

การชักนำเพื่อให้เกิดการตกไข่

พิชัย โชติณพรัตน์ภัทร*
สมชาย สุวจนกรณ์*

Chotnopparatpattara P, Suwajanakorn S. Ovulation induction. Chula Med J 2000 Dec; 44(12): 949-61

Induction of ovulation has gained an important role in the present infertility treatment. It is used not only in anovulatory women as in the past, but also in several occasions; such as: unexplained infertility, assisted reproductive program, etc. The clinician should be familiar with this technique and its related medication. This article reviews the ovulation induction concepts and the use of various drugs such as clomiphene citrate, gonadotropins, GnRH antagonists and surgical ovulation induction, in general. Due to a great variation of response among infertile women, individualized treatment should be made. The appropriate medical evaluation should be performed to ensure that the complication of treatment is not overlooked.

Key words : *Ovulation, Induction, Infertility.*

Reprint request : Chotnopparatpattara P, Department of Obstetrics and Gynecology,
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330,
Thailand.

Received for publication. October 10,2000.

เป็นที่ทราบกันดีว่าการตั้งครรภ์จะเกิดขึ้นได้ก็ต่อเมื่อมีอสุจิที่ปฏิสนธิกับไข่ที่มีคุณภาพแล้วฝังตัวในเยื่อโพรงมดลูกที่เหมาะสม หากปัจจัยใดปัจจัยหนึ่งผิดปกติไปย่อมไม่สามารถตั้งครรภ์ได้ การที่จะได้ไข่ที่มีคุณภาพในปริมาณที่ต้องการนั้นควรมีความเข้าใจกลไกการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิลจนกระทั่งมีการตกไข่เพื่อก่อให้เกิดการตั้งครรภ์ เพื่อที่จะสามารถเลือกวิธีการกระตุ้น ชนิดของยา และขนาดยาตามความเหมาะสมในสตรีแต่ละคน ซึ่งจะกล่าวเป็นขั้นตอนโดยสังเขปดังนี้

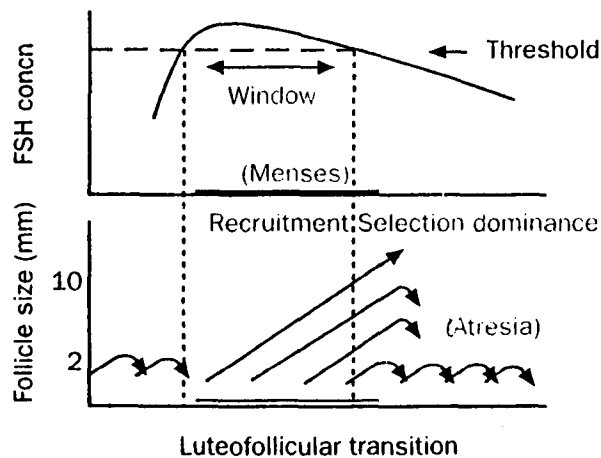
1. Recruitment
2. Dominant follicle selection
3. LH surge and ovulation

1. Recruitment

รังไข่จะมีการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิลขนาดเล็กมาเป็นเวลาหลายเดือนก่อนที่จะเข้าสู่รอบประจำที่จะมีการตกไข่ โดยฟอลลิเคิลเหล่านี้จะมีการเจริญเติบโตเป็นอิสระจากอิทธิพลของ FSH และ LH (Hormone independent folliculogenesis) ในช่วงแรก หลังจากนั้นจะมีฟอลลิเคิลขนาดเล็กถูกคัดเลือกประมาณ 20-30 ใบ (Recruitment) ในช่วง Luteo-follicular ของรอบประจำจะได้รับการกระตุ้นจาก FSH ทำให้ฟอลลิเคิลเหล่านี้มีการเจริญเติบโต ส่วนฟอลลิเคิลที่ไม่ถูกคัดเลือกในแต่ละรอบประจำก็จะฝ่อไป (Atresia)

2. Dominant follicle selection

ฟอลลิเคิลในระยะต่อมาจะเริ่มมีการสร้าง FSH receptor มากขึ้น ทำให้ FSH กระตุ้นการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิล (Hormone dependent folliculogenesis) มากขึ้นตามไปด้วย ฟอลลิเคิลที่สามารถสร้าง FSH receptor ได้มากก็สามารถเจริญเติบโตได้เร็วจนเกิด Dominant follicle (ขนาดประมาณ 9 -10 มิลลิเมตร) ซึ่งในรอบประจำธรรมชาติ เมื่อ Dominant follicle เกิดขึ้นจะมีการสร้างเอสโตรเจนปริมาณที่สูงขึ้น ทำให้ไปยับยั้งการหลั่ง FSH จากต่อมใต้สมอง ทำให้ FSH ปริมาณไม่สูงพอที่จะกระตุ้นฟอลลิเคิลอื่นให้เจริญเติบโต แต่จะเพียงพอสำหรับการเจริญเติบโตของ Dominant follicle ที่มี FSH receptor มากเท่านั้น ขณะที่ในรอบกระตุ้นไข่ซึ่งจะทำให้ร่างกายมีปริมาณ FSH สูงกว่าปกติ ไม่ว่าจะจากการกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง (Endogenous FSH) หรือจากการใช้ยา (Exogenous FSH) จะมีผลทำให้มีฟอลลิเคิลขนาดเล็กเจริญเติบโตเป็น Dominant follicle ได้หลายใบกว่ารอบประจำธรรมชาติ ทั้งนี้ขึ้นกับระยะเวลาที่มี FSH ปริมาณสูงกว่า FSH threshold มากกว่าที่จะขึ้นอยู่กับระดับของ FSH ที่สูงขึ้น (รูปที่ 1) ดังนั้นการกระตุ้นไข่โดยให้มี FSH ปริมาณที่สูงกว่า FSH threshold เป็นเวลานานย่อมได้ Dominant follicle จำนวนมาก แต่ FSH threshold มีความแตกต่างกันในแต่ละคน จึงไม่สามารถระบุเป็นตัวเลขแน่นอนว่ามีค่าเท่าไร



รูปที่ 1. แสดงระดับ FSH threshold กับการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิล (Follicular recruitment)⁽¹⁾

3. LH surge and ovulation

ในรอบประจําเดือนหลังจาก Dominant follicle มีการเจริญเติบโตมากขึ้นจะมีการสร้างเอสโตรเจนมากขึ้นตามไปด้วยจนกระทั่งเกิด Estrogen surge ซึ่งจะไปกระตุ้นให้เกิด LH surge ตามมาการเกิด LH surge จะทำให้ไข่ (Oocyte) ในฟอลลิเคิลมีการแบ่งตัวแบบ Meiosis ต่อจนไข่สุก และมีการตกไข่ออกมาในที่สุด (ประมาณ 36 ชั่วโมงหลัง LH surge จะมีการตกไข่) ในรอบกระตุ้นไข่จะเกิดเหตุการณ์เดียวกันแต่มีความแตกต่างบางประการคือ

1. การที่มี Dominant follicle จำนวนมากจะทำให้เกิด Estrogen surge ได้เร็วทำให้มีการกระตุ้นให้เกิด LH surge ได้เร็วกว่ารอบประจําเดือน ซึ่งจะทำให้ฟอลลิเคิลที่ยังไม่เจริญเติบโตเต็มที่ได้รับ LH ในเวลาที่ไม่เหมาะสมจึงทำให้คุณภาพของไข่จากฟอลลิเคิลขนาดกลางไม่ดึก (Immature oocyte)

2. ในการกระตุ้นไข่บางวิธีโดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์จะมีการใช้ยาเพื่อยับยั้ง LH surge เช่น GnRH agonists หรือในอนาคตอันใกล้อาจใช้ GnRH antagonists

3. ในการกระตุ้นไข่บางครั้งอาจมีการให้ยาเพื่อเลียนแบบการเกิด LH surge ด้วย hCG ซึ่งมีรูปร่างคล้าย LH มากและสามารถกระตุ้นให้เกิดการตกไข่ได้เช่นเดียวกับ LH มาเป็นตัวกระตุ้นให้ไข่ตกเมื่อได้ขนาดฟอลลิเคิลที่ต้องการ

ความเข้าใจพื้นฐานเกี่ยวกับการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิลและการตกไข่ จะทำให้สามารถนำมาประยุกต์ใช้กับสตรีที่มีบุตรยากแต่ละคนได้ดีขึ้น และสามารถเลือกวิธีให้ยาได้ดีขึ้น โดยสตรีที่มีประโยชน์จากการใช้ยากระตุ้นไข่มีทั้งกลุ่มสตรีที่ไม่มีการตกไข่เรื้อรัง (Anovulation) คู่สมรสที่มีบุตรยากโดยไม่ทราบสาเหตุ (Unexplained infertility) ตลอดจนใช้ในการรักษาคู่สมรสที่มีบุตรยากโดยใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ (Assisted reproductive technology) เพื่อให้มีปริมาณฟอลลิเคิลที่เจริญเติบโตมากกว่าการเจริญเติบโตตามธรรมชาติ (Controlled ovarian hyperstimulation) ซึ่งการกระตุ้นไข่ในสตรีเหล่านี้มีความ

แตกต่างในวิธีการกระตุ้นอยู่บ้าง ซึ่งจะแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

1. การกระตุ้นไข่ในคู่สมรสที่ไม่ได้ใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์
2. การกระตุ้นไข่ในคู่สมรสที่ใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์

1. การกระตุ้นไข่ในคู่สมรสที่ไม่ได้ใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์

สตรีที่มารับการกระตุ้นไข่แต่ไม่ได้ใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ ส่วนหนึ่งจะเป็นสตรีที่ไม่ทราบสาเหตุของการมีบุตรยาก (Unexplained infertility) ซึ่งมีอัตราการตั้งครรภ์เองต่ำมาก เมื่อได้รับยากระตุ้นไข่จะทำให้โอกาสการตั้งครรภ์สูงกว่ารอบธรรมชาติ นอกจากนี้สตรีที่ไม่มีการตกไข่เรื้อรังโดยส่วนใหญ่สตรีที่เป็น Polycystic ovary syndrome โอกาสการตั้งครรภ์เองมีน้อย (สตรีกลุ่มนี้ในบางรอบประจําเดือนจะมีการตกไข่ได้บ้าง) การให้ยากระตุ้นไข่ในสตรีกลุ่มนี้จึงเป็นการเพิ่มโอกาสการตั้งครรภ์ได้อย่างมาก แต่ควรต้องระมัดระวังการตอบสนองที่มากเกินไป เนื่องจากสตรีที่เป็น Polycystic ovary syndrome จะมีฟอลลิเคิลที่พร้อมจะตอบสนองจำนวนมากทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้ การกระตุ้นไข่ในคู่สมรสที่ไม่ได้ใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ สามารถจัดแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม ใหญ่ ดังนี้

1. การกระตุ้นไข่ด้วยยา (Medically induced ovulation induction)
2. การกระตุ้นไข่โดยการผ่าตัด (Surgically induced ovulation induction)

1.1 การกระตุ้นไข่ด้วยยา (Medically induced ovulation induction)

มียาหลายชนิดที่สามารถกระตุ้นไข่ ทั้งนี้ขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง เช่น จำนวนฟอลลิเคิลที่ต้องการ ผลข้างเคียงจากการรักษาในครั้งก่อน ค่าใช้จ่าย เป็นต้น ยาเหล่านี้อาจแบ่งเป็นกลุ่มได้คือ

- ก. Clomiphene citrate
- ข. Gonadotropins

ค. Pulsatile GnRH agonists

ก. Clomiphene citrate

ได้มีการผลิตตั้งแต่ ค.ศ. 1956 และเริ่มมีการนำมาใช้ทางคลินิกเมื่อ ค.ศ. 1960 เป็นอนุพันธ์ของ Triphenylethylene⁽²⁾ โครงสร้างทางเคมีมีลักษณะคล้ายกับ DES Clomiphene citrate เป็น Racemic mixture ซึ่งประกอบด้วย 2 Isomers คือ Cis และ Trans ซึ่งในปัจจุบันเรียกว่า Zuclomiphene และ Enclomiphene ตามลำดับ⁽³⁾ โดยมี ส่วนประกอบใน 1 เม็ด (50 มิลลิกรัม) เป็น Zuclomiphene ร้อยละ 38 และ Enclomiphene ร้อยละ 62

Zuclomiphene มีคุณสมบัติเป็นทั้ง Estrogenic และ Antiestrogenic⁽²⁾ อยู่ในร่างกายได้นาน โดยสามารถตรวจพบในกระแสเลือดถึง 1 เดือนหลังจากรับยา ส่วน Enclomiphene ซึ่งเป็น Active isomer⁽⁴⁾ ในการกระตุ้นการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิล มีคุณสมบัติเป็น Antiestrogenic

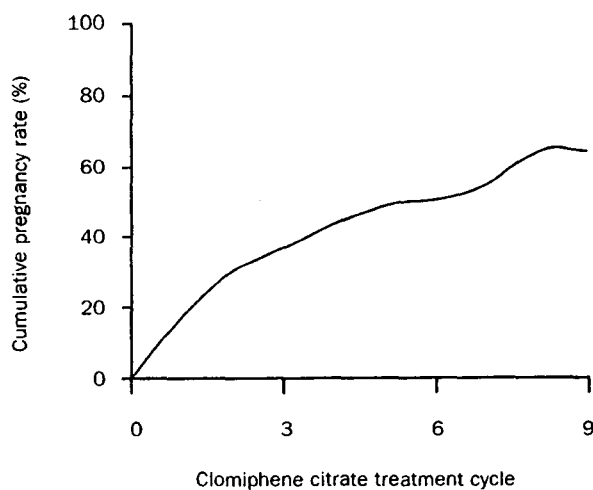
กลไกการออกฤทธิ์ที่แท้จริงของ Clomiphene citrate นั้นไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่จากหลักฐานต่าง ๆ เชื่อว่า Clomiphene citrate ออกฤทธิ์ผ่านทาง Hypothalamus เป็นหลัก⁽⁵⁾ และอาจมีฤทธิ์ Antiestrogenic ต่อต่อมใต้สมองส่วนหน้าและรังไข่ในการกระตุ้นการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิล แต่ขณะเดียวกันการให้ Clomiphene citrate

อาจมีผลที่ไม่พึงประสงค์ในการกระตุ้นไข่ คือการที่มีฤทธิ์ Antiestrogenic ต่อมูกที่บริเวณปากมดลูก และเยื่อโพรงมดลูก โดยทำให้มีการลดลงของมูกบริเวณปากมดลูกและผนังเยื่อโพรงมดลูกบางลง

การกระตุ้นด้วย Clomiphene citrate ในสตรีที่ไม่มีการตกไข่จะได้อัตราการตกไข่ (Ovulation rate) ประมาณร้อยละ 70-80 อัตราการตั้งครรภ์ (Clinical pregnancy rate per induced ovulatory cycle) ร้อยละ 20 - 25 และเมื่อกระตุ้นด้วย Clomiphene citrate เป็นเวลา 6 เดือนจะมีอัตราการตั้งครรภ์ (Cumulative pregnancy rate) ประมาณร้อยละ 60-75⁽⁶⁾ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับอัตราตั้งครรภ์ในคู่สมรสมีบุตรยากที่ไม่ทราบสาเหตุซึ่งจะมีเพียงร้อยละ 1.3-4.1 จะเห็นว่า Clomiphene citrate เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการกระตุ้นไข่

พบว่าอัตราการตั้งครรภ์ที่เกิดขึ้นจะอยู่ในช่วง 6 เดือนแรกของการกระตุ้น⁽¹⁾ ดังรูปที่ 2 จึงแนะนำให้กระตุ้นด้วย Clomiphene citrate ประมาณไม่เกิน 6 เดือน

การศึกษาของ Rossing MA และคณะ⁽⁷⁾ พบว่าการให้ Clomiphene citrate เป็นเวลานานกว่า 12 เดือน อาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งรังไข่ได้ แต่จนถึงปัจจุบันนี้ก็ยังไม่เป็นที่สรุปแน่ชัดว่าการให้ยากระตุ้นไข่ตกทำให้เกิดมะเร็งรังไข่⁽⁸⁾



รูปที่ 2. แสดงอัตราการตั้งครรภ์เมื่อกระตุ้นด้วย Clomiphene citrate⁽¹⁾

วิธีการใช้

จะเริ่มให้ Clomiphene citrate ด้วยขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 5 วัน โดยจะเริ่มในวันที่ 2 - 5 ของรอบประจำตัวการตั้งครรภ์ไม่แตกต่างกัน⁽⁹⁾ แต่อาจมีผลต่อเยื่อโพรงมดลูกที่ต่างกันได้ การกระตุ้นไข่ที่ไม่สำเร็จอาจเนื่องจาก

1. มีไข่ตกแต่ไม่มีการตั้งครรภ์ ซึ่งสามารถให้ยาในขนาดเดิมต่อไปอีก 6 เดือน

2. ไม่มีไข่ตกหลังจากใช้ยา ในกรณีเช่นนี้อาจเพิ่มเป็น 100 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 5 วัน การให้ Clomiphene citrate เป็นเวลานานกว่า 5 วันไม่ได้ทำให้อัตราการความสำเร็จเพิ่มขึ้น เนื่องจากเมื่อให้ Clomiphene citrate เป็นเวลานานขึ้นจะทำให้ระดับ FSH ในเลือดซึ่งเคยสูงในการกระตุ้นช่วงวันแรกมีการลดระดับลงทำให้ไม่สามารถกระตุ้นให้มีการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิลได้มากเหมือนการให้ Clomiphene citrate ในช่วงแรก ขณะเดียวกันการให้เป็นเวลานานระดับ LH ในเลือดจะสูงขึ้นเรื่อย ๆ ซึ่งอาจมีผลเสียต่อไข่และคุณภาพของตัวอ่อน⁽¹⁰⁾ แต่มีบางรายงานพบว่าการให้ Clomiphene citrate เป็นเวลา 10 วัน ในกลุ่มคนไข้ที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ 5 วัน ได้ผลดี⁽¹¹⁾ ถ้าไม่มีไข่ตกอาจเพิ่มยาได้ถึง 200 - 250 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 5 วัน โดยเพิ่มครั้งละ 50 มิลลิกรัมต่อวันต่อรอบการกระตุ้น ทั้งนี้ต้องคำนึงด้วยว่าการให้ Clomiphene citrate ในขนาดที่มากขึ้น จะมีผลของ Antiestrogenic เพิ่มมากขึ้นด้วยเช่น

กัน ซึ่งอาจจะทำให้อัตราการตั้งครรภ์ลดลงได้ ในกรณีที่ให้ Clomiphene citrate 200 - 250 มิลลิกรัม นาน 3 - 4 เดือนแล้วยังไม่มีการตกไข่อาจให้ Clomiphene citrate ร่วมกับ Dexamethasone หรือ Bromocriptine หรือ ยากลุ่ม Anti-insulin เช่น Metformin⁽¹²⁾, Troglitazone⁽¹³⁾ หรือ เปลี่ยนมาใช้การกระตุ้นไข่โดยการผ่าตัด หรือให้ตามด้วย Gonadotropins หรือเปลี่ยนมาให้ Gonadotropins แทน

ข. Gonadotropins

สตรีที่ไม่สามารถกระตุ้นไข่ด้วย Clomiphene citrate หรือมีผล Antiestrogenic จาก Clomiphene citrate อาจเปลี่ยนการกระตุ้นไข่เป็น Gonadotropins ซึ่งเมื่อประมาณ 30 ปีก่อน การผลิต Gonadotropins ได้มาจากปัสสาวะของสตรีวัยหมดระดูซึ่งจะมีส่วนประกอบทั้ง FSH LH และโปรตีนอื่นๆที่ไม่ต้องการ ต่อมาได้เริ่มมีการสกัดให้มีปริมาณ LH และโปรตีนต่างๆลดลง เหลือเฉพาะ FSH ซึ่งจำเป็นในการกระตุ้นการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิล โดยใน Highly purified urinary FSH 1 Ampoule มี FSH 75 ยูนิต มีปริมาณ LH น้อยกว่า 0.001 ยูนิต

ปัจจุบันสามารถผลิต Recombinant FSH จากเซลล์รังไข่ของ Chinese hamster ซึ่งมีเฉพาะ FSH โดยไม่มี LH และโปรตีนอื่นๆ ปนเปื้อนเลยดังแสดงในตารางที่ 1 ส่วนตารางที่ 2 แสดงถึง Gonadotropins ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

ตารางที่ 1. แสดงส่วนประกอบที่มีใน Gonadotropins แต่ละชนิด^(14,15)

Gonadotropins	FSH activity(IU/vial - ampoule)	LH activity (IU/vial - ampoule)	FSH specific activity (FSH IU/mg proteins)	Urinary proteins
HMG	75	75	75-150	> 95 %
uFSH	75	<0.7	100-150	> 95 %
FSH-HP	75-150	<0.001	10,000	< 5 %
rFSH	75-150	None	10,000	None

ตารางที่ 2. แสดงชื่อยาสามัญเปรียบเทียบกับชื่อทางการค้าที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

ชื่อยาสามัญ	ชื่อทางการค้า
Human menopausal gonadotropin (HMG)	Pergonal, Humegon
Purified urinary FSH (uFSH)	Metrodin
Highly purified urinary FSH(FSH-HP)	Metrodin HP
Recombinant FSH (rFSH)	Puregon, Gonal F

เหตุที่พยายามลดปริมาณ LH และโปรตีนอื่น ๆ ลงเพื่อ

1. ลดการแพ้ ที่อาจเกิดจากการปนเปื้อนของโปรตีนในปัสสาวะ
2. การลดปริมาณ LH เชื่อว่าจะทำให้การเจริญเติบโตของฟอลลิเคิล และคุณภาพของไข่ดีขึ้น⁽¹⁶⁾

การใช้ Recombinant FSH จะมี Interbatch consistency สามารถผลิตออกมาได้ตลอดเวลาไม่มีปัญหาเรื่องปริมาณปัสสาวะที่มาใช้ ไม่มีการปนเปื้อนของเชื้อโรค (Bacterial contamination) และจากการศึกษา In vitro พบว่า Recombinant FSH มี Bioactivity มากกว่า FSH ที่ได้จากปัสสาวะ⁽¹⁷⁾

จากการศึกษาของ Daya S. และคณะ⁽¹⁸⁾ เป็นการศึกษาแบบ Meta-analysis 12 Randomized controlled trials เพื่อเปรียบเทียบ FSH ที่ได้จากปัสสาวะ และที่ได้จากเทคโนโลยี Recombinant พบว่า Recombinant FSH มีอัตราการตั้งครรภ์ต่อรอบการกระตุ้นสูงกว่า FSH ที่ได้จากปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในทางปฏิบัติแล้ว Recombinant FSH จะมีอัตราการตั้งครรภ์มากกว่า FSH ที่ได้จากปัสสาวะจริงหรือไม่ ยังเป็นที่ถกเถียงอยู่⁽¹⁹⁻²¹⁾

ในอนาคตมีแนวโน้มที่จะผลิต FSH ที่ออกฤทธิ์นานออกมาใช้ เนื่องจากพบว่า การเติม C-terminal เข้าไปใน FSH ทำให้มีครึ่งชีวิตนานขึ้น⁽¹⁷⁾

วิธีการใช้

- Fixed dose regimen

เริ่มกระตุ้นด้วย FSH ขนาด 75 - 150 ยูนิตในวันที่

2-3 ของรอบระดู เป็นเวลา 7-14 วันหรือจนกระทั่งฟอลลิเคิลมีขนาด 18 - 20 มิลลิเมตรจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง โดยจะเริ่มตรวจตั้งแต่วันที่ 7 ของการให้ยา หลังจากนั้นจะตรวจติดตามเป็นระยะขึ้นกับขนาดฟอลลิเคิล (ฟอลลิเคิลจะโตขึ้นประมาณ 2 มิลลิเมตรต่อวัน) ในกรณีของสตรีที่เป็น Polycystic ovary syndrome จะเริ่มตรวจติดตามตั้งแต่วันที่ 4 - 5 ของการให้ยา

การให้ด้วยวิธีนี้มีข้อเสียคือหากรังไข่ไม่ตอบสนองในขนาดที่ใช้แล้วจะต้องรอเพิ่มขนาดยาในรอบถัดไป แต่อย่างไรก็ตามการให้ Gonadotropins เพื่อกระตุ้นไข่ในการรักษาคู่สมรสด้วยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ ยังนิยมใช้วิธีนี้

- Conventional step up regimen

เริ่มกระตุ้นด้วย FSH ในขนาดเดียวกับวิธีแรก หลังจากนั้นตรวจติดตามเมื่อให้ยาได้ 7 วัน ถ้าการตอบสนองไม่ดีสามารถปรับขนาดยาขึ้นไปครั้งละ 75 ยูนิต ในการปรับแต่ละครั้งควรห่างกันอย่างน้อย 3 - 5 วัน โดยปกติจะใช้เวลาในการกระตุ้นไข่ประมาณ 10 - 15 วัน

- Pulsatile gonadotropins

การหลั่งของ FSH ในร่างกายจะหลั่งเป็นรอบ (Pulsatile secretion) ดังนั้นการให้ยาด้วยวิธีนี้น่าจะใกล้เคียงธรรมชาติมากที่สุด โดยสามารถให้ได้ทั้งทางหลอดเลือดดำ หรือ ใต้ผิวหนัง ขนาดที่ให้ทางหลอดเลือดดำคือ FSH 6 - 9 ยูนิต ต่อรอบ ทุก 90 นาที⁽²²⁾ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลที่สรุปได้แน่ชัดว่าการกระตุ้นด้วยวิธีนี้ดีกว่าวิธีอื่น

ในสตรีที่มี Hypothalamic pituitary dysfunction (ส่วนใหญ่จะเป็น Polycystic ovary syndrome) จะมีการ

ตอบสนองต่อการกระตุ้นได้มากกว่าปกติ ทำให้มีการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิลมากเกินไปซึ่งจะทำให้เกิดการตั้งครรภ์แฝด (Multiple pregnancy) มากขึ้น อีกทั้งยังเสี่ยงต่อการเกิด Ovarian hyperstimulation syndrome มากขึ้นด้วย จึงมีเทคนิคในการกระตุ้นเพื่อลดโอกาสที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ ดังนี้

Low dose regimen

เริ่มกระตุ้นด้วยขนาดที่ต่ำกว่าปกติคือ 37.5 ยูนิตต่อวัน ให้ในขนาดเดิมเป็นเวลาประมาณ 14 วัน ถ้าขนาดของฟอลลิเคิลไม่ได้ตามที่ต้องการจึงปรับขนาดยาขึ้นไปครั้งละ 37.5 ยูนิต การกระตุ้นด้วยวิธีนี้จะได้ฟอลลิเคิล 1 - 2 ใบถึงร้อยละ 77 ขณะที่อัตราการตั้งครรภ์เท่ากับการกระตุ้นในขนาดยาปกติ⁽²³⁾

Low dose step up regimen

การกระตุ้นด้วย Low dose regimen จะใช้เวลาในการปรับยาถ้าการตอบสนองไม่ดี จึงพยายามที่จะร่นระยะเวลาในการปรับให้เร็วขึ้น ประมาณ 7 วัน เพื่อลดระยะเวลาการให้ยา และลดปริมาณยาที่ต้องใช้ ซึ่งพบว่าอัตราการตั้งครรภ์เท่ากับ Low dose regimen โดยจะเริ่มกระตุ้นในขนาด 37.5 ยูนิตต่อวัน เป็นเวลา 7 วัน จึงมีการปรับขนาดยาครั้งละ 37.5 ยูนิต ถ้าการตอบสนองไม่ดี จนกระทั่งฟอลลิเคิลมีขนาดมากกว่า 12 - 13 มิลลิเมตร จึงให้ยาในขนาดเดิมจนกระทั่งฟอลลิเคิลมีขนาด 18 - 20 มิลลิเมตร ขนาดของ Gonadotropins ที่ใช้สูงสุดคือ 225 ยูนิตต่อวัน

Step down regimen

ในแต่ละรอบประจักษ์จะมีฟอลลิเคิลประมาณ 20 - 30 ใบเจริญเติบโตต่อไป (Recruitment) เมื่อระดับ FSH สูงกว่า Threshold⁽²⁴⁾ จะมี Dominant follicle เกิดขึ้น จากนั้นระดับ FSH จะลดลง ดังรูปที่ 1 ดังนั้นการให้ FSH ในระดับที่สูงช่วงสั้นๆ เพื่อให้มีการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิลจำนวนไม่มากและลดขนาดลงเพื่อให้ Dominant follicle เท่านั้นที่เจริญต่อไปได้ จะช่วยลดฟอลลิเคิลขนาดกลาง ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการเกิด Ovarian hyperstimulation syndrome วิธีการกระตุ้นนั้น จะให้ Gonadotropins ขนาด

150 - 225 ยูนิตต่อวัน จนกระทั่งตรวจพบ Dominant follicle (ฟอลลิเคิลขนาดประมาณ 9-10 มิลลิเมตร) จึงลดขนาดยาลงครั้งละ 37.5 ยูนิตต่อวัน ทุก 3 วัน จนตรวจพบฟอลลิเคิลขนาด 18 - 20 มิลลิเมตร ขนาด Gonadotropins ต่ำที่สุดที่ใช้คือ 75 ยูนิตต่อวัน อัตราการตั้งครรภ์ โอกาสเกิดครรภ์แฝด (Multiple pregnancy) และการเกิด Ovarian hyperstimulation syndrome ใกล้เคียงกับ Low dose step up regimen^(25,26)

Sequential regimen

จะเริ่มกระตุ้นด้วย Gonadotropins ขนาด 75 - 150 ยูนิตต่อวันเหมือนกับการกระตุ้นด้วย Conventional step up regimen จนกระทั่งฟอลลิเคิลมีขนาด 14 มิลลิเมตร จึงลดขนาดยาลงครั้งหนึ่งเหมือน Step down regimen พบว่าอัตราการตั้งครรภ์เท่า ๆ กัน⁽²⁷⁾

ค. Pulsatile GnRH agonists

กระตุ้นโดยให้ GnRH agonists เป็นจังหวะโดยใช้ Infusion pump ทางหลอดเลือดดำ หรือได้ผิวหนัง เพื่อที่จะกระตุ้นการหลั่ง Gonadotropins เช่นเดียวกับการกระตุ้นในธรรมชาติ ใช้ได้ดีในสตรีกลุ่ม Hypothalamic pituitary failure พบว่ามีอัตราการตกไข่ร้อยละ 90 อัตราตั้งครรภ์ร้อยละ 26 แต่ใช้ไม่ได้ในสตรีกลุ่ม Hypothalamic pituitary dysfunction (อัตราการตกไข่เพียงร้อยละ 52)⁽²⁸⁾ โดยจะให้ GnRH agonists ขนาด 2.5 - 10 ไมโครกรัมต่อรอบ ทุก 60 - 90 นาที

1.2 การกระตุ้นไข่โดยการผ่าตัด (Surgically induced ovulation induction)

ส่วนใหญ่จะมีที่ใช้ในสตรีที่เป็น Polycystic ovary syndrome ซึ่งค้นพบครั้งแรกใน ค.ศ. 1935 โดย Stein และ Leventhal การศึกษาครั้งนั้นยังพบว่า สตรีกลุ่มนี้ เมื่อตัดชิ้นเนื้อรังไข่ (Ovarian biopsy) ออกมาแล้วทำให้มีการตกไข่ดีขึ้น จึงมีการทำผ่าตัดในสตรีกลุ่มนี้ โดยการใช้ไฟฟ้าจี้ที่รังไข่เป็นจุด ๆ หรืออาจใช้เลเซอร์แทน แต่จะพบผลข้างเคียงหลังผ่าตัดที่สำคัญคือ การที่มีพังผืดหลังผ่าตัดมากซึ่งอาจมีผลทำให้อัตราการตั้งครรภ์ลดลง และมีภาวะแทรกซ้อน

อื่น ๆ อีกทั้งยังอาจทำให้เกิดรังไข่ฝ่อ (Ovarian atrophy) ได้

ในปัจจุบันความก้าวหน้าทางการผ่าตัดผ่านกล้องดีขึ้นมาก จึงมีผู้นำมาใช้ในการกระตุ้นไข่โดยการผ่าตัด ซึ่งอาจใช้ไฟฟ้าจี้หรือเลเซอร์ก็ได้ การกระตุ้นด้วยวิธีนี้มีอัตราการตกไข่และอัตราการตั้งครรภ์ เทียบเท่ากับการกระตุ้นไข่ด้วย Gonadotropins อีกทั้งยังสามารถก่อให้เกิดการตกไข่ได้เองในรอบถัดไปถึงประมาณ 6 เดือน แต่การกระตุ้นด้วยวิธีนี้ยังมีความหลากหลายของวิธีการทำ คือ จำนวนจุดที่จะจี้ทำลายมีตั้งแต่ 4 - 20 จุด กระแสไฟฟ้าที่ใช้ตั้งแต่ 200 - 400 วัตต์ และระยะเวลาที่จี้ในแต่ละจุด ซึ่งจะมีผลต่อความสำเร็จและภาวะแทรกซ้อนได้ (36,37)

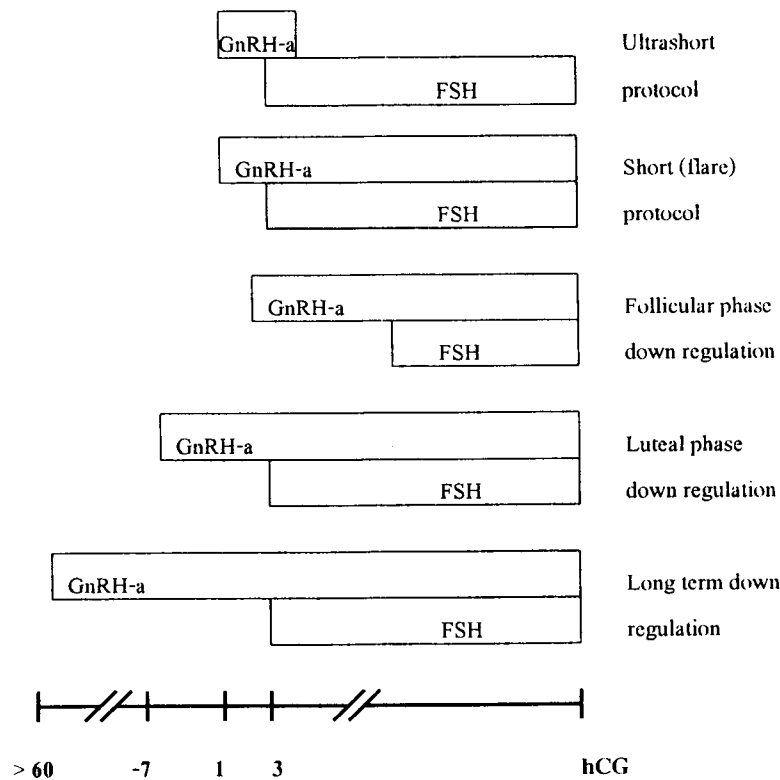
ถึงแม้ว่าจะใช้การกระตุ้นไข่โดยการผ่าตัดผ่านกล้อง ก็ยังสามารถเกิดพังผืดหลังผ่าตัดและรังไข่ฝ่อได้

จะเห็นได้ว่าการกระตุ้นไข่มีหลายวิธีที่จะทำได้ ทั้งนี้ขึ้นกับการตอบสนองในแต่ละราย การรักษาที่ผ่านมาค่าใช้จ่าย และจุดประสงค์ของการกระตุ้น จึงควรเลือกให้เหมาะสมกับสตรีที่มีบุตรยากแต่ละราย

2. การกระตุ้นไข่ในคู่สมรสที่ใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์

การให้ยาในสตรีที่ต้องใช้การกระตุ้นไข่ในคู่สมรสที่ใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์มีความนิยมใช้ GnRH agonists ร่วมกับ Gonadotropins เป็นอย่างมากเพราะทำให้อัตราการตั้งครรภ์ในกลุ่มที่ใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์สูงขึ้น และลดความล้มเหลวจากการกระตุ้น (Cancellation rate) ลงได้ ทั้งนี้เนื่องจาก GnRH agonists ช่วยลดระดับ LH ที่สูงในสตรีกลุ่มที่มี Hypothalamic pituitary dysfunction ป้องกันการเกิด LH surge ก่อนกำหนด และทำให้ฟอลลิเคิลโตขึ้นในขนาดที่ใกล้เคียงกัน (Synchronous) จำนวนมาก (29) แต่การใช้ GnRH agonists ร่วมด้วยมีข้อเสียคือ จะพบ Ovarian hyperstimulation syndrome ได้บ่อยกว่าการให้ Gonadotropins อย่างเดียว

การใช้ Gonadotropins ร่วมกับ GnRH agonists มีวิธีใช้ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3. แสดงวิธีการใช้ Gonadotropins ร่วมกับ GnRH agonists ในรูปแบบต่าง ๆ (29)

โดยหลักการแล้วผลของ GnRH agonists แบ่งออกได้ 3 ระยะ⁽³⁰⁾ คือ

- Stimulation phase จะกระตุ้นการหลั่ง Gonadotropins ซึ่งจะเกิดขึ้นตั้งแต่ 24 ชั่วโมงแรก
- Desensitization phase มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง Gonadotropins ในร่างกาย
- Refractory phase ใช้เวลาประมาณ 5 - 8 วันจนถึงหลายสัปดาห์ แล้วแต่ชนิดของยา

การใช้ Long protocol จะให้ GnRH agonists จนกระทั่งมี Desensitization phase จึงเริ่มกระตุ้นด้วย Gonadotropins เพื่อให้ฟอลลิเคิลมีขนาดเท่า ๆ กัน (Synchronous) และสามารถยับยั้ง LH surge ก่อนกำหนดได้อย่างดี นิยมให้วันที่ 7 - 10 วันก่อนมีระดู แต่อาจให้ วันที่ 1 - 2 ของรอบระดูก็ได้⁽³¹⁾

การใช้ Short หรือ Ultrashort protocol เพื่อหวังผลของ GnRH agonists ในช่วง Stimulation phase ทำให้ใช้ Gonadotropins น้อยลง ได้ฟอลลิเคิลปริมาณมาก และสามารถยับยั้ง LH surge ในช่วง Periovation phase แต่การกระตุ้นด้วยวิธีนี้อาจทำให้เกิดซีซต์ได้ และการใช้ Ultra short protocol มีโอกาสเกิด LH surge ก่อนกำหนดมากกว่าวิธีอื่น

การกระตุ้นโดยใช้ Long protocol มีอัตราการตั้งครรภ์สูงกว่าการกระตุ้นโดยใช้ Short protocol⁽³¹⁾

Ovulation induction ในอนาคต

จากเทคโนโลยีที่ก้าวหน้ามากขึ้นและความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับโครงสร้างของฮอร์โมนทำให้มีการผลิตยาใหม่ออกมา ซึ่งในอนาคตอันใกล้นี้จะมีการนำมาใช้ทางคลินิกอยู่ 2 ชนิด คือ

GnRH antagonists

การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ GnRH ที่ตำแหน่ง 6 และ 10 ทำให้สามารถผลิต GnRH agonists ออกมาใช้ แต่ GnRH antagonists จะต้องมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ GnRH ที่ตำแหน่ง 1, 2, 3, 6, 8, 10 จึงทำให้ยาที่ได้มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง Gonadotropins ตั้งแต่เริ่มให้ยา ซึ่งมีข้อ

ดีคือ ทำให้การบริหารยาสะดวกขึ้น ยาที่ใช้มี 2 ชนิดคือ Cetrorelix และ Ganirelix ซึ่งขณะนี้อยู่ระหว่างการศึกษานานาชาติที่เหมาะสม (Phase III trials) โดยจะใช้กับรอบระดูธรรมชาติหรือยากระตุ้นไข่ เช่น Clomiphene citrate หรือ Gonadotropins ก็ได้ จุดประสงค์หลักของการใช้ GnRH antagonists คือยับยั้ง LH surge ก่อนกำหนด GnRH antagonists มีวิธีการให้ 2 วิธีคือ

Multiple dose application (Lubeck protocol)

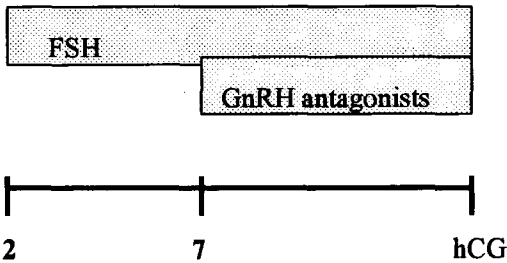
ให้ Gonadotropins ในวันที่ 2 ของรอบระดู จนกระทั่งถึงวันกระตุ้นไข่ตก และให้ GnRH antagonists ทุกวันตั้งแต่วันที่ 7 จนถึงวันกระตุ้นไข่ตก (รูปที่ 4) จากการศึกษาเบื้องต้นพบว่า GnRH antagonists ใช้ร่วมกับ Gonadotropins มีอัตราการตั้งครรภ์ใกล้เคียงกับการใช้ GnRH agonists ร่วมกับ Gonadotropins ในการรักษา คู่สมรสด้วยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์^(32,33) แต่การใช้ GnRH antagonists มีอุบัติการณ์และความรุนแรงของ Ovarian hyperstimulation syndrome น้อยกว่า

Single หรือ Dual administration (French protocol)

กระตุ้นไข่ด้วย Gonadotropins เช่นเดียวกับวิธีแรก แต่จะให้ GnRH antagonists ครั้งแรกประมาณวันที่ 8 หรือ 9 ของรอบระดู และอาจให้ GnRH antagonists ซ้ำอีก 48 ชั่วโมงถัดไป ซึ่งสามารถยับยั้ง LH surge ก่อนกำหนดได้ทุกราย

การใช้ GnRH antagonists ด้วยวิธีนี้สามารถใช้ในคู่สมรสที่ต้องการรักษาด้วยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ที่ใช้การกระตุ้นด้วย Clomiphene citrate หรือใช้รอบระดูธรรมชาติ ซึ่งทั้งสองชนิดนี้ต้องการการทำงานที่ปกติของ Pituitary ในการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิล ขณะเดียวกันการกระตุ้นด้วย Clomiphene citrate หรือใช้รอบระดูธรรมชาติมีข้อเสียคือมี LH surge ก่อนกำหนด ซึ่งการใช้ GnRH antagonists ด้วยวิธีนี้สามารถยับยั้งได้ ถ้าเปรียบเทียบกับการกระตุ้นโดยการให้ GnRH agonists เพื่อยับยั้ง LH surge ก่อนกำหนด GnRH agonists จะยับยั้งการทำงานของ Pituitary ดังนั้นการกระตุ้นด้วย Clomiphene

citrate หรือใช้รอบประจวบธรรมชาติจะทำได้ถ้าใช้ GnRH agonists



รูปที่ 4. แสดงการให้ GnRH antagonists ร่วมกับ Gonadotropins ในการกระตุ้นไข่โดยการให้ Multiple dose application (Lubeck protocol)

Recombinant LH

บทบาทของ LH ต่อการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิล ยังไม่เป็นที่แน่ชัดแต่ในการกระตุ้นไข่ Recombinant LH มีบทบาทสองอย่างคือ

- กระตุ้นให้ไข่ตก (Trigger ovulation) ในการกระตุ้นให้ไข่ตก โดยทั่วไปใช้ hCG ซึ่งเชื่อว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิด Ovarian hyperstimulation syndrome แต่การให้ LH ซึ่งมีครึ่งชีวิตสั้นกว่า ในการกระตุ้นไข่ตก จะมีความรุนแรงของ Ovarian hyperstimulation syndrome น้อย กว่าการใช้ hCG ⁽³⁴⁾

- ให้ร่วมกับ Recombinant FSH ในการกระตุ้นไข่สตรีกลุ่มที่เป็น Hypothalamic pituitary failure ซึ่งพบว่ารังไข่มีการตอบสนองต่อ FSH ได้ดีกว่า ระดับเอสโตรเจนในกระแสเลือดสูงกว่า และฟอลลิเคิล สามารถเกิด Luteinization ได้ดีกว่า ⁽³⁵⁾

การตรวจติดตาม

หลังจากที่มีการกระตุ้นไข่แล้ว จะมีการติดตามสตรีที่มีบุตรยากเป็นระยะเพื่อติดตามการตอบสนองทั้งการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิลและจำนวนฟอลลิเคิลจากยากระตุ้นไข่ หาขนาดยาที่เหมาะสมต่อการกระตุ้น และคาด

คะเนวันที่ไข่จะตก นอกจากนี้ยังช่วยป้องกันและลดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น โดยวิธีที่ใช้ติดตามมีดังนี้

1. วิธีทางคลินิก

จะใช้การวัดอุณหภูมิร่างกาย ตรวจภายในการตรวจมูกที่ปากมดลูก

2. การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง

เป็นการตรวจติดตามที่ดี Noninvasive ใช้ได้ทั้งการกระตุ้นไข่ในคู่สมรสที่ไม่ได้ใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ และการกระตุ้นไข่ในคู่สมรสที่ใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ เพื่อวัดขนาดฟอลลิเคิลที่เหมาะสมที่จะให้ยากระตุ้นไข่ตก บอกถึงจำนวน Dominant follicle ที่จะตกในแต่ละรอบกระตุ้น และเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อน โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะ Ovarian hyperstimulation syndrome อีกทั้งสามารถตรวจภาวะอื่นในอุ้งเชิงกรานเช่น Endometriotic cyst เนื่องจากมดลูก เป็นต้น และใช้ตรวจความหนาของเยื่อโพรงมดลูกซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งของการก่อให้เกิดการตั้งครรภ์โดยจะตรวจติดตามเป็นระยะจนกระทั่งฟอลลิเคิลมีขนาด 18 - 20 มิลลิเมตรจึงฉีด hCG เพื่อกระตุ้นไข่ตก หลังจากนั้น 36 - 40 ชั่วโมง จะทำการฉีดน้ำอสุจิเข้าโพรงมดลูกในกรณีที่กระตุ้นไข่แล้วให้มีเพศสัมพันธ์เองโดยไม่ได้ฉีดยากระตุ้นไข่ตก อาจต้องกำหนดวันที่ไข่ตกให้ดีเพื่อแนะนำให้มีเพศสัมพันธ์ใกล้กับช่วงไข่ตกมากที่สุด (การกระตุ้นไข่ด้วย Clomiphene citrate ไข่จะตกเองเมื่อฟอลลิเคิลมีขนาด 20 - 24 มิลลิเมตร การกระตุ้นด้วย Gonadotropin ไข่จะตกเองเมื่อฟอลลิเคิลมีขนาด 15 - 18 มิลลิเมตร) ⁽²²⁾

3. การวัดระดับฮอร์โมน

ในกรณีติดตามการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิลจะวัดระดับเอสโตรเจนซึ่งนิยมใช้การกระตุ้นไข่ในคู่สมรสที่ใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ เพื่อตรวจติดตามการตอบสนองของยากระตุ้นไข่และเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือ Ovarian hyperstimulation syndrome โดยระดับเอสโตรเจนมากกว่า 1,500 - 2,000 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร มีโอกาสเกิดภาวะ Ovarian hyperstimulation syndrome ได้ ⁽²²⁾ ทั้งนี้ขึ้นกับแต่ละบุคคลด้วย

ภาวะแทรกซ้อน

1. ผลจากการกระตุ้น ทำให้เกิดภาวะ Ovarian hyperstimulation syndromeสตรีที่ได้รับการกระตุ้นไข่ อาจพบภาวะนี้ได้ อุบัติการณ์และความรุนแรงขึ้นกับวิธีการกระตุ้น ซึ่งพบว่า การกระตุ้นด้วย Clomiphene citrate มีอุบัติการณ์ของการเกิด Ovarian hyperstimulation syndrome ประมาณ ร้อยละ 5 และความรุนแรงน้อยกว่าวิธีอื่น โดยอาจมีอาการปวดแน่นท้อง คลื่นไส้ อาเจียน แต่การกระตุ้นด้วย GnRH agonists ร่วมกับ Gonadotropins จะพบบ่อยกว่าและรุนแรงมากกว่า บางครั้งอาจมีน้ำในช่องท้อง น้ำในช่องปอด หรือมีภาวะ ARDS ร่วมด้วย นอกจากนี้การกระตุ้นไข่จะทำให้มีอุบัติการณ์การตั้งครรภ์แฝด สูงขึ้นกว่าการตั้งครรภ์ปกติ ขึ้นกับยาที่ใช้กระตุ้นไข่

2. ผลจากยาเอง การใช้ Clomiphene citrate อาจทำให้มีอาการไม่พึงประสงค์ได้เช่น ร้อนวูบวาบ ท้องอืด คัดตึงเต้านม คลื่นไส้ อาเจียน ตาพร่ามัว ปวดศีรษะ เป็นต้น

อ้างอิง

1. Macklon NS, Imani B, Fauser BCJM. Optimizing protocols for ovulation induction. In : Shoham Z, Howles CM, Jacobs HS, eds. Female infertility therapy current practice. 1st ed. London : Martin Dunitz, 1999: 75 - 83
2. Adashi EY. Ovulation induction : clomiphene citrate. In : Adashi EY, Rock JA, Rosenwarks Z, eds. Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology. 1st. Philadelphia : Lippincott - Raven, 1996: 1181 - 206
3. Ernst S, Hite G, Cantrell JS, Richardson Jr A, Benson HD. Stereochemistry of geometric isomers of clomiphene : a correction of the literature and a reexamination of structure-activity relationships. J Pharm Sci 1976; 65: 148 - 50
4. Glasier AF, Irvine DS, Wickings EJ, Hiller SG, Baird

DT. A comparison of the effects on follicular development between clomiphene citrate, its two separate isomers and spontaneous cycles. Hum Reprod 1984; 4: 252 - 6

5. Adashi EY. Clomiphene citrate : mechanism(s) and site(s) of action-a hypothesis revised. Fertil Steril 1984 Sep; 42(3): 331 - 44
6. Lunenfeld B, Pariente C, Dor J, Menashe Y, Seppala M, Mortman H, Insler U. Modern aspects of ovulation induction. Ann N Y Acad Sci 1991; 626: 207 - 16
7. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumor in a cohort of infertile women. N Engl J Med 1994 Sep 22; 331(12): 771 - 6
8. Bristow RE, Karlan BY. Ovulation induction, infertility, and ovarian cancer risk. Fertil Steril 1996 Oct; 66(4): 499 - 507
9. Wu CH, Winkel CA. The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy. Fertil Steril 1989 Oct ; 52(4): 564 - 8
10. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. Hum Reprod Update 1997 Jul - Aug; 3(4): 359 - 65
11. Fluker MR, Wang IY, Rowe TC. An extended 10-day course of clomiphene citrate (CC) in women with CC-resistant ovulatory disorders. Fertil Steril 1996 Nov; 66(5): 761 - 4
12. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1998 Jun; 338 (26): 1876 - 80
13. Hasegawa I, Murakawa H, Suzuki M, Yamamoto

- Y, Kurabayashi T, Tanaka K. Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999 Feb; 71(2): 323 - 7
14. Gast MJ. Evolution of clinical agents for ovulation induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Feb; 172(2 pt 2): 753 - 9
15. ภิญญโณ หรรษาจารุพันธ์. Recombinant FSH : a review for clinicians วารสารทหารอากาศ (Submitted to be published)
16. Filicori M. The role of luteinizing hormone in folliculogenesis and ovulation induction. *Fertil Steril* 1999 Mar; 71(3): 405 - 14
17. Chappel S, Kelton C, Nugent N. Basic knowledge about recombinant gonadotropic hormone production. In : Shoham Z, Howles CM, Jacobs HS, eds. *Female Infertility Therapy Current Practice*. 1st ed. London : Martin Dunitz, 1999: 95 - 102
18. Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1999 Sep; 14(5): 2207 - 15
19. Balen AH, Hayden CJ, Rutherford AJ. What are the clinical of recombinant gonadotrophins ? Clinical efficacy of recombinant gonadotrophins. *Hum Reprod* 1999 Jun; 14(6): 1411 - 7
20. Bergh C. What are the clinical of recombinant gonadotrophins ? Recombinant follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 1999 Jun; 14(6): 1418 - 20
21. Out HJ, Coelingh Bennink HJT, de Laat WN. What are the clinical benefits of recombinant gonadotrophins ? The development of recombinant FSH (Puregon) : a scientific business. *Hum Reprod* 1999 Sep; 14(9): 2189 - 90
22. Induction of ovulation. In : Speroff L, Glass RH, Kase NG, eds. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6th ed. Baltimore: Lippincott William & Wilkins, 1999: 1097 - 132
23. White DM, Polson DW, Kiddy D, Sagle P, Watson H, Gilling-Smith C, Hamilton – Fairley D, Franhs S. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Nov; 81(11): 3821 - 4
24. Shoemaker J, van Weissenbruch MM, Scheele F, van der Meer M. The FSH threshold concept in clinical ovulation induction. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1993 Jun; 7(2): 297 - 308
25. Fauser BCJM, Donderwinkel P, Schoot DC. The step-down principle in gonadotrophin treatment and the role of GnRH analogues. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1993 Jun; 7(2): 309 - 30
26. van Santbrink EJP, Donderwinkel PF, van Dessel T, Fauser BCJM. Gonadotrophin induction of ovulation using a step-down dose regimen : single-centre clinical experience in 82 patients. *Hum Reprod* 1995 May; 10(5): 1048 - 53
27. Hugues JN, C?drin-Durnerin I, Avril C, Bulwa S, Herve F, Uzan M. Sequential step-up and step-down regimen : an alternative method for ovulation induction with follicle-stimulating hormone in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1996 Dec; 11(12): 2581 - 4

28. Messinis IE, Milingos SD. Current and future status of ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 1997 May-Jun; 3(3): 235 - 53
29. Balasch J, Howles CM. GnRH agonist protocols : which one to use? In : Shoham Z, Howles CM, Jacobs HS, eds. *Female Infertility Therapy Current Practice*. 1st ed. London : Martin Dunitz, 1999: 189 - 201
30. Hugues JN, Cedrin Durnerin I. Revisiting gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols and management of poor ovarian responses to gonadotrophins. *Hum Reprod Update* 1998 Jan - Feb; 4(1): 83 - 101
31. Daya S. Optimal protocol for gonadotrophin releasing hormone agonist use in ovarian stimulation. In : Gomel V, Cheung PCK, eds. *In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction*. Bologna : Monduzzi Editore, 1997: 405 - 15
32. Devroey P, Abyholm T, Diedrich K, de Jong D, Hillensjo T, Hedon B. A double-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Hum Reprod* 1998;13: 3023 - 31
33. Kol S, Lightman A, Hillensjo T, Devroey P, Fauser B, Tarlatzis B, Mannaerts B, Itskovit – Eldor J. High doses of gonadotrophin-releasing hormone antagonist in in-vitro fertilization cycles do not adversely affect the outcome of subsequent freeze-thaw cycles. *Hum Reprod* 1999; 14(9): 2242 - 4
34. Loumaye E, Piazzzi A, Engrand P. The use of recombinant luteinizing hormone, gonadotrophin-releasing hormone agonist or human chorionic gonadotrophin to trigger ovulation. In : Shoham Z, Howles CM, Jacobs HS, eds. *Female Infertility Therapy Current Practice*. 1st ed. London : Martin Dunitz, 1999: 123 - 35
35. Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH- deficient anovulatory women : a dose-finding study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 May; 83(5): 1507 - 14
36. Donesky BW, Adashi EY. Surgically induced ovulation in the polycystic ovary syndrome : wedge resection revisited in the age of laparoscopy. *Fertil Steril* 1995 Mar; 63(3): 439 - 63
37. Donesky BW, Adashi EY. Surgical ovulation induction : the role of ovarian diathermy in polycystic ovary syndrome. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996 Apr; 10(2): 293 - 309

กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์

ท่านสามารถได้รับการรับรองกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์ประเภทที่ 3 (ศึกษาด้วยตนเอง) ได้ จากการอ่านบทความเรื่อง "การชักนำให้เกิดการตกไข่" โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ พร้อมกับส่งคำตอบที่ท่านคิดว่าถูกต้องโดยใช้แบบฟอร์มคำตอบท้ายคำถามแล้วใส่ชื่อพร้อมของเปล่าติดแสตมป์จำนวนของถึงตัวท่าน ส่งถึง

ศ. นพ. สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ

บรรณานิการจุฬาลงกรณ์เวชสาร

และประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร

ตึกอบรมวิชาการ ชั้นล่าง

เขตปทุมวัน กทม. 10330

ท่านจะได้รับเฉลยคำตอบพร้อมหนังสือรับรองกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง

คำถาม - คำตอบ

1. Gonadotropin ชนิดใดที่ไม่มี LH activity เลย

- ก. human menopausal gonadotropin (hMG)
- ข. human chorionic gonadotropin (hCG)
- ค. urinary FSH
- ง. highly purified urinary FSH
- จ. recombinant FSH

2. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับ clomiphene citrate

- ก. clomiphene citrate ทำให้เกิดภาวะ ovarian hyperstimulation syndrome ได้บ่อย จึงต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง
- ข. clomiphene citrate มี cumulative pregnancy rate ที่เพิ่มขึ้น ในการกระตุ้น 6 รอบแรก
- ค. กลไกการออกฤทธิ์ของ clomiphene citrate เชื่อว่ามีฤทธิ์ antiestrogenic ต่อ hypothalamus เป็นหลัก
- ง. clomiphene citrate มี zuclomiphene ประมาณร้อยละ 38 ซึ่งจะมีผล antiestrogenic ต่อเยื่อโพรงมดลูก และมูกบริเวณปากมดลูก
- จ. clomiphene citrate ไม่ใช่ steroid hormone



คำตอบ สำหรับบทความเรื่อง "การชักนำให้เกิดการตกไข่" จุฬาลงกรณ์เวชสาร ปีที่ 44
ฉบับที่ 12 เดือน ธันวาคม พ.ศ. 2543

1. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)
2. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)
3. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

4. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)
5. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

3. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนจากการกระตุ้นไข่
- ก. การใช้ Gn RH agonists ร่วมกับ gonadotropin จะทำให้อุบัติการณ์การเกิด ovarian hyperstimulation syndrome มากกว่าการใช้ gonadotropin อย่างเดียว
 - ข. มีการศึกษาเป็นที่แน่ชัดแล้วว่า การใช้ clomiphene citrate มากกว่า 3 รอบจะมีโอกาสเกิดมะเร็งรังไข่เพิ่มขึ้น
 - ค. การใช้ gonadotropin ปริมาณที่สูงจะมีโอกาสเกิดมะเร็งไข่มากขึ้น
 - ง. การใช้ gonadotropin มีโอกาสเกิดการตั้งครรภ์แฝดได้มากกว่าการใช้ clomiphene citrate
 - จ. การใช้ clomiphene citrate จะทำให้โอกาสเกิดมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้น
4. สตรีที่มีภาวะไม่ตกไข่เรื้อรังจาก polycystic ovary syndrome สามารถกระตุ้นไข่ได้ด้วยวิธีใดบ้าง
- ก. clomiphene citrate
 - ข. highly purified urinary FSH
 - ค. hMG
 - ง. การใช้ไฟฟ้าจี้รังไข่
 - จ. ถูกทุกข้อ
5. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับการกระตุ้นไข่
- ก. GnRH antagonists สามารถใช้ร่วมกับ clomiphene citrate ในการกระตุ้นไข่
 - ข. highly purified urinary FSH สามารถฉีด (sc) ได้
 - ค. recombinant FSH สามารถฉีด (sc) ได้
 - ง. ไข่จะสุกและตกออกมา หลังจากมี LH surge แล้ว 12 ชั่วโมง
 - จ. การกระตุ้นไข่เพื่อฉีดน้ำเชื้อ (intrauterine insemination) ต้องการฟอลลิเคิลขนาดมากกว่า 18 มิลลิเมตร ประมาณ 1 - 3 ใบ

ท่านที่ประสงค์จะได้รับเครดิตการศึกษาต่อเนื่อง (CME credit) กรุณาส่งคำตอบ

ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ
ประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร
ตึกอบรมวิชาการ ชั้นล่าง
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เขตปทุมวัน กทม. 10330