

นิพนธ์ต้นฉบับ

**การเปรียบเทียบผลของการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้าย
ของโรงพยาบาลพุทธโสธร****ยุทธนา จันะโร, พ.บ.**

กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลพุทธโสธร จังหวัดฉะเชิงเทรา

Received: December 16, 2019 Revised: January 8, 2020 Accepted: March 4, 2020**บทคัดย่อ**

ที่มาของปัญหา: การคลอดก่อนกำหนดเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดความพิการ และเพิ่มอัตราการป่วยตายของทารกแรกเกิดอย่างมาก ปัญหาที่พบบ่อยได้แก่ ภาวะแทรกซ้อนของระบบทางเดินหายใจ การให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์แก่หญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนด จะมีผลช่วยกระตุ้นการทำงานของปอดทารก ซึ่งเป็นที่ยอมรับในประสิทธิภาพของยาดังกล่าว เมื่อให้ในช่วงอายุครรภ์ก่อน 34 สัปดาห์ ต่อมาได้มีความพยายามในการศึกษาถึงผลการให้ยาในหญิงคลอดก่อนกำหนด ในช่วงอายุครรภ์ตั้งแต่ 34 สัปดาห์ขึ้นไป เพื่อนำไปสู่การลดภาวะแทรกซ้อนของทารกที่คลอดก่อนกำหนด และส่งผลพัฒนาคุณภาพมารดาและทารกต่อไป

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบผลของการให้และไม่ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ครบ 4 ครั้ง ในช่วงอายุครรภ์ 34 ถึงก่อน 37 สัปดาห์ ของหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้าย

วัสดุและวิธีการ: การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยศึกษาเชิงวิเคราะห์ (cohort study) เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของหญิงตั้งครรภ์ที่คลอดก่อนกำหนดในโรงพยาบาลพุทธโสธร อายุครรภ์ตั้งแต่ 34 สัปดาห์ถึงก่อน 37 สัปดาห์ จำนวน

249 คน กลุ่มศึกษาได้รับยา Dexamethasone ครบ 4 ครั้ง จำนวน 119 ราย และกลุ่มควบคุม ไม่ได้รับยา Dexamethasone จำนวน 130 คน เปรียบเทียบผลที่เกิดขึ้นเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจของทารกแรกเกิด ภาวะหายใจลำบาก ภาวะหายใจเร็วในทารกแรกเกิด และภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ เช่น ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ภาวะตัวเหลือง ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ภาวะซีด

ผลการศึกษา: กลุ่มหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้ายที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ครบ 4 ครั้ง พบทารกมีภาวะ Respiratory distress ลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบ 8 ราย (ร้อยละ 6.7) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา พบ 26 ราย (ร้อยละ 20) ($p = 0.002$, relative risk = 0.34, confidence interval = 0.16–0.17) ส่วนภาวะหายใจลำบาก ภาวะหายใจเร็วในทารกแรกเกิด และภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: การให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้าย มีผลลดอัตราการเกิดภาวะหายใจลำบาก ในทารกแรกเกิดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

คำสำคัญ: คลอดก่อนกำหนดระยะท้าย, ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์, ภาวะหายใจลำบาก

Original article

**Comparison of the Effects of Corticosteroids in Late Preterm Pregnancy
at Buddhasothorn Hospital****Yuttana Chanwaro, M.D.**

Department of Obstetrics and Gynecology, Buddhasothorn Hospital, Chachoengsao Province

Abstract

Background: Preterm birth is a significant factor influencing the morbidity and mortality rates of newborns. Common problems can be associated with complications of the respiratory system. The administration of corticosteroids in women with threatened late preterm delivery can help stimulate fetal lung maturity. Furthermore, corticosteroids have been shown to exhibit efficiency capacity when used for preterm labor and delivery before 34 weeks of gestation. Thus, the researcher endeavored to study about corticosteroids efficiency for preterm labor and delivery after 34 weeks to decrease complications in premature babies. As a result, the developmental quality of mothers and infants can be enhanced moving forward.

Objective: To compare the results and effects between 4 shots of corticosteroid injections group and inexperienced group in late preterm infants (34-before 37 weeks gestational age).

Materials and methods: This research was a cohort study accomplished by collecting data from medical records. A total of 249 persons comprised the retrospective study sample of pregnant women during 34 weeks and before 37 weeks of gestational

age. There are 4 shots of corticosteroids injections group and an inexperienced group, comprising 119 persons and 130 persons, respectively. Moreover, comparison was carried out in terms of respiratory complications such as respiratory distress, transient tachypnea of the newborn, severe sepsis, jaundice, hypoglycemia, etc.

Results: From the study, the results revealed that the pregnant women group who received 4 shots of corticosteroid injections showed a rate of neonatal respiratory distress that was statistically significant for 8 persons (6.7%) compared to 26 persons in the inexperienced group (20%) ($p = 0.002$, relative risk = 0.34, confidence interval = 0.16-0.17). Furthermore, respiratory distress syndrome, Transient tachypnea of the newborn did not show any difference or statistical significance in the results or other complications.

Conclusion: Administration of corticosteroids in late preterm pregnancies significantly decreased the rate of respiratory distress.

Keywords: late preterm, corticosteroid, respiratory distress

บทนำ

การคลอดก่อนกำหนดเป็นปัญหาสำคัญในทุกๆ ประเทศ ในปี ค.ศ. 2010 มีเด็กคลอดก่อนกำหนดประมาณ 15 ล้านคน ซึ่งคิดเป็น 1 ใน 10 ของการคลอดทั้งหมด และมีอัตราเพิ่มขึ้นในทุกๆ ปี¹ โดยภาวะการคลอดก่อนกำหนด เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะความพิการ และเพิ่มอัตราการป่วยตายของทารกปริกำเนิดเป็นอย่างมาก¹⁻³

คำจำกัดความของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในแต่ละสถาบันมีความแตกต่างกัน โดยนับตั้งแต่ 20 สัปดาห์ ถึงก่อน 37 สัปดาห์¹ หรือตั้งแต่ 28 สัปดาห์ ถึงก่อน 37 สัปดาห์ นับจากวันแรกของการมีประจำเดือนครั้งสุดท้าย⁴ และตั้งแต่ปี ค.ศ. 2005 เริ่มมีการแบ่งทารกที่คลอดก่อนกำหนดตามอายุครรภ์ก่อนครบ 34 สัปดาห์ ว่าเป็นทารกคลอดก่อนกำหนดระยะแรก (early preterm) และอายุครรภ์ตั้งแต่ 34 สัปดาห์ถึงก่อน 37 สัปดาห์ เป็นทารกคลอดก่อนกำหนดระยะท้าย (late preterm)² ทั้งนี้ อัตราการตายของทารกแรกเกิดทั้งหมดร้อยละ 75 มีสาเหตุมาจากการคลอดก่อนกำหนด โดยพบว่าทารกคลอดก่อนกำหนดระยะท้าย พบได้มากกว่าร้อยละ 70 ของทารกคลอดก่อนกำหนดทั้งหมด มีแนวโน้มว่าจะเกิดผลกระทบในระยะยาว เนื่องจากการเจริญเติบโตของอวัยวะต่างๆ ยังพัฒนาไม่สมบูรณ์ ส่วนใหญ่มักเกิดปัญหาการหายใจลำบาก ภาวะทารกแรกคลอดน้ำหนักน้อย ภาวะเลือดออกในสมอง ภาวะติดเชื้อในลำไส้ในปอด ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ความพิการของสมอง ซึ่งมีผลต่อการมองเห็น การพูด รวมถึงความผิดปกติของระบบประสาท ซึ่งส่งผลกระทบต่อการพัฒนาด้านสติปัญญา เป็นปัญหาทางสังคมและประเทศในอนาคต^{3,5,6}

ภาวะหายใจลำบาก เป็นโรคที่พบบ่อยในทารกแรกเกิดที่คลอดก่อนกำหนด มักจะพบบ่อยกว่าทารกที่คลอดครบกำหนด⁷ ภาวะดังกล่าวเกิดจากการขาดสารลดแรงตึงผิว (surfactant) ซึ่งเป็นสารสำคัญ ที่เคลือบอยู่บริเวณ Alveolar surface ทำให้มีการขยายตัวของถุงลม เพิ่มความยืดหยุ่นของปอด ลดแรงการหายใจ ช่วยให้ถุงลมขยายตัวคงขนาดอยู่ได้ และลดแรงดันที่ทำให้ถุงลมขยายตัว จากกลไกดังกล่าว ถ้าขาดสารลดแรงตึงผิว (surfactant) จะทำให้เกิดภาวะหายใจลำบาก^{1,8} นอกจาก

นี้ยังมีผลเกี่ยวข้องกับการเพิ่มความเสี่ยงที่จะพบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง ทั้งระยะเฉียบพลันและระยะยาว แม้ว่าความชุกและความรุนแรงของภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิดที่คลอดก่อนกำหนด จะพบบ่อยในทารกที่คลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์ห่างจากครบกำหนดมากๆ แต่ภาวะนี้ยังสามารถพบได้ในทารกคลอดก่อนกำหนดระยะท้ายและทารกคลอดครบกำหนดระยะต้นอีกด้วย (37 สัปดาห์ถึงก่อน 38 สัปดาห์) ซึ่งนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงมากจนกระทั่งเสียชีวิตได้¹ การให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นที่ยอมรับโดยทั่วไปในประสิทธิภาพเมื่อใช้ในหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดในช่วงอายุครรภ์ไม่เกิน 34 สัปดาห์^{7,9-11} โดยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มีผลในการช่วยกระตุ้นการทำงานของปอดทารก เพื่อลดการเกิดภาวะหายใจลำบากในทารก แม้ว่าไม่มีข้อมูลเพียงพอ ในการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ว่า จะมีประสิทธิภาพในหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดที่มีภาวะแทรกซ้อนจากความดันโลหิตสูง เบาหวาน ครรภ์แฝด และทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์ แต่ยังมีข้อสงสัยว่า มีเหตุผลเพียงพอ และมีประโยชน์ในการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดเหล่านี้² อย่างไรก็ตามในทางการแพทย์ได้มีความพยายามศึกษาวิจัยถึงการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้ายคือช่วงอายุครรภ์ตั้งแต่ 34 สัปดาห์ถึงก่อน 37 สัปดาห์ เพื่อกระตุ้นการทำงานของปอดทารก โดยงานวิจัยที่ผ่านมาพบทั้งกรณีที่สามารถลดและไม่ลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิด^{7,12,13}

โรงพยาบาลพุทธโสธรเป็นโรงพยาบาลศูนย์ระดับตติยภูมิ มีอัตราการคลอดเฉลี่ย 3,000 รายต่อปี มีอัตราการเกิดการคลอดก่อนกำหนด ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2560-2562 คิดเป็นร้อยละ 8.1 8.0 และ 9.1 ตามลำดับ โดยมีแนวโน้มที่จะสูงขึ้นเรื่อยๆ ในปี 2561 โรงพยาบาลพุทธโสธร ได้เริ่มนำยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มาใช้ในหญิงตั้งครรภ์ที่เสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนดระยะท้าย เพื่อพยายามลดภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิด และคาดหวังว่าอาจจะมีผลลดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ของระบบทางเดินหายใจในทารกแรกเกิด เช่น Birth asphyxia, Transient tachypnea of the newborn และจากการที่มี

ภาวะคลอดก่อนกำหนดเพิ่มขึ้น ทำให้ทารกแรกเกิดมีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวมากขึ้น ส่งผลต่อค่ารักษาพยาบาลจากการคลอดก่อนกำหนดและภาวะแทรกซ้อนของทารกที่เพิ่มขึ้นทุกปี และบางครั้งโรงพยาบาลยังมีอุปสรรคทางการแพทย์ในการช่วยเหลือทารกที่คลอดก่อนกำหนดไม่เพียงพอ เพื่อลดอุบัติการณ์ดังกล่าว ประกอบกับภายหลังจากการนำยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มาใช้ในหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้าย ยังไม่มีการรวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ถึงประสิทธิภาพการรักษา อัตราการลดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด และผลของการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้าย เพื่อนำไปสู่การลดภาวะแทรกซ้อนของทารกที่คลอดก่อนกำหนด และส่งผลพัฒนาคุณภาพมารดาและทารกต่อไป

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อเปรียบเทียบผลของการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์แก่หญิงตั้งครรภ์ที่คลอดก่อนกำหนดระยะท้าย

วัสดุและวิธีการ

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยศึกษาเชิงวิเคราะห์ (cohort study) เกี่ยวกับผลของการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่ให้แก่หญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้าย โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของหญิงตั้งครรภ์ในโรงพยาบาลพุทธโสธรที่คลอดในช่วงอายุครรภ์ตั้งแต่ 34 สัปดาห์ ถึงก่อน 37 สัปดาห์ ระหว่างวันที่ 1 เดือนตุลาคม พ.ศ. 2559 ถึงวันที่ 30 เดือนกันยายน พ.ศ. 2562

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มศึกษา เป็นเวชระเบียนของหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้าย ที่ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ได้แก่ Dexamethasone 6 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ทุก 12 ชั่วโมง ครบ 4 ครั้ง ในช่วงอายุครรภ์ตั้งแต่ 34 สัปดาห์ถึงก่อน 37 สัปดาห์ โดยไม่มีการให้ยายับยั้งการคลอด และให้ดำเนินการคลอดต่อไป ถ้ามีอาการเจ็บครรภ์ และไม่มีการใช้ยาเร่งคลอดหรือการเจาะถุงน้ำคร่ำ

เกณฑ์การคัดเลือกรวมกลุ่มควบคุม เป็นเวชระเบียนของหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนด ที่ไม่ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ในช่วงอายุครรภ์ตั้งแต่ 34 สัปดาห์ ถึงก่อน 37 สัปดาห์

เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)

- Hypersensitivity of Dexamethasone
- Severe fetal anomaly เช่น TE-fistula, gastroschisis, omphalocele ฯลฯ
- ครรภ์แฝด
- หญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้าย ที่ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ไม่ครบ 4 ครั้ง
- หญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้ายที่ได้รับและไม่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ในช่วงอายุครรภ์ตั้งแต่ 34 สัปดาห์ ถึงก่อน 37 สัปดาห์ ที่มีการบันทึกข้อมูล ไม่ครบถ้วน

ผู้วิจัยคำนวณขนาดตัวอย่าง จากโปรแกรมสำเร็จรูป STATA โดยวิธีเปรียบเทียบสัดส่วนการเกิดภาวะ Respiratory distress เมื่อได้รับยาสเตียรอยด์ของสองกลุ่ม คือกลุ่มทดลองเท่ากับ 0.04¹⁴ และกลุ่มศึกษาเท่ากับ 0.16¹⁴ กำหนดค่าความเชื่อมั่นที่ระดับ นัยสำคัญ 0.05 ค่าอำนาจการทดสอบ เท่ากับ 0.80 กำหนดสองกลุ่มมีขนาดเท่ากัน ได้ขนาดตัวอย่างอย่างน้อยกลุ่มละ 113 ราย จึงได้ทำการคัดเลือกประชากรจากเวชระเบียนทั้งหมดของหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้าย ที่ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ครบ 4 ครั้ง และไม่ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ในช่วงอายุครรภ์ตั้งแต่ 34 สัปดาห์ ถึงก่อน 37 สัปดาห์ ระหว่างวันที่ 1 เดือนตุลาคม พ.ศ. 2559 ถึงวันที่ 30 เดือนกันยายน พ.ศ. 2562 ทั้งหมดจำนวน 369 ราย และทำการคัดออก 120 ราย เนื่องจากพบภาวะ Severe fetal anomaly จำนวน 5 ราย เป็นหญิงที่ตั้งครรภ์แฝด จำนวน 10 ราย และมีการบันทึกข้อมูลมารดาและทารกไม่ครบถ้วน 105 ราย จึงทำให้ได้กลุ่มที่นำมาศึกษา จำนวน 119 ราย และกลุ่มควบคุม 130 ราย

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลทั่วไป และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นกับหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้าย โดยใช้สถิติ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่มด้วยวิธี

ทางสถิติ Chi square tests และวิเคราะห์เปรียบเทียบผลที่เกิดขึ้นกับทารกแรกเกิดจากหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้ายที่ให้และไม่ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ โดยการคำนวณสถิติเชิงอนุมานหาค่าความน่าจะเป็นทางสถิติ (p -value) ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk; RR) และช่วงค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% confidence interval; 95% CI) กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปของหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้ายในการศึกษาครั้งนี้ จำนวน 249 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ครบ 4 ครั้ง จำนวน 119 ราย และกลุ่มที่ไม่ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ จำนวน 130 ราย มีอายุเฉลี่ย 28.6 และ 27.6 ปี โดยส่วนใหญ่มีอายุอยู่ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

ในช่วง 20–35 ปี คิดเป็นร้อยละ 64.7 และ 72.3 เป็นหญิงที่ตั้งครรภ์เป็นครรภ์แรกร้อยละ 44.5 และ 40.8 ตั้งครรภ์เป็นครรภ์หลังร้อยละ 55.5 และ 59.2 อายุครรภ์เฉลี่ยที่ฝากครรภ์ครั้งแรก 13.2 และ 13.9 สัปดาห์ จำนวนครั้งในการฝากครรภ์เฉลี่ย 7.3 และ 7.0 ครั้ง อายุครรภ์เฉลี่ยที่คลอดร้อยละ 34.8 และ 35.2 ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 26.5 และ 27.5 น้ำหนักเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้น 8.8 และ 9.1 กิโลกรัม ส่วนใหญ่ไม่เคยคลอดก่อนกำหนด และไม่เคยแท้ง กลุ่มที่ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ครบ 4 ครั้ง ส่วนใหญ่คลอดโดยวิธีผ่าตัดทางหน้าท้อง คิดเป็นร้อยละ 50.4 กลุ่มที่ไม่ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ส่วนใหญ่คลอดโดยวิธีทางช่องคลอด คิดเป็นร้อยละ 56.9 น้ำหนักเฉลี่ยของทารกแรกคลอด เป็น 2,440 และ 2,490 กรัม โดยส่วนใหญ่มีน้ำหนักอยู่ในช่วง 2,000–2,499 กรัม คิดเป็นร้อยละ 37.8 และ 43.1 ตามลำดับ ดังตารางที่ 1

ปัจจัย	กลุ่มที่ให้ยาครบ n = 119	กลุ่มที่ไม่ให้ยา n = 130	p-value
อายุเฉลี่ย (ปี)	28.5 (7.4)	27.6 (6.5)	0.26
กลุ่มอายุมารดา			0.41
- < 20 ปี	18 (15.1)	17 (13.1)	
- 20–35 ปี	77 (64.7)	94 (72.3)	
- > 35 ปี	24 (20.2)	19 (14.6)	
การตั้งครรภ์			0.32
- ครรภ์แรก	53 (44.5)	53 (40.8)	
- ครรภ์หลัง	66 (55.5)	77 (59.2)	
อายุครรภ์เฉลี่ยที่ฝากครรภ์ครั้งแรก (สัปดาห์)	13.2 (6.6)	13.9 (6.9)	0.41
จำนวนครั้งในการฝากครรภ์เฉลี่ย (ครั้ง)	7.3 (2.8)	7.0 (3.2)	0.48
อายุครรภ์เฉลี่ยที่คลอด (สัปดาห์)	34.8 (0.9)	35.2 (0.8)	0.003
ดัชนีมวลกายเฉลี่ย (BMI)	26.4 (5.7)	27.5 (5.0)	0.10
- < 18.5	6 (5.0)	1 (0.8)	0.25
- 18.5–24.9	42 (35.3)	50 (38.5)	
- 25–29.9	42 (35.3)	48 (36.9)	
- > 30	29 (24.4)	31 (23.9)	
น้ำหนักเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้นระหว่างฝากครรภ์	8.84 (3.6)	9.06 (3.5)	0.63
ประวัติเคยตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนด	9 (7.6)	13 (10.0)	0.73
ประวัติเคยแท้ง	21 (17.7)	16 (12.3)	0.16
วิธีคลอด			0.15
- คลอดทางช่องคลอด	59 (49.6)	74 (56.9)	
- ผ่าตัดคลอด	60 (50.4)	54 (41.5)	
- V/E	0 (0.0)	2 (1.5)	

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป (ต่อ)

ปัจจัย	กลุ่มที่ให้ยาครบ n = 119	กลุ่มที่ไม่ให้ยา n = 130	p-value
เพศของทารก			0.12
- ชาย	58 (48.7)	43.08 (56.0)	
- หญิง	61 (51.3)	74 (56.9)	
น้ำหนักทารกแรกคลอดเฉลี่ย (กรัม)	2,440	2,490	0.46
- < 2,000 กรัม	24 (20.2)	14 (10.8)	0.21
- 2,000–2,499 กรัม	45 (37.8)	56 (43.1)	
- 2,500–2,999 กรัม	39 (32.8)	44 (33.9)	
- > 3,000 กรัม	11 (9.2)	16 (12.3)	

ข้อมูลแสดงค่าเฉลี่ย (SD) หรือจำนวน (ร้อยละ)

จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าภาวะแทรกซ้อนส่วนใหญ่ที่มีผลต่อหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้ายที่ทำการศึกษา ได้แก่ ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนเจ็บครรภ์คลอด (premature rupture of membrane) โดยกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ครบ 4 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 31.9 และ 40.8 ส่วนที่พบรองลงมา คือภาวะโลหิตจาง (anemia) โดยในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ครบ 4 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 18.5 และ 16.2 แต่

เมื่อวิเคราะห์ผลรวมของกลุ่มที่ทำการศึกษาทั้งหมด พบว่าภาวะแทรกซ้อนของหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้ายที่นำมาสู่การคลอด ได้แก่ ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนเจ็บครรภ์ (premature rupture of membrane) คิดเป็นร้อยละ 36.5 รองลงมา ได้แก่ ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเอง (spontaneous Preterm labour) และภาวะโลหิตจางขณะตั้งครรภ์ (anemia) คิดเป็นร้อยละ 22.9 และ 17.3 ตามลำดับ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ ของหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้าย

ภาวะแทรกซ้อน	กลุ่มที่ให้ยาครบ n = 119	กลุ่มที่ไม่ให้ยา n = 130	ผลรวมกลุ่มตัวอย่าง n = 249	p-value
Spontaneous Preterm labour	13 (10.9)	44 (33.9)	57 (22.9)	< 0.001
Premature rupture of membrane	38 (31.9)	53 (40.8)	91 (36.5)	0.09
Hypertensive in pregnancy	20 (16.8)	15 (11.5)	35 (14.1)	0.16
Diabetes in pregnancy	16 (13.5)	16 (12.3)	32 (12.9)	0.47
Placenta previa	10 (8.4)	3 (2.3)	13 (5.2)	0.03
Abruptio placenta	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.2)	0.53
Oligohydramnios	5 (4.2)	1 (0.9)	6 (2.4)	0.09
Anemia	22 (18.5)	21 (16.2)	43 (17.3)	0.38
Medical complication	2 (1.7)	4 (3.1)	6 (2.4)	0.38

ข้อมูลแสดงจำนวน (ร้อยละ)

จากการศึกษาผลที่เกิดขึ้นเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจและภาวะแทรกซ้อนที่พบในทารกแรกเกิดที่เกิดจากหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้ายที่ให้และไม่ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในช่วงอายุครรภ์ 34 ถึงก่อน 37 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้ายที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ครบ 4 ครั้ง พบทารกมีภาวะ Respiratory distress ขณะแรกคลอดลดลง อย่าง

มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบร้อยละ 6.7 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา พบร้อยละ 20 ($p = 0.002$, relative risk = 0.34, confidence interval = 0.16–0.17) ส่วนภาวะหายใจลำบาก (respiratory distress syndrome: RDS) ภาวะหายใจเร็วในทารกแรกเกิด (transient tachypnea of newborn: TTNB) และภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ผลและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในทารกแรกเกิด

ผลที่เกิดขึ้น	กลุ่มที่ให้ยาครบ n = 119	กลุ่มที่ไม่ให้ยา n = 130	p-value	Relative risk (95%CI)
Primary outcome				
Respiratory distress	8 (6.7)	26 (20.0)	0.002	0.34 (0.16-0.71)
Secondary outcome				
Apgar score ≤7 นาทีที่ 5	3 (2.5)	5 (3.9)	0.41	0.67 (0.16-2.68)
RDS	4 (3.4)	12 (9.2)	0.05	0.36 (0.12-1.10)
TTNB	5 (4.2)	8 (6.2)	0.34	0.68 (0.23-2.03)
Sepsis	6 (5.0)	6 (4.6)	0.55	1.09 (0.36-3.30)
Jaundice	28 (23.5)	33 (25.4)	0.42	0.93 (0.60-1.44)
Hypoglycemia	9 (7.6)	9 (6.9)	0.51	1.09 (0.45-2.66)
Anemia	0 (0.0)	2 (1.5)	0.27	1.02 (0.99-1.04)

ข้อมูลแสดงจำนวน (ร้อยละ) หรือ Relative risk (95%CI)

อภิปรายผล

จากการศึกษาในครั้งนี้ พบว่าภาวะแทรกซ้อนที่เป็นสาเหตุนำไปสู่การคลอดก่อนกำหนดระยะท้าย ส่วนใหญ่มาจากภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนเจ็บครรภ์ (premature rupture of membrane) รองลงมาเป็นภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเอง (spontaneous preterm labour) ซึ่งเป็นสาเหตุสองอันดับแรก ที่นำมาสู่การตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้าย^{2,3}

ทารกคลอดก่อนกำหนดระยะท้าย พบได้มากกว่าร้อยละ 70 ของทารกคลอดก่อนกำหนดทั้งหมด¹ และพบว่ามียาการเสียชีวิตในทารกสูงมากเมื่อเทียบกับทารกที่คลอดครบกำหนด^{2,8} เป็นที่ยอมรับมานานถึงการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพื่อช่วยลดภาวะแทรกซ้อนของระบบทางเดินหายใจของทารกคลอดก่อนกำหนด ช่วยกระตุ้นการทำงานของปอด และมีผลในลดอัตราความพิการและอัตราการตายปริกำเนิดในทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์^{1,2,5,6,9,15} หรือแม้แต่ในช่วงอายุครรภ์น้อยมาก 22 สัปดาห์ถึง 27 สัปดาห์^{5,6} ต่อมา มีการศึกษาว่าการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้ายครบ 4 ครั้ง เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา พบว่าช่วยเพิ่มการทำงานของปอดทารก และลดอุบัติการณ์การเกิด Respiratory distress syndrome (RDS) และภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญ^{8,12,16,17} โดยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ที่นำมาใช้มี 2 ชนิด ได้แก่ Betamethasone 12 มิลลิกรัม

ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้ง ห่างกัน 24 ชั่วโมง หรือให้ยา Dexamethasone 6 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 4 ครั้ง ห่างกัน 12 ชั่วโมง จะมีผลในการรักษาหลังจากการให้ครั้งแรก 24 ชั่วโมง และยังคงประสิทธิภาพครอบคลุมจนถึงวันที่คลอดช่วง 7-14 วัน^{1,2,10,15} ต่อมา มีผลการศึกษาวิจัยหลากหลายที่วิจารณ์ถึงผลการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้าย ว่ามีผลดีในการช่วยลดภาวะแทรกซ้อนของระบบทางเดินหายใจของทารก แต่ก็ยังมีงานวิจัยที่มีผลขัดแย้งว่าไม่ช่วยลดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว^{7,13}

งานวิจัยนี้ได้ศึกษาโดยเปรียบเทียบการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ครบ 4 ครั้ง ในหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้าย ในช่วงอายุครรภ์ 34 ถึงก่อน 37 สัปดาห์ กับกลุ่มที่ไม่ได้ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ เพื่อติดตามผลที่เกิดขึ้น พบว่ากลุ่มที่ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ครบ 4 ครั้ง มีผลในการลดภาวะ Respiratory distress ลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเป็นการเพิ่มสารลดแรงตึงผิว (surfactant) และยิ่งช่วยเพิ่มการขับ Fetal lung fluid ให้ออกไปจากระบบทางเดินหายใจของทารกอีกด้วย^{8,14} ส่วนภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ เช่น TTNB, RDS, Sepsis, Jaundice, Hypoglycemia, Anemia ไม่มีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ก็ยังมีงานวิจัยที่มีผลในการลดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ โดย Norman M. และคณะ กล่าวว่ายาคอร์ติโคสเตียรอยด์ จะช่วยลดอัตราการตาย, ลดภาวะ RDS, TTNB, Intraventricular

hemorrhage, Necrotizing enterocolitis⁹ ส่วนในช่วงอายุครรภ์ก่อนกำหนดระยะท้าย Jain L. พบว่านอกจากจะลดภาวะแทรกซ้อนของระบบทางเดินหายใจของทารกแล้วยังช่วยลดภาวะ TTNB, Pulmonary HT, Jaundice, Hypoglycemia ด้วย⁹ และ Yinon Y. และคณะ ยังพบว่าช่วยลดภาวะ Sepsis, Jaundice และลดอัตราการใช้เครื่องช่วยหายใจอีกด้วย¹³ นอกจากนี้ยังมีผลการศึกษาวิจัยว่าประสิทธิภาพในการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพียง 1 ครั้งในเวลา 3 ชั่วโมงก่อนคลอดก็สามารถช่วยลดอัตราการตายของทารกได้ถึงร้อยละ 26 และยังเป็นผลดีมากกว่าผลเสียต่อหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้าย⁹ สอดคล้องกับการศึกษาของ Attawattanukul N. และคณะ ว่าการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพียง 1 ครั้ง ในกลุ่มศึกษา ไม่พบการเกิดภาวะ Respiratory distress ถึงร้อยละ 89.3¹⁸

อย่างไรก็ตาม ยังมีบางรายงานที่พบมีความผิดปกติที่เพิ่มขึ้นของหญิงตั้งครรภ์ที่คลอดก่อนกำหนดระยะท้าย Gyamfi-Bannerman C. และคณะ กล่าวว่าแม้ว่าจะมีผลช่วยลดภาวะแทรกซ้อนของระบบทางเดินหายใจของทารกและลดการใช้เครื่องช่วยหายใจ ผลภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อของมารดาและทารกช่วงหลังคลอดไม่ต่างกัน แต่กลับเพิ่มภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในทารก¹² ในขณะที่ Souter V. และคณะ พบว่า ในทารกคลอดก่อนกำหนดระยะท้ายมีภาวะแทรกซ้อนของระบบทางเดินหายใจลดลง แต่ยังพบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ และมีความผิดปกติของพัฒนาการระบบประสาทและสมองทารกเพิ่มขึ้น¹¹ สอดคล้องกับการศึกษาของ Jain L. พบมีผลความผิดปกติของระบบประสาทและสมองในส่วน White matter และเพิ่มอุบัติการณ์การพบ Periventricular leukomalacia อีกด้วย⁹

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเปรียบเทียบผลของการให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้าย แสดงให้เห็นว่าการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์คลอดก่อนกำหนดระยะท้าย มีผลทำให้ลดอัตราการเกิดภาวะการ Respiratory distress ในทารกแรกเกิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ยังไม่พบผลเสียโดยตรงหรือภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ที่รุนแรง และพบข้อ

เสนอแนะในการวิจัย คือ การศึกษาครั้งนี้ยังมีข้อจำกัดเรื่องปริมาณของประชากรกลุ่มศึกษา เนื่องจากโรงพยาบาลพุทธโสธร ได้เริ่มนำแนวทางการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในช่วงอายุครรภ์ 34 สัปดาห์ถึงก่อน 37 สัปดาห์ ครบ 4 ครั้ง โดยไม่มีการยับยั้งหรือเร่งคลอดเพื่อทำตามมาตรฐานการรักษาที่ใช้อยู่จริง มาใช้ในปี 2561 ถึงปัจจุบัน ทำให้ประชากรที่นำมาศึกษาในครั้งนี้มีจำนวนน้อย ประกอบกับประเทศไทยยังมีผู้ทำการศึกษาไม่มาก และยังอยู่ระหว่างช่วงการเปลี่ยนแปลงแนวทางการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ดังกล่าว จึงอาจมีการศึกษาถึงผล กระทบ และภาวะแทรกซ้อนทั้งในระยะสั้นและระยะยาวของการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์นั้นน้อยมาก

เอกสารอ้างอิง

1. Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, Greene MF. Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine :principles and practice.7thed. Philadelphia: Saunders; 2014.
2. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. editors. Williams obstetrics. 24thed. New York: McGraw Hill; 2014.
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Lams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet 2008;371:75-84.
4. Charoenwith T. Preterm labor and preterm delivery. In: Charoenwith T, Urphirojanakij B, Manothai S, Thanawat-tanacharoen S, Panyakamlert K, editors. Obstetric. 4thed. Bangkok: O.S.Printing house, 2008. p.317-27.
5. Travers CP, Clark RH, Spitzer AR, Das A, Garite TJ, Carlo WA. Exposure to any antenatal corticosteroids and outcomes in preterm infants by gestational age: prospective cohort study. BMJ [Internet]. 2017[cited 2019 Nov 12]; 356:j1039. Available from: <https://www.bmj.com/content/bmj/356/bmj.j1039.full.pdf>
6. Chawla S, Natarajan G, Shankaran S, Papas A, Stoll BJ, Carlo WA, et al. Association of neurodevelopmental outcomes and neonatal morbidities of extremely premature infants with differential exposure to antenatal steroids. JAMA Pediatr 2016;170:1164-72.
7. Porto AM, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MM. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infant:randomized

- clinical trial. *BMJ* 2011; 342:d1696.
8. Jain L. Respiratory morbidity in late-preterm infants: prevention is better than cure!. *Am J Perinatol* 2008;25: 75-8.
 9. Norman M, Piedvache A, Borch K, Huusom LD, Bonamy AE, Howell EA, et al. Association of short antenatal corticosteroid administration-to-birth intervals with survival and morbidity among very preterm infant: results from the EPICE cohort. *JAMA Pediatr* 2017;171:678-86.
 10. Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, Fanaroff A, Carbonell-Estrany X, Saling E. Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. *J Perinat Med* 2008;36:191-6.
 11. Souter V, Kauffman E, Marshall AJ, Katon JG. Assessing the potential impact of extending antenatal steroids to the late preterm period. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217:461.e1-7.
 12. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal betamethasone for woman at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med* 2016;374:1311-20.
 13. Yinon Y, Haas J, Mazaki-Tovi S, Lapidot N, Mazkereth R, Hourvitz A, et al. Should patients with documented fetal lung immaturity after 34 weeks of gestation be treated with steroids?. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:222.e1-4.
 14. Balci O, Ozdemir S, Mahmoud AS, Acer A, Colakoglu MC. The effect of antenatal steroids on fetal lung maturation between the 34th and 36th week of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2010;70:95-9.
 15. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 713: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2017;130:e102-9.
 16. Shanks A, Gross G, Shim T, Allsworth J, Sadovsky Y, Bildirici I. Administration of steroids after 34 weeks of gestation enhances fetal lung maturity profiles. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:47.e1-5.
 17. Eriksson L, Haglund B, Ewald U, Odland V, Kieler H. Health consequences of prophylactic exposure to antenatal corticosteroids among children born late preterm or term. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91: 1415-21.
 18. Attawattanakul N, Tansupswatdikul P. Effects of antenatal dexamethasone on respiratory distress in late preterm infant: a randomized controlled trial. *Thai Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2015;23:25-33.