

การล้มเหลวซ้ำซ้อนของการฝังตัวของตัวอ่อน (recurrent implantation failure)

ชนกานต์ สืบถวิลกุล

บทนำ

กระบวนการฝังตัวของตัวอ่อน เป็นกระบวนการทางชีววิทยาที่น่าตื่นเต้นของชีววิทยาการเจริญพันธุ์ โดยต้องอาศัยการพัฒนาที่สัมพันธ์กันของเยื่อบุโพรงมดลูกและตัวอ่อน ซึ่งจะเป็นปัจจัยที่สำคัญสำหรับการฝังตัวที่สำเร็จ ถึงแม้จะมีการศึกษาวิจัยอย่างต่อเนื่องมานาน พื้นฐานทางชีวเคมีของกระบวนการฝังตัวของตัวอ่อนก็ยังไม่เป็นที่เข้าใจมากนัก โดยในยุคก่อน การศึกษาการฝังตัวของตัวอ่อน จะเน้นเรื่องการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพระหว่างตัวอ่อนและเยื่อบุโพรงมดลูก แต่ในปัจจุบัน การศึกษามุ่งเน้นให้ความสำคัญกับชีวโมเลกุลมากขึ้น⁽¹⁾ มุ่งเกี่ยวกับการศึกษาระดับเซลล์ โปรตีนภายในเซลล์ และการทำงานร่วมกัน เป็นลำดับขั้นตอนจนนำไปสู่การฝังตัวของตัวอ่อน ซึ่งความผิดปกติของความสัมพันธ์ระหว่างตัวอ่อนและมารดา จะนำมาสู่การล้มเหลวของการฝังตัวของตัวอ่อนและทำให้เกิดภาวะมีบุตรยาก หรือแท้งบุตรซ้ำตามมา

การที่สูตินรีแพทย์เวชศาสตร์การเจริญพันธุ์เข้าใจกลไกของการฝังตัวของตัวอ่อนมากขึ้น สามารถทำให้แพทย์สามารถพัฒนาความสามารถในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาภาวะมีบุตรยาก รวมถึงคู่สมรสที่มีภาวะการล้มเหลวซ้ำซ้อนของการฝังตัวของตัวอ่อน (recurrent implantation failure, RIF)⁽²⁾ โดยในบทความนี้จะกล่าวถึงคำจำกัดความ สาเหตุ การวินิจฉัยเพิ่มเติม และการรักษาภาวะ RIF เป็นหลัก

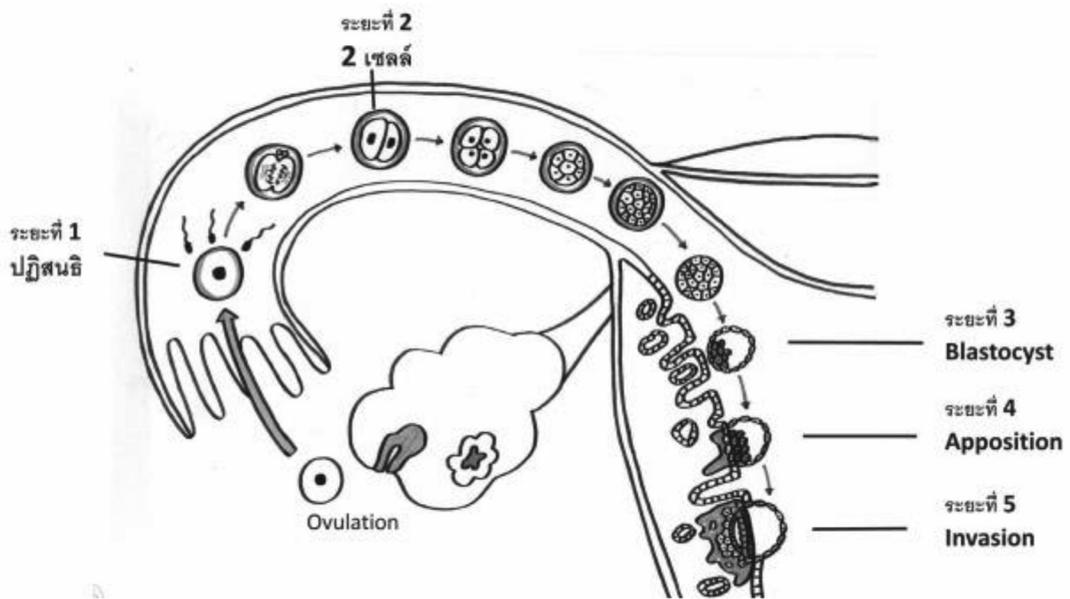
ความหมายและคำจำกัดความ

การฝังตัวของตัวอ่อน (implantation) ตามคำจำกัดความของ International Committee



Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART)⁽³⁾ หมายถึง การเกาะติดและแทรกตัวของตัวอ่อนระยะวันที่ 5 (blastocyst) ที่ไม่มี zona pellucida เข้าไปในเยื่อโพรงมดลูก โดยกระบวนการนี้จะเริ่ม 5-7 วันหลังปฏิสนธิของเซลล์ไข่ ทำให้เกิดถุงการตั้งครรภ์ (gestational sac)

การฝังตัวของตัวอ่อนมีการพัฒนาเป็นลำดับขั้นตอน ประกอบไปด้วย 3 ขั้นตอน คือ การประกบกัน (apposition) การยึดเกาะ (attachment หรือ adhesion) และการลุกล้ำ (invasion) ซึ่งในที่สุดจะแทรกเข้าไปใน ระบบหลอดเลือดของมารดา



รูปที่ 1. แสดงขั้นตอนต่าง ๆ ของการฝังตัวของตัวอ่อน ในระยะที่ 1-5 การตกไข่เริ่มต้นขั้นตอนกลางของรอบระดู ระยะที่ 1 เริ่มจากการปฏิสนธิในท่อนำไข่ ระยะที่ 2 เริ่มเมื่อเกิดการแบ่งตัวของเซลล์ตัวอ่อนและเคลื่อนมาตามท่อนำไข่ ระยะที่ 3 เมื่อ ตัวอ่อนระยะ blastocyst เข้าสู่โพรงมดลูก และเริ่มกระบวนการฝังตัวในเยื่อโพรงมดลูก เข้าสู่ระยะที่ 4 เมื่อ ตัวอ่อนระยะ blastocyst ยึดเกาะกับผิวของเยื่อโพรงมดลูก และสุดท้ายการลุกล้ำฝังตัวของตัวอ่อนระยะ blastocyst เข้าในเยื่อโพรงมดลูก เป็นการเริ่มต้นของระยะที่ 5

ที่มา: วาดโดย น.ส.ศิริดา ไตรตรีงษ์ทัศนาศนา

การล้มเหลวซ้ำซ้อนของการฝังตัวของตัวอ่อน (recurrent implantation failure, RIF) หมายถึง การล้มเหลวในการฝังตัวของตัวอ่อน หลังจากการย้ายกลับตัวอ่อนเข้าสู่โพรงมดลูก ในการปฏิสนธินอกร่างกาย (in vitro fertilization, IVF) หรือการทำเด็กหลอดแก้วจำนวนหลายครั้ง⁽⁴⁾ ในปัจจุบันยังไม่มีคำนิยามที่เป็นมาตรฐานชัดเจนในการวินิจฉัยภาวะดังกล่าว โดยมีหลายการศึกษาที่กล่าวถึงนิยามของ RIF แตกต่างกัน ดังนี้

Simon และคณะ ในปี 2012⁽⁴⁾

Recurrent implantation failure หมายถึง การล้มเหลวของการฝังตัวของตัวอ่อนจากการปฏิสนธิในอกร่างกายอย่างน้อย 3 รอบการรักษาติดกัน โดยในการย้ายกลับตัวอ่อนแต่ละครั้งต้องมีตัวอ่อนคุณภาพดี (high-grade quality) อย่างน้อย 1-2 ตัวอ่อน

Das และคณะ ในปี 2012⁽⁵⁾

RIF หมายถึง การล้มเหลวของการฝังตัวของตัวอ่อน หลังจาก 2-6 ครั้ง ของการการปฏิสนธิในอกร่างกาย โดยต้องมีการย้ายกลับตัวอ่อนทั้งสิ้นอย่างน้อย 10 ตัวอ่อน คุณภาพดี Coughlan C และคณะ ในปี 2014⁽⁶⁾

RIF หมายถึง การล้มเหลวของการฝังตัวของตัวอ่อน หลังจากย้ายกลับตัวอ่อนอย่างน้อย 4 ตัวอ่อนคุณภาพดี อย่างน้อย 3 รอบ ของการย้ายกลับตัวอ่อนรอบสด (fresh embryo transfer) หรือรอบแช่แข็ง (frozen embryo transfer) โดยสตรีผู้นั้นต้องมีอายุน้อยกว่า 40 ปี ⁽⁷⁾

โดยนิยามของตัวอ่อนคุณภาพดี อาจหมายถึง ตัวอ่อนที่มีจำนวนเซลล์ของตัวอ่อน (blastomere) สอดคล้องตามวันของการพัฒนาตัวอ่อน หรือหมายถึงตัวอ่อน blastocyst ที่ระยะ 5 วัน ที่สามารถประเมินระยะของการพัฒนา (stage of expansion) และลักษณะของ inner cell mass และ trophoctoderm ได้⁽⁸⁾ หรืออาจหมายถึง ตัวอ่อนที่มี blastomeres ที่มีขนาดเท่ากัน และมีการกระจายที่ปกติ (equal size and regular in distribution) บริเวณ cytoplasm ไม่มี granularity และมี fragmentation น้อยกว่าร้อยละ 10

ในปัจจุบันมีหลักฐานชัดเจน รวมถึงการศึกษาของผู้เขียนเองที่เก็บข้อมูลย้อนหลังการย้ายกลับตัวอ่อนรอบแช่แข็งในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เชื่อว่าอายุของมารดามีผลต่อคุณภาพของตัวอ่อน และโอกาสสำเร็จในการรักษาโดยวิธีการปฏิสนธิในอกร่างกาย^(9, 10) หลายการศึกษาจึงจำกัดอายุของมารดาในการวินิจฉัยภาวะ RIF อยู่ที่ไม่เกิน 40 ปี

European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Working Group⁽¹¹⁾ ได้ออกคำแนะนำเกี่ยวกับเรื่อง RIF ในปี ค.ศ. 2023 โดยในคำแนะนำได้ให้คำนิยามของภาวะ RIF ไว้ดังนี้

RIF หมายถึง ภาวะที่มีการย้ายกลับตัวอ่อนที่คาดว่าจะมีโอกาสตั้งครรภ์ แต่กลับไม่พบการตั้งครรภ์ โดยจำนวนครั้งของการย้ายกลับตัวอ่อนที่จะถือว่าเข้าเกณฑ์การวินิจฉัย และเห็นควรว่าควรหาสาเหตุและแนวทางรักษาของภาวะดังกล่าว ขึ้นอยู่กับปัจจัยของสตรีแต่ละราย และปัจจัยทางด้านตัวอ่อน

โดยสตรีแต่ละคนที่ทำการย้ายกลับตัวอ่อนจะมีโอกาสการตั้งครรภ์ที่แตกต่างกัน ขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น อายุ คุณภาพของตัวอ่อน และผลโครโมโซมของตัวอ่อน (ploidy status) โดย ESHRE working group ได้กำหนด threshold ของโอกาสตั้งครรภ์สะสม (cumulative pregnancy

rate) อยู่ที่ร้อยละ 60 โดยหากโอกาสสำเร็จของ cumulative pregnancy rate จากการย้ายกลับตัวอ่อนในสตรีนั้น ๆ รวมกันมากกว่า ร้อยละ 60 แต่ยังไม่ตั้งครรภ์ จะถือว่าสตรีดังกล่าวมีภาวะ RIF ซึ่งแนะนำให้ตรวจหาสาเหตุและให้การรักษาสืบเสาะสาเหตุต่อไป

ยกตัวอย่างเช่น สตรีอายุ 36 ปี มีโอกาสตั้งครรภ์ (clinical pregnancy rate, CPR) จากการย้ายกลับตัวอ่อนแต่ละครั้งเท่ากับร้อยละ 27.6 cumulative pregnancy rate สามารถคำนวณได้จากสมการด้านล่าง

$$\text{Cumulative pregnancy rate} = 1 - (1 - \text{CPR})^n \quad (n = \text{จำนวนครั้งของการย้ายกลับตัวอ่อน})$$

$$\text{ดังนั้นหากย้ายกลับตัวอ่อน 2 ครั้ง cumulative pregnancy rate} = 1 - (1 - 0.276)^2 = 0.47$$

$$\text{ดังนั้นหากย้ายกลับตัวอ่อน 3 ครั้ง cumulative pregnancy rate} = 1 - (1 - 0.276)^3 = 0.62$$

หมายความว่าในสตรีรายนี้ หากทำการย้ายกลับตัวอ่อน 3 ครั้ง จะมีโอกาสตั้งครรภ์สะสมร้อยละ 62 ซึ่งมากกว่า threshold คือ ร้อยละ 60 ดังนั้น หากผู้ป่วยยังไม่ตั้งครรภ์หลังการย้ายกลับตัวอ่อน 3 ครั้ง จะเข้าได้กับภาวะ RIF และมีคำแนะนำให้ตรวจประเมินเพื่อหาสาเหตุและแนวทางการรักษาต่อไป

ตารางที่ 1. แสดงโอกาสตั้งครรภ์ในการย้ายกลับตัวอ่อนในแต่ละช่วงอายุของสตรี และแสดงจำนวนครั้งของการย้ายกลับตัวอ่อนที่จะมีโอกาสตั้งครรภ์สะสมมากกว่าร้อยละ 60

ลักษณะตัวอ่อน	อายุสตรี (ปี)	Implantation rate/clinical pregnancy rate (ร้อยละ) ^(12, 13)	จำนวนครั้งหลังย้ายกลับตัวอ่อนที่จะมีอัตราการตั้งครรภ์สะสมมากกว่าร้อยละ 60
ตัวอ่อนที่ไม่ทราบผลโครโมโซม (unknown ploidy status embryos)	<35	31.5	≥3 ครั้ง
	35-39	25.9	≥4 ครั้ง
	≥40	15	≥6 ครั้ง
ตัวอ่อนโครโมโซมปกติ (euploid embryos)	<35	68.4	≥2 ครั้ง
	35-39	64.1	≥2 ครั้ง
	≥40	58.0	≥2 ครั้ง

ที่มา ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure โอกาสตั้งครรภ์ครรภ์จากตัวอ่อนที่ตัวอ่อนที่ไม่ทราบผลโครโมโซม อ้างอิงจาก Wyns C et al., 2021⁽¹³⁾ และโอกาสตั้งครรภ์ครรภ์จากตัวอ่อนโครโมโซมปกติอ้างอิงจาก Reig et al., 2020⁽¹²⁾

RIF สามารถแบ่งได้ 2 ชนิด ดังนี้

1. ไม่เคยตรวจพบหลักฐานของการฝังตัวของตัวอ่อน (no detectable human chorionic gonadotropin (hCG) production)

2. พบหลักฐานของการฝังตัวของตัวอ่อน (detectable hCG production) แต่ไม่สามารถสร้างการตั้งครรภ์ที่สามารถเห็นได้จากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonography) ได้

นอกจากนี้มักมีความสับสนนิยามของคำว่า RIF และ recurrent IVF failure โดย recurrent IVF failure หมายถึง การล้มเหลวที่จะตั้งครรภ์หลังจากการทำ IVF หลายครั้ง โดยสาเหตุที่พบบ่อยของ recurrent IVF failure คือ การตอบสนองที่น้อยต่อการ กระตุ้นไข่ (poor response to ovarian stimulation) นอกจากนี้สาเหตุอื่น ๆ ที่พบ เช่น คุณภาพของตัวอ่อนไม่ดี (suboptimal embryo quality) มารดาอายุมาก (advanced maternal age) และปัจจัยทางด้านมดลูก (uterine factors) โดยอาจกล่าวได้ว่า recurrent implantation failure เป็น subgroup ของ recurrent IVF failure

สาเหตุของการเกิด RIF

สาเหตุของการเกิด RIF สามารถแบ่งได้ดังนี้

1. ปัจจัยทางด้านเซลล์สืบพันธุ์ และตัวอ่อน (gamete/embryo factors)
 - 1.1 คุณภาพของเซลล์ไข่ (oocyte quality)
 - 1.2 คุณภาพของเซลล์อสุจิ (sperm quality)
 - 1.3 ความผิดปกติทางโครโมโซมของคู่สมรส (parental chromosomal anomalies)
2. ปัจจัยทางด้านมดลูก (uterine factors)
 - 2.1 ความผิดปกติแต่กำเนิดของมดลูก (congenital uterine anomalies)
 - ก. Septate uterus
 - 2.2 ความผิดปกติของมดลูกที่เกิดขึ้นภายหลัง (acquired intracavity conditions)
 - ก. เนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกชนิด submucous (submucous fibroids)
 - ข. เนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกชนิด intramural (intramural fibroids)
 - ค. ตึงเนื้อในโพรงมดลูก (endometrial polyps)
 - ง. พังผืดในโพรงมดลูก (intrauterine adhesions)
 - จ. Adenomyosis
3. ท่อนำไข่บวมน้ำ (hydrosalpinx)
4. ปัจจัยทางด้านภูมิคุ้มกัน (immunological factors)
5. ปัจจัยทางการแข็งตัวของเลือด (thrombophilic conditions)

จะกล่าวรายละเอียดดังนี้

1. Gamete/embryo factors

1.1 Oocyte quality

สาเหตุของการเกิด RIF จาก oocyte quality ส่วนมากมักเกิดจากการตอบสนองที่น้อย

ต่อการกระตุ้นไข่ (poor responder) ซึ่งทำให้ได้จำนวนไข่น้อย อัตราของเซลล์ไข่ที่ไม่สมบูรณ์สูงขึ้น (high proportion of immature oocytes) การปฏิสนธิลดลง (reduced fertilization rate) และได้ตัวอ่อนที่น้อยลง โดยหากพบร่วมกับจำนวนฟองไข่ตั้งต้น (antral follicle counts, AFC) ที่น้อย หรือระดับฮอร์โมน follicle-stimulating hormone (FSH) ที่สูง และระดับฮอร์โมน anti-Mullerian hormone (AMH) ที่ต่ำ อาจกล่าวได้ว่าสาเหตุของ recurrent implantation failure น่าจะมาจากคุณภาพของเซลล์ไข่ที่ไม่ดี (poor oocyte quality)

อายุมารดาที่เพิ่มขึ้นส่งผลให้คุณภาพของเซลล์ไข่ลดลง ทำให้เกิดการแยกของโครโมโซมผิดปกติเพิ่มมากขึ้น (increased chromosomal nondisjunction)⁽⁹⁾ ซึ่งทำให้เกิดตัวอ่อนที่มีจำนวนโครโมโซมที่ผิดปกติ (aneuploid embryos) นอกจากนี้ยังส่งผลกระทบต่อ mitochondria ลด mitochondrial membrane potential และเพิ่ม mitochondrial DNA damage⁽¹⁴⁾ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลที่ไม่ชัดเจนว่าการกระตุ้นไข่ที่ใช้ขนาดยาที่สูงในคนไข้กุ่มนี้อาจมีผลต่อคุณภาพของเซลล์ไข่ และอัตราการปฏิสนธิที่ล้มเหลว⁽¹⁵⁾

ในปัจจุบันเชื่อว่าเซลล์ที่เลี้ยงคิวมูลัส (cumulus cell) มีบทบาทสำคัญต่อการฝังตัวของตัวอ่อน โดย cumulus cell เป็นแหล่งสร้างสาร prostaglandins และมีบทบาทในการหลั่ง angiogenic factors เช่น vascular endothelial growth factor (VEGF) ที่มีหน้าที่สำคัญในการสร้างเส้นเลือดในกระบวนการฝังตัวของตัวอ่อน โดยในปัจจุบันมีการศึกษา รวมถึงการศึกษาของผู้เขียนและคณะ พบว่าการแสดงออกทางพันธุกรรม (gene expression) ของ cumulus cell มีความเกี่ยวข้องกับ คุณภาพของไข่ ตัวอ่อน รวมถึงอัตราการตั้งครรภ์^(16, 17)

1.2 Sperm quality

เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่าคุณภาพของอสุจิมิผลต่อคุณภาพของตัวอ่อน และการตรวจวิเคราะห์น้ำอสุจิโดยใช้วิธีมาตรฐาน เช่น semen analysis parameters ไม่สามารถที่จะบ่งบอกถึงคุณภาพของอสุจิได้ การตรวจทางพันธุกรรมสำหรับอสุจิ น่าจะมีความสำคัญมากกว่าต่อการปฏิสนธิ การพัฒนาของตัวอ่อน และการฝังตัวของตัวอ่อน โดยมีหลายปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อความผิดปกติทางพันธุกรรมสำหรับอสุจิ (sperm DNA damage) เช่น การสูบบุหรี่ การติดเชื้อทางระบบสืบพันธุ์ ประวัติได้รับยาเคมีบำบัด หรือรังสีรักษา ซึ่ง sperm DNA damage มีความเกี่ยวข้องกับการพัฒนาของตัวอ่อนที่ผิดปกติ รวมถึงความล้มเหลวในการตั้งครรภ์ ในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันอย่างแน่นอนว่า sperm DNA fragmentation เพิ่มความเสี่ยงต่อการแท้งบุตร แต่ความเกี่ยวข้องกันกับ RIF ยังไม่มีหลักฐานแน่ชัดในปัจจุบัน⁽¹⁸⁾

1.3 Parental chromosomal anomalies

Balanced translocations เป็นความผิดปกติของโครโมโซมที่พบได้บ่อยในคู่สมรส โดยคู่สมรสที่มี balanced translocations มักจะสร้างเซลล์สืบพันธุ์ที่มีโครโมโซมผิดปกติ ซึ่งทำให้เกิด

ปัญหาการปฏิสนธิที่ล้มเหลว หรือ RIF หรือ recurrent spontaneous miscarriage ได้

มีการศึกษาของ Raziel และคณะ⁽¹⁹⁾ พบว่าในกลุ่มสมรสที่มีประวัติ IVF failure พบว่ามีโอกาสพบความผิดปกติของโครโมโซมชนิด balanced chromosomal translocation ได้ถึงร้อยละ 2.5 ซึ่งมากกว่าประชากรกลุ่มควบคุม การที่พบความผิดปกติของโครโมโซมที่บ่อยขึ้นในกลุ่มสมรสที่มีปัญหา RIF ทำให้มีคำแนะนำให้ตรวจ karyotyping เป็นหนึ่งในการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมในกลุ่มสมรสที่มีปัญหา RIF ที่เข้ารับการรักษาทางเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์⁽¹⁹⁾

2. Uterine factors

2.1 Congenital uterine anomalies

เป็นความผิดปกติของมดลูกที่พบแต่กำเนิด อาจส่งผลกระทบต่อตัวรับของเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial receptivity) ซึ่งทำให้เกิดภาวะมีบุตรยาก การฝังตัวที่ล้มเหลว หรือ recurrent pregnancy loss ตามมา

Uterine anomalies มักเกิดจากความผิดปกติ ของการรวมกันของ Mullerian ducts ระหว่างช่วงการพัฒนาของตัวอ่อน โดยเชื่อว่า *homeobox (hox)* เป็นยีนที่มีบทบาทในการควบคุมการพัฒนาของ Mullerian ducts นอกจากนี้ยีน *homeobox A10 (hoxa10)* และ *homeobox A11 (hoxa11)* ยังมีบทบาทเกี่ยวกับการควบคุมการพัฒนาของเยื่อบุโพรงมดลูกสำหรับการฝังตัวของตัวอ่อน⁽²⁰⁾

ก. Septate uterus

Septate uterus เป็นความผิดปกติของมดลูกตั้งแต่กำเนิดที่พบได้บ่อย โดยเชื่อว่า septate uterus เกี่ยวข้องกับภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ของการเจริญพันธุ์ (adverse reproductive outcomes) เช่น การแท้งบุตรในช่วงไตรมาสที่ 1 และ 2 รวมถึงภาวะมีบุตรยาก โดยสาเหตุของการเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว เกิดจากโครงสร้างที่ผิดปกติของผนังกันที่รบกวนโพรงมดลูก และยังเกิดจากการไหลเวียนของเลือดที่ไม่เหมาะสม (inadequate blood supply) ตรงส่วนที่บริเวณ septum และอาจมีผลต่อภาวะการเจริญพันธุ์ได้

มีการศึกษาในกลุ่มสมรสที่พบ septate uterus ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดส่องกล้องในโพรงมดลูกเพื่อแก้ไข (hysteroscopic metroplasty) ก่อนทำ IVF พบว่ามี ผลการรักษาที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา นอกจากนี้ยังมีอีกการศึกษาที่พบว่า การรักษา septate uterus ก่อนทำ IVF สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดการแท้งได้จากร้อยละ 80 เหลือร้อยละ 30 โดยไม่ขึ้นกับขนาดของ septum⁽²¹⁾

ข. Bicornuate uteri

ความผิดปกติชนิด bicornuate uteri เป็นความผิดปกติของมดลูกแต่กำเนิดที่พบได้บ่อยในสตรี โดยส่วนมากผู้ป่วยมักไม่ประสบปัญหาในการตั้งครรภ์ และมักไม่จำเป็นต้องได้รับการ

รักษาโดยการผ่าตัดเพื่อการมีบุตร ความเสี่ยงของสตรีที่มีภาวะ bicornuate uteri คือ ปัญหาการแท้งบุตรในช่วงไตรมาสหลังของการตั้งครรภ์ และการคลอดก่อนกำหนด⁽²²⁾

2.2 Acquired intracavity conditions

ความผิดปกติภายในโพรงมดลูกที่เกิดขึ้นภายหลัง เช่น เนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกชนิด submucous ตึงเนื้อในโพรงมดลูก และ intrauterine adhesions เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิด RIF ได้พบโดยรวมประมาณร้อยละ 25-50

ก. Submucous fibroids

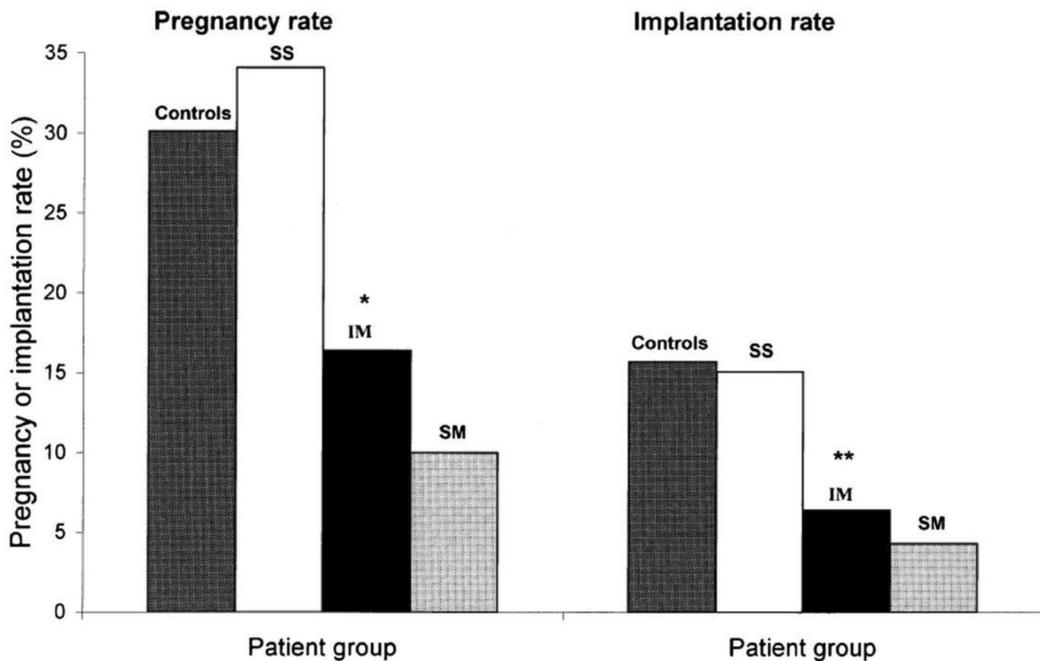
มีหลายกลไกที่อธิบายถึงผลกระทบของ submucous fibroid ต่อการฝังตัวของตัวอ่อน เช่น เนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกบริเวณโพรงมดลูกเพิ่มการหดตัวของมดลูก (increased uterine contractility) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ cytokine ต่าง ๆ เพิ่มความผิดปกติของเส้นเลือด (abnormal vascularization) รวมถึงเกิดการอักเสบเรื้อรังของเยื่อโพรงมดลูก (chronic endometrial inflammation) เป็นต้น

มีหลักฐานพบว่าเนื้องอกมดลูกชนิด submucosal fibroids และ intramural fibroids ที่เบียดโพรงมดลูก (distort the endometrial cavity) มีผลทำให้มีการลดลงของการตั้งครรภ์และการฝังตัวของตัวอ่อนทั้งในการตั้งครรภ์ตามธรรมชาติ หรือจากการปฏิสนธินอกร่างกาย โดยมีข้อมูลชัดเจนว่าการผ่าตัด submucosal fibroids ช่วยเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์ได้⁽²³⁾

ข. Intramural fibroids

ยังมีหลักฐานไม่ชัดเจนว่า เนื้องอกมดลูกที่ไม่ได้เบียดโพรงมดลูก (non-cavity-distorting intramural fibroids) จะมีผลต่อการตั้งครรภ์หรือไม่ มีการศึกษาพบว่าเนื้องอกมดลูกที่ไม่ได้เบียดโพรงมดลูกที่มีขนาดใหญ่มากกว่า 4 ซม. อาจมีผลต่อการฝังตัวของตัวอ่อน และการตั้งครรภ์จากการปฏิสนธินอกร่างกาย⁽⁶⁾

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Penzias ในปี 2012 เปรียบเทียบอัตราการตั้งครรภ์และการฝังตัวในการทำเด็กหลอดแก้ว ระหว่างผู้ป่วยที่มีเนื้องอกมดลูกชนิดต่าง ๆ เทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่าในกลุ่มที่มีเนื้องอกมดลูกชนิด intramural fibroid และ submucosal fibroid จะมีการตั้งครรภ์และการฝังตัวของตัวอ่อนน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ดังรูปที่ 2⁽²³⁾



รูปที่ 2. Pregnancy rate และ implantation rate ของการทำ IVF เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มปกติ และกลุ่มที่มีเนื้องอกมดลูกชนิดต่าง ๆ⁽²³⁾

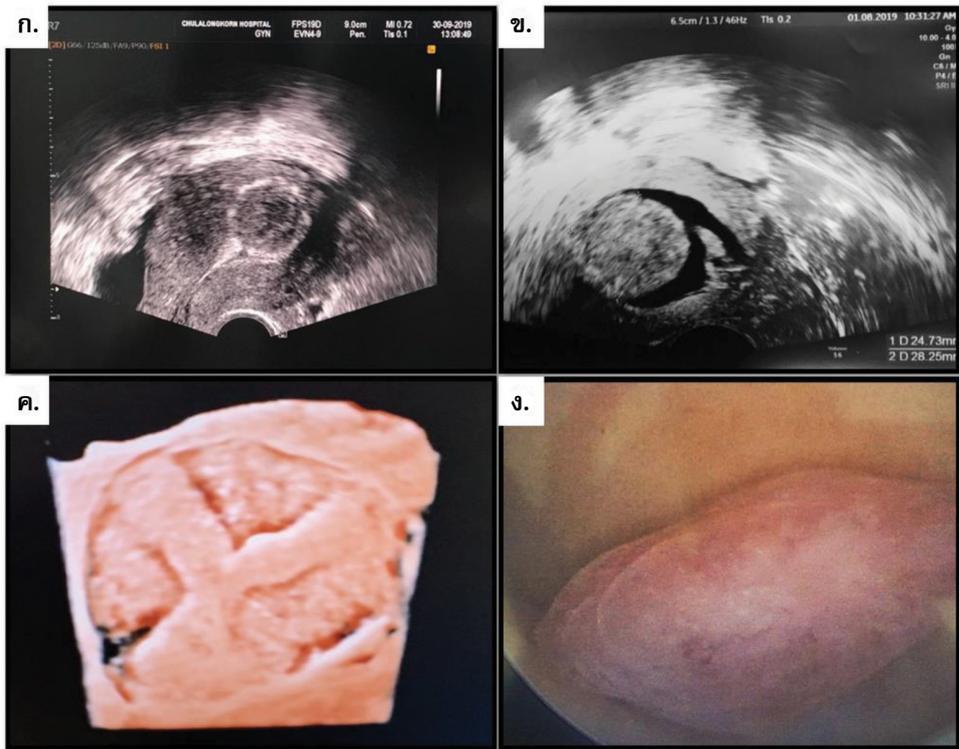
SS: subserosal fibroid, IM: intramural fibroid, SM: submucosal fibroid,

*: $P < .05$ for IM vs. controls or SS; **: $P < 0.005$ for IM vs. controls

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบการวิเคราะห์ห้เอมิทาน (systematic review และ meta-analysis) ในปี ค.ศ. 2023⁽²⁴⁾ ศึกษาอัตราการเกิดมีชีฟในสตรีที่เข้ารับการรักษาโดยการปฏิสนธิ นอกอวัยวะที่มีเนื้องอกมดลูกชนิด intramural ขนาดน้อยกว่า 6 ซม. ที่ไม่ได้เบียดโพรงมดลูก โดยผลการศึกษาพบว่า สตรีกลุ่มที่มีเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกมีอัตราการเกิดมีชีฟที่น้อยกว่า กลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [odds ratio (OR): 0.48, 95% CI: 0.36-0.65] โดยพบว่า อัตราการเกิดมีชีฟจะลดลงในกลุ่มที่มีเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกขนาดตั้งแต่ 2-6 ซม.

ค. Endometrial polyps

Endometrial polyps หรือติ่งเนื้อในโพรงมดลูกจะรบกวนการฝังตัวของตัวอ่อน ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิด RIF มีการศึกษาพบว่า การผ่าตัดเอาติ่งเนื้อในโพรงมดลูกออก สามารถเพิ่มโอกาสการตั้งครรภ์ตามธรรมชาติได้ นอกจากนี้ในการศึกษาของ Bosteels และคณะ ในปี 2010⁽²⁵⁾ ทำการศึกษาในสตรีที่รับการรักษาโดยการผสมเทียม (intrauterine insemination) พบว่าการผ่าตัด hysteroscopic polypectomy ช่วยเพิ่ม clinical pregnancy rate ถึง 2 เท่า



รูปที่ 3. แสดงความผิดปกติชนิดต่าง ๆ ของมดลูก ทั้งความผิดปกติของมดลูกที่เกิดขึ้นแต่กำเนิด (congenital uterine anomaly) หรือความผิดปกติที่เพิ่งเกิดขึ้นภายหลัง (acquire uterine anomaly) จากการตรวจโดยใช้วิธีการที่แตกต่าง ก. การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดแบบ 2 มิติ แสดงลักษณะของเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกชนิด submucous ที่มี calcification รอบก้อนเนื้องอก ข. การฉีดน้ำเกลือเข้าโพรงมดลูกและตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดแบบ 2 มิติแสดงลักษณะของเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกชนิด submucous ค. การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดแบบ 3 มิติ แสดงลักษณะความผิดปกติของมดลูกที่เกิดขึ้นแต่กำเนิด ชนิด septate uterus ง. การผ่าตัดส่องกล้องในโพรงมดลูก (hysteroscopy) แสดงลักษณะติ่งเนื้อภายในโพรงมดลูก (Endometrial polyp) ที่มา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ง. Intrauterine adhesions

อุบัติการณ์ของพังผืดในโพรงมดลูกไม่สามารถบอกได้แน่ชัด⁽²⁶⁾ เนื่องจากส่วนมากผู้ป่วยไม่มีอาการ ในปัจจุบันแนวโน้มอุบัติการณ์ของ intrauterine adhesions เพิ่มมากขึ้นเนื่องจากมีการส่องกล้องในโพรงมดลูกเพิ่มมากขึ้น ดังรูปที่ 4



รูปที่ 4. แสดงรูปถ่ายจากการผ่าตัดส่องกล้องในโพรงมดลูก (diagnostic hysteroscopy) พบลักษณะของพังผืดภายในโพรงมดลูกทำให้ไม่สามารถสังเกตเห็นลักษณะทางกายภาพปกติของโพรงมดลูกได้

ที่มา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

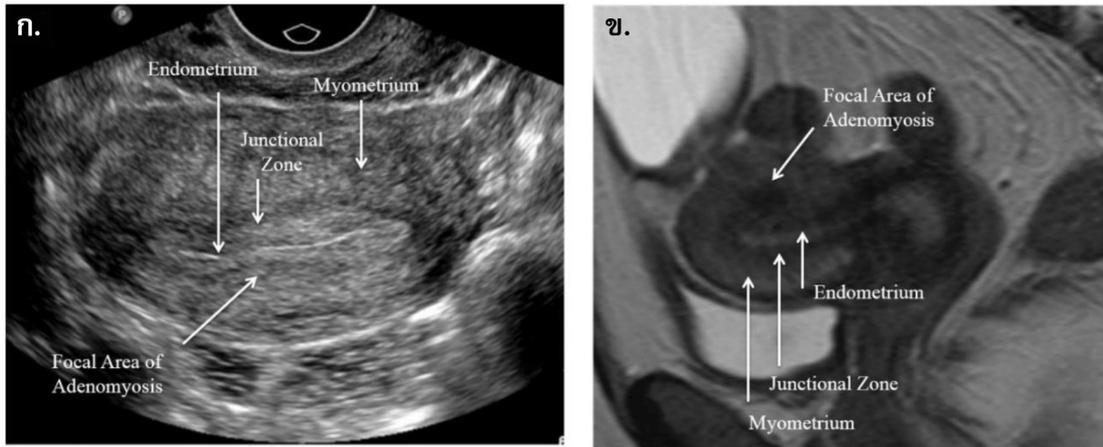
สาเหตุที่ทำให้เกิด intrauterine adhesions มักเกิดจากการขูดมดลูกหลังคลอด หรือขูดมดลูกเพื่อยุติการตั้งครรภ์ หรือในกรณีมีชิ้นส่วนของการตั้งครรภ์ค้าง (retained products of conception) หรือในกรณีมีการติดเชื้อของมดลูก (intrauterine infection) หรือมีการผ่าตัดในโพรงมดลูก (intrauterine surgery) รวมถึงการใส่ห่วงคุมกำเนิด⁽²⁶⁾

Intrauterine adhesions จะรบกวนการฝังตัวของตัวอ่อน โดยขัดขวางตัวอ่อนเกาะติดกับเยื่อบุโพรงมดลูก อุบัติการณ์ของ intrauterine adhesions พบประมาณ ร้อยละ 8.5 ของสตรีที่มีภาวะ RIF มีหลักฐานสนับสนุนว่า การผ่าตัดส่องกล้องในโพรงมดลูก (hysteroscopic removal of intrauterine adhesions) สามารถช่วยเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์ได้

จ. Adenomyosis

มีหลักฐานพบว่า adenomyosis มีผลกระทบต่อความสามารถในการเจริญพันธุ์ของสตรี อุบัติการณ์ของการเกิด adenomyosis ในสตรีที่มีปัญหา RIF ยังไม่เป็นที่แน่ชัดในปัจจุบัน⁽²⁶⁾

การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด (transvaginal ultrasonography) เป็นเครื่องมือสำคัญที่ใช้ในการวินิจฉัย adenomyosis แต่เป็นเทคนิคการตรวจที่ขึ้นอยู่กับแพทย์ผู้ทำการตรวจ (operator dependent), magnetic resonance imaging (MRI) เป็นอีกหนึ่งเครื่องมือที่สามารถใช้วินิจฉัย adenomyosis ได้ดีเนื่องจากสามารถให้ข้อมูลในเรื่องของ soft tissue resolution ได้ดี และเป็นการตรวจที่ไม่ลุกล้ำ (noninvasive) แต่อย่างไรก็ตาม MRI เป็นการตรวจที่มีราคาแพงจึงยังไม่เป็นที่นิยมใช้วินิจฉัย adenomyosis ในปัจจุบัน⁽²⁷⁾ ดังรูปที่ 5⁽²⁸⁾



รูปที่ 5. Adenomyosis ในผู้ป่วยคนเดียวกันเปรียบเทียบระหว่างการตรวจด้วย Transvaginal ultrasonography และ MRI⁽²⁸⁾

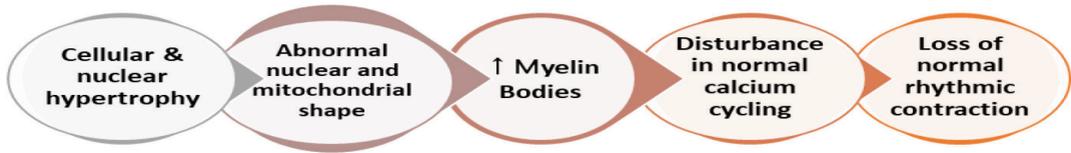
Adenomyosis สามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ diffuse adenomyosis และ focal adenomyosis โดยส่วนมากรอยโรคของ adenomyosis มักเด่นที่กล้ามเนื้อด้านหลัง (posterior wall) ของมดลูก

กลไกของ adenomyosis ที่มีผลต่อการเจริญพันธุ์มีดังนี้⁽²⁹⁾

1. Abnormal utero-tubal transport ทำให้เกิดความผิดปกติของการขนส่งเซลล์สืบพันธุ์จากการขัดขวางบริเวณ tubal ostia และรบกวนการเคลื่อนไหวของอสุจิ รวมถึงการเดินทางของตัวอ่อน

2. มีผลต่อ uterine peristalsis รวมถึง sperm transport เพิ่มความเสี่ยงต่อการตั้งครรภ์นอกมดลูก หรือการแท้งบุตร

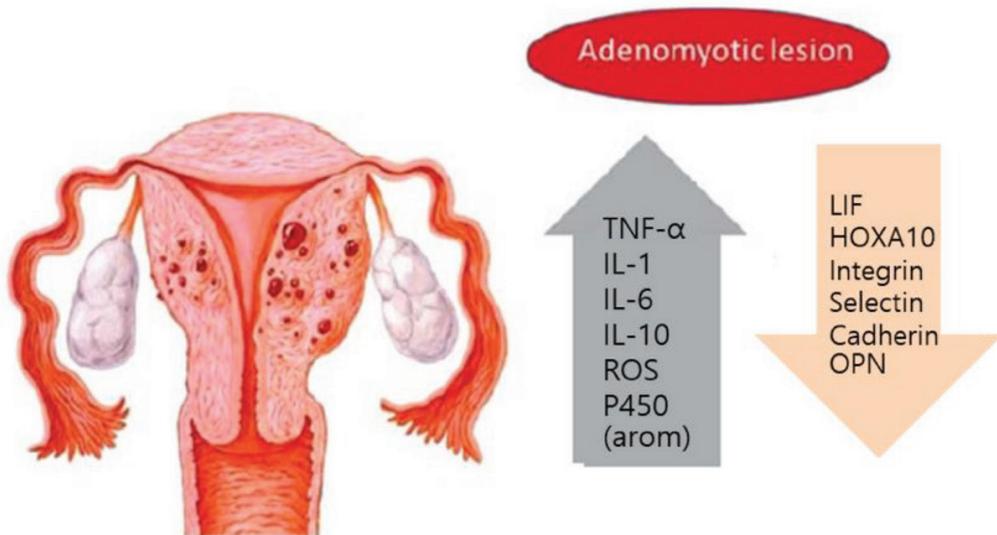
3. Destruction of normal myometrial architecture and function มีผลต่อลักษณะทางกายภาพของกล้ามเนื้อมดลูกปกติ รวมถึงการทำงานของกล้ามเนื้อมดลูก โดยจะพบลักษณะกล้ามเนื้อมดลูกผิดปกติ เช่น cellular hypertrophy, nuclear hypertrophy, abnormal nuclear and mitochondrial shape รวมถึงเพิ่มการสะสมของ Myelin bodies ทำให้มีผลรบกวนต่อ normal calcium cycling และนำไปสู่การหดตัวของมดลูกที่ผิดปกติ ดังรูปที่ 6



รูปที่ 6. แสดงผลของ adenomyosis ต่อ normal myometrial architecture and function ที่มา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

4. ส่งผลกระทบต่อการทำงานของเยื่อบุโพรงมดลูกและ endometrial receptivity เช่น มีการแสดงออก (expression) ของ aromatase cytochrome P450 protein และ mRNA เฉพาะใน adenomyotic tissues รวมถึงมีการหลั่ง abnormal inflammatory cytokines ต่าง ๆ ออกมามากขึ้น เช่น tumor necrosis factor alpha (TNF- α), Interleukin (IL) ชนิดต่าง ๆ เช่น IL-1, IL-6, IL-10 และ reactive oxygen species (ROS) ซึ่งมีผลกระทบต่อตัวอ่อน

5. ส่งผลกระทบต่อการฝังตัวของตัวอ่อน (impaired implantation) ทำให้การแสดงออกของ adhesion molecules ต่าง ๆ ลดลง เช่น integrin, selectin, cadherin, osteopontin (OPN) และลดการแสดงออก ของ implantation markers เช่น leukemia inhibitory factor (LIF) และ HOXA10 ดังรูปที่ 7⁽²⁹⁾



รูปที่ 7. แสดงผลของ adenomyosis ต่อ inflammatory cytokines, adhesion molecules และ implantation markers ต่าง ๆ ที่ทำให้อัตราการตั้งครรภ์ลดลง⁽²⁹⁾

3. Hydrosalpinx

Hydrosalpinx เป็นภาษากรีก หมายถึง fallopian tube filled with water or fluid⁽³⁰⁾ ข้อมูลในปัจจุบันพบว่าในการปฏิสนธินอกร่างกายสตรีที่มี hydrosalpinx มีอัตราการเกิดการตั้งครรภ์น้อยกว่าสตรีที่ไม่พบ hydrosalpinx ประมาณร้อยละ 50⁽³¹⁾

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบสุ่มไปข้างหน้า (prospective randomized multicenter trial) ใน Scandinavia ในสตรีที่มี hydrosalpinx⁽³¹⁾ แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดรักษาก่อนการปฏิสนธินอกร่างกาย เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ผ่าตัดรักษา ผลการศึกษาพบอัตราการตั้งครรภ์ร้อยละ 23.9 อัตราการแท้งร้อยละ 26.3 อัตราการเกิดมีชีพร้อยละ 16.3 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด ในขณะที่พบอัตราการตั้งครรภ์ร้อยละ 36.6 อัตราการแท้งร้อยละ 16.2 อัตราการเกิดมีชีพร้อยละ 28.6 ($P < 0.05$) ในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดรักษาก่อนการปฏิสนธินอกร่างกาย โดยในการศึกษา subgroup analysis พบว่าในสตรีที่มี hydrosalpinx ที่เห็นได้จาก ultrasonography (visible hydrosalpinx) พบว่าความแตกต่างของผลการศึกษายิ่งมีนัยสำคัญมากขึ้น ผลกระทบของ hydrosalpinx ต่อการฝังตัวของตัวอ่อน มีดังนี้

1. Direct embryotoxic effect จากการหลั่ง inflammatory cytokines ต่าง ๆ ซึ่งมีผลกระทบต่อตัวอ่อน
2. Mechanical effect ของสารน้ำต่าง ๆ ที่อยู่ใน hydrosalpinx ชะล้างตัวอ่อนออกจากโพรงมดลูกได้
3. Negative effect on endometrial receptivity ทำให้การแสดงออก ของ Leukemia inhibitory factor (LIF) ซึ่งเป็น implantation markers ที่สำคัญลดลง

มีการศึกษาพบว่า การผ่าตัด salpingectomy หรือ removal of hydrosalpinx สามารถช่วย restoring normal adhesion molecules ต่าง ๆ เช่น $\alpha 3 \beta 1$ integrin expression รวมถึง restoring LIF expression และทำให้ endometrial receptivity มีการเปลี่ยนแปลงให้เหมาะสมสำหรับการฝังตัวของตัวอ่อนมากขึ้นได้

4. Immunological factors

การศึกษาทางด้าน molecular และ immunological aspects สำหรับการฝังตัวของตัวอ่อน กำลังเป็นที่สนใจมากในปัจจุบัน โดยเฉพาะเรื่องเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของเยื่อโพรงมดลูก (endometrial stromal cells) ให้เหมาะสำหรับการฝังตัวของตัวอ่อน หรือเรียกว่ากระบวนการ decidualization ซึ่งเป็นกระบวนการที่สำคัญสำหรับการตั้งครรภ์ โดย decidualized stromal cells ทำหน้าที่ควบคุม trophoblast invasion และยังมีบทบาทลดการเกิดภูมิคุ้มกันต้านทานเฉพาะที่จากรดาต่อการฝังตัวของตัวอ่อน⁽⁶⁾

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปชัดเจนสำหรับคำแนะนำในการตรวจเพิ่มเติมเกี่ยวกับ immuno-

logical factors หรือการรักษาสำหรับ immunological factors ว่าจะมีประโยชน์ต่อ RIF

5. Thrombophilic conditions⁽⁶⁾

Thrombophilia หรือกลุ่มโรคที่มีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ เช่น factor V leiden, methylene tetrahydrofolate reductase mutations และ prothrombin gene mutations โดยสามารถแบ่งได้เป็นภาวะ inherited thrombophilia และ acquired thrombophilia ความเชื่อที่ว่า thrombophilia เกี่ยวข้องกับ RIF เนื่องมาจากกลุ่มโรค antiphospholipid syndrome ที่ได้รับการยอมรับว่าเป็นสาเหตุหนึ่งที่สำคัญสำหรับการเกิด recurrent pregnancy loss และการรักษาโรคในกลุ่มนี้ด้วย aspirin และ heparin สามารถช่วยลดอัตราการแท้งและเพิ่มความสำเร็จในการตั้งครรภ์ได้

แต่อย่างไรก็ตามความเกี่ยวข้องระหว่าง antiphospholipid antibodies และ IVF failure หรือ RIF ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน และการให้การรักษาในคนไข้กลุ่มนี้ ไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าช่วยเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม (investigations)

การตรวจประเมินเพิ่มเติมสามารถแบ่งได้เป็น การตรวจประเมินเพิ่มเติมทางด้านฝ่ายหญิง การตรวจประเมินเพิ่มเติมทางด้านฝ่ายชาย ซึ่งมักจะประกอบด้วย การตรวจประเมินต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

1. Lifestyle factors

แนะนำให้มีการตรวจประเมินเกี่ยวกับ lifestyle factors ในคู่สมรสทั้งฝ่ายหญิงและฝ่ายชายที่มีภาวะ RIF เช่น การประเมินเรื่องอาหาร ความเครียด การดื่มกาแฟ น้ำหนักตัว ดัชนีมวลกาย การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ แต่อย่างไรก็ตาม การวัดระดับวิตามินดี (vitamin D level) ยังไม่มีหลักฐานชัดเจนแนะนำให้ตรวจประเมินในสตรีที่มีภาวะ RIF⁽¹¹⁾

2. Gamete and embryo factors

2.1 Ovarian function tests

ควรแนะนำการตรวจ ovarian reserve tests เช่น ฮอริโมน FSH วันที่ 2-3 ของรอบประดู ฮอริโมน AMH หรือการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด (transvaginal ultrasonography) เพื่อประเมิน antral follicle counts (AFC) ในสตรีที่มีภาวะ RIF ทุกคน เพื่อแยกสาเหตุการเกิด RIF จากการทำงานของรังไข่ที่ผิดปกติ และยังมีประโยชน์ในการให้คำปรึกษาและการพยากรณ์โรคแก่ผู้ป่วย โดยในคำแนะนำของ ESHRE working group ปี ค.ศ. 2023 ถือว่าการตรวจประเมิน ovarian function test เป็นการตรวจประเมินขั้นพื้นฐานที่แนะนำให้ตรวจตั้งแต่ต้นสำหรับคู่สมรสที่มีภาวะมีบุตรยาก⁽¹¹⁾

2.2 Sperm DNA integrity testing⁽⁶⁾

ห้องปฏิบัติการบางแห่งนิยมการตรวจ sperm DNA fragmentation test โดยการตรวจ sperm DNA fragmentation test สามารถตรวจได้หลายวิธี เช่น terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUDP nick-end labelling (TUNEL), comet test, CMA3, in-situ nick translation, DNA breakage detection fluorescence in-situ hybridization และ sperm chromatin dispersion, sperm chromatin structure assay (SCSA) รวมถึงการตรวจโดยใช้ flow cytometric analysis เพื่อหาสัดส่วนของอสุจิที่มี fragmented DNA โดยจะแสดงผลออกมาเป็นค่า DNA fragmentation index โดยพบว่า การตรวจแต่ละวิธีมีความเชื่อถือได้ไม่แตกต่างกัน มีการศึกษาพบว่าถ้าค่า DNA fragmentation index มากกว่าร้อยละ 27 เกี่ยวข้องกับการล้มเหลวของการตั้งครรภ์ในการรักษาโดยการใส่เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ แต่อย่างไรก็ตาม ตามคำแนะนำของ ESHRE working group ปี ค.ศ. 2023 ยังไม่มีหลักฐานชัดเจนที่จะแนะนำให้ตรวจ sperm DNA integrity testing ในคู่สมรสฝ่ายชายที่มีภาวะ RIF⁽¹¹⁾

2.3 Karyotyping⁽³²⁾

ถึงแม้จะพบเพียงแค่อ้อยละ 2.5 ของคู่สมรสที่ประสบปัญหา RIF ที่มีโครโมโซมผิดปกติ ในคู่สมรส แต่อัตราข้างต้นสูงกว่าประชากรปกติโดยทั่วไป ดังนั้นจึงเชื่อว่า โครโมโซมของคู่สมรสที่ผิดปกติมีความเกี่ยวข้องกับการเกิด RIF จึงสามารถพิจารณาตรวจโครโมโซม โดยแนะนำให้ตรวจโดยใช้วิธี karyotyping ในคู่สมรสที่ประสบปัญหา RIF

3. Uterine factors

ในสตรีที่ประสบปัญหา RIF แนะนำให้ตรวจวินิจฉัยเพื่อหาความผิดปกติของมดลูกที่มักเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิด RIF วิธีการตรวจประเมิน ความผิดปกติของมดลูก มีหลายวิธีดังต่อไปนี้

3.1 Ultrasonography⁽⁶⁾

การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด เป็นการตรวจที่จัดเป็นส่วนหนึ่งในการตรวจประเมินเบื้องต้นก่อนการรักษาโดยการปฏิสนธิในอกร่างกาย โดยเป็นเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจติดตามการเจริญเติบโตของฟองไข่ และเยื่อโพรงมดลูก และมักสามารถวินิจฉัยความผิดปกติของมดลูก เช่น เนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูก ตึงเนื้อในโพรงมดลูก หรือความผิดปกติแต่กำเนิดของมดลูกระหว่างการรักษาได้ นอกจากนี้ การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด สามารถตรวจพบ hydrosalpinx ได้ โดยเฉพาะในรายที่มี hydrosalpinx ขนาดใหญ่และคงอยู่ แต่อย่างไรก็ตาม การตรวจการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด ต้องอาศัยประสบการณ์ของแพทย์ผู้ทำการตรวจ และอาศัยความรู้ทางด้านกายวิภาคของระบบสืบพันธุ์สตรี

นอกจากนี้ในปัจจุบันความนิยมของการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงแบบสามมิติ (three-di-

mensional (3D) ultrasonography) เพิ่มมากขึ้น โดยการตรวจดังกล่าวสามารถตรวจประเมินความผิดปกติของมดลูก และโพรงมดลูกได้ชัดเจนยิ่งขึ้น โดย ESHRE working group ปี ค.ศ. 2023 แนะนำว่าควรตรวจ 3D Transvaginal ultrasonography ในสตรีที่มีภาวะ RIF กรณีที่ไม่เคยได้รับการตรวจประเมินด้วยวิธีดังกล่าวมาก่อน⁽¹¹⁾

3.2 Hysterosalpingography⁽⁶⁾

Hysterosalpingography (HSG) เป็นการตรวจโดยการฉีดสารทึบรังสีเพื่อดูความผิดปกติของโพรงมดลูกและท่อนำไข่ การตรวจดังกล่าวสามารถตรวจพบ hydrosalpinx และความผิดปกติในโพรงมดลูกได้ แต่อย่างไรก็ตาม สำหรับการตรวจความผิดปกติในโพรงมดลูก การตรวจ Hysterosalpingography มีผลบวกสูงที่สูง (high rate of false-positive) เนื่องจากอาจเห็นฟองอากาศหรือมูกปากมดลูก (bubbles, mucus and debris) เป็นสิ่งผิดปกติได้ นอกจากนี้ความผิดปกติบางอย่างที่มีขนาดเล็ก เช่น พังผืดในโพรงมดลูกอาจไม่สามารถตรวจพบได้จากการตรวจนี้ การศึกษาในปัจจุบันยังไม่พบข้อมูลที่ชัดเจนของการตรวจ Hysterosalpingography ว่าเป็นการตรวจที่มีประโยชน์สำหรับสตรีที่ประสบปัญหา RIF⁽¹¹⁾

3.3 Sonohysterography

Sonohysterography (SHG) คือการตรวจโดยใช้ contrast media เช่น น้ำเกลือ ใส่ในโพรงมดลูกร่วมกับการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด เพื่อช่วยให้สามารถเห็นความผิดปกติในโพรงมดลูกได้ชัดเจนมากยิ่งขึ้น ข้อดีของ sonohysterography ที่แตกต่างจาก hysterosalpingography คือผู้ป่วยไม่ต้องสัมผัสต่อการฉายรังสี รวมถึง iodine contrast และยังเป็นหัตถการที่ไม่ invasive น้อยกว่าการส่องกล้องในโพรงมดลูก

บางการศึกษาพบว่าการตรวจ sonohysterography มีความถูกต้องในการวินิจฉัยความผิดปกติในโพรงมดลูกได้เท่าเทียมกับการส่องกล้องในโพรงมดลูกและยังมีราคาที่ถูกกว่า⁽³³⁾ แต่อย่างไรก็ตามบางการศึกษาได้กล่าวว่า⁽³⁴⁾ การส่องกล้องในโพรงมดลูก มีความถูกต้องเหนือกว่าการตรวจ sonohysterography และการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดในการตรวจดูความผิดปกติในโพรงมดลูก

3.4 การส่องกล้องในโพรงมดลูก (hysteroscopy)⁽⁶⁾

การส่องกล้องในโพรงมดลูก จัดเป็นการตรวจที่สำคัญสำหรับสตรีที่ประสบปัญหา RIF การส่องกล้องในโพรงมดลูกสามารถตรวจดูความผิดปกติของปากมดลูกและภายในโพรงมดลูก จัดว่าการส่องกล้องในโพรงมดลูก เป็น gold standard ในการวินิจฉัยความผิดปกติในโพรงมดลูก และมีภาวะแทรกซ้อนจากการส่องกล้องในโพรงมดลูกค่อนข้างน้อย หลักฐานในปัจจุบันพบว่าในสตรีที่ประสบปัญหา RIF ตรวจพบความผิดปกติของโพรงมดลูกจากการส่องกล้องในโพรงมดลูกได้ถึงร้อยละ 25-50 นอกจากนี้ยังมีการศึกษา systematic review และ meta-analysis ในปี

ค.ศ. 2018⁽³⁵⁾ รวบรวมทั้งสิ้น 4 การศึกษาในสตรี 2247 คน พบว่าการส่องกล้องในโพรงมดลูกในสตรีที่มีภาวะ RIF สามารถเพิ่มอัตราการเกิดมีชีพได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [risk ratio (RR) 1.29; 95% CI 1.03–1.62; $P = 0.046$] โดยการศึกษาดังกล่าวได้รวบรวม TROPHY study⁽³⁶⁾ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มขนาดใหญ่ในปี ค.ศ. 2016 ที่พบว่าการส่องกล้องในโพรงมดลูกในสตรีที่มีภาวะ RIF ไม่พบอัตราการเกิดมีชีพแตกต่างจากกลุ่มควบคุมไว้ในการวิเคราะห์นี้แล้ว

ในกรณีที่สตรีผู้นั้นเคยทำการส่องกล้องในโพรงมดลูกมาก่อนแนะนำให้ตรวจซ้ำในกรณีที่การตรวจครั้งก่อนนานมากกว่า 2 ปี หรือหลังจากการตรวจนั้นผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดหรือการทำหัตถการใด ๆ ภายในโพรงมดลูก เช่น การผ่าตัดขูดมดลูกหลังการแท้งบุตร เป็นต้น โดย ESHRE working group ปี ค.ศ. 2023 แนะนำว่าอาจพิจารณาส่องกล้องในโพรงมดลูกในสตรีที่มีภาวะ RIF ที่ตรวจพบความผิดปกติในโพรงมดลูกจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด เนื่องจากการส่องกล้องในโพรงมดลูกเป็นหัตถการที่ใช้ในการวินิจฉัยความผิดปกติในโพรงมดลูกและยังสามารถทำการรักษาความผิดปกตินั้นในเวลาเดียวกัน⁽¹¹⁾ และการทำหัตถการนี้แนะนำให้ควรทำในช่วง early follicular phase ของรอบประจำเดือน เนื่องจากเยื่อโพรงมดลูกยังไม่หนาตัวมากทำให้สามารถมองเห็นความผิดปกติขณะทำการผ่าตัดได้ชัดเจนมากขึ้น

3.5 การตรวจประเมินด้วยวิธีอื่น ๆ

ในสตรีที่สงสัยว่ามีความผิดปกติของมดลูกแต่กำเนิด นอกจากการตรวจเบื้องต้น จากการตรวจคลื่นเสียงความถี่ หรือ HSG อาจต้องอาศัยการตรวจเพิ่มเติมเพื่อยืนยันการวินิจฉัย เช่น การทำ magnetic resonance imaging (MRI) รวมถึงการทำผ่าตัดส่องกล้องทางหน้าท้องร่วมกับการผ่าตัดส่องกล้องในโพรงมดลูก (combined hysteroscopy and laparoscopy) ซึ่งการตรวจทั้ง combined hysteroscopy and laparoscopy ถือเป็น gold standard ในการตรวจดูความผิดปกติของมดลูกทั้งภายนอกและภายในโพรงมดลูก อีกทั้งยังสามารถเป็นทั้งการวินิจฉัยความผิดปกติและการผ่าตัดรักษาในเวลาเดียวกัน

3.6 Endometrial function and receptivity tests

ในปัจจุบันการตรวจทางพันธุกรรมของเยื่อโพรงมดลูกช่วงการย้ายกลับตัวอ่อนเพื่อดูตัวรับของเยื่อโพรงมดลูกที่เหมาะสมกับการตั้งครรภ์ (endometrial receptivity tests) เป็นที่กล่าวถึงค่อนข้างมาก การศึกษา systematic review และ meta-analysis ในปี ค.ศ. 2022⁽³⁷⁾ รวบรวมทั้งสิ้น 11 การศึกษา พบว่าในสตรีที่มีภาวะ RIF มีความผิดปกติของ endometrial receptivity ถึงร้อยละ 34 แต่อย่างไรก็ตามพบว่าในกลุ่มที่พบความผิดปกติของ endometrial receptivity หรือกลุ่มที่มีภาวะ RIF ไม่พบความแตกต่างของอัตราเกิดมีชีพเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มี endometrial receptivity ปกติ (OR 0.94; 95% CI 0.70–1.26) นอกจากนี้จาก ESHRE working group ปี ค.ศ.

2023 แนะนำว่ายังไม่มีหลักฐานทางวิชาการเพียงพอที่จะแนะนำให้ตรวจ endometrial receptivity tests ในสตรีทุกรายที่มีภาวะ RIF แต่สามารถพิจารณาตรวจได้ในบางบริบทแล้วแต่ความเหมาะสม

3.7 Investigating chronic endometritis

เยื่อบุโพรงมดลูกอักเสบเรื้อรัง (chronic endometritis)⁽³⁸⁾ เป็นภาวะที่สามารถพบได้ในสตรีที่มีภาวะ RIF โดยจะตรวจพบเชื้อแบคทีเรียที่อยู่บริเวณเนื้อเยื่อของเยื่อบุโพรงมดลูก (bacterial colonization) โดยผู้ป่วยมักไม่มีความผิดปกติหรือไม่มีอาการแสดงของการติดเชื้อ แต่มีผลทำให้อัตราการตั้งครรภ์ลดลง โดยภาวะ chronic endometritis สามารถวินิจฉัยจากการทำการส่องกล้องในโพรงมดลูก และการตรวจทางพยาธิวิทยา (hematoxylin and eosin staining) ในปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่ชัดเจนโดยอาจตรวจพบเม็ดเลือดขาวชนิดพลาสมา (plasma cell) มากกว่า 1 เซลล์หรือมากกว่า 5 เซลล์ต่อ high power field หรือตรวจพบการติดสีของ Syndecan-1 (CD138) ซึ่งมักจะติดที่ surface ของ plasma cell ในผลชิ้นเนื้อของเยื่อบุโพรงมดลูก นอกจากนี้สามารถวินิจฉัยได้จากการเพาะเชื้อ หรือการตรวจทางพันธุกรรมของแบคทีเรีย เป็นต้น ESHRE working group ปี ค.ศ. 2023 แนะนำว่าอาจพิจารณาตรวจภาวะ chronic endometritis ในสตรีที่มีภาวะ RIF และหากพบภาวะดังกล่าวควรพิจารณาให้การรักษาโดยใช้ยาปฏิชีวนะ⁽¹¹⁾

3.8 Re-assessment of endometrial thickness

การตรวจประเมินความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูก แนะนำให้ตรวจประเมินในสตรีที่ทุกรายที่จะย้ายกลับตัวอ่อน โดยมีการศึกษา systematic review และ meta-analysis ในปี ค.ศ. 2021⁽³⁹⁾ พบว่าสตรีที่มีเยื่อบุโพรงมดลูกบางจะมีโอกาสตั้งครรภ์และอัตราการเกิดมีชีพน้อยกว่าสตรีที่มีความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกมากกว่า 7 มม. ในการย้ายกลับตัวอ่อน

ESHRE working group ปี ค.ศ. 2023 แนะนำให้ตรวจประเมินความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกอีกครั้งในสตรีที่มีภาวะ RIF โดยอาจพิจารณาถึงขนาดและระยะเวลาของฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ใช้ในการเตรียมผนังเยื่อบุโพรงมดลูกให้เหมาะสม หรือในบางรายที่สงสัยภาวะพังผืดในโพรงมดลูกอาจพิจารณาตรวจเพิ่มเติมโดยการส่องกล้องในโพรงมดลูก

ในปัจจุบันการตรวจ microbiome profiling ยังไม่แนะนำให้ตรวจในสตรีที่มีภาวะ RIF⁽¹¹⁾

4. Metabolic and endocrinologic factors

4.1 Thyroid function

ในปัจจุบันพบว่าความผิดปกติของการทำงานของต่อมไทรอยด์ (thyroid gland) สามารถส่งผลต่อภาวะเจริญพันธุ์ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าเกี่ยวข้องกับภาวะ RIF ตามคำแนะนำของ ESHRE working group ปี ค.ศ. 2023 ให้พิจารณาตรวจ thyroid function ในสตรี

ที่เข้ารับการรักษาโดยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ทางการแพทย์ แต่อย่างไรก็ตามไม่ได้แนะนำให้ตรวจในสตรีทุกรายที่มีภาวะ RIF

4.2 Progesterone (โพรเจสเทอโรน)

การวัดระดับฮอร์โมนโพรเจสเทอโรน ที่มีการศึกษาอย่างแพร่หลายในระหว่างการรักษา โดยการปฏิสนธิในอกร่างกาย มีอยู่ 2 กรณี

กรณีที่ 1 เป็นการวัดระดับ progesterone ในช่วง late follicular phase ของการกระตุ้นไข่ โดยมีหลักฐานพบว่า หากมีระดับฮอร์โมน progesterone ที่สูงอาจมีผลต่อเยื่อโพรงมดลูก และทำให้อัตราการตั้งครรภ์ในการย้ายกลับตัวอ่อนรอบสลดลง⁽⁴⁰⁾

กรณีที่ 2 เป็นการวัดระดับฮอร์โมน progesterone ในช่วง mid luteal phase หรือช่วงที่จะย้ายกลับตัวอ่อนเข้าสู่โพรงมดลูก ในปัจจุบันมีข้อมูลชัดเจนว่าการให้ฮอร์โมน progesterone ประคับประคองหลังการใส่ตัวอ่อน (luteal phase support) ช่วยเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (OR 1.77; 95% CI 1.09–2.86)⁽⁴¹⁾ แต่อย่างไรก็ตามในสตรีแต่ละคนที่ได้รับฮอร์โมน progesterone สำหรับ luteal phase support อาจมีการดูดซึมของยาเข้าสู่กระแสเลือดที่ต่างกัน ดังนั้นการวัดระดับฮอร์โมน progesterone ณ ช่วงเวลาดังกล่าวก่อนย้ายกลับตัวอ่อนเริ่มเป็นที่นิยมมากขึ้น

แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีค่ากำหนด (cut-off levels) ที่ชัดเจนของระดับฮอร์โมน progesterone ทั้งสองกรณี ESHRE working group ปี ค.ศ. 2023 ได้ให้คำแนะนำว่าอาจพิจารณาตรวจระดับฮอร์โมน progesterone ในช่วง late follicular phase และ mid luteal phase ในสตรีที่มีภาวะ RIF

1. Immunological screening (การตรวจภาวะภูมิคุ้มกัน)

ในปัจจุบันยังไม่มี การตรวจทาง immunological screening ใด ๆ ที่แนะนำให้ตรวจในสตรีที่มีภาวะ RIF การตรวจดังกล่าว ยกตัวอย่าง เช่น peripheral/uterine NK cell, blood cytokine หรือ HLA-C compatibility เป็นต้น

2. Thrombophilia screening

อย่างที่กล่าวไปข้างต้น antiphospholipid syndrome เป็นสาเหตุหนึ่งที่สำคัญสำหรับการเกิด recurrent pregnancy loss และการรักษาโรคในกลุ่มนี้ด้วย aspirin และ heparin สามารถช่วยลดอัตราการแท้งและเพิ่มความสำเร็จในการตั้งครรภ์ได้ แต่อย่างไรก็ตามความเกี่ยวข้องระหว่าง antiphospholipid antibodies และ RIF ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน และการให้การรักษาในคนไข้กลุ่มนี้ ไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าช่วยเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์ แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาแบบ systematic review ในปี ค.ศ. 2022⁽⁴²⁾ รวบรวมทั้งหมด 5 การศึกษา ในสตรี 864 คน พบว่ามีการตรวจพบ antiphospholipid antibodies ในสตรีที่มีภาวะ RIF มากกว่าสตรีที่ตั้งครรภ์

อย่างน้อยหนึ่งครั้งจากการปฏิสนธินอกร่างกายถึง 3 เท่า (RR 3.06 95% CI 1.97–4.77)

ESHRE working group ปี ค.ศ. 2023 ได้ให้คำแนะนำให้ตรวจภาวะ antiphospholipid syndrome และ antiphospholipid antibodies ในสตรีที่มีภาวะ RIF ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกง่าย และอาจพิจารณาตรวจได้กรณีสตรีผู้นั้นไม่มีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกง่าย

ในส่วนของ American Society for Reproductive Medicine (ASRM)⁽⁴³⁾ แนะนำให้ตรวจ antiphospholipid antibody ทั้งสามตัว คือ lupus anticoagulant และ anticardiolipin IgG, IgM และ Anti-β2-glycoprotein I IgG และ IgM

การดูแลรักษา

คู่สมรสที่มีภาวะ RIF ควรได้รับการดูแลรักษาแบบสหสาขา (multidisciplinary approach) การดูแลรักษาควรประกอบไปด้วยทั้งแพทย์สาขาเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ที่มีประสบการณ์ นักวิทยาศาสตร์เพาะเลี้ยงตัวอ่อน รวมถึงศิษย์แพทย์ทางด้านการเจริญพันธุ์ คู่สมรสควรได้รับการทบทวนประวัติการรักษาโดยแพทย์สาขาเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ที่มีประสบการณ์ รวมถึงเปิดโอกาสให้คู่สมรสได้ซักถามถึงข้อสงสัย และร่วมตัดสินใจในวิธีการรักษาต่อไปในอนาคต โดยแนวทางการรักษาประกอบด้วย

1. Lifestyle changes

นอกเหนือจากการทบทวนประวัติการรักษา การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม แพทย์ผู้รักษาควรแนะนำให้คู่สมรสที่มีปัญหา RIF ปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (lifestyle changes) เพื่อเพิ่มความสำเร็จในการรักษา

1.1 การสูบบุหรี่

ในสตรีที่สูบบุหรี่แนะนำให้หยุดสูบบุหรี่ มีหลักฐานพบว่าการสูบบุหรี่เกี่ยวข้องกับการใช้ gonadotrophin ขนาดที่สูงขึ้นในการกระตุ้นไข่ได้จำนวนไข่น้อยลงจากการกระตุ้น เพิ่มโอกาสการยกเลิกรอบกระตุ้นไข่นั้น ๆ นอกจากนี้ยังทำให้การปฏิสนธิล้มเหลว และการฝังตัวของตัวอ่อนลดลง

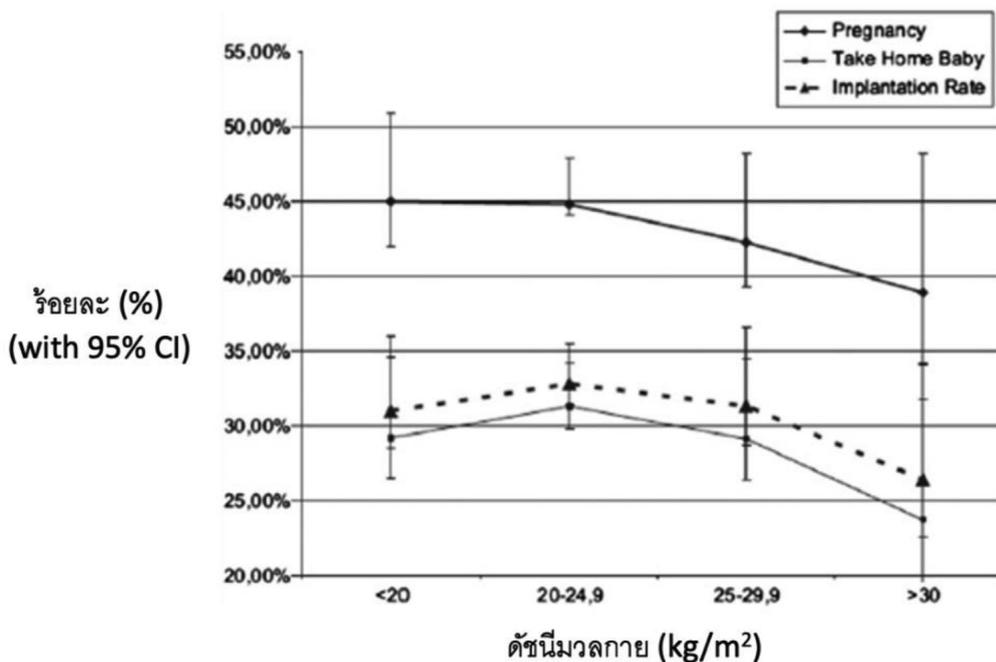
คู่สมรสของสตรีที่ประสบปัญหา RIF ควรแนะนำให้หยุดสูบบุหรี่ เนื่องจากผลข้างเคียงของบุหรี่ที่มีต่อเชื้ออสุจิ โดยจะส่งผลกระทบต่อความเข้มข้นของเชื้ออสุจิ (sperm counts) การเคลื่อนไหวของตัวอสุจิ (sperm motility) รูปร่างของตัวอสุจิ (abnormal sperm morphology) รวมถึงเพิ่ม sperm DNA damage ของตัวอสุจิ

1.2 ดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI)⁽⁶⁾

ในสตรีที่มี BMI อยู่ในเกณฑ์ต่ำ (underweight, BMI <19 กก./ตร.ม.) หรือสตรีที่มีภาวะอ้วน (BMI >29 กก./ตร.ม.) ควรแนะนำให้เพิ่มหรือลดน้ำหนักให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมก่อนเข้ารับ

การรักษาด้วยการทำเด็กหลอดแก้ว โดย BMI ที่เหมาะสมควรอยู่ระหว่าง 18.5-24.9 กก./ตร.ม.⁽⁴⁴⁾ โดยจะพบอัตราการตั้งครรภ์ การฝังตัวของตัวอ่อน และการอัตราการเกิดมีชีพมากที่สุด ดังรูปที่ 8⁽⁴⁵⁾

สำหรับสตรีที่มีภาวะอ้วน ควรให้การดูแลรักษาเป็นแบบสหสาขา การรักษาลำดับแรกคือการคุมอาหารและการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ มีการศึกษาระบุว่า สตรีที่มีภาวะอ้วนที่เข้ารับการลดน้ำหนักแบบ structured weight-loss program จะมีโอกาสสำเร็จในการลดน้ำหนักมากกว่าสตรีที่พยายามลดน้ำหนักด้วยตนเอง การรักษาในลำดับถัดไปคือ การรักษาด้วยยา (pharmacotherapy) เช่น ยา orlistat หรือ ยากลุ่ม glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue และวิธีสุดท้ายในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการคุมอาหาร การออกกำลังกาย รวมถึงการรักษาด้วยยาคือการรักษาด้วยการผ่าตัด (bariatric surgery) ซึ่งการรักษาด้วยการผ่าตัด จะมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มี morbid obesity หรือมี BMI มากกว่า 40 กก./ตร.ม.



รูปที่ 8. แสดงอัตราการฝังตัวของตัวอ่อน อัตราการตั้งครรภ์ รวมถึงอัตราการเกิดมีชีพ จากการทำเด็กหลอดแก้วสูงสุดในสตรีที่มีดัชนีมวลกายอยู่ในเกณฑ์ปกติ⁽⁴⁵⁾

1.3 Alcohol consumption⁽⁶⁾

การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ขณะตั้งครรภ์เพิ่มความเสี่ยงต่อการแท้งบุตร การคลอดก่อนกำหนด รวมถึงน้ำหนักทารกแรกคลอดน้อยกว่าปกติ สตรีที่ประสบปัญหา RIF ควรแนะนำให้

หยุดตี้มแอลกอฮอล์ หรือลดการตี้มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์เหลือ 1-2 หน่วยบริโภค ต่อ 1-2 สัปดาห์ ovarian stimulation protocol⁽⁶⁾

เลือก protocol การกระตุ้นไข่ให้เหมาะสมกับคนไข้รายนั้น ๆ เช่น มีหลักฐานในกลุ่มสตรีที่มีการตอบสนองต่อการกระตุ้นไข่น้อยจากการกระตุ้นไข่ด้วยยา FSH เพียงตัวเดียว (poor responders to FSH monotherapy) อาจมีประโยชน์ในการเพิ่มยากระตุ้นไข่กลุ่ม luteinizing hormone (LH) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ รวมถึงในสตรีที่มีอายุมากกว่า 35 ปี อาจมีประโยชน์ในการเพิ่มยากระตุ้นไข่กลุ่ม LH เพื่อเพิ่มการตอบสนองในการกระตุ้นไข่ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

มีการศึกษาพบว่าในสตรีที่มีภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (endometriosis) และ adenomyosis การกระตุ้นไข่โดยการให้ ultra-long protocol โดยการให้ gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonists เป็นระยะเวลา 2-3 เดือนก่อนการทำเด็กหลอดแก้วสามารถช่วยเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์ได้⁽⁴⁶⁾ แต่ใน ESHRE guideline: Endometriosis ปี ค.ศ. 2022 พบว่าไม่มีความแตกต่างของอัตราการตั้งครรภ์ และการเกิดมีชีวิในการกระตุ้นไข่ในสตรีที่มีภาวะ endometriosis โดยใช้ GnRH agonist protocol หรือ GnRH antagonist protocol⁽⁴⁷⁾

2. Sperm DNA fragmentation treatment

มีหลายแนวทางในการรักษา sperm DNA fragmentation

อันดับแรก คือ การรักษาด้วยยา โดยเฉพาะยาในกลุ่ม oral antioxidant เช่น วิตามินซี วิตามินอี ที่ช่วยลดอุบัติการณ์ของ sperm DNA fragmentation⁽⁴⁸⁾

วิธีอื่น ๆ เช่นการคัดเลือกอสุจิที่มีปริมาณ DNA damage ที่ต่ำโดยใช้วิธีทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ เช่น การใช้ annexin-V columns คัดเลือกอสุจิ พบว่ามีร้อยละของอสุจิที่มี DNA fragmentation ลดลง หรือการคัดเลือกอสุจิโดยอาศัยการจับกับสาร hyaluronic acid (sperm hyaluronic acid binding) รวมถึงการคัดเลือกอสุจิโดยใช้ Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI)⁽⁴⁹⁾ คือ การใช้กล้องจุลทรรศน์กำลังขยายสูงเพื่อดูรูปร่างและโครงสร้างลักษณะของอสุจิตาม morphological criteria แล้วคัดเลือกตัวที่มีรูปร่างที่ปกติมาทำ ICSI ต่อไป แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีความชัดเจนว่าการทำ IMSI จะช่วยเพิ่มอัตราการปฏิสนธิ การฝังตัว รวมถึงอัตราการตั้งครรภ์ในสตรีที่ประสบปัญหา RIF

การคัดเลือกอสุจิจาก seminiferous tubules แทนการใช้อสุจิที่หลังออกมาภายนอก ร่างกาย (ejaculated spermatozoa) โดยอาศัยหลักฐานอ้างอิงจากการศึกษาที่พบว่าอัตราการเกิด sperm DNA damage จะต่ำกว่าในอสุจิที่อยู่บริเวณ seminiferous tubules เมื่อเทียบกับอสุจิที่อยู่บริเวณ cauda epididymis รวมถึงอสุจิที่หลังออกมาภายนอกร่างกาย จึงมีการศึกษาตามมาว่าในคู่สมรสที่ฝ่ายชายมีอัตรา DNA damage ที่สูงจากการหลังน้ำเชื้อตามปกติ การผ่าตัดเก็บอสุจิจากบริเวณอัณฑะ (spermatozoa removed surgically from the testis) เพื่อมาทำ ICSI

สามารถช่วยเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์ และลดอัตราการแท้งบุตรได้ แต่อย่างไรก็ตามยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันถึงประโยชน์ของวิธีดังกล่าว

3. Blastocyst transfer⁽⁶⁾

หลายการศึกษาสนับสนุนการเลี้ยงตัวอ่อนในห้องปฏิบัติการจนถึงระยะบลาสโตซิสต์ (blastocyst) ซึ่งหมายถึงตัวอ่อนระยะวันที่ 5 หรือ 6 หลังการปฏิสนธิ แล้วย้ายกลับเข้าสู่โพรงมดลูก โดยพบว่าอัตราการตั้งครรภ์ที่สูงกว่าเมื่อเทียบกับการย้ายกลับตัวอ่อนที่ระยะอื่น นอกจากนี้ยังมี Cochrane review ในปี 2007⁽⁶⁰⁾ พบว่าการย้ายกลับตัวอ่อนในระยะ blastocyst ช่วยเพิ่มอัตราการฝังตัวของตัวอ่อน เนื่องจากการเลี้ยงตัวอ่อนถึงระยะ blastocyst เป็นการคัดเลือกตัวอ่อนที่มีคุณภาพดีและมีความสอดคล้องกันมากกว่าระหว่างตัวอ่อนระยะ blastocyst และเยื่อบุโพรงมดลูก ดังนั้นในสตรีที่ประสบปัญหา RIF ควรแนะนำให้ย้ายกลับตัวอ่อนในระยะ blastocyst หากสตรีผู้นั้นไม่เคยได้รับการย้ายกลับตัวอ่อนในระยะ blastocyst มาก่อน

4. Assisted hatching

การฟักตัวของตัวอ่อนระยะ blastocyst หรือ hatching of the blastocyst เป็นกระบวนการที่มีบทบาทสำคัญในการฝังตัวของตัวอ่อน การล้มเหลวของการฟักตัวของตัวอ่อนจากปัจจัยต่าง ๆ ทำให้เกิดปัญหาการล้มเหลวของการฝังตัวของตัวอ่อนตามมา

Assisted hatching คือ การช่วยการฟักตัวของตัวอ่อน เช่น การทำให้ zona pellucida บางลง (artificial thinning or breaching of the zona pellucida) เป็นวิธีการหนึ่งที่จะช่วยเพิ่มการฝังตัวของตัวอ่อนจากการทำเด็กหลอดแก้ว โดยกระบวนการสามารถทำให้หลายวิธี เช่น การใช้ mechanical partial zona dissection หรือการใช้ piezo-micromanipulator การใช้สารเคมี เช่น กรด tyrode การใช้เอนไซม์ในการย่อย (enzymatic treatment assisted hatching) รวมถึงการใช้เลเซอร์ (laser-assisted hatching) เป็นต้น

แต่อย่างไรก็ตามการทำ assisted hatching อาจมีภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือ เกิดการทำลายเซลล์ของตัวอ่อนจากกรรมวิธีข้างต้น ซึ่งอาจจะส่งผลถึงอัตราการรอดชีวิตของตัวอ่อน (embryo viability) และความสามารถในการฝังตัวของตัวอ่อนได้

American Society of Reproductive Medicine ได้ออกคำแนะนำสำหรับการทำ assisted hatching มาในปี 2014⁽⁵¹⁾ กล่าวว่าการทำ assisted hatching สามารถช่วยเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์ได้เล็กน้อย ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี poor prognosis เช่น ผู้ป่วยที่มีประวัติการทำเด็กหลอดแก้วที่ไม่สำเร็จมากกว่าเท่ากับ 2 ครั้ง (≥ 2 unsuccessful IVF cycles) ผู้ป่วยที่มีตัวอ่อนที่มีคุณภาพไม่ดี (poor embryo quality) หรือสตรีที่มีอายุมากกว่า 38 ปี แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่า assisted hatching มีประโยชน์ในสตรีที่ประสบปัญหา RIF ดังนั้นESHRE working group ปี ค.ศ. 2023 ยังไม่แนะนำให้ทำ assisted hatching ในสตรีที่มีภาวะ RIF

5. Preimplantation genetic testing

Preimplantation genetic testing (PGT) คือ การตรวจสอบพันธุกรรมในตัวอ่อนก่อนการฝังตัว ในสตรีที่ประสบปัญหา RIF ประโยชน์ของการตรวจสอบพันธุกรรมในตัวอ่อนก่อนการฝังตัวยังไม่เป็นที่แน่ชัด เนื่องจากไม่มีหลักฐานว่าตัวอ่อนของสตรีกลุ่มนี้มีความผิดปกติของโครโมโซมมากกว่าตัวอ่อนของสตรีที่ไม่ได้ประสบปัญหา RIF โดยพบความผิดปกติของโครโมโซมของตัวอ่อนในทั้งสองกลุ่มเท่ากับร้อยละ 67 และร้อยละ 64 ตามลำดับ

จากการศึกษาก่อนหน้านี้ใช้เทคนิคการตรวจ PGT โดยใช้ fluorescence in situ hybridization (FISH) พบว่าการตรวจโครโมโซมของตัวอ่อนไม่ได้ช่วยเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์ อีกทั้งยังลดอัตราการตั้งครรภ์อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจเกิดจากเทคนิคของการตรวจโดยใช้ FISH บางโครโมโซม และการตรวจตัวอ่อนในระยะ cleavage stage ที่อาจจะมีข้อผิดพลาดทางด้านเทคนิคการตรวจ และปัญหาเรื่อง mosaic ของตัวอ่อนได้⁽⁵²⁾

ในปัจจุบันเทคนิคการตรวจโครโมโซมของตัวอ่อนเปลี่ยนไปเป็นการตรวจแบบทั้ง 23 โครโมโซม โดยใช้เทคนิค comparative genomic hybridization (CGH), single-nucleotide polymorphism (SNP) microarrays รวมถึง next generation sequence (NGS) ซึ่งมีความละเอียดและถูกต้องมากยิ่งขึ้น มีบางการศึกษาที่กล่าวว่าการตรวจโดยเทคนิคใหม่ดังกล่าวสามารถช่วยเพิ่มอัตราการฝังตัว และอัตราการตั้งครรภ์ในสตรีที่ประสบปัญหา RIF ได้ แต่อย่างไรก็ตามยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อสนับสนุนประโยชน์ของการตรวจโครโมโซมตัวอ่อนในสตรีที่ประสบปัญหา RIF ต่อไปในอนาคต

ESHRE working group ปี ค.ศ. 2023 แนะนำว่ากรณีที่พบความผิดปกติทางพันธุกรรมของคู่สมรส แนะนำให้ตรวจ PGT ในตัวอ่อนก่อนการย้ายกลับ โดยการพิจารณาเลือกชนิดของการตรวจขึ้นกับความผิดปกติที่พบในแต่ละคู่สมรส แต่ในคู่สมรสที่ไม่พบความผิดปกติทางพันธุกรรมอาจพิจารณาตรวจ PGT-A ในตัวอ่อนของคู่สมรสที่มีภาวะ RIF ได้

6. วิธีการย้ายกลับตัวอ่อน (embryo transfer)

การย้ายกลับตัวอ่อน เป็นกระบวนการที่สำคัญที่เกี่ยวข้องกับความสำเร็จของการฝังตัวของตัวอ่อนและการตั้งครรภ์ ในสตรีที่ประสบปัญหา RIF ควรได้รับการทบทวนรายละเอียดวิธีการย้ายกลับตัวอ่อนที่ผ่านมา

การย้ายกลับตัวอ่อนที่ยาก (difficulty embryo transfers) เช่น การใช้ระยะเวลาการย้ายตัวอ่อนมากกว่าปกติ ผู้ป่วยรู้สึกเจ็บ ต้องเปลี่ยน catheter ขณะย้ายตัวอ่อน ต้องใช้อุปกรณ์ในการขยายปากมดลูก หรือต้องใช้อุปกรณ์ช่วยเช่น tenaculum ขณะย้ายกลับตัวอ่อน เป็นต้น ซึ่งการย้ายกลับตัวอ่อนที่ยากอาจเกิดจากปากมดลูกตีบ (cervical stenosis) แขนของมดลูกคว่ำหน้าหรือคว่ำหลังมากกว่าปกติ ในกรณีข้างต้นอาจต้องอาศัยหลาย ๆ เทคนิคเพื่อจะช่วยให้การย้าย

กลับตัวอ่อนให้ประสบความสำเร็จมากขึ้น

6.1 Ultrasound guidance

การย้ายกลับตัวอ่อนควรทำภายใต้การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางหน้าท้อง (Transabdominal ultrasound guidance) มีการศึกษาพบว่า การย้ายกลับตัวอ่อนภายใต้ ultrasound guidance ช่วยเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์และการเกิดมีชีพมากกว่ากลุ่มที่ย้ายตัวอ่อนโดยไม่ใช้ ultrasound guidance⁽⁵³⁾

6.2 Transfer tips

ในกรณีที่แกนมดลูกอยู่ในลักษณะ acute anteversion or anteflexion การให้ผู้ป่วยดื่มน้ำเพื่อให้กระเพาะปัสสาวะโป่ง (filling the bladder) เพื่อช่วยดันแกนของมดลูกช่วยให้สามารถใส่ตัวอ่อนได้ง่ายขึ้น แต่วิธีดังกล่าวจะไม่มีประโยชน์ในกรณีที่แกนของกระเพาะปัสสาวะมีลักษณะ acute retroversion or retroflexion

การใช้ tenaculum จับปากมดลูกที่บริเวณ anterior lip และดึงในทิศทางลง (traction gently downwards) จะช่วยทำให้แกนของมดลูกตรงมากขึ้น แต่อาจมีผลเสียต่อการตั้งครรภ์เนื่องจากทำให้มดลูกมีการหดตัวมากขึ้น⁽⁶⁾

ในปัจจุบันแนะนำให้ใส่ตัวอ่อนโดยใช้ soft catheter เพื่อลดการบาดเจ็บที่เกิดกับเยื่อหุ้มมดลูก ตำแหน่งที่เหมาะสมสำหรับการวางตัวอ่อน คือ ปลาย catheter อยู่บริเวณ upper or middle ในแนวกลางของโพรงมดลูก ตัวอ่อนที่วางควรห่างจากบริเวณยอดมดลูกมากกว่า 1 ซม. นอกจากนี้ในปัจจุบันไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าการนอนพักหลังย้ายกลับตัวอ่อนจะช่วยเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์⁽⁵³⁾

6.3 Irrigation and aspiration of cervical mucus

การทำความสะอาดมูกที่ปากมดลูก (removal of cervical mucus) พบว่าช่วยเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์โดยสามารถป้องกันการปนเปื้อนจากเชื้อแบคทีเรียต่าง ๆ ที่บริเวณช่องคลอดหรือปากมดลูกเข้าสู่โพรงมดลูก และป้องกันการมูกปากมดลูกอุดตันบริเวณปลาย catheter ขณะย้ายกลับตัวอ่อน⁽⁵³⁾

7. การรักษาความผิดปกติของมดลูก

7.1 การส่องกล้องในโพรงมดลูก (hysteroscopy)

มีหลักฐานชัดเจนว่าการส่องกล้องในโพรงมดลูกมีประโยชน์ในสตรีที่ประสบปัญหา RIF โดยการส่องกล้องในโพรงมดลูก สามารถทำการรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้ในกรณีที่พยาธิสภาพมีขนาดเล็ก ซึ่งจะสามารถวินิจฉัย และทำการรักษาไปในเวลาเดียวกัน แต่ในกรณีที่พยาธิสภาพมีขนาดใหญ่ หรือการผ่าตัดทำได้ยาก ควรทำการรักษาแบบผู้ป่วยในและใช้การดมยาสลบระหว่าง การผ่าตัดภายใต้การดูแลของวิสัญญีแพทย์

7.2 ภาวะมดลูกเจริญผิดปกติแต่กำเนิด (congenital uterine anomalies)

Septate uterus

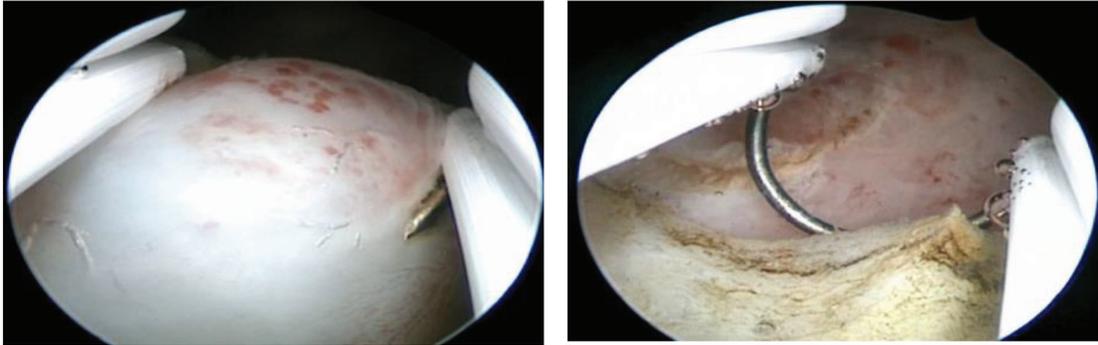
ในสตรีที่ประสบปัญหา RIF หากตรวจพบ septate uterus ควรผ่าตัดเพื่อเอาผนังกันออกทุกรายโดยไม่ขึ้นกับขนาดของผนังกัน มีการศึกษาพบว่าไม่ว่าขนาดของ septate จะมีขนาดใหญ่หรือเล็ก สามารถส่งผลกระทบต่อการตั้งครรภ์ได้ในลักษณะเดียวกัน โดยการผ่าตัดเอาผนังกันออกสามารถช่วยเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์ได้ทั้งสองกลุ่ม เทคนิคในการผ่าตัด septate uterus มีหลายวิธีซึ่งจะไม่กล่าวถึง ณ ที่นี้

American Society of Reproductive Medicine⁽⁵⁴⁾ ได้ออกคำแนะนำเรื่อง uterine septum ในปี ค.ศ. 2016 กล่าวว่า ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะแนะนำให้ใช้การผ่าตัดวิธีใดเป็นพิเศษสำหรับการผ่าตัดส่องกล้องในโพรงมดลูกเพื่อทำการรักษา septate uterus

7.3 Acquired intracavity conditions

ก. เนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกชนิด submucous

ในสตรีที่ประสบปัญหา RIF หากตรวจพบเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกชนิด submucous ไม่ว่าขนาดเท่าไร พบว่ารักษาโดยการผ่าตัดเอาเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกออก (myomectomy) สามารถช่วยเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์ ก่อนที่จะเข้ารับการผ่าตัดควรประเมินขนาด จำนวน และความลึกของเนื้องอกมดลูก (depth of intramural extension) เพื่อประเมินความยากง่ายของการผ่าตัด ในกรณีที่เนื้องอกในโพรงมดลูกมีขนาดมากกว่า 5 ซม. และมีความลึกเข้าสู่กล้ามเนื้อมดลูกมากกว่าร้อยละ 50 อาจต้องอาศัยการผ่าตัดแบบ 2 ครั้ง (two-stage removal) หรือในกรณีที่เนื้องอกในโพรงมดลูกจำนวนมาก การผ่าตัดอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพังพืดในโพรงมดลูกตามมา ภายหลัง แพทย์ผ่าตัดบางท่านทำการผ่าตัดแยกกันระหว่างเนื้องอกในโพรงมดลูกทางด้าน anterior wall และ posterior wall ของมดลูกเพื่อป้องกันการเกิดพังพืดตามมา⁽⁶⁾ อย่างไรก็ตามในกรณีที่ขนาดก้อนเนื้องอกในโพรงมดลูกขนาด 1-2 ซม. และผู้ป่วยมีสุขภาพร่างกายที่แข็งแรงดีสามารถทำการผ่าตัดรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้



รูปที่ 9. แสดงรูปถ่ายจากการผ่าตัดส่องกล้องในโพรงมดลูก (hysteroscope myomectomy) โดยใช้ resectoscope

ที่มา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ข. เนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกชนิด intramural

ไม่มีหลักฐานชัดเจนสำหรับเนื้องอกกล้ามเนื้อชนิด intramural fibroids ที่ไม่เบียดโพรงมดลูกในสตรีที่ประสบปัญหา RIF ว่าการผ่าตัดเอาเนื้องอกมดลูกออกจะสามารถเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์ได้หรือไม่ แต่อย่างไรก็ตามมีคำแนะนำว่าควรผ่าตัดเอาเนื้องอกกล้ามเนื้อชนิดนี้ออกหากมีขนาดมากกว่า 4 เซนติเมตร ข้อดีและข้อเสียของการผ่าตัดเนื้องอกมดลูกควรพิจารณาขึ้นกับผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป สำหรับวิธีการรักษาอื่น สำหรับเนื้องอกกล้ามเนื้อชนิดนี้ เช่น uterine artery embolization (UAE) ไม่นิยมใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะมีบุตรยาก เนื่องจากเนื้องอกมดลูกยังคงอยู่แต่มีขนาดเล็กลงซึ่งยังส่งผลต่อการฝังตัวของตัวอ่อน นอกจากนี้ UAE ยังอาจส่งผลกระทบต่อเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงมดลูกและรังไข่ ซึ่งอาจมีผลต่อการตั้งครรภ์และการมีบุตร

นอกจากนี้ยังมีวิธีการรักษาอื่น ๆ เช่น magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery⁽⁵⁵⁾ เป็นวิธีการรักษาใหม่สำหรับเนื้องอกกล้ามเนื้อชนิดนี้ โดยเป็นการรักษาที่ไม่รุกรานเมื่อเทียบกับการผ่าตัด แต่อย่างไรก็ตามยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเรื่องอัตราการตั้งครรภ์ของผู้ป่วยหลังการรักษาด้วยวิธีดังกล่าว

ค. ตังเนื้อในโพรงมดลูก (endometrial polyps)

ในสตรีที่ประสบปัญหา RIF หากตรวจพบ endometrial polyps ควรผ่าตัดเพื่อออก มีการศึกษาพบว่าการผ่าตัดเอาตังเนื้อในโพรงมดลูกออก สามารถเพิ่มโอกาสการตั้งครรภ์ตามธรรมชาติได้ นอกจากนี้ในการศึกษาของ Bosteels และคณะ ในปีค.ศ. 2010⁽²⁵⁾ ทำการศึกษาในสตรีที่รับการรักษาโดยการผสมเทียม (intrauterine insemination) พบว่าการผ่าตัดเอาตังเนื้อในโพรงมดลูกออกโดยการส่องกล้อง (hysteroscopic polypectomy) ช่วยเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์ 2 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

ง. พังผืดในโพรงมดลูก (intrauterine adhesions)

มีหลักฐานสนับสนุนว่า การผ่าตัด hysteroscopic removal of intrauterine adhesions สามารถช่วยเพิ่มอัตราการเจริญพันธุ์ในสตรีที่ประสบปัญหา RIF

การผ่าตัดควรทำโดยแพทย์ผ่าตัดผู้มีประสบการณ์ ภายใต้การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasound guidance) เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนที่สามารถเกิดขึ้น นอกจากนี้มีการใช้เทคนิคต่าง ๆ เพื่อป้องกันพังผืดที่เกิดขึ้นภายหลัง เช่น การใช้สารกันพังผืด (anti adhesion barrier), intrauterine balloon การให้ยาฆ่าเชื้อ (antibiotic therapy) และการให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนขนาดสูงภายหลังการผ่าตัด (high-dose estrogen) เพื่อช่วยเร่งการสร้างเยื่อโพรงมดลูก และป้องกันการเกิดซ้ำของพังผืดตามมา⁽⁶⁾

8. เยื่อโพรงมดลูกบาง (thin endometrium)

ในสตรีที่ประสบปัญหา RIF บางครั้งเกี่ยวข้องกับเยื่อโพรงมดลูกที่บาง (น้อยกว่า 7 มม.) ณ วันที่รับการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด ก่อนการย้ายกลับตัวอ่อน สาเหตุของการเกิดเยื่อโพรงมดลูกบางเกิดจากการตอบสนองที่ไม่เหมาะสมจากการกระตุ้นด้วยเอสโตรเจน ซึ่งอาจเกิดได้หลายสาเหตุ เช่น ความผิดปกติแต่กำเนิด เช่น ในผู้ป่วย Turner's syndrome หรือ T-shape uterus หรืออาจเป็นความผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลัง เช่น การได้รับการฉายรังสีบริเวณอุ้งเชิงกราน เคยผ่าตัดในโพรงมดลูก การติดเชื้อในโพรงมดลูก หรือในบางกรณีอาจไม่สามารถหาสาเหตุที่ชัดเจนได้

ในกรณีที่พบเยื่อโพรงมดลูกบาง แนะนำประเมินขนาดและระยะเวลาของการให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนในการเตรียมเยื่อโพรงมดลูกอีกครั้ง รวมถึงอาจพิจารณาส่องกล้องในโพรงมดลูกเพื่อแยกสาเหตุอื่น ๆ เช่น ภาวะพังผืดในโพรงมดลูก (intrauterine adhesions or Asherman's syndrome) ที่สามารถผ่าตัดรักษาได้

8.1 Exogenous estrogen therapy

การเตรียมเยื่อโพรงมดลูกสำหรับเตรียมการฝังตัวของตัวอ่อนโดยใช้เอสโตรเจนขนาดสูง (high-dose estrogen therapy) สูตรยาที่นิยมใช้ เช่น estradiol valerate 6–8 มก./วัน หรือเอสโตรเจนชนิดแผ่นแปะ estradiol transdermal patch 400 มก./วัน ตรวจติดตามความหนาของเยื่อโพรงมดลูกโดยใช้ การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด ประมาณวันที่ 11-15 หลังได้รับยา จนได้ความหนาเยื่อโพรงมดลูกที่เหมาะสม

8.2 Sildenafil

Sildenafil เป็นยาในกลุ่ม phosphodiesterase-5 inhibitor ออกฤทธิ์ทำให้เส้นเลือดขยายตัว (vasodilator) โดยอาศัยฤทธิ์ของ nitric oxide จากทฤษฎีที่ว่าทำให้ sildenafil ช่วยเพิ่มการไหลเวียนเลือดที่บริเวณเยื่อโพรงมดลูก ซึ่งช่วยเพิ่มการทำงานของเยื่อโพรงมดลูกให้ดียิ่งขึ้น

(increase endometrial function)⁽⁶⁾

มีการศึกษาแบบ cohort⁽⁵⁶⁾ ในกลุ่มคนไข้ที่มีประวัติเยื่อบุโพรงมดลูกบางในรอบก่อนหน้า พบว่าการให้ Sildenafil สอดทางช่องคลอด ขนาด 25 มก. 4 ครั้งต่อวัน เป็นระยะเวลา 3-10 วัน สามารถเพิ่มความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกได้อย่างมีนัยสำคัญ และสามารถเพิ่มอัตราการฝังตัว และอัตราการตั้งครรภ์ได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาชนิด randomized controlled trial ยืนยันผลของ Sildenafil ต่อความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูก

8.3 Luteal support with GnRH agonist

มีการศึกษา randomized, placebo-control⁽⁵⁷⁾ ในกลุ่มคนไข้ที่มีประวัติเยื่อบุโพรงมดลูกบางในรอบก่อนหน้า พบว่าการให้ GnRH agonist ในวันที่เก็บไข่ วันที่ย้ายกลับตัวอ่อน และวันที่ 3 หลังย้ายกลับตัวอ่อน สามารถเพิ่มระดับ estradiol และ progesterone และเพิ่มความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูก เพิ่มอัตราการฝังตัวของตัวอ่อน และอัตราการตั้งครรภ์สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา

อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าการให้ luteal support ด้วย GnRH agonist จะมีประโยชน์เหนือกว่าการใช้ progesterone หรือ hCG ที่นิยมใช้กันในปัจจุบัน

9. Chronic endometritis

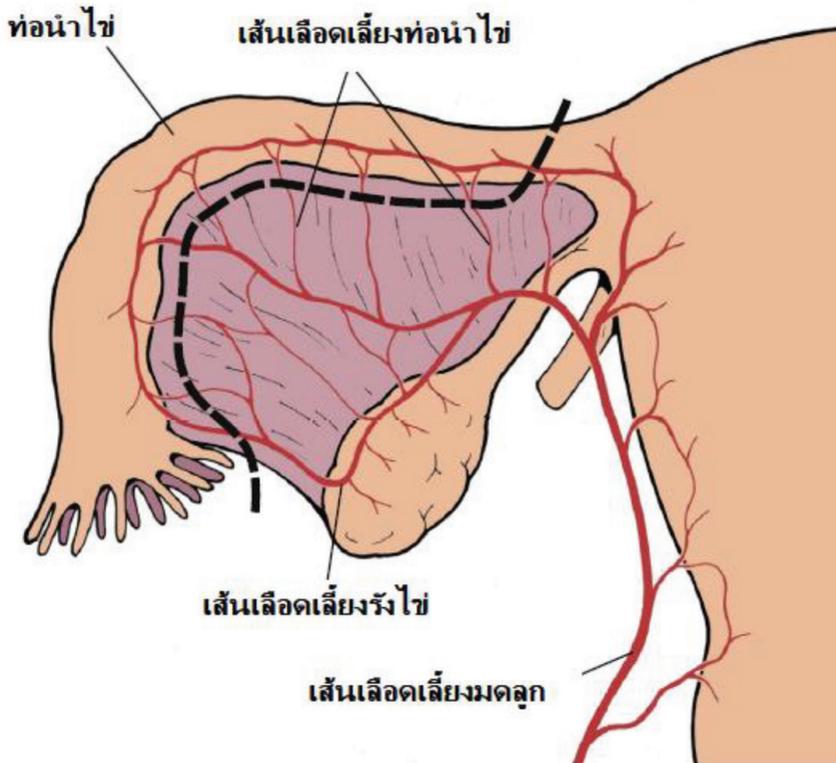
อย่างที่กล่าวข้างต้น ESHRE working group ปี ค.ศ. 2023 แนะนำว่าอาจพิจารณาตรวจภาวะ chronic endometritis ในสตรีที่มีภาวะ RIF และหากพบภาวะดังกล่าวควรพิจารณาให้การรักษาโดยใช้ยาปฏิชีวนะ⁽¹¹⁾ โดยยาปฏิชีวนะที่ใช้อาจขึ้นกับผลเพาะเชื้อที่ได้ หรือกรณีให้เป็นการรักษาแบบ empirical สูตรที่ให้ เช่น doxycycline 200 มก./วัน เป็นระยะเวลา 14 วัน หรือ ciprofloxacin 1 ก./วัน ร่วมกับ metronidazole 1 ก./วัน เป็นระยะเวลา 14 วัน⁽⁵⁸⁾

10. Removal of hydrosalpinx

10.1 Salpingectomy

มีหลักฐานชัดเจนว่าการผ่าตัด hydrosalpinx ช่วยเพิ่มอัตราการฝังตัวและอัตราการเกิดมีชีพในสตรีที่ได้รับการทำเด็กหลอดแก้ว มีการศึกษา prospective randomized multicenter trial ใน Scandinavia ในสตรีที่มี hydrosalpinx⁽³¹⁾ แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดรักษาก่อนทำเด็กหลอดแก้ว เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ผ่าตัดรักษา พบอัตราการตั้งครรภ์ร้อยละ 23.9 อัตราการแท้งร้อยละ 26.3 อัตราการเกิดมีชีพร้อยละ 16.3 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด ในขณะที่พบอัตราการตั้งครรภ์ร้อยละ 36.6 อัตราการแท้งร้อยละ 16.2 อัตราการเกิดมีชีพร้อยละ 28.6 ($P < 0.05$) ในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดรักษาก่อนการทำเด็กหลอดแก้ว ในการศึกษา subgroup analysis พบว่าในสตรีที่มี hydrosalpinx ที่เห็นได้จาก ultrasonography (visible hydrosalpinx) ความแตกต่างของผลการศึกษายังมีนัยสำคัญมากขึ้น

วิธีการผ่าตัด hydrosalpinx ควรจี้และตัดชิดท่อนำไข่ที่บวมและห่างจากรังไข่ให้มากที่สุด เพื่อลดการรบกวนต่อเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงรังไข่ ดังรูปที่ 10⁽⁶⁾



รูปที่ 10. แสดงการผ่าตัดท่อนำไข่ที่บวม (salpingectomy) โดยควรตัดชิดท่อนำไข่และห่างจากรังไข่ให้มากที่สุด⁽⁶⁾

10.2 Salpingostomy⁽⁶⁾

เป็นอีกวิธีหนึ่งในการผ่าตัดรักษา hydrosalpinx โดยการทำให้ salpingostomy ไม่ได้ตัดเอาท่อนำไข่ที่บวมออก แต่เป็นการผ่าตัดแก้ไขระบายของเหลวที่คั่งอยู่ในท่อนำไข่ที่บวมและยังเก็บท่อนำไข่ไว้ ทำให้คนไข้สามารถมีโอกาสที่จะตั้งครรภ์ตามธรรมชาติได้ มีการศึกษารายงานผลการตั้งครรภ์หลังจากการทำ salpingostomy อยู่ที่ประมาณมากกว่าร้อยละ 30

การทำผ่าตัด salpingostomy แนะนำในคนไข้ที่มีการทำลายของท่อนำไข่เพียงเล็กน้อย (minimal damage fallopian tubes) แต่อย่างไรก็ตามการผ่าตัด salpingostomy มีโอกาสที่จะเกิดการกลับมาเป็นซ้ำของ hydrosalpinx ได้และอาจต้องอาศัยวิธีการผ่าตัดรักษาอื่น ๆ เพิ่มเติมต่อไปซึ่งอาจจะเพิ่มการเสียเวลาและค่าใช้จ่ายแก่คนไข้มากยิ่งขึ้น

10.3 Other alternatives⁽⁶⁾

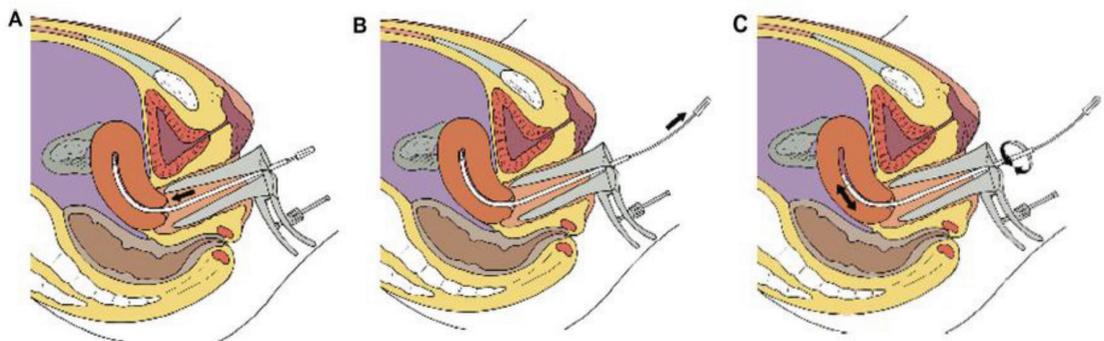
วิธีการรักษาอื่น ๆ เช่น ultrasound-guided surgical drainage of hydrosalpinx พบว่าวิธีการรักษาดังกล่าวไม่ได้ช่วยเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์ และอัตราการเกิดมีชีพ วิธีดังกล่าวจึงเป็นวิธีที่ไม่ได้รับความนิยม เนื่องจากหลังจากการทำหัตถการดังกล่าวพบมีการเกิดซ้ำของ hydrosalpinx ได้ และนอกจากนี้ยังเพิ่มโอกาสในการติดเชื้อมากขึ้น

วิธีถัดมาคือ การผ่าตัดเพื่ออุดท่อนำไข่ส่วนต้น (occlusion proximal part tube) เพื่อป้องกันไม่ให้ของเหลวจากท่อนำไข่ที่บวมไหลเข้าสู่โพรงมดลูก วิธีนี้เป็นการผ่าตัดที่ง่าย และรบกวนการทำงานของรังไข่น้อย มีบางการศึกษาพบว่าวิธีการผ่าตัดเพื่ออุดท่อนำไข่ส่วนต้นสามารถเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์ได้เช่นเดียวกับการทำ salpingectomy แต่อย่างไรก็ตามการที่มีของเหลวคั่งอยู่ระหว่างท่อนำไข่ส่วนต้นและส่วนปลายที่อุดตันอาจเพิ่มโอกาสในการติดเชื้อตามมาในภายหลังได้ การผ่าตัดเพื่ออุดท่อนำไข่ส่วนต้น สามารถทำได้ทั้งผ่านทาง การผ่าตัดเปิดหน้าท้อง การผ่าตัดผ่านกล้อง (laparoscopy) และการส่องกล้องในโพรงมดลูก ซึ่งการผ่าตัดโดยการส่องกล้องในโพรงมดลูก เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีพังผืดในช่องท้องมาก และการผ่าตัดผ่านทางหน้าท้องอาจเพิ่มความเสี่ยงที่จะบาดเจ็บต่ออวัยวะข้างเคียง เป็นต้น

11. Endometrial injury

Endometrial injury⁽⁶⁾ คือกระบวนการที่ทำให้เกิด local injury ของเยื่อโพรงมดลูกในรอบเดือนก่อนหน้าที่จะทำเด็กหลอดแก้ว เช่น การทำ endometrial scratch หรือ endometrial biopsy เพื่อช่วยเพิ่มโอกาสในการฝังตัวของตัวอ่อน ดังรูปที่ 11⁽⁶⁾

ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานชัดเจนถึงการทำ endometrial scratch หรือ endometrial biopsy ต่อการเพิ่มอัตราการฝังตัวของตัวอ่อนว่าเกิดจากสาเหตุใด โดยรวมเชื่อว่าอาจเกิดจาก healing process หลังการทำ endometrial biopsy มีการหลั่งสารต่าง ๆ ออกมา เช่น cytokines และ growth factors ที่อาจช่วยในกระบวนการฝังตัวของตัวอ่อน



รูปที่ 11. แสดงการทำ endometrial injury โดยใช้ Pipelle endometrial biopsy sampler⁽⁶⁾

การทำ endometrial injury อาจทำได้โดยใช้ pipelle endometrial biopsy sampler ดังรูปที่ 11 หรือบางสถาบันอาจทำ endometrial scratch ร่วมกับ mock embryo transfer หรืออาจทำ endometrial scratch และ endometrial biopsy ขณะการส่องกล้องในโพรงมดลูกก็ได้

มีการศึกษา Cochrane review ในปี ค.ศ. 2015⁽⁵⁹⁾ พบว่าการทำ endometrial injury ในระหว่าง 7 วันของรอบประจำเดือนก่อนหน้า ถึง 7 วันแรกของรอบย้ายกลับตัวอ่อน สามารถช่วยเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์ และอัตราการเกิดมีชีพ ในสตรีที่มีประวัติการใส่ตัวอ่อนมากกว่า 2 ครั้ง (RR 1.96, 95% CI 1.21-3.16; $P = 0.006$) แต่ไม่มีประโยชน์ในกลุ่มสตรีทั่วไป โดยไม่ส่งผลกระทบต่ออัตราการแท้งบุตร การตั้งครรภ์แฝด หรือเลือดออกผิดปกติ แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่าการทำ endometrial injury ในวันที่เก็บไข่จะทำให้อัตราการตั้งครรภ์ลดลง (RR 0.31, 95% CI 0.14-0.69, $P = 0.004$)

มีการศึกษาล่าสุดในปี ค.ศ. 2021⁽⁶⁰⁾ พบว่าการทำ endometrial injury ก่อนการย้ายกลับตัวอ่อน ไม่มีความแตกต่างของอัตราการเกิดมีชีพอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 1.12, 95% CI 0.98-1.28) แต่พบว่าการทำ endometrial injury ทำให้เกิดความเจ็บปวดและเลือดออกผิดปกติขณะทำหัตถการได้

ถึงแม้ในปัจจุบันมีหลักฐานถึงประโยชน์ของการทำ endometrial injury ต่อการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยบางกลุ่ม ยังคงต้องการการศึกษาที่มีคุณภาพเพิ่มเติมเพื่อยืนยันประสิทธิภาพของการทำ endometrial injury ทั้งในกลุ่มสตรีปกติ และสตรีที่ประสบปัญหา RIF ต่อไปอนาคตโดยในปัจจุบัน ESHRE working group ปี ค.ศ. 2023 ยังไม่แนะนำให้ทำ endometrial injury ในสตรีที่มีภาวะ RIF

12. การรักษาแบบ empirical

Aspirin และ heparin

ในปัจจุบันยังไม่มีประโยชน์ของการให้ aspirin หรือ aspirin ร่วมกับ heparin ในสตรีที่ประสบปัญหา RIF

Practice Committee of the ASRM ในปี 2008 แนะนำว่า ความเกี่ยวข้องกับระหว่าง antiphospholipid antibodies และ IVF failure หรือ RIF ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน และการให้การรักษาสตรีกลุ่มนี้ โดยใช้ aspirin ร่วมกับ heparin ไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าช่วยเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์⁽⁶¹⁾ นอกจากนี้ ESHRE working group ปี ค.ศ. 2023 ยังไม่แนะนำให้ heparin หรือ low molecular weight heparin ในสตรีที่มี RIF เพื่อหวังประโยชน์ช่วยเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์

13. การรักษาอื่น ๆ

ESHRE working group ปี ค.ศ. 2023 ยังไม่แนะนำการรักษาอื่น ๆ เช่น intravenous intralipid infusion, intrauterine autologous peripheral blood mononuclear cells infusion,

intrauterine platelet-rich plasma infusion, intrauterine hCG injection, GnRH agonist and aromatase inhibitor pre-treatment, granulocyte colony-stimulating factor administration รวมถึงการตรวจ mitochondrial DNA content ในตัวอ่อนในสตรีที่มีภาวะ RIF

14. Gamete donation and surrogacy⁽⁶⁾

ในคู่สมรสที่ประสบปัญหา RIF หลังจากได้รับการตรวจหาสาเหตุ และรักษาวิธีต่าง ๆ แล้ว หากพบว่าคู่สมรสนั้นมีการพยากรณ์โรคที่แย่ หรือโอกาสความสำเร็จในการทำเด็กหลอดแก้ว ครั้งต่อไปน้อย หากมีปัญหาเกี่ยวกับตัวอ่อนหรือเซลล์สืบพันธุ์ของคู่สมรส อาจพิจารณาใช้ตัวอ่อนบริจาคหรือเซลล์สืบพันธุ์บริจาค (embryo or gamete donation) และในทางกลับกัน หากปัญหาที่พบเกี่ยวกับมดลูก เช่น มีเนื้องอกมดลูกจำนวนมาก หรือมีพังผืดในโพรงมดลูกที่ไม่สามารถผ่าตัดรักษาได้ อาจพิจารณาใช้การตั้งครรภ์แทน (surrogacy) เป็นทางเลือกในการรักษา ขึ้นอยู่กับการพิจารณาของแพทย์ผู้ทำการรักษา และภาวะของผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป

บทสรุป

การล้มเหลวซ้ำซ้อนของการฝังตัวของตัวอ่อน (recurrent implantation failure) หมายถึง การล้มเหลวในการฝังตัวของตัวอ่อน หลังจากการย้ายฝากตัวอ่อนในการทำเด็กหลอดแก้วจำนวนหลายครั้ง ในปัจจุบันยังไม่มีคำนิยามที่เป็นมาตรฐานชัดเจน ตามคำแนะนำของ ESHRE working group ปี ค.ศ. 2023 จะวินิจฉัยหากโอกาสสำเร็จของ cumulative pregnancy rate จากการย้ายกลับตัวอ่อนในสตรีนั้น ๆ รวมกันมากกว่า ร้อยละ 60 แล้วแต่ยังไม่ตั้งครรภ์ คู่สมรสที่ประสบปัญหา RIF ควรได้รับการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมอย่างเหมาะสมเพื่อหาสาเหตุ

โดยสรุปการตรวจเพิ่มเติมที่แนะนำตามคำแนะนำของ ESHRE working group ปี ค.ศ. 2023 คือ การประเมินเกี่ยวกับ lifestyle การประเมินความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูก รวมถึงการส่องกล้องในโพรงมดลูกในกรณีที่สงสัยว่ามีความผิดปกติในโพรงมดลูก และการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อประเมินภาวะ antiphospholipid syndrome หรือความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะดังกล่าวในรายที่มีความเสี่ยง ส่วนการตรวจเพิ่มเติมอื่น ๆ ที่อาจพิจารณาให้ตรวจ เช่น การตรวจโครโมโซมของคู่สมรส การตรวจ 3D transvaginal ultrasound การตรวจการทำงานของเยื่อบุโพรงมดลูก การตรวจภาวะ chronic endometritis รวมถึงการตรวจระดับฮอร์โมน progesterone ในช่วง late follicular phase และ mid luteal phase สำหรับการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมอื่น ๆ เช่น การตรวจคัดกรอง hereditary thrombophilia การตรวจระดับวิตามินดี หรือ sperm DNA fragmentation ยังเป็นการตรวจสำหรับงานวิจัยเป็นหลัก

การให้การรักษาคควรให้การรักษาและแก้ไขตามสาเหตุที่ตรวจพบตามที่ได้กล่าวมาข้างต้น โดยตามคำแนะนำของ ESHRE working group ปี ค.ศ. 2023 มีการรักษาที่แนะนำเบื้องต้นคือ

การปรับเปลี่ยน lifestyle ให้เหมาะสม การประเมินขนาดและระยะเวลาของการให้ฮอร์โมน เอสโตรเจน รวมถึงการให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ และอาจพิจารณาตรวจ Preimplantation testing ในกรณีที่มีข้อบ่งชี้ ส่วนการรักษาที่อาจพิจารณาเช่น การให้ยาปฏิชีวนะในภาวะ chronic endometritis การตรวจ preimplantation testing for aneuploidy (PGT-A) รวมถึงการย้ายกลับ ตัวอ่อนในระยะ blastocyst เป็นต้น โดยแนวทางการรักษาดังกล่าวมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อพัฒนา คุณภาพของตัวอ่อนและเยื่ออุโพรงมดลูกให้เหมาะสมกับการตั้งครรภ์มากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Hasty LA, Lambris JD, Lessey BA, Pruksananonda K, Lyttle CR. Hormonal regulation of complement components and receptors throughout the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:168-75.
2. Laufer N, Simon A. Recurrent implantation failure: current update and clinical approach to an ongoing challenge. *Fertil Steril* 2012;97:1019-20.
3. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril* 2017;108:393-406.
4. Simon A, Laufer N. Repeated implantation failure: clinical approach. *Fertil Steril* 2012;97:1039-43.
5. Das M, Holzer HE. Recurrent implantation failure: gamete and embryo factors. *Fertil Steril* 2012;97:1021-7.
6. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demirel A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online* 2014;28:14-38.
7. Spandorfer SD, Chung PH, Kligman I, Liu HC, Davis OK, Rosenwaks Z. An analysis of the effect of age on implantation rates. *J Assist Reprod Genet* 2000;17:303-6.
8. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod* 2011;26:1270-83.
9. Suebthawinkul C, Babayev E, Lee HC, Duncan FE. Morphokinetic parameters of mouse oocyte meiotic maturation and cumulus expansion are not affected by reproductive age or ploidy status. *J Assist Reprod Genet* 2023;40:1197-213.
10. Suebthawinkul C, Numchaisrika P, Chaengsawang A, Pilaisangsuree V, Summat S,

- Sereepapong W. Determining factors influencing the successful embryo transfer and Pregnancy during the frozen cycle of In vitro Fertilization: A Retrospective Cohort study. *International Journal of Fertility and Sterility* 2023:-.
11. Cimadomo D, de Los Santos MJ, Griesinger G, Lainas G, Le Clef N, McLernon DJ, et al. ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure. *Hum Reprod Open* 2023;2023:hoad023.
 12. Reig A, Franasiak J, Scott RT, Jr., Seli E. The impact of age beyond ploidy: outcome data from 8175 euploid single embryo transfers. *J Assist Reprod Genet* 2020;37:595-602.
 13. Reproduction TEI-MCfESoH, Embryology, Wyns C, De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, et al. ART in Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE†. *Human Reproduction Open* 2021;2021.
 14. Wang LY, Wang DH, Zou XY, Xu CM. Mitochondrial functions on oocytes and preimplantation embryos. *J Zhejiang Univ Sci B* 2009;10:483-92.
 15. Collins J. Mild stimulation for in vitro fertilization: making progress downward. *Hum Reprod Update* 2009;15:1-3.
 16. Assou S, Haouzi D, De Vos J, Hamamah S. Human cumulus cells as biomarkers for embryo and pregnancy outcomes. *Mol Hum Reprod* 2010;16:531-8.
 17. Babayev E, Suebthawinkul C, Gokyer D, Parkes WS, Rivas F, Pavone ME, et al. Cumulus expansion is impaired with advanced reproductive age due to loss of matrix integrity and reduced hyaluronan. *Aging Cell* 2023;22:e14004.
 18. Absalan F, Ghannadi A, Kazerooni M, Parifar R, Jamalzadeh F, Amiri S. Value of sperm chromatin dispersion test in couples with unexplained recurrent abortion. *J Assist Reprod Genet* 2012;29:11-4.
 19. Raziel A, Friedler S, Schachter M, Kasterstein E, Strassburger D, Ron-El R. Increased frequency of female partner chromosomal abnormalities in patients with high-order implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;78:515-9.
 20. Daftary GS, Taylor HS. Implantation in the human: the role of HOX genes. *Semin Reprod Med* 2000;18:311-20.
 21. Ban-Frangez H, Tomazevic T, Virant-Klun I, Verdenik I, Ribic-Pucelj M, Bokal EV. The outcome of singleton pregnancies after IVF/ICSI in women before and after hysteroscopic resection of a uterine septum compared to normal controls. *Eur J Obstet*

- Gynecol Reprod Biol 2009;146:184-7.
22. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Human Reproduction Update* 2001;7:161-74.
 23. Penzias AS. Recurrent IVF failure: other factors. *Fertil Steril* 2012;97:1033-8.
 24. Erden M, Uyanik E, Polat M, Ozbek IY, Yarali H, Mumusoglu S. The effect of ≤ 6 cm sized noncavity-distorting intramural fibroids on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2023;119:996-1007.
 25. Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, Panayotidis C, Van Herendael B, Gomel V, et al. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010;16:1-11.
 26. Khan Z, Goldberg JM. Hysteroscopic Management of Asherman's Syndrome. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25:218-28.
 27. Benagiano G, Habiba M, Brosens I. The pathophysiology of uterine adenomyosis: an update. *Fertil Steril* 2012;98:572-9.
 28. Wu JY, Tuomi A, Beland MD, Konrad J, Glidden D, Grand D, Merck D. Quantitative analysis of ultrasound images for computer-aided diagnosis. *J Med Imaging (Bellingham)* 2016;3:014501.
 29. Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet Gynecol Surv* 2016;71:557-68.
 30. Bloechle M. What is a hydrosalpinx? A plea for the use of a proper terminology in scientific discussion. *Human Reproduction* 1999;14:578-.
 31. Strandell A, Lindhard A, Waldenström U, Thorburn J, Janson PO, Hamberger L. Hydrosalpinx and IVF outcome: a prospective, randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF *. *Human Reproduction* 1999;14:2762-9.
 32. Stern C, Pertile M, Norris H, Hale L, Baker HWG. Chromosome translocations in couples with in-vitro fertilization implantation failure. *Human Reproduction* 1999;14:2097-101.
 33. Shokeir T, Abdelshaheed M. Sonohysterography as a first-line evaluation for uterine abnormalities in women with recurrent failed in vitro fertilization-embryo transfer. *Fer-*

- tility and Sterility 2009;91:1321-2.
34. Grimbizis GF, Tsolakidis D, Mikos T, Anagnostou E, Asimakopoulos E, Stamatopoulos P, Tarlatzis BC. A prospective comparison of transvaginal ultrasound, saline infusion sonohysterography, and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of endometrial pathology. *Fertility and Sterility* 2010;94:2720-5.
 35. Cao H, You D, Yuan M, Xi M. Hysteroscopy after repeated implantation failure of assisted reproductive technology: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2018;44:365-73.
 36. El-Toukhy T, Campo R, Khalaf Y, Tabanelli C, Gianaroli L, Gordts SS, et al. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:2614-21.
 37. Liu Z, Liu X, Wang M, Zhao H, He S, Lai S, et al. The Clinical Efficacy of Personalized Embryo Transfer Guided by the Endometrial Receptivity Array/Analysis on IVF/ICSI Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol* 2022;13:841437.
 38. Cimadomo D, Craciunas L, Vermeulen N, Vomstein K, Toth B. Definition, diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure: an international survey of clinicians and embryologists. *Hum Reprod* 2021;36:305-17.
 39. Liao Z, Liu C, Cai L, Shen L, Sui C, Zhang H, Qian K. The Effect of Endometrial Thickness on Pregnancy, Maternal, and Perinatal Outcomes of Women in Fresh Cycles After IVF/ICSI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:814648.
 40. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Tarlatzis BC. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Hum Reprod Update* 2013;19:433-57.
 41. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:Cd009154.
 42. Papadimitriou E, Boutzios G, Mathioudakis AG, Vlahos NF, Vlachoyiannopoulos P, Mastorakos G. Presence of antiphospholipid antibodies is associated with increased implantation failure following in vitro fertilization technique and embryo transfer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2022;17:e0260759.

43. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98:1103-11.
44. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;104:1116-26.
45. Penzias AS. Recurrent IVF failure: other factors. *Fertility and Sterility* 2012;97:1033-8.
46. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2014;29:964-77.
47. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open* 2022;2022:hoac009.
48. Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, Tesarik J. Reduction of the Incidence of Sperm DNA Fragmentation by Oral Antioxidant Treatment. *Journal of Andrology* 2005;26:349-53.
49. Souza Setti A, Ferreira RC, Paes de Almeida Ferreira Braga D, de Cássia Sávio Figueira R, Iaconelli A, Borges E. Intracytoplasmic sperm injection outcome versus intracytoplasmic morphologically selected sperm injection outcome: a meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online* 2010;21:450-5.
50. Blake D, Proctor M, Johnson N, Olive D. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:Cd002118.
51. Role of assisted hatching in in vitro fertilization: a guideline. *Fertil Steril* 2014;102:348-51.
52. Mastenbroek S, Twisk M, van der Veen F, Repping S. Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update* 2011;17:454-66.
53. Performing the embryo transfer: a guideline. *Fertil Steril* 2017;107:882-96.
54. Uterine septum: a guideline. *Fertil Steril* 2016;106:530-40.
55. Rabinovici J, David M, Fukunishi H, Morita Y, Gostout BS, Stewart EA. Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids. *Fertility and Sterility* 2010;93:199-209.
56. Sher G, Fisch JD. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF. *Human Reproduction* 2000;15:806-9.
57. Qublan H, Amarin Z, Al-Quda M, Diab F, Nawasreh M, Malkawi S, Balawneh

- M. Luteal phase support with GnRH-a improves implantation and pregnancy rates in IVF cycles with endometrium of ≤ 7 mm on day of egg retrieval. *Human Fertility* 2008;11:43-7.
58. Vitagliano A, Laganà AS, De Ziegler D, Cicinelli R, Santarsiero CM, Buzzaccarini G, et al. Chronic Endometritis in Infertile Women: Impact of Untreated Disease, Plasma Cell Count and Antibiotic Therapy on IVF Outcome-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)* 2022;12.
59. Nastri CO, Lensen SF, Gibreel A, Raine-Fenning N, Ferriani RA, Bhattacharya S, Martins WP. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:Cd009517.
60. Lensen SF, Armstrong S, Gibreel A, Nastri CO, Raine-Fenning N, Martins WP. Endometrial injury in women undergoing in vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev* 2021;6:Cd009517.
61. Stern C, Chamley L, Norris H, Hale L, Baker HWG. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of heparin and aspirin for women with in vitro fertilization implantation failure and antiphospholipid or antinuclear antibodies. *Fertility and Sterility* 2003;80:376-83.