSH 2.88 mIU/ml (0.27-4.20 mIU/ml) คือมี Estradiol ต่ำและ FSH สูง ซึ่งแสดงถึงมีภาวะล้มเหลวของรังไข่ก่อนกำหนด (Premature ovarian failure) และเจาะท้องสองกล้างไม่พบความผิดปกติภายในอุ้งเชิงกราน ผลศึกษา Karyotype พบเป็น 45,X0/46,XX = 30/70 จึงได้รับการวินิจฉัยเป็น Premature ovarian failure จาก Mosaicism ชนิด 45,X0/46,XX ได้ให้คำแนะนำ และรักษาภาวะหมดระดูก่อนกำหนด โดยให้ยาฮอร์โมนทดแทนแบบ Combined cyclic hormone replacement therapy

ABSTRACT

A case report of 37 year's old Mosaicism (45, X0/46, XX) patient who presented with Secondary amenorrhea for 11 years. She had psychological female and normal feminine body. Secondary sex characteristic, genital organ, height and mental were normal. General physical exam was within normal limit. The Ultrasound of pelvic organ finding was normal. The serum blood level : Serum 17 - β Oestradiol 12.0 pg/ml (normal 30.0 to 100), FSH 42.04 mIU/ml (5-20 mIU/ml), Prolactin 22 ng/ml (15-25 ng/ml), TSH 2.88 mIU/ml (0.27 - 4.20 mIU/ml). It was concluded that she was hypergonadotrophic amenorrhea. In the other word, she had premature ovarian failure. Normal pelvic organ was seen by the diagnostic laparoscopy. The chromosome study was 45,X0/46, XX. The ratio was 30/70. Counseling the knowledge of premature ovarian failure and The combined cyclic hormone replacement therapy were given to her.

บทนำ

ภาวะของการขาดระดูชนิดทุติยภูมิมีความชุกขึ้นอยู่ กับช่วงอายุของผู้ป่วย จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยอายุ 15-24 ปี มีความชุก 7.6% อายุ 25-34 ปี มีความชุก 3.0% และ อายุ 35-44 ปี มีความชุก 3.7%¹ ส่วนหนึ่งมีสาเหตุมาจากความผิดปกติของโครโมโซม ซึ่งพบว่าหากเป็นความผิดปกติของโครโมโซมแล้ว ความผิดปกติชนิด Mosaicism (45,X0/46,XX) จะเป็นชนิดที่พบได้มากเป็นอันดับสอง รองจาก Turner's syndrome (45,X0)^{2,4}

ภาวะของการขาดระดูชนิดทุติยภูมิเป็นภาวะที่พบได้เสมอ ๆ ในทางคลินิก เมื่อมีการขาดระดูแสดงว่าอาจมีความผิดปกติในส่วนใดส่วนหนึ่งของร่างกาย เช่น มดลูก รังไข่ ต่อมใต้สมอง และ ฮัยโปธาลามัส สตรีที่มีการขาดระดูชนิดทุติยภูมิมีสาเหตุมากมาย ต้องอาศัยการตรวจค้นอย่างเป็นขั้นเป็นตอนและต้องอาศัยความร่วมมือจากผู้ป่วยอย่างมาก เพราะผู้ป่วยจะต้องมาโรงพยาบาลหลายครั้งเพื่อค้นหาสาเหตุ และที่สำคัญหากเป็นภาวะของการขาดระดูชนิดทุติยภูมิโดยมีสาเหตุมาจากรังไข่หยุดทำงานก่อนกำหนด (Premature ovarian failure) จะมีความสำคัญต่อเรื่องภาวะกระดูกพรุน ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดโคโรนารี และภาวะของการมีบุตรยาก² จึงจำเป็นจะต้องวินิจฉัยหาสาเหตุให้ได้ และรีบให้การรักษาด้วยฮอร์โมนทดแทนตามความเหมาะสม เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อน ภาวะของการขาดระดูชนิดทุติยภูมิที่มีสาเหตุมาจากความผิดปกติของโครโมโซมชนิดโมแซค (Mosaicism 45,X0/46,XX) ผู้ป่วยจะมีอาการทางคลินิกได้หลายรูปแบบ คืออาจจะมีด้วย ภาวะของการขาดระดูชนิดปฐมภูมิ หรือทุติยภูมิ และระยะเวลาตั้งแต่มีระดูจนขาดระดูไปในภาวะของการขาดระดูชนิดทุติยภูมิก็ไม่มี ความแน่นอนว่าจะนานเท่าใด ขึ้นอยู่กับปริมาณสัดส่วนของจำนวนโครโมโซมชนิด 45,X0 ต่อ 46,XX ว่ามีสัดส่วนที่มากหรือน้อย^{3,5} หากมีสัดส่วนมากก็จะขาดระดูได้เร็วหรืออาจจะมีภาวะของการขาดระดูชนิดปฐมภูมิเลย หากมีสัดส่วนน้อยก็จะมี การขาดระดูชนิดทุติยภูมิช้ามากขึ้น

และที่สำคัญคือลักษณะภายนอกของผู้ป่วยที่มาด้วยการขาดระดูชนิดทุติยภูมิ จะไม่มีลักษณะของโรคที่จำเพาะเจาะจง หรือชวนให้แพทย์สงสัยคิดถึงโรคนี้เลย ประกอบกับโรคนี้มีความชุกที่น้อย จึงไม่ได้คิดไว้ในอันดับต้น ๆ ของการวินิจฉัย นอกจากต้องทำการตรวจค้นหาเหตุอย่างละเอียดทุกขั้นตอน จนถึงขั้นสุดท้ายคือการศึกษาคโครโมโซม และแยกภาวะอย่างอื่นออกไปให้หมด เพราะอาจมีภาวะอื่นที่ปะปนอยู่ด้วยได้ เนื่องจากไม่มีรายงานตัวเลขที่ชัดเจนถึงความชุกของภาวะของการขาดระดูชนิดทุติยภูมิที่มีความผิดปกติจาก Mosaicism ซึ่งปกติพบได้น้อย อาจเป็นเพราะการศึกษาทางโครโมโซมนั้นราคาสูง จึงไม่ได้ส่งตรวจในทุกราย ทำให้พบรายงานในประเทศไทยได้น้อยกว่าความเป็นจริง และเมื่อวินิจฉัยได้ การเลือกการรักษาก็ต้องเลือกวิธีการรักษาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ขึ้นอยู่กับปัจจัยของสถานภาพสมรส ความต้องการมีบุตร เศรษฐฐานะและอายุของผู้ป่วยเป็นสำคัญ

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 37 ปี อาชีพแม่บ้าน ภูมิ-ลำเนา เขตเทศบาล อ.สองพี่น้อง จ.สุพรรณบุรี ได้รับตัวไว้รักษาเมื่อ 2-16 มิ.ย. 2549 ด้วยเรื่องไม่มีระดูมา 11 ปี

ประวัติ

อาการสำคัญ: ไม่มีระดูมาเป็นเวลา 11 ปีก่อนรับไว้รักษา (PTA)

ประวัติปัจจุบัน: 23 ปี PTA ระดูมาเป็นปกติทุกเดือน มาครั้งละ 4 วัน มามาก 2 วันแรก ไม่ปวดระดู ไม่มีลิ้มเลือด

14 ปี PTA ระดูมาไม่ค่อยสม่ำเสมอ 1-2 เดือนครั้ง และมาน้อยลงเรื่อย ๆ

10 ปี PTA ให้ประวัติว่าไม่มีระดูมา 1 ปี ไม่ปวดท้อง คล้ำไม่พบก้อนท้องน้อย มองเห็นภาพชัดเจน ไม่ปวดศีรษะ จึงได้มาพบแพทย์เมื่อ 10 ปีก่อน แพทย์ได้ทำการค้นหาสาเหตุโดยเจาะท้องสองกล้อง พบว่ามดลูก

รังไข่ปกติ แต่ไม่ได้เจาะเลือด หรือเอกซเรย์ และแพทย์
บอกว่าให้เฝ้าติดตามอาการ และนัดตรวจติดตามต่อ แต่
ผู้ป่วยไม่ได้มาตรวจติดตามต่อเลย

ประวัติครอบครัว :

บิดาอายุ 66 ปี สูง 169 ซม. มารดาอายุ 54 ปี สูง
159 ซม. หมดประจำเดือนอายุ 50 ปี

ถูกเลี้ยงดูแบบหญิง มีจิตใจเป็นหญิง สติปัญญา
ปานกลาง เรียนจบระดับ ปวส.

มีพี่น้อง 3 คนเป็นลูกคนที่สอง คนโตเป็นผู้ชายอายุ
40 ปี ผู้ป่วยเป็นลูกคนที่สอง

คนที่สามเป็นผู้หญิงอายุ 32 ปี แต่งงานมีบุตรได้ 2
คน ไม่มีปัญหาเรื่องประจำเดือนผิดปกติ

ปฏิเสธโรคทางพันธุกรรมในครอบครัว

ประวัติทางสูติ-นรีเวช : แต่งงานมา 6 เดือน มีประวัติ
ไม่มีประจำเดือนมา 11 ปี ต้องการมีบุตรจึงมาปรึกษา
แพทย์ มีเพศสัมพันธ์ปกติ สัปดาห์ละ 2-3 ครั้ง มีเพศ
สัมพันธ์ครั้งสุดท้าย 4 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ไม่ได้
คุมกำเนิดใด ๆ ไม่มีปวดระดู มีระดูมาครั้งแรกอายุ 14 ปี
ในระยะ 3 ปีแรกมีระดูมาสม่ำเสมอ และเริ่มมีระดูมาน้อย
ลง 14 ปีก่อน จนไม่มีระดูมาเลยเมื่อ 11 ปีก่อน ไม่มีตก
ขาว คลำไม่พบก้อนที่หน้าท้อง

ประวัติอดีต : ไม่แพ้ยา ไม่สูบบุหรี่ ไม่ดื่มเหล้า เคยเจาะ
ท้องสองกล้อง 10 ปีก่อน พบว่าปกติแต่ไม่ได้แนะนำให้
รักษาอะไรต่อ การเรียนปกติ จบระดับ ปวส.

พัฒนาการทางเพศ : มีขนรักแร้และขนหัวหน่าวขึ้นเมื่อ
อายุ 13 ปี มีเต้านมขึ้นเมื่ออายุ 14 ปี มีอาการคัดเต้านม
เป็นรอบ ๆ ตามประจำเดือน แต่ 10 ปีนี้มีอาการน้อยลง
และเมื่อไม่มีระดูก็ไม่มีอาการคัดเต้านมเลย ไม่มีน้ำมันไหล
เห็นภาพชัดเจน ไม่ปวดศีรษะ ได้กลืนปกติ มีความรู้สึก
ทางเพศค่อนข้างน้อย

ตรวจร่างกาย

Vital sign : BP 110/70 mmHg, PR 76/min, regular

rhythm, RR 14/min, BT 36.8 องศา
เซลเซียส

ลักษณะทั่วไป : ลักษณะภายนอกอยู่ในเกณฑ์ปกติ, เป็น
ลักษณะหญิงปกติ รู้ตัวดี สุขภาพสมบูรณ์ สติปัญญา
ปกติ มีรูปร่างผอม สูงสมส่วน ผิวขาว ความสูง 155 ซม.
น้ำหนักตัว 53 กก. ช่วงกว้างจากปลายมือถึงปลายมืออีก
ข้าง 156 ซม. ลำตัวส่วนบน 78 ซม. ลำตัวส่วนล่าง 77 ซม.
มีเสียงเป็นผู้หญิง

HEENT : No icteric sclera, not pale. Normal thyroid.
Trachea in midline.

Neuro exam : ลานสายตาปกติ, Eye ground - ปกติ,
Cranial nerve - intact.
Pupil - Both RTL, 3 mm. Motor - Grade V,
Reflex - 2 + all. ได้กลืนปกติ. Sensory - normal

ลักษณะทางเพศขั้นที่สอง

Normal feminization

เต้านม : tanner stage 5 (Full breast develop-
ment)

Axillary hair, pubic hair - normal

Heart : Normal S1 & S2, No murmur, no heave &
thrill

Lung : Normal breath sound.

Abdomen : Soft, not tender, no mass. Groin - no
mass

Genital : Normal urethral orifice & clitoris normal.

Normal labia and pubic hair.

PV : MIUB - normal

VAG - normal discharge

Cx - close, clean

UT - ante-verted, rather small

ADX - free, no mass, not tender

PR - no mass, uterus can be palpated
as normal size.

ตรวจทางห้องปฏิบัติการ

USG : normal uterus av, 6-8 cm. in size, thin endometrium. Normal hepatobiliary system. Normal both kidney. No abdominal mass and no ascites.

CBC : HCT 38.9%, Plt 293,000, WBC 6,850, Neutrophil 4.55%, Lymphocyte 1.74%, Monocyte

0.27%, Eosinophil 0.26%, Basophil 0.03%.

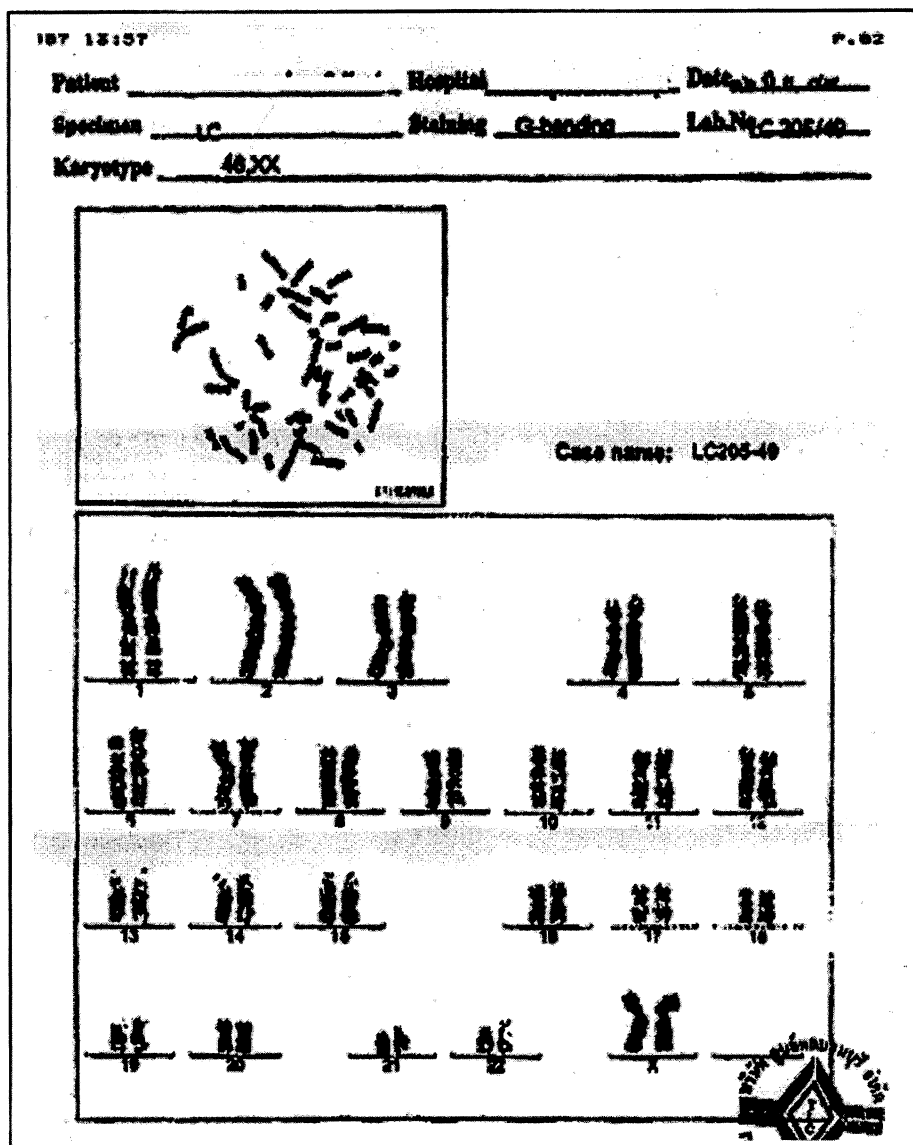
FBS - 81 mg%

UA : ปกติ. ตรวจการตั้งครรภ์ : Negative

BUN 13, Cr 0.9, Electrolyte : Na-148, K-4.4, Cl-109, HCO3-28

CXR & EKG : WNL

LS spine - Normal alignment. Normal bone density



รูปผลของโครโมโซมในผู้ป่วยรายนี้ เซลล์ที่ผิดปกติมี 45, X0

Medication

หลังจากแยกภาวะตั้งครรภ์ได้แล้ว คือมีเพศสัมพันธ์ครั้งสุดท้าย 4 สัปดาห์ก่อน และตรวจปัสสาวะไม่พบการตั้งครรภ์จึงได้เริ่มให้ Medroxy progesterone acetate (5 mg) 1 x 2 pc เป็นเวลา 5 วันรอจน 10 วัน ไม่มีระดูมา จึงเริ่มให้รับประทาน Conjugate estrogen (0.625 mg) 2tab เป็นเวลา 16 วันและให้ Conjugate estrogen (0.625 mg) 2tab + Medroxy progesterone acetate (5 mg) 1 x 2 pc เป็นเวลาอีก 5 วัน หลังจากนั้นมียาเลือดออกทางช่องคลอดหลังหยุดยา 3 วัน

FSH 42.04 mIU/ml (5-20 mIU/ml)

serum 17 - β Oestradiol 12.0 pg/ml (normal 30.0 to 100)

Prolactin 22 ng/ml (15-25 ng/ml)

TSH 2.88 mIU/ml (0.27-4.20 mIU/ml), T3 119.3 ng/dl (80-200 ng/dl), T4 8.78 ng/dl (4.6-12.0 ng/dl)

Chromosome Study : 45/X0 : 46/XX = 30 : 70 (Trypsin-Giemsa chromosome banding analysis. Karyotype of one cell show abnormal 45, X0, female pattern, with missing one of the X chromosome. Karyotype of another cell show normal 46, XX female pattern) รูปที่ 1

หัตถการ

Diagnostic Laparoscopy : 13 มิ.ย. 2549 - normal pelvic finding. Uterus : av, rather small. Normal both adnexa. Chromopertubation - dye can pass. No ascites.

Diagnosis : Secondary amenorrhea (Premature ovarian failure) from Mosaicism 45, X0/46, XX (30/70)

วิจารณ์

Mosaicism³⁻⁵ คือภาวะที่ร่างกายมีแหล่งกำเนิด

ของโครโมโซมมากกว่า 1 รูปแบบในคนคนเดียวกัน คือในเซลล์หนึ่ง ๆ จะมีโครโมโซมเป็นแบบหนึ่ง และเซลล์บางตัวในคนเดียวกันจะมีโครโมโซมเป็นอีกแบบหนึ่ง โดยเซลล์ทั้งสองมีโครโมโซมไม่เหมือนกัน ซึ่งปกติแล้วโครโมโซมของคนคนเดียวกันก็พัฒนามาจากต้นกำเนิดเซลล์เดียวกันคือไข่ที่ถูกผสมแล้ว 1 เซลล์ ดังนั้นทั้งร่างกายจึงควรจะมีเซลล์ที่มีโครโมโซมที่มีรูปแบบเพียง 1 แบบเท่านั้น แต่สาเหตุมักจะเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) ของโครโมโซมขึ้นมาในภายหลังขณะที่เซลล์กำลังแบ่งตัวหลังจากปฏิสนธิแล้ว รูปแบบ Mosaicism ที่พบได้ เช่น โครโมโซมแบบ 45,X0/46,XX 45,X0/47,XXX 45,X0/46,XX/47,XXX เป็นต้น ทั้งหมดจะมีอาการทางคลินิกที่คล้ายกัน โดยความผิดปกติในกลุ่มนี้มี 45,X0/46,XX พบได้บ่อยที่สุด และความผิดปกติของโครโมโซมกลุ่มนี้มีผลทำให้ความสามารถในการแสดงออกของต่อมเพศลดน้อยลง โดยระดับของฮอร์โมน Estrogen และ Gonadotropin ขึ้นอยู่กับจำนวนของ Follicles ในรังไข่ ดังนั้นหากรังไข่ไม่ค่อยมี Follicles ฮอร์โมนจึงอาจไม่ค่อยสร้าง หรือไม่สามารสร้างฮอร์โมนเพศได้ สาเหตุนั้นไม่ทราบว่าเป็นอย่างไรจึงเกิดกลายพันธุ์ขึ้นมา ผลต่าง ๆ จากความผิดปกติของโครโมโซมที่เกิดขึ้นทำให้มีการพัฒนาการทางเพศไม่ปกติ คือ การพัฒนาการทางเพศอาจไม่เกิดขึ้น หรือ เกิดขึ้นมาแล้วหยุดพัฒนาการในช่วงระยะเวลาไหนของอายุก็ได้ หรืออีกนัยหนึ่งก็คือผู้ป่วยอาจมาด้วยภาวะของการขาดระดับฮอร์โมน หรือภาวะของการขาดระดับฮอร์โมนก็ได้ ผู้ป่วยเหล่านี้จะมีความสูงมากกว่า และผิดปกติต่ำกว่าพวก 45,X0 (Turner's syndrome) แต่ก็ต่ำกว่าเพื่อนเล็กน้อย อาจมีความผิดปกติของ Somatic chromosome ร่วมด้วยถึง 66% ผู้ป่วยโรคนี้สามารถมีประจำเดือนได้เอง 20% ดังนั้นอาการผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการที่คล้ายกับอาการของ Turner's syndrome จนถึงไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ เลย นอกจากภาวะของการขาดระดับฮอร์โมน ซึ่งขึ้นอยู่กับการปริมาณสัดส่วนของเซลล์ที่มีโครโมโซม 45,X0 : 46,XX คือถ้ามีสัดส่วนของ 45,X0 มาก ๆ ผู้ป่วยก็มาด้วยอาการ

ของภาวะของการขาดระดับปฐมภูมิ (Primary amenorrhea) หากมี 45,X0 สัดส่วนที่น้อย ก็อาจจะมีการพัฒนาทางเพศปกติ และมีประจำเดือนปกติ แล้วต่อมามีภาวะของการขาดระดับทุติยภูมิ (Secondary amenorrhea) ในภายหลัง หาก Mosaicism นี้มี Y-chromosome ร่วมด้วย บางรายอาจจะมีอวัยวะเพศกำกวมได้ หรือมีลักษณะภายนอกเหมือนเพศชาย แต่อันที่จริง เพราะมีโครโมโซมชุดหนึ่งเป็น 46,XX และอีกชุดหนึ่งเป็น 46,XY ลักษณะทางคลินิกก็ขึ้นอยู่กับสัดส่วนของโครโมโซมทั้งสองเช่นเดียวกัน¹⁻⁴

Premature ovarian failure คือภาวะหมดระดูก่อนกำหนด ก่อนอายุ 40 ปี เนื่องจากรังไข่หยุดการทำงาน คือไม่สามารถสร้างฮอร์โมนได้ มักจะมีสาเหตุมาจากความผิดปกติของโครโมโซม Mosaic 45,X0/46,XX ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักหมดระดูก่อนอายุ 30 ปี สาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้งไข่หยุดทำงานก่อนกำหนดยังมีอีก เช่น deletion of portion of X_o, Xq 26-28 region⁶, 47,XXX, Familial ovarian failure ซึ่งเป็นการถ่ายทอดแบบ Dominant⁷

การมีระดูปกติ มีอวัยวะที่มีส่วนในการมีระดู 4 ส่วนที่สำคัญ คือ มดลูก รังไข่ ต่อมใต้สมอง และฮัยโปธาลามัส ดังนั้นการค้นหาสาเหตุของภาวะของการขาดระดับทุติยภูมิ จะมีขั้นตอนและหลักในการสืบหาสาเหตุตามอวัยวะ 4 ส่วนที่เกี่ยวข้องดังกล่าว จากการศึกษาพบว่าสาเหตุของภาวะของการขาดระดับทุติยภูมิที่พบบ่อยคือ ภาวะไม่ตกไข่, hypothalamic suppression, Anorexia nervosa, Hyperprolactinemia, Ovarian failure, Asherman's syndrome ตามลำดับ โดยสาเหตุจาก Ovarian failure จะมีความชุกอยู่ 12% ซึ่งพบได้มากเป็นอันดับที่ 5^{5, 8}

หลักในการการตรวจสาเหตุของภาวะของการขาดระดับทุติยภูมิมีดังนี้^{3-5, 9}

การวินิจฉัยจะเริ่มจากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย โดยละเอียด และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อสืบค้นหาสาเหตุของภาวะของการขาดระดับทุติยภูมิที่ควรตรวจคือ Prolactin, Estrogen, Gonadotropins, Thyroid Hormone, Ultrasound, การตรวจภาพรังสี ที่ใช้บ่อย ๆ คือ การตรวจหาความผิดปกติของ Sella turcica วิธีที่นิยมคือ Coned-down view หรือ Computerized tomography (CT) เพื่อหาภาวะเนื้องอกของต่อมใต้สมอง

การตรวจโครโมโซม ซึ่งภาวะของการขาดระดับทุติยภูมิ มีบางส่วนที่ตรวจหาสาเหตุไม่พบ เพราะไม่มีอาการหรือสิ่งที่จะตรวจพบได้เลย นอกจากการตรวจโครโมโซม เช่น รายที่เป็น Mosaicism ซึ่งจะมีภาวะของการขาดระดับได้ในภายหลัง ขึ้นอยู่กับสัดส่วนของโครโมโซม 45,X0 : 46,XX ซึ่งก่อนจะแสดงอาการผู้ป่วยก็มีการพัฒนาการทางเพศได้เกือบปกติได้

ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยได้ว่าเป็นภาวะหมดระดูก่อนกำหนด ก่อนอายุ 30 ปี ควรได้รับการตรวจหาสาเหตุทางโครโมโซมด้วยเสมอ เนื่องจาก ภาวะ Mosaicism ซึ่งไม่ว่าจะเป็น 45,X0/46,XX หรือ 46,XX/46, XY จะมีการเหมือนกัน แต่การที่พบ Y-chromosome ร่วมด้วย จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดเนื้องอกและมะเร็งของรังไข่ ชนิด Gonadal germ cell ได้แก่ Gonadoblastoma, Dysgerminoma, Yolk sac tumor, Choriocarcinoma จึงควรตัดต่อมบ่งเพศ (Gonad) ทั้งสองข้างออกในรายที่พบ Y-chromosome เพื่อป้องกันการเกิดมะเร็งในอนาคต อย่างไรก็ตามพบว่ามีเพียง 30% ของสตรี Mosaicism ที่มี Y-chromosome จะแสดงลักษณะทางเพศชาย (Virilization) ดังนั้นอีก 70% ของกลุ่มนี้จะเป็นสตรีที่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนดที่มีลักษณะเพศหญิงปกติได้ นอกจากนี้การเกิดมะเร็งรังไข่ส่วนใหญ่มักเกิดก่อนอายุ 20 ปี โดยยังไม่มีรายงานในสตรีอายุเกินกว่า 30 ปี⁴ จึงไม่จำเป็นต้องตรวจหาสาเหตุทางโครโมโซมภายหลังอายุ 30 ปี แต่ควรมุ่งเน้นไปที่การรักษาภาวะของการขาดฮอร์โมนเป็นหลัก

การตรวจอุ้งเชิงกรานด้วยกล้อง (Diagnostic Laparoscopy) เป็นที่นิยมมากขึ้นเพราะความก้าวหน้าของ

เทคโนโลยีของกล้องที่มีขนาดเล็กลงมาก สามารถสำรวจภายในช่องท้องได้ด้วยความปลอดภัย สามารถกลับบ้านได้เร็ว และเป็นการมองเห็นพยาธิสภาพได้โดยตรง แม้จะมีพยาธิสภาพขนาดเล็กก็ตาม ในขณะที่ Ultrasound ไม่สามารถมองเห็นพยาธิสภาพขนาดเล็กได้ มีประโยชน์มากสำหรับหาสาเหตุของผู้ป่วยที่มีภาวะของการขาดระดับฮอร์โมน เช่น Mullerian agenesis, Gonadal dysgenesis (Streak gonad) แต่การเห็นรังไข่ปกติไม่สามารถแยกความผิดปกติจากโครโมโซม เช่น Mosaicism 45,X0/46,XX หรือ 46,XX/46,XY ได้

หากหาสาเหตุใด ๆ ไม่พบแม้ศึกษา Chromosome แล้วปกติ ควรหาสาเหตุของภูมิคุ้มกันตนเอง โดยตรวจเป็นระยะ ๆ ทุก 2-3 ปี โดยตรวจ CBC, ESR, RF, ANA, Alb/Glb, FBS, Cortisol, TSH, Thyroid antibody² ด้วย เพราะพบว่าสาเหตุของภาวะหมดประจำเดือนก่อนกำหนดมีสาเหตุมาจากโรคภูมิคุ้มกันตนเองด้วย

ในผู้ป่วยรายนี้มาด้วยภาวะของการขาดระดับฮอร์โมนเพศหญิง สาเหตุหนึ่งที่มีความสำคัญมากที่สุด และควรนึกถึงอันดับแรกคือ Physiologic amenorrhea คือการตั้งครรภ์ หากไม่ทราบที่ตั้งครรภ์แน่นอน ไม่ควรให้ฮอร์โมนใด ๆ ทั้งสิ้น ถึงแม้ปัจจุบันมีการพิสูจน์ว่าฮอร์โมนไม่มีผลต่อการตั้งครรภ์ก็ตาม¹⁰ แต่ในผลทางด้านจิตใจของผู้ป่วยหากทราบว่าได้รับฮอร์โมนและตั้งครรภ์ด้วย จะเกิดความวิตกกังวลมากขึ้นว่าจะมีผลต่อทารกหรือไม่ ในทางเวชปฏิบัติเราไม่มีทางทราบว่าผู้ป่วยจะตกไข่เมื่อไร จึงไม่ควรยืดเอากระดูกครั้งสุดท้ายเป็นหลักเสมอไป ดังนั้นให้คิดว่าการมีเพศสัมพันธ์ครั้งสุดท้ายนั้นอาจทำให้ตั้งครรภ์ไว้ก่อนเสมอ เนื่องจากปัจจุบันเราสามารถตรวจหาระดับ hCG ได้ในระดับต่ำที่สุดที่ 25 mIU/ml ในปัสสาวะ คือหลังเกิดการปฏิสนธิประมาณ 7-10 วัน¹¹ ดังนั้นในผู้ป่วยรายนี้มีประวัติมีเพศสัมพันธ์ครั้งสุดท้าย 4 สัปดาห์ที่แล้ว ตรวจปัสสาวะให้ผลลบ ก็เชื่อได้ว่าไม่ตั้งครรภ์จริง

ส่วนสาเหตุอื่นที่สามารถตัดออกไปได้แน่นอนคือสาเหตุจากช่องคลอดและปากช่องคลอด เพราะผู้ป่วยจะ

มาด้วยภาวะของการขาดระดับฮอร์โมนเพศหญิง ส่วนสาเหตุที่ตัวมดลูกนั้น ต้องแยกภาวะวัณโรค และ Asherman's syndrome โดยการใช้ Progesterin challenge test ร่วมกับ Cyclic Estrogen and Progesterone แล้วไม่มีเลือดออกมา³⁻⁵ จะสามารถยืนยันสาเหตุที่ตัวมดลูกนี้ได้ ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ได้ Progesterin challenge test ไม่มีเลือดมา จึงใช้ Cyclic Estrogen and Progesterone พบว่ามีเลือดมา แสดงว่าพยาธิสภาพของผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้อยู่ที่ตัวมดลูก จึงได้ตรวจเลือดหาระดับ TSH, Prolactin ไปพร้อมกัน ซึ่งผู้ป่วยรายนี้มีค่าปกติทั้งสองค่า

ขั้นตอนต่อไปในผู้ป่วยรายนี้คือการตรวจหาสาเหตุและแยกให้ได้ว่ามาจากรังไข่ล้มเหลว หรือ จากต่อมใต้สมองและฮัยโปธาลามัส จึงได้ทำการตรวจหาระดับ FSH พบว่าผู้ป่วยรายนี้มีค่าสูง 42.04 mIU/ml ซึ่งสูงกว่าค่าปกติคือ 5-20 mIU/ml และเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะของการหมดประจำเดือนก่อนกำหนดคือผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 40 ปี ร่วมกับมีค่า FSH มากกว่า 30-40 mIU/ml และมักจะพบร่วมกับระดับ Estrogen ต่ำ ($17 - \beta$ Oestradiol < 30 pg/ml)^{2,4,12} ซึ่งผู้ป่วยรายนี้มีระดับ serum $17 - \beta$ Oestradiol ต่ำคือ 12.0 pg/ml (normal 30.0-100.0 pg/ml) ซึ่งแสดงว่าผู้ป่วยมีภาวะรังไข่ล้มเหลวจริง และประกอบกับผู้ป่วยมีอายุเพียง 37 ปี และมีประวัติประจำเดือนไม่มาถึง 11 ปี จึงเป็นภาวะหมดประจำเดือนก่อนกำหนด (Premature ovarian failure)

สาเหตุของภาวะหมดประจำเดือนก่อนกำหนด มีสาเหตุได้จาก

ความผิดปกติของโครโมโซม ดังได้กล่าวแล้วข้างต้นว่าสาเหตุของภาวะหมดประจำเดือนก่อนกำหนด ที่พบมากที่สุดในกลุ่มของภาวะของการขาดระดับฮอร์โมนเพศหญิงคือ Mosaicism และพบมากเป็นอันดับสองรองจาก Turner's syndrome (45,X0) ซึ่งเป็นสาเหตุของการขาดระดับฮอร์โมนเพศหญิง สาเหตุอื่น ๆ ในกลุ่มนี้ เช่น 46,XX หรือ 46,XY (pure gonadal dysgenesis), บางส่วนของโครโมโซม X ขาดหายไป (deletion), การสับเปลี่ยนตำแหน่ง (translocation) ในแขนข้างที่ยาวของโครโมโซม X(Xq), Super female syndrome (47,XXX) ความผิดปกติเหล่านี้ทำให้

เกิดการผ่อเร็วขึ้นของ Follicle^{3-4,13}

แต่ในรายนี้เป็นภาวะของการขาดระดับทุติยภูมิซึ่งมีการพัฒนาการทางเพศขั้นที่สองแล้ว ผู้ป่วยอาจมาด้วยการขาดระดับและมีอาการเหมือนวัยหมดระดู คือ ร้อนวูบวาบ ช่องคลอดแห้ง ภาวะ Mosaicism นี้เป็นสาเหตุเพียง 1% ของการขาดระดับทุติยภูมิเท่านั้น และสาเหตุภาวะรังไข่ล้มเหลวก่อนกำหนดส่วนใหญ่จะไม่ทราบสาเหตุ

Radiation ผลของรังสีต่อรังไข่ ขึ้นอยู่กับขนาดของรังสีที่รังไข่ได้รับและอายุขณะที่รังไข่ได้รับรังสี คือสตรีอายุน้อยจะทนการได้รับรังสีมากกว่า หรือมีโอกาสเกิดภาวะหมดระดูก่อนกำหนดน้อยกว่าสตรีอายุมาก โดยเฉพาะสตรีที่มีอายุเกินกว่า 40 ปี ทั้งนี้เนื่องจากสตรีอายุน้อยมีจำนวนไข่อุ้มมากกว่า⁴ อย่างไรก็ตามรังสีที่ได้รับปริมาณรังสีตั้งแต่ 800 rads ขึ้นไปจะทำให้เกิดภาวะหมดระดูก่อนกำหนดในทุกกลุ่มอายุ¹⁴ หลังจากได้รับรังสีผู้ป่วยจะมีอาการภายใน 2 สัปดาห์ โดยจะมีระดับ Gonadotropins สูงขึ้น และระดับ Estrogen ลดลง

Chemotherapy พบว่าสารในกลุ่ม Antimetabolites เช่น Methotrexate และกลุ่ม Alkylating agents เช่น Cyclophosphamide มีผลทำให้การทำงานของรังไข่ล้มเหลวดูได้เช่นเดียวกับการได้รับรังสี โดยขึ้นกับขนาดของยาและอายุสตรี คือสตรีที่อายุน้อยรังไข่จะทนต่อยาเคมีบำบัดมากกว่าสตรีอายุมากเช่นกัน^{4,15} มีรายงานว่า 2 ใน 3 ของสตรีที่ได้รับ Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil เพื่อรักษามะเร็งเต้านมจะมีภาวะหมดระดูก่อนกำหนด อย่างไรก็ตามการให้เคมีบำบัดร่วมกันหลายชนิด (Combination chemotherapy) ไม่ได้มีผลต่อรังไข่ต่างไปจากการให้ยาเคมีบำบัดในกลุ่ม Alkylating agent เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้มีรายงานพบว่ารังไข่อาจกลับมาทำงานได้อีก และสตรีสามารถตั้งครรภ์ได้ ผู้ป่วยอาจจะไม่มีอาการรังไข่หยุดทำงานทันที อาจใช้ระยะเวลานานกว่าจะเกิดอาการก็ได้¹⁵

Surgery เช่น ผ่าตัดมดลูกและรังไข่ทั้งสองข้างหรือตัดรังไข่ออกหนึ่งข้างแต่พบได้น้อย ส่วนมากต้องตัด

รังไข่ทั้งสองข้าง

Autoimmune disorders (Hashimoto thyroiditis, Myasthenia gravis, ITP, Rheumatoid arthritis, AIHA, DM) ภาวะภูมิคุ้มกันทางตัวเองเป็นสาเหตุถึง 16-18% ของผู้ป่วยที่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนด¹⁶

สาเหตุอื่น ๆ⁴⁻⁷

Galactosemia (ขาด Galactose-1-phosphate uridyl transferase), Savage syndrome (รังไข่ไม่มี FSH receptor), Cigarette heavy smoking (สูบบุหรี่จัด)

ในสตรีที่มาด้วยภาวะของการขาดระดับทุติยภูมินี้ หากหาสาเหตุไม่พบและอายุมากกว่า 30 ปี อาจไม่จำเป็นต้องตรวจหาโครโมโซม เนื่องจากการรักษาไม่แตกต่างกัน คือให้ฮอร์โมนทดแทนเหมือนวัยหมดระดู เพราะมีรายงานการศึกษาว่า หากมี Y-Chromosome ร่วมด้วย การเป็นมะเร็งของต่อมเพศจะต่ำมากในอายุมากกว่า 30 ปี จึงไม่จำเป็นต้องตัดต่อมเพศออก ดังนั้นไม่มีความจำเป็นต้องตรวจหาโครโมโซมในผู้ป่วยทุกรายที่มีอายุมากกว่า 30 ปี ที่มาด้วยภาวะหมดระดูก่อนกำหนด

การรักษาและคำปรึกษา

หลักในการรักษาภาวะหมดระดูก่อนกำหนด เราต้องทราบถึงผลเสียที่จะเกิดกับผู้ป่วย และเพื่อจะได้รักษาและป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้นเนื่องจากการขาดฮอร์โมน Estrogen ทั้งหมด โดยเฉพาะในสตรีอายุน้อยการไม่มี Estrogen นาน ๆ จะมีผลเสียระยะยาวได้ พยายามแยกผลที่จะเกิดขึ้นจากการขาดฮอร์โมนได้ดังนี้^{2,4,17,18}

1) ผลที่พบได้ทั่ว ๆ ไปในสตรีวัยหมดระดู ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ของร่างกายในทางเสื่อมถอย อาจมีอาการทาง Vasomotor อาการของระบบอวัยวะสืบพันธุ์และทางเดินปัสสาวะ ในระยะยาวจะมีการสูญเสียกระดูกจนอาจเกิดโรคกระดูกพรุนและอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดโคโรนารีมากขึ้น

2) ลักษณะทางสตรีเพศค่อย ๆ เสื่อมลง ความสุข จินตนาการและความต้องการทางเพศลดลง จะสูญเสีย

ความสามารถในการมีบุตร

3) ปัญหาทางด้านจิตใจ เป็นปัญหาสำคัญที่ต้องคำนึงถึง ซึ่งแตกต่างไปจากปัญหาที่พบในสตรีวัยหมดระดูตามปกติ¹⁷ ในการที่ต้องสูญเสียความสามารถในการมีบุตรและประสบปัญหาทางเพศ อาจก่อให้เกิดผลกระทบตามมาต่อตนเองและครอบครัวต่อไป

ดังนั้นในการดูแลรักษาปัญหาต่าง ๆ ที่ตามมาจากการเกิดภาวะหมดระดูก่อนกำหนดประกอบด้วย^{2,17,18}

1. ให้คำแนะนำและข้อมูลเกี่ยวกับภาวะหมดระดูก่อนกำหนด ผลที่อาจเกิดตามมา รวมทั้งแนวทางการปฏิบัติตน การดูแลรักษา ป้องกันปัญหาต่าง ๆ และต้องมีความต่อเนื่องในการรักษา

2. ให้การดูแลรักษาและบำบัดสภาพทางจิตใจและอารมณ์

3. ให้มีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพให้เหมาะสม เช่น ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ รับประทานอาหารที่มีปริมาณแคลเซียมเพียงพอและหลีกเลี่ยงพฤติกรรมเสี่ยงต่าง ๆ เช่น การสูบบุหรี่ เป็นต้น

4. ให้การป้องกันและรักษาปัญหาต่าง ๆ ด้วยฮอร์โมนทดแทน โดยมีแนวทางปฏิบัติคือ

4.1 การซักถามประวัติ และตรวจร่างกาย เพื่อพิจารณาถึงประโยชน์และปัจจัยเสี่ยงหรืออาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับฮอร์โมนทดแทน และเพื่อประกอบการตัดสินใจให้การรักษาด้วยยา ซึ่งเป็นยาที่เป็นฮอร์โมนหรือมีฮอร์โมนและนำข้อมูลที่ได้มาพิจารณาถึงชนิด ขนาด รูปแบบ และวิธีการให้ยาให้เหมาะสมในแต่ละกรณี

4.2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ก่อนได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนทดแทน และการตรวจติดตามภายหลังการรักษา เช่น การตรวจระดับไขมัน น้ำตาลในเลือด การทำงานของตับ วัดความหนาแน่นของกระดูก (Bone mineral density-BMD) ตรวจเต้านมด้วยตนเอง โดยแพทย์หรือพยาบาล และตรวจด้วยเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม (Mammogram) ในรายที่จำเป็น เป็นต้น

4.3 การให้ฮอร์โมนทดแทน มีแนวทางการพิจารณาการให้ฮอร์โมนทดแทนดังนี้^{2,4,17,18}

1) ชนิดของฮอร์โมน จะเลือกใช้ฮอร์โมนทดแทนชนิดธรรมชาติก่อน โดยให้ Estrogen ร่วมกับ Progesterone เป็นรอบ ๆ (Cyclic regimen) เพื่อให้มีระดูเหมือนสตรีโดยทั่วไป เว้นแต่ในรายที่ต้องการคุมกำเนิดไปด้วย เช่น ในรายที่ขาดระดูชนิดทุติยภูมิซึ่งอาจจะมีโอกาสกลับมาตั้งครรภ์ได้อีก ก็สามารถให้ยาเม็ดคุมกำเนิดได้ นอกจากนี้ในสตรีที่หมดระดูก่อนกำหนด ตั้งแต่อายุน้อย การให้ยาเม็ดคุมกำเนิด ก็มีความสะดวกและช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายเมื่อเปรียบเทียบกับกรให้ฮอร์โมนทดแทน เนื่องจากจำเป็นต้องใช้ฮอร์โมนไปเป็นระยะเวลานาน ทั้งนี้ยาเม็ดคุมกำเนิดที่ใช้อยู่ในปัจจุบันเป็น ชนิด ขนาด และส่วนประกอบที่ได้รับการปรับเปลี่ยนมาจนมีความปลอดภัยสูง ถูกนำมาใช้อย่างกว้างขวางมาเป็นระยะเวลานาน และยังไม่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงใด ๆ ในปัจจุบันได้มีผู้นำยาเม็ดคุมกำเนิดมาใช้เพื่อเป็นฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยใกล้หมดระดู และสตรีที่หมดระดูตามธรรมชาติ พบว่าสามารถบรรเทาอาการและป้องกันปัญหาต่าง ๆ ในวัยหมดระดู โดยยังไม่พบอาการข้างเคียง หรือผลเสียที่ร้ายแรงแต่อย่างใด^{19,20} การนำมาใช้ในสตรีที่หมดระดูก่อนกำหนดที่จำเป็นต้องได้รับฮอร์โมนเป็นระยะเวลานาน จึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่ประหยัดและเหมาะสม

2) ขนาดและวิธีการให้ Estrogen

ก) สำหรับสตรีที่มาด้วยอาการขาดระดูชนิดปฐมภูมิ มักมีปัญหในเรื่องการพัฒนาการของลักษณะทางเพศหญิง โดยยังมีลักษณะทางเพศแบบเด็ก (Sexually infantile) การให้ฮอร์โมนทดแทนจึงควรให้ในลักษณะค่อยเป็นค่อยไป เพื่อเลียนแบบธรรมชาติ โดยเริ่มต้นให้ Estrogen ขนาดต่ำ ๆ เช่น Conjugated equine estrogen (CEE) อย่างเดียว (Unopposed estrogen) ในขนาด 0.3 mg ทุกวัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน จากนั้นค่อย ๆ เพิ่มขนาดขึ้นทุก 6 เดือนและเริ่มให้ Progestogen เพื่อป้องกันเยื่อบุโพรงมดลูกหนาในปีที่ 2 วิธีการดังกล่าวช่วยให้

ร่างกายได้มีเวลาปรับตัวให้เข้ากับการเปลี่ยนแปลงอันเกิดจากฮอร์โมนที่ละน้อย โดยพบว่าจะมีพัฒนาการของเต้านมได้ดี สำหรับ Progestogen ควรให้เดือนละ 14 วัน โดยให้เป็นโปรเจนเตอโรนชนิดธรรมชาติ (Progesterone) หรือที่มีฤทธิ์ใกล้เคียงชนิดธรรมชาติ เช่น Dydrogesterone 10 mg/day หรือ Medroxyprogesterone acetate 10 mg/day²¹ ส่วนผู้ป่วยที่เป็น Mosaicism ในรายที่มาด้วยภาวะของการขาดระดับฮอร์โมน การเริ่มให้มีการพัฒนาการทางเพศเป็นปกติโดยใช้ Estrogen จากภายนอกควรเริ่มเมื่อผู้ป่วยมีภาวะทางจิตใจพร้อม จะเริ่มที่อายุประมาณ 12-13 ปี และเริ่มให้หลังจากได้รับ GH ครบแล้ว สตรีเหล่านี้สามารถตั้งครรภ์ได้ผลสำเร็จกว่า 50% โดยใช้การบริจาตไข่

ข) สตรีที่หมดประจำเดือนก่อนกำหนด ซึ่งมาด้วยอาการขาดระดับฮอร์โมน มักจะมีอาการของวัยหมดประจำ โดยเฉพาะสตรีที่เกิดภาวะดังกล่าวตั้งแต่อายุยังน้อย อาจมีผลต่อระดับมวลกระดูกสูงสุดที่พัฒนาในช่วงอายุดังกล่าว จึงต้องให้ฮอร์โมนทดแทนในขนาดมาตรฐาน เช่น CEE 0.625 mg/day หรือขนาดสูงกว่าเพื่อให้พอเพียงต่อการบรรเทาอาการและป้องกันปัญหาต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้น การใช้ยาในขนาดสูงอาจจำเป็นในสตรีอายุน้อยที่มีอาการรุนแรงหรือในกรณีที่การให้ยาในขนาดมาตรฐานไม่สามารถป้องกันการสูญเสียมวลกระดูกได้โดยสมบูรณ์ อย่างไรก็ตามควรเริ่มต้นด้วยฮอร์โมนในขนาดมาตรฐานและค่อย ๆ ปรับเพิ่มขึ้นเพื่อให้ร่างกายได้ปรับสภาพหลังจากขาดฮอร์โมนมานาน และผลเสียจากการใช้ฮอร์โมนขนาดสูงทันที

5. การป้องกันรักษาด้วยทางเลือกอื่น ๆ ได้แก่

5.1 การให้ Androgen ร่วมกับ Estrogen เพื่อเป็นฮอร์โมนทดแทน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มีอาการด้านความรู้สึกทางเพศที่ลดลง นอกจากนี้มีการศึกษาที่พบว่า การให้ Estrogen ร่วมกับ Androgen ในสตรีที่ได้รับการตัดมดลูกและรังไข่จะช่วยให้ความหนาแน่นของกระดูกเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน เมื่อเปรียบเทียบกับ การให้

Estrogen เพียงอย่างเดียว ทั้งนี้มีรายงานถึงข้อบ่งชี้ในการให้ Androgen ทดแทนในสตรีที่มีการลดลงของระดับ Testosterone เช่น ในรายที่ได้รับการตัดรังไข่ทั้งสองข้าง โดยเฉพาะในสตรีที่อายุน้อย ใน Turner's syndrome ซึ่งรังไข่ไม่พัฒนาและไม่สามารถสร้างฮอร์โมนได้²

5.2 ในรายที่มีข้อห้ามต่อการให้ Estrogen หรือไม่สามารถใช้ Estrogen ได้ ก็มีทางเลือกในการรักษาต่าง ๆ เพื่อป้องกันการสูญเสียกระดูก ได้แก่ Norethisterone Enanthate (NETA), Bisphosphonates ยาในกลุ่ม Selective estrogen receptor modulators (SERMs) แคลซิโทนิน การใช้แคลเซียมและวิตามินดี เป็นต้น²²

ข้อพิจารณาอื่น ๆ นอกจากการให้ฮอร์โมน

หากไม่ต้องการมีบุตรให้เข้ามามีเพศสัมพันธ์ หากต้องการมีบุตรให้รับไข่บริจาค และปฏิสนธินอกร่างกาย แล้วนำตัวอ่อนไปใส่ในโพรงมดลูก หรือรับบุตรบุญธรรม หากผู้ป่วยมี Y-chromosome ร่วมด้วยในอายุน้อยกว่า 30 ปี ให้ตัดต่อมเพศออก

ผู้ป่วยที่มีภาวะหมดประจำเดือนก่อนกำหนดที่มีสาเหตุมาจากโครโมโซมผิดปกติ มีรายงานการกลับมาทำงานใหม่ของรังไข่ 10-20% และอาจตั้งครรภ์ได้อีก 8%^{2,4} โดยเฉพาะรายที่ได้รับ Estrogen เพื่อเป็นฮอร์โมนทดแทน ทั้งนี้อาจเป็นได้ว่า Estrogen กระตุ้นให้เกิดตัวรับของ Gonadotropins บน Follicles เพิ่มขึ้น ทำให้ Gonadotropins ซึ่งมีระดับสูงอยู่แล้ว กระตุ้นให้เกิดการเจริญเติบโตของ Follicles จึงเกิดการตกไข่และสามารถตั้งครรภ์ได้อีกครั้ง ดังนั้นจึงจำเป็นต้องแนะนำให้สตรีที่มีภาวะหมดประจำเดือนก่อนกำหนดให้ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนทดแทนทราบถึงโอกาสดังกล่าว ถึงแม้จะพบได้น้อยก็ตาม และในกรณีที่มียาอาการที่รุนแรงถึงขั้นการตั้งครรภ์ ก็ควรจะทำการศึกษายืนยันให้ทราบแน่ชัดก่อนให้ฮอร์โมนทดแทน

การรักษาในผู้ป่วยรายนี้

ผู้ป่วยรายนี้ได้อธิบายให้ผู้ป่วยได้ทราบถึงความผิดปกติที่เป็นสาเหตุของภาวะของการขาดระดับฮอร์โมน

ผลที่จะเกิดขึ้น ให้คำแนะนำเรื่องการมีบุตรยาก เพราะขาดระยะมานานกว่า 10 ปีโดยไม่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนเลย หากต้องการมีบุตรคงต้องใช้เทคโนโลยีการเจริญพันธุ์ช่วย ซึ่งค่าใช้จ่ายสูง ประกอบกับผู้ป่วยอายุมาก คือ 37 ปี มีความเสี่ยงในการเกิด Down's syndrome ต้องเจาะน้ำคร่ำเมื่อตั้งครรภ์ การรับบุตรบุญธรรมเป็นทางที่เหมาะสมที่สุด ส่วนฮอร์โมนทดแทนเลือก Combined cyclic regimen โดยให้ Conjugated equine estrogen ขนาด 0.625 mg วันละครั้งร่วมกับ Medroxyprogesterone acetate ขนาด 2.5 mg วันละครั้งเพื่อป้องกันผลเสียของ Estrogen ต่อโพรงมดลูก ผู้ป่วยอายุขนาดนี้ยังคงต้องการให้มีกระดูก จึงเลือกให้ฮอร์โมนแบบ cyclic regimen โดยให้ Progesterone ร่วมด้วย 14 วันหลัง เมื่อหยุดยาประมาณ 7 วัน ให้เริ่มยารอบใหม่ แนะนำให้ตรวจเต้านมด้วยตนเองทุกเดือน ตรวจภายในและเต้านมทุกปี พบแพทย์ทุก 3 เดือน และเนื่องจากขาดการได้รับฮอร์โมนทดแทนมานาน จะต้องประเมินผลจากการขาดฮอร์โมนระยะยาว คือเรื่องการสูญเสียมวลกระดูก โดยการทำ BMD ด้วย แต่รับค่าใช้จ่ายไม่ได้

รายงานผู้ป่วยรายนี้เป็นตัวอย่างที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะของการขาดระดับฮอร์โมนเพศหญิงเมื่อเข้าเกณฑ์ในการวินิจฉัยของการขาดระดับ หรือมีเหตุอื่นชวนสงสัยให้ตรวจค้นหาสาเหตุ แต่ในขั้นตอนการค้นหาสาเหตุนั้น บางครั้งต้องใช้เวลาและต้องนัดผู้ป่วยมาติดตามบ่อย ๆ กว่าที่จะทราบผล ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสขาดการตรวจติดตามได้สูง ดังนั้นสิ่งสำคัญคือแพทย์ต้องอธิบายถึงความสำคัญของการหาสาเหตุให้พบกับผู้ป่วย จะลดปัญหาการขาดการตรวจติดตามได้ในระดับหนึ่ง ปัญหาต่อมาคือเรื่องค่าใช้จ่ายในการตรวจเลือด ซึ่งต้องใช้เวลาและราคาสูง จึงเป็นปัญหาของแพทย์ในการพิจารณาตรวจหาสาเหตุโดยไม่ควรข้ามขั้นตอน เพราะอาจพบสาเหตุในขั้นตอนต้น ๆ ก็ได้ จะได้ไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายเกินจำเป็น แต่หากตรวจค้นตามขั้นตอนแล้วจำเป็นต้องตรวจเลือดหาระดับ FSH, Prolactine, TSH, Estrogen, Chromosome study

(karyotype) ก็ควรตรวจเพื่อให้ได้การวินิจฉัยสุดท้ายที่ชัดเจน เพื่อใช้วางแผนการรักษาที่ถูกต้อง เพราะผู้ป่วยเหล่านี้หากเป็นความผิดปกติของโครโมโซม จนทำให้รังไข่ล้มเหลว เกิดภาวะ Premature ovarian failure จนรังไข่ไม่สร้างฮอร์โมน ร่างกายจะเกิดผลจากการขาดฮอร์โมนระยะยาวได้ การรักษาคือการให้ฮอร์โมนทดแทน รวมทั้งการรักษาจิตใจ และความต้องการมีบุตรของผู้ป่วย และสิ่งที่จะได้ตามมาจากการได้วินิจฉัยที่ถูกต้อง คือความชุกที่แท้จริงของสาเหตุที่เกิดภาวะรังไข่ล้มเหลวก่อนกำหนดในประเทศไทย ถึงแม้ในแต่ละรายจะมีค่าใช้จ่ายสูง แต่จะมีเพียงผู้ป่วยไม่กี่รายเท่านั้นที่จะต้องส่งตรวจเลือดที่มีค่าใช้จ่ายสูง เพราะสาเหตุเพียง 12% เท่านั้นที่เกิดจากภาวะรังไข่ล้มเหลว ดังนั้นส่วนใหญ่แล้ว จะหาสาเหตุได้ก่อนที่จะต้องส่งตรวจโครโมโซม และขั้นตอนในการตรวจค้นหาสาเหตุนั้นหากมีสูติแพทย์แล้วไม่จำเป็นต้องทำการส่งต่อไปยังโรงพยาบาลอื่นเพื่อค้นหาสาเหตุ เพราะสามารถตรวจค้นหาสาเหตุเบื้องต้นได้โดยไม่ต้องใช้เครื่องมือพิเศษใด ๆ มีเพียงแต่จะต้องใช้เวลาในการค้นหาสาเหตุบ้างเพื่อทดสอบด้วยฮอร์โมน หรือการรอผลเลือดที่ส่งตรวจเท่านั้น แต่หากมีการรักษาที่เกินความสามารถก็ควรส่งต่อเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้องต่อไป

สรุป

Mosaicism ชนิด 45,X0/46,XX พบได้น้อย ผู้ป่วยจะมาด้วยภาวะของการขาดระดับฮอร์โมนเพศหญิงและทุติยภูมิ ซึ่งขึ้นอยู่กับสัดส่วนของโครโมโซม 45,X0 ต่อ 46,XX หากมีสัดส่วนมากจะมาด้วยภาวะของการขาดระดับฮอร์โมนเพศหญิง หากมีสัดส่วนที่น้อยจะมาด้วยภาวะของการขาดระดับทุติยภูมิ และเมื่อแพทย์ทำการตรวจค้นหาสาเหตุตามขั้นตอนจะพบว่าผู้ป่วยจะมีการทำงานของรังไข่ลดลงหรือเป็นภาวะหมดระดับก่อนกำหนด (หมดระดับก่อนอายุ 40 ปี) ทำให้มีฮอร์โมน Estrogen ลดลง และ FSH จะสูงขึ้นเนื่องจากการทำงานของรังไข่ล้มเหลว ผลที่ตามมาจากการหยุดการทำงานของรังไข่ก่อนกำหนดจะเหมือนกับสตรี

ที่หมดระดู ซึ่งมีผลทั้งในระยะสั้นและระยะยาว เนื่องจากการขาด Estrogen ก่อนวัยอันสมควรเป็นระยะเวลานานกว่าสตรีปกติ ทำให้มีการเสื่อมถอยของร่างกายเป็นระยะเวลานานกว่าสตรีที่หมดระดูโดยทั่วไป สตรีในกลุ่มนี้จะเริ่มสูญเสียลักษณะของสตรีเพศ เมื่อเปรียบเทียบกับสตรีในวัยเดียวกัน และอาจเกิดปัญหาทางเพศซึ่งมีผลกระทบต่อจิตใจและอาจส่งผลกระทบต่อครอบครัวในทางอ้อม ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยโรคนี้จึงมุ่งเน้นที่การป้องกันไม่ให้เกิดภาวะดังกล่าว คือการพิจารณาให้ฮอร์โมนทดแทน และเนื่องจากผู้ป่วยอายุน้อย อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ ก็จะมีปัญหาเรื่องความต้องการมีบุตร โดยโอกาสตั้งครรภ์จะมีเพียง 8% ซึ่งการให้ฮอร์โมนทดแทนเชื่อว่าจะเพิ่มโอกาสดังกล่าวได้บ้าง ดังนั้นหากต้องการมีบุตรจะต้องให้คำปรึกษาในเรื่องการรับไข่บริจาค และปฏิสนธินอกร่างกาย แล้วนำตัวอ่อนไปใส่ในโพรงมดลูก หรือรับบุตรบุญธรรม

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่มาด้วย ภาวะของการขาดระดูชนิดทุติยภูมิ จึงควรเริ่มด้วยการค้นหาสาเหตุ ให้คำแนะนำและข้อมูลเกี่ยวกับปัญหาที่อาจเกิดขึ้นตามมาจากระดับดังกล่าว แนะนำการปฏิบัติตนที่เหมาะสม และให้การป้องกันรักษาปัญหาที่อาจเกิดขึ้น เช่น โรคกระดูกพรุน และโรคหลอดเลือดโคโรนารี การเลือกใช้ฮอร์โมนทดแทนควรพิจารณาถึงขนาด ชนิด และวิธีการให้ ให้เหมาะสมกับสตรีแต่ละรายว่าเป็นการขาดระดูชนิดปฐมภูมิ หรือทุติยภูมิ ซึ่งมีแนวทางการดูแลรักษาแตกต่างกันไป นอกจากนี้อาจพิจารณาทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ นอกเหนือจากการใช้ฮอร์โมนทดแทนในรายที่มีข้อห้ามใช้ในทางคลินิก

ผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะของการขาดระดูชนิดทุติยภูมิ หากมีอายุมากกว่า 30 ปีแล้วการค้นหาสาเหตุที่มาจากความผิดปกติของโครโมโซม อาจไม่มีความจำเป็นนักเพราะหากมี Y-Chromosome ร่วมด้วย เช่น Pure gonadal dysgenesis (46, XY) หรือ Mosaicism ชนิด 46, XX/46, XY ก็มีโอกาสเป็นมะเร็งของต่อมเพศน้อยมาก⁴ จึงไม่จำเป็นต้องทราบถึงผลโครโมโซมก็ได้ แต่ต้องตรวจหา

สาเหตุตามขั้นตอนจนให้รู้ว่าผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มของการทำงานของรังไข่ล้มเหลว คือระดับ Estrogen ลดลงต่ำ ($17 - \beta$ Oestradiol < 30 picogram/cc.) และ FSH มีระดับสูง ($> 30-40$ mIU/ml)^{2,4,12} เพราะการรักษาจะเหมือนกันคือการให้ฮอร์โมนทดแทนเพื่อป้องกันภาวะของการขาดฮอร์โมน หลังเริ่มรักษาควรแนะนำให้ผู้ป่วยตรวจติดตามระดับไขมัน น้ำตาลในเลือด การทำงานของตับ วัดความหนาแน่นของกระดูก (BMD) การตรวจเต้านมด้วยตนเอง โดยผู้ชำนาญ และตรวจด้วยเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม (Mammogram) เป็นระยะ ๆ เพื่อป้องกันผลเสียจากการให้ฮอร์โมนทดแทน

เอกสารอ้างอิง

1. Munster K, Helm P, Schmidt L. Secondary amenorrhea : prevalence and medical contact-a cross-sectional study from a Danish county. Br J Obstet Gynaecol 1992 ; 99 : 430-3.
2. นิमित เตชไกรชนะ. การใช้ฮอร์โมนทดแทนในสตรีที่หมดระดูก่อนกำหนด. ฮอร์โมนทดแทนในวัยหมดระดู. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ : ปิยอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด ; 2544 : 390-8.
3. Scherzer WJ, McClamrock H. Amenorrhea. In : Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, editors. Novak's Gynecology. 12th ed. Baltimore : Williams & Wilkins ; 1996 : 809-32.
4. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecologic endocrinology and infertility. 6th ed. Baltimore : Williams & Wilkins ; 1996 : 422-85.
5. วิสันต์ เสรีภาพงศ์, วิสุทธิ์ บุญเกษมสัติ. ภาวะของการขาดระดู. ใน : สมชัย นิรุตติศาสตร์, นเรศร สุขเจริญ, สุรางค์ ตริรัตนชาติ, วิชัย เต็มรุ่งเรืองเลิศ, วิสันต์ เสรีภาพงศ์, บรรณานิการ. ตำรานรีเวชวิทยา. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ; 2547 : 327-49.

6. Krauss CM, Tarskoy RN, Atiins L, McLaughlin C, Brown LG, Page DC. Familial premature ovarian failure due to interstitial deletion of the long arm of the X chromosome. *N Engl J Med* 1987 ; 321 : 125-31.
7. Mattison DR, Evan MI, Schwimmer WB. Familial premature ovarian failure. *Am J Hum Genet* 1984 ; 36 : 1341-8.
8. Reindollar RH, Novak M, Tho SPT, McDonough PG. Adults onset amenorrhea : a study of 262 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1986 ; 155 : 531-43.
9. อร่าม โรจนสกุล. ภาวะของการขาดระดับ (secondary amenorrhea). ปัญหาที่พบบ่อยใน วิทยาเอนโดคริน นรีเวช. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ : สำนักพิมพ์ข้าวฟ่าง ; 2533 : 17-32.
10. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Teratology, Drugs and medication. Williams obstetrics. 21st ed. USA : McGRAW-HILL company ; 2001 : 1029.
11. คู่มือประกอบการปฏิบัติงานในการตรวจหาปริมาณ ฮอร์โมน Human Chorionic Gonadotropin (HCG) ในปัสสาวะซึ่งเป็นการบ่งบอกภาวะของการตั้งครรภ์. การตรวจ Urine Pregnancy test (UPT). กองพยาธิวิทยา รพ.สมเด็จพระปิ่นเกล้า. 1 พ.ค. 50. Available from URL : <http://www.pinklao.go.th/Labpolatory/hemato/upt.php>.
12. Hurd WW. Menopause. In : Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, editors. Novak's gynecology. 12th ed. Baltimore : Williams & Wilkins ; 1996 : 981-1011.
13. Krauss CM, Turksoy RN, Atkins L, McLaughlin C, Brown LG, Page DC. Familial premature ovarian failure due to an interstitial deletion of the long arm of the X chromosome. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 125-31.
14. Ash P. The influence of radiation on fertility in man. *Br J Radiol* 1980 ; 53 : 271-8.
15. Clark ST, Radford JA, Crowther D, Swindell R, Shalet SM. Gonadal function following chemotherapy for Hodgkin's disease : a comparative study of MVPP and a seven-drug hybrid regimen. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 134-9.
16. Valenta LJ, Higgins JV, Holzman GB. Ovarian dysgenesis due to 45 X,0/46 dic(X) mosaicism. *Clin Genet.* 1996 ; 49(2) ; 91-4.
17. Davis SR. Premature ovarian failure. *Maturitas* 1996 ; 23 : 1-8.
18. Rebar RW. Premature ovarian failure. In : Lobo RA, editor. Treatment of the postmenopausal women : basic and clinical aspects. New York : Raven Press 1994 : 25-34.
19. Shargil AA. Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a triphasic contraceptive compound : a three-year prospective study. *Int J Fertil* 1985 ; 30 : 15-28.
20. Gambacciani M, Spinett A, Taponeco F, Maffei S, Cappagli B, Piaggese L, Fioretti P. Longtudinal evaluation of perimenopausal vertebral bone loss : effects of a low dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism. *Obstet Gynecol* 1994 ; 83 : 392-6.
21. Eden JA. Menopause before 40 : premature, but not always permanent. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1993 ; 33 : 201-3.
22. Delmas PD. The management of bone loss in young women with estrogen deficiency. Presented at the 8th International Congress on the Menopause, 1996 Nov 3-7, Sydney, Australia. 1996 : Abstract no S47.