

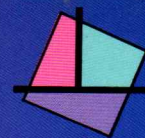


สูติศาสตร์นรีเวชวิทยาสาร
OBSTETRIC AND GYNAECOLOGICAL
BULLETIN

ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
ปีที่ 6 ฉบับที่ 4

ตุลาคม-ธันวาคม 2540

LIVIAL well accepted by Post-menopausal women



LIVIAL: offers a well-tolerated therapy which is free from withdrawal bleeding¹

LIVIAL: is indicated for the treatment of climacteric complaints in postmenopausal women²

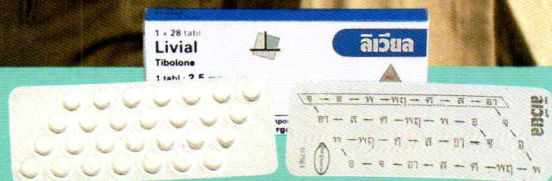
LIVIAL: prevents bone loss in both spine and femur³

LIVIAL: can be used without interruption for a prolonged period

LIVIAL: improves the sexual well-being²

References

1. Genazzani AR et al, Maturitas 1991, 13 : 243-51
2. Tax L. Prog Basic Clin Pharmacol. Basel : Karger, 1991, 6 : 143-59
3. Rymer J et al. Osteoporosis Int. 1994, 4 : 314-319



For further information please contact;

Organon [Thailand] Ltd.

34th Floor, Vanich II Bldg.

1126/2 New Petchburi Road

Bangkok 10400, Thailand Tel. 6553133-44 Fax. 6553130



Telephone helpline.. **"Happy Family"** Tel. 6553131-2

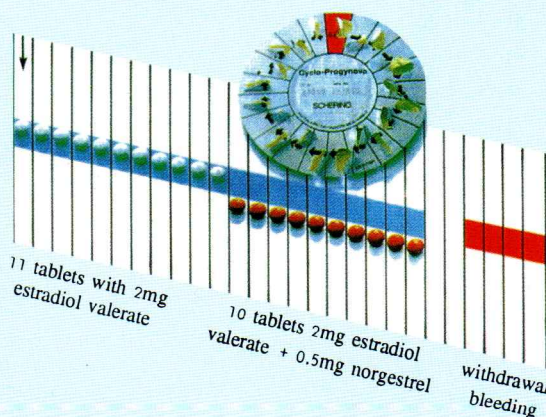
our estrogen-replaces what she has lost

CYCLO-PROGYNOVA®

Estradiol valerate / Norgestrel

hormones for her well-being

- Replaces the same hormone she has lost-**estradiol**.
- Studies with opposed HRT have demonstrated a reduction in the risk of endometrial cancer.¹
- With only one tablet a day - convenient and easy to use.
- Effectively and rapidly relieves menopausal symptoms: hot flushes, headache, insomnia, and urogenital tract disorders.²
- Corrects cycle irregularities.²
- Reduces the risk of osteoporosis.³
- Reduces the risk of coronary heart disease.⁴



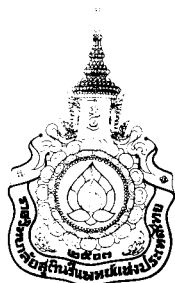
Presentation : Calendar pack of 21 tablets

1 tablet CYCLO-PROGYNOVA daily. Once the patient has chosen a time she should stick to it, e.g. after breakfast or the evening meal.

References :

1. Varma T.R.; Acta Obstet. Gynecol. Scand 64, 41-46, 1985
2. Lachnit, U., Med. Mitt. 1970; 31: 2-6
3. Himovén, E., et al, maturnitas 1990; 12: 127-136
4. Falkeborn, M., Brit. Jour. of Ob & Gyn, Oct 1992, Vol 99, pp.821-8

For further information, please contact :
Schering (Bangkok) Ltd.
P.O. Box 106 Laksi Post Office,
Bangkok 10210, Tel. 573-0057
U11 2967/96 (For medical professional only)



สูติศาสตร์นรีเวชวิทยาสาร
OBSTETRIC AND GYNAECOLOGICAL
BULLETIN

ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
THE ROYAL THAI COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS



สูติศาสตร์นรีเวชวิทยาสาร

OBSTETRIC AND GYNAECOLOGICAL BULLETIN

ISSN 0858-5695

เอกสารทางวิชาการเพื่อเผยแพร่สำหรับสมาชิกราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

เจ้าของ

ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

บรรณาธิการ

นพ.วิทยา ถิฐาพันธุ์

บรรณาธิการรอง

นพ.วินิต พัวประดิษฐ์

นพ.เยื้อน ตันนรินทร์

นพ.สุรศักดิ์ ฐานีพานิชกุล

นพ.นพดล สโรบล

กองบรรณาธิการ

นพ.การุณ	เก่งกุล	นพ.ภิกเสก	ลุมพิกานนท์	พญ.สุภัทชา	ชาญวิเศษ
นพ.กำธร	พฤษานานนท์	นพ.เรืองศิลป์	เชาวรัตน์	นพ.หทัย	ถิ่นธारा
พญ.เกยูร	สถาพรพงษ์	นพ.วิวัฒน์	ศุภดิษฐ์	นพ.อิธาน	พวงศรีเจริญ
นพ.ดำรง	ตรีสุโกศล	นพ.วีระพล	จันทร์ดีเยี่ยม	นพ.อภิชาติ	โอฬารรัตน์ดัย
นพ.ธีระ	ทองสง	นพ.ศุภวิทย์	มุตตามระ	นพ.อนุวัตร	รุ่งพิสุทธิพงษ์
นพ.นฤมล	ชรากร	นพ.แสงชัย	พฤทธิพันธ์	นพ.อุดม	เชาวรินทร์
พญ.นันทา	อ่วมกุล	พญ.สฤกพรพรรณ	วิไลลักษณ์	นพ.โอกาส	ไทยพิสุทธิกุล
นพ.ไพโรจน์	วิฑูรพนิชย์				

สำนักงาน

ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4

โทร. 2501333

กำหนดออก

ปีละ 4 ฉบับ

คณะกรรมการบริหาร
ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

พ.ศ. 2539-2540

1. นายแพทย์ ทวีพงษ์ สุวรรณโคต	ประธาน
2. นายแพทย์ กิตติพงษ์ ้วยโรจนวงศ์	รองประธาน
3. แพทย์หญิง กอบจิตต์ ลิ้มพยอม	เลขาธิการ
4. นายแพทย์ สมภพ ลิ้มพงศานุรักษ์	รองเลขาธิการ 1
5. นายแพทย์ จรัสพงษ์ ทั้งสุขบุตร	รองเลขาธิการ 2
6. แพทย์หญิง อรวรรณ คีรีวัฒน์	เหรัญญิก
7. นายแพทย์ ประธาน จินายน	กรรมการกลาง
8. นายแพทย์ ไพโรจน์ วิทยุพนธ์ชัย	กรรมการกลาง
9. นายแพทย์ ประสิทธิ์ เฟื่องสา	กรรมการกลาง
10. นายแพทย์ วินิต พัวประดิษฐ์	กรรมการกลาง
11. นายแพทย์ สมเกียรติ ศรีสุพรรณดิฐ	กรรมการกลาง
12. พันเอกนายแพทย์ ศุภวิทย์ มุตตามระ	กรรมการกลาง
13. นาวาอากาศเอกแพทย์หญิง สุภชชา ชาญวิเศษ	กรรมการกลาง
14. นายแพทย์ วีระพล จันทรดียิ่ง	กรรมการกลาง

HIRSUTISM : PATHOPHYSIOLOGY AND CLINICAL APPROACH

ผศ.นพ.สุภัทดี จุลวิจิตรพงษ์
ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

ผศ.นพ.สิงห์เพชร สุขสมปอง
ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

HIRSUTISM : PATHOPHYSIOLOGY AND CLINICAL APPROACH

ผศ.นพ.สุภัทดิ์ จุลวิจิตรพงษ์
ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

Hirsutism^{1,2} คือ ภาวะที่มี excessive hair growth ในเพศหญิงตามบริเวณที่เป็น androgen sensitive area เช่น บนใบหน้า, หน้าอก, รอบหัวนม, กลางหน้าท้อง, หลัง หรือต้นขา เป็นต้น ซึ่งอาจเกิดจากการที่มี increase androgen production หรือ increase skin sensitivity ต่อ androgen ก็ได้ ภาวะ hirsutism ในบางครั้งไม่จำเป็นต้องเป็น androgen dependent เสมอไปเช่นในกรณีของ inherited หรือ familial hypertrichosis หรือจากยาบางชนิดเช่น cyclosporin, diazoxide, glucocorticoids, minoxidil รวมทั้ง ยากลุ่ม antiepileptics เช่น phenobarbitone และ phenytoin แต่ส่วนใหญ่ของ case hirsutism มักจะเป็น androgen dependent

Virilism² เป็นลักษณะการเปลี่ยนแปลงของร่างกายที่คล้าย male secondary sex characteristics เช่น เสียงแหบ, ศีรษะล้าน, มีกล้ามเนื้อขึ้น หรือมี clitoral enlargement ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเกิดขึ้นเนื่องจากมี androgen hyperproduction

Hyperandrogenism³ เป็นภาวะที่มี increase androgen production and action ซึ่ง androgen ที่สำคัญคือ testosterone (T), dihydrotestosterone (DHT), androstenedione (A) และ dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS)

Biology of hair growth^{1,2}

Hair follicle จะเริ่มมี development ตั้งแต่ทารกอายุครรภ์ได้ 8 สัปดาห์จนเมื่ออายุครรภ์ 22 สัปดาห์ จะมี full complement ของ hair follicle Hair follicle จะแบ่งออกได้เป็น 3 ชนิดคือ

Lanugo hair เป็น fine short hair ที่เกิดขึ้นตามตัวของทารกแรกคลอด

Vellus hair เป็น fine short nonpigmented hair ที่เกิดตามร่างกายในเด็กและผู้ใหญ่

Terminal hair เป็น long coarse pigmented hair และเป็น hormone responsive

ยกเว้นผมที่ศีรษะแล้ว ขนในส่วน midline region จะเป็น sex hormone responsive โดย androgen จะมีผลกระตุ้น hair growth ในขณะที่ estrogen จะมีผลยับยั้ง ภาวะ excessive androgen production จะกระตุ้นให้ vellus hair ในส่วน midline region develop เป็น long coarse pigmented terminal

hair แต่ในทางตรงกันข้าม androgen จะมีผลให้ผมที่ศีรษะเปลี่ยนจาก terminal hair กลายมาเป็น vellus hair และสุดท้ายจึงกลายเป็นศีรษะล้าน (temporal balding)²

Androgen biosynthesis^{3,4}

Androgen คือกลุ่ม steroid hormone ที่สามารถไปจับกับ androgen receptor ตาม organ ต่างๆ ของร่างกายได้ โดยในคน androgen หลักคือ testosterone (T) และ dihydrotestosterone (DHT) ซึ่งสร้างมาจาก precursor ที่สำคัญคือ androstenedione (A) และ dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS)

ในสตรี organ สำคัญที่ทำหน้าที่สร้าง androgen คือ ovary และ adrenal gland โดยอาศัยกระบวนการ steroidogenesis pathway จากการเปลี่ยน circulating low-density lipoprotein (LDL) cholesterol ให้มาเป็น steroid hormone

กระบวนการ steroidogenesis pathway นี้จำเป็นต้องอาศัย enzyme หลายตัวภายในเซลล์ในการเปลี่ยน LDL cholesterol ให้มาเป็น steroid hormone ชนิดต่างๆ การจะสร้าง hormone ตัวใดก็ขึ้นอยู่กับว่าเซลล์ใน organ นั้นมี enzyme ชนิดใดในการสร้าง hormone steroidogenesis enzyme (รูปที่ 1) นี้สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ **Cytochrome P₄₅₀ Oxidase** และกลุ่ม **Hydroxysteroid dehydrogenase**

Cytochrome P₄₅₀ เป็นชื่อรวมของ oxidative enzyme กลุ่มใหญ่ซึ่งเป็น enzyme ที่ประกอบด้วย amino acid กว่า 500 ชนิดอยู่ร่วมกับ heme group โดยสามารถดูดซับแสงที่มีความยาวคลื่น 450 nm. ได้ ใน enzyme กลุ่มนี้มี 6 ตัวที่เกี่ยวข้องกับ steroidogenesis pathway คือ **P₄₅₀ SCC**, **P₄₅₀ C17**, **P₄₅₀ C21**, **P₄₅₀ 11 β** , **P₄₅₀ C11AS** และ **P₄₅₀ arom**

Hydroxysteroid dehydrogenase แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ **35 k Da-45 k Da nonheme enzyme**, **short chain dehydrogenase** และกลุ่ม **aldo-keto reductase**

กลุ่ม *Short chain dehydrogenase family* มี enzyme 2 ตัวคือ

3 β - hydroxysteroid dehydrogenase $\Delta^5 \rightarrow \Delta^4$ isomerase (3 β HSD) และ

17 β - hydroxysteroid dehydrogenase / 17 - ketosteroid reductase (17 β HSD)

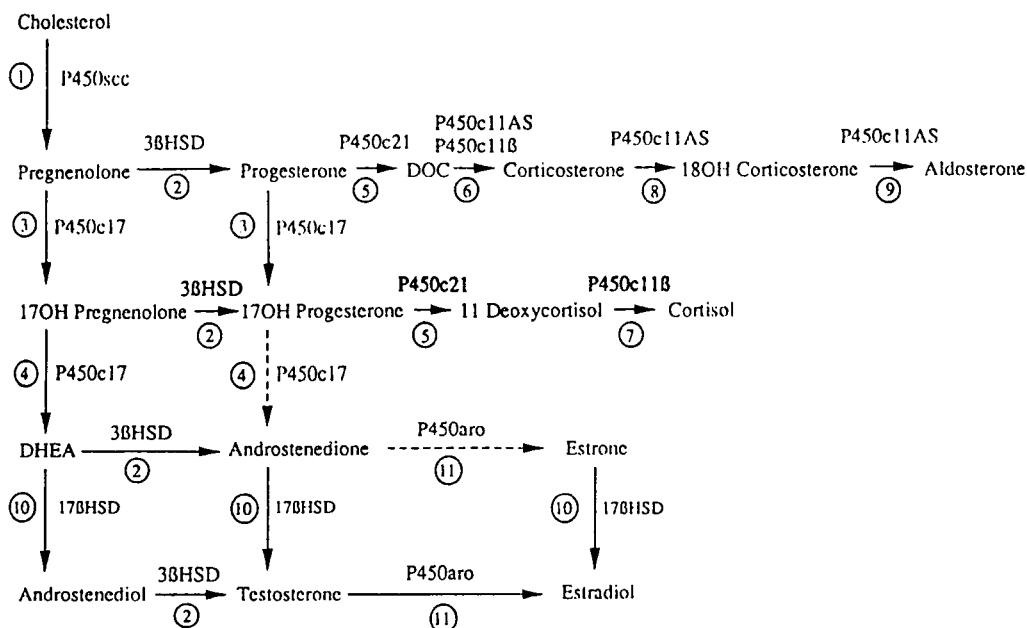
กลุ่ม *Aldo - keto reductase* ประกอบไปด้วย enzyme

20 α hydroxysteroid dehydrogenase

P₄₅₀ SCC หรือชื่อเดิมคือ 20,22 desmolase เป็น enzyme ที่อยู่ใน inner mitochondrial membrane และเป็น enzyme ตัวแรกในการเปลี่ยน cholesterol ให้มาเป็น pregnenolone โดยจะมี chemical reaction บน 3 ตำแหน่งของ cholesterol molecule คือที่ 20 α -hydroxylation, 22 hydroxylation และตัด side chain ออกกลายเป็น pregnenolone และ isocaproic acid (รูปที่ 2)

3 β Hydroxysteroid dehydrogenase / $\Delta^5 \rightarrow \Delta^4$ isomerase (3 β HSD) Pregnenolone ที่เกิดขึ้นสามารถถูกเปลี่ยนไปได้ 2 ทางคือ เปลี่ยนเป็น 17-hydroxypregnenolone โดย enzyme **P₄₅₀ C17** หรือเปลี่ยนเป็น progesterone โดย enzyme **3 β HSD 42-kDa** **3 β HSD** เป็น enzyme ที่สำคัญในการเปลี่ยนจาก Δ^5 มาเป็น Δ^4 คือ

รูปที่ 1. สรุปการทำงานร่วมกันของ enzyme ต่างๆ ในกระบวนการ steroidogenesis

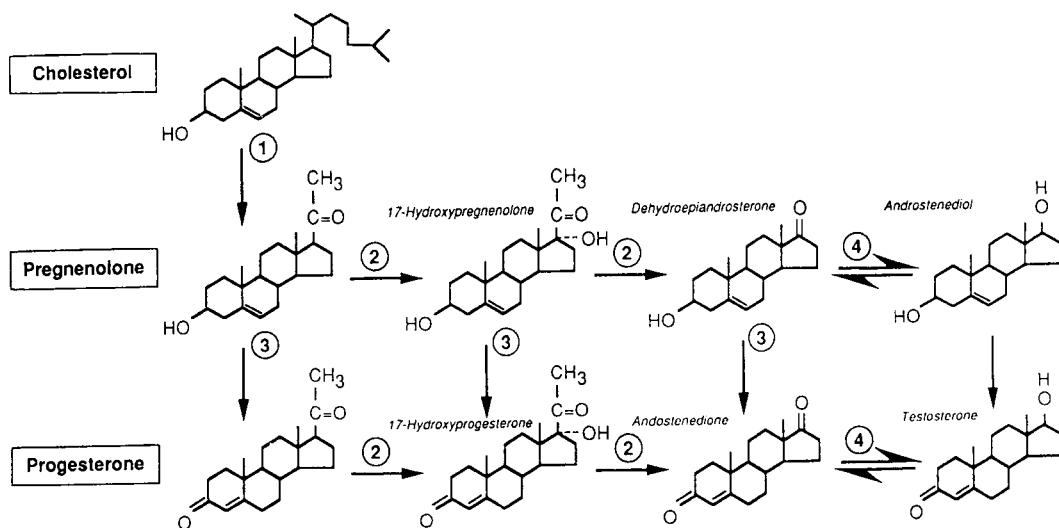


Principal pathways of steroid hormone synthesis. Other quantitatively and physiologically minor steroids also are produced. Reaction 1: mitochondrial cytochrome P450scc catalyzes 20 α -hydroxylation, 22-hydroxylation, and scission of the C20–22 carbon bond, thus converting cholesterol to pregnenolone. Reaction 2: 3 β -HSD type II, a short-chain dehydrogenase in the endoplasmic reticulum, catalyzes 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase and isomerase activities. Reaction 3: P450c17 catalyzes the 17 α -hydroxylation of pregnenolone to 17OH-pregnenolone and of progesterone to 17OH-progesterone. Reaction 4: the 17,20-lyase activity of P450c17 converts 17OH-pregnenolone to DHEA, but very little 17OH-progesterone is converted to Δ^4 androstenedione. Reaction 5: P450c21 catalyzes the 21-hydroxylation of progesterone to deoxycorticosterone (DOC) and of 17OH-progesterone to 11-deoxycortisol. Reaction 7: P450c11 β converts 11-deoxycortisol to cortisol. Reactions 6, 8, and 9: in the adrenal zona glomerulosa, DOC is converted to corticosterone and then to 18OH-corticosterone and then to aldosterone by a single enzyme, P450c11AS. DOC also may be converted to corticosterone by P450c11 β in the zona fasciculata. Reactions 10 and 11 are found in the testes, ovaries, and in some peripheral, nonglandular tissues. Reaction 10: several forms of 17 β -HSD, a reversible non-P450 enzyme of the endoplasmic reticulum, mediate 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activities, converting DHEA to androstenediol (type III), androstenedione to testosterone (type III), and estrone to estradiol (type I). The reverse 17-ketosteroid reductase activities are catalyzed by the type II and IV enzymes. Reaction 11: testosterone is converted to estradiol by P450aro (aromatase). (Modified from Miller WL: Molecular biology of steroid hormone synthesis. Endocr Rev 9:295–318, 1988; with permission.)

จาก Pregnenolone $\rightarrow$ Progesterone
 17 hydroxypregnenolone $\rightarrow$ 17 hydroxyprogesterone
 Dehydroepiandrosterone $\rightarrow$ Androstenedione
 Androstenediol $\rightarrow$ Testosterone

โดยจะ attach ที่ OH group บนตำแหน่งที่ 3 ของ steroid ring (รูปที่ 2)

รูปที่ 2. รูปร่าง molecule ของ Steroid ต่างๆ เกิดขึ้นในระหว่างการสร้าง Steroid hormone



Pathways of steroid synthesis involved in androstenedione and testosterone production. Enzymes : 1, cholesterol side-chain cleavage enzyme; 2, 17-hydroxylase, 17,20-lyase; 3, 3β -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase; 4, 17-ketosteroid oxidoreductase (17β -hydroxysteroid dehydrogenase).

$P_{450}C17$ เดิมเชื่อว่า $P_{450}c17$, 17α -Hydroxylase และ 17,20 lyase เป็น enzyme คนละตัว แต่ปัจจุบันพบว่า เป็น enzyme activity ตัวเดียวกันโดย enzyme ตัวนี้จะทำให้เกิด hydroxylation ที่ตำแหน่ง C17 ของ molecule

โดยจะเปลี่ยน Pregnenolone $\rightarrow 17\alpha$ -hydroxypregnenolone
 Progesterone $\rightarrow 17\alpha$ -hydroxyprogesterone

ต่อจากนั้นจะตัด carbon bond ที่ตำแหน่ง C 17,20 ที่จะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงต่อไปคือ

17α -hydroxypregnenolone $\rightarrow$ Dehydroepiandrosterone

17α -hydroxyprogesterone $\rightarrow$ Androstenedione

ซึ่งทั้ง 2 ตัวนี้จะเป็น androgen precursor ที่สำคัญต่อไป (รูปที่ 2)

17β -Hydroxysteroid dehydrogenase (17β HSD) enzyme ตัวนี้มีอยู่ 4 type ด้วยกัน โดยมีหน้าที่และ action แตกต่างกันไปตาม organ คือ

Type I ควบคุมโดย gene บน chromosome ที่ 17q21 พบอยู่ใน placenta, ovary, endometrium, liver, prostate, testis และ adipose tissue จะทำหน้าที่เปลี่ยน estrone ให้มาเป็น estradiol จึงมีชื่อเรียกว่า estrogenic 17β HSD

Type II ควบคุมโดย gene บน chromosome 16q24 พบอยู่ใน liver, placenta, small intestine และ endometrium มีหน้าที่ inactivate estradiol และ testosterone ใน circulation ให้กลับมาเป็น estrone และ androstenedione จึงมี reverse activity กับ type I และ type III

Type III ควบคุมโดย gene บน chromosome 9q22 พบอยู่ใน testis ทำหน้าที่เปลี่ยน androstenedione ให้มาเป็น testosterone จึงมีชื่อเรียกว่า androgenic 17β HSD

Type IV พบว่ามี activity เช่นเดียวกับ type II

P₄₅₀ C21 ชื่อเดิมคือ 21 α - hydroxylase enzyme ตัวนี้จะพบในเซลล์ของ adrenal cortex ทำหน้าที่ในการเปลี่ยน 17 α -hydroxyprogesterone ที่ตำแหน่ง C21 ให้มาเป็น deoxycorticosterone และ 11-deoxycortisol การขาด enzyme ตัวนี้จะทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ congenital adrenal hyperphasia adrenal 21-hydroxylase นี้อยู่ในกลุ่มของ P₄₅₀ C21 ที่ควบคุมโดย gene บน chromosome ที่ 6p21.3 แต่ก็ยังพบว่ามี overlapping gene อีกมาก นอกจากนี้ยังพบว่ามี extra-adrenal 21-hydroxylase enzyme ใน extra-adrenal tissue อีกด้วย ซึ่ง enzyme เหล่านี้ไม่ได้อยู่ในกลุ่มของ P₄₅₀ C21 โดยยังไม่เป็นที่ทราบ nature ที่แท้จริงของ enzyme เหล่านี้ และเป็นเหตุผลประการหนึ่งที่ทำให้ยังพบมี 21-hydroxylated steroid ได้ ในผู้ป่วยที่ขาด enzyme adrenal 21-hydroxylase

P₄₅₀ C11 β (11 β - hydroxylase) และ P₄₅₀ C11 AS (Aldosterone) enzyme ทั้ง 2 ตัวนี้เกี่ยวข้องในการสร้าง glucocorticoid และ mineralocorticoids ใน adrenal gland

P₄₅₀ C11 β ทำหน้าที่เปลี่ยน

11 - deoxycortisol $\rightarrow$ cortisol

และ 11 - deoxycorticosterone $\rightarrow$ corticosterone

P₄₅₀ C11 AS ทำหน้าที่เปลี่ยน

Corticosterone $\rightarrow$ Aldosterone

โดยสรุป activity ของ enzyme ที่กล่าวมาข้างต้นเกี่ยวข้องกับ metabolism 3 ประการคือ⁽³⁾

1. *Monooxygenation* คือแยก oxygen molecule ออกเป็น atom เดียวแล้วเติม oxygen atom เดียวนี้เข้าไปใน carbon core ของ steroid molecule enzyme กลุ่มนี้คือกลุ่มที่เป็น Cytochrome₄₅₀ group

2. *Removal or addition of Hydrogen* โดยการเพิ่มหรือดึง hydrogen ออกจาก steroid molecule enzyme ในกลุ่มนี้คือ 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase-isomerase (3 β HSD), 17-ketosteroid oxidoreductase (3 β HSD) และ 5 α -reductase

3. *Conjugative reaction* เช่น sulfoconjugation และ glucoconjugation

ตามที่กล่าวมาแล้วว่า organ สำคัญที่ทำหน้าที่สร้าง androgen คือ รังไข่ adrenal gland และ pilosebaceous unit ที่ผิวหนังในรังไข่ ovarian stroma และ theca cell เป็น major sources ของ androstenedione (A) และ testosterone (T) พบว่าใน normal ovary จะ secrete A และ T ในอัตราส่วน 4:1 (ตารางที่ 1) ในขณะที่สตรีที่มีภาวะ hyperandrogenism ovary จะ secrete A ต่อ T ในอัตราส่วน 1:1 androgen production ที่ theca และ stroma cell นี้จะถูกกระตุ้นโดย LH และ hCG โดย theca cell จะมี steroidogenically active กว่า stroma cell เพื่อเทียบต่อมิลลิกรัมของ tissue

สำหรับที่ adrenal cortex ซึ่งแบ่งออกเป็น 3 ส่วนคือ zona glomerulosa, zona fasciculata และ zona reticularis แม้ว่าทั้ง 3 ส่วนจะสามารถสร้าง androgen ได้ แต่ zona reticularis จะเป็น major source ที่สำคัญของ adrenal androgen secretion ซึ่ง androgen ที่สร้างส่วนใหญ่จะเป็น weak androgen คือ

ตารางที่ 1. แสดงปริมาณของ androgen ที่สร้างจากรังไข่ และ adrenal gland ในสตรีปกติ

Androgen	Secretion rate (mg/24h)	
	Adrenal	Ovary
DHEAS	18	0
DHEA	<1	<1
A	1.5	1.5
T	0.02	0.05

ตารางที่ 2. แสดงที่มาของ testosterone ใน circulation

Origin of T	Production of T (mg/d)
Ovarian secretion	0.05
Adrenal secretion	0.02
Peripheral conversion	
A to T	0.13
DHEA to T	0.05
Total	0.25

DHEAS รองลงมาคือ androstenedione และมีส่วนน้อยที่เป็น testosterone (ตารางที่ 1)

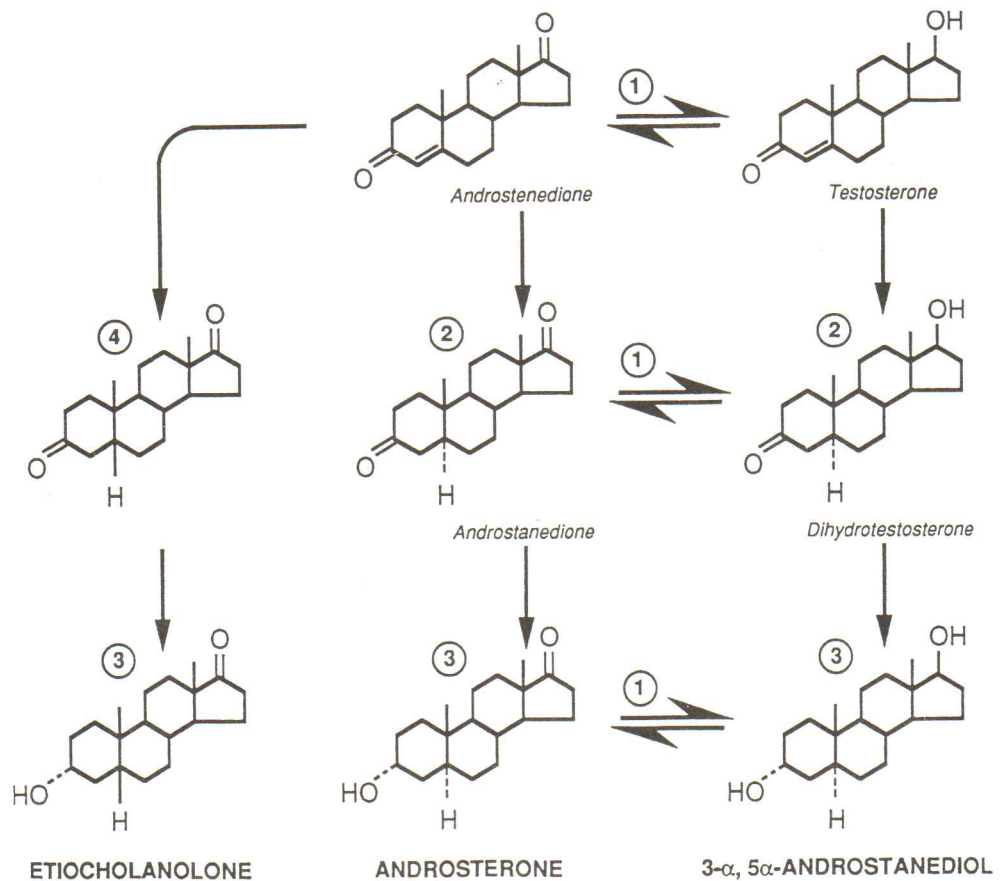
สำหรับ pilosebaceous unit ซึ่งมี enzyme 5 α -reductase และ 17-ketosteroid oxidoreductase จะเป็น major source ที่สำคัญของ dihydrotestosterone (DHT) (รูปที่ 3)

Testosterone เป็น most important circulating androgen และมี biological activity มากกว่า androstenedione อย่างมาก โดย circulating testosterone จะมาจาก 3 ทางคือ^{2,3}

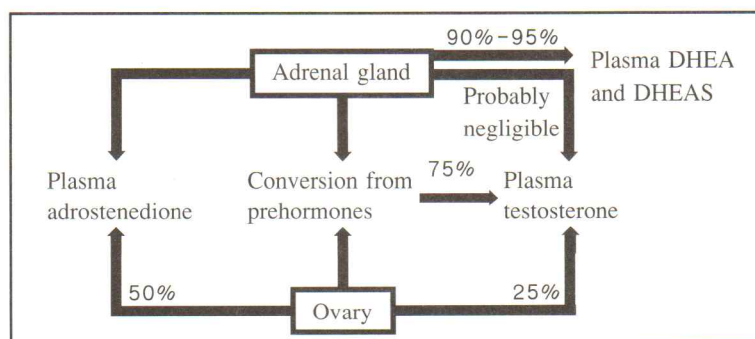
1. สร้างโดยตรงจากรังไข่
2. จาก peripheral conversion ของ androstenedione ที่ secrete มาจากรังไข่และ adrenal gland
3. จาก peripheral conversion ของ DHEA ที่ secrete มาจาก adrenal gland

จากแผนภูมิในรูปที่ 4 และตารางที่ 2 จะเห็นว่าส่วนใหญ่ของ circulating testosterone มาจาก peripheral conversion จาก circulating androstenedione รองลงมาคือ สร้างโดยตรงจากรังไข่มีเพียงส่วนน้อยมากที่จะมาจาก adrenal gland ดังนั้น ในภาวะ hyperandrogenic state ส่วนใหญ่ระดับ testosterone จะสูงขึ้น อันเนื่องมาจาก ovarian hypersecretion โดยตรง หรือจากการเพิ่มขึ้นของ androstene-

รูปที่ 3. รูปร่าง molecule และ pathway ของ androgen hormone



รูปที่ 4. การเปลี่ยนแปลงของ androgen ใน circulation



Normal contribution of circulating androgens in women from ovary and adrenal gland. Secretion of testosterone (from ovary) and androgen precursors (from ovary and adrenal gland) induces increased hair growth in responsive areas. DHEA, dehydroepiandrosterone; DHEAS, dehydroepiandrosterone sulfate.

dione ที่มาจาก ovarian หรือ adrenal gland hypersecretion แล้วถูกเปลี่ยนมาเป็น testosterone ใน peripheral circulation อีกทีหนึ่ง

Testosterone ใน circulation ของสตรีที่ปกติส่วนใหญ่จะอยู่ในรูป bound-form โดยจะ bound อยู่กับ albumin หรือ bound อยู่กับ sex hormone binding globulin (SHBG) และมีเพียง 1% เท่านั้นที่เป็น free form⁵ ซึ่งจะเป็นส่วนที่มี androgenic effect อย่างไรก็ตามในปัจจุบันพบว่าทั้ง free form และ albumin bounded testosterone จะสามารถผ่านเข้าสู่ tissue และมี androgenic effect ได้³ แต่ SHBG bounded form จะไม่สามารถผ่านเข้าสู่ tissue และไม่มี biogenic effect ดังนั้นสภาวะใดก็ตาม ที่มีผลให้ SHBG มีระดับลดลงก็จะเป็นผลให้มี biologically available circulating testosterone มากขึ้น

SHBG เป็น protein ที่เกิดขึ้นจากตับโดยสามารถจับกับ steroid hormone ได้หลายตัว เช่น DHT, Androstane-3 α , 17 β - diol, testosterone, androstenedione และ estradiol ปัจจัยที่ทำให้ SHBG มีระดับเพิ่มขึ้น เช่น estradiol และ thyroxine hormone ขณะที่ androgens และ insulin จะมีผลให้ SHBG มีระดับลดลง

Androstenedione และ testosterone จะถูกเปลี่ยนไปเป็น 5 α -androstenedione และ 5 α -dihydrotestosterone (DHT) ตามลำดับที่ pilosebaceous gland โดย enzyme 5 α -reductase DHT เป็น locally more potent androgen เพราะมี high affinity ต่อ nuclear androgen receptor มากกว่า testosterone ดังนั้นภาวะ hirsutism อาจเกิดขึ้นเนื่องจากการมี hyperactivity ของ 5 α -reductase ที่ pilosebaceous ก็ได้ เช่นในรายที่เป็น idiopathic hirsutism 5 α -reduced androgens จะถูก metabolite ไปเป็น glucuronide และ sulfate conjugates เข้าสู่ circulation ต่อไป

Cause of hirsutism and virilization²

สาเหตุของ hirsutism อาจเกิดขึ้นได้จากสาเหตุหลายประการ ซึ่งพอจะจัดเป็นกลุ่มตามสาเหตุการเกิดได้คือ

1. Ovarian cause เช่น

- Polycystic ovarian syndrome
- Hyperthecosis
- Tumor
 - Sex cord
 - Germ cell
 - Hilar cell
 - Adrenal rest
 - Mixed germ cell, gonadal with functioning stroma
- Pregnancy-related
 - Luteoma
 - Hyperreactio leuteinialis

2. Adrenal cause เช่น

- Congenital hyperplasia and adult onset hyperplasia
 - 21 - hydroxylase deficiency
 - 11 β - hydroxylase deficiency
 - 3 β - hydroxysteroid dehydrogenase deficiency
 - Tumor
 - Adenoma
 - Carcinoma
3. **Primary endocrinopathy** เช่น Cushing's syndrome, Acromegaly
4. **Drug-related** เช่น
- Anabolic steroids
 - Danazol
 - Diazoxide
 - Minoxidil
 - Phenothiazine derivatives
 - Phenytoin
 - Progestins (19 - nortestosterone derivatives)
5. **Idiopathic**
6. **Miscellaneous** เช่น
- Hyperprolactinemia
 - Menopause

อย่างไรก็ตาม ถ้าดูตามอุบัติการณ์ของการเกิด hirsutism แล้ว ส่วนใหญ่จะมีสาเหตุมาจากภาวะ PCOD และ Idiopathic เกือบทั้งสิ้น (ตารางที่ 3)

Polycystic ovarian syndrome (PCOS)

Definition สำหรับภาวะ PCOS ในปัจจุบันค่อนข้างจะ complicate เนื่องจากภาวะนี้มี clinical features ที่หลากหลายมากและมี possible etiologies มากมาย เนื่องจากภาวะต่างๆ เช่น adrenal หรือ ovarian androgen producing tumor, Cushing's syndrome, hyperprolactinemia, หรือ late-onset CAH ก็สามารถมี clinical pictures ของ hirsutism, acne, obesity, oligomenorrhea และ polycystic ovary ได้ ดังนั้นการวินิจฉัยภาวะ PCOS จึงจำเป็นต้องวินิจฉัยโดยวิธี exclusion⁶

ในผู้ป่วยภาวะ PCOS นี้ ที่ ovarian cortex จะมี multiple intermediate size follicles ขนาด 2-6 mm จำนวนมากมายทำให้มองดูมีลักษณะเหมือน polycystic appearance ลักษณะทาง endocrine ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีระดับของ circulating testosterone สูงขึ้น SHBG ลดลง ประมาณ 50% ของผู้ป่วย จะมี DHEAS สูงขึ้น แต่มักจะไม่เกิน 6,000 ng/ml prolactin จะปกติคือสูงเล็กน้อยไม่เกิน 80 ng/ml⁶ 60% ของผู้ป่วยจะมีระดับ LH ต่อ FSH มากกว่า 3:1⁷ (ตารางที่ 4) เนื่องจากในผู้ป่วย PCOS บางคนพบว่า มีภาวะ insulin resistance และ hyperinsulinemia ร่วมด้วย ดังนั้นจึงมีผู้แบ่งผู้ป่วยภาวะนี้ออกเป็น 2

ตารางที่ 3. อุบัติการณ์สาเหตุของการเกิดภาวะ hyperandrogenism

Cause	No. of Patients
PCOS; stromal hyperthecosis or functional ovarian hyperandrogenism	78
Idiopathic hirsutism	15
Adrenal hyperplasia	3
Cushing's disease	1
Hyperprolactinemia	1
Neoplasm of the ovary	1
Neoplasm of the adrenal	0
Self-administration of androgens	1

From Kessel B, Lir J. Clinical and laboratory evaluation of hirsutism. Clin Obstet Gynecol 1991;34:807

กลุ่ม คือ กลุ่ม non-obese ที่มี elevate LH และ normal insulin level และกลุ่ม obese ซึ่งมี normal LH ร่วมกับ marked hyperinsulinemia⁷ (ตารางที่ 5) โดยกลุ่มนี้อาจจะมีภาวะ acanthosis nigricans ร่วมด้วย สำหรับ etiology และ pathophysiology ของภาวะ PCOD นี้ ในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุป แต่อาจแบ่งได้เป็นหลายประเด็น คือ^{6,8}

Hypothalamic pituitary ovarian axis disturbance โดยมี increase GnRH pulse frequency และ amplitude ทำให้มี disorder ของ gonadotropin release และ persistent elevation ของ LH มากกว่า FSH สำหรับสาเหตุของความผิดปกตินี้อาจเกิดจากเป็น primary disturbance ของ hypothalamus เอง หรือเป็นผล impact จาก abnormality ใน peripheral circulation⁶

Intrinsic ovarian abnormality ในปัจจุบันพบว่า “dysregulation” ของ enzyme 17 α -hydroxylase/17,20-lyase หรือ P₄₅₀C 17 α ในกระบวนการ steroidogenesis (รูปที่ 1) เป็นสาเหตุอันหนึ่งของ ovarian androgen hyperproduction ในผู้ป่วยภาวะ PCOS^{9,10,11} จากการศึกษาทั้งใน vivo และ in vitro study มีหลักฐานที่แสดงถึงภาวะ hyperactivity ของ enzyme ตัวนี้ในผู้ป่วยภาวะ PCOS จากการศึกษาของ White¹² และคณะ ในปี ค.ศ. 1995 โดยดูการตอบสนองของรังไข่ภายหลังการกระตุ้นด้วย GnRH analogue เทียบกับคนปกติ พบว่าผู้ป่วยภาวะ PCOS ทั้งกลุ่มที่มีการตกไข่ปกติและกลุ่มที่ไม่มีการตกไข่ จะมีการตอบสนองโดยมีการสร้าง 17-OHP และ androstenedione มากกว่าคนปกติ (รูปที่ 5) ซึ่งแสดงถึงการมี intrinsic abnormality ของ ovarian theca-interstitial cell function นอกจากนี้จาก in vitro study ของ Gilling-Smith¹³ ในปี ค.ศ. 1994 ได้ทำการศึกษา androstenedione production จาก theca cell monolayer ของผู้ป่วย PCOS พบว่ามี androstenedione production มากกว่าคนปกติถึง 20 เท่า และมี 17-OHP production มากกว่า control ถึง 7 เท่า (รูปที่ 6) ซึ่งแสดงถึงการมี increase activity ของ enzyme 17 α -hydroxylase และ 17,20 lyase ที่เป็นสาเหตุอันหนึ่งของภาวะ hyperandrogenism ในผู้ป่วย PCOS

IGF and disturbances of insulin secretion จากการศึกษา ovarian physiology ในปัจจุบันพบ

ตารางที่ 4. แสดงลักษณะของ hormonal profile ในผู้ป่วยภาวะ PCO เทียบกับคนปกติ

	PCOS group (n=8)	Control group (n=10)
Age (years)	27.1 ± 1.5	26.1 ± 1.4
Body mass index (kg/m ²)	22.7 ± 0.76	21.1 ± 0.74
LH (IU/L)	18.1 ± 3.7**	4.4 ± 0.31
FSH (IU/L)	5.8 ± 1.0	4.7 ± 0.23
LH/FSH	3.67 ± 0.4***	0.88 ± 0.04
Androstenedione (nmol/L)	13.2 ± 1.4**	5.5 ± 0.7
Testosterone (nmol/L)	2.3 ± 0.2*	1.2 ± 0.1
SHBG (nmol/L)	29 ± 5.1	40 ± 2.2
Free testosterone (pmol/L)	56 ± 12	22 ± 2.4
DHEA-S (μmol/L)	6.8 ± 0.53	6.5 ± 1.3
Oestradiol (pmol/L)	305 ± 48	160 ± 20

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001.

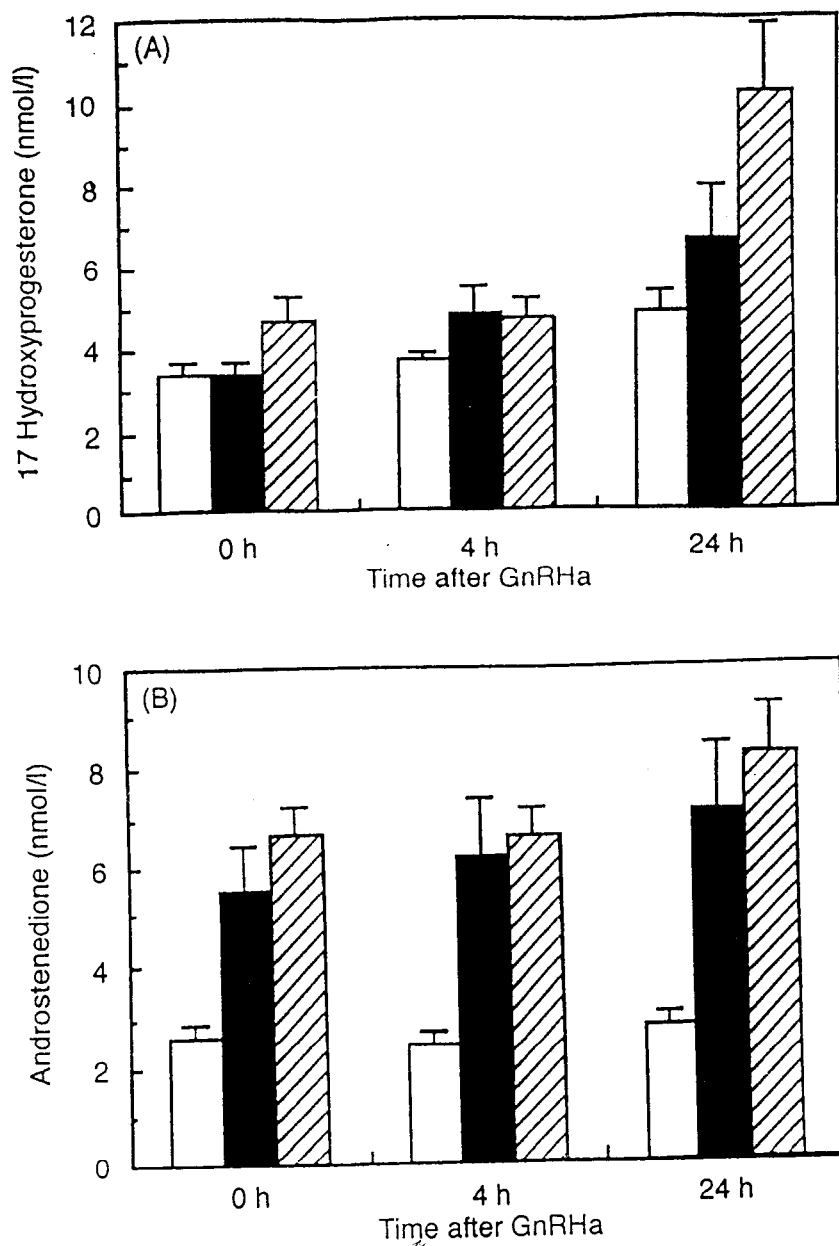
ตารางที่ 5. แสดงลักษณะ hormonal profile ของผู้ป่วย PCO กลุ่มที่มีน้ำหนักปกติเทียบกับกลุ่มที่มีน้ำหนักมากกว่าปกติ

	Control group (n=10)	PCOS patients	
		normal weight (n=8)	obese (n=7)
Age (years)	26.1 ± 1.4	27.1 ± 1.5	28.8 ± 0.54
Body mass index	21.1 ± 0.74	22.7 ± 0.76	31.4 ± 1.3
Oligomenorrhoea (n)	0	8	7
Hirsutism (n)	0	7	6
LH (IU/L)	4.4 ± 0.31	18.1 ± 3.7**	7.6 ± 1.7**
FSH (IU/L)	4.7 ± 0.23	5.8 ± 1.0	4.7 ± 0.5
LH/FSH	0.88 ± 0.04	3.67 ± 0.40***	1.54 ± 0.23*
Androstenedione (nmol/L)	5.5 ± 0.7	13.2 ± 1.4*	9.7 ± 0.6***
Testosterone (nmol/L)	1.2 ± 0.1	2.3 ± 0.2*	2.1 ± 0.2*
SHBG (nmol/L)	40 ± 2.2	29 ± 5.1	14 ± 3.1***
Free testosterone (pmol/L)	22 ± 2.4	56 ± 12	55 ± 16
DHEA-S (μmol/L)	6.5 ± 1.3	6.8 ± 0.53	10 ± 2.4
Oestradiol (pmol/L)	160 ± 20	305 ± 48	215 ± 59

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001, difference between measured value and control group.

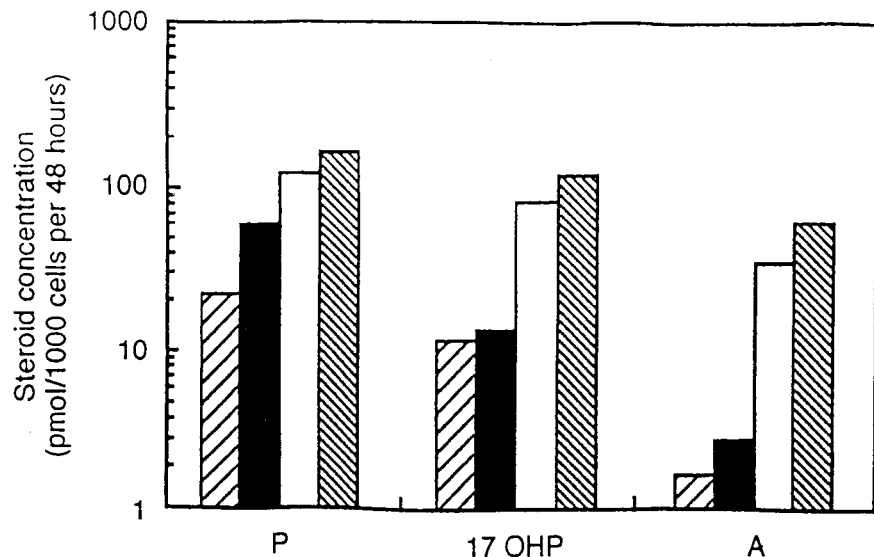
ว่า insulin like growth factors (IGF) system มีบทบาทที่สำคัญอย่างมากเกี่ยวกับ follicular development และ steroidogenesis ของรังไข่¹⁴⁻¹⁶ โดย IGF system นี้ประกอบไปด้วย IGF peptides,

รูปที่ 5. กราฟแสดงการเปรียบเทียบระดับของ 17-Hydroxyprogesterone และ Androstenedione ที่สร้างขึ้นในผู้ป่วย 3 กลุ่ม คือกลุ่ม control กลุ่มที่เป็น PCO ที่มีการตกไข่ปกติ และกลุ่ม PCO ที่ไม่มีการตกไข่จากการกระตุ้นรังไข่ด้วย GnRH analogue



17 hydroxyprogesterone (A) and androstenedione (B) concentrations (mean + SE) before (0 hours) and at 4 and 24 hours after a single dose of the GnRH analogue, buserelin, in three groups of subjects: (□) control women with regular cycles and normal ovaries (control), (■) ovulatory subjects with PCO (ov-PCO) and (▨) anovulatory women with PCO (anov-PCO).

รูปที่ 6. กราฟแสดงการเปรียบเทียบระดับของ Progesterone, 17-Hydroxyprogesterone และ Androstenedione ที่สร้างขึ้นจาก Theca cell monolayer ของคนปกติเทียบกับกลุ่มที่เป็น PCO



Median concentrations of progesterone (P), 17 hydroxyprogesterone (17OHP) and androstenedione (A) after monolayer culture of theca cells from normal or polycystic ovaries (PCO), in the presence (LH) or absence (c) of luteinizing hormone, 2.5 ng/ml. (///) Normal c; (■) Normal LH; (□) PCO c; (///) PCO LH.

IGF binding protein (IGFBPs), IGFBP proteases และ IGF receptors

IGF peptides เป็น low molecular weight peptides ที่สามารถจับกับ IGF receptor ที่เซลล์เพื่อกระตุ้นการทำงานของเซลล์ในลักษณะของ paracrine หรือ autocrine ซึ่งพบว่ามี 2 ชนิดคือ IGF-I และ IGF-II¹⁷ IGF-I ส่วนใหญ่จะสร้างมาจากตับโดยการกระตุ้นของ growth hormone และมีหลักฐานว่า theca interstitial cell ของรังไข่สามารถสร้าง IGF-I ได้ด้วย^{18,19} สำหรับ IGF-II จะพบได้ใน granulosa cell ของ large developing follicles และใน corpus luteum²⁰ action ของ IGF-I และ II จะออกฤทธิ์ผ่าน IGF receptor โดยที่ granulosa cell จะร่วมกับ FSH ในลักษณะ synergistic²¹ ในการกระตุ้นการแบ่งตัวของ granulosa cell,²² กระตุ้น estradiol และ progesterone production และกระตุ้น aromatase activity รวมทั้งที่ theca cell จะร่วมกับ LH ในการกระตุ้น androstenedione production²³

IGF receptor มี 2 ชนิดคือ type I และ type II receptor พบว่าทั้ง granulosa และ theca cell ใน human ovary จะมี receptor ทั้ง 2 ชนิดนี้

IGF binding protein (IGFBP) ในปัจจุบันพบว่ามี 6 ตัว คือ IGFBP-1-6 มีหน้าที่หลักในการ inhibit action ของ IGF ทำให้มี less bioavailable IGF ที่จะไปออก action ที่ target cell receptor²⁴ IGFBP-1 ส่วนใหญ่จะสร้างที่ตับ มีบางรายงานพบว่าผู้ป่วย PCOS ที่อ้วนและมีภาวะ hyperinsulinemia จะมีระดับ IGFBP-1 ต่ำ ซึ่งจะมีผลให้มี free IGF มากขึ้น และจะไปกระตุ้น theca cell ร่วมกับ LH ให้มี androgen production มากขึ้น ซึ่งเป็น mechanism อื่นหนึ่งของการมี androgen excess ในภาวะ PCOS

นอกจากนี้ยังพบว่า การลดน้ำหนักจะมีผลทำให้ IGFBP-1 และ SHBG มีระดับสูงขึ้นขณะที่ circulating IGF-I และ insulin มีระดับลดลงในผู้ป่วย PCOS ที่อ้วน ซึ่งเป็นการอธิบายถึงการมี return of ovulation และ improvement ของ hyperandrogenism

IGFBP-3 เป็น binding protein ที่ทำหน้าที่เป็น carrier หรือ reservoir ของ IGF ใน intra-vascular compartment โดยพบว่าส่วนใหญ่ของ IGF peptides ใน circulation จะ bound อยู่กับ IGFBP-3 สำหรับ IGFBP-2 และ 4 ในปัจจุบันพบว่ามีความสัมพันธ์กับ follicular development และ dominant follicle selection^{25,26} โดยกระบวนการที่สลับซับซ้อนเกี่ยวข้องกับ IGFBP-4 protease และอาจเป็น mechanism อันหนึ่งของการเกิดภาวะ PCOS ได้มีการศึกษา follicular fluid จาก androgen-dominant follicle จากรังไข่ของผู้ป่วยภาวะ PCOS รวมทั้งจาก atretic follicle ในรังไข่ของคนปกติพบว่า IGFBP 2 และ 4 อยู่ในระดับสูงซึ่งตรงกันข้ามกับ follicular fluid ใน estrogen dominant follicle ซึ่งพบว่ามี IGFBP-2 และ 4 อยู่ในปริมาณที่ต่ำ²⁷ การที่มี high level ของ IGFBP-2 และ 4 นี้จะไปลด bioavailable ของ IGF-II ภายใน follicle ทำให้ aromatization และ estrogen production ลดลง และไม่มี การเจริญเติบโตของ follicle เชื่อว่าการที่มี IGFBP-2 และ 4 สูงใน follicle fluid ของผู้ป่วยภาวะ PCOS เป็นสาเหตุอันหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยภาวะนี้ไม่มีการเจริญเติบโตของ follicle และไม่มี การตกไข่ ตลอดจนมีภาวะ androgen predominant²⁸ เนื่องจาก androstenedione ไม่สามารถถูกเปลี่ยนเป็น estradiol ได้ จากการศึกษาต่อมาพบว่า follicular fluid จาก estrogen dominant follicle จะตรวจพบ IGFBP-4 protease ซึ่งจะไม่พบใน androgen dominant follicle²⁵ โดย IGFBP-4 protease นี้สร้างมาจาก granulosa-luteal cell และทำหน้าที่ในการย่อยสลาย IGFBP-4 ซึ่งจะทำให้ IGF มี bioactivity มากขึ้นในการกระตุ้นการทำงานของ granulosa cell เชื่อว่า IGF-II จะมีบทบาทในการ inhibit IGFBP-2 และควบคุม IGFBP-4 protease activity

สำหรับความสัมพันธ์ระหว่าง insulin resistance กับภาวะ PCOS และ hyperandrogenism²⁹ นั้น ประการหนึ่งอาจเป็นผลโดยตรงจากการที่มี insulin ในปริมาณที่สูง (spill-over) ไปกระตุ้น IGF-I receptor ที่ theca cell ให้มีการสร้าง androstenedione และอีกประการหนึ่ง insulin มีผลให้ IGFBP-1 มีระดับลดลงตามที่ได้กล่าวมาแล้วโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่อ้วน ซึ่งจะมีผลให้มี IGF-I มากกระตุ้น theca cell มากขึ้นในการสร้าง androgen

Adrenal androgen production in PCOS นอกเหนือจากภาวะความผิดปกติของ adrenal gland ที่ทำให้ผู้ป่วยมี clinical picture แบบ PCOS หรือที่เรียกว่า secondary PCOS³⁰ เช่น ภาวะ congenital adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome, androgen secreting tumor แล้ว ยังพบว่าผู้ป่วย primary PCOS เองก็อาจมี increase adrenal androgen production ได้ด้วย จากการทำให้ selective catheterization ใน adrenal และ ovarian vessels มีบางรายงานพบว่าผู้ป่วย PCOS มี up take ของ iodocholesterol ที่ adrenal gland สูงกว่าในคนปกติ นอกจากนี้ยังพบว่า 50% ของผู้ป่วย PCOS มีระดับ DHEAS สูงขึ้น⁶ adrenal androgen excess นี้เชื่อว่าไม่ได้เกิดจากการมีระดับ ACTH ที่สูงขึ้น เนื่องจากพบว่าระดับ ACTH ในผู้ป่วย PCOS ไม่ได้สูงกว่าคนปกติ แต่เชื่อว่าน่าจะมี adrenal androgen stimulating hormone อีกตัวหนึ่งที่เป็นตัวกระตุ้น โดย hormone ตัวนี้มีชื่อว่า cortical androgen stimulating hormone (CASH)^{6,30} โดยอาจจะ derived มาจาก proopiomelanocortin (POMC)³⁰ อาจจะเป็นไป

ได้ว่า mediator ที่มีบทบาท เกี่ยวข้องกับ CASH คือ β -endorphin ซึ่งจะเริ่มมีระดับสูงขึ้นในช่วงที่เริ่มมีภาวะ adrenarche (ซึ่งเป็น onset ของ adrenal androgen secretion) นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า β -endorphin จะมีระดับสูงขึ้นในผู้ป่วยภาวะ PCOS ด้วย ดังนั้น excess production ของ CASH จึงอาจเป็นสาเหตุให้มี adrenal androgen secretion ในผู้ป่วยที่มีภาวะ PCOS

ปัจจัยอีกประการหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับ adrenal androgen ในผู้ป่วย PCOS อาจเกี่ยวเนื่องกับเรื่อง enzyme dysregulation จากการที่มี P_{450C17} excessive activity ทั้งใน ovary และ adrenal gland ซึ่งจะทำให้มี excessive 17-hydroxyprogesterone และ androsteredione production ทั้งใน ovary จากการกระตุ้นของ LH และใน adrenal gland จากการกระตุ้นของ ACTH

Ovarian hyperthecosis

เป็น benign condition ที่มี island ของ leuteinized theca cell จำนวนมากซึ่งสร้าง testosterone ออกมาในปริมาณที่สูง ในบางรายระดับ testosterone อาจจะสูงมากกว่า 2 ng/ml และผู้ป่วยอาจจะมีลักษณะของ virilism ได้ คล้ายกับพวกที่เป็น androgen secreting neoplasm ภาวะนี้จะแตกต่างกับพวก PCOS โดยจะมี small antral follicles จำนวนเพียงเล็กน้อยเท่านั้น รวมทั้งระดับ LH และ FSH จะไม่สูง การรักษาด้วย low dose combined pills มักไม่สามารถทำให้ ระดับ testosterone ลดลงได้ ส่วนใหญ่มักจำเป็นต้องให้ร่วมกับยากกลุ่ม GnRH analogues เพื่อ suppress ให้ FSH และ LH ลดลงอย่างมากจึงจะสามารถทำให้ testosterone มีระดับลดลง³ ภาวะนี้เป็น differential diagnosis ที่สำคัญของ severe post-menopausal hyperandrogenism ซึ่งการทำผ่าตัด bilateral oophorectomy ถือเป็น treatment of choice^{31,32} แม้ว่าการให้ GnRH analogues อาจช่วยให้อาการดีขึ้นได้ก็ตาม

Ovarian tumor

Ovarian tumor ที่ทำให้เกิด hyperandrogenism ได้คือ

Sertoli Leydig cell tumor (androblastoma)

Hilus cell tumor

Lipoid cell (adrenal rest) tumor

ส่วนน้อยคือ Gnulosa theca cell tumor และที่พบได้ แต่ rare คือ ovarian stroma over androgen production จากการกระตุ้นของ Krukenbing tumor, Psedomcinous cystadenoma, Brenner tumor, และ epithelial adrenocarcinoma

Sertoli-Leydig cell tumor ส่วนใหญ่จะเป็น large, palpable mass จากการตรวจภายในและ 95% จะเป็น unilateral tumor นี้มักจะพบในช่วงอายุระหว่าง 20-40 ปี ส่วนใหญ่จะเป็น androgen overproduction แต่มีบางรายที่เป็น steroidogenic inactive และน้อยรายมากที่ oversecrete estrogen

Hilus cell tumor มักจะเป็น tumor ขนาดเล็ก (เล็กกว่า 1 ซม.) มักเป็น unilateral และมักจะพบในช่วง perimenopause หรือ postmenopause ไปแล้ว ซึ่ง tumor ชนิดนี้ถือเป็น benign tumor

Luteoma of Pregnancy และ Hypereactio luteinalis

Luteoma of pregnancy เป็น benign unilateral หรือ bilateral tumor ที่ secrete large amount

of testosterone ในระหว่างตั้งครรภ์ และในบางรายอาจทำให้เกิด virilization ในทารกได้ด้วย สำหรับ hyperreactio luteinalis เกิดจากการที่มี excessive placental hCG secretion ทำให้รังไข่มีขนาดโตมากและมีลักษณะของ cystic follicle อยู่ภายในมากมาย แต่ภาวะนี้จะไม่ทำให้เกิด virilism ในทารก ซึ่ง luteoma of pregnancy และ hyperreactio luteinalis รังไข่จะมี regression และ improve ภายหลังการคลอด

Congenital adrenal hyperplasia and adult-onset

เป็นภาวะที่มี adrenal androgen overproduction เนื่องจากมี enzyme deficiency

21-Hydroxylase deficiency การขาด enzyme ตัวนี้ทำให้ไม่สามารถเปลี่ยน progesterone ไปเป็น Deoxycorticosterone (DOC) และ 17-OHP ไปเป็น 11-deoxycortisol จึงทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ aldosterone และ cortisol deficiency นอกจากนี้ยังจะมี compensatory increase ของ ACTH ทำให้มี androgenic hormone ต่างๆ เพิ่มมากขึ้นคือ 17-OHP, androsterdione และ DHEAS ซึ่งเป็นผลให้เกิดภาวะ hyperandrogenism ขึ้น

Clinical form ของภาวะนี้จะเป็นได้ตั้งแต่ severe form โดยมีความผิดปกติตั้งแต่แรกคลอดที่ทารกเพศหญิงจะมี ambiguous genitalia และมีอาการของ salt losing สำหรับในรายที่เป็น late onset (cryptic หรือ acquired CAH) จะมีลักษณะเป็น mild form มีอุบัติการณ์ระหว่าง 1/100-1/1000 ของคนทั่วไป ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการ premature adrenarche, polycystic ovary syndrome, hirsutism, virilism หรือ menstrual irregularity ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะแยกจากพวกที่เป็น true premature adrenarche หรือ PCOS โดยจะมีระดับของ 17-OHP สูงขึ้นมากกว่า 200 ng/dl และจะมี hyperresponse ต่อการกระตุ้นด้วย ACTH โดยระดับอาจจะขึ้นสูงถึง 1000-1500 ng/dl(3,5)

11 β -hydroxylase deficiency จะมีผลทำให้ DOC ไม่สามารถเปลี่ยนไปเป็น Corticosterone และ 11 Deoxycortisol ไม่สามารถเปลี่ยนเป็น cortisol จึงทำให้มี cortisol deficiency ร่วมกับมี overproduction ของ DOC, 11-deoxycortisol, androstenedione และ DHEAS ซึ่งในผู้ป่วยที่เป็น mild form ของภาวะนี้จะพบแพทย์ในช่วง adult ด้วยอาการของ oligomenorrhea, hirsutism และอาจจะมีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย

3 β - hydroxylase dehydrogenase - isomerase deficiency ในรายที่เป็น complete absence ของ enzyme นี้ ผู้ป่วยจะมี failure ของ estrogen และ androgen production และมี hypogonadal phenotype แต่ในรายที่เป็น partial 3 β -HSD deficiency ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการ hirsutism และ menstrual irregularity ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากมี adrenal hyperproduction ของ DHEAS คำถามคือว่า DHEA เปลี่ยนไปเป็น androstenedione ได้อย่างไรในภาวะ 3 β -HSD deficiency ในปัจจุบันพบว่า human genome มี 3 β -HSD gene อยู่ 2 ชนิดคือ type I gene จะ code โปรตีนที่มี 372 amino acid ซึ่งจะมีอยู่ที่ skin, placenta และ breast และ type II gene จะ code โปรตีนที่มี 371 amino acid โดยจะมีอยู่เฉพาะที่ adrenal, ovary และ testis เท่านั้น³ และเป็นที่เชื่อว่าภาวะ partial 3 β -HSD จะเกิดภาวะ type II gene ที่ adrenal ovary และ testis ดังนั้น adrenal DHEA overproduction จึงถูกเปลี่ยนไปเป็น androstenedione โดย type I gene ที่ extraadrenal tissue เช่นที่ skin เป็นต้น

Adrenal adenoma and carcinoma

พบได้ค่อนข้าง rare ใน adrenal carcinoma มักจะ secrete DHEAS ในปริมาณที่สูง โดยระดับมักจะมากกว่า 800 $\mu\text{g/dl}$ เนื่องจากพบว่ามี adrenal carcinoma จำนวนไม่น้อยที่มี decrease ของ 3β -HSD activity ทำให้มี over production ของ Δ^5 steroid³ เนื่องจาก adrenal carcinoma มีลักษณะเป็น extremely aggressive malignant tumor ส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยจะมี 5 year survival ต่ำกว่า 20% สำหรับ adrenal adenoma อาจจะมี full complement ของ steroidogenic enzyme ได้และมี highly efficient production ของ testosterone ได้ แต่ก็อาจมี deficient ของ 3β -HSD และมี steroidogenic pattern เหมือน adrenal carcinoma ได้เช่นกัน³

Cushing's syndrome

เป็นภาวะที่มี cortisol hyperproduction และเป็นสาเหตุหนึ่งของ hirsutism ได้ จาก adrenal androgen โดยพบว่า 75% ของผู้ป่วย cushing จะมี hirsutism ร่วมด้วย ประมาณ 60% ของผู้ป่วย Cushing's syndrome เกิดจาก excess pituitary ACTH production (Cushing's disease) 25% เกิดจาก primary adrenal disease และที่เหลือเกิดจาก ectopic ACTH หรือ corticotropin-releasing factor (CRF)

Idiopathic hirsutism

ตาม definition ภาวะนี้หมายถึง ผู้ป่วย hirsutism ที่มี normal ovulatory menstrual cycle และมีระดับ testosterone และ DHEAS ปกติ³ ซึ่งสาเหตุในบางรายการเกิดจากกรณี SHBG ลดต่ำลงทำให้มี free testosterone เพิ่มขึ้น หรือเกิดจากกรณี excess ของ 5α -reductase activity ทำให้มี conversion ของ testosterone ไปเป็น DHT และ androsteredione ไปเป็น androstanedione ซึ่งใน case พวกนี้จะตรวจพบ 5α -reductase metabolites เช่น androsterone glucuronide, 5α -androstanediol sulfate, และ 5α -androstanediol glucuronide เพิ่มขึ้น

Hyperprolactinemia

ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ hyperprolactinemia กับ elevation ของ DHEAS ยังเป็นเรื่อง controversy อยู่ มีบางรายงานกล่าวถึง positive correlation ระหว่าง 2 ภาวะนี้ แต่ก็มีบางรายงานที่ขัดแย้ง schiebinger³³ เชื่อว่า prolactin อาจจะมีบทบาทในการควบคุม productive rate และ metabolic clearance rate ของ DHEAS โดยได้ทดลองให้ bromocriptin tissue ในผู้ป่วยภาวะ hyperprolactinemia พบว่ามี DHEAS productive rate ลดลงจาก 27 mg/day เหลือ 17 mg/day และมี metabolic clearance เพิ่มขึ้นจาก 16 L/day เป็น 21 L/day ในขณะที่เดียวกันระดับของ serum DHEAS ก็ลดลงจาก 250 $\mu\text{g/dl}$ เหลือ 180 $\mu\text{g/dl}$

Menopauses

ในสตรีที่เข้าสู่ภาวะ menopauses จะมีระดับ FSH, LH ขึ้นสูง ซึ่ง LH ในระดับที่สูงนี้จะสามารถ

กระตุ้น ovarian stroma และ hilus cell steroidogenesis ได้ ทั้ง stroma และ hilus cell ซึ่งมี enzyme 17-ketosteroid oxidoreductase (17β HSD) เป็น efficient cell ในการสร้าง testosterone ดังนั้นใน menopausal ovary จะมีการสร้าง testosterone เป็น majority รองลงมาคือ androstenedione และสร้าง estradiol และ estrone ในปริมาณเล็กน้อย ซึ่ง pattern ของการสร้าง T>A นี้ จะตรงกันข้ามกับ premenopausal ovary ที่จะมีการสร้าง A>>T ในอัตราส่วน A:T เท่ากับ 4:1 (ตารางที่ 1)³

แม้ว่าเมื่อเข้าสู่ menopause ระดับ hormone ต่างๆ ทั้ง estradiol, A และ T จะลดลงก็ตามแต่สัดส่วนการลดจะไม่เท่ากัน คือ T จะลดลงเพียง 20% , ในขณะที่ estradiol ลดลงถึง 95% และ A ลดลง 50%³ ดังนั้นการที่มี androgen ต่อ estrogen ratio ที่เปลี่ยนไปจึงเป็นสาเหตุให้สตรีวัย menopause อาจจะมี sign และ laboratory finding ในลักษณะของ androgen excess ได้ เช่น hirsutism, acne, upper body segment obesity และ coronary artery sterosis เป็นต้น

Clinical approach to Hirsutism and Hyperandrogenism

ในการซักประวัติและตรวจร่างกายผู้ป่วยที่มีภาวะ hirsutism มี key point ที่สำคัญในการประเมินสาเหตุหรือ underlying cause คือ

ประวัติ³

1. ประวัติเกี่ยวกับ rate of progression ของอาการและอาการแสดง โดยในรายที่เป็น slow progression มักจะเกิดจากภาวะ PCOS หรือ late onset CAH ส่วน rapid onset ร่วมกับการมี sign ของ virilism มักจะเกิดจาก androgen producing tumor

2. ลักษณะของ menstrual cycle ส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยที่มี regular ovulatory menstrual cycle ภาวะ hirsutism มักไม่ได้มีสาเหตุมาจาก severe hyperandrogenic disorder ในทางตรงกันข้ามในรายที่มีภาวะ amenorrhea ร่วมด้วย ถือว่าเป็นประเด็นที่จะต้องมีการสืบค้นหาสาเหตุที่แน่นอนต่อไป

3. ประวัติเกี่ยวกับเชื้อชาติ เนื่องจาก hirsutism ในชนชาติ Asia และ Scandinavia ไม่ใช่เรื่องที่พบได้บ่อย ดังนั้นจึงควรจะได้มีการ investigation หาสาเหตุของ hirsutism ในชนชาติเหล่านี้ แต่อาจเป็นเรื่องปกติในพวกแถบ Mediterranean และมักจะไม่มี hormonal disorder สำหรับพวก European และ Eskimo มีโอกาสที่จะ carry gene ที่เกี่ยวกับ 21-hydroxylase deficiency มากกว่าเชื้อชาติอื่น

4. ประวัติการใช้ยาบางชนิด ที่อาจเป็นสาเหตุของ hirsutism

การตรวจร่างกาย³

1. Sign of virilism ผู้ป่วยที่มี sign ของ virilism เช่น เสียงแหบ, ศีรษะล้าน, clitoromegaly, increase upper body muscle mass จำเป็นต้องพยายามหาสาเหตุของ hyperandrogenism ให้พบ

2. Carefully evaluate the adnexa ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของ hyperandrogenism

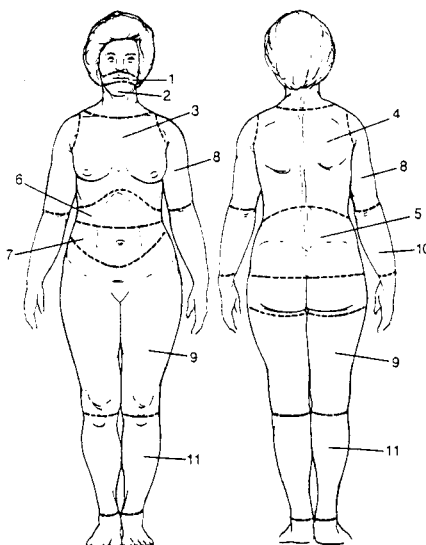
3. Presence of galactorrhea ในบางรายของ hyperprolactinemia อันเนื่องมาจาก pituitary tumor อาจมา present อาการแบบ PCO คือ hirsutism, oligomenorrhea ได้

4. Sign of cushing เช่น central abesity, striae, hypertension skin thinning และ muscle weakness ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของ hirsutism ได้

นอกจากนี้ Ferriman และ Gallwey³⁶ ได้เสนอ objective assessment of severity of hirsutism

รูปที่ 7. ภาพแสดงการให้คะแนน objective assessment of hirsutism ที่เสนอโดย Ferriman และ Gallwey

Site	Grade	Definition	Site	Grade	Definition
Upper lip	1	Few hairs outer margin	Upper abdomen	1	Few midline hairs
	2	Small mustache at outer margin		2	Rather more, still midline
	3	Mustache extending halfway from outer margin		3& 4	Half and full cover
	4	Mustache extending to midline	Lower abdomen	1	Few midline hairs
Chin	1	Few scattered hairs		2	Midline streak of hair
	2	Scattered hairs with small concentration		3	Midline band of hair
	3&4	Complete cover, light and heavy		4	Inverted V-shaped growth
Chest	1	Circumareolar hairs	Arm	1	Sparse growth affecting not more than one quarter of limb surface
	2	With midline hair in addition		2	More than this; cover still incomplete
	3	Fusion of these areas, with threequarters cover		3&4	Complete cover, light and heavy
	4	Complete cover	Forearm	1,2,3,4	Complete cover of dorsal surface; grades of light and 2 of heavy growth
Upper back	1	Few scattered hairs		1,2,3,4	As for arm
	2	Rather more, still scattered		1,2,3,4	As for arm
	3&4	Complete cover, light and heavy			
Lower back	1	Sacral tuft of hair			
	2	With some lateral extensions			
	3	Three-quarters cover			
	4	Complete cover			



Ferriman-Gallwey scoring system for quantitating hirsutism, The 11 Sites are graded from 0 (no terminal hair) to 4 (severe hirsutism). (From Ferriman D, Gallwey JD: Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrin Metab* 21:1440, 1961; © the Endocrine Society.)

โดยทำการตรวจร่างกาย 11 ตำแหน่ง และให้คะแนน severity score แต่ละตำแหน่งตั้งแต่ 0-4 แล้วนำคะแนนมารวมกันเพื่อประเมินว่าผู้ป่วยรายนั้นมีภาวะ hirsutism หรือไม่ โดยถ้าคะแนนรวมมากกว่า 8 ขึ้นไป ถือว่ามีความผิดปกติ (รูปที่ 7)

จากการซักประวัติและตรวจร่างกายข้างต้น อาจแบ่งผู้ป่วย hirsutism ออกได้เป็น 3 กลุ่มคือ (ตารางที่

ตารางที่ 6. แสดงการแบ่งแนวทางการดูแลผู้ป่วย hirsutism ตามลักษณะทางคลินิก

Chemical evaluation	First line investigations	Second line investigations
Longstanding hirsuties, regular menstrual cycles, no virilism	None necessary	
Longstanding hirsuties, irregular menstrual cycles, no virilism	Investigate for polycystic ovary syndrome, Testosterone should be < 5.5 mmol/L	if testosterone > 5.5 mmol/L proceed as below for congenital adrenal hyperplasia
Severe hirsuties, irregular menstrual cycles, and virilism	Investigate for congenital adrenal hyperplasia if long history and for adrenal or ovarian androgen secreting tumour if history is short	

1. กลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติ longstanding hirsutism และมี normal menstrual cycle

โดยไม่มี sign ของ virilism และ Cushing's syndrome ผู้ป่วยกลุ่มนี้สาเหตุของ hirsutism มักจะไม่ได้เกิดจาก serious disease และไม่จำเป็นต้องทำ investigation ต่อไป อาจจะเจาะตรวจ serum testosterone เพื่อ reassure ผู้ป่วยซึ่งค่ามักจะปกติ

2. กลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติ longstanding hirsutism และมี irregular menstrual cycle

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่มักจะมีสาเหตุจากภาวะ PCOS ซึ่งการตรวจหาระดับ LH : FSH ratio ($>3:1$) และ ovarian ultrasonogram จะช่วยในการวินิจฉัย นอกจากนี้จะมีระดับ testosterone ที่สูงขึ้นแต่ไม่เกิน 5.5 nmol/L ซึ่งในรายที่มีระดับ testosterone มากกว่า 5.5 nmol/L ควรจะต้อง investigation หาความผิดปกติอย่างอื่น เช่น late onset congenital adrenal hyperplasia ซึ่งจะวินิจฉัยได้โดยการตรวจหาระดับ 17-OHP และการทำ ACTH stimulation test

3. กลุ่มผู้ป่วยที่มี Short history ของ hirsutism ร่วมกับมี sign ของ virilism

ผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องตรวจหา evidence ของ androgen secreting tumor จาก ovary หรือ adrenal gland ซึ่งส่วนใหญ่ของ androgen secreting ovarian tumor ผู้ป่วยมักจะมีภาวะ amenorrhea และมีระดับ testosterone ที่สูงมาก (มากกว่า 5.5 nmol/L) สำหรับ androgen secreting adrenal tumor ผู้ป่วยอาจจะมีลักษณะของ cushing's syndrome ร่วมด้วย ในการวินิจฉัยนอกเหนือจากการทำ ultrasonogram และ CT scan แล้วการทำ selective venous commulation ก็อาจจะได้ประโยชน์โดยนำผลที่จะนำมาเปรียบเทียบกัน เพราะ 10-15% ของ ovarian tumor จะเป็น bilateral และมี adrenal adenoma จำนวนไม่น้อยที่เป็น non-functional

Hormonal investigation ^{3,5,38,39}

Hormone profile ที่สำคัญในการ investigate เกี่ยวกับภาวะ hirsutism และ hyper-

androgenism จะประกอบไปด้วย

1. Total serum Testosterone
2. ระดับ dehydroepidnchosterone sulfate (DHEAS)
3. ระดับ 17 - hydroxyprogesterone (17-OHP)
4. ระดับ prolactin และ thyroid hormone
5. Test of Cushing's syndrome

โดยส่วนใหญ่แล้วการจะเลือกตรวจ hormone ตัวใดควรจะขึ้นอยู่กับ clinical presentation ของผู้ป่วยแต่ละรายดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น อย่างไรก็ตามส่วนใหญ่แล้วมักจะทำการตรวจ initial test 3 อันแรกก่อนคือ ระดับ testosterone, DHEAS และ 17-OHP

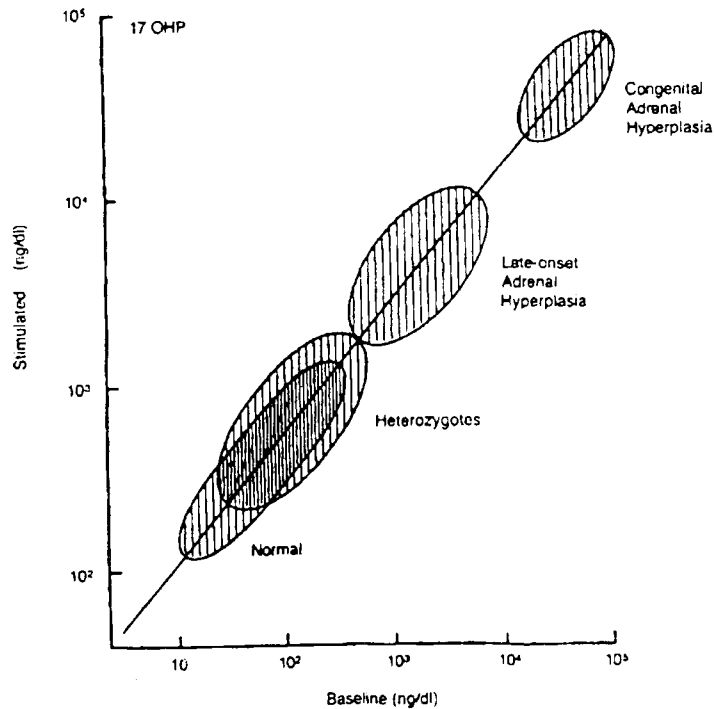
Testosterone ค่าปกติในสตรีจะอยู่ระหว่าง 20-80 ng/dl หรือ 0.7-3.0 n mol/L⁵ ในผู้ป่วยภาวะ hyperandrogenism ส่วนใหญ่จะมีระดับ testosterone สูงกว่าปกติ ในรายที่มีระดับสูงกว่า 200 ng/dl³ หรือ 7 n mol/L⁵ (หนังสือบางเล่มอาจใช้ 2 ng/ml) อาจมีสาเหตุมาจาก ovarian stromal hyperthecosis หรือ androgen producing ovarian or adrenal tumor ซึ่งจำเป็นต้องทำการ investigate ให้พบสาเหตุที่แท้จริงต่อไป

ในผู้ป่วยภาวะ PCOS และ late onset congenital adrenal hyperplasia ระดับ testosterone มักจะต่ำกว่า 200 ng/dl อย่างไรก็ตามค่า 200 ng/dl นี้ไม่ใช่เป็น absolute cut off point เสมอไป เพราะเคยมีรายงานผู้ป่วย androgen producing tumor ที่มีค่า testosterone ต่ำกว่า 200 ng/dl ดังนั้นผู้ป่วยที่มี rapid onset ของ virilism ก็ยังมีความจำเป็นต้อง investigate หา androgen producing tumor แม้ว่า testosterone จะต่ำกว่า 200 ng/dl

Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) ค่าปกติมักจะไม่เกิน 350 µg/d หรือ 9.5 µ mol/L⁵ อย่างไรก็ตามระดับของ DHEAS นี้จะมีการเปลี่ยนแปลงตามอายุ โดยจะมีระดับลดลงอย่างรวดเร็วภายหลัง menopause ในรายที่ DHEAS มีระดับสูงกว่าปกติมากกว่า 2 เท่า คือมากกว่า 750 µg/dl มักมีสาเหตุมาจาก adrenal tumor

แม้ว่า DHEAS จะเป็น exchusive product ที่มาจาก adrenal gland และผู้ป่วย hirsutism ที่มีระดับ DHEAS ปกติ มักจะไม่ได้มีสาเหตุมาจาก adrenal disease ก็ตามแต่ clinical usefulness ของ DHEAS ก็มีข้อจำกัดอยู่หลายประการ⁵ เช่น พบมีผู้ป่วย adrenal tumor บางรายที่มี DHEAS ปกติได้โดยมีระดับ testosterone ขึ้นสูง และในความเป็นจริงแล้วมีน้อยรายมากที่จะตรวจพบ DHEAS มีระดับเกินกว่า 700 µg/dl รวมทั้งเชื่อว่า adrenal tumor ที่ secrete DHEAS ในระดับสูงมักจะ associate กับ testosterone ในระดับสูงด้วยเช่นกัน ไม่ว่าจะโดยการ direct secretion หรือโดย pripheral conversion ก็ตาม ดังนั้นการตรวจ DHEAS จึงมักจะไม่ได้ช่วยในการวินิจฉัยเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วย late-onset CA19 จำนวนไม่น้อยที่มีระดับ DHEAS ไม่สูงมากนัก ในทางตรงกันข้ามกับพบว่าผู้ป่วย PCOS จำนวนไม่น้อยที่มีระดับ DHEAS ขึ้นสูงได้ ดังนั้นการตรวจหาระดับ DHEAS จึงไม่สามารถวินิจฉัยแยกระหว่าง 2 ภาวะนี้ได้ อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยภาวะ hyperandrogenism ร่วมกับ infertility ที่มีระดับ DHEAS มากกว่า 200 µg/dl การให้ dexamethasone syppresion จะช่วยให้มี ovarian response ต่อ clomiphase citrate และ human menopausal gonadotropin (hMG) ในการกระตุ้นการตกไข่ได้ดีขึ้น

รูปที่ 8. กราฟแสดงการเปรียบเทียบระดับของ 17-OHP ก่อนและภายหลังการกระตุ้นด้วย Synthetic ACTH ในผู้ป่วยกลุ่ม 21-hydroxylase deficiency ที่มีระดับการสร้างที่แตกต่างกัน



An illustrative nomogram for diagnosis of 21 hydroxylase deficiency by the use of basal and ACTH-stimulated 17 hydroxyprogesterone levels.

17-Hydroxyprogesterone (17-OHP) การตรวจหาระดับ 17-OHP เพื่อเป็น screening test ในการวินิจฉัยภาวะ congenital adrenal hyperplasia เนื่องจาก 17-OHP จะมี diurnal variation การตรวจหา basal level จะต้องเจาะเลือดตรวจในช่วงเช้าระหว่าง 7-9 นาฬิกา ในระยะ follicular phase ค่า basal level ปกติควรจะน้อยกว่า 200 ng/dl หรือ 6 nmol/L^{1,5}

ในผู้ป่วยที่เป็น 21-hydroxylase deficiency ระดับ 17-OHP จะสูงกว่า 800 ng/dl หรือ 24 nmol/L⁵ อย่างไรก็ตามเนื่องจากในบางรายของ late onset CAH ค่า basal 17-OHP อาจจะมี overlap กันภาวะบางประการ เช่น luteal phase ของ menstrual cycle หรือ PCOS ได้ ดังนั้นถ้า basal 17-OHP อยู่ระหว่าง 200-800 ng/dl จำเป็นจะต้องตรวจเพิ่มเติมโดย ACTH stimulation test

ACTH stimulation test จะทำการเจาะเลือดตรวจระดับ basal 17-OHP ในตอนเช้า จากนั้นจะกระตุ้น adrenal gland โดยฉีด synthetic ACTH (Cortrosyn) 250 mg เข้าทางหลอดเลือด ทำการตรวจหาระดับ 17-OHP อีกครั้งภายหลังฉีดยา 1 ชั่วโมง นำผลมา plot ในกราฟดังรูปที่ 8 ในรายที่เป็น heterozygote carrier 17-OHP จะมีระดับสูงถึง 1000 ng/dl หรือถ้าเป็น late-onset adrenal hyperplasia 17-OHP จะมีระดับสูงกว่า 1200 ng/dl ภายหลังการกระตุ้น⁵

Test of Cushing's

1. Screening test

ก. การตรวจหาระดับ basal cortisol โดย

- เก็บ urine 24 ชั่วโมง หาระดับ cortisol ซึ่งมีค่าปกติจะอยู่ระหว่าง 10-90 μg หรือ 28-250 $\text{nmol/L}^{(5)}$
- ตรวจเลือดหา late evening cortisol ซึ่งค่าปกติจะน้อยกว่า 15 $\mu\text{g/dl}$ หรือ 420 $\text{nmol/L}^{(5)}$

ข. Single dose overnight dexamethasone test ซึ่งเป็นวิธีที่ดีกว่าวิธี basal cortisol level เพราะมี false result ต่ำกว่ามาก โดยให้ผู้ป่วยกิน dexamethasone 1 mg ก่อนนอน แล้วเจาะเลือดหา plasma cortisol ในตอนเช้า ถ้าค่าน้อยกว่า 5 $\mu\text{g/dl}$ หรือ 140 nmol/L^5 จะแสดงว่าปกติและไม่มีภาวะ cortisol over production ค่าระหว่าง 5-10 ng/dl เป็น intermediate ถ้ามากกว่า 10 ng/dl หรือ 280 nmol/L จะแสดงถึง⁵

2. Confirmatory test

ในรายที่ค่า overnight test ผิดปกติ จะต้องทำการ test ต่อไปด้วยวิธี low dose suppression test เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโดยให้กิน dexamethasone 0.5 mg ทุก 6 ชั่วโมงติดต่อกัน 2 วัน แล้วเก็บ urine 24 ชั่วโมง หาระดับ cortisol ซึ่งในรายที่เป็น Cushing จะมีค่ามากกว่า 20 μg หรือ 55 nmol^5

3. Test of etiology of Cushing's Syndrome

ในรายที่วินิจฉัยว่าเป็น Cushing การให้ high dose dexamethasone suppression test จะช่วยในการแยกสาเหตุ โดยการเจาะเลือดหาระดับ basal ACTH ร่วมกับให้กิน dexamethasone 2 mg ทุก 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 2 วัน แล้วเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงหาระดับ cortisol

ถ้า basal ACTH น้อยกว่า 5 pg/ml (หรือ 1 pmol/L) และ urine cortisol ภายหลังการกินยาไม่ลดลงต่ำกว่า 40% แสดงถึงที่น่าจะเป็น adrenal tumor

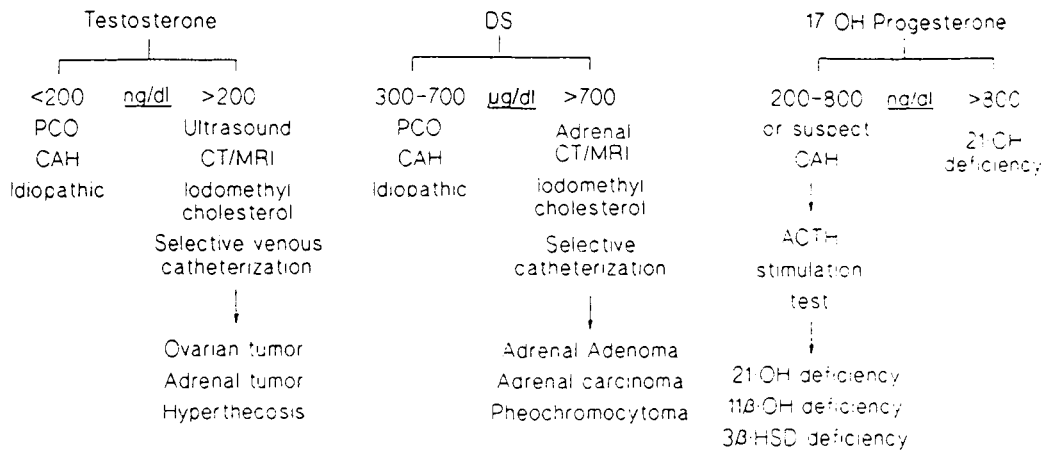
ถ้า basal ACTH มีค่ามากกว่า 50 pg/ml หรือ 10 pmol/L มักแสดงถึงการมี ectopic ACTH release

แต่ถ้า basal ACTH มีระดับปกติ คือสูงมากกว่า 20 pg/ml หรือ 4.5 pmol/L และ urine cortisol ลดลงมากกว่า 40% สาเหตุน่าจะเกิดจาก pituitary origin (Cushing's disease)

Medical treatment of androgen dependent hirsutism 3,49

การรักษาภาวะ hirsutism นั้น ในบางรายจำเป็นต้องให้การรักษาที่เฉพาะสำหรับ serious endocrine disorder ส่วนที่เป็นสาเหตุ แต่ส่วนใหญ่ของผู้ป่วย hirsutism มักจะเป็นผลจากการมี androgen overproduction ร่วมกับมี increase skin sensitive ต่อ androgen ซึ่งจำเป็นต้องให้การรักษาด้วยยา อย่างไรก็ตาม การให้ medical treatment อย่างเดียวมักจะได้ผลช้า เพราะกว่าที่จะมี improvement ของ hirsutism ให้เห็นมักจะต้องใช้เวลานานถึง 6-12 เดือน ดังนั้นมักจำเป็นต้องให้การรักษาพร้อมกับ mechanical hair removal ด้วย เช่น sharing, plucking, waxing เป็นต้น

แผนภูมิที่ 1. แผนภูมิสรุปแนวทางการ investigation ผู้ป่วยภาวะ hirsutism



Additional Laboratory: Cushings: 24 hour urinary cortisol
 Amenorrhea/Galactorrhea: Prolactin, TSH
 PCO: LH/FSH

A diagnostic flow chart for the laboratory evaluation of the patient with hirsutism, (From Kessel B, Liu J: Clinical and laboratory evaluation of hirsutism).

สำหรับผลที่ใช้รักษาภาวะ hirsutism นั้นจะแบ่งได้เป็น 4 กลุ่ม ตามกลไกการออกฤทธิ์ คือ

1. Ovarian suppressants

- Oral contraceptives
- Cyproterone acetates
- GnRH analogs

2. Adrenal suppressants

- Glucocorticoids

3. Antiandrogens

- Spironalactone
- Flntamide
- Cyproterone acetate

4. 5 α- Reductase inhibitors

- Finasteride

Oral contraceptives จะมีผลลด ovarian estrogen และ androgen production โดยจะ inhibit gonadotropin secretion นอกจากนี้ estrogen อาจทำให้ SHBG มีระดับสูงขึ้น ซึ่งจะไปจับกับ androgen ในกระแสเลือดทำให้ free testosterone มีระดับลดลง สำหรับ progestogen ตัวที่มี antiandrogenic effect

คือ cyproterone acetate ซึ่งมีอยู่ในยาคุมกำเนิดคือ Diane Progestogen ตัวอื่น เช่น desogestrel, gestoaline และ norgestimate จะไม่มี androgenic หรือ antiandrogenic activity กลุ่มผู้ป่วยที่จะได้ benefit มากที่สุดในการให้ oral contraceptives คือ กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ anovulation ร่วมกับมี elevation ของระดับ testosterone เช่น ผู้ป่วยภาวะ PCOS

GnRH analog จะมีผลไป inhibit pituitary LH และ FSH การให้ GnRH analogue จะ most effective ในผู้ป่วยภาวะ PCOS และ severe ovarian hyperandrogenism แต่ GnRH analogue จะไม่มีประโยชน์ในรายที่เป็น adrenal androgen secretion นอกจากนี้การให้ยากกลุ่มนี้ในระยะยาว จะต้องคำนึงถึงภาวะ bone loss ที่จะเกิดขึ้นด้วย ซึ่งจำเป็นต้องได้รับ estrogen/progesterone replacement ร่วมไปด้วย

Glucocorticoids recommended dose ของ exogenous glucocorticoid ที่มีผล suppress adrenal androgen โดยไม่ทำให้มี excessive adrenal suppression หรือมีอาการของ glucocorticoid excess คือ Hydrocortisone 10-20 mg หรือ prednisolone 2.5-5 mg หรือ dexamethasone 0.25-0.5 mg ก่อนนอน ในผู้ป่วยภาวะ late onset CAH และ PCOS บางรายที่มีปัญหา anovulation การให้ glucocorticoid อาจทำให้มีไข่ตกได้ แต่สำหรับปัญหาในด้าน hirsutism พบว่า response rate ต่อ glucocorticoid มักไม่ดีเมื่อเทียบกับยาในกลุ่ม antiandrogen ดังนั้นในผู้ป่วย hirsutism ที่มี regular menstruation และไม่มีปัญหาการมีบุตรยาก การให้ยาในกลุ่ม antiandrogen จะได้ผลดีกว่า แม้ว่าสาเหตุของ hirsutism จะเกิดภาวะ late-onset CAH ก็ตาม¹

Antiandrogens ยากลุ่มนี้จะไปแย่ง Testosterone และ Dihydrotestosterone จับกับ androgen receptor ที่ผิวหนัง

Spiroglactone เป็น aldosterone antagonist ที่มี androgenic receptor affinity 67% เมื่อเทียบกับ dihydrotestosterone ขนาดที่ใช้ปกติคือ 25-100 mg วันละ 2 ครั้ง ซึ่งโดยทั่วไปมักจะเริ่มที่ 50 mg วันละ 2 ครั้ง 70-75% ของผู้ป่วยจะมี improvement ใน 3 เดือน case ที่จะได้ผลดีคือผู้ป่วย hirsutism ที่ไม่มีปัญหาเรื่องการตกไข่และมีระดับ testosterone ปกติ สำหรับในรายผู้ป่วย PCOS อาจจะใช้ร่วมกับ ยากลุ่ม oral contraceptives อาการข้างเคียงที่พบบ่อยของยาดังนี้คือ มีประจำเดือนมาบ่อยอาจจะทุก 2 สัปดาห์ ซึ่งจะแก้ไขได้โดยให้การร่วมกับยาเม็ดคุมกำเนิด เนื่องจากยานี้อาจทำให้เกิดภาวะ hyperkalemia ได้ ในผู้ป่วยที่มี renal insufficiency ดังนั้นต้องใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยสูงอายุ หรือมีประวัติเป็น เบาหวาน

Flutamide เป็น antiandrogen อีกตัวหนึ่งที่ใช้รักษา prostate cancer โดยจะมี androgenic receptor affinity 20% เมื่อเทียบกับ spiroglactone ขนาดที่ใช้คือ 125-250 mg วันละ 2 ครั้ง อาการข้างเคียงที่พบบ่อยคือ dry skin นอกจากนี้ต้องระวังภาวะ fatal drug induce hepatitis ซึ่งจะพบได้ประมาณ 25%

Cyproterone acetate ยาดังนี้มีฤทธิ์ potent progestin, moderate potent antiandrogenic และ weak glucocorticoid ขนาดที่ใช้ในยาเม็ดคุมกำเนิดคือ 2 mg แต่ขนาดที่ใช้รักษาภาวะ hirsutism มัก

จะต้องใช้ในขนาดที่สูง คือ วันละ 50 mg ในช่วง 10 วันแรกของรอบเดือนร่วมกับ low dose contraceptive pill จนเมื่อ hirsutism มี improvement แล้วจึงค่อยลดขนาดยาลงมา ยานี้จะได้ผลดีในผู้ป่วย PCOD ที่มีระดับ testosterone สูง

5 α - Reductase inhibitor

Finasteride เป็นยาที่ใช้รักษา benign prostate hyperplasia hormonal activity ยังไม่เป็นที่ทราบ ขนาดที่ใช้คือวันละ 5 mg โดยมีการศึกษาพบว่า *Finasteride* ขนาด 5 mg ได้ผลดีเท่ากับ *spironolactone* 100 mg แต่เนื่องจากยาดังนี้ทำให้เกิด ambiguous genitalia ในหนูได้ จึงมักแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วย postmenopause แล้ว โดยพบว่าขนาดวันละ 1 mg ก็ได้ผลใกล้เคียงกับขนาด 5 mg

เอกสารอ้างอิง

1. Rittmaster RS. Hirsutism. Lancet 1997;349:191-5.
2. Marshburn PB, Carr BR. Hirsutism and Virilization. : a systemic approach to benign and potentially serious causes. Postgrad Med 1995;97(1):99-103.
3. Barbieri RL. Hyperandrogenism. In : Wallach EE, Zacur HA, eds. Reproductive medicine and surgery. Missouri. Mosby 1995:209-29.
4. Miller WL. Pathophysiology, genetics, and treatment of hyperandrogenism. Pediatr Clin North Am 1997;44(2):375-95.
5. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 5th ed. Baltimore. Williams & Wilkins 1994:483-514.
6. Azziz R, Zacur HA. Polycystic ovary syndrome. In : Wallach EE, Zacur HA, eds. Reproductive medicine and surgery. Missouri. Mosby 1995:230-50.
7. Schindler AE. Endocrine profile in polycystic ovary syndrome. In : Franks S, Neumenn F, eds. Polycystic ovary syndrome : A new approach of treatment. Chester. Adis international. Chester. 1993:22-9.
8. Insler V, Lumenfeld B. Pathophysiology of polycystic ovarian disease : new insights. Hum Reprod 1991;6:1025-9.
9. Franks S, White D, Gilling-Smith C, Carey A, waternorth D, Williamson R. Hypersecretion of androgens by polycystic ovaries : The role of genetic factors in the regulation of cytochrome P450 c 17 (. Baillieire Clin Endocrinol Metab 1996;10(2):193-203.
10. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450 C17 alpha as the cause of polycystic ovarian syn drome. Fertil Steril 1990;53(5):785-91.
11. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. Endocrine reviews 1995;16:322-353.
12. White DW, Leigh A, Wilson C. Gonadotrophin and gonadal steroid response to single dose of a long-acting agonist of gonadotrophin releasing hormone in ovulatory and anovulatory women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 1995;42:475-81.
13. Gilling - Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androsterediane by isolated theca cells from polycystic ovarian. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1158-65.
14. Zhon J, Bondy CA. Anatomy of the human ovarian insulin like growth factor system. Biol Reprod 1993; 48: 467-82.

15. Bergh C, Olsson JH, Hillensjo T. Effect of insulin-like growth factor I on steroidogenesis in cultured human granulosa cells. *Acta Endocrinol* 1991;125:177-86.
16. Adashi EY, Resnick DF, Hurroitz. Insulin-like growth factors the ovarian connection. *Hum Reprod* 1991;6:1213-22.
17. Rotwein P. Structure, evaluation, expression and regulation of insulin like growth factors I and II. *Growth Factors* 1991;5:3-18.
18. Mason HD, Margara R, Winston RML, Seppala M, Koistinen R, Franks S. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) inhibits production of IGF-binding protein-1 while stimulating estradiol secretion in granulosa cells from normal and polycystic human ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(5):257-9.
19. Hernandez HR, Hurwitz A, Vera A. Expression of the gene encoding the insulin-like growth factor and their receptor in human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:419-25.
20. El-Roeiy A, Chen X, Roberts VJ, LeRoith D, Roberts CT, Yen SCC. Expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-II and free IGF-I, IGF-II, and insulin receptor genes and localization of the gene products in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1411-8.
21. Enikson GF, Magalfin DA, Garzo VG, Cheung AP, Chang RJ. Granulosa cells of polycystic ovaries : are they normal or abnormal? *Hum Reprod* 1992;7:293-301.
22. Dibasio AM, Vigno P, Ferai A. Insulin-like growth factor-II stimulates human granulosa - luteal cell proliferation in vitro. *Fertil Steril* 1994;61:483-7.
23. McNatty KP, Smith DM, Makris A, Osathanondh R, Ryan KJ. The micro-environment of the human antral follicle : interrelationships among the steroid levels in antral fluid, the population of granulosa cells, and the status of the oocyte in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;49:851-60.
24. Larnson G, Giudice LC, Cohen P. Proteolysis of IGFBP-3 may be a common regulatory mechanism of IGF action in vivo. *Growth regulation* 1993;3:91-5.
25. Chandrasekhar YA, Van Dessel HJ, Fauser BC, Giudice LC. Estrogen but not androgen dominant human ovarian follicular fluid contains an insulin-like growth factor binding protein-4 protease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(9):2734-9.
26. Giudice LG, Chandrasekhar YA, Cataldo NA. The potential roles of intraovarian peptides in normal and abnormal mechanisms of reproductive physiology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993;5:350-9.
27. San Ramon GA, Magalfin DA. Insulin-like growth factor binding proteins in ovarian follicles from women with polycystic ovarian disease : cellular source and levels in follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1010-6.
28. Cataldo NA, Giudice LC. Follicular fluid insulin-like growth factor binding protein profiles in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:695-704.
29. Holte J. Disturbances in insulin secretion and sensitivity in woman with the polycystic ovary syndrome. *Baillie's Clin Endocrinol Metab* 1996;10(2):221-47.
30. McKenna TJ, Cunningham SK. Adrenal androgen production in polycystic ovary syndrome. *Er J Endocrinol* 1995;133:383-9.
31. Barth JH, Jenkins M, Belchetz PE. Ovarian hyperthecosis, diabetes and hirsuties in post-menopausal women. *Clin Endocrinol* 1997;46:123-8.
32. Rittmaster RS. Polycystic ovary syndrome, hyperthecosis, diabetes and hirsuties in Endocrinol 1997;46:129-30.
33. Schiebinger RJ. The effect of serum prolactin on plasma adrenal androgens and the production and metabolic clearance rate of dehydroepiandrosterone sulfate in normal and hyperprolactinemic sub-

- jects. J Clin Endocrinol Metab 1986;62:202.
34. Judd HL, Lucas WE, Yen SCC. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 1974;118:793.
 35. Judd HL. Endocrine function of the postmenopausal ovary : Concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. J Clin Endocrinol Metab 1974;39:1020.
 36. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab 1961;21:1440-7.
 37. Barth JH. Hirsute woman : should they be investigated? J Clin Pathol 1992;45:188-92.
 38. Levy MJ. Hirsutism. Infertility and Reprod Med Clin North America 1995;6(1):215-28.
 39. Kessel B, Lin J. Clinical and laboratory evaluation of hirsutism. Clin Obstet Gynecol 1991;34:815.
 40. Rittmaster RS. Medical treatment of androgen dependent hirsutism. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80(9):2559-63.
-

OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

ผศ. นพ. สิงห์ เพ็ชร สุขสมบูรณ์
ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัย

บทนำ (Introduction)

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) เป็นภาวะแทรกซ้อนอย่างหนึ่งของการกระตุ้นให้มีการเจริญเติบโตของไข่จากสารภายนอกเริ่มตั้งแต่มีการใช้ gonadotropin ที่สกัดมาจาก pregnant mare serum ในปี ค.ศ. 1930¹ หลังจากนั้นก็มีการใช้ยาอีกหลายชนิด เช่น clomiphene citrate, human menopausal gonadotropin (hMG) และ gonadotropin releasing hormone (GnRH) ภาวะนี้จะมีลักษณะเด่นคือ มีรังไข่ที่โตมากและมีสารน้ำสะสมภายในช่องท้อง ช่องปอด และช่องเยื่อหุ้มหัวใจ แม้ว่าเราจะมีความเข้าใจเกี่ยวกับสาเหตุ แต่ pathogenesis ยังคงสับสนและการรักษาก็ยังไม่มีอยู่

ความหมาย (Definition)

OHSS เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการกระตุ้นรังไข่จากสารภายนอกที่เราให้เข้าไปเพื่อกระตุ้นรังไข่เพื่อให้ follicle โตและมีการตกไข่ (ovulation) มีรายงานเพียงรายเดียวเท่านั้นที่เกิด OHSS โดยไม่ได้รับสารกระตุ้นจากภายนอก²

อาการทางคลินิก (Clinical symptoms)

อาการทางคลินิกจะเกิดขึ้นเป็นสองช่วง โดยช่วงแรกจะเกิดขึ้นในช่วงกลางถึงระยะท้าย (mid-late luteal phase) ซึ่งเป็นผลมาจากการกระตุ้นการตกไข่โดย human chorionic gonadotropin (hCG) อีกช่วงหนึ่งคือช่วงที่ตั้งครภ์ระยะแรกซึ่งจะมี hCG จากการตั้งครรภ์ แต่อาการทางคลินิกในทั้งสองช่วงจะเหมือนกันคือ มีอาการหนักๆ ท้อง แน่นท้องและปวดท้องจากรังไข่ที่โตขึ้นมาก ถ้ารังไข่โตขึ้นอีกจะมีการของระบบทางเดินอาหารคือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และเริ่มมีสารน้ำภายในช่องท้อง (ascites fluid) ซึ่งเกิดขึ้นจากการเพิ่มขึ้นของ capillary permeability ทำให้มีการเคลื่อนย้ายของสารน้ำจากภายในหลอดเลือดไปยังช่องว่างต่างๆ เช่น ช่องท้องจะเกิด ascites fluid ช่องอกและช่องเยื่อหุ้มหัวใจจะเกิด pleural และ pericardial effusion ตามลำดับ ซึ่งจะทำให้เกิดอาการทางคลินิกแตกต่างกันไป แล้วแต่ปริมาณและตำแหน่งสารน้ำในช่องว่างเหล่านี้ เช่น แน่นท้อง เหนื่อยหอบ หายใจเร็ว ฯลฯ อาการทางคลินิกอีกส่วนหนึ่ง

จะเกิดขึ้นเนื่องจากการมีกรดของสารน้ำภายในหลอดเลือด ทำให้ความดันเลือดลดลง หัวใจเต้นเร็วขึ้น ความเข้มข้นของเลือดเพิ่มขึ้น ซึ่งอาจทำให้เกิดไตวาย (prerenal failure) thromboembolic phenomenon

การจำแนกชนิด (Classification)

OHSS นี้รายงานครั้งแรกโดย Weite และคณะในปี ค.ศ. 1965³ ต่อมาได้มีการจำแนกชนิดโดย Rabau และคณะ⁴ และได้รับการปรับปรุงโดย Schenker และ Weinstein⁵ ดังนี้

Mild ovarian hyperstimulation syndrome

Grade 1 จะพบมีการเปลี่ยนแปลงเฉพาะผลทางห้องปฏิบัติการเท่านั้น โดยมีระดับ estrogen >150 ไมโครกรัมต่อปัสสาวะ 24 ชั่วโมง และ pregnanediol >10 มก.ต่อปัสสาวะ 24 ชั่วโมง การเปลี่ยนแปลงนี้พบบ่อยในการกระตุ้นการตกไข่และไม่ค่อยมีความสำคัญ และมักจะหายเป็นปกติเมื่อเริ่มต้นมีประจำเดือน

Grade 2 มีลักษณะของ grade 1 ร่วมกับการโตขึ้นของรังไข่ แต่ขนาดของรังไข่น้อยกว่า 5 ซม. ในส่วนกว้างที่สุด

ใน mild OHSS นี้ ไม่ต้องการการรักษา เพียงแต่ให้พักผ่อนและเฝ้าดูอาการเท่านั้น

Moderate ovarian hyperstimulation syndrome

Grade 3 ตรวจพบว่ามี abdominal distension ร่วมกับลักษณะของ mild OHSS

Grade 4 ตรวจพบลักษณะของ grade 3 ร่วมกับคลื่นไส้ อาเจียน และ/หรือท้องเสีย

ใน moderate OHSS นี้จะมีอาการของระบบทางเดินอาหาร ขนาดรังไข่จะอยู่ระหว่าง 5-12 ซม.

Severe ovarian hyperstimulation syndrome

Grade 5 ตรวจพบว่ารังไข่มีขนาดโตมากกว่า 12 ซม. และมีน้ำในช่องท้อง และ/หรือน้ำในช่องอก

Grade 6 ตรวจพบทุกอย่างที่กล่าวมาแล้วร่วมกับภาวะเลือดเข้มข้น (hemoconcentration) อย่างมาก และมีการเพิ่มขึ้นของ blood viscosity ทำให้มี coagulation abnormalities และมีการลดลงของ renal perfusion ทำให้มี anuria และไตวาย

Severe OHSS จะมีรังไข่โตมากๆ เลือดเข้มข้น electrolyte imbalance hypercoagulability และมีการสะสมของน้ำในช่องท้องและช่องอก ในรายที่มีอาการมากๆ อาจมี hypovolemic shock, oliguria, renal failure, torsion of adnexa, liver dysfunction, thromboembolic episodes, ARDS และตายได้ การตายจะเกิดจาก thromboembolic phenomenon ตามหลัง hypercoagulation หรือเลือดออกจากการแตกของถุงน้ำรังไข่

Golan และคณะ แนะนำว่าควรจะมีการจำแนกชนิดใหม่เนื่องจาก mild OHSS ไม่มีความสำคัญทางคลินิกและมีผู้ป่วยจำนวนมากที่ให้การวินิจฉัยว่าเป็น severe OHSS เนื่องจากตรวจพบ ascites จากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด⁶ ทำให้การจำแนกชนิดไม่สัมพันธ์กับอาการทางคลินิก โดยได้จำแนกชนิดใหม่ดังนี้

Mild OHSS

Grade 1 ตรวจพบมี abdominal distension และ discomfort

Grade 2 ตรวจพบลักษณะของ grade 1 ร่วมกับคลื่นไส้ อาเจียน และ/หรือท้องเสีย รังไข่โต 5-12 ซม.

Moderate OHSS

Grade 3 พบลักษณะของ mild OHSS ร่วมกับการตรวจพบว่ามีสารน้ำในช่องท้องโดยคลื่นเสียงความถี่สูง

Severe OHSS

Grade 4 พบลักษณะของ moderate OHSS ร่วมกับการตรวจพบสารน้ำในช่องท้องโดยทางคลินิก และหรือสารน้ำในช่องอก (hydrothorax) หรือหายใจลำบาก

Grade 5 อาการทั้งหมดร่วมกับการเปลี่ยนแปลงปริมาตรเลือด การเพิ่ม blood viscosity จากภาวะเลือดข้น coagulation abnormalities และการผิดปกติของ renal perfusion หรือ function

Navot และคณะ⁷ ได้แยก critical หรือ life-threatening OHSS ออกจาก severe OHSS โดยเปรียบเทียบกับ severe OHSS ที่แบ่งโดย Rabau และคณะ⁴ และที่ปรับปรุงโดย Schenker และ Weinstein ดังตารางที่ 1 โดยให้เหตุผลเรื่องขนาดของรังไข่ใน controlled ovarian hyperstimulation (COH) ที่มีการเจาะเอา oocyte ออกมา (OPU) โดยที่ขนาดของรังไข่จะไม่ค่อยโต (<10 ซม.) ในขณะที่มีสารน้ำในช่องท้องมากๆ ดังนั้นในการแบ่งจำแนกชนิด จึงควรแบ่งตามลักษณะทางคลินิกและผลทางห้องปฏิบัติการ

อุบัติการณ์ (Incidence)

มีความแตกต่างกันมากในรายงานอุบัติการณ์ ทั่วๆ ไปพบ mild OHSS 8-23 % moderate OHSS 3-4% และ severe OHSS 0.1-0.2%⁸

การกระตุ้นการตกไข่ด้วย clomiphene citrate จะพบ OHSS น้อยและจะเป็นเฉพาะ mild และ moderate OHSS เท่านั้น^{9,10}

การใช้ GnRH แบบ pulsatile ในการกระตุ้นการตกไข่ พบว่ามีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิด OHSS เล็กน้อยเท่านั้น

การใช้ gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa) ในการช่วยการเจริญพันธุ์ ไม่ได้ช่วยให้การเกิด OHSS น้อยลง เนื่องจากมีการ recruitment follicle จำนวนมาก และมีระดับของ estradiol (E₂) สูง โดยไม่มีการเกิด spontaneous luteinizing hormone (LH) surge เท่านั้น

พยาธิกำเนิด (Pathogenesis)

ถึงปัจจุบันกลไกการเกิด OHSS ยังไม่สามารถสรุปได้ ในช่วงต้นจะมีการปล่อย vasoactive substance 2-3 ตัว ซึ่งปกติจะพบได้ใน follicular fluid แต่จะเพิ่มขึ้นอย่างมากในกรณีที่ใช้ gonadotropin จากภายนอก การตกไข่ (ovulation) เองก็เป็น inflammatory phenomenon ซึ่งจะสร้าง inflammatory intermediate หลายตัว ซึ่งการหลั่ง vasoactive substance หรือ inflammatory intermediate เข้าไปในช่องท้องหรือเข้าไปในกระแสเลือดทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ capillary permeability ทำให้มีการสะสมของ

ตารางที่ 1. Critical OHSS เปรียบเทียบกับ severe OHSS

Severe OHSS	Critical OHSS
Variably enlarged ovary	Variably enlarged ovary
Massive ascites ± hydrothorax	Tense ascites ± hydrothorax
Hct. >45%	Hct. >55%
WBC >15,000	WBC >35,000
Oliguria	
Creatinine 1.0 to 1.5	Creatinine ≥ 1.6
Creatinine clearance ≥ 50 ml/min	Creatinine clearance < 50 ml/min
Liver dysfunction	Renal failure
Anasarca	Thromboembolic phenomenon
	ARDS

สารน้ำใน 3rd space และเกิด OHSS ขึ้น มีสารหลายชนิดซึ่งคิดว่าจะเป็นต้นเหตุ เช่น estrogen,¹¹ progesterone,¹² histamine,¹³ prolactin,¹⁴ prostaglandins¹⁵ แต่พบาภที่แท้จริงของสารเหล่านี้ในการทำให้เกิด OHSS ยังไม่แน่นอน

OHSS มีโอกาสที่จะเกิดน้อยมาก ถ้าไม่ได้รับการกระตุ้นให้ไข่ตกโดย hCG ถึงแม้ว่า hCG จะไม่ใช่ direct mediator ที่จะทำให้มีการเพิ่มของ capillary permeability แต่ hCG ก็ เป็นจำเป็นในการทำให้เกิด OHSS

ระดับ estrogen สัมพันธ์กับการเจริญเติบโตของ follicle โดยจะมีระดับที่สูงมากในผู้ป่วย OHSS มันสามารถทำให้หลอดเลือดในอุ้งเชิงกรานขยายตัวและเพิ่มสารน้ำในช่องท้อง พบว่า estrogen จำนวนมากทำให้เพิ่ม capillary permeability ของมดลูกและรังไข่ในสัตว์ทดลอง^{16, 17} แต่จากการให้ estrogen ขนาดมากๆ ในสัตว์ทดลองไม่สามารถทำให้เกิด OHSS ได้¹⁸ และความจริงที่ว่า OHSS ไม่สามารถถูกทำให้เกิดในผู้ชายได้ ทำให้คิดว่าน่าจะเป็นสารซึ่งมาจากรังไข่ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลง permeability ซึ่งถูกกระตุ้นโดย estrogen ที่เพิ่มขึ้นมากกว่าจะเป็นตัว estrogen โดยตรง¹¹

เคยคิดกันว่า histamine อาจเป็น mediator ในการทำให้เกิด OHSS^{13, 19, 20} แต่ในการศึกษาต่อมาไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันของระดับ histamine ในกลุ่มของ OHSS และกลุ่ม control ในกระต่าย²⁰

สองระบบที่พบว่ามีส่วนเกี่ยวข้องมากที่สุดในการทำให้เกิด OHSS คือ prostaglandin และ renin-angiotensin โดย indomethacin สามารถป้องกันการเคลื่อนย้ายของสารน้ำ (fluid shift) ซึ่งทำให้เกิดอาการแสดงอย่างหนึ่งของ OHSS ได้^{5, 15} ซึ่งการเพิ่มขึ้นของ prostaglandin นี้อาจจากการที่มี estrogen จำนวนมาก⁸ สำหรับเรื่องของ renin-angiotensin นี้พบว่ามี ovarian renin-angiotensin system ซึ่งทำงานแยกออกจาก renal renin-angiotensin system²² โดยพบว่ามี prorenin ซึ่งเป็น inactive precursor ของ renin สูงถึง 12 เท่าใน follicular fluid เมื่อเทียบกับระดับในพลาสมา และการให้ hCG

ตารางที่ 2. ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด OHSS

High risk	Low risk
Young (<35 years)	Older (>36 years)
PCO- like	Hypogonadotropic
Asthenic habitus	Heavy build
High serum E ₂ (>4000 pg/ml)	Low serum E ₂ (≤ 4000 pg/ml)
Multiple follicles (>35)	Few mature follicles (<20)
“Necklace” sign	Quiescent ovary
Pregnancy	Barren cycle
hCG luteal supplementation	Progesterone or no supplementation

จะทำให้มีการเพิ่มระดับของ prorenin โดยมี peak level ที่ 4-6 วันหลังจากให้ hCG²³ เมื่อมีสารหรือเอนไซม์ที่เหมาะสม renin จะทำให้มี hypertension และ electrolyte imbalance เพิ่มเลือดที่ไปยังเนื้อเยื่อและช่วยสร้างหลอดเลือดใหม่ในขณะที่ angiotensin II จะเริ่มต้น angiogenesis²⁴ และเพิ่ม vascular permeability²⁵ การศึกษาใหม่ๆ จะมุ่งเน้นไปที่กลุ่ม interleukin (IL)²⁶⁻⁸ และ vascular endothelial growth factor (VEGF)²⁹ แต่ยังไม่มียาสรุปที่แน่นอน

ปัจจัยเสี่ยง (Risk factors)

ในการป้องกันไม่ให้เกิด OHSS เราต้องรู้ปัจจัยเสี่ยงเสียก่อน พบว่า OHSS เกิดขึ้นบ่อยในผู้ป่วย polycystic ovarian disease (PCOD)³⁰ และสัมพันธ์กับ exogenous หรือ endogenous hCG^{4,5} และยังสัมพันธ์กับระดับ estradiol^{4,31} รวมทั้งจำนวนของ follicle ซึ่งรวมถึง immature และ intermediate follicle ด้วย^{32,33} ซึ่ง Navot และคณะ⁷ ได้แสดงไว้ดังตารางที่ 2

ภาวะแทรกซ้อน (Complications)

Tension ascites

มีความสัมพันธ์โดยตรงระหว่างความรุนแรงของ OHSS กับ capillary leak ซึ่งแสดงออกมาในรูปของสารน้ำในช่องท้อง ซึ่งจะทำให้มีปัญหายุ่งยากเกี่ยวกับการหายใจและการไหลเวียนของเลือด อาจทำให้เกิดปริมาณในเลือดต่ำ (hypovolemia) และปัสสาวะน้อย (oliguria) ได้ นอกจากนี้ยังอาจมีความสัมพันธ์กับสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดด้วย

Thromboembolic phenomena

ภาวะเลือดข้นอาจทำให้เกิด arterial thrombosis แต่ส่วนใหญ่ของผู้ป่วย OHSS จะมีการแข็งตัวของเลือดปกติ⁵ มีรายงานถึง thromboembolic events หลายราย และบางรายก็เป็นมากถึงเสียชีวิตได้³⁴⁻³⁹

Liver dysfunction

มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ตับและ cholestasis ใน OHSS ทั้งในรายที่ตั้งครรภ์และไม่ตั้งครรภ์⁴⁰⁻⁴³ ซึ่งมีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องรวมทั้งการเพิ่มระดับของ estrogen และการเพิ่มขึ้นของ vascular permeability

Renal impairment

การที่เกิดภาวะปริมาตรในเลือดต่ำในราย severe OHSS ทำให้มีการลดลงของ perfusion ทำให้เกิด prerenal failure การที่มีปริมาณปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นเป็นอาการแสดงอย่างหนึ่งที่บ่งถึงการดีขึ้นจาก OHSS

Adult respiratory distress syndrome (ARDS)

ARDS เป็นภาวะแทรกซ้อนที่คุกคามต่อชีวิตใน OHSS⁴⁴ แต่พบไม่บ่อย เกิดจากมี capillary leakage อาจทำให้เกิด severe hypoxemia และเกิด cardio respiratory arrest ตามมาได้

การรักษา

ใน mild OHSS ไม่ต้องการการรักษาพิเศษอะไรเพียงแต่สังเกตอาการและนอนพัก หลีกเลี่ยงการร่วมเพศเพราะอาจมีการแตกของรังไข่ได้ขึ้น ถ้ามีน้ำหนักเพิ่มมากกว่า 2 กก. ต่อสัปดาห์ควรรายงานให้แพทย์ทราบ ในราย moderate OHSS ต้องการการสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด อาจจะต้องนอนโรงพยาบาลเนื่องจากอาจเปลี่ยนไปเป็น severe OHSS ได้อย่างรวดเร็วโดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ามีการตั้งครรภ์เกิดขึ้น ในราย severe OHSS หรือรายที่มีความเข้มข้นของเลือดมากกว่าร้อยละ 45 หรือเพิ่มขึ้นมากกว่าเดิมร้อยละ 30 จากความเข้มข้นเดิมต้องนอนโรงพยาบาลและให้การรักษา เมื่อรับไว้ในโรงพยาบาลควรตรวจการเปลี่ยนแปลงของ electrolyte ดูสารน้ำเข้าและออก ดูปริมาณปัสสาวะ ควรอย่างน้อย 30 ซี.ซี. ต่อชั่วโมง อาจจำเป็นต้องสวนสายสวนปัสสาวะเพื่อการวัดที่แน่นอนขึ้น ควรตรวจเลือดเพื่อดู CBC, electrolyte, liver function และ coagulation parameter ดู osmolarity ในเลือดและปัสสาวะ, ชั่งน้ำหนักและวัดรอบเอววันละครั้ง, ตรวจดูขนาดของรังไข่และน้ำภายในช่องท้องโดยคลื่นเสียงความถี่สูง ในรายที่อยู่ในภาวะวิกฤตต้องติดตามดูความดันเลือดส่วนกลาง (central venous pressure) และระดับก๊าซในเลือด

Maintenance of intravascular volume

การใช้สารน้ำเพื่อรักษาระดับ intravascular volume แบ่งเป็น

Crystalloid solutions

1. Normal saline เป็นสารน้ำที่นิยมมาก เนื่องจากการขาดสารน้ำใน OHSS มักเกิดร่วมกับ hyponatremia⁸

2. Ringer's lactate มี sodium น้อยกว่า ดังนั้นจึงเก็บปริมาตรภายในหลอดเลือดน้อยกว่า และใน RLS. มี potassium ซึ่งในราย OHSS จะมี hyperkalemia และการทำงานของไตลดลง ดังนั้นจึงไม่นิยมใช้ในราย severe OHSS การให้สารน้ำ crystalloid ต้องติดตามดูอย่างใกล้ชิดเนื่องจากน้ำส่วนหนึ่งจะออกไปสู่ 3rd space การตรวจร่างกายซ้ำบ่อยๆ และการเฝ้าติดตามเช่นดู central venous pressure หรือ capillary wedge pressure เป็นสิ่งจำเป็น ถ้าไม่สามารถควบคุมระดับของสารน้ำในหลอดเลือดได้

จำเป็น ต้องใช้ colloid ร่วมด้วย

Colloid solutions

สารน้ำ colloid สามารถเพิ่มปริมาตรภายในหลอดเลือดได้ดีกว่า แต่มีราคาแพงและยังอาจมีความเสี่ยงจากการแพ้ นอกจากนี้การเก็บและการขนส่งยุ่งยากมากกว่า และในบางชนิดอาจมีความเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัสบางอย่างด้วย

1. FFP (fresh frozen plasma) เพิ่ม oncotic pressure และมี coagulation factor ครบ แต่มีความเสี่ยงของการแพ้และการติดเชื้อไวรัสได้เช่น nonA nonB hepatitis

2. Albumin มีทั้งชนิด 5% isotonic และ 20- 25% hypertonic solution ซึ่งสามารถดึงน้ำได้ถึง 18 กรัม ต่อ 1 กรัมของ albumin ไม่มีการติดต่อกับเชื้อไวรัส เป็นสารน้ำ colloid ที่เหมาะสมที่สุด แต่มีราคาแพงและมีความเสี่ยงต่อการแพ้ จะให้ในขนาด 50-100 กรัมทุก 2-12 ชั่วโมง

3. Dextran เป็น hyperoncotic solution มีน้ำหนักโมเลกุล 40,000 หรือ 70,000 สามารถดึงน้ำเข้ามา 25 กรัมต่อ 1 กรัมของ dextran ข้อเสียของ dextran คือลด platelet adherence จึงเป็นข้อห้ามในราย OHSS ที่มีเลือดออก อาจมี renal tubule obstruction หรือ allergic reaction นอกจากนี้ยังทำให้มีการเพิ่มขึ้นอย่างหลอกของ plasma bilirubin และ serum protein

4. อื่นๆ เช่น Haemaccel, Gelofusine, Gelifundol, Hetastarch, Mannitol

โดยทั่วๆ ไปการให้สารน้ำใน severe OHSS มักจะเริ่มต้นด้วย colloid solutions จำนวนที่จะให้จะดูตามปริมาณปัสสาวะที่ออกมาและ CVP หรือ wedge pressure การลดลงของปัสสาวะ (น้อยกว่า 30 ซี.ซี.ต่อชั่วโมง) เป็นการบ่งว่ามีปริมาตรภายในหลอดเลือดลดลง

การให้ยาขับปัสสาวะเป็นข้อห้ามในรายเช่นนี้ เนื่องจากไม่มีประสิทธิภาพในการลดการสะสมของน้ำใน 3rd space แต่ยังคงลดปริมาตรภายในหลอดเลือด ซึ่งปกติลดลงอยู่แล้ว และยังเพิ่มจำนวนปัสสาวะทำให้เข้าใจผิดคิดว่าอาการดีขึ้น แต่มีผู้ให้ยาขับปัสสาวะในกรณีที่แก้ไขภาวะการขาดน้ำได้แล้ว โดยการให้ furosemide (Lasix[®]) 10 มก.ทันทีหลังจากได้รับ albumin 100 กรัม ซึ่งพบว่าได้ผลดี⁴⁵

การให้ยา

การให้ยาหวังผลที่จะลด capillary permeability

1. Indomethacin ในสัตว์ทดลองยานี้จะขัดขวาง prostaglandin synthesis และป้องกันการเคลื่อนย้ายของน้ำ มีผู้ใช้ในราย severe OHSS ที่ตั้งครรรภ์และไม่ตั้งครรรภ์ได้ผลดีและไม่มีผลต่อทารกในครรรภ์⁴⁶ แต่ก็มีผู้ใช้แล้วไม่ได้ผล⁴⁷ นอกจากนี้ยาอาจมีส่วนช่วยในการทำให้เกิด renal failure⁴⁸ หรือ hepatic dysfunction⁴²

2. Inhibitors of angiotensin converting enzyme การให้ยาที่แย่งจับกับ angiotensin I converting enzyme เป็นความหวังใหม่ในการรักษา หลังจากที่สามารถแสดงให้เห็นว่า renin angiotensin system เกี่ยวข้องกับกลไกการเกิด OHSS ยากลุ่มนี้อาจจะเป็นยาที่ใช้รักษา OHSS ในอนาคต⁴⁹ แต่ยังไม่มียารายงานการศึกษาอย่างจริงจัง

3. Antihistamines Kirshon และคณะ⁵⁰ ใช้ H-1 receptor blocker เพื่อช่วยเกี่ยวกับ membrane permeability ในราย OHSS แต่ไม่มีหลักฐานทั้งจากการทดลอง หรือทางคลินิกยืนยันว่า hista-

mine เป็น mediator ใน OHSS

การรักษาเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนเฉพาะอย่าง

Anticoagulant therapy ใช้ในรายที่มี thromboembolic phenomenon หรือ hypercoagulability⁵

Dopamine ในรายมี renal function impairment ในขนาดยาต่ำๆ จะทำให้มีเลือดไปสู่ไตเพิ่มขึ้น (ขนาดยา 5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/นาที)

ในราย *liver dysfunction* ไม่มีการรักษาเฉพาะอะไร จะดีขึ้นเองหลังจาก OHSS ดีขึ้น^{40,41}

ARDS รักษาโดยให้ positive และ expiratory pressure respiration^{44,51} การใช้ extracorporeal membrane oxygenation อาจมีประโยชน์ใน OHSS

Paracentesis การเจาะดูดน้ำในท้องนี้มีประโยชน์อย่างมาก โดยเฉพาะในราย life-threatening OHSS โดยจะมีอาการดีขึ้นและมีการขับปัสสาวะในทันที^{52,53} ข้อบ่งชี้ในการทำคือ เพื่อลดอาการอึดอัดท้องมากจากการที่มีน้ำในช่องท้องมาก ปัสสาวะน้อยลง มีการเพิ่มขึ้นของ creatinine หรือมีการลดลงของ creatinine clearance ภาวะเลือดข้นที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ไม่ควรทำในรายที่ไม่มีเครื่องอัลตราซาวนด์ ในรายที่ hemodynamic ไม่คงที่หรือในรายที่สงสัยมีเลือดภายในช่องท้อง การเจาะควรใช้เทคนิคปลอดเชื้อโดยเจาะเป็นตัว Z ที่ผนังหน้าท้อง เพื่อป้องกันการรั่วไหลตลอดเวลา การเจาะดูดจะดูดได้มากถึง 4 ลิตรในแต่ละครั้งโดยให้ไหลตามแรงดึงดูดของโลกช้าๆ^{52,53} มีการแนะนำให้เจาะผ่านอัลตราซาวนด์ทางช่องคลอด⁵⁴

การผ่าตัด ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดคือการมีเลือดออกภายในช่องท้อง หรือการบิดขั้วของรังไข่ ในรายมีเลือดออกจะพบว่าความเข้มข้นของเลือดลดลงโดยไม่มี diuresis การผ่าตัดควรจะทำให้น้อยที่สุดสำหรับการบิดขั้วของรังไข่มักเกิดในรายที่รังไข่ไม่ใหญ่มาก อาจหมุนกลับโดยการผ่าตัดส่องกล้องภายในช่องท้อง (endoscopic surgery) ถ้าให้การวินิจฉัยได้แต่เนิ่นๆ⁵⁵

นอกจากนี้ยังมีผู้แนะนำให้รักษาโดยการนำน้ำภายในช่องท้องกลับมาให้ทางหลอดเลือด^{56,57}

ในรายที่มีสารน้ำในปอดมาก ทำให้มีอาการหอบเหนื่อยมาก อาจจะจำเป็นต้องทำการเจาะนำออกเพื่อระบายน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด⁴⁷

ในบางกรณีอาการอาจรุนแรงมากจนต้องทำให้การตั้งครรภ์สิ้นสุดลง⁵⁸

การป้องกัน (Prevention)

เราต้องทราบกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (ตารางที่ 2) เพื่อจะได้ระมัดระวังในการให้ยา

การติดตามระดับของ E_2 และจำนวนของ follicle จะช่วยในการตัดสินใจให้การรักษาต่อไปโดย Forman และคณะ⁴⁵ กล่าวว่าภาวะเสี่ยงที่จะเกิด severe OHSS คือเมื่อ serum $E_2 \geq 2000$ pg/ml. ร่วมกับ follicle ≥ 15 (ที่มีขนาด ≥ 12 มม.) Asch และคณะ⁵⁹ พบว่าถ้า $E_2 > 6000$ pg/ml. โอกาสเกิด severe OHSS ร้อยละ 38 ถ้ามีไข่ (oocyte) > 30 โอกาสเกิด severe OHSS ร้อยละ 23 แต่ถ้ามี 2 อย่างร่วมกันโอกาสเกิด severe OHSS ร้อยละ 80 และได้แนะนำว่าถ้า follicle < 20 และ/หรือระดับ $E_2 < 3500$ pg/ml. ไม่ควรยกเลิกการให้ hCG Schenker⁸ แนะนำว่าควรยกเลิกการให้ hCG ถ้า $E_2 > 2500$ pg/ml.

นอกจากการไม่ให้ hCG แล้วเรายังมีวิธีการอีกหลายอย่างเพื่อลดการเกิด OHSS เช่น การเลื่อนการให้ hCG ออกไป^{45,60} และหยุดการให้ hMG แต่ยังคงให้ GnRHa ต่อไปจนกระทั่งระดับ E_2 อยู่ระหว่าง 2000–3000 pg/ml. จึงเริ่มให้ hCG และเก็บไข่เหมือนปกติซึ่งจะทำให้ไม่ต้องยกเลิกการเก็บไข่ในรอบนั้น

การเจาะไข่ให้หมดแล้วแช่แข็งตัวอ่อนทั้งหมดในรอบนั้น แต่วิธีการนี้ไม่สามารถป้องกัน OHSS ได้ทั้งหมด

การให้ GnRHa ต่อไปเพื่อป้องกันการเกิด LH surge ขึ้นเอง⁶¹

การใช้ GnRHa single dose เพื่อกระตุ้นให้เกิด midcycle surge ของ gonadotropin^{62,63} แต่มีข้อจำกัดคือใช้ได้เฉพาะในรอบที่ไม่ได้ใช้ pituitary desensitization เท่านั้น

การใช้ natural cycle แทน COH

มีการให้ albumin เข้าหลอดเลือดดำ โดยให้ 5% albumin 500 ซี.ซี. ขณะกำลังเก็บไข่ (OPU.) และให้ albumin ขนาดเดิมอีกหลังเก็บไข่เสร็จ (รวมแล้ว 50 กรัม) ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ไม่พบว่า มีผู้ใดเกิดภาวะ severe OHSS เลย⁶⁴ มีผู้ให้ 20% albumin 100 ซี.ซี. ขณะกำลังเก็บไข่ (OPU.) (รวมแล้ว 20 กรัม) ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ($E_2 > 11000$ pmol/l, > 20 oocytes และ/หรือ > 30 follicles จากอัลตราซาวนด์) ไม่พบว่า มีผู้ใดเกิดภาวะ severe OHSS⁶⁵ ซึ่งการป้องกันการเกิด OHSS นี้ยังไม่รู้กลไกแน่นอน คิดว่า albumin อาจจะจับกับสารที่ปล่อยออกมาจากรังไข่ที่จะทำให้เกิด OHSS หมดฤทธิ์^{64,66} ถึงแม้ว่าจะมีรายงานว่าการให้ albumin ไม่ได้ช่วยลดโอกาสเกิด severe OHSS ก็ตาม^{67,68}

สรุป (Conclusion)

OHSS เป็นภาวะที่เกิดจากการรักษา ซึ่งเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการตกไข่ แม้ว่าอุบัติการณ์ของ severe OHSS จะต่ำแต่จำนวนคนไข้จะมากขึ้นเนื่องจากการให้การกระตุ้นการตกไข่ในการช่วยการเจริญพันธุ์มากขึ้นเรื่อยๆ ภาวะนี้อาจคุกคามต่อชีวิตคนไข้ที่เข้ามารักษาเพียงเรื่อง มีบุตรยาก ซึ่งเดิมเป็นคนแข็งแรงอายุน้อย ดังนั้นจำเป็นที่จะต้องป้องกันเพื่อหลีกเลี่ยง OHSS และให้การรักษาที่ถูกต้อง

เอกสารอ้างอิง

1. Cole HH, Hart GH. The potency of blood serum of mares in progressive stages of pregnancy in effecting the sexual maturity of the immature rat. *Am J Physiol* 1930;93: 57-68.
2. Zalel Y, Katz Z, Caspi B, Ben-Hur H, Dgani R, Insler V. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome concomitant with spontaneous pregnancy in a woman with polycystic ovary disease. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:122-4.
3. Vande Wiele RL, Turksoy RN. Treatment of amenorrhea and of anovulation with human menopausal and chorionic gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1965;25:369-84.
4. Rabau E, David A, Serr DM, Mashlach S, Lunenfeld B. Human menopausal gonadotropins for anovulation and sterility results of 7 years of treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1967;98: 92-8.
5. Schenker JG, Weinstein D. Ovarian hyperstimulation syndrome : a current survey. *Fertil Steril* 1978;30:255-68.
6. Golan A, Ron-El R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome : an update review. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:430-40.

7. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies : prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992;58:249-61.
8. Schenker JG. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 1993; 8:653-9.
9. Chow KK, Choo HT. Ovarian hyperstimulation syndrome with clomiphene citrate. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:1051-2.
10. Kistner RW. Induction of ovulation with clomiphene citrate. In : Behrman SJ, Kistner RW, eds. *Progress in infertility*. Boston : Brown and Co. 1975: 509
11. Polishuk WZ, Schenker JG. Ovarian overstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1969;20:443-50.
12. Yuen BH, McComb P, Sy L, Lewis J, Cannon W. Plasma prolactin, human chorionic gonadotropin, estradiol, testosterone and progesterone in the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:316-20.
13. Pride SM, Ho Yuen B, Moon YS. Clinical endocrinologic, and intraovarian prostaglandin F responses to H-1 receptor blockade in the ovarian hyperstimulation syndrome : studies in the rabbit model. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:670-4.
14. Leung P, Ho Yuen B, Moon YS. Effect of prolactin in an experimental model of ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:847-9.
15. Schenker JG, Polishuk WZ. The role of prostaglandins in ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1976;6:47-52.
16. Davis JS. Hormonal control of plasma and erythrocyte volumes of rat uterus. *Am J Physiol* 1960;199:841-6.
17. Pappas GD, Blanchette EJ. Transport of colloidal particles from small blood vessels correlated with cyclic changes in permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1965;4:1026-36.
18. Schenker JG, Polishuk WZ. An experimental model of ovarian hyperstimulation syndrome. In : Tischner M, Pilch J, eds. *Proceedings of the international congress on animal reproduction*. Krakow : Drukarnia Naukowa, 1976;4:635
19. Gregely RZ, Paldi E, Erlik Y, Makler A. Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome by antihistamine. *Obstet Gynecol* 1976;47:83-5.
20. Knox GE, Dowd A, Spiesel S, Hong R. Antihistamine blockade of the ovarian hyperstimulation syndrome. II. Possible role of antigen-antibody complexes in the pathogenesis of the syndrome. *Fertil Steril* 1975;26:418-21.
21. Erlik Y, Naot Y, Friedman M, Ben-David E, Paldi E. Histamine levels in ovarian hyperstimulation syndrome. *Obstet Gynecol* 1979;53:580-2.
22. Itskovitz J, Sealey JE. Ovarian prorenin-renin- angiotensin system. *Obstet Gynecol Surv* 1987; 42:545- 51.
23. Glorioso N, Atlas SA, Laragh JH, Jewlewics R, Sealey JE. Prorenin in high concentrations in human ovarian follicular fluid. *Science* 1986;233:1422-4.
24. Frederick JL, Shimanuki T, di Zerega GS. Initiation of angiogenesis by human follicular fluid. *Science* 1984;224:389-90.
25. Robertson AL, Khairallah PA. Effects of angiotensin II on the permeability of the vascular wall. In : Page IH, Bumpus FM, eds. *Angiotensin*. Berlin : Springer-Verlag, 1974;500-10.
26. Zolti M, Ben-Rafael Z, Meirom R, Shemesh M, Bider D, Mashiach S, et al. Cytokine involvement in oocytes and early embryos. *Fertil Steril* 1991;56:265-72.
27. Orvieto R, Voliovitch I, Fishman P, Ben-Rafael Z. Interleukin 2 and ovarian hyperstimulation syndrome : a pilot study. *Hum Reprod* 1995;10:24-7.
28. Rizk B, Aboulghar M, Smits J, Ron-El R. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update* 1997;3:255-66.
29. McClure N, Healy DL, Rogers PA, Sullivan J, Beaton L, Haning RV Jr, et al. Vascular endothelial cell growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome. *Lancet*

- 1994;344:235-6.
30. Kemmann E, Tavakoli F, Shelden RM, Jones JR. Induction of ovulation with menotropins in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:58-64.
 31. Haning RV Jr, Boehnlein LM, Carlson IH, Kuzma DL, Zweibel WJ. Diagnosis-specific serum 17 beta-estradiol (E_2) upper limits for treatment with menotropins using a 125 I direct E_2 assay. *Fertil Steril* 1984;42:882-9.
 32. Tal J, Paz B, Samberg I, Lazarov N, Sharf M. Ultrasonographic and clinical correlates of menotropin versus sequential clomiphene citrate : menotropin therapy for induction of ovulation. *Fertil Steril* 1985;44:342-9.
 33. Blankstein J, Shalev J, Saadon T, Kukia EE, Rabinovici J, Pariente C, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome : prediction by number and size of preovulatory ovarian follicles. *Fertil Steril* 1987;47:597-602.
 34. Crooke AC, Butt WR, Carrington SP, Morris R, Palmer RF, Edwards RL. Pregnancy in women with secondary amenorrhea treated with human gonadotrophins. *Lancet* 1964;1:184-8.
 35. Mozes M, Bogokowsky H, Antebi E, Lunenfeld B, Rabau E, Serr DM, et al. Thromboembolic phenomena after ovarian stimulation with human gonadotrophins. *Lancet* 1965;2:1213-5.
 36. Kaaja R, Sieberg R, Tiitinen A, Koskimies A. Severe ovarian hyperstimulation syndrome and deep venous thrombosis (letter). *Lancet* 1989;2:1043.
 37. Ashkenazi J, Goldman JA, Dicker D, Feldberg D, Goldman GA. Adverse neurological symptoms after gonadotropin releasing hormone analog therapy for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;53:738-40.
 38. Rizk B, Meagher S, Fisher AM. Severe ovarian hyperstimulation syndrome and cerebrovascular accidents. *Hum Reprod* 1990;5:697-8.
 39. Fournet N, Surrey E, Kerin J. Internal jugular vein thrombosis after ovulation induction with gonadotropins. *Fertil Steril* 1991;56:354-6.
 40. Sueldo CE, Price HM, Bachenberg K, Steinleitner A, Gitlin N, Swanson J. Liver dysfunction in ovarian hyperstimulation syndrome : a case report. *J Reprod Med* 1988;33:387-90.
 41. Younis JS, Zeevi D, Rabinowitz R, Laufer N, Schenker JG. Transient liver function tests abnormalities in ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1988;50:176-8.
 42. Balasch J, Carmona F, Llach J, Arroyo V, Jove I, Vanrell JA. Acute prerenal failure and liver dysfunction in a patient with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1990;5:348-51.
 43. Ryley NG, Forman R, Barlow D, Fleming KA, Trowell JM. Liver abnormality in ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1990;5:938-43.
 44. Zosmer A, Katz Z, Lancet M, Konichezky S, Schwartz-Shoham Z. Adult respiratory distress syndrome complicating ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1987;47:524-6.
 45. Forman RG, Ross C, Frydman R, Barlow D, Egan D. Severe ovarian hyperstimulation syndrome using agonists of gonadotropin-releasing hormone for in vitro fertilization : a European series and a proposal for prevention. *Fertil Steril* 1990;53:502-9.
 46. Katz Z, Lancet M, Borenstein R, Chemke J. Absence of teratogenicity of indomethacin in ovarian hyperstimulation syndrome. *Int J Fertil* 1984;29:186-8.
 47. Borenstein R, Elhalah U, Lunenfeld B, Schwartz ZS. Severe ovarian hyperstimulation syndrome : a reevaluated therapeutic approach. *Fertil Steril* 1989;51:791-5.
 48. Demey HE, Daelemans R, Galdermans D, Verpooten GA, DeBroe ME, Bossaert LL. Acute oligoanuria during ovarian hyperstimulation syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66: 741-3.
 49. Pellicer A, Palumbo A, DeCherney AH, Naftolin F. Blockage of ovulation by an angiotensin antagonist. *Science* 1988;240:1660-1.
 50. Kirshon B, Doody M, Cotton DB, Gibbons W. Management of ovarian hyperstimulation syndrome with chlorpheniramine maleate, mannitol and invasive hemodynamic monitoring. *Obstet*

- Gynecol 1988;71:485-7.
51. Hankins GD, Nolan TE. Adult respiratory distress in obstetrics. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991;18:273-87.
 52. Padilla SL, Zamaria S, Baramki TA, Garcia JE. Abdominal paracentesis for the ovarian hyperstimulation syndrome with severe pulmonary compromise. *Fertil Steril* 1990;53:365-7.
 53. Thaler I, Yoffe N, Kaftory JK, Brandes JM. Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome : the physiologic basis for a modified approach. *Fertil Steril* 1981;36:110-3.
 54. Rizk B, Aboulghar M. Modern management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1991;6:1082-7.
 55. Mashlach S, Bider D, Moran O, Goldenberg M, Ben-Rafael Z. Adnexal torsion of hyperstimulated ovaries in pregnancies after gonadotropin therapy. *Fertil Steril* 1990;53:76-80.
 56. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Riad R, Ramzi AM. Autotransfusion of the ascitic fluid in the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1992;58:1056-9.
 57. Fukaya T, Chida S, Terada Y, Funayama Y, Yajima A. Treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome by ultrafiltration and reinfusion of ascitic fluid. *Fertil Steril* 1994;61:561-4.
 58. Reed AP, Tausk H, Reynolds H. Anesthetic consideration for severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Anesthesiology* 1990; 73: 1275-7.
 59. Asch RH, Li HP, Balmaceda JP, Weckstein LH, Stone SC. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology : definition of high risk groups. *Hum Reprod* 1991; 6:1395-9.
 60. Sher G, Salem R, Feinman M, Dodges S, Zouves C, Knutzen V. Eliminating the risk of life-endangering complications following overstimulation with menotropin fertility agents : a report on women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Obstet Gynecol* 1993;81:1009-11.
 61. Salat-Baroux J, Alvarez S, Antoine JM, Cornet D, Tibi C, Plachot M, et al. Treatment of hyperstimulation during in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1990;5:36-9.
 62. Gonen Y, Balakier H, Powell W, Casper RF. Use of gonadotropin releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:918-22.
 63. Itskovitz J, Boldes R, Levron J, Erlik Y, Kahana L, Brandes JM. Induction of preovulatory luteinizing hormone surge and prevention of hyperstimulation syndrome by gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1991;56:213-20.
 64. Asch RH, Ivery G, Goldsman M, Frederick JL, Stone SC, Balmaceda JP. The use of intravenous albumin in patients at high risk for severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1993;8:1015-20.
 65. Shahata M, Yang D, Al-Natsha SD, Al-Shawaf T. Intravenous albumin and severe ovarian hyperstimulation (letter). *Hum Reprod* 1994;9:2186.
 66. Shoham Z, Borenstein R, Barash A, Zalel Y, Insler V. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome? (letter). *Fertil Steril* 1993;60:585.
 67. Ng E, Leader A, Claman P, Domingo M, Spence JE. Intravenous albumin does not prevent the development of severe ovarian hyperstimulation syndrome in an in vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 1995;10:807-10.
 68. Ndukwe G, Thornton S, Fishel S, Dowell K, Aloum M. Severe ovarian hyperstimulation syndrome : is it really preventable by prophylactic intravenous albumin? *Fertil Steril* 1997;68: 851-4.



THE COMPLETE RANGE

PRE-NAN

Infant formula designed to meet the nutritional needs of low birthweight infants.

NAN 1- Nan1 is a whey-predominant starter infant formula fortified with iron. Nan 1 contains the nutritional needs of infants from birth onwards.

NAN 2- The most modern and scientifically balanced follow-up formula, providing balanced nutrition for older infants aged 6 months to 3 years.



Nestlé

Nestle Consumer Services P.O. Box 191 Bangkok 10000, Thailand
Tel. (662) 256-9838 Fax: (662) 256-9839

Look mom... I'm talking too!

For me Mom means milk...yummy yummy.

When my eyes do this,
It means you're the one.

That's a cute song
must be from daddy
I love you Dad.



Enfalac. The infant formula that has a fatty acid profile closest to the breast milk for healthy growth and development in the first year of life.

Before babies can talk, they communicate their needs through their expressions. Mead Johnson realises that every stage of development in a child's life is of utmost importance, which is why we have created a baby food that nurtures and cares for the physical and mental needs of your baby.



A World Leader in Nutrition

Important Notice: Pregnant women and new mothers should be informed of the benefits and superiority of breast-feeding. Mothers should receive guidance on proper maternal nutrition and be advised that the decision to avoid or discontinue breast-feeding may be hard to reverse. The introduction of partial bottle-feeding may have a negative effect on breast-feeding. Inappropriate infant feeding practices should be avoided so breast-feeding is not discouraged. Mothers should be advised of the social and financial implications of the decision to formula-feed and the importance to the health of the infant to use infant formula properly.