

การคลอดก่อนกำหนดในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยายับยั้งการหดตัวของมดลูกเพื่อชะลอการคลอดก่อนกำหนด: การวิเคราะห์ปัจจัย และระยะปลอดเหตุการณ์

เชิดศักดิ์ เพิ่มปัญญา¹

บทคัดย่อ

การคลอดก่อนกำหนดมีความเชื่อมโยงกับหลายปัจจัย การใช้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูกเพื่อชะลอการคลอดก่อนกำหนดในหญิงตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยงยังเป็นประเด็นที่ต้องศึกษาเพิ่มเติม การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด และระยะปลอดเหตุการณ์การคลอดก่อนกำหนด ศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยายับยั้งการหดตัวของมดลูก และมาคลอดที่โรงพยาบาลแก่งคร้อ จังหวัดชัยภูมิ ระหว่างปี 2563 - 2565 จำนวน 321 ราย การวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด มีปัจจัยนำเข้า 8 ตัวแปร ขณะที่การวิเคราะห์ความสัมพันธ์กับระยะปลอดเหตุการณ์การคลอดก่อนกำหนด มีปัจจัยนำเข้า 4 ตัวแปร

ผลการศึกษา พบว่า อัตราการคลอดก่อนกำหนดในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยายับยั้งการหดตัวของมดลูก ร้อยละ 19.0 (95% CI: 15.1, 23.7) ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการคลอดก่อนกำหนดในกลุ่มตัวอย่าง มีเพียงปัจจัยเดียว คือ การได้รับยายับยั้งการหดตัวของมดลูก โดยการได้รับยาเพิ่มขึ้นทุก 1 วัน สามารถลดอัตราการคลอดก่อนกำหนดได้ราวร้อยละ 17 (Odds Ratio = 0.83; 95% CI: 0.75, 0.92) และความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์การคลอดก่อนกำหนด ณ เวลาที่ได้รับยายับยั้งการหดตัวของมดลูก คือ ขนาดการเปิดของปากมดลูกก่อนคลอด (Hazard Ratio = 39.63; 95% CI: 15.71, 99.98) และการมีภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ (Hazard Ratio = 3.42; 95% CI: 1.41, 8.31)

การได้รับยายับยั้งการหดตัวของมดลูกมีประสิทธิภาพในการลดหรือชะลอการคลอดก่อนกำหนดได้จริง แต่ยังไม่สมบูรณ์แบบ สิ่งบ่งชี้ คือ ภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ การพัฒนาแนวทางการฝากครรภ์คุณภาพที่เหมาะสม ทั้งด้านการติดตาม การบริการ และนวัตกรรมใหม่ เป็นสิ่งที่จำเป็นต้องคำนึงถึง

คำสำคัญ : การคลอดก่อนกำหนด, ยายับยั้งการหดตัวของมดลูกเพื่อชะลอการคลอดก่อนกำหนด, ระยะปลอดเหตุการณ์

¹นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ โรงพยาบาลบำเหน็จณรงค์ จังหวัดชัยภูมิ

Corresponding Author; เชิดศักดิ์ เพิ่มปัญญา, Email: doctordongg@gmail.com

Received: February 28, 2023; Revised: June 9, 2023; Accepted June 13, 2023

Preterm labor in pregnant women who receiving uterine contractile inhibitors to delay preterm labor: A factor analysis and event-free period

Cherdsak Permpanya¹

Abstract

Premature birth is related to many factors. Use drugs to inhibit uterine contraction to slow the premature delivery of high-risk pregnant woman, it is an issue that still needs further study. This study aimed to determine the risk factors associated with preterm birth and the event free-period of preterm birth. In 2022, a study was conducted in Kaeng Kro Hospital in Chaiyaphum province on pregnant women who receive uterine contraction inhibition drugs and gave birth, 321 cases. There are 8 input factors in the analysis of risk factors related to premature delivery. When analyzing the risk factors related to the free period of premature delivery, there are four input factors.

The results showed that the rate of preterm birth in sample group was 19% (95% CI: 15.1, 23.7). There is only one factor that affects pregnant women's acceptance of intrauterine devices to delay premature delivery, it is to take drugs that inhibit uterine contraction to slow premature delivery. The numbers of days taking every day is increasing, it can reduce the premature birth rate by about 17% (Odds Ratio = 0.83; 95% CI: 0.75, 0.92). Though the analysis of the event-free stage, the size of the cervical opening before delivery (Hazard Ratio = 39.63; 95% CI: 15.71, 99.98) and the complications during pregnancy (Hazard Ratio = 3.42; 95% CI: 1.41, 8.31) are found.

Taking anti-uterine contraction drugs is effective in reducing or delaying premature delivery, but still not perfect. The pregnancy indication is a complication, it is necessary to develop appropriate pregnancy care guidelines in term monitoring, service and innovation.

Key words: Premature Delivery, Uterine Contraction Inhibitors to Delay Premature Delivery, Event Free-Period

¹ Medical Doctor, Senior Professional Level. Bamnej Narong Hospital Chaiyaphum province

บทนำ (Introduction)

การคลอดก่อนกำหนด เป็นปัญหาสำคัญด้านสูตินรีเวช ประมาณการณ์ว่าอุบัติการณ์ทั่วโลกอยู่ราวร้อยละ 5.0 - 18.0¹ โดยมีรายงานในสหรัฐอเมริกา ร้อยละ 11.7² ขณะที่ยุโรปในประเทศอังกฤษ พบร้อยละ 7.5³ ส่วนภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และโอเชียเนียพบอุบัติการณ์ร้อยละ 13.5¹ และรายงานในประเทศไทย เมื่อ ปี พ.ศ. 2553 ณ โรงพยาบาลศิริราช พบอุบัติการณ์ร้อยละ 12.0⁴

อัตราการตายของทารกแรกคลอดมีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนดซึ่งพบรายงานทั้งในอเมริกา² และยุโรป³ ส่วนในประเทศไทย จากรายงานของกระทรวงสาธารณสุข เมื่อ ปี พ.ศ. 2554 พบอัตราการตายดังกล่าวสูงถึง 8 ใน 1,000 การเกิดมีชีวิต หรือประมาณ 2 เท่าเมื่อเทียบกับประเทศที่พัฒนาแล้ว¹ ผลดังกล่าวยังส่งผลกระทบต่อค่าใช้จ่ายของครัวเรือน ประมาณการณ์ว่าอาจต้องใช้มากกว่า 493 ล้านดอลลาร์ต่อปี ในการดูแลอย่างเข้มข้นในทารกคลอดก่อนกำหนด² นอกจากนี้ภาครัฐยังต้องเพิ่มงบประมาณในการสร้างหออภิบาลทารกแรกเกิดวิกฤติ ครุภัณฑ์ทางการแพทย์พิเศษ รวมถึงบุคลากรทางการแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญเฉพาะทาง รวมถึงงบประมาณในการดูแลด้านการศึกษาแบบพิเศษตลอดวัยเด็กของทารกเหล่านั้น¹

จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่าการคลอดก่อนกำหนดมีหลายปัจจัยร่วม แบ่งออกเป็น 4 สาเหตุหลัก คือ 1) ปัจจัยด้านสภาพ

แวดล้อมและกรรมพันธุ์ เช่น การอาศัยในพื้นที่ชนบท⁵ สภาพทางเศรษฐกิจ⁶ และพื้นฐานการศึกษาของครอบครัว⁷ รวมถึงการมีประวัติคลอดก่อนกำหนดของบุคคลในครอบครัว⁸ และการได้รับความรุนแรงระหว่างตั้งครรภ์⁹ 2) ปัจจัยด้านมารดา ประกอบด้วย การมีประวัติคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ก่อนหน้า⁷ อายุมารดาที่มากหรือน้อยเกินไป^{7, 10} การตั้งครรภ์แฝด¹¹ และความผิดปกติทางนิเวศ⁷ 3) ปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางนิเวศ เช่น โรคแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ ประกอบด้วย ความดันโลหิตสูง^{6, 7, 10} เบาหวาน โลหิตจาง⁶ หรือภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ เช่น ภาวะครรภ์เป็นพิษ¹² 4) ปัจจัยด้านทารก พบว่า ทารกน้ำหนักตัวน้อย⁵ เป็นสาเหตุที่มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด นอกจากนี้ ยังพบว่าความถี่ของการได้รับการฝากครรภ์ตามมาตรฐานมีผลในการลดอัตราการคลอดก่อนกำหนด^{8, 9, 10, 15}

แนวทางการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดที่ได้ผล คือ การตรวจพบภาวะคลอดก่อนกำหนดแต่เนิ่น ๆ ซึ่งใช้วิธีการซักประวัติหรือในปัจจุบันใช้วิธีการวัดความยาวของปากมดลูก เมื่ออายุครรภ์ได้ 20 - 24 สัปดาห์¹⁶ การใช้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูกเพื่อชะลอการคลอดก่อนกำหนด เป็นนวัตกรรมใหม่ทางสูตินรีเวช¹⁷ โดยได้รับการรับรองคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา¹⁸

ส่วนในประเทศไทยนำมาใช้เริ่มแรกในการรักษาหญิงตั้งครรภ์ที่มีอาการจะแท้ง ก่อนนำมาใช้เพื่อยับยั้งหรือชะลอการคลอดก่อนกำหนดในเวลาต่อมา¹⁹ ยายับยั้งดังกล่าว เป็นที่ทราบกันคือฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน ซึ่งมีทั้งแบบธรรมชาติและแบบสังเคราะห์ ด้วยวิธีใช้ทั้งแบบสอดเข้าช่องคลอดหรือวิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ในปัจจุบัน ยังไม่เป็นที่ยืนยันถึงประสิทธิผลที่ชัดเจนของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนในการยับยั้งการคลอดก่อนกำหนด แต่ก็ยังไม่พบผลกระทบระยะยาวที่เกี่ยวกับพัฒนาการ พฤติกรรม และสุขภาพของเด็กที่คลอดจากการได้รับฮอร์โมนดังกล่าว²⁰

ถึงแม้ในปัจจุบัน การศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนดจะค่อนข้างมีความชัดเจน แต่การศึกษาในพื้นที่จะช่วยระบุแนวทางในการป้องกันได้เหมาะสม โดยอาศัยกรอบแนวคิดจากการทบทวนวรรณกรรม การวิจัยนี้ จึงได้ทำการศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่อาจมีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนดโดยใช้ข้อมูลพื้นฐานทุติยภูมิที่เก็บรวบรวมในระบบของโรงพยาบาลแก่งคร้อ จังหวัดชัยภูมิ ซึ่งทำการวิเคราะห์ 2 แบบ คือ ค้นหาปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด และหาปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับระยะปลอดเหตุการณ์การคลอดก่อนกำหนด กรณีได้รับยายับยั้งการหดตัวของมดลูก ซึ่งในปัจจุบัน การศึกษาในเรื่องดังกล่าวยังมีค่อนข้างน้อย ผลจากการวิจัยจะเป็นการสังสมองค์ความรู้ในด้านสูติศาสตร์

รวมถึงนำไปใช้เพื่อการออกแบบ และวางแผนแก้ไขปัญหาการคลอดก่อนกำหนดที่เหมาะสมกับพื้นที่ต่อไป

วัตถุประสงค์ (Objective)

เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด และหาปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับระยะปลอดเหตุการณ์การคลอดก่อนกำหนด ณ เวลาที่ได้รับยายับยั้งการหดตัวของมดลูกเพื่อชะลอการคลอดก่อนกำหนด

ขอบเขตการวิจัย การวิจัยนี้ ดำเนินการในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยายับยั้งการหดตัวของมดลูกเพื่อชะลอการคลอดก่อนกำหนด ที่มารับบริการคลอดในโรงพยาบาลแก่งคร้อ จังหวัดชัยภูมิ ระหว่างปี 2563 - 2565 โดยใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลทุติยภูมิของโรงพยาบาล

นิยามศัพท์

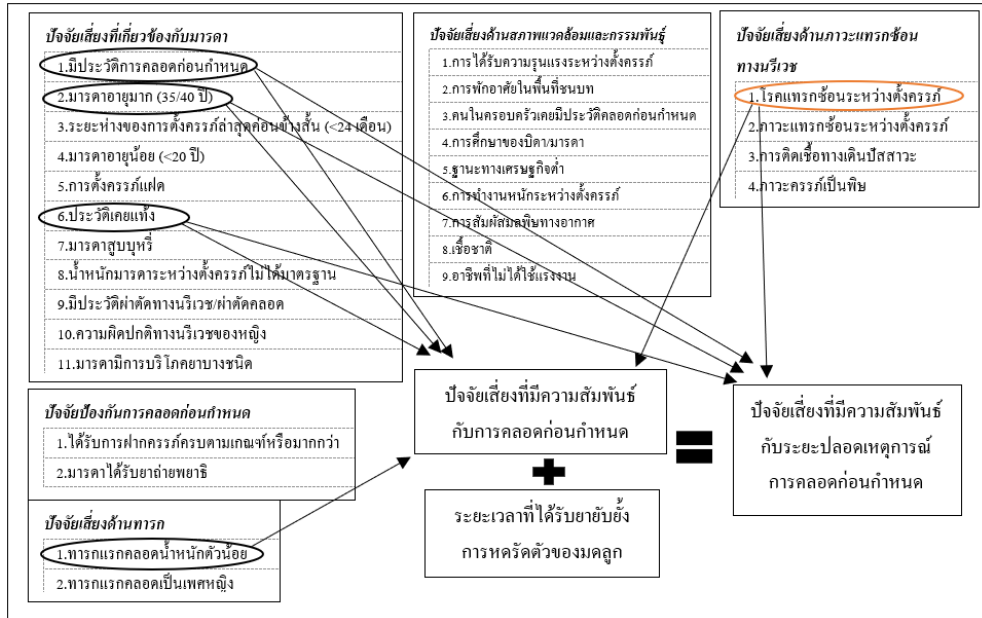
การคลอดก่อนกำหนด หมายถึง การเจ็บครรภ์คลอดเมื่อมีอายุครรภ์ตั้งแต่ 20 สัปดาห์ ถึงก่อน 38 สัปดาห์ หรือการคลอดก่อนอายุครรภ์ครบ 37 สัปดาห์²¹

ยายับยั้งการหดตัวของมดลูกเพื่อชะลอการคลอดก่อนกำหนด หมายถึง ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน ที่ถูกนำมาใช้เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนด โดยปัจจุบันมีใช้ 2 ประเภท คือ โปรเจสเตอโรนธรรมชาติที่ใช้ใส่หรือสอดในช่องคลอด มีขนาด 200 มก. ใช้สอดวันละครั้ง และขนาด 90 มก. ใช้ใส่ใน

ช่องคลอดวันละครั้ง และโปรเจสเตอโรนสังเคราะห์รูปแบบที่ใช้ คือ 17-Alpha Hydroxy progesterone Caproate (17-OPH-C) ขนาด 250 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ สัปดาห์ละครั้ง¹⁷ งานวิจัยนี้ใช้ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนแบบธรรมชาติสอดเข้าช่องคลอดวันละครั้ง

ระยะปลอดเหตุการณ์การคลอดก่อนกำหนด หมายถึง การวิเคราะห์ข้อมูลประกอบด้วย ข้อมูลประเภทของเหตุการณ์ (Event) และระยะเวลาจากจุดเริ่มต้นจนถึงเหตุการณ์ (Time to Event) โดยนำข้อมูลที่ไม่ทราบว่าเกิดเหตุการณ์ขึ้นหรือไม่ (Censored) มาวิเคราะห์ร่วมด้วย²² ทั้งนี้ ในงานวิจัยนี้ เหตุการณ์ คือ การคลอดก่อนกำหนด ส่วนระยะเวลาจากจุดเริ่มต้นจนถึงเหตุการณ์ คือ ระยะที่ได้รับยายับยั้งการหดตัวของมดลูกเพื่อชะลอการคลอดก่อนกำหนดตั้งแต่วันที่ได้รับการรักษา จนถึงเหตุการณ์การคลอดก่อนกำหนด หรือยังไม่คลอด ณ เวลาที่ทำการวิเคราะห์

กรอบแนวคิดในการวิจัยจากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง พบปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด 4 สาเหตุหลัก คือ ปัจจัยด้านสภาพแวดล้อมและกรรมพันธุ์ ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับมารดา ปัจจัยด้านภาวะแทรกซ้อนทางนรีเวช ปัจจัยด้านทารก และปัจจัยด้านการป้องกัน แต่เนื่องด้วยข้อจำกัดของฐานข้อมูลทุติยภูมิของโรงพยาบาล จึงมีข้อมูลสำคัญในการวิเคราะห์ไม่ครบทุกสาเหตุ โดยขาดปัจจัยเสี่ยงด้านสภาพแวดล้อมและกรรมพันธุ์ของหญิงตั้งครรภ์ และปัจจัยด้านการป้องกัน แต่งานวิจัยนี้ได้เพิ่มการวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์การคลอดก่อนกำหนด ซึ่งได้ผนวกความเสี่ยง ณ เวลาที่ได้รับยายับยั้งการหดตัวของมดลูกเพื่อชะลอการคลอดก่อนกำหนด ซึ่งการศึกษาในเรื่องดังกล่าวยังมีค่อนข้างจำกัด



ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดในการวิจัยที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรม

วิธีดำเนินการวิจัย (Methodology)

งานวิจัยนี้มีรูปแบบการวิจัยหลักเป็นการวิจัยแบบภาคตัดขวาง (Cross-Sectional Study) โดยมีการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด และรูปแบบวิจัยรองเป็นการศึกษาตามรุ่นย้อนหลัง (Retrospective Cohort Study) เพื่อใช้วิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับระยะปลอดเหตุการณ์การคลอดก่อนกำหนด

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง คือ หญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยาขับยั้งการหดตัวของมดลูกเพื่อชะลอการคลอดก่อนกำหนด ที่มารับบริการฝากครรภ์เพื่อคลอดในโรงพยาบาล

แก๊งค์รื้อ ในรอบ 3 ปี ระหว่าง พ.ศ.2563 ถึง 2565 ทั้งหมด 321 ราย ทำการทดสอบขนาดตัวอย่างด้วยสูตรคำนวณขนาดตัวอย่าง Multiple Logistic Regression ด้วย

$$\text{สูตร } n = \frac{n}{1-r^2_{(1,2,3,\dots,p)}}$$

โดย r^2 คือ ค่าสัดส่วนความแปรปรวน X_1 กับตัวแปรอิสระอื่น ๆ เช่น $X_2, X_3, \dots, X_p$

$$\text{และ } \frac{1}{(1-p^2_{(1,2,3,\dots,p)})}$$

คือ ค่า variance Inflation Factor หรือ VIF จะใช้ขนาดตัวอย่างสูงสุด 400 ราย กรณีเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ 50 รายต่อตัวแปร 1 ตัว หรือคำนวณตามสูตร ขนาดตัวอย่างนี้จะมี

ความเหมาะสมในระดับปานกลาง ตามสูตร $100 + 30(i)^{23}$ และสูตรคำนวณขนาดตัวอย่าง กรณีใช้ Cox Model โดยวิธีการของ Generalized Log-Rank (GLR) เมื่อกำหนดให้ $\alpha = 0.05$ และ $\beta = 0.20$ และกำหนดค่า Relative Hazard (RH Group1/Group0) = 0.43 พบว่า ขนาดตัวอย่างสูงสุด 560 ราย ซึ่งต้องเกิดเหตุการณ์ สัดส่วนของผู้สัมผัสมีความเสี่ยงร้อยละ 90 ขึ้นไป เมื่อเทียบกับจำนวนผู้ที่ไม่สัมผัส ความเสี่ยง ขณะที่การสัมผัสความเสี่ยงในสัดส่วนที่ ลดน้อยลงมา (ต่ำกว่าร้อยละ 80) ขนาดตัวอย่าง ไม่เกิน 328 ราย²⁴

จากการพิจารณาขนาดตัวอย่าง ในการวิจัย (321 ราย) พบว่า การวิเคราะห์ ขนาดตัวอย่างด้วยสถิติ Multiple Logistic Regression และการวิเคราะห์ขนาดตัวอย่าง ด้วย Cox Model ได้ขนาดตัวอย่างใกล้เคียง กับงานวิจัยนี้ หรือมีขนาดมากกว่าเพียง เล็กน้อย จึงพิจารณาแล้วเห็นว่าขนาด ตัวอย่าง 321 ราย สามารถตอบคำถามตาม วัตถุประสงค์ได้

ตัวแปรที่ใช้ในการวิจัย

ตัวแปรที่ใช้ในการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด มี 8 ตัวแปร ประกอบด้วย ระยะเวลา ที่ได้รับยาขับยั้งการหดตัวของมดลูก อายุ ของหญิงตั้งครรภ์ขณะทำการวิเคราะห์ข้อมูล วิธีการคลอด ประวัติการคลอดก่อนกำหนด น้ำหนักทารก ขนาดการเปิดของปากมดลูก ขณะคลอด ค่าแอลการ์สเกอร์ของทารก และ

ภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ ซึ่งเกือบทุกตัวแปรเป็นตัวแปรต่อเนื่อง (Continuous Data) มีเพียง ตัวแปรวิธีการคลอด ประวัติ การคลอดก่อนกำหนด และภาวะแทรกซ้อน ระหว่างตั้งครรภ์ ที่เป็นตัวแปรแบ่งกลุ่ม (Categorical Data)

ส่วนการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับระยะปลอดเหตุการณ์การคลอดก่อนกำหนด มีตัวแปรนำเข้า 4 ตัวแปร ประกอบด้วย อายุของหญิงตั้งครรภ์ขณะทำการวิเคราะห์ข้อมูล ประวัติการคลอดก่อนกำหนด ขนาดการเปิดของปากมดลูกขณะคลอด และภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยและการเก็บรวบรวมข้อมูล ใช้แบบบันทึกข้อมูลแบบไฟล์ Excel ซึ่งผู้วิจัยได้ออกแบบ โดยมีตัวแปรที่ทำการเก็บรวบรวมข้อมูล 8 ตัวแปร และเพิ่มรหัส ID โดยตัดข้อมูลบางส่วน เช่น ชื่อ - สกุล และเลข HN ของผู้รับบริการออก โดยได้ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลตามระบบ คือ ขออนุมัติการใช้ข้อมูลผ่านผู้บริหารขององค์กร และตรวจสอบเบื้องต้นด้วยวิธี Visual Check รวมถึงการนำเข้าโปรแกรมคอมพิวเตอร์เพื่อตรวจสอบอีกครั้ง

สถิติวิเคราะห์

การพรรณนาข้อมูลในภาพรวม ใช้สถิติพรรณนา เช่น ความถี่ ร้อยละ ในกรณีเป็นตัวแปรแบบ Categorical Data และค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน กรณีเป็นตัวแปรแบบ Continuous Data

การวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด ใช้สถิติวิเคราะห์ Multiple Logistic Regression โดยสมการ

$$P_y = \frac{e^{b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 + \dots + b_p X_p}}{1 + e^{b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 + \dots + b_p X_p}}$$

ทำการ fit model ด้วยวิธี backward elimination และทดสอบความเหมาะสมของโมเดลด้วยวิธีของ Hosmer & Lemeshow

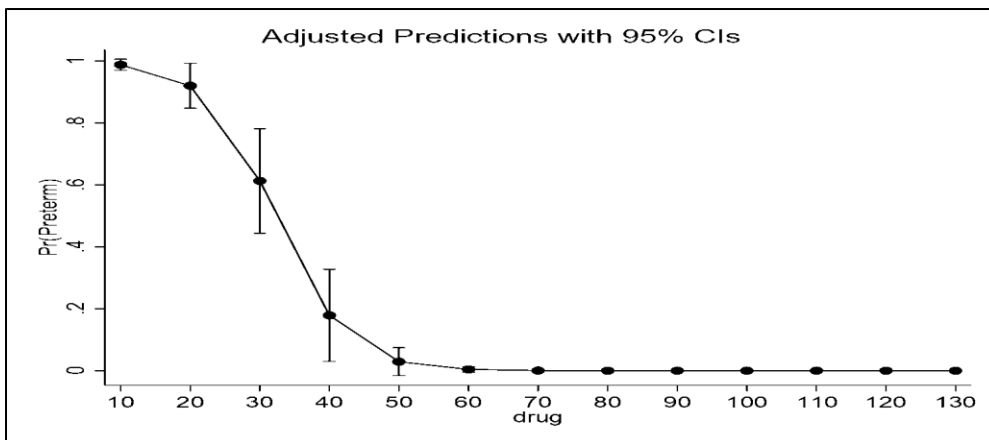
ส่วนการวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ และปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับระยะปลอดเหตุการณ์ ใช้สถิติวิเคราะห์ Kaplan-Meier และ Cox Proportional Hazard Model

ผลการวิจัย (Result)

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง
กลุ่มตัวอย่างจำนวน 321 ราย เป็นหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยาขับยั้งการหดตัวของมดลูกเพื่อชะลอการคลอดก่อนกำหนด โดยมีอายุเฉลี่ย 26.39 ปี (SD.=4.92; Min = 15, Max = 40) และจำนวนวันเฉลี่ยที่ได้รับยาขับยั้ง เท่ากับ 71.87 วัน (SD.= 1.68; Min = 9, Max = 123)

ทั้งนี้ กลุ่มตัวอย่าง เคยมีประวัติคลอดก่อนกำหนด 166 ราย (ร้อยละ 51.7) และมีภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์ร้อยละ 28.0 นอกจากนี้ในครรภ์ปัจจุบัน เป็นการผ่าตัดคลอด 142 ราย (ร้อยละ 44.2) ทั้งนี้ น้ำหนักแรกคลอดเฉลี่ย 2,835.53 กรัม (SD.=498.66; Min = 1,220, Max = 4,360) ทั้งนี้ พบทารกที่น้ำหนักน้อยกว่า 2,500 กรัม ประมาณร้อยละ 29.3 และพบว่าทารกส่วนใหญ่มีการตอบสนองค่อนข้างดี โดยทารกที่พบ ค่าแอปการสกออร์น้อยกว่า 7 พบเพียงร้อยละ 0.3 ผลการคลอดของกลุ่มตัวอย่างดังกล่าว เป็นการคลอดก่อนกำหนด 61 ราย คิดเป็นร้อยละ 19.0

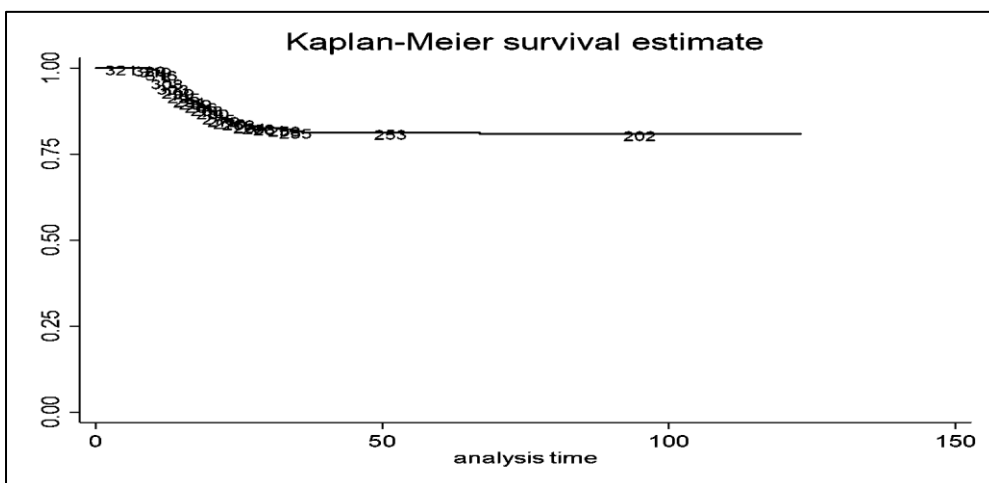
ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด จากปัจจัยนำเข้า 8 ตัวแปร เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด ผลจากสถิติวิเคราะห์ Multiple Logistic Regression พบว่า มีเพียงปัจจัยเดียวที่มีผลต่อการคลอดก่อนกำหนดในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยาขับยั้งการหดตัวของมดลูก คือ ระยะเวลาที่ได้รับยาขับยั้งนั้น โดยจำนวนวันที่ได้รับยาขับยั้งเพิ่มขึ้นมีโอกาสลดอัตราการคลอดก่อนกำหนดร้อยละ 8 ถึงร้อยละ 33 (Odds Ratio_{reciprocal} = 1.20; 95% CI: 1.08, 1.33) ดังภาพที่ 2



ภาพที่ 2 แนวโน้มการลดลงของอัตราการคลอดก่อนกำหนดเมื่อได้รับยายับยั้งเพิ่มขึ้นแต่ละวัน

ระยะปลอดเหตุการณ์การคลอดก่อนกำหนดและปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์ การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์จากจำนวนหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยายับยั้งการหดตัวของมดลูกเพื่อชะลอการคลอดก่อนกำหนด 321 ราย ในระยะติดตาม 23,072 คน-วัน มีการคลอดก่อนกำหนด 61 ราย คิดเป็นอัตราคลอดก่อนกำหนดเท่ากับ 0.3/100 คน-วัน

จำนวนการเกิดอัตราดังกล่าว ยังไม่ถึงร้อยละ 25 ของจำนวนทั้งหมด ทั้งนี้ จำนวนการเกิดเหตุการณ์คลอดก่อนกำหนดหลังจากได้รับยายับยั้งที่สิ้นสุด คือ 9 วัน (Survival Function = 99.69; 95% CI: 97.81, 99.96) และระยะยาวที่สุด คือ 123 วัน (Survival Function = 80.87; 95% CI: 76.10, 84.79) ดังภาพที่ 3



ภาพที่ 3 กราฟระยะปลอดเหตุการณ์การคลอดก่อนกำหนดในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยายับยั้งการหดตัวของมดลูก

และเมื่อวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับระยะปลอดเหตุการณ์การคลอดก่อนกำหนดโดยมีปัจจัยนำเข้า 4 ตัวแปรพบว่า ขนาดการเปิดของปากมดลูกก่อนคลอด และภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด โดย ขนาดของปากมดลูกที่เปิดน้อยกว่า 15 ซม. มีโอกาสเสี่ยงที่จะพบการคลอดก่อนกำหนดมากกว่าขนาดของปากมดลูกที่เปิดมากกว่า 15 ซม. 39.63 เท่า หรืออาจพบในประชากรที่มีลักษณะคล้ายกับการศึกษา

15.71 ถึง 99.98 เท่า (Hazard Ratio = 39.63; 95% CI: 15.71, 99.98)

ขณะเดียวกัน การมีภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ มีโอกาสเสี่ยงที่จะพบการคลอดก่อนกำหนด มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน 3.42 เท่า ประเมินการณ์ในประชากร อยู่ระหว่าง 1.41 ถึง 8.31 เท่า (Hazard Ratio = 3.42; 95% CI: 1.41, 8.31) โดยปัจจัยทั้งสองตัวแปร มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-Value < 0.05)

ตารางที่ 1 ผลวิเคราะห์เชิงพหุ ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระยะปลอดเหตุการณ์การคลอดก่อนกำหนด

ตัวแปร	n (%)	¹ HR _{crude}	² HR _{Adjusted}	95% CI	p-value*
ปากมดลูกเปิด					< 0.001
- มากกว่า 15 ซม.	128(39.9%)	-	-	-	
- น้อยกว่า 15 ซม.	27(8.4%)	39.63	39.63	15.71, 99.98	
- Missing	166(51.7%)	-	-	-	
ภาวะแทรกซ้อน					0.005
- ไม่มี	231(72.0%)	-	-	-	
- มีภาวะแทรกซ้อน	90(28.0%)	11.69	3.42	1.41, 8.31	

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย (Discussion and Conclusion)

หญิงตั้งครรภ์ที่มีข้อบ่งชี้ที่ต้องได้รับยายับยั้งการหดตัวของมดลูกเพื่อชะลอการคลอดก่อนกำหนด จำนวน 321 ราย มีอัตราการคลอดก่อนกำหนดร้อยละ 19.0 โดยปัจจัยที่มีผลต่อการป้องกันการคลอดก่อน

กำหนด คือ ระยะเวลาที่ได้รับยายับยั้งการหดตัวของมดลูก ซึ่งหากได้รับเพิ่มขึ้นมีโอกาสดคลอดก่อนกำหนดลดลงร้อยละ 8 ถึง 33 และเมื่อวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์การคลอดก่อนกำหนด พบว่า อุบัติการณ์คลอดก่อนกำหนด 0.3/100 คน-วัน และพบว่าขนาดการเปิดของปากมดลูกก่อนคลอด และภาวะ

แทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการคลอดก่อนกำหนด จากผลการวิจัยนำไปสู่ประเด็นการอภิปราย ดังนี้

ยายับยั้งการหดตัวของมดลูกกับการชะลอการคลอดก่อนกำหนด ถึงแม้หญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนดจะได้รับยายับยั้งการหดตัวของมดลูกซึ่งมีผลชะลอการคลอดก่อนกำหนดได้ แต่ผลการวิจัยยังระบุว่า การคลอดก่อนกำหนดยังคงมีอยู่ แม้ปรากฏการณ์ดังกล่าวจะเกิดขึ้นไม่สมบูรณ์ก็ตาม (ร้อยละ 19.0 หรือประมาณ 1 ใน 5) แสดงถึงประสิทธิผลของยายับยั้งดังกล่าว จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องพบว่า การใช้ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนชนิดสอดทางช่องคลอดในกลุ่มการตั้งครรภ์แฝดช่วยลดความเสี่ยงของการคลอดก่อนกำหนดได้ โดยเฉพาะช่วงอายุครรภ์ 30 - 35 สัปดาห์ ทั้งนี้ยังไม่พบผลกระทบต่อการพัฒนาการทางระบบประสาทของทารกในช่วงวัยเด็ก นอกจากนี้ รายงานยังระบุว่าโปรเจสเตอโรนได้ผลดีในหญิงตั้งครรภ์ที่มีปากมดลูกสั้น และสามารถลดอัตราคลอดก่อนกำหนดได้ราวร้อยละ 0.5 นอกจากนี้ ยังพบว่าโปรเจสเตอโรนสังเคราะห์ก่อให้เกิดผลกระทบต่อทารกและมารดา เช่น ภาวะเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ได้มากกว่าโปรเจสเตอโรนธรรมชาติ²⁰

จากการวิจัยนี้ พบว่า ยายับยั้งการหดตัวของมดลูกหรือฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนมีผลต่อการลดอัตราการคลอดก่อนกำหนดในหญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อการคลอด

ก่อนกำหนดได้ สอดคล้องกับรายงานวิจัยที่ทบทวนวรรณกรรม แต่ยังไม่สามารถลดการคลอดก่อนกำหนดได้ทั้งหมด ทั้งยังมีภาวะเสี่ยงบางอย่างที่ต้องพึงระวัง ดังนั้น การใช้ตามคำแนะนำอย่างเคร่งครัด เป็นแนวทางที่ควรปฏิบัติ

ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด มีหลากหลายปัจจัย แต่แบ่งออกเป็นปัจจัยหลักๆ 4 ด้าน คือ ปัจจัยด้านสภาพแวดล้อมและกรรมพันธุ์^{5, 6, 7, 8, 9} ปัจจัยด้านมารดา^{7, 10, 11} ปัจจัยแทรกซ้อนทางนรีเวช^{6, 7, 10, 12, 13, 14} ปัจจัยด้านทารก⁵ และปัจจัยป้องกันการคลอดก่อนกำหนด^{8, 9, 10, 15} แต่เนื่องจากงานวิจัยนี้ ใช้ฐานข้อมูลทุติยภูมิในการวิเคราะห์ ซึ่งมีข้อจำกัดในเรื่องข้อมูลที่จัดเก็บ มีไม่ครบทุกปัจจัย ดังนั้น สิ่งที่ค้นพบจึงมีเพียงปัจจัยระยะเวลาการได้รับยายับยั้งการหดตัวของมดลูก โดยไม่พบปัจจัยอื่นๆ ที่มีความสัมพันธ์

ประเด็นดังกล่าว อภิปรายว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด มีผลแตกต่างกันไปตามสภาพพื้นที่ ข้อมูล และจุดมุ่งหมายของการวิจัย โดยความน่าจะเป็นคือ ปัจจัยเสี่ยงทั้ง 4 ด้านเบื้องต้น แต่งานวิจัยนี้กลับไม่พบปัจจัยเสี่ยงใดๆ ซึ่งอาจเกิดจากการได้รับยายับยั้งการหดตัวของมดลูกของกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ตัวอย่าง ซึ่งมีบางราย

งานวิจัยได้อ้างถึงประสิทธิผลในการต้าน
ปัจจัยเสี่ยงของยาหรือฮอร์โมนดังกล่าว²⁰

**ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับ
ระยะปลอดเหตุการณ์การคลอดก่อน
กำหนด** งานวิจัยนี้ได้วิเคราะห์ระยะปลอด
เหตุการณ์การคลอดก่อนกำหนดและปัจจัย
เสี่ยงที่มีความสัมพันธ์ โดยนำตัวแปรระยะ
เวลาการได้รับยาที่ยับยั้งการหดตัวของมดลูก
ซึ่งเป็นปัจจัยเดียวที่มีความสัมพันธ์กับการ
คลอดกำหนดมาร่วมวิเคราะห์ ผลวิจัยชี้ว่า
ขนาดการเปิดของมดลูก และภาวะแทรกซ้อน
ระหว่างตั้งครรภ์ เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อ
ระยะปลอดเหตุการณ์การคลอดก่อนกำหนด
หมายความว่า ถึงแม้หญิงตั้งครรภ์ที่มีความ
เสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนดจะได้รับยา
ยับยั้งการหดตัวของมดลูกซึ่งเป็นฮอร์โมน
โปรเจสเตอโรนที่มีประสิทธิผลต่อการชะลอ
หรือลดการคลอดก่อนกำหนดได้ แต่ยังพบว่า
ขนาดการเปิดของปากมดลูกขณะคลอด และ
ภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ ยังเป็นปัจจัย
สำคัญที่อาจก่อให้เกิดการคลอดก่อนกำหนดได้

ทั้งนี้ มีรายงานวิจัยหลายแหล่ง ทั้ง
ในยุโรป เช่น ประเทศอียิปต์⁷ แอฟริกา เช่น
แอฟริกาตะวันออก¹⁰ เอธิโอเปีย⁹ หรือเคนยา¹⁴
ทวีปเอเชีย เช่น อินเดีย⁶ หรือไทย¹⁵ ระบุว่า
ภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ เป็นปัจจัย
เสี่ยงสำคัญต่อการคลอดก่อนกำหนด โดย
ภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวอาจประกอบด้วย
หลายปัจจัย เช่น ภาวะความดันโลหิตสูง ภาวะ
เบาหวาน เป็นต้น จึงอาจกล่าวได้ว่า หญิง

ตั้งครรภ์หากเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่าง
ตั้งครรภ์ ถึงแม้จะได้รับยาหรือฮอร์โมนเพื่อ
ชะลอการคลอดก่อนกำหนด ก็อาจเกิดปัญหา
ดังกล่าวได้เช่นเดิม ขณะที่ ปัจจัยการเปิดของ
ปากมดลูกเป็นกลไกหนึ่งซึ่งมีผลต่อระยะ
ปลอดเหตุการณ์การคลอดก่อนกำหนด ซึ่งอาจ
เป็นผลเชื่อมโยงกับภาวะแทรกซ้อนระหว่าง
ตั้งครรภ์

ข้อเสนอแนะ

จากผลวิจัย ผู้วิจัยมีข้อเสนอแนะ
เพื่อพัฒนาแนวทางการป้องกันการคลอด
ก่อน กำหนด ดังนี้

1. การให้ยาที่ยับยั้งการหดตัวของ
มดลูกเพื่อชะลอการคลอดก่อนกำหนด ควร
ดำเนินการต่อไป เนื่องจากเป็นวิธีการที่ได้ผลดี
ในปัจจุบัน แต่ต้องดำเนินการตามมาตรฐาน
ที่หน่วยงานด้านสาธารณสุขกำหนด

2. การลดความเสี่ยงต่อการเกิด
ภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์เป็นสิ่ง
สำคัญ ซึ่งการฝากครรภ์คุณภาพครบตาม
มาตรฐานเป็นสิ่งที่หลายรายงานวิจัยได้ให้
คำแนะนำไว้ โดยวิธีการดังกล่าวครอบคลุม
ทั้งจำนวนครั้ง มาตรฐาน และนวัตกรรมใหม่

เอกสารอ้างอิง (Reference)

1. วราภรณ์ แสงทวีสิน, ศุภวัชร บุญเกษิดีเดช,
วิบูลย์ กาญจนพัฒนกุล และสุนทร อ้อ
เผ่าพันธุ์. การแพทย์ไทย 2554 - 2557.
กรุงเทพมหานคร: กระทรวงสาธารณสุข;
2558.

2. Rexhausen J, Wilson S, Jones M, Heath J. **The Economic Impact of Preterm Birth.** USA: Economics Center; 2014.
3. Henderson J, Carson C, Redshaw M. **Impact of preterm birth on maternal well-being and women's perceptions of their baby : a population-based survey.** BMJ OPEN 2016; doi:10.1136/bmjopen-2016-012676: 1-8.
4. สายฝน ขวาลไพฑูรย์ และสุจินต์ กนกพงษ์ศักดิ์. **ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดและภาวะน้ำเดินในครรภ์ก่อนกำหนด.** เวชบัณฑิตยสาร 2554; 4(2) : 25-39.
5. Muhumed II, Kebira JY, Mabalhin MO. **Preterm Birth and Associated Factors Among Mothers Who Gave Birth in Fafen Zone Public Hospitals Somali State Eastern Ethiopia.** R & Reports in Neo 2021; 11: 23-33.
6. Devi TC, Singh HS. **Prevalence and associated risk factors of preterm birth in India : A review.** J of P Health & Dev 2021; 19: 209-26.
7. El-Beltagy NS, Rocca MM, TahaEl-Weshali HM, Hamid Ali MSA. **Risk Factors for Preterm Labor among Women Attending El Shatby Maternity University Hospital, Alexandria, Egypt.** Arch Nurse Practice Care 2016; 2: 45-49
8. Defilipo EC, Chagas PS, Drumond CM, Ribeiro LC. **Factors associated with premature birth : a case-control study.** Rev Paul Pediatr 2021; 1-10.
9. Fetene G, Tesfaye T, Negesse Y, Dulla D. **Factors associated with preterm birth among mothers who gave birth at public Hospitals in Sidama regional state Southeast Ethiopia : Unmatched case-control study.** PLOS ONE 2022; 17: 1-13.
10. Laelago T, Yohannes T, & Tsige G. **Determinants of preterm birth among mothers who gave birth in East Africa : systematic review and meta-analysis.** Italian Journal of Pediatrics 2020; 46: 1-14.
11. Brito de Medeiros BK, Cornetta MC, Crispim JO, Cobucci RN. **Risk Factors Associated with Preterm Birth in Brazilian Maternal and Child Health Hospital.** Obs & Gyno Cases - Reviews 2018; 5: 1-5.
12. Dahman HAB. **Risk factors associated with preterm birth : a retrospective study in Mukalla Maternity and Childhood Hospital, Hadhramout Coast/Yemen.** Sudanese Journal of Paediatrics 2020; 20: 99-110.

13. Diaz-Rodriguez A, Feliz-Matos L, Matuk CBR. Risk factors associated with preterm birth in the Dominican Republic : a case-control study. *BJM Open* 2020; 1-7.
14. Wagura P, Wasunna A, Laving A, Wamalwa D, Ng'ang'a P. Prevalence and factors associated with preterm birth at Kenyatta national hospital. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2018; 18: 1-8.
15. Intaraphet S, Kongpechr S, Mahawerawat S, Potchana R. Risk Factors and Outcomes of Preterm Birth among Northeast Thai Teenage Mothers in Thailand. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology* 2021; 13: 110-116.
16. Di Renzo GC, Tosto V, Tsibizova V, Fonseca E. Prevention of Preterm Birth with Progesterone. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10: 1-11.
17. Romero R, Yeo L, Chaemsaitong P, Chaiworapongsa T, & Hassan S. Progesterone to prevent spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 19: 1-28.
18. Norwitz ER, & Caughey AB. Progesterone Supplementation and the Prevention of Preterm Birth. *Review in Obs et Gyne* 2011; 4: 60-72.
19. ถนอม มະโนทัย. การใช้ progesterone รักษาผู้ป่วยที่มีอาการจะแท้ง. *จุฬาลงกรณเวชสาร* 2516; 18(2): 131-136.
20. Norman JE. Progesterone and preterm birth. *International Journal Gynecology obstetrics* 2020; 150: 24-30.
21. วิไลพรรณ สวัสดิ์พานิชย์. การพยาบาลมารดาหลังคลอด. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: ศรีศิลป์การพิมพ์จำกัด; 2554.
22. บัณฑิต ถิ่นคำรพ. แนวปฏิบัติสำหรับการวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์. ภาควิชาชีวสถิติและประชากรศาสตร์ คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น. พิมพ์ครั้งที่ 1. ขอนแก่น: มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2544
23. Bujang MA, Sa'At N, Sidik AB, Joo LC. Sample size guidelines for logistic regression from observational studies with large population. *National Library of Medicine* 2018; 25: 122-130.
24. Xu R, Shaw PA, & Methrotra DV. Hazard Ratio Estimation in Small Samples. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 2018; 10: 139-149.