

นิพนธ์ต้นฉบับ

การทดสอบหน้าที่ของต่อมใต้สมองส่วนหน้าโดยใช้  
**Luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH)**  
ในผู้ป่วย Sheehan's syndrome\*

สุขมาส ย้งประภากร\* \*

วิทยา ศรีดามา\* \* \* อุษณีย์ ยศยิ่งยวด\* \* \* \*

**Youngprapakorn S, Sridama V, Yodyingyuas A. Gonadotropins response to LH-RH (Luteinizing hormone-releasing hormone) in patients with Sheehan's syndrome. Chula Med J 1986 May; 30 (5) : 419-425**

*Gonadotropin response to LH-RH (Luteinizing hormone-releasing hormone) was assessed, as a part of pituitary function tests, in 12 patients with Sheehan's syndrome and 10 normal healthy female volunteers. The baseline FSH (Follicle stimulating hormone) and LH (Luteinizing hormone) were not significantly different between the two groups. LH levels in patients with Sheehan's syndrome after LH-RH injection ( $12.6 \pm 3.8$  mIU/ml, mean  $\pm$  standard error) were significantly lower than in normal women ( $80.9 \pm 21.6$  mIU/ml, at the 60<sup>th</sup> minute after injection,  $p < 0.01$ ). However, FSH levels after LH-RH injection were not significantly different between the two groups. In conclusion, LH response to LH-RH is probably useful as a part of pituitary function tests in the diagnosis of Sheehan's syndrome.*

- 
- \* สนับสนุนโดยทุนอุดหนุนโครงการเรียนการสอน เพื่อเสริมประสบการณ์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
  - \* \* นิสิตภาควิชาสัตววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
  - \* \* \* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
  - \* \* \* \* ภาควิชาชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Sheehan's syndrome เป็นกลุ่มอาการที่เกิดขึ้นเนื่องจากต่อมใต้สมองส่วนหน้าทำงานน้อยกว่าปกติ ซึ่งเกิดขึ้นหลังจากการตกเลือดเป็นจำนวนมากภายหลังคลอด โรคนี้ยังพบได้ในประเทศไทย เนื่องจากการสาธารณสุขทางอนามัยแม่และเด็ก ยังไม่ดีพอ ในต่างจังหวัดที่ห่างไกล อาการของโรคนั้นเกิดขึ้นค่อนข้างช้า และบางครั้งประวัติจากผู้ป่วยอาจไม่ชัดเจน การวินิจฉัยโดยการทดสอบการทำงานของต่อมใต้สมองส่วนหน้าจึงมีความสำคัญในการช่วยวินิจฉัยโรคดังกล่าว

สำหรับการทดสอบการตอบสนองของต่อมใต้สมองส่วนหน้าต่อ LH-RH (Luteinizing hormone releasing hormone) ในผู้ป่วย Sheehan's syndrome นั้นมีน้อยและผลยังขัดแย้งกันอยู่ Aono<sup>(1)</sup>, Coscia<sup>(2)</sup>, Dizerega และคณะ<sup>(3)</sup> รายงานผู้ป่วยจำนวน 7, 5 และ 4 รายตามลำดับ พบว่าไม่มีการตอบสนองของ LH (Luteinizing hormone) และ FSH (Follicle stimulating hormone) ต่อ LH-RH เลย ในขณะที่ Shahmanesh และคณะ<sup>(4)</sup> พบว่ามีการตอบสนองอย่างชัดเจนในผู้ป่วย 12 ใน 14 ราย และ Jialal และคณะ<sup>(5)</sup> พบการตอบสนองเช่นเดียวกันในผู้ป่วย 8 ใน 10 ราย การศึกษาการตอบสนองดังกล่าวเพิ่มเติม จึงมีความสำคัญในการพิจารณาใช้การทดสอบนี้ ร่วมกับการทดสอบการทำงานของต่อมใต้สมองส่วนหน้าอื่น ๆ ในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่เป็น Sheehan's syndrome นอกจากนั้นยังเป็นแนวทางในการนำไปใช้ทดสอบในผู้ป่วยที่มีโรคของต่อมใต้สมองส่วนหน้าอย่างอื่น ๆ ต่อไป และทำให้เข้าใจกลไกการเกิดโรคนี้ได้ดียิ่งขึ้น

## วัตถุประสงค์และวิธีการ

### ผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

ผู้ป่วย Sheehan's syndrome จำนวน 12 ราย อายุระหว่าง 35 ปี ถึง 57 ปี (อายุเฉลี่ย  $50 \pm 2.7$  ปี mean  $\pm$  standard deviation) ระยะเวลาหลังจากการตกเลือดจนถึงเวลาที่ทำการทดสอบการทำงานของต่อมใต้สมองส่วนหน้า  $23.0 \pm 7.0$  ปี ประวัติการตกเลือดนั้นเกิดในการตั้งครรภ์ครั้งแรก 3 ราย, ครรภ์ที่ 4 จำนวน 3 ราย, ครรภ์ที่ 5 จำนวน 3 ราย, ครรภ์ที่ 7 จำนวน 1 ราย และ ครรภ์ที่ 10 จำนวน 2 ราย

การวินิจฉัย Sheehan's syndrome นั้นถือจากประวัติที่มีการตกเลือดหลังคลอด ประกอบกับการขาดประจำเดือน และการไม่มีน้ำนมหลังคลอด และประวัติและการตรวจร่างกายที่บ่งชี้ถึงภาวะ hypoadrenalism เช่น อ่อนเพลีย ความดันโลหิตต่ำ ขนรักแร้ และขนบริเวณหัวเหน่าร่วง เป็นต้น และประวัติและการตรวจร่างกายที่บ่งชี้ถึงภาวะ hypothyroidism เช่น อ่อนเพลีย เชื่องช้า, ซีพจรช้า, ผอมร่วง, ผิวหยาบ เป็นต้น

หญิงปกติที่มีประจำเดือนมาปกติ อายุระหว่าง 32-46 ปี (อายุเฉลี่ย  $36.9 \pm 1.6$  ปี) เป็นกลุ่มควบคุม โดยเลือกทำการทดสอบในช่วงระยะ follicular ของประจำเดือน (ตารางที่ 1)

อายุของผู้ป่วย Sheehan's syndrome นั้นน้อยกว่ากลุ่มควบคุมเนื่องจากว่า ถ้าใช้กลุ่มควบคุมที่อายุสูงกว่านี้ จะอยู่ในวันที่หมดประจำเดือนแล้ว ทำให้การแปลผลยาก

### วิธีการทดสอบ

เจาะเลือดจากกลุ่มผู้ป่วยและคนปกติ จำนวน

**Table 1** Distribution of age and parity of subjects

Group of subject number	Sheehan's syndrome 12	Controls 10	P value
Age (years)	35 – 57	32 – 46	P < 0.01
Range mean $\pm$ SD	50 $\pm$ 2.7	32.9 $\pm$ 1.6	
Parity	1 – 10	0 – 6	NS
Range mean $\pm$ SD	4.3 $\pm$ 3.2	2.7 $\pm$ 1.9	

NS = No significant difference.

ประมาณ 5 มิลลิลิตร เพื่อตรวจหาระดับฮอร์โมน LH และ FSH พื้นฐาน และฉีดสารละลาย LH-RH (Relisome) ของบริษัท Serono ประเทศอิตาลี จำนวน 100 ไมโครกรัม เข้าทางหลอดเลือดดำ และทำการเจาะเลือดประมาณ ครั้งละ 5 มิลลิลิตร ที่เวลา 20, 60, 90 และ 120 นาที หลังจากฉีดยา เพื่อตรวจหาฮอร์โมนดังกล่าว เก็บซีรัมไว้ที่อุณหภูมิ -20° เซลเซียส

### วิธีการวิเคราะห์หาระดับฮอร์โมน

วิเคราะห์หาปริมาณ LH, FSH ในซีรัมโดยเรดิโออิมมูโนแอสเสย์ โดยใช้สารกัมมันตรังสีสำหรับหาระดับฮอร์โมนดังกล่าว จากบริษัท Diagnostic Product ค่า Intraassay coefficient of variation ของ FSH เท่ากับ 5.1% ของ LH เท่ากับ 4.0%

ค่า Interassay coefficient of variation ของ FSH เท่ากับ 9.5% ของ LH เท่ากับ 8.4%

สถิติ การเปรียบเทียบข้อมูล ใช้การวิเคราะห์ทางสถิติ ชนิด Paired t test สำหรับการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนพื้นฐาน และหลังจากฉีดยา unpaired t test สำหรับการ

เปรียบเทียบระดับฮอร์โมนของ 2 กลุ่ม โดยใช้ระดับความเชื่อมั่นที่ 99%

### ผลการวิจัย

ระดับฮอร์โมน FSH พื้นฐานก่อนฉีดยา ในผู้ป่วย (11.2  $\pm$  4.1 mIU/ml) ไม่แตกต่างจากระดับฮอร์โมน FSH พื้นฐานในคนปกติ (12.0  $\pm$  1.4 mIU/ml) (ตารางที่ 2, รูปที่ 1)

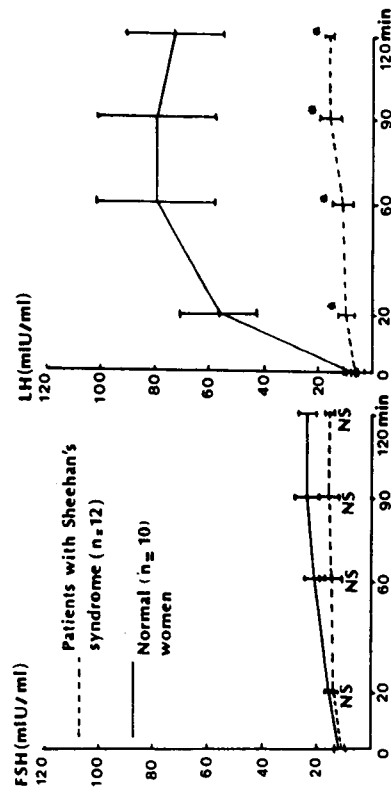
ระดับฮอร์โมน LH พื้นฐานก่อนฉีดยาในผู้ป่วย (7.1  $\pm$  2.0 mIU/ml) ไม่แตกต่างจากระดับฮอร์โมน LH พื้นฐานในคนปกติ (7.6  $\pm$  1.4 mIU/ml) (ตารางที่ 2, รูปที่ 1)

เมื่อฉีด LH-RH ในผู้ป่วย Sheehan's syndrome พบว่าระดับ LH หลังจากฉีดยา มีระดับที่ต่ำกว่าระดับ LH ในคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ (10.0  $\pm$  3.2, 56.6  $\pm$  12.4 ที่ 20 นาที, 12.1  $\pm$  3.4, 80.9  $\pm$  21.6 ที่ 60 นาที, 9.6  $\pm$  3.1, 81.0  $\pm$  21.4 ที่ 90 นาที และ 11.7  $\pm$  3.7, 73.1  $\pm$  17.6 ที่ 120 นาที) (รูปที่ 1, ตารางที่ 2)

**Table 2** Range, mean and SD of serum levels of FSH and LH before and 20,60,90, and 120 minutes after 100 µg LH-RH injection in 12 patients with Sheehan's syndrome and 10 normal controls.

Group Time	FSH mIU/ml		LH mIU/ml		P Value	Sheehan's Range	syndrome mean ± SD	Normal Range	controls mean ± SD	P Value	Sheehan's Range	syndrome mean ± SD	Normal Range	controls mean ± SD	P value
	Sheehan's Range	syndrome mean ± SD	Normal Range	syndrome mean ± SD											
baseline	2-44	11.2 ± 4.1	6.9-22	12.0 ± 1.4	NS	3-19	7.1 ± 2.0	3-18	7.6 ± 1.4	NS	3-19	7.1 ± 2.0	3-18	7.6 ± 1.4	NS
20'	2-55	14.8 ± 5.2	9-23	15.3 ± 1.4	NS	3-27	10.0 ± 3.2	16-140	56.6 ± 12.4	< 0.01	3-27	10.0 ± 3.2	16-140	56.6 ± 12.4	< 0.01
60'	2-36	14.7 ± 4.3	9.5-34	20.5 ± 2.6	NS	3-27	12.6 ± 3.4	6.5-200	80.9 ± 21.6	< 0.01	3-27	12.6 ± 3.4	6.5-200	80.9 ± 21.6	< 0.01
90'	4-40	15.8 ± 4.3	12-55	23.5 ± 4.4	NS	3-38	9.6 ± 3.1	8.5-180	81.0 ± 21.6	< 0.01	3-38	9.6 ± 3.1	8.5-180	81.0 ± 21.6	< 0.01
120'	3.8-50	15.5 ± 4.8	12-44	23.9 ± 3.4	NS	3-50	11.7 ± 3.7	4.7-160	73.1 ± 17.6	< 0.01	3-50	11.7 ± 3.7	4.7-160	73.1 ± 17.6	< 0.01

NS = not significantly different, compared with normal control values



**Figure 1** Response of FSH and LH to LH-RH in patients with Sheehan's syndrome and normal controls.

\*p < 0.01, as compared to the normal control value at the same period of time.

Data are shown as mean ± standard error of the means

NS = not significantly different, as compared to the normal control value at the same period of time.

ในขณะที่หลังฉีด LH-RH ในผู้ป่วย Sheehan's พบว่าระดับ FSH ไม่แตกต่างกันกับคนปกติ ( $14.8 \pm 5.2$ ,  $15.3 \pm 1.4$  ที่ 20 นาที,  $14.7 \pm 4.3$ ,  $20.5 \pm 2.6$  ที่ 60 นาที,  $15.8 \pm 4.3$ ,  $23.5 \pm 4.4$  ที่ 90 นาที, และ  $15.5 \pm 4.8$ ,  $23.9 \pm 3.4$  ที่ 120 นาที) (รูปที่ 1, ตารางที่ 2)

เมื่อพิจารณาการตอบสนองในแต่ละบุคคล

ของผู้ป่วยโดยใช้หลักเกณฑ์ในการตัดสินใจที่ใช้กันอยู่ทั่วไปคือถือว่ามีการตอบสนองต่อ LH-RH เมื่อระดับ LH สูงขึ้นกว่าระดับพื้นฐานเป็น 3 เท่า และ FSH ขึ้นสูงกว่าระดับพื้นฐานเป็น 2 เท่า พบว่าในผู้ป่วยไม่มีรายใดเลยที่มีการตอบสนองของ LH ต่อ LH-RH แต่พบว่าผู้ป่วย 3 รายมีการตอบสนองของ FSH ต่อ LH-RH (รูปที่ 2)

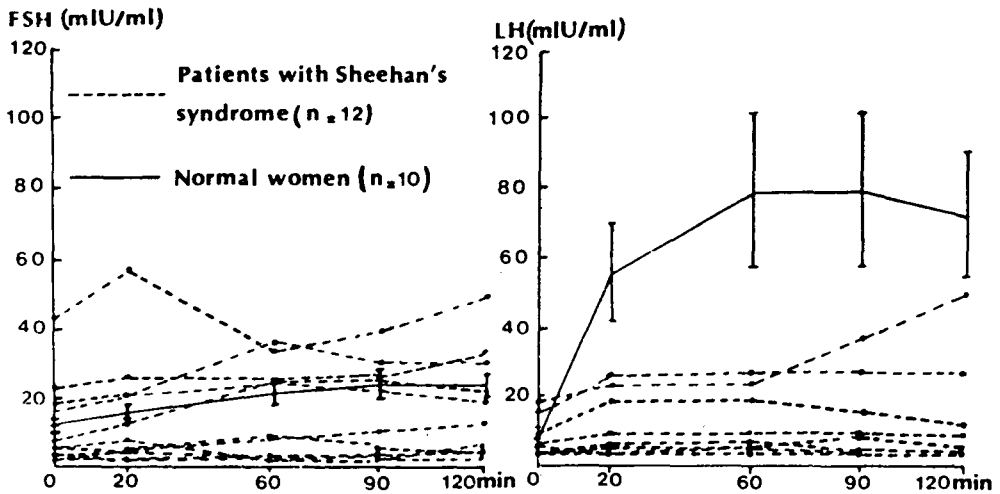


Figure 2 Response of FSH and LH to LH-RH in each individual patients with Sheehan's syndrome and the mean value of normal control.

### วิจารณ์และสรุป

จากผลการทดลองจะเห็นได้ว่า ระดับพื้นฐานของ LH และ FSH นั้น จะอยู่ในระดับปกติ หรือต่ำกว่าปกติในผู้ป่วย Sheehan's syndrome แต่ไม่สามารถแสดงความแตกต่างจากหญิงปกติได้ เนื่องจากปริมาณฮอร์โมนในเลือดหญิงปกติมีระดับค่อนข้างต่ำอยู่แล้ว การวัดระดับฮอร์โมนในเลือดอย่างเดียว จึงไม่สามารถแยกระดับปกติกับระดับที่ต่ำกว่าปกติได้ชัดเจน เช่นเดียวกับการวัดระดับฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองส่วนหน้าอื่น ๆ<sup>(4)</sup> ระดับพื้นฐานของ FSH และ LH อย่างเดียวนั้นอาจช่วยในการแยกโรคในผู้ป่วยที่มีอายุอยู่ในวัยหมด

ประจำเดือนแล้วเท่านั้น เนื่องจากจะพบว่าระดับ FSH และ LH ในคนปกติจะสูงกว่าผู้ป่วย

เมื่อวัดระดับ FSH และ LH หลังจากกระตุ้นด้วย LH-RH นั้นจะเห็นความแตกต่างชัดเจนระหว่างคนปกติและผู้ป่วย ในผู้ป่วยนั้นไม่พบว่าการตอบสนองของ LH ต่อ LH-RH เลย ในผู้ป่วย 10 ราย ในขณะที่มีการตอบสนองชัดเจนในคนปกติ ดังนั้นการใช้การทดสอบนี้จึงสามารถช่วยวินิจฉัยโรค Sheehan's syndrome ได้ โดยใช้ร่วมกับการทดสอบหน้าที่ของต่อมใต้สมองส่วนหน้าอย่างอื่น เช่น การทดสอบโดยใช้ TRH (Thyrotropin releasing hormone) เพื่อวัดระดับ TSH (Thyroid

stimulating hormone) และ Prolactin, การทดสอบโดยการทำให้ระดับน้ำตาลต่ำโดยใช้อินซูลิน เพื่อวัดระดับ Growth hormone ส่วนการตอบสนองของ FSH ต่อ LH-RH นั้นไม่พบว่ามี ความแตกต่างชัดเจน การตอบสนองดังกล่าวมีค่าค่อนข้าง เหลื่อมล้ำระหว่างค่าปกติกับค่าในผู้ป่วย จึงใช้ในการ ทดสอบ เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคได้ไม่ดีเท่า การตอบสนองของ LH อาจจะเป็นผลเนื่องจากว่า LH-RH นั้น มีคุณสมบัติในการกระตุ้น LH เป็นหลักและกระตุ้น FSH ได้บ้างเท่านั้น<sup>(6)</sup> ถ้ามีการ ค้นพบ FSH-RH โดยตรงอาจใช้การทดสอบดังกล่าว มาใช้ในการแยกโรคได้ดีเช่นกัน

การทดสอบโดยใช้ LH-RH โดยวัดระดับ FSH และ LH นั้น ในระยะแรกคาดว่าจะสามารถ ใช้การทดสอบดังกล่าวมาแยกความผิดปกติของการ ตอบสนองดังกล่าวว่ามีความผิดปกติที่ระดับต่อมใต้ สมองส่วนหน้าหรือระดับไฮโปทาลามัส คือถ้าเป็น ความผิดปกติที่ต่อมใต้สมองส่วนหน้าจะไม่มีการ ตอบสนองแต่ถ้าเป็นความผิดปกติที่ไฮโปทาลามัส จะมีการตอบสนองได้เป็นต้น แต่ปรากฏว่าถ้าความ ผิดปกติที่ต่อมใต้สมองส่วนหน้าชนิดที่ยังไม่โดน ทำลายหมดจะสามารถมีการตอบสนองได้<sup>(6)</sup> ใน ขณะเดียวกันความผิดปกติที่ระดับไฮโปทาลามัส เป็นเวลานานจะทำให้ไม่พบการตอบสนองของ LH, FSH ต่อ LH-RH ได้เช่นกัน โดยสรุปถ้ามี การตอบสนองของ LH, FSH ต่อ LH-RH ใน ผู้ป่วยนั้นมีโอกาสจะเป็นได้สามอย่างคือ มีความ ผิดปกติของไฮโปทาลามัส มีการทำลายของต่อม ใต้สมองส่วนหน้าแต่ไม่สมบูรณ์ หรือไม่มีความ ผิดปกติเลย

จากหลักฐานบางอย่างพบว่าโรค Sheehan's syndrome นี้อาจเป็นโรคของไฮโปทาลามัส โดย พบหลักฐานว่ามีการตอบสนองของ TSH ต่อ TRH

ในผู้ป่วย Sheehan's syndrome เป็นแบบชนิด ไฮโปทาลามิกคือมีการตอบสนองได้และมีระดับสูง อยู่นาน<sup>(7)</sup> และนอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วยที่มีเบา จิตร่วมด้วย<sup>(8)</sup> ซึ่งการที่มีเบาจิตนั้นแสดงว่ามีความ ผิดปกติที่ไฮโปทาลามัสบริเวณ supraoptic และ paraventricular nuclei อย่างไรก็ตามจากการ ศึกษาไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดมีการตอบสนองของ LH ต่อ LH-RH เลย จึงยังไม่มีหลักฐานที่จะ สนับสนุนยืนยันว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้รายใดที่จะมีความ ผิดปกติที่ไฮโปทาลามัสในผู้ป่วย 10 รายนี้พบว่า 3 รายมีการตอบสนองต่อ FSH ซึ่งอาจแสดงว่าเซลล์ ที่สร้าง FSH อาจยังปกติที่อยู่หรือเสียไปเพียง บางส่วนจึงยังตอบสนองต่อ LH-RH ได้ แต่อย่างไร ก็ตามการที่มีการหลัง FSH ปกติ แต่มีการหลังของ LH เสียไปนั้นไม่สามารถทำให้เกิดเป็นรอบประจำ-เดือนที่สมบูรณ์ได้เนื่องจาก LH มีความสำคัญใน การตกไข่

การศึกษานี้สนับสนุนผลการศึกษา การทดสอบ โดยใช้ LH-RH ในผู้ป่วย Sheehan's syndrome ของ Aono<sup>(1)</sup>, Coscia<sup>(2)</sup> และ Dizerega<sup>(3)</sup> ที่ รายงานว่าไม่มีการตอบสนองของ LH และ FSH ต่อ LH-RH แต่ขัดแย้งกับรายงานของ Shah-manesh<sup>(4)</sup> และ Jialal<sup>(5)</sup> จากหลักฐานทั้งหมดนี้ ยังไม่สามารถที่จะอธิบายได้ว่าทำไมจึงมีผลการ ทดสอบที่แตกต่างกันออกไปดังกล่าว ผู้เขียนรายงาน คาดว่าการตอบสนองดังกล่าวอาจมีการตอบสนอง ได้ทั้งสองแบบเนื่องจากมีความรุนแรงของโรคแตก ต่างกัน เช่น อาจตอบสนองในรายที่มีความรุนแรง ของโรคน้อย เป็นต้น หรืออาจเกิดจากเวลาของ การทดสอบเช่นจะแสดงความผิดปกติเมื่อเป็นมา นานแล้ว แต่อาจตอบสนองเมื่อเป็นมาไม่นาน จาก ผู้ป่วยทั้ง 10 รายนี้ ไม่มีการตอบสนองของ LH ต่อ LH-RH เลย จึงยังไม่สามารถเปรียบเทียบ

ความผิดปกติดังกล่าวได้ ถ้ามีการทดสอบในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นอาจทำให้ได้ผู้ป่วย 2 กลุ่ม และนำมาเปรียบเทียบความแตกต่างกันได้ในอนาคต

โดยสรุปการทดสอบ LH-RH โดยหาระดับ LH มีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยผู้ป่วย Sheehan's syndrome เนื่องจากมีความแตกต่างชัดเจนระหว่างคนปกติและผู้ป่วย Sheehan's syndrome ในขณะที่

ที่ระดับพื้นฐานของ LH และ FSH หรือการตอบสนองของ FSH ต่อ LH-RH ไม่แตกต่างกันชัดเจน ดังนั้นการทดสอบ LH-RH โดยหาระดับ LH ร่วมกับการทดสอบหน้าที่ของต่อมใต้สมองส่วนหน้า อย่างอื่นจะช่วยในการวินิจฉัยโรคนี้ได้ถูกต้องในเวลาอันรวดเร็ว

### อ้างอิง

1. Aono T, Minagawa J, Kinugsa T, Tanizawa O, Kurachi K. Response of pituitary LH and FSH to synthetic LH-releasing hormone in normal subjects and patients with Sheehan's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1973 Dec 15; 177 (8) : 1041-1056
2. Coscia AM, Fleischer N, Besch PK, Brown LP, Desiderio D. The effect of synthetic luteinizing hormone-releasing factor on plasma LH levels in pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1974 Jan; 38 (1) : 83-88
3. Dizerega G, Kletzky OA, Mishell DR. Diagnosis of Sheehan's syndrome using a sequential pituitary stimulation test. *Am J Obstet Gynecol* 1978 Oct 15; 132 (4) : 348-353
4. Shahmanesh M, Ali Z, Pourmand M, Nourmand I. Pituitary function tests in Sheehan's syndrome. *Clin Endocrinol* 1980 Mar ; 12 (3) : 303-311
5. Jialal I, Naidoo C, Naidoo C, Norman RJ, Rajput MC, Omar MAK, Joubert SM. Pituitary function in Sheehan's syndrome. *Obstet Gynecol* 1984 Jan ; 63 (1) : 15-19
6. Ory SJ. Clinical uses of luteinizing hormone-releasing hormone. *Fertil Steril* 1983 May ; 39 (5) : 577-591
7. Singer PA, Mestman JH, Manning PR, Nicoloff JT. Hypothalamic hypothyroidism secondary to Sheehan's syndrome. *West J Med* 1974 May; 120 (5) : 416-418
8. Weiner P, Ben-Israel J, Plavnick L. Sheehan's syndrome with diabetes insipidus. *Isr J Med Sci* 1979 May; 15 (5) : 431-433