



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การศึกษาประสิทธิภาพของรีโมนจีเอ็นอาร์เอช อะโกนิสในการรักษา

โรคต่อมลูกหมากโตในสุนัข

โดย ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร. ศุภวิวัฒน์ พงษ์เลาหพันธุ์

กันยายน 2561

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การศึกษาประสิทธิภาพฮอร์โมนจีเอ็นอาร์เอช อะโกนิสในการรักษา
โรคต่อมลูกหมากโตในสุนัข

ผู้วิจัย

ผศ.น.สพ.ดร.ศุภวิวัฒน์ พงษ์เลหาพันธุ์

สังกัด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัยและจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว.ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG5380154

ชื่อโครงการ: การศึกษาประสิทธิภาพของฮอร์โมนเจเอ็นอาร์เอช อะโกนิสในการรักษาโรคต่อมลูกหมากโตในสุนัข

ชื่อนักวิจัยและสถาบัน: ผศ.น.สพ.ดร.ศุภวิวัฒน์ พงษ์เลหาพันธ์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อีเมล: sponglowhapan@gmail.com

ระยะเวลาโครงการ: 15 มิถุนายน 2553 ถึง ปัจจุบัน (ขอขยายเวลา)

บทคัดย่อ:

ทำการศึกษาประสิทธิภาพของฮอร์โมนเจเอ็นอาร์เอช อะโกนิส เดสโรเอริน ในการรักษาโรคต่อมลูกหมากโต (BPH) ในสุนัขทางคลินิก ในด้านอาการทางคลินิก การเปลี่ยนแปลงของขนาดและปริมาตรต่อมลูกหมากด้วยอัลตราซาวนด์ ระดับเทสโทสเตอโรนในกระแสเลือด และการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรต่อมลูกหมากในสุนัขปกติ โดยทำการฝังฮอร์โมนบริเวณกลางสะบักสองข้าง หลังฝังฮอร์โมนในสุนัขป่วยจะทำการตรวจในระยะต่าง คือระยะ 15 วันแรก (Period 1) และ 15 วันต่อมา (Period 2) หลังจากนั้นทุกช่วง 30 วัน จากการศึกษาสุนัขป่วยจำนวน 20 ตัว พบอาการผิดปกติเกี่ยวกับการขับถ่ายปัสสาวะมากที่สุด คือ ร้อยละ 85 (17/20) อาการทางระบบขับถ่ายอุจจาระพบร้อยละ 35 (7/20) และอาการกรดก้นก้าวอย่างผิดปกติไป พบร้อยละ 10 (2/10) โดยสุนัขร้อยละ 20 (4/20) แสดงอาการมากกว่า 1 ระบบ หลังการฝังฮอร์โมน deslorelin ในช่วง 1-15 วันแรก (Period 1) สุนัขทุกตัว (20/20) มีอาการดีขึ้น โดยสุนัขร้อยละ 75 (15/20) อาการดังกล่าวหายภายใน 7-15 วันหลังได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมน (Period 1) และสุนัขอีกร้อยละ 25 (5/20) หายเป็นปกติในระยะ 16-30 วันหลังรักษา (Period 2) ระยะเวลาที่ทำการศึกษาในกลุ่มสุนัขป่วยด้วยอาการต่อมลูกหมากโต จำนวน 20 ตัว เฉลี่ย 354 ± 205.1 วัน (mean \pm SD) (ค่าต่ำสุดและสูงสุด 170-970 วัน) สุนัขร้อยละ 75 ไม่แสดงอาการป่วยอีกเลยจนถึงวันที่ 420 (14 เดือน) ของการเก็บข้อมูล แต่สุนัขร้อยละ 25 เริ่มมีอาการประมาณเดือนที่ 12 ของการรักษาและได้รับการฝังฮอร์โมนเป็นครั้งที่ 2 เนื่องจากรายงานสุนัขที่เข้ารับการตรวจหลัง Period 15 มีเพียง 1-2 ตัวต่อช่วงเวลา เฉพาะข้อมูลในช่วง Period 1-15 จะถูกนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ ภายหลังการรักษาค่าร้อยละของขนาดความยาว (% Prostatic length) ความกว้าง (% Prostatic width) ความลึก (% Prostatic depth) และปริมาตรต่อมลูกหมาก (% Prostatic volume) เมื่อเปรียบเทียบกับขนาดก่อนการรักษา ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) ใน Period ที่ 4 3 3 และ 2 ตามลำดับ และลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) ตลอดช่วงเวลาการศึกษาจนถึง Period 15 การลดลงของปริมาตรต่อมลูกหมากมีความสัมพันธ์ (correlation) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กับความยาว ($r = 0.78$, $P < 0.001$) ความกว้าง ($r = 0.89$, $P < 0.001$) และความลึกของต่อมลูกหมาก ($r = 0.89$, $P < 0.001$) ระดับเทสโทสเตอโรนของสุนัขกลุ่ม BPH ก่อนการรักษา มีค่าเฉลี่ย 4.87 ± 0.33 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (mean \pm SD) (ค่าสูงสุดและต่ำสุด 4.03-6.34) ระดับเทสโทสเตอโรนเริ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) ใน Period 1 (1-15 วันหลังฝังฮอร์โมน) และลดต่ำกว่าระดับก่อนการรักษาตลอดช่วงเวลาที่เก็บข้อมูล (Period 1-15) ปริมาตรต่อมลูกหมากของสุนัขที่มีภาวะต่อมลูกหมากโตลดลงเร็วกว่าและนานกว่าสุนัขปกติอย่างเห็นได้ชัด ผลการศึกษาทางคลินิกนี้แสดงให้เห็นว่า GnRH agonist deslorelin มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาทางคลินิกในสุนัขป่วยที่มีสาเหตุจากภาวะต่อมลูกหมากโต โดยไม่พบผลข้างเคียงระยะสั้นและระยะยาวตลอดการรักษา สุนัขจำนวนมากไม่มีอาการป่วยเลยจนถึงเดือนที่ 14

คำหลัก: ต่อมลูกหมากโต สุนัข ประสิทธิภาพทางคลินิก เดสโรเอริน

Abstract

Project code: MRG5380154

Project title: Clinical use of GnRH agonist implants deslorelin on benign prostatic hyperplasia (BPH) in dogs

Investigator: Assist.Prof.Dr. Suppawiwat Ponglowhapan
Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University

E mail address: sponglowhapan@gmail.com

Project period: June 15, 2010 - present (extended)

Abstract:

The aim of this study was to evaluate the efficacy of a single use of GnRH agonist Deslorelin implantation in clinically ill dogs due to BPH. Twenty client-owned entire male dogs were diagnosed as having BPH. Ultrasonography was performed to rule out other prostatic diseases and to determine prostatic diameters (length, width and depth) and volume. Examinations were observed prior to treatment and during Day 7-15 (Period 1) after treatment, then Day 16-30 (Period 2) and durations of every 30 days (Period 3-15). The most common sign of BPH dogs involved urination (85%, 17/20) and defecation (35%, 7/20), gait abnormalities (10%, 2/20). Following deslorelin treatment, clinical signs much improved in all dogs (100%) in Period 1; most showed a complete recovery during 7-15 days (75%), and the rest (25%) in Period 2. The clinical observation period ranged between 170-970 days (354 ± 205.1 days). Clinical signs were not observed in the majority of BPH dogs (75%) up to Day 420 (14 months after a single treatment), while 25% of them received second deslorelin implantation. Due to the low number of animals (1-3) after Period 15 (Day 391-420) of follow-up, data of animals collected during Period 1-15 were analyzed. Compared to pre-treatment value, percentage changes in prostatic dimensions and volume were used for statistical analysis using ANOVA. Percentage changes ($P < 0.01$) in prostatic length, width, depth and volume were revealed in Period 4, 3, 3 and 2, respectively, and remained highly significant to Period 15. Changes in prostatic volume significantly correlated ($P < 0.001$) with prostatic length ($r = 0.78$), width ($r = 0.89$), depth ($r = 0.89$). Post-treatment concentrations of serum testosterone in BPH dogs decreased ($P < 0.01$) in Period 1 and remained low to Period 15. The reduction of prostatic volume post-treatment was slower in normal dogs compared to BPH dogs and the period of the volume suppression was also shorter in normal dogs. In conclusion, our findings enlightened a chronic efficacy and safety of GnRH agonist deslorelin in clinically ill BPH dogs. Most of treated dogs showed no clinical signs up to 14 months after implantation.

Keywords: BPH, Canine, Clinical efficacy, Deslorelin

บทสรุปผู้บริหาร

(Executive summary)

ที่มาและความสำคัญของปัญหา

โรคต่อมลูกหมากโต (benign prostatic hyperplasia; BPH) เป็นปัญหาสำคัญที่พบได้บ่อยในคนอายุมาก (55% ของผู้ชายอายุระหว่าง 60-70 ปี) (Ziada et al., 1999) พบได้น้อยมากในสัตว์สี่ขีสี่อื่น อย่างไรก็ตามสุนัขเป็นสัตว์ที่มีปัญหาของโรคต่อมลูกหมากโตได้เช่นเดียวกับคนและอุบัติการณ์ของโรคเพิ่มขึ้นตามอายุ (DeKlerk et al., 1979) โดยพบว่ามากกว่า 80% ของสุนัขอายุเกิน 5 ปีและมากกว่า 95% ของสุนัขอายุ 9 ปีจะมีปัญหา BPH โดยอาจแสดงอาการทางคลินิกหรือไม่ก็ได้ (Johnston et al., 2000; Gobello and Corrada, 2002) นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิดโรคในลิงชิมแปนซี (Steiner et al., 1999) ถึงแม้จะมีความแตกต่างระหว่างลักษณะทางกายวิภาคของต่อมลูกหมากและลักษณะการเกิดโรคในคนและสุนัขอยู่บ้าง การศึกษา BPH ในคนยังคงนิยมใช้สุนัขเป็นต้นแบบของการศึกษาทั้งในแง่ของสาเหตุการเกิดโรคและการรักษา มากกว่าสัตว์ในสี่ขีสี่อื่น เช่นหนู หรือ ลิงชิมแปนซี เนื่องจากการเจริญขยายขนาดอย่างผิดปกติของต่อมลูกหมากเมื่อสุนัขอายุมากขึ้น (<5-6 ปี) สามารถเกิดขึ้นได้เองในขณะที่การศึกษาในหนูทดลองจำเป็นต้องใช้ฮอร์โมนกระตุ้นให้เกิดโรค อีกทั้งความสะดวกในการดูแลสุนัขและการติดตามผลทำได้ไม่ยุ่งยากเช่นในลิงชิมแปนซี (Scott and Coffey, 1975; Mahapokai et al., 2000)

สาเหตุที่แน่ชัดของ BPH ยังไม่ทราบอย่างแน่ชัด อย่างไรก็ตามเชื่อว่าสาเหตุของโรคเกิดจากความผิดปกติของสารคัดหลั่งจากอัณฑะ (testicular secretion) (DeKlerk et al., 1979) และความไม่สมดุลระหว่างฮอร์โมนแอนโดรเจนและเอสโตรเจน (androgen:oestrogen ratio) โดยเอสโตรเจนโน้มนำไปให้จำนวน androgen receptor เพิ่มขึ้น (Bamberg-Thalen and Linde-Forsberg, 1993) ร่วมกับมีการสร้าง DHT เพิ่มขึ้นภายในต่อมลูกหมาก (Barsanti and Finco, 1986) ต่อมลูกหมากที่ขยายขนาดเพิ่มขึ้นนี้จะมี การเพิ่มขึ้นทั้งขนาด (hypertrophy) และจำนวนของเซลล์ (hyperplasia) (Krawiec and Heflin, 1992) ในระยะแรกของโรคสุนัขจะไม่แสดงอาการจนกว่าต่อมลูกหมากจะมีขนาดใหญ่มากขึ้นจนกดทับอวัยวะข้างเคียง เช่นท่อทางเดินปัสสาวะและลำไส้ใหญ่ อาการที่พบจึงเกี่ยวข้องกับระบบทางเดินปัสสาวะและระบบขับถ่าย อูจจาระ สุนัขมีจะอาการปัสสาวะขัด ปัสสาวะกะปริดกะปรอย ปัสสาวะบ่อย มีเลือดปนกับปัสสาวะ อาจมีอาการกระเพาะปัสสาวะอักเสบตามมา มีของเหลวปนเลือดหยดออกจากปลายอวัยวะเพศ ท้องผูก เบ่งถ่าย อูจจาระเป็นเวลานาน นอกจากนั้นสุนัขอาจมีอาการก้าวเดินลำบากเนื่องจากมีความเจ็บปวดของต่อมลูกหมาก (Barsanti and Finco, 1986; Krawiec and Heflin, 1992; Gobello and Corrada, 2002) หากไม่ได้รับการรักษาอาการของโรคจะรุนแรงขึ้นเนื่องจากการเพิ่มขนาดขึ้นของต่อมลูกหมาก ในบางรายอาการของโรคต่อมลูกหมากโตอาจไม่ชัดเจน แต่ต่อมลูกหมากที่มีการเจริญที่ผิดปกติจะโน้มนำไปเกิดปัญหาของต่อมลูกหมากต่างๆ ตามมาได้ เช่น ถุงน้ำในต่อมลูกหมาก (prostatic cyst) หรือฝีหนองในต่อมลูกหมาก (prostatic abscess) (Smith, 2008) ซึ่งจะทำให้การรักษาได้ยากและใช้เวลานาน

เป้าหมายในการรักษาโรคต่อมลูกหมากโตคือการลดขนาดของต่อมลง และเนื่องจากการขยายขนาดของต่อมมีสาเหตุมาจากความไม่สมดุลของฮอร์โมนเพศ ดังนั้นการกำจัดแหล่งสร้างฮอร์โมนเพศโดยการผ่าตัดทำหมันเอาลูกอัณฑะออกทั้งสองข้าง (castration) จึงเป็นวิธีที่ได้รับการแนะนำ (Basinger, 1987) หลังการผ่าตัดทำหมันขนาดต่อมลูกหมากจะลดลงภายใน 7-14 วันและลดขนาดลง 50% ภายใน 3 สัปดาห์ และ 70% ภายใน 9 สัปดาห์ตามลำดับ (Barsanti and Finco, 1995) ถึงแม้ว่าการผ่าตัดทำหมันจะให้ผลดีในการรักษา แต่เนื่องจากโรคต่อมลูกหมากโตมักพบในสุนัขอายุมาก สุนัขอาจมีปัญหาลักษณะอื่นร่วมด้วยเช่น โรคหัวใจ โรคตับ โรคไต หรือสัตว์อาจมีอาการอื่นแทรกเช่นกระเพาะปัสสาวะอักเสบ ซึม เบื่ออาหาร การวางยาสลบเพื่อผ่าตัดอาจมีความเสี่ยงสูง ในบางกรณีเจ้าของไม่ยอมผ่าตัดทำหมันสุนัข หรืออยากเก็บสุนัขไว้ใช้เป็นพ่อบ้านต่อไป การรักษาทางยาจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ให้ผลเป็นที่น่าพอใจแต่สัตว์จำเป็นต้องได้รับยาอย่างต่อเนื่อง ยาที่ได้รับความนิยมคือ finasteride ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในการรักษา BPH ในคน finasteride เป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง ตัวยาจะออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ 5 α -reductase ทำให้ต่อมลูกหมากมีขนาดลดลง การศึกษาผลของยาในสุนัขปกติที่ได้รับยาติดต่อกันนาน 21 สัปดาห์ ต่อมลูกหมากมีขนาดเล็กลงเรื่อยๆ และปริมาตรของต่อมลดลงต่ำสุด 30% ของขนาดปกติก่อนการศึกษาในสัปดาห์ 15 หลังการรักษา (Iquer-Ouada and Verstegen, 1997) ในขณะที่การศึกษาในสุนัขที่มีปัญหาต่อมลูกหมากโตพบว่าหลังการให้ยาติดต่อกันนาน 16 สัปดาห์ ปริมาตรของต่อมลูกหมากลดลงประมาณ 43% และระดับ DHT ในซีรัมลดลง 58% ของระดับก่อนการรักษา (Sirinarumitr et al., 2001, Johnston et al., 2001) จากผลการศึกษาดังกล่าว และเนื่องจากต่อมลูกหมากปกติและต่อมลูกหมากที่มีความผิดปกติจาก BPH มีอัตราการเจริญที่ต่างกัน (Berry et al., 1986) จึงเป็นไปได้ว่าอัตราการลดลงของต่อมลูกหมากซึ่งเป็นผลจากการตอบสนองต่อ finasteride นั้นแตกต่างกันระหว่างต่อมลูกหมากปกติและต่อมลูกหมากที่มีความผิดปกติจาก BPH ส่วนในด้านของผลของยาต่อคุณภาพน้ำเชื้อพบว่า finasteride มีผลทำให้ปริมาณน้ำเชื้อลดลงแต่ไม่มีผลต่อคุณภาพตัวอสุจิ (Sirinarumitr et al., 2001, Johnston et al., 2001) และสุนัขยังคงผสมพันธุ์ได้ตามปกติ (Iquer-Ouada and Verstegen, 1997) การใช้ยา finasteride เพื่อรักษาโรคต่อมลูกหมากโตสัตว์จำเป็นต้องได้รับยาทุกวันเพื่อกดระดับ DHT ให้ต่อมลูกหมากไม่เกิดการขยายขนาดเพิ่มขึ้น และภายหลังการหยุดยานาน 12 สัปดาห์ต่อมลูกหมากจะกลับมามีขนาดเท่ากับขนาดก่อนการให้ยา (Iquer-Ouada and Verstegen, 1997) ความถี่ในการป้อนยาสุนัขและข้อควรระวังในการให้ยาที่อาจซึมผ่านผิวหนังเมื่อจับเม็ดยาซึ่งจะมีผลข้างเคียงกับทารกในครรภ์ที่เจ้าของสุนัขตั้งครรถ์อาจเป็นข้อจำกัดของการใช้ยา การใช้ steroid hormone ชนิดอื่นที่มีผลยับยั้งการทำงานของ androgen และ DHT เช่น diethylstilbestrol, megestrol acetate, medroxyprogesterone acetate หรือ chlormadinone acetate อาจมีผลข้างเคียงตามมาโดยเฉพาะการใช้ยาต่อเนื่องในระยะยาว (Johnston et al., 2000)

Gonadotrophin releasing hormone (GnRH) เป็นฮอร์โมนที่ผลิตจาก hypothalamus มีฤทธิ์กระตุ้นให้ต่อมใต้สมอง (pituitary gland) หลั่ง luteinizing hormone (LH) และ Follicle-stimulating hormone (FSH) โดย LH จะไปมีผลกระตุ้น Leydig's cell ในอัณฑะให้สังเคราะห์ฮอร์โมน testosterone กลไกดังกล่าวเรียกว่า hypothalamo-pituitary-gonadal axis (HPG) ดังนั้นการใช้สารสังเคราะห์ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ GnRH ผ่านทาง HPG จะส่งผลให้เกิดการระงับการสร้างและการหลั่ง testosterone ตามมาในที่สุด จากการศึกษาของคณะผู้ทำการวิจัย (Ponglowhapan et al., 2002a,b) ถึงผลของการใช้

ฮอร์โมนจีเอ็นเออาร์เอช อะโกนิส เดสโลเรอลิน (GnRH agonist deslorelin) ชนิดฝังใต้ผิวหนังต่อระบบสืบพันธุ์ สุนัขเพศผู้ โดยตัวยาค่อยๆถูกปล่อยออกจากเม็ดฮอร์โมนเข้าสู่กระแสเลือดอย่างช้าๆ พบว่านอกจากจะมีผล ในการลดระดับ testosterone ในกระแสเลือดและมีผลระงับการสร้างตัวอสุจิเป็นเวลานานซึ่งเป็นผลดีในแง่ การคุมกำเนิดแล้วยังมีผลลดขนาดของต่อมลูกหมากโดยไม่มีผลข้างเคียงใดๆต่อสุขภาพสัตว์ ซึ่งการ เปลี่ยนแปลงดังกล่าวพบในสุนัขทุกตัวที่ได้รับการฝังฮอร์โมน ต่อมลูกหมากจะมีขนาดลดลงโดยเฉลี่ย 50% ใน สัปดาห์ที่ 6 ภายหลังจากฝังฮอร์โมน และกลับมามีขนาดเท่ากับขนาดเริ่มต้นก่อนการฝังฮอร์โมนในสัปดาห์ที่ 48 (ประมาณ 12 เดือนหลังการฝังฮอร์โมนครั้งแรก) ผลการศึกษาดังกล่าวในสุนัขปกติบ่งชี้ถึงความเป็นไปได้ อย่างมากในการใช้ GnRH agonist รักษาโรค BPH ในสุนัข และเนื่องจากการใช้ยาเพื่อลดขนาดต่อมลูกหมาก โตในสัตว์ป่วยอาจให้ผลที่แตกต่างกับสัตว์ปกติในแง่ของอัตราการลดลงของขนาด ระยะเวลาที่ต่อมลูกหมาก ตอบสนองต่อผลของยา และผลข้างเคียงอื่นๆ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องศึกษาถึงผลจริงในสัตว์ที่มีปัญหา BPH

เนื่องจากยังคงขาดข้อมูลและความรู้ความเข้าใจในการใช้ GnRH agonist เพื่อรักษาโรค BPH ทาง คลินิก องค์ความรู้ที่ได้จากการศึกษาถึงประสิทธิภาพของการรักษาโรคต่อมลูกหมากโตในสุนัขด้วย GnRH agonist deslorelin นี้จะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรค BPH ในสุนัข นอกเหนือจากการผ่าตัดทำหัตถ์ ซึ่งมีความเสี่ยงในการวางยาสลบและการใช้ finasteride ซึ่งให้ผลดีในการรักษาแต่เจ้าของสัตว์อาจไม่สะดวก ในการป้อนยาสุนัขทุกวัน ในขณะที่การฝัง GnRH agonist deslorelin ใต้ผิวหนังจะให้ผลลดขนาดต่อม ลูกหมากเป็นเวลานานประมาณ 12 เดือนในสุนัขปกติจากการศึกษาข้างต้นของคณะผู้วิจัย (Ponglowhapan et al., 2002b) อีกทั้งผลการศึกษาในสัตว์ป่วยจะเป็นข้อมูลที่สำคัญในการวางแผนการรักษาต่อไปในระยะยาว

ทบทวนวรรณกรรม

ต่อมลูกหมาก (prostate gland) เป็น accessory sex gland เพียงชนิดเดียวในสุนัขซึ่งแตกต่างจากสัตว์เลี้ยง (domestic animals) ชนิดอื่น เช่น แมว หมู วัว ที่มี accessory sex gland มากกว่า 1 ชนิดที่ทำหน้าที่สำคัญในการผลิตน้ำเลี้ยงอสุจิ (seminal plasma) ต่อมลูกหมากของสุนัขมีลักษณะกลมรีคล้ายรูปไข่ แบ่งออกเป็น 2 ก้อน (ovoid-shaped, bilobed gland) ล้อมรอบอยู่บริเวณส่วนท้ายของคอกระเพาะปัสสาวะ (neck of urinary bladder) และท่อทางเดินปัสสาวะส่วนต้น (proximal urethra) (Evans and Christensen, 1993) ในสุนัขนั้นต่อมลูกหมากมีหน้าที่หลักในการผลิตน้ำเลี้ยงอสุจิ (England et al., 1990) และมากกว่า 95% ของน้ำเลี้ยงอสุจิในสุนัขถูกสร้างมาจากต่อมลูกหมาก (Huggins et al., 1939) น้ำเลี้ยงอสุจิมีบทบาทสำคัญในการขนส่งตัวอสุจิในทางเดินระบบสืบพันธุ์สุนัขเพศเมียหลังการผสมพันธุ์ อีกทั้งยังมีผลต่อความอยู่รอด ตลอดจนการทำงานและเมตาบอลิซึมของตัวอสุจิเพื่อเตรียมความพร้อมสำหรับตัวอสุจิในการปฏิสนธิ (England et al., 1990; Hori et al., 2005) นอกจากนี้กล้ามเนื้อเรียบและโครงสร้างต่างๆภายในต่อมลูกหมากมีความสำคัญในการรักษาความดัน (intraurethral pressure) ภายใน proximal urethra ให้สูงกว่าความดันภายในกระเพาะปัสสาวะ (intracystic pressure) ซึ่งอาจมีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ที่แตกต่างกันระหว่างสุนัขเพศผู้และเพศเมียในการเกิดภาวะ urinary incontinence หลังทำหมัน (Ponglowhapan et al., 2008) โดยจะพบปัญหาได้น้อยมากในสุนัขเพศผู้เมื่อเปรียบเทียบกับสุนัขเพศเมียที่ทำหมัน

การเจริญของขนาดต่อมลูกหมากถูกควบคุมโดย dihydrotestosterone (DHT) ซึ่งเป็นสารเมตาโบไลต์ของเทสโทสเตอโรน (testosterone) ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นภายในต่อมลูกหมากโดยอาศัยการทำงานของเอนไซม์ 5 α -reductase (Johnston et al., 2000) ต่อมลูกหมากจะเริ่มทำหน้าที่ในการขับสารคัดหลั่ง (secretory activity) เมื่อสุนัขอายุ 6 เดือน (Kawakami et al., 1991) และจะขยายขนาดเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วเมื่อสุนัขอายุ 1-2 ปี จนมีขนาดใกล้เคียง (90%) กับขนาดของต่อมลูกหมากในสุนัขที่เจริญเติบโตเต็มที่ในช่วงอายุระหว่าง 3-5 ปี (Berry et al., 1986) อย่างไรก็ตามนอกจากอายุแล้ว ขนาดตัวและน้ำหนักก็เป็นปัจจัยที่มีผลต่อขนาดของต่อมลูกหมากในสุนัขปกติ (Dorso et al., 2008) โรคต่อมลูกหมากโตเป็นปัญหาสำคัญที่พบได้บ่อยในสุนัข โดยพบว่ามากกว่า 80% ของสุนัขอายุเกิน 5 ปีและมากกว่า 95% ของสุนัขอายุ 9 ปีจะมีปัญหา BPH และโดยมากสัตวแพทย์มักแนะนำให้ทำการรักษาโดยการผ่าตัดทำหมัน (castration) เนื่องจากภายหลังการผ่าตัดทำหมัน ต่อมลูกหมากจะเกิดการฝ่อลดขนาดลงเนื่องจากขาดฮอร์โมน testosterone

ต่อมลูกหมากเป็นเนื้อเยื่อที่มีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน (hormone-responsive tissue) ซึ่งพบว่ามีตัวรับฮอร์โมน (hormone receptor) หลายชนิดอยู่ภายในเนื้อเยื่อของต่อมลูกหมาก เช่น androgen receptor, oestrogen receptor, progesterone receptor โดยการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนดังกล่าวมีความแตกต่างกันในเนื้อเยื่อปกติและเนื้อเยื่อที่มีพยาธิสภาพ (inflammation, hyperplasia, neoplasia) (Grieco et al., 2006; Gallardo et al., 2007) การเจริญเพิ่มจำนวนเซลล์ของเนื้อเยื่อในต่อมลูกหมาก (prostatic epithelial hyperplasia) ขึ้นกับ DHT ซึ่งเป็นเมตาโบไลต์ของฮอร์โมน testosterone (Johnston et al., 2000) ที่ผลิตจาก leydig's cell จากอัณฑะโดยการกระตุ้นของ LH ที่หลั่ง

มาจากต่อมใต้สมอง (pituitary gland) ในสุนัขเพศผู้ที่ทำหมันแล้วพบว่าต่อมลูกหมากจะกลับมามีขนาดเพิ่มขึ้นได้อีกภายหลังการฉีดฮอร์โมน androgen เสริม (Tutrone et al., 1993)

การให้สารสังเคราะห์ GnRH analogue (GnRH agonist) อย่างต่อเนื่องจะมีผลลดระดับ testosterone ในกระแสเลือดและ sex steroid hormones อื่นๆที่สร้างจากอวัยวะ (Vickery et al., 1984) เนื่องจาก GnRH agonist เมื่อใช้อย่างต่อเนื่องจะมีผลยับยั้งการทำงานของ pituitary-gonadal axis โดยกระบวนการ down-regulation ของ GnRH receptor ใน pituitary gland (Mc Rae et al., 1985) ทำให้มีผลระงับการสังเคราะห์และการหลั่ง LH และ FSH จาก pituitary gland ดังนั้นการผลิตและการหลั่ง testosterone จึงถูกยับยั้งตามมา จากการศึกษาโดย Vickery และคณะในปี 1984 ซึ่งใช้สารสังเคราะห์ LHRH nafarelin acetate ฉีดให้สุนัขทุกวันเป็นเวลา 38 วัน ระดับ LH และ testosterone ลดลง ร่วมกับการลดขนาดของต่อมลูกหมากเมื่อเปรียบเทียบกับขนาดก่อนการศึกษา นอกจากนี้ผลตอบสนองต่อขนาดต่อมลูกหมากยังขึ้นกับขนาดของฮอร์โมนที่ให้อีกด้วย (Vickery et al., 1985) จากผลการศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการให้ฮอร์โมนสังเคราะห์ที่สามารถออกฤทธิ์อย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานในการกวดการสร้าง LH มีผลต่อการลดขนาดของต่อมลูกหมากและมีความเป็นไปได้ในการนำไปรักษาโรคต่อมลูกหมากโตในสุนัข

GnRH agonist deslorelin (Suprelorin[®], Peptech Animal Health) เป็นฮอร์โมนสังเคราะห์ที่มีโครงสร้างใกล้เคียงกับ GnRH ธรรมชาติที่ถูกผลิตให้อยู่ในรูปแบบเม็ด สำหรับฝังเข้าใต้ผิวหนัง ตัวยาจะถูกปล่อยออกอย่างต่อเนื่องในปริมาณน้อยเป็นระยะเวลานาน ทำให้เกิดการ desensitization ของ GnRH receptor บน pituitary gland ดังนั้น GnRH ที่หลั่งออกจาก hypothalamus จึงไม่สามารถจับกับ GnRH receptor บน pituitary gland ได้ตามปกติ Suprelorin[®] ได้รับการขึ้นทะเบียนให้ใช้ได้เพื่อคุมกำเนิดสุนัขเพศผู้ในยุโรป และจากการศึกษาของคณะผู้วิจัยถึงผลของ GnRH agonist deslorelin ต่อระบบสืบพันธุ์สุนัขเพศผู้เพื่อการคุมกำเนิด (Ponglowhapan et al., 2002a) พบว่านอกจากจะมีผลระงับการสร้างตัวสุจิเป็นเวลานานตลอดเวลาที่ testosterone ถูกกดยอยู่ในระดับต่ำแล้ว ยังมีผลลดขนาดต่อมลูกหมากอีกด้วย (Ponglowhapan et al., 2002b) เมื่อเปรียบเทียบกับขนาดของต่อมลูกหมากในกลุ่มควบคุม ต่อมลูกหมากจะเริ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 6 และเริ่มกลับมามีขนาดเท่ากับก่อนการศึกษาในสัปดาห์ที่ 48 จากการใช้ GnRH agonist deslorelin ในขนาด 0.5-1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม และจากการศึกษาโดย Ludwig และคณะ (2009) ซึ่งใช้ฮอร์โมนสังเคราะห์ GnRH agonist nafarelin (Gonazon[®]; Intervet) ขนาด 18.5 มิลลิกรัม ฝังใต้ผิวหนังในสุนัขปกติ พบว่าต่อมลูกหมากมีขนาดลดลง (46% ในสัปดาห์ที่ 5 ของการศึกษา) อย่างไรก็ตามถึงแม้จะมีความเป็นไปได้ในการนำ GnRH agonist มารักษาโรคต่อมลูกหมากโตในสุนัข การศึกษาระยะยาวทางคลินิกในสัตว์ป่วยถึงผลของการฝัง GnRH agonist deslorelin ในการรักษา BPH ยังคงมีความจำเป็นต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของการรักษาโรคต่อมลูกหมากโตในสุนัขด้วย GnRH agonist deslorelin โดยประเมินจากอาการทางคลินิกและขนาดของต่อมลูกหมากร่วมกับระดับ testosterone ในกระแสเลือด ก่อนและภายหลังการฝังฮอร์โมน
2. เพื่อทราบถึงอัตราการลดขนาดลงของต่อมลูกหมากเปรียบเทียบระหว่างสุนัขปกติและสุนัขป่วยด้วย BPH จำนวนสัตว์ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาและระยะเวลาที่ตอบสนองต่อการรักษาซึ่งจะนำไปใช้เป็นข้อมูลในการวางแผนการรักษาในระยะยาวต่อไป
3. เพื่อศึกษาถึงผลข้างเคียงที่อาจพบจากการใช้ฮอร์โมน GnRH agonist deslorelin ในสุนัขป่วยด้วยโรคต่อมลูกหมากโต

วิธีทดลอง

1. สัตว์ทดลอง

1.1 สุนัขป่วยด้วย BPH ที่เข้ารับการรักษาที่หน่วยสูติกรรม โรงพยาบาลสัตว์เล็ก คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และสุนัขที่แสดงอาการของโรคต่อมลูกหมากโตจากโครงการเลี้ยงสุนัขทดลองที่ศูนย์ฝึกนิสิต ภาควิชาสูติ-เวชฯ คณะสัตวแพทยศาสตร์ จังหวัดนครปฐม จำนวนรวม 20 ตัว โดยสุนัขจะแสดงอาการทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินปัสสาวะหรือระบบขับถ่ายอุจจาระ กรณีสุนัขที่ป่วยด้วยโรคของต่อมลูกหมากอื่นๆ เช่น ต่อมลูกหมากอักเสบ (prostatitis) ถุงน้ำในต่อมลูกหมาก (prostatic cyst) หรือฝีหนองในต่อมลูกหมาก (prostatic abscess) (Johnston et al., 2000) หลังจากการตรวจวินิจฉัยจะไม่ถูกรวมเข้าในการศึกษา

1.2 สุนัขปกติ สุขภาพแข็งแรง ไม่ทำหมัน ไม่มีอาการป่วยทางระบบขับถ่ายปัสสาวะส่วนล่าง ภาพจากอัลตราซาวด์ของต่อมลูกหมากไม่พบความผิดปกติ (Moxon et al., 2015) อายุระหว่าง 1.5-5 ปี จำนวน 7 ตัว

สุนัขทุกตัวในการศึกษานี้ได้รับการยินยอมจากเจ้าของสัตว์ และเจ้าของได้รับการแจ้งถึงผลและแนวทางการรักษา

2. การฝังฮอร์โมน

ทำการฝังฮอร์โมน GnRH agonist deslorelin (Suprelorin®, Peptech Animal Health) (รูปที่ 1) ในสุนัขทั้ง 2 กลุ่ม โดยกลุ่ม BPH ใช้ขนาด 4.7 มิลลิกรัม และกลุ่มสุนัขปกติใช้ขนาด 10 มิลลิกรัม ขนาดฮอร์โมนที่แตกต่างกันไม่มีผลต่อระดับยาที่ปล่อยออกสู่กระแสเลือดในแต่ละวัน แต่มีผลต่อระยะเวลาที่ฮอร์โมนหมดฤทธิ์ (Junaidi et al., 2009b) ทางผู้ผลิตระบุว่าการใช้ขนาด 4.7 มิลลิกรัมจะมีผลของฮอร์โมนในการคุมกำเนิดสุนัขเพศผู้ได้นาน 6 เดือน แต่ไม่ระบุผลต่อการเปลี่ยนแปลงของขนาดต่อมลูกหมาก ทำการฝัง

เม็ดฮอร์โมนเข้าใต้ผิวหนังบริเวณกลางสะบักหลัง (interscapular region) และทำการกดห้ามเลือดหากมีเลือดซึมออกจากผิวหนังในตำแหน่งที่มีการฝังฮอร์โมน



รูปที่ 1 ฮอร์โมน GnRH agonist deslorelin (Suprelorin®, Peptech Animal Health)

3. การเก็บตัวอย่าง

3.1 กลุ่มสุนัข BPH

ก. ก่อนการฝังฮอร์โมน deslorelin implant (4.7 mg)

ทำการซักประวัติและตรวจอาการทางคลินิกสุนัขกลุ่ม BPH จากนั้นเก็บตัวอย่างเลือด 2 ซีซี จาก cephalic vein (heparinized peripheral blood sample) เพื่อตรวจระดับ testosterone ในกระแสเลือด (โดยวิธี chemiluminescence assay) ค่าทางโลหิตวิทยาและค่าชีวเคมีของเลือดเพื่อตรวจสภาพความสมบูรณ์ของร่างกาย เช่น ALT, ALP, BUN, creatinine

ทำการตรวจความผิดปกติของต่อมลูกหมากเพื่อคัดกรองเฉพาะสุนัขที่มีปัญหา BPH ด้วยการล้วงคลำผ่านทวารหนักและอัลตราซาวด์ (transabdominal ultrasound) จากนั้นทำการวัดขนาดของต่อมลูกหมากจากภาพอัลตราซาวด์ ในขณะที่สุนัขนอนหงาย ทำการวัดความกว้าง (transverse diameter; W) ความยาว (cranio-caudal diameter; L) และความสูง (dorsoventral diameter; D) ของต่อมลูกหมาก (รูปที่ 2) จากนั้นนำค่าที่ได้ทั้ง 3 ค่าไปคำนวณหาปริมาตร (ลูกบาศก์เซนติเมตร) ของต่อมลูกหมากจากสมการ (Kamolpatana et al., 2000)

$$\text{ปริมาตรต่อมลูกหมาก (ลูกบาศก์เซนติเมตร)} = [1/2.6 (W \times L \times D)] + 1.8$$

ข. หลังการฝังฮอร์โมน deslorelin implant (4.7 mg)

ทำการซักประวัติและตรวจอาการทางคลินิก และเก็บตัวอย่างเลือดจาก cephalic vein เพื่อตรวจระดับ testosterone ในกระแสเลือด โดยการสุ่มจากสุนัขจำนวน 4 ตัว ทำการวัดปริมาตรของต่อมลูกหมากด้วยวิธีอัลตราซาวด์ด้วยวิธีข้างต้นในสุนัขทุกตัว ในสัปดาห์ที่ 2 และ 4 และทุก 4 สัปดาห์จนกว่าต่อมลูกหมาก

จะกลับมามีขนาดเท่ากับขนาดก่อนการรักษาหรือเมื่อสุนัขเริ่มแสดงอาการของ BPH อีก ทำการแบ่งช่วงเวลา (Period) ภายหลังการฝังฮอร์โมนออกเป็นช่วงเวลาต่างๆ ดังนี้

Period 1 คือ ช่วง 7-15 วัน (ช่วง 15 วันแรก) หลังฝังฮอร์โมน

Period 2 คือ ช่วง 16-30 วัน (ช่วง 15 วัน) หลังฝังฮอร์โมน

Period 3 คือ ช่วง 31-60 วัน (ช่วง 30 วัน) หลังฝังฮอร์โมน

Period 4 คือ ช่วง 61-90 วัน (ช่วง 30 วัน) หลังฝังฮอร์โมน

Period 5 คือ ช่วง 91-120 วัน (ช่วง 30 วัน) หลังฝังฮอร์โมน หรือ

Period 15 คือ ช่วง 139-420 วัน (ช่วง 30 วัน หลังฝังฮอร์โมน เป็นต้น

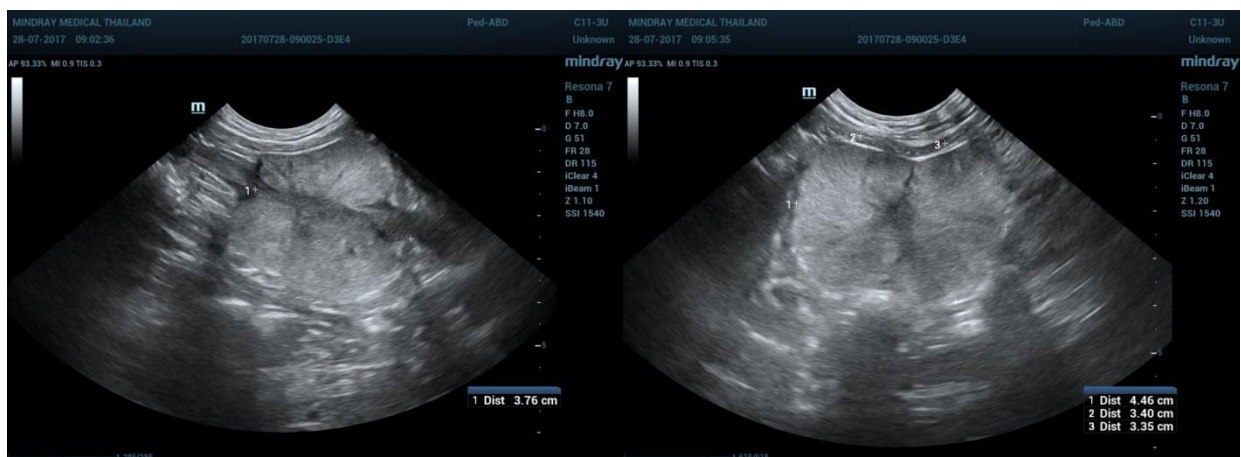
3.2 กลุ่มสุนัขปกติ

ก. ก่อนการฝังฮอร์โมน deslorelin implant (10 mg)

ทำการซักประวัติและตรวจสุขภาพทั่วไป สุนัขร่างกายปกติ ไม่มีความผิดปกติของอวัยวะในระบบสืบพันธุ์และไม่มีอาการผิดปกติของทางระบบขับถ่ายปัสสาวะส่วนล่างและต่อมลูกหมาก จะเข้าสู่การศึกษานี้

ข. หลังการฝังฮอร์โมน deslorelin implant (4.7 mg)

วัดขนาดต่อมลูกหมากและปริมาตรในสุนัขทั้ง 7 ตัว ทุกสัปดาห์เพื่อเก็บข้อมูล ทุก 7 วัน ในช่วง 4 สัปดาห์แรก และทุก 14 วัน จนถึงสัปดาห์ที่ 12 จากนั้นจะทำการตรวจทุก 30 วัน จนถึงสัปดาห์ที่ 48 หลังการฝังฮอร์โมน (รวมเวลา 336 วัน)



รูปที่ 2 ภาพอัลตราซาวด์ต่อมลูกหมากสุนัขที่มีภาวะต่อมลูกหมากโต (ก) แสดงการวัดขนาดความยาว (prostatic length = 3.76 เซนติเมตร) (ข) แสดงการวัดขนาดความกว้าง (prostatic width = 4.46 เซนติเมตร) และความลึกของต่อมลูกหมากทั้งสองข้าง (prostatic depth = 3.40 และ 3.35 เซนติเมตร)

4. การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลถูกวิเคราะห์โดยโปรแกรม SAS เปรียบเทียบการลดขนาดลงของต่อมลูกหมากโดยคิดจากค่าร้อยละของขนาดและปริมาตรต่อมลูกหมากที่ลดลงเปรียบเทียบกับค่าก่อนการฝังฮอร์โมน (ร้อยละ 100) ในกลุ่มสุนัข BPH และกลุ่มปกติ และระดับของฮอร์โมน testosterone ในกระแสเลือดในกลุ่มสุนัข BPH เปรียบเทียบกับค่าก่อนการรักษาด้วย deslorelin วิเคราะห์โดย analysis of variance (ANOVA) และ Turkey-Kramer test (GLM procedure) เพื่อหาความแตกต่างของค่าพารามิเตอร์ที่เปลี่ยนไปหลังการรักษา เปรียบเทียบกับข้อมูลก่อนรับการรักษา ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ($P < 0.05$)

ผลการทดลอง

1. กลุ่มสุนัข

1.1 สุนัขกลุ่ม BPH จำนวน 20 ตัว เป็นสุนัขที่ยังไม่ทำหมัน และแสดงอาการป่วยทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับภาวะต่อมลูกหมากโต อายุเฉลี่ย 8.46 ± 2.48 ปี (mean \pm SD) (ค่าต่ำสุดและสูงสุด 4-14 ปี) น้ำหนักเฉลี่ย 15.8 ± 15.11 กิโลกรัม (ค่าต่ำสุดและสูงสุด 2.8-42 กิโลกรัม) และยังคงได้รับการรักษาภาวะ BPH หรืออาการที่เกี่ยวข้องมาก่อน

1.2 กลุ่มสุนัขปกติ สุขภาพดีแข็งแรง ยังไม่ทำหมัน และจากการตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติของอวัยวะในระบบสืบพันธุ์ จำนวน 7 ตัว อายุเฉลี่ย 3.34 ± 1.14 ปี (mean \pm SD) (ค่าต่ำสุดและสูงสุด 1.5-5 ปี) น้ำหนักเฉลี่ย 14.02 ± 4.01 กิโลกรัม (ค่าต่ำสุดและสูงสุด 8.7-21 กิโลกรัม)

2. อาการทางคลินิกของสุนัขกลุ่ม BPH

อาการทางคลินิกที่พบเช่น ปัสสาวะลำบาก ปัสสาวะปนเลือด ปัสสาวะบ่อย เบ่งปัสสาวะนาน ปัสสาวะเส้นเล็กลง อุจจาระลำบาก และท่าทางการเดินผิดปกติ โดยพบอาการผิดปกติเกี่ยวกับการขับถ่ายปัสสาวะมากที่สุด คือ ร้อยละ 85 (17/20) อาการทางระบบขับถ่ายอุจจาระพบร้อยละ 35 (7/20) และอาการ การเดินก้าวอย่างผิดปกติไป พบร้อยละ 10 (2/10) โดยสุนัขร้อยละ 20 (4/20) แสดงอาการมากกว่า 1 ระบบ

หลังการฝังฮอร์โมน deslorelin ในช่วง 7-15 วันแรก (Period 1) สุนัขทุกตัว (20/20) มีอาการดีขึ้น โดยสุนัขร้อยละ 75 (15/20) อาการดังกล่าวหายภายใน 7-15 วันหลังได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมน และสุนัขอีก ร้อยละ 25 (5/20) หายเป็นปกติในระยะ 16-30 วันหลังรักษา (Period 2) มีสุนัข 1 ตัว ที่มีอาการปัสสาวะปน เลือด และทำการรักษาโดยในยาปฏิชีวนะคู่กับการฝังฮอร์โมน deslorelin อาการปัสสาวะปนเลือดดีขึ้นเป็น ลำดับและไม่พบปัสสาวะปนเลือดในวันที่ 35 (Period 3) หลังได้รับการรักษา

ระยะเวลาที่ทำการศึกษาในกลุ่มสุนัขป่วยด้วยอาการต่อมลูกหมากโต จำนวน 20 ตัว เฉลี่ย 354 ± 205.1 วัน (mean \pm SD) (ค่าต่ำสุดและสูงสุด 170-970 วัน) ภายหลังการรักษาสุนัขแต่ละตัวมารับการตรวจ ในวันที่แตกต่างกัน ทำให้จำนวนสุนัขที่ตรวจในแต่ละ Period หลังการฝังฮอร์โมน มีจำนวนไม่เท่ากัน ในช่วง Period ที่ 1-15 หลังการรักษา มีสุนัขจำนวน 5-20 ตัว (ค่าเฉลี่ย 9.06 ± 4.28) มารับการตรวจในแต่ละ ช่วงเวลา และหลังจากนั้น ในระหว่าง Period 15-34 มีจำนวนสุนัข 3 ตัวที่มารับการตรวจ และสามารถเก็บ ข้อมูลได้ในแต่ละช่วงเวลา เพียงจำนวน 1 หรือ 2 ตัว ดังนั้นการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติจึงคิดจากข้อมูลในช่วง Period 1-15 เท่านั้น

มีสุนัข 1 ตัว มารับการตรวจจนถึง Period 34 หรือ เป็นเวลา 970 วันหลังฝังฮอร์โมน สุนัขจำนวน 5 ตัว ได้รับการฝังฮอร์โมนครั้งที่ 2 ในระหว่างการเก็บข้อมูล เนื่องจากเจ้าของแจ้งว่าเริ่มมีอาการผิดปกติเหมือน ก่อนรักษาและต้องการฝังฮอร์โมนต่อ จึงไม่นำข้อมูลหลังการฝังฮอร์โมนในครั้งที่ 2 ของสุนัขทั้ง 5 ตัว มา วิเคราะห์ต่อในการศึกษานี้ การฝังฮอร์โมนครั้งที่ 2 ทำในวันที่ 185 237 314 339 และ 735 หลังการฝัง

ฮอร์โมนครั้งแรก (เฉลี่ย 362 ± 217.32 วัน) (mean \pm SD) และต่อมลูกหมากในการฝังฮอร์โมนครั้งที่ 2 มีปริมาตรร้อยละ 40.70 40.26 43.98 39.15 และ 89.64 ตามลำดับ (เฉลี่ย 50.7 ± 21.87)

3. การลดขนาดและปริมาตรของต่อมลูกหมาก

3.1 สุนัขกลุ่ม BPH

ก่อนการฝังฮอร์โมน ขนาดต่อมลูกหมากในสุนัข 20 ตัว มีความยาว ความกว้าง ความลึก และปริมาตร ดังตารางที่ 1 ภายหลังการรักษา ค่าร้อยละของขนาดความยาว (% Prostatic length) ความกว้าง (% Prostatic width) ความลึก (% Prostatic depth) และปริมาตรต่อมลูกหมาก (% Prostatic volume) เริ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) เมื่อเปรียบเทียบกับขนาดก่อนการรักษา ใน Period ที่ 4 3 3 และ 2 ตามลำดับ (รูปที่ 1-4) และลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) ตลอดช่วงเวลาที่ศึกษาจนถึง Period 15 การลดลงของปริมาตรต่อมลูกหมากมีความสัมพันธ์ (correlation) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กับความยาว ($r = 0.78$, $P < 0.001$) ความกว้าง ($r = 0.89$, $P < 0.001$) และความลึกของต่อมลูกหมาก ($r = 0.89$, $P < 0.001$)

ในช่วง Period 1 ซึ่งเป็นช่วงที่สุนัขร้อยละ 75 หายจากอาการป่วย พบว่าต่อมลูกหมากมีปริมาตรลดลง เฉลี่ยร้อยละ 84.75 ± 11.93 (mean \pm SD) เมื่อเปรียบเทียบกับปริมาตรก่อนการรักษา (relative change to pretreatment prostatic volume) และ ในช่วง Period 2 ซึ่งเป็นช่วงที่สุนัขทุกตัวหายจากอาการป่วยด้วย BPH พบว่าต่อมลูกหมากมีปริมาตรเฉลี่ยร้อยละ 64.91 ± 8.24 เมื่อเปรียบเทียบกับปริมาตรก่อนการรักษา (รูปที่ 4)

3.2 สุนัขกลุ่มปกติ

ก่อนการฝังฮอร์โมน ขนาดต่อมลูกหมากในสุนัข 7 ตัว มีปริมาตร 5.64 ± 2.80 ลูกบาศก์เซนติเมตร (mean \pm SD) (ค่าสูงสุดและต่ำสุด 6.0-12.92) ภายหลังการฝังฮอร์โมนปริมาตรต่อมลูกหมากเริ่มมีแนวโน้มลดลงในวันที่ 58 ($P = 0.06$) โดยมีค่าเฉลี่ยร้อยละของปริมาตร 51.03 ± 22.79 และในวันที่ 70 ($P = 0.08$) มีค่าเฉลี่ยร้อยละของปริมาตร 52.10 ± 23.64 จากนั้นปริมาตรต่อมลูกหมากเริ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ในวันที่ 84 จนถึงวันที่ 196 หลังการฝังฮอร์โมน (รูปที่ 5) ในวันที่ 224 พบว่าค่าเฉลี่ยร้อยละของปริมาตรเริ่มเพิ่มจากวันที่ 196 และไม่แตกต่าง ($P > 0.05$) จากปริมาตรก่อนการฝังฮอร์โมน จนถึงวันที่ 336 ของการเก็บข้อมูล (รูปที่ 5) มีสุนัข 1 ตัว ที่มีการลดลงของปริมาตรซ้ำแตกต่างจากสุนัขตัวอื่นอย่างมาก ซึ่งไม่พบความแตกต่างระหว่างตัวสัตว์นี้ในกลุ่มสุนัข BPH (รูปที่ 6)

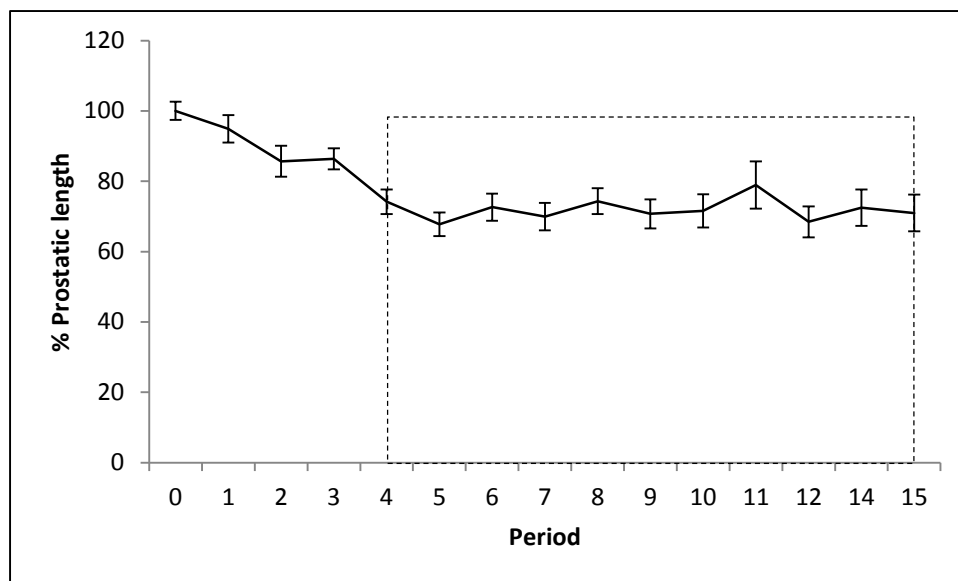
4. เทสโทสเตอโรน

ระดับเทสโทสเตอโรนของสุนัขกลุ่ม BPH ก่อนการรักษามีค่าเฉลี่ย 4.87 ± 0.33 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (mean \pm SD) (ค่าสูงสุดและต่ำสุด 4.03-6.34) ระดับเทสโทสเตอโรนเริ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทาง

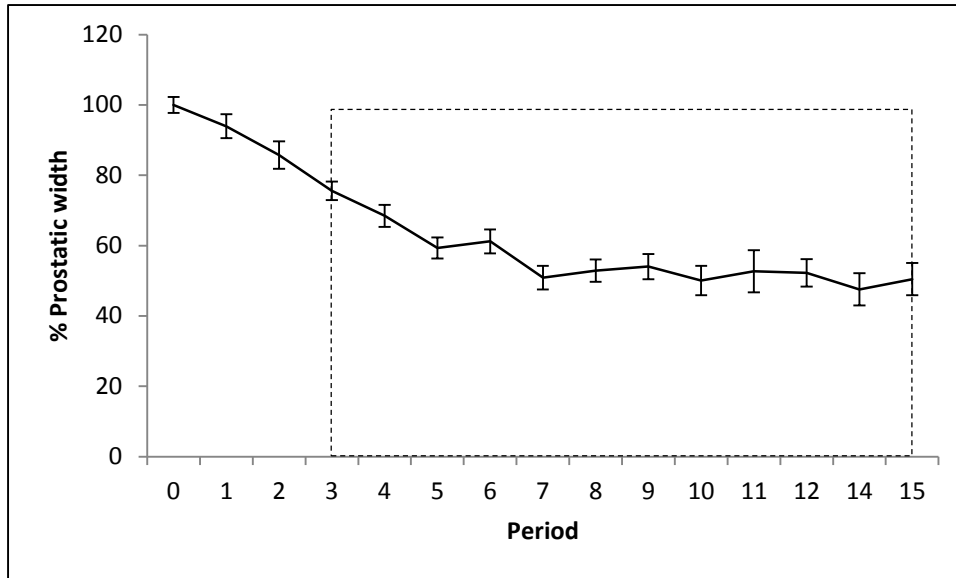
สถิติ ($P < 0.01$) ใน Period 1 (7-15 วันหลังฝังฮอร์โมน) และลดต่ำกว่าระดับก่อนการรักษาตลอดช่วงเวลาที่เก็บข้อมูล (Period 1-15) (รูปที่ 7)

ตารางที่ 1 ข้อมูลขนาด (เซนติเมตร) และปริมาตร (ลูกบาศก์เซนติเมตร) ต่อมลูกหมากสุนัขกลุ่ม BPH ก่อนการฝังฮอร์โมน deslorelin

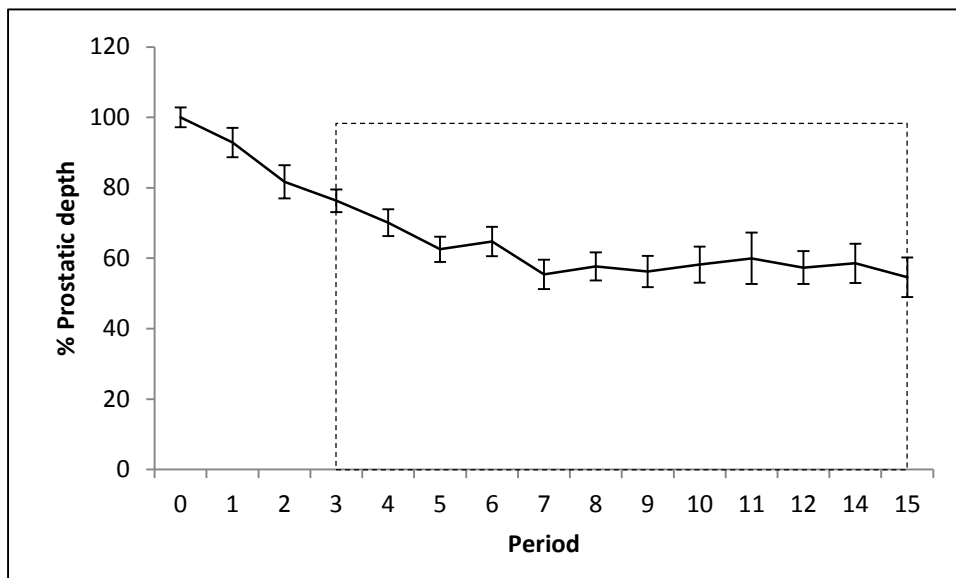
	ความยาว	ความกว้าง	ความลึก	ปริมาตร
ค่าเฉลี่ย	3.40	3.83	2.60	18.40
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	1.13	1.18	0.96	17.46
ค่าสูงสุด	6.06	6.63	5.85	73.61
ค่าต่ำสุด	2.18	2.08	1.40	5.31



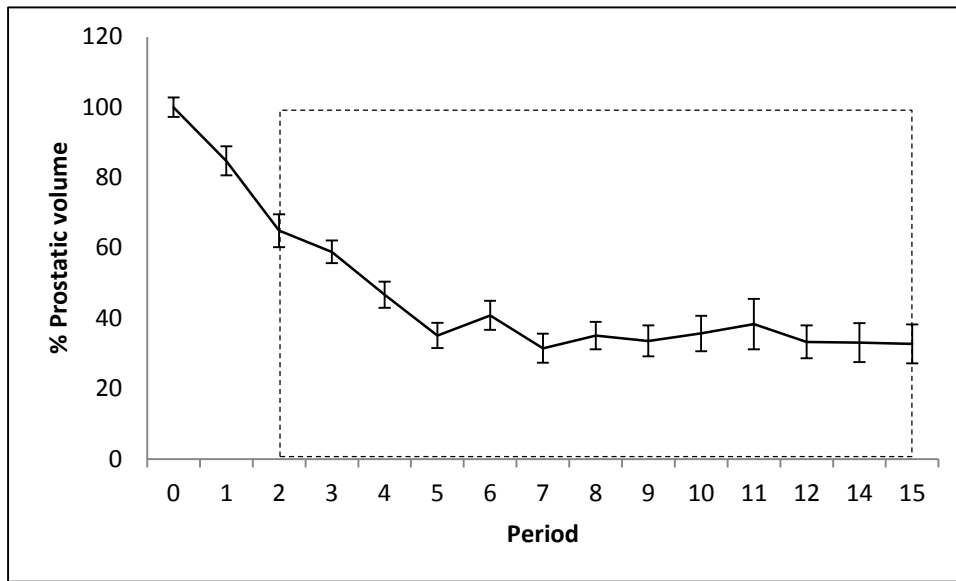
รูปที่ 1 แสดงร้อยละ (relative change, relative change; mean \pm SEM) ของขนาดความยาวต่อมลูกหมากในสุนัขกลุ่ม BPH จำนวน 20 ตัว ก่อนการรักษา (Period 0) และหลังการรักษา (Period 1-15) ช่วง Period ในกรอบเส้นประคือช่วงเวลาที่ขนาดความยาวต่อมลูกหมากลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) เมื่อเปรียบเทียบกับค่าก่อนรักษา



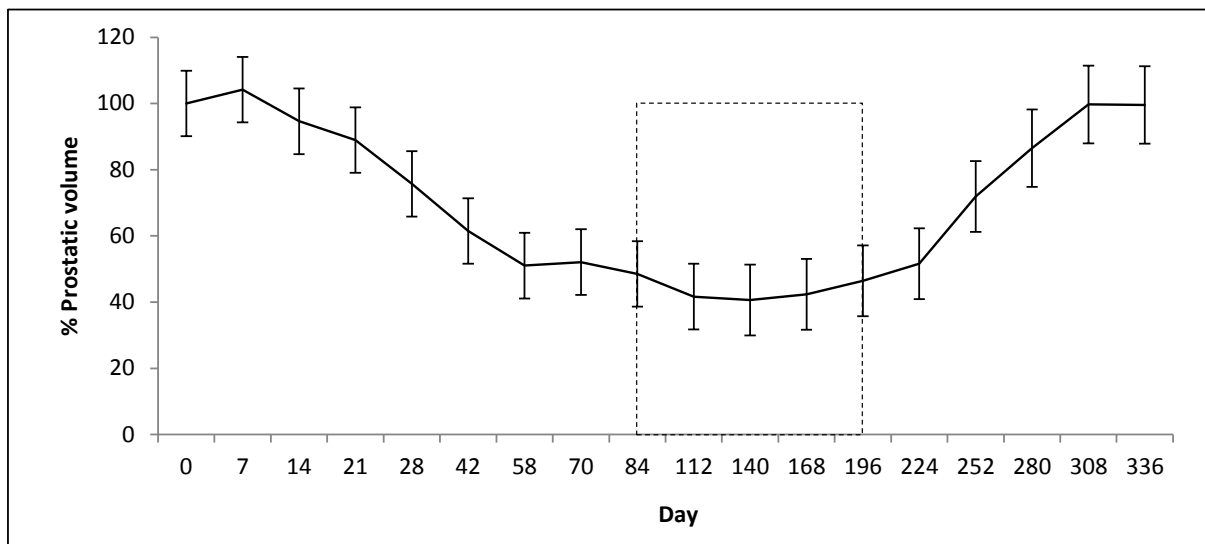
รูปที่ 2 แสดงร้อยละ (relative change, mean \pm SEM) ของขนาดความกว้างต่อมลูกหมากในสุนัขกลุ่ม BPH จำนวน 20 ตัว ก่อนการรักษา (Period 0) และหลังการรักษา (Period 1-15) ช่วง Period ในกรอบเส้นประ คือช่วงเวลา que ขนาดความกว้างต่อมลูกหมากลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) เมื่อเปรียบเทียบกับค่าก่อนรักษา



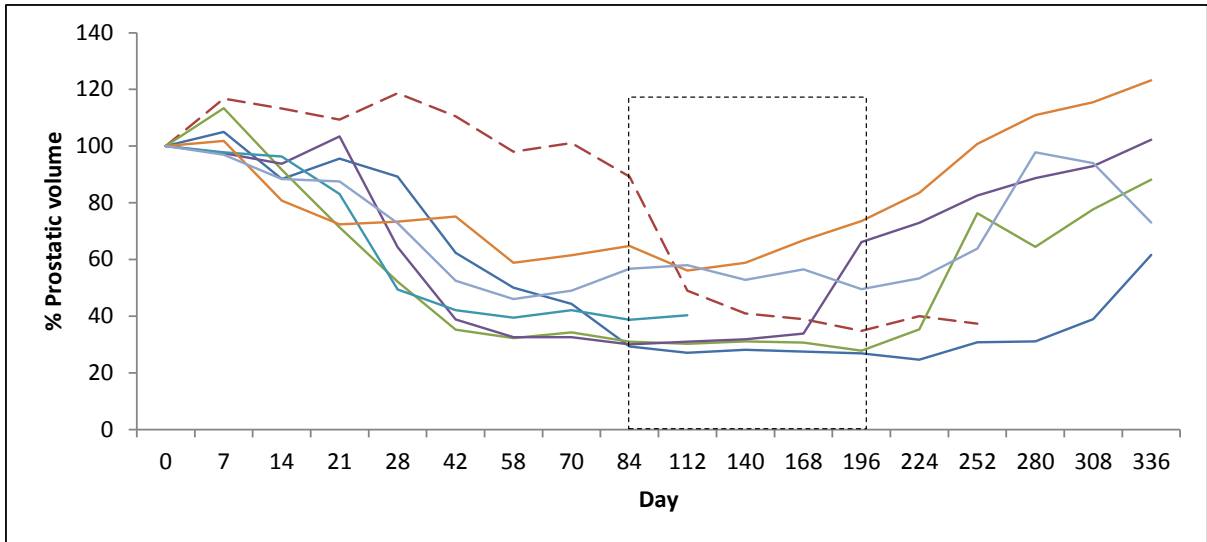
รูปที่ 3 แสดงร้อยละ (relative change, mean \pm SEM) ของขนาดความลึกต่อมลูกหมากในสุนัขกลุ่ม BPH จำนวน 20 ตัว ก่อนการรักษา (Period 0) และหลังการรักษา (Period 1-15) ช่วง Period ในกรอบเส้นประ คือช่วงเวลา que ขนาดความลึกต่อมลูกหมากลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) เมื่อเปรียบเทียบกับค่าก่อนรักษา



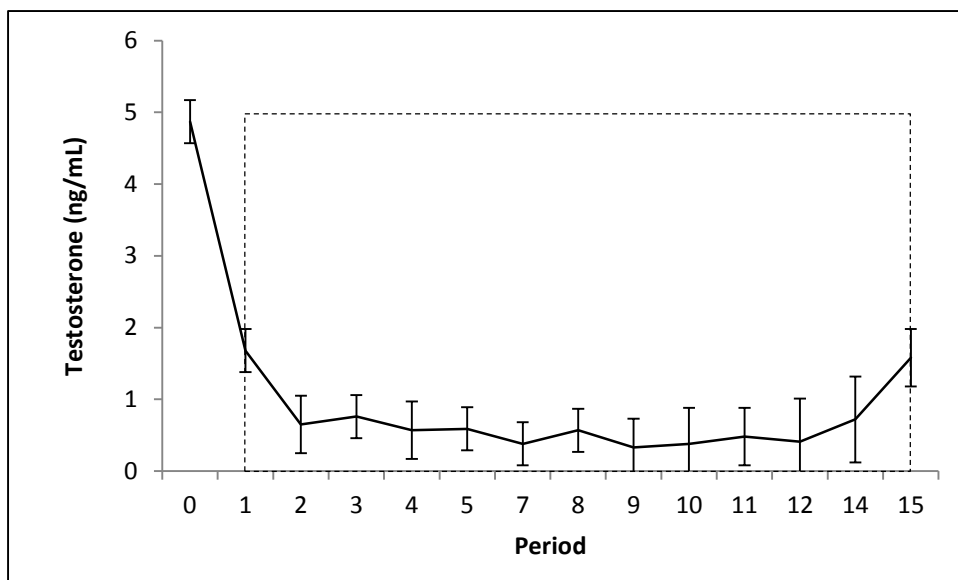
รูปที่ 4 แสดงร้อยละ (relative change, mean \pm SEM) ของปริมาตรต่อมลูกหมากในสุนัขกลุ่ม BPH จำนวน 20 ตัว ก่อนการรักษา (Period 0) และหลังการรักษา (Period 1-15) ช่วง Period ในกรอบเส้นประคือ ช่วงเวลาที่ขนาดปริมาตรต่อมลูกหมากลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) เมื่อเปรียบเทียบกับค่าก่อนรักษา



รูปที่ 5 แสดงร้อยละ (relative change, mean \pm SEM) ของปริมาตรต่อมลูกหมากในสุนัขปกติ จำนวน 7 ตัว ก่อนการฝังฮอร์โมน deslorelin (Day 0) และหลังการฝังฮอร์โมน (Day 7-336) ช่วง Day ในกรอบเส้นประคือช่วงเวลาที่ขนาดปริมาตรต่อมลูกหมากลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับค่าก่อนการฝังฮอร์โมน



รูปที่ 6 แสดงร้อยละ (relative change) ของปริมาตรต่อมลูกหมากในสุนัขปกติแต่ละตัว จำนวน 7 ตัว ก่อนการฝังฮอร์โมน deslorelin (Day 0) และหลังการฝังฮอร์โมน (Day 7-336) ช่วง Day ในกรอบเส้นประคือช่วงเวลาที่ขนาดปริมาตรต่อมลูกหมากลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับค่าก่อนการฝังฮอร์โมน และกราฟเส้นประแสดงถึงสุนัข 1 ตัวที่ปริมาตรต่อมลูกหมากลดลงช้าแตกต่างจากสุนัขตัวอื่น



รูปที่ 7 แสดงค่าระดับเทสโทสเตอโรนในกระแสเลือด (mean \pm SEM) ในสุนัขกลุ่ม BPH จำนวน 4 ตัว ก่อนการรักษา (Period 0) และหลังการรักษา (Period 1-15) ช่วง Period ในกรอบเส้นประคือช่วงเวลาที่ระดับเทสโทสเตอโรนในกระแสเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) เมื่อเปรียบเทียบกับค่าก่อนรักษา

การศึกษาถึงผลของการฝังฮอร์โมน GnRH agonist ต่อการลดลงของขนาดของต่อมลูกหมากในสุนัขที่มีภาวะต่อมลูกหมากโต หรือ BPH มีจำนวนไม่มาก จากการศึกษาก่อนหน้านี้ มีการใช้ตัวยา deslorelin (Limmanont et al., 2012; Polisca et al., 2013) หรือ azagly-nafarelin (Goericke-Pesch et al., 2010) ในการรักษา และจากการศึกษาดังกล่าวข้างต้นได้ทำการเก็บข้อมูลจากสุนัข จำนวนระหว่าง 6-19 ตัว เป็นระยะเวลา 168-182 วันหลังการฝังฮอร์โมน แต่การศึกษาของ Polisca และคณะ (2013) เป็นสุนัขที่มีภาวะ BPH แต่ไม่มีอาการทางคลินิก (subclinical BPH) การศึกษาของผู้วิจัยจึงทำการเก็บข้อมูลจากสุนัขป่วยด้วยภาวะ BPH ที่มีอาการทางคลินิกทุกตัว จำนวน 20 ตัว เป็นระยะเวลานานถึง 970 วันหลังการฝังฮอร์โมน เพื่อศึกษาถึงผลการรักษาจริงในสุนัขป่วย แต่เนื่องจากเป็นการศึกษาทางคลินิก จำนวนสุนัขที่มารับการตรวจในแต่ละช่วงเวลาจึงไม่สามารถกำหนดได้ เมื่อสุนัขมีอาการดีขึ้นเจ้าของส่วนหนึ่งจึงไม่พามาตรวจต่อ ทำให้การเก็บข้อมูลจากสุนัขหลังช่วง Period 15 (391-420 วันหลังการรักษา) มีจำนวนน้อย เพียง 1 – 2 ตัว ต่อช่วงเวลา ดังนั้นการวิเคราะห์ข้อมูลจึงวิเคราะห์จากในช่วง 420 วันหลังการรักษา ซึ่งการศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาที่ติดตามผลการรักษานานกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ (Goericke-Pesch et al., 2010; Limmanont et al., 2012; Polisca et al., 2013)

อาการทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับภาวะต่อมลูกหมากโต จะเกี่ยวข้องกับระบบทางเดินปัสสาวะและระบบขับถ่ายอุจจาระเป็นหลัก สุนัขมีจะอาการปัสสาวะขัด ปัสสาวะกะปริดกะปรอย ปัสสาวะบ่อย มีเลือดปนกับปัสสาวะ อาจมีอาการกระเพาะปัสสาวะอักเสบตามมา มีของเหลวปนเลือดหยดออกจากปลายอวัยวะเพศ ท้องผูก เบ่งถ่ายอุจจาระเป็นเวลานาน นอกจากนั้นสุนัขมีอาการก้าวเดินลำบากเนื่องจากมีความเจ็บปวดของต่อมลูกหมาก (Barsanti and Finco, 1986; Krawiec and Heflin, 1992; Gobello and Corrada, 2002) หากไม่ได้รับการรักษาอาการของโรคจะรุนแรงขึ้นเนื่องจากการเพิ่มขนาดขึ้นของต่อมลูกหมาก ในการศึกษาสุนัขทั้ง 20 ตัวมีอาการป่วยทางคลินิก โดยอาการที่พบมากที่สุด (ร้อยละ 85) จะเกี่ยวข้องกับการปัสสาวะมากกว่าอาการที่เกี่ยวข้องกับการขับถ่ายอุจจาระ หลังการรักษาพบว่าเจ้าของทุกรายมีความพึงพอใจต่อผลการรักษา สุนัขทุกตัวมีอาการป่วยทางคลินิกดีขึ้นภายใน 15 วันหลังการรักษา และมีสุนัขร้อยละ 75 ที่หายจากอาการป่วยเลย ส่วนสุนัขที่เหลือหายจากอาการป่วยในช่วง 16-30 วัน ต่อมา ผลดังกล่าวแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพที่ดีของ deslorelin ในการรักษาภาวะต่อมลูกหมากโต (clinical BPH) ในสุนัข เช่นเดียวกับการศึกษาของ Goericke-Pesch และคณะ (2010) รายงานผลการรักษา BPH ด้วย azagly-nafarelin (Gonazon) พบว่าสุนัขป่วยอาการดีขึ้นอย่างรวดเร็วหลังการฝังฮอร์โมน อย่างไรก็ตามมีสุนัขจำนวน 2 ตัวที่มีอาการแยกลงภายใน 2 สัปดาห์แรก แต่อาการป่วยดีขึ้นหลังจากนั้น (Goericke-Pesch et al., 2010) ซึ่งการศึกษานี้ไม่พบว่าสุนัขมีอาการแยกลงแต่อย่างใด รวมถึงไม่พบผลข้างเคียงของตำแหน่งที่ทำการฝังฮอร์โมน เช่น การอักเสบ การติดเชื้อ

ความผิดปกติของคุณภาพน้ำเชื้อเป็นสิ่งที่พบได้ในสุนัขที่มีภาวะ BPH จากการศึกษาของ Limmanont และคณะ (2012) พบว่า สุนัขที่มีความผิดปกติที่พบเลือดปนในน้ำเชื้อ (hematospermia) หายจากอาการดังกล่าวในช่วง 28-56 วันหลังการรักษาด้วย deslorelin ในการศึกษาของผู้วิจัย สุนัขทั้ง 20 ตัว

ไม่ได้เป็นสุนัขพ้อพันธุ์ อีกทั้งเป็นสุนัขที่อายุมาก อายุเฉลี่ย 8-9 ปี เจ้าของไม่ต้องการผสมพันธุ์จึงไม่ได้ทำการรีดน้ำเชื้อเพื่อตรวจคุณภาพน้ำเชื้อก่อนและหลังการรักษา อย่างไรก็ตามเป็นที่ทราบดีว่า deslorelin มีผลทำให้สุนัขเพศผู้เป็นหมันชั่วคราว คุณภาพน้ำเชื้อลดลง และตรวจไม่พบตัวอสุจิในน้ำเชื้อในช่วง 6-60 สัปดาห์ ภายหลังการฝังฮอร์โมน (Junaidi et al., 2003) ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ทำการรักษา BPH ในสุนัขที่ต้องการใช้เป็นพ้อพันธุ์

ต่อมลูกหมากมีขนาดและปริมาตรลดลงอย่างชัดเจนในสุนัขทั้ง 2 กลุ่มที่ทำการศึกษา โดยการลดลงของปริมาตรในสุนัขกลุ่มที่มีภาวะ BPH มีความสัมพันธ์อย่างมาก ($P < 0.001$) กับขนาดความยาว ความกว้าง และความลึกของต่อมหลังการฝัง deslorelin แสดงว่าการฝ่อเล็กของต่อมหลังการรักษาเป็นการลดขนาดลงในทุกมิติ อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงขนาดความกว้าง ($r = 0.89$) และความลึก ($r = 0.89$) จะมีความสัมพันธ์ต่อปริมาตรต่อมลูกหมากมากกว่าการเปลี่ยนแปลงขนาดความยาว ($r = 0.78$) ซึ่งขนาดความยาวของต่อมจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในซีกขวาขนาดความกว้างและความลึก โดยความยาวจะเริ่มลดลงใน Period 4 แต่ความกว้างและความลึกเริ่มลดลงใน Period 3 การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของการลดลงของปริมาตรต่อมลูกหมากกับขนาดของต่อมในมิติต่างๆ ภายหลังการฝังฮอร์โมนรักษา

ปริมาตรของต่อมลูกหมากในสุนัขกลุ่ม BPH ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติใน Period 2 ซึ่งตรงกับผลการรักษาที่สุนัขส่วนใหญ่ (ร้อยละ 75) มีอาการดีขึ้นใน 7-15 วัน และสุนัขป่วยทุกตัวหายจากอาการใน 16-30 วัน (Period 2) ซึ่งการรักษา BPH ด้วยยา Finasteride พบว่าอาการทางคลินิกดีขึ้นใน 4 สัปดาห์ (Limmanont et al., 2012) เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาจากอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นกับปริมาตรต่อมลูกหมากที่ลดลง พบว่าในช่วง 1-15 วันแรกหลังการฝัง deslorelin ต่อมลูกหมากมีปริมาตรประมาณร้อยละ 85 หรือลดลงร้อยละ 15 เมื่อเปรียบเทียบกับขนาดก่อนรักษา แต่ในช่วง 16-30 วัน ซึ่งเป็นช่วงที่สุนัขทุกตัวหายจากอาการป่วยด้วย BPH ต่อมลูกหมากมีปริมาตรร้อยละ 65 หรือลดลงร้อยละ 35 แสดงว่าการลดลงของปริมาตรต่อมเพียงร้อยละ 15-35 เมื่อเปรียบเทียบกับขนาดก่อนรักษา ส่งผลทำให้อาการทางคลินิกดีขึ้นหรือสัตว์หายขาดจากอาการป่วย ดังนั้นในอนาคตหากมีการศึกษาถึงยาที่ทำให้ขนาดต่อมลูกหมากลดลงได้ร้อยละ 15-35 ภายในเวลาน้อยกว่า 35 วัน ก็น่าจะเป็นประโยชน์เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาได้รวดเร็วขึ้น

การศึกษาทางจุลพยาธิวิทยาเริ่มพบการเปลี่ยนแปลงในวันที่ 15 หลังการฝัง deslorelin โดยพบการฝ่อตัวของโครงสร้างเยื่อบุผิวท่อของต่อม (atrophic tubular glandular structure) ไม่พบการสร้างของเหลวในเยื่อบุผิวท่อ (non-secretory epithelium) จนถึงวันที่ 100 จึงพบการฝ่อตัวอย่างสมบูรณ์ และกลับมาเป็นปกติเมื่อทำการศึกษาในวันที่ 620 หลังฝังฮอร์โมน (Junaidi et al., 2009a) แสดงให้เห็นว่าในช่วงเวลา 15 วันภายหลังการฝังฮอร์โมน deslorelin ส่งผลทั้งต่อการลดลงของปริมาตรต่อมและการเปลี่ยนแปลงอย่างเห็นได้ชัดทางจุลพยาธิวิทยา ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวกลับมาได้เป็นปกติในวันที่ 620 (Junaidi et al., 2009a) ดังนั้นการศึกษาระยะยาว ถึงช่วงเวลาที่ deslorelin สามารถลดขนาดและปริมาตรต่อมลูกหมากลงได้และสัตว์ไม่มีอาการป่วยทางคลินิกอีกจึงมีประโยชน์มากในคลินิกปฏิบัติ

จากผลการศึกษาเป็นระยะเวลา 420 วัน (Period 15) พบว่าขนาดและปริมาตรต่อมลูกหมากลดลงต่ำกว่าค่าก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) สุนัขร้อยละ 80 (16/20) ไม่มีอาการป่วยอีกเลย แต่มีสุนัขจำนวนร้อยละ 25 (5/20) แสดงอาการผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะคล้ายกับอาการก่อนการ

รักษาในวันที่ 362 ± 217.32 วัน (ประมาณ 12 เดือน) หลังการรักษาครั้งแรก และเจ้าของสัตว์ต้องการฝังฮอร์โมนครั้งที่ 2 ถึงแม้ว่าปริมาตรต่อมลูกหมากจะยังคงน้อยกว่าค่าเริ่มต้น ค่าเฉลี่ยร้อยละของปริมาตรคือ 50.7 ± 21.87 เป็นที่น่าแปลกใจว่าทำไม่สุนัขทั้ง 5 ตัว ถึงเริ่มมีอาการทางคลินิกในขณะที่ปริมาตรต่อมลูกหมากยังคงลดต่ำกว่าค่าเริ่มต้นมาก ซึ่งหลังการฝัง deslorelin ครั้งที่สอง อาการกลับมาดีขึ้นและไม่แสดงอาการดังกล่าวอีก ในการศึกษาที่มีสุนัขจำนวน 3 ตัวที่ยังคงมารับการตรวจหลังจาก Period 15 โดยสุนัขทั้ง 3 ตัว รับการตรวจถึงวันที่ 494 772 และ 970 มีอายุ 5 11 และ 7 ปี ค่าร้อยละปริมาตรต่อมลูกหมากเมื่อเปรียบเทียบกับค่าก่อนรักษาคือ 31.82 43.53 และ 60.25 ตามลำดับ โดยสุนัขทั้ง 3 ตัว ไม่มีอาการป่วยทางคลินิกภายหลังการฝังฮอร์โมนเพียงครั้งเดียว เป็นที่น่าแปลกใจว่าในช่วงเวลาดังกล่าว (494-970 วัน) deslorelin น่าจะหมดประสิทธิภาพไปแล้ว แต่ขนาดต่อมลูกหมากยังคงมีขนาดเล็กกว่าค่าเริ่มต้น การเปลี่ยนแปลงของเซลล์ต่อมลูกหมากภายหลังการหมดฤทธิ์ของ deslorelin จึงเป็นเรื่องที่น่าสนใจศึกษาต่อไป

การกดระดับ LH และ testosterone ในกระแสเลือดจากผลของ deslorelin implant เป็นตัวบ่งชี้ถึงการคงอยู่ของประสิทธิภาพของยา จากการศึกษาของ Junaidi และคณะ (2003) พบว่าภายหลังการฝัง deslorelin ขนาด 6 มิลลิกรัม ไม่สามารถตรวจระดับ LH และ testosterone ในกระแสเลือดได้ในสัปดาห์ที่ 3 และ 4 ตามลำดับ และฮอร์โมนทั้ง 2 ชนิด กลับมาอยู่ในช่วงค่าปกติในสัปดาห์ที่ 52 (364 วัน) ซึ่งผลการศึกษาของผู้วิจัยโดยใช้ deslorelin ขนาด 4.7 มิลลิกรัม พบว่า testosterone เริ่มลดต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วง 7-15 วันหลังการรักษา และลดต่ำกว่าค่าก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตลอด 420 วันของการศึกษา จากการศึกษาของ Junaidi และคณะ (2009b) พบว่าขนาดที่แตกต่างกันของ deslorelin ไม่มีผลต่อประสิทธิภาพการกดการทำงานของ Hypothalamo-pituitary gonadal axis แต่มีผลต่อระยะเวลาในการออกฤทธิ์ โดยปริมาณยาที่มากกว่า จะทำให้การออกฤทธิ์นานขึ้น

ปริมาตรต่อมลูกหมากที่ลดลงภายหลังการฝัง deslorelin ลงลงในสุนัขทั้ง 2 กลุ่ม แต่มีความแตกต่างกันระหว่างสุนัขกลุ่ม BPH และสุนัขปกติ เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้ (Goericke-Pesch et al., 2010) พบว่าสุนัขกลุ่มที่มีภาวะต่อมลูกหมากโตมีการตอบสนองที่ไวกว่า ปริมาตรลดลงได้เร็วกว่ากลุ่มปกติ โดยปริมาตรในกลุ่ม BPH ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในวันที่ 15 แต่กลุ่มปกติลดลงในวันที่ 84 หลังการฝังฮอร์โมน นอกจากนี้ระยะเวลาที่ปริมาตรต่อมลูกหมากยังคงต่ำกว่าค่าเริ่มต้นในกลุ่ม BPH นานประมาณ 400 วัน ในขณะที่กลุ่มสุนัขปกติ นานประมาณ 100 วัน แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่าการตอบสนองการฝ่อของเซลล์ต่อมลูกหมากต่อ deslorelin แตกต่างกันระหว่างเซลล์ที่มีการแบ่งตัวผิดปกติในกรณีของ BPH และเซลล์ปกติในสุนัขปกติจำนวน 7 ตัว พบว่ามีสุนัข 1 ตัว ที่มีการลดลงของปริมาตรซ้ำแตกต่างจากสุนัขตัวอื่นอย่างมาก (ภาคผนวก) ซึ่งไม่พบความแตกต่างระหว่างตัวสัตว์นี้ในกลุ่มสุนัข BPH

ผลการศึกษาทางคลินิกนี้แสดงให้เห็นว่า GnRH agonist deslorelin มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาทางคลินิกในสุนัขป่วยที่มีสาเหตุจากภาวะต่อมลูกหมากโต โดยไม่พบผลข้างเคียงระยะสั้นและระยะยาวตลอดการรักษา สุนัขส่วนมากมีอาการที่ดีขึ้นภายใน 7-15 วันของการรักษา และสุนัขทุกตัวหายจากอาการป่วยในช่วง 15-30 วัน สุนัขร้อยละ 75 ไม่แสดงอาการป่วยอีกเลยจนถึงวันที่ 420 (14 เดือน) ของการเก็บข้อมูล แต่สุนัขร้อยละ 25 เริ่มมีอาการประมาณเดือนที่ 12 ของการรักษาและได้รับการฝังฮอร์โมนเป็นครั้งที่ 2 แม้ว่าปริมาตรต่อมลูกหมากยังคงต่ำกว่าปริมาตรเริ่มต้น จึงอาจกล่าวได้ว่า ระยะเวลาของการรักษา BPH ด้วย GnRH

agonist deslorelin 4.7 มิลลิกรัม มีความแตกต่างกันในสัตว์แต่ละตัว สัตว์ที่เริ่มมีอาการเร็วที่สุดคือ 6 เดือน หลังฝังฮอร์โมนครั้งแรก แต่สุนัขจำนวนมาก (ร้อยละ 75) ไม่มีอาการป่วยเลยจนถึงเดือนที่ 14 นอกจากนี้ ปริมาตรต่อมลูกหมากที่ลดลงยังมีความแตกต่างกันระหว่างสุนัขปกติและสุนัขที่มีภาวะต่อมลูกหมากโต

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณทุนสนับสนุนการทำวิจัยของอาจารย์รุ่นใหม่ (รหัสทุน MRG5380154) สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย และจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2553 และโรงพยาบาลสัตว์เล็ก คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และเจ้าของสัตว์ ในการอำนวยความสะดวกในใช้ข้อมูลสัตว์ป่วยและการตรวจวินิจฉัยสัตว์ในโครงการ

เอกสารอ้างอิง

1. Bamberg-Thalen BL, Linde-Forsberg C. Treatment of canine benign prostatic hyperplasia with medoxyprogesterone acetate. *J Am Anim Hosp Assoc* 1993;29:221-9.
2. Barsanti JA, Finco DR. Canine prostatic disease. *Vet Clin North Am* 1986;16:587-99.
3. Barsanti JA, Finco DR. Medical management of canine prostatic hyperplasia. In: Kirk RW (ed.), *Current Veterinary Therapy XII*. W.B. Saunders, Philadelphia, PA. P1033-4.
4. Basinger RR. 1987. Surgical management of prostatic diseases. *Compendium Small Animal: Continuing Education Article # 2*. P993-9.
5. Berry SJ, Coffey DS, Ewing LL. Effects of aging on prostate growth in beagles. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 1986;250:1039-46.
6. DeKlerk DP, Coffey DS, Ewing LL, McDermott IR, et al. Comparison of spontaneous and experimentally induced canine prostatic hyperplasia. *J Clin Invest* 1979;64:842-9.
7. Dorso L, Chanut F, Howroyd P, Burnett R. Variability on weight and histology appearance of the prostate of beagle dogs used in toxicology studies. *Toxicol Pathol* 2008;36:917-25.
8. England GC, Allen WE, Middleton DJ. An investigation into the origin of the first fraction of the canine ejaculate. *Res Vet Sci* 1990;49:66-70.
9. Evans HE, Christensen GC. The urogenital system. In: *Miller's anatomy of the dog*. WB Saunders; 1993. P514-6.
10. Gallardo F, Mogas T, Baro T, Rabanal R, et al. Expression of androgen, oestrogen alpha and beta and progesterone receptors in the canine prostate: differences between normal, inflamed, hyperplastic and neoplastic glands. *J Comp Path* 2007;136:1-8.
11. Gobello C, Corrada Y. Noninfectious prostatic diseases in dogs. *Compend Contin Educ Vet* 2002;24:99-107.
12. Goericke-Pesch S, Wilhelm E, Ludwig C, Desmoulins PO, Driancourt MA, Hoffmann B. Evaluation of the clinical efficacy of Gonazon implants in the treatment of reproductive pathologies, behavioral problems, and suppression of reproductive function in the male dog. *Theriogenology*. 2010;73(7):920-6.
13. Grieco V, Riccardi E, Rondena M, Romussi S, et al. The distribution of oestrogen receptors in normal, hyperplastic and neoplastic canine prostate as demonstrated immunohistochemically. *J Comp Path* 2006;135:11-6.

14. Hori T, Hagiuda K, Kawakami E, Tsutsui T. Unilateral intrauterine insemination with prostatic fluid-sensitized frozen caudal epididymal sperm in beagle dogs. *Theriogenology* 2005;63:1573-83.
15. Huggins C, Masina MH, Eichelberger LE, Wharton JD. Quantitative studies of prostatic secretion. I. Characteristics of the normal secretion; the influence of thyroid, suprarenal and testis extirpation and androgen substitution on the prostatic output. *J Exp Med* 1939;70:543-56.
16. Iguer-Ouada M, Verstegen JP. Effect of finasteride (Proscar MSD) on seminal composition, prostate function and fertility in male dogs. *J Reprod Fertil, Suppl* 1997;51:139-49.
17. Johnston SD, Kamolpatana K, Root-Kustritz MV, Johnston GR. Prostatic disorders in the dog. *Anim Reprod Sci* 2000;60-61:405-15.
18. Junaidi A, Williamson PE, Cummins JM, Martin GB, Blackberry MA, Trigg TE. Use of a new drug delivery formulation of the gonadotrophin-releasing hormone analogue Deslorelin for reversible long-term contraception in male dogs. *Reprod Fertil Dev.* 2003;15(6):317-22.
19. Junaidi A, Williamson PE, Trigg TE, Cummins JM, Martin GB. Morphological study of the effects of the GnRH superagonist deslorelin on the canine testis and prostate gland. *Reprod Domest Anim.* 2009a;44(5):757-63.
20. Junaidi A, Williamson PE, Martin GB, Blackberry MA, Cummins JM, Trigg TE. Dose-response studies for pituitary and testicular function in male dogs treated with the GnRH superagonist, deslorelin. *Reprod Domest Anim.* 2009b;44(5):725-34.
21. Johnston SD, Root-Kustritz MV, Olson PN. 2001. Disorders of the canine prostate. In: *Canine and feline theriogenology*. W.B. Saunders. P337-55.
22. Kamolpatana K, Johnston GR, Johnston SD. Determination of canine prostatic volume using transabdominal ultrasonography. *Vet Radiol Ultrasound* 2000;41:73-7.
23. Kawakami E, Tsutsui, Ogasa A. Histological observations of the reproductive organs of the male dog from birth to sexual maturity. *J Vet Med Sci*;53:241-48.
24. Krawiec DR, Heflin D. Study of prostatic disease in dogs: 177 cases (1981-1986) *J Am Vet Med Assoc* 1992;200:1119-22.
25. Limmanont C, Phavaphutanon J, Sirinarumitr K. Effect of finasteride and deslorelin treatment on clinical signs, prostatic volume and semen quality in dogs with benign prostatic hyperplasia: a clinical trial. *Kasetsart J. (Nat Sci.)* 2012;46:724-35.

26. Ludwig C, Desmoulins PO, Driancourt MA, Goericke-Pesch S, et al. Reversible downregulation of endocrine and germinative testicular function (hormone castration) in the dog with the GnRH-agonist Azagly-nafarelin as a removable implant “Gonazon”; a preclinical trial. *Theriogenology* 2009;71:1037-45.
27. Mahapokai W, van Sluijs FJ, Schalken JA. Models for studying benign prostatic hyperplasia. *Prostatic cancer and prostatic diseases* 2000;3:28-33.
28. Mc Rae GI, Roberts BB, Worden AC, Bajka A, et al. Long term reversible suppression of estrus in bitches with nafarelin acetate, a potent LHRH agonist. *J Reprod Fertil* 1985;74:389-97.
29. Moxon R, Bright L, Pritchard B, Bowen IM, de Souza MB, da Silva LD, England GC. Digital image analysis of testicular and prostatic ultrasonographic echogenicity and heterogeneity in dogs and the relation to semen quality. *Anim Reprod Sci.* 2015;160:112-9.
30. Polisca A, Orlandi R, Troisi A, Brecchia G, Zerani M, Boiti C, Zelli R. Clinical efficacy of the GnRH agonist (deslorelin) in dogs affected by benign prostatic hyperplasia and evaluation of prostatic blood flow by Doppler ultrasound. *Reprod Domest Anim.* 2013;48(4):673-80.
31. Ponglowhapan S, Lohachit C, Swangchan-uthai T, Trigg T.E. Influences of subcutaneous deslorelin implantation on fertility in male dogs. *Reprod Domest Anim.* 2002a;37:246.
32. Ponglowhapan S, Lohachit C, Swangchan-uthai T, Trigg T.E. The effects of GnRH agonist deslorelin on prostatic volume in dogs. 2002b. In: *Proceeding 3rd EVSSAR conference.* Liege,
33. Ponglowhapan S, Church DB, Khalid M. Differences in the expression of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone receptors in the lower urinary tract between intact and gonadectomised male and female dogs. *Domest Anim Endocrinol.* 2008;34(4):339-51.
34. Scott WW, Coffey DS. Nonsurgical treatment of human benign prostatic hyperplasia. *Vitam and Horm* 1975;33:439-65.
35. Sirinarumitr K, Johnston SD, Root-Kustritz MV, Johnston GR, Sarkar DK, Memon MA. Effects of finasteride on size of the prostate gland and semen quality in dogs with benign prostatic hypertrophy. *J Am Vet Med Assoc* 2001;218:1275-80.
36. Smith J. Canine prostatic disease: a review of anatomy, pathology, diagnosis and treatment. *Theriogenology* 2008;70:375-83.

37. Steiner MS, Couch RC, Raghov S, Stauffer D. The chimpanzee as a model of human benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1999;162:1454-61.
38. Tutrone RE Jr, Ball RA, Ornitz DM, Leder P, et al. Benign prostatic hyperplasia in a transgenic mouse: a new hormonally sensitive investigatory model. *J Urol* 1993;149:633-9.
39. Vickery BH, McRae GI, Briones WV, Worden A, et al. Effects of an LHRH agonist analog upon sexual function in male dogs. *J Androl* 1984;5:28-42.
40. Vickery BH, McRae GI, Briones WV, Roberts BB, et al. Dose-response studies on male reproductive parameters in dogs with nafarelin acetate, a potent LHRH agonist. *J Androl* 1985;6:53-60.
41. Ziada A, Rosenblem M, Crawford ED. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Urology* 1999;53:1-6.

1. ผลงานที่คาดว่าจะตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับนานาชาติ Theriogenology

Ponglowhapan S., Lohachit C. Long-term observational study of the efficacy of a single GnRH agonist deslorelin implantation in dogs with clinical benign prostatic hyperplasia. (Manuscript in preparation)

2. ผลงานนำเสนอในงานประชุมวิชาการนานาชาติ

2.1 Ponglowhapan S, Lohachit C. Clinical use of GnRH agonist Deslorelin in benign prostatic hyperplasia in dogs. In: Proceedings of the 7th Annual Symposium of the European Veterinary Society for Small Animal Reproduction (EVSSAR), Louvain-La-Neuve, Belgium. 2010. P140.

2.2 Ponglowhapan S, Chuthatep S, Lohachit C. A new combined treatment for prostatic abscesses in dogs using ultrasound-guided percutaneous drainage and Deslorelin (GnRH agonist) implant. The 4th VPAT Regional Veterinary Congress. Bangkok, Thailand. 2010. R1-3.

2.3 Ponglowhapan S, Sannamwong N, Saengklub N, Sriphutthachot P. Formula-derived prostate volume determination of normal healthy intact dogs in comparison to dogs with clinical BPH. The 7th International Symposium on Canine and Feline Reproduction (ISCFR). Whistler, Canada. 2012.

3. บทความวิชาการ

Ponglowhapan S. Clinical applications of GnRH agonist deslorelin in dogs and cats: a review. J Thai Vet Med Suppl. 2011;41:59-63.

4. การนำผลการศึกษาไปใช้จริงในการรักษาสัตว์ป่วยและพยากรณ์ผลการรักษาในระยะยาวทางคลินิก