



มาตรฐานและจริยธรรมเพื่อสุขภาพของสตรี
Standard and Ethics to Improve Women's Health

การประชุมวิชาการกลางปี พ.ศ. 2561 ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

CHECK before CHAT

in OB-GYN 2018

25 - 27 เมษายน 2561

ณ ห้องจตุรทิศแกรนด์บอลรูม โรงแรมโกลเด้น ทิวลิป
ถ.พระรามเก้า กรุงเทพมหานคร



รายนามคณะผู้บริหาร
ราชวิทยาลัยสุรินทร์แพทย์แห่งประเทศไทย
วาระปี พ.ศ. 2559-2561

ประธาน	ศ.นพ.ภิเศก	ลุ่มพิกานนท์
ผู้รั้งตำแหน่งประธาน	พล.อ.ท.นพ.การุณ	เก่งสกุล
รองประธาน	นพ.พิษณุ	ขันติพงษ์
เลขาธิการ	ศ.พญ.สฤกพรรณ	วิไลลักษณ์
รองเลขาธิการ	รศ.นพ.เรืองศิลป์	เชาวรัตน์
เหรัญญิก	ผศ.พญ.สุวรรณา	อศวปริยานนท์
กรรมการกลาง	ศ.นพ.โกวิท	คำพิทักษ์
	รศ.ดร.นพ.ดิฐกานต์	บริบูรณ์หิรัญสาร
	รศ.ดร.นพ.บุญศรี	จันทร์รัชชกุล
	รศ.นพ.มงคล	เบญจาภิบาล
	ศ.นพ.วรพงศ์	ภู่งศ์
	นพ.วิสิทธิ์	สุภัครพงษ์กุล
	รศ.นพ.ศักนัน	มะโนทัย
	รศ.นพ.สุภัคดี	จุลวิจิตรพงษ์
	รศ.นพ.สุวิทย์	บุญยะเวชชีวิน
	รศ.นพ.อรรณพ	ใจสำราญ
	ศ.พญ.อุ๋นใจ	กอนันตกุล
	รศ.นพ.เอกชัย	โคววิสารัช



รายนามคณะกรรมการจัดประชุมวิชาการ
ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
วาระปี พ.ศ. 2559-2561

ประธาน	รศ.นพ.มงคล	เบญจาภิบาล
รองประธาน	รศ.พญ.ศิริวรรณ	ตั้งจิตกมล
เลขานุการ	รศ.พญ.ธันยารัตน์	วงศ์วนานุรักษ์
ฝ่ายวิชาการ	ผศ.นพ.ฉลอง	ชีวเกรียงไกร
	พ.ท.พญ.ปองรัก	บุญญานุรักษ์
	ผศ.พญ.พรทิพย์	สิริยาภิวัฒน์
	ผศ.พญ.พีไฉวรรณ	กลีบแก้ว
	ผศ.พญ.รุจิรา	วัฒนาอิงเจริญชัย
	พญ.ศิริพร	จิตติสกุลวงศ์
	พ.ท.นพ.ศักดิ์ชัย	พานิชวงศ์
	รศ.พญ.อริตา	จันทเสนานนท์
	ผศ.ดร.พญ.อารีย์พรรณ	โสภณสฤกษ์สุข
ฝ่ายบริหารงานทั่วไป และนิเทศกรรมการทางการแพทย์	ผศ.นพ.มานพชัย	ธรรมคันโธ
ฝ่ายทำวารสาร	ศ.นพ.วรพงศ์	ภู่งศ์
	รศ.พญ.ธารารัตน์	หาญประเสริฐพงษ์
ฝ่ายโสตทัศนูปกรณ์	ผศ.นพ.ชยวัฒน์	ผาติหัตถกร
	นพ.จักรพันธ์	ขุนณรงค์



คำกล่าวรายงานของ
รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล เบญจาภิบาล
ประธานคณะกรรมการจัดประชุมวิชาการ
เนื่องใน พิธีเปิดการประชุมวิชาการกลางปี พ.ศ. 2561
ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

เรียน คณะผู้บริหารราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย คณะกรรมการจัดประชุมวิชาการ และท่านผู้มีเกียรติทั้งหลาย

เป็นที่ทราบกันดีว่า ในโลกปัจจุบัน กระแสโลกาภิวัตน์และการรับข้อมูลข่าวสารทางเทคโนโลยีได้แพร่สะพัดไปในทุกวงการรวมทั้งวงการแพทย์ ความเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นส่งผลต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยในปัจจุบันเต็มไปด้วยความยากลำบากและซับซ้อน เจตนารมณ์ที่ดีของแพทย์ผู้ให้การรักษาเพียงอย่างเดียวอาจจะไม่เพียงพอต่อการประกอบวิชาชีพเวชปฏิบัติในชีวิตประจำวัน แพทย์ต้องหมั่นทบทวนความรู้ทางวิชาการอย่างต่อเนื่อง ต้องติดตามข่าวสารความเป็นไปและแนวโน้มใหม่ๆ ในการดูแลรักษา ตลอดจนต้องเพิ่มพูนทักษะของตนเองอย่างสม่ำเสมอ เพื่อให้การดูแลรักษาผู้ป่วยเป็นไปอย่างถูกต้องตามหลักวิชาการ สอดคล้องข้อมูลเชิงประจักษ์และเหมาะสมกับบริบทของสถานพยาบาลที่ผู้ป่วยมารับบริการ การดูแลรักษาผู้ป่วยในลักษณะดังกล่าวจะทำให้ลดโอกาสเสี่ยงจากการถูกฟ้องร้องจากผู้ป่วย ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าเกิดขึ้นอย่างมากมายในปัจจุบัน

ทางคณะกรรมการฯ หวังเป็นอย่างยิ่งว่า ผู้เข้าร่วมการประชุมจะได้รับองค์ความรู้ใหม่ๆ และประสบการณ์จากวิทยากรผู้ทรงคุณวุฒิและมีความเชี่ยวชาญในเรื่องดังกล่าวข้างต้น ตลอดจนสามารถนำความรู้ที่ได้รับไปปรับประยุกต์ใช้ให้เกิดประโยชน์แก่ตัวแพทย์เองและผู้ป่วย

บัดนี้ได้เวลาอันสมควรแล้ว กระผมขอเรียนเชิญท่านประธานราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย กล่าวเปิดการประชุม





คำกล่าวเปิดประชุมของ
ศาสตราจารย์นายแพทย์ภิเศก ลุมพิกานนท์
ประธานราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

เนื่องใน พิธีเปิดการประชุมวิชาการกลางปี พ.ศ. 2561 ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

เรียน ท่านคณาจารย์ อดีตผู้บริหาร ผู้บริหารราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย คณะอนุกรรมการ
จัดประชุมวิชาการ และผู้เข้าประชุมทุกท่าน

ขอต้อนรับท่านผู้มีเกียรติทั้งหลายที่มาร่วมประชุมในวันนี้

การประชุมวิชาการกลางปี พ.ศ. 2561 ของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย ได้เวียนมา
บรรจบครบอีกวาระหนึ่ง ภายใต้การบริหารจัดการของคณะผู้บริหารราชวิทยาลัยฯ และคณะอนุกรรมการจัด
ประชุมวิชาการฯ โดยจัดขึ้นภายใต้หัวข้อ “CHECK before CHAT in OB-GYN 2018” ทั้งนี้เพื่อให้สอดคล้อง
การดูแลรักษาผู้ป่วยทางสูตินรีเวชกรรมซึ่งเป็นยุคที่ social media กำลังมีบทบาทสำคัญต่อการดำเนิน
ชีวิตประจำวันของผู้คนในปัจจุบันตลอดจนการดูแลสุขภาพ ดังนั้น การให้ความรู้หรือตอบคำถามทางการแพทย์
ที่เกี่ยวกับสุขภาพแก่ผู้ป่วยหรือประชาชน สูตินรีแพทย์จะต้องมีความรู้ที่ถูกต้อง แม่นยำและทันสมัยตลอดเวลา
การเข้าร่วมประชุมวิชาการถือเป็นส่วนหนึ่งในการค้นคว้าข้อมูลเชิงประจักษ์ การเพิ่มพูนทักษะ ตลอดจนการ
ติดตามแนวโน้มใหม่ๆ ในการรักษาโรคหรือภาวะต่างๆ เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ของการดูแลรักษาที่ดีที่สุด

คณะอนุกรรมการจัดประชุมวิชาการฯ ได้รวบรวมหัวข้อการประชุมที่หลากหลาย ประกอบด้วย 11
scientific lectures และ 6 special lectures ซึ่งนับว่าเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่เข้าร่วมประชุมเป็นอย่างมาก
ความรู้ต่างๆ ที่จะได้รับจากการประชุมวิชาการครั้งนี้สามารถนำไปต่อยอดหรือปรับรูปแบบเพื่อใช้ใน
เวชปฏิบัติจริงได้อย่างถูกต้อง เหมาะสมกับบริบทของสถานพยาบาลของท่าน นอกจากนี้ ผู้เข้าร่วมประชุมยังจะ
ได้มีโอกาสเปิดโลกทัศน์แห่งการเรียนรู้ ตลอดจนแลกเปลี่ยนประสบการณ์วิชาชีพกับผู้เชี่ยวชาญในสาขา
ต่างๆ และเหล่าสมาชิกด้วยกัน เพื่อมุ่งไปสู่ความเป็นเลิศทางวิชาการ และการดูแลรักษาคนไข้ที่ได้มาตรฐาน
โดยไม่ต้องมีลัทธิทางคุณธรรม และจริยธรรมที่ดีด้วยจึงจะถือว่าครบกระบวนการในการดูแลรักษาคนไข้อย่าง
สมบูรณ์

ขอขอบคุณ บริษัทผลิตภัณฑยาและเครื่องมือแพทย์ ที่ให้การสนับสนุนในการจัดประชุมครั้งนี้ และ
ขอขอบคุณคณะอนุกรรมการจัดประชุมวิชาการ ที่ได้ทุ่มเททำงานอย่างเต็มที่ ทำให้การประชุมครั้งนี้สำเร็จ
ลุล่วงไปด้วยดี

บัดนี้ได้เวลาอันควรแล้ว ขอเปิดการประชุมวิชาการกลางปี พ.ศ. 2561 ณ บัดนี้



สารบัญ

รายนามคณะผู้บริหาร ราชวิทยาลัยฯ	I
รายนามคณะกรรมการจัดประชุมวิชาการ ราชวิทยาลัยฯ	II
คำกล่าวรายงาน	III
คำกล่าวเปิดประชุม	IV
โปรแกรมการประชุม	VII
 การรักษาตั้งครรภ์นอกมดลูกด้วยวิธีการผ่าตัด ผศ.นพ.เมธาพันธ์ กิจพรธีรานันท์	 1
 การวินิจฉัยการตั้งครรภ์นอกมดลูก Diagnosing ectopic pregnancy ผศ.พญ.ทวิวัน พันธศรี	 11
 Syphilis ศ.นพ.วีระพล จันทร์ดียั้ง พญ.ณัฐพร จันทร์ดียั้ง	 19
 ภาวะติดเชื้อซิฟิลิสแต่กำเนิด Congenital Syphilis รศ.พญ.รัชฎา กิจสมมารณ	 34
 ฮอร์โมนคุมกำเนิดกับความเสี่ยงต่อมะเร็งในสตรีผู้ใช้ Hormonal contraception and female cancer risk รศ.นพ.ยุทธพงศ์ วีระวัฒนตระกูล	 41
 การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะในสตรีตั้งครรภ์ Urinary tract infection in pregnancy พญ.มนภัทร สุกใส	 63
 ปัญหากระบบทางเดินอาหารที่พบบ่อยในการตั้งครรภ์ Common gastrointestinal problems during pregnancy ศ.นพ.วรพงศ์ ภูพงค์	 73
 การประเมินสุขภาพของทารกในครรภ์ ในระยะเจ็บครรภ์คลอด Intrapartum fetal assessment ศ.นพ.เยื้อน ตันนรินทร์	 87
 การตรวจประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ในระยะก่อนคลอด Antepartum Fetal Surveillance ผศ.พญ.รัตนา คำวิสัยศักดิ์	 102

การวินิจฉัยภาวะรกฝังตัวลึก ด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง Prenatal diagnosis of placenta accrete รศ.พญ.สุชยา ลีอรรณ	112
รายนามบริษัทผลิตภัณฑ์ยาและเครื่องมือแพทย์ / ผู้จัดพิมพ์	122



การประชุมวิชาการกลางปี พ.ศ. 2561
ระหว่างวันพุธที่ 25 – วันศุกร์ที่ 27 เมษายน พ.ศ. 2561
ณ ห้องจตุรทิศแกรนด์บอลรูม โรงแรมโกลเด้น ทิวลิป ซอฟเฟอริน
ถ.พระราม 9 กรุงเทพมหานคร
THEME: Check Before Chat in OB - GYN 2018

วันพุธที่ 25 เมษายน พ.ศ. 2561

07.30 - 08.15 น.	ลงทะเบียน รับกระเป๋า และเอกสารการประชุม	
08.15- 08.30 น.	พิธีเปิดการประชุม โดย ศ.นพ.ภิเศก ลุมพิกานนท์ ประธานราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย	
08.30 - 09.30 น.	Scientific Lecture I เรื่อง: “Menopausal hormone therapy: simple and practical” วิทยากร ผู้ดำเนินการอภิปราย	พล.ต.นพ.กิตติศักดิ์ วิลาวรรณ อ.พญ.อรวิณ วัลลิภากร รศ.พญ.ฉันทรัตน์ วงศ์วนานุรักษ์
09.30 - 10.30 น.	Scientific Lecture II เรื่อง “WHO Intrapartum Care Guideline” วิทยากร ผู้ดำเนินการอภิปราย	ศ.นพ.ภิเศก ลุมพิกานนท์ รศ.นพ.มงคล เบญจาทิบาล

10.30 - 11.00 น.	Coffee break และเยี่ยมชมบูธนิทรรศการทางการแพทย์
------------------	---

11.00 - 12.00 น.	Special Lecture I บริษัท เทคนิคอลไบโอเมด จำกัด เรื่อง “Stress urinary incontinence (SUI) management: vaginal laser vs conventional surgical repair (result, risk/benefit & safety)” วิทยากร Dr. Mico Rosso ผู้ดำเนินการอภิปราย Dr. Ornkes Panyanetinad
------------------	---

12.00 - 12.30 น.	รับประทานอาหารกลางวัน
------------------	------------------------------

12.30 - 13.30 น.	Special Lecture II บริษัท มีด จอห์นสัน นิวทริชั่น จำกัด เรื่อง “Early microbiome modulation with nutrition enhances later health outcomes” วิทยากร รศ.ดร.นพ.ดิฐกานต์ บริบูรณ์หิรัญสาร
------------------	--

13.30 - 14.30 น.	Scientific Lecture III เรื่อง “Focusing on ectopic pregnancy” วิทยากร ผศ.นพ.เมธาพันธ์ กิจพรธีรานันท์ ผู้ดำเนินการอภิปราย ผศ.พญ.ทวิวัน พันธศรี ผศ.นพ.ฉลอง ชีวเกรียงไกร
------------------	--

14.30 - 15.00 น.	Coffee break และเยี่ยมชมบูธนิทรรศการทางการแพทย์
------------------	--

15.00 - 16.00 น.	Scientific Lecture IV เรื่อง “Syphilis in pregnancy” วิทยากร ศ.นพ.วีระพล จันทร์ดียিং ผู้ดำเนินการอภิปราย รศ.พญ.รัชฎา กิจสมมารถ ผศ.พญ.รุจิรา วัฒนายิ่งเจริญชัย
------------------	--

วันพฤหัสบดีที่ 26 เมษายน พ.ศ. 2561

พ.ท.นพ.ศักดิ์ชัย พานิชวงษ์

รศ.พญ.อริตา จันทเสนานนท์

Dr.Min Lee

ผศ.นพ.ชยวัฒน์ ผาติหัตถกร

อ.นพ.จักรพันธ์ ขุนณรงค์

15.00 - 16.00 น.

Scientific Lecture VIII

เรื่อง “Common gastrointestinal problems in pregnancy”

วิทยากร

ศ.นพ.วรพงศ์ ภู่งศ์

รศ.นพ.วราวุธ ปรัชญกุล

ผู้ดำเนินการอภิปราย

ผศ.พญ.พิไลวรรณ กลีบแก้ว

16.00 - 18.00 น.

Maternal Fetal Medicine Conference ครั้งที่ 18

จัดโดย คณะอนุกรรมการอนามัยแม่และเด็ก

นำเสนอโดย

- กองสูตินรีเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
- ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วันศุกร์ที่ 27 เมษายน พ.ศ. 2561

08.30 - 09.30 น.

Scientific Lecture IX

เรื่อง *“Fetal surveillance”*

วิทยากร

ศ.นพ.เยื้อน ตันนิรันดร์

ผศ.พญ.รัตนา คำวิสัยศักดิ์

ผู้ดำเนินการอภิปราย

รศ.พญ.ธารางรัตน์ หาญประเสริฐพงษ์

09.30 - 10.30 น.

Scientific Lecture X

เรื่อง *“Current practice of cervical cancer screening”*

วิทยากร

ศ.นพ.จตุพล ศรีสมบุญ

รศ.นพ.มงคล เบญจาทิบาล

ผู้ดำเนินการอภิปราย

รศ.พญ.ศิริวรรณ ตั้งจิตกมล

10.30 - 11.00 น.

Coffee break และเยี่ยมชมบูธนิทรรศการทางการแพทย์

11.00 - 12.00 น.

Special Lecture X

บริษัท แปซิฟิค เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด

เรื่อง *“Role of NYSTATIN 200,000 IU and NIFURATEL 500 mg for vulvovaginal candidiasis treatment”*

วิทยากร

รศ.ดร.นพ. อติวุธ กมุทมาศ

ผู้ดำเนินการอภิปราย

รศ.นพ.กระเชียร ปัญญาคำเลิศ

12.00 - 12.30 น.

รับประทานอาหารกลางวัน

12.30 - 13.30 น.

Special Lecture VIII

บริษัท เมอร์ค ประเทศไทย จำกัด

เรื่อง *“Can general OBGYNs perform ART?”*

วิทยากร

รศ.นพ.กำธร พุกขานานนท์

วิทยากรและผู้ดำเนินการอภิปราย

รศ.นพ.เรืองศิลป์ เขารัตน์

13.30 - 14.30 น.

Scientific Lecture XI

เรื่อง *“Abnormal placentation”*

วิทยากร

รศ.พญ.พรพิมพ์ กอแพร่พงศ์

รศ.พญ.สุขยา ลีวรรณ

ผู้ดำเนินการอภิปราย

ผศ.นพ.ชยวัฒน์ ผาติหัตถกร

14.30-14.45 น.

พัก เพื่อจัดห้องประชุม

14.45 – 16.30 น.

Interhospital Conference ครั้งที่ 2/2561

จัดโดย คณะอนุกรรมการการศึกษาต่อยอด/ต่อเนื่อง

นำเสนอโดย - ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

- ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

การรักษาตั้งครรภ์นอกมดลูกด้วยวิธีการผ่าตัด

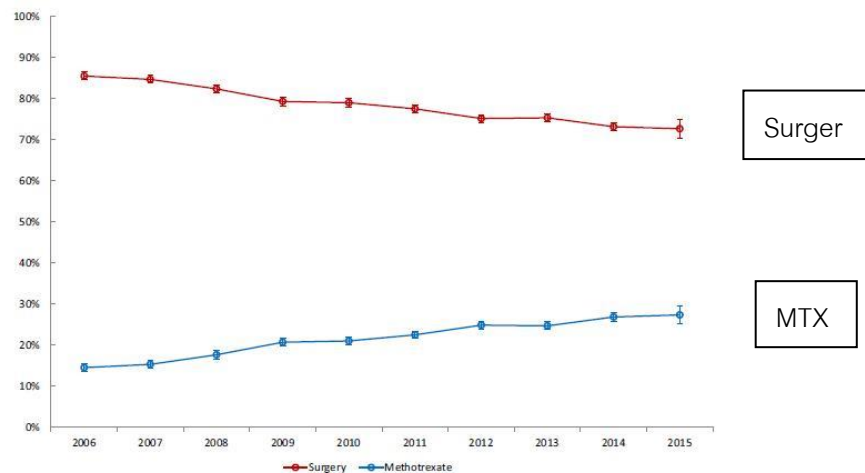
ผศ.นพ.เมธาพันธ์ กิจพรธีรนันท์

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การตั้งครรภ์นอกมดลูก หมายถึง การตั้งครรภ์ซึ่งอยู่ผิดที่จากตำแหน่งโพรงมดลูกปกติ เกิดขึ้นเมื่อไข่ที่ได้รับการปฏิสนธิแล้ว ไปฝังตัวที่อื่นนอกเหนือจากโพรงมดลูก พบได้ประมาณร้อยละ 1 - 2 ของการตั้งครรภ์ทั้งหมด⁽¹⁾ ซึ่งสามารถแบ่งตามตำแหน่งที่พบได้เป็น 2 ชนิดคือ การตั้งครรภ์ที่ท่อนำไข่พบร้อยละ 98 และการตั้งครรภ์ตำแหน่งอื่นที่ไม่ใช่ท่อนำไข่อีกร้อยละ 2 เช่น ปากมดลูก รังไข่ แผลผ่าตัดคลอด เป็นต้น โดยทั่วไปการรักษาตั้งครรภ์นอกมดลูกแบ่งได้เป็น การรักษาแบบติดตามระดับประคอง การรักษาด้วยยา และการผ่าตัด⁽²⁾ ในบทความนี้ จะขอกล่าวถึงการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดเป็นสำคัญ ซึ่งยังคงเป็นวิธีการรักษาหลัก ถึงแม้ว่าปัจจุบันมีแนวโน้มการใช้ยารักษาตั้งครรภ์นอกมดลูกมากขึ้นตามลำดับ⁽³⁾ ดังรูปที่ 1 ได้มีการคิดค้นและนำยาตัวใหม่มาใช้รักษาตั้งครรภ์นอกมดลูกบ้างแล้วก็ตาม⁽⁴⁾ แต่การผ่าตัดรักษายังคงเป็นวิธีที่ได้รับความนิยม ได้ผลลัพธ์ที่ดี มีอัตราการกลับเป็นซ้ำต่ำ และมีความปลอดภัยสูง

สำหรับการพิจารณาเลือกวิธีการรักษาตั้งครรภ์นอกมดลูกนั้น ขึ้นอยู่กับปัจจัยต่าง ๆ เช่น ตำแหน่งของการตั้งครรภ์นอกมดลูก อายุของผู้ป่วย ความต้องการบุตรในอนาคต สภาพของผู้ป่วยหรือสัญญาณชีพในขณะนั้น ผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ให้ผ่าตัดหรือไม่ มีข้อห้ามในการใช้ยารักษาหรือไม่ มีประวัติการรักษาครั้งก่อนเป็นอย่างไร ผู้ป่วยสามารถติดตามผลได้หรือไม่ เป็นต้น สูตินรีแพทย์จึงควรให้คำปรึกษาถึงวิธีการรักษาที่เหมาะสมทางเลือกอื่นในการรักษา อัตราความสำเร็จ อัตราการกลับเป็นซ้ำ และภาวะแทรกซ้อนที่อาจพบได้ก่อนที่จะเริ่มให้การรักษาแก่ผู้ป่วย⁽⁵⁾



รูปที่ 1 แสดงสัดส่วนวิธีการรักษาตั้งครรภ์นอกมดลูกด้วยการผ่าตัดหรือการใช้ยารักษาตั้งแต่ปี ค.ศ. 2006 - 2015 ในประเทศสหรัฐอเมริกา⁽³⁾

การตั้งครรภ์ที่ท่อนำไข่

เป็นตำแหน่งที่พบการตั้งครรภ์นอกมดลูกได้บ่อยที่สุด ในช่วงต้นการแสดงออกของโรคอาจยังไม่ชัดเจน บางรายเมื่อส่องกล้องผ่านผนังหน้าท้องเพื่อวินิจฉัยโรค อาจตรวจไม่พบความผิดปกติที่ท่อนำไข่ เมื่อโรคดำเนินต่อไปจะพบท่อนำไข่ส่วนที่ตัวอ่อนฝังตัวนั้นมีขนาดใหญ่ขึ้น ผนังท่อนำไข่เปลี่ยนเป็นสีแดงเข้มหรือม่วงคล้ำ ต่อมาจะมีการลุกล้ำของเซลล์ trophoblast มากขึ้นจนท่อนำไข่แตก ซึ่งมักจะแตกทางด้าน anti-mesosalpinx ของท่อนำไข่ เป็นเหตุให้มีการตกเลือดในช่องท้องปริมาณมากตามมาได้ ในบางรายมีรอยแตกของท่อนำไข่เกิดขึ้นทางด้าน mesosalpinx ส่งผลให้มีเลือดออกเขาเข้าไปใน broad ligament เกิดเป็นก้อนเลือดคั่งขนาดใหญ่ตามมาได้เช่นกัน

ส่วนการแตกของท่อนำไข่จะเกิดขึ้นเมื่อใด ในช่วงอายุครรภ์เท่าใดขึ้นอยู่กับตำแหน่งที่ฝังตัวของการตั้งครรภ์นั้นเป็นสำคัญ กล่าวคือ

- Isthmic implantation เป็นท่อนำไข่ส่วนที่แคบและยืดขยายได้น้อยกว่าส่วนอื่น จึงมักจะมี การแตกของท่อนำไข่ได้เร็วที่อายุครรภ์ 6 - 8 สัปดาห์ และมักจะมีอาการแสดงที่ชัดเจน
- Ampullary implantation เป็นท่อนำไข่ส่วนต่อมามีขนาดกว้างขึ้น มักมีการแตกของท่อ ในช่วงอายุครรภ์ 8 - 12 สัปดาห์
- Interstitial implantation เป็นท่อนำไข่ส่วนที่ล้อมรอบด้วยกล้ามเนื้อมดลูก ท่อส่วนนี้เริ่มต้น จากรูเปิดของท่อนำไข่ภายในโพรงมดลูก (tubal ostium) คดเคี้ยวไปด้านนอกในทิศทางด้านบนและออก ด้านข้าง จนเชื่อมต่อกับท่อนำไข่ส่วน isthmus ซึ่งท่อส่วนนี้มีเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ย 0.7 มิลลิเมตร ยาว ประมาณ 1 - 2 เซนติเมตร แม้ว่าจะมีการตัดท่อนำไข่ข้างนั้นออกไปแล้วยังคงมีโอกาสเกิด interstitial

pregnancy ขึ้นได้ และมักมีการแตกของท่อที่เข้าออกไปอยู่ที่อายุครรภ์ 12 - 14 สัปดาห์ และบ่อยครั้งที่ เป็นเหตุให้ตกเลือดในช่องท้องอย่างรุนแรงเนื่องจากมีเลือดมาเลี้ยงบริเวณนี้มาก⁽⁶⁾

วัตถุประสงค์ของการผ่าตัดรักษา

1. เพื่อยืนยันการวินิจฉัยตั้งครรภ์นอกมดลูก
2. เพื่อหยุดเลือดออกในช่องท้อง
3. เพื่อนำชิ้นส่วนการตั้งครรภ์ออกมา

วิธีการผ่าตัดรักษาดังครรภ์ที่ท่อนำไข่ แบ่งเป็น 2 เทคนิค คือ การผ่าตัดผ่านกล้องหรือผ่าตัดเปิดหน้าท้อง ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสภาพของผู้ป่วยว่ามีสัญญาณชีพคงที่หรือไม่ สงสัยว่าจะมีพังผืดในช่องท้องหรืออุ้งเชิงกรานร่วมด้วยหรือไม่ ประสิทธิภาพการผ่าตัดผ่านกล้องของแพทย์ผู้รักษา และโรงพยาบาลนั้นมีเครื่องมือผ่าตัดผ่านกล้องที่ครบถ้วนพร้อมใช้งานหรือไม่⁽⁷⁾ เมื่อสงสัยพบว่ามีท่อนำไข่แตก มักต้องทำผ่าตัดเปิดหน้าท้องแบบฉุกเฉินเพื่อหยุดเลือด และตัดท่อนำไข่ข้างนั้นออก บางสถานการณ์อาจสามารถผ่าตัดผ่านกล้องได้อย่างปลอดภัย ในกรณีที่วิสัญญีแพทย์ประเมินผู้ป่วยแล้วว่ามีความปลอดภัย เมื่อมีการเป่าก๊าซเพิ่มแรงดันในช่องท้อง และสามารถจัดผู้ป่วยให้อยู่ในท่า Trendelenburg ได้ซึ่งต้องปรับให้ศีรษะผู้ป่วยต่ำลง⁽¹⁾

ในรายที่สัญญาณชีพคงที่ แพทย์ผู้ดูแลส่วนใหญ่มีแนวโน้มที่จะเลือกวิธีการรักษาด้วยการผ่าตัดผ่านกล้องด้วยมีข้อเด่นคือ ช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรค และสามารถผ่าตัดรักษาต่อไปได้ในคราวเดียวกันเลย ซึ่งมักจะผ่าตัดผ่านกล้องได้สำเร็จเป็นส่วนใหญ่ โดยไม่ต้องเปลี่ยนไปเป็นผ่าตัดเปิดหน้าท้อง การผ่าตัดผ่านกล้องนั้นมีข้อดีหลายประการ ได้แก่ ใช้เวลาผ่าตัดน้อยกว่า เสียเลือดน้อยกว่า อยู่โรงพยาบาลสั้นกว่า เกิดพังผืดหลังผ่าตัดน้อยกว่า เจ็บแผลน้อยกว่า ฟื้นตัวเร็วกว่า ส่วนการผ่าตัดเปิดหน้าท้องมักจะควบคุมจุดเลือดออกที่ท่อนำไข่ได้เร็วกว่า แต่อย่างไรก็ตามทั้งสองเทคนิคก็ให้ผลลัพธ์ของการรักษาที่ใกล้เคียงกัน⁽²⁾

นอกจากนี้ ยังมีข้อบ่งชี้อื่นที่สูตินรีแพทย์ควรพิจารณาให้การรักษาดังกล่าวด้วย เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาแล้วล้มเหลว หรือรายที่มีสัญญาณชีพคงที่แต่เสี่ยงสูงที่ท่อนำไข่จะแตกหรือล้มเหลวเมื่อรักษาด้วยยา (active ectopic pregnancy)⁽⁷⁾ ดังเกณฑ์ต่อไปนี้^(8, 9)

- มีอาการปวดอย่างมีนัยสำคัญ
- มีก้อนที่ปีกมดลูกขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 35 มิลลิเมตร
- มีสัญญาณหัวใจทารกเต้นอยู่นอกโพรงมดลูกจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง
- ค่าซีรัม β -hCG มากกว่า 5,000 IU/L

วิธีการผ่าตัดรักษา

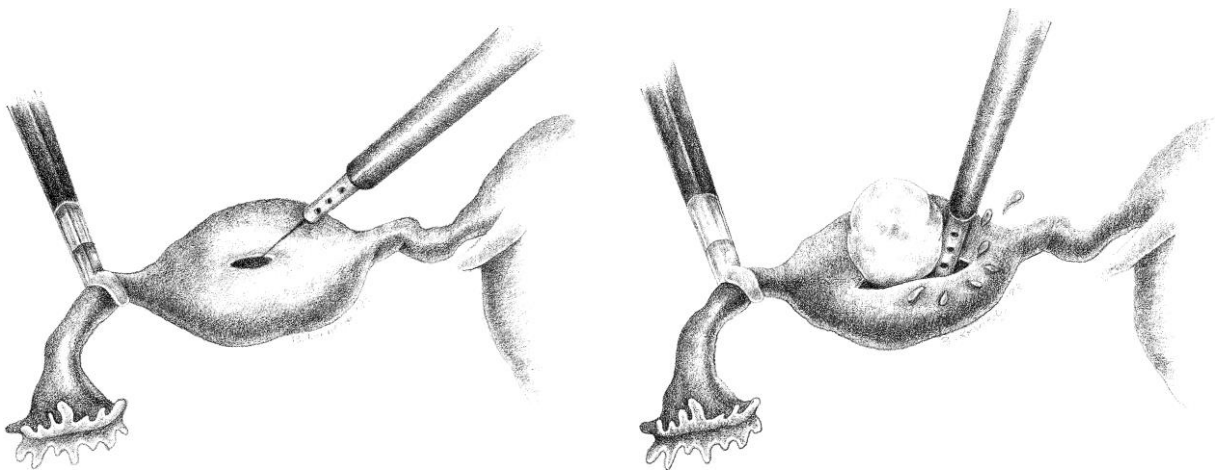
การผ่าตัดรักษาดังครรภ์ที่ท่อนำไข่ สามารถแบ่งได้หลายชนิด ดังนี้

- 1.1 *Salpingectomy* คือ การผ่าตัดท่อนำไข่ออกทั้งหมดหรือบางส่วน เป็นวิธีการผ่าตัดที่ใช้อย่างน้อยที่สุดในกรณีที่ท่อนำไข่อีกข้างปกติ ใช้รักษาได้ทั้งในรายที่มีการแตกและไม่มีการแตกของท่อนำไข่

สำหรับแพทย์ที่มีประสบการณ์และเครื่องมือพร้อมสามารถผ่าตัดผ่านกล้องได้ ในกรณีที่อาการทางคลินิกแย่ง มีสัญญาณชีพผิดปกติ การผ่าตัดผ่านทางหน้าท้องตามวิธีมาตรฐานทั่วไปน่าจะเหมาะสมกว่า⁽⁸⁾

ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดท่อนำไข่ออก ได้แก่ ท่อนำไข่ที่ถูกทำลายเสียหายมากไม่สามารถซ่อมแซมได้ มีท่อนำไข่วมน้ำ ไม่สามารถควบคุมเลือดที่ออกจากรอยแตกที่ท่อนำไข่ได้ การตั้งครรภ์นอกมดลูกที่เป็นซ้ำข้างเดิม ผู้ป่วยที่เคยทำหมันหรือผ่าแก้หมันมาก่อน และผู้ป่วยที่ต้องการทำหมัน⁽⁶⁾

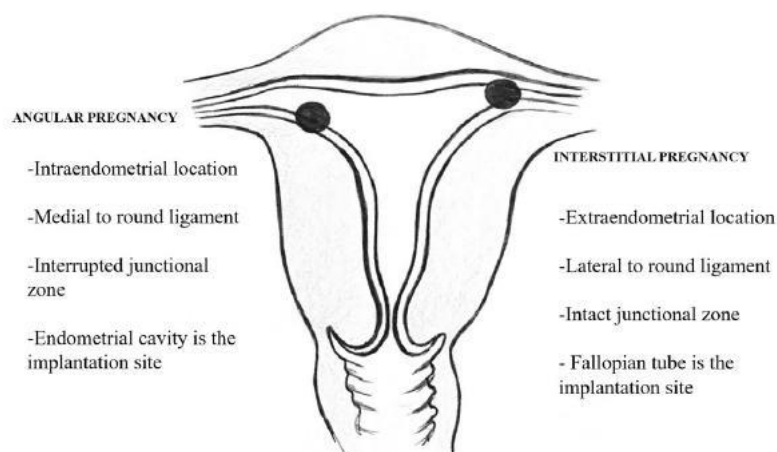
1.2 *Salpingostomy* คือ การผ่าตัดเปิดแผลแนวเส้นตรงยาว 1 เซนติเมตร ที่ผนังท่อนำไข่ด้าน anti-mesosalpinx นำชิ้นส่วนการตั้งครรภ์ออกแล้วสวนล้างภายในรูท่อนำไข่ด้วยน้ำเกลือ ไม่เย็บปิดท่อนำไข่ว่ายให้แผลติดเองภายหลัง โดยที่ไม่ควรจี้หยุดเลือดจนมากเกินไปเพราะอาจทำลายเยื่อหุ้มของท่อนำไข่ได้⁽⁵⁾ ดังรูปที่ 2 ซึ่งมีข้อบ่งชี้ในการเลือกใช้วิธีนี้เมื่อยังไม่มีอาการแตกของท่อนำไข่ ผู้ป่วยต้องการมีบุตรในอนาคต ร่วมกับท่อนำไข่อีกข้างที่เหลือผิดปกติมีพยาธิสภาพหรือถูกตัดออกไปแล้ว (shaw) หลังผ่าตัดรักษาด้วยวิธีนี้มีโอกาสเป็นการตั้งครรภ์นอกมดลูกที่คงอยู่ได้ประมาณร้อยละ 7 จึงจำเป็นต้องมีการตรวจระดับ β -hCG ในเลือดทุกสัปดาห์ภายหลังผ่าตัดจนกว่าจะได้ผลลบ ในบางรายจึงมีโอกาสดำเนินการรักษารักษาการตั้งครรภ์ที่ท่อนำไข่หรือผ่าตัดท่อนำไข่ออกทั้งหมดในภายหลัง พบมีอัตราการตั้งครรภ์นอกมดลูกซ้ำร้อยละ 18.5 ซึ่งไม่มีความแตกต่างกับการผ่าตัดท่อนำไข่ออก⁽¹⁰⁾



รูปที่ 2 แสดงการผ่าตัดผ่านกล้องด้วยวิธี salpingostomy⁽⁵⁾

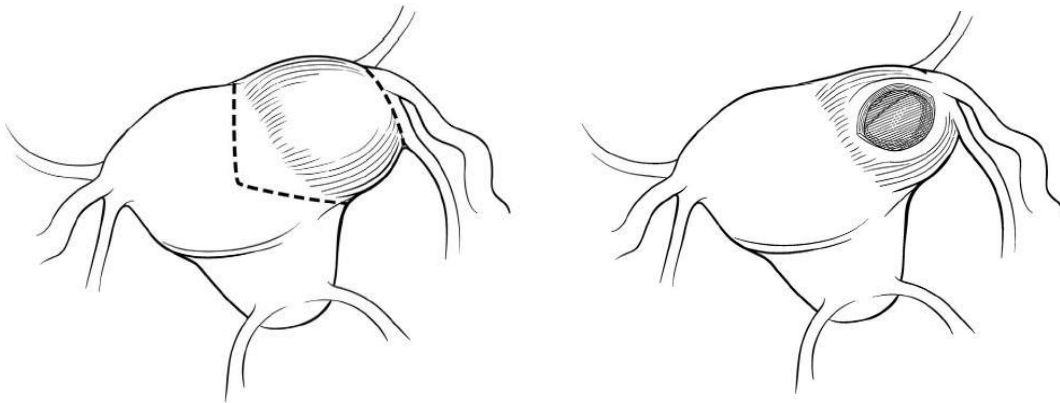
1.3 *Salpingotomy* คือ การผ่าตัดเปิดแผลเส้นตรงบริเวณท่อนำไข่ นำชิ้นส่วนการตั้งครรภ์ออก ในลักษณะเดียวกับ salpingostomy แล้วเย็บซ่อมปิดแผลที่ท่อนำไข่ด้วยไหมไม่ละลายเบอร์เล็ก เช่น Prolene 6 - 0 เย็บ

- 1.4 *Segmental resection and re-anastomosis* คือ การผ่าตัดท่อนำไข่ออกเพียงบางส่วน เฉพาะที่มีพยาธิสภาพ แล้วนำท่อนำไข่ส่วนที่ดีมาต่อใหม่คล้ายผ่าตัดต่อหมัน จึงมักเป็นการต่อที่เรียกว่า isthmoampullary anastomosis ซึ่งสามารถกระทำในการผ่าตัดครั้งนี้ไปพร้อมกันเลย หรือผ่าตัดในภายหลังก็ได้ เหมาะในรายที่ตั้งครรภ์บริเวณ isthmus ของท่อนำไข่ซึ่งมีชั้นกล้ามเนื้อเรียบที่หนาไม่เหมาะในการทำ salpingostomy ที่อาจทำให้รูของท่อนำไข่แคบลงได้ในภายหลัง⁽⁶⁾ ปัจจุบันเริ่มมีรายงานความสำเร็จของการผ่าตัดชนิดนี้ด้วยการใช้หุ่นยนต์ช่วยผ่าตัดผ่านกล้อง ซึ่งจะช่วยลดความเมื่อยล้าจากการผ่าตัดที่ใช้ระยะเวลานานได้⁽¹¹⁾
- 1.5 *Fimbrial evacuation* มีข้อบ่งชี้เมื่อการตั้งครรภ์อยู่ที่ท่อนำไข่ส่วนปลาย กระทำโดยการกดไล่ท่อนำไข่ด้วยความนุ่มนวล กดอย่างเป็นระบบ เริ่มจากท่อนำไข่ส่วนต้นที่ยังไม่มีพยาธิสภาพกดไล่ออกไปทางส่วนปลายของท่อนำไข่ จนขึ้นส่วนการตั้งครรภ์หลุดออกมาคล้ายการแท้งจากท่อนำไข่ แต่หากการตั้งครรภ์อยู่ที่ส่วน ampullar ไม่แนะนำให้ทำการกดไล่ท่อนำไข่ในลักษณะดังกล่าว (milking of the tube) เพราะจะเกิดความเสียหายต่อเยื่อหุ้มภายในท่อนำไข่ และมีเลือดออกมากจากตำแหน่งที่มีการฝังตัวได้ นอกจากนี้ยังเพิ่มโอกาสเกิดการคงอยู่ของการตั้งครรภ์นอกมดลูก (persistent ectopic pregnancy) อีกด้วย
- 1.6 *Cornual wedge resection* มีข้อบ่งชี้เมื่อการตั้งครรภ์อยู่ที่ท่อนำไข่ส่วน interstitial ซึ่งสามารถแยกจาก cornual pregnancy ได้โดย interstitial pregnancy จะพบในมดลูกปกติ ส่วน cornual pregnancy จะพบในผู้ป่วยที่มี bicornuate/unicornuate uterus ส่วน angular pregnancy จะพบเป็นรอยย่นที่มุมหนึ่งของมดลูกซึ่งอยู่ด้านในต่อ round ligament ล้อมรอบด้วยกล้ามเนื้อมดลูกทั้งหมด^(12, 13) ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 แสดงตำแหน่งการตั้งครรภ์ของ angular pregnancy และ interstitial pregnancy⁽¹³⁾

การผ่าตัดกระทำได้โดยลงมิดที่ตำแหน่งรอยโรค เพื่อตัดส่วนการตั้งครรภ์ที่ผิดปกติออก และเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อมดลูกใกล้เคียงออกเป็นก้อนเดียวกัน แล้วเย็บปิดซ่อมแซมกล้ามเนื้อมดลูกให้คืนรูปตามเดิม ดังรูปที่ 4 ด้วยวิธีนี้มักวินิจฉัยได้ช้า และผู้ป่วยมักมีเลือดออกในช่องท้องจำนวนมาก สูตินรีแพทย์จึงนิยมผ่าตัดเปิดหน้าท้องมากกว่าการผ่าตัดส่องกล้อง ที่ต้องมีความชำนาญและฝึกฝนเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามด้วยในปัจจุบันมีการตระหนักของแพทย์ที่มากขึ้นร่วมกับคุณภาพของการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงดีขึ้น จึงทำให้สามารถวินิจฉัยได้เร็วขึ้นเฉลี่ยอยู่ที่อายุครรภ์ 6.9 - 8.2 สัปดาห์ ในขณะที่ยังไม่มีการแตกของท่อนำไข่จึงมีความพยายามที่จะผ่าตัดผ่านกล้องมากขึ้น ซึ่งมีอัตราความสำเร็จของการผ่าตัดผ่านกล้องโดยรวมอยู่ที่ร้อยละ 85⁽¹²⁾



รูปที่ 4 แสดงแนวการลงมิดผ่าตัดรักษา interstitial pregnancy แบบผ่าตัดเปิดหน้าท้องและผ่าตัดผ่านกล้อง (Mini cornual resection)^(12,14)

ก่อนการผ่าตัดชนิดนี้ควรคำนึงถึงวิธีการควบคุมเลือดที่ออกมาให้ได้ แพทย์สามารถใช้เทคนิคต่าง ๆ เพื่อลดการเสียเลือดระหว่างผ่าตัดได้ เช่น การเย็บผูกเส้นเลือด uterine artery ของมดลูกเพื่อลดเลือดที่มาเลี้ยงบริเวณนี้ หรือการเย็บไหมต่ำกว่าตำแหน่งที่ลงมิดเพื่อช่วยหยุดเลือด⁽¹²⁾

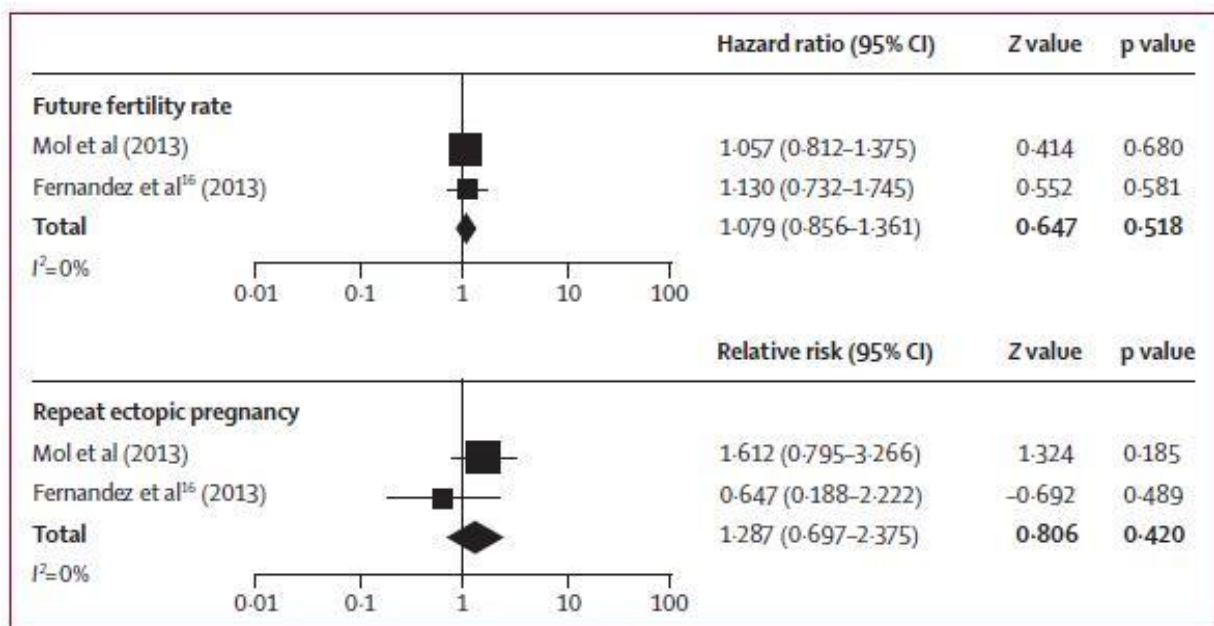
ผลกระทบต่อสถานะการเจริญพันธุ์

การประเมินความสามารถเจริญพันธุ์หลังการรักษาตั้งครรภ์ที่ท่อนำไข่ด้วยการผ่าตัด ขึ้นอยู่กับ 3 ตัวชี้วัด ดังต่อไปนี้

- การประเมินท่อนำไข่อุดตัน ด้วยการฉีดสีโพรงมดลูก หรือส่องกล้องผ่านผนังหน้าท้อง
- การตั้งครรภ์ครั้งถัดไปในโพรงมดลูก
- อัตราการกลับเป็นซ้ำของตั้งครรภ์นอกมดลูก

ในเวชปฏิบัติ สูตินรีแพทย์มักจะเลือกวิธีการผ่าตัดตามข้อบ่งชี้ที่ได้กล่าวในตอนต้นบทความ ซึ่งนิยมตัดท่อนำไข่ออกทั้งหมด มากกว่าที่จะผ่าตัดท่อนำไข่แบบเชิงอนุรักษ์สถานะการเจริญพันธุ์⁽³⁾ ทั้งนี้ด้วยเรื่องของเวลา ความพร้อมของเครื่องมือผ่าตัด และความชำนาญของแพทย์เอง อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่คำนึงถึงการมีบุตรในอนาคตก็ควรพิจารณาเลือกการผ่าตัดเชิงอนุรักษ์ไว้ด้วย

มีงานวิจัยแบบ multi-center RCT ของกลุ่มแพทย์ในประเทศยุโรป The European Surgery in Ectopic Pregnancy (ESEP) study group⁽¹⁵⁾ ในปี 2014 รวบรวมผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่ท่อนำไข่ 446 ราย เพื่อเปรียบเทียบอัตราการตั้งครรภ์โดยธรรมชาติ ภายหลังการผ่าตัดท่อนำไข่ด้วยวิธีผ่าตัดเชิงอนุรักษ์ และวิธีผ่าตัดท่อนำไข่ออก (salpingotomy vs salpingectomy) พบว่าอัตราการตั้งครรภ์สะสมในแต่ละกลุ่มเท่ากับ ร้อยละ 60.7 และ ร้อยละ 56.2 ตามลำดับ (fecundity rate ratio 1.06, 95% CI 0.81 - 1.38; log rank p = 0.678) และได้รวบรวม meta-analysis พบว่าอัตราการตั้งครรภ์ภายหลังการผ่าตัด เปรียบเทียบระหว่างวิธี salpingotomy และ salpingectomy ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ (hazard ratio 1.079, 95% CI = 0.856 - 1.361, p = 0.518) ดังรูปที่ 5 คณะผู้วิจัยสรุปว่า ผู้ป่วยตั้งครรภ์นอกมดลูกที่มีท่อนำไข่อีกข้างปกติ การทำผ่าตัดท่อนำไข่เชิงอนุรักษ์ ไม่เพิ่มความสามารถในการมีบุตรอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับวิธีผ่าตัดท่อนำไข่ออก



รูปที่ 5 แสดงอัตราการตั้งครรภ์ภายหลังการผ่าตัดเปรียบเทียบระหว่างวิธีผ่าตัด salpingotomy vs salpingectomy⁽¹⁵⁾

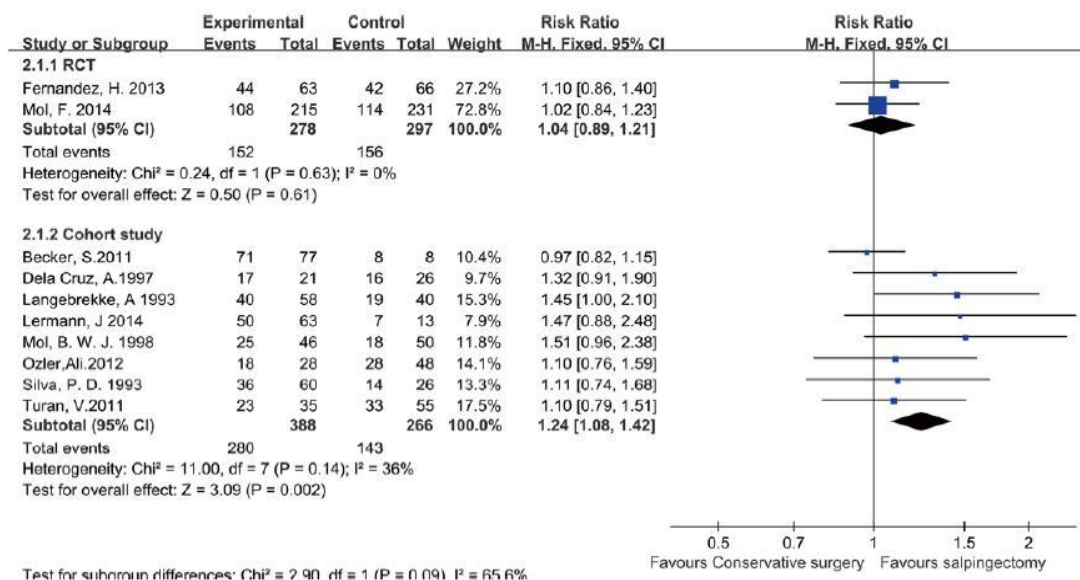
มีงานวิจัยแบบ meta-analysis ของ Cheng X และคณะ⁽¹⁶⁾ ในปี 2016 เพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์เองโดยธรรมชาติ ภายหลังผ่าตัดรักษาการตั้งครรภ์ที่ท่อนำไข่ ระหว่างวิธีตัดท่อนำไข่ทิ้ง และวิธีผ่าตัดเชิงอนุรักษ์ท่อนำไข่ (salpingectomy vs salpingotomy) โดยการรวบรวมข้อมูลจาก 2 RCT และ 8 Cohort studies พบว่าในกลุ่มข้อมูล RCT ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในอัตราการตั้งครรภ์ในโพรงมดลูก (RR = 1.04, 95% CI = 0.89 - 1.21, p = 0.61) และอัตราการกลับเป็นซ้ำของตั้งครรภ์นอกมดลูก

(RR = 1.30, 95% CI = 0.72 - 2.38, p = 0.39) ในทางตรงกันข้ามเมื่อพิจารณาเฉพาะ Cohort studies พบว่าอัตราการตั้งครรภ์ในโพรงมดลูกของการผ่าตัดเชิงอนุรักษ์ สูงกว่าการตัดท่อนำไข่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR = 1.24, 95% CI = 1.08 - 1.42, p = 0.002) การผ่าตัดเชิงอนุรักษ์ยังมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของตั้งครรภ์นอกมดลูกสูงกว่า (RR = 2.27, 95% CI = 1.12 - 4.58, p = 0.02) ดังแสดงในรูปที่ 6 และ 7 ซึ่งคณะผู้วิจัยได้สรุปว่า ในผู้ป่วยที่มีท่อนำไข่อีกข้างปกติเมื่อทำการผ่าตัดท่อนำไข่ข้างนี้ไม่ว่าวิธีใด จะให้ผลลัพธ์การตั้งครรภ์ในระยะยาวที่ใกล้เคียงกัน

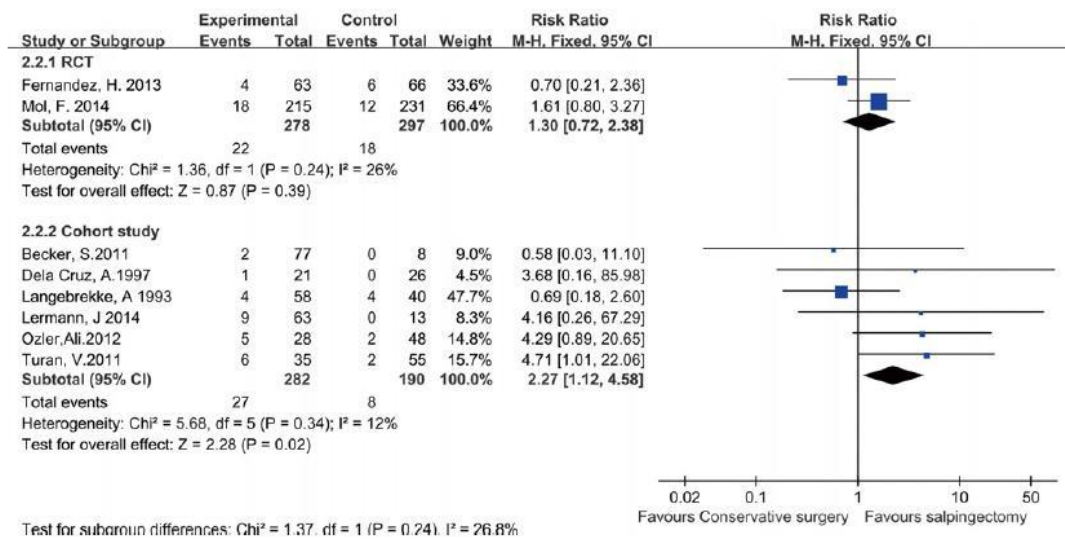
จากข้อมูลข้างต้น เมื่อผู้ป่วยปรารถนาจะตั้งครรภ์เองตามธรรมชาติในภายหลัง และมีท่อนำไข่อีกข้างปกติแพทย์ผู้เชี่ยวชาญหลายท่านจึงแนะนำให้ทำ salpingectomy มากกว่า salpingotomy

ส่วนในรายที่ปรารถนาจะตั้งครรภ์เอง แต่มีท่อนำไข่อีกข้างผิดปกติ หรือมีสาเหตุอื่น ๆ ของภาวะมีบุตรยากอยู่ด้วย ควรพิจารณาทำ salpingotomy มากกว่า salpingectomy⁽⁹⁾

ในรายที่ปรารถนาจะตั้งครรภ์ในอนาคต และมีแนวโน้มที่จะต้องทำเด็กหลอดแก้ว ด้วยมีท่อนำไข่อีกข้างผิดปกติ มีพยาธิสภาพชัดเจน เช่น ท่อนำไข่วมน้ำ อาจต้องตัดท่อนำไข่อีกข้างด้วย หรือทำให้ท่อนำไข่อีกข้างอุดตัน เพื่อเพิ่มโอกาสการฝังตัวของตัวอ่อนในโพรงมดลูก และลดโอกาสเกิดตั้งครรภ์นอกมดลูกที่เกี่ยวข้องเนื่องกับการทำเด็กหลอดแก้ว ซึ่งผู้ป่วยต้องได้รับคำปรึกษาเป็นอย่างดี ร่วมกับแพทย์เฉพาะทางเด็กหลอดแก้วก่อนการผ่าตัด เนื่องจากหลังผ่าตัดผู้ป่วยจะไม่สามารถมีลูกเองโดยวิธีธรรมชาติได้อีก⁽⁹⁾



รูปที่ 6 แสดงอัตราการตั้งครรภ์ในโพรงมดลูกภายหลังการผ่าตัดเปรียบเทียบระหว่างวิธีผ่าตัด salpingotomy vs salpingectomy⁽¹⁶⁾



รูปที่ 7 แสดงอัตราการกลับเป็นซ้ำของตั้งครรภ์นอกมดลูกภายหลังผ่าตัดเปรียบเทียบระหว่างวิธีผ่าตัด salpingotomy vs salpingectomy⁽¹⁶⁾

สรุป

การผ่าตัดผ่านกล้องเพื่อรักษาตั้งครรภ์ที่ท่อนำไข่เป็นมาตรฐานของรักษาในปัจจุบัน การผ่าตัดวิธี salpingectomy เป็นวิธีที่ให้ผลลัพธ์การรักษาที่ดี โอกาสเกิดการตั้งครรภ์นอกมดลูกซ้ำต่ำ และโอกาสตั้งครรภ์ครั้งถัดไปไม่แตกต่างจากการผ่าตัดเชิงอนุรักษ์

เอกสารอ้างอิง

1. Madhra M, Otify M, Horne AW. Ectopic pregnancy. Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine 2017;27:245-50.
2. Capmas P, Bouyer J, Fernandez H. Treatment of ectopic pregnancies in 2014: new answers to some old questions. Fertil Steril 2014;101:615-20.
3. Hsu JY, Chen L, Gumer AR, et al. Disparities in the management of ectopic pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2017;217:49 e1- e10.
4. Tong S, Skubisz MM, Horne AW. Molecular diagnostics and therapeutics for ectopic pregnancy. Mol Hum Reprod 2015;21:126-35.
5. Agdi M, Tulandi T. Surgical treatment of ectopic pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009;23:519-27.

6. Potdar N, Konje JC. Ectopic pregnancy. In: Shaw RW, Luesley D, Monga A, eds. *Gynaecology*. 4 ed. Edinburgh: Churchill Livingstone ELSEVIER 2011:363-81.
7. Odejinmi F, Huff KO, Oliver R. Individualisation of intervention for tubal ectopic pregnancy: historical perspectives and the modern evidence based management of ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;210:69-75.
8. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet* 2005;366:583-91.
9. Madhra M, Horne AW. Ectopic pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine* 2014;24:215-20.
10. de Bennetot M, Rabischong B, Aublet-Cuvelier B, et al. Fertility after tubal ectopic pregnancy: results of a population-based study. *Fertil Steril* 2012;98:1271-6 e1-3.
11. Park JH, Cho S, Choi YS, Seo SK, Lee BS. Robot-assisted segmental resection of tubal pregnancy followed by end-to-end reanastomosis for preserving tubal patency and fertility: An initial report. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4714.
12. Moawad NS, Mahajan ST, Moniz MH, Taylor SE, Hurd WW. Current diagnosis and treatment of interstitial pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:15-29.
13. Srisajjakul S, Prapaisilp P, Bangchokdee S. Magnetic resonance imaging in tubal and non-tubal ectopic pregnancy. *Eur J Radiol* 2017;93:76-89.
14. Moawad NS, Dayaratna S, Mahajan ST. Mini-cornual excision: a simple stepwise laparoscopic technique for the treatment of cornual pregnancy. *JSLs* 2009;13:87-91.
15. Mol F, van Mello NM, Strandell A, et al. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:1483-9.
16. Cheng X, Tian X, Yan Z, et al. Comparison of the Fertility Outcome of Salpingotomy and Salpingectomy in Women with Tubal Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0152343.

การวินิจฉัยการตั้งครรภ์นอกมดลูก

Diagnosing ectopic pregnancy

ผศ.พญ.ทวิวัน พันธศรี

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

การตั้งครรภ์นอกมดลูก (ectopic pregnancy) คือ การตั้งครรภ์ที่อยู่นอกมดลูก พบอุบัติการณ์ร้อยละ 1 - 2 ของการตั้งครรภ์ โดยร้อยละ 95 - 98 อยู่ที่ท่อนำไข่ซึ่งส่วนใหญ่จะอยู่ที่ส่วน ampulla⁽¹⁻⁵⁾ ร้อยละ 12 - 13 อยู่ที่ส่วน isthmic และ fimbria ส่วน interstitial มีร้อยละ 2 - 4 นอกจากนั้นก็จะเป็นที่รังไข่ ปากมดลูก หรืออยู่ในช่องท้อง (น้อยกว่าร้อยละ 1)⁽²⁻⁴⁾

สาเหตุและปัจจัยเสี่ยง

สาเหตุของการตั้งครรภ์ที่ท่อนำไข่ คือ การมีความผิดปกติในการเคลื่อนตัวของตัวอ่อนในท่อนำไข่หลังปฏิสนธิ และ/หรือ สภาพของท่อนำไข่ผิดปกติจนทำให้เกิดการฝังตัวก่อนเวลา^(1, 3) ซึ่งอาจเกี่ยวเนื่องกับปัญหาของการบีบตัวของกล้ามเนื้อเรียบ (smooth muscle) หรือการพัดโบกของ cilia ที่ท่อนำไข่ผิดปกติ^(1, 4) โดยการศึกษาในระดับเซลล์พบว่าอาจมี ปฏิกริยาอักเสบ เช่น การเพิ่มของ interleukin-8 หรือ การลดของ mucin I และเป็น glycoprotein ที่เป็น anti-adhesive โดยเกี่ยวเนื่องกับ leukemia inhibitory factor (LIF), uteroglobulin, trophinin, homeobox protein A10 (HOXA10) หรือ VEGF ที่ไม่เอื้อต่อการฝังตัวในมดลูก⁽¹⁾

ปัจจัยเสี่ยงของการตั้งครรภ์นอกมดลูกคือ

- เคยเป็นท้องนอกมดลูกมาก่อน ซึ่งร้อยละ 8 - 15 ของผู้ป่วยท้องนอกมดลูกจะเป็นซ้ำอีก⁽⁵⁾ หรือมีความเสี่ยงมากกว่าประชากรทั่วไปถึง 10 เท่า ที่จะเป็นท้องนอกมดลูกอีก ไม่ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยาหรือผ่าตัดในครั้งก่อนก็ตาม^(4, 6)
- การที่ท่อนำไข่เคยมีการบาดเจ็บจากการผ่าตัด^(1, 3-6)
- ท่อนำไข่เคยมีการติดเชื้อ (โดยเฉพาะอย่างยิ่ง chlamydia trachomatis) ซึ่งมีหลักฐานชัดเจนว่าเพิ่มอุบัติการณ์ในการเกิดการตั้งครรภ์นอกมดลูก^(1, 3-5)
- การสูบบุหรี่ เพิ่มอุบัติการณ์การตั้งครรภ์นอกมดลูกถึง 2 เท่าโดยยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด แต่การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการสูบบุหรี่มีผลต่อการโบกพัดของ cilia และการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของท่อนำไข่^(1, 4-6)
- การทำเด็กหลอดแก้ว ทำให้อุบัติการณ์การตั้งครรภ์นอกมดลูกสูงขึ้น 2 เท่า กล่าวคือเป็นร้อยละ 2-5 ของการตั้งครรภ์^(1, 3, 4, 6) ซึ่งปัจจัยหลักน่าจะเกิดจากเทคนิคในการย้ายตัวอ่อนเข้าโพรงมดลูกที่ไม่เหมาะสม⁽¹⁾ ทั้งนี้พบว่าหญิงที่รับการทำให้เด็กหลอดแก้วเนื่องจากปัญหาของท่อนำไข่จะพบอุบัติการณ์ของการตั้งครรภ์นอกมดลูกมากกว่าการทำให้เด็กหลอดแก้ว เนื่องจากปัญหาทางฝ่ายชาย

นอกจากนี้ยังอาจเกี่ยวเนื่องกับการสร้าง E-cadherin ซึ่งเป็น cell adhesion protein เพื่อการยึดเกาะผนังมดลูกในตัวอ่อนที่ปฏิสนธิในท้องปฏิบัติการ อาจไม่สมบูรณ์ หรือสภาพของเยื่อบุโพรงมดลูกไม่เหมาะสมต่อการฝังตัวเท่าตัวอ่อนที่ปฏิสนธิโดยธรรมชาติ⁽¹⁾ ทั้งนี้จำนวนตัวอ่อนที่ย้ายเข้าโพรงมดลูกมากกว่า 1 ตัวก็จะมีโอกาสท้องนอกมดลูกมากกว่าตัวอ่อนตัวเดียว⁽⁴⁾

6. อายุที่มากกว่า 35 ปีจะเพิ่มโอกาสเกิดการท้องนอกมดลูก^(4, 5)
7. การใส่ห่วงคุมกำเนิด แท้จริงแล้วเป็นการป้องกันการตั้งครรภ์ที่มีประสิทธิภาพ แต่หากมีการตั้งครรภ์เกิดขึ้น โอกาสที่จะเป็นท้องนอกมดลูกจะสูงกว่าประชากรทั่วไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งห่วงคุมกำเนิดชนิดที่มี levonorgestrel บรรจุด้วย^(4, 5)
8. Salpingitis isthmica nodosa (SIN) เป็นลักษณะของท่อนำไข่มีการปูดยื่นออกไปคล้าย diverticulum พบลักษณะเช่นนี้ร่วมกับผู้ป่วยท้องนอกมดลูกมากกว่าคนทั่วไป⁽⁵⁾
9. เคยได้รับ diethylstilbestrol (DES) เมื่ออยู่ในครรภ์มารดา มีความเสี่ยงมากกว่าคนทั่วไปอย่างน้อย 2 เท่า^(5, 6)

อย่างไรก็ตามร้อยละ 30 - 50 ของผู้ป่วยท้องนอกมดลูกไม่พบความเสี่ยงใด ๆ^(2, 3) และผู้ที่มีความเสี่ยงก็ไม่ได้เกิดท้องนอกมดลูกเสมอไป^(3, 4, 7)

Pregnancy of unknown location (PUL) หมายถึงการตั้งครรภ์ที่ตรวจไม่พบว่าอยู่ในมดลูก และไม่แน่ใจว่าเป็นท้องนอกมดลูกหรือไม่⁽⁸⁾ พบได้ร้อยละ 5 - 42⁽³⁾ แต่ถ้าวินิจฉัยความเสี่ยงความถี่สูงกระทำด้วยเครื่องที่มีประสิทธิภาพสูงโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญจะเหลือ PUL อยู่ร้อยละ 8 - 15^(3, 8) การสืบค้น PUL จำเป็นต้องติดตามด้วยระดับ beta-hCG ร่วมกับคลื่นเสียงความถี่สูง^(2, 3) เพื่อยืนยันว่าเป็นการตั้งครรภ์ในมดลูกหรือนอกมดลูกที่ยังหาไม่พบ หรือการแท้งใน/นอกมดลูก⁽³⁾ ซึ่งเมื่อสืบค้นแล้วเพียงร้อยละ 6 - 20 ของ PUL เป็นท้องนอกมดลูก อีกร้อยละ 17 - 47 เป็นการตั้งครรภ์ในมดลูก และส่วนใหญ่ (ร้อยละ 50 - 70) เป็นการแท้งที่อาจไม่พบการตั้งครรภ์เลยแต่มีระดับ beta-hCG ลดลงเมื่อติดตาม^(3, 4, 8)

การวินิจฉัย

การประเมินผู้ป่วยประกอบด้วยการศึกษาประวัติและตรวจร่างกายให้ละเอียด และใช้การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงและระดับ beta-human chorionic gonadotropin (β -hCG) ประกอบการวินิจฉัย

การซักประวัติ การตั้งครรภ์ครั้งก่อน ลักษณะประจำเดือนโดยปกติ และลักษณะประจำเดือนครั้งสุดท้าย ลักษณะการปวดท้อง เลือดออกผิดปกติ อาการที่เกี่ยวข้องกับการตั้งครรภ์ การแพ้ท้อง ประวัติโรคที่จะเพิ่มความเสี่ยงในการท้องนอกมดลูก เช่น อังเชิงกรานอักเสบ การผ่าตัด พังผืดในช่องท้อง การใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ การสูบบุหรี่ การคุมกำเนิด รวมถึงอาการที่ช่วยในการแยกโรคอื่น ๆ เช่น ปัสสาวะขัด ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน^(2, 7) ในอดีตการมีอาการ 3 อย่างร่วมกันคือ ขาดประจำเดือน เลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด และปวดท้อง ถือเป็นอาการที่สื่อถึงการท้องนอกมดลูก โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ามีอาการเป็นลม ความดันโลหิตต่ำ หรือมีอาการปวดร้าวไปไหล่ แต่ปัจจุบันผู้ป่วยอาจไม่ได้มีอาการรุนแรงเช่นเดิม เนื่องด้วยมาตรวจตั้งแต่นั้น ๆ^(3, 7) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการทางระบบทางเดินปัสสาวะและลำไส้ร่วมด้วย⁽⁷⁾

การตรวจร่างกาย เน้นประเมินภาวะฉุกเฉิน สัญญาณชีพ ความชืด ตรวจหน้าท้องโดยละเอียด อันรวมถึงประเมินการเคลื่อนตัวของลำไส้ การเคาะทึบ/โปร่ง จุดกดเจ็บและลักษณะ peritoneal irritation⁽²⁾ ผู้ป่วย

ส่วนใหญ่จะมีการกดเจ็บในอุ้งเชิงกรานโดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณด้านข้างมดลูก⁽⁷⁾ และกดเจ็บที่หน้าท้อง ทั้งนี้ การตรวจควรกระทำด้วยความระมัดระวัง เพราะบางครั้งการพยายามคลำก้อนที่อุ้งเชิงกรานอาจทำให้ก้อนการตั้งครรภ์ที่ซ่อนเร้นแตกจนต้องรีบผ่าตัดฉุกเฉิน⁽⁷⁾ อย่างไรก็ตามประมาณร้อยละ 10 - 30 ของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจตั้งแต่เนิ่น ๆ ไม่พบมีอาการหรืออาการแสดงที่ตรวจพบว่าเป็นท้องนอกมดลูก จึงต้องอาศัยการสืบค้นอื่น ๆ ร่วมด้วย⁽³⁾

การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonography) ควรตรวจทั้งผ่านทางหน้าท้องเพื่อประเมินทั่ว ๆ ไป และประเมินเลือด/น้ำที่ออกในช่องท้อง ร่วมกับตรวจผ่านทางช่องคลอดเพื่อให้ได้ภาพของมดลูกและรังไข่ที่ชัดเจนขึ้น^(3-5, 7) โดยตรวจให้เห็นตลอดทั้งมดลูกตั้งแต่ปากมดลูกจนถึงส่วน cornue และด้านข้างมดลูกตลอดถึงรังไข่ โดยสอบถามผู้ป่วยถึงตำแหน่งที่รู้สึกปวดเพื่อประเมินให้ละเอียดขึ้นในบริเวณดังกล่าว⁽²⁾ โดยตรวจเฉพาะผู้ป่วยที่มีสัญญาณชีพคงที่⁽²⁾

การตั้งครรภ์ในมดลูกระยะแรก 4 - 5 สัปดาห์ จะพบเพียง intradecidual sac เป็นถุงน้ำ anechoic เล็ก ๆ ที่อยู่ภายในเยื่อโพรงมดลูกคือมี echogenic ring ล้อมรอบถุงน้ำนี้ ดูเหมือน hyperechoic decidua สองชั้น จึงเรียก double (decidual) sac sign^(2, 5) แต่ต้องตรวจด้วยเครื่องตรวจที่มีความละเอียดสูงเพื่อแยกออกจาก intrauterine fluid (pseudogestational sac) ซึ่งเป็นเพียงน้ำฉาบเยื่อโพรงมดลูก ไม่ใช่ถุงการตั้งครรภ์ ที่พบได้ถึงร้อยละ 20 ของการท้องนอกมดลูก^(2, 3)

การท้องนอกมดลูกบริเวณท่อนำไข่ จะตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงพบได้ถึงร้อยละ 71 - 74^(2, 3) ในการตรวจครั้งแรก โดยมีความไวและความจำเพาะของการตรวจที่ร้อยละ 84.4 และ 98.9 ตามลำดับโดยร้อยละ 60 มีลักษณะเป็น inhomogeneous หรือ non-cystic adnexal mass⁽³⁾ อีกร้อยละ 20 พบเป็น tubal ring โดยมีลักษณะเป็นถุงการตั้งครรภ์ hypoechoic sac ล้อมรอบด้วยขอบ hyperechoic อันแสดงถึง trophoblast (bagel; tubal sign) หรืออาจตรวจพบทารกมีชีวิตบริเวณท่อนำไข่⁽³⁻⁵⁾ หากพบลักษณะของการเพิ่มเส้นเลือดเป็นวงกลมล้อมรอบถุงการตั้งครรภ์ (ring of fire)^(2, 4) ก็จะช่วยชัดเจนขึ้น การตรวจพบเหล่านี้จะต้องแยกออกจากรังไข่โดยเฉพาะอย่างยิ่ง corpus luteum หรือ follicle เล็ก ๆ ที่รังไข่ โดยอาจใช้ probe ultrasound ดันก้อนขึ้นเพื่อแยกห่างออกจากรังไข่ (sliding organ sign; blob sign)^(2, 4) จากลักษณะของภาพที่แตกต่างกัน การจะชี้ชัดว่าเป็นถุงการตั้งครรภ์อยู่นอกมดลูกจะต้องพบถุงการตั้งครรภ์ที่มี yolk sac หรือ fetal echo⁽³⁾

การตั้งครรภ์บริเวณ interstitial พบถุงการตั้งครรภ์อยู่มุม cornue ซึ่งเป็นส่วนของท่อนำไข่ที่อยู่ในกล้ามเนื้อมดลูก พบได้น้อยเพียงร้อยละ 2 - 4 แต่มีการเสียชีวิตได้มากกว่าท้องนอกมดลูกบริเวณอื่นถึง 7 เท่า⁽⁴⁾ ยากต่อการวินิจฉัยและแยกออกจากการตั้งครรภ์ในมดลูก⁽²⁾ ทั้งยังต้องระวังการแยกจากการตั้งครรภ์ใน arcuate uterus⁽³⁾ การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงพบถุงการตั้งครรภ์อยู่เอียงไปด้านหนึ่งของมดลูกโดยมีระยะห่างจากโพรงมดลูกด้านข้างไปมากกว่า 1 ซม. โดยถุงการตั้งครรภ์นี้ล้อมรอบด้วยกล้ามเนื้อมดลูกที่บางไม่เท่ากันทุกด้าน (asymmetric) และเห็น interstitial line เป็นขอบ hyperechogenic จากถุงการตั้งครรภ์ไปในส่วน cornue ของมดลูก โดยอาจเห็นขอบของ myometrium ไม่ครบวง⁽²⁻⁴⁾ แนะนำให้เรียกการตั้งครรภ์บริเวณนี้ว่า interstitial pregnancy เนื่องจาก cornual pregnancy อาจเป็นคำที่ทำให้เข้าใจสับสนกับการตั้งครรภ์ที่โพรงของ bicornuate หรือ septate uterus^(2, 4) ทั้งนี้ เนื่องจากการวินิจฉัย cornual/ interstitial pregnancy กระทำได้ยาก บางครั้งอาจต้องทำการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงแบบ 3 มิติ หรือ MRI^(2, 3)

การตั้งครรภ์บริเวณปากมดลูก (Cervical pregnancy) เกิดจากการฝังตัวของ blastocyst ที่ endocervical canal พบได้น้อยเพียงร้อยละ 1 ของการท้องนอกมดลูกทั้งหมด หรือประมาณ 1 ใน 2,000 - 18,000 ของการตั้งครรภ์⁽⁴⁾ และมักจะสัมพันธ์กับประวัติการเคยขูดมดลูกหรือใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์⁽²⁾ โดยจะพบถุงการตั้งครรภ์ที่ขอบเขตชัดเจนผิวเรียบที่ปากมดลูก โดยที่ปากมดลูกปิด และโป่งคล้ายนาฬิกาทราย โดยมีเส้นเลือดไหลเวียนอยู่รอบ ๆ⁽²⁻⁴⁾ หากพบว่าหัวใจเด็กเต้น จะแสดงได้ชัดว่าเป็นการท้องที่ปากมดลูก มีใช้ถุงการตั้งครรภ์ที่กำลังจะแท้งออกมา⁽²⁾

การตั้งครรภ์บริเวณช่องท้อง พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1⁽⁴⁾ ส่วนใหญ่จะอยู่บริเวณ broad ligament หรือช่องบริเวณหน้าและหลังมดลูก แต่ก็มีรายงานการฝังตัวที่ตับ ม้าม omentum และลำไส้ด้วย⁽²⁻⁴⁾ มักเกิดจากการที่ตัวอ่อนหลุดออกจากท่อ นำไข่แล้วไปฝังตัวต่อที่เยื่อช่องท้อง การวินิจฉัยอาจทำได้ยากเพราะอาจไม่มีอาการอยู่นานและทำให้โครงสร้างของอวัยวะภายในเปลี่ยนไป⁽²⁾ จึงต้องตรวจด้วย MRI เพิ่มเติม⁽²⁾

การตั้งครรภ์บริเวณแผลเป็นของการผ่าคลอด (Cesarean scar pregnancy) พบได้ 1 ใน 1,800 - 2,216 ของการตั้งครรภ์ตามหลังการผ่าคลอด⁽⁴⁾ เป็นการตั้งครรภ์ที่อยู่นอกโพรงมดลูก และอาจล้อมรอบด้วยกล้ามเนื้อมดลูกหรือเนื้อเยื่อ fibrous บาง ๆ หรือไม่มีเลย ซึ่งการตรวจแบบ 3 มิติจะช่วยให้เห็นรายละเอียดชัดเจนขึ้น⁽²⁻⁴⁾

การตั้งครรภ์บริเวณรังไข่ พบได้น้อยที่สุด จะพบถุงการตั้งครรภ์ที่มีขอบ echogenic ล้อมรอบด้วยเนื้อรังไข่^(2, 3) บางครั้งอาจวินิจฉัยแยกจาก corpus luteum cyst^(2, 4)

การตรวจพบก้อนลักษณะ complex หรือ solid ที่บริเวณด้านข้างมดลูก (adnexa) พบได้บ่อยในการท้องนอกมดลูก แต่ต้องแยกออกจากก้อนของรังไข่และท่อ นำไข่ หรือเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกชนิด pedunculate⁽⁵⁾

การตรวจพบของเหลวภายนอกมดลูก โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ cul-de-sac เป็นหลักฐานสำคัญที่สัมพันธ์กับการมีเลือดออกในช่องท้อง แต่ไม่เป็นลักษณะที่จำเพาะของการท้องนอกมดลูก เนื่องจาก hemorrhagic corpus luteum cyst, spontaneous abortion หรือ leakage endometriotic cyst ก็สามารรถเห็นของเหลวภายนอกมดลูกได้ จึงต้องอาศัยข้อมูลอื่นประกอบการวินิจฉัย^(2, 3) อย่างไรก็ตามการมีเลือดออกจนเป็นก้อนเลือดในช่องท้องอาจทำให้การตรวจหาการท้องนอกมดลูกยากขึ้น⁽²⁾ สำหรับปริมาณเลือดที่ท่วมถึงยอดมดลูก หรือแทรกอยู่ที่ utero-vesical pouch จะถือว่าปริมาณเลือดออกมากชัดเจน⁽³⁾

Heterotopic pregnancy เกิดจากการฝังตัวทั้งในโพรงมดลูกและนอกมดลูกในเวลาเดียวกัน⁽⁴⁾ พบได้ร้อยละ 1 - 3 ของการท้องนอกมดลูก หรือ 1 ใน 4,000 - 30,000 ของการตั้งครรภ์⁽³⁾ และมักสัมพันธ์กับการใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าใส่ตัวอ่อนมากกว่า 1 ตัว⁽³⁾ อาจมีความชุกสูงได้ถึง 1 ใน 100 ของการทำเด็กหลอดแก้ว⁽⁴⁾ โดยตำแหน่งที่พบบ่อยคือท่อ นำไข่บริเวณ ampulla หรือ interstitial แต่ก็มีรายงานพบที่ปากมดลูกได้⁽⁴⁾ ดังนั้นการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงจึงต้องประเมินทั้งมดลูกและนอกมดลูกเสมอ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่สงสัยครรภ์แฝด แต่พบทารกในมดลูกเพียงคนเดียว^(2, 3)

อย่างไรก็ตามการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงต้องอาศัยการฝึกทักษะ จึงจะวินิจฉัยได้ถูกต้องแม่นยำ ทั้งนี้ในการตรวจทั่วไปอาจมีเพียงร้อยละ 22 ของผู้ป่วยท้องนอกมดลูกที่ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงพบ แต่ถ้าตรวจโดยผู้เชี่ยวชาญที่ผ่านการฝึกอบรมจะตรวจพบได้ถึงร้อยละ 74 - 91 ของผู้ป่วยทั้งหมด^(3, 9) ทั้งนี้การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง 3 มิติ จะช่วยให้เห็นภาพที่ชัดเจนขึ้นในผู้ป่วยบางราย โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพอื่นร่วมด้วยเช่น เนื้องอกมดลูก หรือถุงน้ำรังไข่ ที่อาจทำให้การตรวจยากยิ่งขึ้น⁽³⁾

ระดับ beta-human chorionic gonadotropin (β -hCG) หากอาการของผู้ป่วยคงที่และการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงไม่พบหลักฐานชี้ชัด จำเป็นจะต้องมีการตรวจระดับ β -hCG เพิ่ม มีหลักการตรวจ 2 แบบ คือ

1. การตรวจวัดระดับครั้งเดียว ระดับที่ยอมรับกันว่าจะต้องเห็นการตั้งครรภ์ในมดลูกด้วยการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงคือ 2,000 mIU/mL⁽²⁾ บ้างก็ใช้ใช้เกณฑ์ 1,500 หรือ 1,000 mIU/mL เนื่องจากเชื่อมั่นในเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงที่มีประสิทธิภาพดีขึ้น ในการตรวจพบการตั้งครรภ์และไม่ต้องการให้มีการรักษาท้องนอกมดลูกล่าช้า แต่ผู้เชี่ยวชาญบางท่านให้ถือเกณฑ์ในการวินิจฉัยการตั้งครรภ์นอกมดลูก ในกรณีที่ตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงไม่พบที่ระดับสูงกว่า 3,500 mIU/mL เพื่อป้องกันการให้ยา methotrexate ในทารกที่อยู่ในครรภ์แต่เล็กจนตรวจไม่พบ^(3, 10) โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากหญิงตั้งครรภ์ไม่มีอาการผิดปกติ และตรวจด้วยเครื่องตรวจที่มีความคมชัดน้อย สำหรับระดับ β -hCG ที่น้อยกว่า 3,500 หากไม่พบว่ามีลักษณะบ่งชี้ชัดเจนของการท้องนอกมดลูกและผู้ป่วยยังมีอาการคงที่ ให้ตรวจระดับฮอร์โมนนี้ซ้ำในอีก 48 ชั่วโมง

แม้ว่าตำรามาตรฐานจะแนะนำให้กำหนดค่า β -hCG 2,000 mIU/mL เป็นค่าที่แสดงว่าควรจะเห็นการตั้งครรภ์ในมดลูกด้วยการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง และให้ถือว่าเป็นการท้องนอกมดลูกหากตรวจไม่พบ^(5, 6) แต่ผู้เชี่ยวชาญหลายท่านไม่แนะนำให้ถือการแปลผลจากการตรวจ β -hCG เพียงครั้งเดียว และแนะนำให้ดูค่าการเปลี่ยนแปลงสองค่าเสมอ หากผู้ป่วยอาการคงที่และไม่เห็นผลชี้ชัดด้วยการตรวจจากคลื่นเสียงความถี่สูงโดยผู้เชี่ยวชาญ^(3, 6-8, 11-14) เนื่องจากความไวของการวินิจฉัยการตั้งครรภ์นอกมดลูกของระดับ β -hCG > 2,000 อยู่ที่เพียงร้อยละ 10.9 แม้จะมีความจำเพาะร้อยละ 95.2 และยังมีผู้ที่ตั้งครรภ์ภายในมดลูก แต่ตรวจประเมินด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงครั้งแรกที่ระดับ β -hCG > 2,000^(12, 13) ไม่พบอยู่ถึงร้อยละ 10.6⁽¹³⁾ นอกจากนี้สิ่งพึงระวังคือการตั้งครรภ์แฝด ที่อาจทำให้ระดับ β -hCG สูงเกินกว่าค่าปกติ ทำให้ตัดสินใจผิดพลาดได้^(4, 6) การวินิจฉัยท้องนอกมดลูกโดยใช้ค่าต่าง/สัดส่วนของ β -hCG 2 ค่าหรือใช้ logistic regression model จึงดีกว่าการตรวจเลือดเพียงครั้งเดียว⁽¹⁴⁾ ในการป้องกันการให้ยาผิดพลาดกรณีที่มีการตั้งครรภ์ในโพรงมดลูก

ตรวจค่าต่างของระดับ β -hCG 2 ครั้งที่ห่างกัน 48 ชั่วโมง หากพบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับฮอร์โมนน้อยกว่าร้อยละ 50 - 66 ก็กล่าวได้ว่าเป็นการตั้งครรภ์ที่ไม่ปกติ^(3, 5) แต่มีผู้พบว่าการตั้งครรภ์ในมดลูกที่ปกติก็อาจมีระดับ β -hCG ขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 50⁽³⁾ บางท่านจึงแนะนำให้ใช้ระดับการเพิ่มของฮอร์โมนที่น้อยกว่าร้อยละ 35 เพื่อวินิจฉัยการท้องนอกมดลูกในกรณีที่อาการและการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงไม่ชัดเจน และหลีกเลี่ยงการทำลายการตั้งครรภ์ในโพรงมดลูก แต่ก็ต้องระวังว่าจะวินิจฉัยการท้องนอกมดลูกไม่ล่าช้า⁽³⁾ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยท้องนอกมดลูกร้อยละ 15 - 20 สามารถมีระดับ β -hCG สูงขึ้น 2 เท่าใน 48 ชั่วโมง เช่นเดียวกับครรภ์ในมดลูก บางสถาบันจึงให้ถือเกณฑ์ระดับสูงขึ้นร้อยละ 63 แทน⁽⁷⁾

บางรายงานใช้สัดส่วนของ β -hCG ที่ตรวจใน 48 ชั่วโมง หาค่าของการตรวจครั้งแรกซึ่งก็คล้ายกับการหาค่าต่าง กล่าวคือหากมีสัดส่วนน้อยกว่า 0.87 (หรือมีการลดระดับลงมากกว่าร้อยละ 13) จะถือว่าเป็นการแท้ง แต่ถ้าสัดส่วนมากกว่า 1.66 (หรือมีการเพิ่มระดับมากกว่าร้อยละ 66) น่าจะมีการตั้งครรภ์ในมดลูก ส่วนสัดส่วนที่อยู่ระหว่าง 0.87 - 1.66 อาจเป็นท้องนอกมดลูกหรือการตั้งครรภ์ที่ยังระบุตำแหน่งไม่ได้ชัด ต้องใช้ข้อมูลของการตรวจอื่น ๆ หรือสังเกตอาการเพิ่มเติม⁽⁸⁾

สำหรับระดับ β -hCG ที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ใน 48 ชั่วโมงจะถือว่าเป็นการแท้งเกิดขึ้นและให้ติดตามระดับ β -hCG จนปกติ⁽⁷⁾ ทั้งนี้การใช้เกณฑ์ระดับฮอร์โมนลดลงร้อยละ 50 และการเพิ่มขึ้น ร้อยละ 63

ใน 48 ชั่วโมงมีความไวในการวินิจฉัยท้องนอกมดลูกร้อยละ 87 และความจำเพาะร้อยละ 66 ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่าแม้จะตรวจ β -hCG 2 ครั้งก็ต้องประเมินร่วมกับอาการของผู้ป่วยและคลื่นเสียงความถี่สูงด้วย^(3, 6) และหากผู้ป่วยอาการคงที่ก็ควรตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงอีกครั้ง⁽⁷⁾ โดยต้องสังเกตอาการเปลี่ยนแปลงและให้คำปรึกษาผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด⁽⁷⁾

ทั้งนี้ผู้คิดรูปแบบการคำนวณโอกาสที่จะเป็นท้องนอกมดลูกหลายรูปแบบเช่นใช้ log ช่วยในการคำนวณค่าของ β -hCG แต่ไม่ได้มีความไวและความจำเพาะที่ดีขึ้นกว่ารูปแบบอื่นชัดเจนประกอบกับยังมีการศึกษาน้อยและไม่สะดวกในการคำนวณ^(15, 16) ในทางปฏิบัติจึงแนะนำให้ประเมินค่าต่างของ β -hCG หรือสัดส่วนแทน⁽⁷⁾

ข้อสรุปของการตรวจ β -hCG มีการยึดถือเกณฑ์ที่หลากหลาย เนื่องจากความเห็นต่างของความกังวลเกี่ยวกับการตั้งครรภ์ในมดลูกที่อาจยังตรวจไม่พบ และไม่ต้องการวินิจฉัยท้องนอกมดลูกล่าช้า การจะเลือกเกณฑ์ใดจึงขึ้นกับศักยภาพของเครื่องตรวจความถี่สูงและทักษะของผู้ตรวจ รวมถึงสิ่งตรวจพบและอาการของผู้ป่วย ซึ่งหากยังมีความคลุมเครือโดยที่ผู้ป่วยไม่มีอาการอะไรชัดเจนแนะนำให้ใช้เกณฑ์ค่าต่างของ β -hCG ที่ร้อยละ 35 - 50 และทำการตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด

ระดับโปรเจสเทอโรน เป็นตัวชี้วัดที่ดีถึงการมีชีวิตของการตั้งครรภ์ แต่ไม่ชัดเจนในการบอกตำแหน่งการตั้งครรภ์^(3, 7, 8, 17) จึงใช้เพื่อประกอบการวินิจฉัยเท่านั้น โดยระดับที่สูงกว่า 25 โดยเฉพาะอย่างยิ่งสูงกว่า 60 ng/mL บ่งถึงการที่ทารกยังมีชีวิต และระดับที่น้อยกว่า 5- 10 ng/mL สัมพันธ์กับการตั้งครรภ์ผิดปกติที่กำลังจะแท้ง โดยมีความไวร้อยละ 66.5 และความจำเพาะร้อยละ 96.3^(3, 4, 8) แต่ระดับที่น้อยกว่า 3.2 - 6 ng/mL จะมีความไวร้อยละ 74.6 และความจำเพาะร้อยละ 98.4 ทั้งนี้ร้อยละ 1.5 ของผู้ป่วยท้องนอกมดลูกอาจมีระดับโปรเจสเทอโรนสูงกว่า 25 ng/mL ได้⁽⁵⁾

Serum marker อื่น ๆ ที่อาจช่วยในการวินิจฉัยการท้องนอกมดลูก ยังมีการศึกษา Creatine kinase, vascular endothelial growth factor (VEGF), CA125, activin A, inhibin A, leukaemia inhibitory factor (LIF), pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A), alpha-fetoprotein, insulin-like growth factor-binding protein, metalloprotease⁽¹²⁾, fibronectin, relaxin, interleukin, tumor necrosis factor, estradiol และ cell-free fetal DNA ซึ่งยังไม่ได้ผลเป็นที่น่าพอใจ และอาจต้องใช้ biomarker มากกว่า 1 ตัวในการช่วยวินิจฉัย นอกจากนี้ยังมีการพัฒนาโปรแกรม เพื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์และวินิจฉัยการท้องนอกมดลูก^(3-5, 8, 18)

การขูดมดลูก กระทำเมื่อแน่ใจว่าไม่มีการตั้งครรภ์ที่สมบูรณ์ในมดลูก แต่ไม่แน่ใจว่ามีการตั้งครรภ์นอกมดลูกหรือไม่ หากไม่พบ chorionic villi ในมดลูก และระดับ β -hCG ยังคงสูงอยู่ ก็จะเข้าได้กับการท้องนอกมดลูก^(3, 5) ทั้งนี้แนะนำให้ขูดมดลูกเฉพาะในรายที่ไม่พบการตั้งครรภ์ในมดลูก โดยมีระดับ hCG มากกว่า 2,000 IU/ml และมีระดับ hCG เพิ่มขึ้นน้อยกว่า ร้อยละ 50 - 63 ใน 48 ชั่วโมง หรือมีระดับ hCG ที่ลดลงน้อยกว่าร้อยละ 20 ในเวลา 48 ชั่วโมง⁽³⁾ หลังขูดมดลูก 24 ชั่วโมงหากระดับ β -hCG ลดต่ำลงร้อยละ 15 - 20 ก็จะแสดงถึงการตั้งครรภ์ผิดปกติในมดลูก⁽⁴⁾ ทั้งนี้การขูดมดลูกควรกระทำด้วยความนุ่มนวล เนื่องจากเนื้อเยื่อโพรงมดลูก โดยเฉพาะอย่างยิ่งขณะตั้งครรภ์มีความอ่อนนุ่มและเสียหายได้ง่าย ก่อให้เกิดพังผืดในโพรงมดลูก (intrauterine adhesions; asherman syndrome, uterine synechia) ได้ภายหลัง⁽¹⁹⁾ สำหรับการทำ

endometrial sampling ที่ปกติถือว่ามีประสิทธิภาพในการตรวจหาพยาธิสภาพเช่น endometrial hyperplasia/ cancer แต่มีการศึกษาการตรวจหา chorionic villi น้อยแม้จะพบว่ามีความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 80 แต่กลับพบว่ามีความไวเพียงร้อยละ 30-63 จึงไม่แนะนำให้ใช้ endometrium sampling ในการตรวจหา chorionic villi เพื่อยืนยันตำแหน่งที่ตั้งครรภ์^(4, 6, 20, 21)

การรักษา

หากสัญญาณชีพปกติ ต้องมั่นใจการวินิจฉัยก่อนการรักษา เพราะอาจเป็นการให้ยาหรือขูดมดลูกการตั้งครรภ์ปกติในโพรงมดลูก⁽²⁾ สำหรับผู้ป่วยท้องนอกมดลูกสามารถรักษาโดยใช้ยาหรือผ่าตัดขึ้นกับ อาการและความต้องการของผู้ป่วย และความรุนแรงของโรค โดยมีข้อห้ามในการให้ยารักษาในผู้ป่วยที่มีสัญญาณชีพไม่คงที่ หรือมีอาการแสดงที่บ่งชี้ถึงการแตกของท่อหน้าไข่⁽¹⁰⁾ ซึ่งต้องรับการผ่าตัดโดยเร็ว ทั้งนี้ประเด็นการรักษายังได้กล่าวในบทต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Shaw JL, Dey SK, Critchley HO, Horne AW. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. Hum Reprod Update 2010;16:432-44.
2. Mausner Geffen E, Slywotzky C, Bennett G. Pitfalls and tips in the diagnosis of ectopic pregnancy. Abdom Radiol (NY) 2017;42:1524-42.
3. Kirk E, Bottomley C, Bourne T. Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location. Hum Reprod Update 2014;20:250-61.
4. Panelli DM, Phillips CH, Brady PC. Incidence, diagnosis and management of tubal and nontubal ectopic pregnancies: a review. Fertil Res Pract 2015;1:15.
5. Voedisch AJ, Frederick CE, Nicosia AF, Stovall TG. Early pregnancy loss and ectopic pregnancy. In: Berek JS, editor. Berek & Novak's Gynecology. Philadelphia, USA;619-51.
6. Fritz MA, Speroff L. Ectopic pregnancy. In: Fritz MA, Speroff L, editors. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8th ed. Philadelphia, USA2011;1383-412.
7. Ectopic Pregnancy and Miscarriage: Diagnosis and Initial Management in Early Pregnancy of Ectopic Pregnancy and Miscarriage. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London 2012.
8. Bobdiwala S, Al-Memar M, Farren J, Bourne T. Factors to consider in pregnancy of unknown location. Womens Health (Lond) 2017;13:27-33.
9. Berry J, Davey M, Hon MS, Behrens R. Optimising the diagnosis of ectopic pregnancy. J Obstet Gynaecol 2016;36:437-9.
10. ACOG Practice Bulletin No. 193 Summary: Tubal Ectopic Pregnancy. Obstet Gynecol 2018;131:613-5.

11. Condous G, Kirk E, Lu C, Van Huffel S, Gevaert O, De Moor B, et al. Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:770-5.
12. Doubilet PM, Benson CB. Further evidence against the reliability of the human chorionic gonadotropin discriminatory level. *J Ultrasound Med* 2011;30:1637-42.
13. Ko JK, Cheung VY. Time to revisit the human chorionic gonadotropin discriminatory level in the management of pregnancy of unknown location. *J Ultrasound Med* 2014;33:465-71.
14. van Mello NM, Mol F, Opmeer BC, Ankum WM, Barnhart K, Coomarasamy A, et al. Diagnostic value of serum hCG on the outcome of pregnancy of unknown location: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:603-17.
15. Kirk E, Condous G, Van Calster B, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. Rationalizing the follow-up of pregnancies of unknown location. *Hum Reprod* 2007;22:1744-50.
16. Fistouris J, Bergh C, Strandell A. Classification of pregnancies of unknown location according to four different hCG-based protocols. *Hum Reprod* 2016;31:2203-11.
17. Verhaegen J, Gallos ID, van Mello NM, Abdel-Aziz M, Takwoingi Y, Harb H, et al. Accuracy of single progesterone test to predict early pregnancy outcome in women with pain or bleeding: meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2012;345:e6077.
18. Van Calster B, Abdallah Y, Guha S, Kirk E, Van Hoorde K, Condous G, et al. Rationalizing the management of pregnancies of unknown location: temporal and external validation of a risk prediction model on 1962 pregnancies. *Hum Reprod* 2013;28:609-16.
19. Pongpattanawut C, Pantasri T, Sreshthaputra O, Sanmee U. Intrauterine adhesions: causes and treatment outcomes among Thai women. *J Med Assoc Thai* 2016;99:1067-72.
20. Barnhart KT, Gracia CR, Reindl B, Wheeler JE. Usefulness of pipelle endometrial biopsy in the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:906-9.
21. Ries A, Singson P, Bidus M, Barnes JG. Use of the endometrial pipelle in the diagnosis of early abnormal gestations. *Fertil Steril* 2000;74:593-5.

Syphilis

ศ.นพ.วีระพล จันทรดียิ่ง

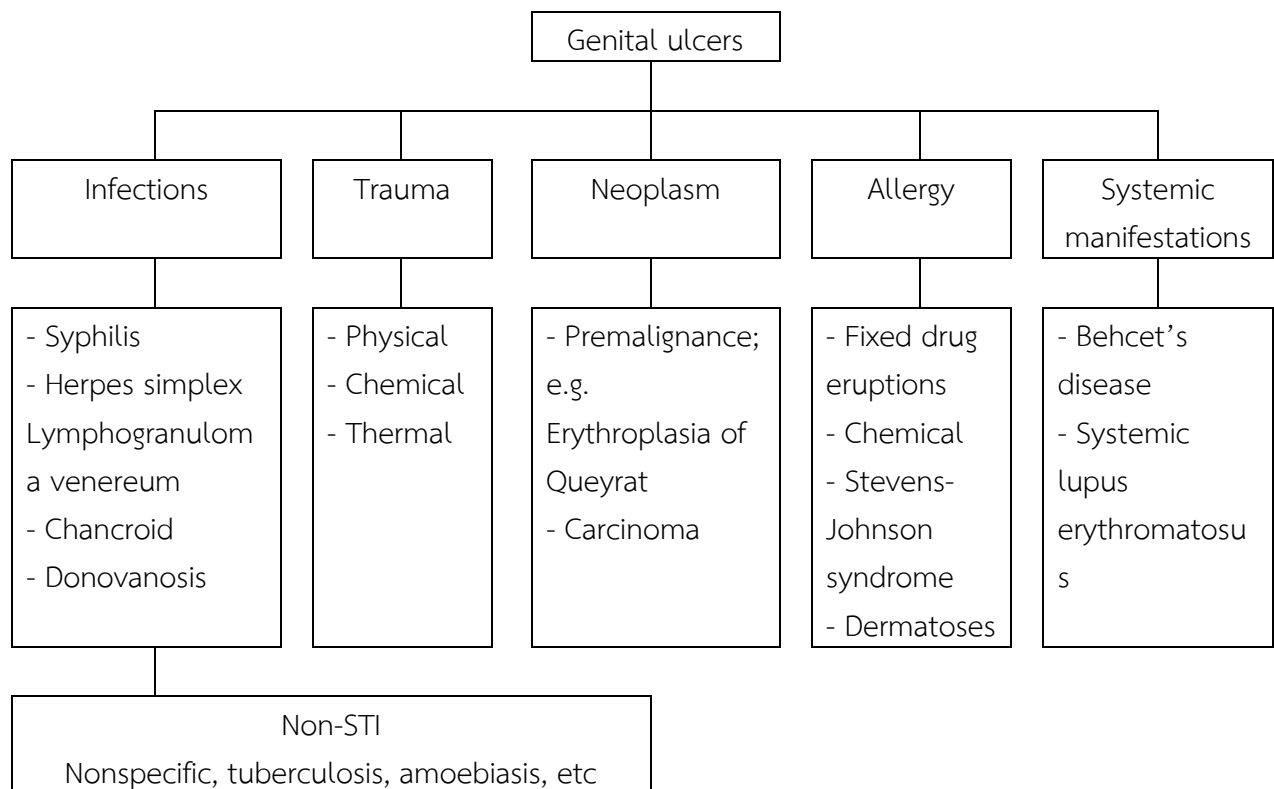
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา

พญ.ณัฐพร จันทรดียิ่ง

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

Introduction to genital ulcers



Spirochetes

Treponema

- *Treponema pallidum* (syphilis)
- *Treponema pertenue* (yaws)
- *Treponema carateum* (pinta)

Borrelia

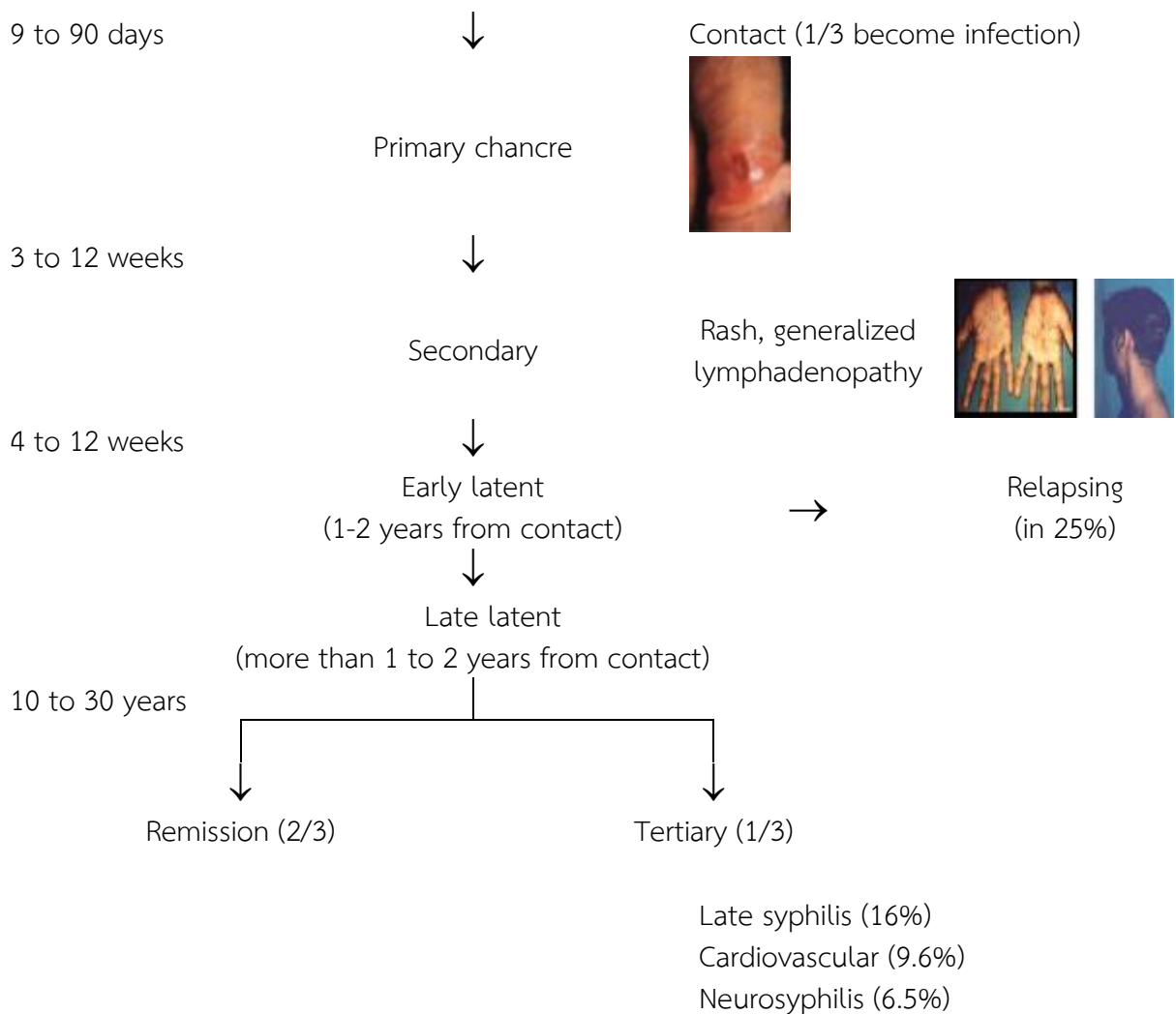
- *Borrelia recurrentis* (relapsing fever)
- *Borrelia burgdorferi* (Lyme disease)

Leptospira

- *Leptospira interrogans*
 - Leptospirosis (Weil's disease)

Syphilis

Course of untreated syphilis



Syphilis - Mode of transmission

- Man is the only natural host and reservoir
- Moist skin or mucosal lesion transmits the disease
 - sexual transmission
 - vertical transmission
 - accidental inoculation
 - blood transfusion

Primary syphilis

- Primary chancre, hard sore
- Usually asymptomatic
- Heals spontaneously
- Syphilis serology may be negative
- Genital ulcer
 - painless, non tender rounded with well-defined regular edges, may be raised or rolled out, floor clean looking
 - indurated, button-like feel
- Regional lymph nodes
 - painless
 - small, discrete, non tender, firm and rubbery

Atypical lesion

- multiple ulcers: 50%
- painful ulcers: 25%
- non-indurates: 33%

Secondary syphilis

- Manifests 2 to 8 weeks after primary chancre
- Commonest involved tissue
 - skin
 - mucous membrane
 - lymph node

Also involve

- bone
- eye
- nervous system
- abdominal organs

- Constitutional symptoms
 - low grade fever
 - malaise
 - headache
 - anorexia
 - persistent headache

Latent syphilis

Latent syphilis by definition is the stage in which there is a positive serological test for syphilis in the absence of any clinical disease symptoms or signs

- **Early latent** - confines to the first 2 years of infection and is infectious. The infectivity decreases as the time lapses
- **Late latent** - infection is more than 2 years duration (noninfectious, but can be transmitted by a pregnant woman to her foetus)

Patients who have latent syphilis of unknown duration should be managed as if late latent syphilis, tertiary or late syphilis

Tertiary or late latent syphilis is a noncontagious but highly destructive phase of syphilis which may take many years to develop. It may manifest itself in several forms

- Late benign or gummatous syphilis
- Cardiovascular syphilis
- Neurosyphilis

Benign tertiary syphilis

Gummas are nodules (resultant scarring) found in any tissue or organ, but commonly found in:

- Skin
- Bone
- Mucosa
- Viscera
- Testis
- Muscle
- Ocular structure
- Central nervous system

Cardiovascular syphilis

- 3 times more common in men than women

- Predilection for vasa vasorum of aorta (ascending); all 3 layers of aorta involved
 - intima; diffusely diseased, extensive plaque formation
 - media; patchy necrosis
 - adventitia; fibrous thickening
- Aortic aneurysm, aortic insufficiency, coronary stenosis, rarely myocarditis

Neurosyphilis

Asymptomatic

- Early (secondary / HIV)
- Late

Parenchymatous

- General paresis
- Tabes dorsalis
- Tabopareis (mixed)
- Optic atrophy

Meningeal

- Acute meningitis
- Meningovascular
- Cerebral
- Spinal

Gummatous

- Cerebral
- Spinal

Neurosyphilis - Common presentations

- Meningitis; cranial nerve palsies, deafness
- Meningovascular; hemiparesis, aphasia, seizures
- Parenchymatous; psychiatric (dementia), neurological (Argyll Robertson pupil, tremors, impaired handwriting and speech)
- Tabes dorsalis; lightning pains, paraesthesia, post column signs, pupils

Clinical manifestations of early syphilis gender difference

- All the manifestations of syphilis tend to be milder and less outspoken in women
- Women were thought to have relatively greater immunity to syphilis, which was hypothesized to be due to the greater degree of lymphocytosis in women, or protective hormonal influences
- Women tended to present less frequently in the primary stage and more frequently in the secondary stage of syphilis
 - primary lesions in women may not be as readily noticed given the classically painless nature of the primary chancre and the possibility that lesion can be asymptomatic if located on the cervix

Syphilis and pregnancy

Risk of mother to infant transmission	Impact	Prevention of vertical transmission
- During pregnancy and secondary syphilis: 100% - During primary first year 80 to 90% - During first four years: 70% - After 4 years: transmission very rare	- Mortality (40%) - Spontaneous abortion - Still birth - Neonatal death - Serious morbidity (50%) - Non-immune hydrops - Intrauterine growth - Serious sequelae in live born infected children - hepatosplenomegaly - cardiac and skeletal manifestations - Hutchinson's triad and other stigmata	- Serological screening of couple by Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) and other test - Treatment of pregnant lady with benzathine penicillin - If pregnant lady is sensitive to penicillin treat with erythromycin but newborn baby must be offered penicillin

Diagnosis of syphilis

- Evaluation of presenting signs and symptoms as well as contact history
- Darkfield examination of exudative material in syphilitic lesions
- Serological approaches
 - Non-treponemal tests
 - Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)
 - Rapid Plasma Reagin (RPR)
 - Treponemal tests
 - Enzyme Immunoassay (EIA)
 - Treponemal Pallidum Hemagglutination Assay (TPHA) / Treponemal Pallidum Particle Agglutination Assay (TPPA)

- Fluorescent Treponemal Antibody Absorption (FTA Abs)
- Treponemal Immobilization (TPI)
- Biopsy

Indications for lumbar puncture (Cerebrospinal fluid - CSF examination)

- Neurological / ophthalmic signs or symptoms
- Evidence of active tertiary syphilis
- Treatment failure

HIV co-infection

- Late latent syphilis or syphilis of unknown duration
- Syphilis with RPR more than 1:32; possibly
- Syphilis with CD4+ less than 350 cells/mm³; possibly

Diagnosis of syphilis

- **During primary infection**
 - darkfield examination of exudate from lesion shows typical spirochetes
 - trained technician required
 - highly specific and gives immediate results
 - 80% sensitivity
 - becomes negative if a single dose of treponemicidal drug consumed or antiseptic agent applied to lesion/s
- **All other stages**
 - serological tests
 - screening; EIA / VDRL / RPR
 - confirmatory; TPHA / TPPA / FTA-Abs

Serological tests for syphilis

1. **VDRL / RPR; non-specific screening tests**
 - qualitative test for screening
 - quantitative test for follow up (dilution)
 - can be used for CSF
 - window period 1 to 4 weeks
 - false positive; in hepatitis, infectious mononucleosis, malaria, leprosy, malignancy, systemic lupus erythematosus (SLE), pregnancy, technical
2. **TPHA / TPPA / TPI; specific tests**
 - takes longer time to become positive

- once reactive remains positive for lifetime
- 3. **FTA-Abs;** specific test

Interpretation of serological test

FTA-Abs;	Reactive in the 2nd week after infection
VDRL / RPR;	Reactive in the 3rd week after infection
TPHA;	Reactive in the 4th week after infection
TPI;	Reactive in the 6th week after infection
VDRL / RPR;	Useful for screening and for follow-up. Becomes negative after adequate treatment in most of the cases
FTA-Abs / TPHA;	Useful only for confirmation. Not useful for follow-up. Do not become negative after treatment

Serological pattern in treated early syphilis

Serology becomes negative in this order:

VDRL;	3 to 6 Months
FTA-IgM;	3 to 9 Months
	12 to 18 months in late disease
FTA-IgG, TPHA;	Positive for long time (mostly lifelong)

Interpretation of different serological tests in syphilis

VDRL	FTA-ABS	TPHA	Interpretation
+	+	+	Untreated or recently treated primary syphilis
+	+	-	False positive VDRL and FTA
+	-	+	False positive VDRL and TPHA or false negative FTA-Abs
-	+	+	Treated syphilis, untreated late syphilis
+	-	-	Biological false positive
-	+	-	Early primary syphilis or untreated / recently treated or false positive FTA-Abs
-	-	+	Treated syphilis false positive TPHA

Percentage of positivity of different serological tests

Test / stage	Primary	secondary	Latent	Late
VDRL (after treatment)	75% + (-)	100% + (-)	75% + (-/+)	75% + (+)
FTA-Abs (after treatment)	90% + (+)	100% + (+)	97% + (+)	100% + (+)
TPHA (after treatment)	60% + (+)	100% + (+)	97% + (+)	100% + (+)

VDRL - False positive

1:8 or above; syphilis

1:8 or less; syphilis or false positive

Less than 6 months; acute false positive

Bacterial; tuberculosis, leprosy V

Viral; many viral infections (hepatitis) Post vaccination

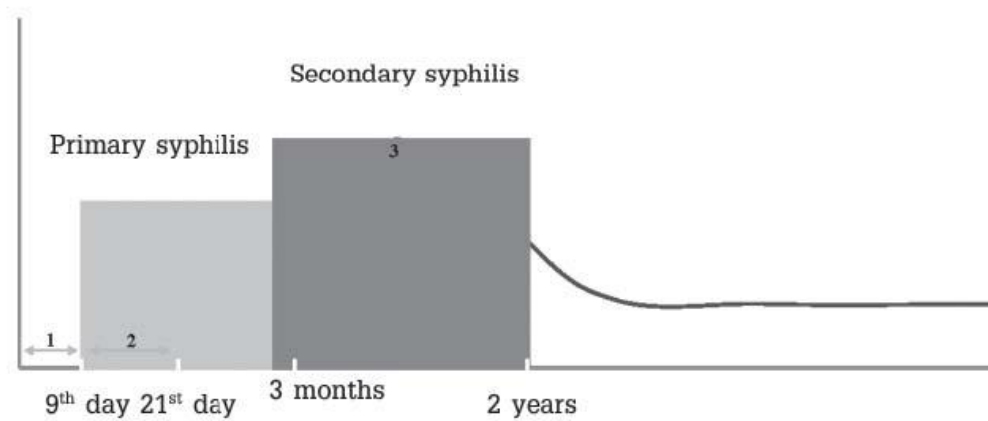
More than 6 months; chronic false positive

▪ Chlamydia; trachomatis Inclusion Conjunctive agent (TRIC), Lymphogranuloma venereum ▪ Parasitic; malaria ▪ Autoimmune disorders - Rh, arthritis, Hashimoto's connective tissue disorders - Systemic lupus erythromatosus, arteritis ▪ Malignancy; leukemia	Old age Pregnancy Drug addicts (intravenous)
---	---

Specific tests (TPHA / FTA-Abs) - False positive

▪ Lyme disease ▪ Leprosy ▪ Malaria ▪ Infectious mononucleosis ▪ Relapsing fever ▪ Leptospirosis	▪ Systemic lupus erythromatosus ▪ Autoimmune disorders ▪ Malignancies ▪ Genital herpes
--	---

Syphilis positive and VDRL negative (false negative)



1. Incubating syphilis
2. Seronegative primary syphilis
3. Prozone phenomena, and
 - Immune deficiency; disease, drugs
 - Technical error

Serological criteria for congenital syphilis

VDRL positive	In mother
VDRL positive	In infant
Infant ↑	Infant ↓
	Passive transport
Mother ↓	Mother ↑

FTA-Abs, Ig M in infant

IgM antibody do not cross placental barrier

Syphilis treatment - Principles

- Penicillin remains drug of choice for all stages
- Treponemicidal level should be achieved in serum, and in the case of neurosyphilis, in the CSF

- Penicillin level of more than 0.018 mg/L (30 IU/L) is treponemicidal, but higher concentration may be preferable (0.36 mg/L) for more rapid elimination of treponemes
- Duration of treponemicidal level should be at least 7 to 10 days to cover a number of division times (30 to 33 hours) of treponeme in early syphilis; subtreponemal level should not exceed 24 to 30 hours
- Longer duration required in latent stage of disease (division of treponemes much slower in late syphilis)
- Treponemes may persist despite apparently successful treatment
- The host immune response is very important; 60% of untreated patients never develop late complications of syphilis
- CSF involvement is common in early syphilis but standard courses of therapy don't achieve treponemicidal levels in CSF

Aim of treatment in pregnancy

- To render the mother noninfectious as early as possible
- To relieve maternal symptoms and signs
- To prevent clinical manifestations and sequelae of congenital syphilis in the foetus
- To prevent maternal progression of disease
- To "cure" syphilitic infection in the foetus if already established

Aim of treatment in late disease (except neurosyphilis)

- To relieve symptoms and signs (i.e. clinical manifestations of disease)
- To prevent vertical transmission
- To stop further progression to cardiovascular or neurosyphilis

Aim of treatment in neurosyphilis

- To arrest progression of disease, and allow recovery of neurological function to a degree consistent with irreversible structural damage already suffered
- To prevent further progression of neurological or other organ system disease

Needs treponemicidal levels in CSF - not achieved with benzathine or daily procaine penicillin

- High dose aqueous crystalline penicillin G (benzyl penicillin) 18 to 24 million units (mIU) intravenous (IV) daily for 10 to 14 days, administered as 3 to 4 mIU 4 hourly or continuous infusion

- High dose of procaine penicillin 2.4 mIU intramuscular (IM) daily, and probenecid 500 mg orally four times a day both for 10 to 14 days
- High dose oral amoxicillin with probenecid

The penicillin allergic patient

- Doxycycline is recommended except in pregnancy (compliance issues should be considered)
- Penicillin desensitization is recommended in pregnancy (practical issues need to be addressed)
- Other possibilities; ceftriaxone, cross allergenicity to penicillin (5 to 8%)
- Azithromycin (azithromycin treatment failure has been documented)

Primary, secondary and early latent syphilis

Route	Medication and dose	Duration of treatment
IM	Procaine penicillin 600,000 IU	Daily for 10 days
IM	Benzathine penicillin 2.4 mIU	If pregnant, three doses, one week apart If HIV positive; as neurosyphilis
Oral	Doxycycline 200 mg	Daily for 14 days
Oral	Azithromycin 500 mg	Daily for 10 days
IV or IM	Ceftriaxone 1 g	Daily for 10 days

The only method available to “prove” cure of syphilis depends on a 4-fold (2-dilution) reduction in the antibody response to a VDRL or RPR after treatment, within 6 months in primary / secondary syphilis or within 24 months in latent syphilis

Late latent, tertiary syphilis

Route	Medication and dose	Duration of treatment
IM	Procaine penicillin 600,000 IU to 1.2 mIU	Daily for 17 to 21 days
IM	Aqueous crystalline penicillin G (benzyl penicillin) 18-24 mIU, in divided dose 3-4 mIU 4 hourly	Daily for 17 days
IV or IM	Ceftriaxone 2 g	Daily for 14 days
Oral	Doxycycline 200 mg	Daily for 28 days

Jarisch-Herxheimer reaction

- In 33% primary syphilis; 66% secondary syphilis treatment is followed by a febrile reaction with chills, fevers, arthralgias, headache and (transitory) increased prominence of lesions
- Due to release of treponemal endotoxins
- Occurs 4 to 6 hours after treatment; subsides within 24 hours
- Reassurance and anti-inflammatories helps in management

Further readings

1. Aldave AJ, King JA, Cunningham ET Jr. Ocular syphilis. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:609-11.
2. Augenbraun MH, Workowsky K. Ceftriaxone therapy for syphilis: report from the emerging infections network. *Clin Infect Dis* 1999;29:1337-8.
3. Augenbraun MH, Rolfs R. Treatment of syphilis, 1998: nonpregnant adult. *Clin Infect Dis* 1999;2: S21-8.
4. Berkowitz K, Baxi L, Fox HE. False-negative syphilis screening: the Prozone phenomenon, nonimmune hydrops, and the diagnosis of syphilis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:975-7.
5. Bordon J, Martinez-Vazquez C, de la Fuente-Aguado J. Response to standard syphilis treatment in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1999;18:729-32.
6. Brown DL, Frank JE. Diagnosis and management of syphilis. *Am Fam Physician* 2003;68:283-90.
7. Browning DJ. Posterior segment manifestations of active ocular syphilis, their response to a neurosyphilis regimen of penicillin therapy, and the influence of human immunodeficiency virus status on response. *Ophthalmology* 2000;107:2015-23.
8. Buchacz K, Patel P, Taylor M, Kerndt PR, Holmberg SD, et al. Syphilis increased HIV viral load and decrease CD4+ cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infection. *AIDS* 2004;18:2075-79.
9. Clintron R, Pachner AR. Spirochetal diseases of the nervous system. *Curr Opin Neurol* 1994;7:217-22.
10. Cohen CR, Mugo NR, Astete SG, Odondo R, Manhart LE, Kiethlbauch JA, et al. Increasing detection of asymptomatic syphilis in HIV patients. *Sex Transm Infect* 2005;81:217-19.

11. Corie-Smith G. The continuing legacy of the Tuskegee Syphilis Study: considerations for clinical investigation. *Am J Med Sci* 1999;317:5-8.
12. Deschenes J, Seamone CD, Baines MG. Acquired ocular syphilis: diagnosis and treatment. *Ann Ophthalmol* 1992;24:134-8.
13. Diaz-Valle D, Allen DP, Sanchez AA, Aguado CB, Benitez Del Castillo JM. Simultaneous bilateral exudative retinal detachment and peripheral necrotizing retinitis as presenting manifestations of concurrent HIV and syphilis infection. *Ocul Immunol Inflamm* 2005;13:459-62.
14. DiCarlo RP, Martin DH. The clinical diagnosis of genital ulcer disease in men. *Clin Infect Dis* 1997;25:292-8.
15. Donders GG. Management of genital infections in pregnant women. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:55-61.
16. Donovan B. Sexually transmissible infections other than HIV. *Lancet* 2004;363:545-56.
17. Fathilah J, Choo MM. The Jarisch-Herxheimer reaction in ocular syphilis. *Med J Malaysia* 2003;58:437-9.
18. Fuimara NJ. Treatment of primary and secondary syphilis: Serological response. *JAMA* 1980;243:2500-2.
19. Garfinkel M, Blumstein H. Gender different in testing for syphilis in emergency department patients diagnosed with sexually transmitted diseases. *J Emerg Med* 1999;17:937-40.
20. Garnett GP, Aral SO, Hoyle DV, Cates W Jr, Anderson RM. The natural history of syphilis. Implications for the transmission dynamics and control of infection. *Sex Transm Dis* 1997;24:185-200.
21. Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis: resurgence of an old problem. *JAMA* 2003;290:1510-4.
22. Goldmeier D, Hay P. A review and update on adult syphilis, with particular reference to its treatment. *Int J STD AIDS* 1993;4:70-82.
23. Gordon SM, Eaton ME, George R, Larsen S, Lukehart SA, Kuypers J, et al. The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin G in patient with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994;331:1469-73.
24. Hastle P, Lavery M. The Prozone phenomenon in syphilis associated with HIV infection. *Arch Intern Med* 1994;154:1643-4.
25. Huppert JS, Motensen JE, Reed JL, Kahn JA, Rich KD, Miller WC, et al. Rapid antigen testing compares favorably with transcription-mediated amplification assay for the 2007;45:194-8.

26. Jurado RL, Compbell J, Martin PD. Prozone phenomenon in secondary syphilis – Has its time arrived? Arch Intern Med 1993;153:2496-8.
27. Kane BG, Degutis LC, Sayward HK, D’Onofrio G. Compliance with the Centers for Disease Control and Prevention recommendations for the diagnosis and treatment of sexually transmitted diseases. Acad Emerg Med 2004;11:371-7.
28. Lair L, Naidech AM. Modern neurosyphilis presentation of neurosyphilis. Neurology 2004;63:1331-3.
29. Libois A, De Wit S, Poll B, Garcia F, Florence E, Del Rio A, et al. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. Sex Transm Dis 2007;34:141-4.
30. Mackay IM, Harnett G, Jeoffreys N, Bastian I, Sriprakash KS, Siebert D, et al. Detection and discrimination of herpes simplex virus, Haemophilus ducreyi, Treponema pallidum, and Calymmatobacterium (Klebsiella) granulomatosis from genital ulcers. Clin Infect Dis 2006;42:1431-8.
31. Pao D, Goh BT, Bingham JS. Management issues in syphilis. Drugs. 2002;62: 1447-61.
32. Rosen T, Brwon TJ. Genital ulcers. Evaluation and treatment. Dermatol Clin 1998;16:673-85.
33. Sadiq ST, McSorley J, Copas AJ, Bennett J, Edwards SJ, Kayes S, et al. The effects of early syphilis on CD4 count and HIV-1 RNA viral load in blood and semen. Sex Transm Infect 2005;81:380-5.
34. Sanchez PJ, Wendel GD. Syphilis in pregnancy. Clin Perinatol 1997;24:71-90.
35. Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006;55:1-94.

ภาวะติดเชื้อซิฟิลิสแต่กำเนิด (Congenital Syphilis)

รศ.พญ.รัชฎา กิจสมมารณ

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ภาวะติดเชื้อซิฟิลิสแต่กำเนิด (congenital syphilis) มีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นอย่างมากในระยะ 10 ปีที่ผ่านมาทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ⁽¹⁾ จากงานวิจัยย้อนหลังในโรงพยาบาลศิริราช โดยพบอุบัติการณ์ 0.5 ราย ต่อทารกเกิดมีชีพ 1,000 คน⁽²⁾ ซึ่งการติดเชื้อนี้เป็นหนึ่งในสาเหตุสำคัญของภาวะทารกตายคลอดหรือตายในระยะทารก ภาวะเกิดก่อนกำหนด และการเกิดความเจ็บป่วยรุนแรงจากการติดเชื้อแต่กำเนิด^(1, 3) ดังนั้นองค์การสหประชาชาติ จึงได้ประกาศนโยบายควบคุมและป้องกัน การเกิดภาวะติดเชื้อซิฟิลิสแต่กำเนิดทั่วโลก ขึ้นตั้งแต่ปีพ.ศ.2559⁽⁴⁾ ซึ่งประเทศไทยได้รับการยอมรับในระดับนานาชาติ ถึงความสำเร็จในการควบคุมการ ติดเชื้อซิฟิลิสจากมารดาสู่ทารกเป็นประเทศแรกในภูมิภาคเอเชีย⁽⁵⁾

ทารกได้รับเชื้อ *Treponema pallidum* ขณะอยู่ในครรภ์จากมารดาผ่านทางรก หรือจากการสัมผัส ผื่นตุ่มบริเวณผิวหนังมารดาที่มีเชื้อขณะเกิด จึงมีอาการผิดปกติได้ตั้งแตอยู่ในครรภ์ ระยะแรกเกิด และต่อเนื่องไปจนโต ส่งผลให้เกิดความพิการทุพลภาพ และอาจถึงขั้นเสียชีวิตได้ เนื่องจากภาวะนี้ถือเป็นโรคที่ป้องกันและรักษาได้ อีกทั้งการวินิจฉัยและรักษาทารกหลังเกิด ยังไม่สามารถป้องกันการเกิดภาวะเจ็บป่วยหรือทุพลภาพของทารกได้ทัน ดังนั้น การตรวจคัดกรองหญิงตั้งครรภ์ทุกคน เพื่อให้การวินิจฉัย ตลอดจนถึงติดตามการรักษาอย่างเหมาะสมของสตรีแพทย์ นับเป็นกลไกสำคัญที่สุดในการลดอุบัติการณ์ของภาวะนี้ อันจะช่วยลดทั้งอัตราการตายคลอด ภาวะเกิดก่อนกำหนด และอัตราการตายของทารกภายในอายุ 28 วันหลังเกิด⁽⁶⁾ ทั้งนี้ บทบาทของกุมารแพทย์จะทำหน้าที่ตรวจประเมินทารก พิจารณาขั้นตอนการวินิจฉัยและรักษา รวมไปถึงติดตามผลการรักษาโรคและระบบต่าง ๆ ที่เกิดความผิดปกติ ซึ่งการวินิจฉัยจะทำใน 2 กรณี คือ กรณีที่มีประวัติการติดเชื้อระหว่างตั้งครรภ์ในมารดา และกรณีที่ไม่มีประวัติชัดเจน แต่มีอาการผิดปกติที่เข้าได้กับภาวะติดเชื้อซิฟิลิสแต่กำเนิด

แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาภาวะติดเชื้อซิฟิลิสแต่กำเนิด

การวินิจฉัยภาวะติดเชื้อซิฟิลิสแต่กำเนิด ในทารกอายุน้อยกว่า 30 วัน ในบางครั้งทำได้ยาก เนื่องจากผลตรวจเลือดทั้ง non-treponemal และ treponemal test ชนิดที่เป็น IgG antibody ยังสามารถเป็นบวกได้จากมารดาผ่านทางรก การวางแผนการวินิจฉัยจึงต้องพิจารณาจากปัจจัยของมารดา และผลตรวจร่างกายทารกร่วมกัน โดยมีประเด็นสำคัญดังนี้^(7, 8)

1. การวินิจฉัยภาวะติดเชื้อซิฟิลิสระหว่างตั้งครรภ์ของมารดา

หญิงตั้งครรภ์ทุกคนต้องได้รับการตรวจคัดกรองภาวะติดเชื้อซิฟิลิส ตั้งแต่การฝากครรภ์ครั้งแรก ในกรณีที่เป็กลุ่มเสี่ยงหรือในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของโรคสูง ต้องตรวจซ้ำขณะอายุครรภ์ 28 - 32 สัปดาห์ และในรายที่มีความเสี่ยงควรต้องตรวจอีกครั้งเมื่อเข้าสู่ระยะคลอด โดยการตรวจเลือดควรทำวิธีเดียวกัน⁽⁹⁾

2. ประวัติการรักษาของมารดา⁽¹⁰⁾

เกณฑ์ยอมรับว่ามารดาได้รับการ “รักษาครบ” มีดังนี้

- 1) ได้รับยา benzathine penicillin G ครั้งละ 2.4 ล้านยูนิต เข้ากล้ามเนื้อ จำนวนครั้ง ตามระยะของโรคซิฟิลิส (primary, secondary และ early latent syphilis ให้ครั้ง เดียว ส่วน late latent syphilis ให้ยาทุก 3 สัปดาห์ติดต่อกัน 3 ครั้ง⁽¹¹⁾ และ
- 2) ได้รับยาเข็มสุดท้ายไม่ต่ำกว่า 4 สัปดาห์ก่อนคลอด

เกณฑ์ยอมรับว่ามารดาได้รับการ “รักษาไม่ครบ” มีดังนี้

- 1) ได้รับยากลุ่มอื่นนอกเหนือจากกลุ่ม penicillin G เช่น erythromycin, cephalosporin เป็นต้น หรือ
- 2) มารดาได้รับยาครบน้อยกว่า 4 สัปดาห์ก่อนคลอด หรือ
- 3) ไม่ได้รักษาหรือไม่มีหลักฐานว่าได้รับการรักษา หรือ
- 4) กลับเป็นซ้ำ (ผลตรวจระดับ non-treponemal test เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 4 เท่า)

3. อาการและอาการแสดงของทารก⁽¹²⁾

โดยทั่วไปจะแบ่งการเกิดอาการตามช่วงอายุที่แสดงอาการ

กลุ่มที่แสดงอาการระยะต้น (ก่อนอายุ 2 ปี) อาการที่พบในระยะแรก เช่น non-immune hydrops fetalis ตัวบวม ตับม้ามโต ตัวเหลือง โพรงจมูกอักเสบ ผื่นผิวหนังแบบ maculopapular มีไข้ ปอดอักเสบ ต่อม้ำเหลืองโต กระดูกอักเสบ เม็ดเลือดแดงแตก ตับอักเสบ ไม่ยอมขยับข้อ (pseudoparalysis) พบลักษณะผิดปกติเฉพาะของภาพรังสีกระดูก เช่น มีการทำลายของส่วน medial metaphysis ที่กระดูก tibia ทั้งสองข้าง (Wimberger sign)⁽¹³⁾ หรือบางรายไม่แสดงอาการในช่วงแรกเกิด

กลุ่มที่แสดงอาการภายหลัง (หลังอายุ 2 ปี) ซึ่งพบประมาณร้อยละ 40 ของทารกที่ไม่ได้รับการรักษาในช่วงแรกเกิด พบความผิดปกติเกี่ยวกับระบบประสาท ระบบกระดูกและข้อ ตา ผื่นหนังเป็นหลัก เช่น interstitial keratitis, eighth cranial nerve deafness, Hutchinson teeth (ลักษณะฟันซี่หน้าเป็นร่อง) ซึ่ง 3 ลักษณะข้างต้นเรียกว่า Hutchinson triad ส่วนอาการอื่น ๆ เช่น saddle-nose deformity, frontal bossing (Olympian brow), saber chins, clutton joints เป็นต้น ซึ่งจะไม่กล่าวถึงรายละเอียดในที่นี้

4. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจทางรังสี

- 1) ตรวจรกอหรือสายสะดือ โดยใช้การย้อมพิเศษ หรือตรวจ PCR for *T. pallidum*
- 2) ส่งเลือดตรวจ non-treponemal test ได้แก่ Rapid Plasma Reagin (RPR) และ Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) test เพื่อหาการติดเชื้อซิฟิลิส ทั้งในกรณีที่มประวัติการติดเชื้อระหว่างตั้งครรภ์ในมารดา หรือกรณีที่ทารกมีอาการเข้าได้กับโรค ซึ่งต้องเจาะเลือดทารกหลังเกิดส่งตรวจ ไม่ควรเก็บเลือดสายสะดือ เนื่องจากอาจทำให้เกิดผลบวกลวงจากการปนเปื้อนเลือดมารดา หรือเกิดผลบวกลวงจากการดูดได้ wharton's jelly ที่สายสะดือ และไม่แนะนำให้ส่งตรวจ treponemal test (fluorescent

treponemal antibody absorption (FTA-ABS) test, *T. pallidum* particle agglutination test (TPPA), *T. pallidum* haemagglutination assay (TPHA)) เพราะแปลผลได้ยาก ซึ่งการแปลผล จะเปรียบเทียบกับผลเลือดของมารดาในขณะคลอด ซึ่งควรเป็นการตรวจชนิดเดียวกัน และควรวิเคราะห์ที่ห้องปฏิบัติการเดียวกัน หากมีระดับ titer มากกว่าของมารดาตั้งแต่ 4 เท่าเป็นต้นไป จะถือว่าทารกมีการติดเชื้อ⁽¹⁴⁾

3) ส่งตรวจ darkfield microscopy บริเวณผิวหนังที่สงสัยหรือสารคัดหลั่ง เช่น น้ำมูก น้ำเหลืองจากผิวหนัง เพื่อตรวจดูเชื้อ *T. pallidum* โดยตรง

4) ตรวจ complete blood counts และ platelet counts อาจพบลักษณะ Coombs-negative hemolytic anemia, leukocytosis และ thrombocytopenia

5) ตรวจ liver function test เพื่อหาภาวะตับอักเสบ ซึ่งจะพบระดับ transaminases และ alkaline phosphatase สูงขึ้น ค่า prothrombin time ยาวขึ้น

6) ตรวจการทำงานของไต อาจพบความผิดปกติแบบ nephrotic syndrome หรือ hematuria

7) ตรวจน้ำไขสันหลัง เพื่อวินิจฉัยภาวะ neurosyphilis โดยวิเคราะห์จำนวนเม็ดเลือดขาว และปริมาณโปรตีนที่เกินค่าปกติเป็นหลัก (เม็ดเลือดขาวเกิน 5 ตัว ต่อ ลบ.มม. และโปรตีนเกิน 40 มก./ดล.) โดยเฉพาะหากเม็ดเลือดขาวมากกว่า 25 ตัว ต่อ ลบ.มม. และโปรตีนมากกว่า 150 มก./ดล. อย่างไรก็ตาม ผลการตรวจน้ำไขสันหลังอาจไม่พบความผิดปกติได้ ซึ่งโดยทั่วไปจะทำการส่งตรวจ VDRL ร่วมด้วย ซึ่งการตรวจ VDRL ของน้ำไขสันหลังจะมีค่า specificity ที่ดีมาก แต่ค่า sensitivity ต่ำ ทารกที่มีการติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลางอาจมีผลตรวจ VDRL ของน้ำไขสันหลังเป็นลบได้ ดังนั้น จึงต้องพิจารณาร่วมกันทั้งการตรวจเม็ดเลือดและตรวจเฉพาะวิธี VDRL⁽¹⁰⁾

8) ตรวจภาพรังสีปอด หากพบมีการหายใจผิดปกติ ซึ่งจะพบลักษณะ interstitial pneumonitis ได้

9) ตรวจภาพรังสีกระดูก เพื่อหาลักษณะของ long bone เป็นหลัก ความผิดปกติที่พบได้บ่อย เช่น diaphysitis โดยพบลักษณะ periosteal reaction หรือ moth-eaten pattern ของกระดูก หรือมีลักษณะของ metaphysitis เป็นต้น⁽¹⁵⁾

10) ตรวจอุลตราซาวด์สมอง

11) ตรวจตา อาจพบลักษณะ chorioretinitis, glaucoma, uveitis

12) ตรวจการได้ยิน เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิด sensory neural hearing loss

จากประวัติของมารดาและผลการตรวจร่างกายทารกดังที่ได้กล่าวไป สามารถแบ่งทารกเป็น 4 กรณี ดังนี้⁽⁸⁾ (ตารางที่ 1)

1. Proven หรือ highly probable congenital syphilis
2. Possible congenital syphilis
3. Less likely congenital syphilis
4. Unlikely congenital syphilis

ตารางที่ 1 แนวทางการวินิจฉัยและรักษาภาวะติดเชื้อซิฟิลิสแต่กำเนิดในกรณีที่มาพบเป็นโรคขณะตั้งครรภ์^(8, 10, 16)

อาการของ congenital syphilis	พบคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่ง			การวินิจฉัย	แนวทางการดูแลรักษา*
	ประวัติการรักษาโรคซิฟิลิสขณะตั้งครรภ์	ระดับของผล NT ของทารกเทียบกับมารดา	ตรวจพบเชื้อจากการตรวจ Darkfield หรือ PCR		
มีอาการ		> 4 เท่า	พบ	Proven หรือ highly probable congenital syphilis	ตรวจเพิ่มเติม (รายละเอียดข้อ 4) • ตรวจน้ำไขสันหลัง • Complete blood count, platelet counts • ส่งตรวจเพิ่มตามข้อ 4 การรักษา (เลือกวิธีใดวิธีหนึ่ง) • Aqueous crystalline penicillin G ครั้งละ 50,000 ยูนิต/กก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชม. นาน 7 วัน หลังจากนั้นให้เปลี่ยนระยะเวลาเป็นทุก 8 ชม. จนครบ 10 วัน** • Procaine penicillin G ครั้งละ 50,000 ยูนิต/กก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ วันละครั้ง นาน 10 วัน
ไม่มีอาการ	ไม่ครบ (รายละเอียดข้อ 2)	≥ 4 เท่า		Possible congenital syphilis	ตรวจเพิ่มเติม (รายละเอียดข้อ 4) • ตรวจน้ำไขสันหลัง • Complete blood count, platelet counts • ตรวจภาพรังสีกระดูก

			การรักษา (เลือกวิธีใดวิธีหนึ่ง) • Aqueous crystalline penicillin G ครั้งละ 50,000 ยูนิต/กก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชม. นาน 7 วัน หลังจากนั้นให้เปลี่ยนระยะเวลาเป็นทุก 8 ชม. จนครบ 10 วัน** • Procaine penicillin G ครั้งละ 50,000 ยูนิต/กก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ วันละ 1 ครั้ง นาน 10 วัน • Benzathine penicillin G ครั้งละ 50,000 ยูนิต/กก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 1 ครั้ง ***
ไม่มีอาการ	ครบ < 4 เท่า (รายละเอียดข้อ 2)	Less likely congenital syphilis	• ไม่ต้องตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม • Benzathine penicillin G ครั้งละ 50,000 ยูนิต/กก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 1 ครั้ง
มีอาการ	รักษาครบก่อนตั้งครรถ์ แต่ยังคงมีผล NT ระดับต่ำ ๆ (VDRL<1:2, RPR<1:4) อย่างคงที่ (Serofast)	Unlikely congenital syphilis	• ไม่ต้องตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม • ไม่ต้องให้การรักษา แต่ต้องติดตามผล NTT จนกว่าจะเป็นลบ หรืออายุ 6 เดือน (ดูรายละเอียดเรื่องการตรวจติดตาม) <u>หรือ</u> หากทารกมีผล NTT เป็นบวกและไม่แน่ใจเรื่องการติดตามผลเลือด พิจารณาให้ benzathine penicillin G 50,000 ยูนิต/กก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 1 ครั้ง และนัดติดตาม

NTT: non-treponemal test ได้แก่ การตรวจ Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) หรือ Rapid Plasma Reagin (RPR)

* หากทารกมีประวัติหรืออาการผิดปกติ ที่สงสัยว่าเกิดจากการแพ้ยากลุ่มเพนนิซิลิน ควรทำการ desensitization และรักษาด้วยยาปฏิชีวนะเพนนิซิลินเช่นเดิม เนื่องจากไม่มีข้อมูลที่เพียงพอเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการรักษาภาวะติดเชื้อฟิลิสแต่กำเนิดด้วยยาปฏิชีวนะอื่น หรือหากจำเป็นต้องให้ยาปฏิชีวนะที่ไม่ใช่เพนนิซิลิน ให้ปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ร่วมกับการติดตามอาการ ผลเลือดและตรวจน้ำไขสันหลังอย่างใกล้ชิด

ในกรณีที่ไม่มียา aqueous หรือ procaine penicillin G ให้พิจารณาใช้ ceftriaxone ขนาดที่ใช้สำหรับทารกแรกเกิดแทน แต่ต้องได้รับการติดตามอาการและผลเลือดภายหลังการรักษาอย่างใกล้ชิด รวมไปถึงการตรวจน้ำไขสันหลังซ้ำเมื่ออายุ 6 เดือนหากมีผลตรวจขณะแรกเกิดผิดปกติ

** หากทารกอายุเกิน 1 สัปดาห์ให้ aqueous crystalline penicillin G ครั้งละ 50,000 ยูนิต/กก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชม. นาน 10 วัน และหากเกิน 1 เดือนให้ ครั้งละ 50,000 ยูนิต/กก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 4 - 6 ชม. ทั้งนี้ หากขาดการรักษาเกิน 24 ชม. ให้เริ่มต้นรักษาใหม่ทั้งหมดอีก 10 วัน หากสงสัยภาวะ neurosyphilis ร่วมด้วย ให้ยา 10 - 14 วัน

*** ต้องมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและผลตรวจทางรังสีปกติ และสามารถมาตรวจติดตามได้ทุกครั้งเท่านั้น หากไม่สามารถตรวจเพิ่มเติมให้ครบทั้ง 3 ข้อ หรือไม่สามารถแปลผลการตรวจได้ ควรเลือกการรักษาโดย aqueous crystalline penicillin G ทางหลอดเลือดดำ นาน 10 วัน

การติดตามทารกที่วินิจฉัยภาวะติดเชื้อซิฟิลิสแต่กำเนิด^(8, 10, 16)

การตรวจติดตามทารกที่มารดาติดเชื้อซิฟิลิสขณะตั้งครรภ์จะทำการตรวจร่างกายอย่างละเอียดร่วมกับการตรวจเลือดชนิด non-treponemal test เป็นหลัก โดยจะทำการประเมินเป็นระยะๆ ทุก 2 - 3 เดือน จนกว่าผลเลือดจะเป็นลบ และไม่ตรวจ treponemal test เนื่องจากภูมิคุ้มกันของมารดาเป็นชนิด Ig G ที่สามารถส่งผ่านรกและคงอยู่ในเลือดทารกนานอย่างน้อย 15 เดือน

ทารกที่มีผลตรวจน้ำไขสันหลังตอนแรกเกิดผิดปกติ ต้องทำการตรวจน้ำไขสันหลังซ้ำทุก 6 เดือน จนกว่าจะปกติ เนื่องจากยังอาจมีการติดเชื้อซิฟิลิสในระบบประสาทได้ โดยที่ไม่แสดงอาการภายนอกที่ชัดเจน และหากพบว่าน้ำไขสันหลังยังมีผล VDRL เป็นบวกหรือตรวจพบเม็ดเลือดขาวและโปรตีนผิดปกติอย่างต่อเนื่อง ต้องให้การรักษารีกครั้ง รวมทั้งปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อร่วมกันประเมิน

ทารกกลุ่ม less likely หรือ unlikely congenital syphilis ที่ไม่ได้รับการรักษาหลังเกิด ควรต้องมีผลเลือดลดลงเมื่ออายุ 3 เดือนและเป็นลบเมื่ออายุ 6 เดือน ซึ่งหากผลเลือดเป็นลบภายในระยะเวลาดังกล่าว ถือว่าไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาและสามารถยุติการติดตามได้ ส่วนทารกที่ยังมีผลเลือดเป็นบวกเมื่ออายุ 6 - 12 เดือนแสดงว่ามีการติดเชื้อ ต้องทำการตรวจวินิจฉัยอีกครั้ง รวมถึงการตรวจน้ำไขสันหลังและให้การรักษาด้วย penicillin G นาน 10 วัน

ทารกแรกเกิดที่มารดามีผลตรวจ non-treponemal test เป็นบวกและผลเลือดทารกเป็นลบ ควรตรวจเลือดอีกครั้งเมื่ออายุ 3 เดือน

บทสรุป

ภาวะติดเชื้อซิฟิลิสแต่กำเนิดเป็นภาวะที่ป้องกันได้โดยการตรวจคัดกรองและให้การรักษาหญิงตั้งครรภ์อย่างครบถ้วนและเหมาะสม เนื่องจากสามารถทำให้ทารกเสียชีวิตและทำให้เกิดความเจ็บป่วยหรือทุพพลภาพในระยะยาว ทารกที่มารดามีการติดเชื้อระหว่างตั้งครรภ์ต้องได้รับการตรวจร่างกายและตรวจเลือดวินิจฉัย ในรายที่มีความเสี่ยงสูงต้องมีการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมหลายระบบที่เกี่ยวข้องเพื่อพิจารณาให้การรักษา รวมไปถึงการวางแผนติดตามเป็นระยะๆ จนกว่าจะปลอดภัย

เอกสารอ้างอิง

1. Newman, L, Kamb, M, Hawkes, S, Gomez, G, Say, L, Seuc, A, et al. Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data. PLoS Med 2013;10:e1001396.
2. ชนาภรณ์ โมกขมรรคกุล. อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงต่อโรคซิฟิลิสแต่กำเนิดในโรงพยาบาลศิริราช ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2548 ถึงปี พ.ศ. 2559: มหาวิทยาลัยมหิดล พ.ศ. 2561.
3. Qin, J, Yang, T, Xiao, S, Tan, H, Feng, T, Fu, H. Reported estimates of adverse pregnancy outcomes among women with and without syphilis: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014;9:e102203.
4. World Health Organization. The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action. <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241595858/en/>. Published 2007. Accessed March 4, 2018.

5. World Health Organization. Thailand is first country in Asia to eliminate mother-to-child transmission of HIV and syphilis. <http://www.searo.who.int/mediacentre/releases/2016/1627/en/>. Published 2016. Accessed March 4, 2018.
6. Blencowe, H, Cousens, S, Kamb, M, Berman, S, Lawn, JE. Lives Saved Tool supplement detection and treatment of syphilis in pregnancy to reduce syphilis related stillbirths and neonatal mortality. BMC Public Health. 2011;11 Suppl 3:S9.
7. Saloojee, H, Velaphi, S, Goga, Y, Afadapa, N, Steen, R, Lincetto, O. The prevention and management of congenital syphilis: an overview and recommendations. Bull World Health Organ 2004;82:424-30.
8. Centers for Disease Control and Prevention. 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm>. Published 2015.
9. World Health Organization. WHO guideline on syphilis screening and treatment for pregnant women. Geneva: World Health Organization 2017.
10. American Academy of Pediatrics. Syphilis. In: Pickering, LK, Baker, CJ, Kimberlin, DW, Long, SS, editors. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2012. p. 690-703.
11. Rac, MW, Revell, PA, Eppes, CS. Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health. Am J Obstet Gynecol 2017;216:352-63.
12. Woods, CR. Congenital syphilis-persisting pestilence. Pediatr Infect Dis J 2009;28:536-7.
13. Stephens, JR, Arenth, J. Wimberger Sign in Congenital Syphilis. J Pediatr 2015;167:1451.
14. Peeling, RW, Ye, H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. Bull World Health Organ 2004;82:439-46.
15. Rasool, MN, Govender, S. The skeletal manifestations of congenital syphilis. A review of 197 cases. J Bone Joint Surg Br 1989;71:752-5.
16. Centers for Disease Control and Prevention. 2015 Sexually Transmitted Diseases Surveillance. <https://www.cdc.gov/std/stats15/syphilis.htm>. Published 2015 Accessed March 1, 2018.

ฮอร์โมนคุมกำเนิดกับความเสี่ยงต่อมะเร็งในสตรีผู้ใช้

Hormonal contraception and female cancer risk

รศ.นพ.บุษพงศ์ วีระวัฒนตระกูล

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

ฮอร์โมนคุมกำเนิด จัดเป็นวิธีคุมกำเนิดชั่วคราวที่นิยมใช้กันแพร่หลายทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย โดยยาเม็ดคุมกำเนิดเริ่มมีจำหน่ายในท้องตลาดในสูตรฮอร์โมนรวมของเอสโตรเจน และโปรเจสติน ตั้งแต่ พ.ศ. 2503 (ค.ศ. 1960) ได้มีการพัฒนาลดขนาดยา และปรับปรุงสูตรฮอร์โมนทั้งสองชนิด จากเดิมที่มีระดับฮอร์โมนสูงมากมาเป็นสูตรฮอร์โมนต่ำ ทำให้ยาเม็ดคุมกำเนิดรุ่นใหม่ ๆ มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงกว่ารุ่นแรก ๆ ส่วนยานี้ดคุมกำเนิดก็มีการใช้ progestogen อย่างเดียวตั้งแต่ พ.ศ. 2503 ตามหลังยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมไม่นาน สำหรับยาฝังคุมกำเนิดได้นำมาใช้ในโครงการวางแผนครอบครัวของประเทศไทย ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2529 และฮอร์โมนคุมกำเนิดอีก 2 ชนิดหลังคือแหวนคุมกำเนิดใส่ช่องคลอดชนิดฮอร์โมนรวม เริ่มใช้ในการบริการวางแผนครอบครัวปี พ.ศ. 2544 (ค.ศ. 2001) กับแผ่นยาคุมกำเนิดชนิดติดผิวหนังชนิดฮอร์โมนรวม เริ่มใช้ในท้องตลาด ปี พ.ศ. 2545 (ค.ศ. 2002)⁽¹⁾

ปัจจุบันทั่วโลกมีผู้ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดอย่างสม่ำเสมอมากกว่า 100 ล้านคน จัดเป็นยาที่มีผู้ใช้ต่อเนื่องสม่ำเสมอมากที่สุดในโลก และเป็นยาที่มีการศึกษาติดตามผลในด้านต่าง ๆ อย่างลึกซึ้ง มีรายงานผลของยาต่อมนุษย์ในด้านต่าง ๆ มากที่สุด ผลการศึกษาต่าง ๆ พบว่ายาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมมีประโยชน์ต่อสุขภาพมากกว่าความเสี่ยงต่อสุขภาพของสตรีทั่วไป และในบทความนี้จะพุดรายละเอียดเฉพาะความเสี่ยงต่อมะเร็งชนิดต่าง ๆ ในสตรีผู้ใช้

เนื้อหา

ฮอร์โมนคุมกำเนิดเพิ่มหรือลดการเกิดมะเร็งในอวัยวะต่อไปนี้

I มะเร็งเต้านม (Breast cancer)

- เป็นมะเร็งที่พบมากในสตรีทั่วโลกในลำดับต้น ๆ โดยเฉพาะประเทศพัฒนาแล้ว
- ปัจจัยเสี่ยงสำคัญของมะเร็งชนิดนี้ ความเสี่ยงเพิ่มไม่ต่ำกว่า 4 เท่า
 1. ประวัติครอบครัว (Family history)
 2. ความหนาแน่นเต้านมมาก (increased breast density)
 3. เคยได้รับการวินิจฉัยเป็น atypical hyperplasia
 4. ได้รับการฉายรังสีบริเวณทรวงอก (thoracic radiotherapy)
- ปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มความเสี่ยงไม่เกิน 2 เท่า คือฮอร์โมนทั้งที่ได้จากการสร้างภายในและรับจากภายนอก⁽²⁾

- ปัจจัยเสี่ยงอีกอย่างที่ได้รับความสนใจคือ อายุที่ตั้งครรภ์ครบกำหนดครั้งแรก (the age of the first full term pregnancy - FFTP)
- เนื่องจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1970 ทำให้ FFTP ต่างไปจากอดีต รวมทั้งสภาพสังคมที่มีบุตรช้าลง ซึ่งเป็นผลให้พบมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้น ในปี 2007 IARC ได้เพิ่ม OC เป็น carcinogenetic agent⁽³⁾ อย่างไรก็ตามความรู้ปัจจุบันไม่สอดคล้องกับข้อสรุปข้างต้น⁽⁴⁾

กลไกพื้นฐานของเนื้อเยื่อเต้านม

Estrogen มีผลให้ก่อให้เกิดมะเร็งเต้านมในสัตว์ทดลอง rodents ทั้งทางตรงและทางอ้อม จาก proliferative effects on cultured breast cancer cells

Progestin มีผลทั้ง antiproliferative และ proliferative ขึ้นอยู่กับ phenotype ของเซลล์ microenvironment และ สปีชีส์ (Species) เนื่องจาก Progestins สามารถจับกับหลาย ๆ steroid receptors และ metabolites เป็นตัวที่มีผลได้หลายๆ อย่าง

FFTP จะกระตุ้นให้มี differentiation ของเนื้อเยื่อเต้านม เป็นกลไกป้องกันสารที่กระตุ้นให้เกิดมะเร็ง และจะได้ผลดียิ่งขึ้นหากตั้งครรภ์ตั้งแต่อายุน้อย⁽⁵⁾

มะเร็งเต้านมชนิดลุกลาม (invasive cancer risk)

Table 1 Effect of OC use on breast cancer risk.

Study	Number		RR	95% CI
	Cases	Controls		
Oxford meta-analysis	53 297	100 239	Current/recent users: 1.24	1.15–1.33
Nurses' (cohort)	3383		1.11	0.94–1.32
			>5 years use 0.96	0.65–1.43
RCGP (cohort)	46 000 (744 000 women-years)		0.98	0.87–1.10
Oxford Family Planning (cohort)	17 032		1.0	0.8–1.1
Women's CARE	4575	4682	1.0	0.8–1.1
Women's Lifestyle and Health study (cohort)	103 027		Former users: 1.2	1.1–1.4
			Current/recent users: 1.6	1.2–2.0
Mayo Clinic (meta-analysis)		Premenopausal breast cancer	Ever users: 1.19	1.09–1.29

7 การศึกษาไม่เพิ่มความเสี่ยง 4 การศึกษา คือ 1.11, 0.98, 1.0, 1.0 เพิ่มความเสี่ยง 3 การศึกษา แต่ที่เพิ่มน้อยเพียง 1.24, 1.2, 1.19 (Table 1)⁽⁶⁾

ในการศึกษาที่เพิ่มความเสี่ยงยังระบุว่า การเพิ่มในกลุ่ม OC เป็นผลจากการใช้ OC ในการรักษา irregular cycle, endometriosis ซึ่งกลุ่มนี้น่าจะมีปัจจัยเสี่ยงมะเร็งเต้านมมากกว่ากลุ่มคุมกำเนิดทั่วไป นอกจากนี้พบว่าอัตราการตายจากมะเร็งเต้านมในผู้ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด ต่ำกว่าหรือใกล้เคียงกับกลุ่มไม่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด⁽⁷⁻¹⁰⁾

ไม่พบว่ายามีผลต่อเซลล์มะเร็งเต้านมทั้งชนิด lobular หรือ ductal รวมทั้งไม่มีความสัมพันธ์กับมะเร็งเต้านมทั้งชนิด ER + หรือ ER-^(11, 12)

การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด ไม่เพิ่มความเสี่ยงของ breast carcinoma in situ (BCIS) ไม่ว่าจะใช้เป็นระบบเวลานาน ใช้ก่อน FFTP อายุที่เริ่มใช้ครั้งแรก หรือระยะหลังหยุดใช้⁽¹³⁾

ปัจจัยที่มีผลต่อการศึกษายาเม็ดคุมกำเนิดกับการเกิดมะเร็งเต้านม

Confounding factors ได้แก่

1. การใช้ OCs เป็นเวลานานก่อน FFTP หรือใช้ตั้งแต่อายุน้อย

2. Benign breast disease

- กรณิ fibroadenoma ไม่เพิ่มความเสี่ยงมะเร็งเต้านม
- กรณิ fibrocystic โดยเฉพาะ proliferative จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านม
- การใช้ OCs ลดอุบัติการณ์ BBD; fibroadenoma และ fibrocystic diseases ทั้งยาคุมสูตรเก่าและยาคุมสูตรใหม่^(14, 15)
- มีบางการศึกษาพบว่า OCs จะเป็น protective เฉพาะ BBD without atypia แต่ไม่ลดความเสี่ยงหรืออาจเพิ่มความเสี่ยงกรณิ BBD with atypia⁽¹⁶⁾ (อธิบายจาก progestin มีฤทธิ์ mitogenic ต่อ transform cells แต่ anti-proliferative ในเซลล์ปกติหรือ non-transform cells)

3. Family history

จะใช้ OCs ในสตรีที่มีประวัติครอบครัวทั้ง 1st และ 2nd degree relatives ของมะเร็งเต้านมได้หรือไม่ ข้อมูลยังไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน ล่าสุด CGHFBC⁽¹⁷⁾ รวบรวมจาก 52 published และ 2 unpublished studies สรุปว่า RR ของมะเร็งเต้านมเพิ่มตามประวัติครอบครัว แต่ OCs ไม่ได้เปลี่ยนแปลงความเสี่ยง คือ RR = 3.85; 95% (CI 2.41 - 6.13) ในกลุ่มมีประวัติครอบครัวที่ใช้ OCs และ RR = 2.91; 95% (CI 2.15 - 3.93) ในกลุ่มมีประวัติครอบครัวที่ไม่ใช้ OCs

Nurse' Health Study 1986 รวบรวม 71 incident cases ไม่พบความสัมพันธ์ของการใช้ OCs กับประวัติมะเร็งเต้านมในครอบครัว⁽¹⁸⁾ และข้อมูลนี้ Colditz และคณะ⁽¹⁹⁾ ได้วิเคราะห์อีกครั้งจาก 310 incident cases (มีเพียง 4 รายที่เป็น current user ของ OCs) พบว่าไม่มีนัยสำคัญ คือ RR 2.5 เท่า (95% CI 0.88 - 6.94)

Grabrick และคณะ⁽²⁰⁾ พบว่าสตรีที่มี 1st degree relative มี RR 3.3 (95% CI 1.6 - 6.7) แต่ไม่มีความเสี่ยงเพิ่มใน 2nd degree relative และในสตรีที่ใช้ OCs ก่อนปี ค.ศ.1975 (ข้อมูล analysis case ปี 1944 - 1955)

4. BRCA mutation carriers (Table 2)

Table II Effect of OC use on breast cancer risk in BRCA mutation carriers.

Study	Mutation	Number	RR	CI 95%
Sweden	BRCA1/2	245	1.65	0.95–2.87
			Use <20 years 2.10	1.02–2.62
			Before FFTP 1.63	1.32–3.33
Norway	Familial	1423	0.90	0.68–1.18
	BRCA1	96	2.00	0.36–10.9
USA, Canada, Australia	BRCA1	497/195cases	0.77	0.53–1.12
	BRCA2	307/128cases	Use >5 years 2.06	1.08–3.94
			Before FFTP 3.46	2.10–5.70
USA, Canada, Australia	BRCA1	47 cases	0.22	0.10–
	BRCA2	36 cases	0.93	0.34–3.09
USA, Canada, Europe	BRCA1	981 pairs	1.18	1.01–1.38
			Use <5 years NS	
			Use >5 years 1.33	1.11–1.60
Europe	BRCA2	330 pairs	0.93	0.72–1.21
	BRCA1	1181/597 cases	1.4	1.13–1.91
			Before FFTP + greater than 4 years: 1.49	1.05–2.11
	BRCA2	412/249 cases	1.49	0.8–2.70
			Before FFTP + greater than 4 years: 2.58	1.21–5.49
USA	BRCA1/2	94 cases	NS	
USA	BRCA1	109 cases	2.38	0.72–7.83
	BRCA2	72 cases	0.82	0.21–3.13

ส่วนใหญ่ของ published studies พบ mild or moderate increase RR ของ OC user แต่มี power ต่ำ

Narod และคณะ⁽²¹⁾ พบว่า OR ของผู้เคยใช้ OCs ที่มี BRCA1 carriers เป็น 1.38 เท่า (95% CI 1.11 - 1.72) ในรายที่วินิจฉัยมะเร็งเต้านมก่อนอายุ 40 ปี และ OR เป็น 0.96 เท่า (95% CI 0.75 - 1.24) ในรายที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมที่อายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป

Brohet และคณะ⁽²²⁾ พบว่ามีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในกรณีนี้ใช้ OCs ก่อน FFTP เกิน 4 ปี และไม่พบความแตกต่างในเรื่องประวัติครอบครัวเกี่ยวกับมะเร็งเต้านม

จะเห็นว่า RR ของมะเร็งเต้านมในกลุ่ม BRCA เพิ่มขึ้นเล็กน้อยในการใช้ OCs แต่หากเปรียบเทียบข้อดี/ ข้อเสีย แล้วประโยชน์จาก protective effect ของ OCs ต่อมะเร็งรังไข่ที่กลุ่มนี้มีสูงกว่าทั่วไปแล้วจึงยังถือว่า OCs มีประโยชน์คุ้มค่า

5. ส่วนประกอบของสูตรยา OCs

เนื่องจากการศึกษาต้องติดตามผู้ใช้เป็นระยะเวลานาน และสูตรยาเม็ดคุมกำเนิดมีการเปลี่ยนแปลงโดยลำดับ มีเฉพาะการศึกษา Dumeaux และคณะ⁽²³⁾ ที่พบในขบวนการวิจัยในการศึกษาแบบ cohort ที่พบความสัมพันธ์ของขนาดยา estrogen กับการเกิดมะเร็งเต้านม

สรุป OCs กับมะเร็งเต้านม

ในการศึกษาส่วนใหญ่การใช้ OCs ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงมะเร็งเต้านม และในการศึกษาที่พบ RR เพิ่มขึ้นผลดังกล่าวจะหายไปเมื่อเลิกใช้ OCs ปัจจัยสำคัญที่สุดที่พบคือการใช้เป็นระยะเวลานานตั้งแต่อายุน้อยก่อนจะมี FFTP พุดถึงจำนวนรายที่เป็นมะเร็งเต้านมมีน้อยกว่าร้อยละ 1 ที่เคยใช้ OCs และร้อยละ 7 ของ premenopausal breast cancer เคยใช้ OCs จำนวนที่เพิ่มขึ้นของ RR ก็ไม่มากซึ่งอาจจะเกี่ยวข้องกับ

OCs ในยุคแรก ๆ ที่มีขนาดฮอร์โมนสูง นอกจากนั้นการศึกษาเรื่องเหล่านี้จะมีปัจจัยของการตรวจหา screening และ recall bias ในปัจจุบันการเพิ่มขึ้นเล็กน้อยของมะเร็งเต้านมในกลุ่ม BRCA 1/2 ของผู้ใช้ OCs ก็จะถูกทดแทนด้วยประโยชน์ของการป้องกันมะเร็งรังไข่จาก OCs

II มะเร็งรังไข่ (Ovarian cancer)

Winer และคณะ⁽²⁴⁾ ยืนยันประโยชน์ของ OCs ในการลดความเสี่ยงมะเร็งรังไข่อย่างมีนัยสำคัญ Beral และคณะ⁽³⁷⁾ ทำ metaanalysis ที่มีคุณภาพดีจากข้อมูลดิบของ 45 การศึกษา

กลไกพื้นฐานของการเกิดมะเร็งรังไข่ และความเกี่ยวข้องกับฮอร์โมนคุมกำเนิด มีกล่าวไว้ประมาณ 4 ทฤษฎี

1. incessant ovulation hypothesis⁽²⁵⁾ อธิบายว่าการมี microtrauma ของเยื่อบุผิวรังไข่ (Ovarian surface epithelium - OSE) ซ้ำ ๆ จากการตกไข่ทำให้มี DNA damage ซ้ำ ๆ จากการตกไข่ก่อให้เกิดความผิดปกติของ recognition และการซ่อมแซมทำให้เกิดภาวะกลายเป็นมะเร็งของรังไข่ (ovarian cancerogenesis) การยับยั้งการตกไข่จึงอธิบายผลป้องกันมะเร็งรังไข่ ในการใช้ OCs การตั้งครรภ์ การให้นมบุตร อย่างไรก็ตามทฤษฎีนี้ไม่สามารถอธิบายว่าเหตุใดการใช้ OCs ระยะสั้นหรือการตั้งครรภ์ผ่านพ้นไปนาน ก็ยังมีผลป้องกันมะเร็งรังไข่ นอกจากนี้การไม่ตกไข่เรื้อรังในภาวะ polycystic ovary syndrome ไม่ได้มี protective effect⁽²⁶⁾

2. gonadotrophin hypothesis เชื่อว่าการกลายเป็นมะเร็งเกิดจากเยื่อบุผิวรังไข่ (OSE) ได้รับ gonadotrophin ในระดับสูง สามารถอธิบายจาก OCs ยับยั้งการหลั่งของ gonadotrophin และการพบมะเร็งรังไข่เพิ่มสูงขึ้นอย่างมากหลังหมดระดูที่มีระดับ gonadotrophin เพิ่มสูง

แต่ทฤษฎีนี้ไม่สามารถอธิบายการป้องกันมะเร็งรังไข่ในรายให้นมบุตรด้วยแม่ แต่มีระดับ FSH สูง และการให้ HRT ในวัยหมดระดูซึ่งทำให้ gonadotrophin ลดลงแต่กลับเพิ่มความเสี่ยงการเกิดมะเร็งรังไข่^(27, 28)

3. hormonal hypothesis ในการวิจัยทดลองพบว่า progesterone มีผลเสริม p⁵³ tumor suppressor gene และยับยั้ง proliferation ของ ovarian epithelial cell ของเซลล์รังไข่และที่เพาะเลี้ยง⁽²⁹⁾ การวิจัยในเซลล์รังไข่คนพบว่า progesterone ทำให้เกิด apoptosis ทั้งในเซลล์ปกติและเซลล์มะเร็งของเยื่อบุผิวรังไข่ของคน^(30, 31)

progesterone มีฤทธิ์ยับยั้ง Proliferation ของเซลล์เยื่อบุรังไข่ทั้งในสตรีก่อนและหลังหมดระดู⁽³²⁾ ยิ่งไปกว่านั้นการศึกษาแบบ randomized controlled trial ในลิงทดลองเป็นเวลา 3 ปี พบว่า levonorgestrel ทำให้เกิด apoptosis ในเซลล์เยื่อบุผิวรังไข่ OSE⁽³³⁾ จากการศึกษาทำให้สันนิษฐานได้ว่าภาวะตั้งครรภ์หรือการได้รับ progestins ที่มีในยาเม็ดคุมกำเนิด ทำให้ได้กำจัดเซลล์ที่ไม่ดีที่เป็น sub-lethal DNA damage จากเยื่อบุผิวรังไข่โดยก่อให้เกิด apoptosis

4. ทฤษฎีใหม่ที่เชื่อว่าการเกิดมะเร็งเยื่อบุผิวรังไข่ เกิดจาก precursor cell ของ Müllerian duct⁽³⁴⁾ เนื่องจาก Müllerian duct จะพัฒนาไปเป็นหลอดมดลูก มดลูก ปากมดลูก และช่องคลอดส่วนบน โดยมี HOX genes เป็นตัวควบคุม differentiation⁽³⁵⁾ ยาเม็ดคุมกำเนิดจึงไปรบกวนการเกิดมะเร็ง โดยไปยับยั้งการตกไข่ทำให้เซลล์จาก Müllerian duct ไม่สามารถแทรกเข้าไปในรังไข่ และ sex steroid อาจควบคุม HOX genes หรืออาจเกิดจากการยับยั้งเซลล์เยื่อบุผิวของทั้งในโพรงมดลูก หลอดมดลูก จึงลดความเสี่ยงของเซลล์จากกลุ่ม Müllerian duct เหล่านี้ในการแทรกซึมเข้าไป

กล่าวโดยสรุปทั้ง 4 ทฤษฎีอธิบายได้ไม่ทุกกรณี ดังนั้นการป้องกันมะเร็งรังไข่ของ OCs จึงมาจากหลาย ๆ กลไกข้างต้น

การเสี่ยงมะเร็งรังไข่ในผู้ใช้ OCs

- ตั้งแต่ ค.ศ. 1970 ได้กล่าวถึงความเสี่ยงมะเร็งรังไข่ในผู้ใช้ OCs
- มีการศึกษายืนยันว่าลดความเสี่ยง protective มาโดยตลอดดังนี้
Casagrande และคณะ⁽³⁶⁾ ศึกษาระบาดวิทยา
Beral และคณะ⁽³⁷⁾ meta-analysis ได้ยืนยันว่ามีผลป้องกันในทุก ๆ รูปแบบการศึกษา
กล่าวคือ

13 major prospective (RR = 0.74, SE : 0.03)

19 population -base case control (RR = 0.69, SE : 0.03)

13 hospital - base case control (RR = 0.81, SE : 0.05)

และความเสี่ยงเกิดมะเร็งรังไข่จะลดลงอีกเมื่อใช้ OCs นานขึ้น กล่าวคือ RR ลดลงร้อยละ 20 ทุก ๆ 5 ปี ของการใช้ OCs (เมื่อตัดปัจจัยตัวกวนอื่นๆ แล้ว)

- Oxford FPA⁽³⁸⁾ ในการศึกษา cohort จากสตรี 17,000 รายที่เข้าโครงการในช่วงปี ค.ศ. 1968 ถึง ค.ศ. 1974 ติดตามจนถึง ค.ศ. 2004 พบว่า การใช้ OCs ลดความเสี่ยงมะเร็งรังไข่ลงอย่างมีนัยสำคัญ RR = 0.5, 95% CI 0.3 - 0.7

นอกจากนี้ความเสี่ยงเกิดมะเร็งรังไข่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่ 1 ปี หลังการใช้ คือ OR = 0.47; 95% CI 0.33 - 0.67 และเฉลี่ย Odd ratio reduction 5% ทุก ๆ 1 ปี ของการใช้ OCs

- ปัจจัยความเสี่ยงลดลงมากขึ้นกับระยะเวลาการใช้ OCs ตามการศึกษา RCGP oral contraceptive study⁽³⁹⁾ โดยรวมของการศึกษา cohort พบความเสี่ยง RR 0.54 (95% CI: 0.4 - 0.71) และเหลือ 0.38 (95% CI : 0.16 - 0.88) ในผู้ที่ใช้ OCs นานตั้งแต่ 97 เดือนขึ้นไป (เกิน 8 ปี)

ปัจจัยที่มีผลต่อการศึกษายาเม็ดคุมกำเนิด กับการเกิดมะเร็งรังไข่ ตามการศึกษาทางระบาดวิทยา ปัจจัยที่มีผลต่อมะเร็งรังไข่ยังขึ้นอยู่กับ

1. จำนวนบุตร⁽⁴⁰⁾
2. การให้นมบุตรด้วยนมมารดา⁽⁴¹⁾

มีเพียงการศึกษาเดียวของ Whitte more⁽⁴²⁾ ที่พบว่าผลป้องกันมะเร็งรังไข่ในผู้ใช้ OCs จะยิ่งเพิ่มสูงขึ้นไปหากให้นมแม่เป็นเวลานานขึ้น ส่วนใหญ่การศึกษาอื่น ๆ พบว่าปัจจัยต่าง ๆ ไม่มีผลต่อ protective effect ของ OCs ต่อการเกิดมะเร็งรังไข่ รวมทั้งเชื้อชาติ BMI การสูบบุหรี่⁽³⁷⁾ การป้องกันมะเร็งรังไข่ไม่ต่างกัน ในรายที่มีหรือไม่มี endometriosis

สรุปว่า protective effect ของ OCs น่าจะไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ มาเปลี่ยนแปลงได้ Time dependency of risk modulation

ระยะเวลาการใช้ OCs กับการเปลี่ยนแปลงความเสี่ยงต่อมะเร็งรังไข่ เนื่องจากอุบัติการณ์มะเร็งรังไข่เพิ่มขึ้นตามอายุ และสูงสุดที่อายุ 70 ปี ยาเม็ดคุมกำเนิดก็จะใช้ในชั้ววัยเจริญพันธุ์ จากการศึกษาของ Moorman และคณะ⁽⁴³⁾ พบว่าผลในการป้องกันจะค่อย ๆ ลดลงอย่างช้า ๆ เมื่อหยุดใช้ได้ 10 ปี และคงมีผลป้องกันถึง > 20 ปี และ Beral และคณะ⁽³⁷⁾ Lurie และคณะ⁽⁴⁴⁾ พบว่าคงมีผลป้องกันถึง > 30 ปี

Beral meta-analysis พบว่าลดความเสี่ยงมะเร็งรังไข่ ในผู้ที่รับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดติดต่อกัน 5 - 9 ปี และหยุดไม่ถึง 10 ปี ลงได้ร้อยละ 48 ถ้าหยุดได้ 10 - 19 ปี จะลดลงได้ร้อยละ 38 ถ้าหยุดยาเม็ดคุมกำเนิดได้ 20 - 29 ปี จะลดลงได้ร้อยละ 31 ปัจจัยที่สำคัญต่อระยะเวลาในการป้องกันมะเร็งรังไข่ คือ ระยะเวลาของการใช้ OCs (ยิ่งนานยิ่งป้องกันได้มาก) ในขณะที่อายุที่เริ่ม และเลิกใช้ไม่มีผลชัดเจน^(37, 43-45)

ชนิดของเซลล์มะเร็งรังไข่

พบว่าผลป้องกันมะเร็งรังไข่ต่อ mucinous ovarian cancer จะน้อยกว่าอีก 2 ชนิดที่พบบ่อย คือ serous และ endometrioid⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾

Beral ได้ทำ meta-analysis พบว่าการใช้ OCs จะลดความเสี่ยง endometrioid และ serous cancers ลง $\geq 20\%$ ต่อการใช้ทุก 5 ปี ในขณะที่ลดความเสี่ยงของ mucinous cancer ได้เพียงร้อยละ 12

OCs มีผลป้องกัน borderline ovarian tumor (BTO) หรือไม่ ผลการศึกษาไม่ไปในทิศทางเดียวกัน การศึกษาที่ระบุว่า OCs ไม่ได้ลดความเสี่ยงของ BTO ได้แก่ Riman และคณะ⁽⁴⁹⁾ Kumle และคณะ⁽⁵⁰⁾ Huusom และคณะ⁽⁵¹⁾

การศึกษาที่พบว่ามีแนวโน้มลดลง แต่ไม่ถึงนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยมีน้อยราย ได้แก่ Kumle และคณะ⁽⁵⁰⁾ Huusom และคณะ⁽⁵¹⁾

Beral meta-analysis พบว่า OCs มีผลป้องกันทั้ง serous BTO และ serous invasive ovarian cancer (แต่มีข้อจำกัด คือ CIs ค่อนข้างกว้าง)

ส่วนประกอบของสูตรยาเม็ดคุมกำเนิด

(Composition of OC formulations)

ส่วนใหญ่ของการศึกษาเกี่ยวกับมะเร็งรังไข่กับยาเม็ดคุมกำเนิด เป็นการศึกษาในสตรีอายุ 50 - 70 ปี ไม่ว่าจะเป็นการศึกษาไปข้างหน้าหรือย้อนหลัง ดังนั้น meta-analysis ในปี ค.ศ. 2008 ของ Beral และคณะ⁽³⁷⁾ จึงเป็นสตรีที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดสูตรเก่า ที่มีฮอร์โมนสูงต่างจากยาเม็ดคุมกำเนิดยุคปัจจุบัน และสตรีที่เป็นมะเร็งรังไข่มีเพียงร้อยละ 20 ที่มีการใช้ OCs ในระยะ 10 ปี ที่ผ่านมา ยาเม็ดคุมกำเนิดสูตรเก่าจะมี estrogen ในแต่ละเม็ด $> 50 \mu\text{g}$ ต่างจากสูตรปัจจุบันซึ่งจะมีฮอร์โมน estrogen ไม่ถึง $50 \mu\text{g}$

Rosenblatt และคณะ⁽⁵²⁾ Rosenberg และคณะ⁽⁵³⁾ และ Sanderson และคณะ⁽⁵⁴⁾ พบว่า OCs ทั้ง high dose กับ low dose ป้องกันมะเร็งรังไข่ได้ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ Ness และคณะ⁽⁵⁵⁾ รายงานการศึกษาที่เป็น population based case control study พบว่า high dose $\geq 50 \mu\text{g}$ EE กับ low dose $< 50 \mu\text{g}$ EE ได้ผลป้องกันเท่ากัน OR 0.5, 95% CI 0.3 - 0.6 และ OR 0.5, 95% CI 0.3, 0.7 ตามลำดับ Beral metaanalysis⁽³⁷⁾ พบ RR ของมะเร็งรังไข่ 0.52 - 0.55 เป็นตัวเลขใกล้เคียงกัน

สรุป การลดขนาดยา estrogen ลงอย่างมากของ OCs ในระยะ 30 ปี มาแล้วไม่ได้ลดผลในการป้องกันมะเร็งรังไข่ลงแต่อย่างใด ป้องกันได้ไม่ต่างกันที่ $< 50 \mu\text{g}$ EE และ $< 35 \mu\text{g}$ EE

Royar และคณะ⁽⁵⁶⁾ Pike และคณะ⁽⁵⁷⁾ Lurie และคณะ⁽⁵⁸⁾ รายงานการใช้ OCs สูตรที่ $< 35 \mu\text{g}$ EE เปรียบเทียบกับ $> 35 \mu\text{g}$ EE ไม่มีความต่างในการลดความเสี่ยงของมะเร็งรังไข่

กรณีของ progestin จากการศึกษา Schildkraut และคณะ⁽⁵⁹⁾ Pike และคณะ⁽⁵⁷⁾ ศึกษาในรายที่ใช้ OCs สูตรเดิมตลอด โดยผู้วิจัยใช้รูปถ่ายยาคุมยี่ห้อต่าง ๆ ให้ผู้เข้าโครงการเลือกเพื่อความแม่นยำของข้อมูล พบว่า ผลป้องกันในกลุ่ม low potency progestin ที่ร่วมกับ low dose estrogen จะมีผลป้องกันมะเร็ง

รังไข่ลดลง lower OR (OR = 0.19; 95% CI 0.05 - 0.75) ในขณะที่ high potency progestin ที่ร่วมกับ high estrogen dose มี OR = 0.62, 95% CI 0.43 - 0.92⁽⁵⁸⁾ แต่การศึกษานี้มีจำนวน case น้อย

BRCA mutation carriers

เนื่องจากสตรีที่เป็น carrier ของ BRCA 1/2 mutation จัดเป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งรังไข่จึงเป็นกลุ่มเป้าหมายที่ได้รับความสนใจว่า OCs จะมีผลป้องกันหรือไม่

นับตั้งแต่ ค.ศ.1998 มี 6 การศึกษาที่รายงานความเสี่ยงต่อมะเร็งรังไข่ในผู้ใช้ OCs ที่เป็น BRCA carrier

5 การศึกษา case control พบว่าลดความเสี่ยงการเป็นมะเร็งรังไข่ลงใน BRCA carrier เมื่อใช้ OCs (21, 60, 61, 62, 63) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ OR = 0.53; 95% CI 0.43 - 0.66

มี 1 การศึกษา Modan และคณะ⁽⁶⁴⁾ ที่พบว่า OCs มี protective ในประชากรทั่วไปต่อมะเร็งรังไข่ (≥ 5 years of use OR 0.53; 95%, CI 0.34 - 0.84) แต่ไม่ยืนยันการป้องกันใน mutation carrier (เพียง 0.2% risk reduction for each year of use สาเหตุอาจเกิดจากเชื้อชาติ จำนวนผู้ใช้ OCs ที่มีน้อย) ข้อมูลล่าสุดยืนยัน OCs ป้องกันมะเร็งรังไข่ จึงมีที่ใช้ในสตรีอายุน้อย ที่มีประวัติครอบครัวที่เสี่ยงต่อมะเร็งรังไข่แต่ยังต้องการมีบุตรอยู่ และไม่ต้องการทำ prophylactic salpingo-oophorectomy

สรุป การใช้ OCs มีผลป้องกันความเสี่ยงเกิดมะเร็งรังไข่อย่างมีนัยสำคัญ และความเสี่ยงที่ลดลงสัมพันธ์กับระยะเวลาของการใช้ OCs กลไกการลดความเสี่ยงที่สำคัญที่สุด คือ การยับยั้งการตกไข่ นอกจากนี้การยับยั้งระดับ gonadotrophin และผลจาก progestin โดยตรงก็เป็นตัวเสริม การลดความเสี่ยงต่อมะเร็งรังไข่คงอยู่หลายสิบปีแต่จะลดลงเมื่อเข้าสู่วัยหมดระดู

ความเสี่ยงมะเร็งรังไข่ที่ลดลงรวมทั้ง BTO เกิดกับเนื้อเยื่อมะเร็งทุกชนิด ยกเว้นเนื้อเยื่อชนิด mucinous

ผลป้องกันของ OCs ยังมีในยาคุมสูตรใหม่ที่ฮอร์โมนต่ำ $\leq 35\mu\text{g}$ EE และยังคงลดความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญในการเกิดมะเร็งรังไข่ในกลุ่ม BRCA 1 and 2 mutation carriers

III มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

กลไกพื้นฐาน

Estrogen กระตุ้นเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูกแบ่งตัว ในขณะที่ progestin ยับยั้งผลข้างต้น progestin จะป้องกันภาวะ estrogen induced hyperplasia และเปลี่ยน proliferative เป็น secretory และ decidual transformation ของ stromal fibroblasts และหากไม่มีปฏิสนธิ และการฝังตัวก็จะลอกหลุดเป็นระดู withdrawal bleeding

ความแตกต่างต่างกันของผลขึ้นกับชนิด ขนาดยาและเภสัชจลนศาสตร์ของ progestin ที่ใช้แต่ละอย่าง⁽⁶⁵⁾ และที่น่าสนใจหากเปรียบเทียบ OCs ที่มี EE/ norethindrone หรือ LNG ในขนาดยาต่าง ๆ กับ HRT ที่มี conjugated equine estrogen/MPA พบว่า OC จะมี endometrial proliferation ที่น้อยกว่า และมี progestin-induced pro-secretory ที่น้อยกว่า⁽⁶⁶⁾

การเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุโพรงมดลูก ที่พบในขณะใช้ OCs ได้แก่ different proliferatory, secretory and atrophic (like) patterns, changes in gland-to-stroma ratio, stromal factors, architectural structures, glandular cellularity, cytoplasmic changes, mitotic activity, (tumor-) angiogenesis and increases or decreases in cytologic atypia. โดยการเปลี่ยนหลังสุดเป็นตัววัด และ

พยากรณ์ฤทธิ์ของ progestin ที่ดี⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾ การเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อดังกล่าวจึงอธิบายได้ว่า OCs สามารถลดความเสี่ยงของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

ความเสี่ยงของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก กับการใช้ OCs Grimes and Economy 1995⁽⁶⁹⁾ ทำ systematic review ที่มีคุณภาพสูงจาก 13 case - control และ 3 cohort study (Fig 1) การศึกษาสำนวนใหญ่เป็น protective โดยเฉพาะ 2 ใน 3 cohort สำคัญ พบเป็น protective

UK study เป็น cohort study ที่สำคัญมากขึ้นหนึ่งที่ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 1988 รายงานผลจาก OCs ลดความเสี่ยงลงร้อยละ 80 เทียบกับผู้ที่ไม่ใช้ OCs (RR 0.2; 95% CI 0.0 - 0.7) จะเห็นว่า protective ต่อมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกอย่างชัดเจน

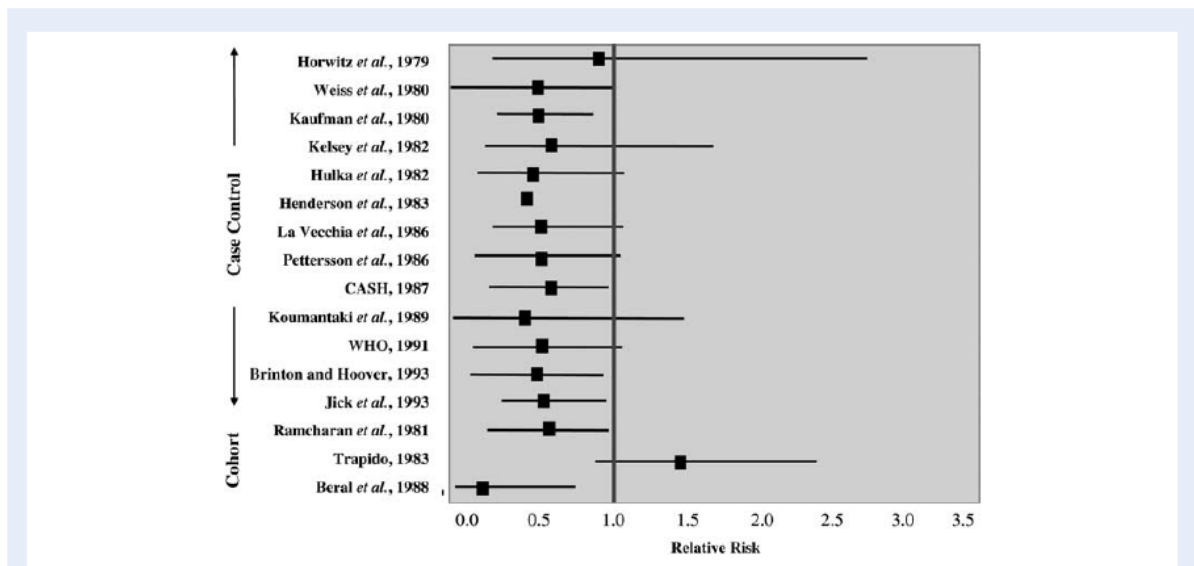


Figure 1 Effect of OC use on risk of endometrial cancer (adapted from Grimes and Economy, 1995).

Table III Effect of OC use on risk of endometrial cancer (relevant studies listed in chronological sequence).

First author	Country	Cases	Controls	Age (years)	Risk influenced by		RR (ever users)
					Invest. factors	OC-duration	
Horwitz and Feinstein (1979)	USA	104	87	50		n.a.	0.94
Weiss and Sayvetz (1980)	USA	110	249	35–54	b,d	n.a.	0.5
Kaufman et al. (1980)	USA	152	516	>60	c,d	yes	0.5
Ramcharan et al. (1981)	USA	58	16 638 (cohort)	>65		n.a.	0.6
Kelsey et al. (1982)	USA	37	342	45–74		yes	0.6
Hulka et al. (1982)	USA	79	203	n.ans.	a	yes	0.3–0.6
Henderson et al. (1983)	USA	110	110	<45	b,c,d,f	yes	0.75
Ory (CASH), (1983)	USA	187	1320	20–54	b,c,d	yes	0.5
Trapido (1983)	USA	98	97 300 (cohort)	<58		n.a.	1.4
La Vecchia et al. (1986)	Italy	170	1282	<60		n.a.	0.56
Pettersson et al. (1986)	Sweden	362	367	<60	c	n.a.	0.4
CASH (1987)	USA	433	3191	25–54	a,b,c,d,f,g	yes	0.6
Beral et al. (1988)	UK		47 000 (cohort)	n.ans.		n.a.	0.2
Koumantaki et al. (1989)	Greece	83	164	40–79		yes	0.65
Levi et al. (1991)	Switzerland	122	309	≤75	a,c,e,f	yes	0.5
WHO (1991)	USA	220	1537	>65	b,c	n.a.	1.10 ¹ ; 0.15 ² ; 0.59 ³
Stanford et al. (1993)	USA	405	297	n.ans.	a,d,e,f	yes	0.4
Weiderpass et al. (1999)	Sweden	709	3368	50–74	a–g	yes	0.5
Heinemann et al. (2003)	Germany	485	1570	32–65	a–g	yes	0.36
Maxwell (CASH) (2006)	USA	434	2557	25–54	b,e,f	yes	0.21 ⁴ ; 0.39 ⁵
Vessey and Painter (2006)	UK	77	17 032 (cohort)	25–39 (recrution)	a,b,c	yes	0.1
Hannaford et al. (2007)	UK	156	47 173 (cohort)			yes	0.58

Table III รวบรวมการใช้ OCs ต่อความเสี่ยงมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกตามลำดับปี ค.ศ.

ที่สำคัญในตารางนี้คือ

1. การศึกษา cohort ขนาดใหญ่ของ RCGP Oral Contraception Study⁽⁷⁰⁾
2. การศึกษาของ Hannaford และคณะ⁽³⁹⁾ พบว่าการใช้เทียบกับไม่ใช้ OCs การใช้จะลดความเสี่ยงมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกอย่างมีนัยสำคัญมี RR 0.58 (95% CI : 0.42 - 0.79) โดย standardized rate per 100,000 women years, 11.30 for ever and 19.53 for never users (adjusted for age, parity, smoking and social status) และการป้องกันจะเพิ่มตามระยะเวลาการใช้ OCs สำหรับสูตรยาฮอร์โมนสูง ในการศึกษานี้มีสตรีที่ใช้ OCs ที่มีฮอร์โมนสูง > 50 ug EE ตลอด มีเพียง 566 ราย จาก 47,173 ราย จึงไม่พบว่าระดับฮอร์โมนมีความต่างกันในการลดความเสี่ยงมะเร็ง

จากการศึกษาของ WHO 1991

OCs ไม่ว่าจะ มี EE สูงหรือต่ำไม่เปลี่ยนแปลงผลต่อการป้องกันมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก (OR 0.59; 95% CI:0.26-1.30) แต่ OCs ที่มี Progestin สูง เปรียบเทียบกับ progestin ต่ำ พบว่าต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (OR 0.21; 95% CI:0.05-0.84)

The Cancer and Steroid Hormone Study⁽⁷¹⁾ พบว่าทั้ง high-progestin OC กับ low-progestin OC ลดความเสี่ยงมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกอย่างมีนัยสำคัญ และมีผลป้องกันต่อ 15 -20 ปีหลังหยุดใช้

แต่ถ้าสตรีที่ BMI > 22 ต้องเป็น high-progestin OC จึงจะมี Protective (OR 0.31; 95% CI : 0.11 - 0.92)

การศึกษาใน Swedish, German, Chinese, Oxford FPA ล้วนแสดงให้เห็น protective ต่อมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

Time dependency of risk modulation

การศึกษาส่วนใหญ่พบว่า ยิ่งใช้ OCs นานจะยิ่งมี protective มากขึ้น Schlesselman ทำ metaanalysis จาก 10 case-control และ RCGP cohort study พบว่า RR ของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกจะเป็น 0.44, 0.33, 0.28 หลังจากใช้ OCs 4, 8 และ 12 ปี ตามลำดับ⁽⁷²⁾

หลังหยุด OC ยังลดความเสี่ยงได้อีก 20 ปี โดย protective จะลดลงเรื่อย ๆ แต่ยังคงมีอยู่ประมาณ 50% (RR 0.33, 0.41, 0.51 after 5, 10, 20 years after discontinuation) ซึ่งการป้องกันจะคงอยู่ในวัยหมดระดูด้วย

Confounding factors

ฮอโมนเป็นปัจจัยหนึ่งในการเป็น protective มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกโดยเฉพาะ progestin ในขนาดสูง มีการศึกษาที่วิเคราะห์ปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่ age, family history, BMI, parity and smoking พบว่า ปัจจัยข้างต้นมีผลเล็กน้อยต่อผลการป้องกันมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกของ OCs⁽⁷³⁾

สรุป ไม่น้อยกว่า 15 case-control studies และอย่างน้อย 4 large cohort studies พบว่าลดความเสี่ยงของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกลงร้อยละ 50 ในผู้ที่ใช้ OCs และผลการป้องกันคงอยู่ถึง 20 ปี หลังจากเลิกใช้ OCs นานก็จะมีผลในการป้องกันเพิ่มขึ้น

ผลในการป้องกันมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกไม่มีผลจาก OCs ในสูตรที่ต่างกัน และเป็นอิสระจากปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก (Age, genetic, obesity, nullipara, smoking)

ในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก OCs ที่มี progestin สูงจะป้องกันได้มากกว่า OCs สูตรอื่น

OCs มีประสิทธิผลในการลด endometrial hyperplasia แต่จะพิจารณาใช้เฉพาะรายที่เป็นกรณี ยกเว้นที่มีหรือภายหลังการเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

IV มะเร็งปากมดลูก

สาเหตุของมะเร็งปากมดลูก มาจากการติดเชื้อ human papillomavirus (HPV)

ปัจจัยร่วมที่มีผลต่อความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งของสตรีที่ HPV DNA-positive ได้แก่ วิถีคุมกำเนิด การสูบบุหรี่ มีบุตรมาก ติดเชื้อโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ เช่น ติดเชื้อ Chlamydia trachomatis และ herpes simplex type 2

Risk CA cervix in OC users

IARC ได้ทำการศึกษาใน 10 ประเทศในช่วงปี ค.ศ. 1985 ถึง 1993 ในผู้ป่วยเกือบ 2,000 ราย พบว่า parity โดยสตรีที่มีบุตร ≥ 5 ราย จะมีความเสี่ยงมากขึ้นเป็น 3 เท่า ของสตรีที่ไม่มีบุตร⁽⁷⁴⁾ ซึ่งจำนวนบุตร (parity) ได้อธิบายในภายหลังจาก meta-analysis⁽⁷⁵⁾ ถึงความต่างกันของมะเร็งปากมดลูกของประเทศกำลังพัฒนา และประเทศพัฒนาแล้ว

Moreno และคณะ⁽⁷⁶⁾ รายงานปัจจัยเสี่ยงของ OCs กับมะเร็งปากมดลูกว่า สตรีที่ติดเชื้อ HPV หากใช้ OCs นานกว่า 5 ปี จะเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกเป็น 3 เท่าของสตรีที่ไม่ได้ใช้ OCs ภายหลัง systematic review ก็ยืนยันว่าการใช้ OCs ติดต่อกันนานเพิ่มความเสี่ยงมะเร็งปากมดลูก⁽⁷⁷⁾ ในปี 2005 IARC ได้ระบุ OCs เป็น carcinogen ของปากมดลูก⁽⁷⁸⁾ โดยอธิบายว่า estrogen และ progestins อาจไปเสริมให้เซลล์ที่ติดเชื้อ HPV กลายเป็นมะเร็ง อย่างไรก็ตามข้อสันนิษฐานนี้ต้องพิจารณาอย่างระมัดระวัง เนื่องจากสตรีที่ใช้ OCs จะได้รับเชื้อ HPV ได้ช้า ๆ ต่างจากสตรีที่คุมกำเนิดด้วยวิธี barriers หรือไม่ได้มีเพศสัมพันธ์ นอกจากนี้กลุ่มที่ใช้

OCs ต่อเนื่องยาวนาน ในการศึกษาของ Smith⁽⁷⁷⁾ ก็จะใช้ OCs สูตรเดิมที่มีฮอร์โมนสูง (เป็น case ปี 1960s - 1970s) ที่ไม่มีใช้ในปัจจุบันและปัจจัยเรื่องอายุของผู้ใช้ติดต่อกันนานมีอายุสูงกว่า จึงเป็นกลุ่มที่อายุอยู่ในช่วง peak ของมะเร็งปากมดลูก

Meta analysis ล่าสุดของ International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer⁽⁷⁵⁾ ได้วิเคราะห์ RR ของมะเร็งปากมดลูกโดยทำ logistic regression ปรับตามปัจจัยของ study, age, number of sexual partners, age at first intercourse, parity, smoking and screening แล้วพบว่าความเสี่ยงสัมพันธ์ของผู้ใช้ OCs ต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกเพิ่มขึ้นตามระยะเวลาการใช้ OCs ในการใช้ตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไปมี RR = 1.90; 95% CI : 1.69 - 2.13 ความเสี่ยงลดลงเรื่อย ๆ เมื่อเลิกใช้ จนเท่ากับไม่ได้ใช้ OCs เมื่อหยุดใช้ได้ 10 ปี

ความเสี่ยงจากผู้ใช้ OCs และไม่ใช่ OCs ในการเกิดมะเร็งชนิดลูกกลม และมะเร็งภายในเยื่อบุผิว (insitu) ในผู้ติดเชื้อ HPV ชนิด high risk จะเป็นในรูปแบบเดียวกัน

ผู้ที่มีข้อสงสัยคือ ผู้ใช้ OCs เป็นเวลา 10 ปี มักใช้เมื่ออายุ 20 - 30 ปี ซึ่งเมื่ออายุ 50 ปี ในประเทศกำลังพัฒนาจะมี Cumulative incidence ของมะเร็งปากมดลูก 7.3 - 8.3 ต่อ 1,000 สตรี และประเทศพัฒนาแล้วมี 3.8 - 4.5 ต่อ 1,000 สตรี

สรุป

มะเร็งปากมดลูกเกิดจากเชื้อ HPV วิธีคุมกำเนิด Condom จะป้องกันการติดเชื้อช่วยให้ไม่สัมผัสเชื้อเพิ่มในรายที่ติดเชื้อ วิธีห้วงอนามัยกลุ่ม IUD/LNG - IUS ไม่มีผลชัดเจนต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก

สำหรับ OCs แม้ว่าจะเพิ่มความเสี่ยงหากใช้ต่อเนื่องมากกว่า 5 ปี แต่ผลต่างๆของการใช้ OCs มีมากมายในรายที่ใช้ OCs การคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วยวิธีการและระยะเวลาที่เหมาะสม การให้วัคซีน HPV ในวัยรุ่นก็เป็นทางเลือกที่ดีและได้ผลจึงไม่มีเหตุผลที่จะไม่คุมกำเนิดด้วย OCs

V มะเร็งอื่นๆ

1. Benign and malignant liver tumors

Benign liver tumors ประกอบด้วย

hepatocellular adenoma (HA)

focal nodular hyperplasia (FNH)

และ hepatic haemangiomas (HH)

พบในหญิงมากกว่าชาย เนื่องจากตอบสนองต่อฮอร์โมนเพศหญิง ทั้งในภาวะตั้งครรภ์และ OCs⁽⁷⁹⁾ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากดังกล่าวพบได้น้อยมากในสตรีอายุน้อย⁽⁸⁰⁾

รายงานของ USA พบ HA (Hepatocellular adenoma) สูงใน OCs user โดยมี RR เป็น 1.3 เท่า 5 เท่า 7.5 เท่า และ 25 เท่า เมื่อใช้ OC ที่ 1 - 3 ปี 5 - 7 ปี 8 - 11 ปี และ > 11 ปี ตามลำดับ และมากยิ่งขึ้นอีกในการศึกษาของ Rooks และคณะ⁽⁸¹⁾ อย่างไรก็ตามรายงานใหม่ ๆ ของ multicenter case control จาก Germany พบ RR ในผู้ใช้ OCs เป็น 1.25 (95% CI : 0.37 - 4.22)⁽⁸²⁾ และไม่พบว่าระยะเวลาที่ใช้หรืออายุที่เริ่มใช้ หรืออายุที่ใช้ OCs ครั้งล่าสุด จะสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ของ HA ดังนั้น HA จะนำสัมพันธ์กับ first generation high dose OC ไม่สัมพันธ์กับ OCs ยุคปัจจุบัน นอกจากนี้ เนื่องจากชนิดนี้พบน้อยมากในสตรีอายุน้อย

สำหรับ FNH (Focal nodular hyperplasia) เคยเชื่อว่าฮอร์โมนเพศหญิง มีผลทำให้พบเนื้องอกชนิดนี้มากกว่าในชาย Mathieuc และคณะ⁽⁸³⁾ พบว่าการใช้ OC ไม่มีผลต่อขนาด FNH และการตั้งครรภ์ไม่ได้

สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลง และภาวะแทรกซ้อนของ FNH จากการศึกษา multicenter case control ของ Heinemann และคณะ⁽⁸²⁾ RR ของผู้เคยใช้ OC เป็น 1.96 (95% CI : 0.85 - 4.57) โดยมากในรายที่ใช้มานาน และเพิ่งใช้ไปไม่นาน

อีกการศึกษาของ Scalori และคณะ⁽⁸⁴⁾ พบว่า FNH ในผู้เคยใช้ OCs เป็น 2.8 (95% CI : 0.8 - 9.4) และเพิ่มเป็น 4.5 (95% CI : 1.2 - 16.9) ในผู้ใช้ OC มากกว่า 3 ปี

มะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) พบน้อยมากในสตรีอายุน้อย จาก Meta-analysis ของ Maheshwari และคณะ⁽⁸⁵⁾ ผู้ใช้ OCs มี RR เป็น 1.57 (95% CI : 0.96 - 2.54) และยังไม่พบความสัมพันธ์ของ OCs กับมะเร็งตับในประเทศกำลังพัฒนาที่พบ hepatitis B และ C สูงกว่า และไม่พบความสัมพันธ์หลังเลิกใช้ OCs การติดตามระยะยาวในทางสาธารณสุขก็ไม่พบปัญหาของมะเร็งตับในกลุ่มผู้ใช้ OCs

2. Colorectal cancer

Fernandez และคณะ⁽⁸⁶⁾ ทำ meta-analysis พบว่า RR ของ colorectal cancer ในผู้ใช้ OCs จาก 8 case-control studies เป็น 0.81 และ จาก 4 cohort studies เป็น 0.84 เมื่อรวมทุกการศึกษาจะมี RR ในผู้ใช้ OCs สำหรับ colorectal cancer เป็น 0.82 และไม่เกี่ยวกับระยะเวลาที่ใช้ หลาย ๆ การศึกษาจาก สวิส⁽⁸⁷⁾ จากอังกฤษ⁽⁸⁸⁾ ไม่พบความสัมพันธ์ของ OCs กับ มะเร็งลำไส้ใหญ่ สรุปการใช้ OC กับมะเร็งลำไส้ใหญ่ ใน case-control studies กับ cohort study ซึ่งเมื่อรวมกันในภาพรวมจะมี RR เป็น 0.82 โดยเป็นของ color 0.80 (95% CI : 0.79 - 0.83) และของ rectum 0.80 (95% CI : 0.70 - 0.92)⁽⁸⁹⁾

3. Lung cancer

- Kreuzer และคณะ⁽⁹⁰⁾ รายงานการศึกษาแบบ case-control ที่ประเทศ Germany ว่าการใช้ OCs ลดความเสี่ยงมะเร็งปอด (RR 0.69, 95% CI : 0.51 - 0.92) แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับระยะเวลาในการใช้ อายุที่เริ่มใช้และจำนวนปีของการใช้
- Vessey และคณะ⁽⁸⁸⁾ รายงานการศึกษาแบบ cohort จาก Oxford FPA พบว่า OCs ไม่นัยสำคัญต่อการเกิดมะเร็งปอดในการติดตาม 30 ปี
- Hannaford และคณะ⁽³⁹⁾ รายงานการติดตามเป็นเวลา 35 ปี ของ RCGP พบว่า RR 1.05 (95% CI : 0.82 - 13.5) สรุปว่าไม่มีความสัมพันธ์ของการเกิดมะเร็งปอดกับการใช้ OCs

4. มะเร็งอื่น ๆ ที่เหลือ

- Cutaneous malignant melanoma รายงาน 4 cohort และ 18 case control study⁽³⁾ ไม่มีความสัมพันธ์ของ OCs กับมะเร็งชนิดนี้ RR 1.0 (95% CI : 0.9 - 1.0)
- Thyroid cancer
La Vecchia และคณะ⁽⁹¹⁾ รายงาน RR 1.5 (95% CI : 1.0 - 2.1) IARC⁽³⁾ รายงาน การศึกษา 6 study พบว่าไม่มีความเสี่ยงเพิ่ม (เพิ่ม 1, ลด 1, เท่าเดิม 4)
- Esophageal, gastric, pancreatic, gall-bladder, renal cell, neuroblastoma, Hodgkin's and non- Hodgkin's lymphoma⁽³⁾ ไม่พบความสัมพันธ์ของมะเร็งกลุ่มนี้กับ OCs

- gestational trophoblastic disease ส่วนใหญ่ไม่พบความสัมพันธ์กับ OCs มีเพียง 2 การศึกษา คือ Palmer และคณะ⁽⁹²⁾ RR เป็น 1.8 และของ Parazzini และคณะ⁽⁹³⁾ RR 1.5 นับเป็นตัวเลขที่ $\pm$ ว่ามีนัยสำคัญ

สรุปในกลุ่มมะเร็งอื่นๆ

Current OC user เพิ่มความเสี่ยง benign liver tumor และไม่เกี่ยวข้องกับ past OC user และไม่ชัดเจนในมะเร็งตับ

ไม่พบความสัมพันธ์ของ OCs กับมะเร็งของ lung, other digestive tract neoplasm, cutaneous malignant melanoma, thyroid cancer and any of the other neoplasm investigates⁽³⁾

สำหรับ colorectal cancer OCs มีผลดีในการลดความเสี่ยงแต่ยังต้องศึกษาเพิ่มเติมที่มีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกันอย่างไร

Net cancer effect

- รายงานโดย Nurses Health Study ติดตามสตรี 167,000 ราย เริ่มตั้งแต่ปี ค.ศ. 1976 พบว่าอัตราการตายในระยะเวลา 12 ปี ของผู้ใช้และไม่เคยใช้ OCs ที่ North America ไม่มีความแตกต่างกัน Adjusted RR (ARR) 0.92, 95% CI : 0.81 - 1.03, Colditz, 1994⁽⁹⁴⁾
- รายงานจากอังกฤษโดย RCGP Oral Contraceptive Study ที่เริ่มจากปี 1960 ติดตามเป็นเวลา 25 ปี ก็ยืนยันอัตราการตายไม่ต่างกัน (ARR 1.0, 95% CI : 0.8 - 1.1)⁽⁹⁵⁾
- รายงานของ RCGP ปี 1988 ที่ศึกษาเฉพาะที่เกิด invasive genital cancer เปรียบเทียบ เคยใช้ กับไม่เคยใช้ OCs ARR 1.0, 95% CI : 0.5 - 1.7
- Kumle และคณะ⁽⁹⁶⁾ รายงานของ Norwegian study ติดตามในสตรี 96,000 ราย ถึงปี ค.ศ. 1999 พบว่าไม่มีความสัมพันธ์การเกิด CA breast, endo-metrium and ovary ในการใช้กับไม่ใช้ OCs
- Oxford Family FPA Oral Contraceptive Study ติดตามชาวอังกฤษ 17,000 รายที่เข้าในโครงการที่เริ่มปี ค.ศ. 1968 - 1974 ต่อเนื่องมาจนถึงปี ค.ศ. 2004 พบว่าลดการเกิดมะเร็งทางนรีเวชในผู้ใช้ OCs อย่างมีนัยสำคัญ ARR 0.7, 95% CI : 0.5 - 0.8⁽³⁸⁾
- RCGP Study รายงานในปี ค.ศ. 2007 ที่รวบรวมรายงานการพบมะเร็งตลอด 36 ปี ของการติดตามพบว่าการใช้ OCs จะมีมะเร็งลดลงโดย ARR 0.71, 95%, CI : 0.60 - 0.85⁽³⁹⁾ และผลป้องกันที่คงอยู่หลังหยุดใช้ OCs ในการเกิดมะเร็งรังไข่และมะเร็งมดลูกมี impact ต่อภาพรวมการเกิดมะเร็งอย่างชัดเจน

การศึกษาล่าสุดของ RCGP รายงานโดย Hannaford และคณะ⁽³⁹⁾ พบว่าผู้ที่เคยใช้ OCs จะลดความเสี่ยงของมะเร็งทุกชนิดลงร้อยละ 12 (ARR 0.88, 95%, CI : 0.83 - 0.94) ซึ่งถอดเป็นตัวเลขตามรายงานนี้คือลดจำนวนผู้ป่วยมะเร็งลง 45 ราย ทุก 100,000 woman years of OC use เมื่อแยกเป็นกลุ่มย่อยในผู้ใช้ OCs เทียบกับผู้ใช้ OCs

- กลุ่มใช้ระยะสั้นถึงกลาง (ใช้ไม่เกิน 4 ปี) จะลดความเสี่ยงการเป็นมะเร็งลง ARR 0.93, 95% CI : 0.82 - 1.06

- กลุ่มใช้ระยะกลาง (ใช้ 4 - 8 ปี) จะลดความเสี่ยงการเป็นมะเร็งลง ARR 0.85, 95%, CI : 0.74 - 0.98

- กลุ่มใช้ระยะยาว (ใช้มากกว่า 8 ปี) จะมีความเสี่ยงการเป็นมะเร็งโดยรวมเพิ่มขึ้น ARR 1.22, 95%, CI : 1.07 - 1.39 ซึ่งสูงขึ้นจากจำนวนมะเร็งปากมดลูกในรายเสี่ยงสูงที่เพิ่มขึ้น

อย่างไรก็ตามสตรีส่วนใหญ่ใช้ OCs เป็นระยะสั้นมีค่า median ที่ 44 เดือน มีผู้ใช้ระยะยำน้อย

Rosenblatt และคณะ⁽⁹⁷⁾ รายงานการติดตามสตรีจีน 259,000 ราย ที่ทำงานในโรงงานอุตสาหกรรม ทอผ้าตั้งแต่ปี ค.ศ. 1989 - 1991 และติดตามจนถึงปี ค.ศ. 2000 ไม่พบความสัมพันธ์ของ OCs user กับการเกิดมะเร็งโดยรวมทั้ง 12 อวัยวะ (breast, colon, gall bladder, liver, lung, ovary, pancreas, rectum, stomach, thyroid, uterine cervix and uterine corpus) แต่การศึกษานี้มีข้อจำกัด คือ ความชุกในการใช้ OCs ต่ำและระยะเวลาศึกษาสั้น และผลการศึกษาในผู้ใช้ monthly injectable ก็ไม่พบความเสี่ยงเพิ่มขึ้น ARR 0.91, 95%, CI : 0.81 - 1.03

สรุป ไม่มีการศึกษาใดบ่งว่าการคุมกำเนิดเพิ่มความเสี่ยงมะเร็ง ตรงกันข้ามพบแต่ผลดีในระยะยาวของผู้ใช้ OCs เป็น reassurance ทั้งสิ้น

เอกสารอ้างอิง

1. ยุทธพงศ์ วีระวัฒนตระกูล ยาเม็ดคุมกำเนิด. ใน: การคุมกำเนิดเพื่อการวางแผนครอบครัว ขอนแก่น: ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2550. หน้า 141-68.
2. Cummings SR, Tice JA, Bauer S, Browner WS, Cuzick J, Ziv E, et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. J Natl Cancer Inst 2009;101:384-98.
3. IARC. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2007;91:1-528.
4. Cibula D, Gompel A, Mueck A.O., Vecchiia La, Hannaford P.C., Skouby S.O., et al. Hormonal contraception and risk of cancer 2010;16
5. Russo J, Moral R, Balogh GA, Mailo D, Russo IH. The protective role of pregnancy in breast cancer. Breast Cancer Res 2005;7:131-42.
6. CGHFBC. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 1996;347:1713-27.
7. dos Santos Silva I, Swerdlow AJ. Recent trends in incidence of and mortality from breast, ovarian and endometrial cancers in England and Wales and their relation to changing fertility and oral contraceptive use. Br J Cancer 1995;72:485-92.
8. Trivers KF, Gammon MD, Abrahamson PE, Lund MJ, Flagg EW, Moorman PG, et al. Oral contraceptives and survival in breast cancer patients aged 20 to 54 years. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16:1822-7.
9. Wingo PA, Austin H, Marchbanks PA, Whiteman MK, Hsia J, Mandel MG, et al. Oral contraceptives and the risk of death from breast cancer. Obstet Gynecol 2007;110:793-800.

10. Barnett GC, Shah M, Redman K, Easton DF, Ponder BA, Pharoah PD. Risk factors for the incidence of breast cancer: do they affect survival from the disease? *J Clin Oncol* 2008;26:3310-6.
11. Cotterchio M, Kreiger N, Theis B, Sloan M, Bahl S. Hormonal factors and the risk of breast cancer according to estrogen- and progesterone-receptor subgroup. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:1053-60.
12. Ma H, Bernstein L, Ross RK, Ursin G. Hormone-related risk factors for breast cancer in women under age 50 years by estrogen and progesterone receptor status: results from a case –control and a case-case comparison. *Breast Cancer Res* 2006;8:R39.
13. Gill JK, Press MF, Patel AV, Bernstein L. Oral contraceptive use and risk of breast carcinoma in situ (United States). *Cancer Causes Control* 2006; 17:1155-62.
14. Ory H, Cole P, MacMahon B, Hoover R. Oral contraceptives and reduced risk of benign breast diseases. *N Engl J Med* 1976;294:419-22.
15. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study. *Contraception* 2007; 76:418-24.
16. Rohan TE, Miller AB. A cohort study of oral contraceptive use and risk of benign breast disease. *Int J Cancer* 1999;82:191-6.
17. CGHFBC. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358:1389-99.
18. Lipnick RJ, Buring JE, Hennekens CH, Rosner B, Willett W, Bain C, et al. Speizer FE. Oral contraceptives and breast cancer. A prospective cohort study. *J Am Med Assoc* 1986; 255:58-61.
19. Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. For the Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:365-71.
20. Grubbs DM, Hartmann LC, Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM, et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *J Am Med Assoc* 2000;284:1791-8.
21. Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1773-9.
22. Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, Antoniou AC, Andrieu N, Chang-Claude J, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:3831-6.
23. Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort study. *Int J Cancer* 2003; 105:844-50.

24. Winer E, Gralow J, Diller L, Karlan B, Loehrer P, Pierce L, et al. Clinical cancer advances 2008: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening –a report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2009;27:812-26.
25. Fathalla MF. Incessant ovulation –a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971;2:163.
26. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1996;88:554-9.
27. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women’s Health Initiative randomized trial. *J Am Med Assoc* 2003;290:1739-48.
28. Beral V, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369:1703-10.
29. Murdoch WJ, Van Kirk EA. Steroid hormonal regulation of proliferative, p53 tumor suppressor, and apoptotic responses of sheep ovarian surface epithelial cells. *Mol Cell Endocrinol* 2002;186:61-7.
30. Bu SZ, Yin DL, Ren XH, Jiang LZ, Wu ZJ, Gao QR, et al. Progesterone induces apoptosis and up-regulation of p53 expression in human ovarian carcinoma cell lines. *Cancer* 1997;79:1944-50.
31. Syed V, Ho SM. Progesterone-induced apoptosis in immortalized normal and malignant human ovarian surface epithelial cells involves enhanced expression of FasL. *Oncogene* 2003;22:6883-90.
32. Ivarsson K, Sundfeldt K, Brannstrom M, Hellberg P, Janson PO. Diverse effects of FSH and LH on proliferation of human ovarian surface epithelial cells. *Hum Reprod* 2001;16:18-23.
33. Rodriguez GC, Walmer DK, Cline M, Krigman H, Lessey BA, Whitaker RS, et al. Effect of progestin on the ovarian epithelium of macaques: cancer prevention through apoptosis? *J Soc Gynecol Investig* 1998;5:271-6.
34. Shih le M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004; 164:1511-8.
35. Cheng W, Liu J, Yoshida H, Rosen D, Naora H. Lineage infidelity of epithelial ovarian cancers is controlled by HOX genes that specify regional identity in the reproductive tract. *Nat Med* 2005;11:531-7.
36. Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, Roy S, Ross RK, Henderson BE. ‘Incessant ovulation’ and ovarian cancer. *Lancet* 1979;2:170-3.
37. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008;371:303-14.

38. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968 – 2004. *Br J Cancer* 2006;95:385-9.
39. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *Br Med J* 2007;335:651.
40. Gwinn ML, Lee NC, Rhodes PH, Layde PM, Rubin GL. Pregnancy, breast feeding, and oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 1990;43:559-68.
41. Jordan SJ, Green AC, Whiteman DC, Moore SP, Bain CJ, Gertig DM, et al. Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a comparative epidemiological analysis. *Int J Cancer* 2008; 122:1598-1603.
42. Whittemore AD. Autogenous saphenous vein versus PTFE bypass for above-knee femoropopliteal reconstruction. *J Vasc Surg* 1992; 15:895-7.
43. Moorman PG, Calingaert B, Palmieri RT, Iversen ES, Bentley RC, Halabi S, et al. Hormonal risk factors for ovarian cancer in premenopausal and postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2008; 167:1059-69.
44. Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ, McDuffie KE, Carney ME, Terada KY, et al. Combined oral contraceptive use and epithelial ovarian cancer risk: time-related effects. *Epidemiology* 2008;19:237-43.
45. Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, Rosner BA, Hankinson SE. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol* 2007;166:894-901.
46. Risch HA, Marrett LD, Jain M, Howe GR. Differences in risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic type. Results of a case-control study. *Am J Epidemiol* 1996;144:363-72.
47. Tung KH, Goodman MT, Wu AH, McDuffie K, Wilkens LR, Kolonel LN, et al. Reproductive factors and epithelial ovarian cancer risk by histologic type: a multiethnic case-control study. *Am J Epidemiol* 2003;158:629-38.
48. Soegaard M, Jensen A, Hogdall E, Christensen L, Hogdall C, Blaakaer J, et al. Different risk factor profiles for mucinous and nonmucinous ovarian cancer: results from the Danish MALOVA study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1160-6.
49. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, et al. Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: results of a Swedish case-control study. *Gynecol Oncol* 2001;83:575-85.
50. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Adami HO, Lund E. Risk for invasive and borderline epithelial ovarian neoplasias following use of hormonal contraceptives: the Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Br J Cancer* 2004;90:1386-91.

51. Huusom LD, Frederiksen K, Hogdall EV, Glud E, Christensen L, Hogdall CK, et al. Association of reproductive factors, oral contraceptive use and selected lifestyle factors with the risk of ovarian borderline tumors: a Danish case –control study. *Cancer Causes Control* 2006;17:821-9.
52. Rosenblatt KA, Thomas DB, Noonan EA. High-dose and low-dose combined oral contraceptives: protection against epithelial ovarian cancer and the length of the protective effect. *The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Eur J Cancer* 1992;28A:1872-6.
53. Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, Warshauer ME, Lewis JL Jr, Strom BL, et al. A case–control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994;139:654-61.
54. Sanderson M, Williams MA, Weiss NS, Hendrix NW, Chauhan SP. Oral contraceptives and epithelial ovarian cancer. Does dose matter? *J Reprod Med* 2000;45:720-6.
55. Ness RB, Grisso JA, Klapper J, Schlesselman JJ, Silberzweig S, Vergona R, et al. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. SHARE Study Group. *Steroid Hormones and Reproductions. Am J Epidemiol* 2000;152:233-41.
56. Royar J, Becher H, Chang-Claude J. Low-dose oral contraceptives: protective effect on ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2001;95:370-4.
57. Pike MC, Pearce CL, Peters R, Cozen W, Wan P, Wu AH. Hormonal factors and the risk of invasive ovarian cancer: a population-based case –control study. *Fertil Steril* 2004;82:186-95.
58. Lurie G, Thompson P, McDuffie KE, Carney ME, Terada KY, Goodman MT. Association of estrogen and progestin potency of oral contraceptives with ovarian carcinoma risk. *Obstet Gynecol* 2007; 109:597-607.
59. Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA, Moorman PG, Rodriguez GC. Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:32-8.
60. McGuire V, Felberg A, Mills M, Ostrow KL, DiCioccio R, John EM, et al. Relation of contraceptive and reproductive history to ovarian cancer risk in carriers and noncarriers of BRCA1 gene mutations. *Am J Epidemiol* 2004;160:613-8.
61. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, Dicioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer* 2004;91: 1911-5.
62. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case –control study. *Lancet Oncol* 2007;8:26-34.

63. Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N, Brohet R, Chang-Claude J, Peock S, et al. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:601-10.
64. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F, Beller U, et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345:235-40.
65. Pike MC, Spicer DV. Hormonal contraception and chemoprevention of female cancers. *Endocr Relat Cancer* 2000;7:73-83.
66. Portman DJ, Symons JP, Wilborn W, Kempfert NJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study that assessed the endometrial effects of norethindrone acetate plus ethinyl estradiol versus ethinyl estradiol alone. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:334-42.
67. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366:491-505.
68. Wheeler DT, Bristow RE, Kurman RJ. Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *Am J Surg Pathol* 2007;31:988-98.
69. Grimes DA, Economy KE. Primary prevention of gynecologic cancers. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:227-35.
70. Beral V, Hannaford P, Kay C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. Results from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet* 1988;2:1331-5.
71. Maxwell GL, Schildkraut JM, Calingaert B, Risinger JI, Dainty L, Marchbanks PA, et al. Progestin and estrogen potency of combination oral contraceptives and endometrial cancer risk. *Gynecol Oncol* 2006;103:535-40.
72. Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis. *Hum Reprod* 1997;12:1851-63.
73. Stanford JL, Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, et al. Oral contraceptives and endometrial cancer: do other risk factors modify the association? *Int J Cancer* 1993; 54:243-8.
74. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1093-101.
75. ICESSC. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006;119:1108-24.

76. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359: 1085-92.
77. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1159-67.
78. Cogliano V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol* 2005b;6:552-3.
79. La Vecchia C, Tavani A. Female hormones and benign liver tumours. *Dig Liver Dis* 2006;38:535-6.
80. Hannaford PC, Kay CR, Vessey MP, Painter R, Mant J. Combined oral contraceptives and liver disease. *Contraception* 1997;55:145-51.
81. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Hill AP, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *J Am Med Assoc* 1979;242:644-8.
82. Heinemann LA, Weimann A, Gerken G, Thiel C, Schlaud M, DoMinh T. Modern oral contraceptive use and benign liver tumors: the German Benign Liver Tumor Case-control Study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3:194-200.
83. Mathieu D, Kobeiter H, Cherqui D, Rahmouni A, Dhumeaux D. Oral contraceptive intake in women with focal nodular hyperplasia of the liver. *Lancet* 1998;352:1679-80.
84. Scalori A, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C, Colombo M. Oral contraceptives and the risk of focal nodular hyperplasia of the liver: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:195-7.
85. Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Serag HB. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007;47:506-13.
86. Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, Chatenoud L, Franceschi S, Negri E. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001;84:722-7.
87. Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer. *Dig Liver Dis* 2003;35:85-7.
88. Vessey M, Painter R, Yeates D. Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. *Lancet* 2003;362:185-91.
89. Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:489-98.
90. Kreuzer M, Gerken M, Heinrich J, Kreienbrock L, Wichmann HE. Hormonal factors and risk of lung cancer among women? *Int J Epidemiol* 2003;32:263-71.
91. La Vecchia C, Ron E, Franceschi S, Dal Maso L, Mark SD, Chatenoud L, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. III. Oral contraceptives, menopausal

- replacement therapy and other female hormones. *Cancer Causes Control* 1999;10:157-66.
92. Palmer JR, Driscoll SG, Rosenberg L, Berkowitz RS, Lurain JR, Soper J, et al. Oral contraceptive use and risk of gestational trophoblastic tumors. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:635-40.
93. Parazzini F, Cipriani S, Mangili G, Garavaglia E, Guarnerio P, Ricci E, et al. Oral contraceptives and risk of gestational trophoblastic disease. *Contraception* 2002; 65:425-7.
94. Colditz GA. Oral contraceptive use and mortality during 12 years of follow-up: the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1994; 120:821-6.
95. Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Br Med J* 1999;318:96-100.
96. Kumle M, Alsaker E, Lund E. [Use of oral contraceptives and risk of cancer,a cohort study]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003;123:1653-6.
97. Rosenblatt KA, Gao DL, Ray RM, Nelson ZC, Wernli KJ, Li W, Thomas DB. Oral contraceptives and the risk of all cancers combined and site-specific cancers in Shanghai. *Cancer Causes Control* 2009; 20:27-34.

การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะในสตรีตั้งครรภ์

Urinary tract infection in pregnancy

พญ.มนภัทร สุกใส

หน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

บทนำ

การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ เป็นการติดเชื้อที่พบได้บ่อยที่สุดในสตรีตั้งครรภ์ ส่งผลกระทบทั้งต่อมารดาและทารกแรกเกิด แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์จึงควรมีความรู้ในการตรวจคัดกรอง ให้การวินิจฉัย และดูแลรักษาอย่างถูกต้องเหมาะสมตั้งแต่สตรีตั้งครรภ์ยังไม่แสดงอาการผิดปกติ เพื่อลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อที่รุนแรง

การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection, UTI)^(1, 2)

เป็นปฏิกิริยาตอบสนองต่อการอักเสบของเยื่อหุ้มระบบทางเดินปัสสาวะ ต่อการบุกรุกของเชื้อแบคทีเรีย มักสัมพันธ์กับการตรวจพบเชื้อแบคทีเรีย (bacteriuria) และเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ (pyuria)

กรณีที่ตรวจพบเชื้อแบคทีเรียในปัสสาวะ โดยไม่มีอาการผิดปกติ เรียกว่า **asymptomatic bacteriuria** มักตรวจพบจากการคัดกรองโรค (screening surveys) สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการหรืออาการแสดงบ่งถึงการอักเสบติดเชื้อ (symptomatic) สามารถแบ่งประเภทโรคติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะตามตำแหน่งของพยาธิสภาพ ดังนี้

- **การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง** ได้แก่ กระเพาะปัสสาวะอักเสบ (cystitis) ผู้ป่วยมักมีอาการแสบขัดเวลาถ่ายปัสสาวะ (dysuria) ปัสสาวะบ่อย (frequency) ปวดปัสสาวะที่เกิดขึ้นทันทีและไม่สามารถรอกได้ (urgency) บางครั้งอาจมีอาการปวดหน่วงท้องน้อย (suprapubic pain) รวมด้วย
- **การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะส่วนบน** ได้แก่ กรวยไตอักเสบ (pyelonephritis) อาการนำมามีไข้หนาวสั่น (fever with chills) ร่วมกับปวดบริเวณบั้นเอว (flank pain) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงตามมา หากไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสม

นอกจากนี้ยังสามารถแบ่งประเภทการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะตามความรุนแรงของโรค ได้แก่

- **การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะแบบไม่ซับซ้อน (uncomplicated UTI)** หมายถึง โรคกระเพาะปัสสาวะอักเสบ หรือกรวยไตอักเสบเฉียบพลันในสตรีที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ โดยระบบทางเดินปัสสาวะยังมีโครงสร้างและทำหน้าที่ได้ปกติ ส่วนใหญ่สามารถรักษาได้ด้วยการรับประทานยาปฏิชีวนะในระยะสั้น
- **การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อน (complicated UTI)** เป็นการติดเชื้อในผู้ป่วยที่มีโครงสร้างหรือการทำงานของระบบทางเดินปัสสาวะผิดปกติ มีโรคประจำตัวหรือมีภาวะที่ทำให้ตอบสนองต่อการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร ติดเชื้อที่มีความรุนแรงหรือดื้อยา ซึ่งการตั้งครรภ์เองก็นับเป็นปัจจัยหนึ่ง

การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะในสตรีตั้งครรภ์ (urinary tract infection in pregnancy)

การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ เป็นการติดเชื้อที่พบได้บ่อยที่สุดในสตรีตั้งครรภ์ การตรวจคัดกรองพบเชื้อแบคทีเรียในปัสสาวะมีอุบัติการณ์ร้อยละ 1.9 - 9.5 ของสตรีตั้งครรภ์⁽³⁾ ในจำนวนดังกล่าวหากไม่ได้รับการรักษา อาจนำไปสู่โรคกระเพาะปัสสาวะและกรวยไตอักเสบตามมา ส่งผลต่อสุขภาพของมารดาและทารกในครรภ์

พยาธิสรีรวิทยาของการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ

โดยส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อย้อนกลับขึ้นไปจากท่อปัสสาวะ (ascending infection) โดยเชื้อแบคทีเรียก่อโรคจากบริเวณปากช่องคลอดหรือทวารหนัก การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและการทำงานของระบบทางเดินปัสสาวะในสตรีตั้งครรภ์ อันเนื่องมาจากฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (progesterone) และมดลูกที่ขยายขนาดขึ้นตามอายุครรภ์ เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ ดังต่อไปนี้⁽⁴⁻⁶⁾

- **ไต (kidneys)** มีขนาดใหญ่ขึ้น โดยเฉลี่ยยาวขึ้นประมาณ 1 เซนติเมตร ปริมาณเลือดไปเลี้ยงไต (renal plasma flow) เพิ่มขึ้นร้อยละ 60 - 80 ในขณะที่อัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate, GFR) เพิ่มขึ้นร้อยละ 40 - 50 การเปลี่ยนแปลงนี้ส่งผลให้ปริมาณปัสสาวะของสตรีตั้งครรภ์เพิ่มมากขึ้น
- **กรวยไตและท่อไต (renal pelvis and ureters)** ผลจากฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนขณะตั้งครรภ์ ทำให้กรวยไตและท่อไตขยายขึ้น (calyceal and ureteral dilatation) ลดการบีบตัวลง (decreased peristalsis) มดลูกที่โตขึ้นยังเพิ่มการอุดกั้นของท่อไต โดยเฉพาะด้านขวา
- **กระเพาะปัสสาวะ (bladder)** มดลูกและศีรษะของทารกในครรภ์ กดเบียดกระเพาะปัสสาวะ ดันให้อยู่ในตำแหน่งสูงและไปข้างหน้ามากขึ้น นอกจากนี้กล้ามเนื้อเรียบในกระเพาะปัสสาวะที่ยืดขยายจากฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน ส่งผลให้มีปริมาณปัสสาวะเหลือค้างในกระเพาะปัสสาวะมากขึ้น (urinary stasis)

ภาวะภูมิคุ้มกันที่ต่ำลงในสตรีตั้งครรภ์ ยังเป็นปัจจัยเสริมให้เกิดการติดเชื้อได้ง่ายขึ้น มีการศึกษาพบว่า ระดับ mucosal interleukin-6 และ serum antibody responses to *Escherichia coli* (*E.Coli*) antigens ในสตรีตั้งครรภ์ ต่ำกว่าประชากรทั่วไป⁽⁷⁾

ปัจจัยเสี่ยงของสตรีตั้งครรภ์ต่อการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ ได้แก่ มารดาที่มีอายุน้อย ตั้งครรภ์แรก^(8, 9) ระดับการศึกษาต่ำ ฝากครรภ์ช้า สูบบุหรี่ ภาวะเบาหวานก่อนการตั้งครรภ์ (pregestational diabetes)⁽⁹⁾ ประวัติเคยติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ โรคโลหิตจางชนิด sickle cell⁽¹⁰⁾ เป็นต้น

เชื้อก่อโรค

แบคทีเรียก่อโรคติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะในสตรีตั้งครรภ์ ไม่ต่างจากกลุ่มประชากรสตรีทั่วไป⁽²⁾ เชื้อที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ *E.Coli* ในอัตราร้อยละ 70 - 80 ของการติดเชื้อทั้งหมด^(8, 9) เชื้อก่อโรคอื่นที่พบ ได้แก่

- Gram-positive organisms รวมถึง group B *Streptococcus*
- *Klebsiella* species
- *Enterobacter* species
- *Proteus* species

ภาวะแทรกซ้อนของมารดาและทารกในครรภ์

การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะขณะตั้งครรภ์ ส่งผลกระทบทั้งต่อมารดาและทารก โดยเฉพาะในรายที่เป็นกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน การศึกษาในสตรีตั้งครรภ์ 546,092 ราย⁽⁹⁾ พบการติดเชื้อกรวยไตอักเสบ 2,894 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.5 เกิดภาวะแทรกซ้อนต่อมารดา ดังต่อไปนี้ ภาวะช็อค (26.3% vs 11.4%; OR 2.6, 95% CI 2.4 - 2.9) การติดเชื้อในกระแสเลือด (1.9% vs 0.03%; OR 56.5, 95% CI 41.3 - 77.4) กลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (adult respiratory distress syndrome, ARDS; 0.5% vs 0.04%; OR 12.5, 95% CI 7.2 - 21.6) ภาวะไตวายเฉียบพลัน (0.4% vs 0.03%; OR 16.5, 95% CI 8.8 - 30.7)

สำหรับภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ พบว่ารายที่มีการติดเชื้อมีอัตราการคลอดก่อนกำหนด (< 37 weeks; 10.3% vs 7.9%; OR 1.3, 95% CI 1.2 - 1.5) และทารกน้ำหนักตัวน้อย (low birth weight, < 2500 g; 5.5% vs 4.2%; OR 1.3, 95% CI 1.1 - 1.5) เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังมีภาวะถุงน้ำคร่ำอักเสบ (chorioamnionitis; 4.5% vs 3.4%; OR 1.3, 95% CI 1.1 - 1.5) และการผ่าตัดคลอด (primary cesarean delivery; 14.9% vs 13.5%; OR 1.2, 95% CI 1.1 - 1.3) เพิ่มขึ้นอีกด้วย

การมีแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ (asymptomatic bacteriuria)

ให้การวินิจฉัยภาวะนี้ในรายที่ตรวจพบเชื้อแบคทีเรียในปัสสาวะ โดยไม่มีอาการหรืออาการแสดงของการติดเชื้อ ในสตรีตั้งครรภ์พบการติดเชื้อแบคทีเรียในปัสสาวะโดยไม่แสดงอาการมากถึงร้อยละ 10⁽³⁾ ข้อมูล

จากการศึกษาในอดีตพบว่า การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนกรวยไตอักเสบ จาก ร้อยละ 20 - 35 เหลือร้อยละ 1 - 6^(11 - 17)

ประเทศสเปน⁽¹⁸⁾ และตุรกี⁽¹⁹⁾ ได้นำการคัดกรองการติดเชื้อแบคทีเรียในปัสสาวะมาใช้ในเวชปฏิบัติ พบว่าการรักษาภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในปัสสาวะตั้งแต่สตรีตั้งครรภ์ยังไม่มีอาการผิดปกติ ช่วยลดการเกิดโรค กรวยไตอักเสบได้ถึงร้อยละ 67 และ 76 ตามลำดับ

ปี ค.ศ.2015 การศึกษาในประเทศเนเธอร์แลนด์⁽²⁰⁾ คัดกรองการติดเชื้อแบคทีเรียในปัสสาวะของสตรี ตั้งครรภ์ 5,132 ราย ระหว่างช่วงอายุครรภ์ 16 - 22 สัปดาห์ ผลการคัดกรองพบการติดเชื้อทั้งหมด 248 ราย ในจำนวนนี้ทำการรักษาแบบสุ่มโดยให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ 40 ราย ให้ยาหลอก 45 ราย ที่เหลือ 163 ราย เฝ้าระวังโดยไม่ได้ให้การรักษา ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ผลคัดกรองพบเชื้อแบคทีเรีย แต่ไม่ได้รับการรักษาหรือ ได้ยาหลอก เกิดภาวะกรวยไตอักเสบมากกว่ากลุ่มที่ผลคัดกรองเป็นลบอย่างมีนัยสำคัญ (2.4% vs 0.6%; OR 3.9, 95% CI 1.4 - 11.4) และไม่พบภาวะกรวยไตอักเสบในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ อย่างไรก็ตามไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบเชื้อแบคทีเรียในปัสสาวะกับการคลอดก่อนกำหนด และทารก น้ำหนักตัวน้อย มีข้อสังเกตว่าการศึกษานี้พบอุบัติการณ์ของกรวยไตอักเสบค่อนข้างน้อย เมื่อเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมา อาจเป็นผลเนื่องมาจากกลุ่มประชากรในการศึกษาคัดเลือกเฉพาะสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่ำเท่านั้น

การตรวจวินิจฉัย

การตรวจวินิจฉัยภาวะที่มีแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ แนะนำให้ใช้วิธีเพาะเชื้อจาก ปัสสาวะ (urine culture) การตรวจคัดกรองโดยใช้แถบวัด (dipstick analysis) หรือการตรวจปัสสาวะด้วย กล้องจุลทรรศน์ (microscopic examination) ไม่ไวพอสำหรับการวินิจฉัย^(21 - 23) อย่างไรก็ตามใน เวชปฏิบัติ การส่งตรวจเพาะเชื้อสตรีตั้งครรภ์ทุกราย ยังมีข้อจำกัดทั้งในแง่ของค่าใช้จ่ายและความพร้อมของ ห้องปฏิบัติการ

เกณฑ์การวินิจฉัยการมีแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ⁽²¹⁾

- ตรวจพบเชื้อแบคทีเรียโดยวิธีการเก็บตรวจปัสสาวะ 2 ครั้ง (2 consecutive voided urine specimens) ผลการเพาะเชื้อ พบเชื้อแบคทีเรียก่อโรคชนิดเดียวกัน ปริมาณเชื้อมากกว่าหรือ เท่ากับ 10^5 cfu/mL
- ตรวจพบเชื้อแบคทีเรียโดยวิธีการสวนผ่านท่อปัสสาวะ (catheterized urine specimens) ผลการเพาะเชื้อพบเชื้อแบคทีเรียก่อโรคชนิดเดียว ปริมาณเชื้อมากกว่าหรือเท่ากับ 10^2 cfu/mL

สำหรับวิธีเก็บสิ่งส่งตรวจ ควรแนะนำให้สตรีตั้งครรภ์ทำความสะอาดบริเวณอวัยวะเพศก่อนทุกครั้ง ปัสสาวะออกไปก่อนระยะหนึ่ง แล้วจึงเก็บปัสสาวะช่วงกลางของการปัสสาวะเพื่อส่งตรวจ (midstream

clean-catch specimen)⁽²²⁾ จะช่วยลดการปนเปื้อน ไม่แนะนำให้เก็บปัสสาวะส่งตรวจคัดกรองโดยวิธีการสวนผ่านท่อปัสสาวะ เนื่องจากเป็นการเพิ่มโอกาสการติดเชื้อ

คำแนะนำสำหรับการคัดกรองแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ

- **The Infectious Diseases Society of America (IDSA)** แนะนำคัดกรองด้วยวิธีการเพาะเชื้อจากปัสสาวะ อย่างน้อย 1 ครั้งช่วงแรกของการตั้งครรภ์ กรณีพบเชื้อแบคทีเรียในปัสสาวะ แนะนำให้ตรวจคัดกรองซ้ำเป็นระยะหลังการรักษาเพื่อระวังการกลับเป็นซ้ำ อย่างไรก็ตามในกรณีที่ผลตรวจครั้งแรกไม่พบเชื้อ ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนในการตรวจคัดกรองซ้ำ⁽²¹⁾
- **The U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)** แนะนำให้คัดกรองภาวะนี้ในสตรีตั้งครรภ์ทุกราย โดยใช้วิธีเพาะเชื้อจากปัสสาวะ ในระหว่างช่วงอายุครรภ์ 12 - 16 สัปดาห์ หรือในการฝากครรภ์ครั้งแรกกรณีฝากครรภ์ช้า อย่างไรก็ตามยังไม่มีคำแนะนำในเรื่องความถี่ของการส่งตรวจคัดกรองซ้ำในระหว่างการฝากครรภ์⁽²²⁾
- **The American Academy of Family Physicians (AAFP)** แนะนำให้คัดกรองภาวะนี้ในสตรีตั้งครรภ์ทุกราย โดยใช้วิธีเพาะเชื้อจากปัสสาวะ ในระหว่างช่วงอายุครรภ์ 12 - 16 สัปดาห์ หรือในการฝากครรภ์ครั้งแรกกรณีฝากครรภ์ช้า⁽²⁴⁾

การดูแลรักษา

การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะในสตรีตั้งครรภ์ ที่ตรวจพบเชื้อแบคทีเรียในปัสสาวะ ช่วยลดโอกาสเกิดกรวยไตอักเสบ (RR 0.23, 95% CI 0.13 - 0.41) ลดอุบัติการณ์ของการคลอดก่อนกำหนด (gestational age < 37 weeks; RR 0.27, 95% CI 0.11 - 0.62) และทารกน้ำหนักตัวน้อย (birth weight < 2,500 g; RR 0.64, 95% CI 0.45 - 0.93)⁽²⁵⁾

ชนิดของยาปฏิชีวนะให้เลือกใช้ตามเชื้อก่อโรค โดยต้องคำนึงถึงความปลอดภัยเมื่อใช้ขณะตั้งครรภ์ ยาปฏิชีวนะที่แนะนำให้ใช้^(2, 26 - 28) ได้แก่ amoxicillin, cephalosporin, nitrofurantoin, trimethoprim-sulfamethoxazole, fosfomycin (ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการในสตรีตั้งครรภ์^(29, 30)

ยาปฏิชีวนะ	ขนาดการใช้ยา
Amoxicillin	3 กรัม รับประทานครั้งเดียว 500 มิลลิกรัม รับประทานทุก 8 ชั่วโมง 3 - 7 วัน
Cephalexin	500 มิลลิกรัม รับประทานทุก 6 ชั่วโมง 3 - 7 วัน
Nitrofurantoin	200 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียว 100 มิลลิกรัม รับประทานทุก 12 ชั่วโมง 5 - 7 วัน
Trimethoprim-sulfamethoxazole	320/1600 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียว 160/800 มิลลิกรัม รับประทานทุก 12 ชั่วโมง 3 วัน
Fosfomycin	3 กรัม รับประทานครั้งเดียว

- **Amoxycillin** เป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้บ่อยในเวชปฏิบัติ ยังไม่มีรายงานเรื่องความผิดปกติของทารกในครรภ์ (teratogenic effect) อย่างไรก็ตามปัจจุบันพบว่ามีอุบัติการณ์ของเชื้อดื้อยาสูง
- **Cephalosporin** เป็นอีกทางเลือกในกรณีที่เชื้อแบคทีเรียดื้อต่อยาชนิดแรก cephalexin เป็นยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานที่ใช้บ่อยในสตรีตั้งครรภ์
- **Nitrofurantoin** มีความปลอดภัยต่อทารกในครรภ์ สามารถใช้ได้ในทุกช่วงอายุครรภ์ อุบัติการณ์ของเชื้อดื้อยาดำ อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ อย่างไรก็ตามแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาชนิดนี้ในผู้ป่วยไตวาย และรายที่มีภาวะ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency เนื่องจากอาจทำให้เกิดภาวะโลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตก (hemolytic anemia) ได้ ควรระมัดระวังการใช้ยาในขนาดสูงหรือระยะเวลานาน เพราะอาจเป็นพิษต่อตับและปอด
- **Trimethoprim-sulfamethoxazole** ไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ เนื่องจาก trimethoprim สัมพันธ์กับภาวะหลอดประสาทไม่ปิดในทารก (neural tube defect, NTD) นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้หลังอายุครรภ์ 32 สัปดาห์ เนื่องจาก sulfonamides อาจทำให้เกิดภาวะตัวเหลืองในทารกแรกคลอด และเกิดความผิดปกติทางสมอง (kernicterus) ได้ นอกจากนี้ยังทำให้เกิดภาวะโลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตก (hemolytic anemia) ในกรณีที่ทารกมีปัญหา G6PD deficiency ได้อีกด้วย
- **Fosfomycin** มีอุบัติการณ์ของเชื้อดื้อยาดำ จากการศึกษาพบว่ายาชนิดนี้มีประสิทธิภาพในการรักษาแม้จะรับประทานเพียงครั้งเดียว อย่างไรก็ตามข้อมูลการใช้ในสตรีตั้งครรภ์ยังมีไม่มากนัก เมื่อเทียบกับยาชนิดอื่นที่กล่าวข้างต้น อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อย ได้แก่ ท้องเสีย คลื่นไส้ ปวดศีรษะ

ยังไม่มีข้อสรุปสำหรับระยะเวลาที่เหมาะสมในการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ อย่างไรก็ตามพบว่าการใช้ยาแบบครั้งเดียว (single-dose regimen) อาจมีประสิทธิภาพในการรักษาต่ำกว่าการใช้ยาระยะสั้น (short-course, 4 - 7 day regimen)⁽³¹⁾ IDSA แนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะนาน 3 - 7 วัน⁽²¹⁾

เนื่องจากสตรีตั้งครรภ์มีโอกาสติดเชื้อหลังได้รับการรักษา (recurrent rate) ประมาณร้อยละ 30⁽²⁹⁾ จึงแนะนำให้ตรวจเพาะเชื้อจากปัสสาวะเป็นระยะเพื่อเฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำ⁽²¹⁾ สำหรับข้อมูลการศึกษาในแง่ของวิธีการป้องกันการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะซ้ำยังมีจำกัด มีเพียงการศึกษาเดียวที่เปรียบเทียบระหว่างการรับประทานยาปฏิชีวนะร่วมกับตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด และการตรวจติดตามเพียงอย่างเดียว พบว่าอุบัติการณ์ของการมีแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการในกลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (RR 0.55, 95% CI 0.34 - 0.89) โดยไม่พบความแตกต่างของการเกิดภาวะแทรกซ้อนกรวยไตอักเสบ กระเพาะปัสสาวะอักเสบ การคลอดก่อนกำหนดหรือทารกน้ำหนักตัวน้อยระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม⁽³²⁾ อย่างไรก็ตามในเวชปฏิบัติ กรณีที่สตรีตั้งครรภ์มีการติดเชื้อซ้ำสองครั้งขึ้นไป⁽³³⁾ อาจพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะเพื่อการควบคุมตลอดการตั้งครรภ์ (suppressive therapy) โดยเลือกชนิดของยาปฏิชีวนะตามผลของการเพาะเชื้อแบคทีเรีย⁽³⁴⁾ ในสตรีตั้งครรภ์แนะนำให้ nitrofurantoin 100 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้งก่อนนอน⁽²⁹⁾

สรุป

สตรีตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนหลายอย่างทั้งต่อมารดาและทารกในครรภ์ สตรีตั้งครรภ์ทุกรายที่มาฝากครรภ์ครั้งแรกจึงควรได้รับการตรวจคัดกรอง กรณีตรวจพบเชื้อแบคทีเรียในปัสสาวะ ควรให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ แม้ว่าผู้ป่วยจะไม่แสดงอาการผิดปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. Schaeffer AJ, Klumpp DJ. Infections of the Urinary Tract. In: Walsh PC, Campbell MF, Kavoussi LR, Wein AJ, editors. Campbell-Walsh Urology. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier 2016. p. 237-303.
2. Gupta K, Trautner BW. Urinary Tract Infections, Pyelonephritis, and Prostatitis. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education 2015.
3. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. Infect Dis Clin North Am 2003;17:367-94.
4. Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. Urol Clin North Am 2015;42:547-60.

5. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. Williams Obstetrics. 24th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2014. Chapter 4, Maternal Physiology p.46-77.
6. Groutz A. Pregnancy, Childbirth and pelvic floor injury. In: Rodríguez SRaL, editor. Female Urology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier 2008. p. 533-41.
7. Petersson C, Hedges S, Stenqvist K, Sandberg T, Connell H, Svanborg C. Suppressed antibody and interleukin-6 responses to acute pyelonephritis in pregnancy. *Kidney Int* 1994;45:571-7.
8. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynaecol* 2005;105:18-23.
9. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:219. e1-6.
10. Chambers ST. Cystitis and urethral syndromes. In: Cohen J, Powderly WG, editors. Infectious Diseases. 3th ed. Edinburgh: Mosby 2010. p. 589-97.
11. Leblanc AL, McGanity WJ. The impact of bacteriuria in pregnancy: a survey of 1300 pregnant patients. *Tex Rep Biol Med* 1964;22:336-47.
12. Kincaid-Smith P, Bullen M. Bacteriuria in pregnancy. *Lancet* 1965;1:395-9.
13. Little PJ. The incidence of urinary infection in 5000 pregnant women. *Lancet* 1966;2:925-8.
14. Savage WE, Hajj SN, Kass EH. Demographic and prognostic characteristics of bacteriuria in pregnancy. *Medicine* 1967;46:385-407.
15. Brumfitt W. The effects of bacteriuria in pregnancy on maternal and fetal health. *Kidney Int Suppl* 1975;4:S113-9.
16. Wren BG. Subclinical renal infection and prematurity. *Med J Australia* 1969;2:596-600.
17. Elder HA, Santamarina BA, Smith S, Kass EH. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111:441-62.
18. Gratacos E, Torres PJ, Vila J, Alonso PL, Cararach V. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. *J Infect Dis* 1994;169:1390-2.

19. Uncu Y, Uncu G, Esmer A, Bilgel N. Should asymptomatic bacteriuria be screened in pregnancy?. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2002;29:281-5.
20. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, de Miranda E, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1324-33.
21. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643-54.
22. Lin K, Fajardo K. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: evidence for the U.S. Preventive services task force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;149:W20-4.
23. Rogozinska E, Formina S, Zamora J, Mignini L, Khan KS. Accuracy of onsite tests to detect asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynaecol* 2016;128:495-503.
24. American Academy of Family Physicians. Clinical Preventive Service Recommendation: Asymptomatic Bacteriuria [Internet]. 2008 [cited 2018 Mar 06]. Available from: <https://www.aafp.org/patient-care/clinical-recommendations/all/bacteriuria.html>
25. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD000490. doi: 10.1002/14651858.CD000490
26. Lumbiganon P, Laopaiboon M, Thinkhamrop J. Screening and treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:95-9.
27. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest* 2008;38 Suppl 2:50-7. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.02009.x
28. Nicolle LE. Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies. *Am J Med* 2002;113 Suppl 1A:35s-44s.
29. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. *Williams Obstetrics*. 24th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2014. Chapter 53, Renal and urinary tract disorders; p.1051-68.

30. Hooton TM, Gupta K. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2017 [cited 2018 Mar 06]. Available from: <http://www.uptodate.com>
31. Widmer M, Lopez I, Gulmezoglu AM, Mignini L, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2015;CD000491. doi: 10.1002/14651858.CD000491
32. Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, Crowther CA. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2015;CD009279. doi: 10.1002/14651858.CD009279
33. Thadhani RI, Maski MR. Renal disorders. In: Lockwood CJ, Iams JD, Greene MF, Resnik R, Creasy RK, editors. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine Principles and practice. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2014. p. 949-64.
34. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. Current opinion in Obstet Gynaecol 2002;14:537-43.

ปัญหาาระบบทางเดินอาหารที่พบบ่อยในการตั้งครรภ์ Common gastrointestinal problems during pregnancy

ศ.นพ.วรพงศ์ ภูพงค์

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปัญหาาระบบทางเดินอาหารที่พบในการตั้งครรภ์ ได้แก่ อาการคลื่นไส้อาเจียน อาการแพ้ท้องอย่างรุนแรง ภาวะกรดไหลย้อนหรือแสบร้อนกลางอก แผลในกระเพาะอาหาร ภาวะการคั่งของน้ำดีในการตั้งครรภ์ (cholestasis of pregnancy) อาการท้องเสีย อาการท้องผูก ซึ่งอาการเหล่านี้อาจจะต้องใช้ยาในการรักษา สูติแพทย์ผู้ให้การดูแลควรที่จะทราบว่ายานี้จะมีผลต่อทารกในครรภ์หรือไม่ และทราบเภสัชจลนศาสตร์ของยา เพื่อใช้ยาได้อย่างปลอดภัย ในบทนี้จะกล่าวถึงปัญหาาระบบทางเดินอาหารที่พบบ่อย ได้แก่ ภาวะกรด ไหลย้อนหรือแสบร้อนกลางอก อาการท้องผูก อาการท้องเสีย อาการคลื่นไส้อาเจียน อาการแพ้ท้องอย่างรุนแรง

ยาที่ทำให้เกิดทารกวิรูป

มียาหลายตัวที่ทำให้เกิดทารกวิรูปหรือความพิการในครรภ์ ดังนั้นสูติแพทย์ควรมีความรู้ของยาที่จะใช้ในการตั้งครรภ์ เพื่อที่จะใช้ยาที่ปลอดภัยในระหว่างการตั้งครรภ์ องค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (USFDA) ได้แบ่งกลุ่มของยาในปี ค.ศ. 1979^(1, 2) โดยแบ่งเป็นกลุ่มต่าง ๆ A, B, C, D or X ดังนี้

กลุ่ม A หมายถึง ยาที่มีการศึกษาในมนุษย์ พบว่าไม่มีผลเสียต่อทารกในครรภ์ ประมาณน้อยกว่า ร้อยละ 1 ของยาทั้งหมดอยู่ในกลุ่มนี้ ตัวอย่างยา ได้แก่ levothyroxine โพรแตสเซียม และยาวิตามินบำรุงระหว่างการตั้งครรภ์ ที่ใช้ในขนาดปกติ

กลุ่ม B หมายถึง ยาที่มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าไม่มีผลเสียต่อทารก แต่ยังไม่มีการศึกษาในมนุษย์ หรือพบผลข้างเคียงในสัตว์ทดลอง แต่ยังไม่มีการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมในมนุษย์ ตัวอย่างยาได้แก่ ยาปฏิชีวนะต่าง ๆ penicillin, macrolides และ ส่วนใหญ่ของ cephalosporins

กลุ่ม C หมายถึง ยาที่ยังไม่มีการศึกษาที่เพียงพอทั้งในมนุษย์และสัตว์ทดลอง หรือพบผลข้างเคียงในสัตว์ทดลอง แต่ยังไม่มียารายงานการศึกษาเพียงพอในมนุษย์ ประมาณ 2 ใน 3 ของยาทั้งหมดอยู่ในกลุ่มนี้ มักจะเป็นยาที่ใช้รักษาโรคทางอายุรกรรมที่มีอันตรายถึงแก่ชีวิต เช่น albuterol สำหรับรักษาโรคหอบหืด zidovudine และ lamivudine สำหรับรักษาการติดเชื้อไวรัสเอดส์ และยารักษาโรคความดันโลหิตสูง ได้แก่ ยากลุ่ม β -blockers และ calcium-channel blockers

กลุ่ม D หมายถึง ยาที่มีโอกาสเสี่ยงต่อทารกในครรภ์ แต่ประโยชน์จากการใช้ยา มีมากกว่าผลเสียต่อทารก ยากลุ่มนี้มักจะเป็นยาที่ใช้รักษาโรคทางอายุรกรรมที่มีอันตรายถึงแก่ชีวิต เช่น systemic corticosteroids, azathioprine, phenytoin, carbamazepine, valproic acid และ lithium

กลุ่ม X หมายถึง ยาที่มีผลเสียต่อทารกในครรภ์มากกว่าประโยชน์ที่จะได้จากการใช้ยา มักจะมีจำนวนน้อยที่อยู่ในกลุ่มนี้ที่ไม่เคยพบว่ามีอันตรายต่อทารกในครรภ์แต่ก็ต้องหลีกเลี่ยงการใช้ ได้แก่ วัคซีนป้องกันไวรัสหัดเยอรมัน ยา atorvastatin, simvastatin, warfarin, methotrexate, finasteride

ล่าสุด USFDA⁽³⁾ ได้ปรับปรุงคำเตือนของยาใหม่ ซึ่งคำเตือนของยาใหม่จะแทนที่ระบบตัวอักษร 5 ตัว โดยได้เพิ่มข้อมูลเพิ่มขึ้นว่ายามีความเสี่ยงต่อหญิงตั้งครรภ์ เสี่ยงต่อทารกในครรภ์ ยาขับผ่านทางน้ำนมปริมาณใดมีผลต่อทารกที่ดื่มนมแม่หรือไม่ อย่างไร และมีผลต่อระบบสืบพันธุ์ชายหรือหญิงหรือไม่ ดังหัวข้อข้างล่างนี้

Pregnancy (includes Labor and Delivery):

- Pregnancy Exposure Registry
- Risk Summary
- Clinical Considerations
- Data

Lactation (includes Nursing Mothers)

- Risk Summary
- Clinical Considerations
- Data

Females and Males of Reproductive Potential

- Pregnancy Testing
- Contraception
- Infertility

ยาที่ได้รับการยอมรับจาก USFDA หลัง 30 มิถุนายน ค.ศ. 2015 จะต้องใช้ระบบคำเตือนใหม่ และระบบตัวอักษร 5 ตัวจะยกเลิกการติดฉลากเมื่อ 29 มิถุนายน ค.ศ.2018

ภาวะกรดไหลย้อนหรืออาการแสบร้อนกลางอก

อาการแสบร้อนกลางอก เป็นอาการแสบร้อนบริเวณส่วนบนของทางเดินอาหารรวมทั้งบริเวณลำคอ⁽⁴⁾ อุบัติการณ์ของอาการแสบร้อนกลางอกในการตั้งครรภ์พบได้ร้อยละ 17 - 80⁽⁵⁾ และเกิดขึ้นได้ตลอดการตั้งครรภ์ทุกไตรมาส อาการในหญิงตั้งครรภ์มักจะเริ่มในปลายไตรมาสแรกหรือไตรมาสที่สอง และอาการจะเกิดบ่อยและรุนแรงในเดือนสุดท้ายของการตั้งครรภ์⁽⁴⁾ อาการของอาการแสบร้อนกลางอกในการตั้งครรภ์มักจะบ่อย รุนแรงและทำให้ไม่มีความสุข แต่มักไม่มีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง⁽⁶⁾

ปัจจัยเสี่ยง⁽⁴⁾

1. อายุครรภ์มาก
2. มีอาการแสบร้อนกลางอกมาก่อนตั้งครรภ์
3. เคยมีบุตรมาแล้ว

พยาธิกำเนิด

พยาธิกำเนิด เกิดจากการลดลงของความดันของกล้ามเนื้อหูรูดส่วนล่างของหลอดอาหาร การเพิ่มขึ้นของโปรเจสโตรอนในกระแสเลือดในระหว่างตั้งครรภ์ ทำให้มีการคลายตัวของกล้ามเนื้อหูรูดส่วนล่างของหลอดอาหาร^(7, 8) นอกจากนี้ มดลูกที่ขยายใหญ่ขึ้นทำให้เพิ่มความดันในช่องท้อง การปรับตัวตอบสนองของกล้ามเนื้อหูรูดส่วนล่างของหลอดอาหารต่อการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวสูญเสียไปในระหว่างตั้งครรภ์⁽⁹⁾ การย่อยของกระเพาะอาหารที่ผิดปกติ (Abnormal gastric emptying) หรือการไหลผ่านในลำไส้ที่ช้าลงอาจจะเป็น

สาเหตุของการเกิดอาการแสบร้อนกลางอกในการตั้งครรภ์⁽⁴⁾ มีการศึกษาพบว่าการตอบสนองที่ไม่เหมาะสมของกล้ามเนื้อหูรูดต่อการฉีด pentagastrin, edrophonium, และ methacholine หรืออาหารประเภทโปรตีน⁽¹⁰⁾

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยอาการแสบร้อนกลางอกใช้ประวัติเป็นหลัก การส่องกล้องดูทางเดินอาหารส่วนบนหรือการตรวจอื่น ๆ มักไม่ค่อยต้องทำ^(4, 11)

การดูแลรักษา

การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ใช้สำหรับรักษาอาการแสบร้อนกลางอกที่มีอาการน้อย แนะนำการรับประทานอาหารแต่ละมื้อในปริมาณที่น้อย การเคี้ยวหมากฝรั่ง ไม่รับประทานอาหารดึก ๆ นอนยกศีรษะสูง และหลีกเลี่ยงอาหารหรือยาที่ทำให้เกิดอาการแสบร้อนกลางอก หยุดดื่มสุราหรือสูบบุหรี่ และหลีกเลี่ยงอาหารที่เป็นกรด เช่น citrus, tomatoes, coffee⁽⁴⁾

รายที่มีอาการมากขึ้น มักจะต้องใช้ยา ยาที่ใช้บ่อย ๆ ในการรักษาอาการแสบร้อนกลางอกในระหว่างตั้งครรภ์คือ antacids, sucralfate, histamine 2-receptor antagonists, promotility drugs, proton pump inhibitors, และ raft-forming alginate reflux suppressant^(4, 12, 13)

ยากลุ่มแรกที่ใช้ในการรักษาภาวะกรดไหลย้อนหรืออาการแสบร้อนกลางอกในการตั้งครรภ์คือ Antacids เนื่องจากเป็นยาที่ออกฤทธิ์เฉพาะที่ ออกฤทธิ์ได้เร็ว และลดอาการได้เร็ว (body)

sucralfate เป็นยาอีกกลุ่มที่นำมาใช้ ขนาดที่ใช้ 1 กรัมวันละ 3 ครั้ง

ยากลุ่ม histamine 2-receptor antagonists มักเป็นยากลุ่มถัดมาใช้ในการรักษาภาวะกรดไหลย้อนหรือ อาการแสบร้อนกลางอกในการตั้งครรภ์ ยาที่ใช้บ่อยและปลอดภัยคือ cimetidine และ ranitidine

ยา proton pump inhibitors เป็นยาที่ได้ผลดีที่สุดในการรักษาภาวะกรดไหลย้อนหรืออาการแสบร้อนกลางอก omeprazole จัดเป็นยากลุ่ม C เนื่องจากมีผลเสียต่อทารกที่สัมพันธ์กับขนาดยาในการศึกษาในสัตว์ทดลอง แต่ไม่พบความผิดปกติในมนุษย์ แต่ยาอื่นในกลุ่มนี้จัดเป็นยากลุ่ม B อย่างไรก็ตาม ยากลุ่มนี้แนะนำให้ใช้ในกรณีที่ไม่มีตอบสนองต่อยากลุ่มอื่น

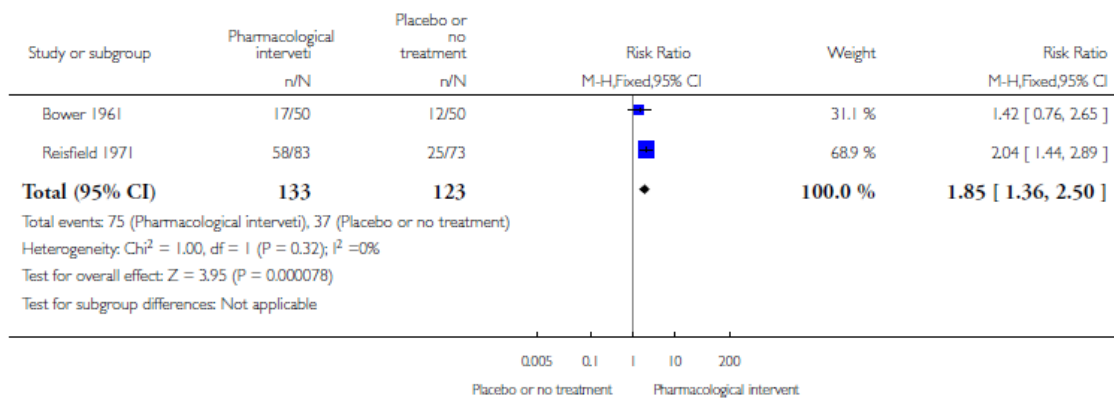
ยา promotility drugs ได้แก่ metoclopramide มักใช้รักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนในการตั้งครรภ์ แต่นำมาใช้รักษาภาวะกรดไหลย้อนหรืออาการแสบร้อนกลางอกในการตั้งครรภ์ เนื่องจากเพิ่ม gastric emptying เพิ่มการกำจัดกรด และเพิ่มความดันของกล้ามเนื้อหูรูดส่วนล่างของหลอดอาหาร

ยาที่ใช้รักษาอาการแสบร้อนกลางอกในระหว่างตั้งครรภ์แสดงดังตารางที่ 1 นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงการให้การฝังเข็มในการรักษาอาการแสบร้อนกลางอกในระหว่างตั้งครรภ์⁽¹⁴⁾

ตารางที่ 1 แสดงยาที่ใช้รักษาภาวะกรดไหลย้อนหรืออาการแสบร้อนกลางอก⁽¹⁵⁾

ยา	กลุ่มยาตาม USFDA	หมายเหตุ
กลุ่ม Antacids		
Calcium carbonate	C	ปลอดภัยในการใช้
Aluminum hydroxide	B	ปลอดภัยในการใช้
Magnesium hydroxide	B	ปลอดภัยในการใช้
Magnesium trisilicates	None	ควรหลีกเลี่ยงในการใช้
Sodium bicarbonate	C	อาจก่อให้เกิดภาวะ metabolic alkalosis และภาวะน้ำเกิน
กลุ่ม Nonabsorbable drug		
Sucralfate	B	มีข้อมูลความปลอดภัยดีในคนและสัตว์
กลุ่ม H ₂ RAs		
Cimetidine	B	มีฤทธิ์ต้านแอนโดรเจนในผู้ใหญ่ แต่ไม่มีความผิดปกติในทารก
Famotidine	B	ปลอดภัยในการใช้
Ranitidine	B	เป็นยา H ₂ RA ตัวเดียวที่มีการพิสูจน์ว่าได้ผลดีในการตั้งครรภ์
กลุ่ม PPIs		
Lansoprazole	B	ปลอดภัยในการใช้
Omeprazole	C	มีผลเสียต่อทารกสัมพันธ์กับขนาดยาในการศึกษาแรกๆ ในสัตว์ทดลอง
Pantoprazole	B	มีข้อมูลความปลอดภัยในมนุษย์จำกัด แต่พิจารณาว่าปลอดภัยในการใช้
กลุ่ม Dopamine antagonist		
Metoclopramide	B	ไม่มีรายงานภาวะวิรูปในมนุษย์และสัตว์

การศึกษาจาก Cochrane review ปี ค.ศ. 2015 สรุปว่ามีการศึกษาจำนวนน้อยแค่ 3 การศึกษาแบบ randomized controlled trial ที่พบว่าอาการแสบร้อนกลางอกในระหว่างตั้งครรภ์สามารถหายได้ด้วยการใช้ยา (รูปที่ 1) และมี 1 การศึกษาที่พบว่า การฝังเข็มช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา⁽⁵⁾



รูปที่ 1 แสดงอาการแสบร้อนกลางอกในระหว่างตั้งครรภ์ที่ได้ด้วยการใช้ยา⁽⁵⁾

ต่อมาได้มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial เปรียบเทียบการใช้ยา alginate-based reflux suppressant กับ magnesium-aluminium antacid gel ในการรักษาอาการแสบร้อนกลางอกในระหว่างตั้งครรภ์ ผลการศึกษาพบว่าอาการดีขึ้นของอาการแสบร้อนกลางอก ทั้งความถี่และความรุนแรงนั้นไม่แตกต่างกันของยา 2 กลุ่ม และไม่มี ความแตกต่างในเรื่องคุณภาพชีวิต ความพึงพอใจ ผลข้างเคียง ผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์และทารกที่คลอด⁽¹⁶⁾

ภาวะท้องผูก^{(15) (17)}

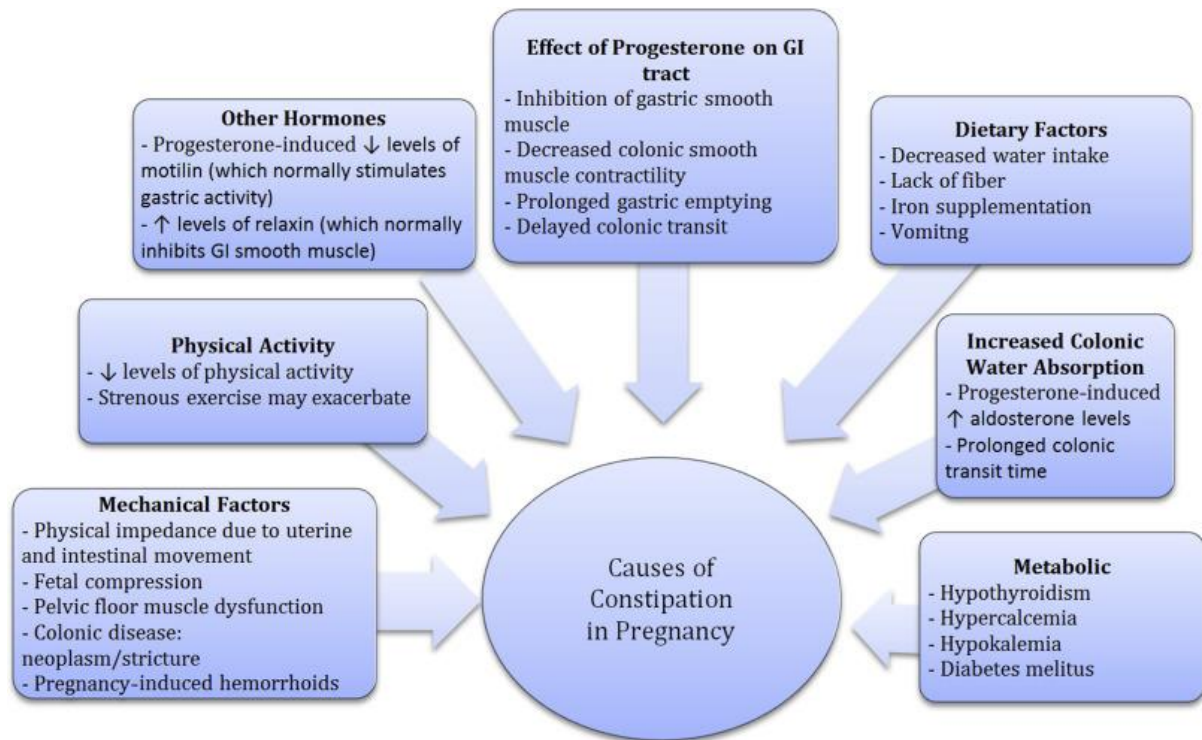
เป็นอาการของระบบทางเดินอาหารในการตั้งครรภ์ที่พบได้บ่อยเป็นลำดับที่ 2 พบได้ ร้อยละ 25 - 40⁽¹⁸⁾
¹⁹⁾ อาการท้องผูกพบได้บ่อยในไตรมาสหนึ่งและสองของการตั้งครรภ์ และพบน้อยลงในไตรมาสที่สาม⁽¹⁵⁾
ปัจจัยเสี่ยง⁽¹⁵⁾

1. รูปแบบการดำเนินชีวิตที่อยู่นิ่ง ไม่เคลื่อนไหว
2. การนอนพัก
3. การรับประทานไฟเบอร์น้อย
4. การดื่มน้ำน้อย
5. การรับประทานธาตุเหล็ก

พยาธิสรีรวิทยา⁽¹⁵⁾

สาเหตุของภาวะท้องผูกในระหว่างตั้งครรภ์มักเกิดจากหลายปัจจัย (multifactorial) เชื่อว่าฮอร์โมนเพศมีบทบาทสำคัญของการเกิดภาวะท้องผูกในระหว่างตั้งครรภ์⁽¹⁹⁾ ระดับโปรเจสเตอโรนจะเพิ่มขึ้นในการตั้งครรภ์ โปรเจสเตอโรนจะยับยั้งการบีบตัวของกระเพาะอาหาร ลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่⁽²⁰⁾ การตั้งครรภ์กระตุ้นให้เกิดการเพิ่มระดับของ motilin และ relaxin ซึ่งมีผลต่อการเคลื่อนไหวของลำไส้^(19, 20)

Aldosterone เพิ่มการดูดกลับของน้ำที่ลำไส้ ทำให้อุจจาระแข็งขึ้น การเพิ่มขึ้นของโปรเจสเตอโรนทำให้ระดับของ Aldosterone เพิ่มขึ้น⁽¹⁹⁾ นอกจากนี้การลดการบีบตัวของกล้ามเนื้อที่ลำไส้ใหญ่ทำให้ระยะเวลาที่ผ่านในลำไส้ใหญ่นานขึ้น ซึ่งส่งผลให้อุจจาระขาดน้ำ ปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะท้องผูกในระหว่างตั้งครรภ์แสดงดังรูปที่ 2⁽¹⁵⁾



รูปที่ 2 แสดงปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะท้องผูกในระหว่างการตั้งครรภ์⁽¹⁵⁾

การดูแลรักษา

อันดับแรกของการรักษาภาวะท้องผูกในระหว่างการตั้งครรภ์เหมือนกับคนทั่วไปคือ การปรับเปลี่ยนการรับประทานอาหารและรูปแบบการดำเนินชีวิต การออกกำลังกายเบาๆสามารถทำให้การทำงานของลำไส้กลับมาปกติ การรับประทานอาหารควรเพิ่มการดื่มน้ำ (> 8 แก้วต่อวัน) และรับประทานอาหารไฟเบอร์ (> 20 - 35 กรัมต่อวัน)⁽¹⁵⁾

หากการปรับเปลี่ยนการรับประทานอาหารและรูปแบบการดำเนินชีวิตแล้วยังไม่ได้ผล มักจะพิจารณาใช้ยาชนิด bulk-forming agents⁽²¹⁾ เนื่องจากยานี้ไม่ถูกดูดซึม ทำให้ปลอดภัยในการใช้ระหว่างตั้งครรภ์ และสามารถใช้ได้เป็นเวลานาน แต่ยานี้ต้องใช้เวลาหลายวันถึงจะได้ระดับในการรักษา จึงไม่ช่วยในการบรรเทาอาการฉับพลัน⁽¹⁹⁾

lactulose และ polyethylene glycol (PEG) เป็น osmotic agents ซึ่งกระตุ้นให้มีการสะสมของน้ำในลำไส้⁽²¹⁾ PEG เพิ่ม colorectal transit เพิ่มการเคลื่อนไหวของลำไส้ และช่วยขับถ่ายในคนที่ท้องผูกที่ไม่ตอบสนองกับอาหารที่มีกากใย ยากลุ่มนี้ถูกดูดซึมไปทั่วร่างกายน้อยมาก

ยากลุ่มที่กระตุ้นการบีบตัว ได้แก่ sennosides, bisacodyl ยากลุ่มนี้ถูกดูดซึมไปทั่วร่างกายน้อย แต่จัดอยู่ในกลุ่ม C ผลข้างเคียงที่เกิดกับยากลุ่มนี้คือท้องเสียและปวดท้อง ยากลุ่ม osmotic agents และกลุ่มที่กระตุ้นการบีบตัว ควรใช้อย่างระมัดระวังและใช้ช่วงสั้น ๆ เนื่องจากอาจมีความผิดปกติของเกลือแร่ และควรดื่มน้ำมาก ๆ เพื่อช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของยา⁽²¹⁾

ยาที่ไม่แนะนำให้ใช้ในการตั้งครรภ์ได้แก่ mineral oil, castor oil และ saline hyperosmotic agents mineral oil ลดการดูดซึมวิตามินที่ละลายในไขมันของหญิงตั้งครรภ์ ทำให้เกิดเลือดออกและ prothrombin ในเลือดทารกต่ำ castor oil ทำให้เกิดมดลูกหดตัวก่อนกำหนด และ saline hyperosmotic agents ทำให้เกิดภาวะน้ำคั่ง

ยาสำหรับรักษาภาวะท้องผูกในระหว่างการตั้งครรภ์แสดงดังตารางที่ 2⁽¹⁵⁾

ตารางที่ 2 ยาสำหรับรักษาภาวะท้องผูกในระหว่างการตั้งครรภ์⁽¹⁵⁾

ยา	กลุ่มยาตาม USFDA	หมายเหตุ
กลุ่ม Bulk-forming agent		
Methylcellulose	B	ปลอดภัยในการใช้ อาจทำให้ท้องอืดและลำไส้บีบตัว
Psyllium	C	ปลอดภัยในการใช้ อาจทำให้ท้องอืดและลำไส้บีบตัว
กลุ่ม Osmotic agents		
Lactulose	B	ไม่มีผลข้างเคียงในการศึกษาในสัตว์ทดลอง
PEG	C	มีข้อมูลจำกัด แต่เป็นตัวเลือกที่ดีในการรักษาภาวะท้องผูกในการตั้งครรภ์
Saline hyperosmotic	X	อาจจะก่อให้เกิดภาวะน้ำคั่ง
กลุ่ม Stimulating agents		
Sennosides	C	ไม่สัมพันธ์กับการเพิ่มความผิดปกติของทารกในครรภ์
Bisacodyl	C	ปลอดภัย แต่ใช้น้อยเนื่องจากเพิ่มการบีบตัวของลำไส้
กลุ่ม Emollients/lubricants		
Mineral oil	X	ลดการดูดซึมวิตามินที่ละลายในไขมันของหญิงตั้งครรภ์
Castor oil	X	ก่อให้เกิดมดลูกหดตัวก่อนกำหนด
กลุ่ม Prokinetic agents		
Lubiprostone	C	ไม่มีการศึกษาในมนุษย์ แต่เพิ่มความเสี่ยงของทารกในการศึกษาในสัตว์ทดลอง
Linaclotide	C	มีผลข้างเคียงต่อระบบสืบพันธุ์ในสัตว์ทดลอง

ภาวะท้องเสียอย่างเฉียบพลัน^{(15) (22)}

มีรายงานข้อมูลของภาวะท้องเสียในการตั้งครรภ์น้อยมาก จึงไม่มีรายงานความชุก แต่พบว่ามีเพิ่มขึ้นของการเคลื่อนไหวของลำไส้ร้อยละ 34 ของหญิงตั้งครรภ์⁽¹⁵⁾

สาเหตุ

ส่วนใหญ่ของภาวะท้องเสียอย่างเฉียบพลันมักเกิดจากการติดเชื้อ เชื้อไวรัส แบคทีเรีย พยาธิและโปรโตซัวที่ก่อให้เกิดภาวะท้องเสียในผู้ใหญ่ สามารถทำให้เกิดภาวะท้องเสียในหญิงตั้งครรภ์ได้ ในประเทศที่

พัฒนาแล้ว เชื่อที่เป็นสาเหตุบ่อยที่สุดคือไวรัส รองลงมาคือ แบคทีเรีย: Echerichia coli, Salmonella, Shigella, Campylobacter ในรายที่มีประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะให้คิดถึงเชื้อ Clostridium difficile ส่วนในประเทศที่กำลังพัฒนา เชื่อที่เป็นสาเหตุคือเชื้อ Entamoeba histolytica, Cryptosporidium, Giardia ถ้าท้องเสียร่วมกับอาการคล้ายหวัดให้คิดถึงเชื้อ Listeria ⁽¹⁵⁾ สาเหตุต่าง ๆ ของภาวะท้องเสียแสดงในการตั้งครรภ์ ดังตารางที่ 3 ⁽¹⁵⁾

ตารางที่ 3 แสดงสาเหตุต่างๆ ของภาวะท้องเสียในการตั้งครรภ์⁽¹⁵⁾

การติดเชื้อ
o Virus
o Bacteria
o Protozoa
ความผิดปกติของการทนต่ออาหาร (food intolerance)
o Fructose
o Lactose
o Mannitol
o Sorbitol
การเร่งการผ่านของอาหารในทางเดินอาหาร (Accelerated GI transit)
o ยาต่างๆ
o การเพิ่มของ prostaglandins
Irritable Bowel Syndrome
Inflammatory bowel disease
ความผิดปกติของการดูดซึม (Malabsorption)

พยาธิสรีรวิทยา

การเปลี่ยนแปลงสรีรวิทยาอย่างเดียวที่อธิบายการกระตุ้นการเกิดท้องเสียในการตั้งครรภ์ คือผลของ prostaglandins ต่อกล้ามเนื้อเรียบ prostaglandins ทำให้กล้ามเนื้อเรียบหดตัว ทำให้เพิ่มแรงผลักดันของลำไส้⁽¹⁵⁾

การดูแลรักษา

การรักษาภาวะท้องเสียในการตั้งครรภ์ให้ทำการรักษาเช่นเดียวกับคนทั่วไป ได้แก่ การประเมินภาวะท้องเสีย การหาสาเหตุของภาวะท้องเสีย การชดเชยการสูญเสียน้ำและเกลือแร่ การรักษาตามสาเหตุ ส่วนที่แตกต่างคือการเลือกใช้ยารักษาที่ไม่มีผลต่อการตั้งครรภ์และทารกในครรภ์

ยาปฏิชีวนะส่วนใหญ่ไม่แนะนำให้ใช้ในการตั้งครรภ์ ได้แก่ quinolones, tetracyclines, sulfa และ metronidazole ในบางรายที่ต้องใช้ยาปฏิชีวนะให้เลือกยาที่ปลอดภัยในการตั้งครรภ์ ได้แก่ erythromycin และ ampicillin⁽²⁰⁾ และ cephalosporin ยาที่ใช้รักษาอาการท้องเสียและ irritable bowel syndrome แสดงดังตารางที่ 4⁽¹⁵⁾

ตารางที่ 4 แสดงยาที่ใช้รักษาอาการท้องเสียและ irritable bowel syndrome⁽¹⁵⁾

ยา	กลุ่มยาตาม USFDA	หมายเหตุ
กลุ่ม Antidiarrheal agents		
Loperamide	C	ห้ามใช้ในอาการท้องเสียที่มีเลือด
Diphenoxylate with atropine	C	ควรหลีกเลี่ยงในการตั้งครรภ์
Bismuth subsalicylate	C	Salicylates ห้ามใช้ในการตั้งครรภ์
Cholestyramine	C	อาจจะรบกวนการดูดซึมวิตามิน
IBS medications		
กลุ่ม Antispasmodics		
Dicyclomine	B	ไม่มีข้อเสียในการศึกษาในสัตว์ทดลอง
Hyoscyamine	C	ใช้ในการตั้งครรภ์เฉพาะที่จำเป็นเท่านั้น
กลุ่ม Tricyclic antidepressants		
Amitriptyline	C	มีความผิดปกติของแขนขาและพัฒนาการล่าช้า
Nortriptyline	D	ไม่มีข้อสรุปในการศึกษาการเจริญพันธุ์ในสัตว์ทดลอง
Desipramine	C	ไม่แนะนำให้ใช้
กลุ่ม Selective serotonin reuptake inhibitors		
Fluoxetine	C	มีผลเสียในการศึกษาในสัตว์ทดลอง
Paroxetine	D	มีผลทำให้เกิดทารกวิรูป

อาการคลื่นไส้อาเจียนในการตั้งครรภ์หรืออาการแพ้ท้อง

อาการคลื่นไส้อาเจียนในการตั้งครรภ์ หรืออาการแพ้ท้อง พบได้ถึงร้อยละ 80 ของการตั้งครรภ์⁽²³⁾ มักจะมีการชั่งอายุครรภ์ 6 - 8 สัปดาห์ และมีการมากที่สุดที่อายุครรภ์ 12 สัปดาห์ และมักจะหายไปที่อายุครรภ์ 20 สัปดาห์⁽²⁴⁾

พยาธิสรีรวิทยา

สาเหตุที่แท้จริงของอาการคลื่นไส้อาเจียนในการตั้งครรภ์ หรืออาการแพ้ท้องนั้นยังไม่ทราบ เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการเพิ่มของ progesterone ในการตั้งครรภ์ progesterone ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ tone และการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหาร และลดการบีบตัวของลำไส้ การเคลื่อนตัวที่ช้าลงของลำไส้ ก็มีผลต่อการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนในการตั้งครรภ์ นอกจากนี้ปัจจัยทางด้านจิตใจก็มีผลต่ออาการคลื่นไส้อาเจียนในการตั้งครรภ์⁽¹⁵⁾

การดูแลรักษา

1. การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การรับประทานอาหาร แนะนำให้รับประทานอาหารปริมาณน้อย ๆ แต่บ่อยมื้อ หลีกเลี่ยงอาหารมัน ๆ และผักสด^(15, 23)
 2. การรักษาด้วยวิธีการต่าง ๆ ที่ไม่ใช่ยา ได้แก่ การกดจุด ชิง วิตามิน B6^(15, 23, 25)
 3. การรักษาด้วยยา มียากลุ่มต่าง ๆ ที่นำมาใช้รักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนหรืออาการแพ้ท้อง ได้แก่ ยา antihistaminics ยา antidopaminergics และยากลุ่มอื่น ๆ (ตารางที่ 5)⁽¹⁵⁾
- ยา doxylamine, dimenhydrinate, diphenhydramine, hydroxyzine, promethazine เป็นยากลุ่ม antihistaminics ซึ่งสามารถใช้ได้ปลอดภัยในการตั้งครรภ์
- ยา prochlorperazine และ metoclopramide เป็นยากลุ่ม antidopaminergics ซึ่ง สามารถใช้ได้ปลอดภัยในการตั้งครรภ์เช่นเดียวกัน
- ยา trimethobenzamide hydrochloride และ ondansetron จัดเป็นยากลุ่มอื่นที่มีข้อมูลจำกัดแต่พบว่าปลอดภัยในการใช้ในการตั้งครรภ์

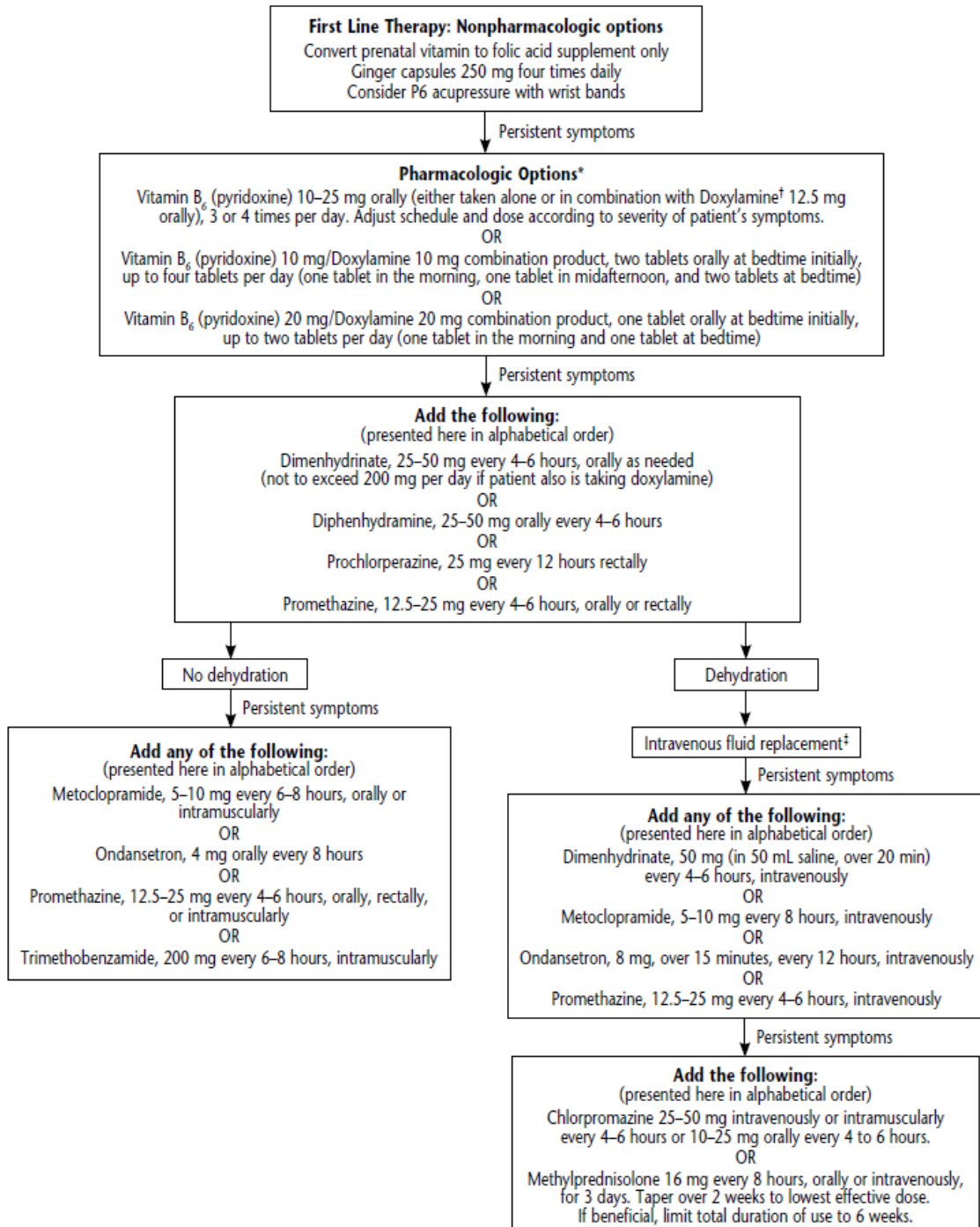
ตารางที่ 5 แสดงยาชนิดต่างๆที่ใช้ในการรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนหรืออาการแพ้ท้อง⁽¹⁵⁾

ยา	ขนาดยา	กลุ่มยาตาม USFDA
กลุ่ม Alternative therapy		
Pyridoxine	10–25 mg ทุก 8 ชั่วโมง	A
Thiamine	100 mg วันละครั้ง	A
Ginger	1 g วันละครั้ง	-
กลุ่ม Histamine receptor blocker		
Doxylamine	12.5–25 mg ทุก 4-6 ชั่วโมง	B
กลุ่ม Dopamine antagonist		
Metoclopramide	10 mg ทุก 8 ชั่วโมง	B
กลุ่ม Phenothiazines		
Promethazine	25 mg ทุก 8 ชั่วโมง	C
กลุ่ม 5-HT ₃ antagonist		
Ondansetron	4 mg ทุก 8 ชั่วโมง	C
กลุ่ม Steroids		
Prednisolone	40 mg วันละครั้ง	C

ทาง ACOG (รูปที่ 3)⁽²⁶⁾ แนะนำการรักษาที่ไม่ใช่ยาเป็นทางเลือกแรก ได้แก่ การเปลี่ยนวิตามินก่อนตั้งครรภ์เป็นกรดโฟลิก ชิง หรือการกดจุด P6 หากอาการไม่ดีขึ้นให้ใช้ยาวิตามิน B6 อย่างเดียวหรือร่วมกับ doxylamine รูปแบบรับประทาน หากอาการยังไม่ดีขึ้นให้เพิ่มยา dimenhydrinate หรือ diphenhydramine หรือ prochlorperazine หรือ promethazine รูปแบบรับประทานหรือเหน็บทาง ทวารหนักตามชนิดของยา หากอาการยังไม่ดีขึ้นให้พิจารณาว่ามีการขาดน้ำหรือไม่ แล้วให้ยารักษาตามรูปที่ 3 โดยมักจะให้ในรูปแบบยาฉีด ถ้าไม่มีการขาดน้ำแนะนำให้เพิ่มยา metoclopramide หรือ ondansetron หรือ promethazine หรือ trimethobenzamide ถ้ามีการขาดน้ำให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ แล้วให้เพิ่มยา dimenhydrinate หรือ

metoclopramide หรือ ondansetron หรือ promethazine ถ้ายังไม่ดีขึ้น ให้เพิ่มยา chlorpromazine หรือ methylprednisolone

รูปที่ 3 แสดงการให้การรักษอาการคลื่นไส้อาเจียนในการตั้งครรภ์⁽²⁶⁾



อาการคลื่นไส้อาเจียนที่รุนแรงในการตั้งครรภ์ (Hyperemesis Gravidarum)

อาการคลื่นไส้อาเจียนที่รุนแรงในการตั้งครรภ์ หรือ hyperemesis gravidarum หมายถึงอาการคลื่นไส้อาเจียนที่รุนแรงจนทำให้น้ำหนักตัวลด ขาดน้ำ มีภาวะคีโตนในเลือด หรือภาวะเป็นด่างในเลือดจากการสูญเสียกรด hydrochloric และมีภาวะโปตัสเซียมต่ำในเลือด⁽²⁷⁾ อาการคลื่นไส้อาเจียนที่รุนแรงในการตั้งครรภ์พบได้ร้อยละ 0.3 - 1 ของการตั้งครรภ์⁽²³⁾

ปัจจัยเสี่ยง

ทารกในครรภ์เป็นเพศหญิง มารดาอายุน้อย ครรภ์ก่อนมีอาการคลื่นไส้อาเจียนที่รุนแรงในการตั้งครรภ์ ขนาดรกที่ใหญ่ (ครรภ์ไข่ปลาอุก ครรภ์แฝด) ประวัติวิงเวียนศีรษะขณะเปลี่ยนท่าทางประวัติไมเกรน^(15, 26)

พยาธิสรีรวิทยา

อาการคลื่นไส้อาเจียนที่รุนแรงในการตั้งครรภ์มี 3 พยาธิกำเนิดคือ การโตของรกและหน้าที่โดยดูจากระดับ hCG การทำงานของต่อมไร้ท่อของหญิงตั้งครรภ์ และการมีโรคของระบบทางเดินอาหารอยู่ก่อน

การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนเพศและฮอร์โมนของต่อมไร้ท่อที่พบในภาวะคลื่นไส้อาเจียนที่รุนแรงในการตั้งครรภ์แสดงในตารางที่ 6⁽¹⁵⁾ และพบว่ามีความสัมพันธ์ของการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* กับอาการคลื่นไส้อาเจียนที่รุนแรงในการตั้งครรภ์ โดยพบเชื้อ *Helicobacter pylori* ถึงร้อยละ 95 ของหญิงที่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนที่รุนแรงในการตั้งครรภ์ ในขณะที่กลุ่มควบคุมพบได้ร้อยละ 50⁽¹⁵⁾

ตารางที่ 6 แสดงการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนเพศและฮอร์โมนของต่อมไร้ท่อที่พบในภาวะคลื่นไส้อาเจียนที่รุนแรงในการตั้งครรภ์⁽¹⁵⁾

ปัจจัย	การเปลี่ยนแปลง
ฮอร์โมนเพศ	
Estrogens	เพิ่มขึ้น
Progesterone	เพิ่มขึ้น
ฮอร์โมนของต่อมไร้ท่อ	
Thyroid-stimulating hormone & thyroxine	เพิ่มขึ้น
Hypothalamic-pituitary-adrenal axis	ทำงานมากขึ้น
Human growth hormone	ระดับผิดปกติ
Prolactin	ระดับผิดปกติ

การดูแลรักษา

มักจะต้องให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ เพื่อแก้ไขการขาดน้ำและการสูญเสียเกลือแร่ และให้สารอาหารให้เพียงพอทางสายยางหรือทางหลอดเลือดในกรณีที่มีอาการรุนแรงมาก อาการไม่ดีขึ้นหรือมีน้ำหนักลดทั้ง ๆ ที่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม⁽¹⁵⁾ ส่วนขั้นตอนการรักษาด้วยยาทำได้ดังรูปที่ 3

สรุป

ปัญหาระบบทางเดินอาหารที่พบบ่อยในการตั้งครรภ์ มักจะพบได้เพิ่มขึ้นเนื่องจากการตั้งครรภ์เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดปัญหาดังกล่าว การดูแลรักษามักจะเริ่มด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม หากไม่ดีขึ้นก็จะเป็นการรักษาด้วยการใช้ยา ซึ่งสิ่งที่ต้องคำนึงคือการเลือกยาในกลุ่มที่ปลอดภัยในการตั้งครรภ์ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีผลเสียต่อการตั้งครรภ์และทารกในครรภ์

เอกสารอ้างอิง

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005.
2. Phupong V. Teratogen exposure in pregnancy. In: Phupong V, editor. Management of common problems in obstetrics. Bangkok: Pimdee 2012;31-44.
3. www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/labeling/ucm093307.htm.
4. Richter JE. Review article: the management of heartburn in pregnancy. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:749-57.
5. Phupong V, Hanprasertpong T. Interventions for heartburn in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015.
6. Dowswell T, Neilson JP. Interventions for heartburn in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008.
7. Marrero JM, Goggin PM, de Caestecker JS, Pearce JM, Maxwell JD. Determinants of pregnancy heartburn. Br J Obstet Gynaecol 1992;99:731-4.
8. Van Thiel DH, Gavalier JS, Joshi SN, Sara RK, Stremple J. Heartburn of pregnancy. Gastroenterology 1977;72:666-8.
9. Van Thiel DH, Wald A. Evidence refuting a role for increased abdominal pressure in the pathogenesis of the heartburn associated with pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1981;140:420-2.
10. Fisher RS, Roberts GS, Grabowski CJ, Cohen S. Altered lower esophageal sphincter function during early pregnancy. Gastroenterology 1978;74:1233-7.
11. Baron TH, Ramirez B, Richter JE. Gastrointestinal motility disorders during pregnancy. Ann Intern Med 1993;118:366-75.
12. Strugala V, Bassin J, Swales VS, Lindow SW, Dettmar PW, Thomas EC. Assessment of the Safety and Efficacy of a Raft-Forming Alginate Reflux Suppressant (Liquid Gaviscon) for the Treatment of Heartburn during Pregnancy. ISRN Obstet Gynecol 2012;2012:481870.
13. Mandel KG, Daggy BP, Brodie DA, Jacoby HI. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:669-90.

14. da Silva JB, Nakamura MU, Cordeiro JA, Jr. KL, Saidah R. Acupuncture for dyspepsia in pregnancy: a prospective, randomised, controlled study. *Acupunct Med* 2009;27:50-3.
15. Body C, Christie JA. Gastrointestinal Diseases in Pregnancy Nausea, Vomiting, Hyperemesis Gravidarum, Gastroesophageal Reflux Disease, Constipation, and Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am* 2016;45:267-83.
16. Meteerrattanapipat P, Phupong V. Efficacy of alginate-based reflux suppressant and magnesium-aluminium antacid gel for treatment of heartburn in pregnancy: a randomized double-blind controlled trial. *Sci Rep* 2017;7:44830.
17. Boregowda G, Shehata HA. Gastrointestinal and Liver Disease in Pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013;27:835-53.
18. Bradley CS, Kennedy CM, Turcea AM, Rao SSC, Nygaard IE. Constipation in pregnancy - Prevalence, symptoms, and risk factors. *Obstet Gynecol* 2007;110:1351-7.
19. Cullen G, O'Donoghue D. Constipation and pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:807-18.
20. Bonapace ES, Fisher RS. Constipation and diarrhea in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:197-211.
21. Zielinski R, Searing K, Deibel M. Gastrointestinal Distress in Pregnancy Prevalence, Assessment, and Treatment of 5 Common Minor Discomforts. *J Perinat Neonat Nurs* 2015;29:23-31.
22. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. *Williams Obstetrics*. 24th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014.
23. Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(5):CD010607.
24. Jarvis S, Nelson-Piercy C. Management of nausea and vomiting in pregnancy. *BMJ* 2011;342:1407-12.
25. Jamigorn M, Phupong V. Acupressure and vitamin B6 to relieve nausea and vomiting in pregnancy: a randomized study. *Arch Gynecol Obstet* 2007;276:245-9.
26. Ramin SM, Bulletins-Obstetrics CP. Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018;131:E15-E30.
27. Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, Bais JMJ, van der Post JA, Mol BW, et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:e1-15.

การประเมินสุขภาพของทารกในครรภ์ ในระยะเจ็บครรภ์คลอด

Intrapartum fetal assessment

ศ.นพ.เชื้อน ตันนิรันตร

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จุดมุ่งหมายของการตรวจสุขภาพของทารกในครรภ์ในระยะเจ็บครรภ์คลอด คือ การวินิจฉัยภาวะที่ทารกในครรภ์อยู่ในสภาวะคับขันในระยะแรก เพื่อให้มีเวลาและวิธีการดูแลรักษาที่มีประสิทธิภาพ ในการป้องกันภาวะทุพพลภาพและอัตราการตายของทารกในครรภ์และทารกปริกำเนิด

ในบทความนี้จะกล่าวถึงข้อผิดพลาดที่พบบ่อยในการประเมินสุขภาพของทารกในครรภ์ในระยะเจ็บครรภ์คลอด

การประเมิน/การตรวจสุขภาพของทารกในครรภ์ในระยะเจ็บครรภ์คลอด มีวิธีการดังต่อไปนี้

1. Labor support

การดูแลแบบประคับประคองในระยะเจ็บครรภ์คลอด มีส่วนสำคัญในทุกขั้นตอนของการประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ในระยะเจ็บครรภ์คลอดเพื่อให้เกิดผลลัพธ์ที่ดีกับทารกในครรภ์ ประกอบด้วยการประคับประคองทางด้านอารมณ์ การทำให้ผู้คลอดผ่อนคลาย เช่น การนวดสัมผัส การเช็ดหน้า การพูดคุย และการให้ข้อมูลแก่ผู้คลอดว่าระยะการคลอดมีความก้าวหน้าเป็นอย่างไร บุคลากรดังกล่าวไม่จำเป็นต้องเป็นพยาบาลแต่ควรเป็นผู้ที่ได้รับการฝึกอบรมอย่างดีมาแล้ว มีรายงานการศึกษาพบว่า การดูแลแบบประคับประคองอย่างต่อเนื่องตลอดระยะเจ็บครรภ์คลอดจะช่วยลดการใช้ยาาระงับปวด ลดการใช้สูติศาสตร์หัตถการช่วยคลอด ลดอัตราการผ่าท้องทำคลอด และเพิ่มอัตราการคลอดเองทางช่องคลอด⁽¹⁾

ข้อผิดพลาดที่พบบ่อย

- 1) การให้บุคลากรอื่นเข้ามาดูแลแบบประคับประคอง แล้วให้ความเห็นขัดแย้งกับแพทย์หรือพยาบาลผู้ดูแลการคลอด
- 2) ถ้าสามีหรือญาติอยู่ในห้องคลอดด้วย และมีการเฝ้าสังเกตหรือบันทึกการกระทำต่างๆ ตลอดเวลา อาจเกิดผลเสียถ้าเกิดเหตุการณ์ที่ไม่ปกติเกิดขึ้น

2. การฟังเสียงหัวใจทารกเป็นระยะ ๆ [Intermittent auscultation (IA)]

วิธีนี้เป็นวิธีที่เหมาะสมที่สุดในประเทศกำลังพัฒนา โดยแบ่งสตรีตั้งครรภ์เป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ และกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง

ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำจะฟังเสียงหัวใจทารกทุก 30 นาที ในระยะที่หนึ่งของการคลอด และทุก 15 นาที ในระยะที่สองของการคลอด ส่วนในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงจะฟังเสียงหัวใจทารกทุก 15 นาที ในระยะที่หนึ่งของการคลอด และทุก 5 นาที ในระยะที่สองของการคลอด⁽²⁾

การฟังอาจใช้เครื่องมือ stethoscope หรือ doptone ก็ได้ ให้ฟังตั้งแต่ระยะที่มดลูกเริ่มหดตัว ระยะที่มดลูกคลายตัว จนกระทั่งมดลูกหดตัวครั้งใหม่ แล้วตรวจดูว่าอัตราการเต้นของหัวใจทารกมีการเปลี่ยนแปลงหรือไม่ หรืออาจฟังในระยะเวลาที่มดลูกเริ่มคลายตัวเป็นเวลา 1 นาที⁽³⁾

ข้อผิดพลาดที่พบบ่อย

- 1) ไม่มีการบันทึกการฟังเสียงหัวใจทารกเป็นระยะ ๆ ตามมาตรฐาน โดยเฉพาะในระยะที่สองของการคลอด
- 2) ฟังเสียงหัวใจทารกในระยะที่มดลูกคลายตัว ซึ่งอาจฟังได้ในอัตราปกติ ในขณะที่มดลูกหดตัว หรือคลายตัวใหม่ ๆ อาจมีอัตราการเต้นของหัวใจทารกที่ช้าลง
- 3) ในกรณีที่แผด อาจฟังได้ลำบาก หรือต้องใช้เครื่องมือ doptone ฟังพร้อมกัน 2 เครื่อง
- 4) ถ้าไม่มีการบันทึกเป็นลายลักษณ์อักษรในแฟ้มประวัติผู้คลอด อาจเกิดปัญหาถ้าเกิดการฟ้องร้องเกิดขึ้น

3. การใช้เครื่องมืออิเล็กทรอนิกส์ตรวจอัตราการเต้นของหัวใจทารกกับการวัดปริมาณการหดตัวของมดลูก [Electronic fetal monitoring (EFM)]

การตรวจอัตราการเต้นของหัวใจทารกมี 2 วิธี คือ การตรวจโดยตรงจากตัวทารกที่เรียกว่า direct, internal หรือ invasive monitoring โดยใช้ fetal electrode และการตรวจผ่านทางหน้าท้องมารดาที่เรียกว่า external หรือ noninvasive monitoring โดยใช้ Doppler ultrasound, phonocardiogram หรือ external abdominal ECG

การวัดปริมาณการหดตัวของมดลูกนั้น กระทำได้จากภายนอกและจากภายใน การวัดจากภายนอกประกอบด้วยวิธีการผ่านทางหน้าท้อง และการใช้เครื่องมือวัดแรงดันของมดลูกจากภายนอกโดยเครื่อง external tocodynamometer ซึ่งการวัดทั้ง 2 วิธีจะบอกจุดเริ่มต้นของการหดตัวของมดลูก แต่ไม่สามารถบอกความรุนแรงหรือปริมาณ (quantity) หรือระยะเวลา (duration) ที่มดลูกหดตัวได้อย่างแม่นยำ การวัดจากภายนอกนี้สามารถบอกเพียงความถี่ (frequency) ของการหดตัวเท่านั้น

การวัดปริมาณการหดตัวของมดลูกได้อย่างแม่นยำ ต้องวัดความดันภายในโพรงมดลูก (intrauterine pressure) เครื่องมือที่ใช้มี 2 แบบคือ open-ended fluid filled polythene catheter และ catheter tip pressure transducer

สำหรับการตรวจที่ รพ.จุฬาลงกรณ์ จะใช้การตรวจภายนอกโดยใช้ Doppler ultrasound และ external tocodynamometer

การตรวจ EFM ส่วนมากจะใช้กับการตั้งครรภ์เสี่ยงสูง หรือในกรณีที่ฟังเสียงหัวใจทารกเป็น ระยะ ๆ แล้วพบว่าผิดปกติ อย่างไรก็ตามมีการทำ metaanalysis รายงานการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง EFM กับ IA ที่เป็น randomised controlled trials (RCTs) 12 รายงาน โดยมีจำนวนสตรีตั้งครรภ์ที่มีการตั้งครรภ์เสี่ยงสูง และการตั้งครรภ์เสี่ยงต่ำรวมมากกว่า 37,000 ราย พบว่าการใช้ EFM จะเพิ่มอัตราการผ่าตัดคลอดและ อัตราการทำสูติศาสตร์หัตถการเพิ่มขึ้น โดยที่ไม่พบความแตกต่างในอัตราทารกแรกคลอดนั้น Apgar score ต่ำกว่า 7 ที่ 1 นาที ต้องอยู่ในการดูแลพิเศษ ตายปริกำเนิดหรือมี cerebral palsy แต่ในกลุ่มที่ทำ EFM พบมี อัตราทารกชักหลังคลอดลดลงครึ่งหนึ่ง^(4, 5)

การตั้งครรภ์เสี่ยงสูงที่ควรตรวจ EFM โดยเฉพาะในกรณีที่ไม่สามารถตรวจ IA ได้ตลอด ได้แก่ ภาวะตั้งครรภ์ที่มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด cerebral palsy หรือ ทารกตายปริกำเนิด ซึ่งได้แก่ ความดันโลหิตสูง รกลอกตัว ทารกโตช้าในครรภ์ ครรภ์แฝด ครรภ์คลอดก่อนกำหนด ครรภ์เกินกำหนด chorioamnionitis และ ภาวะที่พบน้ำคร่ำมีสีเขียวขุ่น ในบางสถาบันแนะนำให้ตรวจ EFM ในสตรีตั้งครรภ์ทุกรายที่ต้องใช้ oxytocin ในการกระตุ้นหรือชักนำการเจ็บครรภ์คลอด

ข้อผิดพลาดที่พบบ่อย แบ่งเป็น 3 กรณีใหญ่ ๆ ได้แก่

- 1) การบันทึกไม่ดี เช่น tracing แสดงเส้นไม่ชัด หรืออ่านไม่ได้ และไม่มีการเก็บกระดาษที่บันทึกแบบเป็นระเบียบ หรือมีมาตรฐานทำให้ไม่สามารถค้นหรือดูย้อนหลังได้ ในกรณีที่มีข้อผิดพลาดเกิดขึ้น
- 2) การแปลผลไม่ได้มาตรฐาน ในปัจจุบันการแปลผลจะใช้ตาม 2 สถาบันใหญ่ ได้แก่ National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)⁽⁵⁾ และ The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)⁽⁶⁾ ตามตารางที่ 1 และ 2 ตารางที่ 2

ผู้นิพนธ์ได้สร้างแบบบันทึกการอ่านและการแปลผลตาม NICHD ดังในรูปที่ 1

ข้อผิดพลาดที่พบบ่อย คือ ไม่ได้มาอ่าน tracing อ่านผิด หรือ ขาดการสื่อสารกับแพทย์ผู้เกี่ยวข้องที่เป็นระบบ tracing

- 3) การดูแลรักษาเข้าไป แนวทางการดูแลรักษาในกรณีที่พบ tracing ผิดปกติ ได้แสดงไว้ในแผนภูมิที่ 1 และ ตารางที่ 2

อย่างไรก็ตาม การดูแลรักษาต้องอาศัยการประเมินทางคลินิกในเรื่องความเสี่ยงสูงมาร่วมประเมินด้วย

ตารางที่ 1 การแปลผล EFM ตาม NICHD⁽⁵⁾

The 2008 National Institute of Child Health and Human Development Workshop Report on Electronic Fetal Monitoring

Three-Tier Fetal Heart Rate Interpretation System

Category I

Category I fetal heart rate (FHR) tracings include all of the following:

- **Baseline rate:** 110–160 beats per minute (bpm)
- **Baseline FHR variability:** moderate
- **Late or variable decelerations:** absent
- **Early decelerations:** present or absent
- **Accelerations:** present or absent

Category II

Category II FHR tracings include all FHR tracings not categorized as Category I or Category III.

Category II tracings may represent an appreciable fraction of those encountered in clinical care.

Examples of Category II FHR tracings include any of the following:

- **Baseline rate**
 - Bradycardia not accompanied by absent baseline variability
 - Tachycardia
- **Baseline FHR variability**
 - Minimal baseline variability
 - Absent baseline variability not accompanied by recurrent decelerations
 - Marked baseline variability
- **Accelerations**
 - Absence of induced accelerations after fetal stimulation
- **Periodic or episodic decelerations**
 - Recurrent variable decelerations accompanied by minimal or moderate baseline variability

- Prolonged deceleration ≥ 2 minutes but < 10 minutes
- Recurrent late decelerations with moderate baseline variability
- Variable decelerations with other characteristics, such as slow return to baseline, “overshoots,” or “shoulders”

Category III

Category III FHR tracings include either:

- Absent baseline FHR variability and any of the following:

Recurrent late decelerations

Recurrent variable decelerations

Bradycardia

- Sinusoidal pattern

ตารางที่ 2 การแปลผล EFM และการดูแลรักษาตาม FIGO⁽⁶⁾

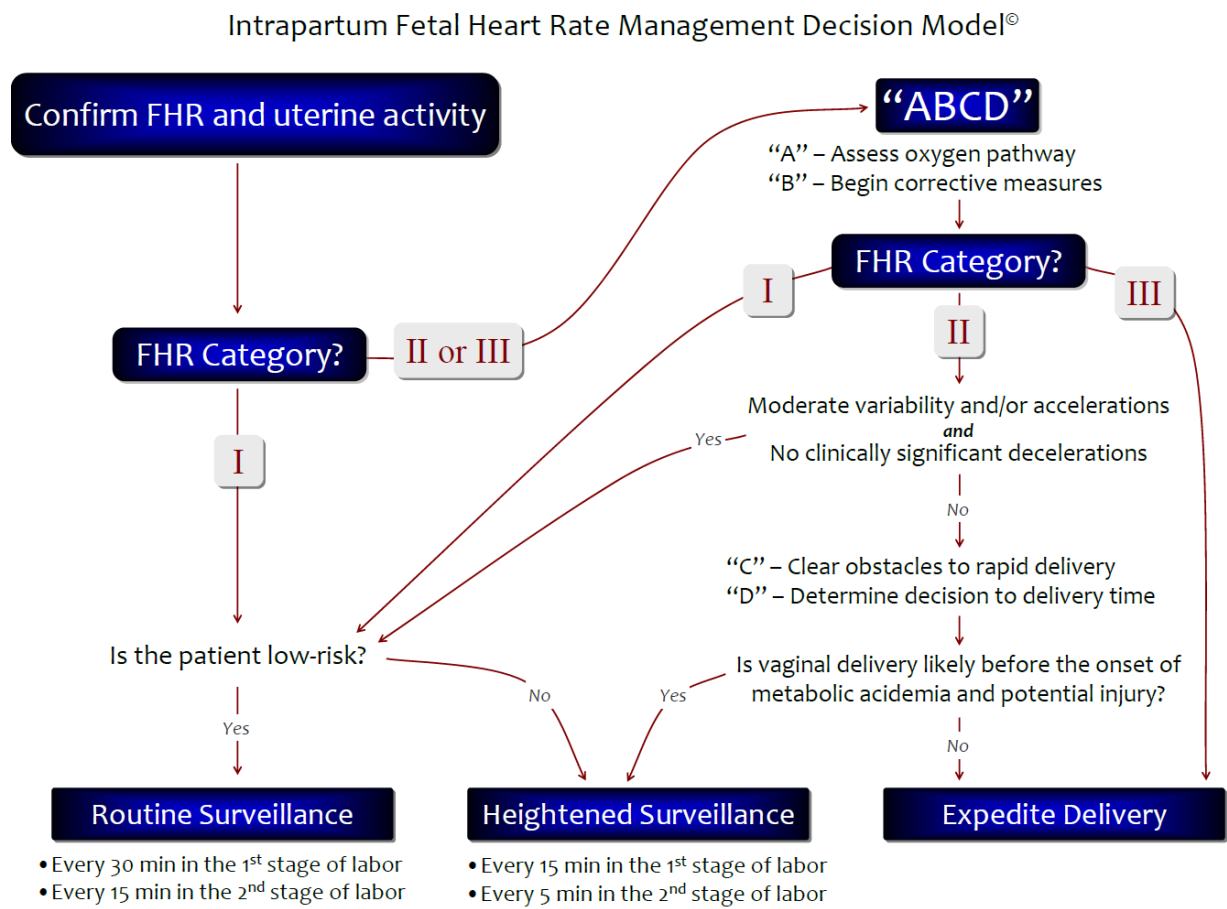
Cardiotocography classification criteria, interpretation, and recommended management.^a

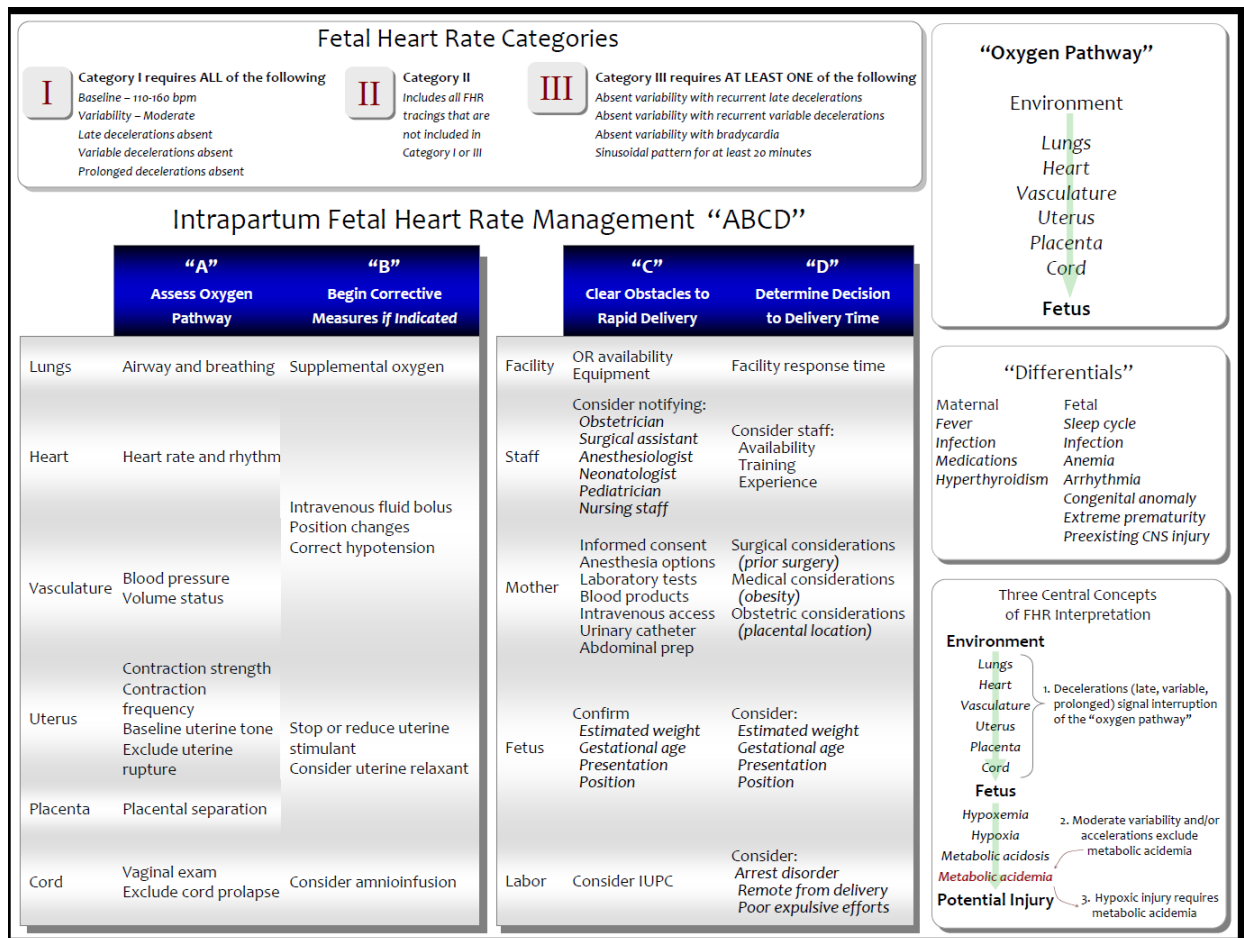
	Normal	Suspicious	Pathological
Baseline	110–160 bpm	Lacking at least one characteristic of normality, but with no pathological features	< 100 bpm
Variability	5–25 bpm	Lacking at least one characteristic of normality, but with no pathological features	Reduced variability, increased variability, or sinusoidal pattern
Decelerations	No repetitive ^b decelerations	Lacking at least one characteristic of normality, but with no pathological features	Repetitive ^b late or prolonged decelerations during > 30 min or 20 min if reduced variability, or one prolonged deceleration with > 5 min
Interpretation	Fetus with no hypoxia/acidosis	Fetus with a low probability of having hypoxia/acidosis	Fetus with a high probability of having hypoxia/acidosis
Clinical management	No intervention necessary to improve fetal oxygenation state	Action to correct reversible causes if identified, close monitoring or additional methods to evaluate fetal oxygenation [49]	Immediate action to correct reversible causes, additional methods to evaluate fetal oxygenation [49], or if this is not possible expedite delivery. In acute situations (cord prolapse, uterine rupture, or placental abruption) immediate delivery should be accomplished.

^a The presence of accelerations denotes a fetus that does not have hypoxia/acidosis, but their absence during labor is of uncertain significance.

^b Decelerations are repetitive in nature when they are associated with more than 50% of uterine contractions [29].

แผนภูมิที่ 1 การดูแลรักษา EFM ที่ผิดปกติ ตาม NICHD^(3, 5)





รูปที่ 1 แบบบันทึกการอ่านและการแปลผล EFM ตาม NICHD

Intrapartum fetal monitoring

Case No

Date.....Time.....

EFM : TEST RESULTS

Quality of tracing ☐ Good ☐ Poor

Run rate of tracing ☐ 1 cm/min ☐ 3 cm/min

Test time of tracingminhr

Uterine contraction

Interval (min) :

Duration (sec) :

Intensity (mmHg) :

Fetal Hear Rate

Baseline FHR.....bpm ☐ Normal (110-160)

☐ Abnormal

☐ Tachycardia (>160 bpm)

☐ Bradycardia (<110 bpm)

Baseline FHR variabilitybpm

☐ Absent (Undetectable)

☐ Minimal (≤ 5)

☐ Moderate (6-25)

☐ Marked (> 25)

FHR acceleration :

≥ 15 bpm ; ≥ 15 sec : ☐ Yes ☐ No (GA ≥ 32 wk)

≥ 10 bpm ; ≥ 10 sec : ☐ Yes ☐ No (GA ≤ 32 wk)

Prolonged acceleration : ☐ Yes ☐ No

(Duration 2-10 min)

FHR deceleration ☐ No ☐ Yes

Type

☐ Late deceleration

☐ Early deceleration

☐ Variable deceleration

(↓ FHR ≥ 15 bpm, Dur ≥ 15 sec - < 2 min)

☐ Prolonged deceleration

(↓ FHR ≥ 15 bpm, Dur 2-10 min)

Number :

Amplitude (bpm) :

Duration (sec/min) :

Interpretation : ☐ Normal (Reassuring) : Category I
☐ Abnormal (Nonreassuring) : Category III

Describe

Comments :

Recommendation/ further management :

4. Admission test

เป็นการตรวจ EFM เป็นเวลา 20 นาที เมื่อรับผู้คลอดมาอยู่ในห้องคลอดในระยะแรก โดยมีแนวคิดที่ว่าถ้า tracing ปกติ อาจลดการตรวจ continuous EFM หรือการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด ในกรณีที่มีผู้คลอดเป็นจำนวนมาก และมีบุคลากรและเครื่องมือจำกัด

รายงานการศึกษาเปรียบเทียบ admission test โดยวิธีการตรวจ EFM เปรียบเทียบกับการฟังเสียงหัวใจทารกเป็นระยะ (IA) ในระยะแรกของการคลอดมีทั้งหมด 4 รายงาน โดยมีจำนวนสตรีตั้งครรภ์เสี่ยงต่ำทั้งหมด 13,000 ราย พบว่าในกลุ่มที่ทำ EFM มีอัตราการผ่าตัดคลอดสูงกว่ากลุ่ม IA เพิ่มขึ้นร้อยละ 20 โดยที่อัตราการใช้สูติศาสตร์หัตถการช่วยคลอดทางช่องคลอด และอัตราทารกตายคลอด หรืออัตราทารกตายปริกำเนิดไม่แตกต่างกัน⁽⁷⁾

การตรวจ admission test วิธีอื่นนอกเหนือจาก cardiotocography (EFM) ในการประเมินทารกในระยะเจ็บครรภ์คลอด มีรายงานการศึกษาที่เป็น RCTs 1 รายงาน โดยมีจำนวนสตรีตั้งครรภ์ 883 ราย ศึกษาเปรียบเทียบการวัด amniotic fluid index (AFI) เมื่อแรกจับคนไข้ไว้ในห้องคลอดเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ทำ AFI แรกจับ พบว่าในกลุ่มศึกษาที่วัด AFI มีอัตราการผ่าตัดคลอด เนื่องจาก fetal distress มากกว่าในกลุ่มควบคุมถึง 2 เท่า และมีอัตราการให้ oxytocin เพื่อกระตุ้นการเจ็บครรภ์มากกว่าในกลุ่มควบคุม โดยที่อัตราทารกต้องอยู่ใน NICU และ Apgar score ต่ำกว่า 7 ที่ 5 นาที ไม่แตกต่างกัน⁽⁸⁾

สำหรับการตรวจ admission test ในสตรีตั้งครรภ์เสี่ยงสูงนั้น อาจจะมีประโยชน์ แต่คงต้องมีการศึกษาต่อไป

ข้อผิดพลาดที่พบบ่อย

ตรวจ admission test ในระยะแรกของการเจ็บครรภ์คลอดแล้วพบว่าปกติ แต่ไม่ได้ตรวจประเมินสุขภาพของทารกในครรภ์ต่อ

5. Fetal stimulation test

การกระตุ้นทารกในครรภ์ แล้วดูการเปลี่ยนแปลงในอัตราการเต้นของหัวใจทารกที่เพิ่มขึ้น ได้มีการนำมาใช้ในการประเมินสุขภาพของทารกในครรภ์ในระยะเจ็บครรภ์คลอด

วิธีการกระตุ้นทารกมี 4 วิธี คือ

5.1 Scalp puncture เป็นการเจาะเลือดที่หนังศีรษะทารก

5.2 Allis clamp เป็นการใช้ Allis clamp หนีบทที่หนึ่งศีรษะทารกเป็นเวลา 15 วินาทีแล้ว คลายออก

5.3 Digital scalp stimulation เป็นการใช้นิ้วเคาะที่หนึ่งศีรษะทารกเบา ๆ เป็นจังหวะเป็นเวลา 15 วินาที

5.4 Vibroacoustic stimulation เป็นการใช้ vibroacoustic stimulator วางบนหน้าท้อง มารดาเพื่อกระตุ้นทารกเช่นเดียวกับการตรวจในระยะก่อนคลอด

การแปลผล

Negative test คือ พบมีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจทารก 15 ครั้ง/นาที และคงอยู่นาน 15 วินาที ซึ่งเป็นการทำนายว่าไม่มีภาวะเลือดเป็นกรดในทารก (fetal acidemia)

Positive test คือ ไม่พบมีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจทารก หรือเพิ่มขึ้นน้อยกว่า 15 ครั้ง/นาที หรือคงอยู่นานไม่ถึง 15 วินาที ซึ่งเป็นการทำนายว่าพบภาวะเลือดเป็นกรดในทารก

จากรายงานการศึกษา Meta-analysis ของ intrapartum fetal stimulation test เปรียบเทียบกับการทำ Fetal scalp blood sampling ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 3⁽⁹⁾

ตารางที่ 3 Likelihood ratios and 95% confidence Intervals for the use of intrapartum fetal stimulation tests⁽⁹⁾

Stimulation	Negative test	Positive test
	(predicting the lack of	(predicting the presence
	acidemia)	of acidemia)
	Pooled LR	Pooled LR
	(95% CI)	(95% CI)
Scalp puncture	0.12 (0.02, 0.78)	8.54 (1.28, 56.96)
Allis clamp	0.10 (0.01, 0.68)	10.40 (1.47, 73.61)
Vibroacoustic	0.20 (0.11, 0.37)	5.06 (2.69, 9.50)
Digital	0.06 (0.01, 0.31)	15.68 (3.22, 76.24)

LR = likelihood ratio; CI = confidence interval

ดังนั้นในกรณีที่พบอัตราการเต้นของหัวใจทารกผิดปกติจากการฟัง (IA) หรือจาก EFM การตรวจ fetal stimulation test อาจช่วยลดการทำ fetal scalp blood sampling ลงได้

ข้อผิดพลาดที่พบบ่อย

ทำ vibroacoustic stimulation ในขณะที่มดลูกมีการหดตัว ทำให้ไม่สามารถแปลผลได้ หรือมีการให้ยาที่ไปกดระบบประสาทของทารกในครรภ์ ทำให้ไม่มีการตอบสนองต่อ vibroacoustic stimulation⁽¹⁰⁾

6. การตรวจความเป็นกรด-ด่างของเลือดที่ได้จากหนังศีรษะทารก

การเจาะเลือดทารกจากหนังศีรษะมาตรวจ (fetal scalp blood sampling) ถ้าได้ pH น้อยกว่า 7.2 ถือว่าทารกอยู่ในภาวะคับขัน อย่างไรก็ตาม การตรวจต้องคำนึงถึง pH ในเลือดของมารดาด้วย ในปัจจุบันใช้น้อยลงโดยมากจะอาศัยการตรวจทางคลินิกมากกว่า เช่น การใช้ vibroacoustic stimulation test

ข้อผิดพลาดที่พบบ่อย

การเก็บเลือดที่เจาะได้ไม่ถูกวิธี และไม่ได้นำเลือดไปตรวจหาค่า pH โดยทันที

7. การตรวจดูสีน้ำคร่ำ

การเจาะน้ำคร่ำเพื่อดูสีน้ำคร่ำ ถ้าพบน้ำคร่ำเป็นสีขี้เทาข้น (thick meconium) ร่วมกับมีอัตรา การเต้นของหัวใจทารกผิดปกติแสดงว่าทารกอาจอยู่ในภาวะคับขัน

ข้อผิดพลาดที่พบบ่อย

เจาะน้ำคร่ำแล้วไม่เห็นสีน้ำคร่ำ และคาดเองว่าน้ำคร่ำไม่มีสีเทาหรือสีปกติ

8. Doppler ultrasound

วิธีนี้เป็นการตรวจหาการไหลเวียนของเลือดโดยเฉพาะเส้นเลือดแดงของสายสะดือ เช่นเดียวกับการตรวจในระยะก่อนคลอด แต่การตรวจในระยะเจ็บครรภ์คลอดนั้นจะได้ประโยชน์น้อยกว่า เนื่องจากการหดตัวของมดลูกทำให้ค่าดัชนีการตรวจผิดไปได้ จึงไม่สามารถทำนายสุขภาพทารกในครรภ์ในระยะเจ็บครรภ์คลอดได้

ข้อผิดพลาดที่พบบ่อย

ตรวจ Doppler umbilical artery blood flow ในขณะที่มดลูกมีการหดตัว แล้วพบว่ามี absent end diastolic flow ทำให้มีการแปลผลผิดว่าทารกอยู่ในภาวะคับขัน

เทคโนโลยีใหม่ในการตรวจสุขภาพทารกในครรภ์ ในระยะเจ็บครรภ์คลอด ได้แก่

1. การวิเคราะห์ผลทารกในครรภ์ โดยคอมพิวเตอร์ (Computerized fetal analysis)

เป็นการนำโปรแกรมคอมพิวเตอร์มาใช้ร่วมกับการวิเคราะห์ผล EFM ซึ่งมีรายงานพบว่าความแม่นยำและความถูกต้องในการแปลผล EFM โดยคอมพิวเตอร์เปรียบเทียบกับสูติแพทย์ หรือแพทย์ทางด้าน

เวชศาสตร์มารดาและทารก พบว่ายังมีความแม่นยำน้อยและการแปลผลไม่ตรงกัน ดังนั้นในปัจจุบันจึงยังไม่แนะนำให้นำมาใช้⁽¹¹⁾

2. Fetal pulse oximetry

วิธีนี้เป็นการตรวจประเมิน oxyhemoglobin saturation ในทารก การประเมินก็โดยการใส่ sensor ผ่านทางปากมดลูกเข้าไปจับบริเวณใบหน้าด้านข้างของทารก เครื่องมือจะทำการวัด Oxygen saturation ในทารกค่าปกติจะอยู่ระหว่างร้อยละ 30-70 ตลอดการเจ็บครรภ์คลอด

รายงานการศึกษาที่เป็น RCTs เกี่ยวกับการนำ fetal pulse oximetry มาใช้ร่วมกับ EFM มี 6 รายงานโดยมีจำนวนผู้คลอด 7,654 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มควบคุมใช้ EFM อย่างเดียว กลุ่มศึกษาใช้ EFM ร่วมกับ fetal pulse oximetry พบว่าในกลุ่มศึกษามีอัตราการผ่าท้องทำคลอด เนื่องจาก nonreassuring EFM ลดลง แต่อัตราการผ่าท้องทำคลอดทั้งหมดไม่แตกต่างกัน และไม่มีความแตกต่างกันในผลลัพธ์ที่ไม่พึงปรารถนาทั้งต่อมารดาและทารกในครรภ์⁽¹²⁾

อย่างไรก็ตามความแม่นยำของ fetal pulse oximetry ในการวัด oxygen saturation ขึ้นกับเทคนิคการใส่และสัมผัสของ sensor กับทารก การบวมน้ำและปริมาณเลือดของเนื้อเยื่อ venous pulsation และการทะลุทะลวงของสัญญาณ ดังนั้นในปัจจุบันจึงยังไม่แนะนำให้ fetal pulse oximetry มาใช้ร่วมกับ EFM ในการให้บริการทั่วไป

3. Fetal electrocardiography (ECG)

วิธีนี้เป็นการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจทารกผ่านทาง spiral electrode ที่ไปจับที่หนังศีรษะทารก โดยอาศัยเครื่องมือที่จะบันทึกอัตราการเต้นของหัวใจทารกและ fetal ECG โดยตรวจดูการเปลี่ยนแปลงของ ST segment และ PR interval เนื่องจากทารกที่อยู่ในภาวะขาดออกซิเจน จะมีการเปลี่ยนแปลงใน ST segment และ PR interval จะยาวขึ้น

การศึกษาที่เป็น RCTs โดยมีการนำ fetal ECG มาใช้ร่วมกับ EFM มี 6 รายงาน โดยมีจำนวนผู้คลอดประมาณ 16,295 คน พบว่าการนำ fetal ECG มาใช้ร่วมกับ EFM พบว่าทารกหลังคลอดมีภาวะเลือดเป็นกรดอย่างรุนแรงลดลง มี neonatal encephalopathy ลดลง ลดอัตราการทำสูติศาสตร์หัตถการทางช่องคลอด ลดอัตราการตรวจ fetal scalp blood sampling โดยที่ไม่พบความแตกต่างในอัตราการผ่าท้องทำคลอด ทารกตายปริกำเนิด ทารกที่ต้องอยู่ใน NICU และ Apgar score ที่ 5 นาทีน้อยกว่า 7⁽¹³⁾

การแปลผล fetal ECG ร่วมกับ EFM จะต้องมีการฝึกฝน และต้องใช้ internal scalp electrode ดังนั้นในปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ fetal ECG มาใช้ร่วมกับ EFM ในการให้บริการทั่วไป

4. Near-infrared spectroscopy

วิธีนี้เป็นการนำเครื่องมือ near-infrared spectroscopy (NIRS) มาวัดความเข้มข้นของ oxyhemoglobin และ deoxyhemoglobin ในเส้นเลือดใต้เนื้อเยื่อ เทคโนโลยีนี้ได้ถูกนำมาใช้ในการตรวจติดตามปริมาณออกซิเจนในสมองของทารกแรกคลอด และในระยะเจ็บครรภ์คลอด โดยทำเป็น fiberoptic ขนาดเล็กหุ้มด้วยยาง silicone ใส่ผ่านปากมดลูกเข้าไปวางอยู่บนด้านข้างของศีรษะทารกในครรภ์ การศึกษาในปัจจุบันยังอยู่ในระยะเริ่มต้นและเป็นเพียงการรายงานการเฝ้าสังเกต (observation study)⁽¹⁴⁾ ยังไม่มีการศึกษาที่เป็น RCTs ดังนั้นจึงยังไม่แนะนำให้ใช้ NIRS มาใช้ร่วมกับ EFM ในการตรวจสุขภาพทารกในระยะเจ็บครรภ์คลอด

5. Intrapartum fetal scalp lactate sampling

การตรวจพบ abnormal หรือ non reassuring FHR ในระยะเจ็บครรภ์คลอด อาจเกิดจากภาวะทารกขาดออกซิเจน เมื่อทารกขาดออกซิเจนอาจทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรด (acidosis) และเพิ่ม lactate ในกระแสเลือด ดังนั้นการตรวจ lactate จากเลือดที่หนังศีรษะทารก อาจจะมีประโยชน์เนื่องจากการทดสอบใช้ปริมาณเลือดน้อยกว่าการตรวจหาความเป็นกรดต่าง (pH)

การศึกษาที่เป็น RCTs โดยมีการนำ fetal scalp lactate sampling มาใช้ในการประเมินสุขภาพของทารกในครรภ์มี 2 รายงาน โดยมีจำนวนมารดา-ทารก 3,348 คู่ ศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง lactate และ pH ที่ได้จากเลือดจากหนังศีรษะทารกในระยะเจ็บครรภ์คลอด พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในผลลัพธ์ของทารกที่คลอด (Apgar score ต่ำกว่า 7 ที่ 5 นาที, NICU admission, neonatal encephalopathy, acidosis) และอัตราการใช้สูติศาสตร์หัตถการช่วยคลอด เนื่องจาก nonreassuring fetal status ก็ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามพบความสำเร็จในการเก็บตัวอย่างเลือด และการตรวจผล lactate มากกว่าการตรวจ pH⁽¹⁵⁾

อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันมีการทำ fetal scalp blood sampling น้อยลง ดังนั้นในปัจจุบันจึงยังไม่แนะนำให้ใช้ intrapartum fetal scalp lactate sampling ในการให้บริการทั่วไป

เอกสารอ้างอิง

1. Hodnett ED, Gates S, Hofmeyr GJ, Sakala C. Continuous support for women during childbirth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 7. Art. No.: CD003766. DOI: 10.1002/14651858.CD003766.pub5.
2. Liston R, Sawchuck D, Young D. Fetal health surveillance: antepartum and intrapartum consensus guideline JOGC 2007;29:s25-s50.

3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 106: intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *Obstet Gynecol* 2009;114:192-202.
4. Alfrevic Z, Devane D, Gyte GML, Cuthbert A. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 2. Art. No.: CD006066. DOI:10.1002/14651858.CD006066.pub3.
5. Macones GA, Hankins GD, Spong CY, Hauth J, Moore T. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: Update on definitions, interpretation, and research guidelines. *Obstet Gynecol* 2008;112:661-6.
6. Ayres-de-Campos D, Spong CY, Chandrachan E; FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131:13-24.
7. Devane D, Lalor JG, Daly S, McGuire W, Smith V. Cardiotocography versus intermittent auscultation of fetal heart on admission to labour ward for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art.No.: CD005122. DOI: 10.1002/14651858.CD005122.pub4.
8. Khunpradit S, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Admission tests other than cardiotocography for fetal assessment during labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 6. Art. No.: CD008410. DOI: 10.1002/14651858.CD008410.pub2.
9. Skupski DW, Eglinton GS. Intrapartum fetal stimulation tests: a metaanalysis. *Obstet Gynecol* 2002;100:830.
10. East CE, Smyth RMD, Leader LR, Henshall NE, Colditz PB, Lau R, Tan KH. Vibroacoustic stimulation for fetal assessment in labour in the presence of a nonreassuring fetal heart rate trace. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD004664. DOI: 10.1002/14651858.CD004664.pub3.
11. Ojala K, Vaarasmaki M, Makikallio K, Valkama M, Tekay A. A comparison of intrapartum automated fetal electrocardiography and conventional cardiotocography—a randomised controlled study. *BJOG* 2006;113:419–23.

12. East CE, Begg L, Colditz PB, Lau R. Fetal pulse oximetry for fetal assessment in labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 10. Art. No.: CD004075. DOI: 10.1002/14651858.CD004075.pub4.
13. Neilson JP. Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 12. Art. No.: CD000116. DOI: 10.1002/14651858.CD000116.pub5.
14. Mozurkewich EL, Wolf F. Near-infrared spectroscopy for fetal assessment during labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 3. Art. No.: CD002254. DOI: 10.1002/14651858.CD002254.
15. East CE, Leader LR, Sheehan P, Henshall NE, Colditz PB, Lau R. Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 5. Art. No.: CD006174. DOI: 10.1002/14651858.CD006174.pub3.

การตรวจประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ในระยะก่อนคลอด Antepartum Fetal Surveillance

ผศ.พญ.รัตนา คำวิสัยศักดิ์
สาขาวิชานิติเวชและรักษาทารกในครรภ์
ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

การตรวจประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ในระยะก่อนคลอดมีวัตถุประสงค์ เพื่อที่จะแยกแยะว่าทารกในครรภ์คนใดมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะ fetal hypoxia ทำให้แพทย์สามารถที่จะให้การติดตามดูแลรักษาได้อย่างใกล้ชิดและเหมาะสม ลดและป้องกันภาวะ perinatal morbidity และ mortality ที่จะเกิดขึ้นแก่ทารกเมื่อ แรกคลอดได้ ในปัจจุบันการตรวจประเมินสุขภาพทารกในครรภ์มีหลายวิธี โดยเครื่องมือที่นำมาใช้ในการตรวจประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ ได้แก่ เครื่อง electronic fetal monitoring และ เครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง

Indication for antenatal fetal surveillance

โดยทั่วไปจะทำการตรวจประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ ในสตรีตั้งครรภ์ที่ทารกในครรภ์มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะ antepartum fetal demise ข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ได้สรุปไว้ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อบ่งชี้ในการตรวจประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ในระยะก่อนคลอด

Indication for antepartum fetal surveillance	
Maternal Indications	Obstetrics Indications
Pregestational diabetes mellitus	Postterm gestation
Chronic hypertension	Polyhydramnios or oligohydramnios
Previous fetal demise	Decreased fetal movement
Autoimmune disease	Fetal growth restriction
Antiphospholipid syndrome	Multiple gestation
Renal disease	Preterm premature rupture of membranes
Endocrine disease	Isoimmunization
Cardiovascular disease	Antepartum hemorrhage
Cyanotic heart disease	Chronic abruptio placenta
Hyperthyroidism	Pregnancy-induced hypertension
Hemoglobinopathy	Gestational diabetes

Antepartum Fetal Surveillance Techniques

วิธีการตรวจประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ในระยะก่อนคลอดที่แนะนำในปัจจุบันมีหลายวิธี ดังนี้

Fetal movement count

การรับรู้การดิ้นของทารกในครรภ์ในสตรีตั้งครรภ์แรก ส่วนใหญ่จะรู้สึกได้ช่วงอายุครรภ์ 18 - 20 สัปดาห์ แต่ในสตรีตั้งครรภ์หลังจะรู้สึกได้เร็วกว่า คือช่วงอายุครรภ์ 16 - 18 สัปดาห์ และเมื่ออายุครรภ์มากขึ้น มารดาจะรู้สึกรับรู้ถึงการดิ้นของทารกในครรภ์ได้ดีขึ้น ลักษณะการดิ้นอาจมีหลากหลายรูปแบบ เช่น กระตุก เตะเป็นครั้ง ๆ เตะเร็ว ๆ หรือ เคลื่อนตัวแบบม้วนกลิ้ง เป็นต้น การดิ้นของทารกในครรภ์อย่างปกติเป็นสิ่งสะท้อนการทำงานร่วมกันของระบบ central nervous system และ musculoskeletal system และเป็นตัวชี้วัดหนึ่งในการประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ มารดามักจะรายงานว่าทารกในครรภ์มักจะดิ้นถี่และบ่อยในช่วงหัวค่ำจนถึงดึก โดยเมื่ออายุครรภ์ใกล้ครบกำหนด พบว่าช่วงเวลา sleep-wake cycle หรือช่วงที่มารดา รู้สึกทารกในครรภ์นิ่ง ๆ จะอยู่ในช่วงประมาณ 20 - 40 นาที ถือว่าเป็นช่วงที่ปกติ แม้วานาน ๆ ครั้งอาจพบทารกปกติอยู่หนึ่ง ๆ นานจนถึง 90 นาทีได้ หลังอายุครรภ์ 32 สัปดาห์ ทารกในครรภ์จะมีการดิ้นที่คงที่เท่า ๆ เดิม แต่อย่างไรก็ตามในช่วงท้ายของไตรมาสที่ 3 มารดาไม่ควรรู้สึกว่าลูกดิ้นมีความถี่ที่ลดลง

ในปัจจุบันมีคำแนะนำวิธีการนับลูกดิ้นหลากหลายวิธี แต่ก็ยังไม่มีวิธีการใดที่ถือว่าดีกว่าวิธีการอื่นๆ โดยแนะนำให้มารดานับลูกดิ้นทุกวัน เริ่มตั้งแต่อายุครรภ์ 28 สัปดาห์ เป็นต้นไปจนกระทั่งคลอด ตัวอย่างวิธีการนับลูกดิ้นที่แนะนำในแนวทางปฏิบัติวิธีการประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ขององค์การวิชาชีพต่างๆ ดังนี้

Cardiff technique

วิธีนี้แนะนำให้มารดานับและบันทึกการดิ้นของทารกในครรภ์ว่า ใช้เวลานานเท่าใดที่รู้สึกถึงการดิ้นของทารกในครรภ์ได้จำนวน 10 ครั้ง หากช่วงระยะเวลาที่กำหนดไว้ 12 ชั่วโมง เช่น 9.00 น. - 21.00 น. ยังนับได้ไม่ถึง 10 ครั้ง แนะนำให้รีบไปโรงพยาบาลทันทีเพื่อทำการตรวจเพิ่มเติมต่อไป

Sadovsky technique

วิธีนี้แนะนำให้มารดานับและบันทึกการดิ้นของทารกในครรภ์หลังรับประทานอาหารแล้ว 1 ชั่วโมง โดยมารดาจะต้องรับรู้ว่าการดิ้นของทารกในครรภ์เกิดขึ้นอย่างน้อยจำนวน 4 ครั้ง ในเวลา 1 ชั่วโมง หากนับได้ไม่ถึง 4 ครั้ง ให้นับต่ออีก 1 ชั่วโมง หากยังนับได้ไม่ถึง 4 ครั้ง แนะนำให้รีบไปโรงพยาบาลทันทีเพื่อทำการตรวจเพิ่มเติมต่อไป

RCOG guideline No 57 แนะนำว่า หลังอายุครรภ์ 28 สัปดาห์หากสตรีตั้งครรภ์รู้สึกว่าทารกในครรภ์มีการดิ้นลดลงจากปกติที่เคยรับรู้ แนะนำให้รีบไปโรงพยาบาลทันทีเพื่อทำการตรวจเพิ่มเติมต่อไป หรือหากแค่สงสัยว่าจะผิดปกติ ให้สตรีตั้งครรภ์ทำการนับลูกดิ้น โดยให้นอนตะแคงซ้าย และนับลูกดิ้น หากมีสามารถรับรู้ว่าการดิ้นเกิดขึ้นถึง 10 ครั้งในช่วงระยะเวลา 2 ชั่วโมง ให้รีบไปโรงพยาบาลทันที

Nonstress test (NST)

เป็นวิธีการประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ที่ใช้กันอย่างกว้างขวางมากที่สุด โดยใช้เครื่องมือ electronic fetal monitoring อาศัยพื้นฐานคือทารกในครรภ์ที่ปกติ ไม่มีภาวะ acidosis เมื่อมีการเคลื่อนไหวหรือมีการดิ้นเกิดขึ้น พบว่าจะมีอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น หรือ เรียกว่า fetal heart rate reactivity ซึ่งถือว่าเป็น

สิ่งบ่งชี้ที่ดีที่แสดงถึงทารกมีการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติระหว่าง fetal activity และ midbrain cardiorespiratory center ที่ปกติ

การแปลผลจะแบ่งออกเป็น reactive หรือ nonreactive ดังนี้

- **Reactive** จะแปลผลเมื่อพบมี FHR acceleration ≥ 2 ครั้ง ภายในช่วงเวลา 20 นาที (โดยที่ FHR acceleration หมายถึง มีการเพิ่มขึ้นของ FHR อย่างน้อย 15 bpm จาก baseline FHR เป็นเวลาอย่างน้อย 15 วินาที สำหรับทารกในครรภ์ที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ หากมีการเพิ่มขึ้นของ FHR อย่างน้อย 10 bpm ได้รับ acceleration)
- **Nonreactive** จะแปลผลเมื่อไม่พบมี sufficient FHR acceleration ในช่วงเวลา 40 นาที ที่ทำการตรวจ ซึ่งอาจพบได้ตั้งแต่ มีการเปลี่ยนแปลงของ FHR ที่ไม่ถึงเกณฑ์การวินิจฉัย FHR acceleration ทั้ง amplitude หรือ frequency ไม่พบมี FHR acceleration แต่ยังมี fetal movement ซึ่งเรียกว่า uncoupling จนถึงไม่พบมีทั้ง FHR acceleration และ fetal movement ซึ่งเรียกว่า coupling

nonreactive NST อาจมีสาเหตุจาก prolonged fetal sleep stage, fetal cardiac anomaly หรือ fetal neurological anomaly มารดาได้รับยากลุ่ม sedative drug และอายุครรภ์ที่ทำการตรวจ โดยอาจพบ nonreactive NST ได้ถึงร้อยละ 50 ในทารกปกติที่อายุครรภ์ช่วง 24 - 28 สัปดาห์ และพบได้ถึงร้อยละ 15 ในทารกปกติที่อายุครรภ์ช่วง 28 - 32 สัปดาห์ หากผลการตรวจ NST พบลักษณะ nonreactive อาจกระตุ้น FHR ของทารกในครรภ์ด้วย vibroacoustic stimulator โดยวางอุปกรณ์นี้ที่ผนังหน้าท้องมารดาบริเวณตำแหน่งศีรษะทารก แล้วกดปุ่มกระตุ้นครั้งละ 1 - 2 วินาที ดูการตอบสนองว่ามีการเพิ่มขึ้นของ FHR หรือไม่ หากยังไม่มี ให้ทำการกระตุ้นซ้ำได้อีก 3 ครั้ง โดยเพิ่มการกระตุ้นแต่ละครั้งนานถึง 3 นาที แล้วดูการตอบสนองว่า FHR acceleration หรือไม่

อาจพบ variable deceleration ได้ถึงร้อยละ 50 โดยการพบ variable deceleration ที่เกิดขึ้นไม่นาน คือ น้อยกว่า 30 วินาที และไม่ใช่อุบัติเหตุขึ้นซ้ำ ๆ มักไม่ค่อยมีความสัมพันธ์กับภาวะ fetal compromise และ ไม่มีความจำเป็นที่ต้องให้การรักษาใด ๆ แต่การพบ variable deceleration ที่เกิดขึ้นซ้ำบ่อย ๆ โดยพบอย่างน้อย 3 ครั้ง ใน 20 นาที แม้ว่าจะเป็นแค่ mild variable deceleration พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราเสี่ยงที่มารดาจะได้รับการผ่าตัดคลอด เนื่องจากข้อบ่งชี้คือ nonreassuring fetal status ในระยะคลอดมากขึ้น

NST มี false positive rate สูงถึง ร้อยละ 50 หากผล reactive NST มี false negative rate ภายใน 1 สัปดาห์ ร้อยละ 0.3

Contraction stress test (CST)

การตรวจด้วยวิธีนี้อาศัยพื้นฐานการตอบสนองของ FHR เมื่อมีการหดตัวของมดลูก โดยขณะที่มีการหดตัวของมดลูกจะมีการลดลงของ fetal oxygenation ดังนั้นหากทารกในครรภ์มีภาวะ suboptimal oxygenation เมื่อมีการหดตัวของมดลูก จะพบการตอบสนองของ FHR มีลักษณะเป็น late deceleration อย่างไรก็ตาม เมื่อมีการหดตัวของมดลูก อาจเป็นสาเหตุทำให้เกิด cord compression ได้ ดังนั้นการตอบสนองของ FHR อาจทำให้เกิดลักษณะของ variable deceleration ได้

วิธีการตรวจต้องอาศัยเครื่องมือ electronic fetal monitoring โดยต้องมีการกระตุ้นให้เกิดการหดตัวของมดลูก ซึ่งสามารถทำได้โดยการให้ยา oxytocin หรือการทำ nipple stimulation เพื่อให้เกิดการหดตัวของมดลูกที่มีจำนวนเพียงพอที่จะสามารถทำการประเมินได้ คือ มีจำนวนการหดตัวของมดลูกอย่างน้อย

3 ครั้ง ในช่วงระยะเวลา 10 นาที โดยการหดตัวของมดลูกแต่ละครั้งนานอย่างน้อย 40 วินาที อย่างไรก็ตาม หากมีการหดตัวของมดลูกที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติโดยมีจำนวนครั้งและความแรงที่เหมาะสมตามเกณฑ์ ก็สามารถทำการตรวจประเมินด้วยวิธีนี้ได้ โดยเรียกว่าเป็น spontaneous contraction stress test

การแปลผล contraction stress test แบ่งออกได้ดังนี้ คือ

- **Negative** จะแปลผลเมื่อไม่พบมี late deceleration หรือ significant variable deceleration
- **Positive** จะแปลผลเมื่อพบมี late deceleration เกิดขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของจำนวนการหดตัวของมดลูก(แม้ว่าจะกระตุ้นการหดตัวของมดลูกได้น้อยกว่า 10 ครั้ง ในช่วงเวลา 10 นาที)
- **Equivocal-suspicious** จะแปลผลเมื่อพบมี late deceleration เกิดขึ้นน้อยกว่า ร้อยละ 50 ของจำนวนการหดตัวของมดลูก หรือ พบลักษณะ significant variable deceleration
- **Equivocal** จะแปลผลเมื่อพบมี FHR deceleration เกิดขึ้นเมื่อมีการหดตัวของมดลูกถี่ๆ มากกว่าทุก 2 นาที(tachysystole) หรือมดลูกหดตัวแต่ละครั้งนานกว่า 90 วินาที (tetanic contraction)
- **Unsatisfactory** จะแปลผลเมื่อกระตุ้นการหดตัวของมดลูกได้น้อยกว่า 3 ครั้งในช่วงเวลา 10 นาที หรือ แถบการตรวจไม่สามารถอ่านแปลผลได้

Positive contraction stress test อาจมีสาเหตุจากมารดา เช่น cardiovascular diseases, hypovolemia, uterine tachysystole หรือ มีสาเหตุจากรก เช่น placental insufficiency หรือ สายสะดือ เช่น umbilical cord compression เป็นต้น

หากผลการตรวจเป็น equivocal ควรทำการตรวจซ้ำในอีก 24 ชั่วโมง หรือทำการตรวจประเมินด้วยวิธีอื่น ๆ เช่น biophysical profile และ/หรือ Doppler velocimetry ต่อไป

การตรวจด้วยวิธี contraction stress test มี false negative rate ต่ำคือร้อยละ 0.04 และมี false positive rate ประมาณ ร้อยละ 30

Biophysical profile (BPP)

การตรวจประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ด้วยวิธีนี้ประกอบไปด้วยการประเมิน fetal biophysical variables 5 ตัวแปร ได้แก่ พฤติกรรมของทารกในครรภ์ คือ fetal breathing movement, discrete body movement, fetal tone และการประเมินปริมาณน้ำคร่ำ โดยการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ร่วมกับการตรวจ NST ด้วยเครื่องมือ electronic fetal monitoring ซึ่งจะทำให้สามารถประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ได้ดีกว่าการประเมินตัวแปรอย่างใดอย่างเดียว

แต่ละตัวแปรจะให้คะแนนเต็ม 2 หรือ 0 ดังรายละเอียดตามตารางที่ 2 คะแนนรวมสูงสุด คือ 10 หากการประเมินทั้ง 4 ตัวแปรจากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงได้คะแนนเต็มหมด อาจไม่จำเป็นต้องทำ NST ก็ได้ ผลรวมของคะแนน 8 หรือ 10 ถือว่า ปกติ หากผลรวมได้คะแนน 6 แปลผลเป็น equivocal และ หากผลรวมของคะแนนได้ ≤ 4 ถือว่า abnormal

การตรวจด้วยวิธี biophysical profile มี false negative rate ต่ำ คือร้อยละ 0.06 โดยสาเหตุที่พบบ่อยของการเกิด fetal death หลังจากทำ biophysical profile แล้วแปลผลว่าปกติ ได้แก่ ภาวะ fetomaternal hemorrhage, umbilical cord accidents และ placental abruption โดยมี false positive rate ประมาณ ร้อยละ 50 แม้ว่าการประเมินด้วยวิธี biophysical profile จะมี false negative

rate และ false positive rate ใกล้เคียงกับการตรวจด้วยวิธี contraction stress test แต่ biophysical profile มีข้อดีที่เหนือกว่า คือ เป็นวิธีการตรวจที่ noninvasive สามารถประเมิน fetal anatomy และ ประเมินพฤติกรรมของทารกในครรภ์จากตัวแปรทั้ง 5 ตัวแปรซึ่งสะท้อนถึงการตอบสนองของทารกในครรภ์ใน ภาวะ acute และ chronic hypoxia อย่างไรก็ตามข้อจำกัดหรือข้อด้อยของวิธีนี้ คือ ต้องอาศัยความเชี่ยวชาญของผู้ทำการตรวจประเมิน และ ใช้เวลาในการตรวจนานมากกว่า

ตารางที่ 2 แสดงการให้คะแนนสำหรับตัวแปรต่างๆที่ประเมินในการตรวจ Biophysical profile

Component	Score 2	Score 0
Fetal breathing movement	≥ 1 episode of rhythmic breathing นานอย่างน้อย 30 วินาที ภายใน 30 นาที	มี breathing นานน้อยกว่า 30 วินาที ภายใน 30 นาที
Fetal movement	≥ 3 discrete body หรือ limb movements ภายใน 30 นาที	< 3 discrete movements
Fetal tone	≥ 1 episode of extremity extension และมี subsequent return to flexion	ไม่มี extension/flexion events
Amniotic fluid volume	วัด pocket of amniotic fluid ได้ อย่างน้อย 2 cm. โดยวัด 2 ระบาย ที่ตั้งฉากกัน (2 x 2 cm. pocket)	วัด largest single vertical pocket ≤ 2 cm.
NST	มี acceleration ≥ 2 ครั้ง (acceleration > 15 bpm for > 15 วินาที) ในช่วงเวลา 20 - 40 นาที	ไม่มี acceleration หรือมีเพียง 1 ครั้ง(acceleration > 15 bpm for > 15 วินาที) ในช่วงเวลา 20 - 40 นาที

ที่มา Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL et al, editors. Williams obstetrics. 24th ed. New York: McGraw-Hill Education;2014.704.

Modified biophysical profile (mBPP)

mBPP ประกอบด้วยการประเมิน amniotic fluid volume จากการร่วมกับการตรวจ NST โดยที่ amniotic fluid volume สะท้อนถึง recent fetal renal perfusion และ placental function โดยหากมี ภาวะ placental dysfunction จะมีผลทำให้มีการลด fetal renal perfusion ทำให้เกิดภาวะ oligohydramnios ส่วน NST จะบ่งชี้ถึง immediate fetal oxygenation และ ภาวะ acid-base status ของทารกในครรภ์ขณะนั้น จะแปลผลว่า mBPP ปกติเมื่อพบ reactive NST และ deepest vertical amniotic fluid pocket ≥ 2 cm. และ mBPP ผิดปกติ เมื่อพบ nonreactive NST หรือ deepest vertical amniotic fluid pocket < 2 cm.

หากทำการตรวจ mBPP แล้วให้ผลผิดปกติ ให้ทำ biophysical profile ต่อ ถ้าได้คะแนน 8 หรือ 10 ให้ทำการตรวจประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ด้วยวิธี mBPP ต่อในอีก 3 - 4 วัน แต่ถ้า biophysical profile ได้คะแนน ≤ 6 อาจให้การรักษาโดยทำการตรวจซ้ำด้วยวิธี biophysical profile ในอีก 24 ชั่วโมงต่อมา หรือ

ทำ continuous monitoring หรือพิจารณาให้คลอด โดยคำนึงถึงอายุครรภ์ สภาพของมารดาและ fetal maturity

Doppler velocimetry

การใช้ Doppler ultrasound มาตรวจหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำของทารกในครรภ์ มีประโยชน์ในการประเมินการปรับตัวของทารกในครรภ์เมื่อเกิดภาวะ placental insufficiency การประเมินว่ามี placental resistant ทำได้โดยการตรวจ umbilical artery (UmA) การประเมิน preferential organ blood flow หรือ redistribution blood flow ทำได้โดยการตรวจ middle cerebral artery (MCA) สำหรับการประเมิน fetal cardiac function และ myocardial hemodynamics ทำได้โดยการตรวจเส้นเลือดดำ ductus arteriosus (DA) การตรวจเส้นเลือดหลายเส้นร่วมกันจะช่วยในการประเมิน current fetal well-being ได้ดีกว่าการตรวจเส้นเลือดใดเพียงเส้นเดียว

Umbilical artery Doppler (UmA)

เป็นเส้นเลือดที่ตรวจง่ายมากที่สุด เมื่ออายุครรภ์มากขึ้น แรงต้านภายในเส้นเลือดจะลดลง ดังนั้นเมื่อตรวจ umbilical artery Doppler จะพบ high diastolic flow velocity แต่หากมีภาวะ placental resistant ซึ่งอาจมีสาเหตุจาก poor placental function หรือมี underlying placental pathology เช่น vasoconstriction หรือ villous infarction จะมีผลทำให้มี reduced diastolic flow velocity โดยมีการแสดงของ waveform ที่เปลี่ยนแปลงของเส้นเลือด ดังนี้คือ intermittent absent end-diastolic flow (EDF), persistent absent EDF หรือ reversed EDF และ สามารถทำการวัด flow indices ได้แก่ systolic/diastolic ratio (S/D), resistant index (RI) และ pulsatility index (PI) หากมีภาวะ placental resistant จะพบมีค่า S/D, RI และ PI สูงขึ้น ซึ่งบ่งชี้ถึงมี obliteration ของ placental tertiary villi ประมาณร้อยละ 50 - 70 เกิดขึ้นแล้ว

ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แสดงถึงประโยชน์ของการตรวจวัดเส้นเลือดเพื่อประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ในทารกที่มีการเจริญเติบโตปกติ และในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์เสี่ยงต่ำ

Middle cerebral artery Doppler (MCA)

ในสภาวะ acute หรือ chronic hypoxia ทารกในครรภ์จะมีการตอบสนองต่อภาวะนี้ผ่านการกระตุ้นทาง chemoreceptor และ baroreceptor โดยมีผลทำให้เกิด vasodilation ของเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง เพื่อเพิ่มการนำส่งสารที่สำคัญรวมทั้งออกซิเจนไปเลี้ยงที่สมองมากขึ้น หรือเรียกว่ามี redistribution cerebral blood flow หรือ "brain sparing" ประโยชน์ของ MCA Doppler โดยเฉพาะ low MCA PI ในการพยากรณ์ adverse pregnancy outcome และประเมินทารกในครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูงจากหลักฐานเชิงประจักษ์ในปัจจุบันยังมีข้อสรุปไม่ตรงกัน อาจเป็นเพราะการให้ค่านิยามของ abnormal MCA ไม่เหมือนกัน เช่น $PI < 2SD$ หรือ $PI < 5^{th}$ centile การศึกษา meta-analysis พบว่าค่า low MCA PI มีค่า positive likelihood ratio (LR) = 2.04 (95% CI : 1.17, 3.56), ค่า negative LR = 0.67 (95% CI : 0.46, 0.98) ในการพยากรณ์ภาวะ acidosis เมื่อแรกคลอด และมีค่า positive likelihood ratio (LR) = 1.36 (95% CI : 1.10, 1.67), ค่า negative LR = 0.51 (95% CI : 0.29, 0.89) ในการพยากรณ์ perinatal mortality แม้ว่าจะพบว่า abnormal low MCA PI มีความสัมพันธ์กับ adverse perinatal outcome แต่ค่า positive likelihood ratio ค่อนข้าง

ต่ำ ดังนั้นในปัจจุบัน MCA Doppler จึงยังมีข้อจำกัดในการประเมินและพยากรณ์สุขภาพทารกในครรภ์ใน compromised fetus

Cerebroplacental ratio (CPR)

จากที่กล่าวมาข้างต้นว่าทารกในครรภ์ที่อยู่ในสภาวะ acute หรือ chronic hypoxia เนื่องจากมีภาวะ placental resistant สูงขึ้น และทารกจะมีการตอบสนองโดยมี redistribution cerebral blood flow หรือ "brain sparing" เมื่อทำการตรวจวัด MCA Doppler จะพบว่าค่า low MCA PI ดังนั้นการวัดสัดส่วนของ MCA PI:UA PI หรือ cerebro:placental ratio(CPR) หรือ cerebro:umbilical ratio จึงถูกนำมาใช้เพื่อประเมินทารกในครรภ์ที่มีความเสี่ยง โดยหากพบค่า low CPR < 1 มักพบมีความสัมพันธ์กับ adverse pregnancy outcome

Ductus venosus Doppler (DV)

ในสภาวะ hypoxic state จะเกิด impairment ของ myocardial function ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเลือดที่ไหลผ่านเส้นเลือดดำก่อนเข้าสู่หัวใจ เช่นในเส้นเลือด ductus venosus, superior vena cava และ inferior vena cava โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาวะ chronic severe oxygen depletion จะพบเห็นการเปลี่ยนแปลงของเส้นเลือด ductus venosus คือมี vasodilation และ reduced blood flow in diastole เมื่อวัดค่า DV PI จะมีค่าสูงขึ้น และหากมีความรุนแรงมากขึ้น จะพบลักษณะ absent a-wave หรือ reversed a-wave การตรวจ DV Doppler มีประโยชน์ในการประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ที่มีปัญหา fetal growth restriction และ abnormal Ua Doppler velocimetry โดยหากพบร่วมกับ pulsatile umbilical vein จะมีความสัมพันธ์กับภาวะ acidosis และ increased neonatal morbidity & mortality

American College of Radiology ได้ออกแนวทางการเลือกวิธีการส่งตรวจเพื่อประเมินสุขภาพทารกในครรภ์อย่างเหมาะสมกับกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่มีลักษณะความเสี่ยงที่แตกต่างกัน ได้แก่ กลุ่ม low-risk pregnancy กลุ่ม pregnancy at risk for adverse fetal outcomes กลุ่ม preterm pregnancy with abnormal antenatal test results และกลุ่ม term and post-term pregnancy with abnormal antenatal test results โดยให้คะแนนตั้งแต่ 1 - 9 โดยที่คะแนน 1 - 3 ถือว่า usually not appropriate คะแนนตั้งแต่ 4 - 6 ถือว่า may be appropriate คะแนนตั้งแต่ 7, 8, and 9 ถือว่า usually appropriate ดังแสดงในตารางที่ 3 และตารางที่ 4 สำหรับกลุ่มทารกในครรภ์ที่มีปัญหา fetal growth disturbances

ตารางที่ 3 แสดง ACR Appropriateness Criteria Assessment of Fetal Well-Being (ACR = American College of Radiology)

Antenatal tests	Conditions			
	Low-risk pregnancy	Pregnancy at risk for adverse fetal outcomes	Preterm pregnancy; abnormal antenatal test results	Term and post-term pregnancy; abnormal antenatal test results
Biophysical profile	2	9	8	8
Modified biophysical profile	2	7	8	8
Doppler velocimetry	2	6	6	6
Fetal echocardiography	1	5	5	3

หมายเหตุ: Rating scale: 1, 2, and 3 = usually not appropriate; 4, 5, and 6 = may be appropriate; 7, 8, and 9 = usually appropriate.

ที่มา: Simpson L, Khati NJ, Deshmukh SP, Dudiak KM, Harisinghani MG, Henrichsen TL, Meyer BJ, Nyberg DA, Ponder L, Shipp TD, Zelop CM, Glanc P. ACR Appropriateness criteria assessment of fetal well-being. *J Am Coll Radiol*.2016;13:1483-93.

ตารางที่ 4 แสดง ACR Appropriateness Growth Disturbances

Antenatal tests	Growth Disturbances			Comment
	Risk of IUGR initial evaluation	Small fetus, low or low normal fluid	Normal-sized fetus, low or absent fluid	
Ultrasonography	9	9	9	Assessment of fetal measurement, growth, amniotic fluid, fetal anatomic survey, and activity patterns is appropriate.
Biophysical profile	4	8	9	
Doppler velocimetry	4	8	8	Interrogation of uterine artery, umbilical artery, middle cerebral artery, and venous Doppler velocimetry may provide important ancillary data to the BPP but is not, in general, a stand-alone test.

หมายเหตุ: Rating scale: 1, 2, and 3 = usually not appropriate; 4, 5, and 6 = may be appropriate; 7, 8, and 9 = usually appropriate.

ที่มา: Zelop CM, Javitt MC, Glanc P, Dubinsky T, Harisinghani MG, Harris RD, Khati NJ, Mitchell DG, Pandharipande PV, Pannu HK, Podrasky AE, Shipp TD, Siegel CL, Simpson L, Wall DJ, Wong-You-Cheong JJ; American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria® growth disturbances - risk of intrauterine growth restriction. *Ultrasound Q.* 2013;29:147-51.

ACR appropriateness criteria assessment of fetal well-being ยังไม่แนะนำการทำ antenatal fetal surveillance ในสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่ำ เช่นเดียวกับใน ACOG Practice Bulletin Number 145 Antepartum Fetal Surveillance แต่สตรีตั้งครรภ์ที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงที่ทารกในครรภ์จะเกิดภาวะ still birth ควรได้รับการตรวจประเมิน โดยแต่ละวิธีการตรวจมีค่าการพยากรณ์ผลลบ (negative predictive

value) ที่ค่อนข้างสูง ระยะเวลาที่จะเริ่มทำการตรวจ รวมถึงความถี่ของการตรวจขึ้นกับปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ still birth และความน่าจะเป็นที่ทารกในครรภ์จะมีโอกาสรอดชีวิตเมื่อพบว่าผิดปกติ โดยทั่วไปการตรวจสัปดาห์ละครั้ง หรือ สัปดาห์ละสองครั้ง ถือว่าเป็นมาตรฐานการตรวจตามสูติศาสตร์เวชปฏิบัติทั่วไปในสตรีตั้งครรภ์เสี่ยงสูง อย่างไรก็ตามการตรวจประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ระยะก่อนคลอด ไม่สามารถทำนายการเกิดภาวะ still birth ที่มีสาเหตุจากการเปลี่ยนแปลงระหว่าง maternal-fetal status ที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน ได้แก่ ภาวะรกลอกตัวก่อนกำหนด และ ภาวะ cord accident เป็นต้นได้

เอกสารอ้างอิง

1. Simpson L, Khati NJ, Deshmukh SP, Dudiak KM, Harisinghani MG, Henrichsen TL, Meyer BJ, Nyberg DA, Poder L, Shipp TD, Zelop CM, Glanc P. ACR Appropriateness criteria assessment of fetal well-being. J Am Coll Radiol 2016;13:1483-93.
2. Zelop CM, Javitt MC, Glanc P, Dubinsky T, Harisinghani MG, Harris RD, Khati NJ, Mitchell DG, Pandharipande PV, Pannu HK, Podrasky AE, Shipp TD, Siegel CL, Simpson L, Wall DJ, Wong-You-Cheong JJ; American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria® growth disturbances - risk of intrauterine growth restriction. Ultrasound Q 2013;29:147-51.
3. ACOG Practice bulletin no.145: antepartum fetal surveillance. Obstet Gynecol 2014;124:182-92.
4. German Society of Gynecology and Obstetrics (DGGG); Maternal Fetal Medicine Study Group (AGMFM); German Society of Prenatal Medicine and Obstetrics (DGPGM); German Society of Perinatal Medicine (DGPM). S1-Guideline on the Use of CTG During Pregnancy and Labor: Long version - AWMF Registry No. 015/036.Geburtshilfe Frauenheilkd 2014;74:721-732.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. RCOG Green-top Guideline No. 57 Reduced Fetal Movements. 2011(updated February 2017).
6. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL et al, editors. Williams obstetrics. 24th ed. New York: McGraw-Hill Education 2014;690-717.
7. Liston R, Sawchuck D, Young D; Society of Obstetrics and Gynaecologists of Canada; British Columbia Perinatal Health Program. Fetal health surveillance: antepartum and intrapartum consensus guideline. J Obstet Gynaecol Can 2007;29:S3-56
8. Devoe LD. Antenatal fetal assessment: contraction stress test, nonstress test, vibroacoustic stimulation, amniotic fluid volume, biophysical profile, and modified biophysical profile--an overview. Semin Perinatol 2008;32:247-52.
9. Haran SS, Everett TR. Antenatal fetal wellbeing. Obstet Gynaecol Reprod Med 2017;27:44-49.
10. Everett TR, Peebles DM. Antenatal tests of fetal wellbeing. Semin Fetal Neonatal Med 2015;20:138-43.

การวินิจฉัยภาวะรกฝังตัวลึก ด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง

Prenatal diagnosis of placenta accreta

รศ.พญ.สุชา ลีวรรณ

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ภาวะรกฝังตัวลึก (Placenta accreta)

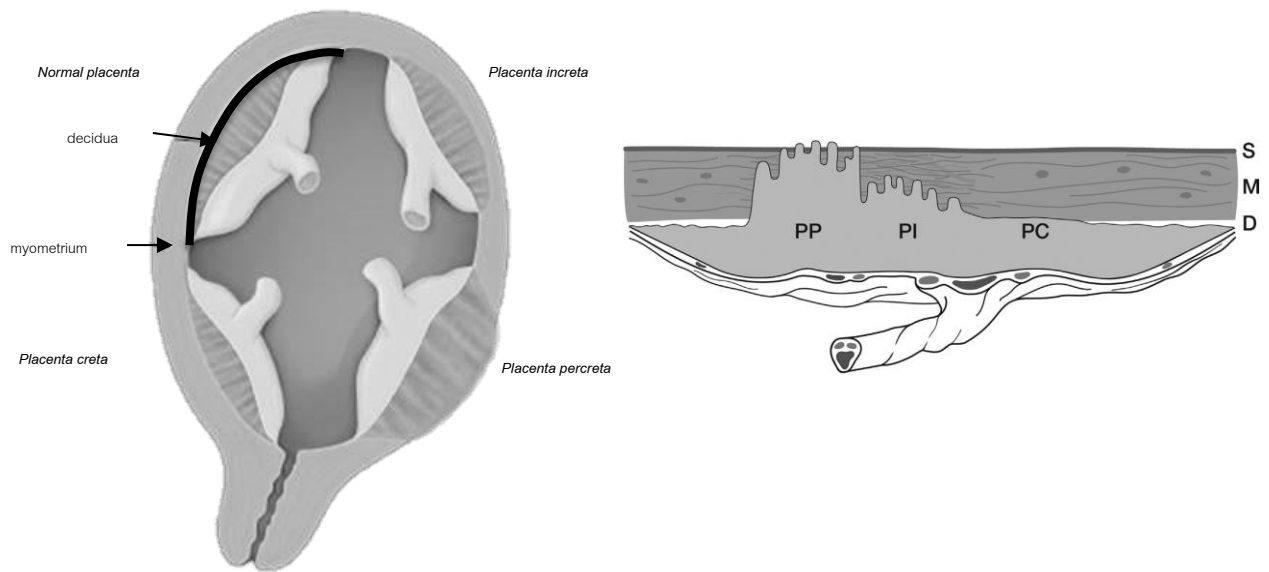
ภาวะรกฝังตัวลึก เป็นความผิดปกติในการฝังตัวของรก โดยที่ trophoblast ฝังตัวรกลึกเข้าไปถึงชั้น decidua basalis และสัมผัสกับกล้ามเนื้อมดลูก เชื่อว่าเกิดจากการที่ชั้น Neitabuch layer ของ decidua หายไปหรือมีน้อย ภาวะนี้พบมีรายงานครั้งแรกในปี ค.ศ.1937 โดย Irving และ Hertig⁽¹⁾ ซึ่งได้รวบรวมไว้ทั้งหมด 18 ราย ต่อมาในปี ค.ศ.1966 ได้มีการแบ่งเป็นสามชนิดตามลักษณะการฝังตัว⁽²⁾ คือ

- Placenta accreta ต่อมาเรียกว่า placenta creta (PC): trophoblast บุกรุกเลยเข้าไปชิดกล้ามเนื้อมดลูก แต่ยังไม่เข้ากล้ามเนื้อ พบได้ร้อยละ 79
- Placenta increta (PI): trophoblast บุกรุกเข้าไปในชั้นกล้ามเนื้อมดลูก แต่ไม่ถึงชั้นเยื่อหุ้มตัวนอก (serosa) พบได้ร้อยละ 14
- Placenta percreta (PP): trophoblast บุกรุกเข้าไปทะลุชั้นกล้ามเนื้อมดลูกจนถึงชั้นเยื่อหุ้มตัวนอก หรืออาจเข้าไปยังอวัยวะใกล้เคียง เช่น กระเพาะปัสสาวะ พบได้ร้อยละ 7

โดยทั่วไป ถ้ายังไม่ทราบว่ายารักษาของรกฝังตัวลึกระดับไหน มักจะเรียกคร่าวๆ เป็น placenta accreta spectrum (PAS) หรือ placenta accreta โดยภาวะนี้จัดเป็นภาวะที่อันตรายเนื่องจากทำให้เกิดการตกเลือดในระยะคลอดและหลังคลอด มีอัตราการตายสูง การวินิจฉัยก่อนคลอดอาจมีประโยชน์ในการวางแผนการดูแลรักษา ให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วยและเตรียมความพร้อมในการคลอด

พยาธิกำเนิด

ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่นอน แต่มีทฤษฎีที่เชื่อว่า สาเหตุเกิดจากความผิดปกติในบริเวณรอยต่อระหว่างกล้ามเนื้อมดลูกและเยื่อโพรงมดลูก ส่งผลให้เกิดความบกพร่องในกระบวนการ decidualization ซึ่งอาจจะทำให้ decidua บางลง พัฒนาการไม่สมบูรณ์ มีการขาดหายไปบางส่วน หรือไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ โดยเฉพาะที่บริเวณรอยต่อระหว่างตัวมดลูก ทำให้ trophoblast ฝังตัวลึกเข้าไปในเนื้อมดลูก⁽³⁾ ทฤษฎีอื่น ๆ จะเกี่ยวกับความผิดปกติของการพัฒนาหลอดเลือดในสตรีตั้งครรภ์ ความผิดปกติของมดลูก เช่น เนื้องอกมดลูก เป็นต้น



รูปที่ 1 แสดงลักษณะการลุกล้ำของเนื้อรกเข้าไปในชั้นกล้ามเนื้อมดลูก ในภาวะรกฝังตัวลึก ทั้ง 3 ชนิด ได้แก่ placenta creta (PC), placenta increta (PI) และ placenta percreta (PP). (D, decidua; M, myometrium; PC, placenta creta; PI, placenta increta; PP, placenta percreta; S, serosa.) (ดัดแปลงจาก Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. Am J Obstet Gynecol 2018;218:75-87.)

อุบัติการณ์

พบได้ประมาณ 1:731 - 1:1050 ของการคลอด อุบัติการณ์เพิ่มขึ้นในรายที่มีรกเกาะต่ำ หรือมีแผลที่โพรงมดลูก และตั้งครรภ์มาแล้วหลายครั้ง แต่ปัจจุบันพบว่าในผู้มีจำนวนคลอดบุตรน้อย ก็พบเพิ่มขึ้น

ปัจจัยเสี่ยง⁽⁴⁾

- ประวัติผ่าตัดทำคลอดทางหน้าท้อง ถ้าจำนวนผ่าตัดคลอดหลายครั้ง ความเสี่ยงยิ่งเพิ่มสูงขึ้น ในรายที่มีประวัติผ่าตัดคลอดมาก่อนจำนวน 1, 2, หรือ 3 ครั้งขึ้นไป จะมีโอกาสเพิ่มสูงขึ้นเป็นร้อยละ 0.3, 0.6 และ 2.4 ตามลำดับ⁽⁵⁻⁷⁾
- ภาวะรกเกาะต่ำ ถ้าไม่เคยผ่าตัดคลอด มีโอกาสเกิดภาวะรกฝังตัวลึกได้ร้อยละ 1 - 5 แต่ถ้าเคยมีประวัติผ่าตัดคลอดร่วมด้วย จำนวน 1, 2, 3, หรือ ตั้งแต่ 4 ครั้งขึ้นไป จะมีโอกาสเพิ่มสูงขึ้นเป็นร้อยละ 11 - 25, 35 - 47, 40 และ 50 - 67 ตามลำดับ^(7, 8)
- ประวัติผ่าตัดที่กล้ามเนื้อมดลูก หรือทำหัตถการในโพรงมดลูก เช่น ตัดเนื้องอกมดลูก (myomectomy) การฉายแสงบริเวณอุ้งเชิงกราน (pelvic radiation) หรือ การทำลายเยื่อโพรงมดลูก (endometrial ablation)

- ประวัติขูดมดลูก (curettage)
- อื่น ๆ เช่น มีบุตรหลายคน สูบบุหรี่ สตรีตั้งครรภ์อายุนมาก ระยะเว้นช่วงของการตั้งครรภ์ตามหลังการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้องสั้น

การตรวจคัดกรอง⁽⁹⁾

เบื้องต้นควรประเมินความเสี่ยงจากประวัติ ดังที่กล่าวมาแล้วในส่วนของปัจจัยเสี่ยง ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือ ประวัติผ่าตัดคลอดและภาวะรกเกาะต่ำ

- **ไตรมาสแรก** FIGO ได้ออกแนวทางแนะนำให้ทำการตรวจคัดกรองภาวะรกฝังตัวแน่น ตั้งแต่ไตรมาสแรก เพื่อวินิจฉัยการตั้งครรภ์ที่แผลผ่าตัดคลอด (cesarean scar pregnancy) โดยอาศัยเกณฑ์การวินิจฉัยจากลักษณะคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด ดังจะกล่าวต่อไป
- **ไตรมาสที่สอง** แนะนำให้ตรวจหาลักษณะคลื่นเสียงความถี่สูง ที่ช่วยในการวินิจฉัยในรายที่มีปัจจัยเสี่ยง ทั้งนี้ควรได้รับการตรวจด้วยผู้เชี่ยวชาญ เพราะอาจเกิดผลลบลงได้สูง

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยส่วนใหญ่ได้จากการล้วงรกหลังคลอดในรายที่รกลอกตัวช้า หรือเลือดออกมากหลังคลอดแล้วพบว่าไม่สามารถเขาส่งรกออกจากมดลูกได้ หรือไม่สามารถเขาส่งรกออกจากมดลูกหลังผ่าตัดทำคลอดได้ สำหรับการวินิจฉัยก่อนคลอด ในอดีตทำได้เพียงร้อยละ 50 แต่ปัจจุบันสามารถวินิจฉัยได้เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีประวัติการผ่าตัดคลอดมาก่อน หรือมีรกเกาะต่ำ และบางรายสามารถวินิจฉัยได้ตั้งแต่ไตรมาสแรก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มที่เป็นการตั้งครรภ์บริเวณรอยแผลผ่าตัดคลอด (cesarean scar pregnancy)

ลักษณะคลื่นเสียงความถี่สูงในการวินิจฉัยภาวะรกฝังตัวลึก

ไตรมาสที่หนึ่ง

เกณฑ์การวินิจฉัยจากลักษณะคลื่นเสียงความถี่สูง^(10, 11) ได้แก่

- ตำแหน่งของถุงการตั้งครรภ์อยู่ที่บริเวณมดลูกส่วนล่าง (lower uterine segment) หรือบริเวณปากมดลูกด้านใน (internal cervical os) มีการฝังตัวของถุงการตั้งครรภ์ที่ผนังมดลูกบริเวณแผลผ่าตัดคลอดเดิม (cesarean scar pregnancy) และไม่เห็นแนวกล้ามเนื้อมดลูกหรือเห็นบางส่วน
- แอ่งเลือดเป็นหย่อม ๆ หลายแห่งบริเวณรกด้านที่ติดกับผนังมดลูก (multiple irregular vascular spaces) และมีการไหลเวียนของเลือดในบริเวณนี้ด้วยความเร็วสูง (peak systolic velocity >20 cm/s และค่าดัชนี pulsatility index <1)
- วินิจฉัยแยกโรคจากภาวะแท้ง โดยที่ถุงการตั้งครรภ์นั้นจะไม่สามารถเคลื่อนที่หรือขยับ เมื่อกดเบา ๆ ด้วยหัวตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด หรือที่ เรียกว่า sliding organs sign

จากการศึกษา systematic review และ meta-analysis โดย Antonio ในปี ค.ศ. 2018⁽¹²⁾ ในรายที่มีภาวะรกฝังตัวลึก เมื่อตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง จะพบถึงการตั้งครรภ์บริเวณมดลูกส่วนล่าง (lower uterine segment) หรือ รอยแผลผ่าตัดคลอดเดิม ได้ร้อยละ 82.4 มีแองเงอโตในเนื้อรก ร้อยละ 46 และกล้ามเนื้อมดลูกบางตัวลงหรือน้อยกว่า 5 มิลลิเมตร ร้อยละ 66.8 นอกจากนี้อาจเห็นเส้นเลือดบริเวณหลังรกลักษณะขรุขระไม่เรียบ และ แนวที่กั้นระหว่างกล้ามเนื้อมดลูกและบริเวณด้านหลังรกลายไป⁽¹³⁻¹⁵⁾ ทั้งนี้ลักษณะของการตั้งครรภ์ที่เกาะต่ำหรืออยู่บริเวณแผลผ่าตัดเดิม บ่งบอกถึงความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะรกฝังตัวลึก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Odds ratio, 19.6 (95% CI, 6.7 - 57.3) โดยมีความไวร้อยละ 44.4 (95% CI, 21.5 - 69.2%) และ ความจำเพาะร้อยละ 93.4 (95% CI, 90.5 - 95.7%)



รูปที่ 2 ภาพคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดแสดงถึงการตั้งครรภ์ที่ฝังตัวบริเวณมดลูกส่วนล่างที่เป็นแผลผ่าตัดคลอด และมีแองเงอโตเป็นหย่อม บริเวณรกด้านที่ติดกับผนังมดลูก (ลูกศร)⁽¹³⁾ (GS, gestational sac)⁽¹³⁾

ไตรมาสที่สองและสาม

Finberg และ Williams⁽¹⁶⁾ ได้บรรยายลักษณะคลื่นเสียงความถี่สูง ในการวินิจฉัยภาวะรกฝังตัวลึกไว้ตั้งแต่ปี ค.ศ.1992 หลังจากนั้นรายงานส่วนใหญ่เป็นการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางหน้าท้อง และให้การวินิจฉัยในช่วงไตรมาสที่สองตอนปลายจนถึงไตรมาสที่สาม ในไตรมาสที่สองตอนต้น การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงยังค่อนข้างมีข้อจำกัด โดยอาจพบลักษณะแองเงอโตขนาดใหญ่หลายๆ แห่งในเนื้อรก (vascular lacunae) ได้

ในปี ค.ศ.2013 Antonio และคณะ ได้รวบรวม meta-analysis⁽¹⁷⁾ พบว่า โดยภาพรวมการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง มีความไวร้อยละ 90.7 และมีความจำเพาะร้อยละ 69.9 ในการวินิจฉัยภาวะรกฝังตัวลึก

ต่อมาในปี ค.ศ.2016 The European Working Group on Abnormally Invasive Placenta ได้นำเสนอ ลักษณะคลื่นเสียงความถี่สูงที่ใช้ในการวินิจฉัย⁽¹⁸⁾ ดังนี้

ตรวจด้วยคลื่นเสียงแบบ 2D gray scale

Loss of the clear zone
Myometrial thinning
Placental lacunae
Bladder wall interruption
Placental bulge
Exophytic mass

ตรวจด้วยคลื่นเสียงดอปเพลอร์

Subplacental hypervascularity
Uterovesical hypervascularity
Placental lacunae feeder vessels
Bridging vessels

ปี ค.ศ. 2018 Pagani G และคณะ ได้รวบรวมข้อมูลเพิ่มเติม จากสตรีตั้งครรภ์ 3,209 ราย พบว่า คลื่นเสียงความถี่สูงมีความแม่นยำในการวินิจฉัย placenta creta, placenta increta และ placenta percreta มีความไวร้อยละ 90.6, 93.0 และ 81.2 ตามลำดับ และมีความจำเพาะร้อยละ 94.7 - 98.9 โดยพบว่าลักษณะคลื่นเสียงที่มีความแม่นยำในการวินิจฉัย ได้แก่ placental lake, loss of the clear zone และ placental lacunae flow สำหรับ uterovesicular hypervascularity จะมีความไวในการตรวจหา placenta increta และ percreta ได้ดีกว่า placenta creta (ตารางที่ 1 และ 2)

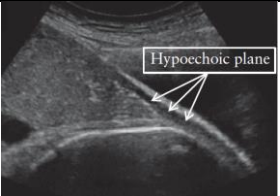
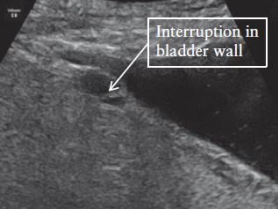
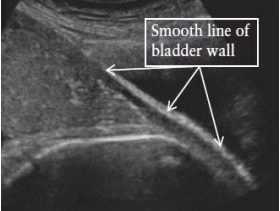
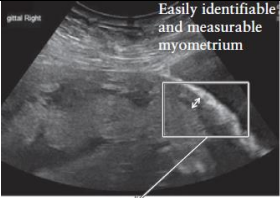
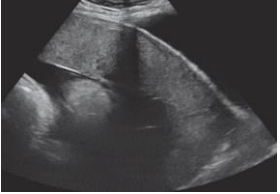
เทคนิคการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง⁽⁹⁾

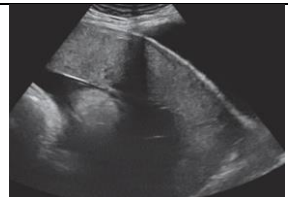
- การตรวจทางหน้าท้อง ควรเลือกหัวตรวจที่มีความถี่ระหว่าง 5 - 9 MHz หัวตรวจควรวางตั้งฉากกับผนังหน้าท้อง และควรเคลื่อนหัวตรวจตามแนวแปลตลอดทั้งแนว
- การตรวจทางช่องคลอด ช่วยในการประเมินความหนาของผนังมดลูก และแนวระหว่างมดลูกกับกระเพาะปัสสาวะได้ชัดเจนยิ่งขึ้น
- ควรตรวจในขณะที่มีน้ำอยู่ในกระเพาะปัสสาวะพอประมาณ จะช่วยให้มองเห็นบริเวณส่วนล่างของมดลูก แนวกระเพาะปัสสาวะ รวมถึงแนวแผลผ่าตัดที่มดลูกได้ชัดขึ้น
- ขณะตรวจทางหน้าท้องไม่ควรกดหัวตรวจมากเกินไป เพราะจะทำให้ไม่เห็นแนว clear zone ปกติ ที่อยู่หลังรกได้
- การใช้คลื่นเสียงดอปเพลอร์ ควรปรับไม่ให้สีเปรอะจนเกินไป หรือ ปรับจนมองไม่เห็นเส้นเลือดปกติ

ในรายที่สงสัยและยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ อาจทำการตรวจเอกซเรย์ด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic Resonance Imaging/MRI) เพื่อช่วยในการวินิจฉัยหรือส่งต่อให้ผู้เชี่ยวชาญที่มีประสบการณ์ทำการตรวจวินิจฉัยต่อไป

โดยสรุป ปัจจุบันการตรวจวินิจฉัยภาวะรกฝังลึกสามารถทำได้ด้วยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง โดยแนะนำให้ทำการตรวจในรายที่มีปัจจัยเสี่ยง อันได้แก่ ประวัติการผ่าตัดทำคลอดทางหน้าท้อง หรือ มีภาวะรกเกาะต่ำ ทั้งนี้ยังมีข้อจำกัดเนื่องจากต้องอาศัยประสบการณ์และความชำนาญของผู้ตรวจ การวินิจฉัยก่อนคลอดมีความจำเป็นในการเตรียมพร้อมเพื่อลดอัตราการเกิดภาวะทุพพลภาพและเสียชีวิตของมารดาและทารกในครรภ์

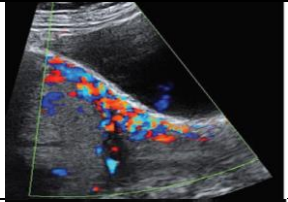
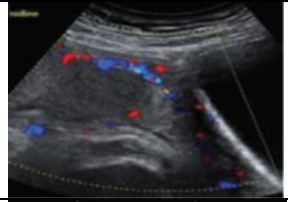
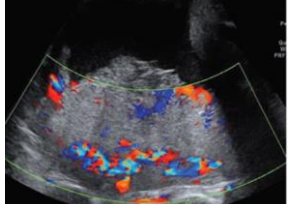
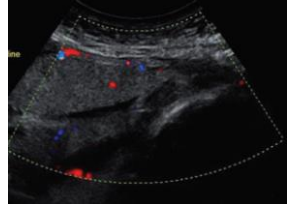
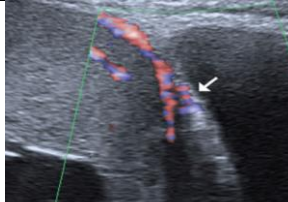
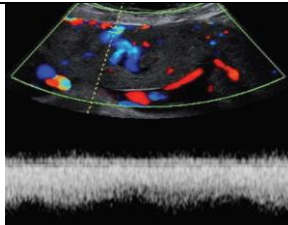
ตารางที่ 1 สรุปลักษณะคลื่นเสียงความถี่สูง 2D gray scale ในการวินิจฉัยภาวะรกฝังตัวลึก^(18, 19)

ลักษณะทางคลื่นเสียงความถี่สูง		ความไวร้อยละ	ความจำเพาะร้อยละ	ภาพคลื่นเสียงความถี่สูง	
				Placental accreta	Normal placenta
Loss of 'clear zone'	แนวความเข้มเสียงต่ำบริเวณหลังรก (clear zone) หายไป	PC 75 PI 92 PP 88	PC 92 PI 77 PP 74		
Abnormal placental lacunae	แอ่งเลือดของรก (placental lake) หลาย ๆ แห่ง ซึ่งเรียกลักษณะที่พบนี้ว่า "Swiss cheese" appearance	PC 75 PI 89 PP 76	PC 88 PI 77 PP 74		
Bladder wall interruption	แนวความเข้มเสียงระหว่างชั้นเยื่อปูดนอกสุดของมดลูกกับกระเพาะปัสสาวะขาดหายไป หรือหายไปบางส่วน	PC 17 PI 46 PP 62	PC 97 PI 97 PP 97		
Myometrial thinning	แนวความเข้มเสียงต่ำบริเวณหลังรกบางลงเหลือ < 1 มิลลิเมตร หรือหายไป	PC 100 PI 100 PP 86	PC 85 PI 74 PP 76		
Placental bulge	มีการโป่งหรือยื่นผิดปกติของเยื่อปูดชั้นนอกของมดลูกเข้าไปในแนวของกระเพาะปัสสาวะ	PC NA PI NA PP NA	PC NA PI NA PP NA		

	หรือเห็นเป็นแนวเส้นเลือดที่ขรุขระ				
Focal exophytic mass	เนื้อรกยื่นทะลุเยื่อ ผิวชั้นนอกของมดลูก เข้าไปในกระเพาะ ปัสสาวะ	PC NA PI NA PP 17	PC NA PI NA PP 100		

PC, placenta creta; PI, placenta increta; PP, placenta percreta; NA, not available

ตารางที่ 2 สรุปลักษณะคลื่นเสียงดอปเพลอร์ ในการวินิจฉัยภาวะรกฝังตัวลึก^(18, 19)

ลักษณะทางคลื่นเสียงความถี่สูง		ความไว ร้อยละ	ความจำเพาะ ร้อยละ	ภาพคลื่นเสียงความถี่สูง	
				Placental accreta	Normal placenta
Uterovesical hypervascularity	มีเส้นเลือดระหว่างมดลูกและกระเพาะปัสสาวะเพิ่มขึ้น	PC 12 PI 94 PP 86	PC 91 PI 88 PP 88		
Subplacental hypervascularity	เส้นเลือดบริเวณหลังรกเพิ่มขึ้น อาจเป็นแอ่งเลือดหรือเส้นเลือดขนาดใหญ่ขดไปมา	PC 41 PI 17 PP 40	PC 95 PI 94 PP 92		
Bridging vessels	เส้นเลือดจากเนื้อรกถูกล้ำเข้าไปในกล้ามเนื้อมดลูกทะลุเข้าไปในผนังกระเพาะปัสสาวะ	PC NA PI NA PP NA	PC NA PI NA PP NA		
Placental lacunae feeder vessels	มีการไหลเวียนของเลือดอย่างรวดเร็วหรือมี turbulent blood flow ในแอ่งเลือดของรก (placental Lake)	PC 81 PI 84 PP 45	PC 84 PI 80 PP 75		

PC, placenta creta; PI, placenta increta; PP, placenta percreta; NA, not available

เอกสารอ้างอิง

1. Irving C, Hertig, A.T. A study of placenta accreta. Surg Gynecol Obstet 1937;64:178-200.
2. Luke RK, Sharpe JW, Greene RR. Placenta accreta: the adherent or invasive placenta. Am J Obstet Gynecol 1966;95:660-8.
3. Tantbirojn P, Crum CP, Parast MM. Pathophysiology of placenta creta: the role of decidua and extravillous trophoblast. Placenta 2008;29:639-45.
4. Silver RM, Barbour KD. Placenta accreta spectrum: accreta, increta, and percreta. Obstet Gynecol Clin North Am 2015;42:381-402.
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement vaginal birth after cesarean: new insights March 8-10, 2010. Semin Perinatol 2010;34:351-65.
6. Cali G, Forlani F, Foti F, Minneci G, Manzoli L, Flacco ME, et al. Diagnostic accuracy of first trimester ultrasound in detecting abnormally invasive placenta in high-risk women with placenta previa. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2018.
7. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY, Thom EA, et al. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. Obstet Gynecol 2006;107:1226-32.
8. Clark SL, Koonings PP, Phelan JP. Placenta previa/accreta and prior cesarean section. Obstet Gynecol 1985;66:89-92.
9. Jauniaux E, Bhide A, Kennedy A, Woodward P, Hubinont C, Collins S. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Prenatal diagnosis and screening. Int J Gynaecol Obstet 2018;140:274-80.
10. Fox KA, Lee W. Prenatal Diagnosis and Evaluation of Abnormal Placentation. Clin Obstet Gynecol 2017;60:596-607.
11. Jurkovic D, Knez J, Appiah A, Farahani L, Mavrelos D, Ross JA. Surgical treatment of Cesarean scar ectopic pregnancy: efficacy and safety of ultrasound-guided suction curettage. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2016;47:511-7.

12. D'Antonio F, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada J, Monteagudo A, Buca D, Forlani F, et al. First-trimester detection of abnormally invasive placenta in high-risk women: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2018;51:176-83.
13. Berkley EM, Abuhamad AZ. Prenatal diagnosis of placenta accreta: is sonography all we need? *J Ultrasound Med* 2013;32:1345-50.
14. Comstock CH, Bronsteen RA. The antenatal diagnosis of placenta accreta. *Bjog* 2014;121:171-81; discussion 81-2.
15. Rac MW, Moschos E, Wells CE, McIntire DD, Dashe JS, Twickler DM. Sonographic Findings of Morbidly Adherent Placenta in the First Trimester. *J Ultrasound Med* 2016;35:263-9.
16. Finberg HJ, Williams JW. Placenta accreta: prospective sonographic diagnosis in patients with placenta previa and prior cesarean section. *J Ultrasound Med* 1992;11:333-43.
17. D'Antonio F, Iacovella C, Bhide A. Prenatal identification of invasive placentation using ultrasound: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology:the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2013;42:509-17.
18. Collins SL, Ashcroft A, Braun T, Calda P, Langhoff-Roos J, Morel O, et al. Proposal for standardized ultrasound descriptors of abnormally invasive placenta (AIP). *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2016;47:271-5.
19. Pagani G, Cali G, Acharya G, Trisch IT, Palacios-Jaraquemada J, Familiari A, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound in detecting the severity of abnormally invasive placentation: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97:25-37.

รายนามผู้สนับสนุนราชวิทยาลัยฯ

ในการประชุมวิชาการกลางปี พ.ศ. 2561 ระหว่างวันที่ 25 - 27 เมษายน พ.ศ. 2561 ครั้งนี้ ราชวิทยาลัยฯ ได้รับการสนับสนุนจากบริษัทผลิตภัณฑ์ยาและเครื่องมือแพทย์ ดังต่อไปนี้

สนับสนุน Special lecture

บริษัท กรุงเทพ อาร์ไอแอล จำกัด

บริษัท ดูเม็กซ์ จำกัด

บริษัท เทคนิคอลไบโอเมด จำกัด

บริษัท แปซิฟิก เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัท มัด จอห์นสัน นิวทริชั่น (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัท เมอร์ค ประเทศไทย จำกัด

รายนามบริษัทผลิตภัณฑ์ยาและเครื่องมือแพทย์ ที่เข้าร่วมแสดงนิทรรศการ

บริษัท	ตำแหน่ง
กรุงเทพ อาร์ไอแอล จำกัด	Major 5
แกล็กโซ สมิทไคลน์ (ประเทศไทย) จำกัด	32a
ควอนตัม เฮลท์แคร์ (ไทยแลนด์)	17,18
เค.เพอร์ฟอร์แมนซ์ จำกัด	36
ไครโอวิวา (ประเทศไทย) จำกัด	4
จอห์นสัน แอนด์ จอห์นสัน (ไทย) จำกัด	13
เจ เอส วิชั่น จำกัด	5
เจ.เอฟ.แอดวาน เมด จำกัด	33, 34
ซานofi ปาสเตอร์ จำกัด	25
ซี เมดิค จำกัด	38
ซี เอ็ม ซี ไบโอเทค จำกัด	30
เซลล์มาร์ค สยาม จำกัด	8
ดีเคเอสเอช (ประเทศไทย) จำกัด (Maltofor)	20
ดีเคเอสเอช (ประเทศไทย) จำกัด	24
ดีเบสท์ เทค จำกัด	27
ดูเม็กซ์ จำกัด	1, 2, 3
ทาเคดา (ประเทศไทย) จำกัด	32
เทคนิคอลไบโอเมด จำกัด	Major 4
เบซินส์ เฮลท์แคร์ (ไทยแลนด์) จำกัด	15

ไบเออร์ ไทย จำกัด	31
ไบโอเมตไดแอ็ก นอสติก ประเทศไทย จำกัด	35
แปซิฟิก เฮลท์แคร์ (ไทยแลนด์) จำกัด	Major 6
ฟิลิปส์ (ประเทศไทย) จำกัด	16
เพอร์ริง ฟาร์มาซูติคัลส์ จำกัด	12
มาซาแลบ จำกัด	28
มัต จอห์นสัน นิวทริชั่น (ประเทศไทย) จำกัด	Major 2
เมอร์ค ประเทศไทย จำกัด	Major 3
แมค ไฮ ท็อป จำกัด	14
ยูนิเวอร์แซล คลอลิตี้ จำกัด	19
เรกิตท์ เบนคิเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด	Major 2
โรชไดแอ็กโนสติกส์(ประเทศไทย) จำกัด	6, 7
โรชไดแอ็กโนสติกส์(ประเทศไทย) จำกัด	11
เลเซอร์เมด จำกัด	29
อูยเฮง อินเตอร์เนชั่นแนล เฮลท์แคร์ จำกัด	21
เอ็กเซลทิส (ประเทศไทย) จำกัด	22
เอ็มเอสดี ประเทศไทย จำกัด	Major 1
เอวิสดอม บิสซิเนสส์ จำกัด	10
เอส เอ็ม ฟาร์มาซูติคอล จำกัด	9
แอ็บบอต ลาโบแรตอรีส์ จำกัด	37
ไอดีเอส เมดิคอล ซิสเต็มส์ (ประเทศไทย)	23



มาตรฐานและจรรยาบรรณเพื่อสุขภาพของสตรี
Standard and Ethics to Improve Women's Health