



# 12

## การใช้ฮอร์โมนเพศ สำหรับกลุ่มข้ามเพศที่สูงอายุ

ฉัตร สันบุญ

ผลของการใช้ฮอร์โมนข้ามเพศ (cross-sex hormone therapy) สำหรับผู้สูงอายุ มีรายงานน้อยมาก แนวทางปฏิบัติ (guideline) ส่วนใหญ่ความเห็นของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (expert opinion) หรือ เทียบเคียงกับ แนวทางปฏิบัติของการใช้ฮอร์โมนทดแทน (hormonal replacement therapy, HRT)<sup>(1)</sup> คำถามที่เกิดขึ้นคือ

1. ฮอร์โมนข้ามเพศสำหรับคนสูงอายุ สามารถใช้ได้หรือไม่
2. ขนาดและรูปแบบของฮอร์โมนที่เข้าต้องมีการปรับเปลี่ยนหรือไม่

**การใช้ฮอร์โมนข้ามเพศสำหรับช่วงอายุผู้ใหญ่<sup>(1-3)</sup>** ประกอบด้วย

**1. กลุ่มหญิงข้ามเพศ (male to female, MTF)** ต้องได้ฮอร์โมน estrogen ร่วมกับยา anti-androgen หรือ GnRH agonist เพื่อให้ได้ลักษณะร่างกายและระดับฮอร์โมนตามผู้ป่วยต้องการ ประกอบด้วย

1.1 Estrogen ได้แก่

รูปแบบรับประทาน	estradiol valerate ขนาด 2.0-6.0 มก.ต่อวัน
รูปแบบแปะ	estradiol patch ขนาด 0.025-0.2 มก.ต่อวัน
รูปแบบฉีด	estradiol valerate/cypionate ขนาด 5-20 มก. ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 2-10 มก. ทุกสัปดาห์ เข้ากล้ามเนื้อ

1.2 Anti-androgens ได้แก่ spironolactone ขนาด 100-200 มก./วัน หรือ cyproterone acetate 50-100 มก.ต่อวัน

1.3 GnRH agonist ขนาด 3.75 มก. เข้าได้ผิวหนัง เดือนละครั้ง

<b>2. กลุ่มชายข้ามเพศ (female to male, FTM) ต้องได้ฮอร์โมน Testosterone โดยให้ในรูปแบบของ</b>	
รูปแบบรับประทาน	testosterone undecanoate ขนาด 160-240 มก.ต่อวัน
รูปแบบทา	testosterone gel 1% ทาวันละครั้ง ขนาด 50-100 มก.ต่อวัน
รูปแบบฉีด	testosterone enanthate ขนาด 100-200 มก. เข้ากล้ามเนื้อ ทุก 2 สัปดาห์
	testosterone undecanoate ขนาด 1,000 มก. เข้ากล้ามเนื้อ ทุก 12 สัปดาห์

ผลของการศึกษาในผู้สูงอายุที่ได้รับฮอร์โมนข้ามเพศสามารถสรุปตามระบบได้ดังนี้

### 1. เนื้องอกและมะเร็ง

อายุที่มากขึ้นสัมพันธ์กับการเกิดเนื้องอกและมะเร็งอย่างชัดเจน ร่วมกับ ผลของการได้รับฮอร์โมนชดเชยสำหรับภาวะพร่องฮอร์โมนเพศพบว่าอาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดเนื้องอกที่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมนเพศ (hormonal dependent tumor) เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก และมะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นต้น ดังนั้นการใช้ฮอร์โมนข้ามเพศซึ่งมีขนาดที่สูงและระยะเวลาการใช้ที่นานจึงต้องมีความระมัดระวัง<sup>(2)</sup> แต่ผลการศึกษาเท่าที่มีไม่พบเนื้องอกหรือมะเร็งที่สูงกว่าคนปกติ

#### หญิงข้ามเพศ

ความชุกของมะเร็งเต้านมจะพบน้อยกว่าผู้หญิงปกติแต่สูงกว่าผู้ชาย ขณะที่มะเร็งต่อมลูกหมากจะพบน้อยกว่า<sup>(3)</sup> ส่วนมะเร็งตำแหน่งอื่นไม่พบความแตกต่างจากคนทั่วไป เช่น มะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์ ผลของการศึกษา Women's Health Initiative study พบว่า กลุ่มที่ได้รับฮอร์โมน progestin จะเพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านม ดังนั้นกลุ่มหญิงข้ามเพศจึงควรใช้เฉพาะฮอร์โมน estrogen เท่านั้น

กลุ่มที่ใช้ฮอร์โมน estrogen ร่วมกับยา anti-androgens ได้แก่ cyproterone acetate มีรายงานของภาวะ hyperprolactinemia และ ความชุกของเนื้องอกต่อมใต้สมองชนิดที่สร้างฮอร์โมนโปรแลคติน (prolactinoma) และ เนื้องอกของเยื่อหุ้มสมอง (meningioma) สูงขึ้น ซึ่งยังไม่ทราบเหตุผล<sup>(1,4)</sup>

#### คำแนะนำ

- ตรวจประเมินเต้านมเหมือนผู้หญิงทั่วไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มที่ได้รับฮอร์โมน estrogen นานกว่า 30 ปี หรือ อายุมากกว่า 50 ปี หรือ กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง เช่น มีประวัติครอบครัวเป็นต้น<sup>(3,4)</sup>
- ตรวจต่อมลูกหมาก และ ติดตามระดับ prostatic surface antigen (PSA) เหมือนผู้ชายปกติ แต่ให้ใช้ระดับ PSA ที่มากกว่า 1 นาโนกรัมต่อมล. ถือว่าผิดปกติ เมื่อเทียบกับระดับ 4 นาโนกรัมต่อมล. ของผู้ชายปกติ<sup>(5,6)</sup>
- ติดตามระดับฮอร์โมนโปรแลคติน (prolactin) เป็นระยะ ขณะที่ยังใช้ฮอร์โมน estrogen และ ทำการตรวจ pituitary imaging กรณีที่ระดับฮอร์โมน prolactin สูงเพิ่มขึ้น<sup>(1,5)</sup>

## ชายข้ามเพศ

ผลการศึกษาระยะยาวของมะเร็งมดลูก ช่องคลอด รังไข่และปากมดลูก ไม่พบความชุกเพิ่มขึ้น แต่สัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงทั่วไป ได้แก่ สูบบุหรี่ ดื่มสุรา โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ และการไม่ได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งตามปกติ นอกจากนี้การได้รับฮอร์โมน testosterone ซึ่งจะถูก aromatization เป็นฮอร์โมน estradiol ตามมาทำให้ได้ระดับของฮอร์โมน estradiol เท่ากับช่วง follicular phase ของ menstrual cycle ดังนั้นยังจำเป็นในการตรวจติดตามเนื้องอกหรือมะเร็งของเต้านม

### คำแนะนำ

- ตรวจคัดกรองมะเร็งและเนื้องอกเช่นเดียวกับประชากรทั่วไป
- กรณีที่ไม่ได้ทำผ่าตัดหน้าอก ให้ประเมินด้วยการตรวจ mammogram เช่นเดียวกับผู้หญิงปกติ คือ อายุมากกว่า 50 ปีและใช้ฮอร์โมน testosterone มานานกว่า 5-10 ปี โดยแนะนำให้ทำทุก 2 ปี กรณีที่ทำการผ่าตัดเต้านมแล้ว ให้ทำการตรวจร่างกายประจำปี<sup>(4,5)</sup>
- ตรวจภายใน (pelvic examination) ประจำปี พิจารณาตรวจ endometrium ultrasound เพิ่มเติม โดยเฉพาะอายุมากกว่า 40 หรือมีเลือดออกผิดปกติ<sup>(2,5)</sup>

## 2. ระบบหัวใจ สมอง และหลอดเลือด

การเกิดโรคหลอดเลือดเลือดหัวใจจะพบในเพศชายสูงกว่าเพศหญิงโดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มผู้สูงอายุที่มากกว่า 75 ปี นอกจากนี้ผลการศึกษาของกลุ่มหญิงข้ามเพศที่ได้รับฮอร์โมน estrogen จะมีอัตราการตาย (incidence mortality rates) จากโรคหลอดเลือดหัวใจสูงกว่าชายข้ามเพศที่ได้รับฮอร์โมนเพศชายซึ่งน่าจะเกิดจากผลของฮอร์โมน ethinyl estradiol ในรูปแบบรับประทาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงอยู่แล้ว จึงควรทำการประเมินและติดตามอย่างใกล้ชิด ขนาดการใช้ฮอร์โมน estrogens ควรใช้ขนาดต่ำที่สุดและใช้ในรูปแบบ transdermal มากกว่ารูปแบบรับประทาน ไม่ควรใช้ยากกลุ่ม anti-androgens เช่น cyproterone acetate ร่วมด้วยเนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะ thromboembolism

2.1 การเปลี่ยนแปลงของไขมัน ผลของฮอร์โมน testosterone ทำให้ระดับไขมัน HDL ลดลง และระดับไขมัน TG และ LDL สูงขึ้น ส่วนฮอร์โมน estrogen เพิ่มระดับ TG และ HDL แต่ลดระดับ LDL<sup>(3,7)</sup>

2.2 เบาหวาน การใช้ฮอร์โมนส่วนใหญ่ไม่มีผลต่อการเกิดโรคเบาหวานโดยตรง โดยฮอร์โมน testosterone จะไม่เพิ่มภาวะ insulin resistance แต่ทำให้รังไข่เกิดภาวะ polycystic ovarian syndrome (PCOS) ขณะที่ฮอร์โมน estrogen ทำให้ภาวะ insulin resistance เพิ่มขึ้น

2.3 ความดันโลหิตสูง ฮอร์โมน estrogen จะทำให้น้ำหนักขึ้นและบวม ส่งผลให้ความดันโลหิตสูงขึ้น

### หญิงข้ามเพศ

ความชุกของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจไม่แตกต่างจากผู้ชายแต่สูงกว่าผู้หญิงปกติเช่นเดียวกับความชุกของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองที่พบเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับผู้หญิงปกติ โดยเฉพาะกลุ่มที่ใช้ฮอร์โมนปริมาณสูง เช่น ethinyl estradiol หรือ ใช้ฮอร์โมน progesterone และ anti-androgens ร่วมด้วย

#### คำแนะนำ

- เลือกใช้ฮอร์โมน estrogen ที่มีขนาดต่ำสุด และรูปแบบ transdermal โดยที่ไม่ควรใช้ฮอร์โมน progesterone หรือกลุ่ม anti-androgens

### ชายข้ามเพศ

ไม่พบความผิดปกติของโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ชายและผู้หญิงปกติ แต่พบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันที่เป็นลักษณะของผู้ชายทำให้อาจเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้

#### คำแนะนำ

- หลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยง โดยเฉพาะ สูบบุหรี่

## 3. ภาวะหลอดเลือดดำอุดตันและความเข้มข้นเลือดเพิ่มขึ้น

เป็นที่ทราบถึงความสัมพันธ์ของภาวะหลอดเลือดดำอุดตันกับการใช้ฮอร์โมนเพศหญิง โดยจะพบกรณีที่ได้รับปริมาณสูงและนาน ขณะที่ของฮอร์โมนเพศชายจะสัมพันธ์กับความเข้มข้นของเลือดที่เพิ่มขึ้น

### หญิงข้ามเพศ

ไม่พบความชุกเพิ่มขึ้น กลุ่มที่เกิดหลอดเลือดดำอุดตันจะพบในกลุ่มที่มีความเสี่ยง (prothrombotic actions) อยู่เดิม เช่น ความผิดปกติทางพันธุกรรม อายุมากกว่า 50 ปี อ้วน (BMI > 27 กก.ต่อตารางเมตร) และสูบบุหรี่

#### คำแนะนำ

- ควรเลือกใช้รูปแบบ transdermal และแก้ไขปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว

### ชายข้ามเพศ

ไม่พบการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันมากขึ้น ขณะที่ความเข้มข้นเลือดที่พบสูงขึ้นมักไม่เกิดความผิดปกติทางคลินิก<sup>(3)</sup>

#### คำแนะนำ

- เลือกใช้รูปแบบฮอร์โมนที่มีระดับในกระแสเลือดค่อนข้างคงที่ได้แก่ การทา หรือยาฉีดที่ออกฤทธิ์ระยะยาว และหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยง เช่น สูบบุหรี่ เป็นต้น
- ประเมินความเข้มข้นของเลือดทุก 1-2 ครั้งต่อปี

#### 4. ผลต่อกระดูก

ฮอร์โมนเพศชายมีผลขยายขนาดของกระดูก (periosteal bone expansion) และ peak bone mass สูงกว่าฮอร์โมนเพศหญิง ขณะที่ฮอร์โมนเพศหญิงจะเสริมความหนาแน่นของกระดูก (endosteal bone apposition)<sup>(8)</sup>

วิธีการใช้ฮอร์โมนข้ามเพศซึ่งประกอบไปด้วย 2 ขั้นตอนที่มีผลต่อการพัฒนาของกระดูก ได้แก่ การกดฮอร์โมนเพศช่วงเข้าสู่วัยหนุ่มสาวด้วยฮอร์โมน gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist และ การใช้ฮอร์โมนข้ามเพศ รวมถึงการผ่าตัดเอารังไข่และอัณฑะออก (gonadectomy) จะทำให้ฮอร์โมนเพศเดิมของตัวเองลดลง<sup>(1)</sup>

##### หญิงข้ามเพศ

พบว่าค่า bone mineral density (BMD) ของกลุ่มหญิงข้ามเพศจะต่ำกว่ากลุ่มควบคุมตั้งแต่ก่อนเริ่มฮอร์โมนเพศ<sup>(8)</sup> ซึ่งไม่ทราบสาเหตุชัดเจน อาจเกิดจากกลุ่มหญิงข้ามเพศมีกิจกรรมกลางแจ้งน้อย ทำให้ระดับวิตามินดีต่ำ ผลของการได้รับฮอร์โมนข้ามเพศพบว่าทั้งผลระยะสั้นและระยะยาวไม่พบภาวะกระดูกหักเพิ่มขึ้น ลักษณะของกระดูกมีความคล้ายคลึงเพศหญิงมากกว่าเพศชาย ดังนั้นถ้ามีการหยุดฮอร์โมนเพศโดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มที่ผ่าตัดอัณฑะออกจะทำให้พบภาวะกระดูกบางลงสูงขึ้น ดังนั้นหญิงข้ามเพศที่อายุมากกว่า 50 ปี ควรคงการใช้ฮอร์โมนข้ามเพศต่อไป

##### ชายข้ามเพศ

ค่า BMD ก่อนการได้รับฮอร์โมนไม่แตกต่างจากผู้หญิงปกติ เมื่อได้รับฮอร์โมนเพศชายพบว่าขนาดของกระดูกจะใหญ่และหนากว่า มีการเปลี่ยนแปลงเช่นเดียวกับกระดูกของผู้ชายทั่วไป สำหรับกลุ่มที่ได้ผ่าตัดเอารังไข่ออก การได้รับฮอร์โมนเพศชายสามารถป้องกันการลดลงของ BMD ทั้งในระยะสั้นและยาว และไม่มีผลต่อการเกิดกระดูกหัก

##### คำแนะนำ

- การตรวจวัด BMD จะใช้เกณฑ์ตามเพศแต่กำเนิด ของผู้ที่ได้รับฮอร์โมน<sup>(3,8)</sup>
- รับประทาน แคลเซียมและวิตามินดีให้เพียงพอ ควรได้ระดับวิตามินดี มากกว่า 30 นาโนกรัมต่อมล. ปริมาณที่ควรได้รับปริมาณวันละ 800-1,000 IU และปริมาณแคลเซียมอย่างน้อยวันละ 1,000 มิลลิกรัม
- หลีกเลี่ยงปัจจัยที่มีผลต่อกระดูก ได้แก่ สูบบุหรี่ ดื่มสุรา น้ำหนักลดลง การใช้ยาากลุ่มสเตียรอยด์เป็นต้น และออกกำลังกายให้เพียงพอ (weight-bearing activity)
- สามารถใช้ฮอร์โมนข้ามเพศในระยะยาวทั้งหญิงและชายข้ามเพศ โดยไม่จำเป็นต้องหยุดที่อายุมากกว่า 50 ปี
- กรณีของชายข้ามเพศนอกจากติดตามระดับฮอร์โมน testosterone อาจใช้ระดับฮอร์โมน luteinizing hormone (LH) เป็นการบอกระดับฮอร์โมน testosterone ว่าเหมาะสมหรือไม่<sup>(1,8)</sup>
- การตรวจและรักษาภาวะกระดูกบางให้ถือเป็นกลุ่มที่มีเสี่ยงเนื่องจากการลดลงของฮอร์โมนเพศ โดยเริ่มที่อายุ มากกว่า 50 ปี ควรเริ่มตรวจเร็วขึ้นสำหรับกลุ่มที่หยุดการใช้ฮอร์โมนข้ามเพศ หรือ ใช้ฮอร์โมนไม่สม่ำเสมอ (poor compliance)

ดังนั้นโดยสรุปผลของการใช้ฮอร์โมนข้ามเพศสำหรับผู้สูงอายุเท่าที่มีรายงาน พบว่าไม่ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่แตกต่างจากเพศหญิงและชายปกติ (ตารางที่ 1) โดยมีคำแนะนำการติดตามการรักษา ดังนี้<sup>(1)</sup>

1. ควรปรับขนาดของฮอร์โมนเพศที่ใช้ เท่าที่จำเป็น เพื่อคงลักษณะของเพศ และ กระดูก
2. ควรเลือกฮอร์โมน estrogen ในรูป transdermal เช่นเดียวกับฮอร์โมนเพศชายควรเลือกรูปแบบ gel หรือ แบบฉีดที่ออกฤทธิ์ระยะยาว
3. ติดตามผลของการรักษาอย่างต่อเนื่อง 1-2 ครั้งต่อปี โดยประเมิน ผลของฮอร์โมนทั้งด้านอาการและอาการแสดง รวมถึงข้อมูลเกี่ยวกับ การสูบบุหรี่ ภาวะซึมเศร้า น้ำหนัก และความดันโลหิต
4. ประเมินผลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ complete blood count, electrolytes, plasma glucose และ HbA1c lipid profiles, liver และ renal function เป็นระยะ
5. ตรวจระดับฮอร์โมนเพศ เป็นระยะ โดยเฉพาะช่วงที่มีการปรับขนาดฮอร์โมน
6. เลี่ยงปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ งดสูบบุหรี่และสุรา ควบคุมน้ำหนัก เป็นต้น

ตารางที่ 1. ผลระยะยาวของฮอร์โมนข้ามเพศ<sup>(6,8)</sup>

ผลระยะยาว	หญิงข้ามเพศ	ชายข้ามเพศ
1. มีหลักฐานว่าเพิ่มความเสี่ยง	- venous thromboembolic - gallstones - elevated liver enzymes - weight gain - hypertriglyceridemia	- polycythemia - weight gain - acne - androgenic alopecia - sleep apnea
2. มีหลักฐานว่าเพิ่มความเสี่ยง กรณีที่มีปัจจัยอื่นร่วม	- cardiovascular disease	
3. เพิ่มความเสี่ยงแต่หลักฐานไม่ชัดเจน	- hypertension - hyperprolactinemia/prolactinoma	- elevated liver enzymes - hyperlipidemia
4. เพิ่มความเสี่ยงกรณีที่มีปัจจัยอื่นร่วม แต่หลักฐานไม่ชัดเจน	- type 2 diabetes	- destabilization of certain psychiatric disorders - cardiovascular disease - hypertension - type 2 diabetes
5. ไม่เพิ่มความเสี่ยง	- breast cancer	- loss of bone density - breast cancer - cervical cancer - ovarian cancer - uterine cancer

**เอกสารอ้างอิง**

1. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 3869-3903.
2. Gooren LJ, Giltay EJ, Bunck MC. Long-term treatment of transsexuals with cross-sex hormones: extensive personal experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 19-25.
3. Libby V, Lee M, Liu JH. Transgender health: Hormonal management at 50 years and beyond. *Maturitas* 2019; 126: 34-37.
4. den Heijer M, Bakker A, Gooren L. Long term hormonal treatment for transgender people. *BMJ* 2017; 359: j5027.
5. T'Sjoen G, Arcelus J, Gooren L, Klink DT, Tangpricha V. Endocrinology of Transgender Medicine. *Endocr Rev* 2019; 40: 97-117.
6. Gooren LJ, T'Sjoen G. Endocrine treatment of aging transgender people. *Rev Endocr Metab Disord* 2018; 19: 253-262
7. Streed CG Jr, Harfouch O, Marvel F, Blumenthal RS, Martin SS, Mukherjee M. Cardiovascular Disease Among Transgender Adults Receiving Hormone Therapy: A Narrative Review. *Ann Intern Med* 2017; 167: 256-267.
8. Stevenson MO, Tangpricha V. Osteoporosis and bone health in transgender persons. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2019; 48: 421-427.

