

ผลของ Indomethacin ในผู้ชายที่มีสเปิร์มน้อยกว่าปกติ: รายงานเบื้องต้น

อุทัย ตันศลารักษ์*

มณฑะจิตร พันธเมธากุล**

กนก สีจร*

ธนิดา ศรีสิทธิ์*

*ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ และ

**ภาควิชาจุลทรรศน์วิทยาคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Effect of long acting indomethacin on oligospermic patients : Preliminary report

Uthai Tanslaruk M.D. *, Montien Puntumetakul M.sc. **, Kanok Seejorn M.D. *,
Thanida Srisith *

*Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine,

**Department of Clinical Microscopy, Faculty of Associated Medical Science,
Khon Kaen University

Twelve oligospermic patients were treated with long acting indomethacin (Indocid^(R), MSD, 75 mg/day) for 3 months. Semen analysis was performed twice before treatment and once at 2,4 and 6 months after treatment, respectively. The result showed that the treatment increased sperm count and sperm motility ($P < 0.05$). One pregnancy was reported during treatment.

บทนำ

ภาวะการมีบุตรยากของคู่สมรส สาเหตุเกือบครึ่งหนึ่งเป็นเหตุจากฝ่ายชาย สำหรับที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์เอง ฝ่ายชายมีความผิดปกติร้อยละ 52.1⁽¹⁾ ในจำนวนนี้เป็นผู้ที่มี Oligospermia ร้อยละ 36.4⁽²⁾ ได้มีผู้พยายามทำการศึกษาหลายชนิดเพื่อนำมาใช้ในผู้ป่วยชายที่มีจำนวนสเปิร์มน้อยกว่าปกติ โดยการใช้วิตามิน, ฮอร์-

โมนเพศชาย, สเตอรอยด์ เป็นต้น^{3,4,5,6} แต่ก็ยังไม่ประสบความสำเร็จเท่าที่ควร อาจจะเนื่องมาจากยังไม่ทราบกลไกอันละเอียดถี่ถ้วนของการสร้างสเปิร์มก็เป็นได้ ทฤษฎีต่างๆ ก็ได้ถูกนำมาศึกษาและค้นคว้าต่อไป การศึกษาบางอย่างก็ยังไม่ทราบกลไกที่แท้จริง อาจต้องใช้วิธีการดูแลผลลัพธ์ที่ได้มาก่อน,

ในระยะหลังได้มีผู้ทำการศึกษาในสัตว์ทดลอง และมนุษย์ โดยการใช้ nonsteroidal anti-inflammatory drugs⁽⁶⁾ เชื่อว่าน่าจะมีผลต่อ prostaglandins ซึ่งมีบทบาทต่อ spermatogenesis

คณะผู้วิจัยจึงเลือก Long acting indomethocin (Indocid^(R)-MSD) มาใช้ในการศึกษา เนื่องจากรับประทานวันละ 1 แคปซูลสะดวกต่อผู้ป่วย ซึ่งเป็นผู้ที่มีสุขภาพร่างกายแข็งแรงดีอยู่แล้ว จะได้ไม่เบียดเบียนในการรับประทานยา และได้ผลการเปลี่ยนแปลงของการวิเคราะห์น้ำเชื้อ

ผู้ป่วยและวิธีการ

ได้ศึกษาในผู้ป่วย Oligospermia จำนวน สเปอิร์มน้อยกว่า 20×10^6 /มล. โดยการตรวจ 2 ครั้ง ห่างกัน 1 สัปดาห์) จากคลินิกผู้ป่วยมีบุตรยาก ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา โรงพยาบาลศรณกรนิพนธ์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จำนวน 30 ราย ตั้งแต่ 1 มีนาคม 2529 ถึง 28 กุมภาพันธ์ 2530 โดยมี Inclusion criteria ดังนี้

1. เป็นผู้ป่วยที่มีจำนวนสเปอิร์มน้อยกว่า 20×10^6 /มล. โดยการตรวจอย่างน้อยสองครั้ง โดยแต่ละครั้งให้งดร่วมเพศมาก่อนอย่างน้อย 3 วัน

2. ไม่มีประวัติการเจ็บป่วยร้ายแรง หรือเป็นโรคเรื้อรัง

3. ก่อนเข้าการศึกษา 3 เดือน ผู้ป่วยต้องไม่ได้รับยาที่มีผลหรืออาจมีผลต่อ spermatogenesis

ผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกายทั่วไปรวมทั้งวัดขนาดลูกอัณฑะโดยใช้ orchidometry เจาะเลือด (CBC, VDRL) และตรวจ Semen analysis 2 ครั้งก่อนเริ่มทำการรักษา โดยให้งดร่วมเพศอย่างน้อย 3 วัน ก่อนการตรวจ

Semen analysis แต่ละครั้ง หลังจากนั้นจะให้เริ่มรับประทานยา Indocid^(R) 75 mg (MSD) วันละ 1 แคปซูล นาน 90 วัน และนัดมาตรวจ Semen analysis ในเดือนที่ 2, 4 และ 6 ตามลำดับ หลังจากเริ่มรับประทานยาโดยให้งดร่วมเพศอย่างน้อย 3 วันก่อนทำการตรวจแต่ละครั้งเช่นเดียวกัน

ในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 30 ราย มีผู้มารับยาและตรวจติดตามอย่างสม่ำเสมอ 12 ราย นำผลการศึกษาที่ได้มาวิเคราะห์โดยนำผลของ Semen analysis ของเดือน 2, 4 และ 6. หลังจากเริ่มรับประทาน มาเปรียบเทียบการ Semen analysis ก่อนเริ่มรับประทานยาโดยใช้ Paired T-test

ผลการศึกษา

ผู้ป่วย 12 ราย เป็นผู้ป่วยที่มีบุตรยากชนิดปฐมภูมิ 10 ราย อีก 2 ราย เป็นชนิดทุติยภูมิ อายุเฉลี่ย 31.3 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยของการมีบุตรยาก 5.08 ปี ขนาดของลูกอัณฑะข้างขวาเฉลี่ย 11 มล. และลูกอัณฑะข้างซ้ายเฉลี่ย 11.7 มล. ในจำนวนผู้ป่วย 12 รายนี้ มีอยู่ 7 รายที่มีประวัติการดื่มสุรา และสูบบุหรี่อย่างสม่ำเสมอ คิดเป็นร้อยละ 58.67

หลังจากเริ่มรับประทานยา ได้ทำการตรวจ Semen analysis ในเดือนที่ 2, 4 และ 6 หลังจากเริ่มรับประทานยา โดยนำผลการตรวจทั้งจำนวนสเปอิร์ม และ Motility มาเปรียบเทียบกับผลการตรวจก่อนได้รับยา โดยใช้ Paired T-test พบว่าหลังจากเริ่มรับประทานยาได้ 4 เดือน จำนวนสเปอิร์มเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ส่วนจำนวนสเปอิร์มในเดือนที่ 2 และเดือนที่ 6 หลังเริ่มรับประทานยา มีการเพิ่มในผู้ป่วยบางรายเมื่อนำผลมาคำนวณ Paired T-test เทียบกันก่อนเริ่มรับประทานยา ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)

ส่วน Motility ของสเปิร์มพบว่าเพิ่มขึ้นในเดือนที่ 2 และเดือนที่ 4 หลังเริ่มรับประทานยา ($P < 0.05$) แต่ในเดือนที่ 6 หลังเริ่มรับประทานยา ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ขณะทำการศึกษา ภรรยาผู้ป่วยรายที่ 11 ตั้งครรภ์ และคลอดบุตรมีชีวิตครบกำหนดเพศชาย

Table I Type of infertility

Type	1° Infertility	2° Infertility
Number	10	2

Table II Age

AGE (Year)	Number
21-25	1
26-30	6
31-35	3
36-40	0
41-45	2
Total	12

Average = 31.25 years

Table III Duration of Infertility

Duration (Year)	Number
1	1
2	0
3	3
4	1
5	1
6	4
7	0
8	1
9	1

Table IV Habit

Habit	Number
Drinking	7
Smoking	7
History of STD	2
History of mump	2

Table V Genital examination

Testicular volume	Range (c.c.)	Average (c.c.)
Right	5-15	11
Left	5-20	11.7

Table VI Female problem

Problem	Number
Normal	5
Tubal occlusion	2
Anovulation	4
Galactorrhea	1

บทวิจารณ์

ผลของ Indomethacin ต่อขบวนการสร้างสเปิร์มยังไม่เป็นที่แน่ชัด มีผู้ทำการศึกษาเพื่อที่จะอธิบายกลไกนี้ บางท่านกล่าวว่า Indomethacin มีผลโดยตรงต่อฮิพทาลามัส, บางท่านกล่าวว่า มีผลต่อการเพิ่ม Gonadotropin, บางท่านว่ามีผลต่อ Hypothalamus hypophysis axis, บางท่านว่าอาจจะไปยับยั้ง Estrogen formation จาก Leydig cells แต่ละสมมุติฐานไม่สามารถอธิบายผลบางอย่างได้ทั้งหมด

Table VII Result

Month after treatment	0		2		4		6	
Patient number	Count (x 10 ⁶ /cc)	Motility (%)	Count (x 10 ⁶ /cc)	Motility (%)	Count (x 10 ⁶ /cc)	Motility (%)	Count (x 10 ⁶ /cc)	Motility (%)
1	6.0	50	2.1	75	7.3	80	8.2	80
2	4.2	65	3.5	55	-	-	7.0	55
3	1.2	65	1.3	60	-	-	1.8	60
4	6.8	50	8.7	80	12.4	80	-	-
5	2.9	60	-	-	3.3	50	0.8	50
6	2.1	40	43.4	50	41.3	65	-	-
7	3.2	20	2.6	15	2.5	20	4.6	75
8	5.0	45	2.5	45	2.3	50	4.0	50
9	1.8	30	4.0	50	3.0	45	15.8	20
10	8.2	45	16.2	60	33.0	80	29.6	80
11	15.0	45	16.6	70	40.0	40	82.8	30
12	1.6	30	5.0	60	1.8	40	2.8	40

อย่างไรก็ตาม Barkay J และคณะ⁽⁶⁾ ได้ศึกษา Indomethacin โดยให้ผู้ป่วยรับประทานวันละ 75 มก. แบ่งให้วันละ 3 เวลา ได้ผลดีที่สุดและได้ผลเป็นที่น่าพอใจ คณะผู้วิจัยจึงเลือกขนาดยา 75 มก.มาใช้ แต่เลือกเป็นชนิด Long acting แคปซูลละ 75 มก. รับประทานวันละ 1 ครั้ง เพื่อสะดวกต่อผู้ป่วยในการรับประทานอย่างต่อเนื่อง ป้องกันการลืมหรือเบื่อหน่ายต่อการรับประทานยา ซึ่งพบได้อยู่เสมอ

ผลการศึกษาพบว่าได้ผลดี หลังจากเริ่มรับประทานยาได้ 4 เดือน มีการเพิ่มทั้งจำนวนและ Motility ของสเปิร์มอย่างชัดเจน และเป็นที่น่าสังเกตว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนสเปิร์มก่อนได้รับยามากกว่า 5×10^6 /มล. จะมีการเพิ่มของจำนวนสเปิร์มอย่างมากมาย อย่างไรก็ตามการเพิ่มจำนวนสเปิร์มและ Motility ในเดือนที่ 6 หลังรับประทานยาไม่สามารถแสดงให้เห็น

เห็นชัดทางสถิติ อาจเนื่องจากขนาดยายังไม่เหมาะสมกับผู้ป่วยคนไทย ดังนั้นจากการศึกษาครั้งนี้ น่าจะเป็นแนวทางที่ดีในการศึกษาให้ละเอียดต่อไป เช่น แบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามขนาดยาที่เพิ่มขึ้น หรือลดลง การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามจำนวนสเปิร์ม เป็นต้น ผลที่ได้ที่น่าจะนำมาใช้อธิบายได้ดีขึ้น นอกจากนี้การตรวจ Semen analysis ในเดือนที่ 3 และเดือนที่ 5 หลังจากเริ่มรับประทานยา ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่ได้รับผลจากยาเต็มที่ น่าจะเป็นสิ่งที่บ่งบอกผลลัพธ์ที่ดีอีกประการหนึ่ง

เนื่องจากภรรยาของผู้ป่วยที่นำมาศึกษานั้นมีปัญหาส่วนนุคคลอยู่ มีเพียง 5 ราย ที่ได้รับการตรวจแล้วปกติ จึงทำให้เป็นยากที่จะระผลของการตั้งครรภ์ อย่างไรก็ตามขณะทำการศึกษามีภรรยาผู้ป่วยตั้งครรภ์ และคลอดบุตรครบกำหนด 1 ราย

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้รายงานขอขอบคุณ บริษัท Merck Sharp & Dohme ที่ได้อนุเคราะห์ Indocid^(R) และผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์วรชัย ตั้งวรพงค์ชัย ที่ช่วยเหลือในการวิเคราะห์ข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. อุทัย ตันตลารักษ์, กนก สัจจ และ สุกรี สุนทรภา : ระบาดวิทยาของภาวะมีบุตรยาก ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ I : ฝ่ายภรรยา รายงานย่อ การประชุมวิชาการ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ครั้งที่ 2 ประจำปี พ.ศ.2529 หน้า 36.
2. กนก สัจจ, อุทัย ตันตลารักษ์ และสุกรี สุนทรภา : ระบาดวิทยาของภาวะมีบุตรยากในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ II : ฝ่ายสามี รายงานต่อ การประชุมวิชาการ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ครั้งที่ 2 ประจำปี พ.ศ.2529 หน้า 37.
3. Lee HY and Kim CS : Evaluation of Mesterolone on Oligozoospermia. Korean J Urol 1985; 26 : 461.
4. Ibrahim A and Hayat ZG : The Medical Treatment of Male Infertility. Andrologia 1983; 15 (T) : 526-530.
5. Barwin BN, Clarke SD and Biggart JD et al : Mesterolone in the treatment of male infertility. The Practitioner 1973; 211 : 669-674.
6. Barkay J, Harpaz-Kerpel s and Ben-Ezra S et al : The prostaglandin inhibitor effect of antiinflammatory drugs in the therapy of male infertility. Fertil Steril 1984; 42 : 406-411.
7. Sebrells WH, Harris RS : The Vitamins, ed 2, New York and London : Academic Press, 1972 : pp 166-317.
8. Sawasaki C, Yanagisawa Y and Kimura K et al : Effect of Nucleotide Precursors on Spermatozoa of Sterile Men. Asian Medical Journal 1965; 8 : 595-603.