

วิทยาการช่วยการเจริญพันธุ์

สุพัตร์ สีนะวัฒน์, กนก สัจกร, เกียรติกร โพธานันท์

หน่วยมีบุตรยากและเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Assisted Reproductive Technology

Supat Sinawat, Kanok Seejorn, Kriangkri Pothanan

*Infertility and Assisted Reproductive Technology Unit Department of Obstetrics and Gynecology
Faculty of Medicine, Khon kaen University*

บทนำ

วิทยาการช่วยการเจริญพันธุ์ (Assisted Reproductive Technologies : ART) หรือ ที่องค์การอนามัยโลก (WHO) เรียก Medically Assisted Conception (MAC) หมายถึง ขบวนการหรือกรรมวิธีที่ช่วยให้คู่สมรสมีบุตรได้โดยไม่ต้องมีการร่วมเพศ ตามธรรมชาติแต่อย่างใด¹

นิยามอันนี้มีข้อขัดแย้งกันอยู่บ้าง บางท่านจะหมายถึงวิธีการที่จะต้องมีการเคลื่อนย้ายทั้งไข่และตัวเชื้ออสุจิเท่านั้น จึงจะเรียก ART แต่บางท่านจะหมายรวมถึงวิธีการเตรียมเชื้ออสุจิเพื่อฉีดเข้าไปในร่างกายสตรีก็เรียกว่า ART แล้วโดยไม่จำเป็นต้อง manipulate ไข่เลย Speroff ได้ให้คำจำกัดความของ ART ไว้ว่า หมายถึงเทคนิคทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับการ manipu- late ไข่จากรังไข่²

ความสำคัญ

ปัญหาเกี่ยวกับการมีบุตรยากแม้ว่าจะไม่มีผลโดยตรงต่อสุขภาพทางร่างกายของคู่สมรส แต่ก็เป็นที่ตระหนักกันดีว่าก่อให้เกิดผลเสียต่อสภาพจิตใจและคุณภาพชีวิต ตลอดจนมีผล กระทบต่อสถาบันครอบครัวและสังคมอย่างมาก นับได้ว่าภาวะมีบุตรยากเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญปัญหาหนึ่ง อุบัติการณ์ของภาวะนี้แตกต่างกันไปตามชุมชนต่างๆ โดยเฉลี่ยประมาณร้อยละ 10 ถึง 15 ของคู่สมรส^{2,3} จากการประมาณการขององค์การอนามัยโลกพบว่า มีคู่สมรสประมาณ 50 ถึง 80 ล้านคู่ทั่วโลก⁴ ที่มีภาวะมีบุตรยาก จาก

การศึกษาในประเทศไทยพบว่ามีคู่สมรสที่มีบุตรยากโดยที่ยังไม่เคยตั้งครรภ์มาก่อน (primary infertility) ร้อยละ 2 ส่วนคู่สมรสที่มีบุตรยากแต่เคยตั้งครรภ์มาแล้ว (secondary infertility) ร้อยละ 8 ถึง 11 ของหญิงวัยเจริญพันธุ์ และหากพิจารณาถึงจำนวนประชากรในปัจจุบันมีผู้ประเมินว่ามีคู่สมรสที่ต้อง การตรวจรักษาให้มีบุตรประมาณ 1 ล้านคู่⁴

หลักในการดูแลรักษาคู่สมรสที่มีบุตรยากที่สำคัญคือ

- ตรวจหาสาเหตุของภาวะมีบุตรยาก
- แก้ไขความผิดปกติที่พบ
- ให้ข้อมูลที่ถูกต้องและชัดเจนความเชื่อที่ผิดเกี่ยวกับเรื่องนี้
- ช่วยเหลือทางด้านจิตใจและอื่นๆ
- ให้คำปรึกษาแนะนำแก่คู่สมรส

สาเหตุของภาวะมีบุตรยาก

ตารางที่ 1 สาเหตุของภาวะมีบุตรยาก³

การวินิจฉัย	ร้อยละ
The relative prevalence of the etiologies of infertility	
1) Male factor	25-40
2) Female factor	40-55
3) Both female and male factors	10
4) Unexplained infertility	10

ตารางที่ 2 สาเหตุของภาวะมีบุตรยากฝ่ายชาย³

การวินิจฉัย	ร้อยละ
1) No demonstrable cause	48.5
2) Idiopathic abnormal semen	26.4
3) Varicocele	12.3
4) Testicular failure	9.4
5) Male accessory sex gland infection	6.6
6) Cryptorchidism	6.1
7) Obstructive azoospermia	6.1
8) Other seminal fluid abnormality	4.1
9) Suspected immunological factors	3.1
10) Systemic or iatrogenic causes	2.6
11) Congenital abnormality	2.1
12) Sexual dysfunction	1.7
13) Endocrine cause	0.6

เพื่อให้เข้าใจง่ายขึ้น จะขอแบ่งการพัฒนาของ ART ออกเป็นยุคๆ ดังนี้

ยุคต้น

ยุคแรกๆ นับตั้งแต่มีการพัฒนาของ “เด็กหลอดแก้ว” (In Vitro Fertilization & Embryo Transfer : IVF & ET) และ สามารถให้กำเนิดเด็กหลอดแก้วคนแรกของโลกที่ประเทศอังกฤษคือ Louise Brown เมื่อวันที่ 12 กรกฎาคม 2521 (21 ปีที่ผ่านแล้ว) โดยความเพียรพยายามของสูติ-นรีแพทย์ คือ P.C. Steptoe และนักสรีรวิทยาคือ R.G. Edwards โดยใช้ไข่จากรอบ เดือนธรรมชาติ (natural cycle)

หลังจากนั้นอีก 6 ปี (2527) Ricardeo Asch ก็พัฒนาเทคนิคที่เรียกว่า GIFT (Gamete intrafallopian transfer) ขึ้นมาเพื่อช่วยคู่สมรสที่มีท่อนำไข่ปกติ (อย่างน้อย 1 ข้าง) แต่ไม่สามารถตั้งครรภ์ได้ โดยวิธีธรรมชาติ (unexplained infertility)

ในปีเดียวกันนั้น Kerin ก็คิดวิธีการที่เรียกว่า IUI (Intra-uterine insemination) โดยการคัดเชื้ออสุจิที่แข็งแรงฉีดเข้าไปในโพรงมดลูก โดยหวังว่าจะช่วยแก้ปัญหาคู่สมรสที่ฝ่ายชายมีเชื้ออสุจิที่ไม่แข็งแรงได้ รวมทั้งแก้ปัญหาหมูกี่ปากมดลูกไม่ดีอีกด้วย

2-3 ปีหลังจากนั้น (2529-2530) ก็มีผู้พยายามคิดค้นวิธีต่างๆ ของ ART มากขึ้น อาทิเช่น DIPI (Direct intraperitoneal insemination), ZIFT (Zygote intrafallopian transfer), PROST (Pronuclear stage transfer), TEST (Tubal embryo stage

transfer) เป็นต้น โดยมีวัตถุประสงค์คล้ายๆ กันคือ พยายามนำเอาเซลล์สืบพันธุ์ (ไข่และตัวเชื้ออสุจิ) ให้เข้ามาใกล้ๆ กันมากที่สุด หรือทำให้เกิดการปฏิสนธิแล้วย้ายตัวอ่อนนั้นกลับคืนไปสู่ตำแหน่งที่มันควรอยู่ตามธรรมชาติ (ในท่อนำไข่) อย่างไรก็ตามความพยายามทั้งหมดนี้ก็ไม่สามารถช่วยให้ ผลสำเร็จของ ART เพิ่มขึ้นเกิน 50% แต่อย่างใด ซึ่งแสดงให้เห็นถึงข้อจำกัดทางธรรมชาติหรือชี้ให้เห็นว่าวิธีการ ART ในปัจจุบันนี้ยังไม่ดีเลิศเหมือนธรรมชาติ

ยุคกลาง

นับตั้งแต่มีการพัฒนาเครื่องมือ Micromanipulator เพื่อใช้ในการ manipulate ไข่ ตัวอสุจิ และตัวอ่อน ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เช่น หนู กระต่าย วัว ควาย เรื่อยๆ มาจนสามารถใช้กับมนุษย์ได้ผลดีในปัจจุบัน วิธีการ Micromanipulation นี้ นับเป็นก้าวกระโดดใหญ่ก้าวหนึ่งของชีววิทยาการเจริญพันธุ์ เพราะสามารถช่วยแก้ปัญหา male factor ซึ่งในยุคแรกๆ ไม่สามารถทำอะไรได้เลย ทำให้คู่สมรสจำนวนไม่น้อยสามารถมีบุตรได้ โดยอาศัยไข่และเชื้ออสุจิของตัวเอง โดยไม่จำเป็นต้องอาศัยเชื้ออสุจิจากผู้บริจาคเช่นแต่ก่อน

ยุคกลางนี้นับรวมถึงการพัฒนาวิธีการแช่แข็งตัวอ่อนระยะต่างๆ กันในกรณีที่ทำ IVF แล้วได้ตัวอ่อนมากเกินไปเกินความต้องการ ก็สามารถนำมาย้ายเข้าไปในโพรงมดลูกได้อีกในรอบต่อไปโดยไม่ต้องใช้ฮอร์โมนกระตุ้นไข่ตกอีก ในยุคนี้จะรวมถึงวิธีการพัฒนาเทคนิคต่างๆ ที่ใช้ในการแช่แข็งตัวอ่อนจากเดิม (คือวิธี slow freezing) พัฒนาไปถึงวิธีการ Rapid freezing และ Vitrification (ทำให้น้ำกลายเป็นแก้วโดยไม่ผ่านระยะน้ำแข็ง) ซึ่งหากสำเร็จก็จะช่วยลดค่าใช้จ่ายและ เวลาที่ใช้ลงได้มาก

ยุคอนาคต

นับตั้งแต่มีการพัฒนาของเทคนิคต่างๆ ที่ใช้ในด้าน molecular biology เช่น PCR (polymerase chain reaction) และ FISH (Fluorescent in situ hybridization) ทำให้ preimplantation genetic diagnosis สามารถกระทำได้ถึงขั้นที่ว่าโรคทางพันธุกรรมบางอย่างสามารถให้การวินิจฉัยได้ในตัวอ่อนก่อนที่จะมีการฝังตัวและสามารถเลือกตัวอ่อนที่ไม่เป็นโรค เพื่อย้ายเข้าฝากในโพรงมดลูกได้ ทำให้คู่สมรสจำนวนไม่น้อยไม่จำเป็นต้องตั้งครรภ์ก่อนแล้วค่อยมาเจาะตรวจเนื้อรกหรือตรวจน้ำคร่ำ เพื่อหาโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมดังเช่นแต่ก่อน

เมื่อเร็วๆ นี้ก็มีการค้นพบสารที่มีคุณสมบัติใช้แทน zona pellucida และมีรายงานการทำ cloning ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเช่นแกะ “Dolly” ในสก๊อตแลนด์และหนูที่อวายเป็นต้น

ทำให้มีผู้คิดค้นหาวิธีการที่สามารถจะทำ "cloning" ในมนุษย์ได้ ซึ่งเป็นที่กล่าวขวัญและวิพากษ์วิจารณ์กันมากในแง่กฎหมาย ศีลธรรม จริยธรรม ซึ่งคงต้องติดตามดูกันต่อไป

ทั้งหมดที่กล่าวมานี้ มิได้หมายความว่า ART จะเป็นทางเลือกอันแรกสำหรับคู่สมรสทั่วไปที่มีบุตรยากที่จริงแล้วควรจะใช้เป็นวิธีสุดท้ายเมื่อใช้วิธีอื่นๆ แล้วไม่ได้ผลเท่านั้น ทั้งนี้เพราะค่าใช้จ่ายสูง ก่อให้เกิดภาวะเครียดแก่คู่สมรส และผลสำเร็จไม่ได้สูงอย่างที่คิด

ข้อบ่งชี้สำหรับ ART ชนิดต่าง ๆ

ข้อบ่งชี้สำหรับ IVF/ET^{1,2,3}

- Tubal factor abnormality; bilateral tubal obstruction, severe pelvic adhesions
- Unexplained infertility (normal laparoscopy, hormonal profiles and semen analysis results)
- Immunological infertility
- Some categories of male factor defects
- อื่นๆ :
 - endometriosis (with severe pelvic adhesion)
 - cervical hostility (poor post-coital test result)
 - failed GIFT (two or more treatment cycles)

ข้อบ่งชี้สำหรับ GIFT^{1,2,3}

- Unexplained infertility (normal laparoscopy, hormonal profiles and semen analysis)
- Persistent LUF (luteinized unruptured follicles)
- อื่นๆ
 - Some categories of male factor (poor sperm motility)
 - endometriosis (with patency of at least one uterine tube)
 - cervical factors (poor cervical mucous quality)
 - failure to donor or artificial insemination (after 3 or more treatment cycles)

ข้อบ่งชี้สำหรับ PROST, ZIFT, TEST^{1,2,3}

- Mild-to-moderate oligoasthenoteratozoospermia (OAT)
- Failed GIFT
- Failed AID-cycles

ข้อบ่งชี้สำหรับ Frozen embryos^{1,2,3}

- Excess embryos from ART cycles

ข้อบ่งชี้สำหรับ Donor oocytes^{1,2,3}

- Premature ovarian failure (cessation of ovarian function before age 35)

- Inaccessible ovaries (difficulty in obtaining oocyte due to pelvic adhesion)

- Poor responders especially in old age ovaries (day 5 FSH>15 IU/ml)

ข้อบ่งชี้สำหรับ Donor insemination[DI]⁶

- Poor quantity or quality of sperm (sperm count <1 million/ml)

- Genetic problem (Y-chromosome inherited disease)
- Absence of a male partner

ข้อบ่งชี้สำหรับ Sperm microinjection [ICSI]^{1,2,3,4}

- Severe OAT (oligoasthenoteratozoospermia)
- Total asthenozoospermia ; obstructed azoospermia
- Immotile cilia syndrome
- Failed Fertilization

วิธีการ ART

ในที่นี้จะกล่าวถึงพื้นฐานของขั้นตอนที่ใช้ในการทำ "เด็กหลอดแก้ว" (IVF/ET) ก่อนเพื่อที่จะได้เข้าใจถึงวิธีการ ART อื่นๆ ต่อไป

1. การให้คำปรึกษาแนะนำ⁴

ก่อนให้การรักษาคควรให้คำปรึกษาแนะนำคู่สมรสให้เข้าใจเรื่องราวต่างๆ เกี่ยวกับการปฏิสนธินอกร่างกายที่สำคัญได้แก่

1. เหตุผลและความจำเป็นของการรักษาด้วยวิธีนี้
2. อธิบายขั้นตอนต่างๆ ของการทำซึ่งมีหลายขั้นตอน ได้แก่

- การกระตุ้นไข่ และการติดตามการเจริญของฟองไข่ (follicle)

- การเก็บไข่
- การเก็บอสุจิ และคัดแยกอสุจิ
- การปฏิสนธิและการเจริญเติบโตของตัวอ่อน
- การย้ายตัวอ่อน
- การให้ฮอร์โมนในระยะหลังเก็บไข่และย้ายตัวอ่อน
- การวินิจฉัยการตั้งครรภ์
- การปฏิบัติตนในกรณีที่ตั้งครรภ์
- การปฏิบัติตนในกรณีการรักษาล้มเหลว

3. บอกผลสำเร็จของการรักษาควรให้ข้อมูลเพื่อให้คู่สมรสทราบถึงโอกาสตั้งครรภ์ และการคลอดบุตรที่ใกล้เคียงกับความเป็นจริง เพื่อที่คู่สมรสจะได้พิจารณาและไม่ต้องมีความ หวังสูงมากเกินไปจนความเป็นจริงอันอาจจะมีผลกระทบทางด้านจิตใจภายหลังหากการรักษาล้มเหลว

4. อธิบายให้คู่สมรสเข้าใจถึงภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้ รวมทั้งวิธีการป้องกันและแนวทางการรักษา

5. ให้คำแนะนำเกี่ยวกับค่าใช้จ่ายในขั้นตอนต่างๆ นอกจากจะให้คำปรึกษาแนะนำโดยตรงแล้ว อาจอาศัยสื่อต่าง ๆ เช่น วิดีทัศน์ และเอกสารต่าง ๆ เป็นต้น

2. วิธีการกระตุ้นไข่ตกจำนวนมาก (Superovulation) เพื่อใช้ใน ART-program

1. Long protocol of GnRH analogue/HMG, FSH treatment¹

เป็นวิธีการที่ได้รับความนิยมมากที่สุดในปัจจุบันโดยเริ่มให้ GnRH-agonist ในช่วง mid-luteal phase (Day 22-23) ของรอบประจำเดือนที่จะเริ่มให้ HMG/FSH หลังจากได้รับ GnRH-agonist ประมาณ 10-14 วัน (down regulation effect) ก็เริ่มให้ HMG/FSH ไปพร้อมกันกับ GnRH-agonist จากนั้นก็ติดตามผลการเจริญเติบโตของฟองไข่โดยคลื่นเสียงความถี่สูง ร่วมกับการตรวจระดับฮอร์โมน estradiol ในเลือดเป็นระยะๆ จนกระทั่งไข่สุกเต็มที่ ก็ฉีด HCG 34-36 ชั่วโมงก่อนการเก็บไข่ (OPU : oocyte pick-up)

ข้อดีของวิธีนี้เมื่อเทียบกับวิธีอื่นๆ (ที่จะกล่าวต่อไป) คือ เนื่องจากการทำงานของ HPO-axis จะถูกควบคุมไว้โดย GnRH-agonist ก่อนที่จะเริ่ม HMG/FSH ดังนั้นภาวะแวดล้อม (microenvironment) ของรังไข่ก่อนที่จะเริ่มถูกกระตุ้นค่อนข้างจะปลอดภัยจาก LH และ androgen จึงทำให้อัตราการยกเลิกการ เก็บไข่ (cancellation rate) ลดน้อยลง รวมทั้งโอกาสเกิดภาวะ endogenous premature LH-surge ก็พบได้น้อยกว่า 1% แต่ก็มีข้อเสียคือ วิธีนี้ต้องใช้ปริมาณของ HMG/FSH มากกว่าวิธีอื่นๆ จึงทำให้ค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง

2. Short protocol of GnRH analogue/HMG, FSH treatment¹

วิธีนี้จะเริ่มให้ GnRH-agonist ในช่วงแรกของรอบประจำเดือน (Day 1-3) เพื่อหวังผล "flare-up" effect ซึ่งจะทำให้ปริมาณของ HMG/FSH ที่ใช้น้อยลงกว่าแบบแรกประมาณ 30% หลังจากนั้นประมาณ 1-3 วัน จึงเริ่มให้ HMG/FSH ร่วมไปกับ GnRH-agonist จากนั้นก็ติดตามการเจริญเติบโตของฟองไข่ และระดับฮอร์โมน estradiol ในเลือดไปเป็นระยะๆ จนกระทั่งไข่สุกเต็มที่ก็ฉีด HCG 34-36 ชั่วโมง ก่อนการเก็บไข่

ข้อดีของวิธีนี้ก็คือ ปริมาณยาที่ใช้ในการกระตุ้นไข่น้อยกว่าแบบแรกดังกล่าวแล้ว แต่ก็มีข้อเสียคือ ผลของ "flare-up" ในช่วงแรก จะทำให้เกิดสภาพแวดล้อมของรังไข่เป็นแบบ LH และ androgen predominant ซึ่งอาจเกิดผลเสียต่อการพัฒนาของฟองไข่ รวมทั้งคุณภาพไข่ก่อนการปฏิสนธิได้ นอกจากนี้ยังพบว่าประมาณ 5% ของรอบจะเกิดภาวะ pre-mature LH-surge ได้

3. Ultrashort protocol¹

เป็นวิธีให้ GnRH-analogue ในช่วงสั้นๆ แค่ 3-4 วัน ในช่วงแรกของ follicular phase คล้ายๆ กับ short protocol แต่ไม่ได้ให้ต่อไปจนถึงเวลาฉีด HCG วิธีนี้ปัจจุบันนิยมน้อยลงมาก เพราะมีปัญหาเกี่ยวกับ premature LH-surge ได้สูง นอกเหนือจาก LH-predominant environment ในช่วงที่ให้ GnRH-analogue

4. Ultralong protocol¹

คล้ายกับ long protocol เพียงแต่มีการให้ GnRH-analogue อย่างน้อย 60 วัน ก่อนที่จะเริ่มให้ HMG/FSH เพื่อหวังผลในการควบคุม HPO-axis ให้แน่นอนขึ้น เพื่อที่จะให้ androgenic microenvironment หมดไปอย่างแน่นอน มีที่ใช้นอกเหนือจากภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (endometriosis) และ PCOD บางราย แต่ก็ยังมีข้อเสียคือปริมาณ HMG/FSH ที่ใช้จะมากกว่ากรณีอื่นๆ ทำให้ค่าใช้จ่ายสูงขึ้นมาก

5. GnRH-antagonist ร่วมกับ HMG/FSH(1)

วิธีนี้เริ่มมีการศึกษามากในปัจจุบัน และมีแนวโน้มว่าจะนำมาใช้แทนที่วิธีเดิมทั้งหมดในอนาคตอันใกล้นี้ ทั้งนี้เนื่องจาก GnRH-antagonist ในปัจจุบันได้รับการศึกษาค้นคว้า และพัฒนามาจนถึงระดับที่สามารถใช้ในมนุษย์ได้แล้ว โดยเฉพาะปัญหาเกี่ยวกับ histamine-release จาก GnRH-antagonist ซึ่งได้รับการปรับปรุงแก้ไขจนน้อยลงไปมาก วิธีการใช้เริ่มด้วยการกระตุ้นรังไข่โดยใช้ HMG/FSH เหมือนกับสูตรทั่วไป จนกระทั่งระดับ estradiol ในเลือดมากกว่า 200-300 pg/mL

หรือประมาณ 7 วัน หลังจากให้ HMG/FSH ก็เริ่มใช้ GnRH-antagonist ทุก 1-2 วัน ควบกันไปกับ HMG/FSH จนกระทั่งไข่สุกเต็มที่ ก็หยุดให้ GnRH-antagonist แล้วให้ HCG 34-36 ชั่วโมงก่อนการเก็บไข่ ข้อดีของการใช้ GnRH-antagonist ก็คือมันสามารถยับยั้งการเกิด premature LH-surge ได้ในทันที โดยไม่มีผลเสียของ flare-up effect ดังที่เกิดกับกรณีของ GnRH-agonist นอกจากนี้ยังพบว่าปริมาณยา HMG/FSH ที่ใช้ก็น้อยกว่าในรอบที่กระตุ้นไข่โดยใช้ GnRH-agonist/HMG, FSH แบบสูตรยาว (long protocol) และปัญหาเกี่ยวกับ luteal phase defect ที่อาจเกิดจากผลของการใช้ GnRH-antagonist เป็นระยะเวลานานๆ จนมีผลเสียต่อการพัฒนา corpus luteum โดยตรงก็ไม่ พบในการใช้ GnRH-antagonist แต่สิ่งที่จะต้องระวังคือ ปัญหาในอนาคตของ GnRH-antagonist ก็คือ ราคาของ GnRH-antagonist เอง ซึ่งเข้าใจว่าอาจมีราคาแพงมากกว่า GnRH-agonist ที่ใช้อยู่ทุกวันนี้มาก จนไม่คุ้มกับค่าใช้จ่ายที่จะประหยัดได้จากการ ลดปริมาณ HMG/FSH ลง ซึ่งเป็นสิ่งที่เราคงต้องเฝ้าดูต่อไป

6. การใช้ HMG/FSH ร่วมกับ Growth hormone (GH)¹

มีที่ใช้ค่อนข้างน้อย เพราะผลการศึกษาค่อนข้างขัดแย้งกันอยู่มาก แม้ว่าการศึกษาในระยะหลังๆ นี้จะมีแนวโน้มว่า GH ไม่ได้ช่วยในการเพิ่มปริมาณและคุณภาพของฟองไข่ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อ HMG/FSH (poor responder) ก็ตามแต่ก็มีบางรายกล่าวอ้างว่าสูตรนี้อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีปัญหาไข่ไม่ตกชนิดที่ติดต่อการรักษาด้วย HMG/FSH ร่วมกับมี GH-reserve ที่น้อยกว่าปกติเท่านั้น

7. Clomiphene citrate ร่วมกับ Gonadotropins⁴

การให้ CC ในระยะแรกของรอบระดูจะชักนำให้เกิดการหลั่งของ FSH จากต่อมใต้สมอง ซึ่งจะไปกระตุ้นให้ฟองไข่จำนวนหนึ่งมีการเจริญเติบโต gonadotropins ที่ให้ในภายหลังจะช่วยให้ฟองไข่เหล่านี้เจริญเติบโตจนเต็มถึงระยะที่จะฉีด HCG ในกรณีนี้การใช้ clomiphene citrate จะช่วยลดปริมาณของการใช้ gonadotropins ในการกระตุ้นรังไข่ลงได้จำนวนหนึ่ง ได้มีการใช้วิธีการกระตุ้นรังไข่มาตั้งแต่ระยะแรก ของการปฏิสนธิในอกร่างกายในคน ซึ่งเป็นวิธีที่ได้ผลดีมากวิธีหนึ่ง แต่ความนิยมลดลงหลังจากมีการนำ GnRH agonist มาใช้

วิธีการ

ให้รับประทาน CC วันละ 100-150 มิลลิกรัม เริ่มตั้งแต่วันที่ 2 ถึง 6 ของรอบระดูและฉีด gonadotropins วันละ 150 หน่วย ตั้งแต่วันที่ 5 ถึง 9 ของรอบระดู ทำการติดตามการเจริญเติบโตของฟองไข่ตั้งแต่วันที่ 10 ของรอบระดู อาจพิจารณาฉีด gonadotropins เพิ่มในรายที่มีการตอบสนองของรังไข่ไม่ด้นัก เมื่อฟองไข่มีขนาดประมาณ 18-20 มิลลิเมตร จึงฉีด HCG แล้วทำการเก็บไข่ในเวลา 34-36 ชั่วโมงถัดไป

เนื่องจากการกระตุ้นรังไข่วิธีนี้มีภาวะ premature luteinization เกิดขึ้นได้บ่อย ในบางสถาบันจึงทำการตรวจหาระดับ LH และโปรเจสเตอโรน ในวันที่จะฉีด HCG ซึ่งหากพบว่าสูงก็จะยกเลิกการรักษารอบนั้น

การใช้ CC ร่วมกับ HMG ให้ผลการรักษาดีกว่าการใช้ CC หรือ HMG อย่างเดียว โดยพบว่ามีจำนวนไข่ และอัตราการตั้งครรภ์สูงกว่า ในบางรายงานให้ผลการตั้งครรภ์ใกล้เคียงหรือ ดีกว่ารอบที่ใช้ GnRH agonist/HMG อย่างไรก็ดีตามจากการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าในรอบที่ใช้ GnRH agonist/HMG จะมีอัตราการยกเลิกการรักษาน้อยกว่า และมีผลสำเร็จดีกว่าการใช้ CC/HMG จากการศึกษาเมื่อเร็วๆ นี้ ในผู้ที่ประสบความสำเร็จล้มเหลวภายหลังกระตุ้นด้วย GnRH agonist/HMG พบว่าตอบสนองต่อ CC ร่วมกับ HMG ได้ดี ซึ่งอาจเกิดจากการที่รังไข่ตอบสนองต่อ FSH ที่หลังจากภายในร่างกายดีกว่า FSH ที่ได้จากภายนอก

ข้อดีของการใช้ CC ร่วมกับ HMG คือประสบความสำเร็จ

พอสมควร ราคาปานกลาง การบริหารยาทำได้สะดวก แต่ก็มีข้อเสียที่สำคัญคือมีการยกเลิกการรักษาก่อนการเก็บไข่เนื่องจากเกิดภาวะ premature luteinization บ่อยพอสมควร หากสามารถหาวิธีการคัดเลือกผู้ที่เหมาะสมสำหรับการกระตุ้นรังไข่โดยวิธีนี้ได้ก็จะเป็นประโยชน์อย่างมาก เนื่องจากใช้ยาน้อยกว่าและมีความสะดวกมากกว่า โดยทั่วไปอาจพิจารณาใช้ CC และ gonadotropins ในรายที่อายุไม่มาก และไม่มีพยาธิสภาพของรังไข่ เช่น PCO เป็นต้น

8. การใช้ Clomiphene citrate อย่างเดียว⁴

การใช้ CC ในการกระตุ้นรังไข่ จะทำให้ได้จำนวนฟองไข่ที่เจริญเติบโตน้อยกว่าการใช้ gonadotropins แต่มีราคาถูกกว่ามากวิธีการใช้สะดวก และมีผลข้างเคียงน้อยกว่า ในปัจจุบันการพัฒนาทางห้องปฏิบัติการได้ดีขึ้นตามลำดับ แม้ว่าจะได้ไข่น้อยมาก แต่ก็ทำให้มีตัวอ่อนพอที่จะใส่กลับเข้าโพรงมดลูกได้ในผู้รับบริการส่วนใหญ่

วิธีการ

ให้รับประทาน CC วันละ 100-150 มิลลิกรัมตั้งแต่วันที่ 2 หรือ 3 ของรอบระดูติดต่อกัน 5 วัน กำหนดวันที่เริ่มยานี้มีความสำคัญเพราะหากช้าไปอาจมีการคัดเลือก dominant follicle เกิดขึ้นแล้ว ทำให้ได้ฟองไข่ที่เจริญเติบโตจำนวนน้อย หลักรจากหยุดรับประทานยา 3-4 วัน เริ่มทำการตรวจการเจริญเติบโตของฟองไข่ด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ซึ่งเมื่อมีขนาดประมาณ 18-20 มิลลิเมตร จึงฉีด HCG แล้วนัดมาทำการเก็บไข่หลังจากนั้นประมาณ 34-36 ชั่วโมง ในบางแห่งจะทำการตรวจหา ระดับ LH และโปรเจสเตอโรน ในวันที่จะฉีด HCG ซึ่งหากพบว่า มีภาวะ premature luteinization เกิดขึ้นก่อนก็จะยกเลิกการเก็บไข่ในรอบนั้น

นอกจากวิธีการใช้ CC ข้างต้นแล้ว ในบางแห่งอาจให้ CC นานเกินกว่า 5 วัน โดยให้จนกระทั่งตรวจพบ dominant follicle สำหรับการฉีด HCG นั้น ในอดีตมีการตรวจหา LH surge เพื่อกำหนดเวลาเก็บไข่แต่ในปัจจุบันไม่นิยมปฏิบัติเพราะมีความยุ่งยากมากเนื่องจากต้องตรวจเลือดบ่อยครั้ง และไม่สามารถกำหนดเวลาเก็บไข่ได้ตามต้องการ

ผลการรักษา

จากการศึกษาการใช้ CC กระตุ้นรังไข่พบว่าจะได้ไข่โดยเฉลี่ยประมาณ 2-4 ใบ สามารถใส่ตัวอ่อนได้ในผู้ที่มารับบริการ เป็นส่วนใหญ่ มีอัตราการตั้งครรภ์เฉลี่ยร้อยละ 16 ซึ่งแม้ว่าจะต่ำกว่าการกระตุ้นรังไข่ด้วย gonadotropins อยู่บ้าง แต่หาก ได้พิจารณาถึงค่าใช้จ่าย ความสะดวก และภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาแล้ว ในบางกรณีการใช้ CC อาจดีกว่า จึงควรพิจารณาโดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่ฝ่ายหญิง

	ภายหลังการรักษา 2 รอบ		ภายหลังการรักษา 3 รอบ	
	การตั้งครรภ์ (%)	การคลอด (%)	การตั้งครรภ์ (%)	การคลอด (%)
Long protocol	43	40	59	55
Short/ultrashort	22	17	-	-
Protocol				
CC/Gonadotropins	30	21	39	29

อายุน้อย นอกจากนี้ควรพิจารณาใช้ CC กระตุ้นรังไข่แทนการเก็บไข่ใน รอบระดูปกติเพราะสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายและเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนไม่มากนัก แต่ได้จำนวนไข่และมีผู้ที่ได้รับการย้ายตัวอ่อนมากกว่าตลอดจนผลสำเร็จสูงกว่า

การศึกษาเปรียบเทียบการกระตุ้นรังไข่ด้วยวิธีต่างๆ

อัตราการจัดสรรและผลของการคลอดบุตรมีชีวิตในกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นรังไข่ด้วยวิธีต่างๆ กัน

จะเห็นได้ว่าการกระตุ้นรังไข่ด้วยวิธีต่างๆ มีข้อดี ข้อเสีย และข้อจำกัดแตกต่างกันไป จึงควรพิจารณาเลือกใช้ให้เหมาะสม และควรได้ทำการศึกษาถึงประสิทธิผล เมื่อเปรียบเทียบกับค่าใช้จ่ายของวิธีการต่างๆ เหล่านี้เพิ่มเติมจากการศึกษาโดยการทำ Meta-analysis reviewing³ ในด้าน efficacy ของการใช้ GnRH agonist Regimens ต่างๆ สรุปว่าการใช้ GnRH agonist เพื่อเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ down regulation นั้นมีประโยชน์ต่อ protocol ในการกระตุ้นไข่ตกเพื่อ

ART program โดยเพิ่ม pregnancy rate, ลด cancellation rate และไม่เพิ่ม spontaneous abortion rate

3. Follicular monitoring

โดยอาศัยผลการตรวจระดับฮอร์โมน estradiol ในเลือด ร่วมกับผลการตรวจ transvaginal ultrasound ดู follicular size เป็นระยะๆ ในรอบระดูปกติใกล้ระยะตกไข่จะมีระดับ estradiol ประมาณ 250-500 pg/ml⁴ แต่ในการกระตุ้นตกไข่ จะมีระดับ estradiol สูงกว่าปกติมาก (ส่วนใหญ่ไม่มีเกณฑ์บอกแน่นอน แต่ถ้าระดับ estradiol สูงมาก >5,000 pg/ml มีฟองไข่ >25 ใบ ควรยกเลิกการฉีด HCG เพราะอาจทำให้เกิดภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นเกิน (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) (2) ในส่วนของการทำ ultrasound ทางช่องคลอด ขนาดของ ฟอง ไข่ ที่เจริญสูงสุดก่อนตกไข่ ประมาณ 18-20 มิลลิเมตร

4. Ovulation induction

การกระตุ้นให้ไข่สุกในช่วงสุดท้ายโดยใช้ hCG ขนาด

เปรียบเทียบวิธีต่างๆ ของการกระตุ้นรังไข่สำหรับการปฏิสนธินอกอวัยวะ

	CC	CC+Gn	GnRHa/Gn (Short/Ultrashort)	GnRHa/Gn (Long)
ยาที่ใช้	CC รับประทาน 5 วัน	CC รับประทาน 5 วัน ฉีด Gn 5-7 วัน	GnRHa 3-14 วัน ฉีด Gn 7-10 วัน	GnRHa 3-24 สัปดาห์ ฉีด Gn 10-14 วัน
ปริมาณ Gn	-	-	น้อย-ปานกลาง	มาก
ราคา	ต่ำ	ปานกลาง	สูง	สูงมาก
ความสะดวก ในการบริหารยา	มาก	ปานกลาง	น้อย	น้อย
Monitoring	US E ₂ , P ₄ , LH	US E ₂ , P ₄ , LH	US ±E ₂ , P ₄ , LH	US ±E ₂
Premature Luteinization	30%	30%	5%	<1%
ความยืดหยุ่น ของเวลาที่ฉีด HCG	น้อย	น้อย	มาก	มากที่สุด
จำนวนไข่	น้อย	ปานกลาง-มาก	มาก	มาก

Gn = gonadotropins US = Ultrasound GnRHa = GnRH agonist E₂ = estradiol P₄ = progesterone

10,000 USP unit เมื่อพบว่า จำนวน ฟองไข่ ที่ขนาดโตกว่า 18 มม. ขึ้นไปมีจำนวน >2 ฟอง และ estradiol level ไม่น้อยกว่า 600 pg/ml³

5. Oocyte pick-up

การเก็บไข่โดยใช้ transvaginal ultrasound guidance

6. Sperm preparation จะได้กล่าวถึงรายละเอียดต่อไป

วิธีคัดแยกอสุจิ⁴ (Sperm preparation)

การคัดแยกอสุจิที่สมบูรณ์ออกจากน้ำอสุจินั้น ควรทำให้เร็วที่สุดภายหลังจากปล่อยให้ไข่และอสุจิละลายตัวแล้วเนื่องจาก การปล่อยไว้นานเกินไปจะทำให้การเคลื่อนไหวของอสุจิลดลงและตายไป การคัดแยกอสุจิมียหลายวิธี ซึ่งใช้รูปร่างและคุณสมบัติการเคลื่อนที่ของอสุจิมาเป็นตัวกำหนดในการคัดแยกดังนี้

1. Washing

เป็นวิธีที่ง่ายที่สุดทำได้โดยเติมน้ำยา 5-10 เท่าลงในน้ำอสุจิเพื่อให้เจือจาง นำไปปั่นด้วยความเร็วระหว่าง 200-300 g นาน 5 นาที แล้วนำเฉพาะ pellet มาปั่นล้างด้วยน้ำยาอีก 2-3 ครั้ง จนแน่ใจว่าไม่มี seminal plasma ปะปนอยู่แล้ว จึงเจือจาง pellet ที่ได้ด้วยน้ำยาเพื่อให้ได้ความหนาแน่นของอสุจิที่เหมาะสมแก่การใช้งาน โดยการฉีดอสุจิเข้าโพรงมดลูก จะปรับให้มีอสุจิที่เคลื่อนที่ได้ 50 ล้านต่อมิลลิลิตร ส่วนในการปฏิสนธิในอกร่างกายจะใช้ 5-10 ล้านต่อมิลลิลิตร

วิธีนี้มีข้อเสียคืออสุจิทุกตัวทั้งที่มีชีวิตและที่ตาย เซลล์ที่ผิดปกติ เม็ดเลือดขาว และเศษสิ่งสกปรกต่างๆ จะถูกปั่นตกลง มารวมกัน เซลล์ที่ใช้การไม่ได้เหล่านี้เป็นอันตรายต่ออสุจิที่มีชีวิต คือทำให้มีความสามารถในการปฏิสนธิลดลง การปั่นแยก อสุจิด้วยวิธี unfractionation จะทำให้อสุจิที่ตายหรือที่ใช้การไม่ได้ปล่อยสารพวก reactive oxygen species (ROS) ออกมาซึ่งเป็นอันตรายต่ออสุจิที่มีชีวิต ดังนั้นหากจะต้องเตรียมอสุจิด้วยวิธีนี้จึงไม่ควรปั่นด้วยความเร็วเกินกว่าค่าที่กำหนดไว้

2. Swim up

วิธีนี้เป็นที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย และเป็นวิธีที่ทางองค์การอนามัยโลกแนะนำให้ใช้สำหรับช่วยการเจริญพันธุ์ วิธีนี้อาศัยคุณสมบัติในการเคลื่อนที่ของอสุจิที่แข็งแรงจะว่ายขึ้นข้างบนการคัดแยกอสุจิวิธีนี้ส่วนมากใช้ในกรณีที่มีตัวอสุจิมากกว่า 20 ล้านต่อมิลลิลิตรขึ้นไปและมีการเคลื่อนที่ดี

ถึงแม้ว่าวิธีนี้จะมีรายงานว่าได้ผลดีคือได้อสุจิที่เคลื่อนไหว ได้ดี แต่ก็เป็นอสุจิที่ได้จากการปั่น unselected population หรือ unfractionated ดังนั้น จึงมีโอกาสที่จะทำให้เกิด ROS ซึ่งเป็นอันตรายต่ออสุจิที่มีชีวิตตามที่ได้กล่าวไว้ในวิธี washing

3. Percoll gradient centrifugation (PGC)

วิธีนี้เป็นวิธีการคัดแยกอสุจิโดยใช้หลัก density gradient centrifugation เพื่อแยกส่วนต่างๆ ของน้ำอสุจิ gradient ที่ใช้จะมี 2 แบบ คือ continuous และ discontinuous โดยทั่วไปนิยมใช้ discontinuous gradient เพราะไม่ยุ่งยากเหมือนแบบ continuous ซึ่งต้องใช้เครื่องมือเป็นตัวทำให้เกิด density gradient

วิธี PGC เหมาะสำหรับคัดแยกอสุจิจากน้ำอสุจิที่ปกติ โดยมีตัวอสุจิตั้งแต่ 10 ล้านต่อมิลลิลิตรขึ้นไป ในกรณีที่มีอสุจิน้อยควรเปลี่ยนมาใช้วิธี mini-Percoll แทน

วิธี mini-Percoll นี้ เหมาะที่จะใช้คัดแยกอสุจิในรายที่มีอสุจิจำนวนน้อยมากและเคลื่อนไหวไม่ดี (severe oligoasthenozoospermia) โดยที่จะช่วยแยกอสุจิที่ปกติและเคลื่อนที่ได้ ออกจากอสุจิที่ไม่เคลื่อนไหวและสารอื่นๆ ซึ่งมักจะพบปะปนมาด้วยเสมอ

ผลการคัดแยกอสุจิด้วยวิธีต่างๆ

ผลของการคัดแยกอสุจิจะพิจารณาจากปริมาณของอสุจิปกติที่ได้ ลักษณะของอสุจิ และความสามารถในการปฏิสนธิ จากการศึกษาเปรียบเทียบวิธีคัดแยกอสุจิพบว่า PGC สามารถแยกได้ปริมาณอสุจิมากกว่าวิธีอื่น ส่วนการเคลื่อนไหวของอสุจินั้น ทั้งวิธี PGC และ swim up ให้ผลใกล้เคียงกัน

ในระยะหลังมานี้ได้มีการเปรียบเทียบอสุจิที่ได้จากวิธีการคัดแยกทั้งสองมากขึ้น เมื่อศึกษาลักษณะอสุจิที่ได้จากการ คัดแยกพบว่าทั้ง PGC และ swim up จะมีอัตราของอสุจิที่มีลักษณะปกติเพิ่มขึ้น โดยวิธี PGC ให้ผลสูงกว่า

จากการศึกษาโดยใช้ computer assisted sperm motion analysis (CASA) พบว่าอสุจิที่ผ่านการคัดแยกโดยวิธี PGC เกิด hyperactivation มากกว่าอสุจิที่คัดแยกโดยวิธี swim up โดยจะเกิด hyperactivation อยู่จนถึง 6 ชั่วโมง และเมื่อเปรียบเทียบการเคลื่อนไหวก่อนของอสุจิพบว่าเมื่อเวลาผ่านไป 24 ชั่วโมง การเคลื่อนที่ของอสุจิจาก PGC จะยังคงเหมือนเดิม แต่อสุจิที่ได้จากวิธี swim up จะเคลื่อนไหวลดลงมาก

อย่างไรก็ดีเมื่อพิจารณาถึงอัตราการปฏิสนธิและการตั้งครรภ์แล้วไม่มีความแตกต่างกัน และในบางรายงานพบว่าอสุจิที่ผ่านการคัดแยกโดยวิธี swim up แม้ว่าจะได้จำนวนอสุจิที่เคลื่อนไหวน้อยกว่าวิธี PGC แต่วิธีการคัดแยกง่ายกว่า และได้อสุจิที่มีการเคลื่อนไหวก่อนดีกว่า โดยได้อสุจิที่มีรูปร่างปกติ เท่ากัน ในขณะนี้จึงยังนิยมใช้ทั้ง PGC และ swim up ในการคัดแยกอสุจิเพื่อช่วยการเจริญพันธุ์

ในระยะหลังนี้มีการศึกษาในทวีปยุโรปว่า สาร polyvinyl pyrrolidone (PVP) ที่ใช้เคลือบบน silica ที่ใช้ใน PGC นั้นอาจ

ก่อให้เกิดความผิดปกติในสัตว์ทดลองได้ จึงได้มีการยกเลิกการใช้ Percoll gradient ในการเตรียมน้ำอสุจิ แต่การใช้ density gradient centrifugation ด้วยวิธีอื่นๆ ยังคงทำได้ เช่น การใช้ Sil-select แทน Percoll เป็นต้น

สารกระตุ้นอสุจิ⁴

ได้มีการศึกษาสารต่างๆ เพื่อกระตุ้นอสุจิให้เคลื่อนไหวได้ดีและมีความสามารถในการปฏิสนธิเพิ่มขึ้นพบว่าสารบางอย่างจะช่วยเพิ่มการเคลื่อนไหว ปฏิกริยา acrosome และการปฏิสนธิ สารที่มีการนำมาใช้ในทางคลินิกคือ pentoxifylline พบว่าช่วยให้การเคลื่อนไหวของอสุจิในห้องปฏิบัติการดีขึ้น และช่วยเพิ่มอัตราการปฏิสนธิและการตั้งครรภ์ แต่ผลการศึกษาจากรายงานต่างๆ ยังมีความขัดแย้งกันอยู่ และยังไม่สามารถสรุปได้ในขณะนี้ สารอื่นที่อาจนำมาใช้ได้แก่ Estradiol, Progesterone, Apoprotein, Potassium, Platelet activating factor เป็นต้น

7. Insemination

โดยทั่วไปนิยมใช้น้ำอสุจิที่เตรียมให้มีความเข้มข้นของอสุจิประมาณ 50,000-100,000 sperm/ml ในรายที่เชื้ออสุจิปกติ ส่วนในรายที่มีปัญหา Oligoasthenoteratozoospermia (OAT) อาจใช้จำนวนอสุจิมากกว่านั้น 5-10 เท่า¹

ระยะเวลาจากการเก็บไข่จนถึงผสมไขกับอสุจิขึ้นกับลักษณะของไข่เอง ไข่ที่ยังไม่สมบูรณ์อาจรอนานถึง 10 ชม ไข่ที่สุกเต็มที่จะรอนาน 3-4 ชม.ก่อนการผสม⁴

8. Fertilization evaluation

โดยทั่วไปจะดูตอน 16-20 ชั่วโมงหลัง insemination⁽¹⁾

ในกรณีที่มีการปฏิสนธิเกิดขึ้น จะเห็น pronuclei (PN) ของอสุจิและไข่ โดยปกติจะเห็น 2 pronuclei ถ้ามีเพียง 1 PN หรือมีมากเป็น 3 หรือ 4 PN ถือว่าผิดปกติควรคัดแยกออก⁴

9. Embryo transfer

สามารถกระทำได้ในช่วง Day 2 (2-4 cell stage) หรือ Day 3 (4-8 cell stage) โดยนำตัวอ่อนไปใส่ไว้ในโพรงมดลูกหรือท่อนำไข่¹

10. Luteal support

นิยมใช้ Progesterone IM ทุกวันนาน 10-14 วันและ/หรือ hCG 2,000-2,500 unit IM ทุก 3 วัน (โดยทั่วไปนิยมใช้ Progesterone อย่างเดียว)^{2,3}

Luteal Supportทำได้โดยให้ progesterone 100 mg IM วันละครั้ง หลังทำ Embryo transfer โดยให้เป็นเวลานาน 14 วัน หรือให้ hCG 2,500 IU, IM ทุก 3 วัน จำนวน 3 doses โดยเริ่มให้ hCG วันที่ 5 หลังจากการฉีด ovulatory dose ของ hCG⁽³⁾

หรือให้ progesterone vaginal suppositories, 25mg เข้า-

เย็น progesterone in oil 25 mg IM วันละ 1-2 ครั้ง เป็นเวลา 12 วัน โดยเริ่มให้ในวันที่ทำ embryo transfer²

ถ้ามีการตั้งครรภ์ก็ให้ progesterone ต่อจนถึงอายุครรภ์ 8-10 สัปดาห์²

11. Pregnancy test

เพื่อวินิจฉัยว่ามีการตั้งครรภ์เกิดขึ้นหรือไม่ภายหลังการทำ ART

การวินิจฉัยการตั้งครรภ์

โดยทั่วไปความสำเร็จของการรักษาคู่สมรสที่มีบุตรยากนั้นมักพิจารณาจากอัตราการตั้งครรภ์ (pregnancy rate) ในประเด็นนี้ปัญหาที่พบได้เสมอคือวิธีวินิจฉัยการตั้งครรภ์ ซึ่งหากสามารถทำได้เร็วเท่าไร ก็จะทำให้ทราบอัตราการตั้งครรภ์ ได้ใกล้เคียงกับความเป็นจริงมากยิ่งขึ้น

การวินิจฉัยการตั้งครรภ์อาจแบ่งออกได้เป็น

1. Biochemical pregnancy หมายถึงการตั้งครรภ์ที่วินิจฉัยได้จากการตรวจพบระดับของ beta HCG ในกระแสเลือดเพียงอย่างเดียว ซึ่งข้อจำกัดของการวินิจฉัยภาวะนี้คือการให้ HCG ก่อนการเก็บไข่ ตลอดจนการให้ HCG เพื่อกระตุ้นการทำงานของคอร์ปัสลูเทียมอาจมีผลต่อการวินิจฉัยการตั้งครรภ์ได้ Liu HC และคณะ พบว่าเมื่อให้ HCG ขนาดสูงเพื่อกระตุ้นการตกไข่นั้นจะยังคงตรวจพบระดับ HCG ในเลือดภายหลังการฉีดยาวนานถึง 12 วัน^{2,3} ภายหลัง embryo transfer ถ้าผลการตรวจครั้งแรกเป็นบวก ให้ทำการตรวจซ้ำในอีก 3 วันต่อมา ซึ่งหากตรวจวัดระดับ beta HCG ในระยะเวลาดังกล่าวเพื่อการวินิจฉัยการตั้งครรภ์อาจได้ผลบวกสูง (false positive) การแก้ไขปัญหานี้ทำได้โดยตรวจ HCG ครั้งแรก 12 วัน ภายหลัง embryo transfer ถ้าผลการตรวจครั้งแรกเป็นบวก ให้ทำการตรวจซ้ำในอีก 3 วันต่อมา และจะวินิจฉัยว่ามีการตั้งครรภ์เมื่อมีการเพิ่มของระดับ beta HCG ในครั้งที่สองเมื่อเทียบกับผลการตรวจครั้งแรก²

2. Clinical pregnancy หมายถึงการตั้งครรภ์ที่สามารถตรวจพบทางคลินิกได้แน่นอน วิธีการที่เร็วที่สุดทำได้โดยอาศัยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด ซึ่งถือเป็น gold standard ของการวินิจฉัย โดยมักจะพบ gestational sac ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 หลังระดูครั้งสุดท้าย หรือประมาณ 3 ถึง 4 สัปดาห์หลังการเก็บไข่⁴

3. การวินิจฉัยการแท้ง เนื่องจากยังมีปัญหาเกี่ยวกับการวินิจฉัยการตั้งครรภ์ระยะแรกเริ่มจึงอาจทำให้การเปรียบเทียบอัตราการแท้งในแต่ละรายงานคลาดเคลื่อนจากความเป็นจริงได้ โดยเฉพาะในกลุ่มที่วินิจฉัยเป็น biochemical pregnancy ซึ่งมีระดับ beta HCG สูงขึ้นเพียงครั้งเดียวแม้จะยังไม่มีการเคลื่อนของระดูก็ตาม หากนำมานับรวมด้วยจะ

ทำให้มีอัตราการตั้งครรภ์สูง แต่ก็มียอัตราการแท้งสูงขึ้นด้วย

Jones และคณะ⁴ ได้นิยามคำว่า pre-clinical abortion เพื่อการวินิจฉัยการแท้งแยกจากภาวะการเลื่อนของรอบประจำซึ่งไม่มีการตั้งครรภ์ โดยให้ความหมายว่าเป็นการแท้งที่เกิดขึ้นภายใน 4 สัปดาห์หลังการปฏิสนธิ และต้องมีระดับ beta HCG เพิ่มขึ้นจากการตรวจเลือดอย่างน้อย 2 ครั้งก่อนการแท้ง ครึ่งนั้น ส่วน clinical abortion หมายถึงการแท้งที่เกิดขึ้นภายหลังการเก็บไข่อย่างน้อย 4 สัปดาห์ ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่สามารถวินิจฉัยการตั้งครรภ์ได้ค่อนข้างแน่นอนแล้ว หรือเป็นการแท้งที่เกิดขึ้นภายหลังการตรวจพบ clinical pregnancy หรือสามารถยืนยันได้จากผลการตรวจทางพยาธิวิทยา

การตรวจวัดระดับ beta HCG ในเลือดภายหลังการใส่ตัวอ่อน นอกจากจะเป็นวิธีตรวจการตั้งครรภ์ที่เร็วที่สุดแล้วยังช่วยในการพยากรณ์โรคด้วย ระดับของ HCG จะบ่งบอกถึงความสมบูรณ์ของกระบวนการฝังตัวอ่อนและพยากรณ์การตั้งครรภ์ พบว่าหากระดับ HCG ในวันที่ 13-15 หลังจากใส่ตัวอ่อนสูงกว่า 150 หน่วย (IU) ต่อดิถี กว่ร้อยละ 90 ของการตั้งครรภ์จะสามารถดำเนินต่อไปจนคลอด ในทางตรงข้ามร้อยละ 50 ของรายที่มีระดับ HCG ในระยะเวลาดังกล่าว น้อยกว่า 150 หน่วยต่อดิถี จะมีปัญหา เช่น แท้งบุตร หรือตั้งครรภ์นอกมดลูก

เทคนิคอื่นๆ ในการทำ ART

1. การแช่แข็ง (cryopreservation)

การแช่แข็ง sperm โดยการเก็บไว้ใน liquid nitrogen (-196°C)⁶ ได้ผลดีมากในปัจจุบันเมื่อเทียบกับการแช่แข็งไข่ ทั้งนี้เนื่องจากความแตกต่างในขนาดของ cell, ปริมาณ cytoplasm และการเรียงตัวของ chromosomes ใน nucleus อย่างไรก็ดีตามหากความพยายามในการแช่แข็งไข่ ประสบผลสำเร็จ ก็จะมีประโยชน์มหาศาล เพราะเราจะสามารถเก็บรักษาไข่ไว้เพื่อบริจาคให้ผู้ที่ต้องการได้ ทำให้มีทางเลือกได้กว้างกว่าในปัจจุบันนี้ซึ่งกระทำเฉพาะการแช่แข็งตัวอ่อน (ไข่ที่ผสมแล้ว) เท่านั้น

วิธีการแช่แข็งตัวอ่อนที่นิยมใช้ในปัจจุบันเรียกว่า slow freezing¹ โดยอาศัยสาร cryoprotectant ซึ่งช่วยรักษาสภาพของ cell ในสภาพที่เย็นจัดไว้ได้นานโดย cell ไม่ถูกทำลาย สารเคมีดังกล่าวได้แก่ propanediol (PROH), dimethyl-sulfoxide (DMSO) และ glycerol ซึ่งเลือกใช้ในการแช่แข็งตัวอ่อนตั้งแต่ระยะ 1 cell (pronucleus) ไปจนถึงระยะ blastocyst ส่วนวิธีการ rapid freezing และ vitrification นั้น กำลังอยู่ระหว่างการศึกษาค้นคว้าซึ่งมีแนวโน้มว่าจะนำมาใช้ได้ไม่ช้านี้

2. การบริจาคเซลล์สืบพันธุ์และตัวอ่อน (gamete & embryo donation)

เนื่องจากการแพร่ระบาดของ HIV-Infection ในปัจจุบัน จึงทำให้ sperm donation จำกัดอยู่เฉพาะ frozen semen เท่านั้น เพราะต้องเก็บไว้เป็นเวลา 6 เดือน เพื่อตรวจสอบเลือดของผู้บริจาค เพื่อยืนยันว่าปลอดจากเชื้อ HIV ก่อนจะนำ donated semen นั้นมาใช้ได้

เนื่องจากความจำกัดของวิธีการแช่แข็งไข่ในปัจจุบันนี้ oocyte donation จึงทำได้แต่ fresh egg เท่านั้น โดยสามารถทำได้วิธี GIFT หรือ IVF ก็ได้

ส่วน embryo donation นิยมทำในรูปของ frozen-thawed embryos ให้แก่คู่สามี-ภรรยาที่มีปัญหาทั้งด้านเชื้ออสุจิและไข่

3. การเพาะเลี้ยงไข่ให้สุกในหลอดทดลอง (in vitro maturation (IVM) of human oocytes)

เนื่องจากปัญหาเกี่ยวกับค่าใช้จ่ายที่สูงมากของการใช้ฮอร์โมนกระตุ้นไข่ตก และการติดตามผลการเจริญเติบโตของฟองไข่ทำให้เกิดความคิดว่าการเก็บไข่ที่ไม่สุก (immature oocyte) ในรอบธรรมชาติมาเลี้ยงภายนอกร่างกายให้สุก (in vitro matured oocytes) แล้วทำการผสมกับเชื้ออสุจิของสามี (IVF) ให้ได้ตัวอ่อนออกมาเพื่อย้ายในรอบนั้น หรือแช่แข็งไว้ใช้ในรอบต่อไป น่าจะแก้ปัญหาดังกล่าวได้ ในขณะนี้นักมีการเริ่มค้นคว้าวิจัยในด้านนี้บ้างแล้ว แม้ว่าผลสำเร็จจะยังต่ำกว่าไข่ที่สุกในร่างกาย (in vivo matured eggs) อยู่ หากในอนาคตระบบการเลี้ยงไข่ดังกล่าวดีขึ้นก็จะมีประโยชน์ต่อคู่สามี-ภรรยาที่มีความจำกัดในด้านค่าใช้จ่าย หรือไม่ต้องผ่านการกระตุ้นรังไข่ด้วยฮอร์โมน และยังลดความเสี่ยงที่จะเกิดจากภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นเกิน (ovarian hyperstimulation syndrome : OHSS) อีกด้วย

4. Micromanipulation

การพัฒนาวิธีการ micromanipulation ในทศวรรษที่ผ่านมาทำให้ปัจจุบันมีวิธีช่วยการปฏิสนธิที่ได้ผลดีระยะแรก ทำโดยการเจาะ ZP ให้เป็นช่องเล็กๆ (partial zona dissection, PZD) ปัญหาของวิธีนี้คืออาจมีอสุจิหลายตัวผ่านเข้าไปในไข่ ต่อมามีการใช้วิธีฉีดอสุจิเข้าไปในบริเวณของ perivitelline space ที่เรียกว่า subzonal insemination (SUZI) แต่ผลสำเร็จของทั้ง 2 วิธีนี้ยังต่ำมาก จนกระทั่งในปี พ.ศ.2535 มีรายงานเกี่ยวกับผลสำเร็จของวิธีช่วยการปฏิสนธิโดยการฉีดอสุจิเข้าไปใน Cytoplasm ของไข่ (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) จากผลสำเร็จที่สูงทำให้เป็นวิธีที่แพร่หลายไปอย่างรวดเร็วทั่วโลก ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่าเป็นวิธีช่วยการปฏิสนธิที่ดีที่สุด^{2,4}

การทำ ICSI หมายถึง การนำเชื้ออสุจิเพียงตัวเดียวฉีดเข้าไปภายใน ooplasm ของไข่โดยตรง^{2,4} ข้อบ่งชี้ในการทำ ICSI เพื่อช่วยให้ไข่และอสุจิมีการปฏิสนธิเกิดขึ้นในห้องปฏิบัติการมีดังนี้^{2,4}

1. ผู้ที่เคยผ่านการรักษาด้วยการปฏิสนธินอกร่างกายมาแล้ว แต่ไม่มีการปฏิสนธิเกิดขึ้นในห้องปฏิบัติการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากไม่มีการปฏิสนธิเกิดขึ้น 2-3 ครั้ง โดยทั่วไปในรายที่มีผลการตรวจอสุจิปกติจะพบอัตราการปฏิสนธิประมาณร้อยละ 80-90 ในกรณีที่ไม่มีปฏิสนธิหรือมีน้อย ส่วนใหญ่ เกิดจากความผิดปกติในตัวอสุจิที่ไม่สามารถตรวจพบได้จากการดูลักษณะภายนอก ซึ่งมีผลทำให้ความสามารถในการเจาะชั้น ZP เพื่อเข้าไปปฏิสนธิกับไข่ลดลง

2. ผู้ที่มีเชื้ออสุจิผิดปกติ ซึ่งอาจจะผิดปกติที่ปริมาณและ/หรือคุณภาพ จากการศึกษพบว่าโอกาสปฏิสนธิจะลดลงหากฝ่ายชายมีเชื้ออสุจิน้อยกว่า 10 ล้านตัวต่อมิลลิลิตร มี ตัวอสุจิที่เคลื่อนไหวได้ และจำนวนอสุจิที่มีลักษณะภายนอกปกติมีน้อยกว่าร้อยละ 10

3. ผู้ที่มีจำนวนอสุจิที่เคลื่อนไหวได้ภายหลังจากการคัดแยกเชื้อในห้องปฏิบัติการน้อยกว่า 200,000 ตัว ซึ่งเป็นจำนวนที่ไม่เหมาะสมที่จะทำการรักษาด้วยวิธีการปฏิสนธินอกร่างกาย

4. ผู้ที่ตรวจไม่พบเชื้ออสุจิจากการตรวจน้ำเชื้อ (azoospermia) โดยอาจมีสาเหตุมาจากการอุดตันของทางเดินอสุจิ พบได้ประมาณร้อยละ 1-2 ของคู่สมรสที่มีบุตรยากที่มีสาเหตุมา จากฝ่ายชาย ซึ่งความผิดปกตินี้มีสาเหตุหลายอย่างเช่นไม่มี vas deferens มาแต่กำเนิด หรือเกิดการอุดตันภายหลังการติดเชื้อ หรือผู้ที่ได้รับการแก้หมันแล้วไม่ประสบความสำเร็จ การรักษาผู้ป่วยในกรณีนี้จะต้องทำการเจาะดูดอสุจิจาก epididymis ซึ่งจะได้อสุจิจำนวนน้อยจึงสมควรทำ ICSI ต่อไป การผ่าตัดเพื่อเก็บตัวอสุจิจาก epididymis ดังกล่าวเรียกว่า microsurgical epididymal sperm aspiration (MESA)

การผ่าตัด MESA อาศัยกล้องขยายที่มีกำลังขยายประมาณ 25-40 เท่า โดยทั่วไปจะผ่าตัดที่บริเวณ epididymis ส่วนต้น เนื่องจากตัวอสุจิที่ได้จากส่วนนี้จะมีความสามารถในการปฏิสนธิดีกว่าตัวอสุจิที่ได้จาก epididymis ส่วนอื่น ในการเก็บอสุจิโดยวิธีนี้ได้ปริมาณตัวอสุจิน้อยไม่เพียงพอที่จะนำมาใช้ในการปฏิสนธินอกร่างกายตามขั้นตอนปกติ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องนำอสุจิมาทำ ICSI ต่อไปเพื่อช่วยให้มีการปฏิสนธิเกิดขึ้นในห้องปฏิบัติการ

ผลของการรักษาด้วยวิธี MESA และ ICSI พบว่ามีอัตราการปฏิสนธิประมาณร้อยละ 45 อัตราการตั้งครรภ์ในบางราย สูงถึงร้อยละ 30-40 การเก็บเชื้ออสุจิจาก epididymis อีกวิธีหนึ่งคือการใช้เข็มดูดอสุจิโดยตรงที่เรียกว่า percutaneous epididymal sperm aspiration (PESA) โดยแทงเข็มขนาด 21G ผ่านผิวหนังไปที่บริเวณส่วนต้นของ epididymis

แล้วดูดออกมา นำไปคัดแยกอสุจิต่อไป พบว่าเป็นวิธีที่ได้ผลดีและมีภาวะแทรกซ้อนน้อย ในบางสถาบันใช้วิธีนี้แทน MESA

ในกรณีที่ไม่สามารถทำ MESA หรือ PESA ได้ ก็อาจจะเก็บเชื้อจากการผ่าตัดบริเวณอัณฑะ เพื่อนำชิ้นเนื้อที่ได้มาตรวจหาตัวอสุจิ เรียกการผ่าตัดชนิดนี้ว่า testicular biopsy with sperm extraction (TESE) จากการรายงานพบว่าผลสำเร็จของ การรักษาด้วยวิธี TESE ร่วมกับ ICSI ใกล้เคียงกับวิธี MESA ร่วมกับ ICSI

ในกรณีที่ตรวจไม่พบเชื้ออสุจิ และมีระดับ FSH สูงแสดงว่าอัณฑะไม่สามารถทำงานได้ซึ่งในอดีตจะไม่มีหนทางรักษา นอกจากการขอบริจาคอสุจิ แต่ในปัจจุบันพบว่าเมื่อทำการตัดชิ้นเนื้ออัณฑะของผู้ที่มีปัญหานี้มาตรวจอาจพบว่ามีอสุจิอยู่บ้างแม้ว่าจะมีจำนวนน้อย แต่ก็สามารถดูดออกมาและทำการรักษาด้วยวิธี ICSI ต่อไป

5. ไม่สามารถหลังเชื้ออสุจิด้วยตนเอง ซึ่งอาจจะพบในกรณีที่มีความผิดปกติ ของระบบประสาท หรือเกิดภายหลังการผ่าตัด การมีอุบัติเหตุต่อระบบประสาทส่วน spinal cord การเก็บเชื้ออสุจิเพื่อเตรียมทำ ICSI ในกรณีนี้สามารถทำได้โดยใช้กระแสไฟฟ้ากระตุ้นให้เกิดการหลั่งน้ำอสุจิ

5. การพัฒนาวิธีเพาะเลี้ยงตัวอ่อนในห้องปฏิบัติการ
ในกระบวนการปฏิสนธินอกร่างกาย ระยะฝังตัวของตัวอ่อนนับได้ว่าเป็นระยะที่มีอัตราการล้มเหลวมากที่สุด โดยจะเห็นได้จากอัตราการตั้งครรภ์ภายหลังการใส่ตัวอ่อนจะมีประมาณร้อยละ 20-30 เท่านั้น ปัจจัยสำคัญที่มีส่วนเกี่ยวข้องได้แก่ คุณภาพของตัวอ่อน คุณภาพของเยื่อโพรงมดลูก และวิธีการใส่ตัวอ่อน

ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการประเมินคุณภาพของตัวอ่อนที่ดีพอ ส่วนใหญ่จะใช้ลักษณะของตัวอ่อนที่เห็นจากกล้องจุลทรรศน์เป็นหลัก การศึกษาวิธีการประเมินคุณภาพตัวอ่อนที่ดีเป็นสิ่งจำเป็นในการคัดเลือกตัวอ่อนเพื่อเพิ่มโอกาสของความสำเร็จของการรักษา

วิธีการเพิ่มคุณภาพของตัวอ่อนที่สำคัญคือการพัฒนาวิธีการเพาะเลี้ยงตัวอ่อน ในห้องปฏิบัติการ ที่ผ่านมากการใส่ตัวอ่อนในโพรงมดลูกนิยมกระทำในวันที่ 2-3 หลังเก็บไข่ ในขณะที่ตัวอ่อนอยู่ในระยะ 2-8 เซลล์ ซึ่งในธรรมชาติตัวอ่อนระยะนี้ยังอยู่ในท่อนำไข่ ทั้งนี้เนื่องจากไม่สามารถเพาะเลี้ยงตัวอ่อนให้เจริญเติบโตในห้องปฏิบัติการต่อไปได้นาน

นับตั้งแต่มีการปฏิสนธินอกร่างกายเป็นต้นมาก็ได้มีการศึกษาและพัฒนาเกี่ยวกับน้ำยาเพาะเลี้ยงและวิธีการเพาะเลี้ยงตัวอ่อนมาตลอด โดยมีจุดมุ่งหมายที่จะหาน้ำยาเพาะเลี้ยงและวิธีการที่จะทำให้ตัวอ่อนเจริญเติบโตในห้อง

ปฏิบัติการได้จนถึงระยะ blastocyst ในอัตราที่สูง มีการศึกษาถึงส่วนประกอบของน้ำและสภาพแวดล้อมภายในท่อไข่และโพรงมดลูก มีการปรับส่วนประกอบของน้ำยาเพาะเลี้ยงตัวอ่อนเพื่อให้มีคุณสมบัติใกล้เคียงกับธรรมชาติมากที่สุด จนปัจจุบันนี้สามารถเลี้ยงตัวอ่อนมนุษย์ในห้องปฏิบัติการได้จนถึงระยะ blastocyst โดยใช้ Sequential media ในการเพาะเลี้ยง

6. Assisted hatching การช่วยการฟักตัวอ่อน

ปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการฝังตัวอีกอย่างหนึ่งคือ การที่ตัวอ่อนระยะ blastocyst หลุดออกจาก ZP (hatching) ซึ่งในบางรายอาจมีปัญหาโดยตัวอ่อนไม่สามารถหลุดออกจากชั้น ZP ได้ ทำให้ไม่มีการฝังตัวของตัวอ่อน เช่นในรายที่ผู้หญิงมีอายุมาก จะพบความผิดปกติของ ZP เพิ่มขึ้น⁴ การหาวิธีช่วย hatching จึงน่าจะมีประโยชน์

การช่วยฟักตัวอ่อนมีหลายวิธี⁵ วิธีที่นิยมใช้ในปัจจุบันคือ parital zona dissection (PZD) และ zona drilling โดย Cohen อ้างว่าช่วยเพิ่มอัตราตั้งครรภ์จาก 26% เป็น 46% และเพิ่มอัตราการฝังตัวจาก 13% เป็น 22% แต่ไม่มีรายงานอื่นสนับสนุน

7. Preimplantation genetic diagnosis

โรคบางอย่างสามารถวินิจฉัยได้โดยวิธีนี้คือ X-linked diseases เช่น Lesch-Nyhan syndrome, Duchenne muscular dystrophy, X-linked mental retardation, Adrenoleukodystrophy เป็นต้น ส่วน Single-gene defects ที่สามารถวินิจฉัยได้ เช่น Sickle cell anemia, Thalassemia, Cystic fibrosis, Tay-sachs disease เป็นต้น

แต่เดิมการวินิจฉัยโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมในทารกกระทำได้โดยการตัดเนื้อรกมาตรวจดู หรือด้วยการเจาะน้ำคร่ำมาตรวจ (prenatal diagnosis) ซึ่งหากพบว่าผิดปกติก็จำเป็นต้องทำ therapeutic abortion ซึ่งทำให้เกิดความเครียดต่อมารดา และยังมี morbidity อีกด้วย ดังนั้นวิธีการที่ช่วยให้ได้การวินิจฉัยก่อนที่จะมีการตั้งครรภ์ขึ้น (preimplantation diagnosis) จึงน่าที่จะมีประโยชน์ไม่น้อย วิธีการประกอบด้วยการแช่ตัวของ IVF ปกติ แล้วนำตัวอ่อนที่ได้มาทำ fetal biopsy โดยอาศัย Micromanipulator ในระยะ 4-8 cell stage เพื่อให้ได้ blastomere มา 1-2 อัน ซึ่งนับเป็น "ตัวแทน" ทาง genetic ของตัวอ่อนนั้นแล้วทำการวินิจฉัยโดยอาศัย PCR และ/หรือ FISH เพื่อบอกเพศของตัวอ่อนนั้น แล้วทำการคัดเฉพาะตัวอ่อนเพศหญิงใส่เข้าไปในโพรงมดลูก (ทั้งนี้เพราะ X-linked disorders มากกว่า 200 ชนิด นำโดยตัวอ่อนเพศชาย) นอกจากนี้ยังสามารถนำเอา blastomere ดังกล่าวไปศึกษาความผิดปกติของ genes โดยตรงได้ด้วยโดยอาศัย PCR technique อย่างไรก็ตามการตรวจด้วย PCR ก็

มีโอกาสผิดพลาดได้จากการปนเปื้อนของ DNA จากเซลล์ที่อยู่ใกล้เคียงหรือจากตัวอสุจิ (Sperm)

ผลสำเร็จของการปฏิสนธินอกร่างกาย และปัญหาเกี่ยวกับผลการตั้งครรภ์

ปัจจุบันมีวิธีช่วยการเจริญพันธุ์หลายวิธีแต่ที่มีการปฏิบัติกันแพร่หลายที่สุดคือการปฏิสนธินอกร่างกาย (IVF) รองลงมาคือการนำเซลล์สืบพันธุ์ไปใส่ที่ท่อไข่ (GIFT) จากการรวบรวมรายงานจากสถาบันต่างๆ ทั่วโลกจำนวน 760 แห่ง ใน 33 ประเทศ ในปี พ.ศ.2534 ซึ่งได้ออกรายงานในปี พ.ศ.2536 พบอัตราการตั้งครรภ์จากการปฏิสนธินอกร่างกายตั้งแต่ร้อยละ 6.3 ถึงร้อยละ 27.6 โดยเฉลี่ยร้อยละ 16.8-25^{2,4} ส่วนวิธีการนำเซลล์สืบพันธุ์ไปใส่ที่ท่อไข่นั้นพบการตั้งครรภ์ตั้งแต่ ร้อยละ 7 ถึงร้อยละ 40 ของการเก็บไข่ โดยเฉลี่ยร้อยละ 29.3⁴

นอกจากอัตราการตั้งครรภ์จากการปฏิสนธินอกร่างกายจะไม่สูงมากแล้ว ยังมีปัญหาเกี่ยวกับผลของการตั้งครรภ์ ซึ่งต่างจากการตั้งครรภ์โดยทั่วไปอยู่มาก โดยพบอุบัติการณ์ของการแท้งบุตร 20%³ การตั้งครรภ์นอกมดลูก 4-5%² combined pregnancy 1 %² multiple pregnancy 30%² มีการเพิ่มขึ้นของ low birth weight ส่วนอัตราความพิการแต่กำเนิดของทารกนั้นจากการรายงานต่างๆ พบว่ามีค่าใกล้เคียงกับการตั้งครรภ์ ตามธรรมชาติ^{2,3} อย่างไรก็ตามจากข้อมูลในปัจจุบันจัดได้ว่าอัตราการตั้งครรภ์จากการปฏิสนธินอกร่างกายถือเป็นการตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูงซึ่งควรจะได้มีการศึกษาหาสาเหตุหรือปัจจัยที่เกี่ยวข้องเพื่อทำการป้องกันหรือแก้ไขต่อไป

ผลสำเร็จของการฉีดอสุจิเข้าไปในเซลล์ไข่ จากการศึกษาวิจัยโดยทั่วไปในสถานที่มีความพร้อมของเครื่องมือและบุคลากรพบว่าอัตราความสำเร็จของการทำ ICSI สูงถึงร้อยละ 85-95⁴ ของจำนวนไข่ทั้งหมด ไข่ที่จะนำมาทำ ICSI จะต้องเป็น ไข่ที่สุกเต็มที่คืออยู่ในระยะ metaphase II ภายหลังการฉีดอสุจิเข้าไปในไข่จะมีอัตราการปฏิสนธิเกิดขึ้นประมาณร้อยละ 60 และเมื่อนำตัวอ่อนที่ได้จากการทำ ICSI ใส่ในโพรงมดลูกพบว่าและมีอัตราการตั้งครรภ์ประมาณร้อยละ 30-40⁴

อัตราความพิการแต่กำเนิดของทารกที่คลอดจากการทำ ICSI อาจมากขึ้น เนื่องจาก การทำ ICSI² อาจทำให้เกิดการ by pass ของ abnormal sperm ซึ่งปกติถูกป้องกันโดยวิธีทางธรรมชาติ แต่จากการรายงานต่างๆ พบว่าอัตราความพิการแต่กำเนิดของทารกที่คลอดจากการทำ ICSI ใกล้เคียงกับการตั้งครรภ์ตามธรรมชาติ จากการรายงานเมื่อเร็วๆ นี้ที่ได้ติดตาม

ทารกที่เกิดจาก ICSI 119 รายเปรียบเทียบกับเด็กที่เกิดจากการปฏิสนธินอกร่างกายตามปกติ พบว่าอัตราการพิการแต่กำเนิด และการเจริญเติบโตของเด็กในระยะหลังคลอดไม่แตกต่างกัน² อย่างไรก็ตามเนื่องจาก ICSI เป็นเทคนิคใหม่ จำนวนเด็กที่คลอดยังมีน้อย ดังนั้นคงจะต้องมีการติดตามต่อไป เพื่อที่จะให้ทราบผลการทำ ICSI ต่อความผิดปกติแต่กำเนิดและการพัฒนาการของเด็กที่คลอดออกมาในระยะยาว

ภาวะแทรกซ้อนของการกระตุ้นรังไข่

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือการที่รังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไปซึ่งอาจทำให้เกิดอันตรายต่อชีวิตได้ ได้มีการศึกษาวิธีป้องกันเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้หลายวิธี แต่ก็ยังไม่ได้ผลเต็มที่เนื่องจากยังไม่ทราบถึงพยาธิกำเนิดของความผิดปกตินี้ทุกขั้นตอน การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับเรื่องนี้จึงยังเป็นเรื่องที่น่าสนใจ ต่อไปนี้ในทศวรรษนี้

ส่วนปัญหาระยะยาวจากการกระตุ้นรังไข่ที่ได้รับความสนใจอย่างมากเมื่อเร็วๆ นี้ คือ การเกิดมะเร็งรังไข่และเต้านมที่สัมพันธ์กับการกระตุ้นรังไข่⁴ ซึ่งจากการศึกษาส่วนใหญ่เป็นเพียงรายงานผู้ป่วยและยังไม่สามารถสรุปผลได้ในขณะนี้ อย่างไรก็ตามถึงแม้จะระมัดระวังในการกระตุ้นรังไข่ โดยเลือกทำเฉพาะในรายที่มีความจำเป็นเท่านั้น และติดตามการศึกษาวินิจฉัยต่อไป

ผลกระทบต่อสังคม กฎหมาย และจริยธรรม^{1,4}

เช่นเดียวกับเทคโนโลยีอื่นๆ การปฏิสนธินอกร่างกายและเทคโนโลยีที่เกี่ยวข้องได้เจริญรุดหน้าอย่างต่อเนื่องและรวดเร็ว จึงทำให้เกิดผลกระทบทั้งทางด้านสังคม กฎหมาย และจริยธรรมในทุกๆ ประเทศในบางประเทศได้ออกกฎ

ระเบียบเกี่ยวกับเรื่องนี้เพื่อไม่ให้มีการปฏิบัติจนเกินขอบเขตจนเกิดอันตรายต่อสังคมและมนุษยชาติ

ปัญหาทางด้านจริยธรรมซึ่งยังคงเป็นที่ถกเถียงกันมากในปัจจุบัน ได้แก่ เทคนิคเกี่ยวกับการคัดเลือกเพศบุตร (sex-preselection) “แม่ผู้มบุญ” (surrogacy), และ human cloning

เอกสารอ้างอิง

1. ธีระ ทองสง, จตุพล ศรีสมบูรณ์, อภิชาติ โอฬารรัตนชัย. นรีเวชวิทยฉบับสอบบอร์ด ฉบับเรียบเรียงครั้งที่ 2. พิมพ์ครั้งที่ 1 กรุงเทพฯ : พี บี ฟอเรนซิกส์ เซนเตอร์,พ.ศ.2539 : 657-63.
2. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 5th ed. Baltimore : William & Wilkins, 1994 : 931-42.
3. Hornstein MD. Infertility In : Berex JS, Adashi EY, Hillard PA. editors. Novak's gynecology. 12th ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1995 : 944-52.
4. อร่าม โรจนสกุล,สมพร ชินสมบูรณ์.การปฏิสนธินอกร่างกายทางคลินิก ฉบับเรียบเรียงครั้งที่ 1. พิมพ์ครั้งที่ 1 กรุงเทพฯ : บริษัทสำนักพิมพ์ ข้าวฟ่างจำกัด, พ.ศ.2539 : 1-8,93-106,211-46, 363-78, 494-513.
5. Soules MR. Assisted reproductive technologies In : Keye WR Chang RJ. editors. Infertility Evaluation and treatment. 1st ed. Philadelphia :W.B.Saunders Company, 1995 : 729-72.
6. Damewood MD. Assisted reproductive technologies In :Wallach EE.,Zacur H.A. editors. Reproductive medicine and surgery. 1st ed. St.Louis:Mosby-Year Book,Inc.1995:845 - 60.