



มาตรฐานและจรรยาบรรณเพื่อสุขภาพของสตรี  
Standards and Ethics for Women's Health

การประชุมวิชาการกลางปี พ.ศ. 2562  
ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย



24 - 26 เมษายน 2562

ณ ห้องสยามมกุฎราชกุมาร อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี  
ช. ศูนย์วิจัย ด. เพชรบุรีตัดใหม่ กรุงเทพมหานคร



รายนามคณะผู้บริหาร  
ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย  
วาระปีพ.ศ. 2562 - 2564

ที่ปรึกษา	ศ.นพ.ภิศก	ลุมพิกานนท์
ประธาน	พล.อ.ท.นพ.การุณ	แก่งสกุล
ผู้ริ่งตำแหน่งประธาน	รศ.นพ.วิทยา	ธิฐาพันธ์
รองประธาน 1	นพ.พิชญ	ขันติพงษ์
รองประธาน 2	ผศ.นพ.ณัฐพงศ์	อิศรางกูร ณ อยุธยา
เลขาธิการ	รศ.นพ.อรรณพ	ใจสำราญ
เหรัญญิก	รศ.พญ.พรพิมล	เรืองวุฒิเลิศ
กรรมการกลาง	รศ.นพ.กำธร	พฤกษานานนท์
	ศ.นพ.โกวิท	คำพิทักษ์
	รศ.นพ.ชเนนทร์	วนาภิรักษ์
	รศ.พญ.ฐิติมา	สุนทรสัจ
	รศ.นพ.ดิฐกานต์	บริบูรณ์หิรัญสาร
	รศ.นพ.พัญญ	พันธ์บูรณะ
	ศ.นพ.วรพงศ์	ภู่งศ์
	นพ.วิสิทธิ์	สุภัครพงษ์กุล
	รศ.นพ.ศักนัน	มะโนทัย
	ศ.พญ.ศิริวรรณ	ตั้งจิตกมล
	นพ.โอฬาริก	มุสิกวงศ์



รายนามคณะกรรมการจัดประชุมวิชาการ  
ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย  
วาระพ.ศ. 2562 - 2564

ที่ปรึกษา	รศ.นพ.มงคล รศ.นพ.มานพชัย	เบญจจาภิบาล ธรรมคันโธ
ประธาน	ศ.พญ.ศิริวรรณ	ตั้งจิตกมล
รองประธาน	ศ.พญ.จิตติมา	มนนัย บาร์ทเล็ทท์
เลขานุการ	รศ.พญ.ธันยารัตน์	วงศ์วานนุรักษ์
ผู้ช่วยเลขานุการ	พญ.ศรัญญา	ชาญพานิชกิจโชติ
อนุกรรมการ	รศ.นพ.จิตติ นพ.จักรพันธ์ ผศ.นพ.ฉลอง ผศ.นพ.ชยวัฒน์ รศ.พญ.ธารารัตน์ ผศ.พญ.พรทิพย์ ผศ.พญ.พีไลวรรณ ผศ.พญ.รุจิรา ศ.นพ.วรพงศ์ พ.ท.นพ.ศักดิ์ชัย รศ.พญ.อิตา	หาญประเสริฐพงษ์ ขุนณรงค์ ชีวเกรียงไกร ผาติหัตถกร หาญประเสริฐพงษ์ สิริยาภิวัฒน์ กสิบแก้ว วัฒนาอิงเจริญชัย ภู่งศ์ พานิชวงษ์ จันทเสนานนท์



คำกล่าวรายงานของ  
ศาสตราจารย์แพทย์หญิงศิริวรรณ ตั้งจิตกมล  
ประธานคณะกรรมการจัดประชุมวิชาการ  
เนื่องใน พิธีเปิดการประชุมวิชาการกลางปี พ.ศ. 2562  
ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

เรียน คณะผู้บริหารราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย อดีตผู้บริหาร ท่านคณาจารย์ แพทย์ประจำบ้าน และท่านผู้มีเกียรติทั้งหลาย

ในปัจจุบัน มีการนำเทคโนโลยีสารสนเทศมาใช้กันอย่างแพร่หลาย ทั้งในกิจกรรมประจำวันทั่วไปของประชาชนและในวิชาชีพต่าง ๆ รวมทั้งการแพทย์ ความก้าวหน้าของเทคโนโลยีที่เกิดขึ้นทำให้มีการเข้าถึงข้อมูลข่าวสารต่าง ๆ ด้านสุขภาพได้รวดเร็วขึ้น การเพิ่มพูนทักษะของตนเองอย่างสม่ำเสมอ การทบทวนความรู้ข่าวสารทางวิชาการเพื่อติดตามข้อมูลอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งข้อมูลเชิงประจักษ์มีความจำเป็นที่จะทำให้การดูแลรักษาผู้ป่วยเป็นไปอย่างถูกต้องตามหลักวิชาการ การจัดประชุมครั้งนี้ของราชวิทยาลัยฯ นับเป็นช่องทางหนึ่งในการเผยแพร่ความรู้ให้กับสมาชิก นอกเหนือจากเป็นโอกาสที่เพื่อนสมาชิกจักได้มาพบปะกันเพื่อให้เกิดความคุ้นเคยและสามัคคี

ในขณะเดียวกัน ข้อมูลข่าวสารสุขภาพต่าง ๆ ที่มีการเผยแพร่อย่างรวดเร็ว ไม่ได้จำกัดเฉพาะในกลุ่มวิชาชีพแพทย์เท่านั้น แต่ในกลุ่มประชาชนด้วย หลายครั้งไม่มีการตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล แพทย์จึงควรเตรียมพร้อมทั้งคำถามหรือข้อสงสัยที่อาจเกิดขึ้น ซึ่งอาจทำให้การดูแลรักษาผู้ป่วยมีความยุ่งยากและซับซ้อนมากขึ้น

ประเด็นสำคัญอีกประการหนึ่ง คือ ความรู้ที่ทันสมัยและเจตนาที่ดีของแพทย์ผู้ให้การรักษาอาจจะไม่เพียงพอต่อการประกอบวิชาชีพเวชปฏิบัติในชีวิตประจำวัน ทักษะในการสื่อสารและการมีเจตคติที่ดีต่อบุคคลอื่น รวมทั้งการมีจริยธรรมทางการแพทย์ล้วนมีความสำคัญ แพทย์จึงต้องมีการพัฒนาทักษะดังกล่าวอย่างต่อเนื่อง เพื่อลดหรือจำกัดโอกาสเสี่ยงการถูกฟ้องร้องจากผู้ป่วยและภาพลบในมุมมองของสังคม

คณะกรรมการฯ หวังเป็นอย่างยิ่งว่า ผู้เข้าร่วมประชุมจะได้รับองค์ความรู้ใหม่ ๆ และประสบการณ์จากวิทยากรผู้ทรงคุณวุฒิและมีความเชี่ยวชาญในหัวข้อต่าง ๆ ไปประยุกต์ใช้ให้เกิดประโยชน์แก่ประชาชนและผู้ป่วยทางสูติศาสตร์นรีเวชวิทยา

บัดนี้ได้เวลาอันสมควร ดิฉันขอเรียนเชิญ ท่านประธานราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย กล่าวเปิดการประชุม





คำกล่าวเปิดประชุมวิชาการกลางปี พ.ศ. 2562  
โดย พลอากาศโทนายแพทย์การุณ เก่งสกุล  
ประธานราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

ท่านคณาจารย์ คณะกรรมการบริหารราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย คณะอนุกรรมการจัดประชุมวิชาการ เพื่อนแพทย์ และแขกผู้มีเกียรติทุกท่าน

การประชุมวิชาการกลางปี พ.ศ. 2562 ของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย ได้เวียนมาบรรจบครบรอบอีกวาระหนึ่ง ภายใต้การบริหารของคณะกรรมการบริหารราชวิทยาลัยฯ คณะอนุกรรมการจัดประชุมวิชาการ ได้จัดการประชุมขึ้นอย่างสม่ำเสมอ โดยให้ความสำคัญสอดคล้องกับสถานการณ์ในปัจจุบันในยุคที่มีการนำสารสนเทศมาใช้กันอย่างกว้างขวาง และมีบทบาทสำคัญต่อการดำเนินชีวิตประจำวันรวมถึงการดูแลสุขภาพของประชาชน

สูตินรีแพทย์ควรจะต้องมีความรู้ที่ถูกต้องและทันสมัย เพื่อให้การดูแลรักษาผู้ป่วยทางสูตินรีเวชกรรมมีประสิทธิภาพสูงสุด รวมถึงสามารถให้ความรู้หรือตอบคำถามทางการแพทย์ที่เกี่ยวกับสุขภาพแก่ประชาชนหรือผู้ป่วยอย่างเหมาะสม การเข้าร่วมประชุมวิชาการถือเป็นส่วนหนึ่งในการเพิ่มพูนความรู้เชิงประจักษ์ และพัฒนาทักษะในการรักษาโรคอย่างต่อเนื่อง โดยสามารถปรับให้สอดคล้องเหมาะสมกับบริบทของสถานพยาบาล เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ของการดูแลรักษาที่ดีที่สุด

คณะอนุกรรมการจัดประชุมวิชาการ ได้รวบรวมหัวข้อการประชุมที่หลากหลาย โดยมีหัวข้อทั้งทางสูติศาสตร์และนรีเวชกรรม ประกอบด้วย 11 scientific lectures และ 6 special lectures ซึ่งคาดว่าจะจะเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่เข้าร่วมประชุมเป็นอย่างมาก โดยสามารถนำความรู้ต่าง ๆ ที่จะได้รับจากการประชุมวิชาการครั้งนี้สามารถนำกลับไปต่อยอดหรือปรับปรุงรูปแบบเพื่อใช้ในเวชปฏิบัติจริงได้อย่างถูกต้อง เหมาะสมกับบริบทของสถานพยาบาลของท่าน

นอกจากนี้ ผู้เข้าร่วมประชุมยังจะได้มีโอกาสเปิดโลกทรรศน์แห่งการเรียนรู้ ตลอดจนแลกเปลี่ยนประสบการณ์วิชาชีพกับผู้เชี่ยวชาญในสาขาต่าง ๆ และเหล่าสมาชิกด้วยกัน เพื่อมุ่งไปสู่ความเป็นเลิศทางวิชาการ และการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้มาตรฐาน โดยต้องไม่ลืมนิติทางคุณธรรม และจริยธรรมที่ดีด้วยจึงจะถือว่าครบกระบวนการในการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างสมบูรณ์

ขอขอบคุณ บริษัทผลิตภัณฑ์ยาและเครื่องมือแพทย์ ที่ให้การสนับสนุนในการจัดประชุมครั้งนี้ และขอขอบคุณคณะอนุกรรมการจัดประชุมวิชาการ ที่ได้ทุ่มเททำงานอย่างเต็มที่ ทำให้การจัดการประชุมครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

บัดนี้ได้เวลาอันควรแล้ว ผมขอเปิดการประชุมวิชาการกลางปี พ.ศ. 2562 ณ บัดนี้



## สารบัญ

รายนามคณะผู้บริหาร ราชวิทยาลัยฯ	I
รายนามคณะกรรมการจัดประชุมวิชาการ ราชวิทยาลัยฯ	II
คำกล่าวรายงาน	III
คำกล่าวเปิดประชุม	IV
โปรแกรมการประชุม	VI
Untold Treatment of Preterm Labor	1
<i>ศ.น.พ. วรพงศ์ ภู่งศ์</i>	
Current Approach in GDM: Medical treatment in gestational diabetes	30
<i>รศ.พญ.ทิพาพร ธาระวานิช</i>	
วัคซีนสำหรับหญิงตั้งครรภ์ (Vaccinations for Pregnant Women: Do and Don't)	38
<i>ศ.พญ.อุ๋นใจ กออ่อนันตกุล</i>	
Cervical Cancer: Time to Update: Revised FIGO staging for cervical cancer (FIGO 2018)	44
<i>รศ. นพ. กิตติศักดิ์ เจริญขวัญ</i>	
Cervical Cancer: Time to update	47
<i>ผศ.พญ.ฐานิตรา ตันติเตมวิท</i>	
Novel Hormonal Treatment in Myoma Uteri	57
<i>รศ.ดร.พญ.อารีย์พรรณ โสภณสฤษฏ์สุข</i>	
Essence of Antenatal Screening: Should or Shouldn't	72
การตรวจคัดกรองโรคตับอักเสบไวรัสบีในสตรีตั้งครรภ์และการป้องกันการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารก	
<i>ผศ.นพ.สุรศักดิ์ จันทรวงศ์</i>	
Essence of Antenatal Screening: Should or Shouldn't:	81
การทำนายการเกิดโรคและการป้องกันการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ (Prediction and Prevention of Preeclampsia)	
<i>ผศ.นพ.สุรศักดิ์ จันทรวงศ์</i>	

Essence of Antenatal Screening: Should or Shouldn't: การตรวจคัดกรองความผิดปกติของโครโมโซมของทารกในครรภ์ Prenatal Screening for Fetal Chromosomal Abnormality <i>ผศ.พญ.กฤษณา ไตรศรีศิลป์ หมิ่นพินิจ</i>	106
Essence of Antenatal Screening: Should or Shouldn't <i>รศ.พญ.ธารารัตน์ หาญประเสริฐพงษ์</i>	123
ข้อพิจารณาในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในประเทศไทย Considerations for Cervical Cancer Screening in Thailand <i>รศ.นพ.ชำนาญ เกียรติพิรกุล</i>	129
Gynecologic Cancer Screening: Routine VS Appropriate: การตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกและมะเร็งรังไข่ ทำไปแล้วได้ประโยชน์จริงหรือไม่ ? <i>ผศ.พญ.กริษา ไม้เรียง</i>	138
Extreme Age in Pregnancy: การตั้งครรภ์ในหญิงอายุน้อย (Extremely young gravida) <i>รศ.ดร.พญ.พรพิมล เรืองวุฒิเลิศ</i>	156
รายนามบริษัทผลิตภัณฑ์ยาและเครื่องมือแพทย์ / ผังบุธ	165



การประชุมวิชาการกลางปี พ.ศ. 2562  
ระหว่างวันพุธที่ 24 – วันศุกร์ที่ 26 เมษายน พ.ศ. 2562  
ณ ห้องสยามมกุฎราชกุมาร อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ซอยศูนย์วิจัย  
ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ กรุงเทพมหานคร  
THEME: OBG 62

วันพุธที่ 24 เมษายน พ.ศ. 2562

07.30 - 08.15 น.	ลงทะเบียน รับกระเป๋า และเอกสารการประชุม
08.15- 08.30 น.	พิธีเปิดการประชุม โดย พล.อ.ท.นพ.การุณ เก่งสกุล ประธานราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
08.30 - 09.30 น.	Scientific Lecture I เรื่อง “ <i>The Untold Treatment of Preterm Labor</i> ” วิทยากร พ.อ.พญ.พีระพรรณ พันธุ์ภักดีคุณ รศ.พญ.เพ็ญกลดา ทองประเสริฐ ผู้ดำเนินการอภิปราย ศ.นพ.วรพงศ์ ภู่งศ์
09.30 - 10.30 น.	Scientific Lecture II เรื่อง “ <i>Current Approach in GDM</i> ” วิทยากร รศ.ดร.นพ.ดิฐกานต์ บริบูรณ์หิรัญสาร รศ.พญ.ทิพาพร ชาระวานิช ผู้ดำเนินการอภิปราย รศ.พญ.อริตา จันทเสนานนท์
10.30 - 11.00 น.	<i>Coffee break / เยี่ยมชมบูธนิทรรศการทางการแพทย์</i>
11.00 - 12.00 น.	Special Lecture I บริษัท มีด จอห์นสัน นิวทริชั่น จำกัด เรื่อง “ <i>Emerging Science of MFGM</i> ” วิทยากร รศ.ดร.นพ.ดิฐกานต์ บริบูรณ์หิรัญสาร
12.00 - 12.30 น.	รับประทานอาหารกลางวัน



- 12.30 - 13.30 น. Special Lecture II  
บริษัท เพอร์ริง ฟาร์มาซูติคัลส์ จำกัด  
เรื่อง “*CHAMPIONS*” of the PPH prevention : *Right Selection, Right Prevention*”  
วิทยากร ศ.นพ.เยื้อน ตันนิรันดร
- 13.30 - 14.30 น. Scientific Lecture III  
เรื่อง “*Vaccination in Pregnancy: Dos and Don’ts*”  
วิทยากร ศ.พญ.อุ๋นใจ กอนันตกุล  
ศ.นพ.ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร  
ผู้ดำเนินการอภิปราย อ.นพ.จักรพันธ์ ชุณณรงค์
- 14.30 - 15.00 น. *Coffee break / เยี่ยมชมบูธนิทรรศการทางการแพทย์*
- 15.00 - 16.00 น. Scientific Lecture IV  
เรื่อง “*Under the Carpet Issue of Particulate Matters (PM) 2.5 and Recreational Drugs Abuses in Pregnancy: Lesson to learn*”  
วิทยากร รศ.พญ.จุฬาริตา โฉมฉาย  
รศ.นพ.สัมพันธ์ โฉมฉาย  
ผู้ดำเนินการอภิปราย ผศ.นพ.ชยวัฒน์ ผาติห์ตถกร

## วันพฤหัสบดีที่ 25 เมษายน พ.ศ. 2562

08.30 - 09.30 น.	Scientific Lecture V เรื่อง <i>“Cervical Cancer: Time to Update”</i> วิทยากร รศ.นพ.กิตติภักดิ์ เจริญขวัญ ผศ.พญ.ฐานิตรา ตันติเตมิต ผู้ดำเนินการอภิปราย ผศ.นพ.ฉลอง ชิวเกรียงไกร
09.30 - 10.30 น.	Scientific Lecture VI เรื่อง <i>“Laparoscopy in Gynecologic Cancer”</i> วิทยากร รศ.นพ.พีรพงศ์ อินทสร รศ.นพ.พงษ์เกษม วรเศรษฐ์สิน ผู้ดำเนินการอภิปราย พ.ท.นพ.ศักดิ์ชัย พานิชวงษ์
10.30 - 11.00 น.	<i>Coffee break / เยี่ยมชมบูธนิทรรศการทางการแพทย์</i>
11.00 - 12.00 น.	Special Lecture III บริษัท แอ็บบอต ลาบอแรตอริส จำกัด เรื่อง <i>“How to Treat Common Problems in Early Pregnancy: Miscarriage &amp; Constipation”</i> วิทยากร รศ.นพ.กระเชียร ปัญญาคำเลิศ รศ.นพ.บุญชัย เอื้อไฟโรจน์กิจ รศ.พญ.พจมาน พิศาลประภา
12.00 - 12.30 น.	<i>รับประทานอาหารกลางวัน</i>
12.30 - 13.30 น.	Special Lecture IV บริษัท เกร็ด อีสเทอร์น ดรัก จำกัด เรื่อง <i>“The Role of Labetalol in Hypertensive Crisis in Pregnancy”</i> วิทยากร รศ.นพ.พัญญ พันธ์บุรณะ
13.30 - 14.30 น.	Scientific Lecture VII เรื่อง <i>“Novel Hormonal Treatment in Myoma Uteri”</i> วิทยากร ศ.พญ.มณี รัตนไชยานนท์ รศ.ดร.พญ.อารีย์พรรณ โสภณสฤษฏ์สุข ผู้ดำเนินการอภิปราย รศ.พญ.ธันยารัตน์ วงศ์วานนุรักษ์
14.30 - 15.00 น.	<i>Coffee break / เยี่ยมชมบูธนิทรรศการทางการแพทย์</i>

15.00 - 16.00 น.

Scientific Lecture VIII

เรื่อง “จริยธรรมหมอสุนัข...เรียนรู้จากข้าวตัง”

วิทยากร

นพ.พิษณุ ชันติพงษ์

รศ.นพ.วิทยา ถิฐาพันธ์

วิทยากรและผู้ดำเนินการอภิปราย

ผศ.พญ.พรทิพย์ สิริยาภิวัฒน์

## วันศุกร์ที่ 26 เมษายน พ.ศ. 2562

08.30 - 09.30 น.	<p>Scientific Lecture IX</p> <p>เรื่อง <i>“Essence of Antenatal Screening: Should or Shouldn’t”</i></p> <p>วิทยากร</p> <p>ผู้ดำเนินการอภิปราย</p>	<p>ผศ.นพ.สุรศักดิ์ จันทรวงศ์อร่าม</p> <p>ผศ.พญ.กฤษณี ไตรศรีศิลป์ หมั่นพินิจ</p> <p>รศ.พญ.ธารารัตน์ หาญประเสริฐพงษ์</p>
09.30 - 10.30 น.	<p>Scientific Lecture X</p> <p>เรื่อง <i>“Gynecologic Cancer Screening: Routine VS Appropriate”</i></p> <p>วิทยากร</p> <p>ผู้ดำเนินการอภิปราย</p>	<p>รศ.นพ.ชำนาญ เกียรติพิรุณ</p> <p>ผศ.พญ.กฤษณา ไม้เรียง</p> <p>รศ.นพ.จิตติ หาญประเสริฐพงษ์</p>
10.30 - 11.00 น.	<i>Coffee break / เยี่ยมชมบูธนิทรรศการทางการแพทย์</i>	
11.00 - 12.00 น.	<p>Special Lecture V</p> <p>บริษัท ไบโอเนท-เอเชีย จำกัด</p> <p>เรื่อง <i>“Tdap/ aP, The Choice of Pertussis Vaccination”</i></p> <p>วิทยากร</p>	<p>รศ.นพ.สุรสิทธิ์ ชัยทองวงศ์วัฒนา</p> <p>รศ.นพ.มานพชัย ธรรมคันโธ</p>
12.00 - 12.30 น.	<i>รับประทานอาหารกลางวัน</i>	
12.30 - 13.15 น.	<p>Special Lecture VI</p> <p>บริษัท ดูเม็กซ์ จำกัด</p> <p>เรื่อง <i>“Shaping Immunity in C-section Babies by Immune Training Through the Gut”</i></p> <p>วิทยากร</p>	<p>รศ.นพ.สุรสิทธิ์ ชัยทองวงศ์วัฒนา</p>
13.15 - 14.15 น.	<p>Scientific Lecture XI</p> <p>เรื่อง <i>“Extreme Age in Pregnancy”</i></p> <p>วิทยากร</p> <p>ผู้ดำเนินการอภิปราย</p>	<p>รศ.ดร.พญ.พรพิมล เรืองวุฒิเลิศ</p> <p>รศ.นพ.พัญญ พันธ์บุรณะ</p> <p>ผศ.พญ.พีไลวรรณ กลีบแก้ว</p>
14.15 - 14.45 น.	<i>Coffee break / เยี่ยมชมบูธนิทรรศการทางการแพทย์</i>	

14.45 – 15.45 น. Scientific Lecture XII  
เรื่อง “*Urogynecology for General OB-GYN (Pre-board Review)*”  
วิทยากร รศ.นพ.สุวิทย์ บุญยะเวชชีวิน  
อ.พญ.อรินภรณ์ อิ่มฤทัยเจริญโชค  
ผู้ดำเนินการอภิปราย ผศ.พญ.รุจิรา วัฒนายิ่งเจริญชัย

15. 45 – 16.00 น. จัดห้องประชุมเตรียม *Teleconference*

16.00 - 17.15 น. *Interhospital Conference*

จัดโดย อนุกรรมการการศึกษาต่อยอด/ต่อเนื่อง

นำเสนอโดย

- ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ ม.ขอนแก่น
- ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ ม.เชียงใหม่

## Untold Treatment of Preterm Labor

ศ.น.พ.วรวงศ์ ภู่งศ์

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### นิยาม

ภาวะการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (preterm labor) คือภาวะที่มีการเจ็บครรภ์ ตั้งแต่อายุครรภ์ 28 สัปดาห์ (ในประเทศที่พัฒนาแล้วใช้ตั้งแต่อายุครรภ์ 20 สัปดาห์) และก่อนอายุครรภ์ 37 สัปดาห์<sup>(1, 2)</sup>

ส่วนภาวะการคลอดก่อนกำหนด (preterm delivery) คือ การคลอดที่มีอายุครรภ์ตั้งแต่ 28 สัปดาห์ และเกิดก่อนอายุครรภ์ 37 สัปดาห์

หากว่าน้ำหนักของทารกแรกคลอดน้อยกว่า 2,500 กรัม เรียกว่า ทารกน้ำหนักแรกคลอดน้อย (low birth weight)<sup>(2)</sup>

### อุบัติการณ์

ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด พบได้ประมาณร้อยละ 7-12 ของการตั้งครรภ์<sup>(3, 4)</sup> ซึ่งแตกต่างกันไปในประชากรแต่ละกลุ่ม อุบัติการณ์ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบประมาณร้อยละ 9-10 ของการคลอด<sup>(5)</sup>

### สาเหตุของการเกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

สาเหตุที่แท้จริงของการเกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดนั้นไม่ทราบแน่ชัดแต่พบว่าเกิดจากหลายๆสาเหตุ (multifactorial)<sup>(6)</sup> และพบว่ามีปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดดังตารางที่ 1<sup>(7-10)</sup>

### ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด<sup>(7-10)</sup>

Previous preterm delivery
Low socioeconomic status
Maternal race (black > non-black)
Low body mass index
Maternal age <18 years or > 40 years
Preterm PROM
Multiple gestation
Maternal history of one or more spontaneous second-trimester abortions

## Maternal complications (medical or obstetric)

- Maternal behaviors
- Smoking
- Illicit drug use (ie, amphetamine)
- Alcohol use
- Anemia
- Lack or inadequate prenatal care

## Uterine causes

- Myoma uteri (particularly submucosa or subplacenta)
- Uterine septum
- Bicornuate uterus
- Cervical incompetence
- Exposure to diethylstilbestrol (DES)

## Infectious causes

- Chorioamnionitis
- Bacterial vaginosis
- Asymptomatic bacteriuria
- Acute pyelonephritis
- Cervical/vaginal colonization
- Periodontal disease

## Fetal causes

- Intrauterine fetal death
- Fetal growth restriction
- Congenital anomalies

## Abnormal placentation

Presence of a retained intrauterine device

ปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มการเกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดที่พบบ่อยคือ ประวัติการคลอดก่อนกำหนด<sup>(2,7)</sup> ชาติที่มีผิวสีดำและการตั้งครรภ์แฝด<sup>(7)</sup> โดยในรายที่มีประวัติการคลอดก่อนกำหนดนั้นพบว่าเพิ่มโอกาสเป็นซ้ำร้อยละ 17-37<sup>(11)</sup> หรือโอกาสเกิดการคลอดก่อนกำหนดเป็น 2.5 เท่า<sup>(12)</sup> โอกาสเกิดเพิ่มขึ้นตามจำนวนที่มีการตั้งครรภ์ที่คลอดก่อนกำหนดและโอกาสเกิดลดลงตามจำนวนการตั้งครรภ์ที่คลอดครบกำหนด<sup>(11)</sup>

ส่วนปัจจัยเสี่ยงในเรื่องของการติดเชื้อนั้น เชื่อที่เป็นสาเหตุได้แก่ chlamydia, trichomonas, yeast, group B streptococci, E.coli, mycoplasma, ureaplasma, Gardnerella vaginalis และ anaerobes<sup>(13, 14)</sup>

สำหรับภาวะความผิดปกติของมดลูก (uterine anomalies) พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งที่เพิ่มการเกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด<sup>(15)</sup>

ส่วนสาเหตุของการคลอดก่อนกำหนด (preterm delivery) นั้น สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ<sup>(2, 16)</sup>

1. Indicated preterm deliveries (ภาวะที่จำเป็นต้องคลอดก่อนกำหนด) พบได้ร้อยละ 20 - 30 ของการคลอดก่อนกำหนด ซึ่งการคลอดก่อนกำหนดดังกล่าวเป็นผลมาจากโรคแทรกซ้อนทางอายุรกรรม ศัลยกรรมหรือสูติกรรมที่เป็นอันตรายต่อมารดาหรือทารก ทำให้ต้องสิ้นสุดการตั้งครรภ์ก่อนครบกำหนด เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดต่อมารดาและทารก ภาวะดังกล่าวได้แก่ ภาวะครรภ์เป็นพิษชนิดรุนแรง (severe preeclampsia) ภาวะความดันโลหิตสูงเรื้อรัง ภาวะเบาหวาน ภาวะรกเกาะต่ำ ภาวะรกลอกตัวก่อนกำหนด และภาวะทารกโตช้าในครรภ์

2. ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่การตั้งครรภ์ยังไม่ครบกำหนด (preterm premature rupture of membranes)<sup>(17)</sup>

3. ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (preterm labor)

ภาวะในข้อ 2 และ 3 พบได้ร้อยละ 70-80 ของการคลอดก่อนกำหนด ทั้งสองภาวะนี้มีความเกี่ยวข้องกันอยู่ไม่สามารถแยกออกจากกันได้เด็ดขาด

## การวินิจฉัย

การวินิจฉัยภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดนั้นเป็นการวินิจฉัยโดยใช้อาการทางคลินิก การวินิจฉัยประกอบด้วย 1) การตรวจพบการหดตัวของมดลูกและ 2) การเปลี่ยนแปลงของปากมดลูก โดยที่มีการหดตัวของมดลูกอย่างน้อย 4 ครั้งใน 20 นาที หรือ 6 ครั้งใน 60 นาที และปากมดลูกบางตัวอย่างน้อยร้อยละ 80 และ/หรือปากมดลูกเปิดมากกว่า 1 เซนติเมตร<sup>(2)</sup> การวินิจฉัยภาวะนี้ถือเป็นสิ่งหนึ่งที่ทำนายแพทย์ผู้ดูแล เนื่องจากหากวินิจฉัยว่าเป็นภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดโดยที่ไม่ได้เป็นจริงทำให้ต้องเข้ารับการหดรัดตัวของมดลูกโดยไม่จำเป็น ซึ่งนอกจากสูญเสียค่าใช้จ่ายแล้ว ยังทำให้เกิดความเสี่ยงต่อมารดาและทารกในครรภ์ หากว่าวินิจฉัยได้ช้าก็จะทำให้เกิดความล้มเหลวในการให้ยาระงับการหดรัดตัวของมดลูก

## การทำนายการเกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด<sup>(18)</sup>

ได้มีความพยายามที่จะหาวิธีการต่างๆเพื่อทำนายถึงโอกาสเกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด วิธีดังกล่าวใช้ช่วยลดการรักษาในรายที่ไม่จำเป็น การให้ความรู้แก่สตรีตั้งครรภ์เกี่ยวกับอาการและอาการแสดงของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดซึ่งน่าจะได้ประโยชน์ วิธีทำนายดังกล่าวแบ่งเป็น

1. Risk-scoring indices
2. Biochemical prediction indices



### 3. Biophysical prediction indices

#### 1. Risk scoring indices<sup>(18, 19)</sup>

เป็นวิธีที่พิจารณาจากประวัติทางการแพทย์โดยอาศัยข้อมูลสถานะทางเศรษฐกิจและสังคม ประวัติทางคลินิก วิถีชีวิต และประวัติทางสูติศาสตร์<sup>(2, 11)</sup> เพื่อที่จะทำนายการเกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ดังแสดงในตารางที่ 2<sup>(19)</sup> ซึ่งวิธีดังกล่าวพบว่ามี PPV เท่ากับร้อยละ 15-30 และมีความไว (sensitivity) แคร้อยละ 40-60<sup>(6)</sup> และพบว่าไม่สามารถใช้ค้นหาสตรีตั้งครรภ์ที่จะมีภาวะการคลอดก่อนกำหนดได้<sup>(20)</sup>

#### ตารางที่ 2 ปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่ใช้ในการทำนายภาวะการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด<sup>(19)</sup>

##### ปัจจัยเสี่ยงหลัก (major risk factors)

- Multiple gestation
- Exposure to diethylstilbestrol
- Hydramnios
- Uterine anomaly
- Cervix dilate > 1 cm at 32 weeks
- Second trimester abortion × 2
- Previous preterm delivery
- Previous preterm labor term delivery
- Abdominal surgery during pregnancy
- History of cone biopsy
- Cervical shortening <1 cm at 32 weeks
- Uterine irritability
- Cocaine abuse

##### ปัจจัยเสี่ยงรอง (minor risk factors)

- Febrile illness
- Bleeding after 12 weeks
- History of pyelonephritis
- Cigarettes (more than 10/day)
- Second trimester abortion × 1
- More than 2 first-trimester abortions

หมายเหตุ: ถ้าพบว่ามีปัจจัยเสี่ยงหลักมากกว่าหรือเท่ากับ 1 อย่าง และ/หรือ ปัจจัยเสี่ยงรองมากกว่าหรือเท่ากับ 2 อย่าง ถือว่าสตรีตั้งครรภ์นั้นอยู่ในกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

## 2. Biochemical prediction indices<sup>(18)</sup>

2.1 Oncofetal fibronectin จากสิ่งคัดหลั่งของปากมดลูกและช่องคลอด (Cervicovaginal secretions) ซึ่งได้กล่าวมาแล้วข้างต้น ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (FDA) ในการใช้ตรวจกรองการเกิดเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ปัจจุบันใช้เป็น การตรวจเพื่อหลีกเลี่ยงการรักษาในรายที่ไม่จำเป็น<sup>(18)</sup> จากการศึกษาแบบ metaanalysis พบว่าการตรวจ fibronectin ในหญิงตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยงสูง ถ้าให้ผลลบ จะทำนายการคลอดก่อน 37 สัปดาห์ โดยมีความไว (sensitivity) เท่ากับร้อยละ 78 ความจำเพาะ (specificity) เท่ากับร้อยละ 78 และจะทำนายการคลอดก่อน 34 สัปดาห์ โดยมีความไว (sensitivity) เท่ากับร้อยละ 69 ความจำเพาะ (specificity) เท่ากับร้อยละ 74<sup>(21)</sup>

2.2 Estriol ในน้ำลายมารดา โดยความจริงที่ว่า การสร้าง Estriol จากทารกจะเพิ่มขึ้นใน 1 สัปดาห์ก่อนเจ็บครรภ์คลอด ถ้าค่า  $\geq 2.1$  นาโนกรัมต่อมิลลิตรถือว่าผลเป็นบวก ในการกรองภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ถ้าผลเป็นบวก 2 ครั้ง จะมีความไว (sensitivity) เท่ากับร้อยละ 40 ความจำเพาะ (specificity) เท่ากับร้อยละ 93 PPV เท่ากับร้อยละ 19 และ NPV เท่ากับร้อยละ 97<sup>(18)</sup> โดยสรุปในปัจจุบันยังไม่มีประโยชน์ของการนำมาใช้<sup>(22)</sup>

## 3. Biophysical prediction indices<sup>(18)</sup>

เป็นการตรวจตัวมดลูกและปากมดลูก

### 3.1 ตัวมดลูก (uterus)

เป็นการตรวจหาการหดตัวของมดลูก โดยที่การหดตัวของมดลูกเพิ่มขึ้นในสตรีตั้งครรภ์ที่คลอดบุตรก่อนกำหนดเทียบกับสตรีตั้งครรภ์ที่คลอดครบกำหนด แต่แม้ว่าการหดตัวของมดลูกจะเพิ่มในกลุ่มที่คลอดก่อนกำหนด ความแตกต่างดังกล่าวยังไม่สามารถนำมาใช้ในทางคลินิก<sup>(18)</sup>

### 3.2 ปากมดลูก (cervix)

การตรวจโดยใช้นิ้วมือ โอกาสเกิดการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดก่อนอายุครรภ์ 35 สัปดาห์ จะเพิ่มขึ้น ถ้าปากมดลูกด้านใน (internal cervical os) เป็ดมากกว่า 1 เซนติเมตร ที่อายุครรภ์ 24 สัปดาห์<sup>(20)</sup>

Cervical score คำนวณได้จาก ความยาวของปากมดลูก (เซนติเมตร) ลบด้วยการเปิดของปากมดลูก (เซนติเมตร) ถ้าค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0 มีค่า PPV เท่ากับร้อยละ 66 - 75 ในการเกิดการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด<sup>(18, 23)</sup>

การวัดความยาวของปากมดลูกด้วยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด พบว่าโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเพิ่มขึ้นถ้าขนาดความยาวปากมดลูกสั้นลง มีการศึกษาแบบ systematic review และ metaanalysis<sup>(24)</sup> พบว่าถ้าวัดความยาวของปากมดลูกในครรภ์เดี่ยวที่อายุครรภ์ 14 - 24 สัปดาห์ โดยใช้จุดตัดที่ความยาวของปากมดลูกสั้นกว่า 20 มม. และอายุครรภ์ที่คลอดน้อยกว่า 35 สัปดาห์ จะได้ความไวร้อยละ 22.1 ความจำเพาะร้อยละ 98 positive likelihood ratio 12.4 และ negative likelihood ratio 0.74 ส่วนการศึกษาแบบ systematic review และ metaanalysis<sup>(25)</sup> พบว่าถ้าวัดความยาวของปากมดลูกในครรภ์แฝดที่อายุครรภ์ 20 - 24 สัปดาห์ โดยใช้จุดตัดที่ความยาวของปากมดลูก

สั้นกว่าหรือเท่ากับ 20 มม. และอายุครรภ์ที่คลอดน้อยกว่า 32 สัปดาห์ จะได้ความไวร้อยละ 39 ความจำเพาะร้อยละ 96 positive likelihood ratio 10.1 และ negative likelihood ratio 0.64 แต่ถ้าใช้อายุครรภ์ที่คลอดน้อยกว่า 34 สัปดาห์จะได้ความไวร้อยละ 29 ความจำเพาะร้อยละ 97 positive likelihood ratio 9.0 และ negative likelihood ratio 0.74

จะเห็นว่าความไวของการใช้ความยาวของปากมดลูกในการทำนายการเกิดการคลอดก่อนกำหนดนั้น ไม่ว่าจะ เป็นครรภ์เดี่ยวหรือครรภ์แฝด มีค่าน้อยกว่าร้อยละ 50 ดังนั้นการนำมาใช้ในหญิงตั้งครรภ์ทุกราย อาจจะไม่เหมาะสม ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะใช้การวัดความยาวของปากมดลูกตรวจกรองสตรีตั้งครรภ์ทุกราย<sup>(18)</sup>

- การนำการวัดความยาวของปากมดลูกไปใช้ประโยชน์ในทางคลินิก

การนำการตรวจวัดการวัดความยาวของปากมดลูกด้วยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดมาใช้กับหญิงตั้งครรภ์ทุกราย เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดนั้น ยังไม่มีข้อสรุปในปัจจุบัน<sup>(26, 27)</sup>

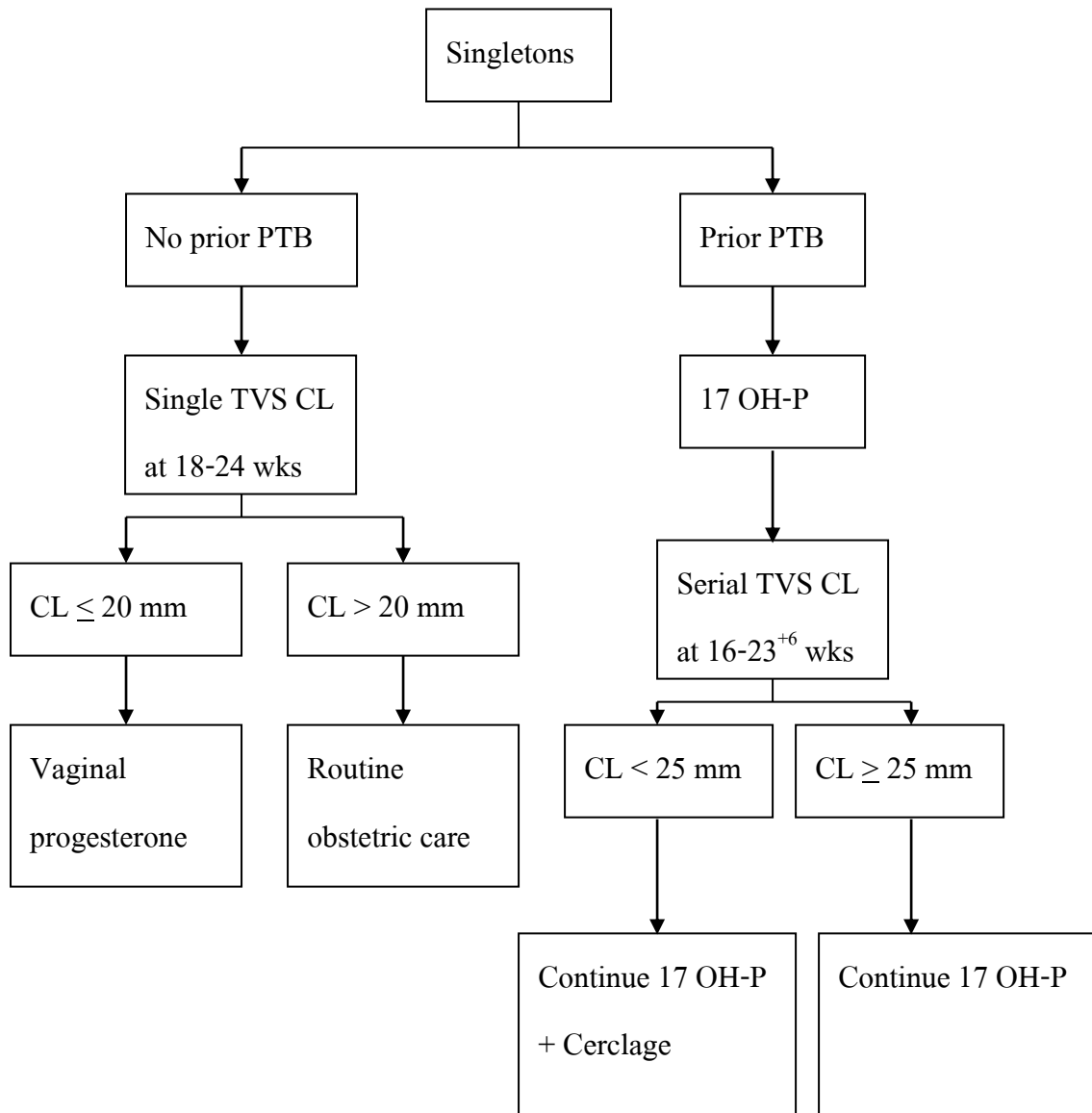
มีการออกแนวทางปฏิบัติเรื่องยา progesterone กับ การป้องกันการคลอดก่อนกำหนด จาก Society for Maternal-fetal Medicine ในปี ค.ศ. 2012<sup>(28)</sup> โดยอาศัยการศึกษาที่มีอยู่ก่อนหน้านี้ ซึ่งมีการวัดความยาวของปากมดลูกด้วยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดอยู่ในแนวทางปฏิบัติด้วย แบ่งเป็น

- การดูแลการตั้งครรภ์เดี่ยว (รูปที่ 1)

#### 1. ไม่มีประวัติเคยคลอดก่อนกำหนด

ให้ทำการตรวจวัดการวัดความยาวของปากมดลูกด้วยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดเมื่ออายุครรภ์ 18 - 24 สัปดาห์

ถ้าพบว่าความยาวของปากมดลูกสั้นกว่าหรือเท่ากับ 20 มม. ให้ใช้ยา progesterone สอดทางช่องคลอด อาจจะเป็นยาเหน็บทางช่องคลอด 200 มก.<sup>(29)</sup> หรือชนิดเจล 90 มก. ทุกวัน<sup>(30)</sup> จนกระทั่ง 36 สัปดาห์ ซึ่งจากการศึกษาถึงการให้ยา progesterone 200 มก. สอดทางช่องคลอดทุกวัน เริ่มตั้งแต่ 24 สัปดาห์จนกระทั่ง 34 สัปดาห์ ในกลุ่มที่ไม่มีประวัติเคยคลอดก่อนกำหนด และความยาวของปากมดลูกสั้นกว่าหรือเท่ากับ 15 มม. ที่อายุครรภ์ 20 - 25 สัปดาห์สามารถลดการคลอดก่อนกำหนดก่อน 34 สัปดาห์ลงได้ร้อยละ 46 (RR 0.54, 95%CI 0.34 - 0.88)<sup>(29)</sup> และจากการศึกษาถึงการให้ยา progesterone ชนิดเจล 90 มก. ใส่ในช่องคลอดทุกวัน เริ่มตั้งแต่ 20 - 23<sup>+6</sup> สัปดาห์จนกระทั่ง 36<sup>+6</sup> สัปดาห์ในกลุ่มที่ไม่มีประวัติเคยคลอดก่อนกำหนดและความยาวของปากมดลูกสั้น (10 - 20 มม.) ที่อายุครรภ์ 19 - 23<sup>+6</sup> สัปดาห์สามารถลดการคลอดก่อนกำหนดก่อน 33 สัปดาห์ลงได้ 50% (RR 0.50, 95% CI 0.27 - 0.90)<sup>(30)</sup>



รูปที่ 1 แสดงการดูแลหญิงตั้งครรภ์เดี่ยวเพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนด<sup>(28)</sup>

PTB: preterm birth, TVS: transvaginal sonogram, CL: cervical length, 17 OH-P: 17  $\alpha$ -hydroxy progesterone caproate

## 2. มีประวัติเคยคลอดก่อนกำหนด

ให้เริ่มใช้ยา 17  $\alpha$ -hydroxy progesterone caproate 250 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกสัปดาห์ โดยเริ่มตั้งแต่ 16 - 20 สัปดาห์จนถึง 36 สัปดาห์<sup>(31)</sup> จากการศึกษาพบว่าสามารถลดการคลอดก่อนกำหนดก่อน 35 สัปดาห์ลงได้ร้อยละ 34 (RR 0.66, 95% CI 0.54 - 0.81)

และทำการวัดความยาวของปากมดลูกด้วยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดเมื่ออายุครรภ์ 16 - 23<sup>+6</sup> สัปดาห์ (โดยทำการวัดทุก 2 สัปดาห์)

ถ้าพบว่าความยาวของปากมดลูกสั้นกว่า 25 มม. ให้คงใช้ยา 17  $\alpha$ -hydroxy progesterone caproate 250 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ทุกสัปดาห์ต่อจนถึง 36 สัปดาห์ และแนะนำการเย็บผูกปากมดลูก (cervical cerclage) เนื่องจากยา 17  $\alpha$ -hydroxy progesterone caproate ไม่มีผลต่อความยาวของปากมดลูก<sup>(32)</sup> มีการศึกษาพบว่า การเย็บผูกปากมดลูก (cervical cerclage) ในกลุ่มที่มีประวัติเคยคลอดก่อนกำหนดและความยาวของปากมดลูกสั้นกว่า 25 มม. ที่อายุครรภ์น้อยกว่า 24 สัปดาห์สามารถลดการคลอดก่อนกำหนดก่อน 35 สัปดาห์ลงได้ร้อยละ 30 (RR 0.70, 95%CI 0.55-0.89)<sup>(33)</sup>

หากพบว่าความยาวของปากมดลูกยาวกว่าหรือเท่ากับ 25 มม. ให้คงใช้ยา 17  $\alpha$ -hydroxy progesterone caproate 250 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกสัปดาห์ต่อจนถึง 36 สัปดาห์

#### ■ การดูแลการตั้งครรภ์แฝด

การดูแลการตั้งครรภ์แฝดนั้น ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่แสดงถึงประสิทธิภาพของการให้ยา progesterone หรือวิธีอื่น ๆ ในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนด มีการศึกษาที่ให้ยา 17  $\alpha$ -hydroxy progesterone caproate ในครรภ์แฝดที่ตรวจพบว่าปากมดลูกสั้นที่อายุครรภ์ 16 - 20 สัปดาห์ พบว่ายา 17  $\alpha$ -hydroxy progesterone caproate ไม่ได้ลดการคลอดก่อนกำหนดก่อนอายุครรภ์ 35 สัปดาห์เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก<sup>(34)</sup> ดังนั้นการวัดความยาวของปากมดลูกจึงยังไม่มีนำมาใช้ในการทำนายการคลอดก่อนกำหนดในครรภ์แฝด

การดูแลดังกล่าวสรุปได้ดังตารางที่ 3

**ตารางที่ 3** คำแนะนำของ Society for Maternal-fetal Medicine ในการให้ progesterone ในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนด<sup>(28)</sup>

ประชากร	คำแนะนำ
หญิงตั้งครรภ์เดี่ยว ไม่มีประวัติเคยคลอดก่อนกำหนด และไม่ทราบความยาวปากมดลูก หรือ ความยาวปากมดลูกปกติ	ไม่มีหลักฐานแสดงถึงประสิทธิภาพของการให้ยา
หญิงตั้งครรภ์เดี่ยว มีประวัติเคยคลอดก่อนกำหนด	17 OH-P 250 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกสัปดาห์ เริ่มตั้งแต่ 16 - 20 สัปดาห์จนถึง 36 สัปดาห์
หญิงตั้งครรภ์เดี่ยว ไม่มีประวัติเคยคลอดก่อนกำหนด แต่ความยาวปากมดลูก $\leq$ 20 มม. ที่อายุครรภ์ $\leq$ 24 สัปดาห์	ยา progesterone ชนิดเหน็บทางช่องคลอด 200 มก. หรือชนิดเจล 90 มก. ใส่ในช่องคลอดทุกวัน ตั้งแต่วินิจฉัยว่าปากมดลูกสั้น จนกระทั่ง 36 สัปดาห์
หญิงตั้งครรภ์แฝด	ไม่มีหลักฐานแสดงถึงประสิทธิภาพของการให้ยา

## ภาวะแทรกซ้อนต่อมารดาและทารก

### 1. ภาวะแทรกซ้อนต่อมารดา

ภาวะแทรกซ้อนต่อมารดานั้น เป็นผลมาจากโรคแทรกซ้อนของมารดา ที่ทำให้เกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด เช่น ภาวะครรภ์เป็นพิษ ภาวะตกเลือดก่อนเจ็บครรภ์คลอด<sup>(1, 5)</sup> และภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ เป็นผลมาจากการใช้ยาในการดูแลรักษาภาวะการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ตัวอย่างเช่น การใช้ยาระงับการหดตัวของมดลูก กลุ่ม  $\beta$ -sympathomimetic ซึ่งทำให้เกิดอาการใจสั่น มือสั่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ หงุดหงิด กระจายน้ำ ตื่นเต้น ภาวะวณกระวาย แน่นหน้าอก และหายใจไม่สุด และอาจจะรุนแรงมากจนเกิดเป็นภาวะน้ำคั่งในปอด (pulmonary edema)<sup>(1, 5)</sup> ซึ่งจะได้กล่าวถึงยาแต่ละชนิดในหัวข้อต่อไป

### 2. ภาวะแทรกซ้อนต่อทารก

ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดนั้น ก่อให้เกิดภาวะทุพพลภาพและการตายของทารกได้ถึงร้อยละ 75 ซึ่งภาวะแทรกซ้อนของทารกที่คลอดก่อนกำหนด ได้แก่ ภาวะการหายใจล้มเหลว (respiratory distress syndrome, RDS) ภาวะเลือดออกในสมอง (intraventricular hemorrhage, IVH) ภาวะการติดเชื้อในทางเดินอาหาร (necrotizing enterocolitis, NEC) การติดเชื้อในกระแสเลือด (septicemia) ภาวะชัก (convulsion) และเสียชีวิตในที่สุด<sup>(1, 5)</sup> ซึ่งอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวจะแปรผกผันกับอายุครรภ์ที่ทารกคลอดก่อนกำหนด (ตารางที่ 4)<sup>(35)</sup> โดยที่อายุครรภ์ที่ทารกคลอดยิ่งน้อย โอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนยิ่งมากขึ้น<sup>(35, 36)</sup>

ตารางที่ 4 ภาวะแทรกซ้อนต่อทารก (ร้อยละ) ที่อายุครรภ์ต่าง ๆ<sup>(35)</sup>

อายุครรภ์(สัปดาห์)	28	29	30	31	32	33	34	35	36
RDS	64.3	52.8	54.7	37.3	28.0	33.9	13.5	6.4	3.3
IVH grade III and IV	3.6	2.8	1.9	2.0	0.9	0	0	0	0
NEC	25.0	13.9	15.1	7.8	5.6	1.8	3.1	0.3	0.9
PDA	42.9	44.4	22.6	15.7	9.3	1.8	1.7	1.3	0.4
Sepsis	25.0	25.0	11.3	13.7	2.8	5.4	3.5	2.3	1.3

PDA: Patent ductus arteriosus

นอกจากภาวะแทรกซ้อนต่อทารกจากภาวะการคลอดก่อนกำหนดแล้ว ยังพบภาวะแทรกซ้อนจากยาที่ใช้ในการดูแลรักษาได้เช่นเดียวกับมารดา ซึ่งรายละเอียดจะกล่าวในหัวข้อต่อไป

### การป้องกันการเกิดภาวะการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด<sup>(6)</sup>

ความสำเร็จของการป้องกันการเกิดภาวะการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ขึ้นอยู่กับความเข้าใจในสาเหตุของการเกิด ถ้าสามารถทำได้ ควรที่จะหลีกเลี่ยงหรือกำจัดหรือทำให้ภาวะแทรกซ้อนทางอายุรกรรม

คล้ายกรรมและสูติกรรมลดลง เช่น การตรวจกรองและรักษาภาวะการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ภาวะโลหิตจางและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ เลิกสูบบุหรี่และดื่มสุรา และการรับประทานอาหารที่มีประโยชน์<sup>(6)</sup> หัวข้อวิธีการป้องกันที่มักใช้กล่าวถึงกัน ได้แก่ การนอนพัก (Bed rest) การใช้ยาปฏิชีวนะ การมีเพศสัมพันธ์ การเย็บผูกปากมดลูก และการใช้ยาอื่น ๆ

### 1. การให้ยา Progesterone

มีสมมติฐานเชื่อว่า ภาวะการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ถูกกระตุ้นจากการลดลงของระดับฮอร์โมน progesterone จากการศึกษาพบว่า การฉีดยา 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate เพื่อป้องกันภาวะการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดและการคลอดก่อนกำหนด ได้ผลลดภาวะการคลอดก่อนกำหนดได้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>(37)</sup> และการให้ยา progesterone 100 มิลลิกรัมเหน็บช่องคลอดทุกวัน สามารถลดภาวะการคลอดก่อนกำหนดได้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>(38)</sup> ส่วนการให้ยา micronized progesterone ชนิดรับประทานนั้น ผลการศึกษายังไม่ชัดเจน<sup>(39, 40)</sup> ดังนั้น ACOG ได้แนะนำให้ใช้ progesterone ชนิดฉีดหรือเหน็บช่องคลอด เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดแก่หญิงตั้งครรภ์ที่มีประวัติการคลอดก่อนกำหนด<sup>(41)</sup> การศึกษา systematic review และ meta-analysis พบว่ายา progesterone ชนิดเหน็บช่องคลอดมีประสิทธิภาพในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในครรภ์เดี่ยวที่มีความเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนดและในรายที่มีประวัติเคยคลอดก่อนกำหนด<sup>(42)</sup>

### 2. การใช้ยาปฏิชีวนะ

แม้ว่าจะพบว่าการติดเชื้อในช่องทางคลอดจาก bacterial vaginosis จะสัมพันธ์กับการเกิดภาวะการคลอดก่อนกำหนด แต่จากการศึกษาถึงการให้ยาปฏิชีวนะในการป้องกันภาวะการคลอดก่อนกำหนดนั้น มีทั้งได้ประโยชน์และไม่มีประโยชน์<sup>(6)</sup> ดังนั้น American College of Obstetrics and Gynecology ได้สรุปในปี พ.ศ. 2541 ว่า ควรให้ยาปฏิชีวนะรักษาสตรีตั้งครรภ์ที่มีอาการของการติดเชื้อ bacterial vaginosis และพิจารณาตรวจกรองและรักษาในกลุ่มที่มีภาวะเสี่ยงสูง แต่ไม่ได้ตรวจกรองในสตรีตั้งครรภ์ทุกราย<sup>(43)</sup>

### 3. การนอนพัก

แม้ว่าการสังเกตว่าการให้นอนพักจะได้ประโยชน์ในภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในครรภ์แฝด แต่จากการศึกษาพบว่าไม่ได้ประโยชน์ทั้งครรภ์แฝดและครรภ์เดี่ยว ในแง่การลดการเกิดการคลอดก่อนกำหนด<sup>(6, 44)</sup>

### 4. การมีเพศสัมพันธ์

การมีเพศสัมพันธ์ อาจจะทำให้เกิดการติดเชื้อของโพรงมดลูก และการมีจุดสุดยอดขณะที่มีเพศสัมพันธ์จะทำให้มดลูกหดตัวและน้ำอสุจิมีย prostaglandins เป็นส่วนประกอบ ซึ่งกลไกเหล่านี้ อาจกระตุ้นให้เกิดภาวะการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด แต่ไม่ต้องงดการมีเพศสัมพันธ์ในสตรีตั้งครรภ์ทุกราย พิจารณางดการมีเพศสัมพันธ์ระหว่างอายุครรภ์ 20 - 36 สัปดาห์ในสตรีตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด<sup>(6)</sup>

### 5. การเย็บผูกปากมดลูก (cervical cerclage)

มีการรวบรวมการศึกษาถึงการเย็บผูกปากมดลูก เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในหญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูง พบว่าสามารถลดการคลอดก่อนกำหนดลงได้เฉพาะกลุ่มการตั้งครรภ์เดี่ยวที่มีประวัติการคลอด

ก่อนกำหนดและตรวจพบปากมดลูกสั้น ตรงกันข้ามกลับทำให้การคลอดก่อนกำหนดเพิ่มขึ้นในครรภ์แฝด<sup>(45)</sup> อย่างไรก็ตามเนื่องจากมีจำนวนตัวอย่างไม่มาก การสรุปว่าได้ประโยชน์หรือไม่คงต้องรอการศึกษาที่ใหญ่ต่อไป<sup>(44)</sup> มีการศึกษาแบบ Meta-analysis ในการตั้งครรภ์เดี่ยว พบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่มีประวัติเคยคลอดก่อนกำหนดสามารถตรวจติดตามด้วยการวัดความยาวของปากมดลูกด้วยอัลตราซาวนด์ได้อย่างปลอดภัย การเย็บผูกปากมดลูกมีที่ใช้เล็กน้อยในหญิงตั้งครรภ์ที่ตรวจติดตามแล้วพบว่าปากมดลูกสั้นลง<sup>(46)</sup>

#### 6. การให้ยา Tocolysis เพื่อป้องกัน

การให้ betamimetic ขนาดต่ำ ๆ นั้น ไม่มีประโยชน์ในการป้องกันภาวะการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดทั้งในการตั้งครรภ์เดี่ยวและครรภ์แฝด<sup>(47)</sup> และการศึกษาถึงการให้ยา Rofecoxib เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในกรณีที่มีประวัติการคลอดก่อนกำหนด พบว่าไม่ได้ประโยชน์เช่นกัน<sup>(48)</sup> ดังนั้นในปัจจุบันนี้ยังไม่มีประโยชน์จากการให้ยา Tocolysis เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนด

#### 7. การให้ Omega-3 fatty acids

มีการศึกษาถึงการให้หญิงตั้งครรภ์รับประทานอาหารที่มี Omega-3 fatty acids ปริมาณสูง แล้วดูผลลัพธ์คืออายุครรภ์ที่คลอด และการคลอดก่อนกำหนด ซึ่งผลการศึกษาขัดแย้งกัน<sup>(49-51)</sup> การนำมาใช้คงต้องรอผลการศึกษาต่อไป

#### 8. การให้สารยับยั้งการอักเสบ (anti-inflammatory)

มีการศึกษาถึงการให้ยาละลายเสมหะ N-acetyl cysteine และ 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate เปรียบเทียบกับการให้ 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate อย่างเดียวในหญิงตั้งครรภ์ที่มีประวัติการคลอดก่อนกำหนดและได้รับการรักษา bacterial vaginosis ไปแล้ว พบว่าอัตราการคลอดก่อนกำหนดลดลงในกลุ่มที่ได้ยาละลายเสมหะ N-acetyl cysteine และ 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate อย่างไรก็ตามผลที่ได้ อาจจะเป็นผลเสริมกันของยาทั้งสองชนิด<sup>(52)</sup> การนำมาใช้คงต้องรอผลการศึกษาต่อไป

### การดูแลรักษา

การให้การดูแลรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดนั้น มีวัตถุประสงค์เพื่อระงับภาวะการหดตัวของมดลูก เพื่อเลื่อนระยะเวลาการคลอดออกไป และเพื่อให้ทารกมีภาวะที่เหมาะสมก่อนการคลอดก่อนกำหนด<sup>(4, 53, 54)</sup> การดูแลรักษาแบ่งออกเป็นหัวข้อดังนี้

### การดูแลก่อนคลอด

#### 1. ยาระงับการหดตัวของมดลูก (tocolysis)

เป็นที่สรุปกันแล้วว่า ยาระงับการหดตัวของมดลูกมีประสิทธิภาพในการดูแลรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดโดยยึดระยะเวลาของการคลอดออกไป<sup>(4, 54)</sup> การเลือกใช้ยาระงับการหดตัวของมดลูกในกลุ่มใดนั้น แพทย์ผู้ดูแลควรพิจารณาให้เหมาะสมกับสตรีตั้งครรภ์แต่ละราย ซึ่งพิจารณาจากข้อบ่งชี้ และข้อห้ามในการใช้ยาชนิดต่างๆ โดยควรยึดระยะเวลาการคลอดออกไปอย่างน้อย 48 ชั่วโมง เพื่อให้ยา



คอร์ติโคสเตียรอยด์ (Corticosteroids) ที่ให้ร่วมด้วย สามารถออกฤทธิ์กระตุ้นการเจริญเติบโตของปอดของทารก<sup>(55)</sup> นอกจากนี้ยังมีเวลานำส่งสตรีตั้งครรภ์ที่มีภาวะดังกล่าวไปยังโรงพยาบาลที่มีความสามารถในการดูแลทารกแรกคลอดก่อนกำหนดได้

ข้อบ่งชี้ของการใช้ยาระงับการหดตัวของมดลูก<sup>(56)</sup>

- ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

ข้อบ่งห้าม<sup>(56)</sup>

#### 1. ด้านมารดา

- การติดเชื้อในโพรงมดลูก (chorioamnionitis)
- การตกเลือดอย่างรุนแรงระหว่างตั้งครรภ์ (severe antepartum vaginal bleeding)
- ภาวะครรภ์เป็นพิษ (pregnancy-induced hypertension)
- โรคแทรกซ้อนทางอายุรกรรมที่มีข้อบ่งห้ามต่อการให้ยา
- โรคแทรกซ้อนทางอายุรกรรมที่ไม่ควรดำเนินการตั้งครรภ์ต่อไป

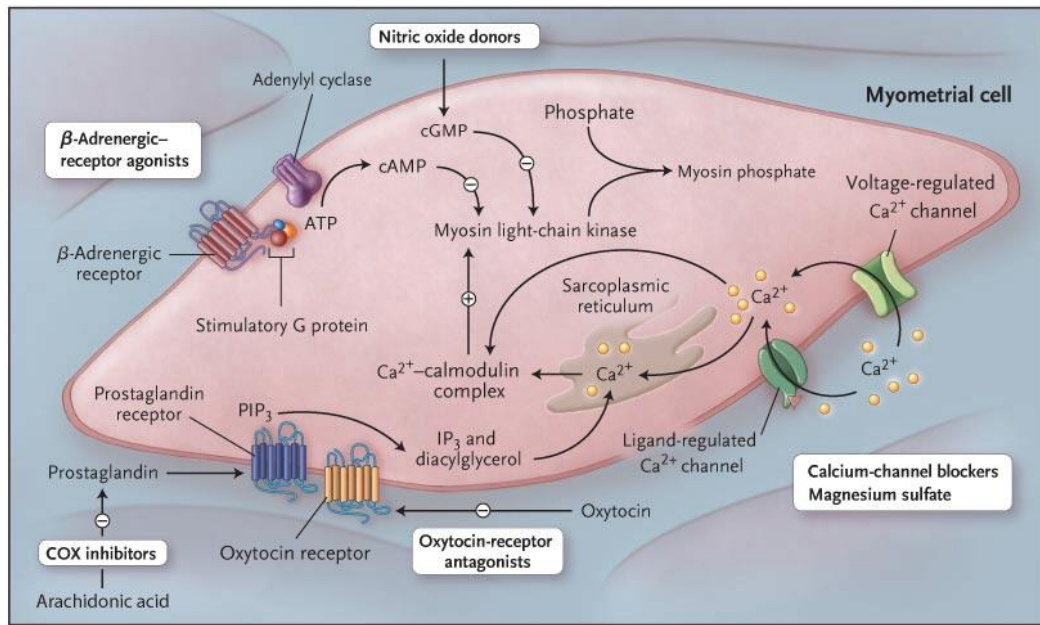
#### 2. ด้านทารก

- ทารกเสียชีวิตในครรภ์ (fetal demise)
- ทารกพิการที่ไม่สามารถมีชีวิตอยู่ได้ (fetal anomaly incompatible with life)
- สภาวะของทารกที่มีอันตรายหากปล่อยให้การตั้งครรภ์ดำเนินต่อไป
- ทารกมีความเจริญของปอดสมบูรณ์แล้ว (documented fetal maturity)

ยาระงับการหดตัวของมดลูกสามารถแบ่งเป็นกลุ่มได้ดังนี้<sup>(2, 4, 6, 55) (5)</sup>

- ยากลุ่ม betamimetic
- ยา magnesium sulfate
- ยากลุ่ม calcium channel blockers
- ยากลุ่ม prostaglandin synthetase inhibitors
- ยา nitric oxide
- ยา oxytocin antagonists

ตำแหน่งของการออกฤทธิ์ของยาระงับการหดตัวของมดลูกแสดงดังรูปที่ 2<sup>(57)</sup>



รูปที่ 2 แสดงตำแหน่งของการออกฤทธิ์ของยาระงับการหดตัวของมดลูก<sup>(57)</sup>

### 1.1 ยากลุ่ม betamimetic<sup>(4, 5, 55)</sup>

กลไกการออกฤทธิ์ ยากลุ่ม  $\beta_2$  agonists จะไปจับกับตัวรับ (receptors) ที่มดลูก โดยเพิ่ม cyclic adenosine monophosphate ในเซลล์กล้ามเนื้อ ซึ่งทำให้ลดแคลเซียมอิสระ ทำให้ระงับการหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูก ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ ritodrine, terbutaline, albuterol, fenoterol, hexoprenaline, isoxsuprine, metaproterenol, nylidrine, orciprenaline และ salbutamol โดยที่ยา ritodrine เป็นยาที่ FDA ยอมรับ

#### ขนาดและวิธีการใช้ยา

**Ritodrine** เริ่มให้ยาหยุดทางหลอดเลือดดำ ขนาด 50 - 100 ไมโครกรัมต่อนาที เพิ่มได้ 50 ไมโครกรัมต่อนาที ทุก ๆ 10 นาที จนกระทั่งมดลูกหยุดหดตัวหรือมีผลข้างเคียง (ขนาดสูงสุด 350 ไมโครกรัมต่อนาที)

**Terbutaline** เริ่มให้ยาหยุดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 5 - 10 ไมโครกรัมต่อนาที (ขนาดสูงสุด 80 ไมโครกรัมต่อนาที) หรือ ขนาด 0.25 มิลลิกรัม ฉีดเข้าชั้นไขมัน (subcutaneous) ทุก 20 นาที

**Salbutamol** เริ่มให้ยาหยุดทางหลอดเลือดดำ ขนาด 10 ไมโครกรัมต่อนาที เพิ่มได้ 5 ไมโครกรัมต่อนาที ทุก ๆ 10 นาที จนกระทั่งมดลูกหยุดหดตัว (ขนาดสูงสุด 50 ไมโครกรัมต่อนาที)

มีการศึกษาในประเทศไทยถึงการใช้ยา salbutamol ขนาดสูงในรูปแบบการรับประทาน ขนาด 8 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง เพื่อระงับการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด พบว่าได้ผลร้อยละ 60<sup>(58)</sup> อาจจะเป็นทางเลือกหนึ่งในสถานที่ไม่สามารถให้ยาในรูปแบบอื่นได้

**ข้อบ่งห้าม** ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการเต้นของหัวใจผิดปกติ (cardiac arrhythmia) ภาวะธัยรอยด์เป็นพิษที่ยังควบคุมได้ไม่ดี ภาวะเบาหวานที่ควบคุมได้ไม่ดี

**ผลข้างเคียงต่อมารดา** ได้แก่ ระบบหัวใจและระบบหายใจ (หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นผิดปกติ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ภาวะน้ำคั่งในปอด) ระบบเมตาบอลิซึม (น้ำตาลในเลือดสูง โปแตสเซียมในเลือดต่ำ) มือสั่น ใจสั่น ตื่นเต้น ภาวะวณกระวาย คลื่นไส้อาเจียน ปวดศีรษะ เจ็บหน้าอกและหายใจไม่สุด

**ผลข้างเคียงต่อทารก** ได้แก่ ภาวะหัวใจของทารกเต้นเร็ว ภาวะน้ำตาลต่ำในทารกแรกคลอด ภาวะตัวเหลืองและแคลเซียมต่ำในทารกแรกคลอด

ล่าสุด องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาได้ออกคำเตือนว่า ไม่ควรให้ยา terbutaline ในหญิงตั้งครรภ์เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนด หรือรักษาการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเป็นเวลานาน (มากกว่า 48 - 72 ชั่วโมง) ทั้งการรักษาในและนอกโรงพยาบาล เนื่องจากมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจที่รุนแรงต่อหญิงตั้งครรภ์และทำให้เสียชีวิตได้<sup>(59)</sup>

## 1.2 ยา magnesium sulfate<sup>(4, 5, 55)</sup>

**กลไกการออกฤทธิ์** magnesium ion แย่งกับแคลเซียมในการเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อ ทำให้ระดับแคลเซียมอิสระลดลง จึงลดการหดตัวของกล้ามเนื้อ

**ขนาดและวิธีใช้ยา** ควรให้ยาทางหลอดเลือดดำ โดยเริ่มด้วยขนาด 4 - 6 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ ในเวลา 20 นาที แล้วตามด้วยการหยดเข้าหลอดเลือดดำด้วยอัตรา 2 - 4 กรัมต่อชั่วโมง การปรับขนาดของยาให้พิจารณาตามการหยุดหดตัวของมดลูกและผลข้างเคียงต่อมารดา และการทำงานของไต

**ข้อบ่งห้าม** - ผู้ป่วยโรค Myasthenia gravis หรือความผิดปกติของหัวใจ (marginal cardiac compensation)

- ควรระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคไต

### ผลข้างเคียงต่อมารดา

ร้อนวูบวาบ (flushing) เชื่องซึม (lethargy) ปวดศีรษะ กล้ามเนื้ออ่อนแรง มองเห็นภาพซ้อน (diplopia) ปากแห้ง คลื่นไส้อาเจียน หายใจไม่สุดและภาวะน้ำคั่งในปอด เพื่อลดอาการข้างเคียงบางอย่าง ควรที่จะตรวจติดตามปริมาณปัสสาวะ deep tendon reflexes ชีพจร อัตราการหายใจ และฟังเสียงการหายใจในระหว่างที่ให้ยา และเตรียม calcium gluconate 1 กรัม เพื่อแก้ไขภาวะระดับ magnesium เป็นพิษ

**ผลข้างเคียงต่อทารก** ทารกจะมีภาวะเชื่องซึม (lethargy) และอ่อนแรง (hypotonia) อาจพบการหายใจของทารกถูกกดได้ ถ้าให้ magnesium เกิน 7 วัน อาจพบภาวะกระดูกบาง (demineralization) ในทารกได้

มีการรวบรวมรายงานถึงการใช้ยา magnesium sulfate พบว่ายืดระยะเวลาการคลอดหรือป้องกันการคลอดก่อนกำหนด แต่เพิ่มอัตราตายของทารก<sup>(60)</sup> ดังนั้นจึงควรระมัดระวังในการนำมาใช้

### 1.3 ยากลุ่ม calcium channel blockers<sup>(4, 5, 55)</sup>

**กลไกการออกฤทธิ์** ยาไประงับการเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อของแคลเซียม ทำให้ระดับแคลเซียมในเซลล์ลดลง จึงทำให้การหดตัวของกล้ามเนื้อลดลง

#### ขนาดและวิธีใช้ยา

การให้ยาเริ่มแรกมีหลายวิธี ดังนี้

1. nifedipine 10 มิลลิกรัม ใต้ลิ้น ทุก 20 นาที เป็นจำนวน 3 ครั้ง
2. nifedipine 10 มิลลิกรัม ใต้ลิ้น ร่วมกับรับประทาน 20 มิลลิกรัม
3. nifedipine 20 มิลลิกรัม รับประทาน

แล้วตามด้วย nifedipine 10 - 20 มิลลิกรัม รับประทานทุก 6 - 8 ชั่วโมง

**ข้อบ่งห้าม** ภาวะความดันโลหิตต่ำ (ความดันโลหิตต่ำกว่า 90/50 มิลลิเมตรปรอท) หลีกเลียงการให้ยาร่วมกับ magnesium sulfate

**ผลข้างเคียงต่อมารดา** ร้อนวูบวาบ (flushing) ปวดศีรษะ มึนงง (dizziness) คลื่นไส้ ความดันโลหิตต่ำชั่วคราว (transient hypotension)

**ผลข้างเคียงต่อทารก** ขณะนี้ยังไม่พบผลต่อทารกที่ชัดเจน

### 1.4 ยากลุ่ม prostaglandin synthetase inhibitors<sup>(4, 5, 55)</sup>

**กลไกการออกฤทธิ์** ยาไปยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase ซึ่งมีผลลดเอนไซม์ prostaglandin synthetase และขัดขวางการเปลี่ยน arachidonic acid เป็น prostaglandin ซึ่งส่งผลให้การหดตัวของมดลูกลดลง ยาในกลุ่มนี้ที่ใช้บ่อยคือ indomethacin ยาตัวอื่นๆ ได้แก่ sulindac และ ketorolac<sup>(28)</sup> นอกจากนี้มีการศึกษาในกลุ่ม COX-2 inhibitors เช่น celecoxib และ rofecoxib เพื่อระงับการหดตัวของมดลูก ด้วยเหตุผลที่ว่าผลข้างเคียงต่อมารดาและทารกน้อยกว่า<sup>(61-63)</sup>

#### ขนาดและวิธีใช้ยา

**Indomethacin** เริ่มด้วยการรับประทานขนาด 50 มิลลิกรัม หรือ เหน็บทวารหนัก 50 - 100 มิลลิกรัม แล้วตามด้วยรับประทานขนาด 25 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมง เป็นเวลา 48 ชั่วโมง

**Ketorolac** เริ่มด้วย การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 60 มิลลิกรัม ตามด้วยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 30 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 48 ชั่วโมง

**Sulindac** รับประทาน 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 48 ชั่วโมง

ยาทุกตัวดังกล่าว ควรจะใช้ไม่เกิน 48 - 72 ชั่วโมง และใช้กับการตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 32 สัปดาห์ เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงต่อทารกในแง่การปิดของ ductus arteriosus และภาวะน้ำคร่ำน้อย (oligohydramnios)

**ข้อบ่งห้าม** โรคตับวายหรือไตวาย โรคแผลในกระเพาะอาหาร หอบหืดจากการใช้ยา non steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) ความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด ภาวะเกร็ดเลือดต่ำ หรือแพ้ยา NSAIDs

**ผลข้างเคียงต่อมารดา** ที่พบบ่อยคือ คลื่นไส้ และแสบร้อนบริเวณหน้าอก (heartburn)

**ผลข้างเคียงต่อทารก** ถ้าได้รับยานานเกินไปหรือใช้ยาเมื่ออายุครรภ์ใกล้ครบกำหนด จะทำให้เกิดผลไม่ดีต่อทารก โดยถ้าใช้ indomethacin จะทำให้เกิดการปิดของ ductus arteriosus ซึ่งทำให้เกิด pulmonary hypertension ได้ การเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตทำให้เกิดภาวะน้ำคั่งในช่องเยื่อหุ้มสมอง (IVH) การติดเชื้อของทางเดินอาหาร (NEC) ภาวะตัวเหลือง (hyperbilirubinemia) ผลข้างเคียงดังกล่าวมักเกิดกับทารกที่มารดาได้รับยานาน ปริมาณยาที่ได้รับมาก และใช้ในอายุครรภ์มากกว่า 32 สัปดาห์ ส่วนยา sulindac นั้นมีผลข้างเคียงต่อทารกน้อยกว่า การปิดของ ductus arteriosus จะหายได้ภายใน 24 ชั่วโมงหลังหยุดยา ส่วนภาวะน้ำคั่งในช่องเยื่อหุ้มสมอง จะหายได้ภายใน 96 ชั่วโมงหลังหยุดยา

### 1.5 ยา nitroglycerin<sup>(4, 5, 55)</sup>

**กลไกการออกฤทธิ์** เป็นยาที่ลดการหดตัวของมดลูกที่แรง  
**ขนาดและวิธีใช้ยา** ใช้ปิดฉีดยาขนาด 10-50 มิลลิกรัมต่อวัน  
**ผลข้างเคียงต่อมารดา** ภาวะความดันโลหิตต่ำ ปวดศีรษะ  
**ผลข้างเคียงต่อทารก** ภาวะหัวใจของทารกเต้นเร็ว

### 1.6 ยา oxytocin antagonists<sup>(4, 5, 55)</sup>

**กลไกการออกฤทธิ์** โดยยาไปแย่ง oxytocin ในการจับกับตัวรับ (oxytocin receptors) ทั้งที่เซลล์กล้ามเนื้อมดลูกและ decidua

**ขนาดและวิธีใช้ยา** ให้หยุดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 6.75 มิลลิกรัมในครั้งแรก และตามด้วยขนาด 300 ไมโครกรัมต่อนาที่เป็นเวลา 3 ชั่วโมง และตามด้วยขนาด 100 ไมโครกรัมต่อนาที่เป็นเวลาอีก 15 - 45 ชั่วโมง

**ผลข้างเคียงต่อมารดา** ไม่พบว่ามีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบหายใจหรือระบบประสาทส่วนกลาง ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ อาเจียน ปวดศีรษะ เจ็บหน้าอก และปวดข้อ (dysgeusia)

**ผลข้างเคียงต่อทารก** ในปัจจุบันนี้ยังไม่พบผลข้างเคียงต่อทารก จะเห็นว่ามียาประับการหดตัวของมดลูกหลายชนิดที่นำมาใช้ การเลือกว่าจะใช้ยาตัวใดให้พิจารณาเป็นรายๆ โดยดูจากอายุครรภ์ ปัจจัยด้านมารดาและทารก รวมทั้งผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้น<sup>(53)</sup>

## 2. การใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids)<sup>(4, 5, 54, 64)</sup>

เป็นที่ตกลงกันจากสถาบัน National Institute of Child Health and Human Development of the National Institutes of Health (NIH) แล้วว่า การใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ระหว่างตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์ 24 - 34 สัปดาห์ เพื่อกระตุ้นการเจริญของปอดของทารกในครรภ์นั้น ช่วยลดอัตราทุพพลภาพ อัตราการเกิดภาวะการหายใจล้มเหลว (RDS) ภาวะเลือดออกในสมอง (IVH) ภาวะการติดเชื้อในทางเดินอาหาร (NEC) และอัตราการตายของทารก ซึ่งไม่ขึ้นกับเพศของทารกและเชื้อชาติ ประโยชน์ของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์จะได้ผลหลังจากให้ยา 24 ชั่วโมง และคงอยู่เป็นเวลา 7 วันหลังจากให้ยา<sup>(65)</sup> อย่างไรก็ตาม การได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในเวลาไม่น้อยกว่า 24 ชั่วโมงยังสามารถลดอัตราทุพพลภาพและอัตราการตายของทารกได้ จึงแนะนำว่าควรให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ครั้งแรกทันที แม้ว่าจะไม่สามารถให้ครั้งต่อไป<sup>(66)</sup>

ซึ่งวิธีบริหารยา มี 2 ชนิด<sup>(65)</sup>

ก. ยา betamethasone 12 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ จำนวน 2 ครั้ง ห่างกัน 24 ชั่วโมง

ข. ยา dexamethasone 6 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ จำนวน 4 ครั้ง ห่างกัน 12 ชั่วโมง

การให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ด้วยระยะห่างระหว่างครั้งลดลงนั้น พบว่าไม่ได้ประโยชน์เพิ่มเติม<sup>(54)</sup>

ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์นั้นไปกระตุ้นการเจริญของปอดของทารกในครรภ์ โดยยาที่ผ่าน รกจะไปมีผลต่อปอดของทารก ยาจะไปกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เยื่อบุผิวซึ่งเป็นเซลล์ pneumocytes type II กระตุ้นการสร้างและการหลั่ง surfactant จากเซลล์ pneumocytes type II เข้าสู่ถุงลม (alveolar spaces) และการเร่งการพัฒนาของโครงสร้าง (structural development)<sup>(64)</sup>

ผลข้างเคียงของยา โดยผลเสียต่อมารดาที่อาจเกิดขึ้นได้แก่ การติดเชื้อ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น ภาวะน้ำคั่งในปอด (pulmonary edema) และการกดการทำงานของต่อมหมวกไต ส่วนผลเสียต่อทารกนั้น พบว่าการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพียงครั้งเดียว ไม่มีผลต่อการเจริญเติบโตและการพัฒนาการของทารก และไม่มีผลต่อการกดการทำงานของต่อมหมวกไตของทารก<sup>(64)</sup>

มีการศึกษาพบว่าการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ซ้ำอีกรอบ (a single rescue course) ได้ประโยชน์ต่อทารกและไม่มีผลเสียระยะสั้นต่อทารก<sup>(67, 68)</sup> ดังนั้น The American College of Obstetricians and Gynecologists แนะนำให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ซ้ำอีกรอบ (a single rescue course) ในรายที่ได้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ก่อนหน้านี้ 7 วันขึ้นไปและยังมีความเสี่ยงที่จะคลอดก่อน 34 สัปดาห์<sup>(54)</sup>

ส่วนประโยชน์และความปลอดภัยของการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์หลายครั้งนั้น ยังไม่มีข้อมูลชัดเจน คงต้องติดตามดูการศึกษาต่อไปในอนาคต ดังนั้นควรจะให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์แก่หญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์ 24 - 34 สัปดาห์ทุกราย โดยให้แบบรอบเดียว (single course)<sup>(4, 54)</sup> และให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ซ้ำอีกรอบ (a single rescue course) ในรายที่ได้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ก่อนหน้านี้ 7 วันขึ้นไปและยังมีความเสี่ยงที่จะคลอดก่อน 34 สัปดาห์<sup>(54)</sup> ส่วนในรายที่มีภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์ยังไม่ครบกำหนด (preterm PROM) นั้นควรให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ถ้าอายุครรภ์น้อยกว่า 30 - 32 สัปดาห์<sup>(4, 65, 69)</sup>

ส่วนการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ระหว่างตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์ 34 - 36<sup>+6</sup> สัปดาห์ พบว่ามีบางการศึกษาพบว่าช่วยลดการช่วยเหลือเรื่องการหายใจในทารกแรกเกิด แต่ภาวะ RDS ในทารกแรกเกิดไม่ได้ลดลง<sup>(70)</sup> และมีบางการศึกษาพบว่าไม่ได้ช่วยลดภาวะ RDS ในทารกแรกเกิด<sup>(71, 72)</sup> อย่างไรก็ตามทาง American College of Obstetricians and Gynecologists และ Society of Maternal-Fetal Medicine แนะนำให้ยา betamethasone 12 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ จำนวน 2 ครั้ง ห่างกัน 24 ชั่วโมงในหญิงตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์ 34 - 36<sup>+6</sup> สัปดาห์ ที่มีความเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนดภายใน 7 วันและไม่เคยได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มาก่อน แต่ไม่แนะนำให้ใช้ยาระงับการหดตัวของมดลูกในหญิงตั้งครรภ์กลุ่มนี้<sup>(73, 74)</sup> บางคำแนะนำว่ายังไม่ควรให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ระหว่างตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์ 34-36<sup>+6</sup> สัปดาห์จนกว่าจะมีหลักฐานที่ชัดเจนเพียงพอ<sup>(75)</sup>

### 3. การให้แมกนีเซียมเพื่อป้องกันระบบประสาท (neuroprotection) ของทารกในครรภ์

มีการศึกษาใหญ่ 3 การศึกษาที่ให้แมกนีเซียมเพื่อป้องกันระบบประสาท การศึกษาแรกให้ยาแมกนีเซียมซัลเฟต ขนาด 4 กรัมทางหลอดเลือดดำทันทีและตามด้วยขนาด 1 กรัมต่อชั่วโมงเป็นเวลา 24 ชั่วโมงในหญิงตั้งครรภ์ที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 30 สัปดาห์<sup>(76)</sup> การศึกษาที่สองให้ยาแมกนีเซียมซัลเฟต ขนาด 4 กรัมทางหลอดเลือดดำทันทีครั้งเดียวในหญิงตั้งครรภ์ที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 33 สัปดาห์<sup>(77)</sup> การศึกษาที่สามให้ยาแมกนีเซียมซัลเฟต ขนาด 6 กรัมทางหลอดเลือดดำทันทีและตามด้วยขนาด 2 กรัมต่อชั่วโมงเป็นเวลา 12 ชั่วโมงในหญิงตั้งครรภ์ที่มีอายุครรภ์ 24 - 31 สัปดาห์ และให้ซ้ำเมื่อมีอาการเจ็บครรภ์อีก<sup>(78)</sup> ผลการศึกษาพบว่าอัตราการตายของทารกไม่แตกต่างจากยาหลอกทั้ง 3 การศึกษา ส่วนอัตราการเกิด cerebral palsy มีเพียงหนึ่งการศึกษาที่พบว่าลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (1.9% vs. 3.5%; RR 0.55; 95% CI, 0.32 - 0.95)<sup>(78)</sup>

จะเห็นว่าผลการศึกษาพบว่าแมกนีเซียมไม่มีผลดีต่อวัตถุประสงค์หลักของการศึกษา แต่แมกนีเซียมมีผลลดความเสี่ยงต่อการเกิด cerebral palsy ACOG แนะนำว่าถ้าสูตินรีแพทย์ตัดสินใจที่จะให้แมกนีเซียมเพื่อป้องกันระบบประสาทของทารกในครรภ์ ควรจะมีการพัฒนาแนวทางการให้ยา ได้แก่ เกณฑ์ที่จะให้ยา ขนาดของยา การให้ยาระงับการหดตัวของมดลูกร่วมกัน และการเฝ้าระวังตรวจติดตามโดยยึดตามหนึ่งในการศึกษาทั้งสาม<sup>(79)</sup>

### 4. การใช้ยาปฏิชีวนะ

การใช้ยาปฏิชีวนะร่วมในการดูแลภาวะการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดทั้งให้แบบป้องกันและรักษา นั้น จากการศึกษิต่างๆ พบว่ายังได้ผลขัดแย้งกันในแง่ของประโยชน์ในการใช้ยาในการยืดเวลาการตั้งครรภ์ออกไป การศึกษาแบบ Metaanalysis พบว่าการให้ยาปฏิชีวนะเปรียบเทียบกับยาหลอกในหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ไม่มีข้อแตกต่างกันในการยืดระยะเวลาการคลอด การคลอดก่อนกำหนด การเกิด RDS และการติดเชื้อในกระแสเลือดของทารก<sup>(4, 54, 80)</sup> ดังนั้นจากข้อมูลในปัจจุบัน จึงยังไม่ควรให้ยาปฏิชีวนะในภาวะเจ็บครรภ์ก่อนกำหนดทุกราย<sup>(4, 54)</sup> ควรใช้ในรายที่มีข้อบ่งชี้ชัดเจน เช่น การให้ยาระหว่างการคลอดเพื่อป้องกันการติดเชื้อ group B streptococcus การให้ยาในรายที่มีการติดเชื้อต่าง ๆ ได้แก่ ทางเดินปัสสาวะติดเชื้อ เป็นต้น<sup>(81, 82)</sup>

### 5. การนอนพัก (Bed rest)

การนอนพัก พบว่าเป็นหนึ่งในการดูแลรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดที่มักจะทำกันเป็นประจำ แต่จากการศึกษาพบว่าไม่ได้ประโยชน์ทั้งครรภ์แฝดและครรภ์เดี่ยว ในแง่การลดการเกิดการคลอดก่อนกำหนด ดังนั้นยังไม่มีหลักฐานว่าการนอนพักควรจะเป็นส่วนหนึ่งของการดูแลทั้งในแง่การป้องกันการเกิดและการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด<sup>(4, 54)</sup>

### 6. การให้สารน้ำ (hydration)

พบว่า การให้สารน้ำไม่จำเป็นการดื่มหรือการให้ทางหลอดเลือด เป็นการรักษาที่ทำกันเป็นประจำ ด้วยเหตุผลที่ว่า การให้สารน้ำสามารถยับยั้งการหลั่งฮอร์โมน Antidiuretic ผ่านทาง Henry-Gauer reflex ในสัตว์ ส่วนอีกเหตุผลคือหญิงที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดอาจจะมีภาวะสารน้ำในเส้นเลือดต่ำกว่าปกติ<sup>(4)</sup> แต่

จากการศึกษานี้พบว่าการให้สารน้ำแก่มารดาที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดไม่มีประสิทธิภาพในการระงับการหดตัวของมดลูก<sup>(4, 54)</sup> นอกจากนี้อาจจะเป็นอันตรายในแง่จะมีโอกาสเกิดภาวะน้ำคั่งในปอด ถ้าให้ยาระงับการหดตัวของมดลูกหลังการให้สารน้ำ<sup>(4, 55)</sup> ดังนั้นการให้สารน้ำควรพิจารณาให้เหมาะสมกับสตรีตั้งครรภ์แต่ละราย<sup>(54)</sup>

## 7. Sedation

มักจะมีการให้ Sedation เพื่อแยกระหว่างภาวะการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจริง กับการเจ็บครรภ์ พบว่ามีข้อมูลการศึกษาไม่มาก และไม่พบว่ามีประโยชน์ ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ในการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด<sup>(4, 54)</sup>

## 8. Progesterone

มีการนำ Progesterone มาใช้ด้วยเหตุผลที่ว่า การลดลงของ Progesterone นำไปสู่ภาวะการเจ็บครรภ์คลอด พบว่ามีการศึกษาแบบ Metaanalysis พบว่าการให้  $17\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate เพื่อป้องกันภาวะการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ได้ผลลดภาวะการคลอดก่อนกำหนดได้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>(37)</sup> แต่ไม่มีประสิทธิภาพในการให้เพื่อระงับการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด<sup>(83)</sup>

โดยสรุปก่อนที่จะให้ยาระงับการหดตัวของมดลูก<sup>(5, 56)</sup> ควรที่จะ

1) ตรวจสอบยืนยันว่ามีภาวะการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด โดยมีการหดตัวของมดลูกอย่างสม่ำเสมอ และมีการเปลี่ยนแปลงของปากมดลูก (มีการเปิดหรือมีการบางตัว) โดยที่ปากมดลูกเปิดน้อยกว่า 3 เซนติเมตร

2) ตรวจสอบยืนยันอายุครรภ์ให้แน่นอน

3) ควรมีการบันทึกข้อมูลก่อนให้การรักษาดังนี้

ก. ภาวะของปากมดลูก

ข. สภาวะการตั้งครรภ์และทารกในครรภ์

ค. ตรวจปัสสาวะ เพื่อดูว่าไม่มีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ

ง. ค้นหาภาวะการติดเชื้อ group B streptococcus

4) ระหว่างให้ยาระงับการหดตัวของมดลูก ควรมีการบันทึกข้อมูลดังนี้

ก. บันทึกการหดตัวของมดลูกและการเต้นของหัวใจของทารกในครรภ์

ข. บันทึกปริมาณสารน้ำที่เข้าสู่ร่างกายและปริมาณปัสสาวะ

ค. ฝ้าสังเกตอาการและอาการแสดงของภาวะแทรกซ้อน จากการให้ยา

- การให้ยาระงับการหดตัวของมดลูกอย่างต่อเนื่องหลังให้การรักษาชั่วคราวแล้ว (maintenance therapy after acute tocolysis)

จากการศึกษาพบว่า การให้ยาอย่างต่อเนื่องไม่ได้ช่วยลดอัตราการเกิดการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดและการคลอดก่อนกำหนดอย่างมีนัยสำคัญ และไม่ได้เพิ่มค่าเฉลี่ยของอายุครรภ์เมื่อคลอด และการยืดเวลาการคลอดออกไป<sup>(54)</sup>



- การให้ยาระงับการหดตัวของมดลูกซ้ำเมื่อมีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเกิดขึ้นอีก (recurrent preterm labor)

บทบาทของการให้ยาระงับการหดตัวของมดลูกซ้ำเมื่อมีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเกิดขึ้นอีกหลังจากการให้ยาระงับการหดตัวของมดลูกครั้งแรกแล้วนั้นยังไม่ทราบ เนื่องจากการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่ให้ร่วมกับการให้ยาระงับการหดตัวของมดลูกนั้นแนะนำให้แบบรอบเดียว (Single course) ดังนั้นประโยชน์ของการให้ยาระงับการหดตัวของมดลูกซ้ำจึงยังไม่แน่ชัด ถ้าจะให้ก็เพื่อวัตถุประสงค์ที่จะมีเวลานำส่งสตรีตั้งครรภ์ที่มีภาวะดังกล่าวไปยังโรงพยาบาลที่มีความสามารถในการดูแลทารกแรกคลอดก่อนกำหนดได้<sup>(54)</sup>

โดยสรุปแนวทางการดูแลรักษาภาวะการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด<sup>(5)</sup>

- 1) ตรวจพิสูจน์ว่ามีภาวะการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจริง (มีการหดตัวของมดลูกอย่างสม่ำเสมอร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของปากมดลูก)
- 2) ยืนยันอายุครรภ์ทั้งจากประวัติ การตรวจร่างกาย และการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง
- 3) ตรวจดูภาวะของมารดาและทารกในครรภ์ และหาสาเหตุของภาวะการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
- 4) พิจารณาให้ยาระงับการหดตัวของมดลูก ถ้าอายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ (ปากมดลูกเปิดน้อยกว่า 3 เซนติเมตรและบางตัวน้อยกว่าร้อยละ 80) ชนิดของยาที่ใช้ให้พิจารณาตามความเหมาะสมของแต่ละคน ข้อบ่งชี้และข้อห้าม ถ้าอายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ การพิจารณาว่าจะให้ยาระงับการหดตัวของมดลูกหรือไม่ ขึ้นกับความสามารถในการดูแลทารกน้ำหนักตัวน้อยในสถานนั้น ประโยชน์และความเสี่ยงของการใช้ยา<sup>(5)</sup>
- 5) ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ เพื่อกระตุ้นการเจริญของปอดของทารกในรายที่อายุครรภ์ 24 - 34 สัปดาห์
- 6) ให้ยาปฏิชีวนะเฉพาะในรายที่มีข้อบ่งชี้ชัดเจน
- 7) ควรมีการตรวจและบันทึกสัญญาณชีพ การหดตัวของมดลูก การเต้นของหัวใจของทารก และเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนจากยาที่ให้

### การดูแลระหว่างการคลอด

หากว่าไม่สามารถระงับภาวะการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดได้ แพทย์ผู้ดูแลควรจะพูดคุยกับสตรีตั้งครรภ์และสามี ถึงวิธีการคลอดและผลลัพธ์ของทารกที่จะคลอดออกมา นอกจากนี้ควรได้รับการดูแลร่วมกันกับกุมารแพทย์และวิสัญญีแพทย์ด้วย<sup>(6)</sup>

โดยทั่วไป ถ้าอายุครรภ์น้อยกว่า 24 สัปดาห์ การคลอดทางช่องคลอด ถือเป็นวิธีที่ยอมรับปฏิบัติกัน ส่วนอายุครรภ์ระหว่าง 24 - 34 สัปดาห์ การคลอดให้ปฏิบัติเช่นเดียวกับอายุครรภ์มากกว่า 34 สัปดาห์ โดยวิธีการคลอดให้ยึดตามข้อบ่งชี้ทางสูติศาสตร์<sup>(6)</sup> ถ้าส่วนน่าเป็นกัน อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ หรือ

คาดคะเนน้ำหนักทารกน้อยกว่า 1750 กรัม พิจารณาให้ผ่าท้องทำคลอด<sup>(6)</sup> ส่วนการใช้เครื่องติดตามการเต้นของหัวใจทารกนั้น มักถือปฏิบัติกันในการดูแลระหว่างการคลอดก่อนกำหนด<sup>(2)</sup>

การคลอดทางช่องคลอด แนะนำให้คลอดปกติโดยหลีกเลี่ยงการทำหัตถการต่าง ๆ โดยไม่จำเป็น ตัดฝีเย็บให้กว้าง เพื่อลดแรงต้านและลดระยะที่สองของการคลอด ซึ่งช่วยลดโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในสมองของทารก หากจำเป็นต้องใช้หัตถการช่วยคลอดแนะนำให้ใช้คีมช่วยคลอด (low forceps)<sup>(2, 6)</sup>

ยาแก้ปวดและยาชาที่เหมาะสมที่สุดนั้นยังไม่มี ควรหลีกเลี่ยงยาที่กดระบบประสาทส่วนกลาง ถ้าจำเป็นต้องใช้ ควรเตรียมการช่วยเหลือทารกหลังคลอด<sup>(6)</sup>

การให้ยาปฏิชีวนะควรจะเริ่มให้เมื่อเข้าสู่ระยะการคลอดเนื่องจากการคลอดก่อนกำหนดถือว่าเป็นกลุ่มเสี่ยงต่อภาวะการติดเชื้อ group B streptococcus หรือให้เมื่อมีอาการแสดงของการติดเชื้อในโพรงมดลูก (chorioamnionitis)<sup>(4, 54)</sup> การให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ group B streptococcus ในทารกแรกเกิด โดยให้ยา Ampicillin ขนาด 2 กรัม ฉีดทางหลอดเลือดดำทันที และขนาด 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 4 ชั่วโมง จนกระทั่งคลอด หรือใช้ยา Penicillin G ขนาด 5 ล้านยูนิต ฉีดทางหลอดเลือดดำทันที และ 2.5 ล้านยูนิต ทางหลอดเลือดดำทุก 4 ชั่วโมง จนกระทั่งคลอด ถ้าแพ้ยา Penicillin พิจารณาให้ Clindamycin หรือ Erythromycin หรือ Vancomycin แทน<sup>(82)</sup>

## การดูแลหลังคลอด

### 1. การดูแลมารดา

ควรส่งเสริมสายสัมพันธ์มารดากับบุตร โดยแนะนำการเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมมารดา ให้ข้อมูลต่าง ๆ ของทารกต่อมารดาและญาติ ควรให้การดูแลสภาวะจิตใจของมารดา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่บุตรมีภาวะแทรกซ้อนหรือเสียชีวิต ควรที่จะหาสาเหตุที่เป็นไปได้ของการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด เพื่อที่จะได้วางแผนในการดูแลการตั้งครรภ์ครั้งต่อไป<sup>(1)</sup>

### 2. การดูแลทารก

เนื่องจากภาวะแทรกซ้อนของทารกที่คลอดก่อนกำหนดพบได้ในหลาย ๆ อวัยวะดังกล่าวแล้วในหัวข้อภาวะแทรกซ้อนของทารก และโอกาสเกิดมากขึ้นในรายที่อายุครรภ์ยังน้อย จึงควรได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดจากกุมารแพทย์ ซึ่งมักจะอยู่ในห้องดูแลทารกแรกเกิดอาการหนัก (neonatal intensive care unit)<sup>(1)</sup>

## การพยากรณ์โรค

เมื่อมีภาวะการคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ปัจจุบัน จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดการคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ต่อไปเพิ่มมากขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 5<sup>(2, 84)</sup> ยังมีจำนวนการตั้งครรภ์ที่คลอดก่อนกำหนดมากขึ้น จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดการคลอดก่อนกำหนดเพิ่มมากขึ้น<sup>(11)</sup>

ตารางที่ 5 อัตราเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนดในการตั้งครรภ์ครั้งต่อไป<sup>(2, 84)</sup>

การตั้งครรภ์ครั้งแรก	การตั้งครรภ์ครั้งที่ 2	โอกาสเกิดการคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ต่อไป (%)
T	-	5
P	-	15
T	P	24
P	P	32

T: การตั้งครรภ์ที่คลอดครบกำหนด

P: การตั้งครรภ์ที่คลอดก่อนกำหนด

### บทสรุป

ภาวะการเจ็บครรภ์และการคลอดก่อนกำหนดยังคงเป็นปัญหาที่สำคัญทางสูติศาสตร์ ซึ่งก่อให้เกิดภาวะทุพพลภาพและการตายของทารกได้มาก แม้ว่าจะมีการรักษาที่ดีขึ้นแต่อัตราการคลอดก่อนกำหนดยังคงไม่ได้ลดลง ความเข้าใจในกลไกและสาเหตุของการเกิดภาวะการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด การป้องกันในรายที่มีความเสี่ยงสูง การวินิจฉัยตั้งแต่เริ่มแรกจะช่วยลดการคลอดก่อนกำหนด และการให้การรักษาตั้งแต่เริ่มแรกจะช่วยยืดระยะเวลาการคลอดก่อนกำหนดและช่วยลดอัตราทุพพลภาพของทารกที่คลอดก่อนกำหนดลงได้

### เอกสารอ้างอิง

1. Svigos JM, Robinson JS, Vigneswaran R. Threatened and actual preterm labor including mode of delivery. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, editors. High risk pregnancy: management options. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1999. p. 999-1013.
2. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams Obstetrics. 23rd ed. New York: McGraw-Hill; 2010.
3. Castracane VD. Endocrinology of preterm labor. Clin Obstet Gynecol 2000;43:717-26.
4. Goldenberg RL. The management of preterm labor. Obstet Gynecol 2002;100:1020-37.
5. Phupong V. Preterm labor and delivery. In: Tannirandorn Y, Phupong V, editors. Maternal-fetal Medicine. 2 ed. Bangkok: Pimdee; 2008. p. 41-60.

6. Iams JD, Creasy RK. Preterm labor and delivery. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, editors. *Maternal-Fetal Medicine*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2003. p. 623-61.
7. Pschirrer ER, Monga M. Risk factors for preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:727-34.
8. Weismiller DG. Preterm labor. *Am Fam Physician* 1999;59:593-602.
9. Phupong V, Suebnukarn K. Obstetric outcomes in nulliparous young adolescents. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2007;38:141-5.
10. Phupong V, Darojn D. Amphetamine abuse in pregnancy: the impact on obstetric outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2007;276:167-70.
11. ACOG Technical Bulletin. Preterm labor. Number 206-June 1995 (Replaces No. 133, October 1989). *Int J Gynaecol Obstet* 1995;50:303-13.
12. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1216-21.
13. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1515-28.
14. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1737-42.
15. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. An evaluation of 182 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982;61:157-62.
16. Blanco JD. Clinical problem of preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:713-6.
17. Phupong V. Clinical course of preterm premature rupture of membranes. *Chula Med J* 2000;44:859-66.
18. Creasy RK, Iams JD. Preterm labor and delivery. In: Creasy RK, Resnik R, editors. *Maternal-Fetal Medicine*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1999. p. 498-531.
19. Holbrook RH, Jr., Laros RK, Jr., Creasy RK. Evaluation of a risk-scoring system for prediction of preterm labor. *Am J Perinatol* 1989;6:62-8.

20. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams JD, Meis PJ, et al. The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1885-93; discussion 1893-5.
21. Leitich H, Egarter C, Kaidler A, Hohlagschwandtner M, Berghammer P, Husslein P. Cervicovaginal fetal fibronectin as a marker for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1169-76.
22. ACOG Practice Bulletin. Assessment of risk factors for preterm birth. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 31, October 2001. (Replaces Technical Bulletin number 206, June 1995; Committee Opinion number 172, May 1996; Committee Opinion number 187, September 1997; Committee Opinion number 198, February 1998; and Committee Opinion number 251, January 2001). *Obstet Gynecol* 2001;98:709-16.
23. Newman RB, Godsey RK, Ellings JM, Campbell BA, Eller DP, Miller MC, 3rd. Quantification of cervical change: relationship to preterm delivery in the multifetal gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:264-9; discussion 269-71.
24. Domin CM, Smith EJ, Terplan M. Transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm birth: a systematic review with meta-analysis. *Ultrasound Q* 2010;26:241-8.
25. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:128 e1-12.
26. Berghella V. Universal cervical length screening for prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol Surv* 2012;67:653-8.
27. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD007235.
28. Society of Maternal-Fetal Medicine Publication Committee. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:376-86.
29. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357:462-9.
30. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short

- cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:18-31.
31. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;348:2379-85.
  32. Durnwald CP, Lynch CD, Walker H, Iams JD. The effect of treatment with 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate on changes in cervical length over time. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:410 e1-5.
  33. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011;117:663-71.
  34. Durnwald CP, Momirova V, Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, et al. Second trimester cervical length and risk of preterm birth in women with twin gestations treated with 17-alpha hydroxyprogesterone caproate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:1360-4.
  35. Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK, Jr., Cowan R, Heilbron D, Goldenberg RL, et al. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1629-41.
  36. Phupong V, Taneepanichskul S. Outcome of preterm premature rupture of membranes. *J Med Assoc Thai* 2000;83:640-5.
  37. Keirse MJ. Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:149-54.
  38. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:419-24.
  39. Glover MM, McKenna DS, Downing CM, Smith DB, Croom CS, Sonek JD. A randomized trial of micronized progesterone for the prevention of recurrent preterm birth. *Am J Perinatol* 2011;28:377-81.
  40. Rai P, Rajaram S, Goel N, Ayalur Gopalakrishnan R, Agarwal R, Mehta S. Oral micronized progesterone for prevention of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104:40-3.

41. ACOG Committee Opinion number 419 October 2008 (replaces no. 291, November 2003). Use of progesterone to reduce preterm birth. *Obstet Gynecol* 2008;112:963-5.
42. Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, McDonald SD. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG* 2019;126:556-67.
43. ACOG committee opinion. Bacterial vaginosis screening for prevention of preterm delivery. Number 198, February 1998. Committee on Obstetric Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;61:311-2.
44. Spong CY. Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007;110:405-15.
45. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005;106:181-9.
46. Berghella V, Mackeen AD. Cervical length screening with ultrasound-indicated cerclage compared with history-indicated cerclage for prevention of preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011;118:148-55.
47. Keirse MJ. Betamimetic drugs in the prophylaxis of preterm labour: extent and rationale of their use. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:431-7.
48. Groom KM, Shennan AH, Jones BA, Seed P, Bennett PR. TOCOX--a randomised, double-blind, placebo-controlled trial of rofecoxib (a COX-2-specific prostaglandin inhibitor) for the prevention of preterm delivery in women at high risk. *BJOG* 2005;112:725-30.
49. Onwude JL, Lilford RJ, Hjartardottir H, Staines A, Tuffnell D. A randomised double blind placebo controlled trial of fish oil in high risk pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:95-100.
50. Olsen SF, Sorensen JD, Secher NJ, Hedegaard M, Henriksen TB, Hansen HS, et al. Randomised controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration. *Lancet* 1992;339:1003-7.
51. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team. *BJOG* 2000;107:382-95.

52. Shahin AY, Hassanin IM, Ismail AM, Kruessel JS, Hirchenhain J. Effect of oral N-acetyl cysteine on recurrent preterm labor following treatment for bacterial vaginosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104:44-8.
53. Phupong V. Preterm labor: management aspect. In: *Excellent care for women's health*. Bangkok: RTCOG; 2006. p. 55-72.
54. ACOG Practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2012;119:1308.
55. Hearne AE, Nagey DA. Therapeutic agents in preterm labor: tocolytic agents. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:787-801.
56. ACOG criteria set. Quality evaluation and improvement in practice. Tocolysis. Number 34, June 1998 (replaces No. 31, February 1998). Committee on Quality Assessment. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;63:85-6.
57. Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med* 2007;357:477-87.
58. Phupong V, Charakorn C, Charoenvidhya D. Oral salbutamol for treatment of preterm labor. *J Med Assoc Thai* 2004;87:1012-6.
59. FDA Drug Safety Communication: New warnings against use of terbutaline to treat preterm labor. 2011.
60. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD001060.
61. Phupong V. Role of COX-2 inhibitor in obstetrics. *Chula Med J* 2004;48:111-31.
62. Stika CS, Gross GA, Leguizamon G, Gerber S, Levy R, Mathur A, et al. A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:653-60.
63. McWhorter J, Carlan SJ, TD OL, Richichi K, WF OB. Rofecoxib versus magnesium sulfate to arrest preterm labor: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2004;103:923-30.
64. Mastrobattista JM. Therapeutic agents in preterm labor: steroids. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:802-8.
65. ACOG Committee Opinion No. 475: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2011;117:422-4.
66. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. NIH Consens Statement. 2000;17:1-18.



67. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:248 e1-9.
68. McEvoy C, Schilling D, Peters D, Tillotson C, Spitale P, Wallen L, et al. Respiratory compliance in preterm infants after a single rescue course of antenatal steroids: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:544 e1-9.
69. Phupong V, Taneepanichskul S. Prelabor rupture of membranes. *J Pediatr Obstet Gynecol* 2003;29:25-32.
70. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita ATN, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med* 2016;374:1311-20.
71. Porto AMF, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MMR. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *BMJ* 2011;342:d1696.
72. Ramadan MK, Hussein G, Saheb W, Rajab M, Mirza FG. Antenatal corticosteroids in the late preterm period: A prospective cohort study. *J Neonatal Perinatal Med* 2016;9:15-22.
73. Society of Maternal Fetal Medicine Publications Committee. Implementation of the use of antenatal corticosteroids in the late preterm birth period in women at risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:B13-B15.
74. ACOG Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol* 2017;130:e102.
75. Haviv HR, Said J, Mol B. The place of antenatal corticosteroids in late preterm and early term births. *Sem Fetal Neonat Med* 2019;24:37-42.
76. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *Jama* 2003;290:2669-76.
77. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Leveque C, Hellot MF, et al. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial. *BJOG* 2007;114:310-8.
78. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008;359:895-905.

79. Committee Opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol* 2010;115:669-71.
80. King J, Flenady V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4:CD000246.
81. Stetzer BP, Mercer BM. Antibiotics and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:809-17.
82. ACOG Committee Opinion No. 485: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol* 2011;117:1019-27.
83. Ovlisen B, Iversen J. Treatment of threatened premature labor with 6alpha-methyl-17alpha-acetoxyprogesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1963;86:291-5.
84. Carr-Hill RA, Hall MH. The repetition of spontaneous preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:921-8.

## Current Approach in GDM : Medical treatment in gestational diabetes

รศ.พญ.ทิพาพร ธาระวานิช

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

### บทนำ

โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์คือ โรคเบาหวานที่วินิจฉัยเป็นครั้งแรกในขณะตั้งครรภ์ โดยส่วนใหญ่มักได้รับการวินิจฉัยในไตรมาสที่ 2 หรือ 3 โรคนี้ส่งผลกระทบต่อมารดาทำให้เสี่ยงต่อภาวะครรภ์เป็นพิษ คลอดก่อนกำหนด การผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง คลอดลำบาก และคลอดติดไหล่ ในระยะยาวหลังคลอดพบว่า ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 โรคหัวใจและโรคไต<sup>(1-5)</sup> ผู้ที่อ้วนตั้งแต่ก่อนตั้งครรภ์เสี่ยงต่อเมตาบอลิกซินโดรม<sup>(6)</sup> บุตรของมารดาที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์เสี่ยงต่อการบาดเจ็บระหว่างการคลอด ทารกตัวโต (macrosomia) ทารกตัวใหญ่กว่าอายุครรภ์ (large for gestational age) ทารกตัวเล็ก (small for gestational age) น้ำตาลในเลือดต่ำ เลือดข้น ตัวเหลืองหลังคลอด กลุ่มอาการหายใจลำบาก (respiratory distress syndrome) และตายคลอด (stillbirth) ในระยะยาวมีความเสี่ยงต่อเบาหวานชนิดที่ 2 โรคอ้วนและความดันโลหิตสูงเมื่อเป็นวัยรุ่นหรือผู้ใหญ่<sup>(7,8)</sup>

### ประโยชน์ของการควบคุมน้ำตาล

การควบคุมน้ำตาลให้ได้ตามเป้าหมายระหว่างการตั้งครรภ์ ช่วยลดอุบัติการณ์ครรภ์เป็นพิษ คลอดติดไหล่และทารกตัวโต<sup>(9)</sup> แนวทางเวชปฏิบัติกำหนดเป้าหมายในการรักษาคือ ระดับน้ำตาลก่อนอาหารเช้าต่ำกว่า 95 มก./ดล. น้ำตาลหลังอาหาร 1 ชั่วโมง ควรน้อยกว่า 140 มก./ดล. และหลังอาหาร 2 ชั่วโมงควรน้อยกว่า 120 มก./ดล.<sup>(10-12)</sup> ซึ่งโดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 70 - 85 มักจะสามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้โดยการควบคุมอาหารและปรับเปลี่ยนพฤติกรรม<sup>(10)</sup> หากการรักษาด้วยวิธีดังกล่าวไม่ได้ผลจึงเป็นข้อบ่งชี้ของการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดซึ่งบทความนี้ได้รวบรวมไว้ดังนี้

### อินซูลิน

ในปัจจุบันมีอินซูลินหลากหลายชนิดแต่อินซูลินที่จัดอยู่ใน US-FDA pregnancy category B มีเพียง 5 ชนิดคือ regular insulin (RI), aspart, lispro, Neutral Protamine Hagedorn (NPH) และ detemir ซึ่งมีการออกฤทธิ์ดังตารางที่ 1

### ตารางที่ 1 แสดงชนิดและระยะเวลาการออกฤทธิ์ของอินซูลิน<sup>(13)</sup>

Type of insulin	Insulin	Onset (min)	Peak	Duration (hour)
Short-acting	Regular insulin (RI)	30	3 hours	8
Rapid-acting	Aspart	10-15	40-50 mins	3-5
	Lispro	10-15	30-90 mins	3-5
Intermediate-acting	Neutral	60-120	4-8 hours	10-20
	Protamine			
	Hagedorn (NPH)			
Long-acting	Detemir	60-120	None	24

อินซูลินเป็นยาอันดับแรกที่เหมาะสมสำหรับการลดระดับน้ำตาลในเลือด ในผู้ป่วยเบาหวานขณะตั้งครรภ์<sup>(4,14)</sup> เนื่องจากไม่ผ่านรกและมีความปลอดภัย วิธีการเลือกชนิดอินซูลินให้พิจารณาจากระดับน้ำตาลว่ามีระดับสูงเมื่อใดกล่าวคือ หากระดับน้ำตาลสูงมาก่อนอาหารเช้า ให้ฉีดอินซูลินชนิดออกฤทธิ์ปานกลาง หรือชนิดออกฤทธิ์ยาวตอนก่อนนอน หากระดับน้ำตาลสูงหลังอาหารมื้อใดให้ฉีดอินซูลินชนิดออกฤทธิ์สั้น หรือออกฤทธิ์เร็วก่อนอาหารมื้อนั้นโดยอาจเริ่มที่ 4 ยูนิตและปรับเพิ่มขึ้น 1 - 2 ยูนิตตามระดับน้ำตาลที่ผิดปกติ และปรับยาจนได้ระดับน้ำตาลที่ต้องการ<sup>(12)</sup>

#### การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง NPH และ detemir

การศึกษาแบบ randomized controlled trial ในผู้ป่วยเบาหวานชนิด 2 ที่ตั้งครรภ์พบว่า ประสิทธิภาพในการควบคุมระดับน้ำตาลไม่แตกต่างกัน แต่ความชุกของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในมารดาในกลุ่มที่ได้รับ NPH มีมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ detemir<sup>(15)</sup> อย่างไรก็ตามการศึกษา meta-analysis ไม่พบความแตกต่างนี้ ส่วนภาวะแทรกซ้อนในทารกได้แก่ ทารกตัวโต และระดับน้ำตาลในเลือดต่ำไม่มีความแตกต่างกันระหว่างยาทั้งสองชนิด<sup>(16)</sup>

#### การเปรียบเทียบระหว่าง RI และ rapid-acting insulin

การศึกษาแบบ meta-analysis และ systematic review<sup>(17)</sup> พบว่า ประสิทธิภาพในการควบคุมระดับน้ำตาล ภาวะแทรกซ้อนในมารดาและบุตรไม่แตกต่างกัน แต่เนื่องจาก rapid-acting insulin ออกฤทธิ์ไวจึงสามารถฉีดก่อนรับประทานอาหารไม่นานทำให้สะดวกในการบริหารยา แนวทางเวชปฏิบัติของ The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)<sup>(4)</sup> และ the American Diabetes Association (ADA)<sup>(10)</sup> จึงแนะนำให้เลือกใช้ rapid-acting insulin ในการลดระดับน้ำตาลหลังอาหาร

## Metformin

Metformin เป็นยาในกลุ่ม insulin sensitizer มีข้อบ่งชี้ในการป้องกันและรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 สำหรับงานวิจัยเกี่ยวกับยาชนิดนี้ในการป้องกันโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ มีการศึกษาในหญิงที่ได้รับ metformin เพื่อกระตุ้นให้ไข่ตกเนื่องจากเป็นโรคถุงน้ำหลายใบในรังไข่ (polycystic ovarian syndrome) ผลการศึกษาพบว่า metformin ไม่สามารถป้องกันโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ได้<sup>(18)</sup> ในแง่การรักษาพบว่า metformin สามารถลดระดับน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวานขณะตั้งครรภ์โดยสามารถให้ยาในขนาดเริ่มต้น 500 มก./วัน และสามารถเพิ่มยาได้จนถึง 2,500 - 3,000 มก./วัน อย่างไรก็ตามผู้ที่ใช้ยาชนิดนี้มีประมาทร้อยละ 14 - 46 ที่ต้องใช้อินซูลินฉีดร่วมด้วย<sup>(19)</sup> สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับผลลัพธ์ทางคลินิกเปรียบเทียบระหว่าง metformin, glibenclamide และอินซูลินสรุปได้ดังตารางที่ 2

ผลการศึกษาระยะยาวในบุตรของมารดาที่ได้รับ metformin เพื่อรักษาเบาหวานขณะตั้งครรภ์เมื่ออายุประมาณ 9 ปีพบว่า บุตรมีน้ำหนัก เส้นรอบเอว และเส้นรอบเอวต่อส่วนสูง มากกว่ากลุ่มที่ได้รับอินซูลิน แต่ระดับไขมันในร่างกายโดยรวม ไขมันหน้าท้อง และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางด้านเมตาบอลิกไม่แตกต่างกัน ผลการศึกษานี้ทำให้แพทย์ต้องตระหนัก และระวังผลกระทบในระยะยาวของการรักษาด้วย metformin ในหญิงตั้งครรภ์และต้องมีการศึกษาเพิ่มขึ้นต่อไปในอนาคต<sup>(20)</sup>

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกของ metformin, glibenclamide และอินซูลินในหญิงตั้งครรภ์

การเปรียบเทียบ	กลุ่มประชากรที่ศึกษา	รูปแบบการศึกษา	ผลต่อมารดา		ผลต่อทารก	
			ลักษณะทางคลินิก	RR (95% CI)	ลักษณะทางคลินิก	RR (95% CI)
Metformin เปรียบเทียบกับ อินซูลิน <sup>(19)</sup>	เบาหวานขณะตั้งครรภ์และเบาหวานชนิดที่ 2	Meta-analysis และ systematic review รวบรวมงานวิจัยแบบสุ่ม	ความดันโลหิตสูงระหว่างการตั้งครรภ์	0.56 (0.37, 0.85)	น้ำตาลต่ำแรกคลอด (neonatal hypoglycemia)	0.63 (0.45, 0.87)
			น้ำหนักเพิ่มระหว่างการตั้งครรภ์	ความแตกต่างเฉลี่ย - 2.07 กก. (- 2.88, - 1.27)	ทารกตัวโตกว่าอายุครรภ์ (large for gestational age)	0.80 (0.64, 0.99)
อินซูลิน เปรียบเทียบกับ metformin <sup>(17)</sup>	เบาหวานขณะตั้งครรภ์	Meta-analysis และ systematic review รวบรวมงานวิจัยแบบสุ่ม	ความดันโลหิตสูงระหว่างการตั้งครรภ์	1.88 (1.11, 3.18)	น้ำตาลต่ำแรกคลอด	1.58 (1.16, 2.16)
Metformin เปรียบเทียบกับ glibenclamide <sup>(21)</sup>	เบาหวานขณะตั้งครรภ์	Meta-analysis และ systematic	น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์	ความแตกต่างเฉลี่ย - 2.06 กก. (- 3.98, - 0.14)	น้ำหนักแรกคลอด	ความแตกต่างเฉลี่ย - 209 กรัม

การเปรียบเทียบ	กลุ่มประชากรที่ศึกษา	รูปแบบการศึกษา	ผลต่อมารดา		ผลต่อทารก	
			ลักษณะทางคลินิก	RR (95% CI)	ลักษณะทางคลินิก	RR (95% CI)
		review รวบรวม งานวิจัยแบบสุ่ม				(- 314, - 104) ทารกตัวโต 0.33 (0.13, 0.81)
Glibenclamide เปรียบเทียบกับ อินซูลิน <sup>(22)</sup>	เบาหวานขณะ ตั้งครรภ์	Meta-analysis รวบรวม งานวิจัยแบบสุ่ม	- ครรภ์เป็นพิษ - น้ำหนักที่เพิ่ม ระหว่างการ ตั้งครรภ์ - การผ่าตัดคลอด ทางหน้าท้อง	NS	- น้ำตาลต่ำแรกคลอด	0.54 (0.31, 0.94)
อินซูลิน เปรียบเทียบกับ glibenclamide <sup>(17)</sup>	เบาหวานขณะ ตั้งครรภ์	Meta-analysis และ systematic review รวบรวม งานวิจัยแบบสุ่ม	- ความดันโลหิตสูง ระหว่างการ ตั้งครรภ์ - การผ่าตัดคลอด ทางหน้าท้อง - น้ำตาลต่ำ - น้ำหนักที่เพิ่ม ระหว่างการ ตั้งครรภ์ - คลอดก่อน กำหนด	NS	- การเสียชีวิตของทารก - ตายคลอด (stillbirth) - ทารกตัวโต - ทารกตัวเล็ก - การบาดเจ็บระหว่างการ คลอด - พิการ - น้ำตาลต่ำแรกคลอด - กลุ่มอาการทารก หายใจลำบาก - ภาวะเหลืองแรก คลอด - แคลเซียมในเลือดต่ำ - เลือดข้น	NS
อินซูลินเปรียบเทียบกับ glibenclamide +metformin <sup>(17)</sup>	เบาหวานขณะ ตั้งครรภ์	Meta-analysis และ systematic review รวบรวม งานวิจัยแบบสุ่ม	- การผ่าตัดคลอด ทางหน้าท้อง	NS	- การเสียชีวิตของทารก - พิการ - น้ำตาลต่ำแรกคลอด ภาวะเหลืองแรกคลอด	NS

หมายเหตุ: RR; risk reduction, CI; confident interval, NS; non-significant

## Sulfonylurea

Sulfonylurea ออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลินที่ตับอ่อน ยาในกลุ่มนี้ที่มีการศึกษาในหญิงตั้งครรภ์คือ glyburide หรือที่เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า glibenclamide การศึกษาในระยะแรกไม่พบระดับยาในเลือดจากสายสะดือ<sup>(23)</sup> แต่เมื่อใช้วิธีการตรวจที่ไวขึ้นจึงพบว่า glibenclamide ในเลือดจากสายสะดือมีประมาณร้อยละ 70 ของระดับยาในเลือดมารดา<sup>(24)</sup> ขนาดยาส่วนใหญ่เริ่มต้นที่ 2.5 มก./วัน ปรับยาได้จนถึงขนาดสูงสุดที่ 20 มก./วัน และควรรับประทานยาก่อนอาหาร 60 นาที<sup>(25)</sup> ผลข้างเคียงของ glibenclamide ที่ควรระวังคือ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในมารดา การศึกษาเปรียบเทียบความปลอดภัยและผลลัพธ์ทางคลินิกระหว่าง glibenclamide และยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นสรุปได้ดังตารางที่ 2 สำหรับประสิทธิภาพในการลด

ระดับน้ำตาลเปรียบเทียบ metformin และ glyburide จากการศึกษา meta-analysis พบว่า อัตราการใช้ยาอื่นร่วมด้วยเนื่องจากยาเดี่ยวใช้ไม่ได้ผล ไม่มีความแตกต่างกัน<sup>(26)</sup> ในขณะที่บางการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ metformin ต้องใช้อินซูลินน้อยกว่า glibenclamide ถึง 2 เท่า (ร้อยละ 34.7 เปรียบเทียบกับร้อยละ 16.2)<sup>(27)</sup> ส่วนการใช้ glibenclamide ควบคู่กับ metformin ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาเดี่ยวไม่ได้ผล พบว่า การใช้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันสามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้และลดการใช้อินซูลินลงประมาณร้อยละ 20 โดยภาวะแทรกซ้อนในมารดาและทารกไม่แตกต่างกัน<sup>(28)</sup>

## สรุป

การรักษาหลักในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานขณะตั้งครรภ์คือ การควบคุมอาหารและการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม หากวิธีดังกล่าวไม่ได้ผลจึงใช้ยาเพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือดได้แก่ อินซูลิน, metformin หรือ glibenclamide ในปัจจุบันหลักฐานการศึกษาเกี่ยวกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดแบบรับประทานโดยส่วนใหญ่เป็นหลักฐานที่มีคุณภาพอยู่ในเกณฑ์ต่ำหรือปานกลาง จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษามีไม่มาก และไม่มีการศึกษาในระยะยาวในบุตร ดังนั้นอินซูลินจึงเป็นยาหลักที่ใช้ในการลดระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ด้งแนวทางการรักษาของ ACOG<sup>(4)</sup> และ ADA<sup>(10)</sup> ที่แนะนำให้รักษาด้วยอินซูลินเป็นอันดับแรก ส่วนยารับประทานได้แก่ metformin หรือ glibenclamide สามารถใช้ในหญิงที่ปฏิเสธการรักษาด้วยอินซูลิน และผู้ที่แพทย์ประเมินแล้วคาดว่า ผู้ป่วยมีข้อจำกัดในการฉีดยา ส่วนแนวทางเวชปฏิบัติของประเทศไทยปีพ.ศ. 2560<sup>(11)</sup> ระบุว่า หากจำเป็นอาจใช้ยาเม็ดลดน้ำตาลในหญิงที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ โดยเลือกใช้ glibenclamide หรือ metformin หรือใช้ metformin ร่วมกับอินซูลินในกรณีที่ต้องใช้อินซูลินปริมาณสูงมาก (คุณภาพหลักฐานระดับ 3, น้ำหนักคำแนะนำ +) อย่างไรก็ตามสิ่งที่สำคัญที่สุดหลังให้การรักษาระหว่างการตั้งครรภ์คือ การติดตามระดับน้ำตาลอย่างสม่ำเสมอ และเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนในมารดาและทารก

## เอกสารอ้างอิง

1. Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sherf M, Sheiner E. An association between gestational diabetes mellitus and long-term maternal cardiovascular morbidity. *Heart* 2013;99:1118-21.
2. Beharier O, Shoham-Vardi I, Pariente G, et al. Gestational diabetes mellitus is a significant risk factor for long-term maternal renal disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015;100:1412-6.
3. Retnakaran R, Shah BR. Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2009;181:371-6.

4. Committee on Practice B-O. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018;131:e49-e64.
5. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862-8.
6. Ruksasakul R, Tharavanij T, Sritipsukho P. Metabolic Syndrome in Thai Women Previously Diagnosed with Gestational Diabetes. *J Med Assoc Thai* 2016;99 Suppl 4:S195-202.
7. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, et al. Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94:2464-70.
8. Berry DC, Boggess K, Johnson QB. Management of Pregnant Women with Type 2 Diabetes Mellitus and the Consequences of Fetal Programming in Their Offspring. *Current diabetes reports* 2016;16:36.
9. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med* 2013;159:123-9.
10. American Diabetes A. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42:S165-S72.
11. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2560. ปทุมธานี: บริษัทร่มเย็น มีเดีย จำกัด; 2560.
12. Federation ID. IDF GDM Model of Care. Implementation Protocol. Guidelines for Healthcare Professionals. International Diabetes Federation; 2015.
13. Toledano Y, Hadar E, Hod M. Pharmacotherapy for hyperglycemia in pregnancy - The new insulins. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;145:59-66.
14. คณะอนุกรรมการอนามัยแม่และเด็ก. แนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย เรื่อง การตรวจคัดกรองเบาหวานในสตรีตั้งครรภ์ 2555.
15. Herrera KM, Rosenn BM, Foroutan J, et al. Randomized controlled trial of insulin detemir versus NPH for the treatment of pregnant women with diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:426 e1-7.
16. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:749-56.



17. Brown J, Grzeskowiak L, Williamson K, Downie MR, Crowther CA. Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD012037.
18. Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010;95:E448-55.
19. Butalia S, Gutierrez L, Lodha A, Aitken E, Zakariasen A, Donovan L. Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2017;34:27-36.
20. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018;6:e000456.
21. Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, Roque M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h102.
22. Song R, Chen L, Chen Y, et al. Comparison of glyburide and insulin in the management of gestational diabetes: A meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0182488.
23. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* 2000;343:1134-8.
24. Hebert MF, Ma X, Narahariseti SB, et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:607-14.
25. Caritis SN, Hebert MF. A pharmacologic approach to the use of glyburide in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;121:1309-12.
26. Brown J, Martis R, Hughes B, Rowan J, Crowther CA. Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD011967.
27. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;115:55-9.

28. Nachum Z, Zafran N, Salim R, et al. Glyburide Versus Metformin and Their Combination for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Study. *Diabetes Care* 2017;40:332-7.

## วัคซีนสำหรับหญิงตั้งครรภ์

### (Vaccinations for Pregnant Women: Do and Don't)

ศ.พญ.อุ๋นใจ กอนันตกุล

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

การเสริมสร้างภูมิคุ้มกัน (immunization) เป็นบทบาทที่สำคัญในการดูแลสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์และหลังคลอด การให้วัคซีนชนิด inactivated or killed ไวรัส, แบคทีเรีย หรือ toxoids ขณะตั้งครรภ์มีความปลอดภัยต่อมารดา โดยยังไม่พบหลักฐานเชิงประจักษ์ถึงผลเสียต่อทารกในครรภ์<sup>(1, 2)</sup>

ปี ค.ศ. 2012 องค์การอนามัยโลก (World Health Organization's Strategic Advisory Group of Experts on Immunization) แนะนำประเทศที่เริ่มพิจารณาหรือขยายโปรแกรมการฉีดวัคซีนให้หัตถ์ใหญ่ตามฤดูกาลให้จัดลำดับความสำคัญโดยให้หญิงตั้งครรภ์มาเป็นลำดับแรก<sup>(3)</sup>

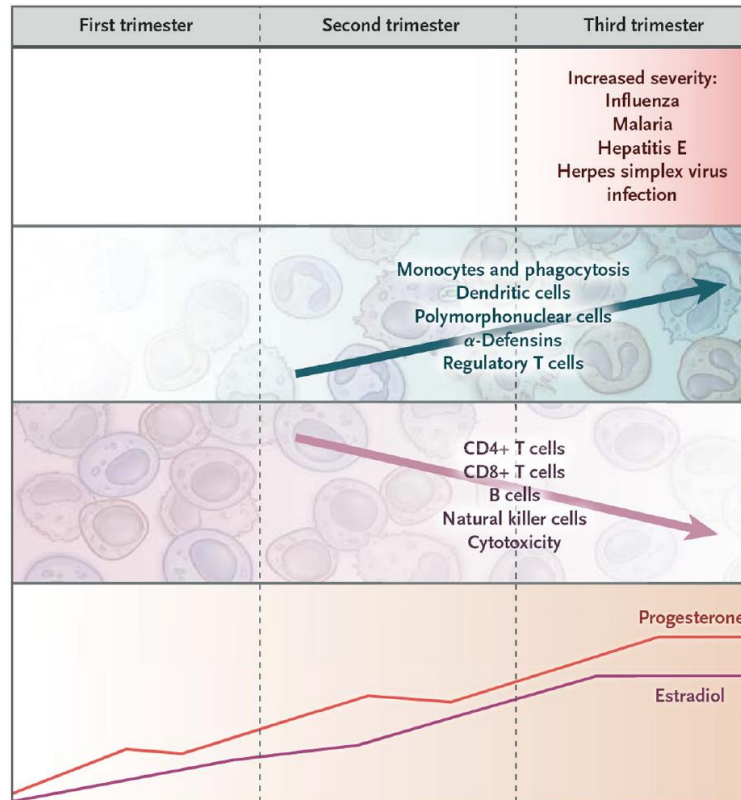
การฉีดหรือให้วัคซีนในเด็กทำให้อัตราตายจากโรคติดเชื้อลดลงมาก อย่างไรก็ตามยังมีช่วงเวลาที่ไม่สามารถครอบคลุมได้ดีคือช่วงทารกแรกเกิดถึงอายุ 2 เดือน ซึ่งเป็นช่วงเวลาก่อนการได้รับวัคซีนตามโปรแกรมปกติ การให้วัคซีนในหญิงตั้งครรภ์จึงเป็นอีกวิธีหนึ่งที่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันผ่านไปยังทารกในครรภ์และทารกแรกเกิดได้

#### ระบบภูมิคุ้มกันและการตั้งครรภ์<sup>(4)</sup>

การตั้งครรภ์ทำให้ระดับของฮอร์โมนเพศมีการเปลี่ยนแปลง ฮอร์โมนเพศทำให้การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายเกิดการเปลี่ยนแปลง ขณะตั้งครรภ์ระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนเพิ่มการตอบสนองของ type 2 helper T-cell (TH 2) ให้สูงขึ้น และลดการตอบสนองของ type 1 helper T-cell (Th1) ระดับฮอร์โมนโปรเจสเทอโรนที่เพิ่มขึ้นลดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสมดุล Th1-Th2 โดยปกติ Th2 ทำหน้าที่กระตุ้น B lymphocyte เพิ่มการสร้างแอนติบอดี กดการตอบสนองของ cytotoxic T-lymphocyte ทำให้ความแข็งแรงของระบบภูมิคุ้มกัน cell-mediated ลดลง ระบบภูมิคุ้มกันอื่น ๆ ได้แก่ phagocytic activity, alpha-defensin expression, และจำนวนของ neutrophils, monocytes, และ dendritic cells ไม่เปลี่ยนแปลง ทั้งนี้อาจพบเพิ่มขึ้นได้ในไตรมาสที่สอง และไตรมาสที่สาม

จากการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกัน cell-mediated immunity ที่ตอบสนองได้น้อยกว่าปกติ ทำให้การติดเชื้อไวรัสบางชนิด เช่น ไข้หวัดใหญ่ ตับอักเสบบางชนิด E, หรือตับอักเสบบางชนิดจากเชื้อ herpes simplex ทวีความรุนแรงตามอายุครรภ์ที่เพิ่มขึ้น

รูปที่ 1<sup>(4)</sup> การเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน โพรเจสเทอโรน และลักษณะของระบบภูมิคุ้มกันของการตั้งครรภ์ปกติ



ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์สหรัฐอเมริกาได้ให้ข้อแนะนำการเสริมสร้างภูมิคุ้มกันในหญิงตั้งครรภ์ ดังนี้<sup>(5)</sup>

- สูตินรีแพทย์ หรือบุคลากรทางการแพทย์ที่ให้การดูแลด้านสูติกรรมควรประเมินประวัติการได้รับวัคซีนของหญิงตั้งครรภ์เป็นกิจวัตร
- สูตินรีแพทย์ หรือบุคลากรทางการแพทย์ที่ให้การดูแลด้านสูติกรรมควรแนะนำหรือบริหารจัดการให้วัคซีนที่จำเป็นแก่หญิงตั้งครรภ์
- หญิงที่วางแผนการตั้งครรภ์หรือตั้งครรภ์แล้ว ควรได้รับการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่เป็นประจำทุกปี
- หญิงตั้งครรภ์ทุกรายควรได้รับวัคซีน Tdap (tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, acellular pertussis) โดยให้เร็วที่สุด ในช่วงอายุครรภ์ 27 - 36 สัปดาห์
- การพิจารณาให้วัคซีนอื่น ๆ ขณะตั้งครรภ์ขึ้นกับ อายุผู้ป่วย ประวัติการได้รับวัคซีน ภาวะทุพพลภาพ หรือมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรค

ข้อเสนอแนะการเสริมสร้างภูมิคุ้มกันสำหรับหญิงตั้งครรภ์และหลังคลอด<sup>(5)</sup>

วัคซีน	แนะนำให้ สำหรับหญิง ตั้งครรภ์ทุกราย	อาจให้เฉพาะหญิง ตั้งครรภ์บางราย ที่มีข้อบ่งชี้	ห้ามให้ระหว่าง การตั้งครรภ์	เริ่มให้หลังคลอดและหรือ ช่วงเวลาการให้นมแม่
Inactivated Influenza	X			X
Tdap	X			X
Pneumococcal		X		X
Meningococcal conjugate		X		X
Hepatitis A		X		X
Hepatitis B		X		X
Human papilloma virus				X
Measles-mumps- rubella			X	X
Varicella			X	X

เครื่องหมาย X ในช่อง หมายถึงการให้วัคซีนตามหัวข้อนั้น

### วัคซีนไขหวัดใหญ่ (Inactivated influenza vaccine)

เชื้อไขหวัดใหญ่เป็น ไวรัส RNA มี 2 serotypes คือชนิด A และ B ทั้งสองชนิดทำให้เกิดการระบาดแบบเฉพาะถิ่น (endemic) ชนิด A ทำให้เกิดการระบาดแบบทั่วไป (pandemic)

วัคซีนไขหวัดใหญ่ เป็นวัคซีนแบบ inactivated ที่กระบวนการ inactivated ทำลายส่วนของไวรัสที่ active ทำให้ไม่สามารถเกิดการติดเชื้อได้ทางคลินิก เป็นวัคซีนที่สามารถให้ได้ทุกไตรมาสของการตั้งครรภ์

ในประเทศไทยแนะนำให้ในช่วงไตรมาสที่สอง หรือสาม โดยเฉพาะช่วงที่มีการระบาดของไขหวัดใหญ่ คือก่อนฤดูฝนในเดือนเมษายน และก่อนฤดูหนาวในเดือนตุลาคม ภายหลังจากฉีดวัคซีนร่างกายจะสร้างภูมิคุ้มกันในเวลา 2 - 3 สัปดาห์และคงอยู่นาน 6 - 8 เดือน การได้รับวัคซีนหนึ่งครั้งสามารถทำให้เกิดภูมิคุ้มกันป้องกันโรคที่ตรงกับสายพันธุ์ในวัคซีนได้ร้อยละ 70 - 90 ซึ่งความแตกต่างในแต่ละบุคคลขึ้นกับอายุ ภาวะภูมิคุ้มกันของผู้รับวัคซีน ภาวะแทรกซ้อนจากการฉีดวัคซีนชนิดนี้ได้แก่ อาการเฉพาะที่ ปวด บวม คัน บริเวณที่ฉีด ไข้ ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ อาการไม่รุนแรง และหายเองได้ใน 1 - 2 วัน ไม่แนะนำให้วัคซีนในคนที่ มีประวัติแพ้ไข่ หรือมีประวัติ Guillain- Barre Syndrome (GBS) มาก่อน

ข้อแนะนำการฉีดวัคซีนเป็นผลจากการศึกษาแบบเฝ้าสังเกต (observational study) พบว่าการติดเชื้อไข้วัดใหญ่ขณะตั้งครรภ์ ที่ส่วนใหญ่เกิดจากไข้วัดใหญ่ตามฤดูกาล มักมีอาการและภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงกว่าเมื่อไม่ได้ตั้งครรภ์ ทารกช่วงอายุ 6 เดือนแรกที่ติดเชื้อไข้วัดใหญ่พบภาวะแทรกซ้อนและการตายในอัตราที่สูง โดยยังไม่มีวัคซีนป้องกันทารกในช่วงนี้ได้อย่างปลอดภัย<sup>(6)</sup> อย่างไรก็ตามทารกที่มารดาได้รับวัคซีนป้องกันไข้วัดใหญ่ขณะตั้งครรภ์พบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไข้วัดใหญ่ช่วงอายุ 6 เดือนแรกลดลง<sup>(7)</sup>

### วัคซีน Tdap (Tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, acellular pertussis vaccine)

ข้อมูลส่วนใหญ่ได้จากการศึกษาแบบเฝ้าสังเกต ในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย การศึกษาในสหราชอาณาจักรแบบวิธีการตรวจคัดกรอง พบว่ามารดาที่ฉีดวัคซีนป้องกันโรคไอกรน สามารถป้องกันโรคนี้ในทารกได้ร้อยละ 91 (95% CI, 84 - 95)<sup>(8)</sup> ส่วนการศึกษาแบบ case-control พบการป้องกันในทารกได้ร้อยละ 93 (95% CI, 81 - 97)<sup>(9)</sup>

ข้อแนะนำของการฉีดวัคซีน Tdap คือ

- ควรฉีดวัคซีน Tdap ทุกครั้งที่ตั้งครรภ์เพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกันมารดา ให้สร้างเสริม passive แอนติบอดีผ่านไปที่ทารกแรกเกิด
- ควรให้คำปรึกษาหญิงตั้งครรภ์ในเรื่องความปลอดภัย และความสำคัญของการฉีดวัคซีน เพื่อให้มั่นใจว่าทารกแรกเกิดได้รับการป้องกันสูงสุดต่อโรคไอกรน
- กรณีที่เกิดสถานการณ์จำเป็นก่อนช่วงอายุครรภ์ 27 สัปดาห์ เช่น การเกิดบาดแผล เกิดการระบาศของโรคไอกรน หรือจากเหตุจำเป็นอื่น ๆ สามารถฉีดวัคซีน Tdap ได้ก่อนเวลาตามความเหมาะสม
- หญิงตั้งครรภ์ ที่ได้รับวัคซีนก่อนอายุครรภ์ 27 สัปดาห์ ไม่จำเป็นต้องฉีดวัคซีนซ้ำอีก
- มารดาหลังคลอดที่ไม่เคยได้รับวัคซีน Tdap ขณะตั้งครรภ์ ควรได้รับการฉีดวัคซีนก่อนกลับบ้าน
- สมาชิกในครอบครัวที่ใกล้ชิดเด็ก หรือผู้ที่ให้การดูแลเด็กที่อายุน้อยกว่า 12 เดือน ที่ยังไม่เคยฉีดวัคซีนมาก่อน ควรได้รับการฉีดวัคซีนก่อนสัมผัสเด็กอย่างน้อย 2 สัปดาห์
- การฉีดวัคซีนไข้วัดใหญ่และ Tdap พร้อมกันขณะตั้งครรภ์ ยังไม่พบภาวะแทรกซ้อนใด ๆ เช่น ไข้ การแพ้ หรือมีผลการตั้งครรภ์ที่ไม่ดี ได้แก่ การคลอดก่อนกำหนด ทารกน้ำหนักตัวน้อย หรือมีขนาดตัวเล็ก<sup>(10, 11)</sup>

กรณีที่ต้องฉีดวัคซีนป้องกันบาดทะยักขณะตั้งครรภ์ไม่แนะนำฉีดวัคซีน TT (tetanus toxoid) แนะนำให้ฉีดวัคซีน dT (diphtheria-tetanus toxoid) ทดแทน ทั้งนี้โปรแกรมการฉีด dT เป็นเดี่ยวแบบเดียวกับโปรแกรมการฉีด TT

### บทบาทของสูตินรีแพทย์ (The Ob-Gyn Role)

สูตินรีแพทย์หรือบุคลากรผู้ให้การดูแลรักษาทางสูติกรรมมีบทบาทดังนี้

- การให้คำแนะนำเรื่องการฉีดวัคซีนที่จำเป็นต่อหญิงตั้งครรภ์เป็นกิจวัตร มีการศึกษาที่แสดงถึงการยอมรับและรับการฉีดวัคซีนในหญิงตั้งครรภ์เพิ่มขึ้น 5 - 50 เท่าเมื่อได้รับคำแนะนำ<sup>(12)</sup>

- การให้คำแนะนำบุคลากรในทีมการดูแลรักษาหญิงตั้งครรภ์ให้ฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่อย่างสม่ำเสมอ
- การให้ยาป้องกัน (chemoprophylaxis) ในหญิงตั้งครรภ์ที่สัมผัสผู้ป่วย เนื่องจากอาจเกิดภาวะทุพพลภาพที่รุนแรง ควรให้ทันทีหลังการสัมผัสผู้ป่วย การให้ยาหลังมีอาการแล้ว 2 วันอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงได้ เช่น การนอนในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก การใช้เครื่องช่วยหายใจ หรือการเสียชีวิต เป็นต้น
- CDC และ ACOG แนะนำให้ยา oseltamivir 75 มก รับประทานวันละหนึ่งครั้ง นาน 10 วัน ในหญิงตั้งครรภ์ที่สัมผัสผู้ป่วยหรือสงสัยเป็นไข้หวัดใหญ่จากอาการทางคลินิก โดยไม่จำเป็นว่าเคยได้รับวัคซีนมาก่อนหรือไม่ สำหรับหญิงหลังคลอดหรือหลังแท้งให้นาน 14 วัน<sup>(5)</sup>

## สรุป

การฉีดวัคซีนขณะตั้งครรภ์เป็นมาตรการเบื้องต้นที่ต้องปฏิบัติเป็นกิจวัตรของการดูแลทางสูติกรรมเพื่อป้องกัน มารดา ทารกในครรภ์ และทารกแรกเกิด<sup>(13)</sup> วัคซีนที่แนะนำให้ฉีดในหญิงตั้งครรภ์ทุกรายคือ วัคซีนไข้หวัดใหญ่ และ วัคซีนรวมบาดทะยัก คอตีบ ไอกรน วัคซีนทั้งสองชนิดเป็นแบบ inactivated ที่มีความปลอดภัยสูง สูตินรีแพทย์มีบทบาทนำ (active role) โดยทำให้เกิดการยอมรับและลดอุปสรรคของการได้รับวัคซีน ได้แก่ การให้ความรู้และมีการบริหารจัดการที่ดี

## เอกสารอ้างอิง

1. Update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. Committee Opinion No. 718. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2017; 130: e153-7.
2. Polyzos KA, Konstantelias AA, Pitsa CE, Falagas ME. Maternal influenza vaccination and risk for congenital malformations: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2015; 126: 1075-84.
3. Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012. Wkly Epidemiol Rec 2012; 87: 461-76.
4. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and Infection. N Engl J Med 2014; 370: 2211-8.
5. ACOG Committee Opinion No. 741: Maternal Immunization. Obstet Gynecol 2018; 131: e214-e217.

6. Moriarty LF, Omer SB. Infants and the seasonal influenza vaccine: a global perspective on safety, effectiveness, and alternate forms of protection. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 2721-8.
7. Nunes MC, Cutland CL, Jones S, Downs S, Weinberg A, Ortiz JR, et al. Efficacy of maternal influenza vaccination against all-cause lower respiratory tract infection hospitalizations in young infants: results from a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1066-71.
8. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014; 384: 1521-8.
9. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 333-7.
10. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, Weintraub ES, Vazquez-Benitez G, McNeil MM, et al. Safety of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis and influenza vaccinations in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 1069-74.
11. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, McNeil MM, Naleway AL, Klein NP, et al. Association of Tdap vaccination with acute events and adverse birth outcomes among pregnant women with prior tetanus-containing immunizations. *JAMA* 2015; 314: 1581-7.
12. Influenza vaccination during pregnancy. ACOG Committee Opinion No. 732. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2018;131: e109-14.
13. Swamy GK, Heine RP. Vaccinations for pregnant women. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 212-26.



## Cervical Cancer: Time to Update:

### Revised FIGO staging for cervical cancer (FIGO 2018)

รศ.นพ.กิตติภัต เจริญขวัญ

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

การกำหนดระยะโรค (staging) เป็นกระบวนการสำคัญลำดับแรก ๆ ที่ต้องดำเนินการ หลักจากให้การวินิจฉัยมะเร็ง เพื่อให้ได้ข้อมูลเกี่ยวกับการแพร่กระจายทางกายวิภาคของมะเร็งและโอกาสในการรอดชีวิตก่อนพิจารณาการรักษาที่เหมาะสมสำหรับระยะโรค นอกจากนี้ระยะของโรคมะเร็งยังใช้เป็นหลักในการเปรียบเทียบอุบัติการณ์และผลการรักษามะเร็งระยะสถาบันหรือภูมิภาคต่าง ๆ ด้วย

มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งในสตรีที่พบบ่อยเป็นอันดับที่ 4 ทั่วโลก แต่หากพิจารณาเฉพาะประเทศที่มีรายได้น้อยหรือรายได้ปานกลาง จะเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยเป็นอันดับที่ 2 ในสตรี โดยร้อยละ 85 ของสตรีที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งปากมดลูกอยู่ในประเทศกำลังพัฒนา ซึ่งมีข้อจำกัดในการเข้าถึงเทคโนโลยีใหม่ ๆ ในการตรวจวินิจฉัยและการรักษา<sup>(1)</sup> จากข้อมูลดังกล่าวเกณฑ์การกำหนดระยะโรคที่เสนอโดย International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) ก่อนหน้านี้ในปี ค.ศ. 2009 จึงอาศัยข้อมูลที่ได้จากการตรวจทางคลินิก (clinical staging) เป็นหลัก อย่างไรก็ตาม ในทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องของเทคโนโลยีในการตรวจทางรังสี ทั้งในด้านคุณภาพและการเข้าถึงกลุ่มประชากรในวงกว้างขึ้น แม้ในประเทศกำลังพัฒนา นอกจากนี้ ยังมีการทำผ่าตัดเพื่อกำหนดระยะโรคมะเร็งกันมากขึ้นในสถาบันต่าง ๆ ทั้งโดยการเปิดแผลหน้าท้องและการผ่าตัดผ่านกล้อง แม้ในประเทศที่มีรายได้น้อย ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการผ่าตัดเพื่อตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานและรอบเส้นเลือด aorta ทั้งนี้ข้อมูลเกี่ยวกับการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังตำแหน่งดังกล่าว มีผลในการวางแผนการให้รังสีรักษา ด้วยเหตุนี้ คณะกรรมการด้านมะเร็งนรีเวชของ FIGO จึงได้ปรับปรุงเกณฑ์ในการกำหนดระยะโรคใหม่ โดยอาศัยข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมตามหลักการของเวชศาสตร์เชิงประจักษ์ และผนวกข้อมูลที่ได้จากการประเมินการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานและรอบเส้นเลือด aorta จากการตรวจทางรังสีวิทยาและ/หรือผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของต่อมน้ำเหลืองที่ได้จากการผ่าตัดร่วมด้วย<sup>(2-4)</sup> ทั้งนี้ การนำข้อมูลจากการตรวจทางรังสีวิทยาและผลการตรวจทางพยาธิวิทยา มาใช้ประกอบการกำหนดระยะโรคนั้น สามารถยึดหยุ่นได้ ตามความจำเป็นและความเหมาะสมในแต่ละสถาบัน

ตารางที่ 1 แสดงเกณฑ์การกำหนดระยะโรคใหม่ล่าสุด (FIGO 2018) สำหรับมะเร็งปากมดลูก

ระยะ	เกณฑ์การกำหนดระยะ
I	พบมะเร็งที่ตำแหน่งปากมดลูกเท่านั้น (ไม่สนใจว่ามีการลุกลามไปที่ตัวมดลูกหรือไม่)
IA	มะเร็งที่พบจากการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์เท่านั้น และมีความลึกของการลุกลามเข้าสู่ชั้นสโตรมา < 5 มิลลิเมตร
IA1	มะเร็งที่มีความลึกของการลุกลาม < 3 มิลลิเมตร
IA2	มะเร็งที่มีความลึกของการลุกลาม $\geq$ 3 มิลลิเมตร แต่ < 5 มิลลิเมตร
IB	มะเร็งที่มีความลึกของการลุกลามเข้าสู่ชั้นสโตรมา $\geq$ 5 มิลลิเมตร
IB1	มะเร็งที่มีความลึกของการลุกลาม $\geq$ 5 มิลลิเมตร และมีขนาดส่วนที่ใหญ่ที่สุด < 2 เซนติเมตร
IB2	มะเร็งที่มีขนาดส่วนที่ใหญ่ที่สุด $\geq$ 2 เซนติเมตร แต่ < 4 เซนติเมตร
IB3	มะเร็งที่มีขนาดส่วนที่ใหญ่ที่สุด $\geq$ 4 เซนติเมตร
II	พบมะเร็งลุกลามออกนอกปากมดลูกและตัวมดลูก โดยอาจลุกลามไปที่ช่องคลอด (แต่ไม่ถึงส่วน 1/3 ล่างของช่องคลอด) หรือเนื้อเยื่อข้างมดลูก (parametrium) (แต่ไม่ถึงผนังอุ้งเชิงกราน)
IIA	มะเร็งที่มีการลุกลามไปที่ช่องคลอดส่วน 2/3 บน โดยไม่มีการลุกลามไปที่เนื้อเยื่อข้างมดลูก
IIA1	มะเร็งที่มีขนาดส่วนที่ใหญ่ที่สุด < 4 เซนติเมตร
IIA2	มะเร็งที่มีขนาดส่วนที่ใหญ่ที่สุด $\geq$ 4 เซนติเมตร
IIB	มะเร็งที่มีการลุกลามไปที่เนื้อเยื่อข้างมดลูก (แต่ไม่ถึงผนังอุ้งเชิงกราน)
III	พบมะเร็งลุกลามไปที่ส่วน 1/3 ล่างของช่องคลอด และ/หรือ ผนังอุ้งเชิงกราน และ/หรือ ทำให้เกิดการอุดตันของท่อไต ทำให้เกิดภาวะไตบวมหรือหยุดทำงาน (hydronephrosis หรือ non-functioning kidney) และ/หรือ มีการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานและ/หรือ ต่อมน้ำเหลืองรอบเส้นเลือดเอออร์ตา
IIIA	มะเร็งลุกลามไปที่ส่วน 1/3 ล่างของช่องคลอด (แต่ไม่มีการลุกลามถึงผนังอุ้งเชิงกราน)
IIIB	มะเร็งลุกลามไปที่ผนังอุ้งเชิงกราน และ/หรือ ทำให้เกิดการอุดตันของท่อไต ทำให้เกิดภาวะไตบวมหรือหยุดทำงาน (hydronephrosis หรือ non-functioning kidney)
IIIC	มะเร็งมีการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานและ/หรือต่อมน้ำเหลืองรอบเส้นเลือดเอออร์ตา (กำหนดด้วย r หรือ p เพิ่มเติม)
IIIC1	มะเร็งแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน เท่านั้น
IIIC2	มะเร็งแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองรอบเส้นเลือดเอออร์ตา
IV	มะเร็งแพร่กระจายออกนอกอุ้งเชิงกราน (true pelvis) หรือลุกลามเข้าสู่เยื่อบุกระเพาะปัสสาวะหรือลำไส้ตรง (โดยยืนยันจากผลการตรวจทางพยาธิวิทยา)
IVA	มะเร็งลุกลามเข้าสู่เยื่อบุกระเพาะปัสสาวะหรือลำไส้ตรง
IVB	มะเร็งแพร่กระจายออกนอกอุ้งเชิงกราน (distant metastasis)

## ข้อสังเกต

1. หากมี ผลการตรวจทางรังสีวิทยา และ/หรือ ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาที่ได้จากการผ่าตัด สามารถนำมาใช้ประกอบกับผลการตรวจทางคลินิกเพื่อใช้บอกขนาดของก้อนมะเร็งและการลุกลามแพร่กระจาย ในทุกระยะของโรค อย่างไรก็ตาม มิได้กำหนดเป็นข้อบังคับให้ต้องทำการตรวจทางรังสีวิทยาหรือทำการผ่าตัดเพื่อส่งชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยาในผู้ป่วยทุกราย ทั้งนี้ขึ้นกับความเหมาะสมตามดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา ซึ่งอาจต่างกันไปตามทรัพยากรที่มีในแต่ละสถาบัน
2. ตัวย่อ r (radiology) หรือ p (pathology) ใช้ต่อท้ายระยะของโรค เพื่อระบุแหล่งข้อมูลที่ใช้กำหนดระยะโรคในระยะ IIIC เช่น มะเร็งที่พบว่ามี การแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน จากการตรวจทางรังสีวิทยา จะกำหนดให้อยู่ในระยะ IIIC1r เป็นต้น
3. สำหรับการกำหนดระยะของโรคในมะเร็งที่พบจากการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์เท่านั้น (ระยะที่ IA-IB1) จะพิจารณาจากความรู้สึกของการลุกลามเข้าสู่ชั้นสโตรมาเท่านั้น โดยยกเลิกการพิจารณาจากขนาดของการลุกลามด้านข้าง (lateral extent) และไม่นำการมีหรือไม่มีการลุกลามเข้าสู่หลอดเลือด-หลอดน้ำเหลือง (lymph-vascular space invasion, LVSI) มาพิจารณาร่วมในการกำหนดระยะโรค

## เอกสารอ้างอิง

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
2. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143 Suppl 2:22-36.
3. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145:129-35.
4. Matsuo K, Machida H, Mandelbaum RS, Konishi I, Mikami M. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. *Gynecol Oncol.* 2019;152:87-93.

## Cervical Cancer: Time to update

ผศ.พญ.ฐานิตรา ตันติเตมิต

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

### มะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ (Locally advanced cervical cancer : LACC)

มะเร็งปากมดลูก เป็นมะเร็งที่พบได้มากในประเทศที่กำลังพัฒนา โดยที่ประมาณสองในสามของผู้ป่วยในกลุ่มประเทศนี้เป็นมะเร็งปากมดลูกในระยะลุกลามเฉพาะที่ (Locally advanced cervical cancer: LACC) หรือมะเร็งปากมดลูกระยะ IB2-IVA<sup>(1)</sup> การรักษามาตรฐานสำหรับมะเร็งในระยะนี้คือการให้การรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด (Concurrent chemoradiation; CCRT) แต่ผลการรักษายังไม่เป็นที่น่าพอใจนัก โดยเฉพาะในระยะ IIB-IVA ปัจจุบันจึงมีการศึกษามากมายเพื่อหาวิธีที่เหมาะสม โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมรอยโรคเฉพาะที่ ลดผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษา และป้องกันการแพร่กระจายของโรค

### การประเมินก่อนการรักษาและการกำหนดระยะของโรค (Pretreatment Evaluation and Staging)

มะเร็งปากมดลูกสามารถแพร่กระจายโดยตรงไปยังเนื้อเยื่อข้างเคียง แพร่กระจายทางหลอดน้ำเหลือง และส่วนน้อยกระจายทางกระแสเลือดไปยังปอด ตับ และกระดูกได้ ภายหลังการวินิจฉัยมะเร็งปากมดลูกจากผลทางพยาธิวิทยา เราต้องประเมินการแพร่กระจายของโรค เพื่อกำหนดระยะของโรคและเป็นแนวทางในการดูแลรักษาต่อไป การกำหนดระยะของโรคทางนรีเวชอ้างอิงจากคณะกรรมการของสหพันธ์สูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา (The International Federation of Gynecology and Obstetrics: FIGO) สำหรับมะเร็งปากมดลูกจะเป็นการกำหนดระยะทางคลินิก (Clinical staging) เนื่องจากทำได้ง่ายโดยเฉพาะในกลุ่มประเทศที่มีทรัพยากรจำกัด ประกอบด้วย การตรวจร่างกาย การตรวจภายใน การตรวจเบ้องต้นทางรังสีวิทยา และการส่องกล้องตรวจดูอวัยวะข้างเคียง ในปีพ.ศ. 2651 ได้มีการปรับปรุงการจัดระยะของโรคใหม่ (FIGO 2018)<sup>(2)</sup> ดังนี้

- แบ่งระยะ IB เป็น IB1, IB2, IB3 ตามขนาดของเนื้องอก < 2 ซม. 2 - 4 ซม. หรือ > 4 ซม.
- เพิ่มระยะ IIIC ซึ่งแตกต่างจากที่ผ่านมาโดยมีการนำลักษณะของต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน (pelvic node) และต่อมน้ำเหลืองรอบ ๆ เส้นเลือดแดงใหญ่ (para-aortic node) มาร่วมประเมิน และแบ่งย่อยเป็นระยะ IIIC1 และ IIIC2 ตามลำดับ ทั้งนี้เพื่อให้การกำหนดระยะมีความแม่นยำ และบอกการพยากรณ์โรคได้ดียิ่งขึ้น การประเมินการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองนี้ สามารถทำได้ทั้งจากการตรวจทางรังสีวิทยา (radiological modalities) หรือผลตรวจทางพยาธิวิทยาที่ได้จากการผ่าตัด (surgical staging) ซึ่งยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาที่น่าเชื่อถือยืนยันว่าวิธีใดเหมาะสมกว่ากัน<sup>(2, 3)</sup>

มีการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการประเมินต่อมน้ำเหลืองรอบเส้นเลือดแดงใหญ่ (para-aortic node) ก่อนการรักษาในมะเร็งระยะลุกลามเฉพาะที่ พบว่ามีการศึกษาแบบสุ่มเพียงการศึกษาเดียวในผู้ป่วย 61 ราย เปรียบเทียบการประเมินต่อมน้ำเหลืองโดยการผ่าตัด (Surgical staging) เทียบกับการประเมินโดยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์และคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Clinical staging) ผลการศึกษาพบว่า Surgical staging ไม่ได้เพิ่มภาวะแทรกซ้อน แต่อัตรารอดชีวิตโดยรวม (Overall survival) และอัตรารอดชีวิตโดยปราศจากการลุกลาม (Progression-free survival) น้อยกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม Clinical staging<sup>(4)</sup> อย่างไรก็ตามข้อสรุปนี้ได้มาจากเพียงการศึกษาเดียวในกลุ่มผู้ป่วยขนาดเล็ก การนำไปใช้ควรรอข้อมูลจากการศึกษาขนาดใหญ่ที่มีความน่าเชื่อถือมากขึ้น ดังนั้นการตัดสินใจวิธีประเมินลักษณะของต่อมน้ำเหลืองในปัจจุบันจึงยังไม่มีแนวทางชัดเจน ขึ้นอยู่กับประสบการณ์และความชำนาญของแพทย์ผู้รักษาแต่ละราย

## การรักษามะเร็งระยะลุกลามเฉพาะที่

### 1. ระยะ IB2-IIA

#### 1.1 การรักษาหลัก: การผ่าตัดหรือรังสีรักษา (Surgery or Radiation)

จากการศึกษาที่ผ่านมามีการรักษาในมะเร็งระยะ IB2-IIA สามารถเลือกการรักษาได้ทั้งแบบผ่าตัดซึ่งเป็นการผ่าตัดแบบถอนรากถอนโคน (radical hysterectomy) หรือการรักษาด้วยรังสีรักษาโดยมีข้อมูลยืนยันว่ามีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน Bansal และคณะ ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IB1-IIA จำนวน 4,885 ราย ในปี พ.ศ.2552 เปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาหลักโดยการผ่าตัดเทียบกับรังสีรักษา พบว่าการผ่าตัดจะมีประสิทธิภาพที่ดีกว่าในกรณีที่เนื้องอกขนาดไม่เกิน 6 เซนติเมตร หากเนื้องอกมีขนาดใหญ่ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน<sup>(5)</sup> ข้อมูลล่าสุดจากการศึกษาแบบสุ่ม (Randomized study) ในปี พ.ศ.2560 เปรียบเทียบผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IB-IIA ที่ได้รับการรักษาแบบผ่าตัดแบบถอนรากถอนโคน (radical hysterectomy) จำนวน 172 ราย กับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาหลักด้วยรังสีรักษา (External beam radiotherapy) จำนวน 171 ราย ติดตามผลการรักษาเป็นเวลอย่างน้อย 19 ปี ผลการศึกษายืนยันว่าอัตราการรอดชีวิต (Overall survival) ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน กลุ่มที่ผ่าตัดและกลุ่มที่ได้รับรังสีรักษามีอัตราการรอดชีวิตที่ 20 ปี ร้อยละ 72 และร้อยละ 77 ตามลำดับ นอกจากนี้อัตราการกลับเป็นซ้ำ (recurrent rate) ระยะเวลาการกลับเป็นซ้ำ (median time to relapse) และรูปแบบการกลับเป็นซ้ำ (pattern of recurrence) ไม่แตกต่างกัน ผลข้างเคียงจากการรักษาจะพบมากในกรณีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเสริมหรือได้รับการรักษาทั้งสองวิธีร่วมกัน<sup>(6)</sup>

#### 1.2 การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery)

การรักษาวิธีนี้เป็นอีกทางเลือกเพื่อลดขนาดของเนื้องอกก่อนผ่าตัด ลดการแพร่กระจายยังเนื้อเยื่อข้างปากมดลูก (parametrium invasion) และการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง (lymph node metastasis) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการผ่าตัด ลดผลข้างเคียงจากการฉายแสงภายหลัง

การผ่าตัด และเพิ่มอัตราการรอดชีวิต การศึกษาการให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดจะเป็นการศึกษาแบบเปรียบเทียบกับการรักษาหลักคือการผ่าตัดและรังสีรักษา

*การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดเปรียบเทียบกับการผ่าตัดแบบถอนรากถอนโคน (Compared with radical hysterectomy surgery)* การศึกษาแบบสุ่มขนาดใหญ่โดย Gynecologic Oncology Group เปรียบเทียบทั้งสองวิธีในผู้ป่วยมะเร็งเร็งปากมดลูกระยะ IB ที่มีขนาดเนื้องอกมากกว่าหรือเท่ากับ 4 เซนติเมตร จำนวน 288 ราย ระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 62 เดือน พบว่าอัตราการตายแสงภายหลังการรักษา อัตราการตาย และอัตราการกลับเป็นซ้ำไม่แตกต่างกัน การศึกษานี้สรุปว่าการให้เคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดไม่มีประโยชน์ในการเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา<sup>(7)</sup> มีการทบทวนวรรณกรรมจากงาน 6 งานวิจัยแบบสุ่ม (Cochrane review 2012) ซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วยมะเร็งเร็งปากมดลูกระยะ IB-III B (ร้อยละ 66 อยู่ในระยะ IB-IIA) จำนวน 107 - 291 ราย พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดมีประโยชน์ในการลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ เพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยรวม และอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากการลุกลามเปรียบเทียบกับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว<sup>(8)</sup> การทบทวนวรรณกรรมนี้ ไม่ได้วิเคราะห์เกี่ยวกับการรักษาเสริมด้วยการฉายแสง และผลข้างเคียงจากการรักษา โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา ทั้งการผ่าตัด เคมีบำบัด และรังสีรักษา ผลการศึกษาจากการทบทวนวรรณกรรมนี้ยังไม่สามารถให้ข้อสรุปได้ชัดเจนว่า การให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดจะมีประโยชน์มากกว่า เนื่องจากข้อมูลที่ได้มาจากการรวบรวมเพียง 4 งานวิจัย ซึ่งมีวิธีการรักษาแตกต่างกันในแง่ของการเลาะต่อมน้ำเหลืองรอบหลอดเลือดใหญ่และการพิจารณาให้การรังสีรักษาหลังการผ่าตัด

ต่อมา มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (systematic and meta-analysis) จากการศึกษาที่มากขึ้นโดยรวบรวมจาก 5 การศึกษาแบบสุ่ม และ 4 การศึกษาเชิงสังเกต มีผู้ป่วยมะเร็งเร็งปากมดลูกระยะ IB1-IIA 1,784 ราย พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด ช่วยลดขนาดของเนื้องอก ลดการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและอวัยวะอื่น (lymph node and distant metastasis) สัมพันธ์กับการลดการรักษาเสริมด้วยการฉายแสง แต่อุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่และ อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากการลุกลามไม่แตกต่างกับการผ่าตัดอย่างเดียว มีเพียงการศึกษาเชิงสังเกตเพียงการศึกษาเดียวที่ศึกษาอัตราการรอดชีวิตโดยรวม และพบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยรวมกลับลดลงในกลุ่มที่ให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดเมื่อเทียบกับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว<sup>(9)</sup>

*การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดเปรียบเทียบกับรังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัด (compared with concurrent chemoradiation)* การศึกษาแบบสุ่มล่าสุดในปีพ.ศ.2561 ประเมินการให้ยาเคมีบำบัดด้วย carboplatin และ paclitaxel ทุก 3 สัปดาห์ ตามด้วยการผ่าตัดแบบถอนรากถอนโคน (radical hysterectomy) เปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐาน โดยการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิด cisplatin ทุกสัปดาห์นาน 5 สัปดาห์ ในผู้ป่วยมะเร็งเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell carcinoma ระยะ IB-II B จำนวน 633 ราย ติดตามผลการรักษาที่ระยะเวลาเฉลี่ย 58.5 เดือน พบว่าระยะเวลาปลอดโรคที่ 5 ปี ในกลุ่มที่ให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดเท่ากับร้อยละ 69.3 ซึ่งน้อยกว่าระยะเวลาปลอดโรคที่ 5 ปี ในกลุ่มที่ให้การรักษาแบบมาตรฐาน (ร้อยละ 76.7) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 5 ปี ในกลุ่มที่ให้ยาเคมีบำบัดเทียบกับการรักษามาตรฐานเท่ากับร้อยละ 74.7 และ 75.4 ตามลำดับ จากการศึกษาไม่แนะนำให้

เคมีบำบัดก่อนผ่าตัดเพื่อรักษามะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ในระยะ IB2-IIB<sup>(10)</sup> European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) กำลังทำการศึกษาระบบสุ่มเปรียบเทียบการรักษาทั้งสองวิธีนี้เช่นเดียวกัน โดยศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IB2, IIA ที่มีขนาดเนื้องอกมากกว่า 4 เซนติเมตร และระยะ IIB มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 686 ราย โดยมีวัตถุประสงค์หลักคือ อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี คาดว่าผลการศึกษานี้จะเสร็จสิ้นในปี (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00039338)

### 1.3 การรักษาเสริมหลังการผ่าตัด (Postoperative adjuvant therapy)

ภายหลังการรักษาหลักแบบผ่าตัดแบบถอนรากถอนโคน (radical hysterectomy) ผู้ป่วยจะได้รับการแบ่งกลุ่มตามความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของโรค โดยดูจากผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา หากมีความเสี่ยงต่ำ ให้เฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำ ไม่ต้องรับการรักษาเสริม หากมีความเสี่ยงปานกลางพิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยรังสีรักษา และในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงจะให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด<sup>(11)</sup>

มีสมมติฐานว่าหากให้การรักษาเสริมร่วมกับยาเคมีบำบัดในกลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลาง หรือเพิ่มจำนวนครั้งของการให้ยาเคมีบำบัดในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง อาจจะช่วยลดการแพร่กระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลืองและอวัยวะอื่น ซึ่งอาจทำให้อัตราการอยู่รอดเพิ่มขึ้นได้ มีการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IB1-IIB ภายหลังการผ่าตัดและอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง พบว่าการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด ช่วยลดอัตราการกลับเป็นซ้ำและอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากการลุกลาม เฉพาะในกลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลางมากกว่า 1 ข้อ หากมีความเสี่ยงเพียงข้อเดียวการให้ CCRT ไม่มีประโยชน์เพิ่มเติม<sup>(12)</sup> มีการทบทวนวรรณกรรมจาก 3 การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบการรักษาเสริมทั้งสองวิธี ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IA2-IIA ภายหลังการรักษาด้วยการผ่าตัด และมีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำอย่างน้อย 1 ข้อ พบว่าการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด ช่วยเพิ่มอัตราการอยู่รอดโดยรวม และมีผลข้างเคียงจากการรักษาที่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามการแปลผลอาจมีข้อจำกัด เนื่องจากคุณภาพของการศึกษาที่ทบทวนอยู่ในระดับ ปานกลาง และจำนวนผู้ป่วยที่รวบรวมจากการศึกษายังมีน้อย<sup>(13)</sup>

งานวิจัยที่กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษา ได้แก่ GOG-0263 (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01101451) เป็นศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ การให้การรักษาเสริมด้วยรังสีรักษาเพียงอย่างเดียว เปรียบเทียบกับการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ I/IIA ที่ได้รับการผ่าตัดแล้วและมีความเสี่ยงในระดับปานกลาง (Randomized Phase III Clinical Trial of Adjuvant Radiation Versus Chemoradiation in Intermediate Risk, Stage I/IIA Cervical Cancer Treated with Initial Radical Hysterectomy and Pelvic Lymphadenectomy) อีกการศึกษาคืองานวิจัยของ (RTOG)-0724 (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00980954) เป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นซ้ำภายหลังการผ่าตัด และได้รับการรักษาเสริมด้วยการรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดตามมาตรฐาน (Phase III randomized study of concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy with or without adjuvant chemotherapy in high-risk patients with early-stage cervical carcinoma following radical hysterectomy)

## 2. Stage IIB-IVA

### 2.1 การให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด (concomitant chemoradiation, CCRT)

การรักษามาตรฐานสำหรับมะเร็งปากมดลูกในระยะนี้คือ การให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด โดยมีหลักฐานยืนยันจากการศึกษาแบบสุ่มขนาดใหญ่ (RTOG 90-01) การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Cochrane review) และจากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (systematic review and meta-analysis) ผลการศึกษาทั้งหมดสอดคล้องกันว่า การรักษาแบบรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการอยู่รอด และอัตราการปลอดโรคที่มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยรังสีรักษาเพียงอย่างเดียว โดยมีผลข้างเคียงจากการรักษาเพิ่มขึ้นตามชนิดของยาเคมีบำบัดที่ใช้<sup>(14-16)</sup> การศึกษาล่าสุดในปีที่ผ่านมา โดย Shrivastava และคณะ ทำการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกชนิด Squamous cell carcinoma ระยะที่ 3 จำนวน 850 ราย เปรียบเทียบการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด (Radiotherapy + weekly cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup>) กับการรักษาด้วยรังสีรักษาเพียงอย่างเดียว (External beam therapy total 50 Gy + Brachytherapy) ผลการศึกษายืนยันว่าการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดให้ผลการรักษาที่ดีกว่าในแง่ของอัตราการอยู่รอดและอัตราการปลอดโรค<sup>(17)</sup>

**2.2 การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด (Neoadjuvant before definite CCRT)** หลักการในการใช้ยาเคมีบำบัดก่อนการรักษาหลักที่เป็นมาตรฐาน เพื่อลดขนาดของเนื้องอก และเพิ่มประสิทธิภาพในควบคุมโรค นอกจากนี้ผู้ป่วยในกลุ่มประเทศที่กำลังพัฒนาหรือมีฐานะทางเศรษฐกิจปานกลางถึงต่ำ อาจจะมีข้อจำกัดในการเข้าถึงการรักษาด้วยรังสี ทำให้การรักษาล่าช้า และมีผลต่ออัตราการรอดชีวิตที่แย่งได้<sup>(18)</sup> วิธีนี้จึงเป็นอีกทางเลือกในการรักษา จากข้อมูลการศึกษาระยะที่ 2 ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IB2-IVA จำนวน 45 - 50 ราย พบว่าวิธีนี้เป็นทางเลือกที่เป็นไปได้ และปลอดภัย โดยมีอัตราการตอบสนองแบบสมบูรณ์เท่ากับร้อยละ 45 - 51 อัตราการอยู่รอดที่ 3 ปี เท่ากับร้อยละ 71.3 - 80<sup>(19, 20)</sup> ในงานประชุม ASCO 2018, Silva และคณะ ได้นำเสนอผลการศึกษาดำเนินการให้ยาเคมีบำบัด cisplatin ร่วมกับ gemcitabine จำนวน 3 รอบ ตามด้วยการรักษาหลัก เปรียบเทียบกับ กลุ่มที่ทำการรักษาหลักด้วยการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด (weekly cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup>/w + RT 50.4 Gy, BCT) ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IIB-IVA จำนวน 107 ราย พบว่าอัตราการอยู่รอดโดยรวม และการตอบสนองโดยรวมไม่แตกต่างกัน แต่การตอบสนองแบบสมบูรณ์ในกลุ่มที่รักษาด้วยการรักษาหลักมีมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(21)</sup>

งานวิจัยที่กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษา เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการรักษาด้วยวิธีนี้ คือ การศึกษาการให้ยาเคมีบำบัดด้วย carboplatin และ paclitaxel ก่อนการรักษาหลักเทียบกับการรักษาหลัก โดยการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด cisplatin ในผู้ป่วยระยะที่ IB1 ที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองถึงระยะ IVA จำนวน 770 ราย (Induction Chemotherapy Plus Chemoradiation as First Line Treatment for Locally Advanced Cervical Cancer : INTERLACE ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01566240)



**2.3 การให้เคมีบำบัดภายหลังการรักษาหลัก (Adjuvant CMT or consolidation CMT after definite CRT)** การให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม อาจจะสามารถเพิ่มอัตราการอยู่รอดโดยรวมได้ โดยลดหรือกำจัดรอยโรคที่หลงเหลืออยู่ รวมถึงรอยโรคที่มองไม่เห็นซึ่งอยู่นอกขอบเขตของการรังสีรักษา จากการศึกษาย้อนหลังที่ผ่านมา พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม ซึ่งมีทั้งการให้ cisplatin ร่วมกับ 5FU, cisplatin ร่วมกับ paclitaxel และ cisplatin ร่วมกับ ifosfamide มีประโยชน์ในแง่ของการลดการกลับเป็นซ้ำ เพิ่มระยะเวลาการปลอดโรค และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยรวม เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐาน<sup>(22 - 24)</sup> แต่จากการทบทวนวรรณกรรมในผู้ป่วยระยะ IIB-IVA จำนวน 978 ราย ไม่สามารถให้ข้อสรุปได้ เนื่องจากผลการศึกษาจากการศึกษาแบบสุ่ม 2 การศึกษาไม่เป็นไปในทางเดียวกัน<sup>(25)</sup> The OUTBACK Trial (GOG 0274) เป็นงานวิจัยแบบสุ่มที่อยู่ในระหว่างการศึกษา โดยศึกษาการรักษาหลักด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด (45 - 50.4 Gy EBRT followed by BCT ร่วมกับ CDDP 40mg/m<sup>2</sup> ต่อสัปดาห์เป็นเวลา 5 สัปดาห์) เทียบกับการรักษาด้วยวิธีเดียวกันตามด้วย carboplatin ร่วมกับ paclitaxel ทุก 3 สัปดาห์ เป็นเวลา 4 รอบ (A Phase III Trial of Adjuvant Chemotherapy Following Chemoradiation as Primary Treatment for Locally Advanced Cervical Cancer Compared to Chemoradiation Alone: NCT01414608)

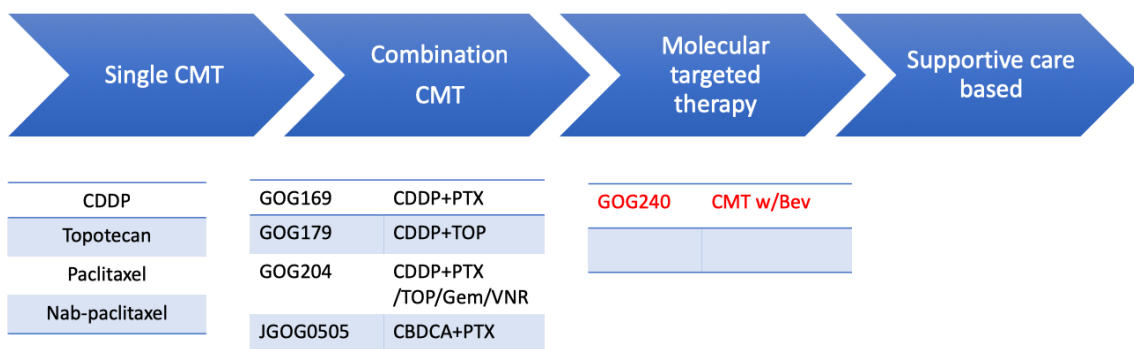
### มะเร็งปากมดลูกระยะแพร่กระจายและระยะกลับเป็นซ้ำ (Metastatic and Recurrent cervical cancer)

ปัจจุบันการรักษาหลักในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะแพร่กระจายหรือระยะ IVB คือการให้ยาเคมีบำบัด ส่วนการรักษาในระยะกลับเป็นซ้ำจะขึ้นอยู่กับวิธีการรักษาที่ผ่านมา อาจจะทำได้ทั้งการผ่าตัดรังสีรักษา หรือยาเคมีบำบัด มีการศึกษาที่ผ่านมามากมายพยายามที่จะหายาเคมีบำบัดและสูตรยาที่เหมาะสมในการเพิ่มอัตราการอยู่รอด (รูปภาพ 1) แต่การพยากรณ์โรคโดยรวมของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ยังคงไม่ดีนัก จากการศึกษาในประเทศไทย อัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี ในผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำและได้รับเคมีบำบัดอยู่ที่ประมาณร้อยละ 18.1 และมีระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ยเพียง 7.8 - 11.8 เดือน<sup>(26, 27)</sup>

ปัจจุบันมีการศึกษาเพิ่มเติมนอกจากการใช้ยาเคมีบำบัด ซึ่งเป็นการรักษาแบบจำเพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็ง (targeted therapy) และลดผลข้างเคียงที่มีต่อเซลล์ปกติ การศึกษาล่าสุดที่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตคือการใช้ยาในกลุ่มที่ยับยั้งกระบวนการสร้างเส้นเลือดใหม่ที่มีชื่อว่า Bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัด (Gynecologic Oncology Group: GOG 240) การศึกษานี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะแพร่กระจายและระยะกลับเป็นซ้ำ โดยมากกว่าร้อยละ 70 ของผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดมาก่อนแล้ว ผลการศึกษาพบว่า การให้ bevacizumab 15 mg/kg ร่วมกับยาเคมีบำบัด cisplatin - paclitaxel หรือ topotecan-paclitaxel สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 3.5 เดือน (16.8 เทียบกับ 1.3 เดือน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีอัตราการรอดแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้น 1.3 เดือน (8.4 เทียบกับ 7.1 เดือน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน ผลข้างเคียงที่พบมากขึ้นได้แก่ การเกิดรอยร้าวในระบบทางเดินอาหารและทางเดินปัสสาวะ (GI/GU fistula) ภาวะโปรตีนรั่วในทางเดินปัสสาวะ (Proteinuria) และการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (Thrombosis/embolism)<sup>(28)</sup>

สำหรับผู้ป่วยระยะแพร่กระจาย (Metastatic cancer) การรักษาเพิ่มเติมด้วยรังสีรักษาควบคู่กับเคมีบำบัด อาจเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมโรคเฉพาะที่ และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้<sup>(29)</sup> Wang และคณะได้ทำการศึกษาโดยใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลมะเร็งแห่งชาติตั้งแต่ปีพ.ศ.2547 - 2557 มีผู้ป่วยที่วินิจฉัยมะเร็งระยะแพร่กระจาย 3,169 ราย ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว 808 ราย และได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษาควบคู่กับเคมีบำบัด 2,361 ราย ติดตามการรักษาที่ระยะเวลาเฉลี่ย 13.3 เดือน ผลการศึกษาพบว่า การให้รังสีรักษาสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองระยะไกล กลุ่มที่ได้รังสีรักษาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 45 Gy และกลุ่มที่ได้รับทั้งการฉายแสงภายนอกและการฝังแร่ร่วมกัน (ERBT+BCT)<sup>(30)</sup>

ภาพที่ 1 การรักษามะเร็งปากมดลูกระยะแพร่กระจายและระยะกลับเป็นซ้ำ



CBDCA-carboplatin; CDDP- cisplatin, CMTw/Bev-chemotherapy with bevacizumab, Gem-gemcitabine, PTX-paclitaxel, TOP-topotecan, VNR-Venorelbine

## สรุป

มะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ ยังคงเป็นปัญหาหลักของการรักษา เนื่องจากผลการรักษายังไม่เป็นที่น่าพอใจนัก ข้อมูลจากการศึกษาปัจจุบันยังคงยืนยันว่าการรักษาที่เป็นมาตรฐานคือ การรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด การพัฒนาวิธีการรักษาด้วยวิธีต่าง ๆ ไม่ว่าจะเป็นการให้ยาเคมีบำบัดก่อนหรือหลังการรักษาหลัก ยังคงต้องรอคำตอบจากการศึกษาขนาดใหญ่ต่อไป สำหรับมะเร็งปากมดลูกระยะแพร่กระจายและระยะกลับเป็นซ้ำ การรักษาที่ให้ผลดีที่สุดในปัจจุบันคือ การใช้ Bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัด นอกจากการปรับเปลี่ยนรูปแบบของการรักษาแล้ว ความก้าวหน้าในการพัฒนาทาง targeted therapy, immunotherapy รวมถึงการพัฒนาเทคนิคทางด้านรังสีรักษา เช่น การใช้ Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) และ Image-guide radiation therapy (IGRT) ถือเป็นความหวังในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิต ลดผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการรักษา และเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกทั้งในกลุ่มระยะลุกลามเฉพาะที่ ระยะแพร่กระจายและระยะกลับเป็นซ้ำในอนาคต

## เอกสารอ้างอิง

1. Shrivastava S, Mahantshetty U, Engineer R, Tongaonkar H, Kulkarni J, Dinshaw K. Treatment and outcome in cancer cervix patients treated between 1979 and 1994: a single institutional experience. *J Cancer Res Ther.* 2013;9:672-9.
2. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143 Suppl 2:22-36.
3. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet.* 2019;393:169-82.
4. Brockbank E, Kokka F, Bryant A, Pomel C, Reynolds K. Pre-treatment surgical para-aortic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013:Cd008217.
5. Bansal N, Herzog TJ, Shaw RE, Burke WM, Deutsch I, Wright JD. Primary therapy for early-stage cervical cancer: radical hysterectomy vs radiation. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:485.e1-9.
6. Landoni F, Colombo A, Milani R, Placa F, Zanagnolo V, Mangioni C. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB-IIA cervical cancer: 20-year update. *J Gynecol Oncol.* 2017;28:e34.
7. Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT, Spirtos NM, Mannel RS, Hannigan E, et al. Treatment of ("bulky") stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol.* 2007;106:362-9.
8. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:Cd007406.
9. Kim HS, Sardi JE, Katsumata N, Ryu HS, Nam JH, Chung HH, et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39:115-24.
10. Gupta S, Maheshwari A, Parab P, Mahantshetty U, Hawaldar R, Sastri Chopra S, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:1548-55.
11. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 1999;73:177-83.

12. Okazawa M, Mabuchi S, Isohashi F, Suzuki O, Yoshioka Y, Sasano T, et al. Impact of the addition of concurrent chemotherapy to pelvic radiotherapy in surgically treated stage IB1-IIB cervical cancer patients with intermediate-risk or high-risk factors: a 13-year experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23:567-75.
13. Falchetta FS, Medeiros LR, Edelweiss MI, Pohlmann PR, Stein AT, Rosa DD. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:Cd005342.
14. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol*. 2004;22:872-80.
15. Datta NR, Stutz E, Liu M, Rogers S, Klingbiel D, Siebenhuner A, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2017;145:374-85.
16. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):Cd008285.
17. Shrivastava S, Mahantshetty U, Engineer R, Chopra S, Hawaldar R, Hande V, et al. Cisplatin Chemoradiotherapy vs Radiotherapy in FIGO Stage IIIB Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4:506-13.
18. Naga Ch P, Gurram L, Chopra S, Mahantshetty U. The management of locally advanced cervical cancer. *Curr Opin Oncol*. 2018;30:323-9.
19. Ferrandina G, Palluzzi E, Gallotta V, Gambacorta MA, Autorino R, Turco LC, et al. Neoadjuvant platinum-based chemotherapy followed by chemoradiation and radical surgery in locally advanced cervical cancer (Lacc) patients: A phase II study. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44:1062-8.
20. de Azevedo C, Thuler LCS, de Mello MJG, de Oliveira Lima JT, da Fonte ALF, Fontao DFS, et al. Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;146:560-5.
21. Silva S, Colombo Bonadio RRC, Gabrielli F, Aranha As, Genta ML, Miranda VC, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine followed by chemoradiation with cisplatin in locally advanced cervical cancer: A phase II, prospective, randomized, trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36:5523.

22. Choi CH, Lee YY, Kim MK, Kim TJ, Lee JW, Nam HR, et al. A matched-case comparison to explore the role of consolidation chemotherapy after concurrent chemoradiation in cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:1252-7.
23. Tang J, Tang Y, Yang J, Huang S. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in advanced cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 2012;125:297-302.
24. Jelavic TB, Mise BP, Strikic A, Ban M, Vrdoljak E. Adjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer After Treatment with Concomitant Chemoradiotherapy--Room for Improvement? *Anticancer Res.* 2015;35:4161-5.
25. Tangjitgamol S, Katanyoo K, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Manusirivithaya S, Supawattanabodee B. Adjuvant chemotherapy after concurrent chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(12):Cd010401.
26. Thanagumtorn K. Survival rate of recurrent cervical carcinoma. *J Med Assoc Thai.* 2012;95 Suppl 3:S125-30.
27. K. R. Survival Outcomes in Thai Patients with Stage IVB, Persistent or Recurrent Adenocarcinoma of the Uterine Cervix Treated with PlatinumBased Combination Chemotherapy. *Clin Oncol.* 2018;3:1535.
28. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet.* 2017;390:1654-63.
29. Ning MS, Ahobila V, Jhingran A, Stecklein SR, Frumovitz M, Schmeler KM, et al. Outcomes and patterns of relapse after definitive radiation therapy for oligometastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2018;148:132-8.
30. Wang Y, Farmer M, Izaguirre EW, Schwartz DL, Somer B, Tillmanns T, et al. Association of Definitive Pelvic Radiation Therapy With Survival Among Patients With Newly Diagnosed Metastatic Cervical Cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4:1288-91.

## Novel Hormonal Treatment in Myoma Uteri

รศ.ดร.พญ.อารีย์พรรณ โสภณสฤกษ์สุข

หน่วยเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์และมีบุตรยาก

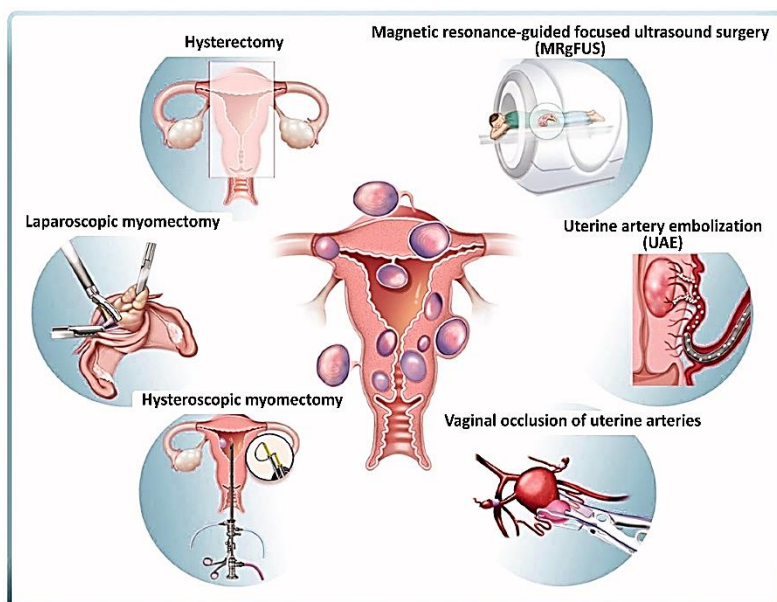
ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

### บทนำ

เนื้องอกมดลูก (uterine fibroid หรือ myoma) เป็นเนื้องอกที่พบบ่อยที่สุดในสตรีวัยเจริญพันธุ์ ความชุกของโรคประมาณถึงร้อยละ 80 ในสตรีอายุ 50 ปี<sup>(1-3)</sup> อาการและอาการแสดง ได้แก่ภาวะเลือดออกผิดปกติจากมดลูก ซีด ปัสสาวะบ่อย เป็นต้น การรักษาตามมาตรฐาน คือการผ่าตัดเอามดลูกออก (hysterectomy) หรือผ่าตัดเฉพาะเนื้องอกมดลูกออก (myomectomy) ในกรณีที่ยังต้องการมีบุตร นอกจากนี้ยังมีการรักษาอื่นโดยการใช้หัตถการโดยไม่ผ่าตัด (Nonsurgical conservative interventions) อาทิ เช่น การอุดกั้นเส้นเลือดแดง (uterine artery embolization) การใช้พลังงานรวมศูนย์ (focused energy delivery system) และการใช้คลื่นวิทยุสลายเนื้องอก (radio frequency myolysis) เป็นต้น การรักษาทางยา เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาเนื้องอกมดลูก ได้แก่ ยาเม็ดคุมกำเนิดฮอร์โมน ท่วงคุมกำเนิดที่มียาฮอร์โมน ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน ยาต้านการอักเสบ danazol และ gonadotropin-releasing hormone (GnRHa) เป็นต้น อย่างไรก็ตามการรักษาโดยการใช้ยาไม่ได้เป็นการรักษาโดยตรง ส่วนใหญ่ใช้ผลข้างเคียงของการใช้ยาฮอร์โมน เพื่อบรรเทาอาการที่เกิดจากเนื้องอกมดลูก เช่น ยาเม็ดคุมกำเนิดรับประทานเพื่อลดการเสียเลือดระดู หรือการฉีดยาคุมกำเนิด (depot medroxyprogesterone acetate, DMPA) เป็นระยะเวลานาน เพื่อให้เกิดภาวะขาดระดู (amenorrhea) โดยที่ไม่มีผลต่อการลดขนาดของเนื้องอก ซึ่งจะส่งผลดีในรายที่ผู้ป่วยมีก้อนเนื้องอกกดกระเพาะปัสสาวะ มีอาการปัสสาวะบ่อย หรือตำแหน่งของเนื้องอกมดลูกขัดขวางการมีบุตร ยกเว้นยา GnRHa ซึ่งสามารถลดขนาดเนื้องอกมดลูกได้ จากการทำให้เกิดภาวะเอสโตรเจนต่ำ (hypoestrogenemia) อย่างไรก็ตามขนาดก้อนเนื้องอกจะสามารถกลับมามีขนาดเดิมเมื่อหยุดใช้ยา ในช่วงระยะเวลา 4 - 5 ปีที่ผ่านมา มีการพัฒนายาใหม่เพื่อนำมาใช้รักษาเนื้องอกมดลูก ซึ่งสามารถลดขนาดเนื้องอกได้ ใช้รักษาในผู้ป่วยที่ต้องการมีบุตรได้

ในบทความนี้จะกล่าวถึงความรู้พื้นฐานที่เกี่ยวข้องกับเนื้องอกมดลูก ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน กลไกและบทบาทของฮอร์โมนต่อระบบสืบพันธุ์ ยา Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) และกลไกการออกฤทธิ์ต่อเนื้องอกมดลูก ผลของงานวิจัยและการนำมาใช้ทางคลินิกของ Ulipristal acetate (UPA) ซึ่งเป็น SPRM ตัวหนึ่งที่ได้ผลดีในการรักษา และมีการใช้อย่างแพร่หลายในสหภาพยุโรป ตลอดจนผลข้างเคียงและข้อระมัดระวังในการใช้ยานี้



รูปที่ 1 แสดงวิธีการรักษาเนื้องอกมดลูกทั้งการใช้หัตถการและการผ่าตัด<sup>(29)</sup>

## ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับโปรเจสเตอโรนและเนื้องอกมดลูก (Basic knowledge in progesterone and uterine myoma)

### พยาธิกำเนิดของเนื้องอกมดลูก

เนื้องอกมดลูก เป็นเนื้องอกที่เซลล์พัฒนามาจากต้นตระกูลเดียวกัน (monoclonal tumors) เซลล์เริ่มต้นของเนื้องอกมดลูกนั้นยังไม่เป็นที่ทราบกันแน่ชัด อาจเกิดจากการแปลง (transformation) ของเซลล์ต้นกำเนิดร่างกาย (somatic stem cell) เพียงเซลล์เดียวภายใต้การชักนำของฮอร์โมนจากรังไข่ โดยเซลล์ต้นกำเนิดร่างกายในกล้ามเนื้อมดลูกเกิดการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม เช่น การกลายพันธุ์ (mutation) ของยีน *MED12* และพร้อมกับการทำปฏิกิริยากับเซลล์กล้ามเนื้อมดลูกรอบข้างเกิดเป็นเนื้องอกมดลูก โดยมีการกระตุ้นด้วยฮอร์โมนผ่านมาทางเซลล์กล้ามเนื้อเรียบปกติในลักษณะส่งผ่านเซลล์ข้างเคียง (paracrine) นอกจากนี้การทำปฏิกิริยาของเซลล์ต้นกำเนิดร่างกายที่กลายพันธุ์กับเซลล์กล้ามเนื้อมดลูกข้างเคียง ทำให้เกิดการแบ่งตัวเองของเซลล์ต้นกำเนิดร่างกาย<sup>(4)</sup> สำหรับสาเหตุที่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบนั้นมีการเจริญเติบโตต่างจากเซลล์อื่นนั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด<sup>(5)</sup> ฮอร์โมนจากรังไข่ร่วมกับการมีสัญญาณจาก wntless-type MMTV integration site family (WNT)- $\beta$ -catenin pathway กระตุ้นการเจริญของเซลล์เนื้องอกมดลูก<sup>(4)</sup> นอกจากนี้สัญญาณจาก activated WNT- $\beta$ -catenin pathway จะกระตุ้นการสร้างสาร transforming growth factor  $\beta 3$  (TGF- $\beta 3$ ) ซึ่งทำหน้าที่ชักนำให้เกิดการแบ่งเซลล์ และการสร้างมาตริกซ์นอกเซลล์ (extracellular matrix) ในเนื้องอกมดลูก<sup>(6, 7)</sup> หลายทฤษฎีพยายามอธิบายต้นกำเนิดของเนื้องอกมดลูก Rein ได้ตั้งสมมติฐานว่าการที่มีระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนระดับสูงในกระแสเลือด ทำให้เพิ่มโอกาสเกิดการกลายพันธุ์ของเซลล์ต้นกำเนิดร่างกายของเซลล์กล้ามเนื้อ<sup>(8)</sup> Richard และคณะ คาดว่าการที่มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจนที่มากขึ้นเพิ่มโอกาสมีเนื้องอกมดลูก<sup>(9)</sup> Stewart และคณะเชื่อว่าการ

บาดเจ็บของกล้ามเนื้ออ้อมดลูกระหว่างการมีประจำเดือน จากการหลั่งสารทำให้หลอดเลือดตีบ (vasoconstrictive substance) ทำให้กล้ามเนื้อขาดเลือด เกิดการตอบสนองที่ผิดปกติไป ทำให้เซลล์เดิมที่มีคุณสมบัติในการยืดหดเกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์ที่มีลักษณะมีการแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวน<sup>(10)</sup> ซึ่งสมมติฐานนี้เข้าได้กับการสังเกตที่พบว่าสตรีที่ได้เอสโตรเจนโดยไม่มีการหยุด (unopposed estrogen) ซึ่งพบได้ในช่วงเริ่มมีระดูหรือไม่เคยตั้งครรรภ์ จะมีโอกาสพบการเกิดเนื้องอกมดลูกได้บ่อย<sup>(11)</sup> นอกจากนี้พันธุกรรมน่าจะเป็นปัจจัยชักนำให้เกิดด้วย

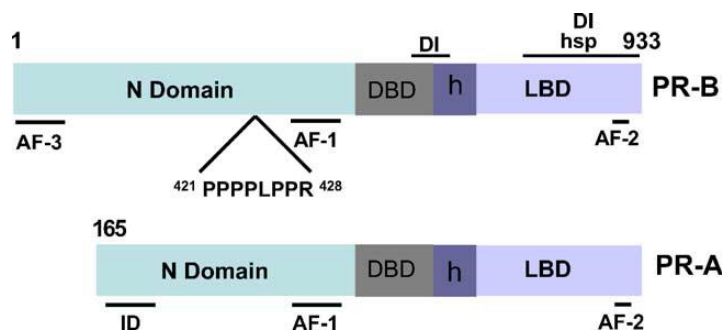
การเจริญเติบโตของก้อนเนื้องอกมดลูกนั้น พบว่ามีสารเร่งการเจริญ (growth factor) หลายชนิดมาเกี่ยวข้อง อาทิ เช่น epidermal growth factor (EGF), insulin like growth factor-1 (IGF-1) และ tumor necrotic factor (TNF) เป็นต้น โดยที่ EGF และ IGF ทำหน้าที่กระตุ้นเซลล์ของเนื้องอกมดลูกให้แบ่งตัว<sup>(12-15)</sup> ซึ่งตรงข้ามกับการทำงานของ TNF<sup>(16)</sup> มีการศึกษาโดย Lumsden และคณะ แสดงให้เห็นว่าเมื่อให้ฮอร์โมน gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa) ทำให้เนื้องอกมดลูกมีขนาดเล็กลง ระดับฮอร์โมน เอสตราไดออล (estradiol, E2) ต่ำลง ร่วมกับมีตัวรับ EGF ที่มดลูกมีจำนวนลดลง<sup>(17)</sup> IGF-1 มีบทบาทในการทำให้เนื้องอกมดลูกโตเช่นเดียวกัน โดยที่มีการศึกษาพบระดับความเข้มข้นของ IGF-1 และตัวรับ IGF-1 ในเนื้องอกมดลูกสูงกว่ากล้ามเนื้อปกติที่อยู่ข้างเคียงกัน<sup>(18)</sup> และพบว่า IGF-1 กระตุ้นการแบ่งเซลล์ของเนื้องอกมดลูก<sup>(12-15)</sup> ทั้งโดยการเพิ่มการแสดงออกของ proliferating cell nuclear antigen (PCNA) และยับยั้งการตายตามธรรมชาติ ที่เรียกว่ากระบวนการตายของเซลล์ (apoptosis) ของเซลล์เนื้องอกมดลูก โดยการเพิ่มการแสดงออกของโปรตีน B-cell lymphoma (Bcl)-2 ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ยับยั้งกระบวนการตายของเซลล์ (anti-apoptosis)<sup>(19)</sup>

การทำงานและการแสดงออกของสารเร่งการเจริญเหล่านี้ อยู่ภายใต้อิทธิพลของฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรน ซึ่งทำหน้าที่แตกต่างกัน<sup>(19)</sup> ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนชักนำให้เกิดการสร้าง EGF ในเซลล์เนื้องอกมดลูก (uterine myoma cells) และการแสดงออกของโปรตีน PCNA (PCNA เป็นโปรตีนทำหน้าที่ช่วยการทำงานของเอนไซม์ polymerase เพิ่มการสร้างสาย DNA ในขบวนการการแบ่งเซลล์) ทำให้เซลล์เนื้องอกมดลูกเพิ่มจำนวนขึ้น เอสโตรเจนเองมีบทบาทในการเพิ่มจำนวนเซลล์เนื้องอกมดลูกเช่นเดียวกัน แต่เอสโตรเจนชักนำให้เกิดการสร้าง IGF-1<sup>(20)</sup> เพิ่มการแสดงออกของตัวรับ EGF (EGF receptor) และการแสดงออกของ PCNA โดยที่ไม่เพิ่มการสร้าง EGF ในเซลล์เนื้องอกมดลูกเหมือนโปรเจสเตอโรน<sup>(19)</sup> อย่างไรก็ตามระดับความเข้มข้นของเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรน ในกล้ามเนื้อปกติและเนื้องอกมดลูกไม่แตกต่างกันและไม่แตกต่างจากภาวะปกติ<sup>(21)</sup> แต่พบการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนมีค่าสูงกว่าในเนื้องอกมดลูก เมื่อเทียบกับกล้ามเนื้อ<sup>(22)</sup> ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการตายของเซลล์ โดยการเพิ่มการแสดงออกของ Bcl2<sup>(19, 23)</sup> แต่ลดการแสดงออกของ TNF ซึ่งเป็น cytokine ที่ชักนำกระบวนการตายของเซลล์<sup>(16)</sup> นอกจากนี้มีรายงานการศึกษาแสดงว่าเอสโตรเจนลดการแสดงออกของโปรตีน P53 ซึ่งเป็น tumor suppressor protein โดยที่โปรเจสเตอโรนไม่ได้มีบทบาทนี้<sup>(24)</sup>



## โปรเจสเตอโรนและตัวรับโปรเจสเตอโรน (Progesterone and its receptor)

ตัวรับโปรเจสเตอโรน (progesterone receptor, PR) เป็นตัวรับในนิวเคลียส (nuclear receptor) ชนิดหนึ่ง ซึ่งมีตัวรับในตระกูล (family) เดียวกันอยู่หลายชนิด เช่น ตัวรับสเตียรอยด์ฮอร์โมน (steroid receptor) ตัวรับฮอร์โมนไธรอยด์ (thyroid receptor) และตัวรับวิตามินดี (vitamin D receptor) เป็นต้น ซึ่งมีโครงสร้างเหมือนกับตัวรับอื่นในกลุ่มนี้ได้แก่ ส่วน A/B, C, D, E และ F region ตามรูปที่ 2 ตัวรับโปรเจสเตอโรนมีสองชนิดได้แก่ PR-A และ PR-B ตัวรับทั้งสองชนิดแสดงออกมมาจากยีนเดียวกันแต่แตกต่างกันที่ promoter น้ำหนักโมเลกุลของ PR-A น้อยกว่า PR-B คือ 94 และ 120 kDa ตามลำดับ ทั้งนี้เนื่องจาก PR-A ขาดกรดอะมิโน 164 ตัวที่ปลายด้าน N-terminal โดยที่ตัวรับมีปลายสองด้าน ได้แก่ ปลายด้าน N-terminal ย่อมาจาก NH3 domain คือปลายด้านหนึ่งของสายเปปไทด์ที่มีกลุ่ม NH3 ปลายอีกด้านของตัวรับคือ C-terminal domain คือปลายด้านที่มีหมู่ COOH (carboxyl) โครงสร้างของ PR ประกอบด้วย ส่วน A/B หรือ regulatory domain ซึ่งมีลำดับเบสที่เรียกว่า transcription domain-1 (AF-1) พบทั้งใน PR-A และ PR-B ซึ่งเป็นส่วนที่โปรตีนร่วมที่ทำหน้าที่กระตุ้น (co-activator) จะเข้ามาจับ ซึ่งโปรตีนนี้ทำหน้าที่ส่งเสริมการแสดงออกของยีนเป้าหมาย (target gene) ส่วน C หรือ DNA binding domain (DBD) เป็นนิวคลีโอไทด์ที่ตัวรับใช้ลงไปจับกับส่วนของสาย DNA ส่วน D เป็นส่วนที่ตัวรับมีการพับ ซึ่งเกิดขึ้นเมื่อมีสาร ligand มาจับกับตัวรับ มีการกระตุ้นตัวรับ ตามมาด้วยการพับของตัวรับเพื่อให้เกิดการจับกับโปรตีนร่วมที่ทำหน้าที่กระตุ้นหรือโปรตีนร่วมที่กดการทำงาน (co-repressor) ได้ดีขึ้น ส่วน E หรือ ligand-binding domain (LBD) เป็นบริเวณที่ steroid hormone มาจับกับตัวรับ ซึ่งตามปกติแล้วถ้าไม่มีสเตียรอยด์ฮอร์โมนส่วน E จะจับอยู่กับ heat shock protein นอกจากนี้แล้วบริเวณส่วน E ยังมีลำดับ AF2 ซึ่งเป็นที่จับกับโปรตีนร่วมที่ทำหน้าที่กระตุ้น<sup>(25)</sup>



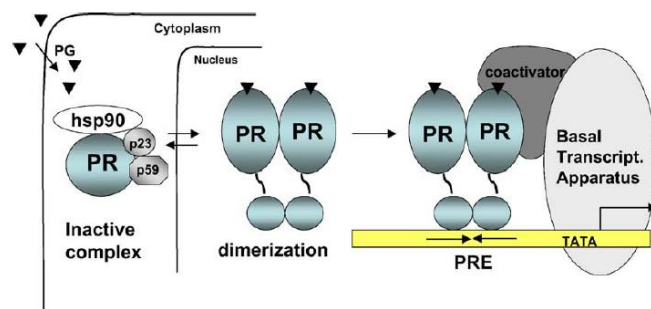
รูปที่ 2 แสดงตัวรับโปรเจสเตอโรน (PR) เปรียบเทียบ PR-A และ PR-B<sup>(25)</sup>

PR-A และ PR-B มีความแตกต่างกันที่ PR-B มีส่วน AF-3 แต่ PR-A ไม่มีส่วน AF-3 ส่วนของ AF-3 เป็นบริเวณที่จะมีโปรตีนร่วมที่ทำหน้าที่กระตุ้นมาจับ และชักนำให้เกิดการ transcription ดังนั้น PR-B จะเป็นตัวกระตุ้นการ transcription ได้แรงกว่า PR-A และอัตราส่วนของ PR-A ต่อ PR-B ในเซลล์มีผลต่อการตอบสนองของเซลล์ต่อโปรเจสเตอโรน นอกจากนี้ PR-A ยังสามารถกดการทำงานของ PR-B และตัวรับเอสโตรเจน

เจน (estrogen receptor, ER) ได้ ทั้งนี้เนื่องจากบริเวณด้าน N-terminal ของตัวรับ มี inhibitory domain (ID) เป็นลำดับเบสขนาด 140 amino acid ซึ่งพบได้ทั้งที่ PR-A และ B แต่ ID sequence นี้ทำงานเฉพาะใน PR-A นอกจากนี้ PR-A และ PR-B ตอบสนองต่อยาต้านโปรเจสเตอโรน (progesterone antagonist) แตกต่างกัน ระดับของการแสดงออกที่แตกต่างกันของ PR isoform แต่ละชนิด มีผลต่อการตอบสนองต่อฮอร์โมนโปรเจสติน ในการรักษาภาวะเยื่อบุมดลูกหนาผิดปกติ (endometrial hyperplasia) มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งเยื่อบุ (endometrial cancer) พบว่ามีอัตราส่วนที่ผิดปกติของ PR isoform และพบ polymorphism ที่ตำแหน่งของ promoter บนสาย DNA และพบการแสดงออกของ PR-B มากกว่า<sup>(25-27)</sup>

### กระบวนการแสดงออกของยีนเป้าหมายของโปรเจสเตอโรน

การทำงานของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนต่อยีนเป้าหมาย จะคล้ายคลึงกับการทำงานของสเตียรอยด์ฮอร์โมนอื่น กล่าวคือ ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนซึมผ่านเข้าไปในเซลล์ ไปจับกับตัวรับโปรเจสเตอโรน ชักนำให้ตัวรับเปลี่ยนแปลงรูปร่าง (conformation change) เกิดการหลุดออกของ heat shock proteins และ immunophilin จาก ligand binding domain ของตัวรับโปรเจสเตอโรน หลังจากนั้นตัวรับโปรเจสเตอโรนจะมาจับคู่กัน ที่เรียกว่า dimerization และไปจับกับ progesterone response element (PRE) บน DNA target gene โดยโปรตีนร่วมที่ทำหน้าที่กระตุ้นจะถูกชักนำให้เข้ามาพร้อมกับโปรตีนพื้นฐานอื่น (basal transcript apparatus) ซึ่งทำให้เกิดการแสดงออกของยีนเป้าหมาย (target gene expression) ในที่สุด (ตามรูปที่ 3)<sup>(25)</sup>



รูปที่ 3 กระบวนการแสดงออกของยีนเป้าหมายของโปรเจสเตอโรน<sup>(25)</sup>

### ผลของโปรเจสเตอโรนต่อการทำงานของมดลูก

โปรเจสเตอโรนออกฤทธิ์ทำงานต่อระบบสืบพันธุ์สตรี โดยทำงานผ่านตัวรับโปรเจสเตอโรน โดยมีบทบาทสำคัญระหว่างการตั้งครรภ์ ต่อเนื้อเยื่อเต้านม และการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุมดลูกระหว่างรอบประจำเดือน ในช่วงแรกของรอบประจำเดือนเอสโตรเจนมีบทบาททำให้เยื่อบุมดลูกหนา ภายหลังจากไข่ตกแล้ว โปรเจสเตอโรนสร้างจาก corpus luteum ทำให้เยื่อบุมดลูกเปลี่ยนแปลงจากลักษณะเพิ่มจำนวน (proliferative) เป็นลักษณะคั่งหลัง (secretory)

สัดส่วนของ PR-A และ PR-B มีความแตกต่างกันขึ้นกับเนื้อเยื่อแต่ละชนิดและระดับฮอร์โมน การแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรน (รวมตัวรับโปรเจสเตอโรนชนิดเอและบี) มีระดับที่ขนานไปด้วยกัน โดยมีระดับสูงสุดในเนื้อเยื่อต่อม (glandular epithelium) ในระยะคัดหลั่ง (secretory phase) รองลงมาในระยะแรกของระยะฟอลลิคูลาร์ (follicular phase) และระดับลดลงในระยะกึ่งกลางของระยะคัดหลั่ง (mid-secretory phase) การแสดงออกของตัวรับโปรเจสเตอโรนชนิดเอและบีที่แตกต่างกันกล่าวคือ การแสดงออกของตัวรับโปรเจสเตอโรนชนิดเอในเซลล์เยื่อบุผิว (epithelial cells) มีระดับลดลงในระยะท้ายของระยะคัดหลั่ง (late-secretory phase) ในขณะที่การแสดงออกของตัวรับโปรเจสเตอโรนชนิดบีมีระดับคงที่ ซึ่งอาจจะแสดงให้เห็นว่าตัวรับชนิดหลังนี้ควบคุมการหลั่งของต่อม (glandular secretion)<sup>(28)</sup>

### Selective Progesterone Receptor Modulators:

#### ชนิดกลไกการทำงาน และการนำไปใช้ทางคลินิก

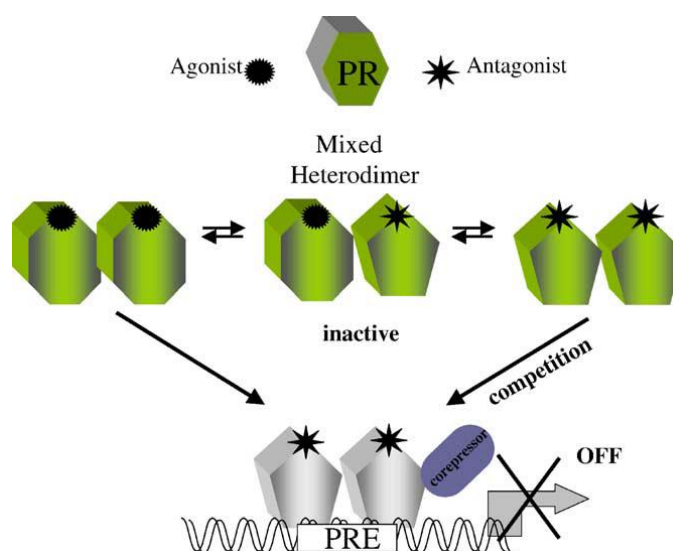
Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) คือสารประกอบสังเคราะห์ ซึ่งสามารถออกฤทธิ์ผสมได้ทั้งเป็นสารทำการ (agonist) หรือสารต้าน (antagonist) บนเนื้อเยื่อเป้าหมาย ขึ้นอยู่กับการจับของสารกับตัวรับโปรเจสเตอโรนและ ปริมาณของโปรตีนร่วมที่ทำหน้าที่กระตุ้นหรือโปรตีนร่วมที่กีดการทำงานซึ่งมีในเนื้อเยื่อแต่ละชนิดแตกต่างกันไป SPRM สามารถนำมาใช้ทางคลินิกได้หลายข้อบ่งชี้ อาทิ เช่น คุมกำเนิดฉุกเฉิน การสิ้นสุดการตั้งครรภ์ ภาวะก่อนมีประจำเดือน (premenstrual syndrome) และเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ นอกจากนี้ยังอาจจะนำมาใช้ในโรคที่มีสาเหตุเกิดจากสเตียรอยด์ฮอร์โมน (steroid hormone dependent disease) อื่นได้ อาทิเช่น เยื่อบุโพรงมดลูกอยู่ผิดที่ เนื้องอกมดลูก เลือดออกผิดปกติ ปวดประจำเดือน และให้การป้องกันในกรณีสตรีที่มีมะเร็งเต้านมภายหลังการรักษาที่จำเพาะแล้ว SPRM มีหลายชนิด เช่น asoprisnil, onapristone, uripristal acetate (UPA), lonaprisan, vilaprisan และ telapristone SPRM ไม่ค่อยมีผลต่อระดับเอสโตรเจน ดังนั้นจึงคาดว่าทำให้ SPRM ไม่น่าจะเกิดอาการ hot flush หรือภาวะกระดูกบางพรุน

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 (clinical trial phase III) ของ SPRMs จำนวน 5 ชนิดได้แก่ mifepristone, asoprisnil, UPA, vilapristan และ telepristone acetate ในการนำมาใช้รักษาเมื่อเนื้องอกมดลูก<sup>(29)</sup> พบว่า SPRM ที่มีข้อมูลได้ผลสำเร็จมากที่สุด คือ UPA ข้อมูลเบื้องต้นของ vilaprisan พบว่าอาจจะได้ผลในการรักษา เนื้องอกมดลูก แต่ยังอยู่ในการศึกษาวิจัยระยะ III ในขณะที่ mifepristone ไม่สามารถนำมาใช้รักษาได้เนื่องจากอาจกระตุ้นเยื่อบุมดลูก ทำให้หนาตัวผิดปกติได้ (endometrial hyperplasia) การศึกษาทางคลินิกของ asoprisnil พบมีการกระตุ้นเยื่อบุมดลูก ทำให้ต้องหยุดการศึกษาที่ระยะ 3 การศึกษาทางคลินิกของ telapristone จำเป็นต้องหยุดที่ระยะ 3 เช่นเดียวกัน เนื่องจากพบการกระตุ้นค่าการทำงานตับ<sup>(30)</sup>

## กลไกการทำงานของสารต้านโปรเจสเตอโรน<sup>(25)</sup> และ SPRMs

กลไกการทำงานของสารต้านโปรเจสเตอโรน (progesterone antagonist) เช่น RU486 ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มีการศึกษาพบว่า อาจจะมีกลไกได้ตามหัวข้อข้างล่างนี้ ตามรูปที่ 4

1. แย่งจับกับ PR ได้แน่นกว่า (higher affinity) โปรเจสเตอโรน
2. ชักนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง (conformation) ที่ตำแหน่ง C- terminal ทำให้ AF-2 ไม่ทำงาน (inactive) และไม่จับกับโปรตีนร่วมที่ทำหน้าที่กระตุ้น นอกจากนี้ยังทำลาย helix 12 บนตัวรับโปรเจสเตอโรน ทำให้โปรตีนร่วมที่ทำหน้าที่กระตุ้นไม่จับกับตัวรับ
3. การที่เกิดเข้าคู่กันของตัวรับโปรเจสเตอโรนที่มีสารต้านโปรเจสเตอโรนเกาะอยู่ และตัวรับโปรเจสเตอโรนที่มีสารต้านโปรเจสเตอโรนเกาะอยู่ แบบผสม (mixed heterodimer) จะยับยั้งการทำงานของตัวรับ



รูปที่ 4 กลไกการทำงานของตัวทำการโปรเจสเตอโรน (progesterone agonist) และสารต้านโปรเจสเตอโรน<sup>(25)</sup>

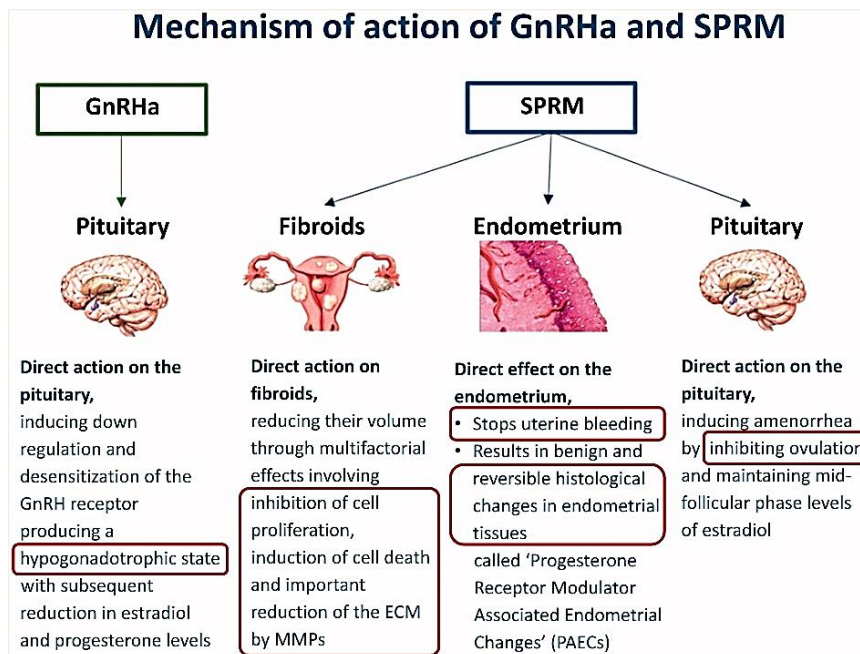
อย่างไรก็ตามการทำงานของ SPRMs จะแตกต่างไปขึ้นกับเนื้อเยื่อแต่ละชนิด ซึ่งเนื้อเยื่อแต่ละชนิดจะมีปริมาณโปรตีนร่วมที่ทำหน้าที่กระตุ้นและโปรตีนร่วมที่กดการทำงาน ถ้าเนื้อเยื่อมีปริมาณโปรตีนร่วมที่ทำหน้าที่กระตุ้นมากกว่าโปรตีนร่วมที่กดการทำงาน SPRMs จะทำหน้าที่กระตุ้นเหมือนฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนหรือตัวทำการโปรเจสเตอโรน ในขณะที่เนื้อเยื่อมีปริมาณโปรตีนร่วมที่ทำหน้าที่กระตุ้นน้อยกว่าโปรตีนร่วมที่กดการทำงาน SPRMs จะทำหน้าที่เหมือนสารต้านโปรเจสเตอโรน<sup>(31)</sup>

## Ulipristal acetate (UPA) และกลไกการทำงานต่อเนื่องออกมดลูก

UPA มีชื่อทางการค้าว่า Esmya® ได้รับการขึ้นทะเบียนครั้งแรกในสหภาพยุโรปเมื่อวันที่ 23 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2555 เป็นฮอร์โมนสังเคราะห์ จาก 19-norprogesterone ซึ่งมีฤทธิ์ผสมทั้งกระตุ้นและต้าน

โปรเจสเทอโรน ขึ้นกับเนื้อเยื่อที่ออกฤทธิ์ มักจับกับตัวรับโปรเจสเทอโรนที่ไฮโปธาลามัส มดลูก ปากมดลูก และรังไข่ UPA สามารถจับกับตัวรับโปรเจสเทอโรนได้แรงกว่าโปรเจสเทอโรน<sup>(30)</sup>

UPA ออกฤทธิ์โดยตรงต่อเนื้องอกมดลูก โดยการลดการแสดงออกสารเร่งเติบโตของเส้นเลือด (angiogenic factors) และตัวรับในเซลล์เนื้องอกมดลูก นอกจากนี้ UPA เพิ่มการแสดงออกของเอนไซม์ matrix metalloproteinase ซึ่งทำหน้าที่ย่อยโปรตีนเมทริกซ์นอกเซลล์และลดการแสดงออกของโปรตีนยับยั้งเอนไซม์ metalloproteinase (inhibitor of metalloproteinase) และลดการแสดงออกของคอลลาเจนในเซลล์เนื้องอกมดลูก<sup>(2)</sup> ทำให้ความแข็งแรงของเนื้อเยื่อลดลง การปรับเปลี่ยนสัดส่วนของชนิดของตัวรับโปรเจสเทอโรน (isoform) ลดการอยู่รอดของเซลล์ (cell viability) ลดการแสดงออกของสารเร่งการเจริญและชักนำกระบวนการตายของเซลล์ ฤทธิ์ต่าง ๆ ของยา UPA อาทิเช่น ฤทธิ์ต้านการเพิ่มจำนวนเซลล์ (anti-proliferative) ฤทธิ์ต้านการเพิ่มมากของเส้นใยเหนียว (anti-fibrotic) และฤทธิ์สนับสนุนกระบวนการตายของเซลล์ (pro-apoptotic) มีผลต่อเซลล์เนื้องอกมดลูกมากกว่าเซลล์มดลูกปกติ<sup>(2, 3)</sup> ตามรูปที่ 5



รูปที่ 5 กลไกการทำงานของยา GnRHa และ SPRM ในการรักษาเนื้องอกมดลูก<sup>(29)</sup>

### การวิจัยของ UPA และเนื้องอกมดลูก

การศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึง ความปลอดภัย ประสิทธิภาพของยา ซึ่งสามารถลดอาการ การเสียเลือด ลดขนาดเนื้องอก ตลอดจนเพิ่มคุณภาพชีวิตจากการรักษาโดยใช้ UPA ได้แก่ การศึกษาจากยุโรป PGL4001 (UPA) Efficacy Assessment in Reduction of Symptoms Due to Uterine Leiomyomata (PEARLs I/II/III/IV)<sup>(2, 3, 32-34)</sup> PEARL I การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง UPA ขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมต่อวัน และยาหลอก พบว่าภายหลัง 3 เดือน ทำให้เลือดหยุดได้ ร้อยละ 90 ทั้งสองขนาดยา

PEARL II ศึกษาเปรียบเทียบแบบไม่ด้อยกว่าและปกปิดสองฝั่ง (double blind non inferior trial) ระหว่าง UPA ขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมต่อวัน และ GnRHa พบว่าภายหลัง 3 เดือน UPA ควบคุมการเสียเลือดใกล้เคียง GnRHa แต่เลือดหยุดเร็วกว่า และมีอาการข้างเคียง คือร้อนวูบวบน้อยกว่า PEARLIII เป็นการศึกษาแบบเปิดเผย (opened labelled) โดยให้ UPA 10 มิลลิกรัมต่อวันนาน 3 เดือนแล้วตามด้วยการให้ยาต้านพรอสตาแกลนดิน nor-ethisterone acetate 10 มิลลิกรัมต่อวัน หรือยาหลอกเป็นเวลา 10 วัน แบบสุ่มปกปิดสองด้าน (double blind randomization) หลังจากนั้นหยุดยา ติดตามอาการถึง 18 เดือน (PEARL III) แต่หากผู้ป่วยยังต้องการได้ยาต่อ ก็จะทำให้ยาต่อลักษณะเดิมรวมเป็น 3 คอร์ส (PEARL III extension) พบว่าภายหลัง 3 เดือนแรก มีภาวะขาดประจำเดือน (amenorrhea) ร้อยละ 79 ขนาดเนื้องอกลดลงร้อยละ 45 และเกิดภาวะขาดประจำเดือนร้อยละ 89 88 และ 90 เมื่อสิ้นสุดการรักษารอบที่ 2 3 และ 4 PEARL IV ทำการศึกษาทางคลินิกระยะ III ในหลายสถาบันเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยการให้ UPA 2 รอบ ๆ ละ 3 เดือน ขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมต่อวัน โดยมีช่วงปลอดยาให้มีประจำเดือนเมื่อสิ้นสุดแต่ละรอบ พบว่าร้อยละ 62 และ 73 มีภาวะขาดประจำเดือน ขนาดเนื้องอกลดลงร้อยละ 54 และ 58 เยื่อบุมดลูกเกิดลักษณะ Progesterone Receptor Modulator Associated-Endometrial Changes (PAEC) ร้อยละ 16 และ 19 มีภาวะเยื่อบุมดลูกหนา 3 ราย และมี 1 ราย ที่พยาธิวิทยาเป็น simple atypical hyperplasia อย่างไรก็ตามภายหลังการหยุดยา เมื่อติดตามต่อก็พบว่าเยื่อบุมดลูกกลับมาปกติ ตามตารางที่ 1 และ 2

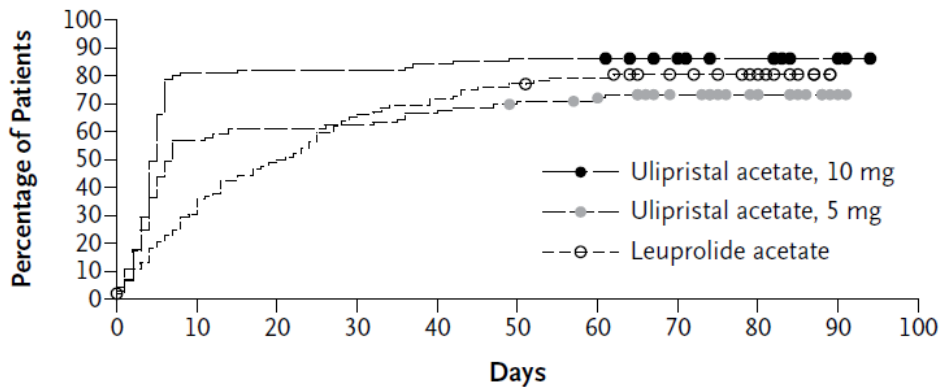
ตารางที่ 1 ผลการศึกษา UPA และเนื้องอกมดลูกระยะ III (PEARL I และ II)<sup>(2, 3)</sup>

ตัวชี้วัด	การศึกษา PEARL I			การศึกษา PEARL II		
	ยาหลอก N = 48	UPA 5 มก.ต่อวัน N = 95	UPA 10 มก.ต่อวัน N = 94	Leuprorelin 3.75 มก.ต่อเดือน N = 93	UPA 5 มก.ต่อวัน N = 93	UPA 10 มก.ต่อวัน N = 95
ปริมาณเลือดประจำเดือน วัดโดย PBAC ก่อนเริ่มต้น ให้ยา	376	386	330	297	286	271
ร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่ ขาดประจำเดือนที่ 13 สัปดาห์หลังเริ่มทานยา	6.3	73.4	81.7	80.4	75.3	89.5
ร้อยละจำนวนผู้ป่วยที่ ประจำเดือนกลับมาปกติ (PBAC <75) ที่ 13 สัปดาห์ หลังเริ่มทานยา	18.8	91.5	92.5	89.1	90.3	97.9
ร้อยละการเปลี่ยนแปลง ของปริมาตรเนื้องอกมดลูก ที่ 13 สัปดาห์หลังเริ่มทาน ยา	+ 3.0	-21.2	- 12.3	- 53.5	- 35.6	- 42.1

ตารางที่ 2 ผลการศึกษา UPA และเนื้องอกมดลูกระยะ III (PEARL III และ IV)<sup>(32, 34)</sup>

ตัวชี้วัด	ภายหลังการให้ยาครั้งที่ 2 (ยา UPA รอบละ 3 เดือน จำนวน 2 รอบ)			ภายหลังการให้ยาครั้งที่ 4 (ยา UPA รอบละ 3 เดือน จำนวน 4 รอบ)		
	PEARL III	PEARL IV		PEARL III	PEARL IV	
	UPA 10 มก.ต่อวัน N = 132	UPA 5 มก.ต่อวัน N = 213	UPA 10 มก.ต่อวัน N = 207	UPA 10 มก.ต่อวัน N = 107	UPA 5 มก.ต่อวัน N = 178	UPA 10 มก.ต่อวัน N = 176
ร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่ขาดประจำเดือน	88.5	74.1	82.2	89.7	69.6	74.5
ร้อยละจำนวนผู้ป่วยที่ประจำเดือนกลับมาอยู่ในภาวะที่ควบคุมได้ (controlled bleeding)	NA	87.9	88.0	NA	73.3	75.0
ร้อยละการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรเนื้องอกมดลูก	-63.2	-54.1	-58.0	-72.1	-71.8	-72.7

โดยสรุป UPA มีประสิทธิภาพมากกว่ายาหลอกในการลดการเสียเลือดประจำเดือน และลดขนาดของเนื้องอกมดลูก เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง UPA และ GnRHa พบว่ามีประสิทธิภาพใกล้เคียงกันในการลดปริมาณการเสียเลือดประจำเดือน และลดขนาดเนื้องอกมดลูกภายหลังการรักษา 3 เดือน แต่ UPA สามารถหยุดเลือดประจำเดือนได้ภายใน 5 - 7 วัน ในขณะที่ GnRHa ใช้เวลา 21 วันในการหยุดเลือดประจำเดือน ตามรูปที่ 6 ขนาดเนื้องอกมดลูกที่ลดลงจากการให้ยา UPA สามารถคงขนาดเดิมไปได้ถึง 25 สัปดาห์ภายหลังการรักษา ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้ GnRHa บางราย มีขนาดเนื้องอกมดลูกกลับโตขึ้น การให้ยารับประทาน nor-ethisterone acetate 10 มิลลิกรัมต่อวัน ในช่วงหยุดยา ภายหลังการให้ยา UPA 3 เดือน ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุมดลูก การให้ยา UPA ขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมต่อวัน ให้ผลไม่แตกต่างกันในการลดเลือดประจำเดือนหรือลดขนาดเนื้องอกมดลูก การให้ยา UPA ในระยะยาวโดยให้เป็นรอบ ๆ ละ 3 เดือน สลับกับหยุดการให้ยา 2 เดือนให้มีประจำเดือนเอง 2 เดือน มีความปลอดภัย สามารถให้ได้ถึง 8 รอบ โดยพบผู้ป่วยมีเยื่อบุมดลูกหนาผิดปกติ 7 ราย ซึ่งภายหลังการติดตามผู้ป่วยเยื่อบุมดลูกกลับมาปกติ

**B Time to Persistent Amenorrhea**

รูปที่ 6 ระยะเวลาตั้งแต่ได้ยาจนขาดประจำเดือนอย่างน้อย 1 เดือนขึ้นไป<sup>(3)</sup>

**ความปลอดภัยและการข้างเคียงของ UPA**

## 1) การเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุมดลูก (Endometrial changes)

การรับประทานยา UPA ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเยื่อบุมดลูกซึ่งมีลักษณะเฉพาะทางจุลกายวิภาค (histology) ที่เรียกว่า “Progesterone Receptor Modulator Associated-Endometrial Changes” (PAEC) และไม่ใช่ภาวะเยื่อบุมดลูกหนาตัวผิดปกติหรือมะเร็งเยื่อบุมดลูก ลักษณะการเปลี่ยนแปลงที่ไม่ใช่มะเร็ง (benign) และสามารถฟื้นกลับได้ (reversible) โดยไม่ต้องใช้ยา ซึ่งมีลักษณะทางพยาธิวิทยา ดังนี้ cyst formation, atrophy, abortive secretory changes of glands และ abnormal endometrial vascularization

## 2) ภาวะอันตรายต่อดับ (liver injury)

ภายหลังจากการจำหน่ายยา UPA ในท้องตลาดแล้ว ซึ่งคาดว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยยานี้ ประมาณ 765,000 คน พบมีรายงานผู้ป่วยที่มีภาวะอันตรายที่ตับทั้งหมด 5 ราย โดยที่ 4 รายมีอาการรุนแรง ต้องทำการปลูกถ่ายตับ (hepatic transplantation) โดยทั้ง 5 รายพบภายหลังจากที่ยาวางจำหน่ายในท้องตลาดแล้ว (post-marketing) ซึ่งองค์การยาของสหภาพยุโรป (European Medicines Agency) ประกาศให้มีการควบคุมการใช้ชั่วคราว โดยงดการใช้ในผู้ป่วยรายใหม่ เนื่องจากการเกิดภาวะตับถูกทำลายจากยา (drug induced liver injury, DILI) อย่างไรก็ตาม ภายหลังจากทบทวนโดยผู้ทำวิจัยที่เกี่ยวข้องจากข้อมูลเดิม โดยปราศจากการทำศึกษาใหม่ คณะกรรมการเฝ้าระวังความเสี่ยง (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) ได้ประกาศให้ใช้ได้โดยมีมาตรการแนะนำให้ปฏิบัติตามเพื่อลดความเสี่ยงต่อการบาดเจ็บที่ตับ<sup>(35)</sup>



## การนำ UPA มาใช้ทางคลินิก

### ข้อบ่งชี้

1. เพื่อเตรียมก่อนการผ่าตัดในสตรีที่มีอาการจากเนื้องอกมดลูกระดับปานกลางถึงมาก โดยให้ยา UPA จำนวน 1 คอร์สก่อนการผ่าตัด
2. ให้การรักษาแบบหยุดเป็นระยะ ๆ (intermittent treatment) ในสตรีที่มีอาการจากเนื้องอกมดลูกระดับปานกลางถึงมากและยังไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัด

### ข้อแนะนำเมื่อมีการใช้ยาทางคลินิก

1. ยา UPA 5 มิลลิกรัมต่อวัน โดยเริ่มเม็ดแรกในขณะมีประจำเดือน ทานต่อเนื่องทุกวันเป็นระยะเวลา 3 เดือน หยุดให้มีประจำเดือนเอง เป็นเวลา 2 เดือนก่อนเริ่มรอบใหม่
2. การเริ่มยา UPA รอบใหม่ ให้เริ่มภายในสัปดาห์แรกที่มีประจำเดือนเช่นเดียวกัน
3. ถ้าต้องการคุมกำเนิด แนะนำใช้วิธีการคุมกำเนิดที่ไม่ใช่ฮอร์โมนร่วมด้วย เนื่องจากฮอร์โมนโปรเจสเทอโรนในยาคุมกำเนิดจะรบกวนการออกฤทธิ์ของ UPA
4. เผื่อระวังภาวะตับถูกทำลายจากยา โดย
  - 4.1. ตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มยา ไม่เริ่มยาถ้าค่าการทำงานของตับอะลานีน ทรานซามิเนส (alanine transaminase, ALT) หรือแอสพาเทต อะมิโนทรานซเฟอเรส (aspartate aminotransferase, AST) เกิน 2 เท่าของค่าปกติสูงสุด และหรือค่าบิลิรูบิน (bilirubin) เกิน 2 เท่าของค่าปกติสูงสุด
  - 4.2. ระหว่างการให้ยา ตรวจการทำงานของตับทุกเดือนใน 2 รอบแรกของการให้ยา
  - 4.3. ถ้าให้ยามากกว่าสองรอบขึ้นไป ตรวจการทำงานของตับเมื่อเริ่มรอบใหม่ทุกครั้ง

### บทสรุป

เนื้องอกมดลูกเป็นเนื้องอกที่พบบ่อยสุดของสตรีวัยเจริญพันธุ์ การรักษามีได้หลายวิธีทั้งการผ่าตัด การทำหัตถการ และการใช้ยารักษา การผ่าตัดเป็นมาตรฐานการรักษารูปแบบหนึ่ง อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยซึ่งไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ หรือการผ่าตัดเพิ่มโอกาสความเสี่ยงสูง ในอดีตยังไม่มียาที่มีประสิทธิภาพในการลดอาการ และลดขนาดก้อนเนื้องอก หรือสามารถลดอาการและขนาดก้อนได้ แต่ไม่สามารถให้เป็นระยะเวลานานได้ เนื่องจากอาการข้างเคียง และเมื่อหยุดยาขนาดเนื้อก้อนมีโอกาสกลับมาโตได้ SPRMs เป็นสารสังเคราะห์ที่ออกฤทธิ์ผสมทั้งเป็นสารทำการและต้านโปรเจสเทอโรนขึ้นกันเนื้อเยื่อเป้าหมาย การรักษาโดยการให้ยารับประทาน ทุกวันในขนาด 5 มิลลิกรัมทุกวันเป็นเวลา 3 เดือนต่อรอบ และหยุดยา 2 เดือนก่อนเริ่มยา รอบใหม่ ผลการรักษาต่อเนื้องอกมดลูกสามารถทำให้เลือดหยุดได้ภายใน 7 วันและสามารถลดขนาดก้อนเนื้องอกมดลูกได้ใกล้เคียงกับยา GnRHa อย่างไรก็ตามภายหลังจากการใช้ยารักษาผู้ป่วย โดยเฉพาะในประเทศแถบยุโรปไม่ต่ำกว่า 750,000 คน เกิดมีรายงานภาวะตับถูกทำลายจากยา ซึ่งเป็นอันตรายถึงขั้นต้องทำผ่าตัดปลูกถ่ายตับใหม่ ซึ่งทำให้เกิดการระงับการใช้ยาชั่วคราว มีการทบทวนผลของยาในรายงานวิจัย ซึ่งสหภาพยุโรปได้ประกาศให้ใช้ได้อีกครั้งเมื่อเดือนพฤษภาคม 2561 โดยมีมาตรการป้องกันที่เข้มงวดในการใช้ยา เพื่อ

ป้องกันการเกิดอันตรายต่อตัว ซึ่งแพทย์ที่จะใช้ยาจะต้องติดตามข้อมูลตลอดเวลา เพื่อให้การนำยามาใช้ เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย

### เอกสารอ้างอิง

1. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188: 100-7.
2. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012;366: 409-20.
3. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012;366: 421-32.
4. Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med* 2013;369: 1344-55.
5. El-Gharib MN, Elsobky ES. Cytogenetic aberrations and the development of uterine leiomyomata. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36: 101-7.
6. Arici A, Sozen I. Transforming growth factor-beta3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation. *Fertil Steril* 2000;73: 1006-11.
7. Tanwar PS, Lee HJ, Zhang L, Zukerberg LR, Taketo MM, Rueda BR, et al. Constitutive activation of Beta-catenin in uterine stroma and smooth muscle leads to the development of mesenchymal tumors in mice. *Biol Reprod* 2009;81: 545-52.
8. Rein MS. Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis. *Environ Health Perspect* 2000;108 Suppl 5: 791-3.
9. Richards PA, Tiltman AJ. Anatomical variation of the oestrogen receptor in the non-neoplastic myometrium of fibromyomatous uteri. *Virchows Arch* 1996;428: 347-51.
10. Stewart EA, Nowak RA. Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Hum Reprod Update* 1996;2: 295-306.
11. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect* 2003;111: 1037-54.
12. Strawn EY, Jr., Novy MJ, Burry KA, Bethea CL. Insulin-like growth factor I promotes leiomyoma cell growth in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172: 1837-43; discussion 43-4.
13. Howe SR, Pass HI, Ethier SP, Matthews WJ, Walker C. Presence of an insulin-like growth factor I autocrine loop predicts uterine fibroid responsiveness to tamoxifen. *Cancer Res* 1996;56: 4049-55.
14. van der Ven LT, Gloudemans T, Roholl PJ, van Buul-Offers SC, Bladergroen BA, Welters MJ, et al. Growth advantage of human leiomyoma cells compared to normal smooth-muscle cells due to enhanced sensitivity toward insulin-like growth factor I. *Int J Cancer* 1994;59: 427-34.

15. van der Ven LT, Van Buul-Offers SC, Gloudemans T, Bloemen RJ, Roholl PJ, Sussenbach JS, et al. Modulation of insulin-like growth factor (IGF) action by IGF-binding proteins in normal, benign, and malignant smooth muscle tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 3629-35.
16. Kurachi O, Matsuo H, Samoto T, Maruo T. Tumor necrosis factor-alpha expression in human uterine leiomyoma and its down-regulation by progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 2275-80.
17. Lumsden MA, West CP, Bramley T, Rungay L, Baird DT. The binding of epidermal growth factor to the human uterus and leiomyomata in women rendered hypo-oestrogenic by continuous administration of an LHRH agonist. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95: 1299-304.
18. Van der Ven LT, Roholl PJ, Gloudemans T, Van Buul-Offers SC, Welters MJ, Bladergroen BA, et al. Expression of insulin-like growth factors (IGFs), their receptors and IGF binding protein-3 in normal, benign and malignant smooth muscle tissues. *Br J Cancer* 1997;75: 1631-40.
19. Maruo T, Matsuo H, Shimomura Y, Kurachi O, Gao Z, Nakago S, et al. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids* 2003;68: 817-24.
20. Pollard JW. Regulation of polypeptide growth factor synthesis and growth factor-related gene expression in the rat and mouse uterus before and after implantation. *J Reprod Fertil* 1990;88: 721-31.
21. Eiletz J, Genz T, Pollow K, Schmidt-Gollwitzer M. Sex steroid levels in serum, myometrium, and fibromyomata in correlation with cytoplasmic receptors and 17 beta-HSD activity in different age-groups and phases of the menstrual cycle. *Arch Gynecol* 1980;229: 13-28.
22. Brandon DD, Bethea CL, Strawn EY, Novy MJ, Burry KA, Harrington MS, et al. Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169: 78-85.
23. Matsuo H, Maruo T, Samoto T. Increased expression of Bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up-regulation by progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 293-9.
24. Gao Z, Matsuo H, Nakago S, Kurachi O, Maruo T. p53 Tumor suppressor protein content in human uterine leiomyomas and its down-regulation by 17 beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 3915-20.
25. Leonhardt SA, Boonyaratankornkit V, Edwards DP. Progesterone receptor transcription and non-transcription signaling mechanisms. *Steroids* 2003;68: 761-70.
26. Arnett-Mansfield RL, deFazio A, Wain GV, Jaworski RC, Byth K, Mote PA, et al. Relative expression of progesterone receptors A and B in endometrioid cancers of the endometrium. *Cancer Res* 2001;61: 4576-82.
27. De Vivo I, Huggins GS, Hankinson SE, Lescault PJ, Boezen M, Colditz GA, et al. A functional polymorphism in the promoter of the progesterone receptor gene associated with endometrial cancer risk. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99: 12263-8.
28. Patel B, Elguero S, Thakore S, Dahoud W, Bedaiwy M, Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum Reprod Update* 2015;21: 155-73.

29. Donnez J, Courtoy GE, Dolmans MM. Fibroid management in premenopausal women. *Climacteric* 2019;22: 27-33.
30. Ali M, Al-Hendy A. Selective progesterone receptor modulators for fertility preservation in women with symptomatic uterine fibroids. *Biol Reprod* 2017;97: 337-52.
31. Spitz IM. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview. *Steroids* 2003;68: 981-93.
32. Donnez J, Donnez O, Matule D, Ahrendt HJ, Hudecek R, Zatik J, et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2016;105: 165-73.e4.
33. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, Matule D, Arhendt HJ, Zatik J, et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril* 2015;103: 519-27.e3.
34. Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser BC, et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014;101: 1565-73.e1-18.
35. Donnez J. Liver injury and ulipristal acetate: an overstated tragedy? *Fertil Steril* 2018;110: 593-5.

## Essence of Antenatal Screening: Should or Shouldn't การตรวจคัดกรองโรคตับอักเสบไวรัสบีในสตรีตั้งครรภ์และการป้องกัน การติดเชื้อจากมารดาสู่ทารก

ผศ.นพ.สุรศักดิ์ จันทระแสงอร่าม

หน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์  
กลุ่มงานสูตินรีเวชศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

โรคตับอักเสบไวรัสบี เกิดจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis B virus, HBV) ซึ่งเป็นเชื้อไวรัสชนิด double-stranded DNA เมื่อไวรัสเข้าสู่ร่างกายมนุษย์จะมุ่งทำลายเซลล์ตับ เชื้อไวรัสนี้มีโครงสร้างเปลือกหุ้มเป็นไขมัน มีแกนกลางเป็นชั้นโปรตีน (hepatitis B core antigen, HBcAg) หุ้ม double-stranded DNA ที่อยู่ชั้นในสุด ซึ่งสาร DNA ชั้นในนี้จะเป็นตัวถอดรหัสสร้างโปรตีนที่อยู่บนเปลือกไวรัสเรียกว่า hepatitis B surface antigen (HBsAg) และ โปรตีนที่ถูกลดรหัสที่ endoplasmic reticulum ของเซลล์ร่างกายที่ติดเชื้อไวรัส เรียกว่า hepatitis B e antigen (HBeAg) ซึ่งหากตรวจพบ HBeAg จะบ่งว่าปริมาณไวรัสในร่างกายผู้ติดเชื้อมีจำนวนมาก<sup>(1, 2)</sup>

### การติดเชื้อโรคตับอักเสบไวรัสบี

โรคตับอักเสบไวรัสบีติดต่อทางเลือดหรือสารคัดหลั่งที่มีเชื้อไวรัสเข้าสู่ร่างกายทางบาดแผล เข็มฉีดยา หรือทางเยื่อต่างๆ ผู้ที่ติดเชื้อโรคตับอักเสบไวรัสบีจะพบเชื้อไวรัสปริมาณมากที่สุดในกระแสเลือด รองลงมาพบในสารคัดหลั่งต่างๆ เช่น น้ำลาย สารคัดหลั่งในช่องคลอด และ น้ำกาม เป็นต้น ไวรัสสามารถมีชีวิตอยู่ภายนอกในร่างกายมนุษย์ได้นานมากกว่า 7 วัน ไวรัสนอกในร่างกายที่ยังไม่ตายนี้สามารถก่อให้เกิดการติดเชื้อได้ ระยะฟักตัวของไวรัสนานประมาณ 90 วัน ผู้ที่ติดเชื้อเฉียบพลันจะตรวจพบ HBsAg ในเลือด การติดเชื้อเฉียบพลันในผู้ใหญ่ร้อยละ 50 ไม่มีอาการ อีกร้อยละ 50 จะมีอาการภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน คือ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน มีไข้ ปวดท้อง ปัสสาวะสีเข้ม และตัวเหลือง ผู้มีอาการร้อยละ 1 จะมีอาการรุนแรงถึงขั้นตับวายและอาจเสียชีวิตได้ การติดเชื้อในทารกแรกเกิดมักไม่มีอาการ ผู้ติดเชื้อเฉียบพลันทั้งที่มีและไม่มีอาการจะมีการกำจัดเชื้อไวรัสออกจากร่างกายในเวลาไม่นาน แต่หากยังตรวจพบ HBsAg ในเลือดผู้ติดเชื้อเป็นระยะเวลา 6 เดือนขึ้นไป จะกลายเป็นผู้ติดเชื้อตับอักเสบเรื้อรัง (chronic hepatitis B infection) หากการติดเชื้อแบบเฉียบพลันเกิดในวัยผู้ใหญ่พบว่าผู้ป่วยเพียงร้อยละ 2 ถึง 6 เท่านั้นที่จะกลายเป็นผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรัง เนื่องจากระบบภูมิคุ้มกันร่างกายสามารถกำจัดเชื้อไวรัสได้หมด แต่ถ้ามีการติดเชื้อในระยะทารกแรกเกิดซึ่งระบบภูมิคุ้มกันร่างกายยังทำงานไม่สมบูรณ์พอ ทารกร้อยละ 90 จะกลายเป็นผู้ป่วยตับอักเสบ

เรื้อรังในเวลาต่อมา ผู้ป่วยตับอักเสบปีเรื้อรังมักไม่มีอาการแต่มีโอกาสเสียชีวิตจากภาวะตับแข็งและมะเร็งตับถึงร้อยละ 15 ถึง 25<sup>(3-5)</sup>

โดยทั่วไปโรคตับอักเสบไวรัสปีมีการติดต่อได้ 2 ทางหลัก คือ ทางการมีเพศสัมพันธ์ และการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกซึ่งเกิดได้ทั้งในระยะตั้งครรภ์ ระยะคลอด และระยะหลังคลอด ส่วนใหญ่ของการติดเชื้อจากมารดา สู่ทารกมักเกิดในระยะคลอดเนื่องจากทารกสัมผัสเลือดมารดาที่ติดเชื้อขณะคลอด ในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของ ผู้ติดเชื้อต่ำมักมีการติดต่อทางการมีเพศสัมพันธ์เป็นทางหลัก พบว่าผู้ที่มีเพศสัมพันธ์สม่ำเสมอกับผู้ติดเชื้อจะมีการติดเชื้อได้ถึงร้อยละ 25 แต่ในประเทศที่มีอัตราการติดเชื้อในประชากรสูง ดังเช่นในประเทศไทยซึ่งมีรายงานผู้ป่วยตับอักเสบปีเรื้อรังสูงถึงร้อยละ 5.1<sup>(6)</sup> ผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่จะติดเชื้อมาจากทางมารดาสู่ทารก หากสตรีตั้งครรภ์ป่วยด้วยโรคตับอักเสบไวรัสปีเฉียบพลันในระยะไตรมาสแรก การติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกจะเกิดได้ราวร้อยละ 10 หากมีอาการป่วยเฉียบพลันในระยะไตรมาสสาม ทารกจะมีการติดเชื้อได้ถึงร้อยละ 80 - 90 ในสตรีตั้งครรภ์ที่เป็นผู้ป่วยตับอักเสบปีเรื้อรัง ขณะเจ็บครรภ์คลอดทารกจะมีการสัมผัสโดยตรงกับเลือดและสารคัดหลั่งของมารดาที่มีเชื้อไวรัสอยู่ ทำให้เกิดการติดเชื้อในทารกแรกคลอด ในรายที่มารดาตรวจพบ HBsAg ในเลือด หากไม่มีการให้ภูมิคุ้มกันแก่ทารกแรกเกิด (immunoprophylaxis) ด้วยภูมิคุ้มกันแบบพร้อมใช้ hepatitis B immunoglobulin (HBIG) ร่วมกับการให้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบปี (Hepatitis B vaccine, HBV) ครบชุด ทารกแรกเกิดจะมีการติดเชื้อได้ร้อยละ 20 หากมีการให้ HBIG และ HBV ครบชุด จะป้องกันการติดเชื้อในทารกแรกเกิดได้ถึงร้อยละ 90<sup>(3, 7, 8)</sup> แต่กระนั้นก็ตามยังมีทารกบางส่วนยังมีการติดเชื้อขณะคลอดแม้ได้รับ HBIG และ HBV ครบถ้วน การศึกษาในทารกที่ยังมีการติดเชื้อแม้ได้รับ HBIG และ HBV แล้ว พบว่ามักเกิดในรายที่มารดามี HBeAg กระแสเลือดซึ่งบ่งว่ามีจำนวนไวรัสเจริญเพิ่มจำนวนในเลือดมารดาสูง หรือในมารดาที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดเป็นจำนวนมาก (high viral load) ขณะคลอด<sup>(9-11)</sup> ในสองกรณีที่กล่าวมาข้างต้นการให้ HBIG และ HBV อาจไม่เพียงพอที่จะป้องกันการติดเชื้อในทารกแรกเกิด ต้องมีการลดปริมาณไวรัสในเลือดมารดาด้วยการให้ยาต้านไวรัสก่อนคลอดด้วย ดังนั้นการตรวจคัดกรองสตรีตั้งครรภ์ที่เป็นผู้ติดเชื้อตับอักเสบปีเรื้อรังและการป้องกันการติดต่อจากมารดาสู่ทารกโดยการใช้ HBIG, HBV และ ยาต้านไวรัส<sup>(12)</sup> จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในการควบคุมป้องกันโรคตับอักเสบปีในประเทศไทย

### การตรวจคัดกรองโรคตับอักเสบไวรัสปีในสตรีตั้งครรภ์

แนะนำให้เจาะเลือดตรวจหา HBsAg ในสตรีตั้งครรภ์ทุกรายเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรก ทั้งนี้ถึงแม้ว่าสตรีตั้งครรภ์จะให้ประวัติว่าเคยตรวจมาก่อนหน้าตั้งครรภ์แล้วว่าปกติ หรือ ให้ประวัติว่าได้รับวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบปีครบมาแล้วก็ตาม สตรีตั้งครรภ์ที่ไม่มีผลการตรวจ HBsAg เมื่อเจ็บครรภ์คลอดและเข้ารับการดูแลในห้องคลอดก็ควรได้รับการตรวจคัดกรองด้วย<sup>(4, 12)</sup> ผู้ที่ตรวจพบ HBsAg ในเลือดมักเป็นผู้ติดเชื้อตับอักเสบปีเรื้อรังแต่ก็อาจเป็นการติดเชื้อเฉียบพลันซึ่งต่อมาร่างกายอาจกำจัดเชื้อออกได้หมด หากสงสัยว่าเป็นการติดเชื้อเฉียบพลันต้องมีการตรวจ Anti-HBs, Anti-HBc IgG และ IgM เพิ่มเติม การแปลผลตรวจแสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การวินิจฉัยโรคติดเชื้อตับอักเสบบีจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ<sup>(4)</sup>

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ผลการตรวจ	การวินิจฉัยโรคจากผลการตรวจ
HBsAg Total anti-HBc (IgG) anti-HBc IgM Anti-HBs	negative negative negative negative	ไม่ติดเชื้อและไม่มีภูมิคุ้มกัน
HBsAg Total anti-HBc (IgG) anti-HBc IgM Anti-HBs	positive negative negative negative	ติดเชื้อเฉียบพลันในระยะแรก หรือ หลังฉีดวัคซีนระยะแรก (ไม่เกิน 18 วัน)
HBsAg Total anti-HBc (IgG) anti-HBc IgM Anti-HBs	positive positive positive negative	ติดเชื้อระยะเฉียบพลัน
HBsAg Total anti-HBc (IgG) anti-HBc IgM Anti-HBs	negative positive positive negative	ติดเชื้อระยะเฉียบพลัน เริ่มหาย
HBsAg Total anti-HBc (IgG) anti-HBc IgM Anti-HBs	negative positive negative positive	หายจากการติดเชื้อแล้ว และมีภูมิคุ้มกัน
HBsAg Total anti-HBc (IgG) anti-HBc IgM Anti-HBs	positive positive negative negative	ติดเชื้อเรื้อรัง
HBsAg Total anti-HBc (IgG) anti-HBc IgM Anti-HBs	negative negative negative positive	มีภูมิคุ้มกันเนื่องจากรับวัคซีน หรือ ได้รับ HBIG (เกิดชั่วคราวในระยะแรก)

หมายเหตุ ปรับปรุงจาก Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR. 2015;64:1-137.

### การป้องกันการติดเชื้อตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารก

เมื่อตรวจคัดกรองพบ HBsAg ในเลือดของสตรีตั้งครรภ์ ถ้ามีการให้ HBIG ร่วมกับ HBV ครบชุดแก่ทารกแรกเกิดจะสามารถป้องกันการติดเชื้อในทารกได้ถึงร้อยละ 90<sup>(13)</sup> แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าหากมารดามีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดสูง ถึงแม้ทารกได้รับ HBIG ร่วมกับ HBV ครบถ้วนแล้วทารกยังมีการติดเชื้อได้ถึงร้อยละ 30<sup>(14)</sup> ดังนั้นในสตรีตั้งครรภ์ที่ตรวจพบ HBsAg จึงควรทำการตรวจ HBeAg และ Hepatitis B DNA หรือ Hepatitis B viral load เพื่อประเมินจำนวนไวรัสในเลือด สตรีตั้งครรภ์ที่ตรวจพบ HBeAg หรือ มีปริมาณ Hepatitis B DNA มากกว่า 200,000 IU/ml หรือมี viral load มากกว่า 1,000,000 copies/ml ควรต้องพิจารณาให้ยาต้านไวรัสเพื่อลดปริมาณไวรัสในกระแสเลือดขณะคลอด<sup>(4, 12, 15)</sup> นอกจากนี้ควรทำการตรวจ serum alanine transferase (ALT) เพื่อประเมินพื้นฐานการทำงานของตับและสภาวะโรคในสตรีตั้งครรภ์ผู้นั้นไว้ด้วย<sup>(1, 4)</sup>

### คำแนะนำการป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบีในทารกแรกเกิด

ปัจจุบันมีคำแนะนำการป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกจากหลายองค์กร<sup>(4, 12, 16-18)</sup> คำแนะนำเหล่านี้พอสรุปเป็นสาระสำคัญได้ดังนี้ คือ

1. ทารกแรกเกิดจากมารดาที่ตรวจไม่พบ HBsAg ควรได้รับวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีอย่างน้อย 3 ครั้ง เมื่อแรกเกิด เมื่ออายุ 2 เดือน และเมื่ออายุ 6 เดือน
2. ทารกแรกเกิดจากมารดาที่ตรวจพบ HBsAg ต้องได้รับวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีเข็มแรก ร่วมกับ hepatitis B immune globulin (HBIG) ภายใน 12 ชั่วโมงแรกหลังคลอด โดยต้องฉีดที่หน้าขาคนละด้าน และต่อมาทารกต้องได้รับวัคซีนอีกอย่างน้อย 2 ครั้ง ที่อายุ 1 - 2 เดือน และ อายุ 6 เดือน
3. สตรีตั้งครรภ์ที่ตรวจพบ HBsAg และตรวจพบ HBeAg และ/หรือ ตรวจพบ HBV DNA มากกว่า 200,000 IU/ml หรือ จำนวนไวรัสตับอักเสบบีในกระแสเลือด (viral load) มากกว่า 1,000,000 copies/ml ควรได้รับคำปรึกษาเกี่ยวกับการให้ยาต้านไวรัสเพื่อลดจำนวนไวรัสขณะคลอด โดยเริ่มให้ยาต้านไวรัสในระยะไตรมาสสามของการตั้งครรภ์ (มักเริ่มที่อายุครรภ์ 28 สัปดาห์) จนถึงคลอด เมื่อทารกคลอดสามารถหยุดยาต้านไวรัสได้ทันที ทารกแรกคลอดยังต้องได้รับวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีเข็มแรก ร่วมกับ hepatitis B immune globulin (HBIG) ภายใน 12 ชั่วโมงแรกหลังคลอด โดยต้องฉีดที่หน้าขาคนละด้าน และต่อมาทารกต้องได้รับวัคซีนอีกอย่างน้อยอีก 2 ครั้ง ที่อายุ 1 - 2 เดือน และ อายุ 6 เดือน

### การให้ยาต้านไวรัสตับอักเสบบีในสตรีตั้งครรภ์

ยาต้านไวรัสที่มีการศึกษาและนำมาใช้ป้องกันการติดเชื้อตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกมี 3 ชนิด คือ

1. Lamivudine (LAM) ชนิดรับประทาน ขนาด 100 - 150 มิลลิกรัมต่อวัน
2. Telbivudine (LdT) ชนิดรับประทาน ขนาด 600 มิลลิกรัมต่อวัน



### 3. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ชนิดรับประทานขนาด 300 มิลลิกรัมต่อวัน

ยา Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) เป็นยาที่นิยมใช้มากที่สุดในปัจจุบัน เนื่องจากทั้งยา LAM และ LdT มีอัตราเชื้อไวรัสดี้อย่างสูง<sup>(4, 12, 16)</sup> สตรีตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อตับอักเสบบีและได้รับยาด้านไวรัสเพื่อป้องกันการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกนั้นมีวัตถุประสงค์เพียงเพื่อลดจำนวนไวรัสในกระแสเลือดขณะคลอด เมื่อหยุดยาแล้วไวรัสยังคงมีอยู่ในร่างกายสตรีผู้นั้น ไวรัสเหล่านี้อาจก่อให้เกิดอาการตับอักเสบบีในเวลาต่อมา หากไวรัสดี้อย่าเสียแล้วก็จะทำให้การรักษาสตรีผู้นั้นในอนาคตมีความยากลำบาก

#### ประสิทธิภาพของยาด้านไวรัสในการป้องกันการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารก

การศึกษาแบบ meta-analysis ที่รวบรวมผลจากการศึกษาวิจัยการให้ยาด้านไวรัสเพื่อลดการติดเชื้อตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกที่มีรายงานมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1988 ถึง 2014 จำนวน 26 การศึกษา ครอบคลุมสตรีตั้งครรภ์จำนวน 3,622 คน พบว่าการให้ยาด้านไวรัสรวมกับการให้ HBIG และ HBV ครบชุดสามารถลดโอกาสการติดเชื้อในทารกแรกเกิดได้ถึงร้อยละ 70 (risk ratio of infant with HBsAg seropositive = 0.3; 95% CI 0.2-0.4 และ risk ratio of infant with positive HBV DNA = 0.3; 95% CI 0.2-0.5)<sup>(19)</sup>

การศึกษาแบบ randomized trial ที่พิมพ์ผลในปี ค.ศ. 2016 ได้ให้ยา TDF หรือ ยาหลอกในสตรีตั้งครรภ์ 200 คน ที่ตรวจพบ HBeAg และมีระดับ HBV DNA มากกว่า 200,000 IU/ml เริ่มให้ยาที่อายุครรภ์ 30 - 32 สัปดาห์ และติดตามทารกหลังคลอดไปจนถึงอายุ 28 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มทารกที่มารดาได้รับยา TDF (92 ราย) ไม่มีการติดเชื้อตับอักเสบบีเลย กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีการติดเชื้อร้อยละ 18<sup>(20)</sup>

อย่างไรก็ตามมีการศึกษาแบบ randomized trial ที่ทำในประเทศไทย<sup>(21)</sup> ที่พิมพ์ผลในปี ค.ศ. 2018 ให้ยา TDF หรือ ยาหลอก ในสตรีตั้งครรภ์ 331 ราย ที่เป็นผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรังและมี HBV viral load สูง (median viral load  $10^8$  IU/ml) โดยเริ่มให้ยาที่อายุครรภ์ 28 สัปดาห์ ไปจนถึง 2 เดือนหลังคลอด ทารกแรกคลอดได้รับ HBIG และ HBV 4 ครั้ง กลับพบว่าอัตราการติดเชื้อในทารกหลังคลอดไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 0 ในกลุ่มได้รับ TDF และ ร้อยละ 2 ในกลุ่มได้รับยาหลอก) แต่การศึกษานี้มีกลุ่มตัวอย่างร้อยละ 10 ในทั้งสองกลุ่มที่ขาดการติดตามไป

จากหลักฐานเชิงประจักษ์ที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่ายังมีความไม่ชัดเจนเกี่ยวกับการให้ยาด้านไวรัสเพื่อลดการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกอยู่ หากแต่ในปัจจุบันมีคำแนะนำที่สนับสนุนการให้ยาด้านไวรัสออกมาจากหลายองค์กร ดังนั้นสูติแพทย์จึงต้องติดตามข้อมูลทางวิชาการในประเด็นนี้อย่างต่อเนื่อง และต้องมีการให้คำปรึกษาและให้ข้อมูลเกี่ยวกับการให้ยาด้านไวรัสแก่สตรีตั้งครรภ์และครอบครัวอย่างละเอียดรอบด้าน เพื่อให้สตรีตั้งครรภ์และครอบครัวใช้เป็นข้อมูลในการตัดสินใจเกี่ยวกับการดูแลรักษา

### ความปลอดภัยของยาต้านไวรัสในสตรีตั้งครรภ์

ยาต้านไวรัสมีการใช้ในสตรีตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อ Human immunodeficiency virus (HIV) มานาน ทำให้มีข้อมูลการรายงานการก่อให้เกิดความพิการแต่กำเนิดของยาต้านไวรัสที่ใช้ในสตรีตั้งครรภ์ จากฐานข้อมูลที่ใหญ่พอควร ในภาพรวมทารกที่คลอดจากมารดาที่ได้รับยาต้านไวรัสขณะตั้งครรภ์ พบอุบัติการณ์ของความพิการแต่กำเนิดราวร้อยละ 3 ซึ่งไม่แตกต่างจากอัตราการเกิดความพิการแต่กำเนิดในสตรีตั้งครรภ์ทั่วไป รายงานอัตราการเกิดความพิการแต่กำเนิดในทารกที่มารดาได้รับยา TDF ในช่วงไตรมาสแรกและไตรมาสที่สามเท่ากับร้อยละ 2.3 และ 2.1 ตามลำดับ<sup>(22)</sup> อย่างไรก็ตามข้อมูลเหล่านี้ส่วนใหญ่ได้จากการให้ยาต้านไวรัสในมารดาที่ติดเชื้อ HIV มีเพียงส่วนน้อยที่เป็นมารดาที่ติดเชื้อตับอักเสบบี และเป็นข้อมูลที่เกิดจากการบันทึกข้อมูลเข้าในฐานข้อมูลเปิดจากบุคคลากรที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาต้านไวรัสในสตรีตั้งครรภ์ ซึ่งบันทึกเฉพาะกรณีทารกคลอดมีชีพ และมีบันทึกในระยะแรกคลอด ไม่ได้มีระบบติดตามเมื่อทารกเติบโตขึ้น

ข้อมูลจากการศึกษาแบบ meta-analysis ในกลุ่มมารดาที่ได้รับยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการถ่ายทอดโรคตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาต้านไวรัส ไม่พบความแตกต่างระหว่างอัตราการเกิดความพิการแต่กำเนิด การคลอดก่อนกำหนด การตกเลือดหลังคลอด และ อัตราการผ่าตัดคลอด<sup>(19)</sup>

### วิธีการคลอด

ปัจจุบันผลการศึกษาประเด็นเกี่ยวกับการผ่าตัดคลอดเพื่อลดอัตราการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกของโรคตับอักเสบบี ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน ดังนั้นจึงยังไม่แนะนำให้ผ่าตัดคลอดเพื่อลดการติดเชื้อตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารก<sup>(12, 16, 17)</sup>

### การให้นมบุตร

ทารกที่คลอดจากสตรีผู้ติดเชื้อเรื้อรังหากได้รับ HBIG และ HBV ในระยะแรกคลอดแล้วสามารถให้ดูดนมมารดาได้ แต่พึงต้องระวังรักษาหัวนมมารดาไม่ได้มีรอยแตกด้วย<sup>(12, 16, 17)</sup>

### บทสรุป

1. การตรวจคัดกรองโรคไวรัสตับอักเสบบีนั้นควรต้องทำในสตรีตั้งครรภ์ทุกราย โดยการเจาะเลือดตรวจ HBsAg
2. ถ้าตรวจพบ HBsAg ในเลือดสตรีตั้งครรภ์ ควรตรวจ HBeAg และ ตรวจปริมาณไวรัสในกระแสเลือดโดยการตรวจ HBV DNA หรือ HBV viral load
3. ถ้าตรวจพบ HBsAg ในเลือดสตรีตั้งครรภ์ แต่ตรวจไม่พบ HBeAg และตรวจพบปริมาณไวรัสในกระแสเลือดสตรีตั้งครรภ์น้อย ( HBV DNA น้อยกว่า 200,000 IU/ml หรือ ปริมาณไวรัส (viral load) น้อยกว่า 1,000,000 copies/ml ) ให้ HBIG และ HBV แก่ทารกแรกเกิดภายใน 12 ชั่วโมงแรกหลังคลอด และให้ HBV ตามกำหนดไม่น้อยกว่า 3 ครั้ง

4. ถ้าตรวจพบ HBsAg ในเลือดสตรีตั้งครรภ์ และตรวจพบ HBeAg ด้วย หรือ ตรวจพบปริมาณไวรัสในกระแสเลือดสตรีตั้งครรภ์เป็นจำนวนมาก ( HPV DNA มากกว่า 200,000 IU/ml หรือ ปริมาณไวรัส (viral load) มากกว่า 1,000,000 copies/ml ให้คำปรึกษาแก่สตรีตั้งครรภ์และครอบครัวเกี่ยวกับการให้ยาต้านไวรัสเพื่อลดอัตราการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารก โดยเริ่มให้ยาต้านไวรัสตั้งแต่อายุครรภ์ 28 สัปดาห์ ไปจนคลอด และให้ HBIG และ HBV แก่ทารกแรกเกิดภายใน 12 ชั่วโมงแรกหลังคลอด และให้ HBV ตามกำหนดไม่น้อยกว่า 3 ครั้ง
5. ต้องมีการให้คำปรึกษาและให้ข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยาต้านไวรัสแก่สตรีตั้งครรภ์และครอบครัวอย่างละเอียดรอบด้าน เพื่อให้สตรีตั้งครรภ์และครอบครัวใช้เป็นข้อมูลในการตัดสินใจเกี่ยวกับการดูแลรักษา

### เอกสารอ้างอิง

1. Doo EC, Ghany MG. Hepatitis B virology for clinicians. Clin Liver Dis 2010;14:397-408.
2. Milich D, Liang TJ. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection. Hepatology 2003;38:1075-86.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 86: Viral hepatitis in pregnancy. Obstet Gynecol 2007;110:941-56.
4. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015;64(RR-03):1-137.
5. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottlilil S. Chronic Hepatitis B Infection: A Review. JAMA 2018;319:1802-13.
6. Leroi C, Adam P, Khamduang W, Kawilapat S, Ngo-Giang-Huong N, Ongwandee S, et al. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection in Thailand: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis 2016;51:36-43.
7. Pongpipat D, Suvatte V, Assateerawatts A. Efficacy of hepatitis-B immunoglobulin and hepatitis-B vaccine in prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg. Asian Pac J Allergy Immunol 1986;4:33-6.
8. Wong VC, Ip HM, Reesink HW, Lelie PN, Reerink-Brongers EE, Yeung CY, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and

- hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet* 1984;1(8383):921-6.
9. Liu CP, Zeng YL, Zhou M, Chen LL, Hu R, Wang L, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of hepatitis B virus despite immunoprophylaxis. *Intern Med* 2015;54:711-6.
  10. Yin Y, Wu L, Zhang J, Zhou J, Zhang P, Hou H. Identification of risk factors associated with immunoprophylaxis failure to prevent the vertical transmission of hepatitis B virus. *J Infect* 2013;66:447-52.
  11. Zhang L, Gui X, Wang B, Ji H, Yisilafu R, Li F, et al. A study of immunoprophylaxis failure and risk factors of hepatitis B virus mother-to-infant transmission. *Eur J Pediatr* 2014;173:1161-8.
  12. Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:6-14.
  13. Luo Z, Li L, Ruan B. Impact of the implementation of a vaccination strategy on hepatitis B virus infections in China over a 20-year period. *Int J Infect Dis* 2012;16:e82-8.
  14. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat* 2012;19:e18-25.
  15. Chamroonkul N, Piratvisuth T. Hepatitis B During Pregnancy in Endemic Areas: Screening, Treatment, and Prevention of Mother-to-Child Transmission. *Paediatr Drugs* 2017;19:173-81.
  16. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016;10:1-98.
  17. สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. (2558). Thailand practice guideline for management of chronic hepatitis B and C. นนทบุรี: ห้างหุ้นส่วนจำกัดภาพพิมพ์; 1-33.
  18. Sarri G, Westby M, Bermingham S, Hill-Cawthorne G, Thomas H. Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people, and adults: summary of NICE guidance. *BMJ* 2013;346:f3893.

19. Brown RS, Jr., McMahon BJ, Lok AS, Wong JB, Ahmed AT, Mouchli MA, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63:319-33.
20. Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *N Engl J Med* 2016;374:2324-34.
21. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, Decker L, Khamduang W, Tierney C, et al. Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B. *N Engl J Med* 2018;378:911-23.
22. Antiretroviral pregnancy registry steering committee. Antiretroviral pregnancy registry interim report (1 January 1989 – 31 July 2018) [Internet]. Available from: [www.APRegistry.com](http://www.APRegistry.com).

# Essence of Antenatal Screening: Should or Shouldn't: การทำนายการเกิดโรคและการป้องกันการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ (Prediction and Prevention of Preeclampsia)

ผศ.นพ.สุรศักดิ์ จันทรวงศ์

หน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์  
กลุ่มงานสูตินรีเวชศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

## บทนำ

ภาวะพิษแห่งครรภ์ (preeclampsia) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญทางสูติกรรม พบได้ร้อยละ 2 - 7 ของการคลอด ภาวะนี้อาจก่อให้เกิดกลุ่มอาการแทรกซ้อนที่รุนแรงมากในระบบต่าง ๆ ของร่างกายพร้อม ๆ กัน เป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในสตรีตั้งครรภ์ อีกทั้งยังเป็นสาเหตุใหญ่ที่ทำให้เกิดการคลอดก่อนกำหนดด้วยข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ (indicated preterm births) เนื่องจากความจำเป็นที่ต้องยุติการตั้งครรภ์ก่อนกำหนดในกรณีที่โรคมีความรุนแรงมาก โดยเฉพาะในรายที่เกิดโรครุนแรงก่อนอายุครรภ์ 34 สัปดาห์ (preterm preeclampsia) ซึ่งย่อมเกิดปัญหาภาวะแทรกซ้อนหลายประการในทารกแรกเกิดที่อายุครรภ์น้อย ๆ ทำให้เกิดความสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาทั้งมารดาและทารก<sup>(1)</sup> ถึงแม้ในปัจจุบันยังไม่มีตัวยาหรือวิธีการรักษาจำเพาะสำหรับภาวะพิษแห่งครรภ์นอกเหนือจากการยุติการตั้งครรภ์ แต่ถ้าสามารถทำนายโอกาสเกิดโรคในผู้ที่ยังไม่มีอาการ จะสามารถคัดกรองกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดโรคแยกออกมา เพื่อจัดการดูแลครรภ์ให้บ่อยและใกล้ชิดกว่าปกติ ในหน่วยบริการที่มีระบบบริการและขีดความสามารถที่พร้อมและเหมาะสม ซึ่งแม้ไม่อาจยับยั้งการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ได้ แต่ย่อมสามารถป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง เช่น มารดาช้ำ น้ำท่วมปอด ไตวาย ภาวะเลือดแข็งตัวผิดปกติ รกลอกตัวก่อนกำหนด ทารกขาดออกซิเจนในครรภ์อย่างรุนแรง หรือทารกเสียชีวิตในครรภ์ได้ นอกจากนี้การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับวิธีการป้องกันการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ พบว่าการให้ยาแอสไพรินขนาดต่ำ ๆ กับสตรีตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยงจะสามารถลดอุบัติการณ์ของโรคและการเกิดโรคชนิดรุนแรงได้<sup>(2)</sup> ผู้ให้บริการทางด้านสูติกรรมจึงจำเป็นต้องมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับวิธีการทำนายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ และวิธีการป้องกันการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ เพื่อนำไปปรับปรุงการให้บริการให้เหมาะสมต่อไป

## พยาธิกำเนิดและวิธีทำนายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์

เริ่มแรกการศึกษาค้นคว้าหาวิธีการตรวจทดสอบเพื่อทำนายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ใช้พื้นฐานความรู้ความเข้าใจพยาธิกำเนิดของโรคที่เป็นที่รับรู้ในช่วงนั้น คือองค์ความรู้ที่ว่าผู้ป่วยภาวะพิษแห่งครรภ์มีการหดตัวของหลอดเลือดมากผิดปกติ และมีปฏิกิริยาตอบสนองต่อสิ่งเร้าทางกายภาพ หรือการกระตุ้น

ด้วยสารเคมีที่มีผลต่อการหดตัวของหลอดเลือด และการรักษาระดับความดันโลหิตแตกต่างจากผู้ไม่เกิดโรค<sup>(3)</sup> ตัวอย่างของการตรวจทดสอบเหล่านี้ได้แก่ roll-over test<sup>(4)</sup>, angiotensin II challenge test<sup>(3)</sup> และ isometric exercise test (hand-grip test)<sup>(5)</sup> อย่างไรก็ตามแม้มีการศึกษาและรายงานเกี่ยวกับการตรวจทดสอบเหล่านี้จำนวนหนึ่งเป็นระยะเวลา 20 - 30 ปีมาแล้ว แต่การตรวจทดสอบเหล่านี้ยังไม่ได้มีการนำมาใช้ปฏิบัติในการดูแลสตรีตั้งครรภ์จริง เนื่องจากการตรวจทดสอบบางชนิดให้ผลไม่แม่นยำเพียงพอ บางชนิดมีขั้นตอนปฏิบัติยุ่งยากจนไม่สามารถทำการทดสอบกับสตรีตั้งครรภ์เป็นการทั่วไปได้<sup>(6)</sup>

ในระยะ 10 ปี ที่ผ่านมา การศึกษาค้นคว้าเรื่องพยาธิกำเนิดของภาวะพิษแห่งครรภ์มีความก้าวหน้าขึ้น พบองค์ความรู้ใหม่<sup>(7)</sup> ที่ว่าสตรีตั้งครรภ์ที่ป่วยจะมีการเจริญของรกที่ผิดปกติ ตั้งแต่ระยะแรกของการสร้างรก (abnormal placentation) โดยครรภ์ปกติในระยะครรภ์อ่อนที่เริ่มมีการพัฒนาและสร้างรก เซลล์ cytotrophoblast ของตัวอ่อนจะต้องมีการเจริญรุกรานและแทรกตัวเข้าแทนที่ชั้นกล้ามเนื้อของผนังหลอดเลือด spiral artery ในชั้นเยื่อโพรงมดลูกของมารดา เพื่อเปลี่ยนหลอดเลือด spiral artery จากหลอดเลือดแดงที่ตีบแคบและมีความต้านทานสูง ไปเป็นหลอดเลือดที่มีขนาดกว้างและมีความต้านทานต่ำ ทั้งนี้เพื่อส่งเสริมการส่งผ่านออกซิเจนและสารอาหารจากมารดาผ่านหลอดเลือดที่ไหลเวียนมายังชั้นเยื่อโพรงมดลูกของสตรีตั้งครรภ์ (decidua) ผ่าน spiral artery ไปยังรกที่ระดับ chorionic villi พบว่าในผู้ป่วยภาวะพิษแห่งครรภ์ กระบวนการที่ cytotrophoblast เจริญเติบโตแทรกตัวเข้าในผนัง spiral artery ในชั้นเยื่อโพรงมดลูกทำได้ตื้นและน้อยกว่าครรภ์ปกติ (shallow trophoblastic invasion) ทำให้ความต้านทานการไหลเวียนเลือดที่ชั้นเยื่อโพรงมดลูกและที่รกสูงกว่าครรภ์ปกติ และทำให้การเจริญเติบโตและการพัฒนาโครงสร้างรกลดลงกว่าที่ควร (poor placentation) ในการพัฒนาโครงสร้างรกล้นต้องมีการสร้างเส้นเลือดใหม่จำนวนมาก (angiogenesis) ซึ่งในร่างกายมนุษย์การสร้างเส้นเลือดใหม่จะมีสารเคมีที่มีฤทธิ์ส่งเสริม (angiogenic factors) และยับยั้ง (anti-angiogenic factors) การสร้างเส้นเลือดใหม่ที่สมดุลกัน ในสตรีตั้งครรภ์ที่มีภาวะพิษแห่งครรภ์ มี shallow trophoblastic invasion และ poor placentation ส่งผลให้มีการสร้างเส้นเลือดใหม่ที่รกลดลงกว่าครรภ์ปกติ จึงมีสารส่งเสริมการสร้างเส้นเลือด (angiogenic factors) น้อยกว่าปกติ และมีสารยับยั้งการสร้างเส้นเลือด (anti-angiogenic factors) มากกว่าปกติ และมีปริมาณสารหลายชนิดที่เป็นผลิตภัณฑ์จากรกแตกต่างจากครรภ์ปกติ

ด้วยพื้นฐานความเข้าใจพยาธิกำเนิดของภาวะพิษแห่งครรภ์ข้างต้น นำไปสู่การศึกษาวินิจฉัยการทํานายโรคด้วยการตรวจ Doppler อัลตราซาวด์หลอดเลือด uterine artery และการตรวจระดับสารส่งเสริมและยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่ และสารโปรตีนต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับรก ที่จะกล่าวถึงต่อไป เมื่อความสนใจศึกษาหาวิธีทํานายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์มีมากขึ้น จึงมีการศึกษาด้านระบาดวิทยาเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงของภาวะพิษแห่งครรภ์ในประชากรกลุ่มใหญ่ ๆ มากขึ้น ผลจากการที่ระบบเก็บรวบรวมข้อมูลด้านสาธารณสุขด้านการฝากครรภ์และการคลอดมีความครอบคลุมและแม่นยำมากขึ้น ทำให้มีความคืบหน้าในการพัฒนาวิธีการตรวจคัดกรองและทํานายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์หลายวิธี โดยวิธีการที่ได้รับความสนใจและมีแนวโน้มที่อาจนำไปใช้ทางคลินิกได้มีดังต่อไปนี้

1. การประเมินความเสี่ยงจากปัจจัยพื้นฐานของมารดาเอง (maternal characteristics)

2. การตรวจ Doppler อัลตราซาวด์ uterine artery (uterine artery Doppler)
3. การตรวจระดับสารส่งเสริมและยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่ (angiogenic and anti-angiogenic factors)
4. การตรวจสารโปรตีนและเมตาบอลิกโปรตีน (proteomics and metabolomics) ที่สร้างมาจากรก
5. การทำนายการเกิดโรคโดยใช้หลายวิธีร่วมกัน (combined method)

### 1. การประเมินความเสี่ยงจากปัจจัยพื้นฐานของมารดาเอง (maternal characteristics)

ความเสี่ยงของการเกิดภาวะ ภาวะพิษแห่งครรภ์ ในสตรีตั้งครรภ์คนหนึ่ง ๆ ขึ้นอยู่กับสถานะพื้นฐานของสตรีผู้นั้นเองตั้งแต่ก่อนการตั้งครรภ์และภาวะที่เกิดขึ้นในการตั้งครรภ์นั้น ๆ หากก่อนตั้งครรภ์ มารดาอายุมากกว่า 40 ปี มีประวัติความดันโลหิตสูงหรือป่วยด้วยภาวะพิษแห่งครรภ์ในครรภ์ก่อน มีดัชนีมวลกายสูง กำลังป่วยด้วย โรคไต ความดันโลหิตสูง เบาหวาน หรือโรกระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ฯลฯ จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมามากขึ้น สถานะพื้นฐานเมื่อมีการตั้งครรภ์แล้ว เช่น ตั้งครรภ์ครั้งแรก ตั้งครรภ์แฝด ตั้งครรภ์ด้วยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ ระดับความดันโลหิต mean arterial pressure ขณะตั้งครรภ์สูง จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเช่นกัน แต่ปัจจัยบางอย่างก็ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคนี้ เช่น มารดาสูบบุหรี่

สถานะพื้นฐานและปัจจัยต่าง ๆ ของสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลต่อการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ และโอกาสหรือความเสี่ยงที่แต่ละปัจจัยส่งผลต่อการเกิดโรคแสดงไว้ในตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** สถานะพื้นฐานของสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลต่อโอกาสการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ และโอกาสหรือความเสี่ยงที่แต่ละปัจจัยส่งผลต่อการเกิดโรค<sup>(8, 9)</sup>

สถานะพื้นฐานของสตรีตั้งครรภ์	โอกาสเสี่ยง (relative risk, positive likelihood ratio*)	ระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95
อายุมากกว่า 40 ปี	1.96	1.34 - 2.87
ตั้งครรภ์ครั้งแรก	2.91	1.28 - 6.61
ประวัติป่วยด้วยภาวะพิษแห่งครรภ์ในครรภ์ก่อน	ป่วยในครรภ์แรก 7.19 ป่วยในครรภ์ที่สอง 7.61	5.85 - 8.83 4.30 - 13.47
ประวัติภาวะพิษแห่งครรภ์ในครอบครัว	2.90	1.70 - 4.93
ตั้งครรภ์แฝด	2.93	2.04 - 4.21
ป่วยด้วยโรคเบาหวานก่อนตั้งครรภ์	3.56	2.54 - 4.99



สถานะพื้นฐานของสตรีตั้งครรภ์	โอกาสเสี่ยง (relative risk, positive likelihood ratio*)	ระดับความเชื่อมั่น ที่ร้อยละ 95
ดัชนีมวลกายสูงเมื่อฝากครรภ์ครั้งแรก	1.55	1.28 - 1.88
ป่วยด้วยโรคภูมิแพ้ตนเอง (autoimmune disease)	6.9	1.1 - 42.3
ตรวจพบ antiphospholipid antibodies	9.72	4.34 - 21.75
ความดันโลหิต mean arterial pressure (MAP) ในไตรมาสสอง มากกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิเมตรปรอท	3.5*	2.0 - 5.0
ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวเมื่อฝากครรภ์ครั้งแรก มากกว่าหรือเท่ากับ 130 มิลลิเมตรปรอท	2.37	1.78 - 3.15
ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวเมื่อฝากครรภ์ครั้งแรก มากกว่าหรือเท่ากับ 80 มิลลิเมตรปรอท	1.38	1.01 - 1.87

การค้นหาสตรีตั้งครรภ์ที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ โดยใช้ปัจจัยพื้นฐานของมารดาอย่างเป็นรูปธรรม เริ่มในประเทศอังกฤษ โดย National Institute for Health and Excellence (NICE) ได้วางหลักเกณฑ์เพื่อคัดกรองสตรีตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ในสถานบริการระดับปฐมภูมิทุกรายตั้งแต่ตั้งครรภ์ระยะแรก เพื่อค้นหากลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ ก่อนอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ แล้วส่งตัวสตรีตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยงไปรับการปรึกษาจากผู้เชี่ยวชาญเฉพาะด้านและปรับกระบวนการฝากครรภ์เฉพาะตัวให้เข้มข้นขึ้นเพื่อให้วินิจฉัยโรคได้เร็วและลดภาวะแทรกซ้อนถ้าเกิดโรคจริง หลักเกณฑ์ของ NICE กำหนดปัจจัยพื้นฐานเป็นปัจจัยที่มีความเสี่ยงสูง และ ปัจจัยที่มีความเสี่ยงปานกลาง ดังในตารางที่ 2 สตรีตั้งครรภ์จะถูกจัดเป็นกลุ่มเสี่ยงเมื่อมีปัจจัยเสี่ยงสูง 1 ปัจจัย หรือ มีปัจจัยเสี่ยงปานกลาง 2 ปัจจัย<sup>(10)</sup>

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่ใช้คัดกรองสตรีตั้งครรภ์ที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ ที่เสนอโดย National Institute for Health and Excellence (NICE)<sup>(10)</sup>

ปัจจัยที่มีความเสี่ยงสูง	ปัจจัยที่มีความเสี่ยงปานกลาง
มีภาวะพิษแห่งครรภ์ในครรภ์ก่อน	ตั้งครรภ์ครั้งแรก
ตั้งครรภ์แฝดสองหรือมากกว่า	คลอดบุตรคนสุดท้ายมาแล้วมากกว่าหรือเท่ากับ 10 ปี
ป่วยด้วยโรคความดันโลหิตสูง หรือ ตรวจพบความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวมากกว่า หรือเท่ากับ 90 มิลลิเมตรปรอท	อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 40 ปี

ปัจจัยที่มีความเสี่ยงสูง	ปัจจัยที่มีความเสี่ยงปานกลาง
ป่วยด้วยโรคไต หรือ มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1+ ห่างกัน 2 ครั้ง	ดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 35
ป่วยด้วยโรคเบาหวาน	มีมารดาหรือพี่น้องป่วยด้วยภาวะพิษแห่งครรภ์
ตรวจพบ antiphospholipid antibodies	ตรวจพบความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวมากกว่า หรือเท่ากับ 80 มิลลิเมตรปรอท

ยังมีหน่วยงานที่ให้คำแนะนำด้านการป้องกันโรคของประเทศสหรัฐอเมริกา ที่มีชื่อว่า US Preventive Services Task Force (USPSTF) ได้จำแนกปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ออกเป็น ปัจจัยเสี่ยงสูง ปัจจัยเสี่ยงปานกลาง เพื่อใช้ประกอบการพิจารณาให้แอสไพรินเพื่อลดโอกาสการเกิดโรค ดังแสดงในตารางที่ 3

**ตารางที่ 3** ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ ตามการจำแนกของ US Preventive Services Task Force (USPSTF)

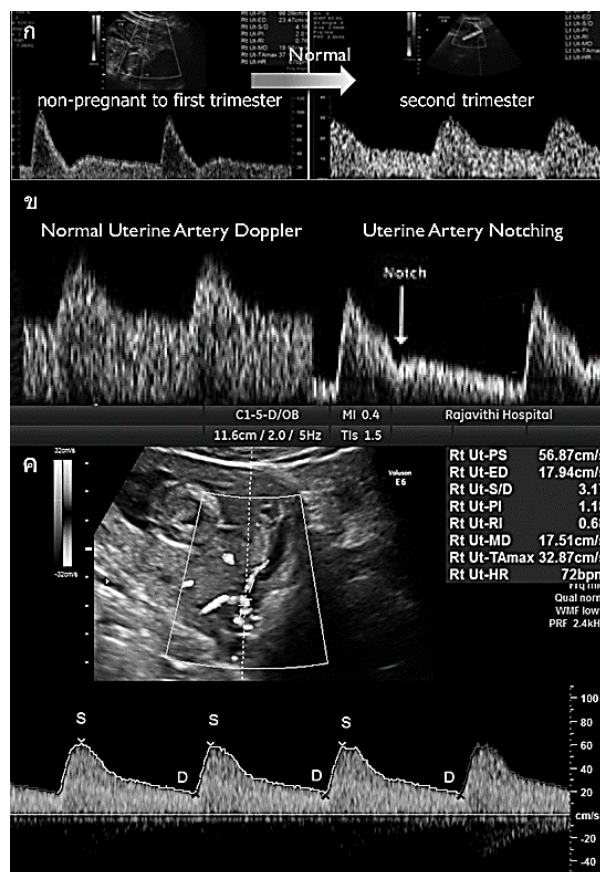
ปัจจัยเสี่ยงสูง (high risk)	ปัจจัยเสี่ยงปานกลาง (moderate risk)	ปัจจัยเสี่ยงต่ำ (low risk)
มีภาวะพิษแห่งครรภ์ในครรภ์ก่อน โดยเฉพาะรายที่มีผลการตั้งครรภ์ไม่ดี (adverse outcome)	ตั้งครรภ์ครั้งแรก หรือ ระยะห่าง การตั้งครรภ์นี้กับครรภ์ก่อนหน้า มากกว่า 10 ปี	ครรภ์ก่อน ๆ คลอดครบกำหนด และไม่มีภาวะแทรกซ้อนใด ๆ (previous uncomplicated full-term delivery)
ตั้งครรภ์แฝดสองหรือมากกว่า	โรคอ้วน (BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> )	
ป่วยด้วยโรคความดันโลหิตสูงก่อนตั้งครรภ์ (chronic hypertension)	มีประวัติครอบครัว มารดาหรือพี่น้องเคยป่วยด้วยภาวะครรภ์เป็นพิษ	
ป่วยด้วยโรคเบาหวาน ชนิดที่ 1 หรือ 2	Low socio-economic status	
ป่วยด้วยโรคไต	อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี	
ป่วยด้วยโรคภูมิแพ้ตนเอง (autoimmune disease) เช่น โรค SLE, antiphospholipid syndrome เป็นต้น	ตัวสตรีตั้งครรภ์เองเมื่อแรกคลอดมี น้ำหนักตัวน้อย (low birthweight or small for gestational age) หรือมีประวัติ ภาวะแทรกซ้อนอันไม่พึงประสงค์ ในครรภ์ก่อน (adverse pregnancy outcome)	

ล่าสุดมีผู้ใช้งานข้อมูลสตรีตั้งครรภ์ระยะแรก ช่วงอายุครรภ์ 11 - 13<sup>+6</sup> สัปดาห์ ในประเทศอังกฤษ จำนวนมากถึง 120,492 คน ที่มีการบันทึกปัจจัยพื้นฐานที่อาจมีผลต่อการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ และตรวจวัดความดันโลหิตเมื่อมาตรวจครรภ์ไว้ สตรีตั้งครรภ์เหล่านี้ต่อมาเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์เมื่ออายุครรภ์มากขึ้น จำนวน 2,704 ราย (ร้อยละ 2.2) นำฐานข้อมูลนี้มาใช้วิธีการทางสถิติเพื่อหาสูตรหรือสมการที่ดีที่สุด เพื่อคำนวณโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดโรคในสตรีตั้งครรภ์แต่ละราย โดยใช้ปัจจัยพื้นฐานทุกตัวและค่าความดันโลหิตเป็นข้อมูลนำเข้าในโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ลักษณะคล้ายการคำนวณค่าความเสี่ยงในการตรวจคัดกรองทารกดาวน์ ในการตั้งครรภ์ระยะเริ่มแรก ผลการศึกษาพบว่าถ้าใช้หลักเกณฑ์ของ NICE จะทำนายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์โดยรวมได้ร้อยละ 35 ทำนายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ที่เกิดเมื่ออายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ ได้ร้อยละ 44 แต่ถ้าใช้สูตรที่ได้จากโปรแกรมการคำนวณนี้จะทำนายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์โดยรวมได้ร้อยละ 40 และทำนายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ ที่เกิดเมื่ออายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ได้ร้อยละ 54<sup>(11)</sup> อย่างไรก็ตามยังไม่มี การทดสอบโปรแกรมคำนวณความเสี่ยงนี้ในประชากรกลุ่มอื่นหรือในภูมิภาคอื่น จึงต้องรอหลักฐาน การศึกษาในประเด็นนี้เพิ่มเติมในระยะต่อไป

## 2. การตรวจ Doppler อัลตราซาวด์ uterine artery

ในสตรีที่ไม่ตั้งครรภ์ลักษณะของการไหลเวียนเลือดที่ uterine artery ทั้งสองข้างเมื่อตรวจด้วยวิธี Doppler อัลตราซาวด์ จะมีการไหลเวียนลักษณะที่มีความต้านทานหลอดเลือดสูง (high resistance flow velocity waveform) กล่าวคือเลือดที่ไหลในหลอดเลือดขณะหัวใจบีบตัว (systolic velocity) มีความเร็วสูง และเลือดที่ไหลขณะหัวใจคลายตัว (diastolic velocity) มีความเร็วต่ำ ความแตกต่างของความเร็วเลือดที่ไหล ขณะหัวใจบีบตัวและคลายตัวมีมาก ค่าความต้านทานของหลอดเลือดนี้สามารถแสดงโดยอัตราส่วนเพื่อใช้ เปรียบเทียบทางคลินิก คือ 1. S/D ratio คำนวณจาก systolic velocity/diastolic velocity 2. resistant Index (RI) คำนวณจาก systolic velocity-diastolic velocity/systolic velocity 3. pulsatility Index (PI) คำนวณจาก systolic velocity-diastolic velocity/mean velocity ซึ่งค่าอัตราส่วนเหล่านี้ของ uterine artery จะมีค่าลดลงเมื่อตั้งครรภ์และจะลดลงเรื่อยๆเมื่ออายุครรภ์มากขึ้นจากความต้านทานหลอดเลือดที่ลดลง นอกจากนี้ในสตรีที่ไม่ตั้งครรภ์หรือตั้งครรภ์ในระยะไตรมาสแรก จะพบ pre-diastolic notch คือลักษณะที่ความเร็วเลือดก่อนระยะหัวใจคลายตัวลดลง อันเป็นผลจากแรงต้านทานสูงในส่วนปลายหลอดเลือด uterine artery ชะลอความเร็วของเลือดที่ไหลไว้ เมื่อเริ่มตั้งครรภ์มีการสร้างรกและระบบไหลเวียน ระหว่างมารดาและรก มีการแทรกตัวของเซลล์ cytotrophoblast เข้าแทนที่ผนังหลอดเลือด spiral artery จะส่งผลให้ความดันโลหิตส่วนปลายหลอดเลือด uterine artery ซึ่งเป็นหลอดเลือดหลักที่ส่งเลือดไปเลี้ยง มดลูกและรกมีความต้านทานลดต่ำลงเรื่อย ๆ ลักษณะการไหลเวียนเลือดในหลอดเลือด uterine artery จึงมีการเปลี่ยนแปลงไปตามอายุครรภ์ที่เพิ่มขึ้น จากลักษณะการไหลเวียนที่มีความต้านทานหลอดเลือดสูงเป็น ความต้านทานต่ำ กล่าวคือความเร็วเลือดขณะหัวใจคลายตัวจะสูงขึ้น ทำให้อัตราส่วน S/D ratio, pulsatility index และ resistant index มีค่าต่ำลง และ pre-diastolic notch จะหายไป ในครรภ์ปกติเมื่อเข้าสู่ระยะไตรมาสสองของการตั้งครรภ์จะตรวจไม่พบ pre-diastolic notch แล้ว (ภาพที่ 1)

การทำนายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ ด้วยการตรวจ Doppler อัลตราซาวด์หลอดเลือด uterine artery เริ่มมีงานวิจัยศึกษาโดยทำการศึกษาลักษณะ flow velocity waveform ของหลอดเลือด uterine artery ใน ไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์ ซึ่งเป็นระยะที่การสร้างรกค่อนข้างสมบูรณ์แล้ว<sup>(12 - 17)</sup> ในครรภ์ปกติ ความต้านทานของหลอดเลือด uterine artery จะลดลงอย่างมาก ทำให้ไม่พบ pre-diastolic notching ในระยะนี้แล้ว พบว่าสตรีตั้งครรภ์ที่ยังตรวจพบ pre-diastolic notching ในไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์ ถึงแม้จะยังไม่มีอาการและอาการแสดงของภาวะพิษแห่งครรภ์ในขณะนั้น มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์เมื่ออายุครรภ์มากขึ้น ต่อมามีการขยับระยะเวลาตรวจมาตรวจในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ โดยใช้ค่าความต้านทานหลอดเลือดที่ได้จากการวัด S/D ratio, pulsatility index หรือ resistant index แทน การตรวจหา pre-diastolic notching (เนื่องจากในไตรมาสแรกสามารถตรวจพบ pre-diastolic notching ได้ในครรภ์ปกติอยู่แล้ว) โดยพบว่าถ้าค่าความต้านทานของหลอดเลือด uterine artery เหล่านี้สูงกว่าค่ามาตรฐานเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 95 ที่อายุครรภ์นั้น ๆ ก็มีโอกาที่จะเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์เมื่ออายุครรภ์มากขึ้น<sup>(18, 19)</sup>



**ภาพที่ 1** ก. ลักษณะ flow velocity waveform ของ uterine artery ในสตรีที่ไม่ตั้งครรภ์หรือตั้งครรภ์ไตรมาสแรก จะมีความต้านทานในหลอดเลือดสูงและมักตรวจพบ pre-diastolic notching ต่อมาเมื่ออายุครรภ์มากขึ้นความต้านทานในหลอดเลือดจะลดลงและตรวจไม่พบ pre-diastolic notching ข. Flow velocity waveform ของสตรีตั้งครรภ์ไตรมาสสองที่ปกติเปรียบเทียบกับที่มี pre-diastolic notching ค. แสดงการวัดค่าอัตราส่วน uterine artery S/D ratio, pulsatility index (PI) และ resistant index (RI)

ในระยะหลายสิบปีมานี้มีงานวิจัยเกี่ยวกับการใช้ค่าความต้านทาน และการตรวจ pre-diastolic notching ของหลอดเลือด uterine artery เพื่อทำนายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์จำนวนมาก แต่การเปรียบเทียบผลการศึกษาจากรายงานวิจัยเหล่านี้ทำได้ยากเนื่องจากการศึกษาในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่มีลักษณะแตกต่างกัน บางรายงานวิจัยทำการศึกษาในกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดโรค บางรายงานศึกษาในกลุ่มที่ไม่ปรากฏความเสี่ยง และบางรายงานก็ทำในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ทั่วไป ใช้วิธีการตรวจ Doppler อัลตราซาวด์ที่แตกต่างกัน มีเกณฑ์การวินิจฉัยโรคและใช้ค่าตัดสินการทดสอบและอัตราส่วนการวัดที่ไม่เหมือนกัน มีผู้ศึกษาผลการวิจัยเหล่านี้ด้วยวิธีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ<sup>(20)</sup> จาก 74 รายงานวิจัย ครอบคลุมสตรีตั้งครรภ์กว่า 80,000 ราย ใช้เกณฑ์การวัด uterine artery Doppler ที่แตกต่างกันถึง 15 ชนิด ผลการศึกษาสรุปได้ดังนี้

- ก. การตรวจ Doppler อัลตราซาวด์หลอดเลือด uterine artery ในไตรมาสสองมีความแม่นยำในการทำนายการเกิดโรคมากกว่าการตรวจในช่วงไตรมาสแรก
- ข. ค่า pulsatility index ที่สูง ร่วมกับการมี uterine artery notching ในไตรมาสสอง สามารถทำนายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ได้ดีที่สุด มี positive likelihood ratio 21 เท่า ในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์เสี่ยงสูง และ 7.5 เท่าในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์เสี่ยงต่ำ

### 3. การตรวจระดับสารส่งเสริมและยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่

มีการศึกษาจำนวนมากเกี่ยวกับระดับสารส่งเสริม และสารยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่ในสตรีตั้งครรภ์ ที่เกิดภาวะพิษแห่งครรภ์และสตรีตั้งครรภ์ปกติ สารส่งเสริมการสร้างเส้นเลือดใหม่ที่มีการศึกษานั้นมีหลากหลายชนิด แต่ที่มีแนวโน้มนำไปใช้ทางคลินิกได้ ได้แก่ vascular endothelial growth factor (VEGF) และ placental growth factor (PLGF) ส่วนสารยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่ ได้แก่ soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) และ soluble endoglin (sEng)<sup>(21-24)</sup> การศึกษาส่วนใหญ่ได้ผลตรงกันว่าสตรีที่เกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ มีระดับสารส่งเสริมการสร้างเส้นเลือดใหม่ต่ำกว่า และมีระดับสารยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่สูงกว่าสตรีตั้งครรภ์ปกติอย่างมีนัยสำคัญ โดยระดับสารที่เปลี่ยนแปลงนี้เกิดก่อนที่สตรีตั้งครรภ์จะมีอาการและอาการแสดงของภาวะพิษแห่งครรภ์ เช่น ความดันโลหิตสูงหรือมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะเป็นระยะเวลาานมากกว่า 5 สัปดาห์ทีเดียว ด้วยเหตุนี้จึงทำให้เกิดแนวคิดที่จะใช้ระดับสารที่เปลี่ยนแปลงไปก่อนที่ผู้ป่วยจะมีอาการนี้เพื่อทำนายการเกิดโรค โดยมีการศึกษาวิจัยในประเด็นนี้อย่างกว้างขวาง ศึกษาในระดับสารเหล่านี้ทั้งในเลือดและในปัสสาวะ และในทุกไตรมาสของการตั้งครรภ์ การทบทวนวรรณกรรมอย่างมีระบบครอบคลุม 34 รายงานวิจัย<sup>(25)</sup> มีการใช้ระดับ PLGF ใน 27 งานวิจัย VEGF ใน 3 งานวิจัย sFlt-1 ใน 19 งานวิจัย sEng ใน 10 งานวิจัย ส่วนใหญ่ใช้ระดับสารหลายชนิดรวมกันในการทำนายการเกิดโรค พบว่าผู้ที่มีระดับสาร PLGF ต่ำมีโอกาสที่จะเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์มากกว่าผู้ที่มีระดับสารนี้ปกติ 9 เท่า ผู้ที่มีระดับสาร sFlt-1 สูงมีโอกาสเกิดโรคมมากกว่า 6.6 เท่า และผู้ที่มีระดับสาร sEng สูงมีโอกาสเกิดโรคมมากกว่า 4.2 เท่า ความไวของระดับสารทั้ง 3 ชนิดข้างต้นในการทำนายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ เท่ากับร้อยละ 32, 26 และ 18 ตามลำดับ ทั้งนี้การตรวจวัดระดับสารเหล่านี้ในไตรมาสที่สองมีความไวในการทำนายโรคมมากกว่าการตรวจในไตรมาสแรก

นอกจากนี้ยังมีการใช้ค่าอัตราส่วนของสารเหล่านี้ในเลือดหรือปัสสาวะ เช่น sFlt-1/PLGF ratio, sEng/PLGF ratio หรือ sFlt-1/VEGF ratio เพื่อบ่งชี้ผลของภาวะที่โลหิตหรือปัสสาวะมีความเข้มข้นหรือเจือจางกว่าปกติ พบว่าค่า sFlt1/PLGF ในเลือดให้ค่าความแม่นยำในการทำนายการเกิดโรคได้ดีกว่าค่าอัตราส่วนอื่น

#### 4. การตรวจสอบสารโปรตีนและเมตาบอลิซึมโปรตีนที่สร้างจากรก

ด้วยพื้นฐานความรู้ทางพยาธิสรีรวิทยาที่ว่า สตรีตั้งครรภ์ที่เกิดภาวะพิษแห่งครรภ์มีการพัฒนารกน้อยกว่า มีการหดตัวหลอดเลือดมากกว่า และมีภาวะเครียดจากออกซิเดชันมากกว่าสตรีตั้งครรภ์ปกติ จึงมีการศึกษาระดับสารโปรตีนที่เป็นผลิตภัณฑ์จากรก สารที่ออกฤทธิ์ในกระบวนการหดหรือขยายตัวของหลอดเลือด และสารเมตาบอลิซึมโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับภาวะเครียดจากออกซิเดชัน ในสตรีที่เกิดภาวะพิษแห่งครรภ์เปรียบเทียบกับสตรีตั้งครรภ์ปกติ พบว่าระดับสารเหล่านี้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และระดับสารเหล่านี้มีการเปลี่ยนแปลงตั้งแต่ผู้ป่วยยังไม่มีอาการและอาการแสดงของโรค จึงอาจนำมาใช้ทำนายการเกิดโรคได้เช่นกัน มีการศึกษาสารเหล่านี้ทั้งในเลือดและปัสสาวะ เช่น placental protein 13<sup>(26)</sup>, pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A<sup>(27)</sup>), a disintegrin and metalloprotease-12 (ADAM12), SERPINA1<sup>(28)</sup>, glycerol, 3-hydroxyisovalerate, arginine<sup>(29, 30)</sup> เป็นต้น สารเหล่านี้บางตัวนำมาใช้เป็นวิธีทดสอบร่วมกับวิธีการอื่นในบางงานวิจัย บางตัวเริ่มให้ผลการศึกษาที่น่าพอใจและแนวโน้มที่จะนำมาใช้ประโยชน์เพิ่มเติมได้ แต่ยังมีศึกษาในวงจำกัดในกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก จึงยังต้องรอผลการศึกษาเพิ่มเติมอีกต่อไป

#### 5. การทำนายการเกิดโรคโดยใช้หลายวิธีร่วมกัน (Combined method)

มีผู้วิจัยหลายกลุ่มศึกษาหาวิธีทำนายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ โดยใช้วิธีทดสอบที่กล่าวถึงข้างต้นหลาย ๆ วิธีร่วมกัน พบว่าทำให้มีความแม่นยำในการทำนายเพิ่มขึ้น<sup>(31 - 36)</sup> กลุ่มผู้วิจัยในประเทศอังกฤษแสดงให้เห็นว่าการใช้หลายวิธีร่วมกันจะเพิ่มความแม่นยำของการทำนายโรค<sup>(37)</sup> (ตารางที่ 4)

**ตารางที่ 4** อัตราการตรวจพบโรคภาวะพิษแห่งครรภ์ (ค่าโดยประมาณ) ที่ระดับผลบวกหลง (false positive rate) ร้อยละ 5 จากวิธีตรวจทดสอบต่าง ๆ ที่ทำการตรวจทดสอบในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ จากกลุ่มศึกษาในประเทศอังกฤษ<sup>(37)</sup>

วิธีทดสอบที่ใช้	อัตราการตรวจพบภาวะพิษแห่งครรภ์ที่เกิดในอายุครรภ์ต่าง ๆ (ร้อยละ)		
	น้อยกว่า 34 สัปดาห์	น้อยกว่า 37 สัปดาห์	น้อยกว่า 42 สัปดาห์
ปัจจัยพื้นฐานของมารดาเอง (maternal characteristics)	36	33	29
Uterine artery pulsatility index (Ut-PI)	59	40	31
Mean arterial pressure (MAP)	58	44	37
Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A)	44	37	32
Placental growth factor (PLGF)	59	41	29
MAP + Ut-PI	80	55	35
PAPP-A + PLGF	60	43	30
MAP + Ut-PI + PAPP-A	82	53	36
MAP + Ut-PI + PLGF	87	61	38
MAP + Ut-PI + PAPP-A + PLGF	93	61	38

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ครอบคลุมรายงานวิจัยที่ใช้การตรวจทดสอบหลายวิธีร่วมกัน<sup>(38)</sup> พบว่าในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่ำ การตรวจวัดระดับสาร placental protein 13, pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), a disintegrin and metalloprotease-12 (ADAM12) ในช่วงไตรมาสแรก ร่วมกับการตรวจ uterine artery Doppler ในไตรมาสสอง มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 60 - 80 ความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 80 ในการทำนายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง การตรวจระดับสาร placental protein 13 ร่วมกับการตรวจวัด uterine artery pulsatility index (PI) ในไตรมาสแรก สามารถทำนายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ชนิดรุนแรง (severe preeclampsia) ได้ถึงร้อยละ 90 แต่การศึกษานี้ทำในกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก ต่อมาจึงมีผู้ทำการศึกษาที่ใช้กลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ที่ใช้ปัจจัยพื้นฐานของสตรีตั้งครรภ์เองที่เพิ่มหรือลดโอกาสการเกิดโรค ระดับความดันโลหิตของมารดา การตรวจหาระดับสารจากรก และสารส่งเสริมหรือยับยั้งการสร้างเส้นเลือดในโลหิตมารดา และ uterine artery Doppler ร่วมกัน แล้วใช้วิธีการทางสถิติ เพื่อสร้างวิธีขั้นตอน (algorithm) คำนวณหา

ความเสี่ยงการเกิดโรคจากโดยใช้ความเสี่ยงจากปัจจัยพื้นฐานของสตรีตั้งครรภ์เอง และจากผลการทดสอบทุกอย่าง พบว่าการใช้ปัจจัยพื้นฐานของสตรีตั้งครรภ์ อาทิเช่น อายุ ดัชนีมวลกาย ประวัติการตั้งครรภ์ครั้งแรก ประวัติโรคประจำตัว ประวัติการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ในครรภ์ก่อน ร่วมกับการตรวจวัด mean arterial pressure (MAP) การตรวจระดับสาร PAPP-A, PlGF, sFlt-1 และ การตรวจ uterine artery Doppler ในไตรมาสแรก ให้ผลการทำนายดีที่สุด โดยเฉพาะการทำนายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ที่เกิดก่อน 34 สัปดาห์ (early onset preeclampsia)<sup>(31)</sup> ปัจจุบันมีงานวิจัยการใช้การทดสอบหลายวิธีร่วมกันในไตรมาสแรกที่ทำ การวิจัยในกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่จากกลุ่มผู้วิจัยหลายกลุ่ม ให้ผลลัพธ์ที่น่าพอใจ โดยเฉพาะการทำนายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ที่อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ ลักษณะและผลการศึกษาของงานวิจัยเหล่านี้บางรายงาน<sup>(31, 39)</sup> แสดงไว้ในตารางที่ 5



ตารางที่ 5 ลักษณะและผลการศึกษากำหนดการทำนายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์โดยใช้วิธีทดสอบหลายวิธีร่วมกัน (combined method) ที่ใช้กลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่<sup>(31, 32, 33, 35, 39)</sup>

ผู้วิจัย/ ปี ค.ศ.ที่รายงาน	ประเทศ	กลุ่ม ตัวอย่าง	ขนาด ตัวอย่าง	ความชุก ภาวะพิษแห่ง ครรภ์ทั้งหมด	ความชุกภาวะพิษ แห่งครรภ์ที่อายุ ครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์	วิธีการทดสอบที่ใช้	อัตราตรวจพบภาวะ พิษแห่งครรภ์ที่อายุ ครรภ์มากกว่าหรือ เท่ากับ 34 สัปดาห์	อัตราตรวจพบภาวะ พิษแห่งครรภ์ที่อายุ ครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์
Crovetto และคณะ/ 2015	สเปน	สตรี ตั้งครรภ์ ทั่วไป	9,462	3.2	0.6	Maternal characteristic + MAP + Ut-PI + PLGF + sFlt-1	68.3*	87.7*
Giguere และคณะ/ 2015	แคนาดา	สตรี ตั้งครรภ์ ทั่วไป	7,866	1.8	0.2	ดัชนีมวลกาย + MAP + PLGF + sFlt-1 + PAPP-A + inhibin A	31*	26*
Baschat และคณะ/ 2014	สหรัฐอเมริกา	สตรี ตั้งครรภ์ ทั่วไป	2,441	4.4	0.7	Maternal characteristic + MAP + PAPP-A	49**	55**
Akolekar และคณะ/ 2013	อังกฤษ	สตรี ตั้งครรภ์ ทั่วไป	58,884	2.4	0.37	Maternal characteristic + MAP + Ut-PI + PLGF + PAPP-A	54*	96*
Scazzocchio และคณะ/ 2013	สเปน	สตรี ตั้งครรภ์ เสี่ยงต่ำ	5,170	2.6	0.5	Maternal characteristic + MAP + Ut-PI + PAPP- A	29.4*	69.2*

\*อัตราการตรวจพบโรคที่ผลบวกวงร้อยละ 5

\*\*อัตราการตรวจพบโรคที่ผลบวกวงร้อยละ 10

## การนำไปใช้ทางคลินิกและแนวทางในอนาคต

แม้รายงานผลการศึกษาวิธีทำนายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์โดยใช้หลายวิธีร่วมกันหลายฉบับ รายงานความแม่นยำของการทำนายที่สูง โดยเฉพาะการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ก่อนอายุครรภ์ 34 สัปดาห์ แต่การทบทวนวรรณกรรมอย่างมีระบบเกี่ยวกับระเบียบวิธีวิจัยและการสร้างวิธีขึ้นต้นคำนวณ ความเสี่ยงของการศึกษาเหล่านั้นยังมีข้อบกพร่องอยู่ และวิธีขึ้นต้นทดสอบที่รายงานนั้นยังมิได้มีการพิสูจน์ในกลุ่มตัวอย่างหรือกลุ่มประชากรอื่นนอกเหนือจากกลุ่มตัวอย่างของงานวิจัย<sup>(40)</sup> บรรณาธิการวารสารทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องบางท่านยังตั้งประเด็นคำถามเกี่ยวกับความแม่นยำของวิธีทดสอบเหล่านี้ ผลกระทบของผลบวกปลอมและความคุ้มค่าด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข<sup>(41, 42)</sup> ปัจจุบันการนำวิธีการทดสอบเหล่านี้ไปใช้เป็นที่ตรวจคัดกรองในทางคลินิกนั้นยังจึงยังมิได้มีการใช้ปฏิบัติจริง เนื่องจากต้องมีการศึกษาพิสูจน์ในประชากรกลุ่มอื่น ซึ่งมีความแตกต่างด้านเชื้อชาติ พันธุกรรม สภาวะแวดล้อมด้านความเป็นอยู่ ความชุกของภาวะพิษแห่งครรภ์ และระดับสารต่าง ๆ ที่ใช้ร่วมในวิธีขึ้นต้น ซึ่งอาจมีความแตกต่างกันในประชากรแต่ละกลุ่ม นอกจากนี้วิธีตรวจคัดกรองที่ได้นอกจากต้องมีความไวและความจำเพาะสูงแล้ว ต้องทำได้ง่ายและสามารถทำการทดสอบได้ในสถานบริการทั่วไปในสตรีตั้งครรภ์จำนวนมาก ต้องมีผลบวกปลอม (false positive rate) ที่ต่ำ และ positive predictive value ที่สูง เนื่องจากสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองเป็นบวกจะมีความวิตกกังวลจากผลการทดสอบ และต้องได้รับการดูแลเป็นพิเศษโดยผู้เชี่ยวชาญเฉพาะ หรืออาจต้องได้รับยาแอสไพรินเพื่อป้องกันการเกิดโรค วิธีทำนายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ที่มีรายงานในปัจจุบันยังไม่มีวิธีใดที่สามารถนำมาใช้ทางคลินิกได้จริง ยังต้องรอผลการวิจัยยืนยันประสิทธิภาพของการทดสอบนั้น ๆ และการศึกษาเพิ่มเติมในประเด็นความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจต่อไป และอาจต้องรอกการทดสอบที่ทำได้ง่ายและมีความแม่นยำสูงอื่น ๆ ที่จะทยอยออกมาในอนาคต

## การป้องกันการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ (prevention of preeclampsia)

### การป้องกันก่อนการตั้งครรภ์

การศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ ทำให้สามารถทำนายหรือคาดเดาโอกาสเกิดโรคในสตรีแต่ละรายได้ ในสตรีที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงที่มักทำให้เกิดโรครุนแรงตั้งแต่อายุครรภ์น้อย ๆ เช่น สตรีที่กำลังป่วยด้วยโรคไตหรือโรคภูมิแพ้ตนเอง ควรได้รับคำแนะนำให้ชะลอการตั้งครรภ์ออกไปจนกว่าจะสามารถควบคุมโรคที่เป็นอยู่ให้ดีขึ้น หรือในบางรายอาจถึงกับต้องให้คำแนะนำว่าไม่ควรตั้งครรภ์ นอกจากนี้ยังต้องมีการให้บริการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพและเหมาะสมแก่สตรีกลุ่มเสี่ยงสูงเหล่านี้ด้วย ประสพการณ์ทางคลินิกของผู้เขียนพบว่าสตรีตั้งครรภ์กลุ่มนี้จำนวนมากเกิดการตั้งครรภ์โดยมิได้คาดหมาย (unplanned pregnancy) มักเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์รุนแรงตั้งแต่อายุครรภ์ยังน้อย และมีผลลัพธ์การตั้งครรภ์ที่ไม่ดี

### การป้องกันการเกิดโรคเมื่อตั้งครรภ์แล้ว

การมีระบบคัดกรองแยกสตรีตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยง จัดบริการฝากครรภ์สำหรับกลุ่มเสี่ยงเป็นการเฉพาะ โดยมีการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด โดยผู้ให้บริการที่มีประสพการณ์ แม้ไม่สามารถป้องกันการเกิดโรคได้ แต่ยอม

ทำให้สามารถให้การวินิจฉัยโรคได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรก ทำให้มีการส่งต่อ หรือให้การดูแลรักษาได้อย่างเหมาะสม กระบวนการเหล่านี้ย่อมสามารถป้องกันภาวะแทรกซ้อนรุนแรงที่ไม่พึงประสงค์ได้ จึงควรต้องมีการตรวจคัดกรองกลุ่มเสี่ยงที่จะเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ในสตรีตั้งครรภ์ทุกราย นอกจากนี้ยังสามารถให้ยาในกลุ่มเสี่ยงเพื่อลดโอกาสการเกิดโรคได้ด้วย

### การป้องกันการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ด้วยแอสไพรีน

แอสไพรีน เป็นยาที่มีใช้มานาน ออกฤทธิ์ต้านการอักเสบและต้านการทำงานของเกล็ดเลือด มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของสาร thromboxane A2 ซึ่งเป็นสารที่ทำให้เลือดแข็งตัวและทำให้เส้นเลือดหดตัว คุณสมบัติเหล่านี้นำไปสู่แนวความคิดว่าการให้แอสไพรีนแก่สตรีตั้งครรภ์อาจป้องกันการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ได้

เมื่อปี ค.ศ.1978 Goodlin และคณะ<sup>(43)</sup> รายงานการให้แอสไพรีนกับสตรีตั้งครรภ์ 1 ราย ที่ป่วยด้วยโรคเกล็ดเลือดต่ำเนื่องจากร่างกายมีการใช้เกล็ดเลือดมาก และมีประวัติเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ชนิดรุนแรงขณะอายุครรภ์น้อยซ้ำกันในการตั้งครรภ์ 2 ครั้งก่อน (recurrent early-onset severe preeclampsia) โดยเริ่มแรกให้ heparin เพื่อลดการใช้เกล็ดเลือดในกระบวนการเลือดแข็งตัวขณะอายุครรภ์ 15 สัปดาห์ และต่อมาเปลี่ยนเป็นแอสไพรีนตอน 19 สัปดาห์ ปรากฏว่าระหว่างที่ได้รับแอสไพรีนไม่เกิดโรคพิษแห่งครรภ์ดังในครรภ์ก่อน มารดาคลอดที่อายุครรภ์ 34 สัปดาห์ เนื่องจากกราฟบันทึกการเต้นหัวใจทารกในครรภ์ผิดปกติ เป็นการเริ่มต้นของแนวคิดการป้องกันการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ด้วยแอสไพรีน ต่อมาในปี ค.ศ 1989 Schiff และคณะ<sup>(44)</sup> เป็นกลุ่มแรกที่รายงานผลการศึกษาแบบ randomized, placebo-controlled trial ที่ให้แอสไพรีนขนาดต่ำ (100 mg) กับสตรีตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยงที่คัดกรองมาจากสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลบวกจากการทำ roll over test เปรียบเทียบกับการให้ยาหลอก พบอุบัติการณ์การเกิดโรคในกลุ่มที่ได้รับแอสไพรีน (N = 34) เพียงร้อยละ 2.9 แต่เกิดโรคในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (N = 31) ถึงร้อยละ 22.6 รายงานการศึกษานี้นำไปสู่การศึกษาที่ตามมาอีกมากมายในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแตกต่างกันไป แต่ละการศึกษาใช้แอสไพรีนในขนาดแตกต่างกัน รวมทั้งระยะเวลาที่เริ่มให้ยาก็แตกต่างกันด้วย บางการศึกษาได้ผลการป้องกันการเกิดโรคที่ตีความ บางการศึกษากลับพบว่าสามารถลดโอกาสการเกิดโรคได้เพียงเล็กน้อย และยังมีการศึกษาที่ได้ผลว่าโอกาสการเกิดโรคในกลุ่มที่ได้แอสไพรีนไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกหรือกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ก็มี จึงเกิดคำถามว่า การให้แอสไพรีนสามารถป้องกันการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ได้จริงหรือไม่และจะลดโอกาสการเกิดโรคได้มากน้อยเพียงใด

### แอสไพรีนสามารถป้องกันการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ได้จริงหรือไม่

ในปี ค.ศ.2007 มีผู้รวบรวมผลการศึกษาเกี่ยวกับประเด็นนี้ เลือกเฉพาะการศึกษาแบบ randomized control trials (RCTs) ที่ใช้สารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือด (anti-platelets agents) ซึ่งส่วนใหญ่ใช้แอสไพรีน และมีบางส่วนใช้ dipyridamole ที่มีผลการรายงานผลการศึกษาออกมา รวมทั้งสิ้นจำนวน 31 การศึกษา มีจำนวนสตรีตั้งครรภ์ที่เข้าร่วมการศึกษาเหล่านี้รวมมากกว่า 32,000 คน นำข้อมูลของผู้เข้าร่วม

การศึกษาเหล่านี้แต่ละคน (individual data) มาทำการศึกษารวบรวมกัน (meta-analysis) สรุปผลได้ว่า สตรีตั้งครรภ์ที่ได้ anti-platelets agents มีโอกาสเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ได้น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาหรือได้ ยาหลอก รวบรวมร้อยละ 10 (RR 0.90; 95% CI: 0.84 - 0.97) นอกจากนี้ยังมีโอกาสเกิดการคลอดก่อนกำหนดที่ เกิดก่อนอายุครรภ์ 34 สัปดาห์ ได้น้อยกว่าร้อยละ 10 (RR 0.90; 95% CI: 0.83 - 0.98) เช่นกัน<sup>(45, 46)</sup>

ต่อมาในปี ค.ศ. 2014 หน่วยงานในประเทศสหรัฐอเมริกาที่ชื่อว่า US Preventive Services Task Force (USPSTF) ทำการรวบรวมผลการศึกษาศึกษาเกี่ยวกับการใช้แอสไพรินเพื่อป้องกันหรือลดโอกาสเกิดภาวะพิษ แห่งครรภ์ในสตรีตั้งครรภ์มีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดโรคที่มีรายงานมาทั้งหมด นำมาทำการวิเคราะห์แบบ systematic reviews เพื่อตอบคำถามเกี่ยวกับประสิทธิภาพของแอสไพรินในการป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษใน สตรีตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยง ผลการศึกษาของ USPSTF พบว่า แอสไพริน สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะพิษ แห่งครรภ์ (RR 0.76; 95%CI: 0.62-0.95) ลดโอกาสคลอดก่อนกำหนด (RR 0.86; 95%CI:0.76-0.98) และ ลดภาวะทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์ (RR 0.80; 95%CI: 0.65-0.99) ได้ แต่คณะผู้ทำการศึกษาของ USPSTF ให้ข้อสังเกตว่า การศึกษาที่ให้ผลการป้องกันได้ดีมากมักเป็นการศึกษาที่มีขนาดเล็กและมีข้อบกพร่องใน ระเบียบวิธีวิจัย ในการศึกษาขนาดใหญ่ที่มีจำนวนตัวอย่างมากกลับให้ผลการป้องกันการเกิดโรคได้ไม่มากนัก คณะผู้ศึกษาของ USPSTF ได้สรุปผลว่าการให้แอสไพรินในสตรีตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยงสามารถลดโอกาสเกิดภาวะ พิษแห่งครรภ์ การคลอดก่อนกำหนด และภาวะทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์ได้บ้าง โดยประเมินว่าน่าจะลด โอกาสเกิดภาวะเหล่านี้ได้ร้อยละ 10 ซึ่งต่ำกว่าค่า RR (relative risk) ที่คำนวณได้จากการทำ meta-analysis<sup>(47)</sup>

ผลการศึกษาแบบ meta-analysis และ systematic review ที่กล่าวมาข้างต้นพอจะสรุปได้ว่า แอสไพรินสามารถลดโอกาสการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ในสตรีตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยงได้ แต่เนื่องจากการศึกษาวิจัย เกี่ยวกับประเด็นนี้ทั้งหมดมีความแตกต่างกันในแง่วิธีคัดกรองสตรีตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยง อายุครรภ์ที่เริ่มให้ แอสไพริน และ ขนาดของแอสไพรินที่ให้ ปัญหาที่ต้องการคำตอบต่อไปคือ ระยะเวลาที่เริ่มให้ยา และขนาด ของยาแอสไพรินที่ให้ผลต่อประสิทธิภาพของการป้องกันการเกิดโรคหรือไม่อย่างไร และ กลุ่มเสี่ยงแบบไหนที่ จะได้รับประโยชน์เต็มที่

### **อายุครรภ์ที่เริ่มให้แอสไพรินและขนาดของยาที่ใช้ มีผลต่อประสิทธิภาพการป้องกันการเกิดภาวะพิษแห่ง ครรภ์หรือไม่**

ประเด็นเรื่องอายุครรภ์ที่เหมาะสมในการเริ่มให้แอสไพรินนั้น จนถึงปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาชนิด RCT ที่เปรียบเทียบเรื่องอายุครรภ์ที่เริ่มให้แอสไพรินโดยตรง มีแต่ผู้ทำการศึกษาแบบ meta-analysis ในปี ค.ศ. 2010<sup>(48)</sup> และ 2013<sup>(49)</sup> โดยนำข้อมูลจากการศึกษา RCTs ที่เคยมีรายงานมารวมกันแล้วทำการวิเคราะห์ ใหม่ เพื่อดูว่าอายุครรภ์ที่เริ่มให้แอสไพรินมีผลต่อการประสิทธิผลการป้องกันโรคหรือไม่ ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับยาก่อนอายุครรภ์ 16 สัปดาห์ สามารถลดโอกาสการเกิดโรคได้มากกว่า และในปี ค.ศ. 2017 Roberge และคณะ<sup>(50)</sup> ซึ่งเป็นกลุ่มศึกษาเดียวกับที่กล่าวถึงข้างต้น ต้องการตอบคำถามเรื่องขนาดของ แอสไพรินที่ให้อาจมีผลต่อประสิทธิภาพการป้องกันการเกิดโรคหรือไม่ จึงได้ทำการศึกษาแบบ systematic

review และ meta-analysis โดยรวบรวมการศึกษาแบบ RCTs จำนวน 45 การศึกษา ครอบคลุมสตรีตั้งครรภ์ 20,909 คน ขนาดของแอสไพรินที่ใช้ตั้งแต่ 50 - 100 มิลลิกรัม ทำการวิเคราะห์ว่าสตรีตั้งครรภ์กลุ่มที่เริ่มได้แอสไพรินที่อายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 16 สัปดาห์ และกลุ่มที่เริ่มแอสไพรินหลัง 16 สัปดาห์ มีอัตราการเกิดโรคต่างกันหรือไม่ ผลปรากฏว่า กลุ่มที่เริ่มแอสไพรินก่อน 16 สัปดาห์ เกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ และภาวะทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาหรือได้ยาหลอกถึงร้อยละ 40 แต่หากเริ่มให้แอสไพรินหลัง 16 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้แอสไพรินจะเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์น้อยกว่า เพียงร้อยละ 20 และไม่ลดการเกิดภาวะทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์ ข้อมูลนี้สอดคล้องกับความรู้พื้นฐานด้านพยาธิกำเนิดของภาวะพิษแห่งครรภ์ เรื่องการเจริญของรกที่ผิดปกติตั้งแต่ระยะแรกของการสร้างรก (abnormal placentation) ซึ่งเริ่มเกิดตั้งแต่ระยะไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ ดังนั้นการให้แอสไพรินหลัง 16 สัปดาห์ ซึ่งพยาธิสภาพได้เกิดขึ้นแล้วจึงอาจไม่ได้ผลการป้องกันการเกิดโรค นอกจากนี้การศึกษานี้ยังพบว่าขนาดของแอสไพรินที่ให้มามีผลต่อประสิทธิภาพการป้องกันการเกิดโรค แอสไพรินขนาดเท่ากับหรือมากกว่า 100 มิลลิกรัมต่อวัน ให้ผลการป้องกันโรคได้ดีกว่าขนาด 100 มิลลิกรัมอย่างมีนัยสำคัญ ผลการศึกษาของ Roberge และคณะ<sup>51</sup> ได้รับการตีพิมพ์ในวารสาร American Journal of Obstetrics and Gynecology ฉบับเดือนกุมภาพันธ์ ค.ศ. 2017 แต่อย่างไรก็ตามในวารสารฉบับเดียวกันเดือนเดียวกันนี้ ได้ตีพิมพ์ผลการศึกษาของ Meher และคณะ<sup>51</sup> ซึ่งทำการศึกษาประเด็นอายุครรภ์ที่เริ่มให้แอสไพรินเช่นกัน โดยรวบรวมการศึกษาแบบ RCTs ที่ใช้ antiplatelets agents (ส่วนใหญ่ใช้แอสไพริน) จำนวน 31 การศึกษา ครอบคลุมสตรีตั้งครรภ์ที่เข้าร่วมมากกว่า 32,000 คน นำข้อมูลของแต่ละคน (individual data) มาทำการวิเคราะห์ที่ใหม่ตามอายุครรภ์ที่เริ่มให้ยา ผลกลับปรากฏว่า กลุ่มที่เริ่มแอสไพรินก่อนอายุครรภ์ 16 สัปดาห์ และกลุ่มที่เริ่มตั้งแต่ 16 สัปดาห์เป็นต้นไป เกิดโรคน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกหรือไม่ได้รับยา รวร้อยละ 10 เท่ากันทั้งสองกลุ่ม คณะผู้วิจัยกลุ่มนี้จึงสรุปว่า อายุครรภ์ที่เริ่มให้ยาไม่มีผลต่อประสิทธิภาพการป้องกันโรค ซึ่งขัดแย้งกับผลการศึกษาของ Roberge และคณะ อย่างสิ้นเชิง การศึกษาของ Meher และคณะ<sup>51</sup> เป็นการศึกษาที่นำข้อมูลผู้ป่วยแต่ละรายมาทำการศึกษาวิเคราะห์แยกใหม่ และมีขนาดตัวอย่างที่ใหญ่ จึงมีความน่าเชื่อถือในแง่สถิติการวิจัยอย่างมาก ดังนั้นปัจจุบันจึงยังไม่อาจจะระบุว่าอายุครรภ์ที่เริ่มให้แอสไพรินมีผลต่อประสิทธิภาพการป้องกันการเกิดโรคหรือไม่

### สตรีตั้งครรภ์กลุ่มใดควรได้รับแอสไพรินเพื่อป้องกันภาวะพิษแห่งครรภ์

การศึกษาเกี่ยวกับการใช้แอสไพรินเพื่อป้องกันการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ที่มีนัยสำคัญทำการศึกษาในกลุ่มที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคเพื่อให้เห็นผลการป้องกันได้ชัดเจน สตรีตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยงอาจจะมาจากปัจจัยพื้นฐานของสตรีผู้นั้นเอง เช่น เป็นโรคเบาหวาน หรือ โรคอ้วน หรืออาจจะมาได้จากผลการตรวจคัดกรองด้วยวิธีทดสอบบางชนิดที่กล่าวถึงในหัวข้อการทำนายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์

การศึกษาแบบ meta-analysis ในปี ค.ศ. 2007<sup>(45)</sup> ได้ทำการวิเคราะห์ประเด็นเกี่ยวกับประสิทธิภาพการป้องกันการเกิดโรคในแต่ละกลุ่มเสี่ยงว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ด้วย ผลการศึกษาพบว่าไม่แตกต่างกัน มีการศึกษาที่เน้นไปในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ครั้งแรก (nulliparous)<sup>(52, 53)</sup> พบว่าแอสไพรินอาจลดการเกิดโรคได้

เพียงเล็กน้อยเท่านั้น ล่าสุดในปี ค.ศ.2017 มีรายงานการศึกษาแบบพหุสถาบัน (multicenter trial) ที่ให้แอสไพรีนขนาดวันละ 150 มิลลิกรัม กับสตรีตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยงที่คัดกรองโดยใช้ปัจจัยพื้นฐานของมารดาเอง (maternal characteristics) ร่วมกับผลการตรวจทดสอบ MAP + Ut-PI + PAPP-A + PlGF จำนวน 1,776 ราย โดยเริ่มให้แอสไพรีนตั้งแต่อายุครรภ์ 12 - 13 สัปดาห์ ผลปรากฏว่าเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์โดยเฉพาะชนิด preterm preeclampsia ในสตรีกลุ่มเสี่ยงลักษณะนี้น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกถึงร้อยละ 60 (1.6% VS 4.3%; OR 0.38; 95%CI 0.20-0.74)<sup>(54)</sup>

### แอสไพรีนทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงในมารดาและทารกหรือไม่

จนถึงปัจจุบันมีสตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับแอสไพรีนขนาดต่ำ เพื่อป้องกันภาวะพิษแห่งครรภ์ที่เข้าร่วมในโครงการวิจัยและที่สูติแพทย์ผู้ดูแลแนะนำให้ใช้เพื่อป้องกันโรคเป็นจำนวนมาก ยังไม่พบว่าแอสไพรีนขนาดต่ำทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงทั้งในมารดาและทารก รวมทั้งไม่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ดังนั้นการใช้แอสไพรีนขนาดต่ำในระยะไตรมาสที่ 2 และ 3 จึงค่อนข้างมีความปลอดภัยทีเดียว<sup>(48, 49, 55)</sup>

### ข้อสรุปเรื่องการใช้แอสไพรีนในการป้องกันภาวะพิษแห่งครรภ์จากหลักฐานเชิงประจักษ์

แม้ผลการศึกษาทั้งหมดที่กล่าวมาข้างต้น อาจมีผลแตกต่างหรือขัดแย้งกันในบางประเด็น แต่พอจะสรุปได้ว่า การให้แอสไพรีนขนาดต่ำ (50 - 150 มิลลิกรัมต่อวัน) กับสตรีตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยง จะสามารถลดโอกาสเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ได้อย่างน้อยร้อยละ 10 ขึ้นไป และอาจมีสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงจากการตรวจคัดกรองด้วยเกณฑ์หรือการทดสอบบางชนิดที่แอสไพรีนจะให้ผลการป้องกันโรคและภาวะแทรกซ้อนได้ดีกว่ากลุ่มเสี่ยงอื่น เช่น กลุ่มเสี่ยงจากการตรวจคัดกรองโดยใช้วิธีทดสอบหลายวิธีร่วมกันในไตรมาสแรก (combined first trimester screening เป็นต้น นอกจากนี้การเริ่มให้ยาตั้งแต่อายุครรภ์น้อย ๆ โดยเริ่มให้ในช่วงอายุครรภ์ 12 - 16 สัปดาห์ อาจให้ประสิทธิภาพการป้องกันโรคมมากกว่าเริ่มให้ยาหลัง 16 สัปดาห์ แต่หากไม่สามารถเริ่มยาได้เร็วก็ยังสามารถเริ่มยาหลังอายุครรภ์ 16 สัปดาห์ได้ ขนาดของยาที่ใช้สามารถใช้ได้ตั้งแต่ 50 - 150 มิลลิกรัมต่อวัน และมีแนวโน้มว่าขนาดยาที่สูงกว่าจะมีประสิทธิภาพการป้องกันโรคที่ดีกว่า ปัจจุบันตัวยาแอสไพรีนขนาดต่ำมักมีขนาด 81 มิลลิกรัม ดังนั้นการให้ยาวันละ 1 เม็ดหรือ 1 เม็ดครึ่ง ก็น่าจะเหมาะสม

### คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้แอสไพรีนป้องกันการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์

จนถึงปัจจุบัน (พ.ศ. 2560) มีหลายสถาบันที่ออกคำแนะนำ (recommendations) เกี่ยวกับการให้แอสไพรีนแก่สตรีตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยง เพื่อป้องกันการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ ตัวอย่างคำแนะนำเหล่านี้แสดงไว้ในตารางที่ 6

**ตารางที่ 6** คำแนะนำ (recommendations) เกี่ยวกับการให้แอสไพรินแก่สตรีตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยง เพื่อป้องกันการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ จากสถาบันหรือองค์กรต่าง ๆ

สถาบันหรือองค์กร/ประเทศ	กลุ่มเสี่ยง	การบริหารยาแอสไพริน
US Preventive Services Task Force (USPSTF) และ American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) / สหรัฐอเมริกา <sup>(56)</sup>	ปัจจัยเสี่ยงสูง ตามเกณฑ์ของ USPSTF (ตารางที่ 3) อย่างน้อย 1 ปัจจัย ให้แอสไพรินทุกราย ปัจจัยเสี่ยงปานกลาง ตามเกณฑ์ของ USPSTF (ตารางที่ 3) หลายปัจจัยร่วมกัน พิจารณาให้แอสไพรินเป็นราย ๆ ไป	50 - 150 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง (เพื่อความสะดวกมักให้ขนาด เม็ดละ 81 มิลลิกรัม วันละเม็ด) เริ่มให้ตั้งแต่อายุครรภ์ 12 - 28 สัปดาห์
NICE / สหราชอาณาจักร <sup>(57)</sup>	ปัจจัยเสี่ยงสูง ตามเกณฑ์ของ NICE (ตารางที่ 2) อย่างน้อย 1 ปัจจัย หรือ ปัจจัยเสี่ยงปานกลาง ตามเกณฑ์ของ NICE (ตารางที่ 2) อย่างน้อย 2 ปัจจัย	75 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง ควรเริ่มตั้งแต่หลังอายุครรภ์ 12 สัปดาห์
WHO (World Health Organization) <sup>(58)</sup>	ปัจจัยเสี่ยงอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้ <ul style="list-style-type: none"> <li>● มีภาวะพิษแห่งครรภ์ในครรภ์ก่อน</li> <li>● ตั้งครรภ์แฝดสองหรือมากกว่า</li> <li>● ป่วยด้วยโรคความดันโลหิตสูง (chronic hypertension) โรคไต โรคเบาหวาน หรือ autoimmune disease</li> </ul>	75 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง
The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada / แคนาดา <sup>(59)</sup>	ปัจจัยเสี่ยงสูง ต่อไปนี้ อย่างน้อย 1 ปัจจัย คือ <ul style="list-style-type: none"> <li>● มีภาวะพิษแห่งครรภ์ในครรภ์ก่อน</li> </ul>	75 - 162 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง ก่อนนอน และควรให้ก่อนอายุครรภ์ 16 สัปดาห์

สถาบันหรือองค์กร/ประเทศ	กลุ่มเสี่ยง	การบริหารยาแอสไพรีน
	<ul style="list-style-type: none"> <li>มีโรคทางอายุรกรรม เช่น ความดันโลหิตสูง โรคไต เบาหวาน หรือ antiphospholipid syndrome</li> </ul> หรือ ปัจจัยเสี่ยงปานกลางอื่น ๆ ตั้งแต่ 2 ปัจจัยขึ้นไป	

### การป้องกันการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ด้วยสารกันเลือดแข็ง (anti-coagulant agent)

นอกเหนือจากการปรับเปลี่ยนหรือควบคุมปัจจัยเสี่ยงตั้งแต่ก่อนการตั้งครรภ์ และการใช้แอสไพรีนในสตรีตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยงแล้ว ยังมีการให้ low molecular weight heparin (LMWH) เพื่อป้องกันการแข็งตัวของเลือดที่รก ในสตรีตั้งครรภ์ที่ป่วยด้วยภาวะ thrombophilia ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ได้สูงมาก และในสตรีตั้งครรภ์ที่มีประวัติการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ชนิดรุนแรงตั้งแต่อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ (preterm preeclampsia) ที่มีผลการตั้งครรภ์ที่ไม่ดีในครรภ์ก่อน แต่การใช้ LMWH นี้ อาจก่อให้เกิดผลอันไม่พึงประสงค์และภาวะแทรกซ้อนจากยาได้ทั้งในมารดาและทารกในครรภ์ จึงควรต้องมีการให้ข้อมูลและคำแนะนำปรึกษาอย่างละเอียด และพิจารณาใช้เป็นราย ๆ ไป อย่างไรก็ตามผลการศึกษาระบบ meta-analysis ที่พิมพ์ในปี ค.ศ.2016 พบว่า LMWH ไม่ลดการเกิดโรคที่มีสาเหตุจากรกซึ่งรวมถึงภาวะพิษแห่งครรภ์ด้วย<sup>(60)</sup>

### การป้องกันการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ด้วยวิธีการอื่น ๆ

ในสตรีตั้งครรภ์กลุ่มที่มีการบริโภคแคลเซียมต่ำกว่ามาตรฐาน การเสริมแคลเซียมระหว่างตั้งครรภ์สามารถลดโอกาสเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ได้บ้าง<sup>(61)</sup> การให้สารที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ เช่น วิตามินซี วิตามินอี น้ำมันตับปลา ไม่มีผลลดการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์<sup>(62)</sup>

### บทสรุป

การทำนายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ใช้ปัจจัยพื้นฐานของสตรีตั้งครรภ์เองที่เพิ่มโอกาสเสี่ยง (maternal characteristics) การตรวจ Doppler อัลตราซาวด์ uterine artery การตรวจระดับสารส่งเสริมและสารยับยั้งการสร้างเส้นเลือด การตรวจระดับสารโปรตีนและเมตาบอลิกโปรตีน โดยอาจใช้หลายวิธีการทดสอบร่วมกันเพิ่มความแม่นยำในการทำนายโรค การใช้วิธีทดสอบหลายวิธีร่วมกันในไตรมาสแรกให้ผลการทำนายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ที่เกิดก่อนอายุครรภ์ 34 สัปดาห์ได้ผลน่าพอใจ การคัดกรองสตรีตั้งครรภ์ที่เสี่ยงต่อการเกิดโรคทำให้มีการจัดการดูแลกลุ่มเสี่ยงเป็นการเฉพาะอย่างใกล้ชิด และสามารถให้แอสไพรีนเพื่อ



ลดโอกาสเกิดโรคและลดความรุนแรงของโรค แต่ปัจจุบันการตรวจทดสอบเหล่านี้ยังไม่สามารถนำมาใช้กับสตรีตั้งครรภ์ทั่วไปได้ ยังต้องรอผลการศึกษายืนยันในประชากรกลุ่มที่มีลักษณะแตกต่างจากที่รายงาน อีกทั้งวิธีการทดสอบบางวิธียังมีความยุ่งยากในการใช้กับสตรีตั้งครรภ์ทุกราย เช่น การตรวจ Doppler อัลตราซาวด์ การตรวจสารโปรตีนจากรก การตรวจสารส่งเสริมและยับยั้งการสร้างหลอดเลือด จึงต้องมีการศึกษาในแง่ความคุ้มค่าเศรษฐศาสตร์ด้วย ในอนาคตผลการศึกษาวินิจฉัยยืนยันการทดสอบเหล่านี้ หรือ สารโปรตีนที่อาจค้นพบใหม่อาจนำไปสู่การทำนายการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ในสตรีตั้งครรภ์ทั่วไปได้ดีกว่าวิธีการในปัจจุบัน

การให้ยาแอสไพรินในขนาด 50 - 150 มิลลิกรัมต่อวัน แก่สตรีตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยงสามารถลดโอกาสเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ได้อย่างน้อยร้อยละ 10 การเริ่มให้ยาตั้งแต่ 12 - 16 สัปดาห์ อาจเพิ่มประสิทธิภาพการป้องกันโรคได้ดีกว่าเริ่มยาหลัง 16 สัปดาห์ และการใช้ยาในขนาดที่สูงมีแนวโน้มว่าจะป้องกันการเกิดโรคได้ดีกว่าขนาดต่ำ การคัดกรองกลุ่มเสี่ยงที่จะได้รับยามีความสำคัญเนื่องจากประสิทธิภาพการป้องกันการเกิดโรคอาจมีสูงในบางกลุ่มเสี่ยง

การศึกษาวินิจฉัยเกี่ยวกับการทำนายการเกิดโรคและการป้องกันการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ยังคงดำเนินการอยู่ทั่วโลก ผลการศึกษาที่จะออกมาในอนาคตจะช่วยเพิ่มเติมข้อมูลใหม่ ปิดช่องว่างในประเด็นที่ยังไม่มีความชัดเจน และอาจนำไปสู่วิธีการหรือยาตัวใหม่ที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นในไม่ช้า

### เอกสารอ้างอิง

1. Abalos E, Cuesta C, Carroli G et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. BJOG 2014;121Suppl 1:14-24.
2. Roberge S, Giguere Y, Villa P et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Am J Perinatol 2012;29:551-6.
3. Goldkrand JW, Fuentes AM. The relation of angiotensin-converting enzyme to the pregnancy-induced hypertension-preeclampsia syndrome. Am J Obstet Gynecol 1986; 154:792-800.
4. Kuntz WD. Supine pressor (roll-over) test: an evaluation. Am J Obstet Gynecol 1980; 137:764-8.
5. Baker PN, Johnson IR. The use of the hand-grip test for predicting pregnancy-induced hypertension. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1994;56:169-72.
6. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. Obstet Gynecol 2004;104:1367-91.

7. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA* 2002;287:3183-6.
8. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330:565.
9. Cnossen JS, Vollebregt KC, de Vrieze N et al. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1117-20.
10. Milne F, Redman C, Walker J et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ* 2005; 330:576-80.
11. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:62e61-62.
12. Lovgren TR, Dugoff L, Galan HL. Uterine artery Doppler and prediction of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:888-98.
13. North RA, Ferrier C, Long D et al. Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 1994;83:378-86.
14. El-Hamedi A, Shillito J, Simpson NA, Walker JJ. A prospective analysis of the role of uterine artery Doppler waveform notching in the assessment of at-risk pregnancies. *Hypertens Pregnancy* 2005;24:137-45.
15. Espinoza J, Kusanovic JP, Bahado-Singh R et al. Should bilateral uterine artery notching be used in the risk assessment for preeclampsia, small-for-gestational-age, and gestational hypertension? *J Ultrasound Med* 2010;29:1103-15.
16. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM et al. The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol* 120:815-22.
17. Phupong V, Dejthevaporn T. Predicting risks of preeclampsia and small for gestational age infant by uterine artery Doppler. *Hypertens Pregnancy* 2008;27:387-95.
18. Bahado-Singh RO, Jodicke C. Uterine artery Doppler in first-trimester pregnancy screening. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:879-87.
19. Carbillon L. First trimester uterine artery Doppler for the prediction of preeclampsia and foetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:877-83.

20. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008;178:701-11.
21. Lindheimer MD, Romero R. Emerging roles of antiangiogenic and angiogenic proteins in pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2007;50:35-6.
22. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)* 2009;24:147-58.
23. Schiettecatte J, Russcher H, Anckaert E et al. Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFlt-1 and PlGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. *Clin Biochem* 2010;43:768-70.
24. Sunderji S, Gaziano E, Wothe D et al. Automated assays for sVEGF R1 and PlGF as an aid in the diagnosis of preterm preeclampsia: a prospective clinical study. *Am J Obstet Gynecol* 2101;202:40e41-47.
25. Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012;119:778-87.
26. Schneuer FJ, Nassar N, Khambalia AZ et al. First trimester screening of maternal placental protein 13 for predicting preeclampsia and small for gestational age: in-house study and systematic review. *Placenta* 2012;33:735-40.
27. Kalousova M, Muravska A, Zima T. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and preeclampsia. *Adv Clin Chem* 2014;63:169-209.
28. Buhimschi IA, Zhao G, Funai EF et al. Proteomic profiling of urine identifies specific fragments of SERPINA1 and albumin as biomarkers of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:551e551-516.
29. Bahado-Singh RO, Akolekar R, Mandal R et al. Metabolomics and first-trimester prediction of early-onset preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:1840-7.
30. Bahado-Singh RO, Syngelaki A, Akolekar R et al. Validation of metabolomic models for prediction of early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:530.e1-10.
31. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L et al. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013;33:8-15.

32. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn* 2015;35:183-91.
33. Giguere Y, Masse J, Theriault S et al. Screening for pre-eclampsia early in pregnancy: performance of a multivariable model combining clinical characteristics and biochemical markers. *BJOG* 2015;122:402-10.
34. Kenny LC, Black MA, Poston L et al. Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers: the Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) international cohort study. *Hypertension* 2014;64:644-52.
35. Scuzzocchio E, Figueras F, Crispi F et al. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:203 e201-203 e210.
36. Staboulidou I, Galindo A, Maiz N et al. First-trimester uterine artery Doppler and serum pregnancy-associated plasma protein-a in preeclampsia and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 2009;25:336-9.
37. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int* 2014: 297397.
38. Giguere Y, Charland M, Bujold E et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clin Chem* 2010;56:361-75.
39. Baschat AA, Magder LS, Doyle LE et al. Prediction of preeclampsia utilizing the first trimester screening examination. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:514 e511-517.
40. Brunelli VB, Prefumo F. Quality of first trimester risk prediction models for pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 2015;122:904-14.
41. Kleinrouweler CE, Mol BW. Clinical prediction models for pre-eclampsia: time to take the next step. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:249-51.
42. Sibai BM. First-trimester screening with combined maternal clinical factors, biophysical and biomarkers to predict preterm pre-eclampsia and hypertensive disorders: are they ready for clinical use? *BJOG* 2015;122:282-3.
43. Goodlin RC, Haesslein HO, Fleming J. Aspirin for the treatment of recurrent toxemia. *Lancet* 1978;2:51.

44. Schiff E, Peleg E, Goldenberg M et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med* 1989;321:351-6.
45. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ et al. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-8.
46. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD004659.
47. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014;160:695-703.
48. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:402-14.
49. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:491-9.
50. Roberge S, Nicolaides K, Demers S et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:110-120 e116.
51. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:121-128 e122.
52. Sibai BM, Caritis SN, Thom E et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1993; 329:1213-8.
53. Subtil D, Goeusse P, Puech F et al. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Regional Aspirine Mere-Enfant study (Part 1). *BJOG* 2003;110:475-84.
54. Rolnik DL, Wright D, Poon LC et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613-22.

55. Roberge S, Villa P, Nicolaidis K et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2012;31:141-6.
56. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: WHO; 2011. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44703/1/9789241548335\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44703/1/9789241548335_eng.pdf). Retrieved Sep 7, 2017.
57. National Institute for Health and Care Excellence. Quality statement 2 : Antenatal assessment of pre-eclampsia risk. In: Hypertension in pregnancy. Manchester: NICE; 2013. p. 16-9. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs35/resources/hypertension-in-pregnancy-2098607923141>. Retrieved Sep 7, 2017.
58. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Advisory on Low-Dose Aspirin and Prevention of Preeclampsia: Updated Recommendations. Available at: <https://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Practice-Advisories/Practice-Advisory-Low-Dose-Aspirin-and-Prevention-of-Preeclampsia-Updated-Recommendations>. Retrieved Sep 7, 2017.
59. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. Available at: <https://sogc.org/wp-content/uploads/2014/05/gui307CPG1405Erev.pdf>. Retrieved Sep 7, 2017.
60. Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet* 2016;388:2629-41.
61. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD001059.
62. Briceno-Perez C, Briceno-Sanabria L, Vigil-De Gracia P. Prediction and prevention of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2009;28:138-55.

# Essence of Antenatal Screening: Should or Shouldn't: การตรวจคัดกรองความผิดปกติของโครโมโซมของทารกในครรภ์ Prenatal Screening for Fetal Chromosomal Abnormality

ผศ.พญ.กฤษฏี ไตรศรีศิลป์ หมิ่นพินิจ

หน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

## บทนำ

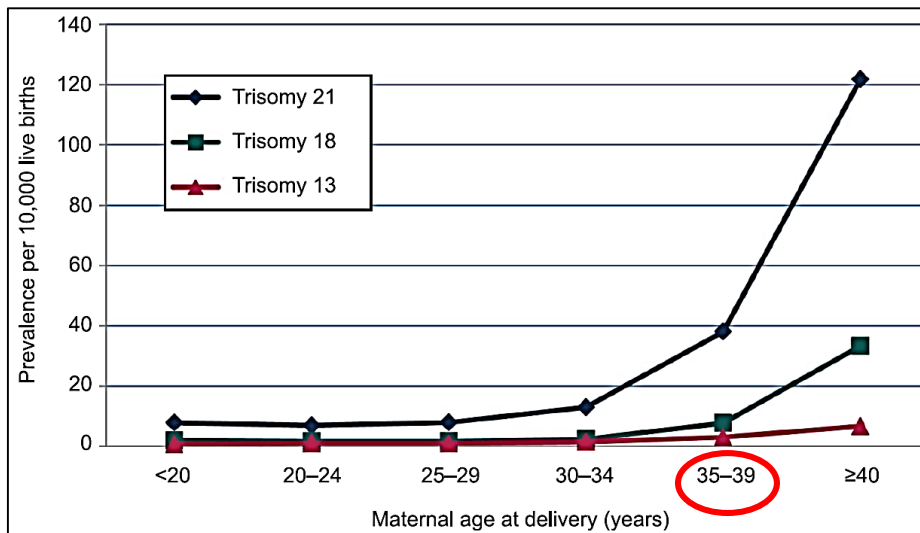
ความผิดปกติของโครโมโซมเกิดได้จากหลายสาเหตุ โดยในนี้จะแบ่งเป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อย ซึ่งหมายถึง ความผิดปกติของโครโมโซมที่มีจำนวนเพิ่มขึ้นจากสองแท่งเป็นสามแท่ง (trisomy) ของคู่ที่ 13, 18 และ 21 ซึ่งปัจจุบันมีการตรวจคัดกรองได้หลายวิธี ทั้งจากคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasound marker) สารชีวเคมีในเลือดมารดา (serum biochemistry) และสารพันธุกรรมทารกในเลือดมารดา (cell-free fetal DNA; cffDNA) ส่วนความผิดปกติที่พบได้ไม่บ่อย ได้แก่ โครโมโซมคู่อื่น ๆ เช่น คู่ที่ 16, 22 มีจำนวนเพิ่มขึ้น ความผิดปกติของโครโมโซมเพศ หรือการมีปริมาณสารพันธุกรรมเพิ่มขึ้น (duplication) หรือ ขาดหายไป (deletion) ซึ่งในปัจจุบันเริ่มมีการกล่าวถึงและมีการตรวจคัดกรองทารกในครรภ์มากขึ้น ในที่นี้จะกล่าวถึงการตรวจคัดกรองที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน ในประเด็นต่าง ๆ เช่น ข้อพิจารณาในการส่งตรวจ ข้อพึงระวังในการตรวจหรือการแปลผล และแนวทางในการดูแลเมื่อทราบผลตรวจคัดกรองแล้ว เพื่อให้แพทย์ และผู้ให้บริการด้านสาธารณสุข มีความรู้ความเข้าใจ และมีข้อมูลเกี่ยวกับการวิธีการตรวจเหล่านี้ในการให้คำปรึกษาแนะนำ แก่สตรีตั้งครรภ์และครอบครัวได้อย่างเหมาะสม

## เนื้อหา

การตรวจคัดกรองความผิดปกติของโครโมโซมในปัจจุบัน จะเน้นไปที่ความผิดปกติของโครโมโซมที่พบได้บ่อยคือ trisomy 21, trisomy 18 และ trisomy 13 การคัดกรองเพื่อประเมินความเสี่ยงทำได้โดยการซักประวัติ และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ถึงแม้ว่าความเสี่ยงที่ทารกในครรภ์จะมีความผิดปกตินั้นพบมากขึ้นในสตรีตั้งครรภ์ที่อายุมาก โดยเฉพาะเมื่ออายุมากกว่า 35 ปี (ภาพที่ 1) แต่ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปแล้วว่าควรให้การคัดกรองในสตรีตั้งครรภ์ทุกรายโดยไม่ต้องคำนึงถึงอายุ หรือเชื้อชาติ ซึ่งเป็นไปตามคำแนะนำของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งสหรัฐอเมริกาที่ประกาศไว้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2550<sup>(1)</sup> ทั้งนี้ในการให้คำปรึกษาควรเน้นย้ำว่าเป็นการตรวจคัดกรอง กล่าวคือ เมื่อผลการตรวจคัดกรองเป็นบวก (positive screening test) หมายความว่าทารกในครรภ์มีโอกาสสูงที่จะมีความผิดปกติของโครโมโซม จะต้องทำการตรวจวินิจฉัยต่อไป แต่

เมื่อผลตรวจคัดกรองเป็นลบ (negative screening test) หมายความว่าทารกในครรภ์มีโอกาสน้อยที่จะมีความผิดปกติของโครโมโซมที่ส่งตรวจ แต่ยังมีโอกาสที่ทารกอาจมีความผิดปกติของโครโมโซมคู่อื่นที่ไม่ได้ตรวจ หรืออาจมีความผิดปกติอย่างอื่นที่ไม่เกี่ยวกับโครโมโซมก็ได้ (residual risk)

ภาพที่ 1 ความชุกของ trisomy 21, 18, 13 ต่อ 10,000 การคลอดมีชีพ จำแนกตามอายุสตรีตั้งครรภ์



ดัดแปลงจาก Dashe JS. Aneuploidy Screening in Pregnancy. Obstet Gynecol 2016<sup>(2)</sup>

สตรีตั้งครรภ์ที่มีประวัติเหล่านี้ ถือว่ามีความเสี่ยงสูง

1. อายุมากกว่า 35 ปี ในวันครบกำหนดคลอด
2. สตรีตั้งครรภ์ และสามี คนใดคนหนึ่งหรือทั้งคู่มี translocation ที่เกี่ยวข้องกับโครโมโซมคู่ที่ 21
3. เคยตั้งครรภ์ทารกที่เป็น trisomy

แนะนำให้ตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์เลย หรืออาจจะเลือกคัดกรองด้วย cfDNA ก่อนก็ได้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่การตรวจด้วยสารชีวเคมี ตรวจ cfDNA และตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง ซึ่งบางครั้งอาจมีการใช้ร่วมกัน ในที่นี้ขอแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ conventional screening และ cell-free DNA screening

**Conventional screening** ยังสามารถแบ่งตามไตรมาสที่ตรวจได้ดังนี้

### 1. First trimester screening

ทำการตรวจเมื่อความยาวตัวของทารก (crown-rump length; CRL) อยู่ในช่วงตั้งแต่ 38 - 45 มม. ถึง 84 มม. หรืออายุครรภ์ 10<sup>0/7</sup> ถึง 13<sup>6/7</sup> สัปดาห์ โดยวิธีที่แนะนำคือ combined test ซึ่งเป็นการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อวัดความหนาต้นคอทารก (nuchal translucency) ร่วมกับเจาะเลือดสตรีตั้งครรภ์เพื่อ



ตรวจสารชีวเคมี ซึ่งได้แก่ beta-hCG (human chorionic gonadotropin), PAPP (pregnancy-associated plasma protein A) และนำข้อมูลทั้งสองส่วนไปประเมินร่วมกับอายุของสตรีตั้งครรภ์ น้ำหนักเชื้อชาติ และจำนวนทารกในครรภ์

ข้อดีคือ สามารถตรวจได้ตั้งแต่ไตรมาสแรก ความไวค่อนข้างสูง ร้อยละ 85

ข้อด้อยคือ ต้องอาศัยผู้มีประสบการณ์และเชี่ยวชาญในการวัดความหนาตันคอทารก เนื่องจากหากวัดคลาดเคลื่อนจะมีผลต่อประสิทธิภาพของการตรวจคัดกรอง มีการศึกษาพบว่าหากวัดค่าผิดไป 0.5 มม. ความไวจะลดลงร้อยละ 18<sup>(3)</sup>

## 2. Second trimester screening

ทำการตรวจเมื่ออายุครรภ์ 15<sup>0/7</sup> ถึง 22<sup>6/7</sup> สัปดาห์ โดยเจาะเลือดสตรีตั้งครรภ์เพื่อตรวจสารชีวเคมี ซึ่งได้แก่ beta-hCG, alphafetoprotein (AFP) และ unconjugated estriol (uE3) สำหรับ triple test beta-hCG, AFP, uE3 และ dimeric inhibin-A สำหรับ quadruple หรือ quad test โดยจะนำไปคำนวณร่วมกับปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่อายุ น้ำหนัก เชื้อชาติ ภาวะเบาหวาน และจำนวนทารกในครรภ์

ข้อดีคือ ไม่ต้องการการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงโดยแพทย์ผู้มีประสบการณ์

ข้อด้อยคือ ถ้าสตรีตั้งครรภ์มาฝากครรภ์ตั้งแต่ไตรมาสแรก จะต้องรอทำการตรวจในไตรมาสที่สอง ซึ่งเสียโอกาสที่จะได้รับทราบความเสี่ยงก่อน

ประสิทธิภาพของการตรวจด้วยสารชีวเคมีแบบต่าง ๆ แสดงในตารางที่ 1 โดยที่ combined first trimester test และ quadruple test มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน ขณะที่ triple test มีประสิทธิภาพด้อยกว่า

**ตารางที่ 1** อายุครรภ์ และความไวของการตรวจ conventional screening ชนิดต่าง ๆ

วิธี	อายุครรภ์ที่ตรวจ (สัปดาห์)	ความไว (%)
First-trimester screen (combined serum and NT)	10 - 13 <sup>6/7</sup>	82 - 87
NT alone	10 - 13 <sup>6/7</sup>	64 - 70
Triple test	15 - 22	61 - 70
Quadruple test	15 - 22	74 - 81
Integrated screen	10 - 13 <sup>6/7</sup> then 15 - 22	94 - 96
Serum integrated screen	10 - 13 <sup>6/7</sup> then 15 - 22	88
Stepwise sequential screen	10 - 13 <sup>6/7</sup> then 15 - 22	90 - 95
Contingent sequential screen	10 - 13 <sup>6/7</sup> then 15 - 22	88 - 94

ดัดแปลงจาก ACOG Practice Bulletin No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy. Obstet Gynecol 2016<sup>(4)</sup> NT Nuchal translucency

### 3. First and second trimester screening

เป็นการตรวจที่รวมเอาวิธีที่ใช้ทั้งสองไตรมาสเข้าด้วยกัน เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ หรือความไวในการตรวจ แบ่งได้ดังนี้

#### 3.1 Integrated screening และ Serum integrated screening

คือการตรวจ combined first trimester test ร่วมกับ quadruple test และทำการแปลผลครั้งเดียวหลังจากตรวจทั้งสองวิธีแล้ว (integrated screening) ซึ่งหากไม่สามารถทำการวัดความหนาแน่นคอทาร์กได้ สามารถใช้เฉพาะสารชีวเคมีอย่างเดียว (serum integrated screening) ซึ่งความไวในการตรวจจะลดลงเล็กน้อย

ข้อดีคือ ความไวในการตรวจสูงสุด เมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจแบบอื่น ๆ ความไวสูงถึงร้อยละ 95

ข้อด้อยคือ เสียโอกาสในการทราบผลเมื่อสตรีตั้งครรภ์มาฝากครรภ์ตั้งแต่ไตรมาสแรก อาจสร้างความวิตกกังวลให้กับสตรีตั้งครรภ์เนื่องจากตรวจไตรมาสแรกไปแล้วไม่ทราบผลในทันที ต้องรอผลในไตรมาสสอง นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่าร้อยละ 25 ของสตรีตั้งครรภ์ไม่มารับการตรวจไตรมาสสอง<sup>(5)</sup>

3.2 Sequential screening เพื่อลดข้อจำกัดด้านการแปลผล แต่ยังคงความไวในการตรวจ กล่าวคือ ตรวจไตรมาสแรกและแปลผล จากนั้นตรวจไตรมาสที่สองหรือไม่ขึ้นกับผลที่ได้รับ แบ่งเป็นอีก 2 วิธี ได้แก่

3.2.1 Stepwise sequential คือตรวจ combined first trimester test จากนั้นแปลผลเป็นกลุ่มเสี่ยงสูง (> 1:30) และกลุ่มเสี่ยงต่ำ ซึ่งกลุ่มเสี่ยงสูงจะได้รับคำแนะนำให้ตรวจวินิจฉัย ขณะที่กลุ่มเสี่ยงต่ำจะรับการตรวจ quadruple test

3.2.2 Contingent sequential คือ ตรวจ combined first trimester test จากนั้นแปลผลเป็นกลุ่มเสี่ยงสูง (> 1:30) กลุ่มเสี่ยงปานกลาง และกลุ่มเสี่ยงต่ำ (< 1:1500) กลุ่มเสี่ยงสูงจะได้รับคำแนะนำให้ตรวจวินิจฉัย กลุ่มเสี่ยงปานกลางจะได้รับการตรวจ quadruple test ขณะที่กลุ่มเสี่ยงต่ำจะรับการฝากครรภ์ตามปกติ

ปัจจัยที่อาจมีผลต่อระดับของสารชีวเคมีในกระแสเลือดมารดา ซึ่งต้องทำการปรับเพื่อให้ได้ระดับสารชีวเคมีที่ถูกต้อง ก่อนที่จะคำนวณและรายงานผล มีดังต่อไปนี้

1. **เชื้อชาติ** ระดับ AFP ในสตรีพิวดำ จะสูงกว่าสตรีพิวขาว และสตรีชาวเอเชีย<sup>(6)</sup> เช่นเดียวกับระดับ uE3, total beta-hCG และ free beta-hCG จะสูงในสตรีพิวดำเมื่อเทียบกับสตรีพิวขาว<sup>(7)</sup> ในขณะที่ระดับ inhibin A จะต่ำในสตรีพิวดำ ดังนั้นจึงควรใช้ระดับปกติของประชากรเชื้อชาตินั้น ๆ มาใช้ในการแปลผล
2. **น้ำหนักตัวมารดา** ระดับสารชีวเคมีในกระแสเลือดมารดาจะต่ำลง หากน้ำหนักตัวมารดามากขึ้น เนื่องจากปริมาตรเลือดทั่วร่างกายที่เพิ่มขึ้นจะไปเจือจางความเข้มข้นของสารชีวเคมีต่าง ๆ ในกระแสเลือด (volume of distribution มากขึ้น) ในการรายงานผลการตรวจจึงควรนำน้ำหนักตัวมารดา (ซึ่งในวันที่เจาะเลือด) มาใช้ปรับเพื่อรายงานระดับสารชีวเคมีที่ถูกต้อง

3. **การตั้งครรภ์แฝด** ระดับสารชีวเคมีแต่ละชนิดในกระแสเลือดมารดาที่ตั้งครรภ์แฝดจะสูงประมาณ 2 เท่าของมารดาที่ตั้งครรภ์เดี่ยว หากสมมติว่าทารกแต่ละคนสร้างสารชีวเคมีได้ในอัตราเท่า ๆ กัน เมื่อคำนวณความเสี่ยงโดยนำระดับสารชีวเคมีที่ได้เทียบกับระดับปกติของการตั้งครรภ์เดี่ยว อาจทำให้การแปลผลผิดพลาดได้ เนื่องจากทารกแต่ละคนอาจมีความเสี่ยงไม่เท่ากัน เช่น ทารกคนหนึ่งอาจปกติ ในขณะที่ทารกอีกคนอาจเป็นทารกกลุ่มอาการดาวน์ นอกจากนี้ระดับปกติของสารชีวเคมีในมารดาที่ตั้งครรภ์เดี่ยวอาจใช้ไม่ได้กับมารดาที่ตั้งครรภ์แฝด
4. **เบาหวานในมารดา** ระดับของ AFP ในมารดาที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 1 (type 1 DM) จะต่ำกว่าปกติประมาณร้อยละ 20 การปรับระดับ AFP ใหม่ทำได้โดยใช้ระดับที่ตรวจได้หารด้วย 0.8<sup>(8)</sup> ส่วนสารชีวเคมีชนิดอื่น เช่น uE3 และ inhibin A ก็พบว่ามียระดับต่ำในมารดาที่เป็นเบาหวานเช่นกัน<sup>(9)</sup>
5. **การตั้งครรภ์ด้วยวิธี In vitro fertilization (IVF)** ในกรณีมารดาได้รับการกระตุ้นด้วยฮอร์โมนระหว่างการใช้นโยบายช่วยการเจริญพันธุ์ด้วยวิธี IVF เมื่อตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในกระแสเลือดพบว่า ระดับ hCG มีแนวโน้มจะสูง ส่วนระดับ uE3 มีแนวโน้มจะต่ำกว่าปกติ<sup>(10)</sup> หากไม่ปรับระดับสารชีวเคมีให้ถูกต้องเสียใหม่พบว่า screen positive rate ในมารดากลุ่มนี้จะสูงเป็น 2 เท่าของอัตราที่ควรจะเป็น ส่วนการใช้นโยบายช่วยการเจริญพันธุ์ด้วยวิธีรับไข่บริจาค การกระตุ้นไข่ หรือการฉีดน้ำเชื้อเข้าโพรงมดลูก อาจมีผลต่อระดับสารชีวเคมีได้เช่นเดียวกัน แต่ยังมีข้อมูลการศึกษาไม่เพียงพอ
6. **ปัจจัยอื่นๆ**
  - 6.1 มารดาที่สูบบุหรี่จะมีระดับ hCG ต่ำกว่าปกติร้อยละ 20-30 ส่วนระดับ uE3 และ AFP ก็อาจมีผลได้เล็กน้อย<sup>(11)</sup>
  - 6.2 ทารกเพศชายจะมีระดับ AFP สูงกว่าทารกเพศหญิง
  - 6.3 ปัจจัยอื่น ๆ เช่น parity และ SLE พบว่ามีอิทธิพลต่อระดับสารชีวเคมีได้เช่นกัน แต่ไม่จำเป็นต้องปรับระดับใหม่เนื่องจากผลดังกล่าวมีน้อย และยังมีข้อมูลการศึกษาไม่พอเพียงในการนำมาใช้ในทางปฏิบัติ

จะเห็นว่าปัจจัยหลายอย่างที่ต้องพิจารณาร่วมด้วยในการตรวจ conventional screening ดังนั้น ข้อมูลเหล่านี้จำเป็นต้องแจ้งแก่ห้องปฏิบัติการด้วยทุกครั้ง เพื่อให้การแปลผลมีความถูกต้องมากที่สุด

### Cell free fetal DNA (cffDNA)

Cell free DNA ที่อยู่ในกระแสเลือดมารดา ประกอบด้วย DNA ทั้งของมารดาและทารก โดย maternal DNA ส่วนใหญ่มาจากเซลล์ของระบบโลหิต (hematopoietic cells) ส่วน fetal DNA คิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 3 - 13<sup>(12)</sup> มาจากการ apoptosis ของ syncytiotrophoblast เป็นส่วนใหญ่ และบางส่วนมาจาก erythroblast<sup>(13 - 15)</sup> cffDNA ที่อยู่ในกระแสเลือดมารดา จะเป็นชิ้นส่วนเล็ก ๆ ที่มีขนาด 50 - 200 คู่เบส

โดยสามารถตรวจพบ cfDNA ในกระแสเลือดมารดาได้ตั้งแต่อายุครรภ์ 5 สัปดาห์<sup>(16)</sup> และจะถูกกำจัดออกไปจากกระแสเลือดมารดาอย่างรวดเร็วภายใน 2 วันหลังคลอด<sup>(17, 18)</sup> เนื่องจากเด็กและรกมาจากเซลล์ต้นกำเนิดเดียวกัน ทำให้เชื่อว่ามีสารพันธุกรรมเหมือนกัน การที่ตรวจ cfDNA ในกระแสเลือดมารดา ก็เท่ากับการตรวจ fetal DNA ของทารกในครรภ์ อีกทั้ง cfDNA นี้ถูกกำจัดไปอย่างรวดเร็วหลังคลอด ทำให้ผลการตรวจนี้จำเพาะสำหรับการตั้งครรภ์นั้น ๆ เมื่อตั้งครรภ์ใหม่ก็สามารถตรวจได้โดยไม่ถูกรบกวนจากการตั้งครรภ์ก่อนหน้านี้

### หลักการของการตรวจ cfDNA ทางห้องปฏิบัติการ มี 2 วิธีหลัก

1. การนับจำนวนชิ้นส่วนของ DNA (cfDNA fragments counting) ที่จำเพาะกับโครโมโซมชิ้น ๆ ว่ามีปริมาณเพิ่มขึ้นหรือไม่ ตัวอย่างเช่น ในหญิงปกติทั่วไปที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ ชิ้นส่วนของ DNA ที่มาจากโครโมโซมคู่ที่ 21 มีอยู่ร้อยละ 1.3 ของชิ้นส่วน DNA ทั้งหมด เมื่อหญิงปกติตั้งครรภ์และทารกในครรภ์ปกติ (euploid mother and fetus) สัดส่วน ของ DNA ที่มาจากโครโมโซมคู่ที่ 21 จะยังคงเป็นร้อยละ 1.3 แต่ถ้าทารกในครรภ์มีโครโมโซมคู่ที่ 21 เกินมา (trisomy 21) สัดส่วน ของ DNA ที่มาจากโครโมโซมคู่ที่ 21 จะสูงขึ้น ทั้งนี้ยังมีวิธีการตรวจที่แตกต่างไปอีก คือ การนับชิ้นส่วน DNA ของทุกโครโมโซม (whole genome sequencing) หรือนับเฉพาะโครโมโซมที่สนใจ (targeted sequencing) ซึ่งได้แก่โครโมโซม 21, 18, 13, X, Y

2. การดูลักษณะแบบแผน ของ single nucleotide polymorphisms (SNPs based) SNPs เป็นความแปรปรวนของคู่เบสที่เกิดขึ้นในตำแหน่งที่จำเพาะของสารพันธุกรรม ทำให้แต่ละบุคคลมีความแตกต่างกัน ในภาวะปกติแต่ละคนจะมีแบบแผนของความแปรปรวนของคู่เบสอยู่ 2 แบบ ในกรณีหญิงตั้งครรภ์ ถ้าตรวจ SNPs จะพบความแปรปรวนของคู่เบส 4 แบบ คือของแม่ 2 แบบ และของทารกในครรภ์ 2 แบบ ดังนั้นหาก cfDNA ของหญิงตั้งครรภ์ มีมากกว่า 4 จะหมายถึงมีโครโมโซมเกินมา

### ปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจด้วยวิธี cfDNA

เนื่องจากการตรวจชิ้นส่วนใหญ่เป็นการดูความแตกต่างของปริมาณ DNA ดังนั้นถ้าสัดส่วนของ fetal DNA (fetal fraction) น้อยเกินไป อาจทำให้ไม่เห็นความแตกต่างของปริมาณ DNA และแปลผลไม่ได้ (no result) หรือให้ผลลบลง (false negative) ปัจจัยที่มีผลต่อ fetal fraction คือ

1. **อายุครรภ์** cfDNA จะเริ่มตรวจพบเมื่ออายุครรภ์ 5 สัปดาห์ และจะพบในทุกการตั้งครรภ์เมื่ออายุครรภ์ 9 สัปดาห์<sup>(16)</sup> ปริมาณ cfDNA จะเพิ่มขึ้นตามอายุครรภ์ ในช่วงแรกอาจเพิ่มช้า ๆ ประมาณร้อยละ 0.1 ต่อสัปดาห์ แต่หลัง 20 สัปดาห์จะเพิ่มขึ้นร้อยละ 1 ต่อสัปดาห์<sup>(19)</sup> ดังนั้นห้องปฏิบัติการส่วนใหญ่จะทำการตรวจเมื่ออายุครรภ์ มากกว่าหรือเท่ากับ 10 สัปดาห์ เพื่อให้แน่ใจว่ามี ปริมาณ cfDNA มากพอ ซึ่งโดยเฉลี่ยจะพบ fetal cfDNA ประมาณร้อยละ 4 ของ maternal cfDNA

2. **น้ำหนักของมารดา** มารดาที่น้ำหนัก หรือ ดัชนีมวลกายมาก จะทำให้สัดส่วน fetal cfDNA ลดลง เนื่องจากปริมาณของพลาสมาในแม่ และ maternal cfDNA ของแม่มากขึ้น<sup>(20)</sup> โดยเฉพาะมารดาที่มีน้ำหนักมากกว่า 80 กิโลกรัมขึ้นไป<sup>(12)</sup>
3. **การเก็บตัวอย่างเลือด** หากเก็บไม่ถูกวิธี จะทำให้เม็ดเลือดขาวของมารดาแตก เกิด maternal cfDNA ไปเจือจาง fetal cfDNA แนะนำให้เก็บตัวอย่างเลือดใส่หลอด EDTA แล้วปั่นภายใน 6 ชั่วโมง เพื่อให้ได้พลาสมา เก็บที่ -80 °C
4. **Karyotype ของทารกในครรภ์** จากการศึกษาพบว่า ทารกที่เป็น trisomy 13, 18 หรือ Turner syndrome จะมีสัดส่วนของ fetal DNA น้อยกว่า euploid fetus หรือ trisomy 21 ที่อายุครรภ์เท่ากัน ทำให้ โอกาสที่จะตรวจพบความผิดปกติ (detection rate) น้อยกว่า หรือไม่ สามารถออกผลการตรวจได้ (test failures or no result)<sup>(21)</sup> มีรายงานหนึ่งพบว่าร้อยละ 22 ของรายที่ไม่สามารถออกผลการตรวจได้เกิดจากทารกมีความผิดปกติของโครโมโซม<sup>(22)</sup>

#### ความสามารถของการตรวจคัดกรองโดยวิธี cffDNA

การตรวจคัดกรองโดย cff DNA เป็นการตรวจที่ให้ผลค่อนข้างดี คือความไว (detection rate) โดยรวมสำหรับ trisomy 21, 18, 13 อยู่ที่ร้อยละ 97 ผลบวกหลง (false positive rate) ร้อยละ 1.25 ทั้งนี้มีความแตกต่างกันเล็กน้อยในแต่ละ trisomy สำหรับความผิดปกติของโครโมโซมเพศ ความสามารถในการตรวจพบต่ำกว่า ดังแสดงในตารางที่ 2 นอกจากนี้สิ่งที่ควรทราบเพิ่มเติมคือ เมื่อ cffDNA ให้ผลบวก โอกาสที่ทารกในครรภ์จะเป็นโรคจริง ๆ (positive predictive value; PPV) ยังมีความแตกต่างในกลุ่มประชากร เนื่องจากการคำนวณ PPV ขึ้นกับความชุก (prevalence) ของโรคที่พบ และเมื่อ cffDNA ให้ผลลบโอกาสที่ทารกในครรภ์จะปกติ (negative predictive value) ก็สูงมากถึงร้อยละ 99.9

#### ตารางที่ 2 ความสามารถในการตรวจโดยวิธี cffDNA

Disorder	Detection rate(%)*	False positive rate (%)*	Positive predictive value(%)**	
			Age 25(low risk)	Age 40(high risk)
Autosomal aneuploidies			Age 25(low risk)	Age 40(high risk)
Trisomy 21	98.6	1.01	33	87
Trisomy 18	94.9	0.14	13	68
Trisomy 13	91.3	0.14	9	57
All Three	97.0	1.25	-	-
Sex chromosome aneuploidies				
45,X	90.3	0.23	-	-

Disorder	Detection rate(%)*	False positive rate (%)*	Positive predictive value(%)**	
47XXY, 47XYY, 47XXX	93.0	0.14	-	-
All sex chromosome aneuploidies			20 - 40	

ดัดแปลงจาก \*Gil MM, Quezada MS, Revello R, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2015<sup>(23)\*\*</sup> Committee Opinion No. 640: Cell-free DNA Screening for Fetal Aneuploidy. Obstet Gynecol 2015 Jun 29<sup>(24)</sup>

การตรวจคัดกรองโดย cffDNA มีรายงานว่าไม่สามารถออกผลได้ (test failures or no result) ร้อยละ 1 - 5 สำหรับความผิดปกติของ autosome และสูงขึ้นถึงร้อยละ 4 - 7 สำหรับความผิดปกติของ sex chromosome โดยปัจจัยที่มีผลคือ สัดส่วนของ cffDNA ที่ต่ำไป ทำให้ปริมาณ DNA ไม่เพียงพอสำหรับการวิเคราะห์

### ปัจจัยที่ทำให้เกิดผลบวกลวง หรือผลลบลวง (false-positive or false-negative)

1. Confined placental mosaicism เนื่องจากแหล่งหลักของ fetal cfDNA มาจากรก ซึ่งพบได้ ร้อยละ 1 - 2 ที่สารพันธุกรรมของรก และตัวเด็กมีความแตกต่างกัน<sup>(25)</sup> คือรกเป็น aneuploidy แต่ทารกปกติ (euploid) ทำให้เกิดผลบวกลวง หรือ รก euploid แต่ทารก aneuploidy ทำให้เกิดผลลบลวง
2. Demised twin หากแฝดที่เสียชีวิตไปมีความผิดปกติของโครโมโซม รกของแฝดนั้นยังสามารถปล่อย DNA เข้าสู่กระแสเลือดมารดาได้<sup>(26)</sup> ทำให้เกิดผลบวกลวง
3. Maternal mosaicism เมื่ออายุมากขึ้น พบว่าจะมีการหายไปของโครโมโซม X แม้เป็นสัดส่วนเพียงเล็กน้อย แต่อาจทำให้การแปลผลผิดว่าทารกในครรภ์เป็น Turner syndrome ได้<sup>(27)</sup>
4. Maternal cancer ให้สงสัยกรณีที่ผลการตรวจพบมากกว่าหนึ่ง aneuploidy ซึ่งเป็นภาวะที่พบได้น้อย ประมาณร้อยละ 0.03<sup>(28)</sup> มีรายงานว่ามารดาเป็นมะเร็งชนิด neuroendocrine, leukemia, lymphoma, colorectum และ anus
5. Maternal copy number of variant หลักการของการตรวจด้วย cffDNA จะคิดว่าผู้หญิงทุกคนมีสัดส่วนของสารพันธุกรรม (genetic material) ของแต่ละโครโมโซมเท่ากัน แต่ในความจริงอาจมีการเพิ่มขึ้นหรือหายไป ของสารพันธุกรรม ซึ่งถ้าเป็นโครโมโซมที่สนใจ ก็จะทำให้การแปลผลผิดได้<sup>(29)</sup> คือถ้ามี maternal duplication จะทำให้เกิดผลบวกลวง หรือหากมี maternal deletion จะทำให้เกิดผลลบลวง

6. Chance เนื่องจากการแปลผลบวก มักอาศัยค่าทางสถิติที่เกินกว่าค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานไป 3 (+3 SD) ดังนั้นโอกาสเกิดผลบวกลงในทางสถิติ พบได้ 1 - 2 ต่อ 1,000
7. Transplant recipient หากเนื้อเยื่อของอวัยวะที่ได้รับการเปลี่ยนถ่าย มาจากผู้ชาย cfDNA อาจรายงานผลเพศของทารกผิดเป็นเพศชายได้<sup>(30)</sup>

การตรวจคัดกรองทารกที่มีความผิดปกติของโครโมโซมที่พบบ่อย โดยวิธีการตรวจสอบสารพันธุกรรมทารกในเลือดมารดา จุดประสงค์เพื่อการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ (trisomy 21) เป็นหลัก แต่มักจะได้รับการตรวจหา trisomy 18 และ 13 หรือความผิดปกติของโครโมโซมเพศร่วมด้วย สำหรับประเทศไทยเองยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจนเกี่ยวกับการตรวจดังกล่าว แต่ในต่างประเทศมีคำแนะนำดังนี้

1. ใช้เป็นการตรวจคัดกรองสำหรับกลุ่มเสี่ยงสูง ได้แก่ อายุมากกว่า 35 ปีเมื่อครบกำหนดคลอด พบความผิดปกติจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงที่เพิ่มความเสี่ยงของกลุ่มอาการดาวน์ (เช่น ความหนาต้นคอหนากว่าปกติ) การตั้งครรภ์ก่อนเป็น trisomy หรือพ่อแม่เป็นพาหะของ Robertsonian translocation<sup>(24)</sup>
2. ใช้เป็น secondary screening คือเป็นการตรวจคัดกรองอย่างที่สอง เมื่อการตรวจคัดกรองด้วยสารชีวเคมีให้ผลบวก (positive serum screening หรือ combined first trimester screening) โดยถ้าการตรวจอย่างแรกให้ผลบวก (high risk) หรือให้ผลก้ำกึ่ง (intermediate risk) ก็แนะนำให้ตรวจด้วย cffDNA เพื่อลดความเสี่ยงจากการตรวจวินิจฉัยแบบรูก้ำกึ่งโดยไม่จำเป็น แต่คงต้องพิจารณาว่าอาจทำให้การตรวจวินิจฉัย และการตัดสินใจในการทำหัตถการใด ๆ ล่าช้าออกไปหากผล cffDNA เป็นบวก หรือคงต้องให้ข้อมูลด้วยว่าแม้ว่าการตรวจรอบสองด้วย cffDNA ให้ผลลบโอกาสที่ทารกในครรภ์ยังมีความผิดปกติของโครโมโซมได้ (residual risk) ร้อยละ 2<sup>(31)</sup>

เมื่อ cffDNA ให้ผลบวก (positive test) ควรให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ ว่าโอกาสที่ทารกในครรภ์จะผิดปกติเป็นเท่าไร และแนะนำให้ตรวจยืนยันด้วยการวินิจฉัยแบบรูก้ำกึ่งเสมอ ก่อนที่จะพิจารณายุติการตั้งครรภ์

เมื่อ cffDNA ให้ผลลบ (negative test) ควรให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ ว่าโอกาสที่ทารกจะปกติจริง ๆ เป็นเท่าไร และเน้นย้ำว่าเฉพาะโครโมโซมที่สนใจเท่านั้น แนะนำให้ทำการฝากครรภ์ต่อตามปกติ และควรได้รับการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในไตรมาสที่สองเพื่อประเมินความสมบูรณ์ทางโครงสร้างของทารกในครรภ์

เมื่อ cffDNA ไม่สามารถแสดงผลได้ (test failures or no result or no call) ยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจนว่าควรทำอย่างไร แต่อาจพิจารณาได้ดังนี้

1. ตรวจด้วย cffDNA ซ้ำอีกครั้งหนึ่ง โดยพบว่าโอกาสที่ตรวจรอบสองจะได้ผลอยู่ที่ร้อยละ 50-80<sup>(22, 32)</sup>
2. ตรวจด้วยสารชีวเคมี (serum analysis) ร่วมกับการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อหาลักษณะผิดปกติของทารก

3. ทำการตรวจวินิจฉัยโดยวิธีรูก้ำ เช่นการเจาะชิ้นเนื้อรก หรือการเจาะน้ำคร่ำ เพราะดังกล่าวแล้วว่ากลุ่มนี้เพิ่มความเสี่ยงที่ทารกจะมีความผิดปกติของโครโมโซม

### ตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรมอื่น ๆ ด้วย cffDNA

เป็นที่ยอมรับโดยทั่วไปว่า cffDNA ใช้ตรวจคัดกรอง trisomy 21, 18, 13 แต่ปัจจุบันบางห้องปฏิบัติการนำเสนอการตรวจความผิดปกติอื่น ๆ เช่น ความผิดปกติของโครโมโซมเพศ, microdeletion และ trisomy ที่พบไม่บ่อย เช่น trisomy 16 หรือ trisomy 22 การคัดกรองในกรณีเหล่านี้ยังไม่ได้มีการศึกษาทางคลินิกที่ทำให้เชื่อได้ว่ามีประโยชน์ ความไว และความจำเพาะของการทดสอบก็ยังไม่ชัดเจน ดังนั้นการตรวจ cffDNA เพื่อหาความผิดปกติเหล่านี้เป็นกิจวัตร โดยเฉพาะ microdeletion ไม่ควรทำ

### ข้อมูลที่ควรใช้ในการให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์สำหรับการตรวจคัดกรองด้วย cffDNA<sup>(24, 33)</sup>

1. ควรให้ทางเลือกในการตรวจคัดกรองทั้งหมดที่มี เช่น การตรวจด้วยสารชีวเคมี การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง และ cffDNA
2. ยังไม่แนะนำให้ใช้เป็นการตรวจคัดกรองลำดับแรกในประชากรทั่วไป เนื่องจากความสามารถของการตรวจด้วย cffDNA โดยเฉพาะความถูกต้อง (accuracy) และทารกในครรภ์จะผิดปกติจริง ๆ เมื่อ cffDNA ให้ผลบวก (positive predictive value) ยังต่ำในกลุ่มประชากรทั่วไป หรืออายุน้อย เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง และราคายังค่อนข้างแพง
3. การตรวจด้วย cffDNA เป็นการบอกโอกาสของการตั้งครรภ์นั้น ๆ ว่ามีความเสี่ยงที่ทารกในครรภ์จะมีความผิดปกติของโครโมโซมมากหรือน้อย ไม่สามารถบอกได้ว่าทารกปกติหรือเป็นโรคจริง ๆ
4. การตรวจด้วย cffDNA ยังเป็นเพียงการตรวจคัดกรอง เนื่องจากยังคงมีผลบวกหลง หรือผลลบหลงได้ ดังนั้นไม่สามารถนำมาใช้ทดแทนการตรวจวินิจฉัย ซึ่งถ้าผลเป็นบวกต้องได้รับการยืนยันด้วยการเจาะชิ้นเนื้อรก หรือการเจาะน้ำคร่ำ นอกจากนี้การตรวจวินิจฉัยดังกล่าวจะบอกชนิดของ trisomy ได้ (non-disjunction หรือ translocation) ซึ่งจะมีผลต่อการให้ข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดเป็นซ้ำ
5. การตรวจด้วย cffDNA เป็นการคัดกรองเฉพาะบางโรค คือ trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13 อาจรวมโครโมโซมเพศในบางราย ซึ่งไม่สามารถตรวจหาความผิดปกติแบบอื่น ๆ ของทารกในครรภ์ได้ หมายความว่าถ้า cffDNA ให้ผลลบ โอกาสที่จะมีความผิดปกติของโครโมโซมคู่ที่ 21, 18, 13 ลดลง แต่ไม่สามารถบอกได้ว่าทารกในครรภ์ปกติ เพราะอาจมีความผิดปกติของโครโมโซมคู่อื่น หรือมีโครงสร้างร่างกายผิดปกติได้ ทั้งนี้ควรได้รับการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในไตรมาสที่สอง
6. ร้อยละ 1 - 5 ของการตรวจด้วย cffDNA ไม่สามารถออกผลได้ (no call, no result) ควรได้รับคำแนะนำและตรวจเพิ่มเติมเนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงที่ทารกในครรภ์จะมีความผิดปกติของโครโมโซม



7. ยังไม่แนะนำให้ใช้ cffDNA ในครรภ์แฝด เนื่องจากข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความถูกต้องยังมีจำกัด

### การตรวจคัดกรองในครรภ์แฝด

ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการตรวจคัดกรองใดที่เหมาะสมสำหรับครรภ์แฝด ไม่ว่าจะเป็นสารชีวเคมี หรือ cffDNA เนื่องจากความถูกต้องยังต่ำ เมื่อเทียบกับครรภ์เดี่ยว จากการศึกษาโดยการใช้สารชีวเคมีไตรมาสที่สอง มีความไวเพียงร้อยละ 50<sup>(34)</sup> และผลที่ได้จะเป็นความเสี่ยงรวมของการตั้งครรภ์นั้น ๆ ไม่สามารถระบุว่าทารกคนไหนมีความเสี่ยงหรือไม่มีความเสี่ยง นอกจากนี้การตรวจวินิจฉัยครรภ์แฝดก็มีความเสี่ยงจากการทำหัตถการเพิ่มมากขึ้น อีกทั้งเมื่อทราบว่าทารกหนึ่งในครรภ์แฝดนั้นมีโครโมโซมผิดปกติ การให้คำปรึกษาแนะนำเกี่ยวกับผลกระทบต่อที่ตั้งครรภ์โดยรวม และมีแนวทางในการดูแลรักษา ยังไม่มีข้อมูลมากเพียงพอ ทำให้การตรวจคัดกรองในครรภ์แฝดยังไม่มีที่ใช้ หรือแนะนำเป็นมาตรฐานทั่วไป

นอกจากนี้ในครรภ์แฝดที่ทราบว่ามีการแท้งคนคนหนึ่งเสียชีวิตในครรภ์ (fetal demise) มีแต่ถุงการตั้งครรภ์ไม่มีทารก (empty sac) หรือทารกคนใดคนหนึ่งมีความผิดปกติ ไม่แนะนำให้ตรวจด้วยการใช้สารชีวเคมี หรือ cffDNA เพราะทำให้เกิดผลบวกложได้มาก ซึ่งกรณีนี้หากมีข้อบ่งชี้ควรได้รับคำแนะนำในการตรวจวินิจฉัย

### การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง (Genetic ultrasonogram)

เพื่อหาความผิดปกติทางโครงสร้างทั้ง major structural abnormalities และ minor ultrasonographic soft marker โดยทั่วไปทำในไตรมาสสอง เมื่อตรวจพบ major structural abnormalities ความเสี่ยงที่ทารกนั้นจะมีโครโมโซมผิดปกติจะสูงขึ้น ซึ่งควรจะได้รับคำแนะนำให้ทำการตรวจวินิจฉัย ตัวอย่างความผิดปกติที่สามารถตรวจพบได้แสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ความผิดปกติทางโครงสร้างที่ตรวจพบและความสัมพันธ์กับโครโมโซม

ความผิดปกติ	ความเสี่ยงโครโมโซมผิดปกติ (%)	โครโมโซมผิดปกติที่พบ
Cystic hygroma	50 - 70	45, X, trisomy 21;18;13, triploidy
Nonimmune hydrops	10 - 20	trisomy 21;18;13, 45, X, triploidy
Ventriculomegaly	5 - 25	trisomy 13;18;21, triploidy
Holoprosencephaly	30 - 40	trisomy 13;18;22, triploidy
Dandy-Walker malformation	40	trisomy 18;13;21, triploidy
Cleft lip/ palate	5 - 15	trisomy 18;13

ความผิดปกติ	ความเสี่ยงโครโมโซมผิดปกติ (%)	โครโมโซมผิดปกติที่พบ
Cardiac defects	10 - 30	trisomy 21;18;13, 45, X, 22q 11.2 microdeletion
Diaphragmatic hernia	5 - 15	trisomy 18;13;21
Esophageal atresia	10	trisomy 18;21
Duodenal atresia	30	trisomy 21
Omphalocele	30 - 50	trisomy 18;13;21, triploidy
Clubfoot	5 - 30	trisomy 18;13

ดัดแปลงจาก Prenatal Diagnosis. In: F.Gary Cunningham, Kenneth J.Leveno, Steven L.Bloom, Jodi S.Dashe, Barbara L.Hoffman, Brian M.Casey, et al., editors. Williams Obstetrics. 25 ed.; 2019.<sup>(35)</sup>

สำหรับ minor ultrasonographic soft marker คือการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของทารกในครรภ์ ที่ไม่เพิ่มความผิดปกติ หรือความพิการแต่กำเนิด สามารถพบได้ในทารกปกติ แต่มีการศึกษาที่พบลักษณะเหล่านี้ได้บ่อยขึ้นในทารกที่เป็น trisomy 21 แสดงในตารางที่ 4 อย่างไรก็ตามการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงมีความสามารถในการตรวจพบทารก trisomy 21 ได้เพียงร้อยละ 50 - 60 จึงไม่แนะนำให้ใช้เป็นการตรวจคัดกรองเพียงอย่างเดียว

**ตารางที่ 4** ประสิทธิภาพของลักษณะความผิดปกติต่าง ๆ ที่ทำนายโอกาสทารกเป็น trisomy 21

ลักษณะที่ตรวจพบ	DR(95%CI) (%)	FPR (%)	Positive LR	Negative LR	LR isolated marker
Intracardiac echogenic foci	24.4 (20.9 - 28.2)	3.9	5.83	0.80	0.95
Ventriculomegaly	7.5 (4.2 - 12.9)	0.2	27.52	0.94	3.81
Increased nuchal fold	26.0 (20.3 - 32.9)	1.0	23.30	0.80	3.79
Echogenic bowel	16.7 (13.4 - 20.7)	1.1	11.44	0.90	1.65
Mild hydronephrosis	13.9 (11.2 - 17.2)	1.7	7.63	0.92	1.08
Short humerus	30.3 (17.1 - 47.9)	4.6	4.81	0.74	0.78
Short femur	27.7 (19.3 - 38.1)	6.4	3.72	0.80	0.61
ARSA	30.7 (17.8 - 47.4)	1.5	21.48	0.71	3.94
Absent or hypoplastic nasal bone	59.8 (48.9 - 69.9)	2.8	23.27	0.46	6.58

ดัดแปลงจาก Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, Kosinski P, Nicolaidis KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol 2013<sup>(36)</sup> ARSA Aberrant right subclavian artery, DR Detection rate, FPR False positive rate, LR likelihood ratio

เนื่องจากความจำเพาะของ minor ultrasonographic soft marker ค่อนข้างต่ำ ราชวิทยาลัยสูติ นรีแพทย์แห่งสหรัฐอเมริกาจึงแนะนำว่า หากตรวจพบลักษณะดังกล่าวให้ทบทวนว่าสตรีตั้งครรภ์รายนั้น ๆ เคยได้รับการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์หรือยัง ถ้ายังแนะนำให้ตรวจ แต่หากตรวจมาแล้วและผล เป็นลบ ไม่ควรถือเอาการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเป็นอีกทางเลือกของการตรวจคัดกรอง<sup>(4)</sup> เว้นแต่กรณีที่พบ ลักษณะที่มีความจำเพาะต่อโรคสูงเช่น nuchal fold thickness หรือพบหลาย ๆ ลักษณะร่วมกันความเสี่ยง จะสูงขึ้น เช่น พบ 2 ลักษณะ likelihood ratio 6.2 - 9.7 พบ 3 ลักษณะขึ้นไป likelihood ratio 80-115<sup>(35)</sup> อาจพิจารณาเป็นอย่างอื่น เช่น ตรวจ cffDNA หรือให้คำแนะนำในการตรวจวินิจฉัย แต่หากสตรีตั้งครรภ์นั้น ได้รับการตรวจด้วย cffDNA มาแล้ว ให้เชื่อผล cffDNA และไม่ต้องคำนึงถึงความสัมพันธ์ระหว่าง minor ultrasonographic soft marker กับความผิดปกติของโครโมโซมแล้ว กล่าวคือ

*cffDNA ผลเป็นลบ* ลักษณะที่ minor ultrasonographic soft marker ไม่เปลี่ยนแปลงความเสี่ยง ของสตรีตั้งครรภ์รายนั้น *cffDNA ผลเป็นบวก* การที่ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงไม่พบความผิดปกติอะไร ไม่ สามารถลดความเสี่ยง หรือรับประกันได้ว่าทารกจะไม่มี ความผิดปกติ ยังคงแนะนำให้ทำการตรวจวินิจฉัย เช่นเดิม

การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในไตรมาสแรกคือ ความหนาต้นคอทารก (nuchal translucency) เป็น ปัจจัยที่เพิ่มความผิดปกติของทารกในครรภ์มาก ไม่เพียงแต่โครโมโซมที่ผิดปกติ แต่จะเพิ่มความผิดปกติอย่าง อื่น ๆ ด้วยเช่น ความพิการของหัวใจแต่กำเนิด ผื่นหน้าท้องไม่ปิด กระบังลมรั่ว ซึ่งแม้ว่าการตรวจคัดกรอง ด้วยวิธีอื่น ๆ หรือ โครโมโซมปกติ ควรจะได้รับการส่งตัวไปยังแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อตรวจหาความผิดปกติทาง โครงสร้างของทารกอย่างละเอียดในไตรมาสที่สองต่อไป

ประโยชน์อื่น ๆ ของการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงคือ ยืนยันอายุครรภ์ จำนวนทารกในครรภ์ การมี ชีวิตของทารกในครรภ์ empty sac หรือ vanishing twin ซึ่งล้วนแต่เป็นข้อมูลที่จำเป็นที่ต้องคำนึงถึงในการ ตรวจคัดกรองด้วยวิธีต่าง ๆ ดังนั้นก่อนที่จะทำการตรวจคัดกรองด้วยวิธีใด ๆ แนะนำให้ตรวจคลื่นเสียงความถี่ สูงเพื่อหาข้อมูลเหล่านี้ก่อนทุกครั้ง

## สรุป

ปัจจุบันการตรวจคัดกรองทารกที่มีความผิดปกติของโครโมโซมแนะนำให้ทำในสตรีตั้งครรภ์ทุกราย โดยไม่คำนึงถึงอายุ ซึ่งสามารถทำได้หลายวิธี แพทย์ และผู้ให้บริการทางสาธารณสุข ควรมีความรู้ความเข้าใจที่ ถูกต้องเกี่ยวกับการตรวจวิธีต่าง ๆ เพื่อที่จะสามารถเลือกใช้วิธีการตรวจให้เหมาะกับบริบทของสถานบริการ และกลุ่มสตรีผู้รับบริการ อีกทั้งจะได้ให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ได้ โดยเฉพาะข้อมูลเกี่ยวกับความสามารถ ของวิธีตรวจ ข้อจำกัด โอกาสเกิดผลบวกลวงหรือ ผลลบลวง รวมทั้งการดูแลเมื่อทราบผล ดังนั้นควรมีการ ติดตามและทบทวนความรู้ให้ทันสมัยอยู่เสมอ เพื่อเป็นประโยชน์ในการดูแลให้คำแนะนำแก่สตรีตั้งครรภ์และ ครอบครัวได้อย่างเหมาะสม

### เอกสารอ้างอิง

1. ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol* 2007;109:217-27.
2. Dashe JS. Aneuploidy Screening in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016;128:181-94.
3. Evans MI, Van DH, Nicolaides KH. Nuchal translucency measurements for first-trimester screening: the 'price' of inaccuracy. *Fetal Diagn Ther* 2007;22:401-4.
4. Practice Bulletin No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2016;127:e123-e137.
5. Weisz B, Pandya P, Chitty L, Jones P, Huttly W, Rodeck C. Practical issues drawn from the implementation of the integrated test for Down syndrome screening into routine clinical practice. *BJOG* 2007;114:493-7.
6. Baumgarten A. Racial difference and biological significance of maternal serum alpha-fetoprotein. *Lancet* 1986;6:2:573.
7. Simpson JL, Elias S, Morgan CD, Shulman L, Umstot E, Andersen RN. Second trimester maternal serum human chorionic gonadotropin and unconjugated oestriol levels in blacks and whites. *Lancet* 1990;335:1459-60.
8. Haddow JE, Palomaki GE. Biochemical screening for neural tube defects and Down syndrome. In: Rodeck CH, editor. *Fetal medicine: Basic science and clinical practice*. London: Churchill livingstone 1999;373-88.
9. Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE. Human chorionic gonadotropin and unconjugated oestriol measurements in insulin-dependent diabetic pregnant women being screened for fetal Down syndrome. *Prenat Diagn* 1994;14:65-8.
10. Wald NJ, White N, Morris JK, Huttly WJ, Canick JA. Serum markers for Down's syndrome in women who have had in vitro fertilisation: implications for antenatal screening. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1304-6.
11. Cuckle HS, Wald NJ, Densem JW, Royston P, Knight GJ, Haddow JE, et al. The effect of smoking in pregnancy on maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated oestriol, human chorionic gonadotrophin, progesterone and dehydroepiandrosterone sulphate levels. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:272-4.
12. Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, Rezende JC, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:26-32.

13. Lui YY, Chik KW, Chiu RW, Ho CY, Lam CW, Lo YM. Predominant hematopoietic origin of cell-free DNA in plasma and serum after sex-mismatched bone marrow transplantation. *Clin Chem* 2002;48:421-7.
14. Sekizawa A, Samura O, Zhen DK, Falco V, Farina A, Bianchi DW. Apoptosis in fetal nucleated erythrocytes circulating in maternal blood. *Prenat Diagn* 2000;20:886-9.
15. Tjoa ML, Cindrova-Davies T, Spasic-Boskovic O, Bianchi DW, Burton GJ. Trophoblastic oxidative stress and the release of cell-free fetoplacental DNA. *Am J Pathol* 2006;169:400-4.
16. Guibert J, Benachi A, Grebille AG, Ernault P, Zorn JR, Costa JM. Kinetics of SRY gene appearance in maternal serum: detection by real time PCR in early pregnancy after assisted reproductive technique. *Hum Reprod* 2003;18:1733-6.
17. Lo YM, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AM, Hjelm NM. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *Am J Hum Genet* 1999;64:218-24.
18. Yu SC, Lee SW, Jiang P, Leung TY, Chan KC, Chiu RW, et al. High-resolution profiling of fetal DNA clearance from maternal plasma by massively parallel sequencing. *Clin Chem* 2013;59:1228-37.
19. Wang E, Batey A, Struble C, Musci T, Song K, Oliphant A. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn* 2013;33:662-6.
20. Canick JA, Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE. The impact of maternal plasma DNA fetal fraction on next generation sequencing tests for common fetal aneuploidies. *Prenat Diagn* 2013;33:667-74.
21. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, van den Boom D, Ehrich M, Deciu C, et al. Circulating cell free DNA testing: are some test failures informative? *Prenat Diagn* 2015;35:289-93.
22. Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, Banjevic M, Sigurjonsson S, Ryan A, et al. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol* 2014;124(2 Pt 1):210-8.
23. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:249-66.
24. Committee Opinion No. 640: Cell-free DNA Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2015;29.

25. Kalousek DK, Vekemans M. Confined placental mosaicism. *J Med Genet* 1996 ;33:529-33.
26. Curnow KJ, Wilkins-Haug L, Ryan A, Kirkizlar E, Stosic M, Hall MP, et al. Detection of triploid, molar, and vanishing twin pregnancies by a single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal test. *Am J Obstet Gynecol* 2015 ;212:79.
27. Wang Y, Chen Y, Tian F, Zhang J, Song Z, Wu Y, et al. Maternal mosaicism is a significant contributor to discordant sex chromosomal aneuploidies associated with noninvasive prenatal testing. *Clin Chem* 2014;60:251-9.
28. Bianchi DW, Chudova D, Sehnert AJ, Bhatt S, Murray K, Prosen TL, et al. Noninvasive Prenatal Testing and Incidental Detection of Occult Maternal Malignancies. *JAMA* 2015;314:162-9.
29. Snyder MW, Simmons LE, Kitzman JO, Coe BP, Henson JM, Daza RM, et al. Copy-number variation and false positive prenatal aneuploidy screening results. *N Engl J Med* 2015;372:1639-45.
30. Bianchi DW, Parsa S, Bhatt S, Halks-Miller M, Kurtzman K, Sehnert AJ, et al. Fetal sex chromosome testing by maternal plasma DNA sequencing: clinical laboratory experience and biology. *Obstet Gynecol* 2015;125:375-82.
31. Norton ME, Jelliffe-Pawlowski LL, Currier RJ. Chromosome abnormalities detected by current prenatal screening and noninvasive prenatal testing. *Obstet Gynecol* 2014;124:979-86.
32. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015;372:1589-97.
33. Practice Bulletin No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2016;127:e123-e137.
34. Neveux LM, Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE. Multiple marker screening for Down syndrome in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 1996;16:29-34.
35. Prenatal Diagnosis. In: F.Gary Cunningham, Kenneth J.Leveno, Steven L.Bloom, Jodi S.Dashe, Barbara L.Hoffman, Brian M.Casey, et al., editors. *Williams Obstetrics*. 25 ed. New York: McGraw-Hill Education 2019;277-99.

36. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:247-61.

## Essence of Antenatal Screening: Should or Shouldn't

รศ.พญ.ธารารัตน์ หาญประเสริฐพงษ์

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การดูแลก่อนคลอด (antepartum care) หมายถึง การดูแลครรภ์โดยครอบคลุมตั้งแต่ก่อนปฏิสนธิ ต่อเนื่องถึงหลังคลอดและระยะระหว่างแต่ละครรภ์ มีทั้งการดูแลทางเวชศาสตร์ การประเมินความเสี่ยงต่าง ๆ และให้การสนับสนุนทางจิตใจ การดูแลก่อนคลอดอย่างมีประสิทธิภาพช่วยลดอัตราตายของมารดา (maternal mortality rate) ขณะเดียวกันการดูแลก่อนคลอดที่ไม่มีประสิทธิภาพเพิ่มความเสี่ยงการคลอดก่อนกำหนด การตายคลอด (stillbirth) การตายของทารกแรกเกิดทั้งระยะต้นและภายหลัง (early และ late neonatal death) และ การตายของทารก (infant death) อุปสรรคสำคัญต่อการดูแลก่อนคลอดแตกต่างกันตามสังคม เชื้อชาติ อายุหญิงตั้งครรภ์และฐานะทางเศรษฐกิจ เหตุผลสำคัญที่หญิงตั้งครรภ์มาเข้ารับการดูแลก่อนคลอดซ้ำ ได้แก่ หญิงตั้งครรภ์ทราบว่าตนเองตั้งครรภ์ล่าช้า มีปัญหาค่าใช้จ่าย และไม่สามารถเข้าถึงบริการการดูแลก่อนคลอดได้<sup>(1)</sup>

### เป้าหมายของการดูแลก่อนคลอด

การดูแลก่อนคลอดในอุดมคติ ควรเริ่มตั้งแต่ก่อนตั้งครรภ์หรือเร็วที่สุดที่ทราบว่ามีการตั้งครรภ์ เมื่อเข้ารับบริการดูแลก่อนคลอดแล้ว หญิงตั้งครรภ์ควรได้รับการดูแลและบันทึกข้อมูลสำคัญตามเป้าหมายของการดูแลก่อนคลอด ได้แก่

1. อายุครรภ์ที่นำเชื่อถือที่สุด
2. สุขภาพของหญิงตั้งครรภ์และทารกในครรภ์
3. แผนการดูแลทางสูติกรรมอย่างต่อเนื่อง
4. การให้คำแนะนำปรึกษาเกี่ยวกับสถานะโภชนาการ
5. การให้คำแนะนำปรึกษาเกี่ยวกับการปฏิบัติตัว การสร้างภูมิคุ้มกัน และอาการผิดปกติที่ควรพบแพทย์

### องค์ประกอบสำคัญของการตรวจก่อนคลอด

การดำเนินการเพื่อให้บรรลุเป้าหมายของการดูแลก่อนคลอดเกิดจากองค์ประกอบสำคัญ คือ การซักประวัติ การตรวจร่างกายและตรวจภายใน ตลอดการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมระหว่างการดูแลก่อนคลอด โดยโรคหรือสภาวะผิดปกติที่ควรตรวจหาหรือคัดกรองหา ควรมีลักษณะ ดังนี้<sup>(2)</sup>

1. มีวิธีการตรวจคัดกรองที่มีประสิทธิภาพ ไม่ผิดหลักจริยธรรม ราคาไม่แพง และเป็นที่ยอมรับ



2. เป็นโรคหรือสภาวะผิดปกติที่ทราบอาการ อาการแสดงทางคลินิกเป็นอย่างดี
3. ทราบอุบัติการณ์ของโรค หรือสภาวะผิดปกติในกลุ่มประชากร
4. โรคหรือสภาวะผิดปกติดังกล่าวสัมพันธ์กับพยาธิสภาวะ (morbidity) และการตาย (mortality) อย่างมีนัยสำคัญ
5. ควรมีแนวทางการดูแลรักษาโรคหรือสภาวะผิดปกติ เช่น การรักษาในครรภ์ การคลอดในสถานที่ที่มีความพร้อมของแพทย์เฉพาะทาง หรือการยุติการตั้งครรภ์
6. โรคหรือสภาวะผิดปกติดังกล่าวควรมีระยะเวลาที่มีความเป็นไปได้ในการให้การดูแลก่อนเริ่มผิดปกติ

อุบัติการณ์ของโรค หรือ สภาวะผิดปกติระหว่างตั้งครรภ์ มีความแตกต่างกันตามแต่กลุ่มประชากร ดังนั้นข้อเสนอแนะในการตรวจคัดกรองโรค หรือสภาวะผิดปกติระหว่างการดูแลก่อนคลอด จึงมีความแตกต่างกันบ้างตามแต่ละสถาบัน และประเทศ สำหรับประเทศไทยมาตรฐานงานอนามัยแม่และเด็กกระทรวงสาธารณสุขได้แนะนำให้มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยสมัครใจแก่หญิงตั้งครรภ์และคู่สมรส เพื่อคัดกรองหาโรคหรือสภาวะผิดปกติ ดังนี้<sup>(3)</sup>

1. complete blood count หรือ hematocrit เพื่อประเมินภาวะซีด
2. ตรวจคัดกรองการติดเชื้อได้แก่ ตรวจ HBs Ag เพื่อหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ตรวจหาการติดเชื้อซิฟิลิสด้วย VDRL และ ตรวจ anti HIV เพื่อหาภูมิคุ้มกันต้านต่อการติดเชื้อไวรัสเอดส์
3. ตรวจปัสสาวะหาน้ำตาลหรือโปรตีนที่รั่วออกทางปัสสาวะ
4. ตรวจวิเคราะห์หมู่เลือด ABO และหมู่เลือด Rh

ในปี พ.ศ. 2552 คณะอนุกรรมการอนามัยแม่และเด็ก พ.ศ. 255 - 2552 ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย ได้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย เรื่อง การตรวจกรองและวินิจฉัยก่อนคลอดโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย และการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ เพื่อใช้เป็นข้อพิจารณาสำหรับแพทย์ และผู้รับบริการทางการแพทย์ ในการตัดสินใจเลือกวิธีการดูแลรักษา ก่อนคลอดที่เหมาะสม ในต่างประเทศส่วนประกอบตามแบบฉบับเวชปฏิบัติการดูแลก่อนคลอดในชีวิตประจำวันแสดงดังตารางที่ 1<sup>(1)</sup> ในเอกสารประกอบการบรรยายประชุมกลางปีของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทยปี พ.ศ. 2562 นี้จะมีบทความเกี่ยวกับการทำนายโรคและการป้องกันการเกิดภาวะพิษแห่งครรภ์ และการตรวจคัดกรองความผิดปกติของโครโมโซมทารกในครรภ์โดยละเอียด ผู้นิพนธ์จึงไม่ขอกล่าวถึงในบทความนี้

### การตรวจปัสสาวะ (urine analysis)

การตรวจปัสสาวะเพื่อคัดกรองการติดเชื้อแบคทีเรียในระบบทางเดินปัสสาวะ ทั้งที่มีและไม่มีอาการ เนื่องจากการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ เพิ่มความเสี่ยงการคลอดก่อนกำหนดและทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(4-5)</sup> หากพบว่ามีการติดเชื้อให้ทำการเพาะเชื้อ รักษาและตรวจติดตาม หลัง

การตรวจก่อนคลอดครั้งแรกแล้วการตรวจปัสสาวะอย่างเป็นทางการไม่มีความจำเป็นหากไม่พบว่าหญิงตั้งครรภ์มีความดันโลหิตสูง<sup>(6)</sup>

### การตรวจ complete blood count หรือ hematocrit

แนะนำให้ตรวจหญิงตั้งครรภ์ทุกราย เมื่อตรวจก่อนคลอดครั้งแรก และอาจตรวจซ้ำเมื่ออายุครรภ์ไตรมาสสามประมาณ 28 สัปดาห์ขึ้นไป ผลการตรวจเป็นการคัดกรองทั้งภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก ความผิดปกติของการสร้างฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง

### การตรวจหาภาวะติดเชื้อบริเวณคอมดลูก (cervical infection)

ประมาณร้อยละ 2 ถึง 13 ของหญิงตั้งครรภ์แยกเชื้อ Chlamydia trachomatis ได้จากบริเวณคอมดลูก American Academy of Pediatrics และ American College of Obstetricians and Gynecologists แนะนำให้คัดกรองหาเชื้อดังกล่าวในหญิงตั้งครรภ์ทุกคน เมื่อเข้ารับการตรวจฝากครรภ์ครั้งแรก และพิจารณาตรวจซ้ำในไตรมาสสามสำหรับหญิงตั้งครรภ์ความเสี่ยงสูง<sup>(1)</sup> (ตั้งครรภ์โดยยังไม่ได้แต่งงาน มีประวัติเพิ่งเปลี่ยนคู่นอนหรือมีคู่นอนหลายคน อายุน้อยกว่า 25 ปี มีประวัติหรือตรวจพบการติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์อื่น ๆ) สำหรับการติดเชื้อ Neisseria gonorrhoea แนะนำให้ตรวจเฉพาะหญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูงเมื่อเข้ารับการตรวจก่อนคลอดครั้งแรก และพิจารณาตรวจซ้ำในไตรมาสสาม การตรวจพบการติดเชื้อ Neisseria gonorrhoea มักสัมพันธ์กับการติดเชื้อ Chlamydia trachomatis จึงแนะนำให้รักษาทั้งสองเชื้อ เว้นแต่ผลการตรวจเชื้อ Chlamydia trachomatis เป็นลบ<sup>(1)</sup>

### การตรวจคัดกรองหมู่เลือด ABO และ Rh

แนะนำตรวจหญิงตั้งครรภ์ทุกคนในการตรวจฝากครรภ์ครั้งแรก ควรทราบผลภายในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ การตรวจคัดกรองเป็นการป้องกันภาวะ Hemolytic disease โดยเฉพาะจาก Rh isoimmunization

### การตรวจหาการติดเชื้อไวรัส HIV

ทั่วไปแนะนำให้ตรวจภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัส HIV ภายหลังให้คำแนะนำแก่หญิงตั้งครรภ์และหญิงตั้งครรภ์ให้ความยินยอมแล้ว หากหญิงตั้งครรภ์ปฏิเสธรับการตรวจแพทย์ควรบันทึกไว้อย่างชัดเจนในเวชระเบียน หญิงตั้งครรภ์ความเสี่ยงสูง (ใช้สารเสพติด มีประวัติหรือตรวจพบการติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์อื่น ๆ มีประวัติเพิ่งเปลี่ยนคู่นอนหรือมีคู่นอนหลายคนระหว่างตั้งครรภ์ หรืออาศัยอยู่ในพื้นที่อุบัติการณ์การติดเชื้อ HIV สูง) แนะนำให้ตรวจซ้ำอีกครั้งช่วงไตรมาสสาม ควรก่อนอายุครรภ์ 36 สัปดาห์

### การตรวจหาการติดเชื้อซิฟิลิส

แนะนำให้ตรวจหาการติดเชื้อซิฟิลิสแก่หญิงตั้งครรภ์ทุกรายในการตรวจฝากครรภ์ครั้งแรก หากตรวจพบให้ทำการดูแลรักษาอย่างเหมาะสมเพื่อป้องกันซิฟิลิสแต่กำเนิด (congenital syphilis) ของทารกในครรภ์ และทารกแรกเกิด และตรวจซ้ำอีกครั้งในช่วงไตรมาสสามหรือระยะคลอดในบริเวณพื้นที่อุบัติการณ์ของโรคสูง<sup>(7-8)</sup>

### การติดเชื้อหัดเยอรมัน

แนะนำให้ตรวจประเมิน Rubella antibody titre (Rubella IgG) หญิงตั้งครรภ์ที่ไม่แน่ใจว่าตนเองมีภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อหัดเยอรมันแล้วหรือไม่ เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานหากหญิงตั้งครรภ์ไม่มีภูมิคุ้มกันต้านทานสัมผัสผู้ติดเชื้อควรได้รับการดูแลอย่างเหมาะสม และแนะนำให้สร้างภูมิคุ้มกันต้านทานแก่หญิงหลังคลอดที่ไม่มีภูมิคุ้มกัน

### ตารางที่ 1 ส่วนประกอบตามแบบฉบับเวชปฏิบัติการดูแลก่อนคลอดในชีวิตประจำวัน

	อายุครรภ์			
	ครั้งแรก	15 - 20 สัปดาห์	24 - 28 สัปดาห์	29 - 41 สัปดาห์
Hb Hct	x		x	
Blood type Rh	x			
Antibody screen	x		At 28 weeks ถ้ามี ข้อบ่งชี้	
Pap smear screen	x			
Glucose tolerance test			x	
Fetal aneuploidy screening Cystic fibrosis screening	Test should be offered			
NTD screening		Test should be offered		
Urine protein assessment/ urine culture	x			
Rubella serology	x			

	อายุครรภ์			
	ครั้งแรก	15 - 20 สัปดาห์	24 - 28 สัปดาห์	29 - 41 สัปดาห์
syphilis	x			กลุ่มเสี่ยงสูง ตรวจซ้ำช่วงไตรมาสสาม
Gonococcal screening	กลุ่มเสี่ยงสูง			กลุ่มเสี่ยงสูง ตรวจซ้ำช่วงไตรมาสสาม
Chlamydia screening	x			กลุ่มเสี่ยงสูง ตรวจซ้ำช่วงไตรมาสสาม
Hepatitis serology	x			กลุ่มเสี่ยงสูง ตรวจซ้ำช่วงไตรมาสสาม
HIV serology	แนะนำให้หญิงตั้งครรภ์ตรวจ			กลุ่มเสี่ยงสูง ตรวจซ้ำช่วงไตรมาสสาม
Group B strep culture				เพาะเชื้อจาก rectovagina ระหว่างอายุครรภ์ 35 ถึง 37 สัปดาห์
Tuberculosis screening	คัดกรองโดย Mantoux tuberculin skin test หรือ tuberculosis blood test เมื่อมีข้อบ่งชี้			

ดัดแปลงจาก Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY, editors. Williams Obstetrics. 25 th ed. New York: McGraw-Hill;2018.

### เอกสารอ้างอิง

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY, editors. Williams Obstetrics. 25 th ed. New York: McGraw-Hill;2018.

2. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968. Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112BP.pdf>.
3. กรมอนามัย.มาตรฐานงานอนามัยแม่และเด็ก. 2015 [cited 2019. March1]. Available from: [http://www.hpc.go.th/director/data/standardUpload/LR\\_profile\\_090217\\_105208.pdf](http://www.hpc.go.th/director/data/standardUpload/LR_profile_090217_105208.pdf).
4. Delzell JE, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. Am Fam Physician 2000;61:713-21.
5. Sheiner E, Mazor DE, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med 2009;22:423-7.
6. Murray N, Homer CS, Davis GK, Curtis J, Mangos G, Brown MA. The clinical utility of routine urine analysis in pregnancy: a prospective study. Med J Aust 2002;177:477-80.
7. Wolff T, Shelton E, Sessions C, Miller T. Screening for syphilis infections in pregnant women: evidence for the U. S preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med 2009;150:710-6.
8. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines.2015.MMWR Recomm Rep 2015;64:1-137.

# ข้อพิจารณาในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในประเทศไทย

## Considerations for Cervical Cancer Screening in Thailand

รศ.นพ.ชำนาญ เกียรติพิรกุล

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

### บทนำ

ข้อมูลจากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่า สาเหตุของการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้แก่ การติดเชื้อ human papillomavirus (HPV) ชนิดที่ก่อให้เกิดมะเร็งปากมดลูกที่เรียกว่า high-risk HPV หรือ oncogenic HPV มีรายงานการพบเชื้อ high-risk HPV อย่างน้อย 14 สายพันธุ์<sup>(1)</sup> และได้มีนำข้อมูลดังกล่าวมาประยุกต์ใช้ในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม การศึกษาทางคลินิกและทางระบาดวิทยาที่เกี่ยวข้องกับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกพบข้อมูลที่มีความแตกต่างกันในบางประเด็นเมื่อศึกษาในกลุ่มประชากรที่แตกต่างกัน ข้อมูลที่พบนี้มีความสำคัญและควรนำมาพิจารณาในการป้องกันมะเร็งปากมดลูกในแต่ละพื้นที่

ในบทความนี้จะกล่าวถึงข้อมูลการศึกษาในประเทศไทยเกี่ยวข้องกับผลทางพยาธิวิทยาของปากมดลูกในสตรีที่มีผลเซลล์วิทยาปากมดลูกผิดปกติ ชนิดเชื้อเอชพีวีในสตรีที่มีผลพยาธิวิทยาของปากมดลูกเป็นรอยโรคก่อนเป็นมะเร็งขั้นสูง (high-grade precancerous lesion) และมะเร็งปากมดลูก การนำการทดสอบเชื้อเอชพีวีมาเป็นวิธีการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกลำดับแรก (primary HPV screening) และการตรวจหาชนิดของเชื้อเอชพีวี (HPV genotyping) ในสตรีที่พบการติดเชื้อเอชพีวี (triage test)

### ผลพยาธิวิทยาของปากมดลูกในสตรีที่มีผลเซลล์วิทยาปากมดลูกผิดปกติ

การตรวจเซลล์วิทยาปากมดลูกยังเป็นวิธีที่ใช้บ่อยที่สุดในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในประเทศไทย จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) รวบรวมข้อมูลผลพยาธิวิทยาของปากมดลูกในสตรีไทยที่พบผลเซลล์วิทยาปากมดลูกผิดปกติพบว่า สตรีไทยมีแนวโน้มที่จะพบรอยโรคระยะก่อนเป็นมะเร็งขั้นสูงและมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามได้สูงกว่าประชากรที่มีรายงานจากพื้นที่ที่มีการอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกต่ำ โดยแนวโน้มที่จะพบรอยโรครุนแรงได้สูงจะพบได้ในทุกความผิดปกติของผลเซลล์วิทยาปากมดลูกดังแสดงตารางที่ 1 และตารางที่ 2<sup>(2)</sup>

ข้อมูลเหล่านี้ควรนำไปพิจารณาในการดูแลภายหลังพบความผิดปกติของผลเซลล์วิทยาปากมดลูกว่า อาจจะพิจารณาตรวจด้วยกล้องกำลังขยายทางช่องคลอด (colposcopy) และทำการตัดชิ้นเนื้อปากมดลูกเพื่อให้ได้การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาเป็นทางเลือกอันดับแรกแม้จะเป็นผลเซลล์วิทยาผิดปกติแบบขั้นต่ำหรือกำกวม (borderline abnormality) โดยเฉพาะในกรณีที่อยู่ในพื้นที่ที่มีอัตราการตายจากการติดตามการรักษาสูง

นอกจากนี้ ในกรณีที่พบความผิดปกติของผลเซลล์วิทยาแบบขั้นสูงหรือรุนแรง ได้แก่ atypical squamous cell cannot exclude high-grade lesion (ASC-H), high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), squamous cell carcinoma และ atypical glandular cells favors neoplasia อาจจะต้องพิจารณาตัดปากมดลูกออกเป็นรูปกรวย (cervical conization) เพื่อวินิจฉัยรอยโรคระยะลุกลามที่ซ่อนอยู่ (occult invasive lesion) ที่ปากมดลูก

**ตารางที่ 1** ผลพยาธิวิทยาของปากมดลูกในสตรีไทยที่มีผลเซลล์วิทยาปากมดลูกผิดปกติชนิด ASC-US, ASC-H และ LSIL

Authors/smear type	Smear type	No patients	Significant lesions	
			CIN 2-3/AIS	Cancer
ASC-US				
Kiatpongsan et al		90	11 (12.2%)	3 (3.3%)
Kantathavorn et al		208	24 (11.5%)	5 (2.4%)
Sunthornlimsiri et al		254	47 (18.5%)	20 (7.9%)
Poomtavorn et al		266	37 (13.9%)	0 (0)
Pothisuwan et al		47	4 (8.5%)	0 (0)
Ekalaksananan et al		112	9 (8.0%)	0 (0)
Kingnate et al		779	89 (11.4%)	13 (1.7%)
ASC-H				
Kietpeerakool et al		108	61 (56.5%)	10 (9.3%)
Kingnate et al		152	16 (10.5%)	4 (2.6%)
LSIL				
Khuakoonrat et al		226	43 (15.0%)	3 (1.3%)
Boonlikit et al		250	28 (11.2%)	0 (0)
Kiatiyosnusorn et al		208	63 (30.3%)	4 (1.9%)
Ekalaksananan et al		78	10 (12.8%)	0 (0)
Pothisuwan et al		41	10 (19.6%)	0 (0)
Kingnate et al		395	76 (19.2%)	4 (1.0%)

ดัดแปลงจาก Kietpeerakool C, Tangjitgamol S, Srisomboon J. Histopathological outcomes of women with abnormal cervical cytology: a review of literature in Thailand. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15:6489-94.

ASC-US, atypical squamous cell of undetermined significance; ASC-H, atypical squamous cell, cannot exclude high-grade lesion; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; AIS, adenocarcinoma in situ

**ตารางที่ 2** ผลพยาธิวิทยาของปากมดลูกในสตรีไทยที่มีผลเซลล์วิทยาปากมดลูกผิดปกติชนิด HSIL, SCCA และ AGC

Authors	Smear type	No patients	Significant lesions	
			CIN 2-3/AIS	Cancer
HSIL				
Kantathavorn et al		681	502 (73.7%)	141 (20.7%)
Boonlikit et al		152	103 (67.8%)	12 (7.9%)
Sripipattanakul et al		179	114 (63.7%)	32 (17.9%)
Aue-aungkul et al		124	78 (62.9%)	32 (25.8%)
Ingkapiroj et al		302	196 (64.9%)	28 (9.3%)
Kingnate et al		143	89 (62.2%)	18 (12.6%)
SCCA				
Charoenkwan et al		48	31 (64.6%)	16 (33.3%)
Aue-aungkul et al		9	4 (44.4%)	5 (55.6%)
Ruengkachorn et al		86	13 (15.1%)	71 (82.6%)
Kingnate et al		31	5 (16.1%)	24 (77.4%)
Noonlamtong et al		69	29 (42.0%)	36 (52.2%)
AGC				
Sawangsang et al	AGC	46	6 (13.1%)	1 (2.2%)
	AGC-FN	17	3 (17.6%)	4 (23.5%)
Lojindarat et al	AGC	45	5 (11.1%)	4 (8.9%)
	AGC-FN	26	5 (19.2%)	10 (38.5%)
Chatthotikawong et al	AGC	186	15 (8.1%)	44 (23.7%)
	AGC-FN	98	10 (10.2%)	54 (55.1%)
Watcharanon et al	AGC	152	9 (5.9%)	11 (7.2%)
	AGC-FN	18	5 (27.8%)	2 (11.1%)
Kingnate et al	AGC	134	CIN 2-3, 13 (9.7%); CIS/SCCA, 2 (1.5%); AIS/ACA, 5 (3.7%)	
	AGC-FN	20	CIN 2-3, 2 (10.0%); AIS/ACA, 1 (5.0%)	

ดัดแปลงจาก Kietpeerakool C, Tangjitgamol S, Srisomboon J. Histopathological outcomes of women with abnormal cervical cytology: a review of literature in Thailand. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15:6489-94. HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion; SCCA, squamous cell carcinoma; AGC, atypical glandular cell; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; AIS, adenocarcinoma in situ; EH, endometrial hyperplasia



## การติดเชื้อเอชพีวี ในสตรีที่มีผลพยาธิวิทยาของปากมดลูกเป็นรอยโรคก่อนเป็นมะเร็งขั้นสูงและมะเร็งปากมดลูก

มากกว่าร้อยละ 90 ของการเสียชีวิตจากมะเร็งที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชพีวีเกิดจากการเสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูก<sup>(3)</sup> จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในมะเร็งปากมดลูกจำนวน 30,848 รายพบความชุกของการติดเชื้อเอชพีวีสูงถึงร้อยละ 86 ชนิดของเชื้อเอชพีวีที่ก่อให้เกิดรอยโรคก่อนเป็นมะเร็งขั้นสูงและมะเร็งปากมดลูกจะมีความแตกต่างกันไปในแต่ละกลุ่มประชากร ซึ่งจะส่งผลให้เกิดความแตกต่างของประสิทธิภาพของการตรวจคัดกรองที่ใช้การทดสอบเชื้อเอชพีวีเป็นพื้นฐาน และอาจทำให้เกิดความแตกต่างของประสิทธิภาพในการป้องกันโรคจากการฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อเอชพีวี<sup>(4)</sup>

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า ความชุกของการพบเชื้อเอชพีวีในรอยโรคชนิด cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2-3 อยู่ระหว่างร้อยละ 86 ถึงร้อยละ 94 ขึ้นอยู่กับประชากร โดยพบความชุกต่ำสุดในการศึกษาจากประเทศในเอเชีย และพบสูงสุดในการศึกษาของประเทศในแอฟริกา ส่วนความชุกของการติดเชื้อเอชพีวีในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกพบได้ร้อยละ 78 ถึงร้อยละ 88 โดยมีความชุกต่ำสุดในการศึกษาจากประเทศในเอเชีย และพบความชุกสูงสุดในการศึกษาของประเทศทางยุโรป<sup>(1)</sup> ข้อมูลจากการศึกษาเดียวกันนี้ยังพบความแตกต่างของชนิดของเชื้อเอชพีวีที่พบในแต่ละกลุ่มตัวอย่าง ถึงแม้ว่าจะพบเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 16 ได้บ่อยที่สุดในทุกกลุ่มตัวอย่าง แต่ผลการศึกษาจากประเทศในเอเชียซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้พบเชื้อเอชพีวีที่พบบ่อยรองลงมาได้แก่ชนิดที่ 58 และ 52 ซึ่งแตกต่างไปจากการศึกษาในภูมิภาคอื่นซึ่งจะพบเชื้อเอชพีวีที่พบบ่อยถัดมาจากชนิดที่ 16 ได้แก่ ชนิดที่ 18, 31 และ 33 ดังแสดงในตารางที่ 3<sup>(1)</sup>

การศึกษาในประเทศไทยที่มีการเก็บตัวอย่างของรอยโรคชนิด CIN 2-3 และมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell carcinoma ในพื้นที่เดียวกันมาทำการตรวจหาการติดเชื้อเอชพีวี พบว่า เชื้อเอชพีวีที่พบได้บ่อยคือชนิดที่ 16 รองลงไปได้แก่ชนิดที่ 58 ทั้งในรอยโรครอยโรคชนิด CIN 2-3 และมะเร็งปากมดลูก<sup>(5)</sup> ข้อมูลนี้สอดคล้องกับการศึกษาที่ถูกรวบรวมในการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบที่พบว่าเชื้อเอชพีวีที่พบได้บ่อยในคนเอเชียเมื่อเปรียบเทียบกับประชากรในภูมิภาคอื่นได้แก่ ชนิดที่ 58<sup>(1)</sup> นอกจากนี้ การศึกษานี้ยังพบว่า เชื้อเอชพีวีชนิด 58 มี prevalence ratio ของมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell carcinoma ต่อรอยโรคชนิด CIN 2-3 สูง ซึ่งอาจจะเป็นข้อมูลที่บ่งชี้ว่า เชื้อเอชพีวีชนิด 58 มีโอกาสก่อมะเร็งสูง (ตารางที่ 4)<sup>(5)</sup> ข้อมูลจากการศึกษานี้สอดคล้องกับข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบที่พบว่าเชื้อเอชพีวีชนิด 58 มีโอกาสในการก่อมะเร็งสูงในสตรีชาวเอเชียโดยเฉพาะในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยมีค่า prevalence ratio ของมะเร็งปากมดลูกกับรอยโรคชนิด CIN 3 เท่ากับ 1.36 ซึ่งสูงกว่าที่พบในประชากรภูมิภาคอื่นที่พบค่าดังกล่าวอยู่ในช่วง 0.12 ถึง 0.83 เท่านั้น<sup>(6)</sup>

ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับการติดเชื้อเอชพีวีในมะเร็งปากมดลูกของประเทศไทย พบการติดเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 58 ได้ตั้งแต่อายุ 3.1 ถึงสูงถึงร้อยละ 14.5 ในมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell carcinoma และพบได้ร้อยละ 3.2 ในมะเร็งปากมดลูกชนิด neuroendocrine carcinoma แต่พบได้น้อยมากในมะเร็งปากมดลูกชนิด adenocarcinoma<sup>(7)</sup> ข้อมูลนี้แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการติดเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 52 และชนิด 58 ในสตรีชาวเอเชีย ซึ่งเป็นข้อมูลที่จะต้องนำไป

พิจารณาในเลือกการตรวจคัดกรองโดยเฉพาะการคัดกรองที่มีการตรวจเชื้อเอชพีวีเป็นพื้นฐาน (HPV-based screening)

**ตารางที่ 3** ความชุกของการติดเชื้อเอชพีวีในรอยโรคชนิด CIN 2-3 และมะเร็งปากมดลูกแยกตามชนิด

Region	Cervical cancer			CIN 2-3		
	Number	HPV type	% Positive	Number	HPV type	% Positive
Asia	5652	16	52.0	1364	16	33.7
		18	14.9		18	6.6
		31	2.2		31	5.4
		33	3.9		33	5.9
		45	2.6		45	0.9
		52	3.8		52	9.5
		58	5.6		58	12.2
Africa	1339	16	54.5	296	16	40.9
		18	15.5		18	7.4
		31	2.5		31	7.4
		33	7.6		33	10.2
		45	6.6		45	1.2
		52	1.2		52	6.8
		58	1.5		58	6.1
Europe	4373	16	58.1	3494	16	51.5
		18	15.7		18	6.0
		31	4.0		31	9.8
		33	4.4		33	8.6
		45	2.9		45	2.2
		52	0.5		52	3.6
		58	1.2		58	2.9
North America	1354	16	54.2	1059	16	45.3
		18	22.2		18	9.8
		31	4.5		31	9.4
		33	3.5		33	5.4
		45	3.3		45	3.0
		52	1.0		52	5.0
		58	0.3		58	6.7

ดัดแปลงจาก Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. Int J Cancer 2007;121:621-32

HPV, human papillomavirus; CIN, cervical intraepithelial neoplasia

**ตารางที่ 4** ชนิดของเชื้อเอชพีวีที่พบในรอยโรคชนิด CIN 2-3 และมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell carcinoma

HPV type	Cervical cancer	CIN 2-3	SCCA/CIN 2-3 prevalence ratio
16	39.4%	38.5%	1.02
18	20.0%	5.5%	3.64
31	-	1.1%	-
33	3.1%	2.2%	1.4
35	-	2.2%	-
45	3.1%	1.1%	2.79
52	-	1.1%	-
56	-	2.2%	-
58	27.7%	20.0%	1.38

ดัดแปลงจาก Aromseree S, Chaiwongkot A, Ekalaksananan T, et al. The three most common human papillomavirus oncogenic types and their integration state in Thai women with cervical precancerous lesions and carcinomas. J Med Virol 2014;86:1911-9 โดยได้รับข้อมูลเพิ่มเติมจากผู้รับผิดชอบบทความ HPV, human papillomavirus; CIN, cervical intraepithelial neoplasia

**การทดสอบเชื้อเอชพีวีมาเป็นวิธีการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกลำดับแรกและการตรวจหาชนิดของเชื้อเอชพีวีในสตรีที่พบการติดเชื้อเอชพีวี**

จากการศึกษาแบบฐานประชากร (population-based study) ที่ใช้การทดสอบเชื้อเอชพีวีความเสี่ยงสูงในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทยพบอัตราการติดเชื้อเอชพีวีอยู่ที่ร้อยละ 5.4 ถึงร้อยละ 6.7 โดยข้อมูลที่สำคัญและแตกต่างไปรายงานในทวีปยุโรปและอเมริกาได้แก่ การพบเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 51, 52 และ 58 ในอัตราที่ค่อนข้างสูง โดยในบางการศึกษาจะพบอัตราการติดเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 52 สูงกว่าชนิดที่ 16 (ตารางที่ 5)<sup>(8-11)</sup>

ตารางที่ 5 ชนิดของเชื้อเอชพีวีที่พบในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก

	Paengchit et al	Kantathavorn et al	Tangjitgamol et al	Khunamornpong et al
No. of women enrolled	2000	5956	4442	5456
HPV positivity (%)	5.4	6.4	6.7	6.5
Genotype of HPV (%)				
HPV 16	14.8	21.2	21.7	13.1
HPV 18	5.6	9.3	10.5	5.7
HPV 31	3.7	4.8	Not report	6.6
HPV 33	11.1	3.5	Not report	1.3
HPV 39	4.9	8.8	Not report	14.2
HPV 45	1.9	2.9	Not report	1.3
HPV 51	11.1	14.6	10.5	7.9
HPV 52	17.6	25.0	16.3	32.3
HPV 58	13.9	12.5	12.9	5.7

HPV, human papillomavirus

แนวทางหนึ่งในการดูแลสตรีที่พบการติดเชื้อเอชพีวีจากการตรวจคัดกรองทั้งที่เป็นการตรวจแบบ primary screening หรือ ตรวจร่วมกับการตรวจเซลล์วิทยาซึ่งให้ผลปกติ ได้แก่ การตรวจหาชนิดของเชื้อเอชพีวี หากพบการติดเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 16/18 แนะนำเข้ารับการตรวจด้วยกล้องกำลังขยาย หากเป็นการติดเชื้อชนิดอื่นแนะนำให้ทำการตรวจคัดกรองซ้ำอีกหนึ่งปี<sup>(12)</sup> อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาในประเทศไทยและจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า เชื้อเอชพีวีชนิดที่ 58 และ 52 พบได้บ่อยในสตรีเอเชียตะวันออกเฉียง และอาจจะมีธรรมชาติการดำเนินโรคที่รุนแรงได้ โดยเฉพาะเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 58<sup>(5,6)</sup>

มีการศึกษาแบบฐานประชากรในประเทศไทยจำนวนสองการศึกษาที่เปรียบเทียบการตรวจชนิดของเชื้อเอชพีวีสองแบบ คือการตรวจหาเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 16/18 ซึ่งเป็นการตรวจตามคำแนะนำทั่วไป และการตรวจหาเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 16/18/52/58 โดยเหตุผลของการเพิ่มการตรวจหาเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 52 และ 58 เข้าไป เนื่องจากเป็นเชื้อเอชพีวีที่พบได้บ่อยในสตรีไทยและข้อมูลทางระบาดวิทยาพบแนวโน้มการก่อโรคที่รุนแรงของเชื้อเอชพีวีสองชนิดนี้ในสตรีชาวเอเชียตะวันออกเฉียง โดยเฉพาะเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 58<sup>(11,13)</sup>

การศึกษาแรกทำการตรวจหาชนิดของเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 16/18 เปรียบเทียบกับการตรวจหาเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 16/18/52/58 ในสตรีที่มีตรวจพบการติดเชื้อเอชพีวีจากการตรวจคัดกรอง ผลการศึกษาพบว่า การตรวจหาเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 16/18/52/58 มีความไว (sensitivity) และค่าทำนายผลลบ (negative predictive

value) ต่อการตรวจพบรอยโรคที่รุนแรงของปากมดลูกสูงกว่าการตรวจหาเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 16/18 โดยการตรวจหาเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 16/18/52/58 มีความไวและค่าทำนายผลลบเท่ากับร้อยละ 85.7 และร้อยละ 94.2 ในขณะที่การตรวจหาเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 16/18 มีความไวและค่าทำนายผลลบเท่ากับร้อยละ 28.6 และร้อยละ 83.9<sup>(11)</sup>

การศึกษาที่สองทำการประเมินการตรวจหาเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 16/18/52/58 เปรียบเทียบกับการตรวจหาเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 16/18 ในการตรวจหารอยโรคที่รุนแรงของปากมดลูกในสตรีที่มีผลเซลล์วิทยาปากมดลูกผิดปกติชนิด atypical squamous cell of undetermined significance (ASC-US) และ low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) พบว่า การตรวจหาเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 16/18/52/58 มีความไวและค่าทำนายผลลบ เท่ากับร้อยละ 96.0 ร้อยละ 99.3 ขณะที่การตรวจหาเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 16/18 มีความไวและค่าทำนายผลลบเท่ากับร้อยละ 40.0 และร้อยละ 92.1<sup>(13)</sup>

ข้อมูลจากทั้งสองการศึกษานี้สนับสนุนการตรวจหาเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 52 และ 58 เพิ่มเติมไปจากการตรวจหาเชื้อเอชพีวีชนิด 16/18 ตามคำแนะนำทั่วไปในสตรีไทย เนื่องจากวิธีการดังกล่าวให้ค่าทำนายผลลบสูงเมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจหาเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 16/18 ทำให้นำมาสามารถติดตามผู้ป่วยในรายที่ไม่พบการติดเชื้อเอชพีวี 16/18/52/58 ได้อย่างปลอดภัยมากขึ้น<sup>(11, 13)</sup>

## สรุป

ข้อมูลทางระบาดวิทยาที่เกี่ยวข้องกับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกพบว่า สตรีชาวเอเชียตะวันออกเฉียงใต้มีลักษณะที่พบบางประการที่แตกต่างไปจากข้อมูลที่พบในการศึกษาที่ทำในยุโรป แอฟริกา และอเมริกาเหนือ โดยจะพบการติดเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 52 และ 58 ในอัตราที่สูง ทั้งในประชากรที่มารับการตรวจคัดกรองและในรอยโรคระยะก่อนเป็นมะเร็งและรอยโรคระยะลุกลามของปากมดลูก นอกจากนี้เชื้อเอชพีวีชนิดที่ 58 ยังมีแนวโน้มการก่อโรคได้สูงในสตรีชาวเอเชียตะวันออกเฉียงใต้เมื่อเปรียบเทียบกับประชากรในภูมิภาคอื่นของโลก ทำให้ต้องมีการนำข้อมูลนี้ไปใช้ในการวางแผนการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทย ซึ่งจากการศึกษาในประเทศไทยที่เพิ่มการตรวจหาชนิดของเชื้อเอชพีวีชนิดที่ 52 และ 58 เข้าไปในการตรวจภายหลังที่พบการตรวจคัดกรองผิดปกติพบว่าช่วยเพิ่มความไวและค่าทำนายผลลบต่อการพบรอยโรคที่รุนแรงของปากมดลูกเมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจหาเชื้อเอชพีวีชนิด 16/18 ตามคำแนะนำทั่วไป

นอกจากนี้ ข้อมูลการศึกษาในประเทศไทยที่รวบรวมข้อมูลผลพยาธิวิทยาของปากมดลูกในสตรีไทยที่พบผลเซลล์วิทยาปากมดลูกผิดปกติพบว่า สตรีไทยมีแนวโน้มที่จะพบรอยโรคระยะก่อนเป็นมะเร็งขั้นสูงและมะเร็งปากมดลูก ได้สูงกว่าที่มีรายงานในประชากรที่มีรายงานจากพื้นที่ที่มีการอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกต่ำ โดยแนวโน้มที่จะพบรอยโรครุนแรงได้สูงจะพบได้ในทุกความผิดปกติของผลเซลล์วิทยาปากมดลูก

## เอกสารอ้างอิง

1. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121(6):621-32
2. Kietpeerakool C, Tangjitgamol S, Srisomboon J. Histopathological outcomes of women with abnormal cervical cytology: a review of literature in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:6489-94.
3. Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, Castellsague X, de Sanjose S, Garnett G, et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bull World Health Organ* 2007;85:719-26.
4. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011;128:927-35.
5. Aromseree S, Chaiwongkot A, Ekalaksananan T, Kongyingyoes B, Patarapadungkit N, Pientong C. The three most common human papillomavirus oncogenic types and their integration state in Thai women with cervical precancerous lesions and carcinomas. *J Med Virol* 2014;86:1911-9.
6. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjosé S, Franceschi S, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer* 2012;131:2349-59.
7. Kietpeerakool C, Kleebkaow P, Srisomboon J. Human Papillomavirus Genotype Distribution among Thai Women with High-Grade Cervical Intraepithelial Lesions and Invasive Cervical Cancer: a Literature Review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:5153-8
8. Paengchit K, Kietpeerakool C, Lalitwongsa S. Prevalence and genotype distribution of HPV among women attending a cervical cancer screening mobile unit in Lamphang, Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:6151-4.
9. Kantathavorn N, Mahidol C, Sritana N, Sricharunrat T, Phoolcharoen N, Auewarakul C, et al. Genotypic distribution of human papillomavirus (HPV) and cervical cytology findings in 5906 Thai women undergoing cervical cancer screening programs. *Infect Agent Cancer* 2015;10:7.
10. Tangjitgamol S, Kantathavorn N, Kittisiam T, Chaowawanit W, Phoolcharoen N, Manusirivithaya S, et al. Prevalence and associated factors of abnormal cervical

cytology and high risk HPV DNA among Bangkok metropolitan women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17:3147-53

11. Khunamornpong S, Settakorn J, Sukpan K, Suprasert P, Srisomboon J, Intaraphet S, et al. Genotyping for human papillomavirus (HPV) 16/18/52/58 has a higher performance than HPV16/18 genotyping in triaging women with positive high-risk HPV Test in Northern Thailand. *PLoS One* 2016;11:e0158184.
12. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013; 121:829-46.
13. Khunamornpong S, Settakorn J, Sukpan K, Srisomboon J, Intaraphet S, Siriaunkgul S. High performance of combined HPV testing and genotyping for HPV16/18/52/58 in triaging women with minor cervical cytological abnormalities in northern Thailand. *J Med Virol* 2016;88:135-43.

## Gynecologic Cancer Screening: Routine VS Appropriate:

### การตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกและมะเร็งรังไข่

### ทำไปแล้วได้ประโยชน์จริงหรือไม่ ?

ผศ.พญ.กริษา ไม้เรียง

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

#### การตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกเป็นหนึ่งในมะเร็งพบได้บ่อยในประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่น ในประเทศอังกฤษพบมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกเป็นมะเร็งอันดับที่ 4 ในผู้หญิง และพบผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกรายใหม่ถึง 9,000 ราย ในปี 2015 เช่นเดียวกับในประเทศสหรัฐอเมริกาที่พบผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกรายใหม่ถึง 63,230 คน ในปี 2018<sup>(1)</sup>

#### ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

ภาวะที่ทำให้มีฮอร์โมนเอสโตรเจนมากผิดปกติจะทำให้เสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งชนิดนี้ด้วย เช่น การได้รับฮอร์โมนเพศหญิง จากภายนอก เช่น

1. การให้ฮอร์โมนเพศหญิงทดแทนในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่ยังมีมดลูก โดยได้รับเอสโตรเจนอย่างเดียวไม่มีโปรเจสตोजิน โดยความเสี่ยงจะไม่เพิ่มขึ้นถ้าได้ฮอร์โมนทดแทนที่มีทั้งเอสโตรเจนและโปรเจสตोजิน<sup>(2-4)</sup>
2. ยาสมุนไพร เช่น กวาวเครือที่มี phytoestrogen หรือ ฮอร์โมนเพศหญิงแฝงมาด้วย
3. ยาป้องกันการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม เช่น Tamoxifen
4. ประวัติมะเร็งของญาติสายตรงที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม เช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่ในกลุ่ม (Lynch Syndrome : Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer HNPCC)
5. ภาวะไข่ไม่ตกเรื้อรัง (PCOS)
6. ภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวผิดปกติ (endometrial hyperplasia)

นอกจากนี้ยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่นอีก ได้แก่ เบาหวาน และความดันโลหิตสูง ความอ้วน ทำให้ระดับของเอสโตรเจนสูงกว่าคนทั่วไป ดังนั้นข้อมูลเรื่องปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก นำมาซึ่งการศึกษาประโยชน์ของการตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกโดยแบ่งตามความเสี่ยง แต่จากการศึกษาที่ผ่านมานั้นพบว่า การตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในกลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงและไม่มีอาการผิดปกตินั้น ไม่มีประโยชน์ในแง่การลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็ง<sup>(2)</sup> อีกทั้งมีหลายการศึกษาในกลุ่มสตรีที่มีปัจจัยเสี่ยง



ก็ไม่พบว่า การตรวจคัดกรองมีผลต่อการลดอัตราการตายจากมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในผู้ป่วยกลุ่มนี้เช่นกัน<sup>(7-9)</sup> ดังจะกล่าวในรายละเอียดดังต่อไปนี้

### การตรวจคัดกรองในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก กลุ่มสตรีที่ได้ฮอร์โมนทดแทน

ไม่มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกทั้งก่อนและระหว่างการให้ฮอร์โมนทดแทนที่มีทั้งเอสโตรเจนและโปรเจสโตเจนมีผลต่อการลดอัตราการตายจากมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก<sup>(1, 10)</sup> อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยกลุ่มนี้ระหว่างการให้ฮอร์โมนทดแทน ถ้าพบว่ามีเลือดออกผิดปกติควรได้รับการตรวจวินิจฉัยโดยละเอียด

### กลุ่มที่มีประวัติมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม

Lynch Syndrome : Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNCC) เป็นโรคทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant เกิดจาก germline mutation ใน DNA mismatch repair (MMR) genes ของ MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, หรือ EPCAM โดยมีการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกพบว่าอาจมีภาวะ Lynch syndrome ร่วมอยู่ด้วยถึงร้อยละ 2 - 5 และ lifetime risk ของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) หรือกลุ่มที่มีประวัติมะเร็งของญาติสายตรงที่อาจเกี่ยวข้องกับพันธุกรรมนั้นสูงขึ้นถึงร้อยละ 27 - 71<sup>(4)</sup> เทียบกับในประชากรทั่วไปที่พบประมาณร้อยละ 3 และอีกทั้งมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมนี้มักจะเกิดขึ้นในช่วงอายุประมาณ 50 ปี ซึ่งเร็วกว่ากรณีของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกที่ไม่มีพันธุกรรมเกี่ยวข้องถึง 10 - 20 ปี<sup>(3-5)</sup>

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกโดยเริ่มที่อายุ 30 - 35 ปี หรือ 5 - 10 ปี ก่อนอายุของญาติสายตรงที่เป็นมะเร็งเกี่ยวข้องกับพันธุกรรมได้รับการวินิจฉัย ใช้การเก็บตัวอย่างเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial sampling) ทุกปี ส่วนจะทำการร่วมกับการตรวจวัดความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงด้วยก็ได้ แต่การตรวจคัดกรองในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะเป็นวัยที่ยังมีประจำเดือน ทำให้ค่าที่วัดได้อาจไม่มีความแม่นยำในการแปลผล เท่ากับการตรวจวัดความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกในผู้ป่วยที่อยู่ในวัยหมดประจำเดือนแล้ว<sup>(15)</sup>

อย่างไรก็ตามการตรวจคัดกรองในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีข้อเสียที่ต้องใช้วิธีการเก็บตัวอย่างเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial sampling) ที่ค่อนข้างยุ่งยาก มีค่าใช้จ่าย อาจจะมีผลข้างเคียงจากการตรวจ และความรวดเร็วในการวินิจฉัย ตลอดจนผลต่ออัตราการตายจากมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกไม่ชัดเจน ดังนั้นนอกจากการตรวจคัดกรองแล้ว แพทย์ผู้ตรวจติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้การป้องกันด้วยการให้ฮอร์โมนที่ป้องกันการหนาตัวของเยื่อบุโพรงมดลูก (chemoprevention) เช่น ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมไปด้วย<sup>(9)</sup>

### กลุ่มสตรีที่ได้ยา Tamoxifen ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม

Tamoxifen เป็นยาที่สามารถใช้ได้อย่างดีในการลดการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดย tamoxifen จะเข้าไปแย่งที่กับฮอร์โมนเอสโตรเจนที่มีอยู่ในร่างกาย ผู้ป่วยที่จะได้ประโยชน์จากยานี้จะต้องเป็นกลุ่มที่มี hormone receptor เท่านั้น สามารถใช้ได้ผลดีทั้งสตรีที่ยังมีประจำเดือน และหมดประจำเดือนแล้ว แต่จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในผู้ป่วยกลุ่มนี้เพิ่มสูงขึ้น 2 - 3 เท่า<sup>(5)</sup>

การตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือนที่ได้ยา Tamoxifen ที่ไม่มีเลือดออกผิดปกติโดยการวัดความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง พบว่าถ้าใช้ค่า cut off  $\leq 6$  มิลลิเมตร จะสามารถบอกถึงความเสี่ยงของความผิดปกติเยื่อบุโพรงมดลูกได้ถึงร้อยละ 99.94 ซึ่งเป็นค่า cut off นี้สูงกว่าค่าความหนาเยื่อบุโพรงมดลูกของผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือนทั่วไป ในกลุ่มนี้พบข้อมูลเพิ่มเติมในรายที่ตรวจพบความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูก  $> 6$  มิลลิเมตรนั้น มีเพียง 1 รายที่พบมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก<sup>(6)</sup>

จากการศึกษาการตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในผู้ป่วย 304 คน ที่ได้รับยา tamoxifen ติดต่อกันมากกว่า 6 ปี โดยการวัดความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงทุกปี ผู้ป่วยที่พบความผิดปกติจากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง หรือมีเลือดออกผิดปกติจะได้รับการตรวจวินิจฉัยการเก็บตัวอย่างเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial sampling) ผลจากการตรวจเยื่อบุโพรงมดลูกพบว่าร้อยละ 80 เป็นเพียงเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวหรือติ่งเนื้อของเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial polyps) โดยไม่ต้องมีรักษาใดเพิ่มเติม และในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก 6 ราย แต่ทุกรายมีอาการเลือดออกผิดปกติร่วมด้วย โดย sensitivity และ specificity ของการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงค่อนข้างต่ำคือร้อยละ 63.3 และ 60.4 ตามลำดับ ดังนั้น positive predictive value ของการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงแค่เพียงร้อยละ 1<sup>(10 - 11)</sup>

โดยสรุปการตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในผู้ป่วยที่ได้รับยา tamoxifen ด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงพบ false-positive ได้มาก อีกทั้งในผู้ป่วยกลุ่มนี้เมื่อพบว่ามีเลือดออกผิดปกติก็มีความจำเป็นที่จะต้องเก็บตัวอย่างเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial sampling) หรือ Hysteroscopy อยู่แล้ว อีกทั้งยังไม่พบความแตกต่างในแง่ของระยะโรค ชนิดของเซลล์มะเร็ง ตลอดจนผลความรุนแรงของเซลล์พยาธิวิทยา (grading) ที่แตกต่างของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในผู้ป่วยที่ได้รับยา tamoxifen เปรียบเทียบกับประชากรทั่วไป ดังนั้นการตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในผู้ป่วยที่ได้รับยา tamoxifen ในวัยก่อนหมดประจำเดือนที่ไม่มีอาการผิดปกติ และไม่มีความเสี่ยงของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกจึงไม่มีความจำเป็นและไม่แนะนำ ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับยา tamoxifen ในวัยหมดประจำเดือน ควรตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด และตรวจเพิ่มเติมเมื่อพบว่ามีเลือดออกผิดปกติ<sup>(14)</sup>

## การตรวจคัดกรองกลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเยื่อโพรงมดลูก

### การวัดความหนาของเยื่อโพรงมดลูกด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในสตรีที่มีเลือดออกผิดปกติ

การวัดความหนาของเยื่อโพรงมดลูกด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง โดยทั่วไปนั้นถูกใช้เป็นเครื่องมือมาตรฐานในการตรวจวินิจฉัยภาวะความผิดปกติในผู้ป่วยที่มีเลือดออกผิดปกติ จากข้อมูลการศึกษาในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีเลือดออกผิดปกติ และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเยื่อโพรงมดลูก พบว่าร้อยละ 96 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้จะตรวจพบมีความหนาของเยื่อโพรงมดลูก  $> 6$  mm.<sup>(3)</sup>

แต่ทั้งนี้ในการตรวจคัดกรองนั้นต้องคำนึงถึงค่า specificity ของการวัดความหนาของเยื่อโพรงมดลูกด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ในส่วนของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับฮอร์โมนทดแทน specificity จะประมาณร้อยละ 92 ซึ่งพบว่าค่า cutoff ตลอดจน specificity ของการวัดความหนาของเยื่อโพรงมดลูกด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงมีความแปรปรวนในผู้ป่วยที่ได้รับฮอร์โมนทดแทน<sup>(4)</sup> หากนำค่า cutoff เดียวกันมาใช้ในผู้ที่ไม่มีการผิดปกติ จะพบว่าทำให้พบ false positive สูง และ positive predictive value (PPV) มีค่าต่ำ จึงไม่เหมาะสมที่จะใช้เป็นการตรวจคัดกรอง

ในทางกลับกันแม้ว่าการวัดความหนาของเยื่อโพรงมดลูกด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงที่ Cutoff  $< 4$  mm. ในสตรีที่มีเลือดออกผิดปกติจะมี NPV สูง  $> 99%$  [ตารางที่ 1] แต่อาจจะยังไม่สามารถวินิจฉัยมะเร็งเยื่อโพรงมดลูก type 2 (papillary serous mucinous and clear cell)

จากการศึกษาที่รวบรวมจนถึงปัจจุบันยังไม่พบว่าการตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกโดยการวัดความหนาของเยื่อโพรงมดลูกด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในกลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงแต่มีอาการเลือดออกผิดปกติ นั้นมีผลต่อการลดอัตราการตายจากมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกในผู้ป่วยกลุ่มนี้

### ตารางที่ 1 มะเร็งเยื่อโพรงมดลูกกับความหนาของเยื่อโพรงมดลูกในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีเลือดออกผิดปกติ

การศึกษา	ความหนาของเยื่อโพรงมดลูก	จำนวนคนที่พบเยื่อโพรงมดลูกหนา/จำนวนคนที่ทั้งหมดในการศึกษา	จำนวนคนที่พบมะเร็งเยื่อโพรงมดลูก	NPV
Karlsson 1995	$\leq 4$ mm	518/1138	0	100%
Ferrazzi 1996	$\leq 4$ mm	336/930	2	99.4%
	$\leq 5$ mm	456/930	4	99.1%
Gull 2003	$\leq 4$ mm	178/339	0	100%
Wong 2016	$\leq 3$ mm	1915/4383	5	99.7%
	$\leq 4$ mm	2825/4383	10	99.6%
	$\leq 5$ mm	3131/4383	11	99.6%

### การเก็บตัวอย่างเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial sampling) ในสตรีที่มีเลือดออกผิดปกติ

ในการตรวจวินิจฉัยภาวะความผิดปกติในผู้ป่วยที่มีเลือดออกผิดปกติ การเก็บตัวอย่างเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial sampling) เป็นที่นิยมแพร่หลายมากขึ้น และมักได้รับการพิจารณาเป็นทางเลือกแรกในการเก็บตัวอย่างเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูกจากสตรีที่มีเลือดออกผิดปกติ เนื่องจากการขูดมดลูกแบบแยกส่วนที่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดมากกว่า แต่ทั้งนี้ก็อาจมีข้อจำกัดในเรื่อง sampling error นำมาซึ่งผลเป็นลบสูง

โดยจากการศึกษาในอดีตพบว่าร้อยละ 36 จากการเก็บตัวอย่างเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial sampling) อาจได้ปริมาณของเนื้อเยื่อไม่เพียงพอต่อการวินิจฉัย ดังนั้นการทำการตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกโดยการเก็บตัวอย่างเยื่อบุโพรงมดลูกจึงไม่มีผลต่อการลดอัตราการตายจากมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในผู้ป่วยกลุ่มนี้

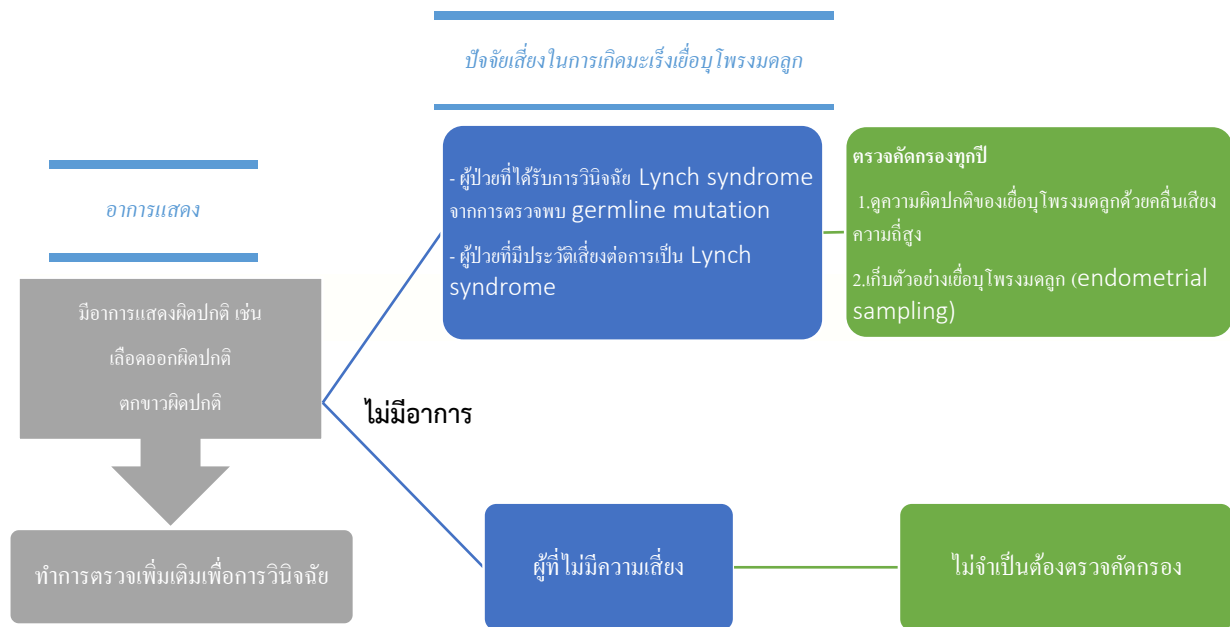
### การส่องกล้องตรวจในโพรงมดลูก (Hysteroscopy)

ปัจจุบันการส่องกล้องตรวจในโพรงมดลูกเพื่อการวินิจฉัย (Diagnostic Hysteroscopy) สามารถทำได้แบบผู้ป่วยนอก แม้พบว่าประโยชน์ในการวินิจฉัยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกอาจจะแม่นยำใกล้เคียงกับการขูดมดลูกแบบแยกส่วน<sup>(12)</sup> แต่ก็พบว่ายังไม่เหมาะสมในการนำ Hysteroscopy มาใช้ในการตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

### สรุป

โรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกนั้นส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ตั้งแต่เริ่มมีอาการ คือมีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด จึงช่วยให้การวินิจฉัยและการรักษาทำได้ตั้งแต่ระยะต้น ซึ่งนำมาซึ่งผลการรักษาที่ดี และโอกาสการรอดชีวิตจากมะเร็งชนิดนี้สูง การตรวจคัดกรองไม่ว่าโดยวิธีใดในผู้ที่ไม่มีความเสี่ยงและไม่มีอาการผิดปกติชัดเจนว่าไม่มีผลต่อการลดอัตราการตายจากมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ส่วนในกลุ่มที่มีความเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย Lynch syndrome จากการตรวจพบ germline mutation หรือ ผู้ป่วยที่มีประวัติเสี่ยงต่อการเป็น Lynch syndrome ควรได้รับการตรวจคัดกรองทุกปีด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อดูความผิดปกติของเยื่อบุโพรงมดลูก และให้เก็บตัวอย่างเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial sampling) ร่วมด้วย **วางแผนภูมิที่ 1**



**แผนภูมิที่ 1** แนวทางการปฏิบัติและตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

### เอกสารอ้างอิง

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2018. Atlanta, Ga: American Cancer Society 2018.
2. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al.: Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. JAMA 1998; 280:1510-7.
3. Gull B, Karlsson B, Milsom I, et al.: Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 2003;188:401-8.
4. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, Shenton A, Clancy T, Lalloo F, et al . Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations.Clin Genet 2009;75:141.
5. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. J Natl Cancer Inst 1994;86:527-37

6. Gull B, Karlsson B, Milsom I, et al.: Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:401-8.
7. Fleischer AC, Wheeler JE, Lindsay I, et al.: An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:70-5.
8. Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, Savelli L, Omodei U, Moscarini M, et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:235.e1-6.
9. Burke W, Petersen G, Lynch P, et al.: Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997;277:915-9.
10. Langer RD, Pierce JJ, O'Hanlan KA, et al.: Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *N Engl J Med* 1997;337:1792-8.
11. Fung MF, Reid A, Faught W, et al.: Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003;91:154-9.
12. Gumus II, Keskin EA, Kiliç E, et al.: Diagnostic value of hysteroscopy and hysterosonography in endometrial abnormalities in asymptomatic postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:241-4.
13. Barakat RR, Gilewski TA, Almadrones L, et al.: Effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: a prospective study using office endometrial biopsy. *J Clin Oncol* 2000;18:3459-63.
14. Tamoxifen and uterine cancer. Committee Opinion No. 601. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014;123:1394-7.
15. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, Kinney AY, Miesfeldt S, Lu KH, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006;296:1507.

## การตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่

มะเร็งรังไข่เป็นมะเร็งที่พบเป็นอันดับต้นในหลายประเทศโดยเฉพาะกลุ่มประเทศตะวันตก เช่น ในประเทศสหรัฐอเมริกา มะเร็งรังไข่พบเป็นอันดับที่ 2 ในปี 2018 The American Cancer Society ประเมินการว่ามีผู้ป่วยมะเร็งรังไข่รายใหม่มากถึง 22,240 ราย และมีผู้ป่วยเสียชีวิตจากมะเร็งรังไข่ถึง 14,070 ราย เช่นเดียวกันกับในประเทศอังกฤษที่มะเร็งรังไข่พบได้บ่อยเป็นอันดับที่ 6 ของมะเร็งในสตรี และมีผู้ป่วยรายใหม่เฉลี่ย 7,400 รายต่อปี โดยประมาณร้อยละ 60 ของผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่ได้รับการวินิจฉัยในประเทศอังกฤษนั้น จะพบในระยะที่มีการลุกลามของโรค

ถึงแม้ว่าจะมีความพยายามค้นคว้าวิจัยการรักษามะเร็งรังไข่อย่างมากในช่วง 40 - 50 ปี ที่ผ่านมา แต่จะเห็นได้ว่าอัตราการตายจากมะเร็งรังไข่นั้นมีแนวโน้มที่ลดลงเพียงเล็กน้อย และในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางที่เหมาะสมในการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่อันจะเป็นประโยชน์อย่างแท้จริง ซึ่งจะส่งผลให้ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ได้รับการตรวจวินิจฉัยอย่างถูกต้องแม่นยำตั้งแต่ระยะเริ่มแรก เพื่อที่จะลดอัตราการตายจากมะเร็งรังไข่

เช่นตัวอย่างการศึกษาประสิทธิผลของการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่ต่อการลดอัตราการตายจากมะเร็งรังไข่ใน the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial พบว่า อัตราการตายในกลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการตรวจคัดกรองเท่ากับ 3.8/10,000 คน และ 3.6/10,000 คน ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(1)</sup>

แม้ว่าจากข้อมูลทางสถิติจะยังพบอัตราผู้ป่วยรายใหม่และผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากมะเร็งรังไข่อย่างต่อเนื่อง และไม่มีแนวโน้มที่จะลดลง แต่อย่างไรก็ตามเมื่อมาพิจารณาในประชากรทั่วไปอัตราการเกิดมะเร็งรังไข่ไม่อยู่ในระดับสูงเทียบกับโรคกลุ่มอื่นที่เป็นปัญหาทางการแพทย์ ดังนั้นจึงต้องพิจารณาให้ถ่วงถ่วงถึงการตรวจคัดกรองในประชากรที่ไม่มีความเสี่ยง ซึ่งอาจมีอัตราการเกิดผลบวกลวงจากการตรวจคัดกรอง ซึ่งนำมาซึ่งอันตราย เช่น ต้องเข้ารับการผ่าตัดที่ไม่จำเป็น เป็นต้น

## ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งรังไข่

1. กลุ่มที่มี mutations ของยีนต่าง ๆ

- **BRCA1, BRCA2** พบความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งรังไข่เพิ่มขึ้นร้อยละ 65 ในผู้ที่มี BRCA1 mutation และร้อยละ 35 ในผู้ที่มี BRCA2 mutation เทียบกับในคนที่ไม่มียีน mutation

- **Lynch syndrome** พบการเกิดมะเร็งรังไข่ได้ประมาณร้อยละ 7 ก่อนอายุ 70 ปี

- **Peutz-Jeghers syndrome** สามารถพบการเกิดมะเร็งรังไข่ได้ถึงร้อยละ 21 และพบได้ที่อายุก่อนข้างเร็วคือประมาณ 15 - 64 ปี

2. ประวัติมะเร็งเต้านม และ/หรือมะเร็งรังไข่ในครอบครัว

เพิ่มความเสี่ยงการเกิดมะเร็งรังไข่ขึ้น 2.7 - 3.5 เท่าเทียบกับคนที่ไม่มีประวัติในครอบครัว และความเสี่ยงอาจเพิ่มขึ้นอีกถ้าคนในครอบครัวที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งตั้งแต่อายุน้อย เกณฑ์การประเมินความเสี่ยงของมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมดัง [ตารางที่ 2]

### 3. เยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิด (Endometriosis)

มีความเกี่ยวข้องกับมะเร็งรังไข่บางชนิด เช่น clear cell endometrioid และ low-grade serous ส่วนการเปลี่ยนเป็นมะเร็งของ endometriosis (malignant transformation) นั้นพบได้ร้อยละ 2.5<sup>(3)</sup>

### 4. Ovarian hyperstimulation

ขั้นตอนที่เกิดจากการรักษาช่วยการเจริญพันธุ์นั้นยังไม่มีหลักฐานยืนยันอย่างชัดเจนว่าเพิ่มความเสี่ยง แต่ภาวะมีบุตรยากนั่นเองเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดมะเร็งรังไข่

### 5. ความอ้วน

การศึกษาโดย the International Agency for Research on Cancer (IARC) พบว่าในสตรีที่มี BMI 30 - 40 kg/m<sup>2</sup> เพิ่มความเสี่ยงการเกิดมะเร็งรังไข่อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ BMI อยู่ในเกณฑ์ปกติ

เนื่องจากความแม่นยำของคลื่นเสียงความถี่สูงที่มากขึ้นเพื่อใช้ในการตรวจวินิจฉัยความผิดปกติ และร่วมกับการเจาะ serum tumor markers ที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งรังไข่ เช่น CA 125 มีบทบาทช่วยเพิ่มความไวในการตรวจพบความผิดปกติของรังไข่ตั้งแต่เริ่มต้นเมื่อเทียบกับการตรวจภายในเพียงอย่างเดียว ในปัจจุบันจึงมีความพยายามที่จะพัฒนาการนำ biomarkers ต่าง ๆ ร่วมกับการตรวจภายในและตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงมารวมกันในการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่ แต่ทั้งนี้จากข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันยังไม่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการตรวจคัดกรองที่จะช่วยให้แพทย์พบมะเร็งรังไข่ตั้งแต่ระยะเริ่มแรก และลดอัตราการตายจากมะเร็งรังไข่ ดังจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป

## ตารางที่ 2 เกณฑ์การประเมินความเสี่ยงของมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม

---

1 case of breast cancer  $\leq$  40 years old in a first or second degree relative

1 first or second degree relative with breast and ovarian cancer, at any age

$\geq$  2 cases of breast cancer in first or second degree relatives if one is diagnosed at  $\leq$  50 years old, or is bilateral cancer

1 first or second degree relative with breast cancer at  $\leq$  50 years old, or bilateral breast cancer, and one first or second degree relative with ovarian cancer

3 cases of breast and ovarian cancer (at least one case of ovarian cancer) in first or second degree relatives

2 cases of ovarian cancer in first or second degree relatives

1 case of male breast cancer in a first or second degree relative if another first or second degree relative has (male or female) breast or ovarian cancer

---

Adapted from: Hampel H, et al. J Med Genet 2004; 41:81



### การตรวจภายในและตรวจทางเซลล์วิทยา

การตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่ด้วยการตรวจภายใน ไม่ช่วยในการวินิจฉัยมะเร็งรังไข่ระยะเริ่มต้น เนื่องจากรังไข่ที่ผิดปกติจนสามารถตรวจพบได้จากการตรวจภายในส่วนใหญ่ มักจะไม่ใช้ระยะเริ่มต้นของโรค ส่วนการตรวจทางเซลล์วิทยา เช่น Pap smear นั้นก็ไม่ได้ช่วยให้แพทย์พบมะเร็งรังไข่ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกเช่นกัน โดยอาจจะพบเซลล์มะเร็งรังไข่ในผลการตรวจ Pap smear แต่ค่าความไวอยู่ที่เพียงร้อยละ 10 - 30

จากการทบทวนการศึกษาวิจัย 52 ฉบับ ไม่มีการศึกษาใดที่สนับสนุนการนำการตรวจภายในและตรวจทางเซลล์วิทยามาใช้ในการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่<sup>(4)</sup>

### การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง (Pelvic ultrasonography)

การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงถูกนำมาพิจารณาใช้ในการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่เนื่องจากเป็นการตรวจที่ค่าใช้จ่ายไม่สูง ขั้นตอนไม่ยุ่งยาก และแทบจะไม่มีภาวะแทรกซ้อน โดยมีค่าอ้างอิงขนาดปริมาตรของรังไข่ที่มักใช้คือ 20 cc และ 10 cc ในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนและหลังหมดประจำเดือนตามลำดับ นอกจากนี้ขนาดหรือปริมาตรของรังไข่แล้ว ลักษณะปรากฏที่ผิดปกติ เช่น มีลักษณะเป็น septations, cystic, solid หรือ จำนวนข้างที่พบความผิดปกติ ตลอดจน papillary projection และ free fluid เป็นต้น

ในการศึกษา UKCTOCS ที่ศึกษาในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่ไม่มีความเสี่ยงจำนวน 50,623 คน ในช่วงอายุ 50 - 74 ปี ที่ได้รับการตรวจโดยคลื่นเสียงความถี่สูงทุกปีเป็นเวลาโดยเฉลี่ย 11.1 ปี พบมะเร็งรังไข่และมะเร็งท่อำไข่จำนวน 45 ราย พบว่าจำนวนครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งรังไข่ในเป็นระยะที่ 1 หรือ 2 โดยค่า sensitivity specificity และ positive predictive value เท่ากับร้อยละ 84.9, 98.2 และ 5.3 ตามลำดับ แต่ทั้งนี้ก็ไม่พบลดการอัตราการตายจากมะเร็งรังไข่เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ตรวจคัดกรองด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง

ในทางกลับกันเมื่อศึกษาการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่ด้วยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในผู้ที่จัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยง เช่น ผู้ที่มี BRCA1 or BRCA2 mutation หรือมีประวัติมะเร็งรังไข่และมะเร็งเต้านมในครอบครัว กลับพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งรังไข่ทั้งหมดในกลุ่มที่การตรวจคัดกรองด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง พบเป็นระยะที่ 3 ไม่ใช่ระยะที่ 1 หรือ 2 ดังนั้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ตรวจคัดกรองด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงก็พบว่าการตรวจคัดกรองในผู้ที่จัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงไม่มีผลลดอัตราการตายจากมะเร็งรังไข่เช่นกัน

### การตรวจ serum tumor markers ที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งรังไข่

ข้อมูลจากการตรวจวัดค่า serum CA 125 ซึ่งเป็น glycoprotein antigen ที่จะพบมีค่าสูงขึ้นประมาณร้อยละ 50 ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะแรก และจะพบค่าสูงขึ้นได้ร้อยละ 80 ในโรคระยะลุกลาม อย่างไรก็ตามค่าที่สูงขึ้นของ CA-125 ไม่ได้จำกัดเฉพาะในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่เท่านั้นแต่ยังสามารถพบค่าที่สูงขึ้นได้ในความผิดปกติทางนรีเวช เช่น endometriosis หรือ เนื้องอกมดลูก นอกจากนี้ภาวะที่ไม่เกี่ยวข้องกับทางนรีเวชที่สามารถพบค่า CA-125 ที่สูงขึ้นได้ เช่น โรคตับ ภาวะหัวใจล้มเหลว pleural effusion หรือ ascites แม้แต่ในขณะมีประจำเดือน หรือไตรมาสของการตั้งครรภ์ก็สามารถตรวจพบค่า CA-125 ที่สูงขึ้นได้เช่นกัน

ค่าอ้างอิงของ CA-125 ที่จะถือว่าผิดปกติ พบว่ามีความแตกต่างเล็กน้อยขึ้นกับการศึกษาโดยอ้างอิงจากการศึกษาของ Jacobs IJ et al. พบว่าค่า CA 125  $\geq$  30 Units/mL สามารถทำนายความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งรังไข่ในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่ไม่มีอาการผิดปกติได้ RR 35.9 ที่ 1 ปี และ 14.3 ที่เวลา 5 ปี<sup>(5)</sup>

ส่วนในการศึกษาประโยชน์ในแง่ของการตรวจคัดกรองมีการศึกษาแบบ RCT ใน 2 การศึกษาใหญ่ที่มักถูกอ้างอิงที่สุด ได้แก่ the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Screening Trial และ The United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) [ตารางที่ 3]

ตารางที่ 3 ข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับการศึกษาการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่ในกลุ่มประชากร

Trial	UKCTOCS	PLCO	QUEST	U.K. Pilot
year of publication	2016	2011	2007	1998
Quality	Good	Good	Fair	Good
Country	U.K.	U.S.	U.S.	U.K.
Study dates	2001-2014	1993-2010*	NR	1989-1998
N randomized	202,638	78,216	592	21,955
Key outcomes	KQ1: Ovarian cancer incidence and mortality KQ2: Screening false positive rates and surgical complications	KQ1: Ovarian cancer incidence and mortality KQ2: Screening false positive rates and surgical complications	KQ2: Psychological harms of screening program participation	KQ1: Ovarian cancer incidence and mortality§ KQ2: Screening false positive rates and surgical complications
Inclusion criteria	Post-menopausal, age 50-74	age 50-74	Age $\geq$ 30	Post-menopausal, age $\geq$ 45

Adapted from Updated Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. 2018

ผลการศึกษาของProstate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Screening Trial ที่ศึกษาในสตรีหมดประจำเดือน 39,115 คน ช่วงอายุ 55 - 74 ปี ที่ไม่มีอาการผิดปกติโดยมีการตรวจค่า CA 125 ร่วมกับคลื่นเสียงความถี่สูงทุกปีเป็นเวลา 6 ปี และ 4 ปี ตามลำดับ พบคนที่มีค่า CA 125 สูงผิดปกติคิดเป็นร้อยละ 1.5 และในกลุ่มนี้พบว่าเป็นมะเร็งรังไข่จริงเพียงแค่ร้อยละ 3.7 ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่<sup>(6 - 7)</sup>

### การตรวจคัดกรอง multimodal screening โดย Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) ร่วมกับการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง

The United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) ศึกษาเปรียบเทียบการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่ในสตรีวัยหมดประจำเดือนในช่วงอายุ 50 - 74 ปี ทั้งหมด 202,546 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการตรวจแบบ multimodal screening จำนวน 50,264 คน เปรียบเทียบกับอีก

101,299 คนที่ไม่รับการตรวจคัดกรอง<sup>(8-9)</sup> ซึ่ง multimodal screening นี้ประกอบไปด้วยการตรวจ serum CA-125 ร่วมกับการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง การตรวจแบบ multimodal screening นี้ กลุ่มศึกษาจะได้รับการตรวจ serum CA-125 และไปคำนวณด้วย Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) ถ้าพบว่าค่าผิดปกติจะได้รับการตรวจเพิ่มเติมด้วยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง และติดตามต่อไป [ตารางที่ 4] จากการศึกษาพบว่า Multimodal screening สามารถตรวจพบมะเร็งรังไข่ที่ระยะ I, II, หรือ IIIA ได้ร้อยละ 40 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่รับการตรวจคัดกรองที่ตรวจพบที่ระยะโรคนี้อย่างน้อยเพียงร้อยละ 26 ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < .0001$ )<sup>(8)</sup> แต่ทั้งนี้ก็ไม่พบผลต่ออัตราการตายจากมะเร็งรังไข่เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองแบบ multimodal screening กับกลุ่มที่ไม่ได้ตรวจคัดกรอง

#### ตารางที่ 4 ขั้นตอนและวิธีการแปลผลในการศึกษาการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่ในกลุ่มประชากร

Trial	UKTOCS	PLCO	U.K. Pilot
Screening intervention	<b>Arm 1:</b> Initial CA-125 testing with ROCA algorithm used to determine risk and follow up testing and assessment through clearly defined, trial specific protocols.; follow up included repeat CA-125 test (intermediate risk) or repeat CA-125 and ultrasound (elevated risk) based on ROCA  <b>Arm 2:</b> Ultrasound (primarily transvaginal); follow up ultrasound for unsatisfactory or abnormal ultrasounds	Ultrasound (mainly TVU) and CA-125	Initial CA-125 testing; Follow up included ultrasound for elevated CA-125 levels
Study definition of positive screening result	Referral to surgery for suspected ovarian cancer following positive screening and clinical assessment	Abnormal CA-125 or ultrasound	Referral to surgery for suspected ovarian cancer
Comparison group	No screening	Standard community care	No screening

Adapted from Updated Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. 2018

#### การตรวจ serum tumor markers อื่นที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งรังไข่

เมื่อศึกษาเปรียบเทียบในประชากรทั่วไปที่ไม่มีภาวะผิดปกติ Human Epididymis Protein 4 (HE4) มี sensitivity ที่ไม่แตกต่างจาก CA 125 ในการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่ แต่ HE4 จะมี sensitivity ที่สูงกว่า CA 125 เมื่อจะใช้แยกมะเร็งรังไข่ออกจากภาวะผิดปกติทางนรีเวชอื่น<sup>(14)</sup> ในปัจจุบันการตรวจ HE4 จึงเป็นที่ยอมรับและใช้ในการตรวจติดตามการรักษา แต่ไม่ใช่ในแง่การตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่

ปัจจุบันข้อมูลอ้างอิงจาก Practice Bulletin Number 174 : “Evaluation and Management of Adnexal Masses” ทาง US FDA ได้ยอมรับการตรวจ 2 แบบ ที่ใช้ตรวจเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่มีก้อนที่รังไข่เพื่อช่วยการวินิจฉัยมะเร็งรังไข่ ได้แก่ Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) ประกอบด้วย CA 125, HE 4 และ menopausal status และตัดสินค่าผิดปกติจากการคำนวณตามสูตรสมการได้ cutoff ที่  $> 1.31$  และ  $> 2.77$  ในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนและหลังหมดประจำเดือนตามลำดับ อีกการตรวจที่ยอมรับคือ

multivariate index assay โดยเจาะ serum biomarkers 5 ตัวที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งรังไข่ ได้แก่ CA 125, Transferrin, Pre albumin , Apolipoprotein A-1 และ beta 2-microglobulin อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบัน การตรวจดังกล่าวเป็นที่ยอมรับและใช้ในการตรวจเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่มีก้อนที่รังไข่เพื่อช่วยการวินิจฉัยมะเร็งรังไข่ แต่ไม่ใช้ในแง่การตรวจคัดกรองในประชากรทั่วไปที่ไม่มีความเสี่ยงหรือไม่มีอาการผิดปกติ

อีกการศึกษา serum biomarkers โดย multiplex immunoassays ในประชากรทั่วไปที่ไม่มีความเสี่ยงหรือไม่มีอาการผิดปกติจำนวน 2,031 คน และผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ และมะเร็งปอดจำนวน 1067 คน พบว่า การตรวจ CA 125 HE4 CEA และ VCAM-1 มี sensitivity ร้อยละ 86 และ specificity สูงถึงร้อยละ 98 ในการตรวจพบมะเร็งรังไข่ระยะเริ่มต้น ทั้งนี้ข้อมูลจากการศึกษาต่างๆ เกี่ยวกับการใช้ biomarkers หลายตัวร่วมกันในการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่ในประชากรทั่วไปยังคงต้องตรวจสอบความถูกต้องแม่นยำ และพัฒนาต่อไปในอนาคต<sup>(15)</sup>

### ข้อเสียของการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่

ในการศึกษาขนาดใหญ่ทั้ง UKCTOCS และ PLCO มีการศึกษาข้อเสียของการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่ โดยพบว่าใน UKCTOCS มีคนที่ผลการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่ด้วย CA 125 เป็นบวก และได้รับการผ่าตัดโดยผลการผ่าตัดแล้วไม่พบมะเร็งรังไข่ (false positive surgery) เท่ากับร้อยละ 1 และ กลุ่มที่การตรวจคัดกรองด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงผิดปกติแต่ได้รับการผ่าตัดโดยผลการผ่าตัดแล้วไม่พบมะเร็งรังไข่ (false positive surgery) ประมาณร้อยละ 3.2 ทั้งใน UKCTOCS และ PLCO [ตารางที่ 5] ในรายที่ได้รับการผ่าตัดแล้วไม่พบมะเร็งรังไข่ ยังพบภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดที่รุนแรงโดยในUKCTOCS พบได้ร้อยละ 3 และใน PLCO พบได้ร้อยละ 15 ทั้งนี้ทำให้ผลบวกลวง false-positive rates จากทั้งสองการศึกษาอยู่ที่ร้อยละ 9.8 - 44

## ตารางที่ 5 ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่แบบต่างๆในกลุ่มประชากร

Test	studies(k), sample size (n)	Summary of Findings by Outcome	Body of Evidence Limitations	Applicability
<b>KQ2: Harms</b>				
Annual screening with CA-125 testing	k=3 n=242,415 RCT	- <b>False positive rate</b> Over multiple rounds of screening was 44%. - <b>Complications from screening</b> generally minor and ranged from 0.86 - 58.3/10,000 - <b>False positive surgery</b> = 0.2% - 1% of those screened with CA-125. - <b>Complications from false positive surgery</b> = 3.1% - <b>Psychological effects of screening</b> No statistically significant differences	Psychological harms measured only for subsets of trial participants	Trial evidence from the U.K. where screening occurred in specialized trial settings and cancer treatment provided Through the NHS, which is a more centralized health system relative to the U.S.
Annual screening with transvaginal ultrasound examination	k=2 n=220,479 RCT	- <b>False positive rate</b> = 11.9% was reported in initial screening round. - <b>Complications from TVU</b> = 1.86 - 3.3/10,000 - <b>False positive surgery</b> = 3.2% - <b>Complications from false positive surgery</b> = 3.5% - <b>Psychological effects of screening</b> No statistically significant differences between the screening and no screening arms.	Psychological harms measured only for subsets of trial participants  <b>Data on cumulative false positive rate not reported</b>	Screening conducted in specialized trial centers Treatment for cancer (in all study arms) was through the NHS in U.K. and in community care settings in U.S.
Annual screening with CA-125 testing and transvaginal ultrasound examination	k=2 n=69,106 RCT	- <b>False positive screening rate</b> = 9.8% over the screening program. - <b>Complications from screening</b> (see complication rates for individual components). - <b>False positive rate for screen positive surgery</b> = 3.17% - <b>Complications from false positive surgery</b> = 15.09% - <b>Psychological effects of screening</b> Women with abnormal test results (n=32) compared with women with no abnormal results report cancer worry at 2 year follow up (OR 2.8; 95% CI, 1.1 to 7.2).	<b>Psychological harms measured only for subsets of trial participants</b>	-U.S. based, multisite trial Pragmatic trial with usual care control condition and referral to community clinicians for screen positives  -Majority white, non-Hispanic participants

Adapted from Updated Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. 2018

นอกจากนี้ยังมีข้อมูลในแง่ของการทำให้เกิดความวิตกกังวลจากการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่อีกด้วย โดยผลชี้ให้เห็นว่าในกลุ่มที่ต้องได้รับการตรวจติดตามหลายครั้งก่อให้เกิดความวิตกกังวลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 1.28 [95% CI, 1.18 to 1.39])

ในปี 2012 the U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) จึงชี้แจงตามข้อมูลการศึกษาแบบ RCT ใน 2 การศึกษาใหญ่ที่มีกฎอ้างอิงที่สุด คือ the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Screening Trial และ The United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) แสดงให้เห็นถึงข้อเสียของการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่ดังกล่าวข้างต้น และไม่แนะนำให้ทำการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่ในผู้ที่ไม่พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งรังไข่

The US Preventive Services Task Force (USPSTF) 2018 สรุปว่าไม่แนะนำการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่ในกลุ่มที่ไม่พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งรังไข่ไม่ว่าโดยวิธีใด โดยนอกจากไม่พบว่ามีผลต่ออัตราการตายจากมะเร็งรังไข่เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการตรวจคัดกรอง อีกทั้งยังอาจก่อให้เกิดผลกระทบแทรกซ้อนที่เพิ่มขึ้น เช่น การผ่าตัดโดยไม่พบว่าเป็นมะเร็งรังไข่ หรือ ภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด

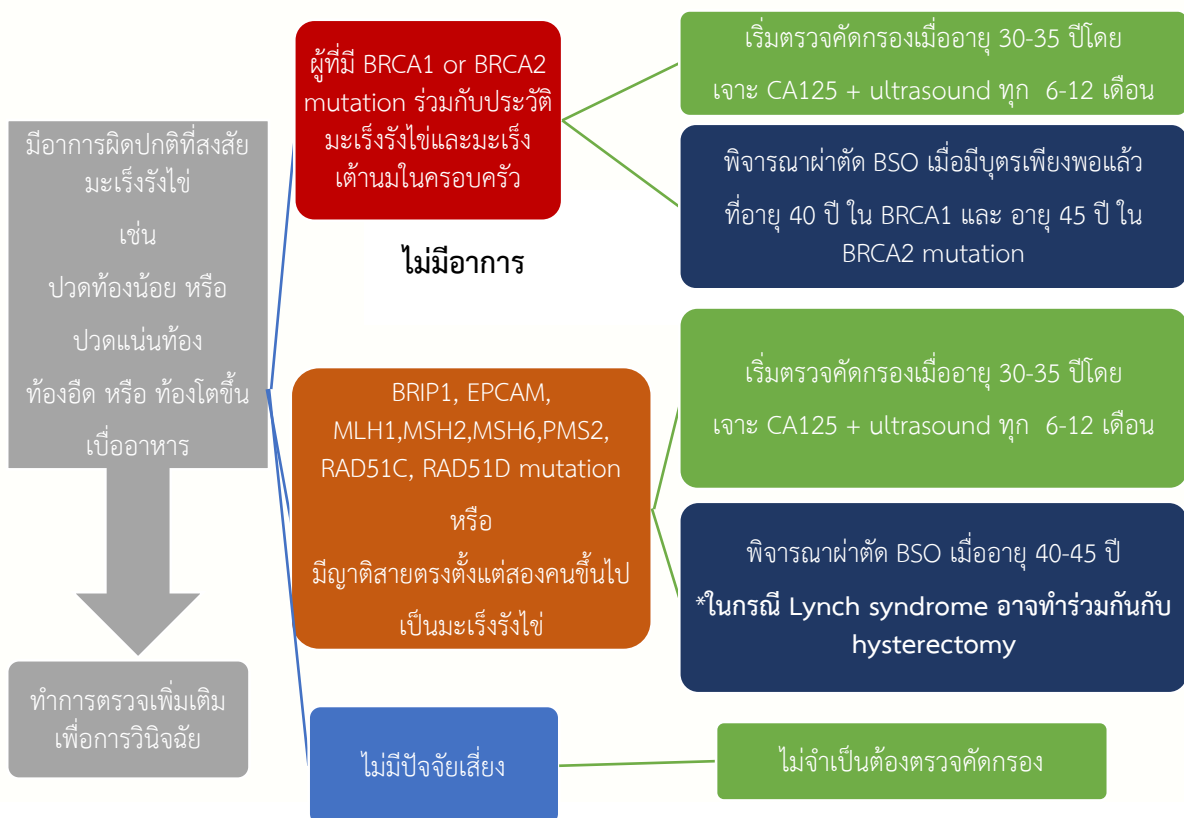
ส่วนในกลุ่มที่พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งรังไข่ เช่น ผู้ที่มี BRCA1 or BRCA2 mutation ร่วมกับประวัติมะเร็งรังไข่และมะเร็งเต้านมในครอบครัว แนะนำการตรวจคัดกรองเริ่มตรวจคัดกรองเมื่ออายุ 30 - 35 ปีโดยเจาะ CA 125 และตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทุก 6 - 12 เดือน

The Society of Gynecologic Oncology (SGO) ที่ไม่แนะนำการตรวจคัดกรองใดในกลุ่มที่ไม่พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งรังไข่ แต่คงการตรวจคัดกรองไว้ในกลุ่มที่มี BRCA1 or BRCA2 gene mutation

เช่นเดียวกับ The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) และ the Canadian Task Force on Preventive Health Care ก็ไม่แนะนำการตรวจคัดกรองใดในกลุ่มที่ไม่พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งรังไข่ที่ไม่มีอาการผิดปกติเช่นกัน

สำหรับในประเทศไทยที่เข้าสู่ยุคที่มีการพัฒนาทางสังคมและเศรษฐกิจอย่างรวดเร็ว ทำให้ประชากรมีการดำรงชีวิตที่เปลี่ยนแปลงไป อันนำมาซึ่งปัจจัยเสี่ยงหลายอย่างของ Non-communicable diseases (NCD) นอกจากนั้นยังพบว่าอายุขัยโดยเฉลี่ยของประชากรโดยรวมก็มากขึ้น จึงพบว่าโรคมะเร็งเป็นลำดับที่สองของอัตราการตายของโรคในกลุ่ม NCD นี้

จากข้อมูลในอดีตของประเทศไทยจะเห็นได้ว่าการตรวจคัดกรองมะเร็งทางนรีเวชที่ได้ประโยชน์ชัดเจนและควรส่งเสริมต่อไปนั้น คือ การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก ดังจะเห็นได้ว่าปัจจุบันมะเร็งเต้านมเป็นกลายเป็นมะเร็งอันดับหนึ่งของสตรีไทยแทนที่มะเร็งปากมดลูกที่มีแนวโน้มลดลงจากการตรวจคัดกรองที่ครอบคลุมมากขึ้น ส่วนมะเร็งรังไข่และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกนั้น แม้ปัจจุบันจะยังไม่ใช่ปัญหาสำคัญของประเทศไทย แต่แนวโน้มว่าอาจมีอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นจากการการดำรงชีวิตที่เปลี่ยนแปลงไป อันนำมาซึ่งปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ของทั้งสองโรคนี การแนะนำการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงจึงน่าจะเป็นประโยชน์ในอนาคต



แผนภูมิที่ 2 แนวทางการปฏิบัติและตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่

## เอกสารอ้างอิง

1. Buys SS, Partridge E, Black A, et al.: Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian ( PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. JAMA 2011;305:2295-303.
2. Hunn J, Rodriguez GC: Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. Clin Obstet Gynecol 2012;55:3-23.
3. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, et al.: Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. J Clin Oncol 2016;34:2888-98.
4. Bloomfield HE, Olson A, Greer N, Cantor A, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Screening pelvic examinations in asymptomatic, average-risk adult women: an evidence report for a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2014;161:46.
5. Jacobs IJ, Skates S, Davies AP, Woolas RP, Jeyerajah A, Weidemann P, Sibley K, Oram DH. Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA 125 concentration: a prospective cohort study. BMJ 1996;313:1355.
6. Buys SS, Partridge E, Greene MH, et al.: Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: findings from the initial screen of a randomized trial. Am J Obstet Gynecol 2005;193:1630-9.
7. Gohagan JK, Levin DL, Prorok JC, et al., eds.: The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial. Control Clin Trials 2000;21:249S-406S.
8. Jacobs, I.J.; Menon, U.; Ryan, A.; Gentry-Maharaj, A.; Burnell, M.; Kalsi, J.K. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): A randomised controlled trial. Lancet 2016;387:945–956.
9. Sharma A, Apostolidou S, Burnell M, et al.: Risk of epithelial ovarian cancer in asymptomatic women with ultrasound-detected ovarian masses: a prospective cohort study within the UK collaborative trial of ovarian cancer screening ( UKCTOCS) . Ultrasound Obstet Gynecol 2012;40:338-44.
10. Cramer DW, Bast RC Jr, Berg CD, et al.: Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens. Cancer Prev Res (Phila) 2011;4:365-74.
11. U.S. Preventive Services Task Force. Final Recommendation Statement Ovarian Cancer: Screening. September 2012.

12. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for Ovarian Cancer: An Updated Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 157. AHRQ Publication No. 17-05231-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality 2018.
13. Shama Virani, Surichai Bilheem, Wasan Chansaard, Imjai Chitapanarux, Karnchana Daoprasert, Somsak Khuanchana, et al. National and Subnational Population-Based Incidence of Cancer in Thailand: Assessing Cancers with the Highest Burdens. *Cancers* 2017;9:108.
14. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112:40.
15. Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A, Nolen B, Pulsipher T, Modugno F, et al. Development of a multimarker assay for early detection of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2159.



## Extreme Age in Pregnancy: การตั้งครรภ์ในหญิงอายุน้อย (Extremely young gravida)

รศ.ดร.พญ.พรพิมล เรืองวุฒิเลิศ

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา  
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

การตั้งครรภ์ในช่วงปลายทั้งสองด้านของช่วงอายุวัยเจริญพันธุ์ เป็นการตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น โดยมีการให้ความสำคัญในกลุ่มอายุ 19 ปี หรือน้อยกว่า และกลุ่มอายุมากกว่า 35 ปี<sup>(1)</sup> สำหรับในกลุ่มอายุน้อยนั้น แม้ว่าการมีนโยบายและมาตรการเพื่อลดอัตราการตั้งครรภ์ในวัยรุ่น จะเริ่มทำให้อัตราการตั้งครรภ์ในวัยรุ่นลดลง<sup>(2-6)</sup> แต่ปัญหายังคงมีอยู่และส่วนใหญ่เป็นการตั้งครรภ์ที่ไม่ได้ตั้งใจจะมี

การตั้งครรภ์อายุน้อย (ตั้งแต่ 19 ปีลงมา) เพิ่มความเสี่ยงต่อปัญหาทางกายภาพ เนื่องจากการพัฒนาต่าง ๆ ยังไม่เจริญเต็มที่ ที่จะพร้อมในการตั้งครรภ์ หรือการคลอด และเพิ่มความเสี่ยงทางสังคมและจิตใจได้หลากหลาย เนื่องจากความไม่พร้อมสำหรับบทบาทการเป็นมารดา หรือการเตรียมความพร้อมที่จะเป็นมารดา (เช่น การฝากครรภ์) ความไม่พร้อมทั้งทางด้านวุฒิภาวะทางอารมณ์ การศึกษา ครอบครัวยุติ และสังคมเหล่านี้ จะส่งผลต่อการดูแลตนเอง ทำให้มีปัญหาทางกายภาพได้เพิ่มมากขึ้น วัยรุ่นเป็นวงจรวัยรุ่น นอกเหนือจากนี้ ยังมีประเด็นแง่สิทธิตามกฎหมายในการตัดสินใจของวัยรุ่นมาเกี่ยวข้องอีกด้วย

### ปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดการตั้งครรภ์ในวัยรุ่น

วัยรุ่นที่ตั้งครรภ์ มักมาจากครอบครัวที่มีเศรษฐกิจไม่ดี การศึกษาน้อย หรือมีการใช้ความรุนแรงทั้งทางกายภาพ หรือการล่วงละเมิดทางเพศ ทั้งกับวัยรุ่นนั่นเอง (คือเป็นเหยื่อการทำร้าย หรือล่วงละเมิดในวัยเด็ก ซึ่งหลายครั้งก็มาจากคนในครอบครัว คนใกล้ชิด หรือคนรู้จัก) หรือกระทำต่อบุคคลอื่นในครอบครัว เช่น การที่บิดาหรือบิดาเลี้ยง ทำร้ายร่างกายมารดาของวัยรุ่นนั้น

เด็กสาววัยรุ่นที่เกิดจากมารดาที่ตั้งครรภ์ในขณะที่เป็นวัยรุ่น มีความเสี่ยงต่อการถูก abuse และการถูกทอดทิ้ง และมีแนวโน้มจะตั้งครรภ์ในวัยรุ่นเองสูงขึ้น<sup>(7, 8)</sup> หรือเด็กสาวที่มีพี่สาวเป็นมารดาวัยรุ่น ก็มีแนวโน้มจะตั้งครรภ์ในวัยรุ่นเองเช่นกัน<sup>(9)</sup> รวมทั้งเด็กสาววัยรุ่นที่บิดาทิ้งครอบครัวไปในวัยเด็ก ก็เสี่ยงที่จะมีเพศสัมพันธ์เร็ว และมีการตั้งครรภ์ตามมาสูงกว่าวัยรุ่นที่มีบิดาอยู่กับครอบครัวตลอดช่วงวัยเด็ก<sup>(10)</sup>

นอกจากนี้ ผู้ที่ไม่ได้อยู่ในครอบครัวของตนเอง เช่น ถูกเก็บมาเลี้ยง หรืออยู่ในสถานเลี้ยงเด็กกำพร้า และต้องออกมาอยู่ในสังคมด้วยตนเอง วัยรุ่นหญิงที่มีภาวะทุพพลภาพ หรือพัฒนาการล่าช้า<sup>(11)</sup> ผู้ที่แต่งงานตั้งแต่อายุน้อยมาก (เช่น ตามวัฒนธรรมประเพณีบางแห่ง) หรือวัยรุ่นที่มีการเสพยาเสพติดมากเกินไป หรืออยู่ในกลุ่มเพื่อนที่เห็นว่า การมีเพศสัมพันธ์ เป็นการแข่งขันกันอย่างหนึ่ง รวมทั้งวัยรุ่นที่มีการสูบบุหรี่ ดื่มสุรา

หรือใช้สารเสพติด ก็มีความเสี่ยงต่อการตั้งครรภ์ในวัยรุ่นสูงขึ้น ยิ่งกว่านั้นยังพบว่า วัยรุ่นตั้งครรภ์ส่วนหนึ่งจะมีภาวะซึมเศร้าอยู่ก่อน

ในภาพรวม วัยรุ่นมีความรู้ทางเพศศึกษาไม่เพียงพอ บางครั้งก็คิดเอาเองว่า ตนเองไม่น่าจะตั้งครรภ์ได้ง่าย ๆ หรือขาดความรู้หรือมีความเข้าใจผิด ๆ ในเรื่องการคุมกำเนิด โดยส่วนใหญ่ จะคิดว่ามีเพียงวิธีการใช้ถุงยาง หรือการรับประทานยาคุมกำเนิดเท่านั้น ซึ่งการใช้วิธีเหล่านี้ อาจมีปัญหาเรื่องการเข้าถึง เช่น ไม่มีความรู้สึกอายนี้อาจต้องไปซื้อหา หรือไม่เคร่งครัดเรื่องการรับประทาน หรือการใช้ถุงยาง หรือรับประทานหรือใช้ไม่ถูกวิธี ในบางกรณีก็มีเพศสัมพันธ์โดยไม่ได้ตั้งใจมาก่อน ไม่ได้มีการเตรียมความพร้อมเรื่องการคุมกำเนิดมาก่อน เป็นต้น

ประเด็นที่อาจถูกมองข้าม คือฝ่ายชาย ซึ่งก็มีส่วนทำให้เกิดการตั้งครรภ์วัยรุ่น พบว่า วัยรุ่นชายที่มาจากครอบครัวที่มีการใช้ความรุนแรง ประสบการณ์วัยเด็กที่เลวร้าย มีแนวโน้มทำให้วัยรุ่นหญิงตั้งครรภ์สูงขึ้น<sup>(12, 13)</sup> น้องชายของวัยรุ่นที่ตั้งครรภ์ ก็มีแนวโน้มจะทำให้วัยรุ่นหญิงอื่นตั้งครรภ์สูงขึ้น<sup>(9)</sup> และหลาย ๆ ครั้ง ที่ฝ่ายชายจะบังคับให้ฝ่ายหญิงงดการใช้การคุมกำเนิด หรือไม่ยอมใช้ถุงยางคุมกำเนิดเป็นต้น<sup>(6)</sup> นอกจากนี้ ส่วนหนึ่งของชายที่ทำให้วัยรุ่นหญิงตั้งครรภ์ ก็เป็นชายที่พ้นอายุช่วงวัยรุ่นไปแล้ว ดังนั้น การป้องกันการตั้งครรภ์ในวัยรุ่นที่เคยอดรงคืในโรงเรียน จึงอาจยังไม่เพียงพอ เนื่องจากส่วนหนึ่ง เกิดจากฝ่ายชายที่ไม่ได้อยู่ในโรงเรียน<sup>(14)</sup>

### ผลของการตั้งครรภ์วัยรุ่น

การตั้งครรภ์ในวัยรุ่น มีผลเสียต่อทั้งตัววัยรุ่นเอง ทารกในครรภ์ และครอบครัว มีทั้งปัญหาทางกายภาพ และทางจิตใจ สังคมต่าง ๆ หลายประเด็น และปัญหาในแง่มุมต่าง ๆ นี้ ก็เกี่ยวโยงมีผลซึ่งกันและกัน และส่วนใหญ่ ไม่ได้มีการเตรียมการตั้งครรภ์มาก่อน ทำให้อาจมีโรคหรือภาวะที่ควรจะต้องควบคุมให้ดีขึ้นตั้งครรภ์ ไม่อยู่ในภาวะที่เหมาะสมที่จะตั้งครรภ์

วัยรุ่นตั้งครรภ์ จะมีปัญหาการฝากครรภ์ได้จากหลายสาเหตุ เช่น ขาดความรู้ความเข้าใจ หรือไม่กล้าให้ผู้อื่นทราบว่าตั้งครรภ์ ขาดเงิน ต้องไปโรงเรียน และอื่น ๆ อีกมาก ทำให้มาฝากครรภ์ช้า หรือไม่ได้ฝากครรภ์ จึงมักลงเอยด้วยภาวะช็อค หรือการได้สารอาหารไม่ถูกต้อง ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงอื่น ๆ ตามมาโดยเฉพาะอย่างยิ่งความทนต่อการเสียเลือดจากการคลอด หรือผลต่อการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์ น้ำหนักอาจเพิ่มน้อยหรือมากเกินไป ไม่ได้รับการตรวจกรองความเสี่ยงต่าง ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ความเสี่ยงต่อโรคทางพันธุกรรม หรือเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ทำให้เสียโอกาสในการรักษา บางกรณีก็มีผลเสียต่อทารกในครรภ์ และยังพบการคลอดก่อนกำหนดได้สูงขึ้น ส่วนหนึ่งอาจมาจากการอักเสบติดเชื้อ สำหรับภาวะแทรกซ้อนอื่นในขณะตั้งครรภ์นั้น บางรายงานพบว่า มีแนวโน้มพบความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์ได้มากขึ้น แต่ก็มีบางรายงานที่ไม่พบแนวโน้มนี้ ในแง่การคลอด กลุ่มวัยรุ่นอายุน้อย เช่นกลุ่ม 12 - 15 ปี จะยังมีการพัฒนาของกระดูกเชิงกรานไม่เต็มที่ มีความเสี่ยงที่จะคลอดยากตามมา นอกเหนือจากนี้ วัยรุ่นส่วนหนึ่งอาจหาทางออกเรื่องการตั้งครรภ์ด้วยการทำแท้งเถื่อน เพิ่ม morbidity และ mortality อีกด้วย อย่างไรก็ตาม

เป็นที่สังเกตว่า ปัจจุบัน วัยรุ่นตั้งครรภ์ มีการฝากครรภ์เพิ่มมากขึ้นกว่าในอดีต ส่วนหนึ่งยังมาฝากครรภ์ตั้งแต่ระยะครรภ์อ่อนด้วย อาจเป็นเพราะความรู้มากขึ้น และสังคมมีความเข้าใจและให้โอกาสมากขึ้น

ส่วนทารกในครรภ์มีความเสี่ยงต่อภาวะเจริญเติบโตช้าในครรภ์ น้ำหนักแรกคลอดน้อย และการคลอดก่อนกำหนด นอกจากนี้ ยังมีความชุกของความผิดปกติบางชนิดมากขึ้น เช่น ผนังหน้าท้องไม่ปิด หลอดประสาทไม่ปิด เป็นต้น

ในระยะหลังคลอด มารดาวัยรุ่นมีแนวโน้มที่จะมีภาวะซึมเศร้าได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง รายที่มีพื้นฐานเป็นโรคซึมเศร้าอยู่ก่อน เนื่องจากต้องเผชิญความกังวล ความเครียด ซึ่งบางรายอาจกำเริบ หรือมีอาการตั้งแต่มีก่อนคลอด เพราะความกังวลเรื่องการคลอดและการเลี้ยงดูบุตร ความกังวลและความเครียดในช่วงใกล้คลอด หรือหลังคลอด ยังอาจทำให้มารดาวัยรุ่นที่เคยหยุดบุหรี่ สุรา หรือสารเสพติดในช่วงตั้งครรภ์ กลับไปใช้สารเหล่านั้นใหม่ ในระยะหลังคลอด การต้องปรับตัวกับหลายบทบาท เช่น การเป็นแม่ การเป็นลูกสาว การเป็นลูกสะใภ้ บางรายอาจปรับตัวไม่ถูกกับเพื่อน ๆ หรือเพื่อน ๆ ไม่เข้าใจ หรือ บางรายก็มีบทบาทลูกจ้าง หรืออาจต้องกังวลกับการหาทางศึกษาต่อ เป็นต้น ถ้าพื้นฐานครอบครัวเดิมมีความรุนแรง หรือมีปัญหาอยู่แล้ว ก็มีผลกระทบต่อการปรับตัวหลังคลอดนี้มาก

ลูกของมารดาวัยรุ่น ยังมีความเสี่ยงต่อ abuse หรือถูกทำร้าย เพราะมารดาวัยรุ่น อาจขาดความยับยั้งชั่งใจ และการถูกมารดาวัยรุ่นทิ้ง หรือไม่ดูแลเอาใจใส่ เพราะความไม่พร้อมในการเลี้ยงดู และเมื่อโตขึ้นก็มีโอกาสที่จะเกิดการตั้งครรภ์ในวัยรุ่นเองสูงขึ้น นอกจากนี้ยังมีความเสี่ยงต่อการก่ออาชญากรรมได้สูงขึ้นด้วย<sup>(7, 8)</sup>

น้องสาวหรือน้องชายของวัยรุ่นที่ตั้งครรภ์ มีแนวโน้มจะตั้งครรภ์ในวัยรุ่น หรือทำให้เกิดการตั้งครรภ์ในวัยรุ่นหญิงอื่นเพิ่มขึ้น<sup>(9)</sup>

### การดูแลการตั้งครรภ์วัยรุ่น

จากที่กล่าวมา การดูแลการตั้งครรภ์วัยรุ่น จึงมีประเด็นเฉพาะ และมักเน้นเรื่องทางจิตใจและสังคมมากกว่าการตั้งครรภ์ในผู้ใหญ่

#### ระยะเวลาฝากครรภ์<sup>(15, 16)</sup>

1. ควรมีการให้คำปรึกษาแนะนำ โดยไม่มีท่าทีที่มีอคติ (non-judgemental) มีบริการในบรรยากาศที่เป็นมิตร มีความเป็นส่วนตัว รักษาความลับได้ มีระบบการดูแลที่สะดวก ไม่ยุ่งยาก ไม่ต้องไปติดต่อหลายที่ คือเบ็ดเสร็จในจุดเดียว หรือน้อยจุดที่สุด ให้คำปรึกษาแนะนำทางเลือกในการตั้งครรภ์ และแนะนำให้มีการวางแผนการเลี้ยงดู เมื่อคลอด เช่น การเลี้ยงดูเอง หรือการให้ผู้อื่นรับเลี้ยง ซึ่งควรมีระบบสนับสนุนการตัดสินใจดังกล่าว
2. การตรวจกรองและรักษาเรื่อง sexually transmitted diseases รวมทั้ง bacterial vaginosis, chlamydial infection และตรวจและรักษาคุ่นอน (ทุกคน) ตลอดจนมีการตรวจติดตามหลังการรักษา เป็นระยะ ๆ เพราะอาจเป็นซ้ำ เพื่อลดความเสี่ยงของการคลอดก่อนกำหนด

3. การตรวจกรองภาวะซีมเศร้ำ การค่อย ๆ ประเมินสภาพครอบครัว และควรประเมินภาวะซีมเศร้ำซ้ำในไตรมาสที่สามด้วย
4. การประเมินภาวะโภชนาการ และให้การดูแลแนะนำ
5. การประเมินและการดูแลรักษาบำบัดเรื่องการสูบบุหรี่ การดื่มสุรา การใช้สารเสพติด เมื่อใกล้คลอด ควรตระหนักว่า วัยรุ่นอาจเกิดความกังวล เรื่องการคลอดและหลังคลอด และอาจทำให้กลับไปใช้สารเสพติด หรือมีภาวะซีมเศร้ำเกิดขึ้น ควรเฝ้าระวังและประคับประคองให้วัยรุ่นมีความมั่นใจมากขึ้น
6. การระวางการคลอดก่อนกำหนด สอนให้รู้จักอาการ เพื่อให้ดูแลได้ทัน
7. การให้คำแนะนำวางแผนคุมกำเนิดหลังคลอด โดยให้ตั้งแต่ขณะตั้งครรภ์ เพื่อการเตรียมการและทำความเข้าใจที่ดี
8. ให้คำแนะนำ และเตรียมการสำหรับการเลี้ยงลูกด้วยนมมารดา
9. ควรให้บิดาของทารกในครรภ์มีส่วนร่วมในการดูแลการฝากครรภ์ด้วย ถ้าเป็นไปได้

หลังคลอด ประเด็นสำคัญเป็นเรื่องป้องกันการตั้งครรภ์ซ้ำ และมีเรื่องอื่น ๆ เช่น สนับสนุนหาทางช่วยเหลือให้ได้มีการศึกษาต่อ และให้คงการรักษาสุภาพที่ดี โดยเฉพาะเรื่องการงดใช้สารเสพติด และการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมทางเพศ เหมือนเมื่อตั้งครรภ์ (วัยรุ่นส่วนหนึ่งปรับได้ในขณะตั้งครรภ์ เพราะมีแรงจูงใจจากความเป็นห่วงทารกในครรภ์) จัดให้มีระบบการเยี่ยมบ้าน เฝ้าระวังเรื่องการสูบบุหรี่ ดื่มสุรา สารเสพติด และความรุนแรงในครอบครัว ประเมินภาวะโภชนาการและการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่ (โดยมีความตระหนักถึงทัศนคติวัยรุ่นในแง่ self-image หลังคลอด) การสนับสนุนประคับประคองให้การเลี้ยงลูกด้วยนมแม่ประสบความสำเร็จ และชี้ให้เห็นว่า การเลี้ยงลูกด้วยนมแม่จะมีประโยชน์กับมารดาวัยรุ่นเอง ช่วยให้ประหยัด เพิ่ม bonding ระหว่างแม่-ลูก และอาจช่วยเพิ่ม inter-pregnancy intervals<sup>(7)</sup>

การป้องกันการตั้งครรภ์ซ้ำ การตั้งครรภ์ซ้ำในวัยรุ่น ยิ่งก่อให้เกิดปัญหาซ้ำซ้อน และมีผลกระทบมากขึ้นไปอีก ทั้งทางอารมณ์ จิตใจ โอกาสทางการศึกษา การตั้งครรภ์ซ้ำส่วนใหญ่มีปัจจัยทางครอบครัว เช่น ความยากจน การขาดความรู้ หรือปัญหาทางเพศหรือการทำร้ายร่างกายภายในบ้าน ปัญหาครอบครัวที่ไม่ได้รับการแก้ไข<sup>(4)</sup> วัยรุ่นที่มีภาวะซีมเศร้ำ หรือมีประวัติแท้ง จะเสี่ยงต่อการตั้งครรภ์ซ้ำมากขึ้น<sup>(17)</sup> หรือความเข้าใจผิดในเรื่องการคุมกำเนิด เช่น คิดว่าขณะให้นมบุตรจะไม่มี การตั้งครรภ์เกิดขึ้น หรือการรอให้มีระดูมาก่อนจึงจะเริ่มคุมกำเนิด ดังนั้น วัยรุ่นหลังคลอดหรือหลังแท้ง ควรได้รับคำแนะนำให้คุมกำเนิดไปได้เลย ซึ่งแนะนำให้ใช้ถุงยาง (ซึ่งลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์ได้ด้วย) ร่วมกับการใช้ long-acting reversible contraception (LARC) ซึ่งได้แก่ การใส่ห่วงอนามัย หรือการฝังยาคุมกำเนิด<sup>(18)</sup> เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาการใช้ยา หรือวิธีการคุมกำเนิดที่ไม่สม่ำเสมอหรือการเปลี่ยนวิธีการคุมไปเรื่อย ๆ ซึ่งเพิ่มโอกาสพลาด ทำให้มีการตั้งครรภ์ซ้ำขึ้นได้ อีกประเด็นหนึ่งคือ เพื่อให้แน่ใจว่า มารดาวัยรุ่นได้มีการคุมกำเนิดหลังคลอด มักแนะนำให้ให้บริการ LARC แก่มารดาวัยรุ่นตั้งแต่ก่อนกลับบ้านไปเลย เพราะพบว่า การรอให้การคุมกำเนิดเมื่อมาตรวจหลังคลอด จะมีมารดาอายุน้อยจำนวนหนึ่งไม่มาตรวจตามนัด ซึ่งกลุ่มเหล่านี้มีโอกาสลืมเรื่องการคุมกำเนิดหรือไม่สามารถเข้าถึงวิธีการคุมกำเนิดได้<sup>(18, 19)</sup>

ในระดับสังคม การป้องกันการตั้งครรภ์ซ้ำในมารดาวัยรุ่น ควรมีการดูบริบท การสร้างแรงจูงใจ การวางแผนอนาคต และให้โอกาสหญิงอายุน้อยได้มีบทบาทเป็นศูนย์กลางในสังคมและมีความสำคัญมากขึ้น การสนับสนุนช่วยเหลือให้ได้รับการศึกษาต่อ (พบว่า วัยรุ่นที่มีระดับการศึกษาสูง หรือได้ศึกษาต่อ จะมีความเสี่ยงต่อการตั้งครรภ์ซ้ำต่ำ) อย่างไรก็ตาม พบว่ายังไม่มีมาตรการใดที่จะคุ้มค่า ได้ผลชัดเจน ไม่ว่าจะเป็นการเยี่ยมบ้านเป็นระยะ จากทีมที่มาจากภาครัฐ หรือมาจากชุมชนเอง การมีเพื่อนที่เป็นแบบอย่างที่เป็นมารดาอายุน้อยด้วยกันเป็นกลุ่มหรือเป็นคู่ (buddy) การสร้างเครือข่ายที่วัยรุ่นมีส่วนร่วม การโทรเยี่ยมบ้านโดย counselors เพศหญิงที่มีอายุน้อยและมี backgrounds คล้ายกัน หรือมารดาวัยรุ่นที่มีประสบการณ์<sup>(4)</sup> ในบางประเทศ มีการเสนอให้มี school-based services เพื่อให้การเข้าถึงง่ายขึ้น การมีศูนย์ช่วยเหลือในการเลี้ยงเด็กโดยช่วยเหลือมารดาในการเดินทางด้วย อย่างไรก็ตาม การปรับดูแลวัยรุ่นเป็นราย ๆ แบบองค์รวมอาจจะได้ผลดีกว่า การเยี่ยมบ้านอาจให้ความรู้สึกเป็นส่วนตัวกว่า มีโอกาสซักถามปัญหาได้มากกว่าเป็นกลุ่ม มารดาวัยรุ่นเตรียมตัวง่ายกว่า นอกจากนี้ การมีเครือข่ายในสื่อสังคมออนไลน์ที่มีคุณภาพอาจทำให้วัยรุ่นเข้าถึงข้อมูลหรือความช่วยเหลือได้สะดวกใจมากขึ้นและมีประโยชน์<sup>(20)</sup>

### การป้องกันการตั้งครรภ์ในวัยรุ่น

เมื่อยังไม่มี การตั้งครรภ์ การมีสัมพันธภาพที่ดีระหว่างบุคลากรสุขภาพกับวัยรุ่นตั้งแต่วัยเด็กในช่วงที่บิดามารดาพามาพบบุคลากรสุขภาพเป็นระยะ ๆ เช่นเมื่อเจ็บป่วย หรือเมื่อมารับวัคซีนจะช่วยให้ได้มาก เพราะมีโอกาสที่จะสร้างความคุ้นเคยและความไว้วางใจ ทำให้วัยรุ่นกล้าพอที่จะปรึกษาหรือรับคำแนะนำได้ดี รวมทั้งให้ประวัติต่าง ๆ ที่เป็นเรื่องส่วนตัวได้ตรงกับความเป็นจริง ในเด็กเล็ก บิดามารดา หรือผู้ปกครองมักเป็นผู้พาเด็กมาหาบุคลากรสุขภาพ แต่เมื่อเด็กโตขึ้นเข้าสู่วัยรุ่น อาจมีการจัดตั้งระบบการดูแลวัยรุ่นโดยเฉพาะ โดยที่ทำความเข้าใจกับบิดามารดาหรือผู้ปกครองว่า ไม่ได้ถูกกีดกันจากการดูแลวัยรุ่นนั้น แต่เป็นการช่วยกันกับบิดามารดาหรือผู้ปกครองในการค่อย ๆ พัฒนาทักษะให้วัยรุ่นสามารถดูแลตนเองในการมาหาบุคลากรสุขภาพเมื่อโตขึ้นจนสามารถดูแลตนเองได้ ดังนั้น บางครั้งอาจมีการพูดคุยกับวัยรุ่น โดยไม่มีบิดามารดา หรือผู้ปกครองอยู่ด้วย อย่างไรก็ตาม ในบางกรณี อาจต้องพิจารณาสมดุลระหว่างเรื่อง confidentiality กับ parental involvement เพื่อให้วัยรุ่นได้ประโยชน์สูงสุด โดยที่ตัววัยรุ่นเองอาจยังไม่เข้าใจ ซึ่งต้องทำความเข้าใจกับวัยรุ่นในประเด็นนี้ด้วย<sup>(2)</sup>

ในการดูแลวัยรุ่นที่มาพบบุคลากรสุขภาพ เมื่อมีความไว้วางใจกัน ก็จะสามารถสอบถาม เฝ้าระวังเรื่องการใช้สารเสพติด (ตัวอย่าง เช่น แม้ปัญหาการสูบบุหรี่ในวัยรุ่นหญิงประเทศไทยอาจไม่สูงเท่าในต่างประเทศ แต่ก็ควรสอบถามด้วยโดยมีวิธีการที่ไม่ทำให้รู้สึกเป็น “ตราบาป (stigma)” เพราะวัยรุ่นอาจรู้สึกเช่นนั้น จึงไม่ปรึกษาหาวิธีหยุดบุหรี่ บางรายเลือกไปใช้บุหรี่ไฟฟ้า เพราะเข้าใจว่าสามารถใช้แทนบุหรี่ได้โดยไม่มีโทษ เป็นต้น) และเฝ้าระวังพฤติกรรมทางเพศได้ เฝ้าระวังปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เกิดการตั้งครรภ์วัยรุ่นได้ รวมทั้งเมื่อพบปัญหา ก็สามารถให้การดูแลประสานทีมบำบัดรักษาที่มีความเข้าใจ และมี support ที่ดี หรือให้คำแนะนำเรื่องเพศศึกษา และชี้แนะเรื่องการคุมกำเนิดได้ด้วย<sup>(16)</sup> เพราะวัยรุ่นส่วนหนึ่งยังขาดความเข้าใจเรื่องการคุมกำเนิด เช่น เข้าใจว่า การคุมกำเนิด มีเพียงการรับประทานยา หรือการใช้ถุงยางอนามัยเท่านั้น และส่วน

หนึ่งมีความเชื่อผิด ๆ เรื่องผลของยา จึงไม่ใช้ หรือใช้ไม่ถูกต้อง เช่นรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ วัยรุ่นบางส่วนไม่ได้ใช้การคุมกำเนิดใด ๆ เนื่องจากไม่มีความรู้และไม่อยากปรึกษาผู้ใหญ่ หรือแพทย์ หรือบุคลากรสุขภาพ หรือมีความอายในการหาซื้อ หรือคิดว่าไม่น่าจะตั้งครรภ์ หรือไม่ได้ตั้งใจจะมีเพศสัมพันธ์จึงไม่มีการเตรียมการ การใช้ LARC จะเป็นตัวเลือกที่เหมาะสมกับวัยรุ่น เนื่องจากคุมกำเนิดได้นาน และไม่ต้องใช้ความร่วมมือ (compliance) จากวัยรุ่นมากนัก และแนะนำให้ใช้ถุงยางด้วยเพื่อเป็นการคุมกำเนิดอีกชั้นหนึ่ง และยังคงลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์ได้

อย่างไรก็ตาม วัยรุ่นที่มีโอกาสมาพบบุคลากรสุขภาพเป็นระยะ ๆ ในวัยเด็ก มักมีพื้นฐานทางครอบครัวดีอยู่ก่อน และความเสี่ยงต่อการตั้งครรภ์ในวัยรุ่นไม่สูงอยู่แล้ว แต่อย่างน้อย ก็เป็นโอกาสให้ความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องมากขึ้น รวมทั้งมีโอกาสให้การคุมกำเนิดที่เหมาะสมหากจำเป็น

ในระดับสังคมหรือชุมชน ควรมีมาตรการ หรือนโยบายที่จะดูแลวัยรุ่นทั้งหญิงและชาย ในเรื่องต่าง ๆ รวมทั้งการป้องกันการตั้งครรภ์ เช่น ระบบบริการทางการแพทย์ที่เป็นมิตรกับวัยรุ่น (Youth-friendly clinical services) โดยให้ความสำคัญกับการรักษาความลับ และการไม่มีอคติ (confidentiality, non-judgemental) อาจมีการจัดตั้งช่องทางที่ไม่ระบุตัวตน เช่น website หรือ เบอร์โทรศัพท์ที่ให้คำแนะนำปรึกษาที่เชื่อถือได้ร่วมด้วย<sup>(3)</sup>

วัยรุ่นที่มีพัฒนาการล่าช้า จะเป็นกลุ่มเสี่ยงที่จะตั้งครรภ์ เนื่องจากถูกล่วงได้ง่าย หรือวัยรุ่นที่มีภาวะทุพพลภาพทางร่างกาย อาจไม่สามารถต้านทานการล่วงละเมิดทางเพศได้ จึงควรเป็นกลุ่มที่ได้รับการวางแผนคุมกำเนิด และบ่อยครั้งที่การทำหมันจะเป็นทางเลือกที่เหมาะสม หรือแม้แต่การตัดมดลูก อาจเป็นทางเลือกในเด็กที่มีภาวะปัญญาอ่อน ที่ไม่สามารถดูแลตนเองเรื่องการมีระดูได้<sup>(11)</sup> การดูแลวัยรุ่นที่ถูกกระทำทางเพศจะต้องรวมการป้องกันการตั้งครรภ์ด้วย<sup>(21)</sup>

### การตั้งครรภ์ในมารดาอายุน้อยมาก

การตั้งครรภ์ของเด็กวัยรุ่นระยะต้น (อายุ 10 - 14 ปี) มีอัตราทารกมีการเจริญเติบโตช้า ทารกน้ำหนักตัวน้อย และทารกคลอดก่อนกำหนด สูงกว่าการตั้งครรภ์ในวัยรุ่นที่อายุมากกว่า (15 - 19 ปี)<sup>(22)</sup> มีอัตราทารกเสียชีวิตหลังคลอดสูงเป็นสองถึงสามเท่าของมารดาที่เป็นผู้ใหญ่<sup>(23)</sup> และยังมีอัตราทารกเสียชีวิตในครรภ์ (stillbirth) สูงกว่าการตั้งครรภ์ในวัยรุ่นที่อายุมากกว่า (15 - 19 ปี) และในผู้ใหญ่อายุ 20 - 24 ปี ทั้งในการตั้งครรภ์เดี่ยว และครรภ์แฝด<sup>(24)</sup> การแย่งกันระหว่างมารดาวัยรุ่นระยะต้น ที่ต้องมีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็วกับทารกในครรภ์ อาจเป็นสาเหตุของผลเสียของทารกในครรภ์ นอกจากนี้ มารดาวัยรุ่นระยะต้น ยังมีการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนที่รุนแรงกว่า การพัฒนาการทางกล้ามเนื้อ กระดูก ข้อต่อที่ยังน้อยกว่า รวมทั้งการพัฒนาทางจิตใจอารมณ์ยังน้อยกว่าวัยรุ่นที่อายุมากกว่า อย่างไรก็ตาม อัตราการผ่าตัดคลอดไม่แตกต่างกัน คือประมาณร้อยละ 35 ในวัยรุ่นทั้งสองกลุ่ม<sup>(22)</sup>

มีรายงานเด็กที่ตั้งครรภ์อายุน้อยมาก ๆ (อายุต่ำกว่า 10 ปี) ซึ่งส่วนใหญ่เป็นรายงานเก่า เช่น อายุ 9 ปี<sup>(25, 26)</sup> 8 ปี<sup>(27)</sup> และ 7 ปี<sup>(28)</sup> ซึ่งเด็กกรายสุดท้าย ยังมีฟันน้ำนมอยู่ และวันเกิดของเด็กกรายนี้นี้ได้รับการยืนยันจากเอกสารทางราชการ นอกจากนี้ ยังมีสถิติเด็กตั้งครรภ์ที่อายุน้อยที่สุด (คลอดโดยการผ่าตัดคลอด) เมื่ออายุ 5 ปี

7 เดือน เป็นชาวเปรู แต่เป็นบันทึกในนิตยสาร Time ประจำวันที่ 16 ธันวาคม ค.ศ. 1957 เท่านั้น มิใช่วารสารทางการแพทย์ ในเด็กอายุน้อยที่ตั้งครรภ์เหล่านี้ มีประวัติมีระดูตั้งแต่อายุน้อยมาก และถูกล่วงละเมิดทางเพศโดยผู้ใกล้ชิดเป็นส่วนใหญ่ ดังนั้น การดูแลเด็กที่มีภาวะ precocious puberty ควรต้องประเมินโอกาสที่จะถูกล่วงละเมิดทางเพศ และพิจารณาป้องกันการตั้งครรภ์ด้วย

### เอกสารอ้างอิง

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. Preconceptional Care. In: Willaums Obstetrics. 25<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill Education, New York 2018;152.
2. Richards MJ, Buyers E. Update on adolescent contraception. Adv Pediatr 2016;63:429-51.
3. Finley C, Suellentrop K, Griesse R, House LD, Brittain A. Stakeholder education for community-wide health initiatives: a focus on teen pregnancy prevention. Health Promot Pract 2018;19:38-50.
4. Aslam RW, Hendry M, Booth A, Carter B, Charles JM, Craine N, et al. Intervention Now to Eliminate Repeat Unintended Pregnancy in Teenagers (INTERUPT): a systematic review of intervention effectiveness and cost-effectiveness, and qualitative and realist synthesis of implementation factors and user engagement. BMC Med 2017;15:155. doi: 10.1186/s12916-017-0904-7.
5. Leftwich HK, Alves MV. Adolescent pregnancy. Pediatr Clin North Am 2017;64:381-8.
6. Vargas G, Borus J, Charlton BM. Teenage pregnancy prevention: the role of young men. Curr Opin Pediatr 2017;29:393-8.
7. McCracken KA, Loveless M, Teen Pregnancy: an update. Curr Opin Obstet Gynecol 2014;26:355-9.
8. Furstenberg FF, Levine JA, Brooks-Gunn J. The children of teenage mothers: patterns of early childbearing in two generations. Fam Plann Perspect 1990;22:54-61.
9. East PL, Jacobson LJ. The younger siblings of teenage mothers: a follow-up of their pregnancy risk. Dev Psychol 2001;37:254-64.

10. Ellis BJ, Bates JE, Dodge KA, Fergusson DM, Horwood LJ, Pettit GS, et al. Does father absence place daughters at special risk for early sexual activity and teenage pregnancy? *Child Dev* 2003;74:801-21.
11. Ballan MS, Freyer MB. The sexuality of young women with intellectual and developmental disabilities: a neglected focus in the American foster care system. *Disabil Health J* 2017;10:371-5.
12. Anda RF, Felitti VJ, Chapman DP, Croft JB, Williamson DF, Santelli J, et al. Abused boys, battered mothers, and male involvement in teen pregnancy. *Pediatrics* 2001;107:e19. doi: 10.1542/peds.107.2.e19.
13. Anda RF, Chapman DP, Felitti VJ, Edwards V, Williamson DF, Croft JB, et al. Adverse childhood experiences and risk of paternity in teen pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:37-45.
14. Males M. School-age pregnancy: why hasn't prevention worked? *J Sch Health* 1993;63:429-32.
15. ภัทรพลชัย ตลิ่งจิตตร. การตั้งครรภ์ในวัยรุ่น (Adolescent Pregnancy). ใน: ประภัสสร วานิชพงษ์พันธ์, กุศล รัศมีเจริญ, ตริภพ เลิศบรรณพงษ์ บรรณาธิการ. ตำราสูติศาสตร์ Modern Textbook of Obstetrics. บริษัท พี.เอ.ลีฟวิ่ง จำกัด กรุงเทพฯ 2560 หน้า 245-51.
16. Marino JL, Lewis LN, Bateson D, Hickey M, Skinner SR. Teenage Mothers. *Aust Fam Physician* 2016;45:712-7.
17. Maravilla JC, Betts KS, Couto E Cruz C, Alati R. Factors influencing repeated teenage pregnancy: a review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:527-45.
18. Francis JKR, Gold MA. Long-acting reversible contraception for adolescents: a review. *JAMA Pediatr* 2017;171:694-701.
19. Apter D. Contraception options: aspects unique to adolescent and young adult. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;48:115-27.
20. Nolan S, Hendricks J, Ferguson S, Towell A. Social networking site (SNS) use by adolescent mothers: can social support and social capital be enhanced by online social networks? – a structured review of the literature. *Midwifery* 2017;48:24-31.
21. Crawford-Jakubiak JE, Alderman EM, Leventhal JM: Committee on Child Abuse and Neglect: Committee on Adolescence. Care of the adolescent after an acute



- sexual assault. *Pediatrics* 2017;139(3). pii: e20164243. doi: 10.1542/peds.2016-4243.
22. Alves JG, Cisneiros RM, Dutra LP, Pinto RA. Perinatal characteristics among early (10-14 years old) and late (15-19 years old) pregnant adolescents. *BMC Res Notes* 2012;5:531. doi: 10.1186/1756-0500-5-531.
  23. Menacker F, Martin JA, MacDorman MF, Ventura SJ. Births to 10-14 year-old mothers, 1990-2002: trends and health outcomes. *Natl Vital Stat Rep* 2004;53:1-18.
  24. Salihu HM, Sharma PP, Ekundayo O, Kristensen S, Badewa AP, Kirby RS, et al. Childhood pregnancy (10-14 years old) and risk of stillbirth in singletons and twins. *J Pediatr* 2006;148:522-6.
  25. Cone Jr. TE. Report of a case of precocious puberty and pregnancy in 1834. *Pediatrics* 1972;50:637.
  26. Dodo H. Remarkable case of early maternity. *Am Med J* 1881;97:264.
  27. Vaughan. Pregnancy in childhood. *BMJ* 1933;2:759.
  28. Keane HL. A case of maternity at seven years of age. *BMJ* 1933;2:567.

### รายนามผู้สนับสนุนราชวิทยาลัยฯ

ในการประชุมวิชาการกลางปี พ.ศ. 2562 ระหว่างวันที่ 24 - 26 เมษายน พ.ศ. 2562 ครั้งนี้ ราชวิทยาลัยฯ ได้รับการสนับสนุนจากบริษัทผลิตภัณฑ์ยาและเครื่องมือแพทย์ ดังต่อไปนี้

#### สนับสนุน Special lecture

บริษัท มีด จอห์นสัน นิวทริชั่น จำกัด

บริษัท เพอร์ริง ฟาร์มาซูติคัลส์ จำกัด

บริษัท แอ็บบอต ลาบอแรตอรีส์ จำกัด

บริษัท เกร็ด อีสเทอร์น ดรัก จำกัด

บริษัท ไบโอนเท-เอเชีย จำกัด

บริษัท ดูเม็กซ์ จำกัด จำกัด

#### รายนามบริษัทผลิตภัณฑ์ยาและเครื่องมือแพทย์ ที่เข้าร่วมแสดงนิทรรศการ

บริษัท	ตำแหน่ง
แอ็บบอต ลาบอแรตอรีส์ จำกัด	M1
มีด จอห์นสัน นิวทริชั่น ประเทศไทย จำกัด	M3
ลินเด้ (ประเทศไทย) จำกัด (มหาชน)	M4
ไบโอนเท-เอเชีย จำกัด	M5
เพอร์ริง ฟาร์มาซูติคัลส์ จำกัด	A1
เมดิคอล ฟาร์มา	A2
ทาเคดา (ประเทศไทย) จำกัด	A3
เคโมไซเอนซ์ ประเทศไทย จำกัด	A7
สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ (สวทช.)	A4 ,A8
เจ เอส วิชั่น จำกัด	A9
จอห์นสัน แอนด์ จอห์นสัน (ไทย) จำกัด	A10
ไฮ-เรส อิมเมจจิง จำกัด	A11
ไบโอจีนีเทค จำกัด	A12
บางกอก ยูนิเทรค จำกัด	A13
ชูมิตร 1967 จำกัด	A14
ฟิลิปส์ (ประเทศไทย) จำกัด	A15
อเมริกันไต้หวันไบโอฟาร์ม จำกัด	A16
เอ็มเอสดี (ประเทศไทย) จำกัด	A17-18
เทคนิคอลไบโอเมด จำกัด	A19
ดูเม็กซ์ จำกัด	A20
ยูนิเวอร์แซล ควอลิตี้ จำกัด	A21
ไบโอฟาร์ม เคมิคัลส์ จำกัด	1
ไพร์ม เมดิคอล จำกัด	2
ซี เอ็ม ซี ไบโอเทค จำกัด	3

บริษัท	ตำแหน่ง
ซิลลิก ฟาร์มา จำกัด	4
แกล็กโซสมิทไคลน์ (ประเทศไทย) จำกัด	5
เดซินส์ อินเตอร์เทรด จำกัด	6
แบงคอกจีโนมิกส์อินโนเวชัน จำกัด	7
เอ็ม.บี.ดี. เซอร์วิคอล ซัพพลาย จำกัด	8
โรช ไตแอกโนสติกส์ (ประเทศไทย) จำกัด	9
อูยเฮง อินเตอร์เนชั่นแนล เฮลท์แคร์ จำกัด	10
ดีเคเอสเอช (ประเทศไทย) จำกัด	11
ไครโอวิวา ประเทศไทย จำกัด	12
ควอนตัมเฮลท์แคร์ (ไทยแลนด์) จำกัด	13, 20
ไอดีเอส เมดิคอล ซีสเต็มส์ (ประเทศไทย) จำกัด	14
ซานอฟี ปาสเตอร์ จำกัด	15
เน็ก เจนเนอร์เรชั่น จีโนมิกส์ จำกัด	16
เค.เพอร์ฟอร์แมนซ์ จำกัด	17, 18
เบซินส์เฮลท์แคร์ (ไทยแลนด์) จำกัด	19
เอวิสคอมบิสซิเนสส์ จำกัด	21
มายจีโนม	22
ซี เมดิค จำกัด	23
ไบเออร์ไทย จำกัด	24
กรุงเทพ อาร์ ไอ เอ แล็บ จำกัด	25
เอ็มพี กรู๊ป (ประเทศไทย) จำกัด	26
ไทโซ-โฮฟาร์มาซูติเคิล, ประเทศญี่ปุ่น	27
เอ็กเซลทิส (ประเทศไทย) จำกัด	28

การประชุมวิชาการกลางปี 2562  
 ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย  
 วันที่ 24-26 เมษายน 2562  
 อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี



- Booth Major 1    Size 2.0x6.0 m. = 1 Unit.
- Booth Major 3    Size 2.0x6.0 m. = 1 Unit.
- Booth Major 4-5    Size 3.0x4.0 m. = 2 Units.
- Booth 1-28        Size 2.0x3.0 m. = 28 Units.

As of: 6-3-62

3 rd, FLOOR PLAN

