

การศึกษาแบบสุ่มชนิดปกปิดเพื่อประเมินผลของการใช้ยา มิโสพรอสตอลทางช่องคลอดเปรียบเทียบกับยาหลอก ในการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายวิภาคของปากมดลูก ในผู้ป่วยที่มีผลการส่องกล้องตรวจปากมดลูกไม่เป็นที่น่าพอใจ

แถวล้าย	ถาวรธามธ	พ.บ.,ว.ว. สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา, ว.ว. มะเร็งนรีเวชวิทยา*
ศิริวรรณ	ตั้งจิตกมล	พ.บ.,ว.ว. สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา, ว.ว. พยาธิวิทยากายวิภาค, ว.ว. มะเร็งนรีเวชวิทยา*
สุนนมาลย์	มนัสศิริวิทยา	พ.บ.,ว.ว. สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา, ว.ว. มะเร็งนรีเวชวิทยา*
กมล	ภัทราดุลย์	พ.บ.,ว.ว. สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา, ว.ว. มะเร็งนรีเวชวิทยา*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของลักษณะทางกายวิภาคของปากมดลูกจากไม่เป็นที่น่าพอใจเป็นผลเป็นที่น่าพอใจจากการส่องกล้องตรวจปากมดลูกระหว่างการให้ยามิโสพรอสตอลเหน็บช่องคลอดกับยาหลอก

รูปแบบการวิจัย: การวิจัยแบบสุ่มปกปิดมีกลุ่มเปรียบเทียบ

กลุ่มตัวอย่าง: สตรี 34 ราย ที่มีผลการตรวจเซลล์ปากมดลูกผิดปกติ ที่มารับการส่องกล้องตรวจปากมดลูกที่หน่วยมะเร็งนรีเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล สำนักการแพทย์ กรุงเทพมหานคร ตั้งแต่เดือนสิงหาคม ถึง เดือนตุลาคม พ.ศ. 2553 และมีผลการส่องกล้องตรวจปากมดลูกไม่เป็นที่น่าพอใจ

วิธีดำเนินการวิจัย: ทำการสุ่มเลือกกลุ่มตัวอย่างโดยใช้ระบบคอมพิวเตอร์แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มศึกษาได้รับยามิโสพรอสตอลขนาด 200 ไมโครกรัม 2 เม็ด เหน็บช่องคลอดและกลุ่มควบคุมได้รับยาหลอกโดยใช้วิตามินบี 6 ขนาด 100 มก. ที่มีลักษณะเหมือนยามิโสพรอสตอล 2 เม็ดเหน็บช่องคลอด นัดให้ผู้ป่วยมาส่องกล้องตรวจปากมดลูกอีกครั้งใน 1 สัปดาห์หลังการส่องกล้องครั้งแรก และจ่ายยาที่จัดเตรียมไว้ในช่องที่ไม่ได้ระบุชนิดของยา เพื่อให้สตรีเหน็บด้วยตนเองในคืนก่อนมาตรวจส่องกล้องซ้ำ แนะนำให้สตรีสังเกตและบันทึกอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นหลังเหน็บยา นัดตรวจส่องกล้องประมาณ 12 ชั่วโมงหลังเหน็บยา และทำการตัดตรวจชิ้นเนื้อตามข้อบ่งชี้ ทั้งนี้ผู้ป่วย แพทย์มะเร็งนรีเวชผู้ทำการส่องกล้องตรวจซ้ำ และผู้วิจัยที่ทำการเก็บข้อมูลไม่ทราบชนิดของยาที่ผู้ป่วยได้รับ

ตัววัดที่สำคัญ: การเปลี่ยนแปลงของปากมดลูกเป็นที่น่าพอใจ ผลข้างเคียงจากยา เช่น ปวดท้องน้อย ถ่ายเหลว ไข่

ผลการวิจัย: มีสตรี 18 รายในกลุ่มศึกษา และ 16 รายในกลุ่มควบคุม พบบางส่วนของยาเหน็บเหลืออยู่ในช่องคลอด ร้อยละ 33.4 ในกลุ่มศึกษา และ ร้อยละ 31.3 ในกลุ่มควบคุม ผลการส่องกล้องตรวจปากมดลูกในกลุ่มศึกษามีการเปลี่ยนแปลงเป็นที่น่าพอใจจำนวน ร้อยละ 55.6 ส่วนในกลุ่มควบคุม ไม่มีรายใดที่ผลการเปลี่ยนแปลงของปากมดลูกเป็นที่น่าพอใจ (p -value < 0.001) ภาวะหมดระดู ลักษณะของรูเปิดปากมดลูก และปริมาณยาเหน็บที่เหลือไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเปลี่ยนแปลงของปากมดลูก

* ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลข้างเคียงในกลุ่มที่ได้รับยาไมโสพรอสตอล ได้แก่ อาการปวดท้องน้อยซึ่งพบร้อยละ 27.7 อาการถ่ายเหลว เลือดออกทางช่องคลอด และมีไข้พบได้ ร้อยละ 11.1 เท่ากัน ส่วนในกลุ่มควบคุมผลข้างเคียงมีเพียง ปวดท้องน้อยเล็กน้อยซึ่งพบ ร้อยละ 6.2 อาการข้างเคียงที่พบนี้แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: การให้ยาไมโสพรอสตอลเหนือช่องคลอดสามารถเปลี่ยนแปลงผลการส่องกล้องปากตรวจมดลูกที่ไม่เป็นที่น่าพอใจให้เป็นที่น่าพอใจ ได้หลังเหน็บยา 12 ชั่วโมงและมีอาการข้างเคียงเพียงเล็กน้อย

Abstract

A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effect of Vaginal Misoprostol in the Modification of Gross Cervical Anatomy in Patients with Unsatisfactory Colposcopy

Thaovalai Thavaramara MD

Siriwan Tangjitgamol MD

Sumonmal Manusirivithaya MD

Kamol Pataradool MD

* Department of Obstetrics and Gynecology, BMA Medical College and Vajira Hospital.

Objective: To compare the conversion rate of unsatisfactory colposcopic anatomical finding of the uterine cervix to satisfactory finding by vaginal misoprostol or placebo.

Study design: Randomized double-blind placebo controlled trial.

Subjects: Thirty four women with abnormal cervical cytology, who underwent colposcopic examination of the uterine cervix at the gynecologic oncology clinic, BMA Medical College and Vajira Hospital from August to October 2010, and had unsatisfactory colposcopic finding.

Methods: The subjects were computerized-randomly assigned to the study or the control groups. Women in the study group received 2 tablets of 200 microgram vaginal misoprostol while those in the control group had 2 tablets of placebo with identical appearance (vitamin B6 100 mg/tablet) to be inserted vaginally. The tablets were pre-packed in an envelope without label and were dispensed according to the given running number. Women were instructed to self-insert the tablets vaginally the night before a re-visit for a repeated colposcopy (1 week after previous colposcopic examination), observed and recorded for any abnormal symptoms. Re-colposcopy was performed approximately 12 hours after drug insertion. Tissue for histology was obtained as indicated. The patients, the gynecologic oncologist who performed the second colposcopy, and the researcher were all blinded to the group assigned to the women.

Main outcome measures: conversion rate of unsatisfactory to satisfactory colposcopy of uterine cervix, side effects e.g. lower abdominal pain, diarrhea, fever, etc.

Results: There were 18 women in the study group and 16 women in the control group. Residual vaginal tablets were found in 33.4% of the study and 31.3% of the control groups. Cervical conversion rate from unsatisfactory to

satisfactory colposcopy was 55.6% in the study group compared to 0% in the control group. (p -value < 0.001). Menopausal status, cervical os appearance, or residual tablets were not significantly associated with the rate of conversion. Side effects in the misoprostol group were lower abdominal pain (27.7%), diarrhea, bleeding per vagina, and fever (11.1% for each symptom). In the control group, the only side effect was lower abdominal pain (6.2%). However, these side effects were not statistically significant different between the two groups.

Conclusion: Vaginal misoprostol can convert unsatisfactory to satisfactory colposcopy after 12 hours of drug insertion, with minimal and tolerable side effects.

Keywords: vaginal misoprostol, unsatisfactory colposcopy, 12-hour

บทนำ

อุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกแตกต่างกันออกไปทั่วโลก โดยผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกส่วนใหญ่หรือร้อยละ 80-90 เป็นผู้ป่วยจากประเทศกำลังพัฒนา ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบมะเร็งปากมดลูกเพียง 4.2 รายต่อประชากรแสนราย¹ ในขณะที่ในประเทศไทย พบมะเร็งปากมดลูกประมาณ 18.1 รายต่อประชากรแสนราย โดยพบมากเป็นอันดับสองของมะเร็งในสตรีรองจากมะเร็งเต้านม²

มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่มีรอยโรกระยะก่อนลุกลามนำมาก่อน (preinvasive lesions) จึงมีวิธีการตรวจคัดกรองโดยการทำ Papanicolaou smear (Pap smear) เพื่อตรวจหาเซลล์ที่ผิดปกติบนปากมดลูกเพื่อที่จะทำการสืบค้นหารอยโรคและทำการรักษาไม่ให้อายุโรคคืบหน้าเป็นมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม (invasive carcinoma) เนื่องจากการทำ Pap smear เป็นเพียงการตรวจคัดกรองโรคเท่านั้นโดยที่สตรีนั้นอาจจะไม่ได้มีรอยโรคตรงตามที่ผล Pap smear ระบุไว้เสมอไป^{3,4} ดังนั้นจึงจำเป็นที่จะต้องตัดชิ้นเนื้อจากบริเวณที่เห็นว่าผิดปกติไปตรวจเพิ่มเติมทางพยาธิวิทยา ก่อนที่จะให้การรักษา ในกรณีที่ผลเซลล์ผิดปกติแต่ไม่พบรอยโรคด้วยตาเปล่า ขั้นตอนการตรวจต่อไปที่เหมาะสม คือ การส่องกล้องตรวจปากมดลูก หรือการทำคอลโปสโคปี (colposcopy) ซึ่งเป็นการตรวจด้วยกล้องขยายทางช่องคลอดโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจหาตำแหน่งของรอยโรคเพื่อที่จะได้เลือกตัดชิ้นเนื้อไปตรวจทางพยาธิวิทยา (histopathology) นอกจากนี้ยังช่วยประเมินเบื้องต้นแยกว่าไม่มีมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามและเพื่อตรวจหารอยโรคขั้นสูงหรือพยาธิสภาพ high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) หรือ adenocarcinoma in situ (AIS) เพื่อจะได้วางแผนให้การรักษาโดยไม่เนิ่นช้าเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดโอกาส คืบหน้าเป็นมะเร็งระยะลุกลาม⁵

ผลการส่องกล้องตรวจปากมดลูกนี้แบ่งเป็น 2 แบบ คือ

เป็นที่น่าพอใจ (satisfactory colposcopy) และไม่เป็นที่น่าพอใจ (unsatisfactory colposcopy)⁶ การจะรายงานผลเป็นที่น่าพอใจ ผู้ตรวจต้องเห็นจุดเปลี่ยนที่ปากมดลูก (transformation zone) อย่างครบถ้วน คือ โดยรอบปากมดลูกหรือทั้ง 360 องศา โดยแพทย์จะเลือกตัดชิ้นเนื้อปากมดลูกบริเวณที่ผิดปกติซึ่งเห็นจากการส่องกล้อง (colposcopic directed biopsy) ไปตรวจหาข้อวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาต่อไป ถ้าผู้ตรวจไม่เห็น transformation zone หรือเห็นไม่ครบโดยรอบทั้ง 360 องศา ก็จะรายงานผลไม่เป็นที่น่าพอใจ ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 10-15 ของการส่องกล้องตรวจปากมดลูก⁷ ในกรณีที่ผลการตรวจไม่เป็นที่น่าพอใจ แพทย์จะทำการเก็บชิ้นเนื้อในคอมดลูกส่งตรวจ (endocervical curettage) ด้วย อย่างไรก็ตาม ภาวะผลการตรวจไม่เป็นที่น่าพอใจนี้ จะพบได้บ่อยในสตรีที่ไม่เคยคลอดบุตรทางช่องคลอด หรือสตรีในวัยหมดประจำเดือน⁸ ซึ่งรูของปากมดลูกของสตรีกลุ่มนี้อาจจะปิดแน่นหรือมีขนาดเล็กจนทำให้ไม่สามารถใส่เครื่องมือผ่านเข้าไปทำ endocervical curettage ได้ ดังนั้น สตรีกลุ่มนี้จะต้องได้รับการตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวย เพื่อนำชิ้นเนื้อที่ปากมดลูกที่มองไม่เห็นครบถ้วนมาตรวจหารอยโรคทางพยาธิวิทยาให้แน่นอนต่อไป⁷

การตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยนั้นเป็นการตัดชิ้นเนื้อใหญ่ ซึ่งอาจจะทำได้โดยใช้มีด (CKC: cold knife conization) หรือห้วงลวดที่ใช้กระแสไฟฟ้า (LEEP; loop electrosurgical excision procedure) ซึ่งต้องนัดผู้ป่วยมาในครั้งต่อไปและต้องให้ยาชาหรือยาระงับความรู้สึกแก่ผู้ป่วย ทำให้มีค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น และอาจมีภาวะแทรกซ้อนจากการตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยได้ เช่น เลือดออกหลังผ่าตัด⁹ ปัจจุบันจึงได้มีการคิดค้นวิธีการที่จะช่วยให้ปากมดลูกเปิดขยายเพื่อทำให้ผลการส่องกล้องตรวจเป็นที่น่าพอใจเพิ่มขึ้น โดยมุ่งหวังเพื่อจะลดจำนวนสตรีที่ต้องทำการตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยลง

ในอดีต เคยมีรายงานการใช้ผลิตภัณฑ์จากสาหร่าย Laminaria⁹ หรือฮอร์โมนเอสโตรเจนเหน็บช่องคลอด¹⁰ เพื่อให้ปากมดลูกนุ่มและถ่างขยายได้ง่ายขึ้น แต่ไม่ได้รับความนิยมเนื่องจาก

กระบวนการยุ่งยาก ในช่วงหลังจึงมีการนำยาโพรสตาแกลนดินส์มาใช้ ยาโพรสตาแกลนดินส์ที่นิยมใช้ ได้แก่ ยามิโสพรอสตอล (misoprostol หรือ Cytotec ฎ) ซึ่งเป็นโพรสตาแกลนดินส์ชนิดอี 1 (prostaglandin E1) ชนิดรับประทานเพื่อป้องกันและรักษาแผลในกระเพาะอาหารโดยออกฤทธิ์ขัดขวาง H_2 receptor (H_2 receptor antagonist) แต่ต่อมาพบว่ามียาผลต่อมดลูกและปากมดลูกด้วย โดยกระตุ้นให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูกและการขยายตัวของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue adaptation) จึงมีการนำมาใช้ในข้อบ่งชี้อื่น ๆ ทางสูติกรรม เช่น เพื่อเตรียมให้ปากมดลูกพร้อมต่อการชักนำการคลอดในสตรีตั้งครรภ์¹¹ และทางนรีเวชกรรม เช่น เพื่อถ่วงขยายปากมดลูกก่อนการส่องกล้องตรวจโพรงมดลูก (hysteroscopy)^{12,13} และก่อนการส่องกล้องตรวจปากมดลูก^{14,15} โดยยานี้สามารถบริหารยาได้ทั้งในรูปแบบการรับประทานและเหน็บช่องคลอด หลังรับประทานยาจะออกฤทธิ์เร็ว ภายใน 12 นาทียาจะถึงระดับความเข้มข้นสูงสุดและลดระดับอย่างรวดเร็วใน 120 นาที ในขณะที่ถ้าบริหารยาโดยการเหน็บช่องคลอด ระดับความเข้มข้นของยาจะสูงสุดหลังจากเหน็บยา 70-80 นาทีแต่จะออกฤทธิ์นานกว่า 4 ชั่วโมง¹⁶

การนำยามิโสพรอสตอลมาขยายปากมดลูกในทางนรีเวชนั้น การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการนำมาใช้เพื่อการส่องกล้องตรวจปากมดลูกมีเพียง 2 การศึกษา¹⁴⁻¹⁵ โดยทั้งสองการศึกษานี้ให้สตรีนำยามิโสพรอสตอล 400 ไมโครกรัมไปเหน็บเองที่บ้านประมาณ 6 ชั่วโมงก่อนมาส่องกล้องตรวจซ้ำ แต่ผลที่พบจาก 2 การศึกษานี้แตกต่างกันมาก โดยการศึกษาของ Aggrawal และคณะ¹⁴ พบว่ายามิโสพรอสตอลสามารถเปลี่ยนแปลงผลการตรวจที่ไม่น่าพอใจเป็นผลที่น่าพอใจได้สูงกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่การศึกษาของ Thanappapasr และคณะ¹⁵ พบว่าผลไม่แตกต่างจากยาหลอก ส่วนการศึกษาเกี่ยวกับมิโสพรอสตอลเพื่อขยายปากมดลูกเพื่อส่องกล้องตรวจโพรงมดลูกนั้น จะให้ยามิโสพรอสตอลเหน็บช่องคลอดอย่างน้อย 9-10 ชั่วโมง¹³ หรือ 12 ชั่วโมง^{12,17} ก่อนส่องกล้องตรวจและพบว่ายามิโสพรอสตอลสามารถขยายปากมดลูกได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้ง 3 การศึกษา ในขณะที่การศึกษาเกี่ยวกับการนำยามิโสพรอสตอลเหน็บช่องคลอด 6 ชั่วโมง ก่อนการขูดมดลูกนั้นพบว่าไม่ได้มีผลในการเปลี่ยนแปลงปากมดลูกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁸

เนื่องจากการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยามิโสพรอสตอลเหน็บช่องคลอดเพื่อช่วยในการเปลี่ยนแปลงผลการตรวจปากมดลูกที่ไม่น่าพอใจ ให้เป็นที่น่าพอใจสำหรับการส่องกล้องตรวจปากมดลูกยังมีเพียง 2 รายงาน โดยทั้ง 2 รายงานมีช่วงห่างของการเหน็บยาและการส่องกล้อง 6 ชั่วโมง และข้อสรุปของ 2 การศึกษานี้ไม่

สอดคล้องกัน รวมทั้งมีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยามิโสพรอสตอลเหน็บช่องคลอด 9-12 ชั่วโมง ก่อนการตรวจโพรงมดลูก ซึ่งได้ผลดีในการถ่วงขยายปากมดลูก งานวิจัยนี้จึงต้องการประเมินผลจากการใช้ยามิโสพรอสตอลที่เหน็บช่องคลอดก่อนส่องกล้องตรวจปากมดลูก 12 ชั่วโมง ในการเปลี่ยนแปลงปากมดลูกให้เป็นที่น่าพอใจเปรียบเทียบกับยาหลอก (placebo) เพื่อจะได้พัฒนาแนวทางและเป็นทางเลือกในการดูแลสตรีกลุ่มนี้ต่อไป

ประชากรตัวอย่างและวิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยแบบสุ่มปกปิดมีกลุ่มเปรียบเทียบ

กลุ่มตัวอย่าง

สตรีที่มีผลการตรวจส่องกล้องตรวจปากมดลูกไม่เป็นที่น่าพอใจที่หน่วยมะเร็งนรีเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล สำนักการแพทย์ กรุงเทพมหานคร ตั้งแต่เดือนสิงหาคม ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2553

เกณฑ์การคัดเข้า

1. สตรีที่มีผลเซลล์ปากมดลูกผิดปกติจากการตรวจคัดกรอง
2. สตรีที่มีผลการตรวจส่องกล้องปากมดลูกไม่เป็นที่น่าพอใจ

เกณฑ์การคัดออก

1. สตรีตั้งครรภ์
2. สตรีที่มีประจำเดือนมาขณะนั้น
3. ผู้มีประวัติแพ้ยากลุ่มพรอสตาแกลนดิน
4. สตรีที่มีหลักฐานมะเร็งปากมดลูกลุกลาม
5. สตรีที่มีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร (GI hemorrhage) เช่น มีประวัติเป็นแผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้ (gastric or duodenal ulcer)
6. สตรีที่มีแผลผ่าตัดที่มดลูก

ขนาดตัวอย่าง

$$N = \frac{[Z_{\alpha/2} \sqrt{2pq} + Z_{\beta} \sqrt{p_c q_c + p_t q_t}]^2}{(p_c - p_t)^2}$$

N = จำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่ม

$Z_{\alpha/2}$ เมื่อกำหนดให้ $\alpha = 0.05$ คือ 1.96

Z_{β} เมื่อกำหนดให้ $\beta =$ ร้อยละ 80 คือ 0.84

จากการศึกษาของ Aggrawal และคณะ¹⁴ พบว่าผลการตรวจปากมดลูกซ้ำเป็นที่น่าพอใจหลังได้รับยามิโสพรอสตอล 400 ไมโครกรัมเหน็บช่องคลอด 6 ชั่วโมงก่อนส่องกล้องตรวจปากมดลูกคือ ร้อยละ 78.9 ขณะที่ผลจากยาหลอกเท่ากับร้อยละ 30 ดังนั้น

$$p_c = \text{อัตราการเปลี่ยนแปลงของปากมดลูกในกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก} = 0.3$$

$$p_t = \text{อัตราการเปลี่ยนแปลงของปากมดลูกในกลุ่มศึกษาที่ได้รับยามิโสพรอสตอล} = 0.79$$

$$p = (p_c + p_t) / 2 = 0.54$$

$$q = 1 - p = 0.46$$

$$n = 14.18 \text{ หรือ } = 15$$

เมื่อรวมกับ ร้อยละ 10 ที่ข้อมูลสตรีอาจสูญหายจึงจะศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มละ 17 ราย รวมต้องใช้กลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 34 ราย

นิยามตัวแปร

การส่องกล้องตรวจปากมดลูก (colposcopy) หมายถึง การส่องกล้องตรวจปากมดลูกด้วยกล้องขยายกำลังขยายประมาณ 6-40 เท่า

ผลการส่องกล้องตรวจปากมดลูกไม่เป็นที่น่าพอใจ (unsatisfactory colposcopy) หมายถึง ผลจากการส่องกล้องตรวจปากมดลูกไม่สามารถเห็นจุดเปลี่ยนที่ปากมดลูก (transformation zone) หรือเห็นไม่ครบถ้วนทั้ง 360 องศา (รูปที่ 1)

ผลการส่องกล้องตรวจปากมดลูกเป็นที่น่าพอใจ (satisfactory colposcopy) หมายถึง ผลจากการส่องกล้องตรวจปากมดลูกสามารถเห็นจุดเปลี่ยนที่ปากมดลูก (transformation

zone) โดยรอบอย่างครบถ้วน คือ ทั้ง 360 องศา (รูปที่ 2)

ลักษณะของรูเปิดปากมดลูก (cervical os appearance) หมายถึง รูปร่างของ cervical os ซึ่งแบ่งออกเป็น รูเปิดปากมดลูกมีรูปร่างเป็นรูกลมเล็ก ๆ (pinhole) (รูปที่ 3) และรูเปิดปากมดลูกมีรูปร่างเป็นเส้นขวาง (slit-like) (รูปที่ 4)

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา หมายถึง คือ อาการปวดท้อง เลือดออกทางช่องคลอด คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว และอาการไข้ ซึ่งจะแบ่งเป็นแบบฉับพลันโดยนับตั้งแต่เหน็บยาจนกระทั่งส่องกล้องตรวจและแบบเนิ่นนานโดยนับตั้งแต่ส่องกล้องซ้ำหรือ 12 ชั่วโมง หลังเหน็บยาจนกระทั่ง 1 สัปดาห์ต่อมา

ผลการตรวจพบเซลล์ผิดปกติที่ปากมดลูก แบ่งตามระบบ Bethesda¹⁰ โดยยังคงใช้ควบคู่ไปกับระบบ CIN (cervical intraepithelial neoplasia) แบ่งเป็น

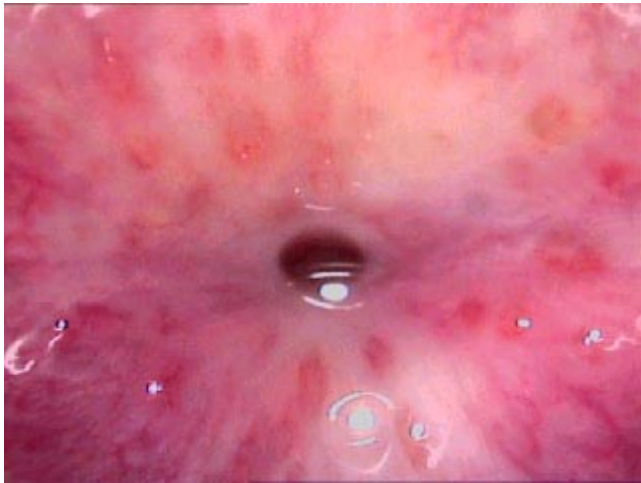
- ASC (atypical squamous cell) ซึ่งแบ่งออกเป็น ASC-US (atypical squamous cell of undetermined significance) และ ASC-H (atypical squamous cell, cannot exclude high grade lesion)
- AGUS (atypical glandular cell of undetermined significance)
- SIL (squamous intraepithelial lesion) ซึ่งแบ่งออกเป็น LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) หมายถึง ความผิดปกติของเซลล์ที่เทียบเท่าได้กับ CIN I หรือพบการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่แสดงถึงการติดเชื้อ human papilloma virus (HPV) และ HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) หมายถึง ความผิดปกติของเซลล์ที่เทียบเท่าได้กับ CIN II-III



รูปที่ 1 ลักษณะทางกายวิภาคของปากมดลูกที่มีผลการส่องกล้องตรวจปากมดลูกไม่เป็นที่น่าพอใจ



รูปที่ 2 ลักษณะทางกายวิภาคของปากมดลูกที่มีผลการส่องกล้องตรวจปากมดลูกเป็นที่น่าพอใจ



รูปที่ 3 รูปเปิดปากมดลูกที่มีรูปร่างเป็นรูปกลม



รูปที่ 4 รูปเปิดปากมดลูกที่มีรูปร่างเป็นเส้นขวาง

LEEP (loop electrosurgical excision procedure)¹⁹ หมายถึง การตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยโดยใช้กระแสไฟฟ้าสลับที่มีความถี่สูงระหว่าง 350,000–4,000,000 รอบต่อวินาที ผ่านขดลวด stainless steel ที่ทำเป็นห่วง กระแสไฟฟ้าจะทำให้เกิดพลังงานความร้อนสูงพอที่จะตัดเนื้อเยื่อได้ และนำชิ้นเนื้อที่ได้ไปตรวจทางพยาธิวิทยา

วิธีดำเนินการวิจัย

หลังจากได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาและควบคุมการวิจัยในคนของกรุงเทพมหานครแล้ว ได้ขอให้แพทย์มะเร็งนรีเวชหรือแพทย์ประจำบ้านต่อยอดซึ่งมีความชำนาญในการส่องกล้องตรวจปากมดลูก ส่งต่อผู้ป่วยซึ่งมีผลการส่องกล้องตรวจปากมดลูกไม่เป็นที่น่าพอใจให้ผู้ป่วย ซึ่งผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการส่องกล้องตรวจปากมดลูก โดยปกติจะได้รับการบันทึกรายละเอียดผลการตรวจและมีภาพถ่ายของผลการตรวจอยู่แล้ว ผู้วิจัยอธิบายวัตถุประสงค์ของการวิจัย ประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยนี้ให้สตรีที่เข้าเกณฑ์ทราบ สตรีที่ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัยให้ลงลายมือชื่อในแบบบันทึกแสดงความยินยอม และนัดมาส่องกล้องตรวจซ้ำในอีก 1 สัปดาห์ โดยให้ชงยา ปาร์เซทาลีน และยาแก้ปวดลดไข้ (acetaminophen 500 มก.) กลับไปด้วย ทั้งนี้ในชงยาจะมียา 2 เม็ด ซึ่งอาจจะเป็นยาไมโทพรอสตอล ขนาดเม็ดละ 200 ไมโครกรัม 2 เม็ด หรือวิตามินบีหกขนาดเม็ดละ 100 มก. 2 เม็ด ซึ่งยาทั้ง 2 ชนิด มีลักษณะ ขนาดและรูปร่างเหมือนกัน และอยู่ในชงที่เหมือนกัน การเลือกให้ยานี้จะให้ตามลำดับก่อนหลัง เรียงตามผลการสุ่ม ซึ่งสุ่มโดยระบบคอมพิวเตอร์ และผู้ช่วยวิจัยเรียงลำดับชนิดของชงยาตามที่สุ่มไว้ ทั้งนี้ผู้วิจัย ผู้แจกชงยา และผู้ป่วย รวมทั้งแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยจะไม่ทราบว่

ผู้ป่วยได้รับยาชนิดใด และนำให้ผู้ป่วยเห็นยาคืนก่อนมาตรวจในเวลาประมาณ 23.00 น. และให้สตรีสังเกตและบันทึกอาการผิดปกติ หากรู้สึกว่ามีไข้ ให้วัดไข้ โดยอมปรอทวัดไข้ใต้ลิ้น และรับประทานยาแก้ปวดลดไข้ 2 เม็ด เมื่อมีไข้ กรณีมีเมื่อยล้าออกมาก่อนการตรวจส่องกล้องตามนัด หรือเห็นยาเองไม่ได้หรือยาไม่สามารถเข้าไปในช่องคลอดได้ ให้แจ้งผู้วิจัยก่อนส่องกล้อง รวมทั้งแจ้งภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ด้วย ซึ่งผู้วิจัยจะได้บันทึกไว้

ในวันนัดจะบันทึกประวัติผู้ป่วย ได้แก่ อายุ ประวัติการตั้งครรภ์และคลอดบุตร ภาวะหมดประจำเดือน ผลการตรวจเซลล์วิทยาจากปากมดลูก แพทย์มะเร็งนรีเวชหรือแพทย์ประจำบ้านต่อยอดทำการส่องกล้องตรวจซ้ำในตอนเช้า เวลาประมาณ 11.00 น. (ประมาณ 12 ชั่วโมง หลังเห็นยา) โดยจะลงบันทึกปริมาณยาที่เหลืออยู่ในช่องคลอด ลักษณะทางกายภาพของปากมดลูก ผลการเปลี่ยนแปลงของปากมดลูก ผลการตรวจ ถ่ายรูปผลการตรวจรวมทั้งตัดชิ้นเนื้อตามข้อบ่งชี้ ในกรณีตรวจชิ้นเนื้อได้ นัดสตรีติดตามผลและฟังผลชิ้นเนื้อ 1 สัปดาห์ ในกรณีที่ผลการตรวจยังไม่เป็นที่น่าพอใจและต้องตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวย ให้คำปรึกษาแนะนำและทำการตัดปากมดลูกในวันเดียวกัน

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมทางสถิติประยุกต์ SPSS version 11.5 ข้อมูลเชิงปริมาณ เช่น อายุ จำนวนบุตร ระยะเวลาระหว่างการเห็นยาและการส่องกล้องตรวจซ้ำ รายงานเป็นค่ามัธยฐาน (median) และพิสัย (range) ข้อมูลเชิงคุณภาพ เช่น ประวัติการตั้งครรภ์และคลอดบุตร ภาวะหมดประจำเดือน ผลการตรวจเซลล์ปากมดลูกที่เป็นข้อบ่งชี้ในการส่องกล้อง ลักษณะทางกายภาพของปากมดลูก ผลการตรวจและการเปลี่ยนแปลงของปากมดลูก

ซึ่งรวมถึง ปริมาณของยาที่เหลือ หัตถการที่ทำเมื่อตรวจปากมดลูกซ้ำ และผลทางพยาธิวิทยา ผลข้างเคียงต่อสตรีได้แก่ อาการปวดท้อง เลือดออกทางช่องคลอด คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว และอาการไขว่ก่อนและหลังให้ยา รายงานเป็นค่าความถี่ (frequency) และร้อยละ และใช้สถิติ chi-square test หรือ Fisher's exact test ตามความเหมาะสม ใช้ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (p-value = 0.05) ที่ถือว่ามีความสำคัญทางสถิติ

ผลการวิจัย

สตรีที่มีผลการตรวจ Pap smear รายงานว่าพบเซลล์ปากมดลูกผิดปกติ มีผลการส่งกล้องตรวจปากมดลูกไม่เป็นที่น่าพอใจและยินยอมเข้าร่วมการศึกษามีทั้งหมด 34 ราย เป็นกลุ่มที่ได้รับ

รับยามิโสพรอสตอล 18 ราย และกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก 16 ราย โดยข้อมูลทั่วไปคือ อายุ การมีบุตร สภาวะหมดประจำเดือน ผลเซลล์ปากมดลูกที่ผิดปกติจาก Pap smear ลักษณะของรูเปิดปากมดลูกของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1)

สตรีทุกรายสามารถเห็นยาได้ตามคำแนะนำ ไม่มีรายใดมียาหลุดออกมา ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มี 1 ราย ที่มีอาการข้างเคียงคือมีอาการปวดท้องน้อยเล็กน้อย (ร้อยละ 6.2) ไม่มีรายใดมีไข้ ท้องเสีย หรือคลื่นไส้อาเจียน ในกลุ่มที่ได้รับยามิโสพรอสตอล พบว่าสตรี 5 รายมีอาการปวดท้องน้อยเล็กน้อย (ร้อยละ 27.8, p-value = 0.180) ทุกรายหายเองภายใน 24 ชั่วโมง มีสตรี 3 ราย รายงานว่ารู้สึกมีไข้ (ร้อยละ 16.7, p-value = 0.230) โดยทุกรายมีอาการหลังเห็นยาประมาณ 1 ชั่วโมง สตรี 1 ราย วัดอุณหภูมิได้ต่ำกว่า 37.8 องศาเซลเซียส สตรี 1 ราย มีอุณหภูมิเท่ากับ 37.8 องศาเซลเซียสแต่หายไปเองโดยไม่ต้องใช้ยา

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลทั่วไป	ยามิโสพรอสตอล (n=18)		ยาหลอก (n=16)	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
อายุ [ปี; มัชฐาน (พิสัย)]	50.0 (33 -74)		52.5 (32-67)	
จำนวนบุตร [คน; มัชฐาน (พิสัย)]	2 (0-4)		2 (0-5)	
ไม่มีบุตร	4	22.2	1	6.3
≥ 1 คน	14	77.8	15	93.7
สภาวะหมดประจำเดือน				
วัยก่อนหมดประจำเดือน	10	55.6	7	43.8
วัยหมดประจำเดือน	8	44.4	9	56.3
ผลเซลล์ผิดปกติที่ปากมดลูก				
ASC-US	7	38.9	7	43.8
ASC-H	4	22.2	3	18.8
LSIL	6	33.3	4	25.0
HSIL	0	0	1	6.3
AGUS	1	5.6	1	6.3
ลักษณะของรูเปิดปากมดลูก				
รูเปิดปากมดลูกแบบรู	8	44.4	8	50.0
รูเปิดปากมดลูกแบบเส้น	10	55.6	8	50.0
ระยะเวลาจากการเห็นยาจนถึงส่งกล้องตรวจปากมดลูก [ชั่วโมง; มัชฐาน (พิสัย)]	12.9 (12.0-14.5)		13.3 (12.0-14.0)	

ส่วนสตรีอีก 1 รายวัดอุณหภูมิได้ 38.0 องศาเซลเซียสร่วมกับมีอาการหนาวสั่น (ร้อยละ 3.7, p-value = 1.000) จึงรับประทานยาแก้ปวดลดไข้ 2 เม็ดเพียงครั้งเดียว มีสตรี 2 รายรายงานว่ามึนเลือดออกทางช่องคลอดเล็กน้อย (ร้อยละ 11.1, p-value = 0.487) ซึ่งตรวจพบขณะมาตรวจส่องกล้องซ้ำ ทั้ง 2 รายได้แจ้งเมื่อมาติดตามฟังผลชิ้นเนื้อว่า เลือดหยุดเองภายใน 24 ชั่วโมง มีสตรี 2 รายมีอาการถ่ายเหลว (ร้อยละ 11.1, p-value = 0.487) ไม่มีสตรีใดมีอาการคลื่นไส้อาเจียน ระยะเวลาจากการเห็นขยจนถึงส่องกล้องตรวจนั้นในกลุ่ม

ที่ได้รับยามิโสพรอสตอลมีมัชฐาน 12 ชั่วโมง 55 นาที (12 ชั่วโมง-14 ชั่วโมง 30 นาที) ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีมัชฐาน 13 ชั่วโมง 20 นาที (12 ชั่วโมง-14 ชั่วโมง) (ตารางที่ 1) ในขั้นตอนก่อนที่จะทำการส่องกล้องตรวจชิ้นเนื้อ แพทย์ผู้ตรวจพบบางส่วน ของยาเหลืออยู่ในช่องคลอดในสตรี 11 ราย ซึ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยามิโสพรอสตอล 6 ราย หรือร้อยละ 33.4 ของผู้ที่ได้รับมิโสพรอสตอล และเป็นยาหลอก 5 ราย หรือร้อยละ 31.2 ของผู้ที่ได้รับยาหลอก (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ผลจากการส่องกล้องตรวจปากมดลูก (n=34)

ผลจากการส่องกล้องตรวจปากมดลูก	ยามิโสพรอสตอล (n=18)		ยาหลอก (n=16)		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
ผลการส่องกล้องตรวจปากมดลูก					< 0.001*
เป็นที่น่าพอใจ	10	55.6	0	0	
ไม่เป็นที่น่าพอใจ	8	44.4	16	100.0	
การพบยาเหลือในช่องคลอด					0.897**
ไม่พบยาเหลือ	12	66.6	11	68.8	
พบยาเหลือ	6	33.4	5	31.2	
0.5 เม็ด	0	0	1	6.2	
1.0 เม็ด	3	16.7	4	25.0	
1.5 เม็ด	3	16.7	0	0	
การตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยเพื่อการวินิจฉัย					0.094*
ต้องตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวย	0	0	3	18.7	
ไม่ต้องตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวย	18	100.0	13	81.3	
หัตถการที่ทำ					
ตัดชิ้นเนื้อปากมดลูก	4	22.2	3	18.8	
ขูดปากมดลูก	8	44.4	8	50.0	
ตัดชิ้นเนื้อปากมดลูกและขูดปากมดลูก	6	33.3	2	12.5	
ผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา					0.940*
Unremarkable	2	11.1	2	12.5	
Cerviitis	6	33.3	7	43.8	
LSIL	9	50.0	6	37.5	
HSIL	1	5.6	1	6.2	

LSIL = low-grade squamous intraepithelial lesion

HSIL = high-grade squamous intraepithelial lesion

*p-value by Fisher's exact test

**p-value by chi-square test

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับผลการส่องกล้องตรวจปากมดลูกเป็นที่น่าพึงพอใจในกลุ่มที่ได้รับยามิโสพรอสตอล (n=18)

ปัจจัย	ผลการส่องกล้องตรวจปากมดลูกเป็นที่น่าพึงพอใจ		p-value*
	จำนวน	ร้อยละ	
การมีบุตร			1.000
ไม่มีบุตร (n=4)	2	50.0	
≥ 1 (n=14)	8	57.1	
สภาวะหมดระดู			1.000
วัยก่อนหมดระดู (n=10)	6	60.0	
วัยหมดระดู (n=8)	4	50.0	
ลักษณะกายภาพของรูปากมดลูก			0.342
Pinhole (n=8)	3	37.5	
Slit-like (n=10)	7	70.0	
ยาที่เหลือในช่องคลอด			0.638
ไม่พบ (n=12)	6	50.0	
พบ (n=6)	4	66.7	

*p-value by Fisher's exact test

ผลการส่องกล้องตรวจปากมดลูกซ้ำนั้นพบว่า สตรีในกลุ่มที่ได้รับยามิโสพรอสตอลเห็นช่องคลอดมีการเปลี่ยนแปลงของผลการส่องกล้องตรวจปากมดลูกจากที่เคยไม่เป็นที่น่าพอใจในเป็นที่น่าพอใจถึง 10 ราย หรือร้อยละ 55.6 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้ยาหลอกซึ่งไม่มีรายใดเลยที่มีการเปลี่ยนแปลงของปากมดลูกจนผลการส่องกล้องเป็นที่น่าพอใจ (ตารางที่ 2)

สตรีที่ผลการตรวจกลับมาเป็นที่น่าพอใจ 10 รายนั้นได้รับการตัดชิ้นเนื้อปากมดลูกและ/หรือขูดปากมดลูกทุกราย โดยมี 4 ราย ได้รับการตัดชิ้นเนื้อปากมดลูก มี 3 รายได้รับการขูดปากมดลูก และ อีก 3 รายได้รับการตัดชิ้นเนื้อและขูดปากมดลูก ส่วนในสตรี 8 รายที่แม้ว่าผลการตรวจไม่เป็นที่น่าพอใจแต่ทุกรายสามารถใส่เครื่องมือเข้าไปขูดชิ้นเนื้อที่ปากมดลูกได้ และมี 3 รายที่ได้ตัดชิ้นเนื้อที่ปากมดลูกพร้อมด้วย โดยไม่มีรายใดต้องตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยเพื่อการวินิจฉัย ในขณะที่กลุ่มยาหลอก 16 ราย ที่มีผลการส่องกล้องไม่เป็นที่น่าพอใจทุกรายนั้น 3 รายได้รับการตัดชิ้นเนื้อปากมดลูกเพียงอย่างเดียว 10 รายปากมดลูกนุ่มเพียงพอที่ใส่เครื่องมือเข้าไปขูดปากมดลูกได้ ในจำนวนนี้ 2 รายได้รับการตัดชิ้นเนื้อปากมดลูกตรวจพร้อมด้วย ส่วนอีก 3 ราย ไม่สามารถส่งชิ้นเนื้อตรวจได้เลยจึงได้รับการตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวย (LEEP)

เพื่อวินิจฉัย ผลวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาของทั้ง 2 กลุ่มแสดงในตารางที่ 2

ผู้วิจัยทำการศึกษาว่าปัจจัยใดที่อาจมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของปากมดลูกหลังเห็นขมยจนเป็นที่น่าพอใจในกลุ่มที่ได้รับมิโสพรอสตอล แต่พบว่า ทั้งการมีหรือไม่มีบุตร ภาวะก่อนหมดระดู หรือหมดระดู และการมียาเหน็บที่เหลือ ไม่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของปากมดลูกให้เป็นที่น่าพอใจ ในขณะที่ลักษณะของรูเปิดปากมดลูกแบบแนวขวาง มีอัตราการที่ปากมดลูกเปลี่ยนเป็นผลเป็นที่น่าพอใจสูงกว่ากลุ่มที่ปากมดลูกเป็นรูกลม (ร้อยละ 70.0 กับ ร้อยละ 37.5) แต่ความแตกต่างนี้ไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

วิจารณ์

ก่อนหน้านี้เคยมีรายงานการนำยามิโสพรอสตอล 400 ไมโครกรัมมาใช้เหน็บช่องคลอดในสตรีที่พบเซลล์ปากมดลูกผิดปกติ ที่มารับการส่องกล้องตรวจปากมดลูกเทียบกับยาหลอกโดยเป็นการศึกษาแบบสุ่มชนิดปกปิด พบว่ายามิโสพรอสตอลมีประสิทธิภาพในการเปลี่ยนแปลงผลการตรวจที่ไม่น่าพอใจให้เป็นที่น่าพอใจได้

โดยการศึกษาก่อนของ Aggrawal และคณะ¹⁴ พบว่ายามีโสมพรอสตอลสามารถเปลี่ยนแปลงผลการตรวจได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ร้อยละ 78.9 และ 30.0 (p -value = 0.004) ตามลำดับ ในขณะที่อีกการศึกษาของ Thanappapasr และคณะ¹⁵ พบประสิทธิภาพของยามิโสมพรอสตอลต่ำกว่าการศึกษาแรกและแตกต่างจากยาหลอกอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติคือ ร้อยละ 20 และ 7.4 (p -value = 0.172) ตามลำดับ โดยทั้งสองการศึกษาจะให้ผู้ป่วยเห็นบยาประมาณ 6 ชั่วโมงก่อนตรวจปากมดลูกซ้ำ

ปัจจัยที่พบว่าสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการเปลี่ยนแปลงปากมดลูก คือ ภาวะหมดระดูและลักษณะกายภาพของรูปากมดลูก โดยการศึกษาก่อนของ Aggrawal และคณะ¹² พบว่าในสตรีที่รูเปิดที่ปากมดลูกเป็นแบบเส้น (slit-like) จะได้ผลดีกว่า ในสตรีที่รูเปิดที่ปากมดลูกเป็นแบบรู (pinhole) คือ ร้อยละ 81.2 และ ร้อยละ 66.6 ตามลำดับ ในขณะที่การศึกษาของ Thanappapasr และคณะ¹⁵ ที่พบว่าการเปลี่ยนแปลงผลการตรวจที่ไม่น่าพอใจให้เป็นผลที่นำพอใจต่ำเพียงร้อยละ 20 นั้นน่าจะเนื่องจากการที่สตรีกลุ่มศึกษามีอายุน้อย คืออายุเฉลี่ย 49.7 ปี และร้อยละ 66.7 เป็นวัยหมดระดู ทำให้การรับยาไม่ได้ผล ในขณะที่รายงานของ Aggrawal และคณะ¹⁴ พบว่ากลุ่มที่ได้ผลจากยามิโสมพรอสตอลมีอายุเฉลี่ย 42.3 ปี และเป็นสตรีวัยหมดระดู เพียงร้อยละ 33.3

ในการศึกษานี้ผู้วิจัยใช้ยามิโสมพรอสตอลในขนาดเดียวกันคือ 400 ไมโครกรัมเห็นช่องคลอดโดยให้ผู้ป่วยเห็นบยาเอง 12 ชั่วโมงก่อนส่องกล้องตรวจซ้ำ โดยกลุ่มศึกษามีมีพื้นฐานของอายุ 50 ปีและร้อยละ 50 อยู่ในหมดระดู พบว่าอัตราการเปลี่ยนแปลงของปากมดลูกจากไม่น่าพอใจเป็นที่น่าสนใจคือ ร้อยละ 55.6 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งไม่มีรายใดที่ปากมดลูกเปลี่ยนแปลงเป็นที่น่าสนใจเลย นอกจากนี้ยังพบว่าสตรีที่รูเปิดที่ปากมดลูกแบบเส้น มีอัตราการเปลี่ยนแปลงไปเป็นที่น่าสนใจสูงกว่าแบบรูคือ ร้อยละ 70 เทียบกับ ร้อยละ 37.5 แต่ความแตกต่างกันนี้ไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจจะเนื่องมาจากขนาดตัวอย่างไม่เพียงพอ ส่วนวัยก่อนหมดระดูพบอัตราการเปลี่ยนแปลงไม่ต่างจากวัยหมดระดู คือ ร้อยละ 60.0 เทียบกับ ร้อยละ 50.0

ผู้วิจัยคำนึงถึงปัจจัยของปริมาณยาที่เหลืออยู่ในช่องคลอดจากการถูกดูดซึมไม่ได้จึงขยายเวลาจาก 6 ชั่วโมงเป็น 12 ชั่วโมง แต่เนื่องจากอาจมีความคลาดเคลื่อนจากการสื่อสาร และข้อจำกัดของระยะเวลาที่รอคอยลำดับในการส่องกล้องตรวจปากมดลูก จึงทำให้ระยะเวลาระหว่างการเห็นบยาและการส่องกล้องนานถึง 12-14 ชั่วโมง และแม้ว่าเวลาจะนานขึ้น แต่ก็ยังพบยาเหลืออยู่ในสตรีทั้งหมด 11 ราย ซึ่งปริมาณของยาที่เหลืออาจแสดงให้เห็นถึง

ข้อจำกัดของเทคนิคการเห็นบยาของผู้ป่วยแต่ละราย แม้ว่าคณะผู้วิจัยได้ให้คำแนะนำก่อนทำการวิจัยแล้วก็ตาม และ/หรืออาจจะขึ้นกับภาวะในช่องคลอดของสตรีเหล่านั้นเองที่อาจมีผลในการดูดซึมยา โดยพบว่าทั้งกลุ่มที่ได้รับยามิโสมพรอสตอลและยาหลอกมีอัตราการพบยาเหลือในช่องคลอดใกล้เคียงกัน คือร้อยละ 33.4 และ 31.2 นอกจากนี้ยังพบว่าการมียาเหลืออยู่ในช่องคลอดในกลุ่มที่ได้มิโสมพรอสตอลไม่ได้สัมพันธ์กับผลการตรวจปากมดลูกเป็นที่น่าพอใจ หรือไม่น่าพอใจ โดยผลการส่องกล้องเป็นที่น่าพอใจในกลุ่มที่พบยาเหลืออยู่ เท่ากับ ร้อยละ 50.0 ในขณะที่กลุ่มที่ไม่พบยาเหลืออยู่เท่ากับ 66.7 (p -value = 0.638) ซึ่งอาจจะเป็นไปได้ว่าการให้ยามิโสมพรอสตอล ขนาด 400 ไมโครกรัม น่าจะเป็นขนาดที่สูงเพียงพอซึ่งแม้ว่าจะละลายและดูดซึมได้ไม่เท่ากัน ก็มีผลต่อการขยายของปากมดลูกเพื่อให้มีผลเป็นที่น่าพอใจสำหรับการส่องกล้องตรวจปากมดลูกไม่แตกต่างกัน ดังนั้นการให้ยามิโสมพรอสตอลเห็นบยาช่องคลอดก่อนให้ยา 6 ชั่วโมง หรือนานขึ้นเป็น 12-14 ชั่วโมง เช่น การศึกษานี้ อาจจะไม่ได้มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของปากมดลูกในกรณีนี้ แต่การสรุปได้ชัดเจนคงต้องมีการศึกษาในอนาคตเปรียบเทียบเวลาระหว่างการเห็นบยา จนถึงการส่องกล้องตรวจปากมดลูก จึงจะทราบแน่ชัดว่าเวลาเป็นปัจจัยอิสระที่สำคัญหรือไม่ เมื่อได้ควบคุมปัจจัยอื่นแล้ว เช่น ภาวะหมดระดู หรือลักษณะของปากมดลูก รวมทั้งอาจจะต้องควบคุมเทคนิคการเห็นบยา เช่น การทำให้ยาเปียกเพื่อความสะดวกก่อนเห็นบยา ซึ่งอาจจะมีผลต่อการดูดซึมของยาโดยเฉพาะผู้ป่วยวัยหมดระดูที่ช่องคลอดแห้ง นอกจากนี้ความเป็นกรด ด่างของช่องคลอดก็อาจจะมีผลต่อการดูดซึมของยาเช่นเดียวกัน¹⁶

ในด้านผลข้างเคียงจากยา ในการศึกษาที่ผ่านมาที่ใช้ยามิโสมพรอสตอลขนาด 400 ไมโครกรัม 6 ชั่วโมงก่อนการส่องกล้องตรวจปากมดลูกหรือโพรงมดลูกพบอาการปวดท้องน้อยเพียงเล็กน้อยร้อยละ 13.3-32.6^{12,14} ในขณะที่การศึกษาที่ใช้เวลา 12 ชั่วโมงก่อนการส่องกล้องตรวจพบอาการปวดท้องเพียงร้อยละ 3.9¹⁷ การศึกษานี้เห็นบยาก่อนการส่องกล้องประมาณ 12-14 ชั่วโมงพบอาการปวดท้องน้อยร้อยละ 27.8 แต่อาการปวดนั้นเป็นการปวดเพียงเล็กน้อย และหายไปเองโดยไม่ต้องให้การรักษา ส่วนอาการรู้สึกมีไข้ในการศึกษานี้พบได้ร้อยละ 16.7 ใกล้เคียงกันกับอาการรู้สึกมีไข้ในรายงานอื่น ๆ คือ ร้อยละ 11.1 และ ร้อยละ 10^{13,15} อย่างไรก็ตาม มีสตรี ร้อยละ 3.7 ในการศึกษานี้มีไข้ 38.0 องศาเซลเซียสและมีอาการหนาวสั่นที่จำเป็นต้องให้ยาแก้ปวดลดไข้ซึ่งไม่พบในรายงานอื่นที่ใช้ยาในขนาดดังกล่าว อาการเลือดออกทางช่องคลอดเล็กน้อยพบระหว่าง ร้อยละ 10.0 - 26.1^{13,14} ซึ่งผลการวิจัยนี้พบร้อยละ 11.1 จากผลข้างเคียงที่พบน้อยและไม่รุนแรง

ข้างต้น การนำมาใช้ในผู้ป่วยนอกโดยผู้ป่วยเห็บยาเองน่าจะปลอดภัย สะดวกต่อการมาตรวจซ้ำ และสามารถปรับระยะเวลาให้เหมาะสมกับการนัดมาตรวจได้มากขึ้น

การให้ยาเหน็บมิโสพรอสตอลขนาด 400 ไมโครกรัม 6 ชั่วโมงก่อนส่องกล้องตรวจ มีรายงานว่าอาจหลีกเลี่ยงการตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยได้¹⁴ ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้ยามิโสพรอสตอลไม่มีรายใดที่ต้องตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยเพื่อวินิจฉัยเลย แต่มี 1 ราย (ร้อยละ 2.9) ที่ตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยเพื่อรักษาภาวะ HSIL ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมี 3 ราย (ร้อยละ 18.7) ที่ต้องตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยเพื่อการวินิจฉัยแม้ว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งอาจจะเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยยังไม่มากพอ การทำวิจัยที่มีกลุ่มตัวอย่างมากขึ้นจะทำให้มีข้อมูลเพิ่มเติม ชัดเจนมากขึ้น การที่สามารถหลีกเลี่ยงการตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยได้เนื่องจากผลการส่องกล้องเป็นที่น่าพอใจ หรือปากมดลูกนุ่มและขยายพอที่จะใส่เครื่องมือเข้าไปขูดปากมดลูกได้ ทำให้ลดการผ่าตัดลดค่าใช้จ่ายจากการผ่าตัด การให้ยามิโสพรอสตอลในรายที่มีผลการส่องกล้องปากมดลูกไม่เป็นที่น่าพอใจ อาจจะเป็นทางเลือกหนึ่งก่อนที่จะพิจารณาตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยเลย เนื่องจากยาราคาไม่แพงคือราคาเม็ดละ 12 บาท การให้ยาสามารถทำได้ง่าย อาการข้างเคียงไม่มากและไม่รุนแรงจึงน่าจะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วย

สรุป

การให้ยามิโสพรอสตอลเหน็บช่องคลอด 12 ชั่วโมงก่อนการส่องกล้องตรวจปากมดลูก สามารถเปลี่ยนแปลงผลการส่องกล้องตรวจปากมดลูกที่ไม่เป็นที่น่าพอใจให้เป็นที่น่าพอใจได้เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก และมีอาการข้างเคียงเพียงเล็กน้อย ไม่นรุนแรง

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากกองทุนส่งเสริมการวิจัยทางการแพทย์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ผู้วิจัยขอขอบคุณหัวหน้าภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ที่อนุญาตให้เผยแพร่รายงานวิจัยฉบับนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010. Accessed November 28, 2010.
2. Khuhaprema T, Srivatanakul P, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, eds. Cancer incidence in Thailand Volume V, 2001-2003. Bangkok; 2010. p. 52.
3. Clarke EA, Anderson TW. Does screening by "Pap" smears help prevent cervical cancer? A case-control study. *Lancet* 1979; 2(8132): 1-4.
4. Rome RM, Chanen W, Ostor AG. Preclinical cancer of the cervix: diagnostic pitfalls. *Gynecol Oncol* 1985; 22: 302-12.
5. Apgar BS, Brotz GL, Splitzer M. Colposcopy, principles and practice: an integrated textbook and atlas. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002. p.115-82. (เป็น first edition หรือ edition ที่เท่าไร)
6. Sellers JW, Sankaranarayanan R. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners' manual. International Agency for Research on Cancer. Lyon: IARC Press; 2003. p. 89-94.
7. Kohan S, Beckham EM, Bigelow B, Carp M, Douglas GW. Colposcopy and the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1977; 5: 27-39.
8. Kietpeerakool C, Srisomboon J, Khobjai A, Chandacham A, Tuksinsook U. Complications of loop electrosurgical excision procedure for cervical neoplasia: a prospective study. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 583-7.
9. Johnson N, Brady J. Dilating the cervix medically to overcome an unsatisfactory colposcopy: 5 year follow up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 69: 125-7.

10. Oppegaard KS, Lieng M, Berg A, Istre O, Qvigstad E, Nesheim BI. Does self-administered vaginal misoprostol result in cervical ripening in postmenopausal woman after 14 days of pre-treatment with estradiol? Trial protocol for a randomised, placebo-controlled sequential trial. *BJOG* 2008; 115: 917-e10.
11. Pongsatha S, Tongsong T. Intravaginal misoprostol for pregnancy termination. *Int J Gynecol Obstet* 2004; 87: 176-7.
12. Ngai SW, Chan YM, Lui KL, Ho PC. Oral misoprostol for cervical priming in non-pregnant woman. *Hum Reprod* 1997; 12: 2373-5.
13. Preutthipan S, Herabutya Y. A randomized controlled trial of vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 427-30.
14. Aggrawal R, Suneja A, Agrawal N, Mishra K. Role of misoprostol in overcoming an unsatisfactory colposcopy: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Gynecol Obstet Invest* 2006; 62: 115-20.
15. Thanappapasr D, Wililak S, Isarangura Na Ayudhya N, Lertkhachonsuk A, Likittanasombut P, Chittithaworn S, et al. Can vaginal misoprostol effectively increase rate of a satisfactory colposcopy? A randomized double blind placebo-controlled trial. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 203-7.
16. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99 Suppl 2: S160-7.
17. Barcaite E, Bartusevicius A, Railaite DR, Nadisauskiene R. Vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in perimenopausal and postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 91: 141-5.
18. Bunnasaathiansri S, Herabutya Y, Prasertsawat P. Vaginal misoprostol for cervical priming before dilatation and curettage in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynecol Res* 2004; 30: 221-5.
19. Srisomboon J. *Gynecologic Oncology*. 2nd ed. Bangkok: Foreign Book Company; 1997. p.82-107.