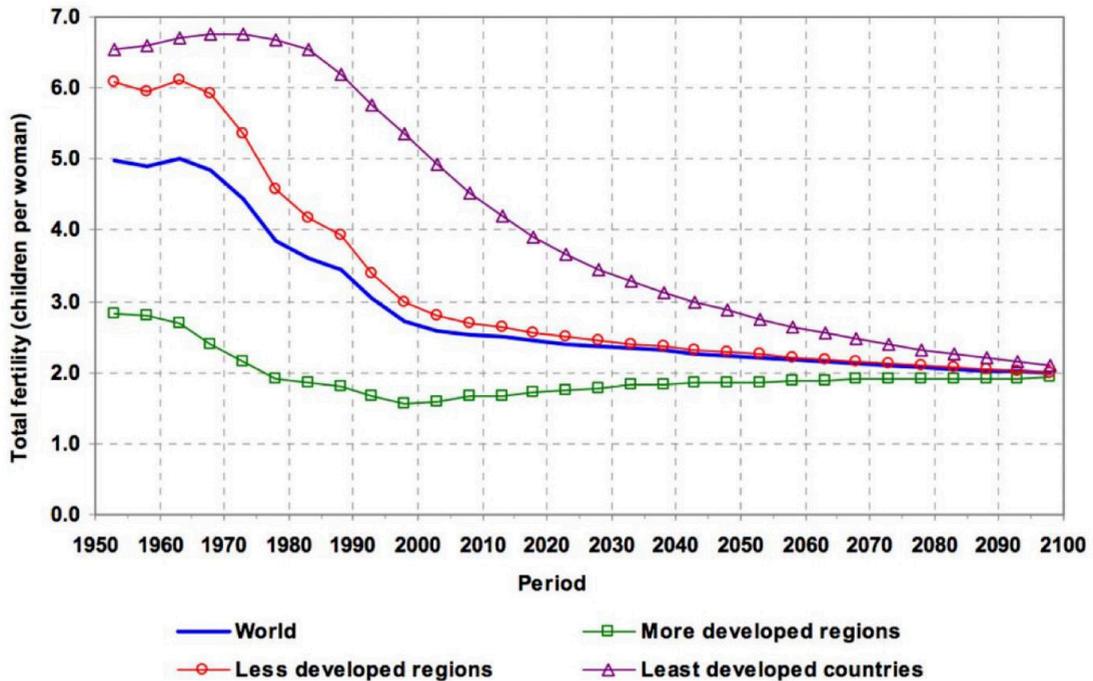


วิถีทางปฏิบัติในการวินิจฉัย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ สำหรับคู่สมรสที่มีบุตรยาก (practical diagnostic and investigational pathway for the infertile couple)

ชนกานต์ สืบถวิลกุล

บทนำ

อัตราการเจริญพันธุ์ของโลก (global fertility rate) มีแนวโน้มลดลงอย่างมากในทศวรรษที่ผ่านมา เช่นเดียวกับในประเทศไทย พบว่าอัตราการเจริญพันธุ์ลดลงมากกว่าร้อยละหกสิบในระยะเวลา 30 ปี ที่ผ่านมา⁽¹⁾ (รูปที่ 1⁽²⁾) ในปัจจุบันคู่สมรสมีแนวโน้มที่จะแต่งงานและมีบุตรเมื่ออายุมากขึ้น ทำให้ภาวะมีบุตรยากในปัจจุบันมีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้น โดยสาเหตุของภาวะมีบุตรยากสามารถเกิดได้จาก ปัจจัยทางด้านฝ่ายหญิง ปัจจัยทางด้านฝ่ายชาย ปัจจัยที่เกิดจากทั้งสองฝ่ายร่วมกัน และปัจจัยที่ไม่สามารถหาสาเหตุได้ โดยก่อนเข้ารับการรักษาภาวะมีบุตรยาก คู่สมรสควรได้รับการดูแลรักษาและตรวจประเมินที่เหมาะสม เพื่อหาสาเหตุของภาวะมีบุตรยาก เพื่อที่จะได้รับการดูแลรักษาที่เหมาะสมแก่คู่สมรสนั้น ๆ ต่อไป



รูปที่ 1. แสดงจำนวนบุตรต่อสตรีในภูมิภาคต่าง ๆ ของโลก ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1950 ถึงปี ค.ศ. 2100⁽²⁾

คำนิยาม

Infertility⁽³⁾ หมายถึง คู่สมรสที่มีเพศสัมพันธ์อย่างสม่ำเสมอ จำนวน 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 1 ปี และไม่มี การตั้งครรภ์เกิดขึ้น โดยไม่ได้มีการคุมกำเนิดร่วมด้วย หรือระยะเวลา 6 เดือนในกรณี ที่คู่สมรสฝ่ายหญิงที่มีอายุเกิน 35 ปีขึ้นไป

Primary infertility หมายถึง คู่สมรสที่มีเพศสัมพันธ์อย่างสม่ำเสมอ จำนวน 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 1 ปี และไม่มี การตั้งครรภ์เกิดขึ้น โดยไม่ได้มีการคุมกำเนิดร่วมด้วย โดยสตรีผู้นั้นไม่เคยมี การตั้งครรภ์มาก่อน

Secondary infertility หมายถึง คู่สมรสที่มีเพศสัมพันธ์อย่างสม่ำเสมอ จำนวน 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 1 ปี และไม่มี การตั้งครรภ์เกิดขึ้น โดยไม่ได้มีการคุมกำเนิดร่วมด้วย โดยสตรีผู้นั้นเคยมี การตั้งครรภ์รวมทั้งการแท้งบุตรมาก่อน

Subfertility หมายถึง คู่สมรสที่ไม่มีการตั้งครรภ์ภายหลัง ระยะเวลา 1 ปี หลังจาก ที่พยายามมีบุตร

Fecundability หมายถึง โอกาสที่จะมีการตั้งครรภ์ในหนึ่งรอบประจำเดือน (probability of pregnancy per cycle)

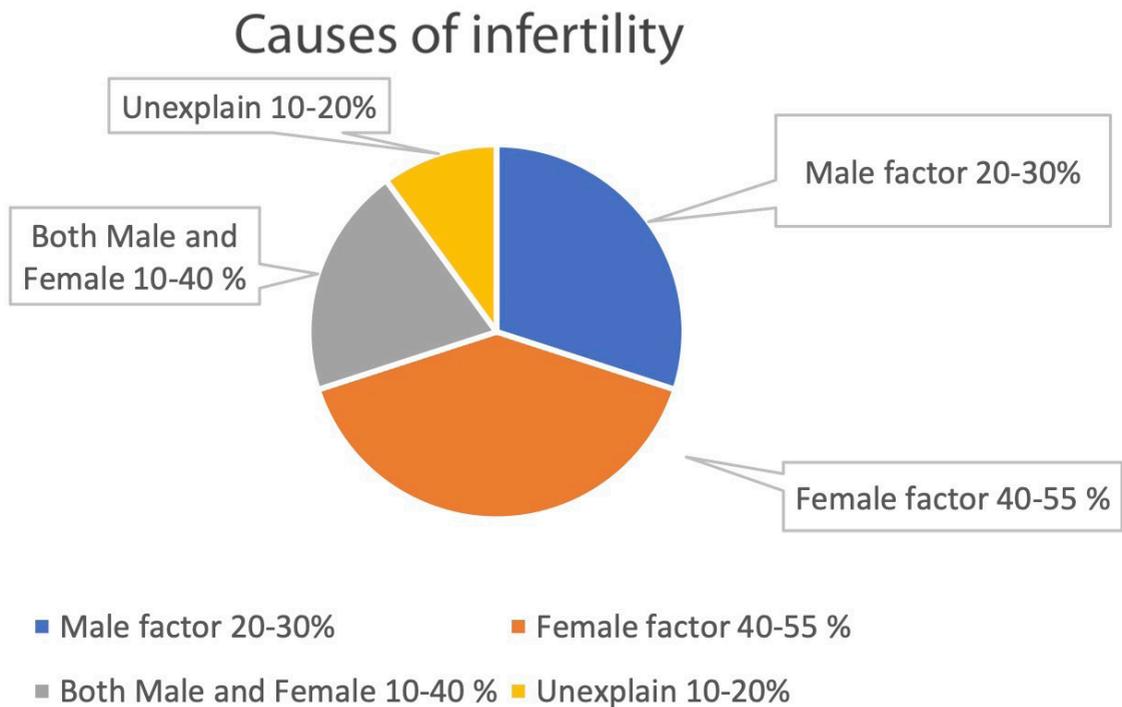
Fecundity หมายถึง โอกาสที่จะมีการตั้งครรภ์และมีการเกิดมีชีพในหนึ่งรอบประจำเดือน (probability of achieving a live birth in single cycle)

ภาวะมีบุตรยาก (infertility) หมายถึง คู่สมรสที่มีเพศสัมพันธ์อย่างสม่ำเสมอ จำนวน 2-3 ครั้ง ต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 1 ปี และไม่มี การตั้งครรภ์เกิดขึ้น โดยไม่ได้มีการคุมกำเนิดร่วมด้วย โดยสามารถ

แบ่งได้เป็น primary infertility และ secondary infertility ดังคำนิยามข้างต้น ตามประวัติการเคยตั้งครรภ์ หรือมีบุตรมาก่อนของฝ่ายหญิง โดยภาวะมีบุตรยากในปัจจุบันมีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้น จากการศึกษาในปัจจุบัน คู่สมรสมีแนวโน้มที่จะแต่งงานและมีบุตรเมื่ออายุมากขึ้น

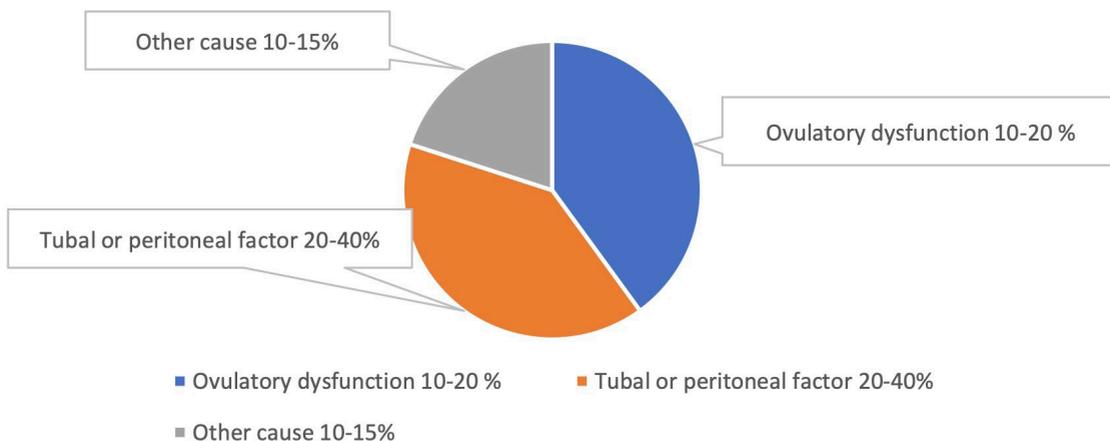
สาเหตุของภาวะมีบุตรยาก

สาเหตุของภาวะมีบุตรยากพบได้แตกต่างกันไปในแต่ละคู่สมรส สาเหตุอาจเกิดจากฝ่ายใดฝ่ายหนึ่ง หรือทั้งสองฝ่ายได้ โดยสามารถแบ่งได้ดังนี้ สาเหตุจากฝ่ายชาย สาเหตุจากฝ่ายหญิง สาเหตุจากทั้งสองฝ่าย และภาวะมีบุตรยากที่ไม่ทราบสาเหตุ (unexplained infertility) ดังรูปที่ 2⁽⁴⁾ โดยสาเหตุที่เกิดจากฝ่ายหญิง สามารถแบ่งได้เป็นความผิดปกติต่าง ๆ ดังนี้ การทำงานของรังไข่ที่ลดลง (decreased ovarian reserve) การตกไข่ที่ผิดปกติ (ovulatory factor) ความผิดปกติของท่อนำไข่ (tubal factor) ความผิดปกติของมดลูก (uterine factor) ความผิดปกติของอุ้งเชิงกราน (pelvic factor) ดังรูปที่ 3⁽⁴⁾ และตารางที่ 1⁽⁴⁾



รูปที่ 2. แสดงสาเหตุของภาวะมีบุตรยาก⁽⁴⁾

Approximated prevalence of causes of infertility in female



รูปที่ 3. แสดงสาเหตุของภาวะมีบุตรยากที่เกิดจากปัจจัยทางด้านฝ่ายหญิง⁽⁴⁾

ตารางที่ 1. ความชุกและสาเหตุของภาวะมีบุตรยาก⁽⁴⁾

อัตราความชุกของสาเหตุภาวะมีบุตรยาก	ร้อยละ
สาเหตุจากฝ่ายชาย	17-28
ทั้ง 2 ฝ่าย	8-39
สาเหตุจากฝ่ายหญิง	33-40
ไม่ทราบสาเหตุ	8-28
สาเหตุภาวะมีบุตรยากในฝ่ายหญิง	ร้อยละ
สาเหตุจากตกไข่ผิดปกติ	21-36
สาเหตุจากท่อนำไข่และเยื่อบุช่องท้อง	16-28
สาเหตุอื่น ๆ	9-12

การประเมินภาวะมีบุตรยาก

หลักสำคัญในการดูแลรักษาคู่สมรสมีบุตรยาก คือต้องประเมินหาสาเหตุของภาวะมีบุตรยากในแต่ละคู่ และให้การรักษาที่เหมาะสมตามสาเหตุนั้น ๆ ในบทความนี้จะขอกล่าวถึง การประเมินภาวะมีบุตรยากตั้งแต่การซักประวัติ การตรวจร่างกาย และตรวจประเมินทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสม เพื่อหาสาเหตุของภาวะมีบุตรยาก เพื่อที่จะได้รับการดูแลรักษาที่เหมาะสมแก่คู่สมรสนั้น ๆ ต่อไป

การประเมินภาวะมีบุตรยากในคู่สมรสฝ่ายหญิง

การซักประวัติ⁽⁵⁾

ประวัติการมีบุตรยาก ระยะเวลาของการมีบุตรยาก

ประวัติประจำเดือน ได้แก่ อายุที่มีประจำเดือนครั้งแรก ความสม่ำเสมอของประจำเดือน ระยะห่างระหว่างรอบประจำเดือน จำนวนวันที่มีเลือดออก ปริมาณของเลือดประจำเดือน อาการปวดประจำเดือน รวมถึงอาการผิดปกติอื่นขณะมีประจำเดือน (molimina symptoms)

ประวัติการคุมกำเนิดที่เคยใช้

ความถี่ห่างของการมีเพศสัมพันธ์ ความผิดปกติของการมีเพศสัมพันธ์ (sexual dysfunction)

ประวัติการตั้งครรภ์ และภาวะแทรกซ้อนหลังการคลอดหรือแท้ง

ประวัติการตรวจรักษาภาวะมีบุตรยากที่ผ่านมา

ประวัติการเจ็บป่วย การได้รับอุบัติเหตุ การนอนโรงพยาบาล และการผ่าตัดในอดีต

ประวัติการเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ และภาวะการอักเสบในอุ้งเชิงกราน

ประวัติการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก และการรักษาที่ผ่านมา

ประวัติโรคประจำตัว ประวัติการแพ้ยา และยาต่าง ๆ ที่ใช้อยู่เป็นประจำในปัจจุบัน

ประวัติการสูบบุหรี่ การดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ หรือการใช้สารเสพติด

ประวัติโรคในครอบครัว และโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม เช่น การพัฒนาการที่ผิดปกติ การหมดประจำเดือนเร็วกว่ากำหนด

ประวัติอาการผิดปกติอื่น ๆ เช่น โรคไทรอยด์ ปวดท้องเรื้อรัง น้ำนมไหล ภาวะขนดก หรืออาการเจ็บปวดระหว่างการมีเพศสัมพันธ์ การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว

ประวัติการสัมผัสสารพวก diethylstilbestrol (DES) ขณะอยู่ในครรภ์มารดา

ประวัติอาชีพและสิ่งแวดล้อมในการทำงาน

การตรวจร่างกาย

บันทึกน้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย (body mass index-BMI) ความดันโลหิต ซีฟจร

ตรวจต่อมไทรอยด์ มีภาวะต่อมไทรอยด์โต หรือมีก้อน กดเจ็บหรือไม่

ตรวจเต้านม เพื่อดูภาวะน้ำนมไหล

ตรวจเพื่อสืบค้นภาวะแอนโดรเจนเกิน เช่น ขนดก หน้ามัน สีขึ้นบริเวณส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย

ตรวจภายในเพื่อดูความผิดปกติของช่องคลอด ปากมดลูก มูกบริเวณปากมดลูก ตัวมดลูก และรังไข่ หรือก้อนที่กดเจ็บใน cul-de-sac

การตรวจเพื่อคัดกรอง

การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก ซึ่งแนะนำให้ตรวจในหญิงที่มีเพศสัมพันธ์แล้วทุกราย

การตรวจเลือดเพื่อคัดกรองโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ (sexually transmitted disease) ได้แก่ ซิฟิลิส ไวรัสตับอักเสบบี คลาไมเดีย (*Chlamydia*) และ เอชไอวี (HIV)

การตรวจเลือดเพื่อดูภูมิคุ้มกันของโรคหัดเยอรมัน (rubella immunity) ในกรณีที่ไมแนใจว่าเคยได้รับภูมิคุ้มกันหรือเคยมีการติดเชื้อมาก่อนหรือไม่ แนะนำให้ให้วัคซีนหัดเยอรมันก่อนเข้ารับการรักษา และให้คุมกำเนิดเป็นระยะเวลา 1 เดือนหลังให้วัคซีน

Chlamydia antibody test (CAT) คือ ตรวจคัดกรองเชื้อคลาไมเดีย ทราโคมาติส (*Chlamydia trachomatis*) ซึ่งเป็นเชื้อที่พบบ่อยที่เป็นสาเหตุหลักของการติดเชื้อในอุ้งเชิงกราน ที่เป็นปัจจัยหลักที่สำคัญที่ทำให้เกิดความผิดปกติของท่อนำไข่ โดยการตรวจเป็นการตรวจด้วยการทดสอบที่มีความไวสูง จากตัวอย่างที่เก็บจากปากมดลูก ก่อนการทำหัตถการ เช่น ก่อนการฉีดสีประเมินท่อนำไข่ (hysterosalpingogram, HSG) หรือการส่องกล้องเข้าไปตรวจในโพรงมดลูก (hysteroscopy) และหากพบว่าผลตรวจเป็นบวก คู่สมรสควรได้รับการรักษาที่เหมาะสมก่อนการทำหัตถการ แต่ในกรณีที่ไม่มี การตรวจคัดกรองเชื้อคลาไมเดียมาก่อน หากมีการทำหัตถการด้วยการใส่เครื่องมือผ่านปากมดลูกเข้าไปในโพรงมดลูก ควรให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันไว้ด้วย เช่น doxycycline เป็นต้น

การตรวจหาภูมิต้านทานของเชื้อคลาไมเดียจะมีประโยชน์ในรายที่ได้ผลบวก เนื่องจากมีความเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงของท่อนำไข่ ซึ่งอาจพิจารณาทำการตรวจดูการอุดตันของท่อนำไข่ โดยพบว่า การตรวจ CAT มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 40-50 ค่าทำนายผลบวก (positive predictive value) ร้อยละ 60 ค่าทำนายผลลบ (negative predictive value) ร้อยละ 80-90 เมื่อเทียบกับการประเมินท่อนำไข่โดยการผ่าตัดผ่านกล้องในการวินิจฉัยการอุดตันของท่อนำไข่ส่วนปลาย (distal tubal disease)

การตรวจประเมินการตกไข่ (confirmation of ovulation)

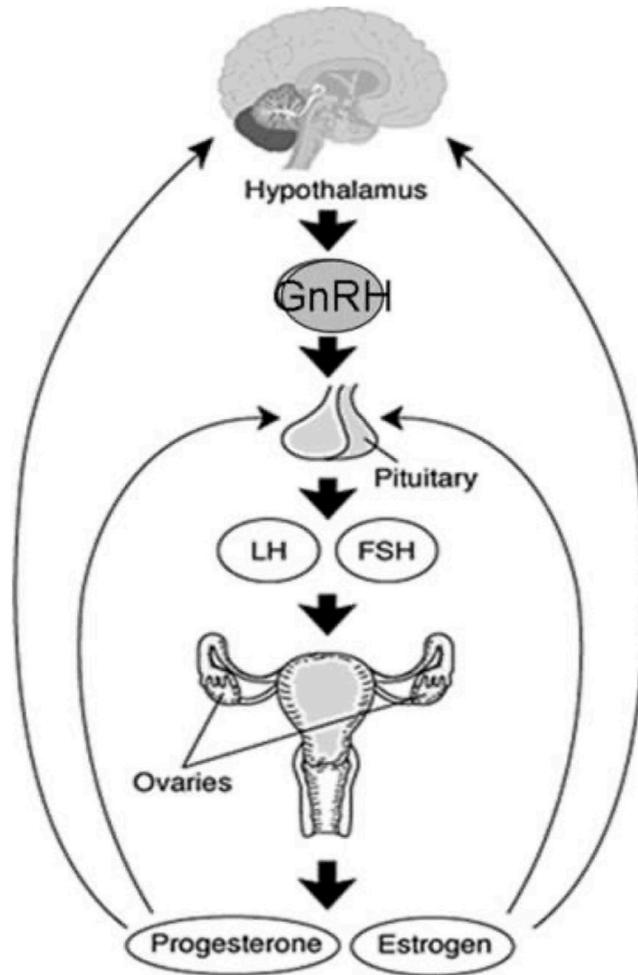
การตกไข่ที่ผิดปกติพบได้ ร้อยละ 15-40 ในสตรีที่มีภาวะมีบุตรยาก ส่วนมากสตรีที่มีปัญหาดังกล่าวมักพบอาการแสดงทางคลินิก ได้แก่ ภาวะขาดประจำเดือน หรือประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ (oligomenorrhea/amenorrhea) ในสตรีที่มีการตกไข่ส่วนใหญ่มักมีรอบประจำเดือนที่สม่ำเสมอ ประมาณ 21-35 วัน บางรายอาจสังเกตได้ว่ามีตกขาวเป็นมูกใส ๆ ในช่วงใกล้จะมีการตกไข่ หรือบางรายอาจมีอาการ (molliminal symptoms) เช่น ปวดท้องน้อย ตึงคัดเต้านมก่อนมีประจำเดือนได้

การตกไข่ในสตรีที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์เกิดขึ้นโดยกลไกการทำงานของ hypothalamic-pituitary-ovarian axis (รูปที่ 4⁽⁶⁾) โดยเริ่มจากการหลั่ง gonadotropin-releasing hormone (GnRH) จากสมองส่วนไฮโปธาลามัส (hypothalamus) แบบเป็นจังหวะ (pulsatile) เพื่อกระตุ้นต่อมใต้สมอง (pituitary gland) ให้มีการหลั่งฮอร์โมน follicle-stimulating hormone (FSH) และ FSH จะเป็นตัวกระตุ้น granulosa cell บริเวณรอบ ๆ ฟองไข่ให้มีจำนวนมากขึ้น ซึ่งการเพิ่มของ granulosa cell นี้ จะทำให้จำนวนของตัวรับ FSH (FSH receptor) มีจำนวนเพิ่มขึ้นตามไปด้วย ฮอร์โมน FSH ที่ถูกหลั่งออกมาจะจับตัวตัวรับดังกล่าว และกระตุ้นให้เกิดการสร้างเอนไซม์หลาย ๆ ชนิด โดยเฉพาะ aromatase ซึ่งจะ

ตัวเปลี่ยนฮอร์โมน androgen ที่หลังจาก theca cell ให้เป็นเอสโตรเจน และเอสโตรเจนที่เพิ่มปริมาณมากขึ้นนี้ บางส่วนจะถูกส่งเข้าไปในกระแสเลือด กลายเป็น negative feedback ไปที่ต่อมใต้สมอง ทำให้การหลั่งฮอร์โมน FSH ลดลง ฟองไข่ใบอื่น ๆ ที่มีจำนวนของตัวรับ FSH ไม่เพียงพอก็จะหยุดการเจริญและฝ่อไป สำหรับฟองไข่ใบที่โตที่สุด (dominant follicle) ที่มีจำนวนของตัวรับ FSH มากที่สุด จะเจริญต่อไปได้แม้ว่าระดับของ FSH ในเลือดจะลดลง ซึ่งเหตุการณ์การคัดเลือก dominant follicle ในรังไข่นี้ จะเกิดขึ้นประมาณวันที่ 6-7 ของรอบประจำ

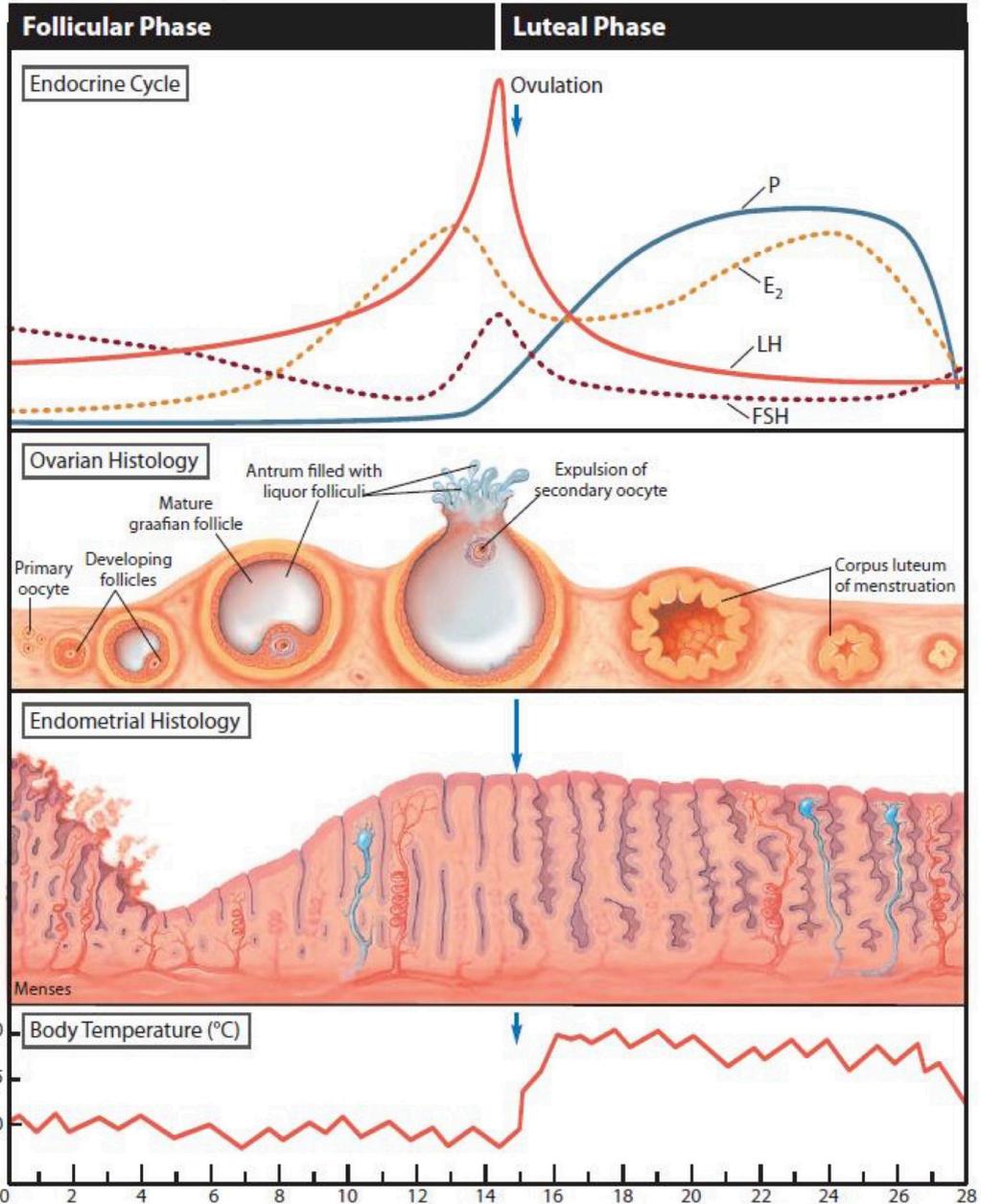
เมื่อถึงเวลาที่ฟองไข่เกือบจะสมบูรณ์เต็มที่ จะมีการสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจนเพิ่มขึ้นอย่างมากและรวดเร็ว โดยปริมาณจะสูงที่สุดประมาณ 24-36 ชั่วโมงก่อนที่ไข่จะตก ซึ่งทำให้เกิด positive feedback ของฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ต่อมใต้สมอง กระตุ้นให้เกิด FSH และ LH surge ซึ่งเมื่อมีการเริ่มต้นของ LH surge จะมีการตกไข่เกิดขึ้นตามมาใน 34-36 ชั่วโมงถัดไป หรือประมาณ 10-12 ชั่วโมงภายหลังจากที่ LH ขึ้นถึงระดับสูงสุด และ LH surge ที่เกิดขึ้นจะทำให้กระบวนการแบ่งตัวของไข่ที่ค้างอยู่ในระยะ prophase I ของ meiosis เกิดขึ้นต่อจนได้เป็นไข่ที่อยู่ในระยะ metaphase II โดยไข่ที่ตกออกมาจากรังไข่จะอยู่ในระยะนี้ ส่วนบริเวณของฟองไข่ที่ไข่ตกไปแล้วจะเปลี่ยนแปลงไปเป็น corpus luteum และสร้างฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนและเอสโตรเจนออกมา การทำงานที่สัมพันธ์กันของไฮโปทาลามัส ต่อมใต้สมอง และรังไข่ในการควบคุมให้มีการตกไข่ แสดงดังรูปที่ 5⁽⁷⁾ และ 6⁽⁸⁾

สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของการตกไข่ที่ผิดปกติ คือ ภาวะ polycystic ovary syndrome (PCOS) โดยวิธีที่ใช้ในการตรวจประเมินการตกไข่มีดังต่อไปนี้



รูปที่ 4. แสดงการทำงานที่สัมพันธ์กันของไฮโปทาลามัส ต่อมใต้สมอง และรังไข่ในการควบคุมให้มีการตกไข่⁽⁶⁾

LH: luteinizing hormone, FSH: follicle-stimulating hormone, GnRH: gonadotropin-releasing hormone

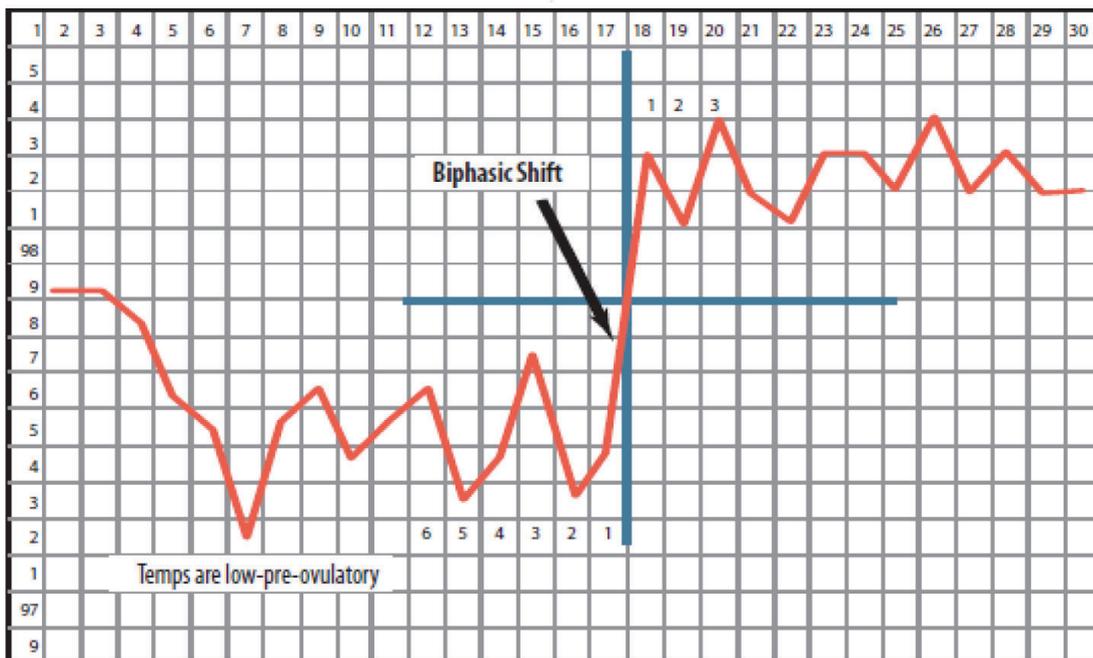


รูปที่ 5. Ovarian-uterine cycle หลังจากการตกไข่ จะมีการสร้างฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนจากเซลล์ corpus luteum ทำให้ร่างกายมีอุณหภูมิสูงขึ้นประมาณ 0.3–0.7 องศาเซลเซียส⁽⁷⁾

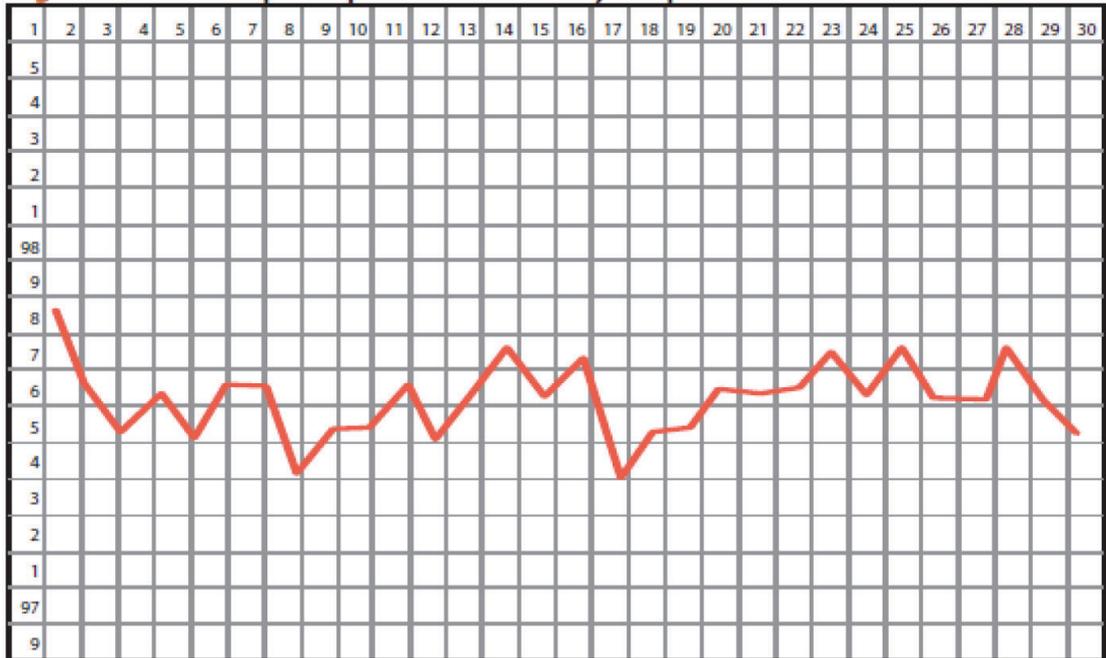
การวัดอุณหภูมิกายพื้นฐาน (basal body temperature, BBT)⁽⁸⁾

การวัดอุณหภูมิกายพื้นฐาน เป็นการใช้ปรอทวัดอุณหภูมิบริเวณปาก หรือทวารหนัก ในตอนเช้าหลังตื่นนอน ก่อนลุกจากเตียง หรือทำกิจกรรมต่าง ๆ เป็นการตรวจการตกไข่ที่ง่ายและราคาไม่แพง โดยเชื่อว่าหลังจากมีไข่ตก จะมีการสร้างฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน ซึ่งทำให้อุณหภูมิร่างกายเพิ่มขึ้นประมาณ 0.5-1 องศา

ฟาเรนไฮต์ จากอุณหภูมิพื้นฐานเดิมประมาณ 97-98.8 องศาฟาเรนไฮต์ โดยพบว่าการตกไข่จะเกิดขึ้นสามวันหลังจากมีการเพิ่มขึ้นของอุณหภูมิ โดยในสตรีที่มีไข่ตกจะพบลักษณะของกราฟจากการวัดอุณหภูมิกายพื้นฐาน เป็นรูปแบบ biphasic ดังรูปที่ 6⁽⁸⁾ ซึ่งแตกต่างจากสตรีที่ไข่ไม่ตกจะมีลักษณะกราฟจากการวัดอุณหภูมิกายพื้นฐาน เป็นรูปแบบ monophasic ดังรูปที่ 7⁽⁸⁾ แต่อย่างไรก็ตามการวัดอุณหภูมิกายพื้นฐานยังมีข้อจำกัดในเรื่องความถูกต้องของการทำนายการตกไข่ รวมถึงการสูบบุหรี่ และการนอนหลับที่อาจมีผลรบกวนต่อการวัดการวัดอุณหภูมิกายพื้นฐานได้



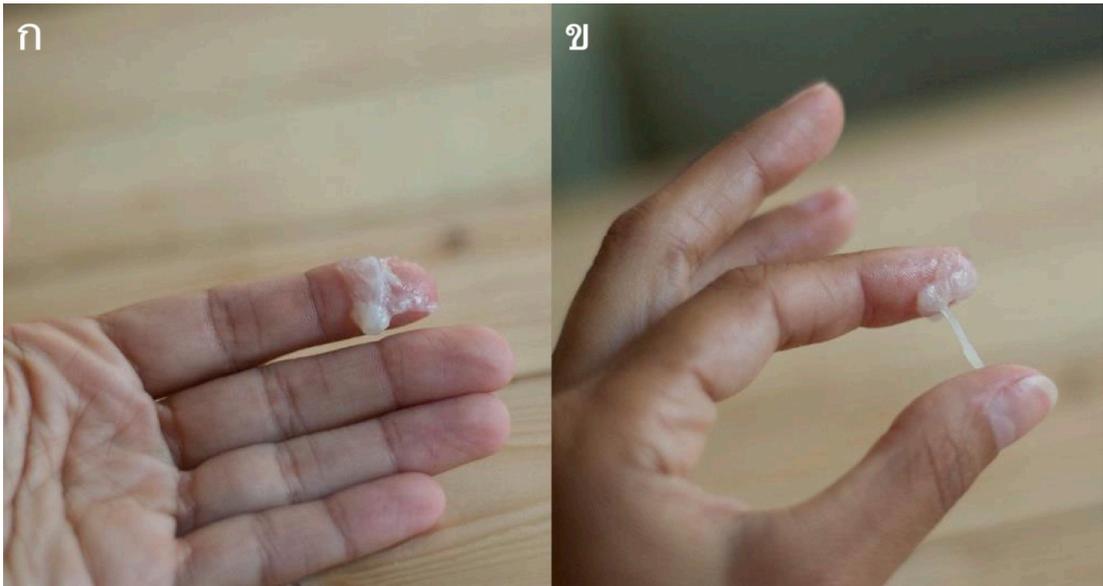
รูปที่ 6. แสดงรูปแบบ biphasic ของอุณหภูมิกายพื้นฐาน (basal body temperature)⁽⁸⁾



รูปที่ 7. แสดงรูปแบบ monophasic ของอุณหภูมิร่างกายพื้นฐาน (basal body temperature)⁽⁸⁾

การดูลักษณะมูกปากมดลูก (cervical mucus)

ลักษณะมูกปากมดลูก (cervical mucus) จะมีการเปลี่ยนแปลงที่แตกต่างกันตามระดับฮอร์โมนในแต่ละช่วงต่าง ๆ ของรอบประจำเดือน โดยในช่วงที่เหมาะสมสำหรับการปฏิสนธิ (fertile window) ลักษณะมูกปากมดลูกจะใสและลื่น (clear and slippery) ส่วนในช่วงอื่นของรอบประจำเดือนลักษณะมูกปากมดลูกจะแห้งและเหนียว (dry and sticky) รูปที่ 8⁽⁴⁾



รูปที่ 8. ก. แสดงมูกปากมดลูกที่แห้งและเหนียว (dry and sticky) และ ข. แสดงมูกปากมดลูกที่ใสและลื่น (clear and slippery)⁽⁴⁾

การตรวจระดับ luteinizing hormone (LH monitoring)

ในปัจจุบันมีการวางจำหน่ายชุดตรวจระดับฮอร์โมน LH จากปัสสาวะ เพื่อทำนายการตกไข่อย่างแพร่หลาย โดยการตรวจ LH จากปัสสาวะใช้วิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ซึ่งสามารถตรวจพบได้ถ้ามีระดับ LH ในปัสสาวะ 35-50 มิลลิยูนิต/มล. มีความใกล้เคียงกับการตรวจระดับ LH จากเลือด โดย LH จะตรวจพบในปัสสาวะภายหลังมีการสูงขึ้นของระดับ LH ในกระแสเลือด (LH surge) ประมาณ 2 ชั่วโมง โดยหลังจาก LH surge การตกไข่มักเกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง โดยการตรวจแนะนำให้ใช้ปัสสาวะในช่วงระหว่างวัน หรือช่วงเย็น หรือควรตรวจสองครั้งต่อวัน เนื่องจากช่วงระยะเวลาของการเกิด LH surge มักสั้นกว่า 12 ชั่วโมง แต่อย่างไรก็ตามการตรวจ LH ในปัสสาวะอาจให้ผลบวกปลอมและผลลบปลอมได้ในผู้ป่วยบางราย เช่นในสตรีที่มีรอบเดือนไม่สม่ำเสมอ

การตรวจระดับ LH จากปัสสาวะ มีค่าทำนายผลบวก (positive predictive value) และค่าทำนายผลลบ (negative predictive value) อยู่ที่ร้อยละ 92 และร้อยละ 95 ตามลำดับ

การวัดระดับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนในช่วงกึ่งกลางของระยะลูเทียล (mid luteal serum progesterone)⁽⁵⁾

หลังจากมีการตกไข่ในรอบเดือนปกติ จะมีการหลั่งฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนจาก corpus luteum การวัดระดับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนในช่วงกึ่งกลางของระยะลูเทียล (mid luteal serum progesterone) โดยจะตรวจประมาณ 7 วัน ก่อนที่รอบประจำเดือนใหม่จะเริ่มต้น หรือ 7 วัน หลัง LH surge โดยระดับของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนที่ใช้เป็นจุดตัดมีความแตกต่างกันในแต่ละห้องปฏิบัติการ ค่าที่สูงกว่า 3 นาโนก./มล. แสดงถึงว่ามีการตกไข่เกิดขึ้น และค่าที่มากกว่า 10 นาโนก./มล. นั้นแสดงว่าการสร้างฮอร์โมน

ของคอร์ปัสลูเตียมเป็นปกติ แต่อย่างไรก็ตามการตรวจวัดอาจมีความคลาดเคลื่อนในการทำนายผลได้เนื่องจากการหลั่งของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนที่มีลักษณะไม่คงที่ (pulsatile secretion) โดยอาจตรวจพบค่าที่แตกต่างกันได้ถึง 7 เท่าในระยะเวลาแตกต่างกัน 2-3 ชั่วโมง

การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด (transvaginal ultrasonography)

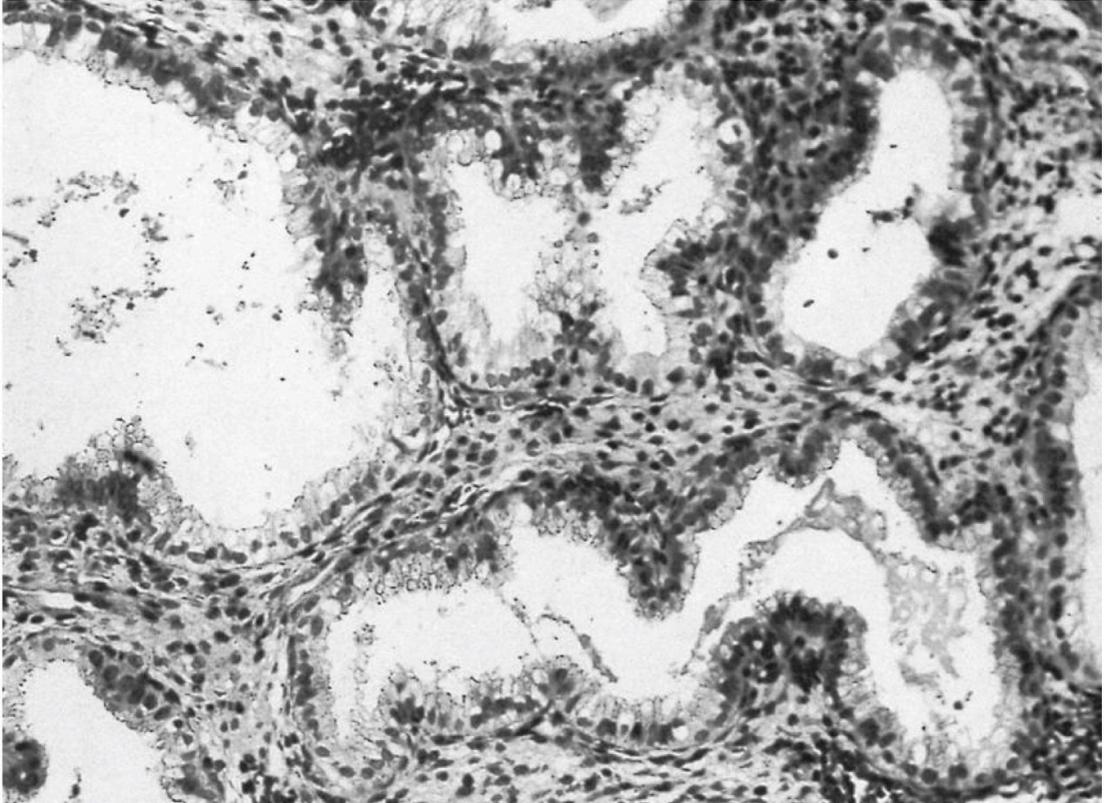
การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดเพื่อติดตามดูฟองไข่ (transvaginal ultrasound) สามารถใช้ตรวจติดตามจำนวนฟองไข่ (follicle) และขนาดของฟองไข่ได้ โดยขนาดของฟองไข่ที่เหมาะสมสำหรับการตกไข่ (preovulatory follicle) จะมีขนาดประมาณ 17-19 มม. โดยเมื่อเราตรวจติดตามจากการคลื่นเสียงความถี่สูง แล้วพบว่าฟองไข่มีการลดขนาดลง (follicle collapse) ร่วมกับมีน้ำในอุ้งเชิงกราน (free fluid in cul-de-sac) หรือร่วมกับการเห็น corpus luteum จากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง ซึ่งเป็นหลักฐานซึ่งแสดงถึงการตกไข่

แต่อย่างไรก็ตาม การตรวจการตกไข่โดยใช้การตรวจติดตามจากคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดเป็นการตรวจที่มีราคาแพง และต้องอาศัยบุคลากรทางการแพทย์ ดังนั้นจึงเหมาะสำหรับสตรีที่ตรวจโดยวิธีอื่นไม่สำเร็จ หรือใช้ในการตรวจติดตามในกรณีที่มีการกระตุ้นไข่ เป็นต้น

การตรวจทางพยาธิวิทยาของเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial biopsy)

การตรวจจากเยื่อบุโพรงมดลูก โดยการตัดชิ้นเนื้อจากเยื่อบุโพรงมดลูกมาตรวจดูลักษณะทางพยาธิวิทยา (histology) โดยจะพบลักษณะทางพยาธิวิทยาของเยื่อบุโพรงมดลูกที่แตกต่างกันในแต่ละวันของรอบประจำเดือน ดังตารางที่ 2⁽⁹⁾ โดยการบ่งบอกว่ามีไข่ตกจะพบลักษณะของ secretory endometrium⁽⁹⁾ รูปที่ 9⁽⁹⁾ ที่เกิดจากผลของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนที่หลั่งจาก corpus luteum จากการตกไข่

สมัยก่อนเชื่อว่าการตรวจทางพยาธิวิทยาของเยื่อบุโพรงมดลูกเป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัยความผิดปกติของการหลั่งฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนจาก corpus luteum หรือเพื่อวินิจฉัย luteal phase deficiency (LPD) ในเวลาต่อมาพบว่า วิธีดังกล่าวมีความถูกต้องและแม่นยำน้อย และไม่สามารถจำแนกสตรีที่มีภาวะมีบุตรยากกับสตรีที่สามารถมีบุตรตามปกติได้ ดังนั้นในปัจจุบัน การตรวจทางพยาธิวิทยาของเยื่อบุโพรงมดลูกจึงไม่เป็นที่แนะนำในการวินิจฉัยความผิดปกติของการตกไข่ (ovulatory dysfunction) หรือการทำงานของ corpus luteum ในปัจจุบันอาจมีข้อบ่งชี้ในการตรวจในรายที่สงสัยความผิดปกติของเยื่อบุโพรงมดลูก เช่น การอักเสบของเยื่อบุโพรงมดลูกเรื้อรัง (chronic endometritis) หรือเนื้องอกของเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial neoplasia) เป็นต้น



รูปที่ 9. แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาของเยื่อบุโพรงมดลูกระยะ secretory endometrium วันที่ 20 ของรอบประจำเดือน ซึ่งมีลักษณะ regularly tortuous glands และมี secretions บริเวณ intracellular apical และ partially intraluminal⁽⁹⁾

ตารางที่ 2. แสดงลักษณะ endometrium histological characteristic ในวันที่แตกต่างกันของรอบประจำเดือน⁽⁹⁾

Phases	Endometrium histological characteristic
Early proliferative (days 4-7)	Thin surface epithelium, straight short glands, compact stroma, minimal mitotic activity and large nuclei
Mid proliferative (days 8-10)	Columnar surface epithelium; longer curving glands, variable stromal edema and numerous mitotic figures
Late proliferative (days 11-14)	Undulant surface epithelium, tortuous glands with prominent mitotic activity and pseudostratification; dense stroma, subnuclear vacuoles in less than 50% of glands

Phases	Endometrium histological characteristic
Ovulation	Presence of subnuclear vacuoles in 50% of glands is evidence of ovulation; must biopsy functionalis layer, not basal layer; to rule out anovulatory cycles, should biopsy 2 days before menstruation
Secretory (day 15)	No changes from late proliferative; also known as interval endometrium; presence of scattered nuclear vacuoles is NOT specific for ovulation (must be 50% or more)
Secretory (days 16-17)	“piano key” appearance; subnuclear vacuoles (day 16), vacuoles at level of nuclei (day 17)
Secretory (day 18)	Luminal vacuoles, smaller size and nuclei approach base of cell
Secretory (day 19)	Intraluminal secretion begins
Secretory (day 20-21)	Maximal secretion
Secretory (day 22)	Maximal stromal edema in luteal phase; best time for implantation (“day 22, I’m ready for you”)
Secretory (day 23)	Prominent spiral arterioles (thickened walls, coiling and endothelial proliferation)
Secretory (day 24)	Perivascular predecidualization (stromal cell hypertrophy with accumulation of cytoplasmic eosinophilia); serrated / tortuous glands
Secretory (day 25)	Predecidualization below surface endometrium
Secretory (day 26)	Confluence of predecidual tissue; stromal granulocytes (probably lymphocytes) appear
Secretory (day 27)	Prominent stromal granulocytes; focal necrosis and hemorrhage
Secretory (day 28)	Shedding, also called glandular and stromal breakdown; prominent necrosis and hemorrhage; predecidual stroma and glandular exhaustion; nuclear dust at base of glandular epithelium; condensed stroma with overlying papillary-syncytial change; intravascular fibrin thrombi; stromal granulocytes

นอกจากวิธีการตรวจดังกล่าวข้างต้น ยังมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการบางอย่างที่อาจมีความจำเป็นสำหรับสตรีที่มีภาวะมีบุตรยาก ได้แก่ สาเหตุจากการตกไข่ที่ผิดปกติ เช่น ระดับไทรอยด์ฮอร์โมน (serum thyroid-stimulating hormone, TSH) ระดับฮอร์โมนโพรแลกติน (prolactin) เป็นต้น ซึ่งหากพบความผิดปกติ

ปกติของระดับไทรอยด์ฮอร์โมนและฮอร์โมนโปรแลคตินอาจส่งผลกระทบต่อการใช้ ควรให้การดูแลรักษาที่เหมาะสม หรือส่งต่อผู้ป่วยให้ได้รับการรักษาที่เหมาะสมต่อไป

การตรวจประเมินท่อนำไข่

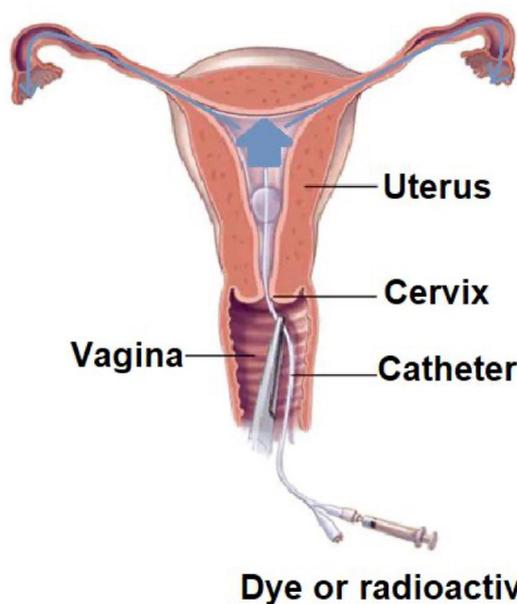
วิธีที่ใช้ในการตรวจประเมินท่อนำไข่ในปัจจุบันที่ใช้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย มี 2 วิธี ดังนี้

1. การฉีดสีเอกซเรย์ประเมินท่อนำไข่ (hysterosalpingography, HSG)⁽¹⁰⁾

คือการฉีดสารทึบรังสีผ่านเข้าทางปากมดลูก เข้าไปในโพรงมดลูกและท่อนำไข่ จากนั้นถ่ายภาพเอกซเรย์ดังรูปที่ 3 โดยวิธีนี้สามารถประเมินลักษณะภายในของโพรงมดลูกและท่อนำไข่ได้ดี สามารถทำแบบผู้ป่วยนอกได้ มีความถูกต้องใกล้เคียงกับการตรวจประเมินท่อนำไข่โดยการส่องกล้องผ่านทางหน้าท้อง และมีความคุ้มค่าที่มากกว่า การฉีดสีเอกซเรย์เพื่อประเมินท่อนำไข่ควรหลีกเลี่ยงในกรณีที่มีผู้ป่วยตรวจพบว่ามีท่อนำไข่บวม (hydrosalpinx) หรือ มีการอักเสบติดเชื้อในอุ้งเชิงกราน

2. การส่องกล้องผ่านทางหน้าท้อง (diagnostic laparoscopy)⁽¹¹⁾

เป็นการตรวจโดยการผ่าตัดผ่านกล้องทางหน้าท้องเพื่อส่องกล้องดูอวัยวะภายในอุ้งเชิงกราน และทำการฉีดสีผ่านทางปากมดลูกเพื่อตรวจการอุดตันของท่อนำไข่ ดังรูปที่ 10 ในปัจจุบันถือเป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัยความผิดปกติของท่อนำไข่ และสามารถตรวจหาความผิดปกติอื่นของภาวะมีบุตรยาก เช่น ความผิดปกติของอุ้งเชิงกราน หรือพังผืดในช่องท้อง เป็นต้น อย่างไรก็ตาม การส่องกล้องผ่านทางหน้าท้องเพื่อประเมินท่อนำไข่ เป็นหัตถการที่ต้องอาศัยการการผ่าตัดและการระงับปวดโดยวิสัญญีแพทย์ ซึ่งอาจมีภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้โดยทั่วไปจากการผ่าตัดและการดมยาสลบได้



รูปที่ 10. แสดงการฉีดสารทึบรังสี หรือสีผ่านทางปากมดลูกเพื่อตรวจประเมินท่อนำไข่ โดยสามารถใช้หลักการเดียวกันทั้งการฉีดสีเอกซเรย์ประเมินท่อนำไข่และการส่องกล้องผ่านทางหน้าท้อง

การประเมินภาวะมีบุตรยากในคู่สมรสฝ่ายชาย^(4, 12, 13)

เบื้องต้นประกอบด้วย การซักประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจวิเคราะห์น้ำอสุจิ (semen analysis) ส่วนการตรวจเพิ่มเติม เช่น การตรวจระดับฮอร์โมน (endocrine testing) และการตรวจทางพันธุกรรม (genetic testing) พิจารณาเมื่อมีข้อบ่งชี้ทางการแพทย์

การซักประวัติ

ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีบุตรยาก และประวัติที่เคยมีบุตรได้ปกติ การที่ฝ่ายชายเคยมีบุตรมาก่อน ไม่สามารถยืนยันได้ว่าจะไม่มีสาเหตุของภาวะมีบุตรยากที่เกิดจากฝ่ายชายเกิดขึ้นภายหลังได้ (newly acquired secondary male infertility)

ความถี่ในการมีเพศสัมพันธ์ และปัญหาในการมีเพศสัมพันธ์ เช่น การแข็งตัวขององคชาติ การหลั่งน้ำอสุจิ

การตรวจรักษาเรื่องภาวะมีบุตรยาก

การพัฒนาการและความเจ็บป่วยในวัยเด็ก เช่น คางทูม (mumps orchitis)

ประวัติโรคประจำตัว เช่น เบาหวาน

ประวัติการผ่าตัดที่เคยได้รับ เช่น การผ่าตัดไส้เลื่อน

ประวัติโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

ประวัติกระทบกระแทกบริเวณอัณฑะ

อาชีพและสิ่งแวดล้อมการทำงาน การใช้สารเคมี ความร้อน

ประวัติแพ้ยา และยาที่ใช้เป็นประจำ สูบบุหรี่ ดื่มสุรา และสารเสพติด

การตรวจร่างกาย

ตรวจร่างกายโดยทั่วไป บั้นทึกน้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) ความดันโลหิต ชีพจร

องคชาติ และตำแหน่งทางเปิดของท่อปัสสาวะ (urethral meatus)

คลำและวัดขนาดของอัณฑะโดยใช้เครื่องมือ Prader orchidometer ดังรูปที่ 11⁽¹⁴⁾ โดยขนาดอัณฑะปกติของผู้ใหญ่เพศชายประมาณ 20-25 มล.

ลักษณะท่อพอกอสุจิและท่อน้ำอสุจิทั้งสองข้าง (vas deferens and epididymis)

ตรวจหาเส้นเลือดขอดในถุงอัณฑะ (varicocele)

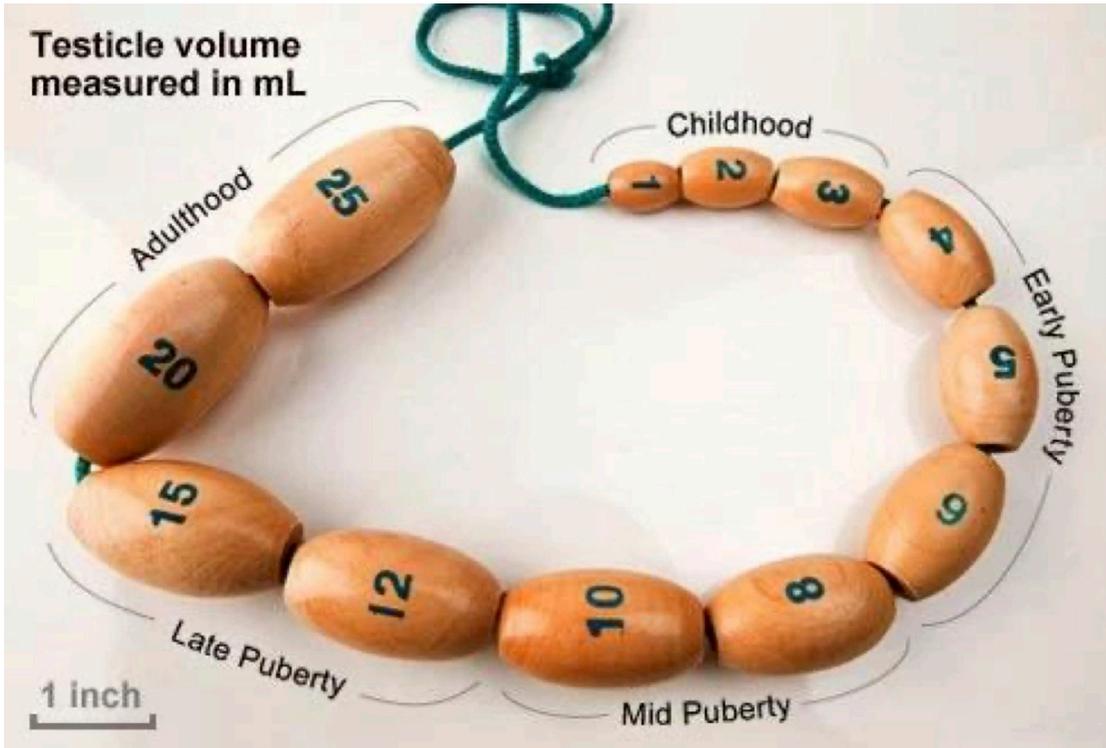
ลักษณะการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางเพศชาย เช่น รูปร่าง การกระจายของขน หนวดเครา เต้านม เป็นต้น

ตรวจทางทวารหนัก เพื่อประเมินต่อมลูกหมาก ในบางรายที่มีข้อบ่งชี้

ในกรณีพบความผิดปกติของฝ่ายชาย อาจพิจารณาส่งต่อศัลยแพทย์ทางเดินปัสสาวะ (urologist) เพื่อให้การตรวจวินิจฉัยอย่างละเอียด และดูแลรักษาเพิ่มเติม

การตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน

การตรวจเลือดเพื่อคัดกรองโรคติดต่อผ่านทางเพศสัมพันธ์ ได้แก่ ซิฟิลิส ไวรัสตับอักเสบบี และ เอชไอวี



รูปที่ 11. Prader orchidometer ที่ใช้ในการวัดขนาดอัณฑะ⁽¹⁴⁾

การตรวจวิเคราะห์น้ำอสุจิ

เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นสำหรับฝ่ายชาย ควรตรวจอย่างน้อย 1 ครั้ง ก่อนเข้ารับการรักษาภาวะมีบุตรยาก การตรวจวิเคราะห์น้ำอสุจิประกอบไปด้วย การวัดปริมาตร ความเข้มข้น การเคลื่อนไหว และรูปร่างอสุจิ ค่าปกติ ได้มีการแนะนำไว้โดยองค์การอนามัยโลกในปี ค.ศ. 2021^(15, 16) โดยฝ่ายชายที่มีผลการตรวจน้ำอสุจิต่ำกว่าค่าแนะนำ (เกณฑ์ที่ 5 percentile) ดังตารางที่ 3⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ ไม่ได้หมายความว่าต้องมีภาวะมีบุตรยากเสมอไป โดยคู่สมรสฝ่ายชายควรงดหลั่งน้ำอสุจีก่อนการตรวจน้ำอสุจิเป็นระยะเวลา 2-7 วัน หากตรวจพบความผิดปกติของน้ำอสุจิ แนะนำควรตรวจซ้ำอีกครั้งห่างจากครั้งแรกอย่างน้อย 1 เดือน⁽¹³⁾ โดยคำจำกัดความของการตรวจน้ำอสุจิดังแสดงในตารางที่ 4⁽⁴⁾

ตารางที่ 3. ค่าอ้างอิงมาตรฐานของการตรวจวิเคราะห์ห้าน้ำอสุจิขององค์การอนามัยโลก ค.ศ. 2021⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

การตรวจวัด	ค่าอ้างอิงขั้นต่ำ (fifth percentile)	
	WHO 2010	WHO 2021
ปริมาตร (มล.)	1.5	1.4
จำนวนอสุจิทั้งหมด (ล้าน)	39	39
ความเข้มข้น (ล้านต่อ มล.)	15	16
การเคลื่อนไหวทั้งหมด (ร้อยละ)	40	42
เคลื่อนไปข้างหน้า (ร้อยละ)	32	30
อัตราการมีชีวิต (ร้อยละ)	58	54
รูปร่างปกติ (ร้อยละ)	4	4

ตารางที่ 4. คำจำกัดความของการตรวจน้ำอสุจิ (semen analysis terminology)⁽⁴⁾

Terminology	Definition
Normozoospermia	น้ำอสุจิปกติทุกการตรวจวัด
Oligozoospermia	มีการลดลงของจำนวนตัวอสุจิ Mild to moderate: 5–20 ล้าน/มล. Severe: <5 ล้าน/มล.
Asthenozoospermia	มีการลดลงของการเคลื่อนไหวของตัวอสุจิ
Teratozoospermia	มีการเพิ่มขึ้นของตัวอสุจิที่มีรูปร่างผิดปกติ
Oligoasthenoteratozoospermia	น้ำอสุจิผิดปกติทั้งจำนวน การเคลื่อนไหว และรูปร่าง
Azoospermia	ไม่พบตัวอสุจิในน้ำอสุจิ
Aspermia (anejaculation)	ไม่มีการหลั่งน้ำอสุจิ (ejaculation failure)

Terminology	Definition
Leucocytospermia หรือ Pyospermia	มีการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาวในน้ำอสุจิ หากตรวจพบ เม็ดเลือดขาว >1 ล้าน/มล. ควรตรวจการติดเชื้อหรืออักเสบของอวัยวะสืบพันธุ์เพิ่มเติม (genital tract infection หรือ inflammation)
Necrozoospermia	ไม่มีการเคลื่อนไหวหรือการมีชีวิตของตัวอสุจิ (non viable หรือ non-motile)

การตรวจระดับฮอร์โมน และการตรวจทางพันธุกรรม⁽¹³⁾

การตรวจระดับฮอร์โมนในฝ่ายชายที่มีภาวะมีบุตรยากเบื้องต้นประกอบด้วย ฮอร์โมน follicle-stimulating hormone (FSH) และฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (testosterone) โดยแนะนำให้ตรวจในกรณีนี้ที่ฝ่ายชายมีข้อบ่งชี้ ดังนี้

1. Impaired libido
2. Erectile dysfunction
3. Oligozoospermia หรือ azoospermia
4. Testicular atrophy
5. มีหลักฐานพบว่าน่าจะมีความผิดปกติของฮอร์โมนจากการตรวจร่างกาย

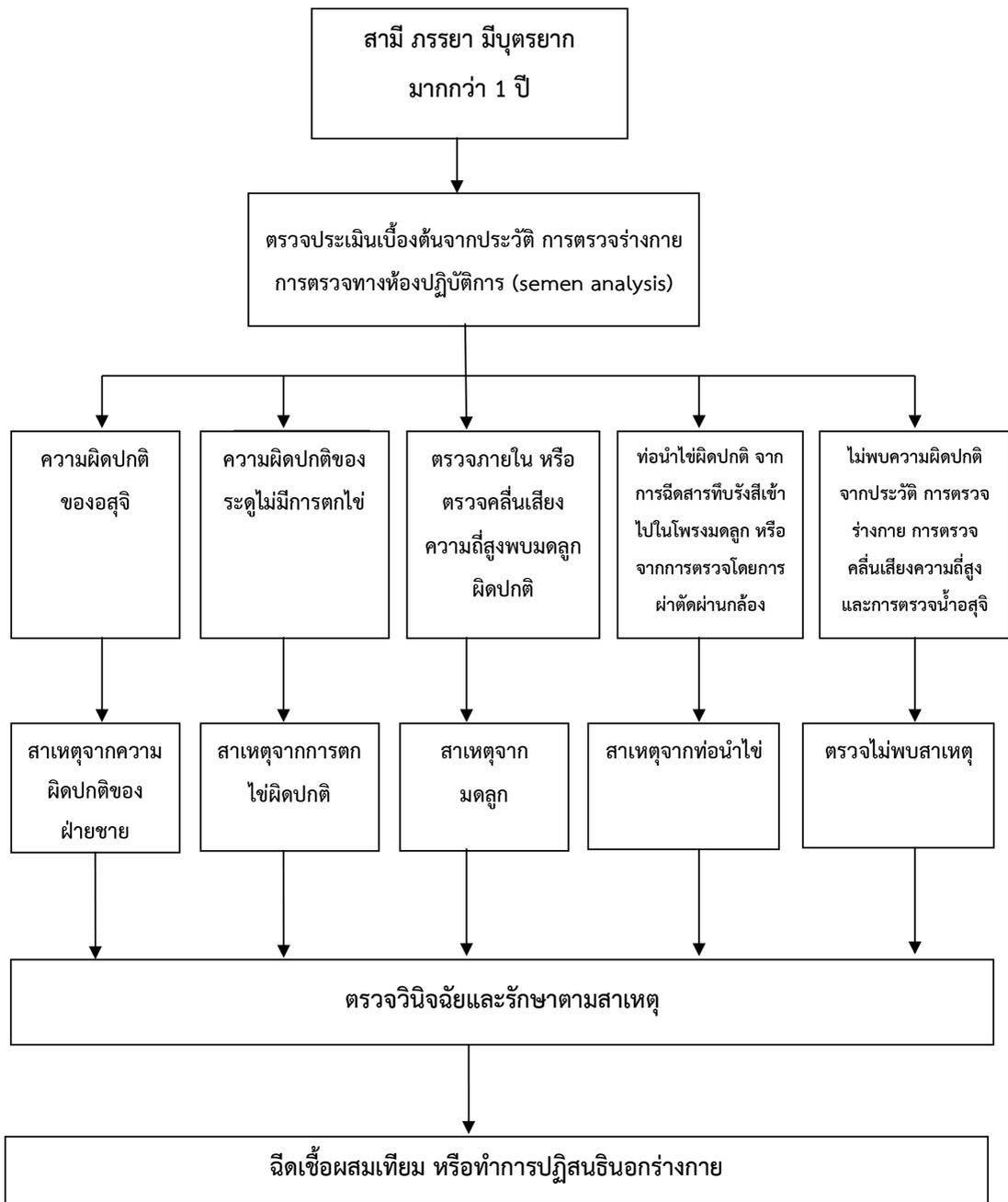
การตรวจทางพันธุกรรมในฝ่ายชายที่มีภาวะมีบุตรยากเบื้องต้นประกอบด้วย การตรวจ karyotype และ Y-chromosome microdeletion analysis โดยแนะนำให้ตรวจในกรณีนี้ที่ฝ่ายชายมีข้อบ่งชี้ ดังนี้

1. Azoospermia or severe oligozoospermia (<5 ล้านตัวอสุจิ/มล.)
2. ฮอร์โมน FSH สูงจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
3. Testicular atrophy or impaired sperm production

โดยสรุปการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมขั้นพื้นฐานที่ควรได้รับการตรวจประเมิน ก่อนเข้ารับการรักษาภาวะมีบุตรยาก คือ การตรวจวิเคราะห์น้ำอสุจิ (semen analysis) การตรวจประเมินการตกไข่ (confirmation of ovulation) และการตรวจประเมินท่อนำไข่ (document of tubal patency)

โดยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ การตรวจคัดกรองเบื้องต้นของคู่สมรสก่อนเข้ารับการรักษาภาวะมีบุตรยาก ประกอบด้วย การซักประวัติและตรวจร่างกายของคู่สมรสทั้งฝ่ายหญิงและฝ่ายชาย เพื่อประเมินสาเหตุเบื้องต้นของภาวะมีบุตรยาก เช่น การประเมินการตกไข่จากประวัติประจำเดือน หรือประเมินความเสี่ยงของโอกาสในการมีท่อนำไข่อุดตันจากประวัติการติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์ หรือการติดเชื้อในอุ้งเชิงกราน หรือ เยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ที่มีความจำเป็นได้รับการตรวจประเมินก่อนเข้ารับการรักษาภาวะมีบุตรยาก คือ complete blood count (CBC), hemoglobin typing สำหรับการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย การตรวจคัดกรองโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ anti-HIV, HBsAg,

Treponemal antibody ของคู่สมรสทั้งสองฝ่าย รวมถึงตรวจภูมิคุ้มกันของโรคหัดเยอรมัน (Rubella immunity) และการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในฝ่ายหญิง สำหรับฝ่ายชาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญ คือ การตรวจวิเคราะห์น้ำอสุจิ (semen analysis)



แผนภูมิที่ 1. แผนภูมิสรุปแนวทางในการวางแผนวินิจฉัยและรักษาภาวะมีบุตรยาก

บทสรุป

หลักสำคัญในการดูแลรักษาคู่สมรสมีบุตรยาก คือต้องประเมินหาสาเหตุของภาวะมีบุตรยากในแต่ละคู่ และให้การรักษาที่เหมาะสมตามสาเหตุนั้น ๆ อีกทั้งควรให้ความรู้และข้อมูลที่ถูกต้องแก่คู่สมรส เพื่อช่วยในการตัดสินใจรับการรักษาของคู่สมรส และนอกจากนี้ต้องให้การดูแลด้านจิตใจควบคู่ไปกับด้านร่างกายด้วยเสมอ สาเหตุของภาวะมีบุตรยากสามารถเกิดได้ทั้งจากสามีหรือภรรยา หรือเป็นสาเหตุร่วมกัน การให้ข้อมูล และคำปรึกษาที่ชัดเจน ด้วยความเข้าใจ รวมถึงอธิบายทางเลือกในการตรวจรักษา ทั้งที่เกิดจากสาเหตุของภาวะมีบุตรยากจากปัจจัยทางสามีหรือภรรยา ทำให้สามารถแก้ปัญหาได้ตรงจุดมากยิ่งขึ้น การตรวจประเมินเบื้องต้นในคู่สมรสที่มีภาวะมีบุตรยาก ประกอบด้วย การซักประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง การตรวจประเมินเพิ่มเติมที่แนะนำก่อนให้การรักษาภาวะมีบุตรยาก คือ การตรวจประเมินการตกไข่ การตรวจประเมินท่อนำไข่ และการตรวจวิเคราะห์น้ำอสุจิ การรักษาภาวะมีบุตรยากขึ้นอยู่กับสาเหตุที่ตรวจพบ ก่อนเข้ารับการรักษาภาวะมีบุตรยาก คู่สมรสควรได้รับการดูแลรักษาและตรวจประเมินที่เหมาะสม เพื่อหาสาเหตุของภาวะมีบุตรยาก เพื่อที่จะได้รับการดูแลรักษาที่เหมาะสมแก่คู่สมรสนั้น ๆ ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Na Nakhon S, Limvorapitux P, Vichinsartvichai P. Knowledge regarding factors that influence fertility in Thai reproductive-age population living in urban area: A cross-sectional study. Clin Exp Reprod Med 2018;45:38-43.
2. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem 2018;62:2-10.
3. Definition of “infertility”. Fertil Steril 2006;86(5 Suppl 1):S228.
4. Berek JS, editor. Berek & Novak’s Gynecology. 16th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
5. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril 2015;103:e44-50.
6. Popat VB, Prodanov T, Calis KA, Nelson LM. The menstrual cycle: a biological marker of general health in adolescents. Ann N Y Acad Sci 2008;1135:43-51.
7. Hughan K, Daley T, Rayas M, Kelly A, Roe A. Female reproductive health in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2019;18:S95-S104.
8. Barron ML, Fehring RJ. Basal body temperature assessment: is it useful to couples seeking pregnancy? MCN Am J Matern Child Nurs 2005;30:290-6; quiz 7-8.
9. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. Am J Obstet Gynecol

- 1975;122:262-3.
10. Linder JMB. Hysterosalpingography in an infertile woman: case study and clinical considerations. *J Radiol Nurs* 2019;38:53-5.
 11. Becker V, Silver S, Seufert R, Muensterer O. The Association of Appendectomy, Adhesions, Tubal Pathology, and Female Infertility. *JSLS : J Soc Laparoendosc Surg* 2019;23.
 12. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103:e18-25.
 13. 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: 54-61.
 14. Mbaeri T, Orakwe J, Nwofor A, Oranusi K, Mbonu O. Accuracy of Prader orchidometer in measuring testicular volume. *Niger J Clin Pract* 2013;16:348-51.
 15. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 2010.
 16. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen (6th edition). 2021.
 17. 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.