

ภาวะมีบุตรยากที่ไม่ทราบสาเหตุ

สุพัตน์ สีนะวัฒน์

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Unexplained Infertility

Supat Sinawat

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

บทนำ (Introduction)

ในช่วงก่อนศตวรรษที่ 19 ภาวะมีบุตรยากในผู้ป่วยเกือบทุกรายล้วนไม่ทราบสาเหตุ (unexplained causes) เนื่องจากความรู้ในอนุสาขาศาสตร์การเจริญพันธุ์ในยุคนั้นยังอยู่ในระดับที่ค่อนข้างจำกัด อย่างไรก็ตามในระยะเวลา 100 ปีที่ผ่านมา ได้มีการพัฒนาองค์ความรู้เกี่ยวกับสาเหตุ และวิธีการในการวินิจฉัยภาวะมีบุตรยากให้ก้าวหน้าขึ้นเป็นลำดับ แม้กระนั้นก็ยังมีความสับสนไม่น้อยที่ผลการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยีในยุคปัจจุบันก็ยังไม่พบสาเหตุของภาวะมีบุตรยากซึ่งนำมาสู่ความลำบากในการดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้เป็นอย่างดี

สมาพันธ์การเจริญพันธุ์มนุษย์และศัพภวิทยาแห่งยุโรป (The European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) ได้ให้คำจำกัดความของภาวะมีบุตรยากที่ไม่ทราบสาเหตุ (unexplained infertility) ไว้ว่า หมายถึง การที่ผลการตรวจวินิจฉัยที่เป็นมาตรฐาน (standard investigations) ไม่พบความผิดปกติใด ๆ ในคู่สมรสที่ประสบกับภาวะมีบุตรยาก¹ ความก้าวหน้าในวิทยาศาสตร์การเจริญพันธุ์ (Reproductive Sciences) จะช่วยให้เราเข้าใจกระบวนการปฏิสนธิและการเจริญของทารกในครรภ์ได้สมบูรณ์ ซึ่งจะนำมาสู่แนวทางการตรวจวินิจฉัยสาเหตุของภาวะมีบุตรยากได้ครอบคลุมยิ่งขึ้นในอนาคต

การตรวจวินิจฉัยหาสาเหตุของภาวะมีบุตรยาก (Investigations of infertility)

ได้มีการแบ่งการตรวจวินิจฉัยหาสาเหตุของภาวะมีบุตรยากออกเป็น 3 กลุ่ม ตามความสัมพันธ์ระหว่างผลของการตรวจวินิจฉัยกับอัตราการตั้งครรภ์ ดังนี้

1. การตรวจวินิจฉัยที่มีความสัมพันธ์กับการตั้งครรภ์ (Test results have an established correlation with pregnancy)

2. การตรวจวินิจฉัยที่มีความสัมพันธ์กับการตั้งครรภ์ไม่ชัดเจน (Tests not correlated consistently with pregnancy)
3. การตรวจวินิจฉัยที่ไม่มีความสัมพันธ์กับการตั้งครรภ์เลย (Tests that do not seem to correlate with pregnancy)

1. การตรวจวินิจฉัยที่มีความสัมพันธ์กับการตั้งครรภ์ (Test results have an established correlation with pregnancy)

การตรวจวินิจฉัยในกลุ่มนี้ได้แก่

1. การตรวจน้ำอสุจิ (Semen analysis)

องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้กำหนดไว้ว่าน้ำอสุจิที่ปกติ (normal semen) นั้น จะต้องมีความเข้มข้นของอสุจิมากกว่า 20 ล้านตัวต่อมิลลิลิตร และต้องมีตัวอสุจิที่รูปร่างปกติอย่างน้อย 30% ร่วมกับจะต้องมีตัวอสุจิวิ่งตรงไปข้างหน้า (forward motility) ไม่ต่ำกว่า 50%² อย่างไรก็ตามมีหลายรายงานที่พบว่าข้อกำหนด (criteria) ที่องค์การอนามัยโลกใช้เป็นมาตรฐานบ่งชี้ความปกติของน้ำอสุจินั้น ไม่สัมพันธ์กับความสามารถในการปฏิสนธิ (fertilizing ability) ของตัวอสุจิละเลย³ ดังนั้นในปัจจุบันนี้สถาบันส่วนใหญ่ได้หันไปใช้หลักเกณฑ์การตรวจวินิจฉัยน้ำอสุจิแบบ strict morphological analysis ที่เสนอโดย Kroger และคณะ⁴

2. การตรวจสภาพของท่อนำไข่ (Tubal patency tests)

การตรวจสภาพของท่อนำไข่สามารถทำได้หลายวิธี แต่วิธีที่นิยมใช้เป็นอันดับแรกคือการฉีดสารทึบสีแล้วถ่ายภาพรังสี (hysterosalpingography, HSG) เนื่องจากเป็นวิธีที่มีราคาถูก ไม่จำเป็นต้องให้ยาดมสลบ (general anesthesia) จึงสามารถให้บริการผู้ป่วยโดยการตรวจแบบผู้ป่วยนอก (out patient basis) ได้ นอกจากนี้วิธีนี้แล้วการตรวจท่อนำไข่และอวัยวะในอุ้งเชิงกรานโดยวิธีส่องกล้อง (laparoscopy) ยังเป็นอีกทางเลือกหนึ่ง ในการตรวจประเมินความปกติในโครงสร้าง

และการทำงานของท่อนำไข่ ข้อดีของการทำ laparoscopy คือ ช่วยให้ข้อมูลเกี่ยวกับพยาธิสภาพอื่น ๆ ในอุ้งเชิงกราน เช่น endometriosis, pelvic adhesion, uterine pathology หรือ ovarian pathology ได้พร้อม ๆ กับการประเมินความปกติของท่อนำไข่⁵ แต่ข้อเสียของ laparoscopy คือ จำเป็นต้องใช้ยาดมสลบ (general anesthesia) จึงเพิ่มความเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากการใช้ยาดมสลบได้ นอกจากนี้ laparoscopy ยังเป็นวิธีที่สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายสูง และจำเป็นที่จะต้องให้การดูแลผู้ป่วยแบบคนไข้ใน (inpatient basis) อีกทั้งยังอาจเกิดอันตรายต่ออวัยวะในช่องท้องระหว่างการทำ laparoscopy ได้ แม้ว่าจะมีอุบัติการณ์น้อยมากก็ตาม

บางสถาบันจะพิจารณาเลือกใช้ laparoscopy เพื่อตรวจประเมินสภาพของท่อนำไข่ในผู้ป่วยที่มีประวัติสงสัย endometriosis หรือการติดเชื้อของอวัยวะในอุ้งเชิงกราน (pelvic inflammatory disease, PID) หรือในรายที่มีภาวะที่มีบุตรยากมานานกว่า 3 ปี สำหรับหน่วยมีบุตรยากและเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น พิจารณาเลือกใช้ HSG เป็นวิธีการแรกในการตรวจประเมินสภาพของท่อนำไข่ และจะพิจารณาทำ laparoscopy ในรายที่ผล HSG มีความผิดปกติเพื่อหลีกเลี่ยงอันตรายจากการทำ laparoscopy และลดค่าใช้จ่ายในการตรวจวินิจฉัยหาสาเหตุของภาวะมีบุตรยาก

มีการศึกษาหลายรายงานที่กล่าวถึงความสำเร็จในการนำคลื่นเสียงความถี่สูงมาตรวจประเมินสภาพของท่อนำไข่โดยใช้ร่วมกับสารละลายที่สามารถสะท้อนคลื่นเสียงได้ (hystero-contrast-sonography, HyCoSy) หน่วยมีบุตรยากและเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น กำลังดำเนินการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการตรวจประเมินสภาพของท่อนำไข่โดยใช้ HSG กับ HyCoSy ซึ่งผลของการศึกษานี้จะให้ข้อมูลอันเป็นประโยชน์ในการเลือกวิธีการที่เหมาะสม ในการประเมินสภาพของท่อนำไข่สำหรับคู่สมรสที่มีภาวะมีบุตรยากในประเทศไทยต่อไป

3. การประเมินการตกไข่ (ovulatory tests)

ตราบเท่าปัจจุบันก็ยังไม่มี การทดสอบในอุดมคติ (ideal test) ที่มีความแม่นยำในการบ่งบอกว่ามีการตกไข่ (ovulation) เกิดขึ้น สถาบันต่างๆ ไปเลือกใช้ midluteal phase plasma progesterone เป็นวิธีตรวจประเมินว่ามีการตกไข่ในรอบเดือนนั้น ๆ หรือไม่ อย่างไรก็ตามก็ยังมีข้อสรุปที่เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปเกี่ยวกับระดับของ midluteal phase plasma progesterone ที่บ่งชี้ว่ามีการตกไข่เกิดขึ้น¹ Landgren และคณะได้เสนอให้ใช้ค่า plasma progesterone ที่มากกว่า 16 nmol/liter เป็นตัวบ่งชี้ว่ามีการตกไข่⁶ ในขณะที่ Hull และคณะเสนอ

ว่าควรถือว่ามี การตกไข่เมื่อ midluteal phase plasma progesterone มีค่ามากกว่า 30 nmol/liter⁷ แต่โดยทั่วไปมักถือว่ามี การตกไข่เมื่อ midluteal phase plasma progesterone มีค่ามากกว่า 18 nmol/liter ตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก (WHO)⁸

นอกจากการตรวจประเมินว่ามีการตกไข่หรือไม่แล้ว การตรวจระดับ FSH และ LH ในช่วง proliferative phase ก็ถือว่าเป็นสิ่งจำเป็นในการประเมินความสามารถในการประสานงานระหว่าง hypothalamic-pituitary-ovarian axis ยิ่งไปกว่านั้นระดับของ FSH ยังบ่งชี้ถึง ovarian reserve อีกด้วย

2. การตรวจวินิจฉัยที่มีความสัมพันธ์กับการตั้งครรภ์ไม่ชัดเจน (Tests not correlated consistently with pregnancy)

การตรวจวินิจฉัยในกลุ่มนี้ได้แก่

1. Zona-free hamster egg penetration test

Zona-free hamster egg penetration test เป็นการตรวจความสามารถของอสุจิในการเจาะทะลุไข่ของ hamster ที่ถูกกำจัด zona pellucida ออกไปแล้ว เนื่องจากมีหลายรายงานที่พบว่าอสุจิของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม (mammals) แทบทุกชนิดรวมทั้งมนุษย์ สามารถเจาะทะลุ (penetrate) ผ่าน plasma membrane ของ zona-free hamster egg เข้าไปได้ ในกรณีที่อสุจิของชายผู้ใดไม่สามารถเจาะทะลุ zona-free hamster egg ไปได้ก็ควรสงสัยว่าน่าจะมีความผิดปกติในการทำงานของอสุจิในระดับหนึ่ง อย่างไรก็ตามก็ตีจากการศึกษาอย่างกว้างขวางในระยะหลังนี้พบว่า การตรวจสอบการทำงานของอสุจิโดยวิธี zona-free hamster egg penetration test นี้ มีประโยชน์เพียงเล็กน้อย (marginal ability) ในการแยกแยะระหว่าง fertile man กับ infertile man⁹⁻¹⁰

2. Antisperm antibodies

การตรวจพบ antisperm antibodies ชวนให้สงสัยว่าการทำงานของอสุจิอาจมีปัญหาได้ อย่างไรก็ตามก็ดีในปัจจุบันมีการค้นพบ sperm antigen มากมาย แต่มีเพียงไม่กี่ชนิดเท่านั้นที่มีบทบาทสำคัญในขบวนการปฏิสนธิ การตรวจพบ antisperm antibodies จึงไม่ได้หมายความว่า จะต้องมีความผิดปกติในการทำงานของอสุจิเสมอไป¹¹

3. Postcoital test (PCT)

Postcoital test เป็นการตรวจดูความสามารถของอสุจิในการดำเนินชีวิต และมีการเคลื่อนที่อย่างปกติในมูกบริเวณปากมดลูก โดยจะทำการตรวจมูกบริเวณปากมดลูก (cervical mucus) ภายหลังจากการมีเพศสัมพันธ์ ประมาณ 2-6 ชั่วโมง ถ้าพบ active motile sperm อย่างน้อย 3-5 ตัวต่อ high power field ก็จะได้ถือว่า PCT อยู่ในเกณฑ์ปกติ

Hull และคณะได้รายงานไว้ในผู้ที่ PCT อยู่ในเกณฑ์ปกติ (positive PCT) จะมีอัตราการตั้งครรภ์สะสม (cumulative pregnancy rate) สูงถึง 84% แต่ถ้า PCT ผิดปกติ (negative PCT) จะมีอัตราการตั้งครรภ์สะสมเพียง 16%¹² อย่างไรก็ตาม การศึกษาโดยกลุ่มอื่นๆ ไม่พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่าง PCT กับอัตราการตั้งครรภ์ ดังนั้นปัญหาของ PCT ก็คือขาดความเที่ยง (lack of validity) นั่นเอง^{13,14}

3. การตรวจวินิจฉัยที่ไม่มีความสัมพันธ์กับการตั้งครรภ์เลย (Tests that do not seem to correlate with pregnancy)

การตรวจวินิจฉัยที่อยู่ในกลุ่มนี้ ได้แก่ การทำ endometrial dating การทำ chlamydial tests หรือการทำ varicocele identification ซึ่งหลายการศึกษาพบว่า การตรวจวินิจฉัยเหล่านี้ไม่มีความสัมพันธ์กับการตั้งครรภ์เลย¹⁵⁻¹⁸

แนวทางในการดูแลรักษา (Treatment strategies)

การรักษาภาวะมีบุตรยากจะได้ประสิทธิภาพสูงสุดเมื่อพิจารณาความผิดปกติทางสรีรวิทยาที่เป็นสาเหตุของภาวะมีบุตรยากในผู้ป่วยแต่ละคู่ และมีหลักฐานที่สนับสนุนการรักษาโดยวิธีนั้น ๆ จากการศึกษาโดยวิธี randomized clinical trials แต่สำหรับกรณีของภาวะมีบุตรยากที่ไม่ทราบสาเหตุ (unexplained infertility) แล้วการทดสอบต่างๆ จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ จึงไม่อาจทราบได้ว่ามีความผิดปกติทางสรีรวิทยาที่ตำแหน่งใดของร่างกาย ดังนั้นในภาวะนี้จึงไม่มีการรักษาที่จำเพาะ (specific treatment) มีเพียงการรักษาแบบ empirical treatment เท่านั้น¹⁹

1. การรักษาโดยการเฝ้าสังเกตอาการ (Expectant treatment)

การศึกษาของ Lenton และคณะพบว่าอัตราการตั้งครรภ์สะสม (cumulative conception rate) ในผู้ป่วย primary unexplained infertility และ secondary unexplained infertility หลังจากเฝ้าสังเกตอาการโดยมิได้ให้การรักษาใด ๆ เป็นเวลา 7 ปี มีค่าเท่ากับ 36.2% และ 78.8% ตามลำดับ²⁰ Templeton และ Penny ยังได้รายงานไว้ว่าถ้าติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ไปเป็นเวลา 7 ปี จะมีอัตราการตั้งครรภ์สะสมเพิ่มขึ้นเป็น 66% และ 79% ตามลำดับ²¹ Rousseau และคณะจึงได้ประเมินอัตราการตั้งครรภ์ต่อเดือนในผู้ที่ประสบภาวะมีบุตรยากที่ไม่ทราบสาเหตุนี้ว่ามีค่าประมาณ 1.5-3%²² ปัจจัยที่ควรคำนึงถึงเมื่อจะพิจารณาให้การรักษาแบบ expectant treatment ได้แก่ อายุของผู้สมรสฝ่ายหญิง เวลาที่ประสบกับภาวะมีบุตรยาก (duration of infertility) และประวัติการตั้งครรภ์ในอดีต เนื่องจากเป็นปัจจัยที่มีความสำคัญต่อการพยากรณ์โรค

2. การรักษาด้วย danazol

การใช้ danazol อาจมีประโยชน์ในการรักษา endometriosis ที่แฝงเร้นอยู่ และเป็นสาเหตุของ unexplained infertility Greenblatt ได้รายงานผลการศึกษาที่ไม่มีกลุ่มควบคุม (uncontrolled study) ไว้ว่า การรักษา unexplained infertility ด้วย danazol ในขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน จะช่วยให้มีอัตราการตั้งครรภ์ได้สูงถึง 40% ในช่วง 6 เดือนแรกหลังจากหยุดให้ยา²³ การศึกษาแบบ double-blind, placebo-controlled ในเวลาต่อมาโดย Iffland และคณะ พบว่ามี การตั้งครรภ์เกิดขึ้นถึง 25% ในกลุ่มที่ได้รับ danazol ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีการตั้งครรภ์เพียง 5% อย่างไรก็ตาม ข้อดีข้อด้อยของการศึกษาดังกล่าวก็คือไม่มีการสุ่ม (randomization) ทำให้ความน่าเชื่อถือของข้อมูลลดลงไปมาก²⁴

ในปัจจุบันมีความนิยมในการใช้ danazol ในการรักษา unexplained infertility ลดลง เนื่องจาก danazol มีราคาค่อนข้างแพง และยังมีฤทธิ์ที่ป้องกันการตั้งครรภ์ (contraceptive effect) ในช่วงที่กำลังได้รับการรักษา อีกทั้งยังมีประสิทธิภาพต่ำในการช่วยให้มีการตั้งครรภ์เกิดขึ้น

3. การรักษาด้วย bromocriptine

การศึกษาโดยวิธี randomized trials โดย Harrison และคณะ ไม่พบว่า bromocriptine จะช่วยเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์ในผู้ป่วย unexplained infertility เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก (placebo)²⁵

การศึกษาในเวลาต่อมาโดย Glazener และคณะ ในผู้ป่วย unexplained infertility ที่มี borderline hyperprolactinemia โดยใช้รูปแบบการศึกษาเป็น double-blind, randomized trial เปรียบเทียบระหว่างการให้ bromocriptine 5 มิลลิกรัมต่อวันกับการให้ยาหลอก (placebo) ก็พบว่าอัตราการตั้งครรภ์ (pregnancy rate) ไม่ได้เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ bromocriptine เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม²⁶

จากข้อมูลของการศึกษาดังกล่าวรวมกับการศึกษาอื่นๆ ที่ไม่พบประโยชน์ที่ชัดเจนของการใช้ bromocriptine ในการรักษา unexplained infertility เป็นผลให้ bromocriptine ไม่เป็นที่นิยมอีกต่อไปในการใช้เพื่อรักษาภาวะนี้

4. การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ (Antibiotic treatment)

การติดเชื้อของอวัยวะสืบพันธุ์อาจเป็นสาเหตุหนึ่งของภาวะ unexplained infertility ได้ สำหรับเชื้อสาเหตุที่เป็นไปได้คือ Chlamydia trachomatis และ Ureaplasma urealyticum สำหรับการติดเชื้อ Chlamydia นั้น ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการใดๆ และอาจตรวจไม่พบความผิดปกติของอวัยวะในอุ้งเชิงกรานเมื่อทำการตรวจด้วยวิธี laparoscopy เนื่องจากพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นจากการติดเชื้อ Chlamydia นั้น มักเป็นความผิดปกติ

ของเยื่ออุทอนำไข่ (intratubal pathology) ซึ่งจะตรวจพบได้จากการตรวจด้วยวิธี salpingoscopy หรือ falloposcopy เท่านั้น การศึกษาของ Harrison และคณะ ในการรักษาผู้ป่วย unexplained infertility จำนวน 30 ราย ด้วย doxycycline ในขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 28 วัน พบว่าอัตราการตั้งครรภ์ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมแต่อย่างใด²⁷

การศึกษาของ Idriss และคณะ ในเวลาต่อมาก็พบว่าการให้ยาปฏิชีวนะ เพื่อรักษา Ureaplasma urealyticum ในผู้ป่วยที่มีภาวะ unexplained infertility ก็ไม่ได้ช่วยให้อัตราการตั้งครรภ์สะสมในช่วง 6 เดือนหลังการรักษาเพิ่มขึ้นแต่อย่างใด²⁸

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนถึงบทบาทของการใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษาการติดเชื้อที่ไม่ปรากฏอาการ (occult infection) เพื่อแก้ไขภาวะ unexplained infertility

5. การรักษาโดยวิธีฉีดน้ำอสุจิเข้าสู่โพรงมดลูก หรือ ท่อนำไข่ (Intrauterine insemination and intratubal insemination)

วัตถุประสงค์ในการฉีดน้ำอสุจิเข้าสู่โพรงมดลูก (intrauterine insemination, IUI) หรือการฉีดน้ำอสุจิเข้าสู่ท่อนำไข่ (intratubal insemination, ITI) ในผู้ป่วยที่มีภาวะ unexplained infertility ก็เพื่อหวังว่าจะเพิ่มโอกาสในการปฏิสนธิ (fertilization) และการตั้งครรภ์ (conception) จากการย่นระยะทางในการเดินทางของตัวอสุจิเพื่อไปพบกับไข่ ซึ่งรอคอยการปฏิสนธิอยู่ในท่อนำไข่ เนื่องจากมีสมมุติฐานว่าความผิดปกติในการเดินทางของตัวอสุจิในอวัยวะสืบพันธุ์เพศหญิงอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของภาวะ unexplained infertility ได้ ซึ่งจากความรู้ที่

พบว่าในจำนวนตัวอสุจิประมาณ 14 ล้านตัวที่ถูกหลั่งไว้ในช่องคลอดของฝ่ายหญิงหลังการมีเพศสัมพันธ์นั้น จะมีเพียง 1 ล้านตัวที่จะสามารถเคลื่อนที่ขึ้นไปจนถึงท่อนำไข่ ซึ่งเป็นตำแหน่งที่จะมีการปฏิสนธิเกิดขึ้น

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการใช้ IUI เพื่อรักษาภาวะ Unexplained infertility พบว่าแม้จะมีการศึกษามากมายแต่มีเพียง 8 รายงานเท่านั้นที่เป็นการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุม (controlled design) ดังรายละเอียดที่แสดงไว้ในตารางที่ 1

Kirby และคณะได้ทำการศึกษาแบบ prospective, randomized, sequential alternate cycle study และพบว่าอัตราการตั้งครรภ์ต่อรอบการรักษา (pregnancy rate per cycle) ในผู้ป่วย unexplained infertility ที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี IUI มีค่าเท่ากับ 4.1% ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับการมีเพศสัมพันธ์ตามธรรมชาติในช่วงเวลาที่เหมาะสม (timed intercourse) ที่พบอัตราการตั้งครรภ์ 2.4% ต่อรอบเดือน²⁹

การศึกษาอื่นๆ มักมีข้อสรุปในทิศทางเดียวกันว่า IUI เพียงอย่างเดียว มีประโยชน์น้อยมาก ในการรักษาผู้ป่วยที่ประสบภาวะ unexplained infertility³⁰⁻³⁶ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาแบบ prospective randomized studies ที่มีกลุ่มประชากรที่ศึกษาจำนวนมากพอที่จะชี้ชัดให้เห็นถึงประโยชน์ของ IUI เมื่อเปรียบเทียบกับ timed intercourse ในการรักษาภาวะ unexplained infertility การศึกษาในอนาคตจะช่วยให้คำตอบในเรื่องนี้ชัดเจนขึ้น

สำหรับการฉีดน้ำอสุจิเข้าสู่ท่อนำไข่ (intratubal insemination, ITI) นั้น จากรายงานของ Jansen และคณะพบว่ามี

ตารางที่ 1 ผลการรักษาภาวะ unexplained infertility ด้วยวิธี IUI

ผู้วิจัยและปีที่ทำการศึกษา	ชนิดของการศึกษา	จำนวนผู้ป่วยหรือรอบการรักษาด้วย IUI	อัตราการตั้งครรภ์ต่อรอบ (%)
Melis และคณะ (1987) ³⁰	Retrospective, randomized	16 ราย	6.2
Byrd และคณะ (1987) ³¹	Retrospective	14 ราย	13.0
Sunde และคณะ (1988) ³²	Retrospective	15 ราย	6.7
Corson และคณะ (1989) ³³	Retrospective	10 ราย	10.0
Murdoch และคณะ (1991) ³⁴	Retrospective	41 รอบการรักษา	1.8
Kirby และคณะ (1991) ²⁹	Prospective, randomized	145 รอบการรักษา	4.1
Friedman และคณะ (1991) ³⁵	Retrospective	59 ราย	6.3
Collins และคณะ (1991) ³⁶	Nonrandomized, prospective Multicenter cohort	20 ราย	1.1*

หมายเหตุ * หมายถึง relative risk of pregnancy

อัตราการตั้งครรภ์ 12% แต่ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้ก็ยังไม่เพียงพอที่จะสรุปได้อย่างแน่ชัดว่า ITI มีประโยชน์หรือไม่ในการรักษาภาวะ unexplained infertility

จากหลักฐานการศึกษาจนทราบเท่าปัจจุบัน อาจกล่าวโดยสรุปได้ว่ายังไม่พบประโยชน์ที่ชัดเจนของ IUI หรือ ITI ในการรักษาภาวะ unexplained infertility

6. การรักษาโดยวิธีฉีดน้ำอสุจิเข้าสู่ช่องท้อง (Direct Intra-peritoneal Insemination)

การฉีดน้ำอสุจิเข้าสู่ช่องท้อง (Direct Intra-peritoneal Insemination, DIPI) หมายถึง การนำเอาตัวอสุจิไปไว้ที่ pouch of Douglas โดยใช้เข็มเล็ก ๆ ฉีดอสุจิผ่าน posterior fornix เข้าสู่ peritoneal cavity บริเวณด้านหลังของมดลูก วัตถุประสงค์ของ DIPI ก็เพื่อหลีกเลี่ยงความจำเป็นที่ตัวอสุจิจะต้องผ่านและสัมผัสกับมูกบริเวณปากมดลูก (cervical mucus) และสารคัดหลั่งภายในโพรงมดลูก (uterine secretions) ซึ่งอาจมีผลเสียต่อการเคลื่อนไหวตลอดจนความสามารถในการปฏิสนธิของตัวอสุจิ

Forrier และคณะเป็นกลุ่มแรกที่ได้นำ DIPI มาใช้ในการรักษาภาวะ unexplained infertility และได้รายงานอัตราการตั้งครรภ์ 14% ใน 56 รอบการรักษา³⁷ แต่ Jenkins และ O'Donovan พบว่ามีการตั้งครรภ์เกิดขึ้นเพียง 1 ราย ในผู้ป่วย unexplained infertility 21 รายที่ได้รับการรักษาโดยวิธี hMG superovulation ร่วมกับ DIPI³⁸

เนื่องจากข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับผลของ DIPI ในการรักษาภาวะ unexplained infertility ยังมีน้อยและไม่มีข้อสรุปที่เป็นแนวทางเดียวกันอย่างชัดเจน สถาบันต่างๆ ไปจึงถือว่า DIPI ยังไม่ใช่วิธีมาตรฐานในการรักษา unexplained infertility

7. การกระตุ้นไข่ตก (ovulation induction)

แม้ว่าการกระตุ้นไข่ตกอาจดูไม่จำเป็นในผู้ป่วย unexplained infertility ซึ่งมีการตกไข่ได้เองอยู่แล้ว แต่ผู้เชี่ยวชาญทางด้านเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ส่วนใหญ่มีความเห็นพ้องกันว่า การกระตุ้นไข่ตกอาจมีประโยชน์ในการแก้ไขความผิดปกติของการตกไข่ที่อาจตรวจไม่พบ (subtle defect in ovulatory function) นอกจากนั้นยังอาจช่วยเพิ่มโอกาสของการตั้งครรภ์โดยการไปเพิ่มจำนวนของไข่ที่ตกในแต่ละรอบเดือน³⁹

7.1 การใช้ antiestrogens

Antiestrogens ที่ใช้ในการกระตุ้นไข่ตกมีหลายชนิด สำหรับชนิดที่นิยมใช้แพร่หลายที่สุด คือ clomiphene citrate ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ triphenylchloroethylene clomiphene citrate เป็นสารที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ละลายได้ในน้ำ สามารถถูกดูดซึมได้ดีโดยระบบทางเดินอาหาร และมักถูกขับออกจากร่างกายในเวลาประมาณ 5 วัน clomiphene citrate จะไปออก

ฤทธิ์โดยจับกับ estrogen receptors ที่ hypothalamus, pituitary gland, รังไข่ และมดลูก เมื่อ clomiphene citrate ไปจับกับ estrogen receptors แล้วจะทำหน้าที่เป็น competitive antagonist ของ estrogen ส่งผลให้มีการเพิ่มระดับของ gonadotrophin secretion จึงไปกระตุ้นการเจริญของฟองไข่ (follicle) และเหนี่ยวนำให้เกิดการตกไข่ได้ในที่สุด โดยปกติสามารถเริ่มให้ clomiphene citrate ได้ตั้งแต่วันที่ 2-5 ของรอบเดือน และให้ติดต่อกันเป็นเวลา 5 วัน ขนาดที่แนะนำให้ใช้คือ 50-100 มิลลิกรัมต่อวัน อาการข้างเคียงที่อาจพบได้ เช่น การพองโตผิดปกติของรังไข่ (ovarian enlargement) ซึ่งพบประมาณ 13% อาการร้อนวูบวาบ (10%), ความผิดปกติทางสายตา (1.5%) และอาการปวดท้องน้อยเฉียบพลัน (0.2%) เป็นต้น^{39,40}

การศึกษาในอดีตซึ่งเป็น retrospective study ไม่พบว่า clomiphene citrate จะทำให้อัตราการตั้งครรภ์ในผู้ป่วย unexplained infertility เพิ่มขึ้น แต่การศึกษาในระยะหลังโดยวิธี prospective, randomized and controlled trials พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของอัตราการตั้งครรภ์อย่างชัดเจนในผู้ป่วย unexplained infertility ที่ได้รับการรักษาด้วย clomiphene citrate (ดังแสดงในตารางที่ 2) การศึกษาของ Fisch และคณะพบอัตราการตั้งครรภ์สะสม 19% ในกลุ่มที่ได้รับ clomiphene citrate ซึ่งสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.04$)³⁹

Glazener และคณะได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย unexplained infertility จำนวน 108 ราย ที่ได้รับ clomiphene citrate แล้ว พบว่าอัตราการตั้งครรภ์สะสมถึง 22.3% แต่พบว่าอัตราการตั้งครรภ์สะสมนี้จะเพิ่มขึ้นเฉพาะในผู้ป่วยที่เผชิญกับภาวะมีบุตรยากมาเป็นเวลามากกว่า 36 เดือนเท่านั้น⁴¹ การศึกษาของ Deaton และคณะพบว่าอัตราการตั้งครรภ์ต่อเดือนในผู้ป่วยที่ได้รับ clomiphene citrate เท่ากับ 9.5%⁴² โดยทั่วไปพบว่าความสามารถในการเจริญพันธุ์ (fecundity) ในผู้ป่วย unexplained infertility จะเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าเมื่อได้รับการรักษาด้วย clomiphene citrate และอัตราการตั้งครรภ์ต่อรอบเดือน (cyclic fecundity rate) มีค่าประมาณ 10% เมื่อได้รับการรักษาด้วย clomiphene citrate ร่วมกับ IUI

สำหรับ antiestrogens อื่น ๆ ที่อาจใช้ในการกระตุ้นไข่ตก ได้แก่ tamoxifen และ cyclofenil มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างสารเหล่านี้กับ clomiphene citrate แล้วพบว่าทั้ง tamoxifen และ cyclofenil มีผลเสียต่อมูกบริเวณปากมดลูกน้อยกว่า clomiphene citrate⁴³⁻⁴⁶

โดยภาพรวม clomiphene citrate และ antiestrogens อื่น ๆ น่าจะมีประโยชน์ในการรักษา unexplained infertility โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่ประสบกับภาวะมีบุตรยากมาเป็นเวลามากกว่า 36 เดือน สำหรับระยะเวลาที่แนะนำให้มีการรักษาด้วย clomiphene citrate คือประมาณ 4-6 เดือน

ตารางที่ 2 ผลการรักษาภาวะ unexplained infertility ด้วย Clomiphene citrate (โดยอาจใช้ IUI ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้)

ผู้วิจัยและปีที่ทำการศึกษา	ชนิดของการศึกษา	จำนวนผู้ป่วยหรือรอบการรักษา	อัตราการตั้งครรภ์ที่รอบ (%)
Hewitt และคณะ (1985) ⁴⁷	Prospective, nonrandomized	12 รอบการรักษา	8.3
Fisch และคณะ (1989) ³⁹	Double-blind, Randomized prospective	148 ราย	19.0*
Tredway และคณะ (1990) ⁴⁸	Retrospective	2 ราย	0.0
Martinez และคณะ (1990) ⁴⁹	Prospective controlled, randomized	21 ราย	14.0 ⁺
Deaton และคณะ (1990) ⁴²	Prospective, randomized Controlled crossover	24 ราย	9.5
Glazener และคณะ (1990) ⁴¹	Randomized placebo-control crossover	118 ราย	22.3 ⁺
Collins และคณะ (1991) ³⁶	Large multicenter, nonrandomized Prospective cohort	78 ราย	1.9 [⊖]
Dickey และคณะ (1992) ⁵⁰	Retrospective	329 รอบการรักษา	13.0

หมายเหตุ * หมายถึง อัตราการตั้งครรภ์สะสม (cumulative pregnancy rate)
 + หมายถึง อัตราการตั้งครรภ์เพื่อรักษาด้วย clomiphene citrate ร่วมกับ IUI
 ⊖ หมายถึง Relative risk of pregnancy

7.2 การรักษาด้วย hMG

การกระตุ้นให้มีไข่ตกหลายใบ (superovulation) โดยใช้ hMG เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วย unexplained infertility เนื่องจากเป็นวิธีที่ทำให้ได้จำนวนของฟองไข่ที่พร้อมสำหรับการปฏิสนธิมากขึ้น จึงน่าจะเป็นการเพิ่มโอกาสของการตั้งครรภ์ได้ทางหนึ่ง

การใช้ hMG ในการรักษา unexplained infertility ถูกรายงานครั้งแรกโดย Wang และ Gemzell การศึกษาแบบ retrospective study (ดังที่แสดงในตารางที่ 3) พบว่าการใช้ hMG ในผู้ป่วย unexplained infertility จะทำให้มีอัตราการตั้งครรภ์เพิ่มขึ้น ยิ่งไปกว่านั้นยังพบว่าอัตราการตั้งครรภ์จะสูงขึ้นอีกถ้าใช้ hMG ร่วมกับ IUI⁵¹ Serhal และคณะพบอัตราการเจริญพันธุ์ (fecundity rate) 26% เมื่อใช้ hMG ร่วมกับ IUI⁵²

การศึกษาโดยวิธี prospective randomized controlled trials ในระยะต่อมาให้ข้อมูลที่น่าเชื่อถือยิ่งขึ้น Welner และคณะเปรียบเทียบผลของ hMG ในผู้ป่วย 39 ราย กับผู้ป่วย unexplained infertility อีก 48 รายที่ไม่ได้รับการรักษาใด ๆ และรายงานอัตราการเจริญพันธุ์ (fecundity rate) ในกลุ่มที่ได้ hMG 8% ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีอัตราการเจริญพันธุ์เพียง 4%⁵³

Dodson และคณะได้เปรียบเทียบการรักษาระหว่าง hMG ร่วมกับ IUI กับวิธีการรักษาด้วย GnRH-hMG และ IUI ในผู้ป่วย unexplained infertility และพบว่าอัตราการเจริญพันธุ์ (fecundity rate) ในทั้งสองกลุ่มไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ⁵⁴ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Sengoku และคณะที่พบอัตราการเจริญพันธุ์ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย hMG ร่วมกับ IUI และ GnRH-hMG ร่วมกับ IUI เป็น 11% และ 13% ตามลำดับ⁵⁵ จึงสรุปได้ว่าการให้ GnRH ร่วมกับ hMG ไม่น่าจะมีประโยชน์เหนือกว่าการใช้ hMG เพียงอย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วย unexplained infertility

เมื่อไม่นานมานี้ได้มีรายงานถึงการนำวิธีใหม่มาใช้ในการรักษา unexplained infertility กล่าวคือมีการใช้กระบวนการกระตุ้นไข่ตก ร่วมกับการฉีดน้ำสุจิที่เตรียมแล้ว (prepared semen) ปริมาตร 4 มิลลิลิตร เข้าไปในท่อนำไข่ (fallopian tube perfusion) แล้วพบว่าอัตราการตั้งครรภ์สูงถึง 26.9%⁶¹ ในเวลาต่อมา Khan และคณะได้รายงานว่าการฉีดน้ำสุจิเข้าไปในท่อนำไข่ (fallopian tube sperm perfusion, FSP) สามารถช่วยให้การเกิดตั้งครรภ์ได้ถึง 40% ในเพียง 2 รอบการรักษา ในผู้ป่วย unexplained infertility⁶² การศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต จะช่วยให้คำตอบที่ชัดเจนยิ่งขึ้นถึงผลของ fallopian tube sperm

ตารางที่ 3 ผลการรักษาภาวะ unexplained infertility ด้วย hMG

ผู้วิจัยและปีที่ทำการศึกษ	ชนิดของการศึกษา	จำนวนผู้ป่วย อัตราการ	หรือรอบการรักษา ตั้งครรรภ์ต่อรอบ (%)
Serhal และคณะ (1988) ⁵²	Retrospective	22 ราย hMG+IUI 25 ราย hMG	26.0 6.0
Welner และคณะ (1988) ⁵³	Controlled	39 ราย	8.0
Dickey และคณะ (1991) ⁵⁶	Retrospective	329 รอบการรักษา	13.1
Dodson และคณะ (1991) ⁵⁴	Randomized	93 ราย hMG+IUI hMG+GnRHa+IUI	22.0 11.0
Gagliardi และคณะ (1991) ⁵⁷	Nonrandomized Retrospective	219 รอบการรักษา hMG+IUI	16.0
DiMarzo และคณะ (1992) ⁵⁸	Retrospective	53 รอบ hMG+IUI	13.0
Chaffkin และคณะ (1991) ⁵⁹	Retrospective	18 รอบการรักษาด้วย hMG 46 รอบการรักษาด้วย hMG+IUI	5.5 32.0
Hurst และคณะ (1992) ⁶⁰	Retrospective	17 รอบการรักษา	24.0
Sengoku และคณะ (1994) ⁵⁵	Randomized prospective	45 ราย (รอบการรักษา)	11.0

perfusion ในการรักษาผู้ป่วยที่ประสบปัญหา unexplained infertility

8. การใช้เทคนิคช่วยการเจริญพันธุ์ (Assisted Reproduction Techniques)

เทคนิคช่วยการเจริญพันธุ์มีหลายวิธี แต่มักจะถูกเลือกใช้เป็นการบูรณาการสุดท้ายในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ประสบภาวะมีบุตรยากเนื่องจากสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายมาก และอาจมีผลแทรกซ้อนที่รุนแรงจากวิธีเหล่านี้ได้⁶³ จะกล่าวถึงบทบาทของเทคนิคช่วยการเจริญพันธุ์ในการรักษาผู้ป่วย unexplained infertility โดยละเอียดดังนี้

8.1 การย้ายเซลล์สืบพันธุ์หรือไข่ที่ถูกปฏิสนธิแล้วเข้าสู่ท่อหน้าไข่ (GIFT, ZIFT)

GIFT (Gamete Intrafollopian Transfer) หมายถึงกระบวนการที่ไข่ (oocyte) และตัวอสุจิ (spermatozoa) ถูกนำเข้าไปไว้ในท่อหน้าไข่ สำหรับ ZIFT (Zygote Intrafollopian Transfer) หมายถึงการย้ายไข่ที่ได้รับการปฏิสนธิแล้วในห้องปฏิบัติการเข้าไปสู่ท่อหน้าไข่

วัตถุประสงค์ของการนำ GIFT มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ประสบภาวะ unexplained infertility ก็เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาที่อาจเกิดขึ้นในกระบวนการเดินทางของเซลล์สืบพันธุ์ (gamete transport) และช่วยให้มั่นใจว่าทั้งไข่ (oocyte) และตัวอสุจิ (spermatozoa) ได้ไปพบกันในตำแหน่งที่เหมาะสมสำหรับเกิดการปฏิสนธิ ซึ่งก็คือส่วน ampulla ของท่อหน้าไข่

นั่นเอง อย่างไรก็ตาม GIFT มีข้อจำกัดอยู่ประการหนึ่งนั่นก็คือแพทย์ผู้รักษาไม่สามารถทราบได้เลยว่ามีการปฏิสนธิเกิดขึ้นจริงหรือไม่ในผู้ป่วยแต่ละราย

การศึกษาโดยวิธี retrospective nonrandomized study ของ Iffland และคณะเปรียบเทียบการกระตุ้นไข่ตก ร่วมกับ IUI กับ GIFT ในผู้ป่วย unexplained infertility พบว่าอัตราการเจริญพันธุ์ต่อเดือน (monthly fecundity) มีค่าเป็น 1.5% ในกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นไข่ตกร่วมกับ IUI แต่ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยกระบวนการ GIFT แล้วพบว่ามีอัตราการเจริญพันธุ์ต่อเดือนสูงถึง 26.6%⁶⁴ อย่างไรก็ตามการศึกษาในระยะต่อมาโดยวิธี randomized, prospective trial โดย Abyholm และคณะเปรียบเทียบระหว่าง IUI/DIPI กับ GIFT พบว่าอัตราการตั้งครรรภ์ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย IUI/DIPI และ GIFT มีค่าเป็น 29.3% และ 28.6% ตามลำดับ⁶⁵

Leeton และคณะได้ทำการเปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วย unexplained infertility ด้วยกระบวนการ GIFT กับ IVF แล้วพบว่าอัตราการตั้งครรรภ์ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย GIFT เป็น 19% ซึ่งใกล้เคียงกับเมื่อได้รับการรักษาด้วยวิธี IVF ที่พบอัตราการตั้งครรรภ์ 20%⁶⁶

การย้ายเซลล์สืบพันธุ์เข้าสู่ท่อหน้าไข่ในกระบวนการ GIFT นั้นสามารถทำได้ 2 ทางคือ ผ่านทางหน้าท้อง กับผ่านทางปากมดลูก Jansen และ Anderson ได้เปรียบเทียบผลของ GIFT ทั้งสองวิธีแล้วพบว่าอัตราการตั้งครรรภ์เมื่อย้ายเซลล์สืบพันธุ์ผ่านทางหน้าท้องมีค่าเท่ากับ 35% ซึ่งสูงกว่าผลที่ได้เมื่อย้าย

เซลล์สืบพันธุ์ผ่านปากมดลูกที่พบอัตราการตั้งครรภ์เพียง 20%⁶⁷

การศึกษาเกี่ยวกับผลของ GIFT ในการรักษาผู้ป่วยที่ประสบภาวะ unexplained infertility ที่กล่าวมานั้น มักเป็นการศึกษาที่มีกลุ่มตัวอย่างค่อนข้างน้อย การศึกษาในอนาคตที่มีกลุ่มตัวอย่างมากขึ้นจะช่วยให้ข้อมูลเกี่ยวกับผลของ GIFT ในการรักษาผู้ป่วย unexplained infertility มีความชัดเจนและน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น

สำหรับการนำกระบวนการ ZIFT (Zygote intrafallopian transfer) มาใช้ในการรักษาผู้ป่วย unexplained infertility นั้น ถูกริเริ่มใช้เป็นครั้งแรกโดย Dovroey และคณะในปี ค.ศ. 1989 โดยได้รายงานอัตราการตั้งครรภ์ถึง 48.1% ต่อรอบการรักษา⁶⁸ การศึกษาในเวลา 1 ปีต่อมาโดย Scholtes และคณะพบว่าเมื่อย้ายไข่ที่ถูกปฏิสนธิแล้วผ่านทางปากมดลูก (Transcervical ZIFT) ในผู้ป่วย unexplained infertility จะให้อัตราการตั้งครรภ์ 32%⁶⁹

8.2 การย้ายเซลล์สืบพันธุ์เข้าสู่ช่องท้อง (POST)

POST (Peritoneal Oocyte and Sperm Transfer) คือกระบวนการที่ไข่ (oocyte) และตัวอสุจิ (spermatozoa) ถูกนำมาผสมให้เข้ากัน แล้วย้ายเข้าไปในช่องท้อง (peritoneal cavity) Sharma และคณะเป็นกลุ่มแรกที่รายงานการนำ POST มาใช้ในการรักษาภาวะ unexplained infertility ในปี ค.ศ. 1987 และรายงานอัตราการตั้งครรภ์ 24%⁷⁰ สำหรับผู้ป่วยที่เลือกมาทำการรักษาด้วยวิธี POST ในการศึกษาเป็นผู้ป่วยที่ไม่ประสบความสำเร็จในการรักษาด้วยวิธี donor insemination (DI) ข้อด้อยของ POST ในการรักษาภาวะมีบุตรยากก็คือ เราไม่อาจทราบได้เลยว่ามีการปฏิสนธิระหว่างไข่ และตัวอสุจิที่ถูกเคลื่อนย้ายเข้าไปสู่ช่องท้องหรือไม่

8.3 การทำเด็กหลอดแก้ว (In vitro fertilization)

การทำเด็กหลอดแก้ว (In vitro fertilization, IVF) เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วย unexplained infertility ข้อดีที่ชัดเจนของ IVF ที่เหนือกว่าเทคนิคช่วยการเจริญพันธุ์วิธีอื่นๆ ก็คือ IVF สามารถให้ข้อมูลเกี่ยวกับความสามารถในการปฏิสนธิ (fertilizing capacity) ของไข่ (oocyte) และตัวอสุจิ (spermatozoa) ในกระบวนการ IVF ถ้าพบว่าไม่มีการปฏิสนธิเกิดขึ้นไม่ว่าจะใช้อสุจิของสามี (partner's sperm) หรืออสุจิของผู้บริจาค (donor sperm) แสดงว่าน่าจะมีคามผิดปกติในการทำงานของไข่ ในทางตรงกันข้ามถ้าไม่มีการปฏิสนธิเกิดขึ้นเมื่อใช้อสุจิของสามี แต่เมื่อเปลี่ยนไปใช้อสุจิของผู้บริจาคแล้ว สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการปฏิสนธิขึ้นได้ ก็แสดงว่าความล้มเหลวในกระบวนการปฏิสนธิในคู่สมรสรายนั้นน่าจะเกิดจากความผิดปกติในการทำงานของอสุจิของสามี⁶³

การศึกษาแบบ prospective controlled study (ดังที่แสดงในตารางที่ 4) พบว่าอัตราการตั้งครรภ์ต่อรอบการรักษาในผู้ป่วย unexplained infertility เมื่อได้รับการรักษาด้วยวิธี IVF มีค่าระหว่าง 13.8-23.0% สมาพันธ์การเจริญพันธุ์มนุษย์และคัพภวิทยาแห่งยุโรป (The European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) ได้รายงานอัตราการตั้งครรภ์ 17.4% ต่อรอบการรักษาในผู้ป่วย unexplained infertility ที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี IVF⁷¹

การศึกษาของ Crosignani และคณะที่ทำแบบ Multicenter quasi-randomized prospective study ในศูนย์การรักษาผู้ป่วยมีบุตรยาก 19 แห่งในทวีปยุโรป พบว่าการรักษาทั้ง 5 วิธี ที่ทำการศึกษาร่วมกันนั้นมีอัตราการเจริญพันธุ์ต่อรอบการรักษา (cycle fecundity) ดังนี้⁷²

ตารางที่ 4 ผลการรักษาภาวะ unexplained infertility ด้วยวิธี IVF

ผู้วิจัยและปีที่ทำการศึกษา	ชนิดของการศึกษา	จำนวนผู้ป่วยหรือรอบการรักษา	อัตราการตั้งครรภ์ต่อรอบ (%)
Navot และคณะ (1988) ⁷³	Controlled	54 รอบการรักษา	32.4
Ashkenazi และคณะ (1989) ⁷⁴	Prospective controlled	74 ราย	23.0
Audibert และคณะ (1989) ⁷⁵	Randomized prospective	217 รอบการรักษา	13.8
Simon และคณะ (1991) ⁷⁶	Retrospective	72 ราย	17.0
Crosignani และคณะ (1991) ⁷²	Multicentric, Quasi-randomized prospective	444 ราย	25.7
รายงานของ HFEA (1993) ⁷¹	Meta-analysis	2252 รอบการรักษา	17.4
Zayed และคณะ (1997) ⁷⁷	Prospective randomized	60 รอบการรักษา	18.4*

หมายเหตุ *หมายถึง อัตราการคลอดทารกมีชีวิตต่อรอบการรักษา (Live birth rate per cycle)

การกระตุ้นไข่ตกหลายใบ (superovulation)	15.2%
Superovulation ร่วมกับ IUI	27.4%
Superovulation ร่วมกับ DIPI	27.0%
GIFT	28.0%
IVF	25.7%

แม้ว่าการศึกษานี้จะมีรูปแบบของการวิจัย (study design) ที่ใกล้เคียงกับวิธีการในอุดมคติ (ideal study) มากที่สุด แต่ก็ยังมีจุดอ่อนในแง่ของกระบวนการวิจัย (Methodological weakness) เนื่องจากไม่มีกลุ่มควบคุมทำให้การสุ่ม (randomization) เกิดขึ้นเฉพาะระหว่างสองกลุ่มการรักษาเท่านั้น อย่างไรก็ตามก็ตีความการศึกษานี้ได้ชี้ให้เห็นว่า การรักษาภาวะ unexplained infertility ด้วยวิธี superovulation เพียงอย่างเดียวให้ผลสำเร็จในการรักษาต่ำกว่าการรักษาด้วยเทคนิคช่วยการเจริญพันธุ์วิธีอื่น ๆ

โดยทั่วไปจากกล่าวได้ว่าเทคนิคช่วยการเจริญพันธุ์เช่น IVF, GIFT, ZIFT และ POST ช่วยเพิ่มอัตราการเจริญพันธุ์ (fecundity rate) ในผู้ป่วย unexplained infertility อย่างชัดเจน แต่มีข้อเสียคือสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายในการรักษาค่อนข้างแพง ส่วนการรักษาด้วย hMG ร่วมกับ IUI หรือการรักษาด้วยวิธี superovulation ร่วมกับ IUI ก็ประสบความสำเร็จในระดับหนึ่ง และใช้ค่าใช้จ่ายน้อยกว่าการช่วยเจริญพันธุ์

สรุป

บทบาทที่สำคัญของแพทย์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ประสบภาวะ unexplained infertility ก็คือการให้ข้อมูลที่ เป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยในการตัดสินใจเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสม ในสถาบันส่วนใหญ่นิยมให้การดูแลรักษาผู้ป่วย unexplained infertility เป็นลำดับขั้นตอน โดยเริ่มจากการกระตุ้นไข่ตกด้วย clomiphene citrate โดยอาจใช้ IUI ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ เมื่อให้การกระตุ้นไข่ตกด้วย clomiphene citrate อยู่เป็นเวลา 4 รอบการรักษาแล้วยังไม่ประสบความสำเร็จ ก็จะให้การรักษาด้วยวิธีการกระตุ้นไข่ตกหลายใบ (superovulation) ร่วมกับ IUI โดยให้การรักษาด้วยวิธีนี้อีกประมาณ 3 รอบการรักษา ถ้ายังไม่มีการตั้งครรภ์เกิดขึ้นจึงจะพิจารณาเลือกใช้เทคนิคช่วยการเจริญพันธุ์ (Assisted reproductive techniques) มาเป็นวิธีสุดท้าย

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Crosignani PG, Collins J, Cooke ID . Unexplained infertility. Hum Reprod 1993;8:977-80.
2. WHO. Collection and examination of human semen. In : WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction, 3rd Ed. Cambridge, UK : Cambridge University Press, 1992, 3-20.

3. Hargreave TB, Elton RA. Fecundability rates from an infertile male population. Br J Urol 1986;58:194-7.
4. Kruger TF, Menkveld R, Stander FS. Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization. Fertil Steril 1986;46:1118-23.
5. Martin DC, Hubert GD, vander Zwaag R. Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis. Fertil Steril 1989;51:63-7.
6. Landgren BM, Uden AL, Diczfalusy E. Hormonal profile of the cycle in 68 normally menstruating women. Acta Endocrinol 1980;94:89-98.
7. Hull MG, Joyce DN, McLeod FN. Human in vitro fertilization, in vivo sperm penetration of cervical mucus, and unexplained infertility. Lancet 1985;2:245-6.
8. WHO. WHO Manual for the the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge:Cambridge University Press, 1993.
9. Mao C, Grimes DA. The sperm penetration assay : Can it discriminate between fertile and infertile men. Am J Obstet Gynecol 1988;159:279-86.
10. Gwatkin RBL, Collins JA, Jarrell JF. The value of semen analysis and sperm function assays in predicting pregnancy among infertile couples. Fertil Steril 1990;53:693-9.
11. Kremer J, Jager S. The significance of antisperm antibodies for sperm-cervical mucus interaction. Hum Reprod 1992;7:785-96.
12. Hull MGR, Savage PE, Bromham DR. Prognostic value of the postcoital test : Prospective study based on time-specific conception rates. Br J Obstet Gynaecol 1982;89:299-305.
13. Griffith CS, Grimes DA. The validity of the postcoital test. Am J Obstet Gynecol 1990;162:616-20.
14. Collins JA, So Y, Wilson EH . Clinical factors affecting pregnancy rates among infertile couples. Can Med Assoc J 1984;130:269-73.
15. Noyes RW, Hertig AT, Rock JA. Dating the endometrial biopsy. Fertil Steril 1950;1:3-25.
16. Eggert-Kruse W, Gerhard I, Naher H . Chlamydial infection : A female and/or male infertility factor? Fertil Steril 1990;53:1037-43.
17. Dunphy BC, Kay R, Barratt CLR . Is routine examination of the male partner of any prognostic value in the routine assessment of couples who complain of involuntary infertility? Fertil Steril 1989;52:454-6.
18. Baker HWG, Burger HG, de Kretser DM . Testicular vein ligation and fertility in men with varicoceles. Br Med J 1985;291:1678-80.
19. Pepperell RJ, McBain JC. Unexplained infertility : A review. Br J Obstet Gynaecol 1985;92:569-80.
20. Lenton EA, Weston GA, Cooke ID. Long-term follow up of the apparently normal couple with a complaint of infertility. Fertil Steril 1977;28:913-9.
21. Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. Fertil Steril 1982;37:175-82.

22. Rousseau S, Lord J, Lepage Y et al. The expectancy of pregnancy for "normal" infertile couples. *Fertil Steril* 1983;40:768-72.
23. Greenblatt RB. Danazol in the treatment of infertility. *Drugs* 1980;19:362-369.
24. Iffland CA, Shaw RW, Beynon JL. Is danazol a useful treatment in unexplained primary infertility? *Eur J Obstet Reprod Biol* 1989;32:115-21.
25. Harrison RF, O'Moore RR, McSweeney J. Idiopathic infertility : A trial of bromocriptine versus placebo. *Ir Med J* 1979; 72:479-82.
26. Glazener CM, Kelly NJ, Hull MG. Borderline hyperprolactinemia in infertile women : Evaluation of the prolactin response to thyrotropin releasing : Evaluation of the prolactin response to thyrotropin releasing hormone and double-blind placebocontrolled treatment with bromocriptine. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:373-8.
27. Harrison RF, de Louvois J, Blades M. Doxycycline treatment and human infertility. *Lancet* 1975;1:605-7.
28. Idriss WM, Patton WC, Taymor ML. On the etiologic role of *Ureaplasma urealyticum* (T-mycoplasma) infection in infertility. *Fertil Steril* 1992;57:742-6. Settlage DS, Motoshima M, Tredway DR. Sperm transport from the external cervical os to the fallopian tubes in women : A time and quantitation study. *Fertil Steril* 1973;24:655-61.
29. Kirby CA, Flaherty SP, Godfrey BM. A prospective trial of intrauterine insemination of motile spermatozoa versus timed intercourse. *Fertil Steril* 1991;56:102-7.
30. Melis GB, Paoletti AM, Strigini F. Pharmacologic induction of multiple follicular development improves the success rate of artificial insemination with husband's semen in couples with male-related or unexplained infertility. *Fertil Steril* 1987;47:441-5.
31. Byrd W, Ackerman GE, Carr BR. Treatment of refractory infertility by transcervical intrauterine insemination of washed spermatozoa. *Fertil Steril* 1987;49:920-2.
32. Sunde A, Kahn JA, Molne K. Intrauterine insemination : A European collaborative report. *Hum Reprod* 1988; 3: 69-73.
33. Corson SL, Batzer FR, Gocial B. Intrauterine insemination and ovulation stimulation as treatment of infertility. *J Reprod Med* 1989; 34: 397-406.
34. Murdoch AP, Harris M, Mahroo M. Gamete intrafallopian transfer (GIFT) compared with intrauterine insemination in the treatment of unexplained infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:1107-11.
35. Friedman AJ, Juneau-Norcross M, Sednesky B. Life table analysis of intrauterine insemination pregnancy rates for couples with cervical factor, male factor, and idiopathic infertility. *Fertil Steril* 1991;55:1005-7.
36. Collins JA, Milner RA, Rowe TC. The effect of treatment on pregnancy among couples with unexplained infertility. *Int J Fertil* 1991;36:140-52.
37. Forrieler A, Dellenbach P, Nisand I. Direct intraperitoneal insemination in unexplained and cervical infertility. *Lancet* 1986;1:916-7.
38. Jenkins DM, O'Donovan P. Direct intraperitoneal insemination. *Lancet* 1988;1:655.
39. Fisch P, Casper RF, Brown SE. Unexplained infertility : evaluation of treatment with clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 1989;51:828-33.
40. Forsey JP, Hull MGR. Unexplained infertility. In : Chen C, Tan SL, Cheng WCD, eds. *Recent Advances in the Management of infertility*. Singapore : McGraw-Hill, 1989, 27-66.
41. Glazener CM, Coulson C, Lambert PA. Clomiphene treatment for women with unexplained infertility : Placebocontrolled study of hormonal responses and conception rates. *Gynecol Endocrinol* 1990;4:75-83.
42. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM . A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 54:1083-8.
43. Fukushima T, Tajima C, Fukuma K Tamoxifen in the treatment of infertility associated with luteal phase deficiency. *Fertil Steril* 1982;37:755-61.
44. Roumen FJ, Doesburg WH, Rolland R. Treatment of infertile women with a deficient postcoital test with two antiestrogens : Clomiphene and tamoxifen. *Fertil Steril* 1984;41:237-43.
45. Tepper R, Lunenfeld B, Shalev J. The effect of CC and TAM on the cervical mucus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67:311-4.
46. Bhatena RK, Patel RH, Varma TR. The effects of Cyclofenil on the cervical mucus score (Insler). *Int J Gynaecol Obstet* 1986;24:17-9.
47. Hewitt J, Cohen J, Krishnaswamy V . Treatment of idiopathic infertility, cervical mucus hostility, and male infertility:Artificial insemination with husband's semen or in vitro fertilization? *Fertil Steril* 1985;44:350-5.
48. Tredway DR, Chan P, Henigl. Effectiveness of stimulated menstrual cycles and Percoll sperm preparation in intrauterine insemination. *J Reprod Med* 1990;35:103-8.
49. Martinez AR, Bernardus RE, Voorhorst FJ. Intrauterine insemination does and clomiphene citrate does not improve fecundity in couples with infertility due to male or idiopathic factors : A prospective randomized, controlled study. *Fertil Steril* 1990; 53:847-53.
50. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN. Relationship of follicle number and other factors to fecundability and multiple pregnancy in clomiphene citrate-induced intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 1992; 57:613-9.
51. Wang CF, Gemzell C. Pregnancy following treatment with human gonadotropins in primary unexplained infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979;58:141-6.
52. Serhal PF, Katz M, Little V . Unexplained infertility-The value of Pergonal superovulation combined with intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1988; 49: 602-6.
53. Welner S, DeCherney AH. Polan ML. Human menopausal

- gonadotropins: A justifiable therapy in ovulatory women with long-standing idiopathic infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:111-7.
54. Dodson WC, Walmer DK, Hughes CL. Adjunctive leuprolide therapy does not improve cycle fecundity in controlled ovarian hyperstimulation and intruterine insemination of subfertile women. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 187-90.
 55. Sengoku K, Tamate K, Takaoka Y. A randomized, prospective study of gonadotrophin with or without gonadotrophin-releasing hormone agonist for treatment of unexplained infertility. *Hum Reprod* 1994;9:1043-7.
 56. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN. Relationship of follicle number, plasma estradiol, and other factors to birth rate and multiparity in human menopausal gonadotropin-induced intrauterine insemination cycle. *Fertil Steril* 1991;56: 89-92.
 57. Gagliardi CL, Emmi AM, Weiss G. Gonadotropin-releasing hormone agonist improves the efficiency of controlled ovarian hyperstimulation/intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1991; 55:939-44.
 58. DiMarzo SJ, Kennedy JF, Young PE. Effect of controlled ovarian hyperstimulation on pregnancy rates after intrauterine insemination. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1607-13.
 59. Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. *Fertil Steril* 1991;55:252-7.
 60. Hurst BS, Tjaden BL, Kimbell A. Superovulation with or without intrauterine insemination for the treatment of infertility. *J Reprod Med* 1992;37:237-41.
 61. Khan JA, von Düring V, Sunde A. Fallopian tube sperm perfusion: First clinical experience. *Hum Reprod* 1992;7 (Suppl 1):19-24.
 62. Khan JA, von Düring V, Sunde A. Treatment of unexplained infertility. Fallopian tube sperm perfusion (FSP). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:193-9.
 63. Trounson AO, Leeton JF, Wood C. The investigation of idiopathic infertility by in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1980;49:431-8.
 64. Iffland CA, Reid W, Amso N. A within-patient comparison between superovulation with intrauterine artificial insemination using husband's washed spermatozoa and gamete intrafallopian transfer in unexplained infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;39:181-6.
 65. Abyholm T, Tanbo T, Dale PO. In vivo fertilization procedures in infertile women with patent fallopian tubes: A comparison of gamete intrafallopian transfer, combined intrauterine and intraperitoneal insemination, and controlled ovarian hyperstimulation alone. *J Assist Reprod Genet* 1992; 9: 19-23.
 66. Leeton J, Rogers P, Caro C. A controlled study between the use of gamete intrafallopian transfer (GIFT) and in vitro fertilization and embryo transfer in the management of idiopathic and male infertility. *Fertil Steril* 1987; 48:605-7.
 67. Jansen RP, Anderson JC. Transvaginal versus laparoscopic gamete intrafallopian transfer: A case-controlled retrospective comparison. *Fertil Steril* 1993;59:836-40.
 68. Devroey P, Staessen C, Camus M. Zygote intrafallopian transfer as a successful transfer as a successful treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1989;52:246-9.
 69. Scholtes MC, Roozenburg BJ, Alberda AT. Transcervical intrafallopian transfer of zygotes. *Fertil Steril* 1990;54: 283-6.
 70. Sharma V, Mason B, Pinker G. Ultrasound-guided peritoneal oocyte and sperm transfer. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1987;4:89-92.
 71. Human Embryo and Fertilization Authority. Fourth Annual Report. 1995,17-20.
 72. Crosignain PG, Walters DE, Soliani A. TheESHRE multicentre trial on the treatment of unexplained infertility. A preliminary report. *Hum Reprod* 1991;6:953-9.
 73. Navot D, Muasher STJ, Oehninger S. The value of in vitro fertilization for the treatment of unexplained infertility. *Fertil Steril* 1988;49:854-7.
 74. Ashkenazi J, Dicker D, Feldberg D. The value of GnRH analogue therapy in IVF in women with unexplained infertility. *Hum Reprod* 1989;4:667-9.
 75. Audibert F, Hedon B, Arnal F. Results of IVF attempts in patients with unexplained infertility. *Hum Reprod* 1989;4: 766-71.
 76. Somon A, Avidan B, Mordel N. The value of menotrophin treatment for unexplained infertility prior to an in vitro fertilization attempt. *Hum Reprod* 1991;6:222-6.
 77. Zayed F, Lenton EA, Cooke ID. Comparison between stimulated in vitro fertilization (SIVF) and stimulated intrauterine insemination (SIUI) for the treatment of unexplained and mild male factor infertility. *Hum Reprod* 1997;12:2408-13.

