

นิพนธ์ต้นฉบับ

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังในหญิงมีครรภ์ กับผลกระทบต่อการตั้งครรภ์และการคลอด

รัตติกร ถึงสุข พ.บ.*

Abstract Maternal hepatitis B infection and pregnancy outcomes
Rattikorn Thungsuk, M.D.*

* Department of internal medicine, Sawanpracharak Hospital, Nakhonsawan, Thailand.
J Prapokklao Hosp Clin Med Educat Center 2008; 25:246-254

Background : Hepatitis B is endemic in Southeast Asia with ten to twenty percent of HBsAg positive pregnant women. Despite the prevalence, there are little data on the effect of maternal chronic HBV infection on pregnancy outcomes.

Objective : To determine the relationship between maternal hepatitis B virus infection, as indicated by hepatitis B surface antigen (HBsAg) positivity and pregnancy outcomes.

Patients and Methods : One hundred and fifty-four hepatitis B carriers with singleton pregnancy were retrospectively compared with 170 controls matched for age and parity and year of delivery.

Results : The overall incidence of maternal HBsAg positivity was 1.3% at Sawanpracharak Hospital during January 2005 to December 2007. The data of healthy HBsAg positive pregnant women, 20-39 years old, were compared with those of HBsAg negative pregnancy cases. There were no significant differences in pregnancy outcomes (eg., preterm labor, gestational hypertension, gestational diabetes, postpartum hemorrhage) and perinatal outcomes (e.g., intrauterine growth retardation, birth weight, fetal distress, thick meconium) between those two study groups.

Conclusion : There was no relationship between HBsAg positivity and pregnancy outcomes. Despite the timely administration of hepatitis B immunoglobulin to the newborns, the management of maternal HBsAg carriers was similar to that of the other parturients.

Key words : chronic hepatitis B infection, pregnancy outcomes

* กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์

บทนำ

Hepatitis B (HBV) เป็น DNA ไวรัสสายคู่ใน Hepadnaviridae family จากการสำรวจพบผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีราว 350 ล้านคนทั่วโลก และ 1 ใน 4 ของผู้ป่วยเสียชีวิตจากโรคตับ¹ ประเทศแถบภูมิภาคเอเชียแปซิฟิกรวมทั้งไทย มีอุบัติการณ์การติดเชื้อร้อยละ 8-15² การติดต่อของโรคผ่านทางเพศสัมพันธ์ เลือด และผลิตภัณฑ์ของเลือด รวมทั้งการติดต่อจากมารดาสู่ทารกในพื้นที่ที่มีอุบัติการณ์ของโรคสูงการติดเชื้อปริกำเนิด (perinatal infection) เป็นสาเหตุของการติดเชื้อที่สำคัญที่สุดคิดเป็นร้อยละ 35-50 ของผู้ติดเชื้อทั้งหมด^{3,4} ความเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีของทารกที่คลอดจากมารดาที่มี hepatitis B e antigen (HBeAg) เป็นลบประมาณร้อยละ 10-20 และอาจสูงถึงร้อยละ 90 ในมารดาที่มี hepatitis B e antigen (HBeAg) เป็นบวก⁵ โดยพบว่าร้อยละ 95 ของการติดเชื้อเกิดขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์ โดยเฉพาะในไตรมาสที่สาม มีส่วนน้อยที่มีการติดเชื้อตั้งแต่ไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์⁶

การป้องกันการติดเชื้อปริกำเนิดมีความสำคัญมาก เพราะการติดเชื้อในช่วงแรกของชีวิต มักไปสู่การติดเชื้อแบบเรื้อรัง (chronic carrier state) และมีความเสี่ยงสูงกับการเกิดมะเร็งตับในอนาคต⁷ นับตั้งแต่มีการฉีด hepatitis B immunoglobulin (HBIG) ให้กับทารกที่คลอดจากมารดาที่มีผล HBsAg เป็นบวกสามารถลดอัตราการติดเชื้อในทารกได้ถึงร้อยละ 23⁸ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ามีการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วยอัตราการติดเชื้อจะลดลงอีกร้อยละ 3-7⁹ เหลือทารกเพียงร้อยละ 1-2 เท่านั้นที่มีผล HBsAg เป็นบวกหลังได้รับวัคซีนครบ¹⁰

ความสำคัญของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในหญิงตั้งครรภ์ นอกจากเรื่องการติดต่อของเชื้อไวรัสในทารกแรกคลอดแล้ว ปัญหาเกี่ยวกับผลกระทบที่เกิดขึ้นต่อการตั้งครรภ์ และการคลอดมีข้อมูลเพียงเล็กน้อย นอกจากนี้ผลการศึกษาที่ผ่านมายังมีความเห็นขัดแย้งกันหลายเรื่อง^{1,2,11} จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ที่ต้องการศึกษาเกี่ยวกับหญิงตั้งครรภ์ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเส

บิชนิดเรื้อรังในเรื่องของ ผลกระทบต่อการตั้งครรภ์ การคลอด และทารก

วิธีการศึกษา

การศึกษาวินิจฉัยแบบย้อนหลัง ชนิดมีกลุ่มควบคุม (retrospective case controlled study) โดยทำการศึกษาหญิงตั้งครรภ์ที่มาคลอดในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2548 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2550 รวมระยะเวลา 3 ปี

กลุ่มตัวอย่างคือ หญิงตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจ HBsAg เป็นบวก และเป็นการตั้งครรภ์บุตรเพียง 1 คน (singleton pregnancies)

กลุ่มควบคุมคือ หญิงตั้งครรภ์ที่มาคลอดในระยะเวลาเดียวกับที่ทำการศึกษา และมีผลการตรวจ HBsAg เป็นลบ จำนวนโดยเฉลี่ยต่อปีใกล้เคียงกับกลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดออก

1. หญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะเจ็บป่วยเรื้อรัง เช่น โรคเบาหวานก่อนการตั้งครรภ์ โรคต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติ โรคหัวใจ โรคความดันโลหิตสูง โรคเลือด และโรคภูมิคุ้มกันผิดปกติต่างๆ
 2. การตั้งครรภ์แฝด (twin pregnancies)
 3. ผู้ติดเชื้อไวรัส HIV
 4. ผู้ป่วยอายุน้อยกว่าเท่ากับ 19 ปี หรือมากกว่าเท่ากับ 40 ปี
 5. มีประวัติดื่มสุรา สูบบุหรี่ หรือใช้สารเสพติด
- ข้อมูลของผู้ป่วยได้จากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกที่คลินิกรับฝากครรภ์ และผู้ป่วยในระหว่างการคลอด โดยหญิงตั้งครรภ์ทุกรายที่มารับฝากครรภ์ จะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกายอย่างละเอียด โดยแพทย์และพยาบาลประจำคลินิก มีการบันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยได้แก่ อายุ การตั้งครรภ์บุตรคนที่เท่าใด จำนวนบุตร มีชีพ ประวัติการคลอดที่ผ่านมา การแท้งบุตร โรคประจำตัวต่างๆ รวมทั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน เช่น anti-HIV, VDRL, hepatitis B surface antigen (HBsAg) ระดับความเข้มข้นของเลือด (hematocrit) รวมทั้ง hemoglobin typing ในผู้ป่วยที่มีภาวะซีด โดย

ไม่รวมถึงการตรวจค่าการทำงานของตับ (liver function test), hepatitis B e antigen (HBeAg) และปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBV DNA) ในคนที่ไม่มีอาการผิดปกติ หญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงของการเกิดภาวะเบาหวานจากการตั้งครรภ์สูง จะได้รับการตรวจคัดกรองโดยวิธี 50 g oral glucose challenge test (OCT) ถ้าพบความผิดปกติ (glucose > 130 mg/dl หรือ 7.8 mmol/L) จะได้รับการตรวจด้วยวิธี 3 hour 100-g oral OGTT เป็นลำดับต่อไป

ข้อมูลระหว่างการคลอด เช่น อายุครรภ์ วิธีการคลอด น้ำหนักทารกแรกเกิด น้ำหนักของรก คะแนน apgar ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นระหว่างตั้งครรภ์และการคลอด รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนของทารกจะได้รับการบันทึกไว้ในเวชระเบียนผู้ป่วยในของมารดาและทารก

คำนิยามต่างๆที่ใช้ในการศึกษา

- ภาวะโลหิตจาง คือ ระดับความเข้มข้นของเลือด (hematocrit) น้อยกว่าร้อยละ 30
- ภาวะคลอดก่อนกำหนด (preterm birth) คือการคลอดก่อนอายุครรภ์ 37 สัปดาห์
- ภาวะคลอดเกินกำหนด (postterm birth) คือการคลอดหลังอายุครรภ์ 40 สัปดาห์
- ทารกน้ำหนักน้อย (low birth weight) คือทารกที่มีน้ำหนักแรกคลอดน้อยกว่า 2,500 กรัม
- Very low birth weight คือทารกที่มีน้ำหนักแรกคลอดน้อยกว่า 1,500 กรัม
- Extremely low birth weight คือทารกที่มีน้ำหนักแรกคลอดน้อยกว่า 1,000 กรัม
- ทารกน้ำหนักเกิน (macrosomia) คือ ทารกที่มีน้ำหนักแรกคลอดมากกว่า 4,000 กรัม
- ภาวะเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์ (gestational diabetes mellitus : GDM) คือผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยด้วยวิธี 3 hour 100-g oral OGTT ตามมาตรฐานของ the fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes โดยมีความผิดปกติของผลการตรวจทาง ห้องปฏิบัติการตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไปดังนี้
 1. fasting serum glucose concentration > 95

mg/dl (5.3 mmol/L)

2. one-hour serum glucose concentration > 180 mg/dl (10 mmol/L)

3. two-hour serum glucose concentration > 155 mg/dl (8.6 mmol/L)

4. three-hour serum glucose concentration > 140 mg/dl (7.8 mmol/L)

● ภาวะ birth asphyxia คือคะแนน apgar ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 7 โดยแบ่งระดับความรุนแรงออกเป็น 2 ระดับดังนี้

คะแนน apgar 0-3 เป็น birth asphyxia ชนิดรุนแรง

คะแนน apgar 4-7 เป็น birth asphyxia ชนิดไม่รุนแรง

การคำนวณการสถิติ

เก็บรวบรวมข้อมูลโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลประกอบด้วย อายุ ประวัติการตั้งครรภ์ ประวัติแท้งบุตร ประวัติโรคประจำตัว ความเข้มข้นของเลือดจากสมุดฝากครรภ์ และความเข้มข้นของเลือดก่อนคลอด ภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ อายุครรภ์ วิธีการคลอด น้ำหนักทารกและน้ำหนักรก คะแนน apgar ที่ 1 นาทีและ 5 นาทีหลังคลอด ภาวะแทรกซ้อนระหว่างการคลอดและหลังคลอด รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนของทารก วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ

ใช้ค่าสถิติ t-test สำหรับข้อมูลที่เป็นค่าแบบต่อเนื่อง (continuous variable) รายงานเป็นค่าเฉลี่ย (mean) ± standard deviation (S.D)

ใช้ค่าสถิติ chi-square หรือ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลที่เป็นค่าลำดับชั้น (categorical variable)

ระดับความเชื่อมั่นไม่น้อยกว่าร้อยละ 95 (P-value < 0.05)

ผลการศึกษา

ปี พ.ศ. 2548 ถึงพ.ศ. 2550 มีหญิงตั้งครรภ์มาคลอดที่โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์จำนวน 11,857 ราย กลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา คือหญิงตั้งครรภ์ที่มีผลตรวจ HBsAg เป็นบวก จำนวน 154 ราย คิดเป็น

ร้อยละ 1.29 กลุ่มควบคุม คือหญิงตั้งครรภ์ที่มีผลตรวจ HBsAg เป็นลบ จำนวน 170 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.43 จากการศึกษพบว่าอายุเฉลี่ยของหญิงตั้งครรภ์ที่มี HBsAg เป็นบวก เทียบกับกลุ่มที่มี HBsAg เป็นลบ คือ 26.9 ปี และ 27.6 ปี ตามลำดับ โดยส่วนใหญ่ไม่ใช่ครรภ์แรก ซึ่งกลุ่ม HBsAg เป็นบวกมีจำนวน 86 คน คิดเป็นร้อยละ 55.9 และกลุ่มควบคุมจำนวน 102 คน คิดเป็นร้อยละ 60.0 ($P > 0.05$) ใกล้เคียงกันทั้ง 2 กลุ่ม

ระดับความเข้มข้นของเลือด (hematocrit) ที่เจาะครั้งแรกในการฝากครรภ์ของทั้ง 2 กลุ่มมีค่าเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 36.1 และร้อยละ 35.8 ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.420$) เช่นเดียวกับข้อมูลพื้นฐานอื่นๆ ได้แก่ ประวัติการแท้งบุตร ภาวะโลหิตจางธาลัสซีเมีย และโลหิตจางจากสาเหตุอื่น ก็มีค่าใกล้เคียงกัน (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของหญิงตั้งครรภ์จำแนกตามค่า HBsAg

| | HBsAg positive 154 คน (ร้อยละ) | HBsAg negative 170 คน (ร้อยละ) | P – value |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------|
| อายุ (ปี)* | 26.92 ± 5.19 | 27.61 ± 5.34 | 0.240 |
| ความเข้มข้นของเลือดครั้งแรก* (Hematocrit , %) | 36.10 ± 3.55 | 35.78 ± 3.74 | 0.420 |
| ประวัติการตั้งครรภ์ | | | |
| บุตรคนแรก | 68 (44.1) | 68 (40.0) | 0.519 |
| บุตรคนที่ 2 | 59 (38.3) | 62 (41.3) | 0.820 |
| บุตรตั้งแต่คนที่ 3 ขึ้นไป | 27 (17.5) | 40 (23.5) | 0.233 |
| ประวัติการแท้งบุตร | 29 (18.8) | 24 (14.1) | 0.320 |
| ประวัติอดีต (%) | | | |
| Anemia (hematocrit < 30%) | 26 (16.9) | 23 (13.5) | 0.493 |
| Thalassemia trait | 5 (3.2) | 12 (7.1) | 0.198 |

* แสดงผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) ± standard deviation (S.D)

การดำเนินระหว่างตั้งครรภ์และภาวะแทรกซ้อน จากการศึกษพบว่าความเข้มข้นของเลือดก่อนคลอดในหญิงตั้งครรภ์ทั้ง 2 กลุ่มมีค่าใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 36.07 ในกลุ่ม HBsAg เป็นบวก และร้อยละ 35.74 ในกลุ่มควบคุม ($P = 0.357$) ครรภ์เป็นพิษชนิดรุนแรง (severe preeclampsia) และภาวะทารกในครรภ์เจริญเติบโตช้า (intrauterine growth retardation: IUGR) พบเฉพาะในกลุ่มควบคุมจำนวน 2 ราย โรคเบาหวานและความดันโลหิตสูงที่เกิดจากการตั้งครรภ์ในกลุ่มที่มี HBsAg เป็นบวกมีอุบัติการณ์ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมเล็กน้อย รวมทั้งการตกเลือดก่อนคลอดจากภาวะรกเกาะต่ำด้วย ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

($P > 0.05$) ภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ที่พบบ่อยที่สุด คือการแตกของถุงน้ำคร่ำก่อนการคลอด (premature rupture of membrane: PROM) พบในกลุ่ม HBsAg บวกจำนวน 22 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.3 และกลุ่มควบคุม 19 ราย หรือร้อยละ 11.2 ซึ่งไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($P = 0.501$)

การคลอดส่วนใหญ่เป็นครรภ์ครบกำหนด อายุครรภ์โดยเฉลี่ย 38.57 สัปดาห์ ในกลุ่ม HBsAg บวก และ 38.03 สัปดาห์ในกลุ่มควบคุม มีทารกคลอดก่อนกำหนดในกลุ่มควบคุมมากกว่ากลุ่ม HBsAg บวก ซึ่งส่วนใหญ่เป็นครรภ์ที่ใกล้ครบกำหนดคลอดคือ ตั้งแต่ 34 สัปดาห์เป็นต้นไป (near term) และในทางตรงกันข้าม

พบทารกคลอดเกินกำหนดในกลุ่ม HBsAg บวกเป็นจำนวนมากกว่า แต่ก็ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

วิธีการคลอดส่วนใหญ่เป็นการคลอดแบบปกติคิดเป็นร้อยละ 51.3 ในกลุ่ม HBsAg บวก และ ร้อยละ 49.4 ในกลุ่มควบคุม รองลงมาคือการคลอดด้วยวิธีผ่าตัดทางหน้าท้อง และการคลอดผ่านทางช่องคลอดโดยใช้เครื่องมือช่วยคลอดเป็นวิธีที่น้อยที่สุด ภาวะแทรกซ้อนของการคลอด เช่น การตกเลือดหลังคลอด ภาวะรกค้าง และรกติดแน่นพบน้อยมากทั้ง 2 กลุ่ม น้ำหนักเฉลี่ยของทารกแรกคลอดในกลุ่ม HBsAg เป็นบวกมากกว่ากลุ่มควบคุมประมาณ 100 กรัมแต่ไม่แตกต่างกันทางสถิติ โดยส่วนใหญ่มีน้ำหนักอยู่ในเกณฑ์ปกติเฉลี่ยประมาณ 3,190.7 กรัม และ 3,095.1 กรัมตามลำดับ พบทารกน้ำหนักน้อย (low birth weight) ในกลุ่ม HBsAg บวกจำนวน 4 ราย และกลุ่มควบคุม 13 ราย ซึ่งในจำนวนนี้มีทารก 1 รายที่มีน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์มาก (1,290 กรัม) แต่จากการคำนวณความแตกต่างแล้วไม่มีนัยสำคัญทาง

สถิติ ($P > 0.05$) ทารกน้ำหนักเกิน (macrosomia) มีจำนวน 2 ราย ในกลุ่ม HBsAg เป็นบวก และ 4 ราย ในกลุ่มควบคุม โดยมีทารกที่มีน้ำหนักเกินเพียง 1 ราย ในกลุ่มควบคุมมีมารดาเป็นโรคเบาหวานจากการตั้งครรภ์ (GDM)

น้ำหนักรก และคะแนน apgar ของทารก 2 กลุ่มมีค่าใกล้เคียงกัน และเมื่อวิเคราะห์เพิ่มเติมเฉพาะทารกที่มีคะแนน apgar ต่ำก็ไม่พบความแตกต่างกันทั้ง 2 กลุ่ม ในจำนวนนี้มีทารกในกลุ่มควบคุมเสียชีวิตตั้งแต่แรกคลอด 1 รายจากภาวะพิการแต่กำเนิด (fetal anomaly) และพบภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ของทารกแรกคลอดอีกจำนวน 6 รายเท่ากันทั้ง 2 กลุ่ม ซึ่งเกิดจาก fetal distress และ thick meconium มากที่สุด โดย 3 รายอยู่ในกลุ่ม HBsAg เป็นบวกและอีก 2 รายในกลุ่มควบคุม รองลงมาคือสาเหตุจากการติดเชื้อ ได้แก่ chorioamnionitis และ pneumonia ในกลุ่มควบคุมอย่างละ 1 ราย ทั้งนี้รายที่เป็น pneumonia เสียชีวิตภายหลังคลอดเพียง 1 วัน (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2 การดำเนินระหว่างการคลอด และภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์จำแนกตามค่า HBs Ag

| | HBsAg positive 154 คน (ร้อยละ) | HBsAg negative 170 คน (ร้อยละ) | P - value |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------|
| ความเข้มข้นของเลือดก่อนคลอด* (Hematocrit , %) | 36.07 ± 3.16 | 35.74 ± 3.38 | 0.357 |
| Severe preeclampsia | 0 | 2 (1.1) | 0.500 |
| Intrauterine growth retardation | 0 | 2 (1.1) | 0.500 |
| Gestational diabetes | 5 (3.2) | 4 (2.3) | 0.880 |
| Gestational hypertension | 3 (1.9) | 3 (1.7) | 1.000 |
| Premature rupture of membrane | 22 (14.3) | 19 (11.2) | 0.501 |
| Placenta previa | 3 (1.9) | 1 (0.6) | 0.350 |
| Preterm birth | | | |
| < 32 สัปดาห์ | 0 | 4 (2.3) | 0.125 |
| < 34 สัปดาห์ | 3 (1.9) | 8 (4.7) | 0.288 |
| < 37 สัปดาห์ | 10 (6.5) | 21 (12.4) | 0.334 |
| Postterm birth (> 40 สัปดาห์) | 19 (12.3) | 10 (5.9) | 0.066 |

* แสดงผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) ± standard deviation (S.D)

ตารางที่ 3 ผลการคลอด และทารกแรกคลอดจำแนกตามค่า HBsAg

| | HBsAg positive 154 คน (ร้อยละ) | HBsAg negative 170 คน (ร้อยละ) | P – value |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------|
| อายุครรภ์ (สัปดาห์)* | 38.57 ± 1.80 | 38.03 ± 2.23 | 0.018 |
| วิธีการคลอด | | | |
| การคลอดปกติ (normal labour) | 79 (51.3) | 84 (49.4) | 0.820 |
| การคลอดด้วยวิธีผ่าตัดทางหน้าท้อง (cesarean section) | 69 (44.8) | 72 (42.3) | 0.740 |
| การคลอดโดยใช้เครื่องมือช่วยคลอด (instrument delivery) | 6 (3.9) | 13 (7.6) | 0.231 |
| น้ำหนักแรกคลอด (กรัม)* | 3190.7 ± 409.79 | 3095.06 ± 462.99 | 0.05 |
| Low birth weight | 4 (2.6) | 13 (7.6) | 0.070 |
| Very low birth weight | 0 | 1 (0.6) | 1.000 |
| Macrosomia | 2 (1.3) | 4 (2.3) | 0.687 |
| น้ำหนักรก (กรัม)* | 629.55 ± 84.35 | 624.53 ± 127.28 | 0.679 |
| Retained placenta | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1.000 |
| Placenta accreta | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1.000 |
| Postpartum hemorrhage | 0 | 1 (0.6) | 1.000 |
| คะแนน apgar ที่ 1 นาที * | 8.91 ± 0.70 | 8.95 ± 0.89 | 0.672 |
| Apgar 0-3 ที่ 1 นาที | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1.000 |
| Apgar 4-7 ที่ 1 นาที | 2 (1.3) | 7 (4.1) | 0.178 |
| คะแนน apgar ที่ 5 นาที * | 9.95 ± 0.30 | 9.88 ± 0.80 | 0.337 |
| Apgar 0-3 ที่ 5 นาที | 0 | 1 (0.6) | 1.000 |
| Apgar 4-7 ที่ 5 นาที | 1 (0.6) | 0 | 0.425 |
| ภาวะแทรกซ้อนของทารก | | | |
| Fetal distress | 3 (1.9) | 2 (1.2) | 0.911 |
| Chorioamnionitis | 0 | 1 (0.6) | 1000 |
| Thick meconium | 3 (1.9) | 2 (1.2) | 0.911 |
| Pneumonia | 0 | 1 (0.6) | 1000 |

* แสดงผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) ± standard deviation (S.D)

วิจารณ์

ปัจจุบันการตรวจคัดกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิตบีที่คลินิกรับฝากครรภ์ถือเป็นมาตรฐานในการดูแลหญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากมีผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบนิตบีเพียงร้อยละ 35 เท่านั้นที่ทราบมาก่อนว่าตัวเองมีการติดเชื้อ¹ โดยผู้ป่วยที่มีผลการตรวจ HBsAg เป็นบวกจะได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับการให้ยา hepatitis B immunoglobulin แก่ทารกแรกคลอดเพื่อลดอุบัติการณ์การติดเชื้อ^{12,13} นอกเหนือจากการให้วัคซีนแล้วการดูแลในด้านอื่นๆขณะตั้งครรภ์ และระหว่างคลอดไม่แตกต่างจากหญิงตั้งครรภ์ทั่วไปซึ่งเป็นที่ทราบกันอยู่แล้วว่าผู้เป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบนิตบีมีความเสี่ยงต่ำในการเกิดภาวะตับวายระหว่างการตั้งครรภ์หรือการคลอด และการตั้งครรภ์ก็ไม่มีผลต่อแนวโน้มการดำเนินโรคของไวรัสตับอักเสบนิตบี⁶ แต่ปัญหาเรื่องผลกระทบของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิตบี กับการตั้งครรภ์ยังมีข้อมูลจำกัด

การศึกษาส่วนใหญ่พบว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิตบีแบบเรื้อรังในหญิงตั้งครรภ์ไม่มีผลกระทบต่อ การตั้งครรภ์การคลอด^{2, 14, 15} ซึ่งบางรายงานมีจำนวนผู้ป่วยน้อย หรือบางการศึกษาทำในประเทศที่มีอุบัติการณ์การติดเชื้อค่อนข้างต่ำซึ่งอาจทำให้ผลการศึกษามิ พบความแตกต่าง¹⁴ มีการศึกษาที่ขัดแย้งกันพบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิตบีมีอุบัติการณ์ของการคลอดก่อนกำหนด fetal distress และ meconium peritonitis สูงขึ้น¹ ซึ่งการศึกษานี้มีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิตบีแบบเฉียบพลันด้วย

ในประเทศฮ่องกงซึ่งมีอุบัติการณ์การติดเชื้อค่อนข้างสูงพบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่มี HBsAg เป็นบวกมีอุบัติการณ์ของโรคเบาหวานที่เกิดจากการตั้งครรภ์ การตกเลือดก่อนคลอด และการคลอดก่อนกำหนดสูงขึ้น โดยเฉพาะอายุครรภ์ที่น้อยกว่า 34 สัปดาห์ (odd ratio เท่ากับ 2.04, 2.18 และ 2.07 ตามลำดับ) แต่ไม่สัมพันธ์กับการเกิดครรภ์เป็นพิษ ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนกำหนด และภาวะเลือดออกในสมองของทารก (intraventricular hemorrhage)¹¹ ซึ่งก่อนหน้านี้คณะผู้ศึกษากลุ่มดังกล่าวเคยรายงานว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิต

บีสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานจากการตั้งครรภ์ (GDM) โดยพบว่าผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบนิตบีแบบเรื้อรังมีการเพิ่มขึ้นของระดับ ferritin โดยเฉพาะในไตรมาสสุดท้ายซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ถึงภาวะการอักเสบแบบเรื้อรังในผู้ป่วย^{16,17} ระดับ ferritin ที่สูงขึ้นนี้เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดภาวะ insulin resistance และ endothelial dysfunction โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการเกิดเบาหวานจากการตั้งครรภ์สูง^{18, 19} อีกเหตุผลหนึ่งคือ การที่มีภาวะธาตุเหล็กเกิน (iron overload) ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบนิตบีเรื้อรังทำให้มีการเมตาบอลิซึมของไขมันผิดปกติ และเป็นสาเหตุของการเกิด insulin resistance¹⁷

นอกจากนี้การเพิ่มขึ้นของ systemic inflammatory response ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบนิตบีแบบเรื้อรังยังมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์อื่นๆ เช่นภาวะครรภ์เป็นพิษ การคลอดก่อนกำหนด และการแตกของถุงน้ำคร่ำก่อนคลอด โดยผ่านทาง การกระตุ้นของ pro-inflammatory cytokines ต่างๆ ได้แก่ IL-2, IL-6 และ tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) เป็นต้น¹¹

จากข้อมูลที่ขัดแย้งกันดังกล่าวผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาผลของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิตบีเรื้อรังในหญิงตั้งครรภ์ โดยใช้วิธีการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุม เนื่องจากปัจจัยหลายอย่าง โดยเฉพาะอายุครรภ์ ภาวะครรภ์แฝด และโรคประจำตัวต่างๆ ของหญิงตั้งครรภ์ล้วนมีผลกระทบต่อ การตั้งครรภ์ทั้งสิ้น

อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ทำการศึกษาคือ 26.9 ปี ในกลุ่ม HBsAg เป็นบวกและ 27.6 ปีในกลุ่มควบคุม จากการศึกษาพบว่าภาวะแทรกซ้อนที่พบระหว่างการตั้งครรภ์ และการคลอด รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนในทารกแรกเกิดไม่มีความแตกต่างกันทั้ง 2 กลุ่ม โดยภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ที่พบบ่อยที่สุดคือการแตกของถุงน้ำคร่ำก่อนกำหนด ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา¹¹ แต่โรคเบาหวานจากการตั้งครรภ์พบน้อยกว่า มีเพียงร้อยละ 3.2 ในกลุ่ม HBsAg บวก และร้อยละ 2.3 ในกลุ่มควบคุมเท่านั้น ซึ่งการศึกษาในฮ่องกงพบ

GDM สูงถึงร้อยละ 19.0 และร้อยละ 11.1 ตามลำดับ อาจเป็นเพราะกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษามีอายุน้อยกว่า ในฮ่องกง ซึ่งมีอายุเฉลี่ยประมาณ 30.4 ปี และส่วนใหญ่ เป็นการตั้งครรภ์บุตรคนแรก (ร้อยละ 58.9) อีกปัจจัย คือ การคัดผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวต่างๆ ออกจากการศึกษา แต่ในฮ่องกงได้มีการรวมผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวมา อยู่ในการศึกษาด้วย คิดเป็นร้อยละ 18 โดยประมาณ ซึ่งอาจมีผลกระทบต่อการศึกษาเช่นเดียวกัน¹¹ และอีก การศึกษาหนึ่งที่รายงานว่าผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีมีการ เกิด GDM สูงขึ้นนั้น ได้รวมภาวะ impaired oral glucose tolerance test (IGGT) ไว้ด้วย ทำให้อุบัติ การณ์ค่อนข้างสูง (ร้อยละ 12.4 ในกลุ่ม HBsAg บวก และร้อยละ 10.2 ในกลุ่ม HBsAg ลบ, P=0.019) แต่ เมื่อพิจารณาโดยใช้หลักเกณฑ์ตาม the fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes แล้วพบว่าอุบัติการณ์ของ GDM ใกล้เคียง กับผลการศึกษาของผู้วิจัย (ร้อยละ 4.3 ในกลุ่ม HBsAg บวก และร้อยละ 3.5 ในกลุ่ม HBsAg ลบ) และไม่มี ความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม (P=0.658)¹⁷ นอกจากนั้นยังอาจเกิดจากข้อจำกัดของการศึกษาเองที่ทำให้ ภาวะ GDM อาจมีอุบัติการณ์น้อยกว่าความเป็นจริง เนื่องจาก เหตุผลข้อแรกไม่ได้ทำการตรวจคัดกรอง (oral glucose tolerance test) ในผู้ป่วยทุกราย (universal screening) และข้อสอง มีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของ GDM สูงบางรายก็ไม่ได้รับการตรวจด้วย โดยเฉพาะรายที่ฝาก ครรภ์มาจากที่อื่น

อีกการศึกษาหนึ่ง ที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า พบว่าภาวะ HBsAg เป็นบวกไม่มีความสัมพันธ์ต่อการ ตั้งครรภ์และการคลอดซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ ผู้วิจัย² โดยการศึกษานี้ได้รวบรวมผู้ป่วยที่อายุใกล้เคียง กัน รวมทั้งคัดผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวต่างๆออก นอกจากนี้ ยังมีภาวะวิเคราะห์เพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเส บชนิดบีเรื้อรังที่มีผล HBeAg เป็นบวกเทียบกับลบด้วยว่า ไม่มีความแตกต่างของผลการตั้งครรภ์และการคลอด

สรุป

จากผลการศึกษาอาจสรุปได้ว่า การติดเชื้อตับ อักเสบนชนิดบีแบบเรื้อรังในหญิงตั้งครรภ์ไม่มีผลกระทบต่อ การตั้งครรภ์และการคลอดที่ผิดปกติ ซึ่งสอดคล้องกับการ ศึกษาส่วนใหญ่ที่ผ่านมา และไม่มีควมจำเป็นในการตรวจ ค่าการทำงานของตับ รวมทั้งจำนวนเชื้อไวรัส (HBV DNA) ถ้าไม่มีอาการผิดปกติ โดยสามารถให้การดูแล เหมือนหญิงตั้งครรภ์ทั่วไป ยกเว้นการให้คำแนะนำเรื่อง ความเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในทารกแรก คลอด ซึ่งป้องกันได้ด้วยวิธีการฉีด hepatitis B immuno- globulin ร่วมกับการให้วัคซีน

เอกสารอ้างอิง

1. Gelwan MG. Hepatitis B in pregnancy. Clin Liver Dis 2007; 11: 945-63.
2. Lert- amornpong S, Caengow S, Chutaputti A. The Association of pregnancy outcomes and HBsAg positive. Thai J Gastroenterol 2007; 115-18.
3. Lok AS. Chronic hepatitis B. N Engl J Med 2002; 346 : 1682-3.
4. Yao JL. Perinatal transmission of hepatitis B virus infection and vaccination in China. Gut 1996; 38 (suppl 2) : S 37-8.
5. Chang MH. Chronic hepatitis virus infection in children. J Gastroenterol Hepatol 1998; 13 : 541-8.
6. อภิชาติ สุรเมธากุล, ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์ โรคตับ ในระหว่างการตั้งครรภ์. โรคทางเดินอาหารและการ รักษา 2: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร: 2548; 201-23.
7. Cappell MS. Hepatic disorders mildly to moderately affected by pregnancy: Medical and obstetric management. Med Clin N Am 2008; 92: 717-37.

8. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC. Hepatitis B immunoglobulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. Initial report of a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 1981; 2: 388-93.
9. Wong VC, Ip HM, Reesink HW. Prevention of the HBsAg carrier state on newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomized placebo-controlled study. *Lancet* 1984; 1: 921-6.
10. Tovo PA, Lazier L, Versace A. Hepatitis B virus and hepatitis C virus infections in children. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18 : 261-6.
11. Tse KY, Ho LF, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: A case- control study. *J Hepatol* 2005; 43: 771-75.
12. Center for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United State: recommendations of the advisory committee on immunization practice (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54 (RR-16) : 1-31.
13. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *AASLD practice guidelines. Hepatology* 2007; 45 : 507-39.
14. Pastorek JG, Miller JM, Summers PR. The effect of hepatitis antigenemia on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 486-9.
15. Wong S, Chan LY, Yu V. Hepatitis B carrier and perinatal outcome in singleton pregnancy. *Am J Perinatol* 1999; 16: 485-8.
16. Lao TT, Tse KY, Chan LY. HBsAg carrier status and the association between gestational diabetes with increased serum ferritin concentration in Chinese women. *Diabetes Care* 2003; 26: 3011-16.
17. Lao TT, Chan Ben C.P., Leung WC, Ho LF, Tse KY. Maternal hepatitis B infection and gestational diabetes mellitus. *J Hepatol* 2007; 47: 46-50.
18. Lao TT, Tam KF. Maternal serum ferritin and gestational impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1997; 20: 1368-9.
19. Lao TT, Chan PL, Tam KF. Gestational diabetes mellitus in the last trimester- a feature of maternal iron excess?. *Diabet Med* 2001; 18: 218-23.