

## ภาวะมีบุตรยากเนื่องจากไม่ตกไข่

สุพัตน์ สีนะวัฒน์

หน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์ ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

### Anovulatory Infertility

Supat Sinawat

Reproductive Biology Unit Department of Obstetrics and Gynecology,  
Faculty of Medicine, Khon Kaen University

#### บทนำ (Introduction)

ภาวะไม่ตกไข่ (Anovulation) เป็นสาเหตุที่พบบ่อยของภาวะมีบุตรยากสตรีที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับการพัฒนาของไข่และการตกไข่ มักจะมีรอบประจำที่ไม่ปกติ เช่น อาจมีระยะห่างระหว่างรอบประจำมากกว่า 35 วัน และเมื่อมีระดูมาในแต่ละครั้งอาจมีปริมาณเลือดระดูมากค่อนข้างมาก การซักประวัติเกี่ยวกับรอบประจำร่วมกับการตรวจร่างกาย และการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการจะช่วยให้แพทย์สามารถวินิจฉัยภาวะไม่ตกไข่ได้ไม่ยาก

หลักการในการดูแลรักษาคู่สมรสที่มีภาวะมีบุตรยากเนื่องจากไม่ตกไข่นั้น มีด้วยกันสามประการคือ (1) แก้ไขความผิดปกติที่เป็นสาเหตุของภาวะไม่ตกไข่ (2) ปรับความพร้อมของสุขภาพร่างกายก่อนเริ่มให้การรักษา และ (3) การชักนำให้เกิดการตกไข่

ก่อนเริ่มให้การรักษาคู่สมรสโดยการให้ยากระตุ้นไข่ตกควรจะได้มีการประเมินคู่สมรสโดยละเอียดเพื่อยืนยันภาวะไม่ตกไข่ และแยกภาวะมีบุตรยากที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ การตรวจเพิ่มเติมที่จำเป็นได้แก่การตรวจ semen analysis เพื่อแยกภาวะมีบุตรจากที่เกิดจากความผิดปกติฝ่ายชาย สำหรับการประเมินความสมบูรณ์ของท่อนำไข่ (tubal patency evaluation) นั้น อาจทำได้โดยการฉีดสี เข้าไปในโพรงมดลูก (hysterosalpingography, HSG) หรือการทำ laparoscopy การศึกษาในระยะไม่นานมานี้พบว่ามีความเป็นไปได้ที่การให้ยากระตุ้นไข่ตกติดต่อกันเป็นระยะเวลาสั้นอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดเนื้องอกรังไข่ หน่วยมีบุตรยากและเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ (Infertility and Assisted Reproductive Technology Unit) ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จึงมีนโยบายที่จะ

ทำการตรวจวินิจฉัยหาสาเหตุของภาวะมีบุตรยาก โดยการทำ HSG หรือ laparoscopy ในสตรีที่มีภาวะมีบุตรยากทุกราย เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอนก่อนเริ่มการรักษาโดยการให้ยากระตุ้นไข่ตก เพื่อหลีกเลี่ยงความเสี่ยงของการเกิดเนื้องอกรังไข่ ที่เกิดจากการให้ยากระตุ้นตกไข่โดยไม่จำเป็น

#### สาเหตุของภาวะไม่ตกไข่

ภาวะไม่ตกไข่อาจเกิดได้จากสาเหตุ 4 ประการดังนี้ คือ

1. ความผิดปกติของ pituitary gland หรือ hypothalamus
2. ภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง (Hyperprolactinemia)
3. กลุ่มอาการ polycystic ovarian syndrome
4. ภาวะ ovarian failure และ กลุ่มอาการ resistant ovarian syndrome

#### I. ภาวะไม่ตกไข่ที่เกิดจากความผิดปกติของ pituitary gland หรือ hypothalamus

ความผิดปกติของสมองที่อาจเป็นสาเหตุของภาวะไม่ตกไข่ ได้แก่ เนื้องอกของต่อมใต้สมอง ความผิดปกติในการทำงานของ hypothalamus ภาวะ Kallman's syndrome และกลุ่มที่ไม่ทราบสาเหตุ โดยทั่วไปสามารถแบ่งภาวะไม่ตกไข่ที่เกิดจากความผิดปกติของ pituitary gland หรือ hypothalamus ได้เป็นสองกลุ่มใหญ่ๆ คือ

1. Hypogonadotrophic hypogonadism
2. Weight-related amenorrhea

#### Hypogonadotrophic hypogonadism

การวินิจฉัยภาวะพร่องโกนาโดโทรปิน (hypogonadotrophic hypogonadism) ทำได้เมื่อตรวจพบว่าผู้ป่วยมีภาวะพร่อง

เอสโตรเจน (estrogen deficiency) ร่วมกับมีระดับของ FSH ในเลือดน้อยกว่า 5 IU/L สาเหตุของภาวะพร่องโกนาโดโทรปิน อาจเกิดจากความผิดปกติที่ pituitary gland หรือ hypothalamus สาเหตุสำคัญประการหนึ่งที่ต้องนึกถึงเสมอในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องโกนาโดโทรปิน ก็คือ เนื่องจากการต่อมใต้สมอง การวินิจฉัยภาวะนี้ อาศัยข้อมูลจากการซักประวัติ และตรวจร่างกายผู้ป่วยร่วมกับการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมซึ่งได้แก่การทำ skull X-ray ร่วมกับการทำ CT-scan หรือ MRI (magnetic resonance imaging) สำหรับ Kallman's syndrome นั้นวินิจฉัยได้โดยการตรวจพบว่าผู้ป่วยมีความสามารถในการดมกลิ่นลดลง (hyposmia) ร่วมกับมีภาวะพร่องโกนาโดโทรปิน

การรักษาภาวะพร่องโกนาโดโทรปิน ที่เป็นสาเหตุของภาวะไม่ตกไข่นั้น ทำได้หลายวิธีขึ้นกับสาเหตุที่ตรวจพบ ในกรณีที่ตรวจไม่พบเนื่องจากต่อมใต้สมองมีวิธีในการรักษา ดังนี้

### 1. Pulsatile LHRH หรือ GnRH

Pulsatile LHRH หรือ GnRH สามารถชักนำให้มีการตกไข่ ได้ในสตรีที่ยังมีการทำงานอย่างปกติของ pituitary gland โดยให้ยาทุก ๆ 90 นาที ในขนาด 15 ไมโครกรัม (กรณีฉีดใต้ผิวหนัง) หรือ 5-10 ไมโครกรัม (กรณีฉีดเข้าหลอดเลือดดำ)<sup>1-3</sup> การให้ยาในขนาดดังกล่าวจะทำให้ระดับยาในกระแสเลือดใกล้เคียงกับภาวะปกติมากที่สุด และช่วยลดอุบัติการณ์ของการเกิดครรภ์แฝด และภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นเกิน (ovarian hyperstimulation) อีกทั้งยังช่วยลดความถี่ในการตรวจติดตามด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง<sup>4-5</sup>

### 2. Adjuvant therapy

การรักษาเพิ่มเติม (Adjuvant therapy) นั้นนิยมทำในผู้ป่วยพร่องโกนาโดโทรปิน ที่ตอบสนองไม่ดีต่อการรักษาด้วยโกนาโดโทรปิน adjuvant therapy ที่มีการศึกษากันแพร่หลายคือการใช้ recombinantly derived human growth hormone ในขนาด 12 I.U. วันเว้นวัน เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ Growth hormone ถูกใช้เป็น adjuvant therapy ร่วมกับยาอื่น ๆ หลายชนิด เพื่อรักษาภาวะพร่องโกนาโดโทรปิน อย่างไรก็ตาม รายงานทั่ว ๆ ไปบ่งชี้ว่าการใช้ growth hormone ไม่มีประโยชน์ในการกระตุ้นไข่ตกในสตรีที่ไม่ตกไข่ที่มีสาเหตุมาจาก polycystic ovary syndrome หรือ hypergonadotrophic ovarian failure สำหรับการให้ growth hormone เสริมใน IVF regimens นั้นพบว่าได้ประโยชน์เพียงเล็กน้อย

### Weight-related amenorrhea

โดยปกติเด็กหญิงวัยรุ่นที่จะมีการเจริญเติบโตของลักษณะเพศปกติจะมีประจำเดือน ครั้งแรก (menarche) ได้ นั้นจะต้องมี BMI มากกว่า 19 กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup> ปริมาณไขมันในร่างกายถือเป็นปัจจัยที่สำคัญที่มีผลต่อการเจริญทางเพศ

และการทำงานของระบบสืบพันธุ์ มีการศึกษาพบว่าสตรีวัยเจริญพันธุ์ที่จะมีการตกไข่ได้อย่างสม่ำเสมอ นั้น ต้องมีสัดส่วนของไขมันอย่างน้อย 22% ของน้ำหนักตัว ภาวะน้ำหนักตัวน้อยกว่าปกติ จะทำให้มีการพร่องของโกนาโดโทรปิน และเป็นสาเหตุของภาวะไม่ตกไข่ได้

ในผู้ป่วยเหล่านี้วิธีแก้ไขภาวะไม่ตกไข่ที่ดีที่สุดคือ แนะนำให้ผู้ป่วยเพิ่มการรับประทานอาหารเพื่อจะได้มีน้ำหนักตัวอยู่ในเกณฑ์ปกติที่จะทำให้มีการทำงานของระบบสืบพันธุ์ได้อย่างเหมาะสม ผู้ป่วยที่มีภาวะ anorexia nervosa ขั้นรุนแรง ควรได้รับการร่วมรักษาจากจิตแพทย์ เนื่องจากจิตบำบัดอาจเป็นทางหนึ่งที่ช่วยแก้ไขภาวะนี้ได้

## II. ภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง (Hyperprolactinemia)

ภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงอาจเกิดได้จากสาเหตุหลายอย่างดังนี้

1. การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา เช่น ภาวะเครียด การมีเพศสัมพันธ์ การเค้นคลังบริเวณเต้านม โดยในภาวะเหล่านี้ระดับโปรแลคตินในเลือดมักสูงขึ้นเพียงเล็กน้อยไม่เกิน 1,000 mU/L ในกรณีที่ระดับโปรแลคตินในเลือดมีค่ามากกว่า 1000 mU/L ถึงเป็นข้อบ่งชี้ให้ทำการตรวจวินิจฉัยต่อโดยการทำ CT-scan หรือ MRI<sup>6</sup>

2. Non-functioning pituitary tumors คือเนื่องจากการต่อมใต้สมองที่ไม่ได้หลั่งโปรแลคตินโดยตรงแต่ไปขัดขวางการหลั่ง dopamine จาก hypothalamus ทำให้ระดับ prolactin ในเลือดสูงขึ้น เนื่องจากการนี้มักทำให้ระดับโปรแลคตินในเลือดสูงขึ้นไม่เกิน 3,000 mU/L

3. Prolactin-secreting pituitary adenoma คือเนื่องจากการต่อมใต้สมองที่สามารถสร้างและหลั่งโปรแลคตินออกมาได้เอง แบ่งได้เป็นสองชนิดคือ microadenoma ซึ่งมีขนาดไม่เกิน 1 เซนติเมตร และ macroadenoma ซึ่งมีขนาดใหญ่มากกว่า 1 เซนติเมตร ในกรณีของ macroadenoma มักจะทำให้ระดับโปรแลคตินในเลือดสูงมากกว่า 4,000 mU/L

4. ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน (Hypothyroidism)

5. Polycystic ovary syndrome พบว่าเป็นสาเหตุถึง 15% ของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงและในผู้ป่วยเหล่านี้จะมีระดับโปรแลคตินในเลือดสูงได้ถึง 2,500 mU/L

6. ยาที่เหนี่ยวทำให้ระดับโปรแลคตินในเลือดสูงขึ้น เช่น dopaminergic antagonist, phenothiazines, domperidone และ metoclopramide เป็นต้น

โปรแลคตินเป็น tumor marker ที่ดี และมักมีความสัมพันธ์กับขนาดของ pituitary tumor ในกรณีที่ตรวจพบว่า

pituitary tumor มีขนาดใหญ่ (จากการทำ CT scan หรือ MRI) แต่ระดับโปรแลคตินในเลือดสูงขึ้นประมาณ 2,000-3,000 mU/L ควรนึกถึง non-functioning tumor

### การดูแลรักษา (Management)

การรักษาภาวะไม่ตกไข่ที่เกิดจากโปรแลคตินในเลือดสูงนั้น ทำได้โดยการแก้ไขที่สาเหตุ เช่น ในกรณีที่พร่องฮอร์โมนหรือได้รับยาที่ทำให้ระดับโปรแลคตินสูง ก็ควรให้ฮอร์โมนทดแทน หรือหยุดยาที่เป็นสาเหตุให้โปรแลคตินสูง และควรมีการตรวจติดตามระดับโปรแลคตินในเลือดเป็นระยะๆ เพื่อให้แน่ใจว่าระดับโปรแลคตินไม่เพิ่มสูงขึ้นอีก ในกรณีอื่นๆ ที่เป็นสาเหตุของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง มักจะได้ผลดีจากการรักษาด้วยยาลดระดับโปรแลคตินในเลือด ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม dopamine agonist เช่น Bromocriptine, Quinagolide หรือ cabergoline ซึ่ง bromocriptine เป็นยาที่ใช้กันอย่างกว้างขวางที่สุด โดยทั่วไประดับของโปรแลคตินในเลือดจะลดลงภายในสองถึงสามวันหลังการรักษาด้วย bromocriptine แต่ขนาดของเนื้องอก (tumor volume) จะเริ่มลดลงภายใน 6 สัปดาห์หลังการรักษา อาการข้างเคียงของ bromocriptine ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ postural hypotension ซึ่งอาการเหล่านี้จะดีขึ้นถ้าให้ผู้ป่วยรับประทานยาก่อนเข้านอน หรือระหว่างมื้ออาหาร อาการข้างเคียงที่อาจปรากฏขึ้นถ้ามีการใช้ยาติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน ได้แก่ Raynaud's phenomenon หงุดหงิด และการเปลี่ยนแปลงทางด้านอารมณ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ความรู้สึกก้าวร้าว (aggression) ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้หลังได้รับการรักษาด้วย bromocriptine ไม่นาน<sup>9</sup>

### การผ่าตัด (Surgery)

การผ่าตัดในกรณีของ pituitary tumor นั้นนิยมทำโดยวิธี trans-sphenoidal adenectomy โดยมีข้อบ่งชี้ดังนี้คือ

1. เนื้องอกของต่อมใต้สมองที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา (drug resistant tumor)
2. Macroadenoma ที่รักษาด้วยยาแล้วขนาดไม่เล็กลง
3. ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงของยาได้
4. Non-functioning pituitary tumor เนื่องจากเนื้องอกเหล่านี้มักไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา และอาจขยายขนาดโตขึ้นจนมี invasion ไปยัง cavernous sinus หรือมี compression ต่อ optic chiasma ได้ ยิ่งไปกว่านั้นเนื้องอกชนิดนี้อาจทำให้เกิดเลือดออกในต่อมใต้สมอง (pituitary apoplexy) ได้
5. มี suprasellar extension ของเนื้องอก ซึ่งไม่เล็กลงเมื่อให้การรักษาด้วย bromocriptine และผู้ป่วยต้องการมีบุตร

### III. ภาวะ polycystic ovary syndrome

Polycystic ovary คือรังไข่ที่มีขนาดโตกว่าปกติ ร่วมกับการตรวจพบฟองไข่ (follicle) ที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 2-8 มิลลิเมตร จำนวนมากกว่า 10 ฟอง กระจายอยู่รอบๆ หรือระหว่างบริเวณที่เป็น echodense, thickened central stroma

Polycystic ovary syndrome (PCOS) คือภาวะที่ตรวจพบว่า มี polycystic ovary ร่วมกับมีอาการ oligomenorrhea, อ้วน และอาการของภาวะแอนโดรเจนเกิน (hyperandrogenism) ซึ่งได้แก่อาการขนคุด ผิวงาม และมีสิว เป็นต้น<sup>9</sup>

ในสตรีที่อ้วนและมีภาวะ PCOS นี้ จะพบอุบัติการณ์ของโรคเบาหวานได้ถึง 11% ดังนั้นการตรวจหาภาวะ impaired glucose tolerance ในผู้ป่วยเหล่านี้จึงถือว่ามีค่าจำเป็น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสตรีที่มีการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักอย่างรวดเร็ว สตรีที่อ้วน (BMI มากกว่า 30 กก./ตารางเมตร) ควรได้รับคำแนะนำให้ลดน้ำหนัก ทั้งนี้เพราะการลดน้ำหนักจะช่วยให้การเปลี่ยนแปลงทางฮอร์โมนของผู้ป่วยมีการปรับตัวเข้าสู่ภาวะปกติ

### การดูแลรักษา

ภาวะไม่ตกไข่ที่สัมพันธ์กับ PCOS นั้นมีวิธีการรักษา 3 วิธีใหญ่ๆ ดังนี้

1. การรักษาด้วย clomiphene citrate
2. การรักษาด้วย gonadotrophin
3. การรักษาด้วยการผ่าตัด laparoscopic ovarian diathermy

ซึ่งจะได้กล่าวถึงการรักษาแต่ละวิธีโดยละเอียดตามลำดับ ดังนี้

#### 1. การรักษาด้วย clomiphene citrate

สตรีที่มีภาวะไม่ตกไข่ที่เกิดจาก PCOS ควรได้รับการรักษาด้วย antiestrogens เป็นวิธีแรก antiestrogen ที่นิยมใช้ในการชักนำให้ไข่ตก คือ clomiphene citrate และ tamoxifen โดยทั่วไปจะถือว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย antiestrogen เมื่อให้การรักษาด้วย clomiphene citrate ในขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ tamoxifen ในขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวันแล้วไม่สามารถชักนำให้ไข่ตกได้ การเพิ่มขนาดของยา ให้สูงกว่าค่าที่กำหนดนี้ (100 มก. สำหรับ clomiphene citrate และ 40 มก. สำหรับ tamoxifen) ไม่พบว่าก่อให้เกิดความสำเร็จในการชักนำให้ไข่ตกเพิ่มขึ้น ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการตกไข่ แต่ไม่มีการตั้งครรภ์ ถือว่าไม่มีข้อบ่งชี้ในการเพิ่มขนาดของ antiestrogen แต่ควรสืบค้นหาสาเหตุอื่นๆ ที่อาจมีผลเสียต่อการเจริญพันธุ์นอกเหนือจากภาวะไม่ตกไข่ อายุของผู้ป่วย

อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ภาวะเจริญพันธุ์ลดลง นอกจากนี้ นมูกปากมดลูกที่เหนียวข้นผิดปกติจากผลของ clomiphene citrate ก็อาจเป็นเหตุให้อสุจิเคลื่อนผ่านปากมดลูกเข้าไปสู่โพรงมดลูกได้น้อยลง การทำ postcoital test จะช่วยให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้<sup>10,11</sup>

ในปัจจุบันนี้องค์การอาหารและยาของสหราชอาณาจักรอนุญาตให้มีการใช้ clomiphene citrate เพื่อกระตุ้นไข่ตกได้เพียง 6 รอบเดือน ในตลอดช่วงชีวิตของผู้ป่วย เนื่องจากมีหลักฐานว่าการใช้ clomiphene citrate ติดต่อกันนานๆ อาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งรังไข่ (ยังไม่มีหลักฐานระบุความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ tamoxifen กับมะเร็งรังไข่) การศึกษาโดย Rossing ณ กรุง Seattle พบว่าการใช้ clomiphene citrate เป็นเวลามากกว่า 12 เดือน จะมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งรังไข่อย่างมีนัยสำคัญ<sup>12</sup> หน่วยมีบุตรยากและเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น มีนโยบายจะให้การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไม่ตกไข่ด้วย clomiphene citrate ไม่เกิน 6 รอบเดือน เพื่อป้องกันความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งรังไข่ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่จำเป็นต้องรักษาด้วย clomiphene citrate เกินกว่า 6 เดือน แพทย์ผู้ดูแลจำเป็นต้องให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยถึงความเสี่ยงต่างๆ ดังกล่าวเพื่อให้ผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการตัดสินใจเลือกวิธีการรักษา

## 2. การรักษาด้วยโกนาโดโทรปิน (Gonadotrophin therapy)

ข้อบ่งชี้ในการกระตุ้นไข่ตกด้วยโกนาโดโทรปินได้แก่

1. ผู้ป่วยที่ไม่ตกไข่เนื่องจากมีภาวะพร่องโกนาโดโทรปิน (hypogonadotrophic hypogonadism) ที่ไม่สามารถทนต่อการรักษาโดย pulsatile GnRH

2. ผู้ป่วยที่ไม่ตกไข่เนื่องจากมีภาวะ PCOS ที่เมื่อให้การรักษาด้วย antiestrogens แล้ว

1. ไม่มีการตกไข่เกิดขึ้น

2. มีภาวะ persistent hypersecreted LH

3. มีความผิดปกติของมูกปากมดลูก จากฤทธิ์ของ antiestrogens ที่ใช้ ซึ่งทราบได้จากการตรวจพบ negative post coital test

เนื่องจากผู้ป่วย PCOS บางส่วนไวต่อการกระตุ้นด้วยโกนาโดโทรปิน จึงควรเริ่มให้ยาในขนาดต่ำๆ ก่อน แล้วคอยติดตามการเจริญเติบโตของฟองไข่อย่างใกล้ชิด ในกรณีที่พบว่ามียาฟองไข่มากกว่า 3 ใบถูกกระตุ้นให้เจริญขึ้นในรอบการรักษา นั้น ควรยุติการกระตุ้นด้วยโกนาโดโทรปิน เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดการตั้งครรภ์แฝด และภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นเกิน<sup>13-16</sup>

## การบริหารยา

การรักษาด้วยโกนาโดโทรปิน ควรเริ่มภายใน 5 วันแรกของรอบเดือน ภายหลังจากการตรวจยืนยันด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงแล้วว่า 1. เยื่อโพรงมดลูกมีความหนาน้อยกว่า 6 มิลลิเมตร และ 2. ไม่มีถุงน้ำรังไข่ (ovarian cysts) ขนาดเริ่มต้นของโกนาโดโทรปิน คือ 1 ampoule ต่อวันของ hMG (75 I.U FSH + 75 I.U LH) หรือ FSH (75 I.U.) ถ้าการให้ยาในขนาดนี้เป็นเวลา 14 วัน แล้วยังไม่ได้รับการตอบสนองที่เหมาะสมจึงปรับขนาดยาขึ้นอีก 1 ampoule ต่อวัน การเพิ่มขนาดของยาขึ้นก่อนวันที่ 5 ของรอบเดือนถือว่าไม่ก่อให้เกิดประโยชน์ เนื่องจากกระบวนการ recruitment ของฟองไข่เกิดขึ้นระหว่างวันที่ 5 ถึง 15 ของรอบเดือน การปรับเพิ่มขนาดยาขึ้นอีกสามารทำได้ทุกๆ 4-7 วัน ขนาดเริ่มต้นของโกนาโดโทรปิน ในรอบถัดไปของการรักษาจะพิจารณาจากผลการตอบสนองต่อยาในรอบที่แล้วของการรักษา และอาจมีพิสัยอยู่ระหว่างครึ่งถึงสอง ampoule ต่อวัน

เมื่อมีการเจริญของฟองไข่น้อย 1 ใบ จนถึงขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 17 มิลลิเมตร ก็จะทำกรฉีด hCG 5,000-10,000 units เพื่อเหนี่ยวนำ (trigger) ให้เกิดการตกไข่ แต่ในกรณีที่พบว่ามียาฟองไข่ที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 16 มิลลิเมตร จำนวนมากกว่า 3 ใบ หรือมีฟองไข่ที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 14 มิลลิเมตร จำนวนมากกว่า 6 ใบ ควรยกเว้นการฉีด hCG ในรอบการรักษานั้น และแนะนำให้ผู้ป่วยงดเว้นการมีเพศสัมพันธ์ในช่วงนี้ เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะครรภ์แฝด

## Laparoscopic ovarian diathermy

Laparoscopic ovarian diathermy ได้เข้ามาแทนที่การทำ ovarian wedge resection ในผู้ป่วย PCOS ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย clomiphene citrate<sup>15</sup> ข้อดีของ ovarian diathermy คือ ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการตั้งครรภ์แฝด และภาวะรังไข่กระตุ้นเกิน อีกทั้งยังไม่มีผลจำเป็นที่จะต้องมีการติดตามการเจริญเติบโตของไข่โดยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงอย่างใกล้ชิด ทำให้ประหยัดค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาผู้ป่วย ยิ่งไปกว่านั้นประสิทธิภาพของ ovarian diathermy ในการชักนำให้ไข่ตกในผู้ป่วยกลุ่มที่เป็น clomiphene-resistant PCOS นั้นก็ไม่แตกต่างจากการรักษาด้วยโกนาโดโทรปิน<sup>16</sup> ข้อบ่งชี้สำหรับการทำ laparoscopic ovarian diathermy ได้แก่ผู้ป่วย PCOS ที่มีภาวะไม่ตกไข่ที่ 1. ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย clomiphene citrate และ 2. มีภาวะ hypersecrete LH หรือ 3. บ้านอยู่ไกลจากโรงพยาบาลทำให้ไม่สะดวกที่จะมารับการตรวจติดตามด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงอย่างใกล้ชิด

## IV. ภาวะ ovarian failure และ resistant ovary syndrome

### 1. ภาวะรังไข่หยุดทำงานก่อนวัย (Premature ovarian failure)

ภาวะรังไข่หยุดทำงาน (Ovarian failure) สามารถเกิดขึ้นได้ในทุกๆ ช่วงอายุ ถ้าเกิดขึ้นก่อนเข้าสู่วัยสาวมักมีสาเหตุเนื่องจากความผิดปกติของโครโมโซม (เช่น 45,X หรือ Turner's syndrome) หรือการได้รับเคมีบำบัด หรือรังสีรักษา สำหรับนิยามที่เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่ว ๆ ไปของ premature ovarian failure ก็คือภาวะที่มีระดับของโกนาโดโทรปินสูงขึ้นกว่าเกณฑ์ปกติของวัยเจริญพันธุ์ ในสตรีที่มีอายุน้อยกว่า 40 ปี อุบัติการณ์ของภาวะนี้ประเมินกันว่ามีประมาณ 1-5% ของประชากรเพศหญิงทั้งหมด การศึกษาในระยะหลังนี้พบว่ามี familial forms ของ premature ovarian failure ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิด fragile X mutation เนื่องจากพบความชุก (prevalence) ของภาวะ fragile X syndrome เพิ่มขึ้นในครอบครัวของผู้ป่วยที่มีภาวะ premature ovarian failure นอกจากนี้ยังมีข้อมูลที่บ่งชี้ว่าการเกิด mutation ของยีนที่ควบคุมการสร้าง FSH receptor อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะนี้<sup>17</sup>

### 2. ภาวะ resistant ovary syndrome

Resistant ovary syndrome คือภาวะที่รังไข่ไม่ตอบสนองต่อ exogenous gonadotrophins หรือ endogenous gonadotrophins ทั้งๆ ที่ยังตรวจพบ primordial follicles จากการทำ ovarian biopsy ในผู้ป่วยเหล่านี้มักพบว่ามีการประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ อาจขาดหายไปช่วงหนึ่ง แล้วมีประจำเดือนกลับมาได้อีก ระดับ FSH ในเลือดสูงขึ้นปานกลาง คือมีค่าระหว่าง 15-20 IU/L Check และคณะได้รายงานว่าการให้ estradiol ระยะหนึ่งเพื่อยับยั้งการหลั่ง endogenous gonadotrophins ก่อนการกระตุ้นการเจริญของฟองไข่ด้วย hMG สามารถชักนำให้เกิดการตกไข่ได้ถึง 68 ใน 361 รอบการรักษา (19%) แม้ว่าจะมีการตั้งครรภ์เกิดขึ้นจริงเพียง 8 ราย<sup>18</sup> แต่การศึกษาที่สถาบันอื่นๆ ไม่พบผลสำเร็จดังที่ Check รายงานไว้ แม้ว่าการตั้งครรภ์เองตามธรรมชาติจะเกิดได้ยากในผู้ป่วยที่มีภาวะ resistant ovary syndrome แต่ผู้ป่วยเหล่านี้ก็ยังมีหวังที่จะสามารถตั้งครรภ์ได้โดยการรับบริจาคไข่จากผู้อื่น แล้วทำการปฏิสนธิในหลอดแก้ว ก่อนที่จะย้ายตัวอ่อนเข้าสู่โพรงมดลูกของผู้ป่วยต่อไป (oocyte donation followed by in vitro fertilization and embryo transfer)<sup>14</sup> โดยพบว่ามีการตั้งครรภ์สูงถึง 30% ต่อตัวอ่อนที่ย้ายเข้าไป (per embryo transfer) และอัตราการตั้งครรภ์อาจสูงขึ้นไปถึง 40% ถ้ามีการย้ายตัวอ่อนสู่ท่อหน้าไข่ (tubal transfer)

นอกจากการรักษาด้วยวิธีต่างๆ เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถมี

บุตรได้ตามความต้องการดังรายละเอียดที่กล่าวถึงข้างต้นแล้ว ผู้ป่วยที่มีภาวะ premature ovarian failure หรือ resistant ovary syndrome ทุกรายควรได้รับการให้ฮอร์โมนทดแทน (hormonal replacement therapy) โดยให้ร่วมกันระหว่างเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรน เพื่อเป็นการป้องกันภาวะกระดูกพรุน และโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดที่อาจเกิดขึ้นจากการขาดเอสโตรเจนก่อนวัยอันควร

## สรุป (Conclusion)

ภาวะไม่ตกไข่ (Anovulation) เป็นสาเหตุสำคัญประการหนึ่งของการมีบุตรยาก (infertility) ก่อนจะให้การรักษา คู่สมรสโดยการกระตุ้นไข่ตก ควรจะประเมินคู่สมรสโดยละเอียดเพื่อยืนยันภาวะไม่ตกไข่ และแยกภาวะมีบุตรยากที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ ออกไป อีกทั้งควรจะได้สืบค้นหาสาเหตุของภาวะไม่ตกไข่ ซึ่งมีได้หลายอย่าง เช่น เนื่องออกของต่อมใต้สมอง ภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง กลุ่มอาการ polycystic ovarian syndrome และ กลุ่มอาการ resistant ovarian syndrome แล้วให้การดูแลรักษาที่ตรงกับสาเหตุ การให้ยากระตุ้นไข่ตกในกลุ่ม clomiphene citrate อย่างพร่ำเพรื่อถือเป็นการดูแลรักษาที่ไม่เหมาะสม เนื่องจากมีรายงานถึงความสัมพันธ์ของการเกิดเนื้องอกรังไข่ในผู้ป่วยที่ได้รับการกระตุ้นไข่ตกด้วย clomiphene citrate มากกว่า 12 รอบการรักษา ผู้ป่วยที่มีภาวะไม่ตกไข่ที่ได้รับการรักษาด้วยโดนาโดโทรปิน ควรได้รับการตรวจติดตามอย่างใกล้ชิดจากผู้เชี่ยวชาญทางเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ เพื่อลดความเสี่ยงของภาวะครรภ์แฝด และภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นเกิน ความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์การเจริญพันธุ์ เช่น การเลี้ยงฟองไข่ให้เจริญอย่างสมบูรณ์ในห้องปฏิบัติการ (in vitro maturation of oocytes) จะลดความจำเป็นของการใช้โกนาโดโทรปินในการกระตุ้นไข่ตก และช่วยลดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ของการใช้โกนาโดโทรปินลงได้

## เอกสารอ้างอิง (References)

1. Leyendecker G, Wildt L, Hansmann M. Pregnancy following chronic intermittent (pulsatile) administration of LH-RH in women with hypothalamic and hyperprolactinaemic amenorrhoea. Arch Gynecol 1980; 229:177-90.
2. Mason PW, Adams J, Morris DV. Induction of ovulation with pulsatile luteinising hormone-releasing hormone. Br Med J 1984; 288:181-5.
3. Schoemaker J, Simons AHM, Van Osnabrugge GJC, Lugtenburg C, van Kessel H. Pregnancy after prolonged pulsatile administration of luteinising hormone-releasing hormone in a patient with clomiphene-resistant secondary amenorrhoea. J Clin Endocrinol Metab 1981; 52: 882-5.

4. Balen AH, Braat DDM, West C, Patel A, Jacobs HS. Cumulative conception and live birth rates after the treatment of anovulatory infertility. An analysis of the safety and efficacy of ovulation in 200 patients. *Human Reprod* 1994; 9: 1563-70.
5. Braat DDM, Schoemaker R, Schoemaker J. Life table analysis of fecundity in intravenously treated gonadotrophin-releasing hormone treated patients with normogonadotropic and hypogonadotropic amenorrhoea. *Fertil Steril* 1991; 55: 266-71.
6. Filicori M, Flamigni C, Dellai P. Treatment of anovulation with pulsatile GnRH: prognostic factors and clinical results in 600 cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1215-20.
7. European and Australian Multicenter Study. Cotreatment with growth hormone and gonadotrophin for ovulation induction in hypogonadotrophic patients: a prospective, randomized, placebo-controlled, dose response study. *Fertil Steril* 1995; 64:917-23.
8. Soule SG, Jacobs HS. Prolactinomas: present day management. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:178-81.
9. Adams J, Franks S, Polson DW. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotrophin-releasing hormone. *Lancet* 1985; ii: 1375-8.
10. Hammond MG, Halme JK, Talbert LM. Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. *Obstet Gynecol* 1983; 62:196-202.
11. European Society of Human Reproduction and Embryology. Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Hum Reprod* 2000; 15: 723-32.
12. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Eng J Med* 1994; 331: 771-6.
13. Levene MI, Wild J, Steer P. Higher multiple births and the modern management of infertility in Britain. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:607-13.
14. Abdalla HI, Baber RJ, Kirkland A, Leonard T, Studd JWW. Pregnancy in women with premature ovarian failure using tubal and intrauterine transfer of cryopreserved zygotes. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:1071-5.
15. Rosenwaks Z, Chung PH. High-order multiple pregnancy: is it a matter of inaction or a consequence of practice patterns. *Fertil Steril* 2003; 79(1):25-6.
16. Daya M. Updated meta-analysis of recombinant FSH versus urinary FSH for ovarian stimulation in assisted conception. *Fertil Steril* 2002; 77(4): 711-4.
17. Sinawat S. Premature ovarian failure. *Srinagarind Med J* 2002; 17(3): 199-205.
18. Check JH, Nowroozi K, Chase JS, Nazari A, Shapse D, Vaze M. Ovulation induction and pregnancies in 100 consecutive women with hypergonadotrophic amenorrhoea. *Fertil Steril* 1990; 53:811-6.

SMJ