



**การกดการสร้างอสุจิด้วย
Depot medroxyprogesterone acetate(DMPA)
และ Testosterone enanthate**

**Suppression of spermatogenesis by
Depot medroxyprogesterone acetate (DMPA)
and Testosterone enanthate**

ผู้วิจัย

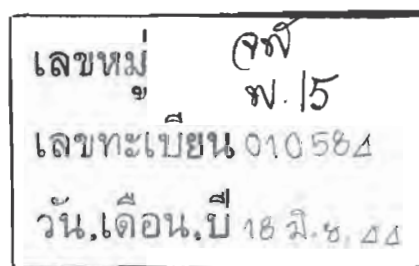
**รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ นเรศ สุขเจริญ
ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เอก อารีพรรค**

**ภาควิชา สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**

ทูลงบประมาณแผ่นดิน ประจำปี 2540-2541

สารบัญ

บทคัดย่อ	1
Abstracts	2
บทนำ	3
ผู้เข้าร่วมการศึกษาและวิธีการศึกษา	6
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	6
วิธีการศึกษา	7
ผลการศึกษา	10
อภิปราย	32
บทสรุป	36
กิตติกรรมประกาศ	38
เอกสารอ้างอิง	39





บทคัดย่อ

ได้ทำการศึกษาผลของ Depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) กับ Testosterone enanthate (TE) ในการกวดการสร้างอสุจิในชายไทย โดยทำการศึกษาในอาสาสมัครชายไทยปกติจำนวน 10 คน ได้แบ่งอาสาสมัครออกเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มที่ 1 (จำนวน 5 คน) ได้รับการฉีด DMPA 100 มก. ร่วมกับ TE 125 มก. เข้ากล้ามเนื้อทุก 4 สัปดาห์ และกลุ่มที่ 2 (จำนวน 5 คน) ได้รับการฉีด DMPA 100 มก. ร่วมกับ TE 250 มก. เข้ากล้ามเนื้อทุก 4 สัปดาห์ ทำการตรวจติดตามการเปลี่ยนแปลงของอสุจิเพื่อดูผลของฮอร์โมนต่อการสร้างอสุจิ ค่ามัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่เริ่มฉีดยาจนกระทั่งความเข้มข้นของอสุจิลดลงเป็น 5, 3, 1 และ 0 ล้านตัวต่อ มล.ของทั้งสองกลุ่ม เป็น 70, 93, 136 และ 140 วันตามลำดับ 60% ของผู้ชายทั้งหมดสามารถถูกกวดการสร้างอสุจินตรวจไม่พบอสุจิในน้ำอสุจิ ไม่พบความแตกต่างระหว่างการกวดการสร้างอสุจิของทั้งสองกลุ่ม ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของตับ, ผลการตรวจเลือด (Hematocrit, Hemoglobin, Blood urea nitrogen, Creatinine), ไขมัน (Total cholesterol, Triglyceride, HDL cholesterol, LDL cholesterol, และ VLDL cholesterol) ผลเสียที่พบได้บ่อยที่สุดคือ น้ำหนักเพิ่มขึ้น รายที่มีการกวดการสร้างอสุจินไม่สามารถตรวจพบอสุจิในน้ำอสุจิ จะมีค่ามัธยฐานของเวลาของการตรวจพบอสุจิภายหลังการฉีดยาเข็มสุดท้ายเป็น 112 วัน และมีค่ามัธยฐานของเวลาที่ตรวจพบว่าความเข้มข้นอสุจิลบคืนมาอยู่ในระดับความเข้มข้นมากกว่า 20 ล้านต่อมล. และอยู่ในระดับความเข้มข้นของอสุจิเท่ากับก่อนเข้าร่วมการศึกษาเป็น 139 และ 140 วัน ตามลำดับ นับจากการฉีดยาเข็มสุดท้าย ผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกรายมีระดับอสุจิลบเข้าสู่ระดับปกติทุกราย โดยสรุป DMPA และ TE ค่อนข้างมีประสิทธิภาพดีในการกวดการสร้างอสุจิในการใช้เพื่อการคุมกำเนิดเพศชายเนื่องจากสามารถการสร้างอสุจินตรวจไม่พบอสุจิในน้ำอสุจิได้พอสมควร การศึกษาต่อไปควรทำการศึกษาทางคลินิกในการปรับขนาด DMPA และ TE ให้เหมาะสมสำหรับชายไทย หรือนำเอาฮอร์โมนที่ออกฤทธิ์เป็นระยะเวลาสั้นตัวใหม่มาใช้ทางคลินิกเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการกวดการสร้างของอสุจิโดยมีผลข้างเคียงน้อยที่สุด

Abstract

To investigate the effect of Depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) and testosterone enanthate (TE) on suppression of spermatogenesis in Thai men, 10 normal Thai men were divided into two groups. Group I (n=5) received 100 mg DMPA and 125 mg TE every 4 weeks by intramuscular injection. Group II (n=5) received 100 mg DMPA and 250 mg TE every 4 weeks by intramuscular injection. During treatment, semen was collected regularly to monitor spermatogenesis. Sperm concentration was suppressed markedly. Median times for the first semen sample reaching sperm concentration threshold of 5, 3, 1 and 0 million/ml were 70, 93, 136, and 140 days, respectively. Sixteen percent of men achieved consistent azoospermia. There was no significant difference in the suppression of spermatogenesis between the two dosage regimens. Liver function tests, Blood chemistry (hematocrit, hemoglobin, blood urea nitrogen, Creatinine), lipids and lipoproteins (total cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol, LDL cholesterol, and VLDL cholesterol) were unchanged. The most common side effect was weight gain. After stopping injection, sperm first reappeared in the ejaculate of formerly azoospermia men at 112 days. Recovery of sperm output to normal sperm concentration (>20 million/ml) and recovery to their own baseline sperm concentration have been achieved in all men at a median time of 139 and 140 days, respectively. In conclusion, DMPA and TE is quite effective in suppression of spermatogenesis for male hormonal contraception due to the moderate rate of azoospermia induced. Further clinical studies on the adjustment of the dosage of DMPA and TE for Thai men or using the new long-acting hormones are still needed to improve the effectiveness of the spermatogenesis suppression with minimal side effects.



บทนำ

ได้มีการให้บริการคุมกำเนิดในประเทศไทยอย่างกว้างขวางมาเป็นเวลากว่า 30 ปีมาแล้ว ซึ่งมีผลทำให้อัตราการเพิ่มของประชากรลดลงอย่างชัดเจน ทำให้คุณภาพชีวิต เศรษฐกิจ และความเป็นอยู่ของประชากรในชาติดีขึ้นทั้งทางตรงและทางอ้อม การศึกษาเพื่อพัฒนาวิธีการคุมกำเนิดชนิดใหม่ๆ จึงมีความจำเป็น เพื่อให้ผู้ใช้บริการคุมกำเนิดสามารถเลือกวิธีที่เหมาะสมกับตนเองได้ดียิ่งขึ้น การคุมกำเนิดที่พัฒนาขึ้นจำเป็นต้องมีประสิทธิภาพสูง สะดวก และมีผลข้างเคียงต่ำ ในปัจจุบันวิธีการคุมกำเนิดเพศชายในประเทศไทย มีอยู่เพียง 2 วิธีหลัก คือ การใช้ถุงยางอนามัยซึ่งเป็นการคุมกำเนิดชั่วคราว และการทำหมันชายซึ่งเป็นการคุมกำเนิดถาวร ทั้งสองวิธีมีข้อจำกัดในการให้บริการ เช่น การใช้ถุงยางอนามัยมีประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดไม่แน่นอน ขึ้นกับความถูกต้องในการใช้ของผู้รับบริการ ดังนั้นจึงมีการพัฒนาวิธีการคุมกำเนิดเพศชายวิธีอื่นๆ อีก เช่น การใช้สารสกัดจากพืชมาใช้ในการคุมกำเนิด เช่น Gossypol ซึ่งเป็นสารสกัดจากเมล็ดฝ้าย เป็นต้น แต่ต่อมาพบว่าไม่เหมาะสมในการนำมาใช้คุมกำเนิดเพศชาย เนื่องจากมีผลข้างเคียง⁽¹⁾, การใช้ฮอร์โมนสังเคราะห์มาใช้ในการกวดการสร้างอสุจิ วิธีนี้มีประสิทธิภาพดีพอสมควร มีผลข้างเคียงต่ำและอาจพัฒนามาใช้สำหรับการคุมกำเนิดเพศชายได้

ลูกอ้วนจะมีหน้าที่สำคัญ 2 ประการ คือ ทำหน้าที่สร้างอสุจิ (Spermatogenesis) และสร้างฮอร์โมน Testosterone จุดมุ่งหมายที่สำคัญในการคุมกำเนิดเพศชายด้วยฮอร์โมน คือ สามารถกวดการสร้างอสุจิโดยไม่รบกวนต่อการสร้างฮอร์โมน Testosterone แต่เนื่องจากการสร้างอสุจิและการสร้างฮอร์โมนมีความสัมพันธ์กันอย่างใกล้ชิด ดังนั้นจึงเป็นไปได้ที่การกวดการสร้างอสุจิจะไม่มีผลต่อการสร้างฮอร์โมน

วิธีการคุมกำเนิดเพศชายด้วยฮอร์โมนที่ทำการศึกษาอยู่ มีหลายวิธี ได้แก่ การใช้ Testosterone เพียงอย่างเดียว

การใช้ Testosterone เพียงอย่างเดียวเป็นวิธีที่อาจจะสามารถพัฒนามาใช้ในการคุมกำเนิดเพศชายได้ดี เพราะว่า นอกจากที่ Testosterone จะทำการกดการหลั่ง FSH และ LH จากต่อมใต้สมองแล้วยังช่วยทดแทน Testosterone ที่ลดการผลิตลงจาก Testosterone ที่ให้เข้าไปกดการหลั่ง FSH และ LH จากการศึกษา Multicenter trial ในหลายประเทศพบว่าการใช้ Testosterone enanthate (TE) สามารถกดการสร้างอสุจิได้ดีและมีประสิทธิภาพสูงในการคุมกำเนิด แต่ปัญหาสำคัญของการใช้ TE เพียงอย่างเดียวคือจะต้องฉีดยาดังกล่าวเข้ากล้ามเนื้อทุกสัปดาห์⁽²⁻⁶⁾ เนื่องจาก TE จะมีปริมาณในน้ำเหลืองสูงในช่วงแรกและลดลงอย่างรวดเร็ว ทำให้ต้องทำการฉีดบ่อย⁽⁷⁾ ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาเปลี่ยนแปลง Testosterone เพื่อให้ออกฤทธิ์อยู่ในร่างกายได้นานขึ้นเพื่อให้ไม่จำเป็นต้องฉีดยาบ่อย เช่น Testosterone buciclate (20-Aet-1) หรือการพัฒนา testosterone pellet implants ซึ่งใช้ฝังใต้ผิวหนังและสามารถปล่อย Testosterone ออกมาได้เป็นเวลานาน แต่ยาดังกล่าวไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย อย่างไรก็ตามการใช้ Testosterone เพียงอย่างเดียวในการคุมกำเนิดอาจก่อให้เกิดอาการข้างเคียงจาก Testosterone ได้บ่อย เช่น มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น มีระดับความเข้มข้นของเลือดเพิ่มขึ้น หรือมีความผิดปกติของการทำงานของตับ บางรายอาจพบมีสิ่ว และความต้องการทางเพศเพิ่มขึ้น⁽⁶⁾ นอกจากนั้นการใช้ Testosterone ในขนาดสูงเป็นเวลานานอาจก่อให้เกิดผลเสียต่อระบบหลอดเลือดและหัวใจได้ หรืออาจทำให้ต่อมลูกหมากโตได้ การศึกษาการใช้ Testosterone เพียงอย่างเดียวในการคุมกำเนิดเพศชายยังจำเป็นต้องมีการปรับปรุงรูปแบบของ Testosterone และศึกษาและแก้ไขผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นทั้งในระยะสั้นและระยะยาว

2. การใช้ Testosterone ร่วมกับฮอร์โมนอื่น ๆ

การใช้ Testosterone ร่วมกับฮอร์โมนอื่น ๆ เช่น การใช้ Testosterone ร่วมกับ Gestagens, การใช้ Testosterone ร่วมกับ GnRH agonists หรือ การใช้ Testosterone ร่วมกับ GnRH antagonists โดยอาศัยหลักการที่ว่าฮอร์โมนอื่น ๆ มีหน้าที่ในการยับยั้งการหลั่ง FSH และ LH ทำให้ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างอสุจิ และการสร้างฮอร์โมน Testosterone จากลูกอัณฑะ ส่วน Testosterone ที่ให้ร่วมด้วยเพื่อทดแทน Testosterone ที่ขาดไป ได้มีการใช้ Gestagens ชนิดต่าง ๆ ทั้งยาฉีดและยารับประทานมาทดลองใช้ในการคุมกำเนิดเพศชาย พบว่าการนำ Depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) 250 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 4

สัปดาห์ ร่วมกับ Testosterone enanthate (TE) 200 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 3 สัปดาห์ ได้ผลดี สามารถลดการสร้างอสุจิ จนไม่สามารถตรวจพบอสุจิในน้ำอสุจิได้ถึง 95.6% โดยพบว่าการคุมกำเนิดด้วยวิธีดังกล่าวได้ผลดีในคนอินโดนีเซียมากกว่าเชื้อชาติอื่น⁽⁸⁾ อย่างไรก็ตามพบว่าการให้ DMPA 200 มก. ร่วมกับ TE 250 มก. ทุก 3 เดือนเพื่อใช้ในการคุมกำเนิดเพศชาย ทำให้ High density lipoprotein cholesterol (HDL-C) และอัตราส่วนระหว่าง High density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ต่อ Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญซึ่งอาจก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดได้เมื่อใช้เป็นระยะเวลานาน⁽⁹⁾

การศึกษาต่อมาได้พยายามลดขนาดของ DMPA และ TE ลง เพื่อลดการเปลี่ยนแปลงต่อไขมัน โดยได้ศึกษาเปรียบเทียบการคุมกำเนิดเพศชายด้วยการให้ DMPA 100 มก. ร่วมกับ TE 100 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกเดือน กับการให้ DMPA 200 มก. ร่วมกับ TE 250 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกเดือน พบว่าทั้งสองวิธีสามารถลดการสร้างอสุจิได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสามารถลดการสร้างอสุจิจนไม่สามารถพบอสุจิในน้ำอสุจิหลังจากเริ่มฉีดยาเป็นเวลา 2.5 เดือน⁽¹⁰⁾

เนื่องจากการใช้ DMPA เป็นยาฉีดคุมกำเนิดเพศหญิงในโครงการวางแผนครอบครัวของประเทศไทยมาเป็นเวลานานแล้ว แพทย์ส่วนใหญ่มีประสบการณ์และคุ้นเคยกับยาดังกล่าวเป็นอย่างดี การนำ DMPA มาทดลองใช้ในเพศชายร่วมกับการให้ TE น่าจะมีประโยชน์ แต่ยังไม่มีการศึกษาในประเทศไทยมาก่อน คณะผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพการลดการสร้างอสุจิด้วย DMPA ร่วมกับ TE รวมทั้งศึกษาถึงผลข้างเคียงและการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน, ไขมัน และการเปลี่ยนแปลงของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ในชายไทย

ผู้เข้าร่วมการศึกษาและวิธีการศึกษา

ผู้เข้าร่วมการศึกษา (Subjects)

ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 10 คน เป็นชายไทยที่มีสุขภาพร่างกายสมบูรณ์ อายุระหว่าง 21-45 ปี ผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกคนต้องเคยมีบุตรมาก่อนและมีความเข้มข้นอสุจิมากกว่า 20 ล้านต่อมล. มีอสุจิที่มีรูปร่างปกติมากกว่า 50% และ มีอสุจิที่เคลื่อนไหวไปข้างหน้ามากกว่า 50% จากการตรวจอสุจิ 2 ครั้ง ผู้เข้าร่วมการศึกษาจะต้องไม่มีการเจ็บป่วยทางอายุรกรรม เช่น โรคหัวใจ โรคตับ หรือ โรคของต่อมลูกหมาก ต้องไม่มีประวัติของการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะและโรคติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์ คู่สมรสต้องมีอายุไม่เกิน 35 ปี มีระดูมาสม่ำเสมอ ไม่มีประวัติอุ้งเชิงกรานอักเสบ มีเพศสัมพันธ์อย่างสม่ำเสมอ และสมัครใจเข้าร่วมการศึกษา รวมทั้งยินดียินดีบันทึกประวัติและการร่วมเพศเพื่อนำมาให้คุณะผู้วิจัยเก็บข้อมูลทุกเดือน

ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการตรวจร่างกาย โดยเฉพาะอวัยวะสืบพันธุ์และขนาดของลูกอัณฑะด้วย Orchidometer ก่อนเข้าร่วมการวิจัย และมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน ได้แก่

ความเข้มข้นของโลหิต : Hemoglobin, Hematocrit

การทำงานของไต : Blood urea nitrogen (BUN), Creatinine (Cr)

การทำงานของตับ (Liver function tests : LFT) : Aspartate aminotransferase (SGOT), Alanine aminotransferase (SGPT), Gamma glutamyl transferase (γ -GT)

การตรวจไขมันในเลือด : Triglyceride, Cholesterol, High density lipoprotein (HDL) cholesterol, Low density lipoprotein (LDL) cholesterol, Very low density lipoprotein (VLDL) cholesterol

การตรวจฮอร์โมน : Follicle stimulating hormone (FSH), Luteinizing hormone (LH), Testosterone

วิธีการศึกษา (Study design)

การศึกษาได้ผ่านการยินยอมจากคณะกรรมการจริยธรรมของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ผู้เข้าร่วมการศึกษาและคู่สมรสจะได้รับการอธิบายวิธีการวิจัยอย่างละเอียดจนเข้าใจ และเซ็นต์ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

เมื่อเริ่มเข้าร่วมการวิจัย คู่สมรสทั้งคู่จะต้องเปลี่ยนจากวิธีคุมกำเนิดเดิมมาใช้ถุงยางอนามัย โดยเฉพาะในรายที่ใช้วิธีการคุมกำเนิดด้วยฮอร์โมน เพื่อให้มีรอบระดูกลับมาเป็นปกติ ก่อนที่จะทดสอบประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดต่อไป

จากนั้นได้ทำการแบ่งอาสาสมัครออกเป็น 2 กลุ่ม โดยกำหนดให้อยู่ในแต่ละกลุ่มสลับกัน ผู้เข้าร่วมการศึกษากลุ่มแรกจะได้รับ Depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) 100 มก. ร่วมกับ Testosterone enanthate (TE) 125 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ทุก 4 สัปดาห์ และในกลุ่มที่ 2 จะได้รับการฉีด DMPA 100 มก. ร่วมกับ TE 250 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 4 สัปดาห์ เป็นเวลา 12 เดือน ผู้เข้าร่วมการศึกษาจะต้องเข้ามารับการฉีดยาตามกำหนด ในกรณีที่มารับการฉีดยาล่าช้ากว่ากำหนด 7 วัน จะถูกตัดออกจากการวิจัย

การตรวจติดตาม

ในระหว่างที่ได้รับการฉีดยาจะนัดผู้ป่วยมาตรวจติดตามทุก 4 สัปดาห์ โดยจะทำการตรวจร่างกายทั่วไป ชั่งน้ำหนัก วัดชีพจร และความดันโลหิต ตรวจน้ำอสุจิ (Semen analysis) และตรวจอวัยวะสืบพันธุ์ภายนอกและวัดขนาดลูกอัณฑะ ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจระดับฮอร์โมน ได้แก่ FSH, LH และ Testosterone ทุก 4 สัปดาห์เป็นเวลา 3 เดือนภายหลังเริ่มฉีดยา และตรวจระดับฮอร์โมนดังกล่าวอีกทุก 4 สัปดาห์ ภายหลังฉีดยาครบ 12 เดือนแล้ว เป็นเวลาอีก 3 เดือน นอกจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ได้แก่ ความเข้มข้นของโลหิต : Hemoglobin, Hematocrit; การทำงานของไต : BUN, Cr; การทำงานของตับ (Liver function tests : LFT) : SGOT, SGPT, γ -GT; การตรวจไขมันในเลือด : Triglyceride, Cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, VLDL cholesterol ทุก 3 เดือนตลอดระยะเวลาการวิจัย 18 เดือน ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะนำแบบบันทึกรอบระดูและการร่วมเพศมาส่งคณะผู้วิจัยทุกเดือนเมื่อมาตรวจติดตาม คณะผู้วิจัยจะหยุดการฉีด DMPA และ TE และคัดผู้ร่วมการวิจัยออกจากการศึกษาในกรณีที่พบอาการข้างเคียงของยา, การเจ็บป่วยทางอายุรกรรมที่รุนแรง, ความผิดปกติของ Cholesterol หรือการทำงานของตับ, การเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตหรือมีความเข้มข้นเลือดเพิ่มขึ้นมาก หรือผู้ป่วยมารับการฉีดยาเกินกำหนด 7

วัน

ภายหลังจากฉีดยาครบแล้ว ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการตรวจติดตามเช่นเดิมเป็นเวลาอีก 6 เดือน หรือจนกระทั่งมีการสร้างอสุจิลบคืนมาโดยมีความเข้มข้นของอสุจิมากกว่า 20 ล้านต่อมล. หรือมีความเข้มข้นอสุจิเหมือนเดิมก่อนเข้าร่วมงานวิจัย

การทดสอบประสิทธิภาพในการคุมกำเนิด

คณะผู้วิจัยจะทำการตรวจติดตามความเข้มข้นของอสุจิทุก 4 สัปดาห์ เมื่อตรวจไม่พบอสุจิในน้ำอสุจิ (โดยตรวจไม่พบอสุจิตัดต่อกันจากการตรวจอสุจิ 3 ครั้งติดต่อกันทุก 2 สัปดาห์) จะให้คู่สมรสหยุดการคุมกำเนิดด้วยวิธีการใช้ถุงยางคุมกำเนิด และตรวจติดตามผลการตั้งครรภ์เพื่อวัดประสิทธิภาพของการคุมกำเนิดจนกระทั่งฉีดยาครบ 12 เดือน ในกรณีที่มีการตรวจพบอสุจิลบขึ้นมามากอีกจะให้กลับมาคุมกำเนิดด้วยถุงยางคุมกำเนิดต่อไป

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การเก็บอสุจิเพื่อการตรวจใช้วิธีสำเร็จความใคร่ด้วยตนเอง และการตรวจอสุจิใช้การตรวจด้วยวิธีขององค์การอนามัยโลก⁽¹¹⁾ การตรวจฮอร์โมน LH, FSH และ Testosterone ใช้วิธี Time-resolved fluoroimmunoassay ด้วยชุดการตรวจสำเร็จรูป (Delfia[®], Turku, Finland) โดยมีความแม่นยำของการตรวจฮอร์โมนดังแสดงในตาราง

	Intra-assay variation (%CV)	Inter-assay variation (%CV)	Total variation (%CV)
FSH	2.0	1.8	2.7
LH	2.4	3.1	3.9
Testosterone	3.7	3.9	5.3

การตรวจ Lipids และ Lipoproteins การตรวจ Total cholesterol ใช้ Enzymatic colorimetric method (CHOD-PAP) ด้วยชุดการตรวจสำเร็จรูปของบริษัท Boehringer Mannheim, GmbH และการตรวจ Triglyceride ใช้วิธี Enzymatic colorimetric method (GPO-PAP) ด้วยชุดการตรวจสำเร็จรูปของบริษัท Boehringer Mannheim, GmbH การตรวจ HDL cholesterol ทำด้วยวิธีการเดียวกันภายหลังจากแยก LDL cholesterol และ VLDL cholesterol ออกแล้วโดยวิธีการตกตะกอนด้วย Phosphotungstate และ Magnesium ions ของบริษัท Boehringer Mannheim, GmbH การแยก LDL cholesterol สามารถทำได้โดยใช้ Polyvinyl sulphate ของบริษัท Boehringer Mannheim, GmbH ทำให้สามารถตรวจวัด ปริมาณ VLDL cholesterol และ LDL cholesterol ได้

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั้งหมดของการศึกษาจะแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย (Mean) \pm Standard error of mean (SEM) พื้นที่ผิวของร่างกาย (Body surface area : BSA, ตารางเมตร) คำนวณจากความสูง (ซม.) และน้ำหนัก (กก.) โดยใช้สูตรของ du Bois : $BSA = 0.007184 \times \text{height}^{0.725} \times \text{weight}^{0.425}$ (12) และดัชนีมวลกาย (Body mass index : BMI, กก./ตารางเมตร) โดยคำนวณจากน้ำหนัก (กก.) หารด้วยกำลังสองของส่วนสูง (ตารางเมตร) เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของลักษณะทั่วไปของอาสาสมัคร 2 กลุ่ม ที่กดการสร้างอสุจิจนไม่สามารถตรวจพบอสุจิในน้ำอสุจิได้กับกลุ่มที่กดไม่ได้ ด้วย Unpaired t-test การวิเคราะห์ผลของการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรต่างๆ โดยใช้ Repeated-measures General Linear-Model analysis และวิเคราะห์เปรียบเทียบการรักษา 2 กลุ่ม โดยใช้ Factorial General Linear-Model analysis การวิเคราะห์ทางสถิติใช้โปรแกรมวิเคราะห์สถิติ SPSS for Windows, v 7.52, SPSS Inc, Chicago Il ค่า p value น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีความสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้เข้าร่วมการศึกษาแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 : ข้อมูลพื้นฐานที่คลินิกของผู้เข้าร่วมการศึกษา (Mean \pm SEM)

ลักษณะของผู้เข้าร่วมการศึกษา	
อายุ (ปี)	34.6 \pm 1.2
ความสูง (ซม.)	167.9 \pm 2.7
น้ำหนัก (กก.)	64.8 \pm 4.0
Body surface area (ตารางเมตร)	1.74 \pm 0.06
Body mass index (กก.ต่อตารางเมตร)	23.0 \pm 0.8
ค่าเฉลี่ยของปริมาตรลูกอัณฑะ (มล.)	17.9 \pm 0.9
ความเข้มข้นของอสุจิ (ล้านต่อมล.)	90.9 \pm 11.0

คู่สมรสทุกคู่เคยมีบุตรมาก่อนแล้วอย่างน้อย 1 คน โดยระยะเวลาที่เข้าร่วมการศึกษาห่างจากการปฏิสนธิในการตั้งครรภ์ครั้งก่อนเป็นเวลา 51.2 \pm 22.8 เดือน ก่อนเข้าร่วมการวิจัยคู่สมรสทั้ง 10 คู่ ใช้วิธีการคุมกำเนิดแตกต่างกันออกไป ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 : วิธีการคุมกำเนิดของผู้เข้าร่วมการศึกษาก่อนเข้าร่วมการศึกษา

วิธีการคุมกำเนิด	จำนวน	ร้อยละ
ถุงยางคุมกำเนิด	5	50
ยาเม็ดคุมกำเนิด	3	30
ยาฉีดคุมกำเนิด	1	10
ห่วงอนามัย (IUD)	1	10

ได้แบ่งผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็น 2 กลุ่ม สลับกันตามลำดับที่เข้าร่วมการศึกษา โดยกลุ่มแรกจะได้รับ DMPA 100 mg ร่วมกับ TE 125 mg ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 4 สัปดาห์ ส่วนกลุ่มที่สองจะได้รับ DMPA 100 mg ร่วมกับ TE 250 mg ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 4 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสองกลุ่มพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันของ อายุ, ความสูง, น้ำหนัก, Basal surface area (BSA), Body mass index (BMI), ค่าเฉลี่ยของปริมาตรลูกอัณฑะ และความเข้มข้นของอสุจิ ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 : เปรียบเทียบลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสองกลุ่ม

กลุ่มที่ 1 : ได้รับ DMPA 100 mg ร่วมกับ TE 125 mg ทุก 4 สัปดาห์

กลุ่มที่ 2 : ได้รับ DMPA 100 mg ร่วมกับ TE 250 mg ทุก 4 สัปดาห์

ลักษณะของผู้เข้าร่วมการศึกษา	กลุ่มที่ 1(n=5)	กลุ่มที่ 2(n=5)	p value
อายุ (ปี)	35.2 ± 1.8	34.5 ± 2.1	p=0.644
ความสูง (ซม.)	171.8 ± 5.0	164.0 ± 3.8	P=0.528
น้ำหนัก (กก.)	67.6 ± 7.3	62.2 ± 3.7	p=0.429
Body surface area (ตารางเมตร)	1.79 ± 0.12	1.67 ± 0.05	p=0.378
Body mass index (กก.ต่อตารางเมตร)	22.6 ± 1.2	23.1 ± 1.3	p=0.780
ค่าเฉลี่ยของปริมาตรลูกอัณฑะ (มล.)	17.8 ± 1.4	18.0 ± 1.2	p=0.916
ความเข้มข้นของอสุจิ (ล้านต่อมล.)	91.8 ± 7.3	89.9 ± 22.2	p=0.937

การกดการสร้างอสุจิ (Suppression of spermatogenesis)

ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้ง 10 คนได้มารับการฉีดยาตามกำหนด พบมีการลดลงของความเข้มข้นของอสุจิภายหลังการฉีดยา และมีการเพิ่มขึ้นของความเข้มข้นของอสุจิจนเป็นปกติภายหลังการฉีดยา ดังแสดงในตารางที่ 4 และรูปที่ 1 มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 2 รายที่ไม่สามารถกดการสร้างอสุจิลงจนความเข้มข้นของอสุจิต่ำถึง 5 ล้านต่อมล.ระหว่างที่มีการกดการสร้างอสุจิ มีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 8 รายที่สามารถกดการสร้างอสุจิลงจนต่ำกว่า 5 ล้านต่อมล. และสามารถตกลงจนไม่สามารถตรวจพบอสุจิในน้ำอสุจิได้ทั้งหมด 7 ราย และยังคงกดการสร้างอสุจิจนตรวจไม่พบอสุจิในน้ำอสุจิตลอดระยะของการฉีดยาทั้งหมด 6 คน ซึ่งอยู่ในกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 อย่างละ 3 คนเท่ากัน

ตารางที่ 4 : การเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นของอสุจิ (Mean \pm SEM)

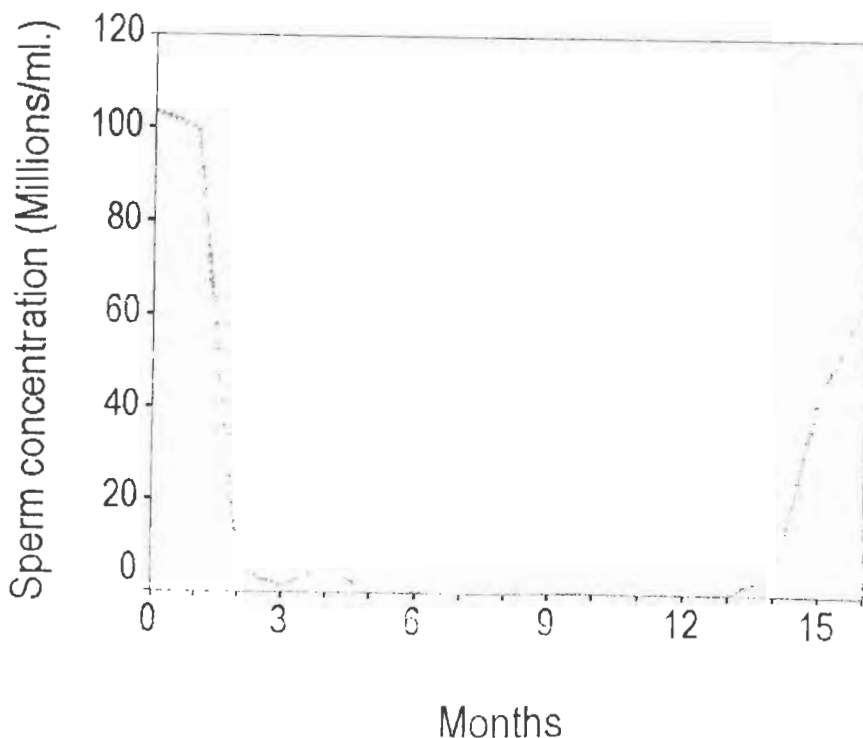
	ความเข้มข้นของอสุจิ
ก่อนการฉีดยา	89.6 \pm 16.9
ภายหลังการฉีดยา 1 เดือน	70.3 \pm 18.4
ภายหลังการฉีดยา 2 เดือน	34.8 \pm 15.1
ภายหลังการฉีดยา 3 เดือน	9.4 \pm 3.9
ภายหลังการฉีดยา 4 เดือน	5.8 \pm 3.3
ภายหลังการฉีดยา 5 เดือน	9.3 \pm 5.0
ภายหลังการฉีดยา 6 เดือน	11.3 \pm 5.7
ภายหลังการฉีดยา 7 เดือน	5.8 \pm 2.9
ภายหลังการฉีดยา 8 เดือน	12.5 \pm 7.0
ภายหลังการฉีดยา 9 เดือน	11.2 \pm 4.5
ภายหลังการฉีดยา 10 เดือน	10.4 \pm 4.9
ภายหลังการฉีดยา 11 เดือน	3.7 \pm 2.2
ภายหลังการฉีดยา 12 เดือน	9.6 \pm 4.6
ภายหลังหยุดการฉีดยา 1 เดือน	20.3 \pm 11.0
ภายหลังหยุดการฉีดยา 2 เดือน	34.8 \pm 10.3
ภายหลังหยุดการฉีดยา 3 เดือน	69.6 \pm 9.4

ในรายที่สามารถดอสุจิลงได้ต่ำถึง 5 ล้านต่อมล. เมื่อนำมาวิเคราะห์หาค่ามัธยฐานของเวลาตั้งแต่เริ่มฉีดยาจนตรวจน้ำอสุจิแล้วพบมีความเข้มข้นต่ำถึงระดับ 5, 3, 1, 0 ล้านต่อมล. เป็นครั้งแรกได้ใช้เวลา 70, 93, 136 และ 140 วัน ตามลำดับ รูปที่ 1 แสดงผลค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นของอสุจิของอาสาสมัครในระหว่างฉีดยา DMPA และ TE เป็นระยะเวลา 12 เดือน และภายหลังการหยุดฉีดยาอีก 6 เดือน

ในระยะเวลาที่หยุดการฉีดยาจะมีการสร้างอสุจิลับคืนมา พบว่ารายที่มีการกวดการสร้างอสุจิจนไม่สามารถตรวจพบอสุจิในน้ำอสุจิ จะสามารถตรวจพบอสุจิเป็นครั้งแรกในน้ำอสุจิภายหลังฉีดยาเข็มสุดท้าย 38 วัน และค่ามัธยฐานของเวลาของการตรวจพบอสุจิภายหลังการฉีดยาเข็มสุดท้ายเป็น 112 วัน

ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่การสร้างอสุจิถูกกวดจนตรวจไม่พบอสุจิในน้ำอสุจิทุกคนมีความเข้มข้นของอสุจิลับมาอยู่ในระดับปกติทุกราย โดยมีค่ามัธยฐานของเวลาที่ตรวจพบว่าความเข้มข้นอสุจิลับคืนมาอยู่ในระดับความเข้มข้นมากกว่า 20 ล้านต่อมล. และอยู่ในระดับความเข้มข้นของอสุจิเท่ากับก่อนเข้าร่วมการศึกษาเป็น 139 และ 140 วัน ตามลำดับ นับจากการฉีดยาเข็มสุดท้าย ผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกรายมีระดับอสุจิลับเข้าสู่ระดับปกติทุกราย

รูปที่ 1: แสดงค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นของอสุจิ



ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่สามารถงดการสร้างอสุจิจนตรวจไม่พบอสุจิในน้ำอสุจิเมื่อนำมาศึกษาเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานกับรายที่ไม่สามารถงดการสร้างอสุจิจนตรวจไม่พบอสุจิในน้ำอสุจิ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอายุ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, BMI, BSA และขนาดของลูกอัณฑะ แต่พบว่าในกลุ่มที่ไม่สามารถงดการสร้างอสุจิจนไม่สามารถตรวจพบอสุจิในน้ำอสุจิได้ มีความเข้มข้นของอสุจีก่อนให้การรักษาสูงกว่ากลุ่มที่สามารถงดการสร้างอสุจิจนไม่สามารถตรวจพบอสุจิในน้ำอสุจิได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ตารางที่ 5 : เปรียบเทียบลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมการศึกษากลุ่มที่สามารถงดการสร้างอสุจิจนไม่สามารถตรวจพบอสุจิในน้ำอสุจิได้ กับกลุ่มที่ไม่สามารถงดการสร้างอสุจิจนไม่สามารถตรวจพบอสุจิในน้ำอสุจิได้

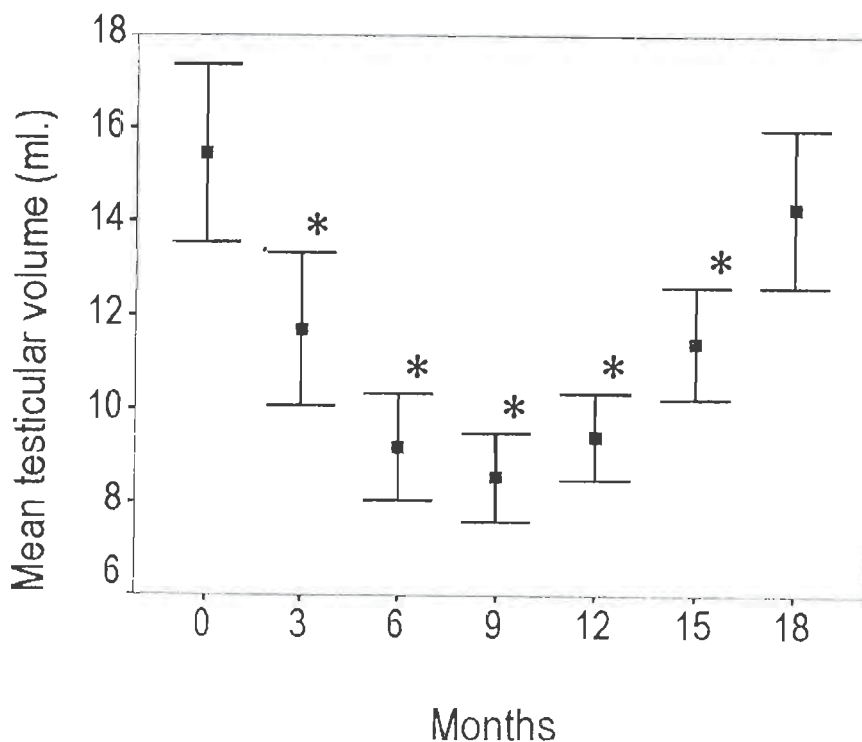
ลักษณะของผู้เข้าร่วมการศึกษา	กลุ่มที่สามารถงดการสร้างอสุจิจนไม่สามารถตรวจพบอสุจิในน้ำอสุจิได้ (n=6)	กลุ่มที่ไม่สามารถงดการสร้างอสุจิจนไม่สามารถตรวจพบอสุจิในน้ำอสุจิได้ (n=4)	p value
อายุ (ปี)	34.7 ± 1.6	34.5 ± 2.1	p=0.951
ความสูง (ซม.)	167.3 ± 4.1	168.7 ± 3.8	p=0.878
น้ำหนัก (กก.)	65.5 ± 6.1	64.1 ± 4.9	p=0.816
Body surface area (ตารางเมตร)	1.73 ± 0.10	1.73 ± 0.08	p=0.706
Body mass index (กก.ต่อตารางเมตร)	23.2 ± 1.2	22.5 ± 1.2	p=0.984
ค่าเฉลี่ยของปริมาตรลูกอัณฑะ (มล.)	17.5 ± 1.1	18.5 ± 1.5	p=0.600
ความเข้มข้นของอสุจิ (ล้านต่อมล.)	73.7 ± 10.3	116.7 ± 16.5	p=0.047

อาสาสมัคร 9 คนสามารถมาตรวจติดตามภายหลังการฉีดยาครบอีก 6 เดือน มีอาสาสมัคร 1 รายไม่สามารถมาตรวจติดตามได้ภายหลังการหยุดฉีดยา เนื่องจากมีปัญหาส่วนตัวซึ่งไม่ได้เกี่ยวข้องกับกรวิจัย ได้สอบถามอาสาสมัครรายนี้ เมื่อเสร็จสิ้นการศึกษาพบว่ามีความสุขภาพทั่วไปเป็นปกติ

ภาวะแทรกซ้อน (Adverse effects) และการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก

พบว่าการลดลงของขนาดลูกอัณฑะภายหลังการฉีดยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และลูกอัณฑะมีขนาดเพิ่มขึ้นจนมีขนาดปกติภายหลังหยุดฉีดยา (รูปที่ 2)

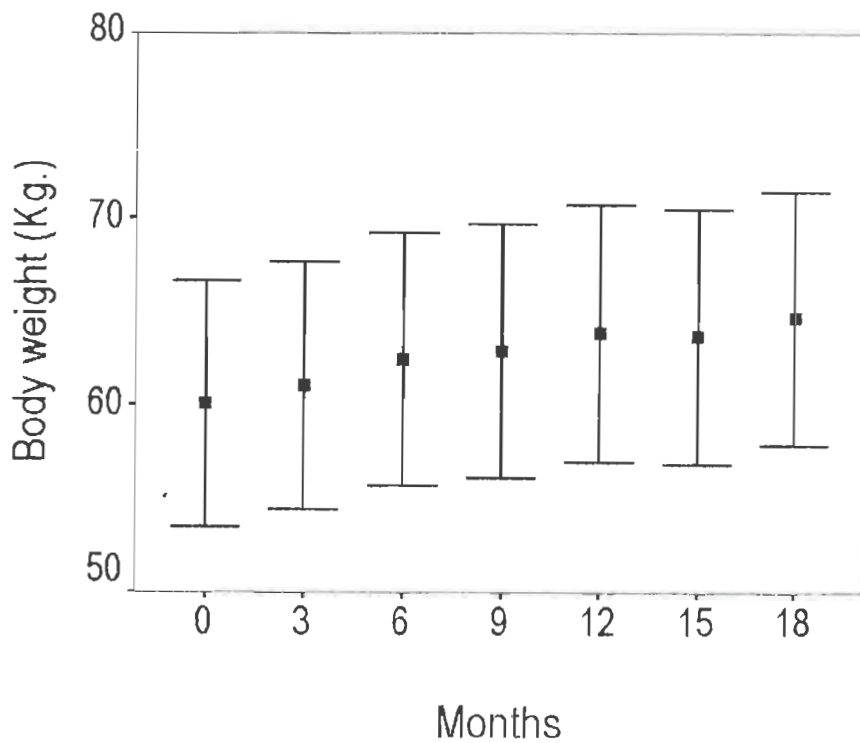
รูปที่ 2 : การเปลี่ยนแปลงของขนาดลูกอัณฑะ



* $p < 0.05$

ตลอดการศึกษาไม่ได้ตัดผู้เข้าร่วมการศึกษาออกจากการศึกษาเลย ไม่มีภาวะแทรกซ้อนทางอายุรศาสตร์ และไม่พบภาวะแทรกซ้อนจากการให้ยาที่รุนแรงจนกระทั่งต้องตัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา แต่พบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษามีน้ำหนักเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 4.6 ± 2.6 กิโลกรัม ตลอดการศึกษาหรือมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ $7.6 \pm 5.6\%$

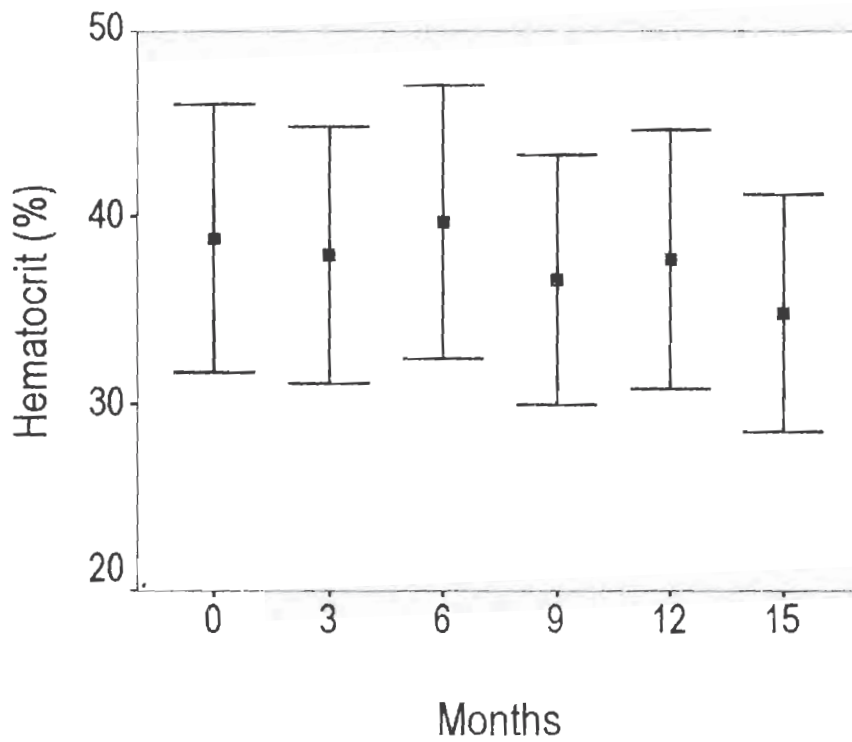
รูปที่ 3 : การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว



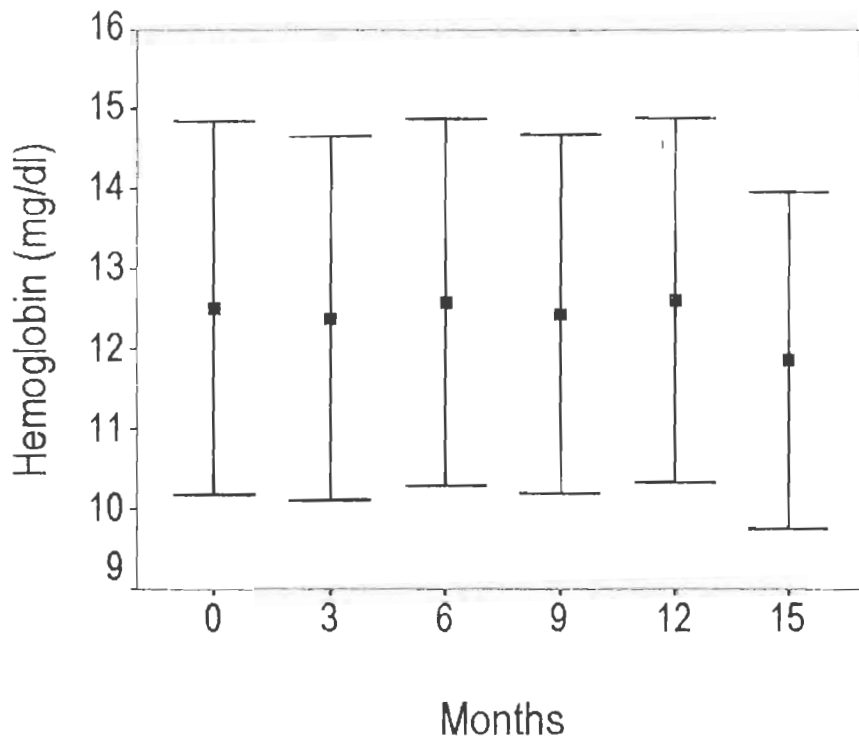
การเปลี่ยนแปลงของ Hematocrit และ Hemoglobin

ตลอดการศึกษา พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ Hematocrit, Hemoglobin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

รูปที่ 4 : การเปลี่ยนแปลงของ Hematocrit

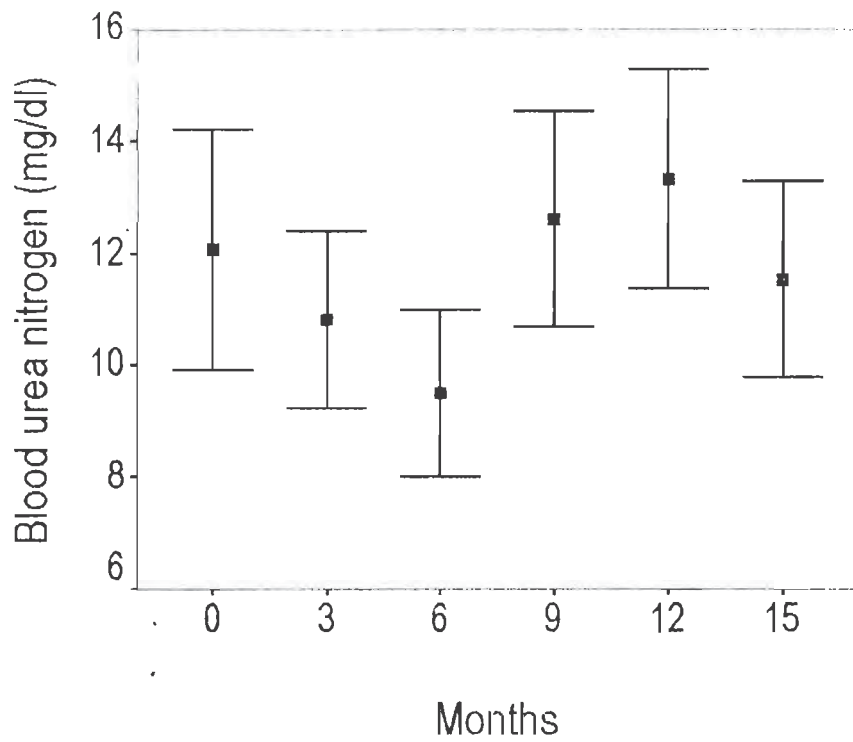


รูปที่ 5 : การเปลี่ยนแปลงของ Hemoglobin

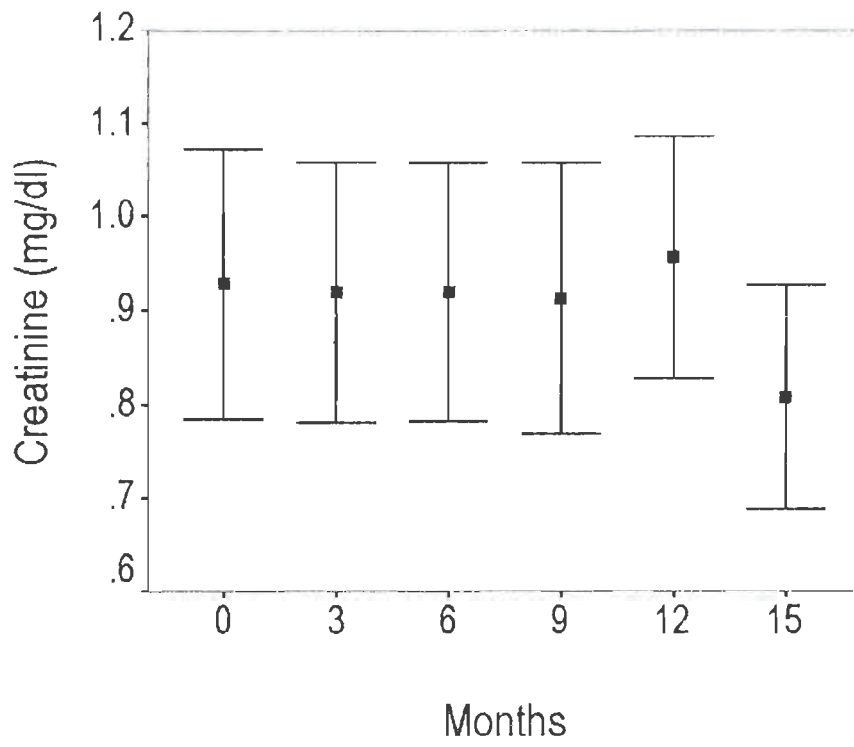


ตลอดการศึกษา ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไต พบว่า ระดับ BUN, Creatinine ในน้ำเหลืองไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

รูปที่ 6 : การเปลี่ยนแปลงของระดับ BUN

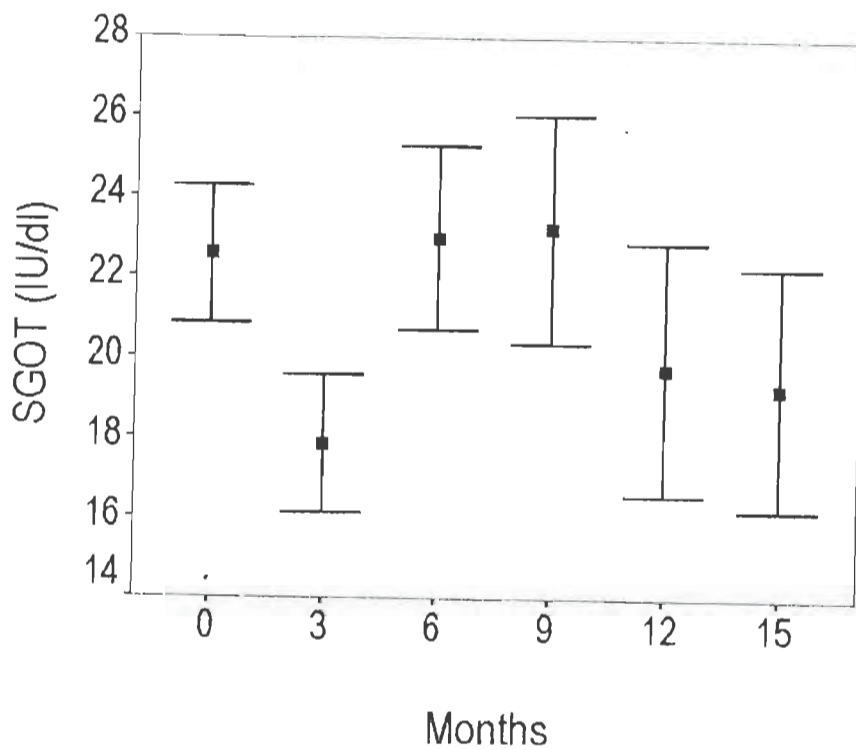


รูปที่ 7 : การเปลี่ยนแปลงของระดับ Creatinine

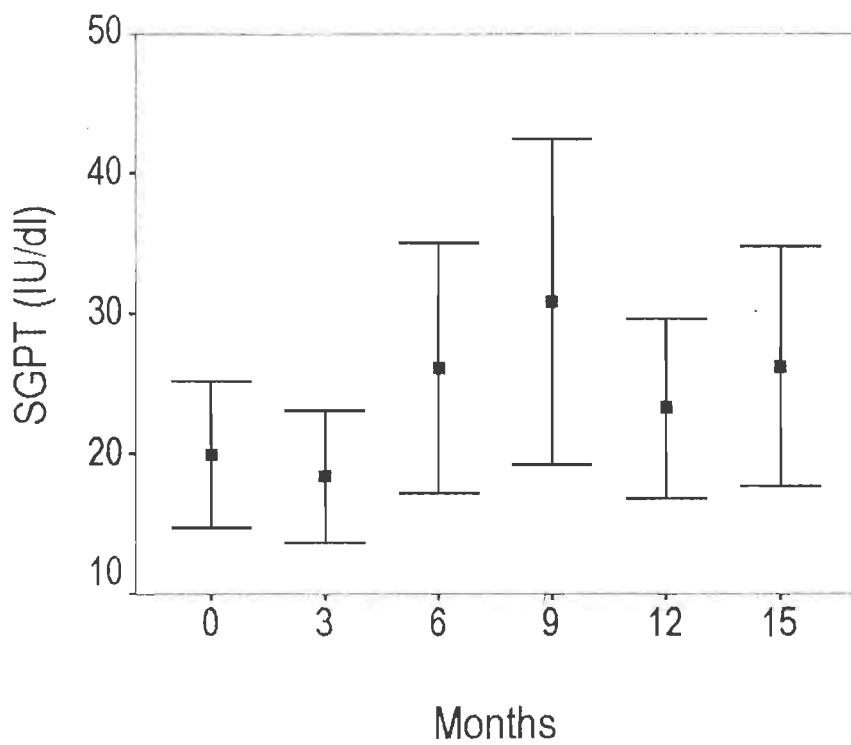


ระหว่างการฉีดยา ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของตับ พบว่า ระดับ Aspartate aminotransferase (SGOT), Alanine aminotransferase (SGPT), Gamma glutamyl transferase (γ -GT) ในน้ำเหลืองไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

รูปที่ 8 : การเปลี่ยนแปลงของ Aspartate aminotransferase (SGOT)

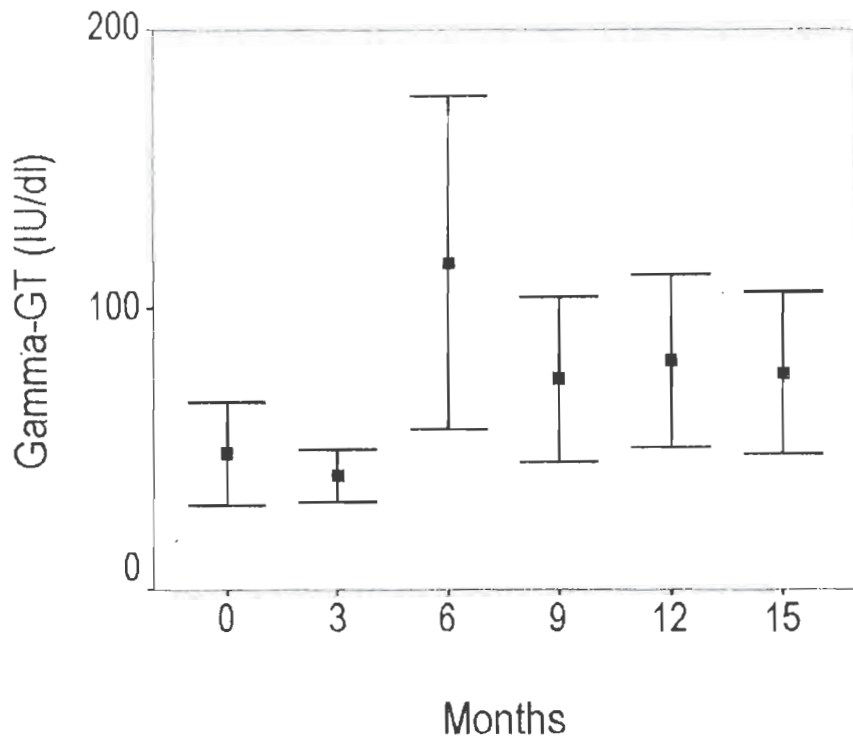


รูปที่ 9 : การเปลี่ยนแปลงของ Alanine aminotransferase (SGPT)





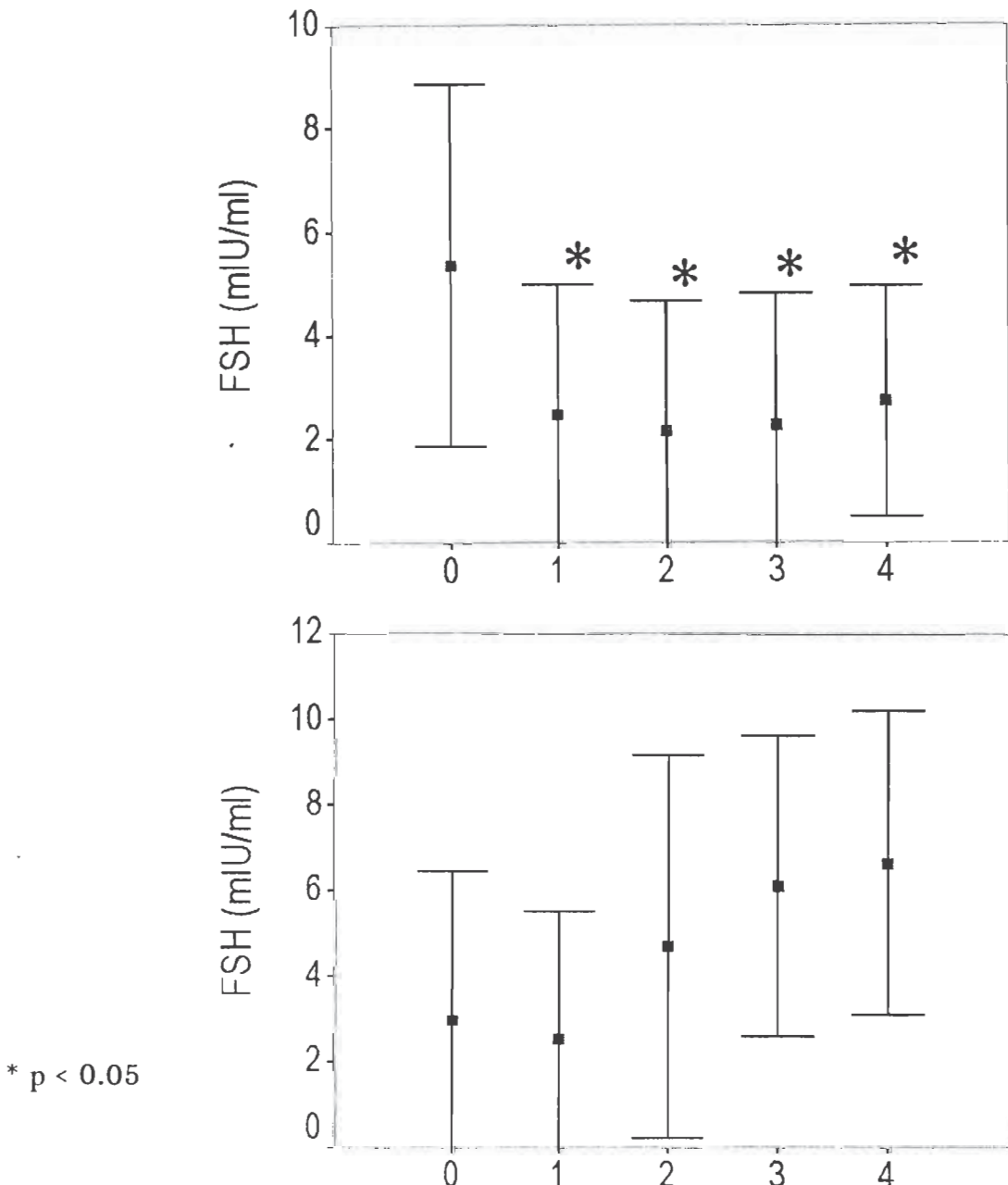
รูปที่ 10 : การเปลี่ยนแปลงของ Gamma glutamyl transferase (γ -GT)



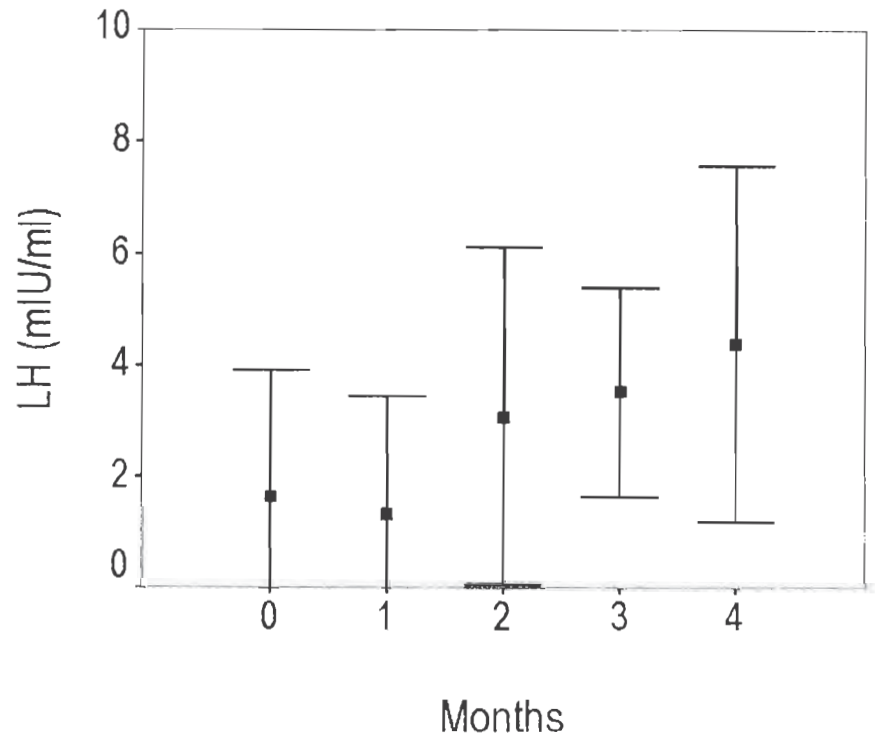
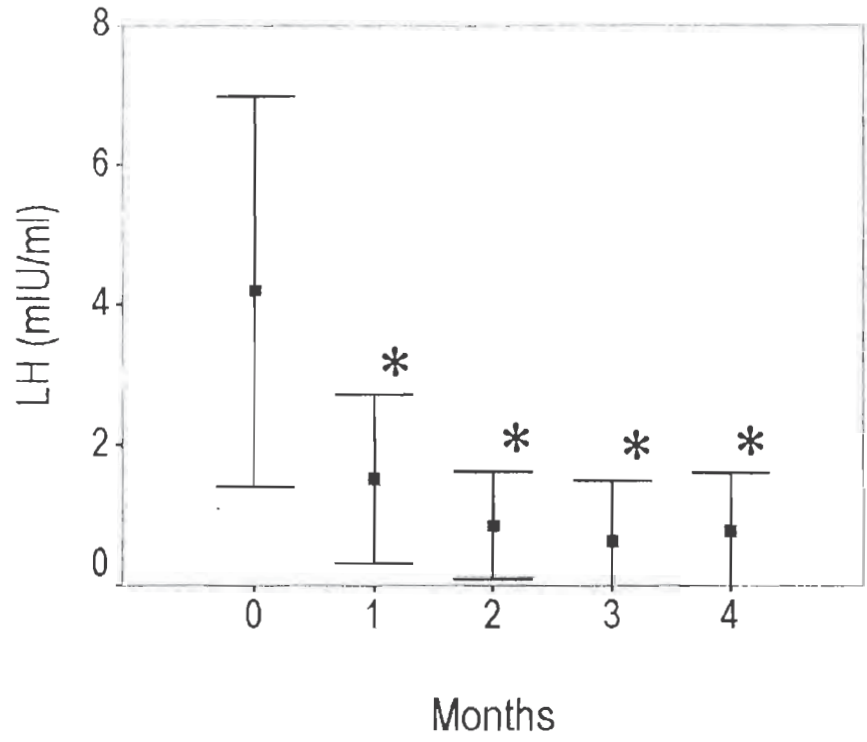
การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน (Hormonal changes)

การเปลี่ยนแปลงของระดับ FSH, LH และ Testosterone ของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับ FSH, LH และ Testosterone ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ตั้งแต่เดือนแรกหลังการฉีดยา ระดับ FSH, LH และ Testosterone จะกลับมาสู่ระดับปกติภายหลังการหยุดฉีดยา โดย ระดับ FSH และ LH จะกลับสู่ในระดับปกติในเดือนแรกหลังการหยุดฉีดยา ส่วนระดับ Testosterone จะกลับมาสู่ระดับปกติภายหลังหยุดฉีดยา 4 เดือน

รูปที่ 11 : การเปลี่ยนแปลงของระดับ FSH หลังการฉีดยาและหลังการหยุดฉีดยา

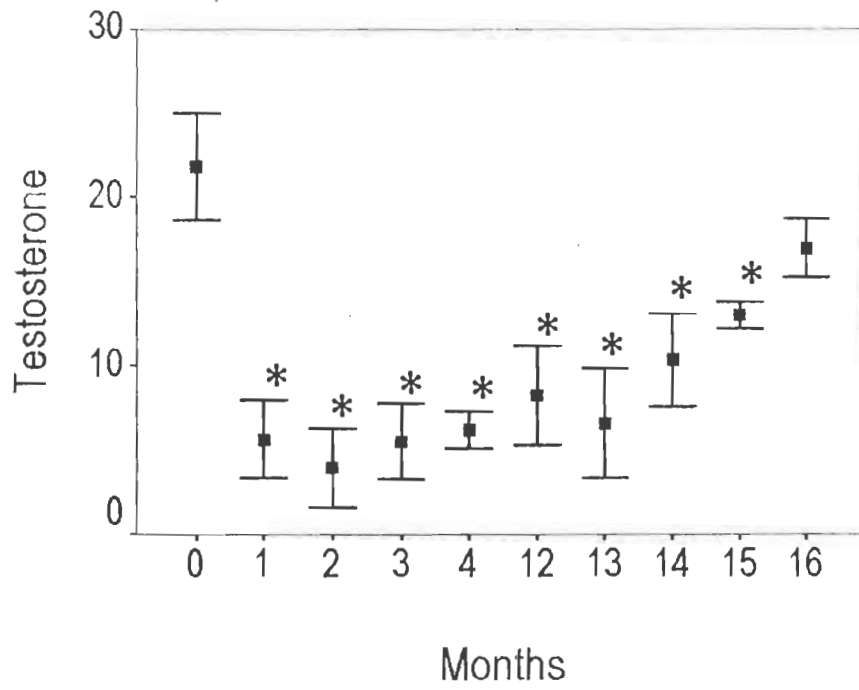


รูปที่ 12 : การเปลี่ยนแปลงของระดับ LH หลังการฉีดยาและหลังการหยุดฉีดยา



* p < 0.05

รูปที่ 13 : การเปลี่ยนแปลงของระดับ Testosterone หลังการฉีดยาและหลังการหยุดฉีดยา

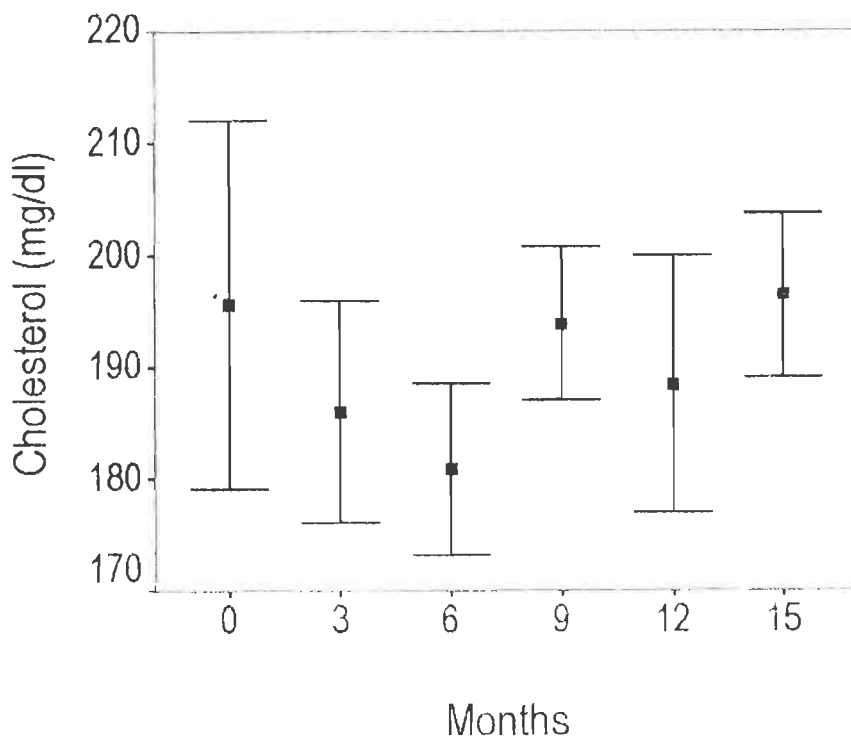


* p < 0.05

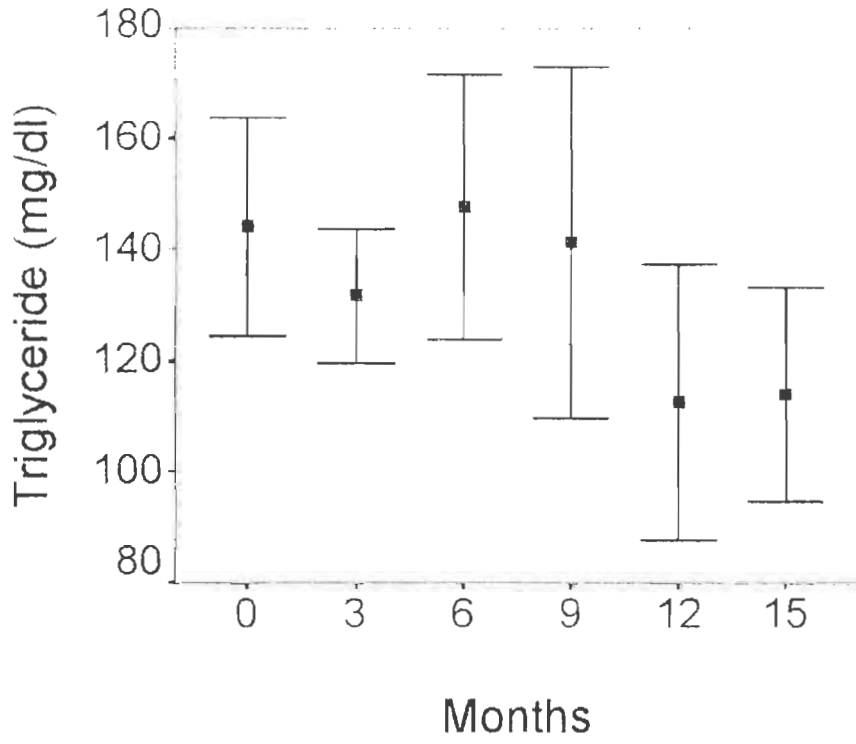
การเปลี่ยนแปลงของไขมัน (Lipid changes)

ตลอดการศึกษาพบว่า ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ Total cholesterol, Triglyceride และ HDL cholesterol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการเปลี่ยนแปลงของ LDL cholesterol พบว่ามีการลดลงของระดับ LDL cholesterol ในช่วงเดือนที่ 6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการเปลี่ยนแปลงของ VLDL cholesterol พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของระดับ VLDL cholesterol ในช่วงเดือนที่ 3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

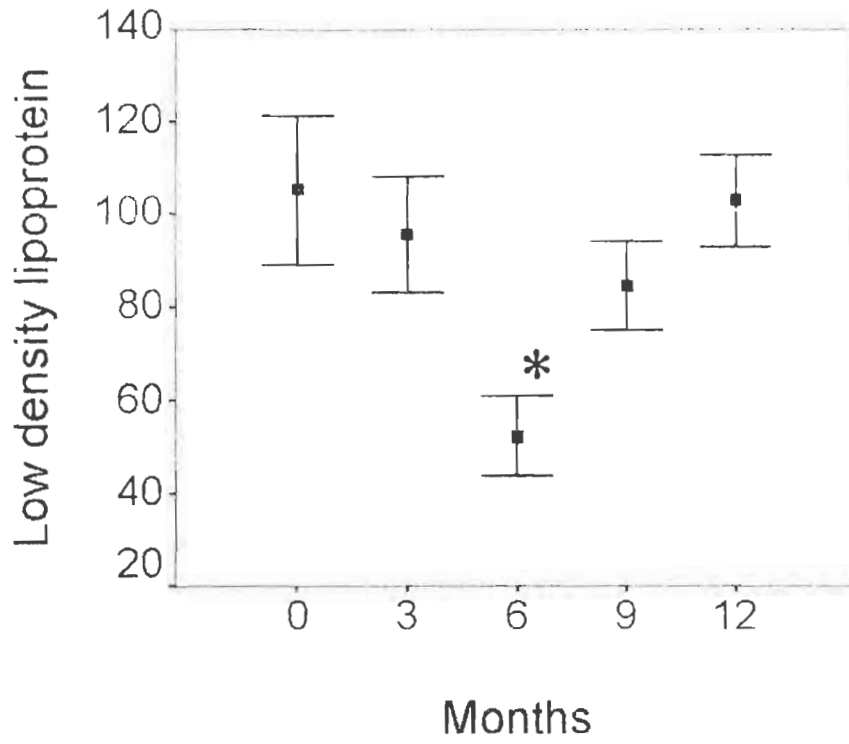
รูปที่ 14 : การเปลี่ยนแปลงของ Total cholesterol



รูปที่ 15 : การเปลี่ยนแปลงของ Triglyceride

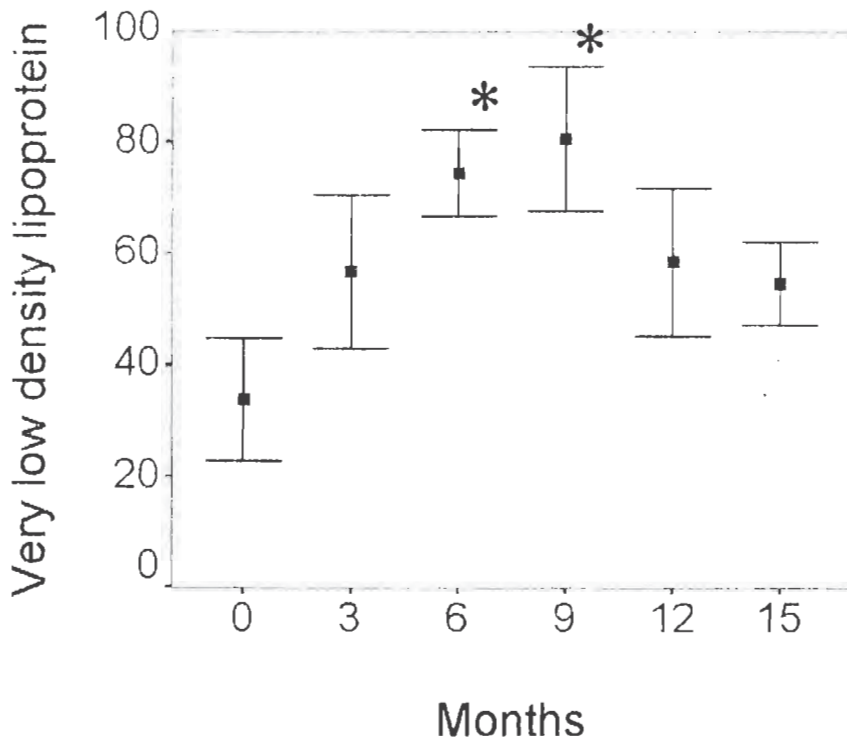


รูปที่ 17 : การเปลี่ยนแปลงของ LDL cholesterol



* $p < 0.05$

รูปที่ 18 : การเปลี่ยนแปลงของ VLDL cholesterol



* p < 0.05

ประสิทธิภาพในการคุมกำเนิด

อาสาสมัครที่ได้รับตรวจไม่พบอสุจิในน้ำอสุจิตลอดระยะเวลาของการฉีดยาทั้งหมด 6 คน ได้หยุดการคุมกำเนิดด้วยถุงยางอนามัย เพื่อประเมินประสิทธิภาพการคุมกำเนิด โดยคู่สมรส ทั้ง 6 คู่ มีเพศสัมพันธ์โดยไม่ได้คุมกำเนิดเป็นเวลารวมทั้งสิ้น 35 เดือน คิดเป็นเวลาเฉลี่ย 5.8 ± 1.1 เดือน พบว่าไม่มีการตั้งครรภ์เกิดขึ้น

อภิปราย

เนื่องจาก Progestogens เป็นสารที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการหลั่งของ Gonadotrophin ได้ดี⁽¹³⁾ และอาจออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างอสุจิได้โดยตรง⁽¹⁴⁾ การยับยั้งการหลั่ง Gonadotrophin มีผลให้ยับยั้งการหลั่ง Testosterone จาก Leydig cell ตามปกติความเข้มข้นของ Testosterone ในลูกอัณฑะจะอยู่ในระดับสูงมาก เมื่อมีการสร้างจาก Testosterone จาก Leydig cell ลดลงร่วมกับมีการลดลงของ Gonadotrophin ทำให้ไม่สามารถสร้างอสุจิได้ตามปกติ⁽¹⁵⁾ การนำเอา Progestogen มาใช้ร่วมกับ Testosterone พบว่าจะมีการเสริมฤทธิ์กันทำให้สามารถลดขนาดของฮอร์โมนแต่ละชนิดลงได้ นอกจากนั้นทำให้มีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้นกว่าใช้ฮอร์โมนเพียงตัวเดียว

ต่อมาจึงได้มีการศึกษา DMPA ร่วมกับ Testosterone ในการนำมาคุมกำเนิดเพศชาย^(8,16,17) พบว่ามีผลในการกวดการสร้างอสุจิแตกต่างกันออกไปมาก พบว่าสามารถกวดการสร้างอสุจิจนกระทั่งไม่สามารถตรวจพบอสุจิในน้ำอสุจิอยู่ระหว่าง 14% - 100%^(10,17,18) การศึกษาต่อมาพบว่าการใช้ DMPA ร่วมกับ TE ทำให้ High density lipoprotein cholesterol (HDL-C) และอัตราส่วนระหว่าง High density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ต่อ Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญซึ่งอาจก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดได้เมื่อใช้เป็นระยะเวลานาน⁽⁹⁾ การศึกษาต่อมาจึงได้พยายามลดขนาดของ DMPA และ TE ลง เพื่อลดการเปลี่ยนแปลงต่อไขมัน โดยได้ศึกษาเปรียบเทียบการคุมกำเนิดเพศชายด้วยการให้ DMPA 100 มก. ร่วมกับ TE 100 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกเดือน กับการให้ DMPA 200 มก. ร่วมกับ TE 250 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกเดือน พบว่าทั้งสองวิธีสามารถกวดการสร้างอสุจิได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสามารถกวดการสร้างอสุจิจนไม่สามารถพบอสุจิในน้ำอสุจิหลังจากเริ่มฉีดยาเป็นเวลา 2.5 เดือน⁽¹⁰⁾

การศึกษานี้ได้ใช้ DMPA ขนาดต่ำ คือ 100 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 4 สัปดาห์ร่วมกับการให้ TE ร่วมด้วย ในขนาด 125 มก. และ 250 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 4 สัปดาห์เพื่อทดแทน Testosterone ที่ลดลง เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการกวดการสร้างอสุจิ, การเปลี่ยนแปลงทางคลินิก, การแปลงของ Blood chemistry, การทำงานของตับและไต, ฮอร์โมน และการเปลี่ยนแปลงของ Lipids และ Lipoproteins นอกจากนั้นยังได้ศึกษาประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากวิธีการคุมกำเนิดนี้ ในชายไทย เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ในการนำวิธีดังกล่าวมาใช้ในโครงการวางแผนครอบครัวต่อไป

การกดการสร้างอสุจิ (Suppression of spermatogenesis)

จากการศึกษานี้พบว่า การกดการสร้างอสุจิในชายไทย ด้วยการฉีด DMPA 100 มก. ร่วมกับ Testosterone enanthate 125 มก. หรือ 250 มก. เข้ากล้ามเนื้อได้ผลไม่ด้นัก เนื่องจากสามารถกดการสร้างอสุจิจนไม่สามารถตรวจพบอสุจิในน้ำอสุจิเพียง 60% เมื่อเทียบกับการกดการสร้างอสุจิด้วยวิธีเดียวกันในชายอินโดนีเซีย ซึ่งสามารถกดการสร้างอสุจิจนไม่สามารถตรวจพบอสุจิในน้ำอสุจิได้ถึง 100%⁽¹⁰⁾ นอกจากนั้นค่ามัธยฐานของระยะเวลาจากที่เริ่มฉีดฮอร์โมนจนถึงตรวจไม่พบอสุจิในน้ำอสุจิในการศึกษานี้เป็น 140 วัน ซึ่งยาวนานกว่าการศึกษาของประเทศอินโดนีเซียที่มีค่ามัธยฐานของเวลาเป็น 2.5 เดือน⁽¹⁰⁾

พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอายุ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, BMI, BSA และขนาดของลูกอัณฑะ แต่พบว่าในกลุ่มที่ไม่สามารถกดการสร้างอสุจิจนไม่สามารถตรวจพบอสุจิในน้ำอสุจิได้ มีความเข้มข้นของอสุจีก่อนให้การรักษาสูงกว่ากลุ่มที่สามารถกดการสร้างอสุจิจนไม่สามารถตรวจพบอสุจิในน้ำอสุจิได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ดังนั้นความเข้มข้นของอสุจีก่อนให้ยาอาจนำมาใช้ในการทำนายผลการกดการสร้างอสุจิจนไม่สามารถตรวจพบอสุจิในน้ำอสุจิได้

เมื่อหยุดการฉีดยา พบว่ารายที่มีการกดการสร้างอสุจิจนไม่สามารถตรวจพบอสุจิในน้ำอสุจิ จะมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาจากการฉีดยาเข็มสุดท้ายจนถึงเมื่อตรวจพบอสุจิเป็นครั้งแรกในน้ำอสุจิเป็น 112 วัน ซึ่งยาวนานกว่าการศึกษาในประเทศอินโดนีเซียซึ่งพบว่ามีค่ามัธยฐานเป็นเวลา 2 เดือน⁽¹⁰⁾ การศึกษานี้พบว่าค่ามัธยฐานของเวลาที่ตรวจพบว่าความเข้มข้นอสุจิลบคืนมาอยู่ในระดับความเข้มข้นมากกว่า 20 ล้านต่อมล. และอยู่ในระดับความเข้มข้นของอสุจิเท่ากับก่อนเข้าร่วมการศึกษาเป็น 139 และ 140 วัน ตามลำดับ นับจากการฉีดยาเข็มสุดท้าย ซึ่งไม่แตกต่างกับการศึกษาในคนไทยที่ผ่านมาซึ่งใช้ TE 200 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกสัปดาห์⁽⁵⁾

พอสรุปได้ว่าการใช้ DMPA 100 มก. ร่วมกับ TE 125 มก. หรือ 250 มก. ไม่มีความแตกต่างกันในประสิทธิภาพของการกดการสร้างอสุจิ แต่พบว่าการให้ยาทั้งสองขนาดสามารถกดการสร้างอสุจิจนไม่สามารถตรวจพบอสุจิในน้ำอสุจิได้เพียง 60% เท่านั้น และพบว่าระยะเวลาที่ใช้ในการกดการสร้างอสุจิและการกลับคืนมาของการสร้างอสุจียาวนานกว่าการศึกษาที่ผ่านมา ทำให้การนำวิธีนี้มาใช้ในการคุมกำเนิดค่อนข้างลำบาก เนื่องจากได้ผลไม่แน่นอน

ภาวะแทรกซ้อน (Adverse effects) และการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก

ตลอดการศึกษาไม่ได้ตัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาเลย ไม่มีภาวะแทรกซ้อนทางอายุรศาสตร์ และไม่พบภาวะแทรกซ้อนจากการให้ยา แต่พบว่าอาสาสมัครมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 4.6 ± 2.6 กิโลกรัม ตลอดการศึกษาหรือมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ $7.6 \pm 5.6\%$ การเปลี่ยนแปลงของขนาดลูกอ๊ณฑะพบว่าการลดลงของขนาดลูกอ๊ณฑะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติขณะให้ยา และขนาดลูกอ๊ณฑะกลับมาเป็นปกติภายหลังหยุดฉีดยา

การเปลี่ยนแปลงของ Blood chemistry

ระหว่างการศึกษา พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ Hematocrit, Hemoglobin, BUN, Creatinine และ Liver function tests อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน (Hormonal changes)

การเปลี่ยนแปลงของระดับ FSH, LH และ Testosterone ของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับ FSH, LH และ Testosterone ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ตั้งแต่เดือนแรกหลังการฉีดยา ระดับ FSH, LH และ Testosterone จะกลับมาสู่ระดับปกติภายหลังการหยุดฉีดยา โดย ระดับ FSH และ LH จะกลับสู่ในระดับปกติในเดือนแรกหลังการหยุดฉีดยา ส่วนระดับ Testosterone จะกลับมาสู่ระดับปกติภายหลังหยุดฉีดยา 4 เดือน

การเปลี่ยนแปลงของ FSH และ LH ใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา⁽¹⁰⁾ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับ Testosterone ของทั้งสองกลุ่ม อาจเนื่องมาจาก Testosterone enanthate (TE) เป็นฮอร์โมนที่มี Half life สั้น เมื่อมาตรวจหาระดับ Testosterone ภายหลังการฉีดยา 4 สัปดาห์ทำให้พบว่ามีระดับฮอร์โมนต่ำทั้งสองกลุ่มและไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันของความถี่ของการร่วมเพศของทั้งสองกลุ่ม และไม่ได้มีความแตกต่างระหว่างความถี่ของการร่วมเพศในขณะได้รับยาฮอร์โมนกับเมื่อก่อนได้รับยาฮอร์โมน

พอสรุปได้ว่าควรมีการพัฒนาฮอร์โมน Testosterone ที่มี Half life ยาวกว่านี้ในการให้ทดแทน หรือหา Hormonal delivery system แบบอื่น เช่น pellet เป็นต้นเพื่อให้สามารถปลดปล่อยฮอร์โมนออกมาได้เป็นระยะเวลาสั้นขึ้น

การเปลี่ยนแปลงของไขมัน (Lipid changes)

ตลอดการศึกษาพบว่า ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ Total cholesterol, Triglyceride และ HDL cholesterol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการเปลี่ยนแปลงของ LDL cholesterol พบว่ามีการลดลงของระดับ LDL cholesterol ในช่วงเดือนที่ 6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการเปลี่ยนแปลงของ VLDL cholesterol พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของระดับ VLDL cholesterol ในช่วงเดือนที่ 3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับของไขมันทุกประเภทไม่มีความแตกต่างกันเมื่อก่อนและหลังจากการใช้ยา จะเห็นได้ว่าการใช้ DMPA 100 มก.ร่วมกับ TE 125-250 มก. ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของไขมันอย่างชัดเจน

ประสิทธิภาพในการคุมกำเนิด

ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ตรวจไม่พบอสุจิในน้ำอสุจิทั้งหมด 6 คน ได้ให้หยุดการคุมกำเนิดด้วยถุงยางอนามัย เพื่อประเมินประสิทธิภาพการคุมกำเนิด คู่สมรสทั้ง 6 คู่ มีเพศสัมพันธ์โดยไม่ได้คุมกำเนิดเป็นเวลารวมทั้งสิ้น 35 เดือน คิดเป็นเวลาเฉลี่ยคนละ 5.8 ± 1.1 เดือน พบว่า ไม่มีการตั้งครรภ์เกิดขึ้น

บทสรุป

หลักการคุมกำเนิดเพศชายด้วยฮอร์โมนมีจุดประสงค์ในการลดจำนวนอสุจิในน้ำอสุจิลงเพียงพอจนไม่สามารถทำให้มีบุตรได้ ฮอร์โมน FSH, LH และ Testosterone เป็นฮอร์โมนที่มีส่วนสำคัญในกระบวนการสร้างอสุจิตามปกติ การกวดการหลัง FSH และ LH จากต่อมใต้สมองจะทำให้มีระดับ Testosterone ในลูกอัณฑะลดลงและมีผลให้หยุดการสร้างอสุจิ การใช้ DMPA ร่วมกับ TE ในการคุมกำเนิดเพศชาย อาศัยหลักการที่ DMPA จะกวดการสร้าง FSH และ LH จากต่อมใต้สมอง ทำให้ระดับ FSH และ LH จากต่อมใต้สมองมีระดับลดลง ซึ่งจะมีผลยับยั้งการสร้างอสุจิและลดการสร้าง Testosterone จาก Leydig cell ปริมาณ Testosterone ที่ลดลงจะมีผลต่อการสร้างอสุจิ และทำให้ระดับ Testosterone ในกระแสโลหิตลดลง Testosterone enanthate ที่ให้ร่วมด้วยเพื่อทดแทน Testosterone ที่ลดลงในกระแสโลหิต⁽¹⁵⁾

จากการศึกษานี้พบว่า การให้ DMPA ร่วมกับ TE จะสามารถกวดการสร้างอสุจิได้และเมื่อหยุดการฉีดฮอร์โมนแล้ว การสร้างอสุจิจะกลับคืนมาเป็นปกติ แต่พบว่าสามารถกวดการสร้างอสุจิลงจนตรวจไม่พบอสุจิในน้ำอสุจิได้เพียง 60% เท่านั้น และพบว่าในรายที่สามารถกวดการสร้างอสุจิลงจนตรวจไม่พบอสุจิในน้ำอสุจิจะมีความเข้มข้นอสุจิในตอนแรกต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่สามารถกวดการสร้างอสุจิลงจนตรวจไม่พบอสุจิในน้ำอสุจิได้

ตลอดการศึกษาไม่พบการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไตและตับ รวมทั้ง Hematocrit, Hemoglobin และ Blood chemistry นอกจากนั้นยังไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจนของ Lipids และ Lipoproteins ปัญหาสำคัญของการคุมกำเนิดด้วยวิธีนี้คือ ผู้เข้าร่วมการศึกษามีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น

พอสรุปได้ว่าการศึกษานี้ได้พยายามลดขนาดของ DMPA และ TE ลง เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาในการกวดการสร้างอสุจิ และผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ Metabolism พบว่าการกวดการสร้างอสุจิมีประสิทธิภาพไม่ดึ้นัก และมีการเปลี่ยนแปลงของ Metabolism ที่สำคัญคือ มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น แต่ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ Blood chemistry, Lipids และ Lipoproteins, การเปลี่ยนแปลงของตับและไต

สาเหตุที่ทำให้ไม่สามารถกวดการสร้างอสุจิลงจนไม่สามารถพบอสุจิในน้ำอสุจินั้นอาจเนื่องมาจากคุณลักษณะทางเภสัชวิทยาของฮอร์โมนที่นำมาใช้ในการกวดการสร้างอสุจิ หรือขนาดของฮอร์โมนที่ให้

การพัฒนา Progestogen หรือ Testosterone ที่สามารถมีฤทธิ์อยู่ในร่างกายได้นานและไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ Blood chemistry, การทำงานของตับและไต รวมทั้ง Lipid metabolism อาจทำให้สามารถพัฒนาการคุมกำเนิดเพศชายด้วยฮอร์โมนให้ดีขึ้นได้ ในระยะหลังได้มีการพัฒนาฮอร์โมนที่มีคุณลักษณะดังกล่าวขึ้น คือ Levonorgestrel butanoate (HRP 002) และ Testosterone buciclate (20AET-1) ในการคุมกำเนิดเพศชายด้วยฮอร์โมน การทดลองในสัตว์ทดลองและในมนุษย์พบว่าได้ผลดี⁽¹⁹⁻²²⁾

การศึกษาที่ควรทำต่อไป คือการนำฮอร์โมนที่พัฒนาใหม่ซึ่งสามารถออกฤทธิ์ได้นานขึ้น มาใช้ในการกวดการสร้างอสุจิ หรือเพิ่มขนาดหรือความถี่ของการให้ DMPA เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการกวดการสร้างอสุจิ เพื่อให้สามารถนำมาใช้ในโครงการวางแผนครอบครัวต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณรองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดำรง เจริญประยูร ที่ได้ให้การสนับสนุนงานวิจัยนี้มาตลอด

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ

คุณสรินทร์ เกรียงสินยศ ในการคัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษาและ
ประสานงานทั่วไป

คุณพุลศรี วิชัยดิษฐ์ ในการเจาะเลือดผู้เข้าร่วมการศึกษา

คุณเย็นจิต จันทรประสิทธิ์, คุณจิราพรณ์ เจริญมิจาววัฒน์ และ คุณ

อัมพร สว่างแจ่ม ในการตรวจน้ำอสุจิ

คุณสมัย สิปิพัฒน์ไพบูลย์ ในการตรวจหาระดับฮอร์โมน

คุณรัชณี ว่องวัฒนวิกรม ในการตรวจหาระดับ Lipids และ Lipoproteins

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณบริษัท Upjohn ที่ให้การสนับสนุนยา Depot
medroxyprogesterone acetate (DMPA : Depot Provera) เพื่อใช้ในงานวิจัย

งานวิจัยนี้ได้รับเงินทุนสนับสนุนจากเงินงบประมาณแผ่นดิน จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ประจำปี 2540-2541



เอกสารอ้างอิง

1. Waites GM, Wang C, Griffin PD. Gossypol: reasons for its failure to be accepted as a safe, reversible male antifertility drug. *Int J Androl* 1998;21:8-12.
2. World Health Organisation Task Force in Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *Lancet* 1990;336:955-9.
3. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Infertility. Rates of testosterone-induced suppression to severe oligozoospermia or azoospermia in two multinational clinical studies. *Int J Androl* 1995;18:157-65.
4. Wu FCW, Farley TMM, Peregoudov A, Waites GMH, World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Effects of testosterone enanthate in normal men: experience from a multicenter contraceptive efficacy study. *Fertil Steril* 1996;65:626-36.
5. Aribarg A, Sukcharoen N, Chanprasit Y, Ngeamvijawat J, Kriangsinyos R. Suppression of spermatogenesis by testosterone enanthate in Thai men. *J Med Assoc Thai* 1996;79:624-9.
6. Sukcharoen N, Aribarg A, Kriangsinyos R, Chanprasit Y, Ngeamvijawat J. Contraceptive efficacy and adverse effects of testosterone enanthate in Thai men. *J Med Assoc Thai* 1996;79:767-73.
7. Behre HM, Oberpenning F, Nieschlag E. Comparative pharmacokinetics of androgen preparations: application of computer analysis and simulation. In: Nieschlag E, Behre HM, editors. *Testosterone - Action, deficiency, substitution*. Heidelberg : Springer Verlag, 1990:115-35.
8. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Comparison of two androgens plus depot medroxyprogesterone acetate for suppression to azoospermia in Indonesian men. *Fertil Steril* 1993;60:1062-8.
9. Wallace EM, Wu FC. Effect of depot medroxyprogesterone acetate and testosterone enanthate on serum lipoproteins in man. *Contraception* 1990;41:63-71.

10. Pangkahila W. Reversible azoospermia induced by an androgen-progestin combination regimen in Indonesian men. *Int J Androl* 1991;14:248-56.
11. World Health Organization. *Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen - Cervical Mucus Interaction*. 3rd edition Cambridge: Cambridge University Press, 1992.
12. du Bois D, du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916;17:863-71.
13. Kjeld JM, Puah CM, Kaufman B, et al. Effects of norgestrel and ethinyloestradiol ingestion on serum levels of sex hormones and gonadotropins in men. *Clin Endocrinol* 1979;11:497-501.
14. Goldzieher JW, Castracane VD. Antifertility effects of progestational steroids. In: Benagiano H, Diczfalusy E, editors. *Endocrine mechanisms in fertility regulation*. New York: Raven Press, 1984:49-65.
15. Knuth UA; Nieschlag E. Endocrine approaches to male fertility control. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1987;1:113-32.
16. Knuth UA, Yeung C-H, Nieschlag E. Combination of 19-nortestosterone hexyloxyphenylpropionate (Anadur) and depot-medroxyprogesterone acetate (Clinovir) for male contraception. *Fertil Steril* 1989;51:1011-8.
17. Schearer SB, Alvarez-Sanchez F, Anselmo J, Brenner B, Coutinho E, Latham-Faundes A, et al. Hormonal contraception for men. *Int J Androl* 1978;Suppl 2:680-712.
18. Paulsen CA, Bremner WJ, Leonard JM. Male contraception: clinical trials. In: Mishell DR Jr, editor. *Advances in fertility research*. New York: Raven Press, 1982: 157-70.
19. Behre HM, Nieschlag E. Testosterone buciclate (20AET-1) in hypogonadal men: pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new long-acting androgen ester. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1204-10.

20. Hall PE, Bialy G, Blye RP, Crabbe P. Development of certain levonorgestrel esters as long-acting injectable contraceptives. In: Zatuchni GI, Goldsmith A, Shelton JD, Sciara JJ, editors. Long-acting contraceptive delivery systems. Philadelphia: Harper & Row, 1983:190-8.
 21. Rajalakshmi M, Ramakrishnan PR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new long-acting androgen ester: maintenance of physiological androgen levels for 4 months after a single injection. *Contraception* 1989;40:399-412.
 22. Weinbauer GF, Marshall GR, Nieschlag E. New injectable testosterone ester maintains serum testosterone of castrated monkeys in the normal range for four months. *Acta Endocrinologica* 1986;113:128-32.
-