

ผลของการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยโรคลูปัส: การศึกษาในระยะเวลา 5 ปี

ภัทริยา มาลัยศรี พบ.,ว.อายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม
 กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชชนครศรีธรรมราช

บทคัดย่อ

บทนำ: โรคลูปัสเป็นโรคในกลุ่มภูมิคุ้มกันตนเองที่ทำให้เกิดการอักเสบหรืออาการผิดปกติในหลายอวัยวะในร่างกาย ซึ่งพบบ่อยในผู้หญิงอายุน้อยและเป็นวัยเจริญพันธุ์ การตั้งครรภ์อาจมีผลกระทบต่อทั้งการตั้งครรภ์ต่อโรคและโรคต่อการตั้งครรภ์

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอัตราโรคกำเริบและผลกระทบต่อการตั้งครรภ์ทั้งในมารดาและทารกในผู้ป่วยโรคลูปัสที่ตั้งครรภ์ โดยเปรียบเทียบตามความรุนแรงของโรคก่อนตั้งครรภ์จากการรวบรวมผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 5 ปี

วัสดุและวิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาพรรณนาโดยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง เป็นระยะเวลา 5 ปี โดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและเวชระเบียนผู้ป่วยใน ในผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับการรักษาและติดตามการรักษาโดยอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม โรงพยาบาลมหาราชชนครศรีธรรมราช วิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ นำเสนอด้วย ความถี่ ร้อยละ

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยโรคลูปัสที่ตั้งครรภ์ ทั้งหมด 24 ราย คิดเป็น 39 ครั้งการตั้งครรภ์ โดยเฉลี่ยอายุ 29 ± 4.64 ปี ผลการตั้งครรภ์พบทารกแท้งเองในครรภ์ 9 ราย (ร้อยละ 23) ทารกตายคลอด 4 ราย (ร้อยละ 10.3) ทารกคลอดครบกำหนด 23 ราย (ร้อยละ 59) ทารกคลอดก่อนกำหนด 1 ราย (ร้อยละ 2.6) และต้องยุติการตั้งครรภ์ 2 ราย (ร้อยละ 5.1) ครรภ์เป็นพิษ 3 ราย (ร้อยละ 7.6) และพบโรคลูปัสกำเริบ 4 ราย (ร้อยละ 10.2)

สรุป: ผู้ป่วยโรคลูปัสที่โรคสงบนานกว่า 6 เดือนและได้รับการวางแผนก่อนการตั้งครรภ์จะช่วยให้การตั้งครรภ์ประสบความสำเร็จมีผลดีและโรคไม่กำเริบ

คำสำคัญ: การตั้งครรภ์ โรคลูปัส

Pregnancy Outcomes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A 5-year Experience

Patariya Malaisri, MD.

Department of Medicine, Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital

Abstract

Background: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a multisystem autoimmune disease which commonly affects women of childbearing age. SLE with pregnancy can affect fetal and maternal outcome and activity of disease.

Objective: To determine rate of flares and pregnancy outcomes in SLE patients with pregnancy at Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital, dating back 5 years.

Materials and Methods: A retrospective for a period of 5 years by collected data from medical records of pregnant SLE who treatment and follow up at Maharaj Nakhon SiThammarat Hospital. Data were analyzed by using descriptive study such as frequency, percentage.

Results: Thirty-nine pregnancies were observed in 24 patients. Mean age 29 ± 4.64 years, 9 (23%) spontaneous abortions, 4 (10.3%) still births or death fetus in utero, 23 (59%) terms, 1 (2.6%) preterm and 2 (5.1%) therapeutic abortions, 3 (7.6%) pre-eclampsia and 4 (10.2%) disease flares.

Conclusion: SLE who disease remission over 6 months and planed before pregnancy helped good fetal and maternal outcome.

Key words: pregnant SLE

บทนำ

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) เป็นโรคออโตอิมมูน ที่มีการสร้างออโตแอนติบอดีหลายชนิดทำปฏิกิริยาต่อเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกาย เป็นผลทำให้เกิดอาการและอาการแสดงได้หลายระบบ ลักษณะการแสดงของโรคนั้นมีตั้งแต่ความรุนแรงน้อยที่ไม่จำเป็นต้องรักษา จนถึงรุนแรงมากจนเสียชีวิต โรคนี้พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายในอัตราส่วน 12:1 และพบมากในช่วงอายุ 15-45 ปี⁽¹⁾ ซึ่งเป็นช่วงวัยเจริญพันธุ์ การศึกษาในอดีตพบว่าการตั้งครรภ์จะเพิ่มความรุนแรงของโรค รวมไปถึงเพิ่มการเสียชีวิตทั้งของมารดาและทารก ดังนั้นแพทย์จึงมักจะแนะนำให้ผู้ป่วยโรคลูปัสหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์โดยเฉพาะในช่วงที่โรคกำเริบหรือมีความรุนแรง นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ยังอาจมีอาการทางคลินิก หรือการตรวจเลือดที่ผิดปกติ ทำให้เกิดความสับสนว่าความผิดปกติที่เกิดขึ้นเป็นผลจากการตั้งครรภ์หรือจากโรคลูปัส⁽²⁾ กลไกการเกิดโรคกำเริบในขณะที่ผู้ป่วยตั้งครรภ์ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดในปัจจุบัน แต่เชื่อว่าอาจเกี่ยวข้องกับระดับ ฮอร์โมน estrogen และ prolactin ที่เพิ่มขึ้น และมีการเปลี่ยนแปลงในระดับ T-helper2 cell รวมทั้งระดับไซโตไคน์ (cytokines) ที่มีผลต่อความรุนแรงโรค (disease activity)^(3, 4)

Clark และคณะ⁽⁵⁾ ได้ทำการศึกษาในปี ค.ศ.2005 ถึงความสัมพันธ์ของการแท้งบุตรและการคลอดก่อนกำหนดในผู้ป่วยโรคลูปัส พบว่าในช่วงปี ค.ศ. 1960-1965 พบอัตราการแท้งบุตรร้อยละ 43 และลดลงเหลือเพียง ร้อยละ 17 ในช่วงปี ค.ศ. 2000-2003 ซึ่งอัตราการแท้งบุตรที่ลดลงอย่างชัดเจนนี้ส่วนหนึ่งน่าจะเกี่ยวข้องกับการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคลูปัสที่ดีขึ้น ซึ่งในปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยโรคลูปัสสามารถตั้งครรภ์ได้ถ้ามีการควบคุมโรคที่ดี

ในปี ค.ศ. 2010 ได้มีการทำ meta analysis⁽⁶⁾ ทบทวนการศึกษา 37 ฉบับ ในผู้ป่วยโรคลูปัสที่ตั้งครรภ์จำนวนทั้งสิ้น 2751 ราย พบภาวะแทรกซ้อนใน

มารดา ได้แก่ มี ภาวะโรคกำเริบ ร้อยละ 25.6 ความดันโลหิตสูง ร้อยละ 16.3 lupus nephritis ร้อยละ 16.2 pre-eclamsia ร้อยละ 7.6 eclampsia ร้อยละ 0.8 และมีการยุติการตั้งครรภ์ ร้อยละ 5.9 ส่วนภาวะแทรกซ้อนในทารก ได้แก่ ทารกแท้งเองในครรภ์ (spontaneous abortion) ร้อยละ 16 ทารกตายคลอด (stillbirth) ร้อยละ 3.6 คลอดแล้วเสียชีวิต (neonatal death) ร้อยละ 2.5 ทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์ (Intrauterine growth retardation : IUGR) ร้อยละ 12.7 ตั้งครรภ์ไม่สำเร็จ (pregnancy loss) ร้อยละ 23.4 คลอดก่อนกำหนด (preterm) ร้อยละ 39.4 ผู้ป่วยโรคลูปัสที่ตั้งครรภ์ โดยส่วนใหญ่แล้วถ้ามีโรคกำเริบ อาการมักจะเป็นไม่มาก⁽⁷⁻⁹⁾ และอวัยวะที่มีอาการกำเริบมักจะเป็น ผิวหนัง อาการทางข้อ และอาการอ่อนเพลีย โดยพบอาการทางผิวหนัง ร้อยละ 25 – 90 อาการทางข้อ ร้อยละ 20 ซึ่งส่วนใหญ่อาการทางข้อที่เพิ่มขึ้นมักจะไม่รุนแรง อาการทางระบบโลหิต ร้อยละ 10 – 24 พบว่าประมาณ ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยโรคลูปัสที่ตั้งครรภ์จะมีโรคกำเริบอย่างรุนแรง โดยจะเป็นอาการทางไต ระบบไหลเวียนโลหิต เยื่อぶักเสบ (serositis) รวมไปถึงข้ออักเสบอย่างรุนแรง สิ่งเหล่านี้อาจเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการแท้งบุตร การคลอดก่อนกำหนด และ pre-eclampsia โดยอาการที่กำเริบอาจเป็นได้ตั้งแต่ขณะตั้งครรภ์จนถึงช่วงหลังคลอด พบว่าการกำเริบพบได้บ่อยในช่วงไตรมาสที่ 2 และต่ำสุดในช่วงไตรมาสที่ 3⁽¹⁰⁾ และภาวะแทรกซ้อนกับมารดาจะพบได้มากขึ้นในรายที่มีโรครุนแรงหรือกำเริบ

จากการศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่าการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยโรคลูปัส ทำให้โรคกำเริบขึ้นได้ตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงขั้นรุนแรงจนทำให้เสียชีวิตได้^(5-7, 11-13) และพบว่าการที่โรคจะกำเริบมากหรือน้อยขึ้นกับว่าโรคลูปัสที่เป็นอยู่ก่อนการตั้งครรภ์มีความรุนแรงเพียงใด^(10, 11, 13, 14) ในผู้ป่วยที่โรคสงบนานอย่างน้อย 6 เดือนก่อนการตั้งครรภ์พบโอกาสโรคกำเริบรุนแรง ร้อยละ 8 เทียบกับผู้ป่วย

ที่โรคยังไม่สงบในขณะตั้งครรภ์จะมีโอกาสโรคจะกำเริบรุนแรงสูงถึง ร้อยละ 56 หรือประมาณ 7 เท่า⁽¹¹⁾

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาอัตราโรคกำเริบและผลกระทบต่อการตั้งครรภ์ทั้งในมารดาและทารก ในผู้ป่วยโรคลูปัสที่ตั้งครรภ์ โดยเปรียบเทียบตามความรุนแรงโรคก่อนตั้งครรภ์จากการรวบรวมผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 5 ปี

วัสดุและวิธีการศึกษา

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาก่อนหลัง (Retrospective descriptive research) เป็นการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและเวชระเบียนผู้ป่วยใน ในผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับการรักษาและติดตามการรักษาโดยอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ในระยะเวลาระหว่าง 1 ม.ค. 2557 - 31 ธ.ค. 2561 (5 ปี) โดยเกณฑ์การวินิจฉัยโรคลูปัส ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยตาม 1997 American College of Rheumatology Updating Criteria for Classification of Systemic Lupus Erythematosus⁽¹⁵⁾ ในช่วงเวลาที่ผู้ป่วยโรคลูปัสตั้งครรภ์ ของผู้ป่วยที่มารักษาที่แผนกโรคข้อและรูมาติสซั่ม โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ระหว่างปี พ.ศ. 2557-2561 พบผู้ป่วยตั้งครรภ์จำนวน 24 ราย คิดเป็นจำนวน 39 การตั้งครรภ์ ที่ประเมินความรุนแรงโรคและภาวะโรคกำเริบโดยใช้ค่า modified SLE disease activity index-2000 (mSLEDAI-2K) และ SELENA-SLEDAI flare index เป็นตัวประเมิน

ในแบบบันทึกข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและเวชระเบียนผู้ป่วยใน ในช่วงเวลาที่ผู้ป่วยตั้งครรภ์ จะมีการเก็บบันทึกข้อมูลทั่วไป (ได้แก่ อายุ เชื้อชาติ อาชีพ) เกณฑ์การวินิจฉัย ประวัติโรคประจำตัว ประวัติทางสูตินรีเวช (ได้แก่ ประวัติการตั้งครรภ์ การแท้งบุตร การคลอดก่อนกำหนด) ประวัติเรื่องโรคซิฟิลิส ลักษณะทางคลินิก และการ

ตรวจความผิดปกติทางน้ำเหลือง (serology) ข้อมูลเรื่องการรักษาด้วยยา ระดับความรุนแรงของโรคตั้งแต่ก่อนตั้งครรภ์ 6 เดือน ขณะตั้งครรภ์ และหลังตั้งครรภ์ โดยแบ่งเป็น เกณฑ์การวินิจฉัยความรุนแรงโรค

1. การประเมินความรุนแรงของโรค ในขณะตั้งครรภ์ ใช้ modified Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity Index (mSLEPDAI)⁽¹⁶⁾ ซึ่งในงานวิจัยนี้จะตัดส่วนการประเมินด้วย complement ออกไป (ซึ่งการตรวจดังกล่าวไม่ได้ทำในผู้ป่วยทุกรายและทุกครั้งที่มีการนัดตรวจผู้ป่วย)
2. การประเมินการกำเริบจะใช้เกณฑ์การประเมินการกำเริบของโรคลูปัส ใช้เกณฑ์ของ Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA-SLEDAI) score^(17,18)

ในส่วนข้อมูลทางสูตินรีเวชในขณะตั้งครรภ์ ภาวะแทรกซ้อนทางมารดาและบุตร จะใช้คำจำกัดความดังนี้ โดยมีคำจำกัดความดังนี้⁽¹⁹⁾

1. ทารกแท้งเองในครรภ์ (spontaneous abortion) คือ การสิ้นสุดการตั้งครรภ์ก่อนอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ หรือก่อนที่ทารกในครรภ์จะมีน้ำหนักตัวเกิน 500 กรัม
2. ทารกตายคลอด (still birth, fetal death, dead fetus in utero) คือ ทารกในครรภ์เสียชีวิตตั้งแต่อายุครรภ์ตั้งแต่ 20 สัปดาห์หรือเสียชีวิตเมื่อคลอด
3. การทำแท้งผิดกฎหมาย (criminal abortion) คือ การใช้วิธีการต่าง ๆ

- เพื่อให้การตั้งครรภ์สิ้นสุด โดยมีได้
กระทำเพื่อเหตุผลทางสุขภาพอนามัย
ของหญิงตั้งครรภ์
4. ทารกคลอดก่อนกำหนด (preterm neonate) คือ ทารกที่คลอดเมื่ออายุครรภ์ระหว่าง 21- 37 สัปดาห์
 5. ทารกคลอดครบกำหนด (term neonate) คือ ทารกที่คลอดเมื่ออายุครรภ์ระหว่าง 37 – 42 สัปดาห์
 6. ทารกคลอดช้ากว่ากำหนด (postterm neonate) คือ ทารกที่คลอดเมื่ออายุครรภ์เกิน 42 สัปดาห์
 7. คลอดแล้วเสียชีวิต (neonatal death) แบ่งเป็น early neonatal death คือ ทารกที่คลอดแล้วเสียชีวิตภายใน 7 วันหลังคลอด และ late neonatal death คือ ทารกที่คลอดแล้วและเสียชีวิตภายใน 30 วันหลังคลอด
 8. ระยะเวลาหลังคลอด (puerperium period) คือ ระยะเวลาตั้งแต่หลังคลอดรกจนถึง 6 สัปดาห์หลังคลอด
 9. Premature rupture of the membrane (PROM) คือ ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์
 10. ทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์ (Small for gestational age) คือ ทารกที่มีน้ำหนักตัวต่ำกว่า 10 percentile ของน้ำหนักที่อายุครรภ์นั้นๆ
 11. ทารกน้ำหนักตัวน้อย (low birth weight) คือ ทารกคลอดครบกำหนดแต่น้ำหนักตัวน้อยกว่า 2500 กรัม
 12. ความดันโลหิตสูง (Hypertension) คือ ความดันซิสโตลิก มากกว่า 140 มิลลิเมตรปรอท และ/หรือ ความดันไดแอสโตลิก มากกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท
 13. ความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ (Pregnancy induced hypertension: preeclampsia) คือ การมีความดันโลหิตสูง ร่วมกับมีโปรตีนในปัสสาวะที่เกิดขึ้นใหม่หลัง 20 สัปดาห์ของการตั้งครรภ์ มักมีอาการบวมร่วมด้วย
 14. Eclampsia คือ preeclampsia ที่มีอาการชักร่วมด้วย
 15. ตั้งครรภ์ไม่สำเร็จ (pregnancy loss) คือ ภาวะ spontaneous abortion ร่วมกับ fetal death
 16. มารดาเสียชีวิตจากการตั้งครรภ์ (maternal death) คือ การที่มารดาเสียชีวิตในระหว่างการตั้งครรภ์ แบ่งเป็น direct maternal death คือ มารดาเสียชีวิตที่เป็นผลจากการตั้งครรภ์โดยตรง และ indirect maternal death คือ มารดาเสียชีวิตเป็นผลจากโรคร่วมอื่นที่เป็นอยู่ก่อนตั้งครรภ์หรือไม่เกี่ยวข้องกับการตั้งครรภ์

ในงานวิจัยนี้ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ทุกรายจะถูกเก็บบันทึกหมด โดยเลือกเก็บข้อมูลตั้งแต่ผู้ป่วยเข้ามาในวิจัย ถ้าหลังผู้ป่วยเข้าในการวิจัย มีการตั้งครรภ์มากกว่า 1 ครั้งก็จะเก็บผลการตั้งครรภ์ทุกครั้ง แต่ถ้าผู้ป่วยเคยตั้งครรภ์มาก่อนเข้างานวิจัย

ไม่สามารถเก็บข้อมูลระหว่างการตั้งครรภ์ได้ก็จะทำการเก็บข้อมูลการท้องเพียงว่าตั้งครรภ์สำเร็จ (คลอดครบกำหนดหรือก่อนกำหนด) หรือไม่สำเร็จ (มีการแท้ง ทารกตายคลอด หรือคลอดแล้วเสียชีวิต) ส่วนภาวะแทรกซ้อนทางมารดาจะเก็บเท่าที่เก็บได้เช่น มีภาวะครรภ์เป็นพิษ ความดันโลหิตสูงระหว่างการตั้งครรภ์ หรือมีภาวะแทรกซ้อนจากการคลอดหรือไม่ เป็นต้น และนำข้อมูลมาวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistic) แสดงเป็น ความถี่ (frequency) ร้อยละ (percentage) ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean +/- standard deviation)

งานวิจัยนี้ผ่านการรับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช รหัส

โครงการวิจัยที่ 35/2562 เอกสารรับรองเลขที่ 35/2562

ผลการศึกษา

จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและเวชระเบียนผู้ป่วยใน ในผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับการรักษาและติดตามการรักษาโดยอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ในระยะ เวลาระหว่าง 1 ม.ค. 2557 - 31 ธ.ค. 2561 (5 ปี) พบว่ามีผู้ป่วยโรคลูปัสที่ตั้งครรภ์ ทั้งหมด 24 ราย คิดเป็น 39 ครั้ง โดยเฉลี่ยอายุ 29 ± 4.64 ปี และระยะการตั้งครรภ์หลังจากได้การวินิจฉัยว่าเป็นโรคลูปัสโดยแบ่งเป็น 3 ช่วงคือ ตั้งครรภ์พร้อมๆ กับโรคลูปัส เป็นโรคลูปัสมานานน้อยกว่า 3 ปี และมากกว่า 3 ปี โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้มีการวางแผนที่จะตั้งครรภ์มาก่อนและพบว่าโรคอยู่ในระยะสงบก่อนการตั้งครรภ์ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคลูปัสตั้งครรภ์

ช่วงอายุ (ปี)	N = 39	ระยะเวลาการวินิจฉัยโรคลูปัส	N = 39
15-20	3	พร้อมๆ กับช่วงตั้งครรภ์	0
21-25	4	≤ 3 ปี ก่อนการตั้งครรภ์	15 (38.5%)
26-30	16	≥ 3 ก่อนการตั้งครรภ์	24 (61.5%)
31-35	13	ระยะเวลาที่โรคสงบ	N = 39
36-40	3	≥ 6 เดือน	33 (84.6%)
		≤ 6 เดือน	4 (10.3%)
		ไม่ตั้งใจ	2 (5.1%)

ผลของการตั้งครรภ์ทั้งต่อทารกและต่อมารดา ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลการตั้งครรภ์ต่อทารกและมารดา

ผลของการตั้งครรภ์ต่อทารก	N = 39	ผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดา	N = 39
ทารกแท้งเองในครรภ์	9 (23%)	ครรภ์เป็นพิษไม่รุนแรง	2 (5.1%)
ทารกตายคลอด	4 (10.3%)	ครรภ์เป็นพิษรุนแรง	1 (2.6%)
Therapeutic abortion	2 (5.1%)	ครรภ์ปกติ	36 (92.3%)
ทารกคลอดก่อนกำหนด	1 (2.6%)		
ทารกคลอดครบกำหนด	23 (59%)		

และในจำนวนนี้มีอุบัติการณ์ของครรภ์เป็นพิษ 3 ครั้ง โดยต้องทำ therapeutic abortion 1 ครั้ง ทารกคลอดก่อนกำหนดโดยต้องผ่าคลอด 1 ครั้ง และทารกคลอดครบกำหนด 1 ครั้ง พบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษมักมีอายุน้อย ในการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย 2 ราย อยู่ในช่วงอายุ 21-25 ปี โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยโรคโลหิตที่ตั้งครรภ์ยังได้รับยากดภูมิขนาดต่ำ ดังตารางที่ 3 และพบว่าผู้ป่วยที่ยังได้รับยาต้านมาลาเรียมีผลของการตั้งครรภ์ที่ต่ำกว่า โดยพบว่าในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านมาลาเรียมีโอกาสเกิดทารกแท้งเองในครรภ์และทารกตายคลอด ร้อยละ 22.2

ในการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยโรคโลหิตที่มีโรคสงบมากกว่า 6 เดือน และวินิจฉัยนานมากกว่า 3 ปี ไม่พบว่ามีอาการกำเริบของโรคตลอดทั้ง 3 ไตรมาสและระยะ 6 สัปดาห์หลังคลอด แต่พบการกำเริบของโรคโลหิตในผู้ป่วยตั้งครรภ์ 4 ราย ที่มีโรคสงบน้อยกว่า 6 เดือน โดยเริ่มกำเริบตั้งแต่ไตรมาสแรก 2 รายและปลายไตรมาสที่สอง 2 ราย แต่มี 1 รายที่มีการกำเริบรุนแรงจนต้องทำ therapeutic abortion 1 ราย ทารกตาย คลอด 1 ราย คลอดก่อนกำหนด เนื่องจากแม่ครรภ์เป็นพิษและไม่สามารถแยกได้ว่าจากโรคกำเริบหรือไม่ และ 1 ราย ทารกคลอดครบกำหนด พบว่าใน 4 รายที่โรคกำเริบเป็นครรภ์แรกทั้ง 4 ราย มีเพียง 1 รายที่มีการตั้งครรภ์ซ้ำในขณะที่โรคสงบเกิน 6 เดือน โดยพบว่าอวัยวะที่มีการ

กำเริบ คือ ไตโดยพบมีไข่ขาวรั่วในปัสสาวะและภาวะซีดแต่พบว่าไม่รุนแรง (Hb >9 mg/dl)

ตารางที่ 3 ยาที่ได้รับในช่วงตั้งครรภ์

การได้รับยากดภูมิคุ้มกัน	จำนวน
ไม่มียา	3 (7.7%)
prednisolone ≤ 10 มก./วัน	8 (20.5%)
Antimalarial	11 (28.2%)
Prednisolone+HCQ	6 (15.4%)
Pred+HCQ+Azathioprine	8 (20.5%)
MMF/cyclophosphamide	3 (7.7%)

วิจารณ์

เป็นที่ทราบกันดีว่า ผู้ป่วยโรคโลหิตที่ตั้งครรภ์จะมีโอกาสมีโรคกำเริบ⁽²⁰⁾ และการตั้งครรภ์ก็มีผลกระทบต่อบุตร ได้แก่ การแท้งบุตร การสูญเสียทารก การคลอดก่อนกำหนด และทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์^(6, 21, 22) ดังนั้น ในผู้ป่วยที่เป็นโรคโลหิตที่ประสงค์จะตั้งครรภ์ แพทย์จึงแนะนำให้มีการวางแผนร่วมกันระหว่างแพทย์และผู้ป่วย (plan pregnancy) และตรวจติดตามอย่างใกล้ชิดระหว่างตั้งครรภ์⁽²³⁾ รวมทั้งแนะนำให้ผู้ป่วยโรคโลหิตควรจะมีโรคสงบอย่างน้อย 6 เดือนก่อนที่จะตั้งครรภ์

การศึกษานี้ได้ทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคโลหิตเป็นระยะเวลา 5 ปี มีผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์

ทั้งหมด 39 ครั้ง พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ตั้งครรภ์จะมีโรคอยู่ในภาวะที่สงบเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน จำนวนถึง 33 ครั้ง (ร้อยละ 84.6) และผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบภายหลังการตั้งครรภ์ 4 ราย (ร้อยละ 10.3) พบว่าตั้งครรภ์โดยที่โรคอยู่ในภาวะสงบน้อยกว่า 6 เดือน โดยการกำเริบสามารถพบได้ทุกไตรมาสของการตั้งครรภ์ แต่ส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นปลายไตรมาสที่ 2 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่าส่วนใหญ่โรคจะกำเริบเมื่อเข้าสู่ไตรมาสที่ 3 และ ระยะ 6 สัปดาห์หลังคลอด^(11, 13, 20) การที่ค่า mSLEDAI ไม่ได้มีค่าเพิ่มขึ้นและมีผู้ป่วยที่โรคกำเริบน้อยกว่าในกลุ่มที่โรคสงบน่าจะเกิดจากการที่ผู้ป่วยได้รับการรักษา มาตลอด การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยที่มีโรครุนแรงก่อนการตั้งครรภ์จะสัมพันธ์กับการมีผู้ป่วยที่มีโรคกำเริบขณะตั้งครรภ์ ในทางตรงกันข้ามผู้ป่วยที่มีโรคสงบก่อนการตั้งครรภ์จะมีผู้ป่วยที่มีโรคกำเริบน้อยกว่า^(10, 24) ในประเทศไทย รายงานการศึกษามหาวิทยาลัยขอนแก่น⁽²⁵⁾ พบว่ามีผู้ป่วยที่มีโรคกำเริบสูงถึง ร้อยละ 75 ซึ่งเกิดจากการที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานั้นมีโรครุนแรงก่อนการตั้งครรภ์

การศึกษานี้พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ ในขณะที่โรคยังมีความรุนแรงอยู่ มีแนวโน้มที่จะมีผลกระทบต่ออาการตั้งครรภ์ทั้งต่อมารดาและต่อทารกมากกว่าในกลุ่มที่โรคสงบ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้^(10, 20, 26) การศึกษาจากประเทศอินเดีย^(27,28) พบว่ายิ่งโรคมี่ความรุนแรงขณะตั้งครรภ์มากก็จะยิ่งเพิ่มการสูญเสียทารกมากขึ้น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่าการที่โรคมี่ความรุนแรงในขณะที่ตั้งครรภ์จะพบเด็กที่คลอดก่อนกำหนดมากกว่าเช่นกัน⁽²⁰⁾ ซึ่งเป็นการสนับสนุนว่าความรุนแรงของโรคขณะตั้งครรภ์ มีความสัมพันธ์ทางด้านลบกับผลการตั้งครรภ์ สำหรับผลกระทบต่อมารดาพบว่าในกลุ่มที่โรคมี่ความรุนแรงมากขณะตั้งครรภ์ จะทำให้มารดาจะมีภาวะแทรกซ้อนมากกว่า โดยที่พบมากได้แก่ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์ และความ

ดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ พบว่าผู้ป่วยลูปีสที่ตั้งครรภ์จะเพิ่มความเสี่ยงการเป็นโรคความดันโลหิตสูง และพบภาวะความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ได้ ร้อยละ 16-30^(28, 29) การศึกษานี้พบว่าโรคลูปีสมีผลกระทบต่ออาการตั้งครรภ์ทั้งทารกและมารดา โดยผลกระทบต่อทารก คือ การคลอดก่อนกำหนด การสูญเสียทารก ส่วนผลกระทบต่อมารดา คือ ความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ โดยสอดคล้องกับการศึกษาที่อื่นๆในแถบเอเชียให้ผลใกล้เคียงกัน^(25, 31-32)

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคลูปีสสามารถตั้งครรภ์และประสบความสำเร็จในการมีบุตรได้ โดยโรคควรสงบอย่างน้อย 6 เดือน ก่อนหยุดการคุมกำเนิด และควรมีการเตรียมพร้อมที่เหมาะสมทั้งก่อนตั้งครรภ์ ระหว่างตั้งครรภ์ และหลังคลอด รวมถึงแนะนำให้รับประทานยาต้านมาลาเรียต่อตลอดการตั้งครรภ์

ข้อจำกัดของงานวิจัยฉบับนี้ คือ จำนวนประชากรผู้ป่วยที่ค่อนข้างน้อย ซึ่งทางผู้วิจัยได้รวบรวมผู้ป่วยทั้งหมดของแผนกโรคข้อและรูมาติสซั่ม โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ตั้งแต่เดือนมกราคม ปี พ.ศ. 2557 ที่ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช เริ่มมีการบันทึกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในคอมพิวเตอร์เพื่อนำมาใช้ดู disease activity ของโรคลูปีส ทำให้ประชากรบางส่วนที่ไม่ได้มีการบันทึกผลการตรวจในคอมพิวเตอร์ต้องถูกคัดออกไปหรือไม่ได้นำมาวิเคราะห์แต่แรก ทำให้ยังไม่พบผลของโรคลูปีสต่อการตั้งครรภ์ซึ่งมีผลต่อมารดาและทารกในด้านอื่น เช่น ถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์ หรือทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์ รวมถึงอัตราการกำเริบของโรคลูปีสช่วงตั้งครรภ์ยังไม่สามารถบอกได้ตันทันทีนี้เนื่องจากในอดีตไม่ค่อยมีความเข้าใจในการดูแลโรคลูปีสที่ตั้งครรภ์ หรือผู้ป่วยโรคลูปีสถูกห้ามไม่ให้ตั้งครรภ์ แต่เมื่อเวลาผ่านไป ได้มีความเข้าใจเกี่ยวกับโรคลูปีสในขณะที่ตั้งครรภ์ดีขึ้น และ

การดูแลรักษาผู้ป่วยดีขึ้น ประกอบกับการที่ผู้ป่วยเมื่อตั้งครรภ์ก็จะถูกส่งมาปรึกษาเพื่อให้การดูแลผู้ป่วยเร็วขึ้น จึงอาจทำให้การกำเริบของโรคลูปัสช่วงตั้งครรภ์ และผลของการตั้งครรภ์ต่อทั้งมารดาและทารกดีขึ้น

สรุป

การศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วยโรคลูปัสจะมีโรคกำเริบเมื่อมีการตั้งครรภ์ ภาวะโรคกำเริบพบได้บ่อยในช่วงปลายไตรมาสที่ 2 และส่วนใหญ่เป็นภาวะโรคกำเริบที่ไม่รุนแรง ผลการตั้งครรภ์พบ

ทารกคลอดครบกำหนด 23 ราย (ร้อยละ 58.9) ทารกตายคลอดและแท้งเองในครรภ์ 13 ราย (ร้อยละ 33.3) ซึ่งอาจเป็นผลสะท้อนถึงการดูแลผู้ป่วยได้ดีพอสมควรในช่วงการตั้งครรภ์และการมีการวางแผนก่อนการตั้งครรภ์ พบว่าการตั้งครรภ์ในขณะที่โรคมีอาการรุนแรงจะมีผลกระทบด้านลบต่อทั้งทารกและมารดา นอกจากนี้พบว่า ตลอดระยะเวลาที่ผ่านมา ภาวะแทรกซ้อนทางทารกและมารดามีแนวโน้มที่ลดลง ทั้งนี้ส่วนหนึ่งอาจเป็นผลจากการให้การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคลูปัสที่ตั้งครรภ์ที่ดีขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Wallace DJ, Hahn BH. Dubois' lupus erythematosus and related syndromes. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
2. Stojan G, Baer AN. Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: prevention, diagnosis and management. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8: 439-53.
3. Doria A, Cutolo M, Ghirardello A, Zampieri S, Vescovi F, Sulli A, et al. Steroid hormones and disease activity during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 202-9.
4. Tower C, Crocker I, Chirico D, Baker P, Bruce I. SLE and pregnancy: the potential role for regulatory T cells. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 124-8.
5. Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol* 2005; 32: 1709-12.
6. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2060-8.
7. Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, Sakka V, Drosos AA. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1014-9.
8. Carmona F, Font J, Cervera R, Munoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic Lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83: 137-42.
9. Lima F, Buchanan NM, Khamashta MA, Kerlake S, Hughes GR. Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 25: 184-92.

10. Mintz G, Niz J, Gutierrez G, Garcia-Alonso A, Karchmer S. Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. *J Rheumatol* 1986; 13: 732-9.
11. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 514-21.
12. Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 127 e1-6.
13. Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 643-50.
14. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1538-45.
15. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
16. Uribe AG, Vila LM, McGwin G, Jr., Sanchez ML, Reveille JD, Alarcon GS. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004; 31: 1934-40.
17. Buyon JP, Kalunian KC, Ramsey-Goldman R, Petri MA, Lockshin MD, Ruiz-Irastorza G, et al. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus* 1999; 8: 677-84.
18. Petri M, Buyon J, Kim M. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. *Lupus* 1999; 8: 685-91.
19. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
20. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1538-45.
21. Shand AW, Algert CS, March L. Second pregnancy outcomes for women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:547-51.
22. Koh JH, Ko HS, Lee J. Pregnancy and patients with preexisting lupus nephritis: 15 years of experience at a single center in Korea. *Lupus* 2015; 24:764-72.
23. Meyer O. Making pregnancy safer for patients with lupus. *Joint Bone Spine* 2004; 71:178 e82.

24. Doria A, Tincani A, Lockshin MD. Challenges of lupus pregnancies. *Rheumatology* 2008; 47: 9-12.
25. Foocharoen C, Nanagara R, Salang L. Pregnancy and disease outcome in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a study at Srinagarind Hospital. *J Med Assoc Thai* 2009; 92: 167–74.
26. Martinez-Rueda JO, Arce-Salinas CA, Kraus A. Factors associated with fetal losses in severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996; 5: 113–9.
27. Gupta A, Agarwal A, Handa R. Pregnancy in Indian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015; 14: 926–7.
28. Chandran V, Aggarwal A, Misra R. Active disease during pregnancy is associated with poor foetal outcome in Indian patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2005; 26: 152–6.
29. Chakravarty EF, Colón I, Langen ES. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1897–904.
30. Phadungkiatwattana P, Sirivatanapa P, Tongsong T. Outcomes of pregnancies complicated by SLE. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 1981–5.
31. Song YJ, Liu DZ, Liu JT, Zhao Y. Predictors of maternal and fetal outcome in systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 94 cases. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2008; 47: 1008–11.
32. Tan LK, Tan HK, Lee CT. Outcome of pregnancy in Asian women with systemic lupus erythematosus: experience of a single perinatal centre in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2002; 31: 290–5.