

ภาวะรังไข่ล้มเหลวก่อนวัยอันควร

ศุภพัญ์ สีนะวัฒน์

หน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์ ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Premature Ovarian Failure

Supat Sinawat

Department of Obstetrics and Gynecology Faculty of Medicine, Khon kaen University

คำนิยาม (Definition)

และอุบัติการณ์ (Incidence)

ภาวะรังไข่ล้มเหลวก่อนวัยอันควร (premature ovarian failure หรือ POF) คือ ภาวะที่มีการลดลงของจำนวนฟองไข่ก่อนวัยอันสมควร โดยทั่วไปถือเอาที่อายุ 40 ปี พบได้ประมาณร้อยละ 1 ในสตรีทั่วไป ร้อยละ 10 ของสตรีที่มีภาวะขาดระยะ (secondary amenorrhea) และร้อยละ 10-28 ของสตรีที่ไม่มีระยะ (primary amenorrhea)¹⁻³

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วย (Clinical manifestation)

ผู้ป่วยที่มีภาวะรังไข่ล้มเหลวก่อนวัยอันควรจะมีอาการหลากหลาย แต่สามารถแบ่งง่าย ๆ ได้เป็น 2-กลุ่มอาการดังนี้

1. ไม่มีประจำเดือน (amenorrhea)

- หากการสูญเสียฟองไข่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว หรือมีความรุนแรงของพยาธิสภาพที่รังไข่มาก โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอายุน้อย ๆ เมื่อรังไข่เริ่มมีพยาธิสภาพ มักจะมีอาการแสดงในรูปแบบของภาวะไม่มีประจำเดือน (primary amenorrhea)
- หากการสูญเสียฟองไข่เกิดขึ้นหลังจากเริ่มมีประจำเดือนแล้ว ผู้ป่วยอาจจะมีอาการของภาวะขาดระยะ (secondary amenorrhea) ได้

2. อาการของภาวะพร่องเอสโตรเจน (hypoestrogenism)

ผู้ป่วยที่มีภาวะรังไข่ล้มเหลวก่อนวัยอันควรจะมีอาการของภาวะพร่องเอสโตรเจน เช่นเดียวกับหญิงที่เข้าสู่วัยหมดระดู อาการที่สำคัญได้แก่ร้อนวูบวาบ (hot flush) เจ็บเวลามีเพศสัมพันธ์ (dyspareunia) และอาการปวดตามกระดูกเนื่องจากมีการบางตัวของกระดูกเป็นต้น

ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการเพิ่มขึ้นสูงของโกนาโดโทรปิน (คือมีภาวะ hypergonadotropic state) เนื่องจากรังไข่ไม่สามารถสร้างเอสโตรเจนและ inhibin ได้ตามปกติจึงไม่สามารถยับยั้งการสร้างและหลั่ง FSH จากต่อมใต้สมอง ทำให้มีระดับ FSH เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ โดยทั่วไปจะถือว่าผู้ป่วยมีภาวะ hypergonadotropic state เมื่อตรวจพบว่าระดับของ FSH มากกว่า 20 IU/L โดยทำการตรวจยืนยันอย่างน้อย 2 ครั้ง

สาเหตุของภาวะรังไข่ล้มเหลวก่อนวัยอันควร

ภาวะรังไข่ล้มเหลวก่อนวัยอันควรมีสาเหตุหลายประการ (ดังแสดงในตารางที่ 1) จะได้กล่าวถึงสาเหตุที่สำคัญ และพบได้บ่อยในรายละเอียดดังนี้

I. ความผิดปกติทางพันธุกรรม (Genetic abnormalities)

ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วย premature ovarian failure คือภาวะ Turner syndrome (45,X) และ Klinefelter syndrome (47,XXY) นอกจากนั้นภาวะ mosaicism และความผิดปกติทางโครงสร้างของโครโมโซมเพศก็อาจเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะนี้ได้ การตรวจนับจำนวนของโครโมโซมโดยวิธีมาตรฐาน (karyotype study) จะช่วยให้แพทย์สามารถวินิจฉัยสาเหตุบางส่วนของภาวะ premature ovarian failure ที่เกิดจากความผิดปกติของจำนวนโครโมโซมได้ แต่การตรวจเพิ่มเติมด้วยวิธี fluorescence in situ hybridization (FISH) จะช่วยให้สามารถวินิจฉัยภาวะ mosaicism ที่เป็นแบบ 45,X / 46,XX ได้ดียิ่งขึ้น

มีผู้ป่วย premature ovarian failure บางรายที่ผลการตรวจ Karyotype ปกติ (คือมีโครโมโซมเป็น 46,XX) และตรวจไม่พบสาเหตุอย่างอื่น ๆ ของภาวะนี้ ในสมัยก่อนผู้ป่วยเหล่านี้มักถูกจัดให้อยู่ในกลุ่มที่ไม่ทราบสาเหตุ การศึกษาทางอนุชีววิทยา

ตารางที่ 1 สาเหตุของภาวะรังไข่ล้มเหลวก่อนวัยอันควร¹²

1. Genetic and cytogenetic etiologies

"Familial" premature ovarian failure
FSH receptor mutational
Structural alterations or absence of an X chromosome
Trisomy X with or without mosaicism
In association with myotonia dystrophica

2. Enzymatic defects

17 α Hydroxylase deficiency
Galactosemia

3. Physical insults

Ionizing radiation
Chemotherapeutic agents
Viral infection
Surgical extirpation

4. Immune disturbances

In association with other autoimmune disorders
Isolated immune disorder
Congenital thymic aplasia

5. Defects in gonadotropin structure or actions (genetic)

Secretion of biologically inactive gonadotropin
 α or β subunit defects
Gonadotropin receptor or postreceptor defects

6. Idiopathic

ที่เจริญรูปร่างอย่างรวดเร็วในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา ทำให้นักวิทยาศาสตร์พบว่าความผิดปกติทางพันธุกรรมบางประการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของโครโมโซม (structural chromosomal change) หรือการผ่าเหล่า (mutation) ของยีนบางกลุ่ม ซึ่งไม่สามารถตรวจพบได้ด้วยการตรวจ karyotype ตามปกติอาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะ premature ovarian failure ได้ ดังเช่น

1. ภาวะ point mutation ของยีนที่ควบคุมการสร้าง FSH receptor : การศึกษาโดย Aittomaki พบว่าร้อยละ 29 ของสตรีชาวฟินแลนด์ที่มีภาวะ premature ovarian failure นั้นมี mutation ของ FSH receptor gene ทำให้รังไข่ไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วย FSH แม้ว่าจะมีฟองไข่ (follicles) อยู่ในปริมาณที่ปกติ^{1,5-6} อย่างไรก็ตามการศึกษาในเวลาต่อมาในประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศบราซิลไม่พบ mutation ดังกล่าวในสตรีที่มีภาวะ premature ovarian failure แต่อย่างใด⁷⁻⁸

2. ภาวะ point mutation ของยีนที่ควบคุมการสร้าง LH receptor : มีรายงานว่า mutation ของ LH receptor gene อาจทำให้เกิดภาวะ hypergonadotropic primary amenorrhea ได้ โดยพบว่าผู้ป่วยจะมีระดับของ FSH และ LH สูงกว่าปกติเล็กน้อย

และจะมีฟองไข่เจริญได้จนถึงระยะ early antral stage การที่ระดับ gonadotropin ในผู้ป่วยกลุ่มนี้สูงขึ้นไม่มากนักจะอธิบายได้จากการที่ถูก negative feedback ด้วย inhibin ซึ่งยังสร้างจากรังไข่ได้ตามปกติ เนื่องจากการสร้าง inhibin ของ granulosa cell นั้นอยู่ภายใต้การควบคุมของ FSH นั้นเอง⁹ ภาวะ point mutation ของ LH receptor gene นี้ถ้าถ่ายทอดไปสู่ลูกหลานที่เป็นชายอาจก่อให้เกิดภาวะ 46,XY male pseudohermaphrodite ได้ เนื่องจากจะมี hypoplasia ของ leydig cell ในอัณฑะ ทำให้การสร้างแอนโดรเจนลดลงนั่นเอง¹

3. ภาวะ translocation ระหว่าง region ที่อยู่บนโครโมโซม X และ Y ซึ่งมีลำดับเบสที่เหมือนกัน (homology sequence) : การศึกษาทางด้านอนุพันธุศาสตร์ทำให้ได้ข้อมูลว่าลำดับเบสที่อยู่บนแขนยาวของโครโมโซม X ที่ตำแหน่ง Xq 27-28 นั้นมีลักษณะเหมือนกันกับลำดับเบสที่อยู่บนแขนยาวของโครโมโซม Y ที่ตำแหน่ง Yq 11-22 ดังนั้นในเวลาที่มีการเกิด crossing over จึงอาจจะเกิดความผิดพลาดของการแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนโครโมโซม และเกิด translocation ระหว่างโครโมโซม X และ Y ขึ้นได้ มีรายงานว่า การเกิด translocation ที่ตำแหน่งดังกล่าวมีผลให้เกิดภาวะขาดประจำเดือน (secondary amenorrhea) และรังไข่ล้มเหลว (ovarian failure) ได้¹⁰

4. ภาวะ premutation ของตำแหน่งซึ่งเป็นสาเหตุของกลุ่มอาการ fragile X syndrome : มีรายงานว่า การเกิด mutation แบบไม่สมบูรณ์ (หรือเรียกว่า "premutation") ของตำแหน่งนี้ทำให้เกิดภาวะ premature ovarian failure ได้¹¹

5. โรค myotonia dystrophica ซึ่งจะพบว่ามีการลดจำนวนลงอย่างรวดเร็วของ germ cell หรือมีการกระตุ้นให้เกิด atresia ของฟองไข่¹²

II. ภาวะรังไข่ล้มเหลวที่เกิดจากการขาดเอนไซม์ (Enzymatic defect)

การขาดเอนไซม์บางชนิด เช่น 17-hydroxylase และ 17-20 desmolase จะเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะรังไข่ล้มเหลวได้ โดยพบว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีมดลูกขนาดเล็กๆ มีแขนขาค่อนข้างยาวแบบ eunuchoid habitus และมีภาวะพร่องเอสโตรเจน

1. ภาวะขาด 17-hydroxylase

การขาดเอนไซม์ 17-hydroxylase จะทำให้ต่อมหมวกไตผลิต cortisol ได้น้อยลง ต่อมาได้สมองจึงมีการหลั่ง adrenocorticotrophic hormone (ACTH) มากขึ้นเพื่อพยายามกระตุ้นให้ต่อมหมวกไตสร้าง cortisol ให้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย การเพิ่มขึ้นของ ACTH จะไปกระตุ้นต่อมหมวกไตให้มีการสร้างสารในกลุ่ม mineralocorticoid ซึ่งได้แก่ deoxycorticosterone (DOC) และ corticosterone ให้สูงขึ้นทำให้มีการคั่งของน้ำและเกลือโซเดียมในร่างกาย เป็นผลให้เกิดภาวะ

ความดันเลือดสูง และระดับโปรตีนในเลือดต่ำได้ในที่สุด ควรสงสัยว่ามีภาวะพร่องเอนไซม์ 17-hydroxylase เมื่อตรวจพบว่าระดับของโปรเจสเตอโรนในเลือดสูง ระดับของ 17 α -hydroxyprogesterone ต่ำ และมีการเพิ่มขึ้นของ DOC ในกระแสเลือด การทำ ACTH stimulation test เป็นวิธีการทดสอบที่ใช้ยืนยันการวินิจฉัยภาวะดังกล่าว โดยจะพบว่าผู้ป่วยที่ขาดเอนไซม์ 17-hydroxylase นี้เมื่อได้รับ ACTH จะทำให้ระดับโปรเจสเตอโรนในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้นอย่างมาก โดยที่แทบจะไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ 17-hydroxyprogesterone ในกระแสเลือดเลย¹³

2. ภาวะ Galactosemia

Galactosemia เป็นภาวะที่มีความผิดปกติแต่กำเนิดของ galactose metabolism เนื่องจากมีภาวะพร่องเอนไซม์ galactose-1-phosphate uridyl transferase ทำให้ส่วนที่เป็น carbohydrate ของโมเลกุลของ gonadotropin มีโครงสร้างที่ผิดไปจากปกติทำให้ gonadotropin มีฤทธิ์ทางชีวภาพลดลง จึงเกิดภาวะ hypergonadotropic hypogonadism ได้ นอกจากนั้นภาวะนี้ยังทำให้มีการคั่งของ galactose ในเลือดของมารดาที่กำลังตั้งครรภ์ซึ่งทำให้การเดินทางของ germ cell ของทารกในครรภ์จาก genital ridge ไปยังต่อมเพศไม่เป็นไปตามปกติ จึงส่งผลให้ปริมาณฟองไข่ในรังไข่ของทารกในครรภ์มีปริมาณลดลงได้ ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จึงมีจำนวนของฟองไข่น้อยเมื่อเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์และเป็นผลให้มีการสร้างเอสโตรเจนจากรังไข่ได้ไม่เพียงพอที่จะกระตุ้นให้มีพัฒนาการของเต้านมและลักษณะเพศชั้นที่สองทำให้ไม่มีระดับแม้ว่าจะมีมดลูกปกติก็ตาม¹⁴⁻¹⁵

3. ภาวะขาด 17-20 desmolase

การขาดเอนไซม์ 17-20 desmolase จะทำให้ขบวนการสังเคราะห์ฮอร์โมนเพศทาง Δ -4 pathway ไม่สามารถเกิดขึ้นได้ตามปกติ ทำให้มีระดับของ testosterone และเอสโตรเจนในเลือดต่ำ ผู้ป่วยที่ขาดเอนไซม์ 17-20 desmolase และมีโครโมโซมเป็น 46,XX จะมีมดลูกขนาดเล็ก ไม่มีพัฒนาการ

ของเต้านมและไม่มีระดับ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่มีภาวะพร่อง cortisol และระดับ cortisol จะสูงขึ้นตามปกติเมื่อทดสอบด้วย ACTH stimulation test แต่การกระตุ้นด้วย hCG จะไม่ทำให้ระดับของ testosterone เพิ่มขึ้น¹⁶⁻¹⁷

III. ภาวะรังไข่ล้มเหลวที่เกิดจากผลของ physical insult

1. ภาวะ premature ovarian failure ที่เกิดจากผลของรังสี (radiation)

ผลของรังสีต่อการเกิดพยาธิสภาพของรังไข่ขึ้นกับปัจจัยสองประการ คือปริมาณของรังสีที่ได้รับ (ดังแสดงในตารางที่ 2) และอายุของผู้ป่วยในขณะที่ได้รับรังสี มีรายงานว่าประมาณ 2 สัปดาห์ภายหลังจากที่รังไข่ได้รับรังสีระดับของฮอร์โมนเพศจะเริ่มลดลง และมีระดับ gonadotropin เพิ่มขึ้น รังสีในขนาดน้อยกว่า 60 rads จะไม่มีผลต่อหน้าที่ในการเจริญพันธุ์ของรังไข่ แต่ถ้ารังไข่ได้รับปริมาณรังสีมากกว่า 800 rads จะทำให้ผู้ป่วยเป็นหมันถาวร¹⁸⁻¹⁹ เมื่อพิจารณาผลของอายุขณะได้รับรังสีต่อการเกิดพยาธิสภาพของรังไข่ในภายหลังจะพบว่า เมื่อได้รับปริมาณรังสีเท่ากันผู้ป่วยที่มีอายุน้อยจะมีความทน (resistance) ต่อการมีภาวะรังไข่ล้มเหลวมากกว่าผู้ป่วยที่อายุมาก เนื่องจากจำนวนของฟองไข่จะลดลงตามอายุที่เพิ่มขึ้นนั่นเอง

จากรายงานของ Jacox ในปี 1939 พบว่าส่วนหนึ่งของผู้ป่วยที่มีภาวะขาดระยะเนื่องจากการได้รับรังสีปริมาณน้อยๆ จะสามารถกลับมามีประจำเดือนได้อีกโดยพบว่า ฟองไข่จะได้รับความเสียหายจากการฉายรังสี แต่มิได้ถูกทำลายไป²⁰ ในกรณีที่รังไข่ได้รับรังสีปริมาณมาก รังไข่อาจไม่ล้มเหลวในทันทีแต่อาจแสดงออกมาในภายหลังในรูปแบบของการเข้าสู่ภาวะหมดระดูก่อนวัยอันควร (premature menopause) สำหรับการตั้งครรภ์ที่เกิดขึ้นภายหลังจากการฉายรังสีที่รังไข่พบว่าอุบัติการณ์ของความผิดปกติแต่กำเนิดไม่เพิ่มขึ้นจากประชากรทั่วไป จากข้อเท็จจริงที่พบว่า การฉายรังสีในบริเวณที่ห่างจากอวัยวะสืบพันธุ์ ไม่ทำให้เกิดภาวะ premature

ตารางที่ 2 ผลของรังสีต่อหน้าที่ในการเจริญพันธุ์ของรังไข่

ขนาดของรังสีที่รังไข่ได้รับ (rads)	โอกาสเกิดภาวะเป็นหมัน (Sterilization effects)
60	ไม่มีผล
150	มีความเสี่ยงเล็กน้อยในสตรีที่อายุมากกว่า 40 ปี
250-500	โอกาสเป็นหมันร้อยละ 60 ในสตรีอายุ 15-40 ปี
500-800	โอกาสเป็นหมันร้อยละ 60-70 ในสตรีอายุ 15-40 ปี
>800	ร้อยละ 100 เป็นหมันถาวร

ovarian failure จึงมีผู้เสนอว่าการผ่าตัดผ่านกล้องเพื่อย้ายรังไข่ให้พ้นจากบริเวณที่จะได้รับรังสี น่าจะเป็นวิธีหนึ่งที่จะคงศักยภาพในการเจริญพันธุ์ของผู้ป่วยไว้ก่อนทำการฉายรังสีบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์²¹⁻²²

2. ภาวะ premature ovarian failure ที่เกิดจากผลของยาเคมีบำบัด

ยาเคมีบำบัดหลายชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาในกลุ่ม alkylating agent จะมีความเป็นพิษค่อนข้างสูงต่อต่อมเพศ และพบว่ามีความสัมพันธ์ผกผันระหว่างอายุของผู้ป่วยขณะที่เริ่มได้รับเคมีบำบัดกับขนาดของยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะ ovarian failure²³ มีการศึกษาพบว่า การให้ยาเคมีบำบัดแบบรวม (combination chemotherapy) ซึ่งประกอบด้วยยา cyclophosphamide, methotrexate และ fluorouracil แก่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์มีผลให้เกิดการสูญเสียหน้าที่ในการเจริญพันธุ์ของรังไข่ถึงสองในสามของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยาดังกล่าว²⁴

มีผู้เสนอแนะว่าการควบคุมให้ปริมาณ FSH ที่หลังจากต่อมได้ลดลงมีค่าต่ำๆ เพื่อลดการเจริญของฟองไข่ในรังไข่ อาจเป็นวิธีหนึ่งที่ช่วยป้องกันอันตรายต่อรังไข่จากผลของรังสีรักษาหรือเคมีบำบัด การศึกษาในลิงพบว่า การให้ GnRH agonist เพื่อยับยั้งการหลั่ง FSH จาก gonadotroph ระหว่างการฉายรังสีไม่ช่วยป้องกันการสูญเสียฟองไข่แต่อย่างใด²⁵ ในทางตรงกันข้าม การให้ GnRH agonist กลับสามารถป้องกันการสูญเสียฟองไข่ได้ในลิงที่ได้รับยา cyclophosphamide²⁶ ดังนั้นการกดให้ FSH อยู่ในระดับต่ำๆ เพื่อให้รังไข่อยู่ในภาวะสงบ (dormant state) อาจเป็นทางหนึ่งในการลดอันตรายของเคมีบำบัดต่อรังไข่ อย่างไรก็ตามทางเลือกอื่นที่อาจมีความเหมาะสมในทางปฏิบัติมากกว่าในการคงหน้าที่ในการเจริญพันธุ์ของรังไข่ไว้ คือการแช่แข็งไข่ (cryopreservation) ไว้ก่อนที่จะเริ่มให้การรักษาด้วยเคมีบำบัด หรือรังสีรักษา²⁷

3. ภาวะ premature ovarian failure ที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส (Viral infection)

Morrison และคณะพบว่า การอักเสบของรังไข่ที่เกิดจากเชื้อคางทูม (Mumps oophoritis) มีความสัมพันธ์กับการเกิด premature ovarian failure โดยเชื่อว่าไวรัสดังกล่าวเป็นสาเหตุให้เกิดการทำลายรังไข่ นอกจากนี้ยังพบว่าสตรีตั้งครรภ์ที่เป็น mumps parotitis ถ้าคลอดบุตรเป็นทารกเพศหญิง บุตรสาวคนดังกล่าวเมื่อโตขึ้นจะมีโอกาสเกิดภาวะ premature ovarian failure ได้²⁷

4. การสูบบุหรี่ (Cigarette smoking)

แม้จะยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนว่าบุหรี่ทำให้เกิด ภาวะ

premature ovarian failure ได้ แต่พบว่าผู้สูบบุหรี่เป็นประจำเข้าสู่ภาวะหมดระดูเร็วกว่าสตรีที่ไม่สูบบุหรี่เป็นเวลาหลายเดือน²⁸

IV. ภาวะรังไข่ล้มเหลวที่เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (Immune disturbance)

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันหลายอย่างอาจทำให้เกิดภาวะ premature ovarian failure ได้ (ดังแสดงในตารางที่ 3) แต่ยังไม่มียาที่มีข้อมูลที่แน่ชัดว่า ระบบ immune มีบทบาทอย่างไรต่อการเกิดภาวะนี้

มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วย Addison's disease จะมี specific antibody ต่อ steroid producing cell ของรังไข่และ adrenal gland เมื่อทำการ biopsy รังไข่ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะพบว่ามี lymphocyte และ plasma cell กระจายอยู่รอบ ๆ ฟองไข่ในรังไข่ และพบลักษณะ cystic atrophy ร่วมด้วย ซึ่งลักษณะดังกล่าวอาจเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะ premature ovarian failure ได้²⁹

สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรค Myasthenia gravis นั้นมีหลักฐานว่าตรวจพบ IgG ในกระแสเลือด ซึ่งเป็นตัวทำให้ FSH ไม่สามารถจับกับ receptor บนรังไข่ได้เป็นผลให้เกิดภาวะ premature ovarian failure ตามมา³⁰

จากการ autopsy เด็กหญิงที่ไม่มีต่อม thymus และเสียชีวิตก่อนเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ พบว่าไม่มีฟองไข่ในรังไข่ จึงเชื่อว่า thymus น่าจะมีบทบาทสำคัญในการสร้าง peptides ซึ่งออกฤทธิ์ในการกระตุ้นให้มีการหลั่ง GnRH จากฮัยโปธาลามัส เมื่อขาด peptides ชนิดดังกล่าวก็ทำให้ไม่มีการหลั่ง GnRH แบบ pulsatile จึงไม่สามารถหลั่ง gonadotropin ได้ตามปกติและไม่มีพัฒนาการของฟองไข่ในที่สุด^{12,31}

V. ภาวะรังไข่ล้มเหลวที่เกิดจากความผิดปกติเชิงโครงสร้างหรือการพร่องหน้าที่ของโกนาโดโทรปิน (defects in gonadotropin structure and function)

เชื่อว่าความผิดปกติของโครงสร้าง (structure) การหลั่ง (secretion) หรือ metabolite ของโกนาโดโทรปิน อาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการออกฤทธิ์ (biological activity) ของโกนาโดโทรปิน ซึ่งอาจเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะ premature ovarian failure ได้^{1,12}

การประเมินผู้ป่วยที่มีภาวะ premature ovarian failure

วัตถุประสงค์ในการตรวจประเมินผู้ป่วย POF คือ

1. เพื่อหาสาเหตุของภาวะ POF และพิจารณาว่าสามารถรักษาให้หายได้หรือไม่
2. เพื่อสืบค้นหาความผิดปกติอื่นซึ่งพบร่วมกันและอาจทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยได้

สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็นในผู้ป่วย POF ได้แก่¹²

1. การตรวจ karyotype โดยเฉพาะในสตรีที่มีอายุน้อยกว่า 30 ปี เพื่อประเมินดูภาวะ gonadal dysgenesis, mosaicism, trisomy X,Y ซึ่งถ้ามี Y chromosome จะมีโอกาสเป็นมะเร็งของรังไข่ได้สูงจึงควรตัดเอารังไข่ออก
2. การตรวจระดับ FSH, LH และ estradiol เพื่อดูหน้าที่ของรังไข่ ถ้า estradiol มีระดับ มากกว่า 50 pg/ml หรือมีระดับของ LH สูงกว่าระดับของ FSH แสดงว่ายังมีฟองไข่เหลืออยู่แต่อาจมีปริมาณเพียงเล็กน้อยเท่านั้น
3. ตรวจ bone mineral density เพื่อประเมินว่ามีภาวะกระดูกบาง (osteopenia) หรือไม่ ถ้าพบภาวะดังกล่าวแสดงว่ามีภาวะรังไข่ล้มเหลวอย่างรุนแรง
4. การตรวจหา autoimmune disease ซึ่งอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการหลายชนิด เช่น ESR, rheumatoid factor, antinuclear antibody และ albumin/globulin ratio เป็นต้น
5. การตรวจหาความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ เช่น ตรวจ fasting blood sugar ตรวจประเมินระดับของ calcium และ phosphorus ตรวจระดับ thyroxine (T4) และ TSH ตลอดจน anti-microsomal antibodies หรือ antithyroid-stimulating immunoglobulins เป็นต้น

การรักษา

ควรรักษาผู้ป่วยทุกรายที่มีภาวะ premature ovarian failure ไม่ว่าผู้ป่วยจะต้องการมีบุตรหรือไม่ ด้วยการให้เอสโตรเจน มีรายงานว่าประมาณร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วยที่มีภาวะ premature ovarian failure เมื่อเวลาผ่านไประยะหนึ่ง รังไข่จะกลับมาทำงานและสร้างฮอร์โมนเพศได้อีก ดังนั้นผู้ป่วยบางส่วนจึงสามารถมีบุตรได้เองในภายหลัง การดูแลรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยเหล่านี้คือการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการเพื่อแยกโรค autoimmune disease จากนั้นจึงให้ฮอร์โมนทดแทนเพื่อคงลักษณะทางเพศขั้นที่สองเอาไว้ และเพื่อลดอุบัติการณ์ของโรคหัวใจ และภาวะกระดูกพรุนที่อาจเกิดขึ้นได้จากภาวะขาดเอสโตรเจน ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ต้องการมีบุตรรูปแบบของฮอร์โมนทดแทนที่หน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น แนะนำให้ใช้คือยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม เพราะนอกจากจะช่วยเสริมฮอร์โมนเอสโตรเจนให้แก่ร่างกายแล้วยังมีโปรเจสเตอโรนเป็นองค์ประกอบทำให้ไม่เพิ่มความเสี่ยงของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก และยังสามารถป้องกันการตั้งครรภ์ได้ด้วย ในกรณีที่ผู้ป่วยต้องการมีบุตรการรักษาที่เหมาะสมคือการขอรับบริจาคไข่ (oocyte donation) อย่างไรก็ตามก็มีข้อควรระวังในการเลือกผู้บริจาคไข่ เนื่องจากมีรายงานว่า

อัตราการตั้งครรภ์จะลดลงหากไข่ไข่ที่ได้รับบริจาคมาจากพี่น้อง (sibling) ของผู้ป่วยเอง¹

จากการศึกษาในมนุษย์พบว่าความสำเร็จในการตั้งครรภ์ที่พบมากที่สุดในผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดจากการรับบริจาคไข่ โดยความสำเร็จครั้งแรกเกิดขึ้นในปี ค.ศ.1984 โดยสตรีคนดังกล่าวได้รับ estradiol และ progesterone เพื่อเตรียมเยื่อบุโพรงมดลูกให้พร้อมที่จะรับการฝังตัวของตัวอ่อนซึ่งเกิดจากไข่ที่ได้รับบริจาคผสมกับอสุจิของสามี³² หลังจากนั้นก็พบว่ามีความสำเร็จในการรักษาเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ เนื่องจาก

1. มีการปรับปรุงการตรวจคัดกรองความเสี่ยงความผิดปกติของคลอดให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น ทำให้สามารถดูเอาไข่ได้โดยไม่ต้องผ่าตัดทางหน้าท้อง
 2. มีการปรับปรุงวิธีการแช่แข็งตัวอ่อน และวิธีเคลื่อนย้ายตัวอ่อน (embryo transfer) ให้ดียิ่งขึ้น
 3. มีการปรับปรุงวิธีการเตรียม artificial cycle ในผู้ป่วยโดยใช้ estrogen และ progesterone และในผู้บริจาคไข่ (donor) โดยใช้ GnRH agonist ร่วมกับโกนาโดโทรปิน
- ด้วยวิธีการรักษาดังกล่าวข้างต้น พบว่าสตรีที่มีภาวะ premature ovarian failure สามารถตั้งครรภ์ได้เช่นเดียวกับสตรีปกติทราบเท่าที่ผู้ป่วยยังมีมดลูกที่ปกติอยู่^{1,12}

สรุป (Conclusion)

ภาวะ premature ovarian failure คือภาวะที่มีการลดจำนวนลงของฟองไข่เร็วกว่าวัยอันควร ภาวะนี้พบได้ค่อนข้างบ่อย โดยพบว่าร้อยละ 1 ของสตรีทั่วไปจะมีความล้มเหลวในการทำงานของรังไข่เกิดขึ้นก่อนอายุ 40 ปี ซึ่งส่วนใหญ่ไม่ทราบสาเหตุแต่ในบางส่วนอาจพบความผิดปกติของโครโมโซมได้ โดยพบว่าความผิดปกติของโครโมโซมที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วย premature ovarian failure คือ 45,X และ 47,XXY นอกจากภาวะ premature ovarian failure จะมีสาเหตุมาจากความผิดปกติทางพันธุกรรมแล้วภาวะนี้ยังอาจเกิดขึ้นได้จากสาเหตุอื่นๆ เช่น การติดเชื้อ โรค autoimmune disease และปัจจัยทางกายภาพ เช่น การได้รับรังสีหรือเคมีบำบัด เป็นต้น ผู้ป่วยที่มี premature ovarian failure อาจแสดงออกได้ทั้งในรูปแบบของภาวะไม่มีประจำเดือน (primary amenorrhea) หรือภาวะขาดประจำเดือน (secondary amenorrhea) ขึ้นกับสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะนี้ ความรุนแรงของพยาธิสภาพที่รังไข่ และอายุของผู้ป่วยในขณะที่รังไข่เริ่มเกิดพยาธิสภาพ ผู้ป่วยที่มีภาวะ premature ovarian failure จะมีอาการของภาวะพร่องเอสโตรเจนซึ่งหากไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยและรักษาอย่างเหมาะสมอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง เช่น กระดูกหัก หรือเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดได้แพทย์ที่ให้การดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงควรทำความเข้าใจกับผู้ป่วยให้เห็นถึงความสำคัญ

ตารางที่ 3 ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันที่สัมพันธ์กับภาวะรังไข่ล้มเหลวก่อนวัยอันควร¹²

Alopecia	Juvenile rheumatoid arthritis
Anemia, both acquired hemolytic and pernicious	Keratoconjunctivitis and Sjögren's syndrome
Asthma	Malabsorption syndrome
Chronic active hepatitis	Myasthenia gravis
Crohn's disease	Polyendocrinopathies (type I, type II, and unspecified)
Diabetes mellitus	Primary biliary cirrhosis
Glomerulonephritis	Quantitative immunoglobulin abnormalities
Hypoadrenalism (Addison's disease)	Rheumatoid arthritis
Hypoparathyroidism	Systemic lupus erythematosus
Hypophythisis	Thyroid disorders, including Graves's disease and thyroiditis
Idiopathic thrombocytopenia	Vitiligo

ตารางที่ 4 แนวทางในการตรวจหาสาเหตุของภาวะรังไข่ล้มเหลวก่อนวัยอันควร(12)

- (1) Complete history and physical examination
- (2) Maturation index (Vaginal smear)
- (3) Karyotype (? Limited to women with onset before age 30)
- (4) Complete blood count with differential, sedimentation rate, total serum protein and albumin/globulin ratio, rheumatoid factor, antinuclear antibody
- (5) Fasting blood glucose, serum calcium and phosphorus, evaluation of adrenal status
- (6) T₄, thyroid-stimulating hormone, antithyroglobulin, and antimicrosomal antibodies or antithyroid-stimulating immunoglobulins
- (7) Serum LH, FSH, and estradiol on at least two occasions
- (8) Evaluation of bone mineral density

ของการตรวจประเมินหาสาเหตุ และให้การรักษายังเหมาะสมเพื่อคุณภาพชีวิตที่ดีของผู้ป่วยต่อไป

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Speroff L, Glass RH, Kase NG, editors. Clinical gynecologic endocrinology and infertility 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:421-85.
2. Alper MM, Garner PR. Premature ovarian failure : its relationship to autoimmune disease. Obstet Gynecol 1985;66:27-30.
3. Coulam CB, Adamsen SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. Obstet Gynecol 1986; 67: 604-6.
4. Devi AS, Metzger DA, Luciano AA, Benn PA. 45, X/46,XX mosaicism in patients with idiopathic premature ovarian failure. Fertil Steril 1998 ; 70 : 89-93.
5. Aittomaki K. The genetics of XX gonadal dysgenesis. Am J Hum Genet 1994 ; 54 : 844-51.
6. Aittomaki K, Dieguez Lucena JK, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, Kaskikari R, Sankila EM, Lehtvaslaiho J, Gromoll J, Kaskikari R, Sankila EM, Lehtvaslaiho H, Engel AB. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. Cell 1995; 82: 959-68.
7. Layman LC, Made S, Cohen DP, Jin M, Xie J. The Finnish follicle-stimulating hormone receptor gene mutation is rare in North American women with 46, XX ovarian failure. Fertil Steril 1998; 69: 3002.
8. Beatriz DA, Fonte Kohek M, Cidade Bastista M, Russell AJ, Vass K, Ricardo Giacaglia L, Bilharinho Mendonca B, Caludia Latronico A. No evidence of the inactivating mutation (C566T) in the follicle-stimulating hormone receptor gene in Brazilian women with premature ovarian failure. Fertil Steril 1998; 70: 565-7.

9. Toledo SPA, Brunner HG, Kraaij R, Post M, Dahia PLM, Hayashida CY, Kremer H, Themmen APN. An inactivating mutation of the luteinizing hormone receptor causes amenorrhea in a 46, XX female. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3850-4.
10. Delon B, Lallaoui H, Abel-Lablanche C, Geneix A, Bellec V, Benkhalifa M. Fluorescent in-situ hybridization and sequence-tagged sites of for delineation of a X:Y translocation in a patient with secondary amenorrhea. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 439-43.
11. Conway GS, Payne NP, Webb J, Murray A, Jacobs PA. Fragile X premutation screening in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1998; 13: 1184-7.
12. Rebar RW. Premature ovarian failure. In : Lobo RA, Kelsey J, Marcus R, editors. *Menopause Biology and Pathobiology*. London : Academic Press, 2000: 135-46.
13. Zreik TG, Olive DL. Amenorrhea. In Cameron IT, Fraser IS, Smith SK, editors. *Clinical disorders of the endometrium and menstrual cycle*. Oxford : Oxford University Press, 1998: 229-38.
14. ธีระ ทองสง, จตุพล ศรีสมบุญ, อภิชาติ โอฬารัตนชัย, บรรณานิการ. นรีเวชวิทยา (ฉบับสอบบอร์ด). ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ : พี.บี. ฟอเรน บัคส์ เซนเตอร์, 2539 : 415-23.
15. Edmonds DK. Primary amenorrhea. In : Edmonds DK, editor. *Dewhurst's textbook of obstetrics and gynaecology for postgraduates*. 6th ed. London : Blackwell Science, 1999: 34-41.
16. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, editors. *Novak's gynecology*. 12th ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1996: 809-32.
17. Zachmann M, Werder EA, Prader A. Two types of male pseudohermaphroditism due to 17, 20-desmolase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 487-90.
18. Gradishar WJ, Schilsky RL. Ovarian function following radiation and chemotherapy. *Semin oncol* 1989; 16: 425-36.
19. Wallace WH, Shalet S, Mcrowne EC, Morris-Jones PH, Gattamanen HR. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood : Natural history and prognosis. *Clin Oncol* 1989; 1: 75-9.
20. Jacox HW. Recovery following human ovarian irradiation. *Radiology* 1939; 32: 538-45.
21. Madsen BL, Giudice L, Donaldson SS. Radiation-induced premature menopause : a misconception. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1461-4.
22. Morice P, Thiam-Ba R, Castaigne D, Haie-Meder C, Cerbaulet A, Pautier P, Duvillard P, Michel G. Fertility results after ovarian transposition for pelvic malignancies treated by external irradiation of brachytherapy. *Hum Reprod* 1998; 13: 660-3.
23. Byrne J, Mulvihill JJ, Myers MH, Connelly RR, Naughton MD, Krauss MR, Steinhorn SC, Hassinger DD, Austin DF, Bragg K. Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood cancer. *New Engl J Med* 1987; 317: 1315-21.
24. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1718-29.
25. Ataya K, Pydyn E, Ramahi-Ataya A, Orton CG. Is radiation-induced ovarian failure in rhesus monkeys preventable by luteinizing hormone-releasing hormone agonists? : Preliminary observations. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 790-5.
26. Ataya K, Rao LV, Lawrence E, Kimmel R. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in Rhesus monkeys. *Biol Reprod* 1995; 52: 365-72.
27. Morrison JC, Givens JR, Wiser WL, Fisk SA. Mumps oophoritis : A cause of premature menopause. *Fertil Steril* 1975; 26: 655-9.
28. Jick H, Porte J, Morrison AS. Relation between smoking and age of natural menopause. *Lancet* 1977; 1: 1354-5.
29. LaBarbera AR, Miller MM, Ober C, Rebar RW. Autoimmune etiology in premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988; 16: 115-22.
30. Bateman BG, Nunley WC, Kitchin JD. Reversal of apparent premature ovarian failure in a patient with myasthenia gravis. *Fertil Steril* 1983 ; 39:108-10.
31. Healy DL, Bacher J, Hodgen GD. Thymic regulation of primate fetal ovarian-adrenal differentiation. *Biol Reprod* 1985; 32: 1127-33.
32. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary failure. *Nature* 1984; 307: 174-5.