



Special Article/บทความพิเศษ

จากพื้นฐานสู่ความก้าวหน้าของการรักษาภาวะมีบุตรยาก

ชลธิชา สติระพจน์¹, วิชาญ โขจรนะศิริ²^{1,2} ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ภาวะมีบุตรยากจัดเป็นภาวะที่พบรายงานอุบัติการณ์เพิ่มมากขึ้น และอาจส่งผลกระทบต่ออัตราการเกิดของประชากรไทย ในอนาคต สาเหตุการเพิ่มขึ้นดังกล่าวเกิดจากหลายปัจจัย เช่น การแต่งงานช้า การวางแผนการมีบุตรที่ช้าลง โดยเฉพาะกลุ่มคนวัยทำงาน อัตราความสำเร็จในการรักษาภาวะมีบุตรยากขึ้นกับสาเหตุของภาวะมีบุตรยาก ดังนั้นจึงต้องให้ความสำคัญในการประเมินคู่สมรส เพื่อหาสาเหตุของภาวะมีบุตรยากให้ครบถ้วนทั้งฝ่ายหญิงและชาย ในปัจจุบันมีการใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์เพื่อเข้ามาช่วยในการรักษาภาวะผู้มีบุตรยากและเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์ ได้แก่ การปฏิสนธินอกร่างกายด้วยวิธี IVF (In Vitro Fertilization) และวิธี ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) นอกจากการรักษาเพื่อเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์ดังกล่าวแล้ว การใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ได้มีการพัฒนา การตรวจวินิจฉัยตัวอ่อนเพื่อหาความผิดปกติต่างๆ ที่มีสาเหตุจากพันธุกรรม เช่น การทำ PGD (Preimplantation Genetic Diagnosis) หรือ PGS (Preimplantation Genetic Screening) ก่อนทำการย้ายตัวอ่อนกลับโพรงมดลูกฝ่ายหญิงต่อไป เพื่อป้องกันการเกิดความผิดปกติทางพันธุกรรมในบุตรที่เกิดจากคู่สมรสที่เป็นพาหะของโรคทางพันธุกรรมได้

คำสำคัญ: ภาวะมีบุตรยาก เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ การปฏิสนธินอกร่างกาย การตรวจวินิจฉัยตัวอ่อน

Corresponding Author: ชลธิชา สติระพจน์

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
270 ถนนพระรามที่ 6 แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทรศัพท์ (+66)2-201-1412 อีเมล lekiv@gmail.com, chonthicha.sat@mahidol.ac.th

บทนำ

ภาวะมีบุตรยากถือเป็นภาวะที่พบได้ค่อนข้างบ่อยในปัจจุบัน มีรายงานอุบัติการณ์ของภาวะนี้สูงถึง 15%¹ ในคู่สมรสที่มีเพศสัมพันธ์โดยไม่มีการคุมกำเนิดเป็นระยะเวลาหนึ่งปี ซึ่งอุบัติการณ์นี้ไม่ได้แตกต่างมากนักจากในอดีต แต่พบภาวะมีบุตรยากชนิดปฐมภูมิ (Primary infertility) เพิ่มขึ้นในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา ซึ่งสาเหตุการเพิ่มขึ้นดังกล่าวเกิดจากหลายปัจจัย เช่น การแต่งงานช้า การวางแผนการมีบุตรที่ช้าลง โดยเฉพาะกลุ่มคนวัยทำงาน¹ และการที่คู่สมรสตระหนักว่าภาวะมีบุตรยากถือเป็นความผิดปกติที่ควรมารับการตรวจรักษามากขึ้น

ความสำเร็จในการรักษาภาวะมีบุตรยากยังขึ้นอยู่กับสาเหตุของภาวะมีบุตรยาก ดังนั้นจึงต้องให้ความสำคัญในการประเมินคู่สมรสทั้งฝ่ายหญิงและฝ่ายชาย เพื่อหาสาเหตุของภาวะมีบุตรยากให้ครบถ้วน ซึ่งประกอบด้วย การซักประวัติ การตรวจร่างกาย และการตรวจพิเศษเพิ่มเติม ดังต่อไปนี้

การซักประวัติของคู่สมรส

- ฝ่ายหญิง ได้แก่ ประวัติประจำเดือนอย่างละเอียด เพื่อประเมินการทำงานของรังไข่ ความผิดปกติของโพรงมดลูกและมดลูก อาการปวดประจำเดือนเพื่อประเมินภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ ประวัติการตั้งครรภ์ ความถี่ในการมีเพศสัมพันธ์ ปัญหาในการมีเพศสัมพันธ์ ประวัติการรักษาภาวะมีบุตรยากที่ผ่านมา ประวัติโรคและการรักษาเกี่ยวกับอวัยวะสืบพันธุ์ และประวัติการผ่าตัดในอุ้งเชิงกราน

- ฝ่ายชาย ได้แก่ ประวัติความเจ็บป่วยต่างๆ โดยเฉพาะโรคบริเวณอุ้งเชิงกราน เช่น การติดเชื้อบริเวณอวัยวะเพศ ภาวะไม่มีลูกอสุจิในอุ้งเชิงกราน รวมถึงการผ่าตัดบริเวณอุ้งเชิงกราน ซึ่งมีผลต่อการหลั่งน้ำอสุจิ

โดยปกติแนะนำให้ทำการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียดตั้งแต่ครั้งแรกของการรักษา โดยเฉพาะการประเมินในฝ่ายหญิง แนะนำให้คู่สมรสมารับคำปรึกษาทั้งฝ่ายหญิงและฝ่ายชายตั้งแต่วินาทีแรก เพื่อเป็นการทำความเข้าใจในขบวนการรักษาของคู่สมรสนั้นๆ

การตรวจร่างกาย

- ฝ่ายหญิง ทำการตรวจร่างกายรวมทั้งประเมินอาการแสดงต่างๆ ของภาวะฮอร์โมนในร่างกาย ที่อาจมีผลต่อการทำงานของรังไข่ เช่น ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ (Hypothyroid) ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์สูง (Hyperthyroid) ภาวะโพรแลคตินในเลือดสูง (Hyperprolactinemia) และการตรวจภายในเพื่อค้นหาความผิดปกติบริเวณอุ้งเชิงกราน เช่น เนื้องอกมดลูก ถุงน้ำรังไข่ ภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ และการตรวจมะเร็งปากมดลูก

- ฝ่ายชาย ส่วนใหญ่ให้ทำการตรวจร่างกายฝ่ายชายเฉพาะในรายที่มีประวัติการบาดเจ็บ หรือเคยผ่าตัดบริเวณของอวัยวะเพศมาก่อน หรือมีประวัติความผิดปกติของอสุจิที่ชัดเจน เช่น เคยมีประวัติตรวจพบปริมาณตัวอสุจิน้อยมาก (Oligozoospermia) หรือตรวจไม่พบตัวอสุจิในน้ำอสุจิ (Azoospermia) โดยทำการตรวจร่างกายทั่วไปและตรวจบริเวณอุ้งเชิงกรานอย่างละเอียด เพื่อหาสาเหตุของความผิดปกติของอสุจิดังกล่าว

การส่งตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ

- ฝ่ายหญิง การตรวจพื้นฐานเพิ่มเติม ได้แก่ การตรวจคลื่นความถี่สูงผ่านทางช่องคลอด (Transvaginal ultrasound) เพื่อประเมินความผิดปกติของอวัยวะในอุ้งเชิงกราน การฉีดสีโพรงมดลูก (Hysterosalpingography) เพื่อประเมินความผิดปกติของท่อนำไข่และโพรงมดลูก



การประเมินการทำงานของรังไข่และการตกไข่ด้วยระดับฮอร์โมน เช่น Follicle stimulating hormone (FSH), Estradiol hormone (E2), Luteinizing hormone (LH) หรือการประเมินโพรงมดลูกด้วยการส่องกล้องโพรงมดลูก (Hysteroscopic diagnosis) ซึ่งการตรวจดังกล่าวสามารถเลือกทำได้เป็นรายๆ ไปเพื่อความเหมาะสมในการรักษา

- ฝ่ายชาย การตรวจเพิ่มเติมที่ทำในปัจจุบัน

คือ การตรวจวิเคราะห์น้ำอสุจิ (Semen analysis) โดยก่อนมาตรวจวิเคราะห์น้ำอสุจินั้น แนะนำให้ฝ่ายชายงดการหลั่งอสุจิในช่วง 2 - 7 วันก่อนมาตรวจ ซึ่งปกติมักจะทำการเก็บตัวอย่างตรวจที่โรงพยาบาลหรือคลินิกนั้นๆ และค่าปกติของการตรวจวิเคราะห์น้ำอสุจิตามหลักเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก (WHO 2010 criteria) แสดงดังตารางที่ 1²

ตารางที่ 1 ค่าปกติของการตรวจวิเคราะห์น้ำอสุจิตามหลักเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก

Parameter	Normal
Semen volume (ml)	≥ 1.5
pH	≥ 7.2
Total sperm number (10^6 per ejaculate)	≥ 39
Sperm concentration (10^6 per ml)	≥ 15
Total motility (PR + NP, %)	≥ 40
Progressive motility (PR, %)	≥ 32
Sperm morphology (normal forms, %)	≥ 40

PR = Progressive motility, NP = Non-progressive motility.

ตารางที่ 2 สาเหตุของภาวะมีบุตรยาก³⁻⁵

สาเหตุของภาวะมีบุตรยาก	อัตราส่วน
สาเหตุจากฝ่ายชาย (Male factor)	20 - 30%
สาเหตุจากฝ่ายชายและฝ่ายหญิง (Both male and female factors)	10 - 40%
สาเหตุจากฝ่ายหญิง (Female factor)	40 - 55%
- การตกไข่ที่ผิดปกติ (Ovulatory dysfunction)	20 - 40%
- ท่อนำไข่หรืออุ้งเชิงกรานผิดปกติ (Tubal or peritoneal factor)	20 - 40%
- สาเหตุอื่นๆ (Miscellaneous cause)	10 - 15%
หาสาเหตุไม่พบ (Unexplained infertility)	10 - 20%

การรักษาภาวะมีบุตรยาก

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษา คือ อายุของฝ่ายหญิง ซึ่งอายุของฝ่ายหญิงที่มากขึ้น โดยเฉพาะอายุที่มากกว่า 35 ปี จะมีโอกาสการตั้งครรภ์ลดลง รวมถึงระยะเวลาที่มีภาวะมีบุตรยากพบว่า ยืงนาน โอกาสการตั้งครรภ์จะลดลง ในทางปฏิบัติ หากอายุของฝ่ายหญิงที่มากกว่า 35 ปี สามารถเริ่มรักษาภาวะนี้ได้หลังมีเพศสัมพันธ์สม่ำเสมอแล้วไม่ตั้งครรภ์ภายใน 6 เดือน โดยไม่จำเป็นต้องรอให้ครบระยะเวลา 1 ปี ก่อนเริ่มการรักษา⁶

ในกรณีตรวจไม่พบปัจจัยที่สำคัญและอสุจิอยู่ในเกณฑ์ปกติ อาจให้คำแนะนำพื้นฐานไปก่อนได้ เช่น

- การนับวันไข่ตก ซึ่งในกรณีการนับวันไข่ตก และมีเพศสัมพันธ์นั้น แนะนำได้ในกรณีที่ฝ่ายหญิงมีประจำเดือนสม่ำเสมอ แสดงถึงการตกไข่ที่น่าจะดี ทำให้โอกาสในการปฏิสนธิเพิ่มขึ้น วิธีคำนวณวันไข่ตกในหญิงที่มีประจำเดือนสม่ำเสมอ นั้นคำนวณได้จากระยะห่างระหว่างรอบเดือน (Interval of menstruation) โดยนับจำนวนวันได้จากวันแรกของการมีประจำเดือน ถึงวันแรกของการมีประจำเดือนรอบถัดไป ซึ่งปกติไข่จะตกก่อนมีประจำเดือนประมาณ 12 ถึง 14 วัน เช่น ถ้าระยะห่างระหว่างรอบเดือน เท่ากับ 32 วัน ไข่จะตกวันที่ 18 ถึง 20 ของรอบเดือน (Day of cycle) โดยคำแนะนำ คือ การมีเพศสัมพันธ์กันเองในช่วงที่คำนวณว่าน่าจะมีไข่ตก วันเว้นวัน อย่างน้อย 3 วัน

- การให้ยาเพื่อเพิ่มจำนวนการตกไข่ หรือการชักนำการตกไข่ในฝ่ายหญิงนั้น การรักษาขึ้นกับสาเหตุที่ตรวจพบยาที่มีใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ ยา Clomiphene citrate, Aromatase inhibitor และ Gonadotropin โดยปกติเมื่อเริ่มใช้ยากลุ่มเหล่านี้ จำเป็นต้องมีการตรวจติดตามเพิ่มเติม โดยทำการตรวจคลื่นความถี่สูงผ่านทางช่องคลอด เพื่อตรวจการเติบโตของฟองไข่และผลข้างเคียงที่อาจพบได้ หลังจากที่ได้ตรวจแล้วหากพบมีฟองไข่ใบหนึ่งโตมากกว่าใบอื่น (Dominant follicle) อาจแนะนำให้ให้มีเพศสัมพันธ์กันเองหรืออาจทำการฉีดเชื้อก็ได้

- การฉีดเชื้อเข้าโพรงมดลูก (Intrauterine insemination, IUI) เป็นการรักษาพื้นฐานของการรักษา

ภาวะมีบุตรยากในกรณีที่อสุจิอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือมีความผิดปกติเล็กน้อย และคู่สมรสที่มีบุตรยากแบบหาสาเหตุไม่พบ เพื่อเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์ การฉีดเชื้อเข้าโพรงมดลูกจำเป็นต้องมีการเตรียมอสุจีก่อนทำการฉีดเชื้อเข้าสู่โพรงมดลูก เพื่อลดภาวะแพ้ (Anaphylactoid reactions) ของฝ่ายหญิงต่อส่วนประกอบในน้ำเชื้อ เช่น สาร Prostaglandins การเตรียมอสุจิส่วนใหญ่ประกอบด้วยการล้างอสุจิและการปั่นแยกอสุจิ⁶⁻⁸ เพื่อให้ได้ตัวอสุจิที่สามารถเคลื่อนที่ได้ดีเพียงอย่างเดียว ก่อนทำการฉีดเชื้อเข้าโพรงมดลูกฝ่ายหญิง

การรักษาภาวะมีบุตรยากที่มีสาเหตุจากฝ่ายหญิง ส่วนใหญ่รักษาตามสาเหตุ ได้แก่

- ความผิดปกติจากตัวมดลูก เช่น ความผิดปกติที่พบบ่อยในมดลูก ได้แก่ การมีติ่งเนื้อในโพรงมดลูก (Endometrial polyp) จากการรายงานต่างๆ ในปัจจุบันพบว่า ควรทำการผ่าตัดรักษาในติ่งเนื้อที่มีขนาดใหญ่กว่า 5 มิลลิเมตร ในโพรงมดลูกฝ่ายหญิงที่มีภาวะมีบุตรยาก หรือมีอาการเลือดออกผิดปกติจากติ่งเนื้อดังกล่าว การผ่าตัดเพื่อนำติ่งเนื้อเหล่านั้นออกก่อนทำการรักษาภาวะมีบุตรยาก จะทำให้เพิ่มอัตราการตั้งครรภ์ได้^{9, 10} สำหรับเนื้องอกมดลูก (Myoma uteri) แนะนำให้ทำการผ่าตัดแก้ไขก่อนการรักษาภาวะมีบุตรยาก โดยเฉพาะถ้ามีเนื้องอกมดลูกชนิดที่อยู่ในโพรงมดลูก (Submucous myoma) ส่วนเนื้องอกมดลูกแบบอื่นๆ นั้น เช่น เนื้องอกที่กล้ามเนื้อมดลูก (Intramural myoma) หรือ เนื้องอกที่ผิวด้านนอกมดลูก (Subserous myoma) ยังไม่มีหลักฐานยืนยันว่าการผ่าตัดมีประโยชน์ต่อการรักษาภาวะมีบุตรยาก อาจมีคำแนะนำให้ทำการผ่าตัดรักษาในกรณีที่ก้อนเนื้องอกมีขนาดใหญ่เกิน 4 เซนติเมตร^{11, 12}

- ความผิดปกติบริเวณท่อนำไข่ เช่น ท่อนำไข่อุดตันจากการทำหมัน หรืออุดตันจากการอักเสบติดเชื้อ รวมถึงจากภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ ซึ่งการรักษาจะพิจารณาว่าสามารถผ่าตัดแก้ไขภาวะดังกล่าวได้หรือไม่ ในกรณีที่สามารถผ่าตัดรักษาได้ จะทำการผ่าตัดก่อน แต่ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดแก้ไขได้ก็สามารถใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ โดยการทำการปฏิสนธิในหลอดแก้วแล้ว



ทำการย้ายตัวอ่อนกลับโพรงมดลูกเพื่อการตั้งครรภ์ต่อไป

- ความผิดปกติของการทำงานของรังไข่ พบว่าภาวะไข่ไม่ตกเป็นสาเหตุที่พบได้ค่อนข้างบ่อย ซึ่งภาวะไข่ไม่ตกนี้มีสาเหตุได้มากมาย แต่พบว่าภาวะที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของหญิงที่มีภาวะมีบุตรยากคือ ภาวะที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ (Polycystic ovarian syndrome, PCOS) การรักษาทำได้โดยการลดน้ำหนักร่วมกับให้ยาที่ชักนำการตกไข่ เช่น ยากลุ่ม Clomiphene citrate หรือยาเพิ่มความไวอินซูลิน (Insulin sensitizer) หรือยากลุ่ม Aromatase inhibitor รวมถึงยาในกลุ่ม Gonadotropin จากการศึกษพบว่า อัตราความสำเร็จในการชักนำให้ไข่ตกสูงถึง 70 - 80% และมีอัตราการตั้งครรภ์ประมาณ 20 - 30% ในบางกรณีที่มีการทำงานของรังไข่ไม่ดี สามารถให้ยาในกลุ่มต่างๆ เพื่อกระตุ้นไข่ เช่น Clomiphene citrate และ Gonadotropin เพื่อให้ไข่ตกจำนวน 2 - 3 ใบ เพื่อเพิ่มอัตราในการปฏิสนธิเองในกรณีที่ภาวะมีบุตรยากนั้นไม่มีสาเหตุชัดเจน

การรักษาภาวะมีบุตรยากที่มีสาเหตุจากฝ่ายชาย เช่น ปริมาณตัวอสุจิน้อย รวมถึงการตรวจไม่พบตัวอสุจิ การใช้ยาได้ประโยชน์เฉพาะ กรณีที่มีสาเหตุการสร้างอสุจิที่ผิดปกติจากต่อมได้สมองที่ทำงานน้อยมากผิดปกติเท่านั้น (Hypogonadotropic hypogonadism azoospermia) ส่วนการผ่าตัดรักษานั้นมีรายงานในการผ่าตัดแก้ไขภาวะเส้นเลือดขอดในถุงอัณฑะ (Varicocele) ซึ่งในอดีตมีการผ่าตัดแก้ไขภาวะดังกล่าวกรณีที่ตรวจพบภาวะเส้นเลือดขอดในถุงอัณฑะร่วมกับภาวะมีบุตรยาก โดยตรวจพบว่ามีอสุจิผิดปกติ การผ่าตัดดังกล่าวสามารถทำได้ด้วยการผ่าตัดแบบปกติหรือการส่องกล้องผ่าตัด ปัจจุบันพบว่า การผ่าตัดแก้ไขภาวะเส้นเลือดขอดในถุงอัณฑะนั้นยังไม่มีข้อสรุปว่าช่วยเพิ่มการตั้งครรภ์ได้ ทำให้คำแนะนำในปัจจุบัน คือ หากตรวจพบภาวะเส้นเลือดขอดในถุงอัณฑะไม่จำเป็นต้องผ่าตัดรักษา ก่อนการรักษาภาวะมีบุตรยาก ส่วนภาวะมีบุตรยากอื่นที่เป็นสาเหตุจากฝ่ายชายที่มีอสุจิน้อยจะทำการรักษาโดยใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์

สาเหตุสำคัญของภาวะมีบุตรยากที่มีสาเหตุจากฝ่ายชาย คือ ภาวะไม่มีตัวอสุจิในน้ำอสุจิ พบประมาณ 5%

ของกลุ่มสมรสที่มีภาวะมีบุตรยากและตรวจพบจากการตรวจวิเคราะห์น้ำอสุจิ หรือพบประมาณ 1% ในผู้ชายทั่วไป จัดเป็นสาเหตุของภาวะมีบุตรยากที่พบ 10 - 15% ในสาเหตุจากฝ่ายชาย การรักษาภาวะมีบุตรยากจากสาเหตุนี้ต้องใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์เป็นหลัก ร่วมกับการนำอสุจิจากบริเวณท่อนำส่งอสุจิ (Epididymis) หรือจากถุงอัณฑะโดยตรง ซึ่งมีคำแนะนำในการผ่าตัดรักษาที่รู้จักกัน ดังนี้

การผ่าตัดเพื่อเก็บอสุจิจากบริเวณท่อนำส่งอสุจิ ปัจจุบันมีวิธีทำได้สองวิธี ได้แก่ MESA (Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration) และ PESA (Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration)

ส่วนการผ่าตัดบริเวณถุงอัณฑะเพื่อเก็บอสุจิ ในปัจจุบันมีวิธีทำได้สองวิธี ได้แก่ TESA (Testicular Sperm Aspiration) โดยปกติแล้วอสุจิที่ได้จากการผ่าตัดเหล่านี้ต้องมาปฏิสนธิในอกร่างกายร่วมกับการทำ ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) เพื่อการปฏิสนธิ

เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ (Assisted Reproductive Technology, ART)

เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ หมายถึง การใช้เทคโนโลยีต่างๆ ในการปฏิสนธิในอกร่างกายร่วมกับการเลี้ยงตัวอ่อน เพื่อเพิ่มโอกาสการตั้งครรภ์ให้แก่คู่สมรส ในปัจจุบันมีการพัฒนามากขึ้นและมีค่าใช้จ่ายเรียกกระบวนการรักษาต่างๆ ดังนี้

Gamete Intrafallopian Transfer (GIFT)

เป็นการพัฒนาการรักษาภาวะมีบุตรยากในช่วงแรก ซึ่งทำโดยการเจาะเซลล์ไข่ออกจากรังไข่ของฝ่ายหญิง จากนั้นนำกลับเข้าสู่ท่อนำไข่ของฝ่ายหญิงพร้อมกับเซลล์อสุจิของฝ่ายชาย เพื่อให้เกิดการปฏิสนธิภายในบริเวณท่อนำไข่และมีการพัฒนาเป็นตัวอ่อนและสามารถตั้งครรภ์ต่อไป ในการรักษาด้วยวิธีนี้ฝ่ายหญิงจำเป็นต้องมีท่อนำไข่ที่ปกติอย่างน้อยหนึ่งข้างเพื่อใช้ในการให้เซลล์ไข่และเซลล์อสุจิกลับเข้าไปเพื่อการปฏิสนธิต่อไป

Zygote Intrafallopian Transfer (ZIFT)

หลังจากที่มีกระบวนการเลี้ยงเซลล์สืบพันธุ์ได้ดีขึ้น

จึงได้มีการนำเซลล์ไข่และเซลล์อสุจิมาทำการปฏิสนธิ นอกอวัยวะจนได้ตัวอ่อนในระยะ 1-2 วัน จากนั้นทำการย้ายตัวอ่อนในระยะต้นดังกล่าวกลับสู่โพรงนำไข่ของฝ่ายหญิงเพื่อให้เกิดการตั้งครรภ์ ซึ่งการรักษาด้วยวิธีนี้ฝ่ายหญิงจำเป็นต้องมีโพรงนำไข่ที่ค่อนข้างน้อยหนึ่งข้างเพื่อใช้เป็นที่ย้ายตัวอ่อนในระยะดังกล่าวกลับได้

In Vitro Fertilization (IVF) คือ การนำเซลล์ไข่และเซลล์อสุจิมาทำการปฏิสนธินอกอวัยวะ เพื่อให้ได้เซลล์ตัวอ่อนในระยะต่างๆ ซึ่งปัจจุบันมีการเลี้ยงตัวอ่อนจนถึงระยะวันที่ 3 หรือวันที่ 5 จากนั้นจึงทำการย้ายกลับโพรงมดลูกฝ่ายหญิงต่อไป

Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) คือ กระบวนการช่วยในการปฏิสนธินอกอวัยวะ โดยการใช้เซลล์อสุจิ 1 เซลล์ ทำการฉีดเข้าไปในเซลล์ไข่ 1 ใบ ซึ่งสามารถเพิ่มอัตราการปฏิสนธิได้และนิยมใช้ในกรณีที่มีฝ่ายชายมีปริมาณอสุจิน้อย

Cryopreserved embryo transfers คือ กระบวนการแช่แข็งตัวอ่อน ปัจจุบันทำเพื่อเก็บรักษาตัวอ่อนที่เหลือจากการย้ายตัวอ่อนแล้ว รวมถึงเป็นการแช่แข็งตัวอ่อนเพื่อรอการตรวจวินิจฉัยตัวอ่อนก่อนการย้ายได้

Donor oocytes คือ กระบวนการใช้ไข่บริจาคเพื่อให้เกิดการตั้งครรภ์ในหญิงที่มีภาวะมีบุตรยากที่ไม่สามารถกระตุ้นไข่ได้ เช่น คุณภาพไข่น้อย (Poor ovarian reserve) และภาวะรังไข่ล้มเหลว (Ovarian failure) เป็นต้น

การตรวจวินิจฉัยความผิดปกติทางพันธุกรรมในตัวอ่อน (Preimplantation Genetic Diagnosis and Screening)

ปัจจุบันมีการพัฒนาในแง่ของการวินิจฉัยตัวอ่อนเพื่อหาความผิดปกติต่างๆ ที่มาจากพันธุกรรม เช่น การทำ PGD (Preimplantation Genetic Diagnosis) หรือ PGS (Preimplantation Genetic Screening) เพื่อวินิจฉัยตัวอ่อนที่มีความผิดปกติก่อนการย้ายตัวอ่อนกลับโพรงมดลูก ถ้าตรวจพบตัวอ่อนมีความผิดปกติ

ทางพันธุกรรม จะไม่ทำการย้ายตัวอ่อนนั้นกลับสู่โพรงมดลูก

การตรวจวินิจฉัยพันธุกรรมในตัวอ่อนนั้นมีคำจำกัดความสองแบบ หลักการและกระบวนการตรวจคล้ายกันมาก แต่แตกต่างกันที่วัตถุประสงค์ของการส่งตรวจเป็นหลัก จึงทำให้ข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจทั้งสองแตกต่างกัน ดังนี้¹³

การทำ PGD หรือการตรวจวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรมในตัวอ่อน คือ การตรวจทางพันธุกรรมในตัวอ่อนเพื่อช่วยในคู่สมรสที่เป็นพาหะของโรคทางพันธุกรรมซึ่งมีความเสี่ยงต่อการมีบุตรที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมต่างๆ เช่น โรคเลือดจางธาลัสซีเมีย (Thalassemia) และโรคซิสติกไฟโบรซิส (Cystic fibrosis)^{14, 15}

การทำ PGS หรือการตรวจคัดกรองความผิดปกติทางพันธุกรรมของตัวอ่อน คือ การตรวจทางพันธุกรรมในตัวอ่อน โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเลือกตัวอ่อนที่มีโครโมโซมปกติ เพื่อย้ายกลับโพรงมดลูก ทำในคู่สมรสที่ไม่เป็นพาหะต่อการเกิดโรคทางพันธุกรรมที่จำเพาะ

ก่อนการส่งตรวจวินิจฉัยพันธุกรรมในตัวอ่อนนั้น ควรให้คำปรึกษาและมีการได้รับคำยินยอมจากคู่สมรสที่จะทำการตรวจดังต่อไปนี้¹³

1. กระบวนการคัดเซลล์ตัวอ่อนเพื่อทำการตรวจอาจมีผลต่อการมีชีวิตของตัวอ่อนได้
2. ผลการตรวจที่ผิดปกติ อาจทำให้เกิดการทำลายตัวอ่อนที่ปกติได้ ในกรณีที่ตัวอ่อนนั้นมีภาวะ Mosaic ซึ่งอาจเกิดจาก Biopsy ได้เซลล์ตำแหน่งที่ผิดปกติ และอาจทำให้ลดโอกาสการตั้งครรภ์ได้
3. จำนวนตัวอ่อนและคุณภาพตัวอ่อนที่มีชีวิตเป็นตัวกำหนดการคัดเซลล์ตัวอ่อนนั้นๆ เพื่อการตรวจรวมถึงการย้ายตัวอ่อนด้วย
4. มีโอกาสที่จะพบว่าตัวอ่อนที่ส่งตรวจจะผิดปกติทั้งหมดได้
5. คู่สมรสควรทราบเกี่ยวกับโอกาสที่ผลการตรวจจะเป็นทั้งผลบวกและผลลบได้ ซึ่งขึ้นกับวิธีการ



ตรวจโครโมโซมเหล่านั้น

6. แนะนำให้มีการตรวจวินิจฉัยเพื่อยืนยันผลการตรวจโดยการทำ Chorionic Villus Sampling (CVS) หรือ Amniocentesis หลังจากมีการตั้งครรภ์เกิดขึ้นหลังจากทำ PGD หรือ PGS เพื่อป้องกันการวินิจฉัยที่ผิดพลาดได้

7. ควรมีการแนะนำการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีดั้งเดิมด้วย เช่น การเจาะน้ำคร่ำ

8. ควรมีการตัดสินใจเกี่ยวกับตัวอ่อนที่ไม่มีชีวิตหรือตัวอ่อนที่ตรวจพบความผิดปกติก่อนทำการกระตุ้นไข่

9. ในกรณีการตรวจ PGD ควรมีการตรวจทางพันธุศาสตร์โดยละเอียด รวมถึงการวิเคราะห์เชื่อมโยง (Linkage analysis) จากคนในครอบครัวเพื่อเพิ่มความถูกต้องของผลตรวจ

ข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจ

สำหรับการส่งตรวจ PGD สามารถส่งได้ในกรณีที่คู่สมรสมีความเสี่ยงต่อการมีบุตรในกรณีต่อไปนี้¹⁴

- Autosomal recessive disorder in which both parents are known genetic carrier such as cystic fibrosis, Thalassemia
- Autosomal dominant disease such as Huntington's disease
- X linked disorder such as hemophilia
- Certain balanced chromosomal translocation or inversion

สำหรับการส่งตรวจ PGS สามารถส่งตรวจในกรณีต่อไปนี้

- Couple with unexplained recurrent pregnancy loss or those with recurrent aneuploidy in the miscarriage
- Female age ≥ 35 years
- Repeated implantation failure during IVF cycles
- Male with severe male factor infertility
- Couple already undergoing preimplantation

genetic diagnosis เพื่อหาโรคทางพันธุกรรมที่มีความเสี่ยงอยู่แล้ว เช่น คู่สมรสที่มีความเสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมีย

ระยะในการตัดเซลล์ตัวอ่อน

1. การตัดเซลล์ตัวอ่อนในระยะ Cleavage สามารถตัดเซลล์ 1 เซลล์ เพื่อทำการตรวจได้ในกรณีตรวจ PGS แต่แนะนำให้ทำการตรวจเซลล์ 2 เซลล์สำหรับการทำ PGD

2. การตัดเซลล์ในระยะ Blastocyst สามารถได้ปริมาณ DNA ในการวิเคราะห์มากกว่า และช่วยลดโอกาสความผิดพลาดในการวินิจฉัยได้

3. ในปัจจุบันการตัด Polar body มีการทำค่อนข้างน้อย

วิธีการตรวจทางพันธุศาสตร์¹⁵⁻¹⁸

1. การตรวจด้วย Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) พบว่า มีข้อจำกัดในการตรวจจำนวนของโครโมโซมที่สามารถตรวจด้วย FISH ปัจจุบันไม่ค่อยเป็นที่นิยม ในกรณีตรวจสำหรับ PGS แนะนำให้ตรวจโครโมโซมอย่างน้อย 5 คู่โครโมโซมจากโครโมโซมคู่ที่ 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, X และ Y

2. การตรวจด้วย Array CGH (Comparative Genomic Hybridization) สามารถตรวจได้หลายเซลล์ในเวลาเดียวกัน ใช้เวลาในการตรวจสั้น แต่ไม่สามารถใช้ตรวจหาความผิดปกติของโครโมโซมแบบ Polyploidies, Balanced translocation หรือ Inversion ได้

3. การตรวจด้วย Next Generation Sequencing (NGS) สามารถตรวจได้หลายเซลล์ในเวลาเดียวกัน รวมถึงสามารถตรวจความผิดปกติแบบที่เป็น Single หรือ Multiple gene mutations แต่ในขณะเดียวกันก็เพิ่มจำนวนความหลากหลายทางพันธุกรรม (Genomic variation) ที่ไม่เป็นสาเหตุของความผิดปกติต่างๆ ได้

4. การตรวจด้วย Real-time quantitative Polymerase Chain Reaction (qPCR) สามารถวิเคราะห์ผลได้ในเวลา

4 ชั่วโมง ใช้ปริมาณ DNA ค่อนข้างน้อย เมื่อเทียบกับการตรวจด้วย PCR ปกติ แต่มีปัญหาในการเกิด Allele drop out ได้

5. การตรวจด้วย Single Nucleotide Polymorphism arrays (SNP microarray) เป็นการตรวจที่สามารถตรวจโรคที่จำเพาะทางพันธุศาสตร์ การเปลี่ยนแปลงจำนวนโครโมโซม (Aneuploidy) และข้อมูลจีโนไทป์ (Genotype) ที่อาจผิดปกติจากพ่อแม่ได้ อาจตรวจ Balanced chromosomal translocation, Inversion และ Whole genome change แต่การวิเคราะห์ของ SNP array ไม่สามารถบอกความหลากหลาย (Heterogeneity) ของตัวอย่างได้ และใช้เวลาในการตรวจวิเคราะห์ประมาณ 72 ชั่วโมง

การตรวจ PGS เพื่อวิเคราะห์โครโมโซมทั้งหมดพบว่า เมื่อเทียบกับการดูรูปร่างของตัวอ่อนเพียงอย่างเดียว มีรายงานการเพิ่มขึ้นของอัตราการฝังตัวของตัวอ่อนมากขึ้น¹⁹ ในกลุ่มที่มีการทำ PGS วิเคราะห์โครโมโซมทั้งหมด แต่ยังไม่มีความชัดเจนถึงต้นทุน

ประสิทธิภาพ (Cost-effectiveness) ของการทำ PGS วิเคราะห์โครโมโซมทั้งหมดในทางคลินิกทั้งหมด และมีหลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการตรวจ PGS โดยการใช้ FISH ไม่สามารถเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์ได้¹⁹

การรักษาภาวะมีบุตรยากด้วยการใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์นั้น มีอัตราความสำเร็จสูง แต่ยังมีภาวะแทรกซ้อนต่างๆ มากกว่าการรักษาทั่วไป ภาวะแทรกซ้อนที่อาจพบได้จากการใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ ได้แก่ ภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป (Ovarian hyperstimulation syndrome) ภาวะแทรกซ้อนจากการเก็บไข่ การตั้งครรภ์แฝด รวมถึงการตั้งครรภ์นอกโพรงมดลูกด้วย ดังนั้นในการรักษาด้วยวิธีนี้จำเป็นต้องอธิบายให้คู่สมรสเข้าใจถึงกระบวนการรักษา รวมถึงภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้ และตรวจติดตามเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนต่างๆ อย่างใกล้ชิด

References

1. Guzick DS, Swan S. The decline of infertility: apparent or real? *Fertil Steril*. 2006;86(3):524-6.
2. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2010.
3. Tournaye H. Evidence-based management of male subfertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006;18:253-9.
4. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Hum Reprod*. 2008;23(3):538-42. doi:10.1093/humrep/dem431.
5. Thronneau P, Marchand S, Tallec A, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod*. 1991; 6(6):811-6.
6. Tomlinson MJ, Amissah-Arthur JB, Thompson KA, Kasraie JL, Bentick B. Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum Reprod*. 1996;11(9):1892-6.



7. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update*. 2009;15(3):265-77. doi:10.1093/humupd/dmp003.
8. Youn JS, Cha SH, Park CW, et al. Predictive value of sperm motility characteristics assessed by computer-assisted sperm analysis in intrauterine insemination with superovulation in couples with unexplained infertility. *Clin Exp Reprod Med*. 2011;38(1):47-52. doi:10.5653/term.2011.38.1.47.
9. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18(5):569-81. doi:10.1016/j.jmig.2011.05.018.
10. Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, Bontis J. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;277(5):395-9.
11. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod Update*. 2007;13(5):465-76.
12. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;34:66-73. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.12.001.
13. McDonough PG. "Statute of limitations" redeemed by cyberspace. *Fertil Steril*. 2007;88(5):1479-80.
14. Harton G, Braude P, Lashwood A, et al. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for organization of a PGD centre for PGD/preimplantation genetic screening. *Hum Reprod*. 2011;26(1):14-24. doi:10.1093/humrep/deq229.
15. Thornhill AR, deDie-Smulders CE, Geraedts JP, et al. ESHRE PGD Consortium 'Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS)'. *Hum Reprod*. 2005;20(1):35-48.
16. Dahdouh EM, Balayla J, Audibert F, et al. Technical Update: Preimplantation Genetic Diagnosis and Screening. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(5):451-63.
17. Lee E, Illingworth P, Wilton L, Chambers GM. The clinical effectiveness of preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy in all 24 chromosomes (PGD-A): systematic review. *Hum Reprod*. 2015;30(2):473-83. doi:10.1093/humrep/deu303.
18. Palini S, De Stefani S, Primiterra M, Galluzzi L. Pre-implantation genetic diagnosis and screening: now and the future. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(10):755-9. doi:10.3109/09513590.2015.1068752.
19. Harper J, Coonen E, De Rycke M, et al. What next for preimplantation genetic screening (PGS)? A position statement from the ESHRE PGD Consortium Steering Committee. *Hum Reprod*. 2010;25(4):821-3. doi:10.1093/humrep/dep476.

Basic to Advance Infertility Treatment

Chonthicha Satirapod¹, Wicharn Choktanasiri²

^{1,2} Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital,
Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Infertility is considered to be an increasingly common. It may affect the rate of Thai population in the future. The causes of this increase are multifactorial such as: delayed marriage, delayed child planning especially for working-age people. The success rate for treating infertility depends on the cause of infertility. Therefore, it is important to prioritize the assessment of spouses before treatment to find out the cause of infertility completely female and male. Currently, the assisted reproductive technology is used to assist in the treatment of infertility and to increase the rate of pregnancy, including In-Vitro Fertilization (IVF), Intra-cytoplasmic Sperm Injection (ICSI). Moreover the assisted reproductive technology has led to the development of diagnostic for genetic abnormalities such as Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) or PGS (Preimplantation Genetic Screening) before transferring the embryo back to the uterus. To prevent genetic abnormalities in the offspring of a spouse carrying a genetic disease.

Keywords: Infertility, Assisted reproductive technology, In vitro fertilization, Preimplantation genetic diagnosis

Corresponding Author: Chonthicha Satirapod

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University,
270 Rama VI Road, Ratchathewi, Bangkok 10400, Thailand.

Telephone (+66)2-201-1412, (+66)2-201-1416 E-mail: lekivf@gmail.com, chonthicha.sat@mahidol.ac.th