

## นิพนธ์ฉบับ

# ความเสี่ยงต่อผลการตั้งครรภ์ไม่พึงประสงค์ของหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสที่โรงพยาบาลสระบุรี

ฤชา ตั้งจิตธรรม

## บทคัดย่อ

- วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาเปรียบเทียบความเสี่ยงต่อผลการตั้งครรภ์ไม่พึงประสงค์ในหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสกับหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี
- วิธีการศึกษา:** รูปแบบการศึกษาเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังหญิงตั้งครรภ์จำนวน ๕๑๒ รายที่มาคลอดที่โรงพยาบาลสระบุรีระหว่าง วันที่ ๑ มกราคม พ.ศ. ๒๕๕๒ ถึง วันที่ ๓๑ ธันวาคม พ.ศ. ๒๕๕๔ ศึกษาเปรียบเทียบหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีได้รับยาต้านไวรัส ๒๐๖ ราย กับหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี ๒๐๖ ราย ในแง่ผลการตั้งครรภ์ โดยทั้ง ๒ กลุ่มได้คลอดหลังอายุครรภ์ ๒๐ สัปดาห์ และ จับคู่กลุ่มด้วยเงื่อนไข อายุหญิงที่คลอด ลำดับการตั้งครรภ์ และลำดับการคลอด
- ผลการศึกษา:** เมื่อเปรียบเทียบกับหญิงตั้งครรภ์ปกติ ความเสี่ยงต่อการเกิดผลการตั้งครรภ์ไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัส ได้แก่ ภาวะครรภ์เป็นพิษ (adjusted OR = ๒.๘๕, 95% CI = ๑.๐๕-๗.๗๒) ภาวะคลอดก่อนกำหนด (adjusted OR = ๑.๗๘, 95% CI = ๑.๐๑-๓.๑๕) ภาวะโลหิตจางในหญิงตั้งครรภ์ (adjusted OR = ๓.๕๗, 95% CI = ๒.๓๒-๕.๔๘) ภาวะตกเลือดหลังคลอด (adjusted OR = ๓.๘๗, 95% CI = ๑.๒๓-๑๒.๘๒) และทารกน้ำหนักตัวน้อย (adjusted OR = ๓.๓๓, 95% CI = ๑.๓๘-๘.๐๕)
- สรุป:** หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสระหว่างตั้งครรภ์ มีความเสี่ยงที่จะเกิดผลการตั้งครรภ์ไม่พึงประสงค์สูงกว่าปกติ ดังนั้นเพื่อลดโอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง แพทย์ผู้ให้การดูแลควรเฝ้าระวังและดูแลผู้ป่วยดังกล่าวแบบครรภ์เสี่ยงสูง
- คำสำคัญ:** ยาต้านไวรัส, เชื้อเอชไอวี, ภาวะคลอดก่อนกำหนด, ภาวะโลหิตจางในหญิงตั้งครรภ์, ภาวะตกเลือดหลังคลอด

วันที่รับบทความ: ๓ สิงหาคม ๒๕๕๕

วันที่อนุญาตให้ตีพิมพ์: ๖ กันยายน ๒๕๕๕

## บทนำ

การดูแลรักษาหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีนั้น มีการพัฒนามานานมากกว่า ๒๐ ปี มีการคิดค้นยาใหม่ๆ เพื่อใช้ในการดูแล และพัฒนาองค์ความรู้ป้องกันการติดเชื้อไปสู่ทารกในครรภ์ จนสามารถลดอัตราการติดเชื้อไปสู่ทารกได้อย่างน่าพอใจ โดยในสหรัฐอเมริกาและประเทศในโซนยุโรป พบว่าอัตราการติดเชื้อไปสู่ทารกนั้นลดลงอย่างต่อเนื่อง หลังจากมีการตรวจคัดกรองการติดเชื้อเอชไอวีในหญิงตั้งครรภ์ โดยเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับยาต้านไวรัสในระหว่างการตั้งครรภ์ การงดให้นมแม่ และการผ่าตัดคลอด ทำให้อัตราการติดเชื้อค่อนข้างต่ำ<sup>๑,๒</sup>

การได้ยาต้านไวรัส ๓ ชนิดร่วมกันหรือที่เรียกว่า สูตร Highly active antiretroviral therapy (HAART) ในระหว่างตั้งครรภ์นั้นเป็นมาตรฐานที่ยอมรับกันทั่วไปในสถานพยาบาลทั่วโลก อย่างไรก็ตามมีการศึกษาวิจัยรายงานเรื่องผลการตั้งครรภ์ที่ไม่พึงประสงค์ที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยาต้านไวรัส เช่น preeclampsia เบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ ความดันโลหิตสูง ภาวะคลอดก่อนกำหนด เด็กเสียชีวิตในครรภ์ เป็นต้น<sup>๓-๖</sup>

ในโรงพยาบาลสระบุรีนั้นมีการดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี โดยให้ยาต้านไวรัสมาตั้งแต่ปี พ.ศ. ๒๕๕๒ จนถึงปัจจุบัน มีจำนวนหญิงตั้งครรภ์ที่เข้าโครงการรับยาต้านไวรัสระหว่างตั้งครรภ์เพื่อลดการติดเชื้อไปสู่ลูก จำนวนมากกว่า ๓๐๐ รายและมีอัตราเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ดังนั้นผู้ศึกษาวิจัยจึงมีความสนใจในการศึกษาหาผลการตั้งครรภ์ในหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสในโรงพยาบาลสระบุรี เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาพัฒนาและวางแผนการดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีในโรงพยาบาลสระบุรี ให้เหมาะสม อีกทั้งยังเป็นข้อมูลทางการแพทย์ที่ใช้ในการศึกษาในอนาคตต่อไป

## วิธีการศึกษา

หลังจากขออนุมัติการจัดเก็บข้อมูลและได้รับความเห็นชอบจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลสระบุรีและคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนโรงพยาบาลสระบุรีแล้ว จึงเริ่มทำการศึกษาแบบย้อนหลังโดยทบทวนเวชระเบียนของหญิงตั้งครรภ์ที่คลอดที่โรงพยาบาลสระบุรีระหว่างวันที่ ๑ มกราคม พ.ศ. ๒๕๕๒ ถึง วันที่ ๓๑ ธันวาคม พ.ศ. ๒๕๕๔ โดยกลุ่มศึกษาคือ เวชระเบียนของหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี ที่เข้าร่วมโครงการรับยาต้านไวรัสระหว่างตั้งครรภ์ เพื่อลดการติดเชื้อไปสู่ลูก มากกว่า ๔ สัปดาห์และคลอดหลังอายุครรภ์ ๒๐ สัปดาห์ กลุ่มควบคุมคือ เวชระเบียนของหญิง

ตั้งครรภ์ที่ผลตรวจเลือดหาการติดเชื้อเอชไอวี เป็นผลลบ และคลอดหลังอายุครรภ์ ๒๐ สัปดาห์ โดยใช้คอมพิวเตอร์วิเคราะห์ฐานข้อมูลผู้ป่วยของโรงพยาบาลสระบุรีสุ่มหาเวชระเบียนเพื่อมาเป็นกลุ่มควบคุมในสัดส่วน ๑ : ๑ โดยใช้เงื่อนไข อายุผู้ป่วยในวันที่คลอด ลำดับการตั้งครรภ์ จำนวนครั้งที่เคยคลอด ต้องเท่ากันทั้ง ๓ เงื่อนไข หากได้กลุ่มควบคุมมากกว่าเวชระเบียนกลุ่มศึกษา ให้พิจารณาเวชระเบียนของหญิงตั้งครรภ์ที่คลอดในเวลาใกล้เคียงกับเวชระเบียนที่ศึกษาเป็นเวชระเบียนควบคุม หลังจากจับคู่สำเร็จจึงทบทวนเวชระเบียนทั้งหมด บันทึกข้อมูลของทั้งสองกลุ่มดังนี้ ข้อมูลทั่วไป ข้อมูลการวินิจฉัย ผลการตั้งครรภ์ที่ไม่พึงประสงค์ และภาวะแทรกซ้อนที่ไม่พึงประสงค์ ในทารกแรกเกิด

ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุผู้ป่วยในวันที่คลอดเป็นปี ลำดับการตั้งครรภ์ จำนวนครั้งที่เคยคลอด อายุครรภ์ที่คลอด โดยนับจากวันแรกของการมีประจำเดือนครั้งสุดท้าย ในกรณีที่จำได้ไม่แน่นอนให้นับจากอายุครรภ์ที่คำนวณจากการตรวจด้วยเครื่องอัลตราซาวด์ ผลการตรวจเลือดหาการติดเชื้อเอชไอวี ที่ได้จากการเจาะเลือดระหว่างตั้งครรภ์ครั้งสุดท้ายสุด ชนิดของยาต้านไวรัสที่ได้รับ

**ผลการตั้งครรภ์ที่ไม่พึงประสงค์ ระหว่างตั้งครรภ์ คลอดบุตร และหลังคลอด ที่การศึกษาสนใจได้แก่**

- ภาวะโลหิตจางระหว่างตั้งครรภ์ (maternal anemia) คือ ภาวะที่ระดับความเข้มข้นเลือด < ร้อยละ ๓๓ หรือ ๑๑ กรัมต่อเดซิลิตร
- ภาวะคลอดก่อนกำหนด (preterm birth) คือ การคลอดที่อายุครรภ์ก่อน ๓๗ สัปดาห์
- ภาวะ preterm premature rupture of membrane คือ ภาวะน้ำเดินก่อนเจ็บครรภ์ในอายุครรภ์น้อยกว่า ๓๗ สัปดาห์
- ภาวะ fetal distress คือ ภาวะที่รูปแบบอัตราการเต้นหัวใจผิดปกติเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของทารก เช่น < ๑๑๐/นาที่, > ๑๖๐ /นาที่
- ภาวะความดันโลหิตสูงที่เกิดจากการตั้งครรภ์ (gestational hypertension) คือ ภาวะความดันโลหิต  $\geq 140/90$  มิลลิเมตรปรอท โดยไม่มีโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) และความดันโลหิตกลับสู่ภาวะปกติภายใน ๑๒ สัปดาห์หลังคลอด
- ภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia) คือ ภาวะความดันโลหิต  $\geq 140/90$  มิลลิเมตรปรอท หลังอายุครรภ์ได้ ๒๐ สัปดาห์ ร่วมกับมีโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria)  $\geq 300$  มิลลิกรัมใน ๒๔ ชั่วโมง หรือ  $\geq 1 +$  dipstick

- ภาวะเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ (gestational diabetes mellitus) วินิจฉัยจากการผิดปกติของค่าการตรวจ ๑๐๐ กรัม oral glucose tolerance test (OGTT) มากกว่า ๒ ค่า ขึ้นไป โดยที่ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยมาก่อนการตั้งครรภ์นี้

- ภาวะน้ำคร่ำน้อยผิดปกติ (oligohydramnios) คือ โดยวินิจฉัยจาก amniotic fluid index  $\leq ๕$  เซนติเมตร

- ภาวะทารกในครรภ์เจริญเติบโตช้ากว่าปรกติ (intrauterine growth restriction, IUGR) ข้อมูลการวินิจฉัยได้จากบันทึกแพทย์

- ภาวะซีเทาในน้ำคร่ำ (meconium stained amniotic fluid) ได้จากบันทึกการคลอดว่ามีตรวจพบซีเทาในน้ำคร่ำระหว่างการคลอด

- ภาวะรกเกาะต่ำ คือ ภาวะที่รกเกาะต่ำกว่าปรกติ โดยเกาะลงมาถึงบริเวณส่วนล่างของผนังมดลูก อาจเกาะใกล้หรือแผ่คลุม internal os เพียงบางส่วนหรือทั้งหมด

- ภาวะคลอดยาก หมายถึง การคลอดผิดปกติซึ่งมีลักษณะการก้าวหน้าของการคลอดล่าช้าและไม่เป็นไปตาม Friedman curve ซึ่งจะรวมภาวะ cephalopelvic disproportion เข้าไปด้วย

- ภาวะตกเลือดหลังคลอด (postpartum hemorrhage) คือ ภาวะเสียเลือดหลังคลอด มากกว่า ๕๐๐ มิลลิลิตร ในการคลอดปรกติ และมากกว่า ๑,๐๐๐ มิลลิลิตร ในการผ่าตัดคลอด ข้อมูลการวินิจฉัยได้จากบันทึกแพทย์

- ภาวะติดเชื้อหลังคลอด หรือ puerperal fever คือ ภาวะมีอุณหภูมิ  $\geq ๓๘$  องศาเซลเซียส มากกว่า ๒ ครั้งใน ๑๐ วัน โดยไม่นับ ๒๔ ชั่วโมงแรก

**ภาวะแทรกซ้อนที่ไม่พึงประสงค์ในทารกแรกเกิดที่ การศึกษาสนใจได้แก่**

- ภาวะเด็กเสียชีวิตในครรภ์

- ภาวะทารกน้ำหนักตัวน้อย (low birth weight) คือ ภาวะทารกน้ำหนักน้อยกว่า ๒,๕๐๐ กรัม

- ภาวะทารกที่ตัวเล็กกว่าปรกติสำหรับอายุครรภ์ (small for gestation age) คือ ภาวะน้ำหนักทารกต่ำกว่า ๑๐ เปอร์เซนต์ไทล์ เมื่อเทียบกับอายุครรภ์ที่คลอด

- คะแนน Apgar ที่ ๑ นาที และ ๕ นาที น้อยกว่า ๗

- ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในทารกแรกเกิด (neonatal hypoglycemia) คือ ภาวะที่ทารกมีระดับน้ำตาลในเลือด  $< ๔๕$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

- ภาวะอาการเหลืองในทารกแรกเกิด (physiologic jaundice) คือ อาการเหลืองในทารกแรกเกิดซึ่งเป็นปรกติตามธรรมชาติ

- ภาวะ transient tachypnea of newborn คือ ภาวะหายใจเร็วของทารกแรกเกิดเพียงระยะสั้นๆ หลังคลอดโดยไม่พบอาการผิดปกติใดๆ

- ภาวะปอดอักเสบในทารกแรกเกิด (neonatal pneumonia) ข้อมูลการวินิจฉัยได้จากบันทึกแพทย์

- ภาวะติดเชื้อในทารกแรกเกิด (neonatal sepsis) ข้อมูลการวินิจฉัยได้จากบันทึกแพทย์

ขนาดกลุ่มตัวอย่างของการศึกษานี้ได้จากการคำนวณ โดยอาศัยข้อมูลจากการศึกษาของ Sina Haeri และคณะ<sup>๖</sup> โดยอัตราการเกิด preterm birth ที่ร้อยละ ๑๒ และ odds ratio ของการเกิด preterm birth ในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี ๒.๒๗ เท่า ใช้ค่า type I error = ๐.๐๕ และค่า power 80% ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ต้องศึกษาจำนวนอย่างน้อย ๑๗๐ ราย

ข้อมูลการศึกษาถูกวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้โปรแกรม SPSS version 11.5 for windows โดย ใช้วิธี Chi square และ Fisher exact test ในการวิเคราะห์ ตัวแปรที่เป็นการนับ (categorical variables) ใช้ Student's t-test เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของทั้ง ๒ กลุ่ม odds ratio และ 95% confident interval ใช้เปรียบเทียบความเสี่ยงที่จะเกิดผลการตั้งครรภ์ที่ไม่พึงประสงค์ Multivariable logistic regression ใช้ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มศึกษาและควบคุม กับข้อมูลการวินิจฉัยและภาวะแทรกซ้อนที่ไม่พึงประสงค์ เพื่อแยกปัจจัยที่มีผลให้ข้อมูลสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในการศึกษานี้กำหนดให้ค่าที่น้อยกว่า ๐.๐๕ เป็นค่าที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

## ผลการศึกษา

ในระหว่างวันที่ ๑ มกราคม พ.ศ. ๒๕๕๒ ถึง วันที่ ๓๑ ธันวาคม พ.ศ. ๒๕๕๔ มีการคลอดในโรงพยาบาลสระบุรี ทั้งหมด ๔๑,๙๕๖ ราย ในจำนวนดังกล่าวมีผู้ติดเชื้อเอชไอวี ๓๕๕ รายคิดเป็นร้อยละ ๐.๘ ของการคลอดทั้งหมด มีเพียง ๒๘๐ รายที่ได้รับยาต้านไวรัส ระหว่างตั้งครรภ์ และมีผู้ติดเชื้อเอชไอวี ๒๓๑ รายจาก ๒๘๐ รายเท่านั้นที่ได้ยาวนานเกิน ๔ สัปดาห์และคลอดอายุครรภ์มากกว่า ๒๐ สัปดาห์ มีผู้ติดเชื้อเอชไอวี ๒๕ รายที่ตัดออกจากการศึกษาเนื่องจากข้อมูลบันทึกประวัติในเวชระเบียนสมบูรณ์ไม่เพียงพอในการวิเคราะห์ ดังนั้นจำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่จะศึกษาทั้งหมด ๒๐๖ ราย ได้นำมาสุ่มเลือกเวชระเบียนที่ใช้เป็นกลุ่มควบคุมในจำนวนเท่ากัน โดยใช้เงื่อนไข อายุ ลำดับการตั้งครรภ์ และลำดับการคลอด

จากการศึกษาข้อมูลทั่วไปของทั้ง ๒ กลุ่ม พบว่า อายุเฉลี่ยของทั้ง ๒ กลุ่มคือ ๒๖.๘๕ ± ๖.๐๖ ปี ถ้าแยกตาม ลำดับการตั้งครรภ์พบว่า เป็นกลุ่มตั้งครรภ์ครั้งแรก ๘๓ ราย คิดเป็นร้อยละ ๔๐.๐ กลุ่มเคยตั้งครรภ์แล้ว ๑๒๓ ราย คิดเป็น ร้อยละ ๖๐.๐ หากแยกตามลำดับการคลอด พบว่า กลุ่มไม่เคยคลอด ๘๗ ราย คิดเป็นร้อยละ ๔๒.๒ และกลุ่มเคยผ่านการคลอดแล้ว ๑๑๕ รายคิดเป็นร้อยละ ๕๗.๘

อายุครรภ์ที่คลอด ในกลุ่มศึกษาคือ ๓๘.๐๘ ± ๒.๘๙ สัปดาห์ เทียบกับกลุ่มควบคุม ๓๘.๒๕ ± ๒.๒๗ สัปดาห์ ซึ่ง ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังแสดงในตารางที่ ๑ หากแยกตามการได้รับยาต้านไวรัส โดยยาในสูตร HAART หมายถึง การได้ยาต้านไวรัส ๓ ชนิดร่วมกันจะพบว่ากลุ่มผู้ ติดเชื้อเอชไอวี ในการศึกษาได้รับยาสูตร HAART จำนวน ๑๐๘ ราย คิดเป็นร้อยละ ๕๒.๓

ตารางที่ ๑ แสดงข้อมูลทั่วไปของทั้ง ๒ กลุ่มที่ศึกษา

ข้อมูลทั่วไป	HIV positive	HIV negative
	(จำนวน = ๒๐๖ ราย) จำนวน (ร้อยละ)	(จำนวน = ๒๐๖ ราย) จำนวน (ร้อยละ)
อายุมารดาที่คลอด (ปี) <sup>[a]</sup>	๒๖.๘๕ ± ๖.๐๖	๒๖.๘๕ ± ๖.๐๖
อายุครรภ์ที่คลอด (สัปดาห์) <sup>[a]</sup>	๓๘.๐๘ ± ๒.๘๙	๓๘.๒๕ ± ๒.๒๗
กลุ่มตั้งครรภ์ครั้งแรก	๘๓ (ร้อยละ ๔๐.๐)	๘๓ (ร้อยละ ๔๐.๐)
กลุ่มเคยตั้งครรภ์	๑๒๓ (ร้อยละ ๖๐.๐)	๑๒๓ (ร้อยละ ๖๐.๐)
กลุ่มไม่เคยคลอด	๘๗ (ร้อยละ ๔๒.๒)	๘๗ (ร้อยละ ๔๒.๒)
กลุ่มเคยผ่านการคลอดแล้ว	๑๑๕ (ร้อยละ ๕๗.๘)	๑๑๕ (ร้อยละ ๕๗.๘)
ชนิดของยา antiretroviral ที่ได้รับ		
AZT (300 mg)	๘๘ (ร้อยละ ๔๗.๖)	-
AZT + 3TC + NVP <sup>[b]</sup>	๓๕ (ร้อยละ ๑๗.๐)	-
AZT + 3TC+ Kaletra <sup>[b]</sup>	๖๑ (ร้อยละ ๒๙.๖)	-
D4T + 3TC + NVP <sup>[b]</sup>	๑๒ (ร้อยละ ๕.๘)	-

AZT : Zidovudine, 3TC: Lamivudine, NVP: Nevirapine, D4T: Stavudine

ใช้  $\chi^2$ , Fisher exact tests และ student's t-test ในการวิเคราะห์

<sup>[a]</sup> \* ข้อมูลเป็น ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

<sup>[b]</sup> สูตรยา HAART

ข้อมูลการวินิจฉัยและผลการตั้งครรภ์ที่ไม่พึงประสงค์ ระหว่างตั้งครรภ์ คลอดบุตร และหลังคลอดพบว่า ภาวะที่หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี ที่ได้รับยาต้านไวรัสระหว่างตั้งครรภ์มีความเสี่ยงที่จะเกิดมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ภาวะ preeclampsia (odds ratio = ๒.๘๘, 95% CI = ๑.๑๖-๗.๗๗) ภาวะ preterm birth (odds ratio = ๒.๐๘, 95% CI = ๑.๒๒-๓.๕๔) ภาวะ maternal anemia (odds ratio = ๓.๗๒, 95% CI = ๒.๔๕-๕.๖๔) และ

ภาวะ postpartum hemorrhage (odds ratio = ๔.๒๕, 95% CI = ๑.๔๐-๑๒.๙๕) ดังแสดงในตารางที่ ๒ สำหรับภาวะแทรกซ้อนที่ไม่พึงประสงค์ในทารกแรกเกิดที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ คือ ภาวะ low birth weight (odds ratio = ๒.๘๑, 95% CI = ๑.๒๑-๖.๕๐) และน้ำหนักทารกแรกเกิดในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี จะต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ ๓

ตารางที่ ๒ แสดงการเปรียบเทียบผลการตั้งครรภ์ที่ไม่พึงประสงค์

ผลการตั้งครรภ์ที่ไม่พึงประสงค์	HIV positive (จำนวน = ๒๐๖ ราย)		HIV negative (จำนวน = ๒๐๖ ราย)		odds ratio	95% CI
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ		
	ภาวะเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์	๕	๒.๔	๘		
ภาวะ gestational hypertension	๖	๒.๙	๓	๑.๕	๒.๐๓	๐.๕๐-๘.๒๓
ภาวะ preeclampsia	๑๗	๘.๓	๖	๒.๙	๒.๙๙	๑.๑๖-๗.๗๗
ภาวะ fetal distress	๘	๓.๙	๖	๒.๙	๑.๓๕	๐.๔๖-๓.๙๕
ภาวะ preterm birth	๔๖	๒๒.๓	๒๕	๑๒.๑	๒.๐๘	๑.๒๒-๓.๕๔
ภาวะ preterm premature rupture of membrane	๒๐	๙.๗	๑๐	๔.๙	๒.๑๑	๐.๙๖-๔.๖๒
ภาวะ intrauterine growth restriction (IUGR)	๕	๒.๔	๒	๑.๐	๒.๕๕	๐.๕๐-๑๓.๒๓
ภาวะ oligohydramnios หรือ น้ำคร่ำน้อยผิดปกติ	๓	๑.๕	๒	๑.๐	๑.๕๑	๐.๒๕-๙.๑๒
ภาวะรกเกาะต่ำ	๓	๑.๕	๓	๑.๕	๑	๐.๑๔-๗.๑๐
ภาวะ maternal anemia	๑๑๖	๕๖.๓	๕๓	๒๕.๗	๓.๗๒	๒.๔๕-๕.๖๔
ภาวะซีเทาในน้ำคร่ำ (meconium stain)	๑๒	๕.๘	๖	๒.๙	๒.๐๖	๐.๗๖-๕.๖๐
ภาวะคลอดยาก	๑๒	๕.๘	๑๓	๖.๓	๐.๙๒	๐.๔๑-๒.๐๖
ภาวะ postpartum hemorrhage	๑๕	๗.๓	๕	๒.๔	๔.๒๕	๑.๔๐-๑๒.๙๕
ภาวะติดเชื้อหลังคลอด หรือ puerperal fever	๓	๑.๕	๓	๑.๕	๑	๐.๒๐-๕.๐๑

ใช้  $\chi^2$ , Fisher exact tests และ student's t-test ในการวิเคราะห์

ตารางที่ ๓ แสดงการเปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนที่ไม่พึงประสงค์ในทารกแรกเกิด

ภาวะแทรกซ้อนที่ไม่พึงประสงค์ ในทารกแรกเกิด	HIV positive (จำนวน = ๒๐๖ ราย)		HIV negative (จำนวน = ๒๐๖ ราย)		odds ratio	95% CI
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ		
	น้ำหนักทารกแรกเกิด <sup>(a)</sup> (กรัม)	๒,๙๖๘ ± ๓๙๕.๘		๓,๐๐๕ ± ๖๑๓.๙		
ภาวะ low birth weight	๒๑	๑๐.๒	๘	๓.๙	๒.๘๑	๑.๒๑-๖.๕๐
ภาวะ small for gestation age	๒๔	๑๑.๗	๑๘	๘.๗	๑.๓๖	๐.๗๒-๒.๕๙
คะแนน Apgar ที่ ๑ นาทีก่อนน้อยกว่า ๗	๖	๒.๙	๔	๑.๙	๑.๕๑	๐.๔๒-๕.๕๒
คะแนน Apgar ที่ ๕ นาทีก่อนน้อยกว่า ๗	๓	๑.๕	๒	๑.๐	๑.๕	๐.๒๕-๙.๐๙
ภาวะ physiologic jaundice	๑๘	๘.๗	๑๓	๖.๓	๑.๕๑	๐.๖๗-๒.๙๕
ภาวะติดเชื้อในทารกแรกเกิด (neonatal sepsis)	๖	๒.๙	๘	๓.๙	๐.๖๖	๐.๒๓-๑.๘๗
ภาวะ neonatal pneumonia	๙	๔.๔	๖	๒.๙	๑.๕	๐.๕๓-๔.๒๑
ภาวะ transient tachypnea of newborn	๙	๔.๔	๕	๒.๔	๑.๘๒	๐.๖๐-๕.๕๓
ภาวะ neonatal hypoglycemia	๕	๒.๔	๒	๑.๐	๒.๕	๐.๔๘-๑๓.๑๖

ใช้  $\chi^2$ , Fisher exact tests และ student's t-test ในการวิเคราะห์

<sup>(a)</sup> ข้อมูลเป็น ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

NA: ไม่ได้ใช้ข้อมูลมาคำนวณหา

หากนำข้อมูลเฉพาะที่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติข้างต้น มาวิเคราะห์เพิ่มเติมด้วยวิธี Multivariable logistic regression จะพบว่ากลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี ที่ได้รับยาต้านไวรัสระหว่างตั้งครรภ์มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะ preeclampsia (adjusted odds ratio = ๒.๘๕, 95% CI = ๑.๐๕-๗.๗๒) ภาวะ preterm birth (adjusted odds ratio = ๑.๗๘, 95% CI = ๑.๐๑-๓.๑๕) ภาวะ maternal anemia (adjusted odds ratio = ๓.๕๗, 95% CI = ๒.๓๒-๕.๔๘) ภาวะ postpartum hemorrhage (adjusted odds ratio = ๓.๘๗, 95% CI = ๑.๒๓-๑๒.๘๒) และภาวะ low birth weight (adjusted odds ratio = ๓.๓๓, 95% CI = ๑.๓๘-๘.๐๔) อย่างมีนัยสำคัญ ดังแสดงในตารางที่ ๔

ตารางที่ ๔ แสดงผลการตั้งครรภ์และภาวะแทรกซ้อนที่ไม่พึงประสงค์ในมารดาและทารกแรกเกิด

ความเสี่ยงของหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อ HIV ที่จะพบ	Adjusted odds ratio	95% CI
ภาวะ preeclampsia	๒.๘๕	๑.๐๕ - ๗.๗๒
ภาวะ preterm birth	๑.๗๘	๑.๐๑ - ๓.๑๕
ภาวะ maternal anemia	๓.๕๗	๒.๓๒ - ๕.๔๘
ภาวะ postpartum hemorrhage	๓.๘๗	๑.๒๓ - ๑๒.๘๒
ภาวะ low birth weight	๓.๓๓	๑.๓๘ - ๘.๐๔

Multiple logistic regression analysis

## วิจารณ์ และสรุปผลการศึกษา

จากการศึกษาวิจัยนี้พบว่า หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี ที่เข้าร่วมโครงการรับยาต้านไวรัสระหว่างตั้งครรภ์มีความเสี่ยงต่อ ภาวะ preterm birth ภาวะ low birth-weight ภาวะ preeclampsia ภาวะ maternal anemia และภาวะ postpartum hemorrhage สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี

ความเสี่ยงต่อภาวะ preterm birth และ low birth-weight ในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี ที่เพิ่มขึ้นในการศึกษานี้สอดคล้องกับรายงานการศึกษาอื่น เช่น การศึกษาของ Brocklehurst และคณะที่พบว่าความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะ preterm birth เพิ่มขึ้น ๑.๘๓ เท่า และภาวะ low birth weight เพิ่มขึ้น ๒.๐๙ เท่า<sup>๑๗</sup> นอกจากนี้ Kourtis และคณะ<sup>๑๘</sup> พบว่าอัตราเกิดภาวะ preterm birth สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ได้ยาต้านไวรัส ก่อนตั้งครรภ์ หรือในระหว่างไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ อย่างไรก็ตามสาเหตุของภาวะ preterm birth และ low birth weight ในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี ที่ได้รับยาต้านไวรัสนั้นยังไม่สามารถอธิบายได้อย่างชัดเจน<sup>๑๒</sup> เนื่องจากยังมีปัจจัยแฝงที่มีผลต่อการเกิด

ภาวะดังกล่าวเช่น การสูบบุหรี่ การใช้ยาเสพติด<sup>๑๓-๑๕</sup> ซึ่งในกลุ่มผู้ติดเชื้อมักจะมีสัดส่วนการสูบบุหรี่ และใช้ยาเสพติดที่ค่อนข้างสูงกว่ากลุ่มผู้ไม่ติดเชื้อ<sup>๑๖</sup> จากข้อจำกัดการศึกษาที่ย่อนหลัง ข้อมูลจากบันทึกเวชระเบียนส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ไม่ได้บันทึกประวัติการสูบบุหรี่และการใช้ยาเสพติด ทำให้ไม่สามารถแยกปัจจัยแฝงที่มีผลต่อการเกิดภาวะ preterm birth และ low birth weight ได้

การศึกษาของ Suy และคณะ<sup>๑๗</sup> ได้รายงานความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะ preeclampsia และภาวะเด็กเสียชีวิตในครรภ์เพิ่มขึ้นในหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี ๔๗๒ รายที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตร HAART ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาวิจัยนี้ที่พบว่า ภาวะ preeclampsia เพิ่มขึ้นเช่นกัน แต่การศึกษานี้ไม่พบภาวะเด็กเสียชีวิตในครรภ์ ในทั้งสองกลุ่มที่ศึกษาเปรียบเทียบจึงไม่สามารถหาความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นได้ นอกจากนี้มีบางการศึกษาที่รายงานว่า พบภาวะเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์เพิ่มขึ้น<sup>๑๘</sup> ในกลุ่มที่ได้ยาสูตร HAART แต่การศึกษานี้ไม่พบว่า เพิ่มความเสี่ยงดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้อาจจะเป็นเพราะมีความแตกต่างของลักษณะกลุ่มประชากร เช่น เชื้อชาติ และการศึกษานี้มีสัดส่วนของหญิงตั้งครรภ์ที่ได้ยาสูตร HAART เพียงร้อยละ ๕๒.๓ เท่านั้น

การศึกษานี้ยังพบ ภาวะ maternal anemia ในกลุ่มติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสสูงกว่าปรกติ ซึ่งภาวะ anemia ดังกล่าวน่าจะเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น อาจเกิดจากฤทธิ์ myelosuppression ของยาต้านไวรัส และในกลุ่มติดเชื้อเอชไอวี อาจจะมีปัจจัยแวดล้อมทางเศรษฐฐานะและสังคมที่อาจแตกต่างจากกลุ่มไม่ติดเชื้อ เป็นต้น ผลจากภาวะ anemia ดังกล่าวอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อมารดา และอาจมีผลต่อการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์<sup>๑๙-๒๑</sup> นอกจากนั้นภาวะดังกล่าวยังเพิ่มโอกาสการติดเชื้อเอชไอวีจากแม่ไปสู่ลูก<sup>๒๒</sup> เพื่อลดโอกาสเสี่ยงดังกล่าวกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีควรได้รับการแก้ไขภาวะ maternal anemia ดังกล่าวและติดตามอย่างใกล้ชิด โดยให้ยาบำรุงเลือดให้เพียงพอ หรือพิจารณาให้เลือดในกรณีที่ระดับความเข้มข้นเลือดต่ำมากๆ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่พบความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นทั้งในแง่การเกิดภาวะ intrauterine growth restriction และการติดเชื้อในมารดา สำหรับความเสี่ยงต่อภาวะ postpartum hemorrhage จากการศึกษานี้พบว่า อัตราเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นมากถึง ๓.๘๗ เท่า ซึ่งค่อนข้างมากดังนั้นในระยะเวลาระหว่างการคลอด ควรเฝ้าระวังการตกเลือดอย่างใกล้ชิด ควรมีการเตรียมความพร้อมทั้งสารน้ำและเลือดให้เพียงพอ ที่จะช่วยเหลือผู้ป่วยได้อย่างทันเวลาที่ เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดกับผู้ป่วยอย่างรุนแรง

จากข้อจำกัดของการศึกษานี้ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ retrospective study ข้อมูลต่างๆ นั้นได้จากการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง ดังนั้น มีความเป็นไปได้ที่บางการวินิจฉัย อาจจะมากหรือน้อยกว่าความเป็นจริงได้

ผู้ศึกษาวิจัยพยายามลดปัจจัยอื่นที่มีผลกระทบต่อการศึกษา ได้แก่ อายุ ลำดับการคลอด และลำดับการตั้งครรภ์ แต่ยังมีปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลกระทบต่อความควบคุมได้หมด ซึ่งอาจส่งผลให้ผลการวิจัยผิดไปจากความจริงได้ ดังนั้น ในอนาคตควรทำการศึกษาแบบ prospective study ซึ่งสามารถควบคุมคุณภาพของข้อมูล ปัจจัยตัวแปรต่างๆ ที่อาจมีผลกระทบได้มากขึ้น

การศึกษานี้ไม่ได้มุ่งเน้นศึกษาว่า ยาต้านไวรัสมีผลต่อการตั้งครรภ์อย่างไร แต่ต้องการศึกษาภาพรวมว่า หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีและได้รับยาต้านไวรัสแล้วนั้นมีผลการตั้งครรภ์ที่ไม่พึงประสงค์แตกต่างจากกลุ่มไม่ติดเชื้ออย่างไร เพื่อนำข้อมูลไปใช้วางแผนการดูแลหญิงตั้งครรภ์กลุ่มดังกล่าว ดังนั้น การนำข้อมูลไปใช้เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดควรตระหนักถึงวัตถุประสงค์ของการศึกษานี้ร่วมด้วย

หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี ที่เข้าร่วมโครงการรับยาด้านไวรัสระหว่างตั้งครรภ์ที่โรงพยาบาลสระบุรีมีความเสี่ยงต่อภาวะ preterm birth ภาวะ low birth-weight ภาวะ preeclampsia ภาวะ maternal anemia และ ภาวะ postpartum hemorrhage สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี การดูแลในระยะฝากครรภ์ควรดูแลแบบครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูง โดยมุ่งเน้นการให้ยาบำรุงเลือดให้เพียงพอ มีการเฝ้าระวังการเจริญเติบโตทารกในครรภ์ โดยอาจใช้การตรวจ ultrasound และตรวจประเมินสุขภาพทารกในครรภ์เป็นระยะอย่างใกล้ชิด มีการเฝ้าระวังความดันโลหิตและอาการเตือนของภาวะ preeclampsia อย่างใกล้ชิด ในระหว่างการเจ็บครรภ์ควรดูแลแบบครรภ์เสี่ยงสูง เฝ้าระวังสุขภาพทารกอย่างใกล้ชิดอาจใช้การติดตามเฝ้าระวังเสียงหัวใจทารก หรือการฟังเสียงหัวใจทารกเป็นระยะแล้วแต่ความพร้อมของสถานที่ มีการเตรียมความพร้อมทั้งอุปกรณ์และทีมช่วยเหลือทารกเพื่อช่วยเหลือทารกแรกเกิดได้ทันทั้งที่ในระยะหลังคลอดแพทย์ผู้ดูแลควรเฝ้าระวังการตกเลือดและเตรียมความพร้อมของเลือดให้พร้อมใช้ได้ทันที

หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี ที่ได้รับยาด้านไวรัสระหว่างตั้งครรภ์มีความเสี่ยงที่จะเกิดผลการตั้งครรภ์ที่ไม่พึงประสงค์สูงกว่าปกติ ดังนั้นแพทย์ผู้ให้การดูแลควรเฝ้าระวังและดูแลผู้ป่วยดังกล่าวแบบครรภ์เสี่ยงสูง เพื่อลดโอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงแก่มารดาและทารก

## เอกสารอ้างอิง

๑. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:484-94.
๒. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS* 2008;22:973-81.
๓. Wimalasundera RC, Larbalestier N, Smith JH. Pre-eclampsia, antiretroviral therapy, and immune reconstitution. *Lancet* 2002;360:1152-4.
๔. Suy A, Martínez E, Coll O. Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2006;20:59-66.
๕. Dube MP, Sattler FR. Metabolic complications of antiretroviral therapies. *AIDS Clin Care* 1998;10:41-4.
๖. Haeri S, Shauer M, Dale M. Obstetric and newborn infant outcomes in human immunodeficiency virus-infected women who receive highly active antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:315.e1-5.
๗. Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *BJOG* 1998;105:836-48.
๘. Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, Lau J. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. *AIDS* 2007;21:607-15.
๙. Martin R, Boyer P, Hammill H. Incidence of premature birth and neonatal respiratory disease in infants of HIV-positive mothers: the Pediatric Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted Human Immunodeficiency Virus Infection study group. *J Pediatr* 1997;131:851-6.
๑๐. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects: Swiss HIV Cohort study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy study, and the Swiss Neonatal HIV study. *AIDS* 1998;12:241-7.

๑๑. European Collaborative Study; Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000; 14:2913-20.
๑๒. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med* 2002;346:1863-70.
๑๓. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse, DJ, Spong CY. editors. *Williams Obstetrics*. 23<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2010:804-1257.
๑๔. Jaddoe V, Troe E, Hofman A, Mackenbach J, Moll H, Steegers E, et al. Active and passive maternal smoking during pregnancy and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008;22:162-71.
๑๕. Arday D, Edlin B, Giovino G, Nelson D. Smoking, HIV infection, and gay men in the United States. *Tob Control* 1993;2:156-8.
๑๖. Acosta CD, Bhattacharya S, Tuffnell D, Kurinczuk JJ, Knight M. Maternal sepsis: a Scottish population-based case-control study. *BJOG* 2012;119:474-83.
๑๗. Kozuki N, Lee AC, Katz J. Moderate to severe, but not mild, maternal anemia is associated with increased risk of small-for-gestational-age outcomes. *J Nutr* 2012;142:358-62.
๑๘. Mehta S, Manji KP, Young AM, Brown ER, Chasela C, Taha TE, et al. Nutritional indicators of adverse pregnancy outcomes and mother-to-child transmission of HIV among HIV-infected women. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1639.

### Abstract

Pregnancy outcomes in human immunodeficiency virus (HIV)-infected pregnant women who received active antiretroviral therapy at Saraburi Hospital

Rucha Thangjittham

Department of Obstetrics and Gynecology, Saraburi Hospital

**Objective:** To estimate the risks of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected pregnant women, who received antiretroviral therapy, compared with the non-infected pregnant women.

**Method:** A retrospective cohort study recruited 512 women who delivered at Saraburi hospital between 1<sup>st</sup> January 1999 and 31<sup>st</sup> December 2011. We compared 206 HIV-infected pregnant women who received antiretroviral drug with 206 non-infected pregnant women in terms of pregnancy outcomes. Both groups were delivered after 20 weeks gestation, and matched each group by age, gravidity and number of parity.

**Results:** Compared with the non-infected women, HIV-infected pregnant women who received antiretroviral drug had a statistically significant increase in adverse pregnancy outcomes including preeclampsia (adjusted OR = 2.85, 95%CI 1.05-7.72), preterm birth (adjusted OR = 1.78, 95%CI 1.01-3.15), maternal anemia (adjusted OR = 3.57, 95%CI 2.32-5.48), postpartum hemorrhage (adjusted OR = 3.97, 95%CI 1.23-12.82) and low infant birth weight (adjusted OR = 3.33, 95%CI 1.38-8.04).

**Conclusion:** HIV-infected pregnant women who received antiretroviral therapy were at higher risk for adverse pregnancy outcomes. For decrease of serious complication, clinicians should be aware for risks. High risk obstetrical care is required.

**Key words:** Antiretroviral drug, Human immunodeficiency virus, Preterm birth, Maternal anemia, Postpartum hemorrhage