

นิพนธ์ต้นฉบับ

ผลของการใช้ยา Progesterone เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนด ในสตรีตั้งครรภ์เดี่ยวระหว่างอายุครรภ์ 24-36 สัปดาห์

ชัยกิจ อุดมแน่น

กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช

บทคัดย่อ

ความเป็นมาและวัตถุประสงค์ การให้ยา progesterone ระหว่างอายุครรภ์ 24-36 สัปดาห์ แก่สตรีตั้งครรภ์ที่มีเกณฑ์การคลอดก่อนกำหนด ถือเป็นวิธีที่ดีที่สุดของการป้องกันการคลอดก่อนกำหนด ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาผลของการใช้ยา progesterone เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนด โดยเปรียบเทียบยา progesterone ระหว่างกลุ่ม Intramuscular และกลุ่ม Vaginal ในประเทศไทย มาก่อน งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการใช้ยา progesterone เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในสตรีตั้งครรภ์เดี่ยวระหว่างอายุครรภ์ 24-36⁺6 สัปดาห์ และศึกษาผลของยา progesterone ที่มีต่อทารกแรกเกิด **วิธีการศึกษา** เป็นงานวิจัยกึ่งทดลอง ประชากร คือ สตรีตั้งครรภ์เดี่ยวที่มีเกณฑ์คลอดก่อนกำหนดและได้รับยา progesterone ระหว่างอายุครรภ์ 24-36⁺6 สัปดาห์ โดยศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทดลอง คือ กลุ่มสตรีที่ได้รับการฉีดยา 17 OHPC ขนาด 250 มก. (Intramuscular) จำนวน 37 ราย และกลุ่มควบคุม คือ สตรีที่ได้รับการสอดยา Natural micronized progesterone ขนาด 200 มก. (Vaginal) เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย คือ แบบบันทึกข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและสถิติเชิงอนุมาน ได้แก่ Fisher's Exact test, Chi-square tests และ Independent t-test กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ระดับน้อยกว่า 0.05 **ผลการวิจัย** พบว่าความยาวปากมดลูกมีความสัมพันธ์กับยา progesterone อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$) สำหรับผลของการใช้ยา progesterone ที่มีต่อการคลอดพบว่า สตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับยา progesterone กลุ่ม Vaginal มีอายุครรภ์เฉลี่ยขณะคลอดมากกว่ากลุ่ม Intramuscular อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.020$) โดยกลุ่ม Vaginal และกลุ่ม Intramuscular มีอายุครรภ์เฉลี่ยขณะคลอดที่ 36.96 ± 1.97 สัปดาห์ และ 35.71 ± 1.87 สัปดาห์ ส่วนผลของการใช้ยา progesterone ที่มีต่อทารกแรกเกิดพบว่า สตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับยา progesterone กลุ่ม Vaginal มีจำนวนวันนอนที่แผนก NICU ของทารกแรกเกิดน้อยกว่ากลุ่ม Intramuscular อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.047$) โดยกลุ่ม Vaginal และกลุ่ม Intramuscular มีจำนวนวันนอนที่แผนก NICU ของทารกแรกเกิดเฉลี่ย 7.54 ± 1.04 วัน และ 13.79 ± 1.81 วัน **สรุป** งานวิจัยนี้แสดงให้เห็นถึงผลลัพธ์ของ progesterone ที่มีความสัมพันธ์กับอายุครรภ์เฉลี่ยขณะคลอดและจำนวนวันนอนที่แผนก NICU ของทารกแรกเกิด

คำสำคัญ: ● ยา progesterone ● ยา Natural Micronized Progesterone ● ยา 17 OHPC ● การคลอดก่อนกำหนด
เวชสารแพทย์ทหารบก 2565;75(4):219-27.

ได้รับต้นฉบับ 22 สิงหาคม 2565 แก้ไขบทความ 24 กันยายน 2565 รับลงตีพิมพ์ 3 ตุลาคม 2565

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ชัยกิจ อุดมแน่น กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช ตำบลระแหง อำเภอเมือง จังหวัดตาก 63000

E-mail: Research.taksin@hotmail.com

Original article

The effect of progesterone for prevention of preterm birth in women with singleton pregnancy between 24-36 weeks of gestational age

Chaiyakit Udnan

Obstetrics and Gynecology Department, Somdejphrajaotaksinmaharaj Hospital

Abstract:

Introduction and Objective: The use of progesterone for pregnant women with preterm birth criteria (between 24-36 weeks of gestation age (GA)) was the best way to prevent preterm birth. At present, the effect of progesterone to prevent preterm birth between the intramuscular group and the vaginal group has not been studied in Thailand. This research aimed to study the effect of progesterone for prevention of preterm birth in women with singleton pregnancy between GA 24-36⁺⁶ weeks and to study the effect of progesterone on the newborn. **Methods:** This research was quasi-experimental research. The populations were single-pregnant women with preterm birth criteria who received progesterone between GA 24-36⁺⁶ weeks. The study was a comparison between the experimental group of 37 women who received the injection of 17 OHPC at 250 mg (intramuscular) and the control group of women who received natural micronized progesterone at 200 mg (Vaginal). Data were analyzed using descriptive and inferential statistics, including Fisher's Exact test, Chi-square tests, and Independent t-tests. The statistical significance was set at a level of less than 0.05. **Results:** The research found that the cervical length significantly correlated with progesterone ($p = 0.001$). The effect of progesterone on delivery were found that the vaginal group had higher GA mean at delivery than the intramuscular group with significant ($p = 0.020$). The vaginal and the intramuscular groups had GA mean at 36.96 ± 1.97 weeks and 35.71 ± 1.87 weeks, respectively. The effect of progesterone on newborns were found that the vaginal group had NICU stay lower than the intramuscular group with significant ($p = 0.047$). The vaginal group and intramuscular group had mean of NICU stay at 7.54 ± 1.04 days and 13.79 ± 1.81 days, respectively. **Conclusions:** This research demonstrated the outcome of the progesterone is correlated with GA at delivery and NICU stay of newborns.

Keywords: ● Progesterone ● Natural micronized progesterone ● 17 OHPC ● Preterm birth

RTA Med J 2022;75(4):219-27.

Received 22 August 2022 Corrected 24 September 2022 Accepted 3 October 2022

Correspondence should be addressed to Chaiyakit Udnan, Obstetrics and Gynecology Department, Somdejphrajaotaksin-maharaj Hospital, Rahaeng Sub-districts, Mueang District, Tak 63000 E-mail Research.taksin@hotmail.com

บทนำ

การคลอดก่อนกำหนด หมายถึง การคลอดก่อนอายุครรภ์ (Gestational age: GA) 37 สัปดาห์ หรือก่อน 259 วัน นับจากการมีประจำเดือนครั้งสุดท้าย¹ ซึ่งในปี 2561 ที่ผ่านมา พบอุบัติการณ์การคลอดก่อนกำหนดของประชากรทั่วโลก อยู่ที่ประมาณ 15 ล้านราย/ปี และมีแนวโน้มอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง อีกทั้งภาวะแทรกซ้อนจากการคลอดก่อนกำหนด ยังเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตและทุพพลภาพในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 5 ปี ซึ่งมีผู้เสียชีวิตประมาณ 1 ล้านราย² อีกด้วย ในขณะที่เดียวกัน อุบัติการณ์การคลอดก่อนกำหนดของประเทศไทยนั้น พบอุบัติการณ์การคลอดก่อนกำหนดประมาณร้อยละ 8-12 หรือประมาณ 80,000 รายต่อปี³ จึงนับได้ว่าการคลอดก่อนกำหนดเป็นปัญหาทางสูติศาสตร์ นรีเวชวิทยาและสาธารณสุขที่สำคัญอย่างมาก

อีกทั้ง จากการทบทวนวรรณกรรมยังพบว่า การคลอดก่อนกำหนดสามารถเกิดขึ้นได้จากหลายปัจจัย⁴ ดังนั้น เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์ กระทรวงสาธารณสุขจึงกำหนดให้สตรีตั้งครรภ์ต้องได้รับการฝากครรภ์ในสถานพยาบาลอย่างน้อย 5 ครั้ง เพื่อติดตามความผิดปกติ รวมทั้งได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับการปฏิบัติตนขณะตั้งครรภ์จากแพทย์และสหวิชาชีพ⁵ นอกจากนี้ ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย ยังนำเสนอวิธีการที่ได้ผลในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนด ด้วยวิธีการให้ยา progesterone ระหว่าง GA 24-36 สัปดาห์ ซึ่งถือเป็นยาที่มีความปลอดภัยต่อสตรีตั้งครรภ์อย่างมาก ไม่มีผลต่อทารกในครรภ์และหลังคลอดทั้งในด้านความพิการทางร่างกายและพัฒนาการ เนื่องจากยา progesterone มีโครงสร้างเหมือนฮอร์โมน progesterone ตามธรรมชาติ มีส่วนช่วยในการป้องกันการหดหรือบีบตัวของมดลูกระหว่างการตั้งครรภ์ ตลอดจนการกระตุ้นให้เยื่อโพรงมดลูกพร้อมสำหรับการฝังตัวของตัวอ่อน เป็นต้น ดังนั้น การป้องกันการคลอดก่อนกำหนดด้วยการให้ยา progesterone จึงถือได้ว่าเป็นวิธีที่แพร่หลายของโรงพยาบาลภาครัฐ ซึ่งในปัจจุบันพบว่ามีการใช้ยา progesterone ในโรงพยาบาลภาครัฐ ถึง 2 รูปแบบ ได้แก่ การฉีดยา 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate (17 OHPC) ขนาด 250 มก. เข้าทางกล้ามเนื้อ สัปดาห์ละ 1 ครั้ง (Intramuscular) และการสอดยา Natural micronized progesterone ขนาด 200 มก. ทางช่องคลอด วันละ 1 ครั้ง (Vaginal) ทั้งนี้ การให้ยา progesterone ทั้ง 2 รูปแบบ สามารถลดอุบัติการณ์ของการคลอดก่อนกำหนดได้จริง อีกทั้ง สตรีตั้งครรภ์ยังสามารถเลือกรูปแบบการรับยาได้ตามความสมัครใจอีกด้วย^{1,6}

นอกจากนี้ จากรายงานผู้ป่วย โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช ปีงบประมาณ 2562-2563 ที่ผ่านมา พบว่ามีสตรีตั้งครรภ์เข้ารับการคลอดในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช จำนวน 3,198 ราย พบอุบัติการณ์ของการคลอดก่อนกำหนด จำนวน 193 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.03⁷ ซึ่งแนวทางหลักในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดของกลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช คือ การให้ยา progesterone แก่สตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงตามเกณฑ์ของราชวิทยาลัยฯ (การดำเนินงานตามนโยบาย) ดังนั้น จึงเกิดเป็นคำถามสำหรับผู้วิจัยว่า ผลการใช้ยา progesterone เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในสตรีตั้งครรภ์เดี่ยวระหว่าง GA 24-36⁶ สัปดาห์เป็นอย่างไร โดยเปรียบเทียบระหว่างสตรีตั้งครรภ์เดี่ยวที่ได้รับยา progesterone กลุ่ม Intramuscular และกลุ่ม Vaginal รวมทั้งการได้รับยา progesterone ในมารดาจะส่งผลต่อทารกแรกเกิดอย่างไร โดยประโยชน์ของงานวิจัยนี้ จะนำไปใช้ในการสร้างแนวทางและการวางแผนป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในสตรีตั้งครรภ์ ตลอดจนการพิจารณาการจ่ายยา progesterone ให้แก่สตรีตั้งครรภ์ รวมทั้งการวิเคราะห์ผลกระทบที่อาจมีต่อทารกแรกเกิดต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาผลของการใช้ยา progesterone เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในสตรีตั้งครรภ์เดี่ยวระหว่าง GA 24-36⁶ สัปดาห์

2. เพื่อศึกษาผลของยา progesterone ที่มีต่อทารกแรกเกิด

นิยามศัพท์เฉพาะ

1. **การคลอดก่อนกำหนด** หมายถึง การคลอดก่อน GA 37 สัปดาห์ หรือก่อน 259 วัน นับจากการมีประจำเดือนครั้งสุดท้าย¹

2. **การใช้ยา progesterone ในสตรีตั้งครรภ์** หมายถึง การให้ยา progesterone ในสตรีตั้งครรภ์เดี่ยว GA 24-36⁶ สัปดาห์ ที่เข้ารับการฝากครรภ์ในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช ซึ่งเข้าเกณฑ์การคลอดก่อนกำหนดตามแนวทางของราชวิทยาลัยสูติ-นรีแพทย์⁶ แบ่งเป็น 2 รูปแบบ ได้แก่ การฉีดยา 17 OHPC ทางกล้ามเนื้อ สัปดาห์ละ 1 ครั้ง (Intramuscular) และการสอดยา Natural micronized progesterone ทางช่องคลอด วันละ 1 ครั้ง (Vaginal) และสตรีตั้งครรภ์สามารถเลือกรูปแบบการรับยา progesterone ได้ตามความสมัครใจ

3. ผลของยา progesterone ที่มีต่อทารกแรกเกิด หมายถึง ผลของการใช้ยา progesterone ในมารดาที่ส่งผลกระทบต่อทารกแรกเกิด ในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช ได้แก่ NICU stay (day) น้ำหนักตัวของทารกแรกเกิด (Birth weight) (g) ภาวะตัวเหลือง (Neonatal jaundice) ภาวะ RDS การติดเชื้อในกระแสเลือด (Neonatal sepsis) ภาวะลำไส้เน่าอักเสบ (Necrotizing enterocolitis) และการเสียชีวิต (Neonatal death) เป็นต้น⁸

วิธีการศึกษา

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแบบกึ่งทดลอง (Quasi experimental research) เก็บข้อมูลระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2563 ถึง วันที่ 30 กันยายน 2564 (ปีงบประมาณ 2564)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ สตรีตั้งครรภ์เดี่ยวที่มีเกณฑ์คลอดก่อนกำหนด อย่างใดอย่างหนึ่ง⁶ ได้แก่ 1) มีประวัติคลอดก่อนกำหนดและ/หรือ มีประวัติการแท้งบุตรมาก่อน และ/หรือตรวจวัดความยาวปากมดลูก ทุก 1-4 สัปดาห์ เมื่อ GA 16-23⁺⁶ สัปดาห์ แล้วพบว่ามีความยาวปากมดลูกน้อยกว่า 2.5 เซนติเมตร และ 2) ไม่มีประวัติการคลอดก่อนกำหนดและ/หรือไม่มีประวัติการแท้งบุตร แต่เมื่อตรวจวัดความยาวปากมดลูกเมื่อ GA 18-24⁺⁶ สัปดาห์ แล้วพบว่ามีความยาวปากมดลูกน้อยกว่า 2.5 เซนติเมตร โดยได้รับยา progesterone ระหว่าง GA 24-36⁺⁶ สัปดาห์ เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนด⁶ มีเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ เกณฑ์การคัดเข้า (Inclusion criteria) คือ 1) สตรีตั้งครรภ์ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป และมีสัญชาติไทย 2) เข้ารับการฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราชตั้งแต่ครั้งแรก และ 3) เลือกรับยา progesterone ทั้ง 2 ชนิด ตามความสมัครใจ ตั้งแต่ GA 24-36⁺⁶ สัปดาห์ ส่วนเกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria) คือ 1) ไม่ได้มีการใช้หรือเข้ารับยา progesterone อย่างต่อเนื่อง จนกระทั่งคลอด 2) ไม่ได้รับการฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราชตั้งแต่ครั้งแรก 3) มีการคลอดก่อน GA 26 สัปดาห์ (Abortion) 4) ได้รับการส่งต่อ (Refer) จากโรงพยาบาลแห่งอื่น 5) เสียชีวิตระหว่างการตั้งครรภ์ และ 6) สตรีตั้งครรภ์ไม่ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

สำหรับการคำนวณกลุ่มตัวอย่าง คำนวณจากโปรแกรม G power รุ่น 3.1.9.4 กำหนดค่าอำนาจการทดสอบเท่ากับ 0.95 และกำหนดค่าความคลาดเคลื่อนที่ระดับ 0.05 จึงได้กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการ

วิจัย จำนวน 90 ราย แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง จำนวน 34 ราย และกลุ่มควบคุม จำนวน 56 ราย และเพื่อลดความคลาดเคลื่อนของข้อมูล จึงเพิ่มขนาดกลุ่มตัวอย่างอีกร้อยละ 10 จึงได้กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย ทั้งหมด 99 ราย แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง คือ กลุ่มสตรีตั้งครรภ์เดี่ยว ที่ได้รับการฉีดยา 17 OHPC ขนาด 250 มก. เข้าทางกล้ามเนื้อ สัปดาห์ละ 1 ครั้ง (กลุ่ม Intramuscular) ตามความสมัครใจ จำนวน 37 ราย และกลุ่มควบคุม คือ สตรีตั้งครรภ์เดี่ยวที่ได้รับการสอดยา Natural micronized progesterone ขนาด 200 มก. ทางช่องคลอด วันละ 1 ครั้ง (กลุ่ม Vaginal) ตามความสมัครใจ จำนวน 62 ราย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

คือ แบบบันทึกข้อมูลที่ออกแบบโดยผู้วิจัย ซึ่งได้รับการตรวจสอบคุณภาพของแบบบันทึกข้อมูลในด้านความตรงตามเนื้อหาจาก สูติรีแพทย์ จำนวน 3 ท่าน พบค่าดัชนีความสอดคล้องของคำถาม (IOC) เท่ากับ 0.81 ประกอบไปด้วยข้อมูล 3 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย (body mass index: BMI) จำนวนครั้งการตั้งครรภ์ GA ขณะได้รับยา progesterone ครั้งแรก ความยาวปากมดลูกขณะได้รับยา progesterone ครั้งแรก ประวัติการคลอดก่อนกำหนดและประวัติการแท้งบุตร เป็นต้น

ส่วนที่ 2 ผลของการใช้ยา progesterone ที่มีต่อการคลอด ได้แก่ ภาวะน้ำเดิน (PROM) รูปแบบการคลอด GA ขณะคลอด และลักษณะของการคลอด เป็นต้น

ส่วนที่ 3 ผลของการใช้ยา progesterone ที่มีต่อทารกแรกเกิด ได้แก่ NICU stay (days) น้ำหนักตัวของทารกแรกเกิด (Birth weight) ภาวะตัวเหลือง (Neonatal jaundice) ภาวะ RDS การติดเชื้อในกระแสเลือด (Neonatal sepsis) ภาวะลำไส้เน่าอักเสบ (Necrotizing enterocolitis) และการเสียชีวิต (Neonatal death) เป็นต้น

การเก็บรวบรวมข้อมูล

สำหรับสตรีตั้งครรภ์เดี่ยวที่ได้รับการวินิจฉัยเข้าเกณฑ์คลอดก่อนกำหนดและได้รับยา progesterone ตั้งแต่ GA 24-36⁺⁶ สัปดาห์ เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดนั้น สูติรีแพทย์จะอธิบายถึงอาการและความเสี่ยงของสตรีตั้งครรภ์ ความจำเป็นในการได้รับยา progesterone และประโยชน์ของยาที่ส่งผลการป้องกันการคลอดก่อนกำหนด จากนั้นจึงให้สตรีตั้งครรภ์ลงนามในหนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Informed consent form) ก่อนเริ่มมีเก็บข้อมูลในส่วนที่ 1-3

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา แสดงผลเป็นร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน รวมทั้งเปรียบเทียบผลของการใช้ยา progesterone ที่มีต่อการคลอดและทารกแรกเกิดระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม โดยใช้สถิติเชิงอนุมาน ได้แก่ Chi-square tests และ Independent t-test กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ระดับน้อยกว่า 0.05

การรับรองจริยธรรมการวิจัย

งานวิจัยนี้ ได้รับการพิจารณาและรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช หมายเลขโครงการ 18/2563 ลงวันที่ 5 กรกฎาคม 2563 ซึ่งก่อนที่จะมีการเก็บข้อมูล ผู้วิจัยจะมีการชี้แจงและอธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการเก็บข้อมูล การปิดบังความลับของกลุ่มตัวอย่าง การนำเสนอผลการวิจัยในภาพรวม ตลอดจนสิทธิของกลุ่มตัวอย่างให้ทราบถึงความเป็นอิสระในการเข้าร่วมวิจัยและสามารถถอนจากการวิจัยได้ตลอดเวลา โดยที่ไม่มีผลกระทบต่อการศึกษาในอนาคต

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป

กลุ่มตัวอย่างซึ่งเป็นสตรีตั้งครรภ์เดี่ยวทั้งหมด 99 ราย แบ่งเป็นกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ระหว่าง GA 24-36⁺ สัปดาห์ที่ได้รับการฉีดยา 17 OHPC จำนวน 37 ราย และกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับการสอดยา Natural micronized progesterone จำนวน 62 ราย ส่วนใหญ่มีอายุเฉลี่ย 28.95±5.96 ปี มีค่า BMI เฉลี่ยเท่ากับ 29.17±4.51 kg/m² มีจำนวนครั้งของการตั้งครรภ์ครั้งที่ 2-4 ครั้ง ร้อยละ 73.73 อีกทั้ง GA ขณะได้รับยา progesterone ครั้งแรกอยู่ในช่วงน้อยกว่า 28 สัปดาห์ และมีค่าเฉลี่ย 27.86±2.93 สัปดาห์ ส่วนความยาวปากมดลูกขณะได้รับยา progesterone ครั้งแรกคือ น้อยกว่า 2.5 เซนติเมตร ร้อยละ 80.80 มีประวัติการคลอดก่อนกำหนด ร้อยละ 56.56 และมีประวัติการแท้งบุตร ร้อยละ 75.75 นอกจากนี้ กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ยังมีความยาวปากมดลูกขณะได้รับยา progesterone ครั้งแรก น้อยกว่า 2.5 เซนติเมตร ซึ่งมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับน้อยกว่า 0.05 ดังตารางที่ 1

ผลของการใช้ยา progesterone ที่มีต่อการคลอด

สำหรับผลของการใช้ยา progesterone ที่มีต่อการคลอดของสตรีตั้งครรภ์พบว่า สตรีส่วนใหญ่ไม่มีภาวะน้ำเดิน (PROM) ร้อย

ละ 55.56 มีรูปแบบการคลอดเป็น CS delivery ร้อยละ 60.61 อีกทั้ง GA ขณะคลอดยังอยู่ที่ช่วงมากกว่าหรือเท่ากับ 37 สัปดาห์ ร้อยละ 63.64 มี GA เฉลี่ยขณะคลอดเท่ากับ 36.51±2.02 สัปดาห์ และเป็นการคลอดแบบครบกำหนด ร้อยละ 63.64 นอกจากนี้ กลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับยา progesterone กลุ่ม Vaginal ยังมี GA เฉลี่ยขณะคลอดมากกว่ากลุ่ม Intramuscular อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับน้อยกว่า 0.05 ดังตารางที่ 2

ผลของการใช้ยา progesterone ที่มีต่อทารกแรกเกิด

ส่วนผลของยา progesterone ที่มีต่อทารกแรกเกิดพบว่า ทารกแรกเกิดส่วนใหญ่มีจำนวนวันนอนที่แผนก NICU เฉลี่ย 9.87±15.21 วัน มีน้ำหนักตัวแรกเกิดเฉลี่ย 2,722 กรัม ทั้งนี้ทั้งนั้น มีทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลือง ร้อยละ 39.39 มีภาวะ RDS ร้อยละ 19.19 มีการติดเชื้อในกระแสเลือด ร้อยละ 15.15 มีภาวะลำไส้เน่าอักเสบ ร้อยละ 6.06 และมีอัตราการเสียชีวิต ร้อยละ 2.02 อย่างไรก็ตาม กลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับยา progesterone กลุ่ม Vaginal มีจำนวนวันนอนที่แผนก NICU ของทารกแรกเกิดน้อยกว่ากลุ่ม Intramuscular อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับน้อยกว่า 0.05 ดังตารางที่ 3

วิจารณ์

งานวิจัยนี้ ต้องการนำเสนอให้เห็นถึงประสิทธิผลของยา progesterone ที่มีโครงสร้างคล้ายฮอร์โมน progesterone ตามธรรมชาติและถูกนำมาใช้ในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในสตรีตั้งครรภ์โดยฮอร์โมน progesterone จะมีบทบาทสำคัญต่อการตั้งครรภ์และการเจ็บครรภ์คลอด มีกลไกการออกฤทธิ์และการทำงานที่สำคัญ ได้แก่ ต้านการอักเสบ (Anti-inflammatory effect) ซึ่งจะช่วยลดการสมบรูณ์ของปากมดลูก (Maturation) ลดการสร้าง Corticotropin-releasing hormone (CRH) ที่รก⁹ และมีส่วนช่วยในป้องกันการหดหรือบีบตัวของมดลูกระหว่างการตั้งครรภ์ อีกทั้ง โรงพยาบาลรัฐในปัจจุบันยังมีการใช้ยา progesterone ให้แก่สตรีตั้งครรภ์ระหว่าง GA 24-36⁺ สัปดาห์ เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดถึง 2 รูปแบบ ได้แก่ การฉีดยา 17 OHPC เข้าทางกล้ามเนื้อ (Intramuscular) และการสอดยา Natural micronized progesterone ทางช่องคลอด (Vaginal) แต่ทว่ากลับยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบผลของยา progesterone ทั้ง 2 รูปแบบในประเทศไทยมาก่อน ดังนั้น งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการใช้ยา progesterone เพื่อป้องกันการคลอด

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลทั่วไป	Intramuscular (n = 37) จำนวน (ร้อยละ)	Vaginal (n = 62) จำนวน (ร้อยละ)	รวม (n = 99) จำนวน (ร้อยละ)	p-value
อายุ				0.245
mean $\pm$ S.D.	29.86 $\pm$ 4.64	28.41 $\pm$ 6.59	28.95 $\pm$ 5.96	
BMI (kg/m ²)				0.200
mean $\pm$ S.D.	29.93 $\pm$ 2.98	28.72 $\pm$ 5.18	29.17 $\pm$ 4.51	
จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์				0.810
ครรภ์แรก	10 (27.03)	14 (22.58)	24 (24.25)	
ครรภ์ที่ 2 - 4	26 (70.27)	47 (75.80)	73 (73.73)	
ครรภ์ที่ 5 ขึ้นไป	1 (2.70)	1 (1.62)	2 (2.02)	
GA ขณะได้รับยา progesterone ครั้งแรก (ranges)				0.166
< 28 weeks	13 (35.14)	33 (53.23)	46 (46.47)	
28 - 31 ⁺⁶ weeks	17 (45.95)	23 (37.10)	40 (40.40)	
32 - 36 ⁺⁶ weeks	7 (18.91)	6 (9.67)	13 (13.13)	
GA ขณะได้รับยา progesterone ครั้งแรก (weeks)				0.174
mean $\pm$ S.D.	28.38 $\pm$ 3.21	27.55 $\pm$ 2.74	27.86 $\pm$ 2.93	
ความยาวปากมดลูกขณะได้รับยา progesterone ครั้งแรก				0.001*
≥ 2.5 เซนติเมตร	1 (2.70)	18 (29.03)	19 (19.20)	
< 2.5 เซนติเมตร	36 (97.30)	44 (70.97)	80 (80.80)	
ประวัติการคลอดก่อนกำหนด				0.410
ไม่มี	14 (37.84)	29 (46.78)	43 (43.44)	
มี	23 (62.16)	33 (53.22)	56 (56.56)	
ประวัติการแท้งบุตร				0.342
ไม่มี	11 (29.73)	13 (20.97)	24 (24.25)	
มี	26 (70.27)	49 (79.03)	75 (75.75)	

*p-value < 0.05

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างผลของการใช้ยา progesterone ที่มีต่อการคลอด

ผลของการใช้ยา progesterone ที่มีต่อการคลอด	Intramuscular (n = 37) จำนวน (ร้อยละ)	Vaginal (n = 62) จำนวน (ร้อยละ)	รวม (n = 99) จำนวน (ร้อยละ)	p-value
PROM				0.515
ไม่มี	19 (51.36)	36 (58.06)	55 (55.56)	
มี	18 (48.64)	26 (41.94)	44 (44.44)	
Types of birth				0.273
CS delivery	25 (67.57)	35 (56.45)	60 (60.61)	
Normal delivery	12 (32.43)	27 (43.55)	39 (39.39)	
GA at delivery (ranges)				0.120
≥ 37 weeks	19 (51.36)	44 (70.97)	63 (63.64)	
32 ⁺¹ -36 ⁺⁷ weeks	17 (45.94)	16 (25.80)	33 (33.33)	
< 32 weeks	1 (2.70)	2 (3.23)	3 (3.03)	
GA at delivery (weeks)				0.020*
mean $\pm$ S.D.	35.71 $\pm$ 1.87	36.96 $\pm$ 1.97	36.51 $\pm$ 2.02	
Birth diagnosis				0.051
Term birth	19 (51.36)	44 (70.97)	63 (63.64)	
Preterm birth	18 (48.64)	18 (29.03)	36 (36.36)	

*p-value < 0.05

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างผลของยา progesterone ที่มีต่อทารกแรกเกิด

ผลของยา progesterone ที่มีต่อทารกแรกเกิด	Intramuscular (n = 37) จำนวน (ร้อยละ)	Vaginal (n = 62) จำนวน (ร้อยละ)	รวม (n = 99) จำนวน (ร้อยละ)	p-value
NICU stay (days)	13.79±1.81	7.54±1.04	9.87±1.21	0.047*
Birth weight (gm)	2,704.44±520.36	2,733.91±455.20	2,722±478.17	0.768
Neonatal jaundice				0.102
ไม่มี	15 (40.55)	45 (72.58)	60 (60.61)	
มี	22 (59.45)	17 (27.42)	39 (39.39)	
RDS				0.316
ไม่มี	28 (75.68)	52 (83.88)	80 (80.81)	
มี	9 (24.32)	10 (16.12)	19 (19.19)	
Neonatal sepsis				0.419
ไม่มี	30 (81.09)	54 (87.10)	74 (74.75)	
มี	7 (18.91)	8 (12.90)	15 (15.15)	
Necrotizing enterocolitis				0.510
ไม่มี	34 (91.90)	59 (95.17)	93 (93.94)	
มี	3 (8.10)	3 (4.83)	6 (6.06)	
Neonatal death				0.709
ไม่มี	36 (97.30)	61 (98.38)	97 (97.98)	
มี	1 (2.70)	1 (1.62)	2 (2.02)	

* p-value < 0.05

ก่อนกำหนดในสตรีตั้งครรภ์เดี่ยว โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม Intramuscular และกลุ่ม Vaginal ซึ่งในเบื้องต้นพบว่า กลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดความยาวปากมดลูกน้อยกว่า 2.5 เซนติเมตรส่วนใหญ่จะได้รับยา progesterone อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สามารถอภิปรายผลได้ว่า ปากมดลูกเป็นอวัยวะส่วนล่างของมดลูกที่เชื่อมต่อกับช่องคลอด โดยปกติแล้ว สตรีที่ไม่ได้ตั้งครรภ์จะมีความยาวปากมดลูกอย่างน้อย 3 เซนติเมตร แต่ถ้าหากเป็นสตรีที่มีการตั้งครรภ์ ความยาวของปากมดลูกจะหดสั้นลง ซึ่งถ้าหากปากมดลูกหดสั้นลงน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2.5 เซนติเมตร จะเป็นปัจจัยเสี่ยงของการคลอดก่อนกำหนด ดังนั้นการวัดความยาวปากมดลูกโดยใช้เครื่องอัลตราซาวด์จึงเป็นวิธีที่จะช่วยทำนายการคลอดก่อนกำหนดในสตรีตั้งครรภ์ได้¹⁰ และแนวทางราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์ยังนำเสนอว่า ถ้าหากมีการค้นพบสตรีตั้งครรภ์ที่มีความยาวปากมดลูกน้อยกว่า 2.5 เซนติเมตร ระหว่าง GA ช่วง 24-36⁶ สัปดาห์ ให้สูตินรีแพทย์ดำเนินการจ่ายยา progesterone ให้แก่สตรีตั้งครรภ์ในทันที ซึ่งสตรีตั้งครรภ์สามารถเลือกรับยา progesterone ในรูปแบบต่าง ๆ ได้ตามความสมัครใจ⁶

สำหรับผลของการใช้ยา progesterone ที่มีต่อการคลอดของสตรีตั้งครรภ์พบว่ากลุ่ม Vaginal มี GA เฉลี่ยขณะคลอด

มากกว่ากลุ่ม Intramuscular อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่ม Vaginal จะมี GA เฉลี่ยขณะคลอดอยู่ที่ 36.96±1.97 สัปดาห์ ส่วนกลุ่ม Intramuscular มีอายุครรภ์เฉลี่ยขณะคลอดที่ 35.71±1.87 สัปดาห์ สามารถอภิปรายผลได้ว่า ในช่วงที่มีการตั้งครรภ์ โพรมดลูกและกล้ามเนื้อมดลูกจะมีการขยายใหญ่มากขึ้นหลายร้อยเท่า ผังมดลูกจะบางตัวลง ซึ่งมีผลทำให้การบีบรัดตัวของมดลูกลดลงตามมา แต่ว่าการตั้งครรภ์นั้นจะคงสภาพอยู่ต่อไป เนื่องจากฮอร์โมน progesterone จะช่วยในการบีบรัดตัวของมดลูกและยังกระตุ้นให้เยื่อโพรงมดลูกพร้อมสำหรับการฝังตัวของตัวอ่อนอีกด้วย ซึ่งการใช้ยา progesterone ในรูปแบบ Vaginal จะช่วยกระตุ้นให้เกิดฮอร์โมน progesterone ในบริเวณปากมดลูก จึงช่วยสามารถช่วยขยาย GA ไปได้¹¹ นอกจากนี้ จากงานวิจัยของ Saccone และคณะ¹² ที่มีการศึกษาผลของการใช้ยา progesterone ในสตรีตั้งครรภ์เดี่ยวที่มีความเสี่ยงของการคลอดก่อนกำหนดโดยธรรมชาติ (Spontaneous preterm birth: SPTB) ระหว่าง GA ช่วง 16-36⁶ สัปดาห์ โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม Vaginal กับกลุ่ม Intramuscular พบว่ากลุ่ม Vaginal จะมี GA มากกว่ากลุ่ม Intramuscular อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในงานวิจัยของ Tantawy และคณะ¹³ ที่มีการศึกษาประสิทธิภาพ

ของยา progesterone เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในสตรีตั้งครรภ์แฝด ระหว่าง GA ช่วง 20-36 สัปดาห์ ยังพบว่าสตรีที่ได้รับยากลุ่ม Vaginal ยังมีความสัมพันธ์กับ GA ที่เพิ่มมากขึ้นของหญิงตั้งครรภ์อีกด้วย

นอกจากนี้ งานวิจัยนี้ยังพบว่า ทารกแรกเกิดของสตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับยา progesterone กลุ่ม Vaginal มีจำนวนวันนอนที่แผนก NICU ของทารกแรกเกิดน้อยกว่ากลุ่ม Intramuscular อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่ม Vaginal มีจำนวนวันนอนที่แผนก NICU ของทารกแรกเกิดเฉลี่ย 7.54 ± 1.04 วัน ส่วนกลุ่ม Intramuscular มีจำนวนวันนอนเฉลี่ย 13.79 ± 1.81 วัน สอดคล้องกับการศึกษาของ Tantawy และคณะ¹³ ที่ค้นพบว่าทารกแรกเกิดของสตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับยา progesterone กลุ่ม Vaginal มีจำนวนวันนอนที่แผนก NICU น้อยกว่ากลุ่ม Intramuscular อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีช่วงความแตกต่างต่างกันถึง 2.1 ± 1.7 วัน อีกทั้ง งานวิจัยของ ศศิธร อาจคมล¹⁴ ยังนำเสนออีกว่า ยา progesterone เป็นปัจจัยสำคัญที่ช่วยเพิ่ม GA ให้ยาวนานยิ่งขึ้น และโดยเฉพาะอย่างยิ่งทารกที่คลอดขณะที่มี GA มากกว่า 37 สัปดาห์ ก็จะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนและอัตราการนอนโรงพยาบาลของทารกแรกเกิดได้ในขณะเดียวกัน หากทารกแรกเกิดที่มีการคลอดก่อนกำหนดก็จะมีผลทำให้นอนในโรงพยาบาลนานขึ้นและอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ตามมา อาทิ ภาวะ RDS การติดเชื้อในกระแสเลือด ภาวะลำไส้เน่าอักเสบ และร้ายแรงที่สุด คือ อาจนำไปสู่การเสียชีวิตของทารกได้

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการวิจัยครั้งนี้ ใช้ระยะเวลาในการเก็บข้อมูลเพียง 1 ปี เท่านั้น จึงมีข้อจำกัดในเรื่องการ Control baseline characteristics ให้สมดุลกันจากการออกแบบงานวิจัย ทำให้มีการกำหนดกลุ่มตัวอย่างในปริมาณน้อย ดังนั้นในโอกาสถัดไป ควรมีการขยายขอบเขตด้านระยะเวลาและเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัยให้มากขึ้นเพื่อเพิ่มความเชื่อมั่นให้แก่งานวิจัย รวมทั้งควรมีการศึกษาถึงผลข้างเคียงของยา progesterone ต่อมารดา ตลอดจนศึกษาผลของการใช้ยา progesterone โดยเปรียบเทียบยา progesterone รูปแบบอื่น ๆ เช่น รูปแบบ Oral micronized progesterone เป็นต้น รวมทั้ง ศึกษาผลของการใช้ยา progesterone ในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์แฝด เป็นต้น

สรุป

งานวิจัยนี้ได้แสดงให้เห็นถึงผลลัพธ์ของยา progesterone ที่มีส่วนช่วยในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในสตรีตั้งครรภ์เดี่ยว

ระหว่าง GA 24-36⁺6 สัปดาห์ โดยเปรียบเทียบผลของการใช้ยา progesterone ระหว่างกลุ่ม Vaginal และกลุ่ม Intramuscular แล้ว พบว่ามีความสัมพันธ์กับ GA เฉลี่ยขณะคลอดและจำนวนวันนอนที่แผนก NICU ของทารกแรกเกิด

เอกสารอ้างอิง

1. Wanitpongpan P, Russameecharoen K, Lertbunnaphong T, editor, *Modern text book of obstetrics*. Bangkok: Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, 2017.
2. World Health Organization. Preterm birth [Internet]. [cited 2022 Jul 17]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
3. Kaewsiri P, Hemadhulin S, Ansook P, Naorisorn P. The empowerment of pregnant women to prevent the risk of preterm labor: nurse's roles. *Srinagarind Med J* 2020;35(2):238-45.
4. Muhumed I, Kebira J, Mabalhin M. Preterm birth and associated factors among mothers who gave birth in Fafen Zone Public Hospitals, Somali Regional State, Eastern Ethiopia. *Res Rep Neonatol*. 2021;11:23-33.
5. Wongpikul O, Rotchananukunphong S, Kamronrit A. Good quality antenatal care should be given before 12 weeks of GA [Internet]. [cited 2022 Jul 17]. Available from: <https://hpc9.anamai.moph.go.th/web-upload/migrated/files/hpc9>.
6. The Royal Thai College of Obstetricians and Gynaecologists. RTCOG Clinical Practice Guideline Management of Preterm Labor and Preterm Prelabor Rupture of Membranes [Internet]. [cited 2022 May 12]. Available from: <http://www.rtcog.or.th/home/wp-content/uploads/2022/05/OB-64-027.pdf>.
7. Data Center, Somdejphrajaotaksinmaharaj Hospital. Hospital report in fiscal year 2020. Tak: Somdejphrajaotaksinmaharaj Hospital; 2021. p. 36-48.
8. Morgan JA, Phillips AL, Wang Y. Effectiveness of vaginal progesterone for short cervix diagnosed between 24 and 28 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(1, Supp):S326.
9. Rattanakanokchai S, Laopaiboon M, Sangkomkamhang U, Pattanittum P. Risk of progesterone for preventing preterm delivery on gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Srinagarind Med J* 2016;31(6):355-64.
10. Berghella V, Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery (Review) [Internet]. [cited 2022 May 31]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007235.pub4/epdf/abstract>.
11. Smith R. Parturition. *N Engl J Med*. 2007;356(3):271-83.

12. Saccone G, Khalifeh A, Elimian A, Bahrami E, Chaman-Ara K, Bahrami MA, et al. Vaginal progesterone vs intramuscular 17 α -hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth in singleton gestations: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(3):315-21.
13. Tantawy WH, Ghaleb MM, Elsayed MMA. Vaginal versus intramuscular progesterone for prevention of preterm labour in women with a twin pregnancy: a randomized controlled trial. *QJM: An Inter J of Med.* 2020;113(Suppl 1):293-9.
14. Artkamon S. Effects of vaginal micronized progesterone for prevention of preterm birth in pregnant women at Nongbuaeng District, Chaiyaphum Province. *Regional Health Promotion Center* 9. 2022;16(2):612-22.

