

แนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย  
เรื่อง การดูแลรักษาภาวะมีบุตรยาก  
RTCOG Clinical Practice Guideline  
เรื่อง Infertility management



เอกสารหมายเลข **GY 65-023**  
จัดทำโดย คณะอนุกรรมการเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ พ.ศ. 2565-2567  
คณะอนุกรรมการมาตรฐานวิชาชีพ พ.ศ. 2565-2567  
วันที่อนุมัติต้นฉบับ **19 สิงหาคม 2565**

#### คำนำ

แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ ได้จัดทำขึ้นเพื่อใช้เป็นข้อพิจารณาและคำแนะนำเบื้องต้นในการดูแลรักษาสำหรับผู้ที่ต้องการมีบุตร ประกอบด้วย การประเมินสาเหตุของภาวะมีบุตรยาก การเลือกวิธีส่งตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม และให้การดูแลรักษาที่เหมาะสมต่อสถานการณ์และความพร้อมของสถานพยาบาลในระดับต่าง ๆ

แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ แบ่งระดับการดูแลเป็น 3 ระดับ ตามความเชี่ยวชาญของแพทย์ ได้แก่ แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป (**MD level 1**) สูตินรีแพทย์ (**MD level 2**) และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ (**MD level 3**) โดยข้อมูลแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้อาจจะเป็นประโยชน์ในการนำมาพัฒนาต่อยอดในเรื่องแนวทางสิทธิประโยชน์ของการรักษาภาวะมีบุตรยากต่อไป

แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ไม่ได้มีวัตถุประสงค์เพื่อบังคับให้แพทย์ปฏิบัติหรือยกเลิกการปฏิบัติวิธีการดูแลรักษา อาจมีการปรับเปลี่ยนตามบริบท ทรัพยากร ข้อจำกัดของสถานพยาบาล รวมทั้งความต้องการของผู้รับบริการและผู้เกี่ยวข้อง

ดังนั้นการไม่ปฏิบัติตามแนวทางนี้ ไม่ถือเป็นการทำเวชปฏิบัติที่ไม่ถูกต้องแต่ประการใด และแนวทางนี้ไม่ได้มีวัตถุประสงค์เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการดำเนินการทางกฎหมาย

## ความเป็นมาของปัญหา

ปัจจุบันภาวะมีบุตรยากพบได้มากขึ้น โดยอุบัติการณ์จะแตกต่างกันขึ้นกับเชื้อชาติและกลุ่มประเทศ อุตสาหกรรมของภาวะมีบุตรยากพบได้ร้อยละ 5-8 ในกลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้ว และร้อยละ 3.5-16.7 ในกลุ่มประเทศที่กำลังพัฒนา<sup>(1)</sup> ในคู่สมรสที่ปกติ โอกาสตั้งครรภ์ภายในหนึ่งรอบระดู (fecundability) เท่ากับร้อยละ 25-30 การตั้งครรภ์สะสมในเดือนที่ 3 เท่ากับ ร้อยละ 53.2-57 เดือนที่ 6 เท่ากับร้อยละ 69.4-72 และที่ 1 ปี เท่ากับร้อยละ 82.5-86.4<sup>(2)</sup> ปัจจุบันจะพบว่ามีการศึกษาปัญหาเรื่องมีบุตรยากเพิ่มขึ้นทุกปีรวมถึงในประเทศไทย ส่วนหนึ่งเกี่ยวข้องกับความต้องการมีบุตรเมื่ออายุมากขึ้นหรือรอพร้อมที่จะมีบุตรเมื่ออายุมากขึ้น ทำให้อุบัติการณ์ของภาวะมีบุตรยากมีแนวโน้มสูงขึ้นทุกปี

## วัตถุประสงค์

1. เพื่อเป็นแนวทางในการให้คำแนะนำสำหรับผู้ที่ต้องการมีบุตร การประเมินสาเหตุของภาวะมีบุตรยาก การเลือกวิธีส่งตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม และให้การดูแลรักษาภาวะมีบุตรยากที่เหมาะสม ต่อสถานการณ์และความรู้ความสามารถของแพทย์ผู้ดูแลรักษา รวมทั้งความพร้อมของสถานพยาบาลในระดับต่าง ๆ โดยแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป (MD level 1) ให้คำแนะนำและปรึกษาเบื้องต้น สูตินรีแพทย์ (MD level 2) ให้การรักษาภาวะมีบุตรยากเบื้องต้น แพทย์ผู้เชี่ยวชาญอนุสาขาเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ (MD level 3) ให้การดูแลรักษาภาวะมีบุตรยากที่ซับซ้อน
2. สามารถส่งต่อปรึกษาผู้เชี่ยวชาญได้อย่างเหมาะสม โดยเฉพาะการรักษาที่ต้องอาศัยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ (Assisted reproductive technology หรือ ART)

## ความครอบคลุม

แพทย์ที่ปฏิบัติงานด้านนรีเวชกรรม

## คำจำกัดความ

- แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป (MD level 1) หมายถึง แพทย์ที่สำเร็จการศึกษาระดับแพทยศาสตรบัณฑิตและได้รับใบประกอบวิชาชีพเวชกรรมแล้ว

- สูตินรีแพทย์ (MD level 2) หมายถึง แพทย์ที่สำเร็จการฝึกอบรมและได้รับวุฒิบัตรสาขาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยาแล้ว
- แพทย์ผู้เชี่ยวชาญอนุสาขาเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ (MD level 3) หมายถึง แพทย์ที่ได้รับวุฒิบัตรหรือหนังสืออนุมัติอนุสาขาเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ หรือได้รับหนังสือรับรองจากราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย ในการให้บริการเกี่ยวกับเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ทางการแพทย์

### เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะมีบุตรยาก<sup>(3)</sup>

- คู่สมรสที่ตั้งใจมีบุตร มีเพศสัมพันธ์สม่ำเสมออย่างน้อย 2 ครั้งต่อสัปดาห์โดยไม่ได้คุมกำเนิด เป็นระยะเวลา 12 เดือน แล้วไม่สามารถตั้งครรภ์ได้ แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ ภาวะมีบุตรยากชนิดปฐมภูมิ (primary infertility) คือ ไม่เคยมีการตั้งครรภ์เกิดขึ้นมาก่อน และภาวะมีบุตรยากชนิดทุติยภูมิ (secondary infertility) คือ เคยตั้งครรภ์มาก่อน ซึ่งอาจเคยคลอดบุตรหรือแท้งก็ได้ แต่ไม่รวมช่วงเวลาให้หมอบุตร

### สาเหตุของภาวะมีบุตรยาก

แบ่งได้เป็นสาเหตุจากฝ่ายหญิง ฝ่ายชาย หรือทั้งสองฝ่ายร่วมกัน อย่างไรก็ตามในคู่สมรสที่มีบุตรยาก อาจมีหลายสาเหตุร่วมกันได้ แพทย์ผู้ดูแลควรตรวจประเมินสาเหตุเหล่านี้อย่างครบถ้วนและพิจารณาให้การรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป

#### สาเหตุจากฝ่ายหญิง (Female factors)

1. **ปัจจัยจากรังไข่ (Ovarian factors)** อาจแบ่งออกได้เป็นความผิดปกติของการตกไข่ (ovulation dysfunction) และปริมาณฟองไข่สำรองที่ลดลง (diminished ovarian reserve)
  - **Ovulation dysfunction** เป็นสาเหตุที่พบได้ประมาณร้อยละ 15 ของคู่สมรสที่มีบุตรยาก<sup>(4)</sup> ผู้ป่วยมักมีอาการขาดประจำเดือน (amenorrhea) หรือประจำเดือนมาน้อย (oligomenorrhea) เช่น ภาวะถุงน้ำในรังไข่หลายใบ (polycystic ovarian syndrome) ภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง (hyperprolactinemia) ต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติ (thyroid dysfunction) เป็นต้น
  - **Diminished ovarian reserve** หมายถึง สตรีที่มีปริมาณฟองไข่ลดลงทั้งในแง่ปริมาณและคุณภาพ ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากอายุของฝ่ายหญิงที่มากขึ้น หรือมี

ประวัติเคยได้รับยาที่มีผลทำลายเซลล์สืบพันธุ์มาก่อน (gonadotoxic agents) ทั้งนี้ การประเมิน ovarian reserve จะช่วยในการวินิจฉัยสตรีที่มีแนวโน้มตอบสนองต่อยา gonadotropin ต่ำ หรือเรียกว่า “poor responders” ได้<sup>(5,6)</sup>

2. **ปัจจัยจากท่อนำไข่ (Tubal factors)** พยาธิสภาพของท่อนำไข่พบเป็นสาเหตุของภาวะมีบุตรยากในสตรีประมาณร้อยละ 25-35<sup>(7)</sup> สาเหตุของท่อนำไข่อุดตัน ได้แก่ การทำหมันหญิง (tubal resection) การผ่าตัดท่อนำไข่ออก (salpingectomy) และพังผืดเกี่ยวรัดท่อนำไข่ (peritubal adhesion) ซึ่งอาจเกิดจากการติดเชื้อ การผ่าตัดบริเวณปีกมดลูก หรือโรคกลุ่ม endometriosis ก็ได้ นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีท่อนำไข่อุดตันบางราย อาจพบลักษณะท่อนำไข่บวมน้ำ (hydrosalpinx) ร่วมด้วย
3. **ปัจจัยจากมดลูก (Uterine factors)** ความผิดปกติของตัวมดลูกและโพรงมดลูก พบได้ประมาณร้อยละ 16 ของสตรีที่มีภาวะมีบุตรยาก<sup>(8)</sup> ส่วนมากสามารถวินิจฉัยได้ง่ายจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด พยาธิสภาพของมดลูกที่ส่งผลต่อการมีบุตรยาก ได้แก่ เนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูก (leiomyomas) เยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ในกล้ามเนื้อมดลูก (adenomyosis) ตังเนื้อในโพรงมดลูก (endometrial polyp) และพังผืดในโพรงมดลูก (intrauterine adhesion)<sup>(9)</sup>
4. **ปัจจัยจากปากมดลูก (Cervical factors)** ความผิดปกติของปากมดลูกพบได้ค่อนข้างน้อย และมักไม่ใช่สาเหตุหลักที่ทำให้เกิดภาวะมีบุตรยาก ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีประวัติการผ่าตัดบริเวณปากมดลูก หรือมีการติดเชื้อมาก่อน พยาธิสภาพของปากมดลูกที่ส่งผลต่อการมีบุตรยาก ได้แก่ ปากมดลูกตีบ (cervical stenosis) มูกที่ปากมดลูกผิดปกติ เป็นต้น<sup>(9)</sup>
5. **ปัจจัยจากเยื่อช่องท้อง (Peritoneal factors)** เช่น โรคกลุ่ม endometriosis อาจเป็นสาเหตุหลัก หรือส่งเสริมให้เกิดภาวะมีบุตรยากได้ ผ่านกลไกการอักเสบในช่องท้องและก่อให้เกิดพังผืดบริเวณปีกมดลูก (adnexal adhesions)

### สาเหตุจากฝ่ายชาย (Male factors)

พบได้ประมาณร้อยละ 20<sup>(10)</sup> ของคู่สมรสที่มีบุตรยาก การวินิจฉัยสาเหตุจากฝ่ายชายมักเริ่มต้นจากผลตรวจ semen analysis ที่ผิดปกติ สาเหตุจากฝ่ายชายอาจแบ่งได้เป็น

1. สาเหตุจากไฮโปทาลามัส และต่อมใต้สมอง (**Pre-testicular causes**) เป็นความผิดปกติของต่อมไร้ท่อที่ส่งผลให้ hypothalamic-pituitary testicular axis ทำงานผิดปกติ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีลักษณะฮอร์โมนเป็น hypogonadotropic hypogonadism โดยอาจมีสาเหตุมาจากรอยโรคในสมอง (เช่น เนื้องอกของต่อมใต้สมอง) หรืออาจไม่มีสาเหตุแน่ชัด (idiopathic) ก็ได้<sup>(11)</sup>
2. สาเหตุจากอวัยวะ (**Testicular causes**) หมายถึง ความผิดปกติในการสร้างอสุจิที่มีพยาธิสภาพจากอวัยวะโดยตรง เช่น เส้นเลือดขอดบริเวณอวัยวะ (varicocele) อวัยวะทำงานล้มเหลว (testicular failure) โดยอาจมีสาเหตุมาจากโรคทางพันธุกรรม (Klinefelter's syndrome) การได้รับ gonadotoxic agents มาก่อน หรืออวัยวะอักเสบจากการติดเชื้อ เป็นต้น<sup>(11,12)</sup>
3. สาเหตุจากท่อหน้าอสุจิ (**Post-testicular causes**) หมายถึง ความผิดปกติของการขนส่งน้ำอสุจิ โดยอาจเกิดจากโรคหลังน้ำอสุจิแบบย้อนกลับ (retrograde ejaculation) หรือเกิดจากการอุดตันของท่อทางเดินน้ำอสุจิบริเวณใดบริเวณหนึ่ง เช่น การตีบตันของท่อ vas deferens จากการทำหมันชาย หรือการติดเชื้อที่รุนแรง การอุดตันของ ejaculatory duct เป็นต้น<sup>(12)</sup>

### ภาวะมีบุตรยากที่ตรวจไม่พบสาเหตุชัดเจน (Unexplained infertility)

พบได้ประมาณร้อยละ 30 ของคู่สมรสที่มีบุตรยาก<sup>(13)</sup> การวินิจฉัยในกลุ่มนี้ มักจะตรวจพบว่า ฝ่ายหญิงมีการตกไข่ปกติ มีท่อหน้าไข้อย่างน้อยหนึ่งข้างปกติ และการตรวจวิเคราะห์น้ำเชื้ออสุจิจากฝ่ายชาย พบมีความเข้มข้นของอสุจิและอสุจิที่ว่ายไปข้างหน้าอยู่ในเกณฑ์ปกติ เนื่องจากกลุ่มนี้ไม่มีสาเหตุที่จะให้การรักษาโดยตรง การรักษาจึงเข้าสู่กระบวนการรักษามีบุตรยาก ได้แก่ การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การดำเนินชีวิตเพื่อเพิ่มโอกาสการตั้งครรภ์ การกระตุ้นไข่ การฉีดอสุจิเข้าโพรงมดลูก จนถึงการใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์<sup>(14,15)</sup>

### ก. แนวทางเวชปฏิบัติของแพทย์ทั่วไป (MD level 1)

#### การประเมินและปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การดำเนินชีวิตเพื่อเพิ่มโอกาสการตั้งครรภ์และมีบุตร

แพทย์ผู้ดูแลควรตรวจประเมินหาสาเหตุของภาวะมีบุตรยาก และพิจารณาประเมินปัญหาเบื้องต้น แนะนำให้คู่สมรสตระหนักถึงปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะมีบุตรยาก<sup>(3)</sup> และแนะนำวิธีปฏิบัติเพื่อเพิ่มโอกาสของการตั้งครรภ์ คือ

1. **ปรับพฤติกรรมที่ส่งผลต่อการมีบุตรยาก (fertility-awareness methods)** ได้แก่ การควบคุมน้ำหนักให้เหมาะสม (ดัชนีมวลกาย หรือ BMI เท่ากับ 18-23 กิโลกรัมต่อตารางเมตร) งดสูบบุหรี่ เลิกดื่มแอลกอฮอล์ หรือ เลิกใช้สารเสพติด พักผ่อนให้เพียงพอ ลดความเครียด และรับประทานอาหารที่ถูกต้องลักษณะ<sup>(13)</sup>
2. **ควรเตรียมร่างกายให้พร้อมก่อนตั้งครรภ์** ได้แก่ รับประทานโฟลิกวันละ 0.4 มิลลิกรัม (ถ้าไม่เคยตั้งครรภ์หรือมีบุตรเป็น open neural tube defect) หรือวันละ 4 มิลลิกรัม (ถ้าเคยตั้งครรภ์หรือมีบุตรเป็น open neural tube defect) ก่อนตั้งครรภ์ 3 เดือน<sup>(16)</sup>
3. **ปรึกษาแพทย์ในกรณีที่มีโรคประจำตัวที่ส่งผลต่อการตั้งครรภ์หรือโรคเรื้อรังต่าง ๆ** ที่ต้องรับประทานยาเป็นประจำ ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ภูมิแพ้ เพื่อจะได้วางแผนการรักษาและปรับยาให้เหมาะสม
4. **ไม่แนะนำให้รับประทานอาหารเสริม สมุนไพรและวิตามินอื่น ๆ** เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลยืนยันถึงประโยชน์ในการเพิ่มโอกาสการตั้งครรภ์ทั้งในฝ่ายชายและฝ่ายหญิงอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(17-19)</sup>
5. **แนะนำคู่สมรสให้ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมออย่างน้อย 5 วันต่อสัปดาห์ นานครั้งละ 30 นาที (รวม 150-300 นาทีต่อสัปดาห์)** อย่างไรก็ตาม การออกกำลังกายอย่างหนักที่มากกว่า 5 ชั่วโมงต่อสัปดาห์ อาจทำให้ไข่ตกลดลงได้<sup>(20)</sup>
6. **รายที่มีความเสี่ยงต่อภาวะมีบุตรยาก** ได้แก่ มีประวัติโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ปวดประจำเดือนรุนแรง หรือมีโรคทางนรีเวชอื่น ๆ **เมื่อให้คำแนะนำแล้ว ควรส่งต่อให้เข้ารับ การประเมินความเสี่ยงของภาวะมีบุตรยากโดยสูตินรีแพทย์ (MD level 2)** การเข้ารับการรักษาที่รวดเร็วและเหมาะสมจะเพิ่มโอกาสความสำเร็จในการรักษาภาวะมีบุตรยากได้สูงขึ้น

### แนวทางการปฏิบัติเพื่อเพิ่มโอกาสของการตั้งครรภ์

มีหลักการคือ ให้ทราบช่วงเวลาไข่ตกในฝ่ายหญิง และมีเพศสัมพันธ์ในช่วงเวลา

ดังกล่าว วิธีการปฏิบัติ ดังในตารางที่ 1

## ตารางที่ 1 แนวทางการปฏิบัติเพื่อเพิ่มโอกาสของการตั้งครรภ์

วิธี	แนวทางการปฏิบัติ
ให้จดวันที่ที่มีรอบเดือน ทุกเดือน เพื่อนำมา นับวันไข่ตก	ในสตรีที่มีระดูสม่ำเสมอ อาจนับวันไข่ตก โดยไข่มักจะตกประมาณ 14 วันก่อนมีรอบเดือน (เช่น ไข่จะตกประมาณวันที่ 14 ของรอบเดือนในสตรีที่มีรอบเดือนทุก 28 วัน และจะตกประมาณวันที่ 16 ของรอบเดือนในสตรีที่มีรอบเดือนทุก 30 วัน) <sup>(21)</sup> ช่วงที่มีโอกาสตั้งครรภ์สูงสุด คือ ประมาณ 2 วันก่อนไข่ตก ถึง 1 วัน หลังไข่ตก <sup>(22)</sup> จึงเป็นช่วงที่แนะนำให้ มีเพศสัมพันธ์
เพิ่มความถี่ของการมี เพศสัมพันธ์	แนะนำให้ มีเพศสัมพันธ์ทุก ๆ 1-2 วัน ในช่วงที่คาดว่าจะมีไข่ตก จะเพิ่มโอกาสการตั้งครรภ์ได้มากที่สุด <sup>(3)</sup>
การตรวจลักษณะมูกที่ ปากมดลูก	เมื่อมูกปากมดลูกมีปริมาณมากขึ้น มีลักษณะใส ยืดและลื่น ไข่จะตกภายใน 2-3 วัน และปริมาณของมูกปากมดลูกจะลดลงหลังไข่ตก <sup>(23)</sup>
การใช้ชุดตรวจฮอร์โมน เพื่อประเมินการตกไข่	สตรีที่มีระดูสม่ำเสมอ สามารถตรวจ Leutinizing hormone (LH) ในปัสสาวะ (urinary LH test) ซึ่งถ้าผลเป็นบวก น่าจะมีไข่ตกภายใน 48 ชั่วโมง เป็นวิธีที่ทำได้ง่ายและแม่นยำ แนะนำให้ตรวจ 2-3 วันก่อนวันที่คาดว่าจะไข่ตก โดยตรวจวันละครั้งหลังตื่นนอน <sup>(24,25)</sup>

\*อาจตรวจประเมินเชื้ออสุจิเบื้องต้นง่าย ๆ ตรวจโดยหยดอสุจิและดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ว่ามีตัวอสุจิหรือไม่

อย่างไรก็ตาม การประเมินวันไข่ตกตามวิธีดังกล่าว มีปัจจัยรบกวนมาก ทำให้มีความแม่นยำต่ำมาก<sup>(26,27)</sup>

## การส่งปรึกษาสูตินรีแพทย์หรือแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (MD level 2/ MD level 3)

การปรับเปลี่ยนวิธีการปฏิบัติเพื่อเพิ่มโอกาสของการตั้งครรภ์ ตามตารางที่ 1 สามารถทำให้สตรีวัยเจริญพันธุ์ตั้งครรภ์เองได้ร้อยละ 15-20 โดยเฉพาะกลุ่ม unexplained Infertility เมื่อให้คำแนะนำเบื้องต้นแล้ว ควรส่งต่อสูตินรีแพทย์ (MD level 2) และควรรับส่งต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ (MD level 3) กรณีดังต่อไปนี้<sup>(9,28)</sup>

- คู่สมรสที่ฝ่ายหญิงอายุน้อยกว่า 35 ปี มีเพศสัมพันธ์สม่ำเสมออย่างน้อย 2 ครั้งต่อสัปดาห์หรือกำหนดวันที่มีเพศสัมพันธ์ในวันไข่ตกโดยไม่ได้คุมกำเนิด เป็นระยะเวลา 12 เดือนแล้วไม่สามารถตั้งครรภ์ได้
- คู่สมรสที่ฝ่ายหญิงอายุเท่ากับหรือมากกว่า 35 ปี มีเพศสัมพันธ์สม่ำเสมออย่างน้อย 2 ครั้งต่อสัปดาห์ โดยไม่ได้คุมกำเนิด เป็นระยะเวลา 6 เดือน แล้วไม่สามารถตั้งครรภ์ได้
- คู่สมรสที่ฝ่ายหญิงอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป ควรรับแนะนำให้พบแพทย์ **MD level 3** เพื่อปรึกษาเรื่องการมีบุตรทันที
- คู่สมรสที่มีสาเหตุของภาวะมีบุตรยาก ดังนี้

รอบประจำเดือนผิดปกติ	รอบประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ (irregular menstrual cycles)
	รอบประจำเดือนน้อยกว่า 25 วัน (cycle length < 25 days)
	รอบประจำเดือนห่างมากกว่า 35 วัน (oligomenorrhea)
	มีเลือดออกระหว่างรอบประจำเดือน (intermenstrual bleeding)
	ไม่มีประจำเดือน (amenorrhea)
มีความผิดปกติของมดลูก ท่อนำไข่ โรคที่เยื่อช่องท้อง (uterine/ tubal/ peritoneal disease)	
โรคเยื่อบุผนังมดลูกฝังตัวในอุ้งเชิงกรานระยะ 3 หรือ 4 (endometriosis stage III or IV)	
ปัญหาของภาวะมีบุตรยากจากฝ่ายชาย	
ไม่สามารถมีเพศสัมพันธ์ได้ตามปกติ (sexual dysfunction)	
มีประวัติโรคทางพันธุกรรมในครอบครัว หรือญาติใกล้ชิด หรือภาวะที่ทำให้รังไข่หรืออวัยวะสืบพันธุ์เสียหายได้แก่ ได้รับความเคมีบำบัด (chemotherapy) หรือ ได้รับรังสีรักษา (radiation exposure) ควรส่งแพทย์ MD level 3 ทันที และหากเป็นไปได้ ควรส่งก่อนคนไข้ได้รับยาเคมีบำบัด หรือ ได้รับรังสีรักษา หรือมีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งยีนที่มีความเสี่ยงต่อภาวะรังไข่เสื่อม ได้แก่ FMR1 (FMR1 premutation)	

## ข. แนวทางเวชปฏิบัติของสูตินรีแพทย์ (MD level 2)

คือ การประเมินสาเหตุ สืบค้นและให้การดูแลรักษาเบื้องต้น ดังต่อไปนี้



## การประเมินสาเหตุ สืบค้นสาเหตุของภาวะมีบุตรยาก (MD level 2)

ให้ซักประวัติเพิ่มเติม (ตารางที่ 2) ตรวจร่างกายทั่วไป ตรวจภายในฝ่ายหญิง (ตารางที่ 3) ตรวจอวัยวะสืบพันธุ์ฝ่ายชาย กรณีที่ผลตรวจน้ำเชื้ออสุจิผิดปกติ (ตารางที่ 4) เพื่อประเมินสาเหตุเบื้องต้น จากนั้นทำการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น (ตารางที่ 5) การตรวจเลือดหรือตรวจวิธีพิเศษต่าง ๆ ตามความเหมาะสมในฝ่ายหญิง (ตารางที่ 6) และการตรวจประเมินน้ำเชื้ออสุจิ (semen analysis) ในฝ่ายชาย (ตารางที่ 7)

### ตารางที่ 2 การซักประวัติสาเหตุของภาวะมีบุตรยาก<sup>(9)</sup>

การซักประวัติ	หัวข้อ
ความพยายามในการมีบุตรในปัจจุบัน	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ช่วงเวลาที่มีเพศสัมพันธ์ที่ไม่ได้คุมกำเนิด</li> <li>• ความถี่ห่างและความสม่ำเสมอของการมีเพศสัมพันธ์ในช่วงกลางรอบเดือน</li> <li>• วิธีการตรวจติดตามการตกไข่ ได้แก่ การตรวจปัสสาวะด้วย urine LH kit</li> <li>• สถานภาพของคู่สมรสและความช่วยเหลือในความพยายามมีบุตร</li> <li>• ภาวะบกพร่องของการมีเพศสัมพันธ์ ได้แก่ ไม่มีอารมณ์ทางเพศ อวัยวะเพศชายไม่แข็งตัว (erectile dysfunction) ความผิดปกติของการหลั่งน้ำเชื้ออสุจิ (ejaculatory dysfunction) เจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ (dyspareunia) อาการหดเกร็งของช่องคลอด (vaginismus) แนะนำให้ส่งปรึกษาจิตแพทย์ และ/หรือ ศัลยแพทย์ทางเดินปัสสาวะ</li> </ul>
ประวัติระดู	<ul style="list-style-type: none"> <li>• อายุที่มีระดูครั้งแรก (menarche)</li> <li>• ระยะความห่างของรอบระดู (cycle length) จำนวนวัน (duration) และปริมาณ (amount of bleeding) มีเลือดออกระหว่างรอบระดู (intermenstrual bleeding)</li> <li>• อาการปวดระดู (dysmenorrhea)</li> </ul>
ประวัติทางนรีเวชทั่วไป	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ตกขาวผิดปกติ</li> <li>• โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์หรือโรคติดต่อในอวัยวะสืบพันธุ์</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก และตรวจ human papillomavirus testing (HPV testing)</li> <li>● การคุมกำเนิด วิธีและระยะเวลาการคุมกำเนิดที่เคยใช้ หรือการใช้ฮอร์โมนและยาอื่นๆ</li> <li>● เจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์หรือปวดท้องน้อยเรื้อรัง (chronic pelvic pain)</li> <li>● เคยได้รับการผ่าตัดโรคทางนรีเวช การขูดมดลูกหรือผ่าตัดภายในโพรงมดลูกมาก่อน</li> <li>● การรักษาโรคที่มีผลต่อเซลล์สืบพันธุ์ ได้แก่ ยาเคมีบำบัด การฉายรังสี</li> </ul>
<b>ประวัติการตั้งครรภ์</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์และวิธีการคลอดบุตร เช่น คลอดทางช่องคลอดหรือผ่าตัดคลอดบุตร</li> <li>● การแท้งบุตร ได้แก่ biochemical miscarriage, clinical miscarriage, ectopic pregnancy, stillbirth</li> <li>● จำนวนครั้งการตั้งครรภ์และการคลอดบุตรกับอดีตสามี</li> <li>● การรักษาที่มีบุตรยาก</li> <li>● การตั้งครรภ์และภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์</li> <li>● การตกเลือด หรือการติดเชื้อหลังคลอด</li> </ul>
<b>ประวัติโรคประจำตัว</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● โรคทางอายุรกรรมและต่อมไร้ท่อ (endocrine) ได้แก่ thyroid, galactorrhoea, hirsutism</li> <li>● โรคทางอายุรกรรม autoimmune, genetic, psychiatric, or malignant disorders</li> <li>● โรคทางจิตเวช</li> </ul>
<b>ประวัติครอบครัว</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● มีโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม เช่น endocrinopathies, birth defects, developmental delay, infertility, early menopause (&lt; 40 ปี), recurrent pregnancy loss, heritable cancer syndromes</li> </ul>
<b>ประวัติทางสังคม</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● สูบบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์ หรือใช้สารเสพติด รวมทั้งระยะเวลาและปริมาณที่ดื่มหรือใช้</li> <li>● การรับประทานอาหารและออกกำลังกาย</li> <li>● สัญชาติและเชื้อชาติ</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Physical/ sexual trauma</li> </ul>
ประวัติทางฝ่ายชาย	<ul style="list-style-type: none"> <li>● เคยมีบุตรมาก่อน</li> <li>● โรคระบบทางเดินปัสสาวะ</li> <li>● โรคประจำตัวโดยเฉพาะโรคทางต่อมไร้ท่อ ได้แก่ โรคเบาหวาน</li> <li>● อ่อนแอหรือเสบจากโรคคางทูม</li> <li>● ได้รับอุบัติเหตุโดยเฉพาะบริเวณลูกอัณฑะ</li> <li>● ทำหมันหรือแก้หมันมาก่อน</li> <li>● ใช้น้ำหรืออาหารเสริม ได้แก่ ยาสเตียรอยด์</li> <li>● ภาวะบกพร่องของการมีเพศสัมพันธ์ (sexual dysfunction)</li> <li>● โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์</li> <li>● อาชีพที่เสี่ยงต่อการได้รับสารเคมีหรือความร้อน</li> </ul>

### ตารางที่ 3 การตรวจร่างกายและตรวจภายในเพื่อหาสาเหตุของภาวะมีบุตรยากในฝ่ายหญิง<sup>(9)</sup>

การตรวจร่างกาย	หัวข้อ
การตรวจทั่วไป	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง</li> <li>● คำนวณดัชนีมวลกาย (BMI)</li> </ul>
การตรวจผิวหนัง	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ขนดก (hirsutism) บริเวณแขน ขาและหน้า</li> <li>● สิว (acne)</li> <li>● ผมร่วงแบบเพศชาย (androgenic alopecia)</li> <li>● มีปื้นดำด้านหลังคอหรือข้อพับ (acanthosis nigricans)</li> </ul>
การตรวจไทรอยด์	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ขนาดและความแข็งของต่อม ไทรอยด์ nodularity หรือกดเจ็บ</li> <li>● ต่อมน้ำเหลืองที่คอโต (cervical adenopathy)</li> </ul>
การตรวจเต้านม	<ul style="list-style-type: none"> <li>● คลำก้อน</li> <li>● กดเจ็บ</li> <li>● ผิวหนังที่เต้านม</li> <li>● รูปร่างเต้านม</li> <li>● มีน้ำนมหรือเลือดไหลออกจากหัวนม</li> </ul>

การตรวจภายใน	<ul style="list-style-type: none"> <li>● อวัยวะเพศภายนอก ได้แก่ pubic hair distribution</li> <li>● ช่องคลอดหรือปากมดลูก ได้แก่ มีแผลหรือรอยโรค ดึงเนื้อที่ปากมดลูก (cervical polyps)</li> <li>● ความผิดปกติของมดลูก ได้แก่ ขนาดโต มีก้อน หรือมีรูปร่างผิดปกติ</li> <li>● ความผิดปกติของรังไข่ ได้แก่ รังไข่มีขนาดโต หรือมีก้อนในอุ้งเชิงกราน</li> <li>● Cul-de-sac และ rectovaginal ได้แก่ กดเจ็บ มีก้อน หรือ nodularity</li> </ul>
--------------	---

#### ตารางที่ 4 การตรวจระบบอวัยวะสืบพันธุ์เพื่อหาสาเหตุของภาวะมีบุตรยากในฝ่ายชาย

การตรวจร่างกาย	หัวข้อ
ตรวจอวัยวะสืบพันธุ์เพศชาย (กรณีที่เกิดผลการตรวจน้ำเชื้ออสุจิผิดปกติ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ตรวจอวัยวะเพศชาย</li> <li>● ตรวจตำแหน่งรูเปิดของท่อปัสสาวะ</li> <li>● ตรวจขนาดลูกอัณฑะโดย orchidometer</li> </ul>

#### ตารางที่ 5 การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นของคู่สมรส

การตรวจ	การประเมิน
หมู่เลือด	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ABO</li> <li>● Rh</li> </ul>
ความเข้มข้นของเลือดและตรวจ <b>Thalassemia screening</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● CBC, DCIP/ HbE</li> <li>● Haemoglobin typing (ในรายที่สงสัย)</li> </ul>
โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ (sexually transmitted disease)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● HBsAg</li> <li>● VDRL หรือ RPR</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Anti-HIV</li> </ul>
<b>ภูมิคุ้มกันโรคตับอักเสบบี และหัดเยอรมัน</b>  <b>(เฉพาะฝ่ายหญิง)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Anti-HBs (optional)</li> <li>● Rubella IgG</li> </ul>

ตารางที่ 6 การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจวินิจฉัยพิเศษของภาวะมีบุตรยากของผู้สมรสโดยสูตินรีแพทย์ (MD level 2) และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ (MD level 3)<sup>(9, 28)</sup>

การตรวจ	การตรวจโดยสูตินรีแพทย์ (MD level 2)		การส่งตรวจเพิ่มเติมโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ (MD level 3) หรือมีข้อบ่งชี้	
	การตรวจพื้นฐาน	ข้อควรพิจารณา	การส่งตรวจเพิ่มเติม	ข้อบ่งชี้
<b>ฝ่ายหญิง</b>				
<b>การตกไข่ (Ovulation)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● การตรวจ transvaginal ultrasonography</li> <li>● ตรวจหา urinary LH test</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ถ้าระดูมาผิดปกติที่สัมพันธ์กับการตกไข่ผิดปกติให้ตรวจหาสาเหตุเพิ่มเติม</li> </ul>		
<b>ตรวจประเมินการทำงานของรังไข่ (Ovarian reserve)</b>			<ul style="list-style-type: none"> <li>● anti-mullerian hormone (AMH)</li> <li>● antral follicle count (AFC)</li> <li>● follicle-stimulating hormone (FSH) วันที่ 2 หรือ 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ประเมิน ovarian reserve</li> </ul>

			<p>ของประจำเดือน (optional)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● estradiol วันที่ 2 หรือ 3 ของประจำเดือน (optional)</li> </ul>	
<p>ระบบต่อมไร้ท่อ</p> <p>(ส่งตรวจเพิ่มเติมในกรณีที่มีประวัติหรืออาการแสดงที่สงสัย)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● thyroid-stimulating hormone (TSH)</li> <li>● ตรวจ thyroid function เพิ่มเติมในรายที่มี TSH ผิดปกติ</li> <li>● prolactin ในรายที่มี galactorrhea หรือ oligomenorrhea</li> <li>● androgen</li> </ul>			
<p>การตรวจประเมินมดลูก</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● transvaginal ultrasonography (TVS)</li> <li>● saline infusion sonography (SIS)</li> <li>● hysterosalpingography (HSG)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● TVS เป็นการตรวจคัดกรองที่ควรทำเป็นอันดับแรก</li> <li>● SIS ทำในรายที่สงสัยว่ามีก้อนในโพรงมดลูก</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● hysteroscopy</li> <li>● magnetic resonance imaging (MRI)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● อาจพิจารณาทำ MRI ทำในกรณีที่ตรวจยืนยัน หรือตรวจติดตามความผิดปกติของมดลูก</li> </ul>
<p>การตรวจประเมินท่อ</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● HSG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● สำหรับประเมินท่อนำไข่อุดตัน</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● laparoscopy with chromopertubation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● chromopertubation สามารถทำในกรณีที่ผ่าตัด laparoscopy</li> </ul>

น้ำไข (Tubal factor)		หรือลักษณะ โพรงมดลูก		
<b>ฝ่ายชาย</b>				
การตรวจ การทำงานของ ของอวัยวะ	<ul style="list-style-type: none"> <li>● การดูขนาดของลูก อวัยวะ</li> <li>● semen analysis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● เป็นการตรวจ คัดกรองฝ่าย ชายที่ควรทำ เป็นอันดับแรก</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● FSH</li> <li>● LH</li> <li>● testosterone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● การตรวจ FSH และ LH เพื่อประเมิน การทำงานของลูก อวัยวะ ในกรณี ที่ตรวจไม่พบตัวอสุจิ ว่ามีแนวโน้มจะมี การผลิตตัวอสุจิใน ลูกอวัยวะหรือไม่</li> </ul>

ตารางที่ 7 การตรวจน้ำเชื้ออสุจิ (semen analysis) เพื่อประเมินสาเหตุภาวะมีบุตรยากฝ่ายชาย

การตรวจน้ำเชื้ออสุจิ (semen analysis) อ้างอิง WHO ปี ค.ศ. 2021 <sup>(30)</sup>		
ชนิดการตรวจ	Terminology	ค่าอ้างอิง
งดหลังก่อนตรวจ	Abstinence time	2-5 วัน
ปริมาณของน้ำเชื้ออสุจิ	Semen volume	ไม่น้อยกว่า 1.4 มิลลิลิตร
ค่าความเป็นกรดต่าง	pH	มากกว่าหรือเท่ากับ 7.2
ความเข้มข้นของตัวอสุจิ	Sperm concentration	มากกว่าหรือเท่ากับ 16 ล้าน ตัว/มิลลิลิตร
ตัวอสุจิทั้งหมด	Total sperm number	มากกว่าหรือเท่ากับ 39 ล้าน ตัว/การหลัง 1 ครั้ง
ตัวอสุจิที่เคลื่อนที่ไปข้างหน้า	Total motility	มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 42
ตัวอสุจิที่เคลื่อนที่ไปข้างหน้า อย่างรวดเร็ว	Progressive motility	มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30
การเกาะกลุ่มของตัวอสุจิ	Sperm agglutination	ไม่มีการเกาะกลุ่ม
รูปร่างตัวอสุจิปกติ	Sperm morphology	มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 4

ปริมาณเม็ดเลือดขาว	Leukocyte	น้อยกว่า 1 ล้าน/มิลลิลิตร
ความผิดปกติของการตรวจน้ำเชื้ออสุจิ (Terminology) <sup>(30, 31)</sup>		
ชนิดการตรวจ	Terminology	ค่าอ้างอิง
ปริมาณของน้ำเชื้ออสุจิ	Aspermia	ไม่มีน้ำเชื้ออสุจิ
ความเข้มข้นของตัวอสุจิ	Oligozoospermia	น้อยกว่า 16 ล้านตัว/มิลลิลิตร
	mild	ระหว่าง 10-16 ล้านตัว/ มิลลิลิตร
	moderate	ระหว่าง 5-10 ล้านตัว/มิลลิลิตร
	severe	น้อยกว่า 5 ล้านตัว/มิลลิลิตร
	Azoospermia	ไม่มีตัวอสุจิในน้ำเชื้ออสุจิ
ตัวอสุจิที่เคลื่อนที่ไปข้างหน้า	Asternozoospermia	น้อยกว่าร้อยละ 42
รูปร่างตัวอสุจิปกติ	Teratozoospermia	น้อยกว่า ร้อยละ 4
ปริมาณเม็ดเลือดขาว	Leukospermia	มากกว่า 1 ล้าน/มิลลิลิตร

#### หมายเหตุ

1. ก่อนตรวจน้ำเชื้ออสุจิ ควรงดหลังอสุจิ 2-5 วัน งดยาปฏิชีวนะ และร่างกายอยู่ในสภาวะสมบูรณ์
2. น้ำเชื้ออสุจิ ควรส่งถึงห้องปฏิบัติการภายใน 1 ชั่วโมง โดยเก็บภายใต้อุณหภูมิห้องหรืออุณหภูมิร่างกาย
3. ถ้ามีความผิดปกติของการตรวจน้ำเชื้ออสุจิ ควรตรวจซ้ำที่ 2 สัปดาห์ถึง 3 เดือน หรือส่งปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ (MD level 3)

#### การรักษาภาวะมีบุตรยากเบื้องต้น (MD level 2)

การรักษาภาวะมีบุตรยาก ให้พิจารณารักษาหรือแก้ไขตามสาเหตุที่สัมพันธ์กับภาวะมีบุตรยาก เช่น หากมีโรคทางนรีเวชที่เกี่ยวข้องกับภาวะมีบุตรยาก สามารถให้การรักษาผ่าตัดแก้ไขตามข้อบ่งชี้ และให้การรักษาภาวะมีบุตรยากในเบื้องต้น ได้แก่ การใช้ยากระตุ้นไข่หรือใช้ยาเหนี่ยวนำการตกไข่ โดยอาจร่วมกับการฉีดอสุจิเข้าสู่โพรงมดลูก (Intrauterine insemination, IUI) ได้ โดยแนวทางการรักษาจะขึ้นกับศักยภาพและทรัพยากรของสถานพยาบาลนั้น ๆ ในกรณีที่สาเหตุของภาวะมีบุตรยากมีความซับซ้อน หรือเกี่ยวข้องกับโรคทางต่อมไร้ท่อ โรคทางนรีเวชที่เป็นสาเหตุของ



ภาวะมีบุตรยากซึ่งต้องได้รับการแก้ไข ได้แก่ การผ่าตัดผ่านกล้องทางช่องท้อง หรือในโพรงมดลูก การผ่าตัด microsurgery หรือมีข้อบ่งชี้ที่ต้องรักษาภาวะมีบุตรยากด้วยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ ควรส่งต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ (MD level 3) เพื่อเข้ารับการดูแลรักษาภาวะมีบุตรยากในลำดับต่อไป

### การกระตุ้นไข่ด้วยยากระตุ้นไข่ ( Superovulation)

เป้าหมายของการกระตุ้นไข่ด้วยยา คือทำให้มีไข่ตก 1-2 ใบในรอบเดือนนั้น ๆ ถือเป็นวิธีที่มีประโยชน์ทั้งในสตรีที่มีภาวะมีบุตรยากจากความผิดปกติของการตกไข่ เช่น ภาวะถุงน้ำรังไข่หลายใบ (PCOS) อ้วน ภาวะฮอร์โมนแอนโดรเจนเกิน และผู้มีบุตรยากที่ไม่สามารถอธิบายสาเหตุ<sup>(13)</sup> การใช้ยากระตุ้นไข่เพื่อทำให้มีไข่เจริญเติบโต แพทย์ผู้ทำการรักษาต้องมีความรู้ความเข้าใจ และมีประสบการณ์มากพอ หรือกระทำในสถานพยาบาลที่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญอยู่ด้วย เพื่อให้คำปรึกษาหรือแก้ไขเมื่อมีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น

- **ยากลุ่ม Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) (MD level 2)**
  - **Clomiphene citrate** เป็นยากระตุ้นไข่ลำดับแรกที่แนะนำให้ใช้ในสตรีที่มีบุตรยากที่ไม่สามารถอธิบายสาเหตุ เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการทำให้ไข่ตกได้ดี พบอัตราทำให้ไข่ตกร้อยละ 70-92<sup>(13,32)</sup> (ตารางที่ 8)
- **ยากลุ่ม Aromatase Inhibitor (AI) (MD level 2)**
  - **Letrozole** เป็นยากระตุ้นไข่ลำดับแรกที่แนะนำให้ใช้ในสตรีที่มีภาวะมีบุตรยากจากโรค PCOS เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการทำให้ไข่ตกได้ไม่แตกต่างกับ clomiphene citrate แต่มีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่า<sup>(33)</sup> และเป็นยากระตุ้นไข่ทางเลือกที่อาจใช้ได้ ในสตรีที่มีบุตรยากที่ไม่สามารถอธิบายสาเหตุ เช่น ตอบสนองจากการใช้ยา clomiphene citrate ไม่ดีเท่าที่ควร<sup>(13)</sup> (ตารางที่ 8)
- **ยากลุ่ม Insulin-sensitizing agents (MD level 2)**
  - **Metformin** มีประสิทธิภาพในการลดภาวะ insulin resistance เมื่อใช้เป็นยาเสริมระหว่างใช้ยากระตุ้นไข่กลุ่ม SERM หรือ AI พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่ได้รับ

การวินิจฉัยว่าเป็นโรค PCOS และมีภาวะที่ต้องการออกฤทธิ์ของอินซูลิน หรือ ดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร<sup>(34)</sup>

- **ยากลุ่ม dopamine agonist (MD level 2)**
  - **Bromocriptine** มีประสิทธิภาพในการลดระดับฮอร์โมนโปรแลคติน ซึ่งในภาวะที่มีฮอร์โมนโปรแลคตินสูง (hyperprolactinemia)<sup>(35)</sup> จะเกี่ยวข้องกับเนื้องอกที่ต่อมใต้สมอง (pituitary tumor) หรือยาบางชนิด ทำให้เกิด galactorrhea นอกจากนี้ bromocriptine ยังกระตุ้นการสร้างฮอร์โมน GnRH และสามารถชักนำให้เกิดการตกไข่ได้ จึงมีการนำมาใช้เป็นยาเสริมระหว่างใช้ยากกระตุ้นไข่กลุ่ม SERM โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค PCOS ที่มีระดับฮอร์โมนโปรแลคตินสูงร่วมด้วย<sup>(36)</sup>

**ข้อควรระวัง:** การใช้ยากกระตุ้นไข่ทุกชนิด อาจทำให้ไข่ตกมากกว่า 1 ใบในรอบเดือนนั้น ๆ และอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น การตั้งครรภ์แฝดสองขึ้นไป และภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นเกิน (ovarian hyperstimulation syndrome: OHSS) ดังนั้นระหว่างการใช้ยากกระตุ้นไข่จึงควรตรวจติดตามการเจริญของฟองไข่ด้วยการตรวจคลื่นความถี่สูงอย่างใกล้ชิด เพื่อติดตามและป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น

### การใช้ยาเหนี่ยวนำการตกไข่ (Ovulation induction)

- **Human gonadotropin hormone (hCG) (MD level 2)**

หลังรับประทานยากกระตุ้นไข่ครบ ประมาณ 5-12 วันจะเกิด LH surge<sup>(37)</sup> ภายหลังที่มีไข่โตในรอบเดือนนั้น ๆ คือมี dominant follicle ขนาด 18-30 มิลลิเมตร แพทย์สามารถใช้ยากลุ่ม hCG แทน physiologic LH surge เพื่อเหนี่ยวนำให้ไข่ตกได้ การฉีดยากลุ่มนี้จะทำให้ทราบเวลาไข่ตกที่แน่นอน คือ ภายใน 36-40 ชั่วโมงหลังฉีดยา จึงเพิ่มโอกาสของการปฏิสนธิได้มากขึ้น สามารถเลือกไข่ยาในกลุ่ม urinary hCG หรือ recombinant hCG ก็ได้ ทั้งสองชนิดมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน<sup>(38)</sup> แพทย์อาจพิจารณาฉีดยาให้ไข่ตกในรอบประจำตัว หรือทำร่วมกับใช้ยากกระตุ้นไข่ก็ได้

**ข้อควรระวัง:** ควรแนะนำให้ผู้ป่วยคุมกำเนิดด้วยถุงยางอนามัย หรืองดมีเพศสัมพันธ์ ในช่วงเวลา 7 วัน หลังไข่ตก และงดเว้นการฉีดยาให้ไข่ตก หากในรอบเดือนนั้น ๆ มีไข่โตเกิน 15 มิลลิเมตรมากกว่า 2 ใบ เพื่อลดความเสี่ยงจากการตั้งครรภ์แฝด<sup>(39)</sup>

### การฉีดอสุจิเข้าสู่โพรงมดลูก (Intrauterine insemination: IUI) (MD level 2)

การฉีดอสุจิเข้าสู่โพรงมดลูก (Intrauterine insemination: IUI) คือการฉีดน้ำเชื้ออสุจิที่ผ่านการเตรียมจากห้องปฏิบัติการเข้าสู่โพรงมดลูก ถือเป็นการรักษาเบื้องต้นที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะมีบุตรยากที่ไม่สามารถอธิบายสาเหตุ หรือภาวะมีบุตรยากจากความผิดปกติของอสุจิเพียงเล็กน้อย และมีประสิทธิภาพดีกว่าการฉีดอสุจิเข้าสู่โพรงมดลูกชนิดอื่น เช่น การฉีดเชื้ออสุจิเข้าสู่ปากมดลูก (Intracervical insemination: ICI)<sup>(40)</sup>

แนะนำให้ใช้ยาเหนี่ยวนำการตกไข่ร่วมกับการฉีดอสุจิเข้าสู่โพรงมดลูก การศึกษาพบว่าทั้งยา clomiphene citrate และ letrozole เมื่อทำร่วมกับการฉีดอสุจิเข้าสู่โพรงมดลูก มีประสิทธิภาพดีกว่าการไม่รักษา หรือทำเพียงอย่างเดียวอย่างหนึ่ง<sup>(13)</sup> อย่างไรก็ตาม ไม่แนะนำให้กระตุ้นไข่ ร่วมกับการฉีดอสุจิเข้าสู่โพรงมดลูก ติดต่อกันมากกว่า 6 รอบเดือน เนื่องจากอัตราการประสบความสำเร็จไม่เพิ่มขึ้น ถ้าฉีดอสุจิเข้าสู่โพรงมดลูกต่อ<sup>(41,42)</sup>

### ตารางที่ 8 วิธีใช้ ประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยากระตุ้นไข่และยาเหนี่ยวนำการตกไข่

ชนิดของยา	วิธีใช้	ประสิทธิภาพ	ผลข้างเคียง	Level of evidence
<b>Superovulation and ovulation induction agent</b>				
<b>Clomiphene citrate</b>  (MD level 2)	รับประทาน 50-150 มก.ต่อวัน เริ่มภายในวันที่ 5 ของรอบเดือน นาน 5 วัน <sup>(15)</sup>	อัตราทำให้ไข่เติบโตและตกร้อยละ 70-92  อัตราการตั้งครรภ์สะสมหลังจากใช้ยา 6-7 ครั้ง	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ร้อนวูบวาบ</li> <li>● คัดตึงเต้านม</li> <li>● คลื่นไส้อาเจียน</li> <li>● มองเห็นภาพไม่ชัด</li> <li>● ปวดหน่วงท้อง</li> </ul>	I, A

		ในสตรีที่มีภาวะไข่ไม่ตก เรื้อรังร้อยละ 70-75 <sup>(32)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● เยื่อบุโพรงมดลูกบาง</li> <li>● เกิดภาวะครรภ์แฝดร้อยละ 7-10<sup>(32)</sup></li> <li>● ห้ามใช้ในสตรีที่เป็นโรคตับ</li> </ul>	
<b>Letrozole</b>  (MD level 2)	รับประทาน 2.5-7.5 มก.ต่อวัน เริ่มภายในวันที่ 5 ของรอบเดือน นาน 5 วัน <sup>(15)</sup>	อัตราทำให้ไข่เติบโตและตกร้อยละ 75 <sup>(43)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● อาจเพิ่มความเสี่ยงทารกพิการในครรภ์</li> <li>● ร้อนวูบวาบ</li> <li>● ปวดเมื่อยตามตัว</li> <li>● คลื่นไส้ อาเจียน</li> <li>● เกิดภาวะครรภ์แฝดร้อยละ 3-7<sup>(43)</sup></li> <li>● ห้ามใช้ในสตรีที่เป็นโรคตับและโรคไต</li> </ul>	I, A
<b>Insulin-sensitizing agent</b>				
<b>Metformin</b>  (MD level 2)	รับประทาน 500-2,000 มก.ต่อวัน มักใช้ขนาด 1,500 มก. ขึ้นไปในคนไข้ที่มี BMI > 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตรหรือสงสัยว่ามีภาวะดื้อต่ออินซูลิน		<ul style="list-style-type: none"> <li>● ถ่ายเหลว</li> <li>● คลื่นไส้ อาเจียน</li> <li>● ปวดท้อง</li> <li>● ปวดหัว</li> </ul>	I, B

	ควรร้อย ๆ เพิ่ม ขนาดยาเนื่องจากมี ผลข้างเคียง			
<b>Dopamine agonist</b>				
<b>Bromocriptine</b>  (MD level 2)	เริ่มรับประทานใน ขนาดต่ำ 1.25 มก. ต่อวัน และปรับ เพิ่มขึ้นจนระดับ ฮอร์โมนโปรแลคติน ในเลือดปกติ <sup>(15)</sup>  ควรร้อย ๆ เพิ่ม ขนาดยาเนื่องจากมี ผลข้างเคียง	อัตราทำให้ไข่ตกร้อยละ 52-72 <sup>(15)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● คลื่นไส้อาเจียน</li> <li>● ปวดหัว</li> <li>● ง่วงซึม</li> </ul>	II, B
<b>Ovulation induction agent</b>				
<b>Urinary hCG</b>  (MD level 2)	ฉีดเข้าชั้นกล้ามเนื้อ 5,000 ยูนิต เมื่อมี ฟองไข่โตตั้งแต่ 18- 20 มิลลิเมตรขึ้นไป	เมื่อใช้ร่วมกับการฉีด อสุจิเข้าสู่โพรงมดลูก ควรฉีดอสุจิเข้าสู่โพรง มดลูก ประมาณ 36 ชั่วโมงหลังฉีดยา <sup>(13)</sup>		I, B
<b>Recombinant hCG</b>  (MD level 2)	ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง บริเวณหน้าท้อง ขนาด 250 ไมโครกรัม เมื่อมี ฟองไข่โตตั้งแต่ 18- 20 มิลลิเมตรขึ้นไป			I, B

หมายเหตุ: การจัดระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐาน (level of evidence)

**Level I-**หลักฐานทางการแพทย์ที่ได้จากการวิจัยในรูปแบบ Meta-analysis of randomized controlled trial (RCT) หรือ RCT ที่มีระเบียบวิธีวิจัยที่อย่างน้อย 1 การศึกษา

**Level II-1-**หลักฐานทางการแพทย์ที่ได้จากการวิจัยในรูปแบบ Non-randomized controlled trial ที่มีระเบียบวิธีวิจัยที่อย่างน้อย 1 การศึกษา

**Level II-2-**หลักฐานทางการแพทย์ที่ได้จากการวิจัยในรูปแบบ cohort หรือ case-control ที่มีระเบียบวิธีวิจัยที่ดี อย่างน้อย 1 การศึกษา

**Level II-3-**หลักฐานทางการแพทย์ที่ได้จากการวิจัยในรูปแบบ Case reports หรือ Case-series

**Level III-**หลักฐานทางการแพทย์ที่ได้จากความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ หรือคณะกรรมการผู้ทรงคุณวุฒิในสาขานั้น

#### การจัดระดับการนำไปใช้ (Classification of recommendation)

- A-** มีหลักฐานทางการแพทย์ในระดับดีที่สนับสนุนการนำไปใช้สำหรับวินิจฉัยหรือรักษาโรค
- B-** มีหลักฐานทางการแพทย์ในระดับปานกลางที่สนับสนุนการนำไปใช้สำหรับวินิจฉัยหรือรักษาโรค
- C-** มีหลักฐานทางการแพทย์ไม่เพียงพอที่สนับสนุนการนำไปใช้สำหรับวินิจฉัยหรือรักษาโรค
- D-** มีหลักฐานทางการแพทย์ในระดับปานกลางที่ไม่สนับสนุนการนำไปใช้สำหรับวินิจฉัยหรือรักษาโรค

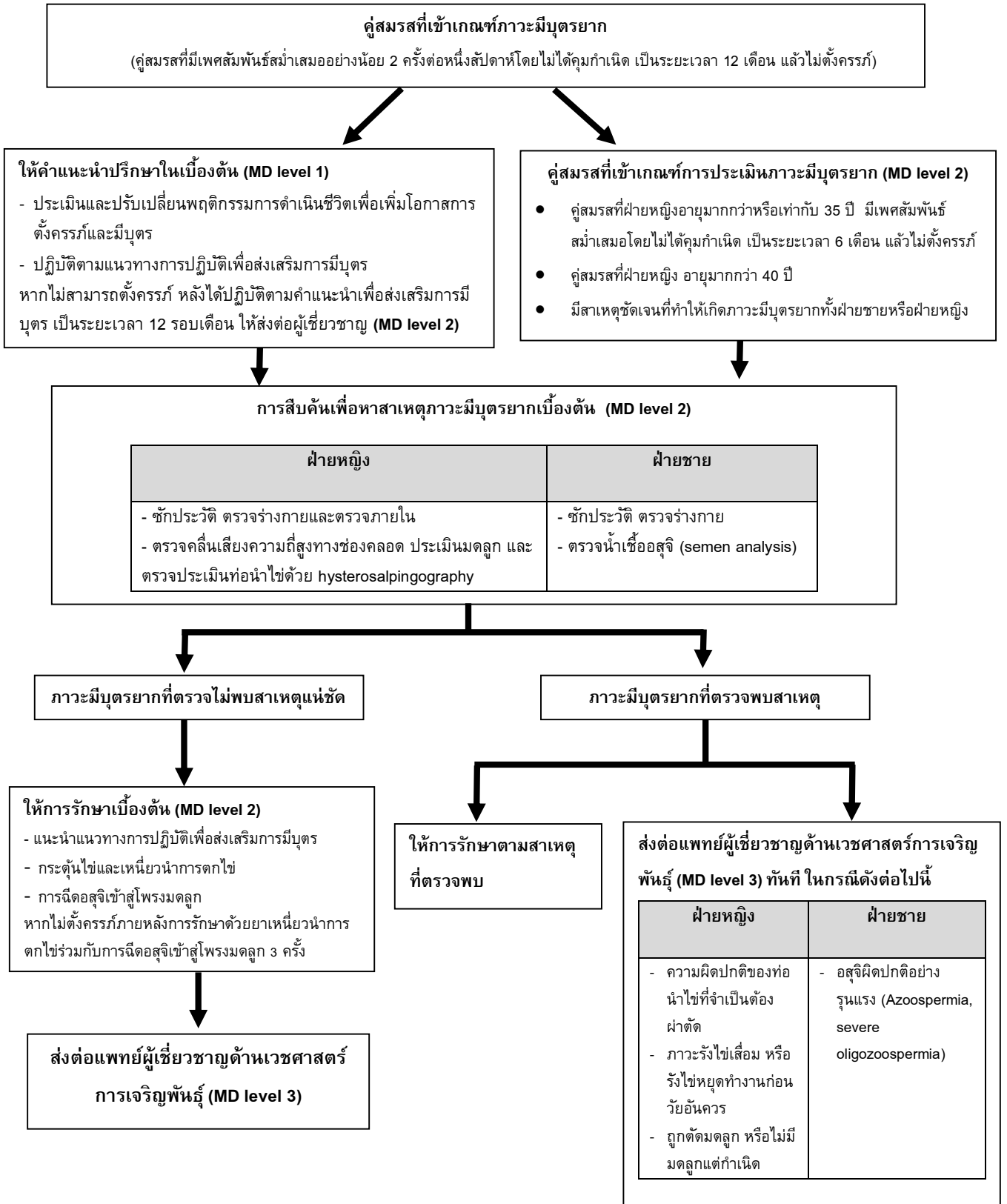
การปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ (MD level 3) เพื่อรักษาภาวะมีบุตรยากโดยอาศัยเทคโนโลยีทางการแพทย์ขั้นสูง

ถ้าปฏิบัติตามแนวทางเวชปฏิบัติของสูตินรีแพทย์ (MD level 2) ในระยะเวลา 3 รอบเดือน หรือเข้าข่ายภาวะมีบุตรยาก ดังต่อไปนี้ ควรส่งต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ (MD level 3) พร้อมประวัติการรักษา การผ่าตัด รวมถึงผลการตรวจวินิจฉัยโดยละเอียด เพื่อเข้ารับการดูแลรักษาภาวะมีบุตรยากในลำดับต่อไป<sup>(9,28)</sup>

- คู่สมรสที่ฝ่ายหญิงอายุน้อยกว่า 35 ปี ที่ไม่มีโรคทางนรีเวชที่เกี่ยวข้องกับภาวะมีบุตรยาก ได้รับการรักษาโดยการใส่ยากระตุ้นไข่และเหนี่ยวนำการตกไข่ และไม่ตั้งครรภ์ **ไม่เกิน 3 รอบ**
- คู่สมรสที่ฝ่ายหญิงอายุน้อยกว่า 40 ปี และได้รับการรักษาโดยการฉีดอสุจิเข้าสู่โพรงมดลูก และไม่ตั้งครรภ์ **ไม่เกิน 3 รอบ**

- คู่สมรสที่ฝ่ายหญิง อายุมากกว่า 40 ปี
- คู่สมรสที่ฝ่ายหญิงที่ได้รับการผ่าตัดรักษาโรคทางนรีเวชที่สัมพันธ์กับภาวะมีบุตรยาก หรือรังไข่เสื่อม ได้แก่ โรคเยื่อบุมดลูกอักเสบเรื้อรังในอุ้งเชิงกรานระยะ 3 หรือ 4 พังผืดในอุ้งเชิงกรานที่ไม่สามารถผ่าตัดแก้ไขได้
- คู่สมรสที่มีสาเหตุของภาวะมีบุตรยากที่ต้องอาศัยอาศัยเทคโนโลยีทางการแพทย์ขั้นสูงในการรักษา
- คู่สมรสที่มีการแท้งบุตรเป็นอาเจิน
- คู่สมรสที่มีโรคทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดในครอบครัวและเป็นปัญหาสุขภาพต่อมารดา ระหว่างตั้งครรภ์และทารกต่อไปในอนาคต เช่น  $\alpha$ ,  $\beta$ -Thalassemia ภาวะปัญญาอ่อน ฯลฯ
- คู่สมรสที่มีฝ่ายหนึ่งเป็นมะเร็งและมีความต้องการมีบุตร

**แผนภูมิที่ 1 แนวทางการดูแลรักษาผู้มีบุตรยาก**





### ค. การรักษาภาวะมีบุตรยากโดยอาศัยเทคโนโลยีทางการแพทย์ขั้นสูง (MD level 3)

การรักษาภาวะมีบุตรยากที่ต้องอาศัยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ (ตารางที่ 9) การปฏิสนธินอกร่างกาย ได้แก่ Conventional *In Vitro* Fertilization (IVF), Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) รวมถึงในรายที่มีสาเหตุของภาวะมีบุตรยากที่มีความซับซ้อน (ตารางที่ 10) การผ่าตัดผ่านกล้องทางช่องท้อง หรือในโพรงมดลูก การผ่าตัด microsurgery ควรได้รับการรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญอนุสาขาเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ (MD level 3) เพื่อเข้ารับการดูแลรักษาภาวะมีบุตรยากในลำดับต่อไป พร้อมประวัติการรักษา การผ่าตัด รวมถึงผลการตรวจวินิจฉัยโดยละเอียด

### การกระตุ้นไข่ด้วยยากระตุ้นไข่ ( Superovulation ) (MD level 3)

- ยาฉีดกลุ่ม Gonadotropin (MD level 3)

ยาในกลุ่มนี้มีหลายรูปแบบ ประสิทธิภาพในการทำให้เกิดการตั้งครรภ์ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(13)</sup> ยาในกลุ่มนี้เป็นยากระตุ้นไข่ที่แนะนำให้ใช้ในสตรีที่มีภาวะขาดประจำเดือนตาม WHO กลุ่มที่ 1 (Hypogonadotropic hypogonadism) และอาจเลือกใช้เป็นยาเสริมร่วมกับยากกลุ่ม SERM หรือ AI ในสตรีที่มีภาวะมีบุตรยากแบบไม่ทราบสาเหตุ ที่ไม่ตอบสนอง หรือตอบสนองต่อยากระตุ้นไข่ชนิดรับประทานน้อยกว่าที่คาดไว้ แต่ไม่แนะนำให้เลือกใช้เป็นลำดับแรก<sup>(13)</sup> สำหรับการเหนี่ยวนำการตกไข่เพื่อมีเพศสัมพันธ์เองหรือทำการฉีดอสุจิเข้าสู่โพรงมดลูกแนะนำให้ใช้ Gonadotropin ในขนาดต่ำเท่านั้น คือ เริ่มต้นที่ 37.5-75 ยูนิตต่อวันและไม่เกิน 150 ยูนิตต่อวัน<sup>(15)</sup>

### ตารางที่ 9 ข้อบ่งชี้ในการรักษาภาวะมีบุตรยากด้วยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ทาง

การแพทย์<sup>(19,26)</sup>

ภาวะมีบุตรยากจากความผิดปกติของฝ่ายชาย	ภาวะมีบุตรยากจากความผิดปกติของฝ่ายหญิง
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ความผิดปกติของอสุจิอย่างรุนแรง (azoospermia หรือ severe oligozoospermia)</li> <li>• ความผิดปกติจากฝ่ายชายที่ไม่สามารถแก้ไขตามสาเหตุได้ และมีความผิดปกติของอสุจิอย่างรุนแรง</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ความผิดปกติของท่อไข่ที่จำเป็นต้องผ่าตัด เช่น ท่อไข่บวมน้ำ เคยทำหมันมาก่อน หรือเป็นความผิดปกติที่ไม่สามารถแก้ไขได้ด้วยการผ่าตัด เช่น ท่อไข่อุดตันจากการติดเชื้อในอุ้งเชิงกราน</li> <li>• ภาวะรังไข่เสื่อม (diminished ovarian reserve)</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- ตรวจพบเส้นเลือดขอดบริเวณถุงอัณฑะ (varicocele)</li> <li>- มีความผิดปกติของการหลั่งน้ำอสุจิ ได้แก่ erectile dysfunction, anejaculation, retrograde ejaculation</li> <li>- สงสัยภาวะขาดฮอร์โมนเพศชาย (androgen deficiency)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ภาวะรังไข่หยุดทำงานก่อนวัย (primary ovarian insufficiency: POI)</li> <li>● ความบกพร่องทางอวัยวะสืบพันธุ์สตรี เช่น สตรีที่ถูกตัดมดลูก หรือสตรีที่มีภาวะไม่มีมดลูกแต่กำเนิด ซึ่งจำเป็นต้องใช้การตั้งครรภ์แทน</li> <li>● ภาวะมีบุตรยากที่ไม่สามารถอธิบายสาเหตุ และผ่านการรักษาด้วยยาเหนี่ยวนำการตกไข่ชนิดรับประทานร่วมกับการฉีดอสุจิเข้าสู่โพรงมดลูกแล้ว 3 ครั้ง ยังไม่ตั้งครรภ์<sup>(13)</sup></li> </ul>
---	--

ตารางที่ 10 แนวทางการรักษาภาวะมีบุตรยากด้วยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ตามสาเหตุของภาวะมีบุตรยาก

	ปัจจัย	โรค	แนวทางการรักษา	Level of evidence
ฝ่ายหญิง	Ovulation dysfunction	Polycystic ovary syndrome	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ovulation induction with IUI โดยการใช้ยากลุ่ม letrozole เป็นทางเลือกแรก<sup>(34,46)</sup></li> <li>● พิจารณาให้ยา metformin ในกรณีที่ผู้ป่วยมีดัชนีมวลกายเกินกว่า 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร โดยสามารถให้คู่กับยา clomiphene citrate ในการทำ ovulation induction ได้<sup>(34,47)</sup></li> <li>● ทำเด็กหลอดแก้ว (IVF) หากยังไม่ตั้งครรภ์ด้วยวิธีอื่น เช่น ovulation induction with IUI<sup>(34)</sup></li> </ul>	I, A  I, B  III, C
		Hyperprolactinemia, thyroid dysfunction	<ul style="list-style-type: none"> <li>● พิจารณาให้การรักษาที่จำเพาะกับโรคที่ตรวจพบ<sup>(48)</sup></li> </ul>	III, C
	Diminished ovarian reserve	Age-related depletion of	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ทำเด็กหลอดแก้ว (IVF)<sup>(5,27,49)</sup></li> </ul>	III, C

		follicles, prior ovarian surgery	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ใช้ไข่บริจาค (donor oocyte) กรณีไม่ประสบความสำเร็จจากการทำเด็กหลอดแก้ว</li> </ul>	
	Tubal factors	ประวัติผ่าตัดทำหมัน (tubal ligation)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ผ่าตัดแก้หมัน (tubal re-anastomosis)</li> <li>● ทำเด็กหลอดแก้ว</li> <li>● ทางเลือกในการรักษาขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ได้แก่ อายุของผู้ป่วย คุณภาพน้ำเชื้ออสุจิ ความยาวของท่อรังไข่ที่เหลือหลังทำหมัน พังผืดในอุ้งเชิงกราน ค่าใช้จ่าย และความ ต้องการของผู้ป่วย<sup>(7)</sup></li> </ul>	III, C
		Peritubal adhesion, fimbrial phimosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>● การผ่าตัด adhesiolysis, fimbrioplasty ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคเพียงเล็กน้อยและท่อหน้าไข่บวม &lt; 3 cm<sup>(7)</sup></li> <li>● ทำเด็กหลอดแก้ว</li> </ul>	III, C
		Hydrosalpinx	<ul style="list-style-type: none"> <li>● การผ่าตัด fimbrioplasty หรือ neosalpingostomy ในผู้ป่วยที่มีภาวะท่อหน้าไข่บวมน้ำเพียงเล็กน้อย<sup>(7,50)</sup></li> <li>● การทำเด็กหลอดแก้วร่วมกับการผ่าตัด salpingectomy หรือ proximal tubal ligation เพื่อลดปัญหาการไหลย้อนกลับของสารน้ำในท่อหน้าไข่ที่อาจรบกวนการฝังตัวของตัวอ่อน<sup>(7,51)</sup></li> </ul>	II-2, B  I, A
	Uterine factors	Leiomyoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>● พิจารณาผ่าตัดก้อนเนื้ออกมดลูกออก (myomectomy) ในกรณีดังต่อไปนี้ <ul style="list-style-type: none"> <li>- เนื้ออกมดลูกชนิด submucous<sup>(52)</sup></li> <li>- เนื้ออกมดลูกชนิด intramural ที่มีการกดเบียดโพรงมดลูก (distorted uterine cavity) หรือขนาดใหญ่มากกว่า 5 เซนติเมตร และไม่พบสาเหตุอื่นของภาวะมีบุตรยาก<sup>(53,54)</sup></li> </ul> </li> </ul>	II-1, B  II-1, C  III, C

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- เนื้องอกมดลูกขนาดใหญ่ที่ส่งผลต่อการทำงานของมดลูกและโพรงมดลูก (anatomic distortion) และกีดขวางการเจาะดูไข่<sup>(54)</sup></li> </ul>	
		Adenomyosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>● การทำเด็กหลอดแก้วร่วมกับการให้ยา GnRH agonist ก่อนการย้ายตัวอ่อนกลับเข้าสู่โพรงมดลูก (embryo transfer)<sup>(55)</sup></li> <li>● การผ่าตัดแบบ uterine-sparing<sup>(56)</sup></li> </ul>	<p>II-2, B</p> <p>III, C</p>
	Cervical factors	Cervical stenosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>● การถ่างขยายปากมดลูก (cervical dilatation)<sup>(57)</sup> ร่วมกับ ovulation induction with IUI</li> </ul>	II-3, C
	Peritoneal factors	Endometriosis	<p>แนวทางการรักษาภาวะมีบุตรยากขึ้นกับระดับความรุนแรงของโรค</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ovulation induction with IUI ในผู้ป่วย endometriosis ที่มีความรุนแรงน้อย (rASRM stage I-II)<sup>(58)</sup></li> <li>● ทำเด็กหลอดแก้วในผู้ป่วย endometriosis ที่มีความรุนแรงมาก หรือไม่ประสบความสำเร็จจากการรักษาอื่น ๆ<sup>(58)</sup></li> </ul>	<p>II-1, B</p> <p>II-1, B</p>
ฝ่ายชาย	Pre-testicular cause	Hypogonadotropic hypogonadism (Intracranial cause)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● รักษาตามพยาธิสภาพที่ตรวจพบ และพิจารณาให้การรักษาด้วย gonadotropin หากมี persistent hypogonadotropic hypogonadism ภายหลังการรักษา<sup>(12)</sup></li> </ul>	III, C
		Hypogonadotropic hypogonadism (Idiopathic)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● กระตุ้นการสร้างอสุจิโดยใช้ hCG injection หรือ Gonadotropin<sup>(12)</sup></li> </ul>	II-2, B
	Testicular cause	Testicular failure	<ul style="list-style-type: none"> <li>● surgical sperm retrieval</li> <li>● donor sperm ในกรณีที่ไม่ได้อสุจิจากการทำ surgical sperm retrieval</li> </ul>	III, C

			<ul style="list-style-type: none"> <li>● มีหลักฐานทางการศึกษาเพียงเล็กน้อยเกี่ยวกับการให้ SERMs, AI, gonadotropin เพื่อกระตุ้นการสร้างอสุจิก่อนการทำ surgical sperm retrieval<sup>(59)</sup></li> </ul>	
		Varicocele	<ul style="list-style-type: none"> <li>● พิจารณาทำ varicocelectomy ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้<sup>(12)</sup> ได้แก่ palpable varicocele, infertile, abnormal semen parameters (ยกเว้นกรณีที่เป็น azoospermia)</li> </ul>	II-1, B
	Post-testicular cause	Retrograde ejaculation	<p>ทางเลือกในการรักษาขึ้นกับความรุนแรงและความต้องการของผู้ป่วย<sup>(12)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ให้ยากกลุ่ม sympathomimetics ร่วมกับ alkalinization of urine</li> <li>● Surgical sperm retrieval</li> </ul>	III, C
		Post-vasectomy	<p>ทางเลือกในการรักษา<sup>(12)</sup> ได้แก่</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ผ่าตัดแก้หมัน (tubal re-anastomosis)</li> <li>● Surgical sperm retrieval</li> </ul>	III, C

### การจัดระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐาน (level of evidence)

**Level I-**หลักฐานทางการแพทย์ที่ได้จากการวิจัยในรูปแบบ Meta-analysis of randomized controlled trial (RCT) หรือ RCT ที่มีระเบียบวิธีวิจัยที่อย่างน้อย 1 การศึกษา

**Level II-1-**หลักฐานทางการแพทย์ที่ได้จากการวิจัยในรูปแบบ Non-randomized controlled trial ที่มีระเบียบวิธีวิจัยที่อย่างน้อย 1 การศึกษา

**Level II-2-**หลักฐานทางการแพทย์ที่ได้จากการวิจัยในรูปแบบ cohort หรือ case-control ที่มีระเบียบวิธีวิจัยที่ดี อย่างน้อย 1 การศึกษา

**Level II-3-**หลักฐานทางการแพทย์ที่ได้จากการวิจัยในรูปแบบ Case reports หรือ Case-series

**Level III-**หลักฐานทางการแพทย์ที่ได้จากความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ หรือคณะกรรมการผู้ทรงคุณวุฒิในสาขานั้น

### การจัดระดับการนำไปใช้ (Classification of recommendation)

**A-** มีหลักฐานทางการแพทย์ในระดับดีที่สนับสนุนการนำไปใช้สำหรับวินิจฉัยหรือรักษาโรค

**B-** มีหลักฐานทางการแพทย์ในระดับปานกลางที่สนับสนุนการนำไปใช้สำหรับวินิจฉัยหรือรักษาโรค

- C- มีมีหลักฐานทางการแพทย์ไม่เพียงพอที่สนับสนุนการนำไปใช้สำหรับวินิจฉัยหรือรักษาโรค
- D- มีมีหลักฐานทางการแพทย์ในระดับปานกลางที่ไม่สนับสนุนการนำไปใช้สำหรับวินิจฉัยหรือรักษาโรค

## ตารางที่ 11 ความเหมาะสมในการดูแลรักษาภาวะมีบุตรยากโดยอิงตามสถานพยาบาลภาครัฐในแต่ละระดับผู้เชี่ยวชาญของแพทย์

สถานพยาบาล	แพทย์	หน้าที่	การวินิจฉัย	การรักษา	ยาและเวชภัณฑ์	อุปกรณ์ทางการแพทย์และห้อง Lab
โรงพยาบาลชุมชน (ระดับที่ 1: L1)	แพทย์ทั่วไป (MD level 1)	แนะนำวิธีปฏิบัติ เพื่อเพิ่มโอกาสของการตั้งครรภ์ แล้วส่งต่อไป L2, L3	- ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางหน้าท้อง (ถ้าทำได้) - ตรวจอสุจิพื้นฐาน เช่น การหยดอสุจิและดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ - ผิดปกติเล็กน้อย ส่ง L2 - ผิดปกติมาก ส่ง L3	- แนะนำการมีเพศสัมพันธ์เวลาตกไข่	-LH kit	- เครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง - กล้องจุลทรรศน์
โรงพยาบาลทั่วไป (ระดับที่ 2: L2)	สูตินรีแพทย์ (MD level 2)	- รักษาภาวะมีบุตรยากเบื้องต้น - ผ่าตัด General gynecologic condition	- TVS - HSG - SIS - Semen analysis - ผ่าตัด โรคทางนรีเวชทั่วไป (บันทึกภาพ)	- Ovulation induction - IUI	- ยากระตุ้นไข่: Clomiphene, Letrozole, Metformin, recombinant or urinary hCG	- เครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด - Set SIS - Lab การเตรียมอสุจิ - Lab hormonal assay - Set IUI

		- ตรวจความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อพื้นฐาน - ส่งต่อไป L3 เมื่อมีข้อบ่งชี้	การผ่าตัด เมื่อกรณีต้องส่งต่อไป L3)			
โรงพยาบาลศูนย์ (ระดับที่ 3: L3) โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย (ระดับที่ 3: L3)	- แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ (MD level 3)	- IVF/ICSI - Sperm retrieval - Laparoscopic surgery - Hysteroscopic surgery		- IVF/ICSI - Sperm retrieval -Laparoscopic surgery - Hysteroscopic surgery	- Gonadotropin, GnRH agonist/antagonist, recombinant or urinary hCG	- IVF Lab - OR - Lab hormonal assay

## หมายเหตุ:

โรงพยาบาลที่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ (MD level 3) และสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการรักษาด้วยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ที่ได้รับการรับรองจากกรมสนับสนุนบริการสุขภาพ (สบส) พิจารณาจัดเป็น โรงพยาบาลระดับที่ 3 (L3)



## เอกสารอ้างอิง

1. Chiware TM, Vermeulen N, Blondeel K, Farquharson R, Kiarie J, Lundin K, et al. IVF and other ART in low- and middle-income countries: a systematic landscape analysis. *Hum Reprod Update*. 2021;27(2):213-28.
2. Meng Q, Ren A, Zhang L, Liu J, Li Z, Yang Y, et al. Incidence of infertility and risk factors of impaired fecundity among newly married couples in a Chinese population. *Reprod Biomed Online*. 2015;30(1):92-100.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, the Practice Committee of the Society for Reproductive Medicine , Infertility. Electronic address aao. Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2022;117(1):53-63.
4. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril*. 1991;56(2):192-3.
5. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):685-718.
6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address aao, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;114(6):1151-7.
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(6):e37-43.
8. Tur-Kaspa I, Gal M, Hartman M, Hartman J, Hartman A. A prospective evaluation of uterine abnormalities by saline infusion sonohysterography in 1,009 women with infertility or abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril*. 2006;86(6):1731-5.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address aao, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021;116(5):1255-65.
10. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, 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.
11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(3):e18-25.

12. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. *Fertil Steril.* 2021;115(1):54-61.
13. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address aao, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril.* 2020;113(2):305-22.
14. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address aao. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2020;113(3):533-5.
15. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA.* 2021;326(1):65-76.
16. American Society for Reproductive Medicine, American College of O, Gynecologists' Committee on Gynecologic P. Prepregnancy counseling: Committee Opinion No. 762. *Fertil Steril.* 2019;111(1):32-42.
17. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7:CD007807.
18. Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3:CD007411.
19. Di Renzo L, De Lorenzo A, Fontanari M, Gualtieri P, Monsignore D, Schifano G, et al. Immunonutrients involved in the regulation of the inflammatory and oxidative processes: implication for gamete competence. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(4):817-46.
20. Harrison CL, Brown WJ, Hayman M, Moran LJ, Redman LM. The Role of Physical Activity in Preconception, Pregnancy and Postpartum Health. *Semin Reprod Med.* 2016;34(2):e28-37.
21. Soumpasis I, Grace B, Johnson S. Real-life insights on menstrual cycles and ovulation using big data. *Hum Reprod Open.* 2020;2020(2):hoaa011.
22. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med.* 1995;333(23):1517-21.
23. Scarpa B, Dunson DB, Colombo B. Cervical mucus secretions on the day of intercourse: an accurate marker of highly fertile days. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;125(1):72-8.

24. Pearlstone AC, Surrey ES. The temporal relation between the urine LH surge and sonographic evidence of ovulation: determinants and clinical significance. *Obstet Gynecol.* 1994;83(2):184-8.
25. McGovern PG, Myers ER, Silva S, Coutifaris C, Carson SA, Legro RS, et al. Absence of secretory endometrium after false-positive home urine luteinizing hormone testing. *Fertil Steril.* 2004;82(5):1273-7.
26. Loh SF, Agarwal R, Chan JK, Chia SJ, Cho LW, Lim LH, et al. Academy of Medicine-Ministry of Health Clinical Practice Guidelines: assessment and management of infertility at primary healthcare level. *Singapore Med J.* 2014;55(2):58-65; quiz 6.
27. American College of O, Gynecologists Committee on Gynecologic P, Practice C. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril.* 2014;101(3):633-4.
28. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion Summary, Number 781. *Obstet Gynecol.* 2019;133(6):1294-5.
29. Setton R, Tierney C, Tsai T. The Accuracy of Web Sites and Cellular Phone Applications in Predicting the Fertile Window. *Obstet Gynecol.* 2016;128(1):58-63.
30. Boitrelle F, Shah R, Saleh R, Henkel R, Kandil H, Chung E, et al. The Sixth Edition of the WHO Manual for Human Semen Analysis: A Critical Review and SWOT Analysis. *Life (Basel).* 2021;11(12).
31. Choy JT, Amory JK. Nonsurgical Management of Oligozoospermia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12).
32. Barbieri RL, Strauss JF, Gargiulo AR. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology. 5 ed: Philadelphia: Elsevier saunders; 2004.
33. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371(2):119-29.
34. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110(3):364-79.
35. Eftekhari N, Mohammadalizadeh S. Pregnancy rate following bromocriptine treatment in infertile women with galactorrhea. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(2):122-4.
36. Xue T, Li SW, Wang Y. Effectiveness of bromocriptine monotherapy or combination treatment with clomiphene for infertility in women with galactorrhea and normal prolactin: A systematic review and meta-analysis. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2010;71(4):199-210.

37. Von Hofe J, Bates GW. Ovulation induction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42(1):27-37.
38. Sakhel K, Khedr M, Schwark S, Ashraf M, Fakhri MH, Abuzeid M. Comparison of urinary and recombinant human chorionic gonadotropin during ovulation induction in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 2007;87(6):1357-62.
39. Cohlen B, Bijkerk A, Van der Poel S, Ombélet W. IUI: review and systematic assessment of the evidence that supports global recommendations. *Hum Reprod Update.* 2018;24(3):300-19.
40. Carroll N, Palmer JR. A comparison of intrauterine versus intracervical insemination in fertile single women. *Fertil Steril.* 2001;75(4):656-60.
41. Starosta A, Gordon CE, Hornstein MD. Predictive factors for intrauterine insemination outcomes: a review. *Fertil Res Pract.* 2020;6(1):23.
42. Custers IM, Steures P, Hompes P, Flierman P, van Kasteren Y, van Dop PA, et al. Intrauterine insemination: how many cycles should we perform? *Hum Reprod.* 2008;23(4):885-8.
43. Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z. *Textbook of Assisted Reproductive Techniques.* 5 ed: Boca Raton: CRC Press; 2017.
44. Carone D, Caropreso C, Vitti A, Chiappetta R. Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: clinical evidences of human recombinant FSH/human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(11):996-1002.
45. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, et al. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1230-40.
46. Kamath MS, Aleyamma TK, Chandy A, George K. Aromatase inhibitors in women with clomiphene citrate resistance: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2857-9.
47. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD003053.
48. Binita G, Suprava P, Mainak C, Koner BC, Alpina S. Correlation of prolactin and thyroid hormone concentration with menstrual patterns in infertile women. *J Reprod Infertil.* 2009;10(3):207-12.
49. Cedars MI. Managing poor ovarian response in the patient with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2022;117(4):655-6.

50. Audebert A, Pouly JL, Bonifacie B, Yazbeck C. Laparoscopic surgery for distal tubal occlusions: lessons learned from a historical series of 434 cases. *Fertil Steril*. 2014;102(4):1203-8.
51. Kontoravdis A, Makrakis E, Pantos K, Botsis D, Deligeoroglou E, Creatsas G. Proximal tubal occlusion and salpingectomy result in similar improvement in in vitro fertilization outcome in patients with hydrosalpinx. *Fertil Steril*. 2006;86(6):1642-9.
52. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(2):106-9.
53. Bulletti C, D DEZ, Levi Setti P, Cicinelli E, Polli V, Stefanetti M. Myomas, pregnancy outcome, and in vitro fertilization. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1034:84-92.
54. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address Aao, Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;108(3):416-25.
55. Park CW, Choi MH, Yang KM, Song IO. Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Clin Exp Reprod Med*. 2016;43(3):169-73.
56. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;108(3):483-90 e3.
57. Izhar R, Husain S, Tahir MA, Husain S. Cervical stenosis and pregnancy rate after ultrasound guided cervical dilation in women undergoing saline infusion sonography. *J Ultrason*. 2020;20(81):e116-e21.
58. members of the Endometriosis Guideline Core G, Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(2):hoac009.
59. Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Rao P, Niederberger C. Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with non-obstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: a multicentre study. *BJU Int*. 2013;111(3 Pt B):E110-4.

.....