

บทความพิเศษ

การดูแลรักษาผู้ป่วยแท้งซ้ำซาก

อาทิตย์ บุญยรางกูร*

บทคัดย่อ

ภาวะแท้งซ้ำซากพบได้ไม่บ่อย มีรายงานศึกษาวิจัยพบว่าพบได้ร้อยละ ๐.๕ ถึง ๑ ของสตรีที่ตั้งครรภ์ ในปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยมากมายเกี่ยวกับภาวะแท้งซ้ำซากแต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดเกี่ยวกับสาเหตุและการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะแท้งซ้ำซาก และพบว่าพยาธิกำเนิดของการแท้งซ้ำซากค่อนข้างซับซ้อน สาเหตุของการเกิดภาวะแท้งซ้ำซากอาจเนื่องมาจาก ความผิดปกติทางกายวิภาคของระบบสืบพันธุ์ ความผิดปกติทางพันธุกรรม โรคทางต่อมไร้ท่อ โรคเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด แต่พบกว่าร้อยละ ๕๐ ที่ไม่สามารถหาสาเหตุของการแท้งซ้ำซากได้ ผู้เขียนจึงได้จัดทำบทความรวบรวมการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับภาวะแท้งซ้ำซาก ซึ่งในบทความนี้จะกล่าวถึงสาเหตุของการแท้งซ้ำซาก การตรวจประเมินเพื่อวินิจฉัยหาสาเหตุ รวมถึงการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ตรวจพบและไม่พบสาเหตุ เพื่อให้ผู้อ่านเข้าใจและสามารถนำไปใช้ดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไปได้

คำสำคัญ: แท้งซ้ำซาก, การแท้ง

บทนำ

ภาวะแท้งซ้ำซากหมายถึง การแท้งติดต่อกัน ๓ ครั้งหรือมากกว่า พบได้ประมาณร้อยละ ๐.๕-๒ ของการตั้งครรภ์^{๑, ๒, ๓} การแท้งซ้ำซากนั้นอาจทำให้เกิดปัญหาทางจิตใจของผู้ตั้งครรภ์ ปัญหาทางด้านค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษา รวมถึงปัญหาทางระบบสาธารณสุขด้วย จากการศึกษพบว่าความเสี่ยงของการแท้งที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับอายุมารดาและจำนวนการแท้งที่เคยเกิดขึ้นมาก่อน^๔ กล่าวคือผู้ป่วยที่เคยมีการแท้งหนึ่งครั้ง (ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ ๑๕-๒๐ ของหญิงที่ทราบว่าตนเองตั้งครรภ์) แท้งสองครั้งและแท้งติดต่อกันสามครั้งจะมีโอกาสตั้งครรภ์ปกติในครรภ์ถัดไปได้ร้อยละ ๘๐, ๗๐ และ ๖๐ ตามลำดับ และยังมีการศึกษาอีกว่าหากมีการแท้งติดต่อกันสามครั้งโดยที่ไม่เคยมีการตั้งครรภ์ที่ปกติเลยจะพบว่าอัตราการแท้งในครรภ์ถัดไปจะเกิดขึ้นได้มากถึงร้อยละ ๔๐-๔๕^๕ แต่ในปัจจุบันโดยทั่วไปยังใช้

คำจำกัดความเดิมหากแต่อาจไม่จำเป็นต้องมีการแท้งติดต่อกัน^๖ และในปี ค.ศ. ๒๐๐๘ American Society for reproductive medicine (ASRM) ได้แนะนำให้ทำการตรวจวินิจฉัยและรักษาในกรณีที่มีการแท้งติดต่อกันสองครั้ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มีแท้งโดยไม่ทราบสาเหตุ^๗

สาเหตุที่ทำให้เกิดการแท้งซ้ำซาก

๑. สาเหตุที่สามารถตรวจพบได้ (identifiable cause of miscarriage) จากหลักฐานการแพทย์ในปัจจุบันพบว่า การแท้งซ้ำซากนั้นสามารถหาสาเหตุได้เพียงร้อยละ ๕๐ เท่านั้น^{๘, ๙} ซึ่งสาเหตุเหล่านั้นได้แก่

- ๑.๑ ปัจจัยทางพันธุกรรม (Genetic factor)
- ๑.๒ ปัจจัยทางกายวิภาคของมดลูก (Anatomical factor)
- ๑.๓ ภาวะการแข็งตัวของเลือด (Prothrombotic state)

*โครงการจัดตั้งภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

๑.๔ ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ (Endocrinological disorder)

๑.๕ ปัจจัยทางภูมิคุ้มกัน (Immunological factor)

๑.๖ การติดเชื้อ (Infection)

๑.๗ ปัจจัยทางภาวะโภชนาการและสิ่งแวดล้อม (Nutrition and environmental factor)

พบว่าปัจจัยต่างๆ เหล่านี้อาจจะเป็นสาเหตุหรืออาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับภาวะแท้งซ้ำซากดังตารางที่ ๑^{๑๑}

๒. การแท้งซ้ำซากที่ไม่สามารถหาสาเหตุได้ (unexplained recurrent miscarriage) พบได้ประมาณร้อยละ ๕๐-๖๐ ถึงแม้ว่าจะทำการตรวจหาสาเหตุโดยละเอียดแล้วก็ตาม

Genetic factor

ความผิดปกติของโครโมโซมของพ่อแม่พบได้ประมาณร้อยละ ๔ ในผู้ป่วยที่มีภาวะแท้งซ้ำซากและพบได้ประมาณร้อยละ ๐.๒ ในประชากรทั่วไป ความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุดคือ balanced translocation^{๑๒} อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าจะพบความผิดปกติได้ไม่มาก แต่การตรวจโครโมโซมของคู่สมรสที่มีภาวะแท้งซ้ำซากนั้นก็ยังมีความจำเป็นที่จะต้องทำทุกราย

Anatomical factor

ความผิดปกติของมดลูกที่ทำให้เกิดการแท้งซ้ำซากที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ septate uterus ภาวะดังกล่าวทำให้เกิดการแท้งซ้ำซากเนื่องจากตัวอ่อนไม่สามารถฝังตัวบริเวณผนังกันไข่ได้ เป็นผลเนื่องมาจากการที่ผนังกันไข่ไม่มีเส้นเลือดมาหล่อเลี้ยง^{๑๓} ส่วนความผิดปกติอื่นๆ ที่พบว่าอาจจะเป็นสาเหตุของการแท้งซ้ำซาก ได้แก่ Asherman's syndrome หรือ intrauterine adhesion คือการมีพังผืดในโพรงมดลูกหลังจากการขูดมดลูก อาจเป็นทั้งโพรงมดลูกหรือเป็นบางส่วน ส่วนความผิดปกติของมดลูกอื่นๆ เช่น bicornuate uterus พบว่าไม่สัมพันธ์กับภาวะแท้งซ้ำซาก^{๑๔}

Prothrombin state

โรคที่พบว่าทำให้เกิดการแท้งซ้ำซากที่พบบ่อยได้แก่ antiphospholipid syndrome พบได้ประมาณร้อยละ ๓ ถึง ๔๒ ในผู้ป่วยที่เกิดการแท้งซ้ำซาก^{๑๕} การวินิจฉัย antiphospholipid syndrome นั้นต้องมียาการวินิจฉัยอย่างน้อยข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้^{๑๕}

- มีการแท้งบุตรก่อนอายุครรภ์ ๑๐ สัปดาห์ติดต่อกัน ๓ ครั้งหรือมากกว่า โดยที่หาสาเหตุไม่ได้

- มีทารกเสียชีวิตในครรภ์ขณะอายุครรภ์มากกว่า ๑๐ สัปดาห์ อย่างน้อย ๑ ครั้งโดยที่ตรวจไม่พบว่าการมีความผิดปกติ

- มีการคลอดก่อนกำหนด ๑ ครั้ง หรือมากกว่า โดยที่อายุครรภ์น้อยกว่า ๓๔ สัปดาห์และตรวจพบว่ามีภาวะครรภ์เป็นพิษรุนแรง (severe preeclampsia or eclampsia) หรือภาวะรกเสื่อมอย่างรุนแรง (severe placental insufficiency)

ร่วมกับตรวจทางห้องปฏิบัติการพบข้อใดข้อหนึ่งอย่างน้อย ๒ ครั้งห่างกัน ๖ สัปดาห์

- ตรวจพบ lupus anticoagulant

- ตรวจพบ antiphospholipid antibodies ซึ่งแอนติบอดีที่ตรวจพบอาจจะเป็น anticardiolipin IgG หรือ IgM

โรคอื่นๆ ที่มีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดที่อาจทำให้เกิดการแท้งซ้ำซาก ได้แก่ antithrombin, protein C หรือ protein S deficiency รวมถึง factor V Leiden deficiency และยังมีการศึกษาพบว่า การขาด factor XII และการลดลงของ activated partial thromboplastin time อาจจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการแท้งซ้ำซากด้วย^{๑๖, ๑๗}

Endocrinological disorder

โรคทางต่อมไร้ท่อที่อาจจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการแท้งซ้ำซากได้แก่

- โรคไทรอยด์ ในปัจจุบันมีการศึกษาพบว่าความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ไม่น่าจะเกี่ยวข้องกับการแท้งซ้ำซาก^{๑๘} แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากการตรวจหาระดับไทรอยด์ฮอร์โมนทำได้ง่ายและค่าใช้จ่ายไม่สูงดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจระดับไทรอยด์ฮอร์โมนในผู้ป่วยแท้งซ้ำซากที่มีอาการของต่อมไทรอยด์ผิดปกติ

- เบาหวาน ในปัจจุบันมีการศึกษาพบว่าโรคเบาหวานที่คุมระดับน้ำตาลได้ดีนั้นไม่มีความเกี่ยวข้องกับการแท้งซ้ำซาก^{๑๙}

- Hypersecretion of luteinizing hormone (LH) เคยมีการศึกษาพบว่าระดับ LH ที่สูงมากกว่า ๑๐ IU/L ในวันที่ ๘ ของรอบระดูอาจมีส่วนเกี่ยวข้องทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดการแท้งซ้ำซาก^{๒๐} อย่างไรก็ตามในปัจจุบันไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวข้างต้น^{๒๑} และการให้ยา GnRH agonist เพื่อลดระดับ LH พบว่าไม่ได้ลดความเสี่ยงของการเกิดการแท้งซ้ำซากแต่อย่างใด^{๒๒}

ตารางที่ ๑ ปัจจัยที่อาจเกี่ยวข้องหรือเป็นสาเหตุทำให้เกิดการแท้งซ้ำซาก^{๑๑}

ปัจจัย	การเกี่ยวข้องกับการแท้งซ้ำซาก	การเป็นสาเหตุของการแท้งซ้ำซาก
พันธุกรรมฝ่ายบิดา	เป็นที่แน่ชัด	เป็นที่แน่ชัด
ความผิดปกติของมดลูกแต่กำเนิด	เป็นที่แน่ชัด	อาจเป็นสาเหตุ
โรคไทรอยด์ที่ควบคุมไม่ได้	อาจเกี่ยวข้อง	อาจเป็นสาเหตุ
เบาหวานที่ควบคุมน้ำตาลไม่ดี	อาจเกี่ยวข้อง	อาจเป็นสาเหตุ
Polycystic ovary syndrome	เป็นที่แน่ชัด	อาจเป็นสาเหตุ
Antiphospholipic antibodies	เป็นที่แน่ชัด	อาจเป็นสาเหตุ
Factor V leiden mutation	เป็นที่แน่ชัด	อาจเป็นสาเหตุ
T-helper 1 cytokine bias	อาจเกี่ยวข้อง	อาจเป็นสาเหตุ
การเพิ่มขึ้นของ NK cell activity	อาจเกี่ยวข้อง	อาจเป็นสาเหตุ

■ Polycystic ovarian syndrome (PCOS) ในปัจจุบันยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่า PCOS เกี่ยวข้องกับการแท้งซ้ำซากในบางรายงานพบผู้ป่วยที่มีภาวะแท้งซ้ำซากพบลักษณะของรังไข่เป็น PCO ประมาณร้อยละ ๔๐^{๒๒} ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาอื่นซึ่งพบเพียงร้อยละ ๘^{๒๓} ส่วนการให้ยา metformin ในผู้ป่วยที่เป็น PCOS พบว่าสามารถลด insulin resistance และเพิ่มอัตราการฝังตัวของตัวอ่อนจากการทำเด็กหลอดแก้วได้^{๒๔, ๒๕} แต่ยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่าสามารถลดอัตราการแท้งในผู้ป่วยที่เป็น PCOS ได้หรือไม่

■ Hyperprolactinemia ในปัจจุบันพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันระหว่างการแท้งซ้ำซากและภาวะ hyperprolactinemia

■ Luteal phase defect พบว่าอาจจะเป็นสาเหตุของการเกิดการแท้งซ้ำซาก เกิดจากการสร้าง progesterone ไม่เพียงพอ ทำให้เยื่อโพรงมดลูกระยะ luteal พัฒนาช้ากว่าที่ควรจะเป็น ทำให้เกิดการแท้งตามมา การวินิจฉัย luteal phase defect ทำได้โดยการตัดชิ้นเนื้อเยื่อโพรงมดลูกในระยะ luteal มาตรวจทางพยาธิวิทยาแล้วพบว่า เยื่อโพรงมดลูกพัฒนาช้ากว่าที่ควรจะเป็น ๒ วัน การเจาะระดับ progesterone ในระยะ mid-luteal อาจจะช่วยวินิจฉัยภาวะ luteal phase defect ได้^{๒๖} อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมน progesterone ต่ำเพียงร้อยละ ๑๑ ที่จะเป็น luteal phase defect^{๒๗}

Immunological factor

สาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดการแท้งซ้ำซากเชื่อว่าอาจ

เกิดจากปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันของมารดาซึ่งต่อต้านตัวอ่อนในครรภ์ (immunologic rejection) ได้มีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับบทบาทของภูมิคุ้มกันในเลือดและเยื่อโพรงมดลูกของผู้ป่วยที่มีภาวะแท้งซ้ำซาก พบว่าอาจมีการบกพร่องของปัจจัยที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการกดภูมิคุ้มกัน เช่น Cytokine และ growth factor เป็นต้น^{๒๘} เช่นเดียวกันกับการเพิ่มขึ้นของ natural killer cell (NK cell)^{๒๙, ๓๐} อย่างไรก็ดีตามในปัจจุบันยังพบความสัมพันธ์เพียงเล็กน้อยระหว่างผลการตั้งครรภ์กับบทบาทของภูมิคุ้มกัน เช่น histocompatibility หรือการตรวจพบ antipaternal leukocytotoxic หรือ blocking antibodies^{๓๑} เช่นเดียวกันกับ NK cell activity^{๓๒}

Infection

จากการศึกษาวิจัยที่ผ่านมาพบว่าการติดเชื้อไม่น่าจะมีบทบาททำให้เกิดการแท้งซ้ำซาก และพบว่าการตรวจวินิจฉัยหาการติดเชื้อไม่ว่าจะเป็น TORCH titer หรือการตรวจหาเชื้อ Chlamydia ไม่มีประโยชน์ในการรักษาภาวะแท้งซ้ำซากแต่อย่างใด^{๓๓}

Nutrition and environmental factor

จากการศึกษาวิจัยพบว่าการรับประทานคาเฟอีนมากกว่า ๓๐๐ มิลลิกรัมต่อวัน การดื่มแอลกอฮอล์^{๓๔} และการใช้ยาแก้ปวด NSAID^{๓๕} นั้นอาจทำให้ความเสี่ยงต่อการแท้งเพิ่มขึ้น รวมถึงความเครียด^{๓๖} และการสูบบุหรี่^{๓๗} แต่อย่างไรก็ตามไม่พบว่าปัจจัยเหล่านี้มีส่วนทำให้เกิดการแท้งซ้ำซากที่เพิ่มขึ้น

ตารางที่ ๒ การตรวจประเมินผู้ป่วยที่มีภาวะแท้งซ้ำซาก^{๓๔}

ประวัติ

ลักษณะและอายุครรภ์ขณะเกิดการแท้ง รวมถึงการตรวจพบการเต้นของหัวใจของตัวอ่อนก่อนเกิดการแท้ง
การใช้ยาหรือการได้รับสารพิษ เช่น การสูบบุหรี่ การดื่มเหล้า
ประวัติโรคทางนรีเวชและประวัติการตั้งครรภ์และการคลอด
ลักษณะอาการที่เข้าได้กับ antiphospholipid syndrome
ประวัติทางพันธุกรรมทั้งผู้ป่วยและสามี
ประวัติทางครอบครัวเกี่ยวกับการแท้งซ้ำซากหรือโรคที่เกี่ยวข้องกับการแท้ง
ประวัติการรักษาก่อนหน้านี้

ตรวจร่างกาย

ตรวจร่างกายทั่วไป
ตรวจภายใน

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ตรวจ hysterosalpingogram หรือ hysteroscope
ตรวจ karyotype ทั้งผู้ป่วยและสามี
ตรวจหา lupus anticoagulant และ anticardiolipin antibodies
ตรวจประเมินปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ factor V Leiden
ทำ endometrial biopsy ในระยะ luteal phase หากพบว่าผิดปกติควรตรวจซ้ำในรอบระดูถัดไป
ตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ที่อาจจะเกี่ยวข้องตามประวัติและตรวจร่างกายที่พบ

การตรวจประเมินผู้ป่วยที่มีภาวะแท้งซ้ำซาก

ทำการตรวจเพื่อวินิจฉัยหาสาเหตุของการแท้งซ้ำซาก อย่างไรก็ตามดังกล่าวยังค้นพบว่าร้อยละ ๕๐ ของผู้ป่วยแท้งซ้ำซากนั้นตรวจไม่พบสาเหตุ การตรวจประเมินประกอบด้วย การซักประวัติโรคที่อาจจะเกี่ยวข้อง ตรวจร่างกายรวมถึงการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังตารางที่ ๒

การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะแท้งซ้ำซาก

การรักษาแบ่งเป็น ๒ กลุ่ม

๑. กลุ่มที่ตรวจพบสาเหตุ ในกลุ่มนี้ให้การรักษาตามสาเหตุที่ตรวจพบได้แก่

- ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางโครโมโซมควรส่งพบนักพันธุศาสตร์เพื่อรับคำปรึกษา อาจใช้เชื้ออสุจิหรือไข่บริจาคเพื่อทำเด็กหลอดแก้ว และอาจทำการตรวจตัวอ่อนก่อนการใส่ตัวอ่อน (preimplantation genetic diagnosis: PGD) หากต้องการตั้งครรภ์

- หากตรวจพบความผิดปกติของมดลูก ต้องทำการผ่าตัดรักษา ในปัจจุบันจะทำการผ่าตัดรักษาโดย

ใช้กล้องส่องเข้าโพรงมดลูก (hysteroscope) พบว่าการผ่าตัดทำให้อัตราการแท้งลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยแท้งซ้ำซากที่มี serptate uterus^{๓๕}

- หากพบว่าเป็น antiphospholipid syndrome การรักษาที่เหมาะสมได้แก่ การให้ aspirin ขนาดต่ำๆ และการฉีด heparin เข้าใต้ผิวหนัง มีการศึกษาพบว่าการรักษาดังกล่าวยังค้น อาจลดอัตราการแท้งได้ถึงร้อยละ ๗๐ ซึ่งได้ผลดีกว่าการให้ aspirin อย่างเดียว^{๓๖} อย่างไรก็ตามการให้ aspirin ขนาดต่ำๆ ร่วมกับการฉีด heparin เข้าใต้ผิวหนัง อาจทำให้เกิด ทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์ การคลอดก่อนกำหนด หรือความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์ได้^{๓๗}

- ในรายที่เป็น PCOS พบว่าการใช้ GnRH agonist เพื่อลดการทำงานของต่อมใต้สมองร่วมกับการกระตุ้นไข่ด้วย FSH สามารถลดอัตราการแท้งได้แต่อย่างไรก็ตามไม่สามารถลดอัตราการแท้งในกลุ่มผู้ป่วยที่มี hypersecretion of LH^{๓๘}

- หากตรวจพบว่ามีระดับ TSH สูงกว่าค่าปกติ อาจพิจารณาให้ยา thyroxin

▪ ลดการดื่มกาแฟ เหล้า สูบบุหรี่ และหลีกเลี่ยงสารพิษต่างๆ

๒. กลุ่มที่ตรวจไม่พบสาเหตุ การรักษาอาจทำได้โดย

▪ การรักษาภาวะจิตใจและการให้กำลังใจผู้ป่วยที่มีภาวะแท้งซ้ำซากมักมีความกังวลและความเครียดมาก ดังนั้นการรักษาประคับประคองทางจิตใจเป็นสิ่งสำคัญ พบว่าการตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด เช่น การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง การตรวจเลือดเพื่อดูระดับ β hCG เป็นระยะในระหว่างตั้งครรภ์เพื่อยืนยันการตั้งครรภ์ที่ปกติ อาจช่วยลดอัตราการแท้งซ้ำซากได้^{๔๑}

▪ การรักษาโดยใช้ฮอร์โมน progesterone ดังที่ทราบแล้วว่า progesterone ทำให้เยื่อโพรงมดลูกเปลี่ยนแปลงพร้อมสำหรับการฝังตัวของตัวอ่อน นอกจากนั้น progesterone ยังทำหน้าที่เป็น immunomodulator ในช่วงแรกของการตั้งครรภ์ และยังมีบทบาทสำคัญในการควบคุมและยับยั้งสารต่างๆ ที่จำเป็นในการฝังตัว เช่น growth factor, cytokine, cell adhesion molecule และ decidual protein เป็นต้น^{๔๒, ๔๓} ดังนั้นจึงเชื่อว่าการให้ progesterone ขณะตั้งครรภ์จะช่วยลดอัตราการแท้งได้^{๔๔} มีการศึกษาวิจัยแบบ meta-analysis หลายการศึกษาถึงการให้ progesterone ในผู้ป่วยที่มีการแท้งซ้ำซาก พบว่าถึงแม้ว่ายังไม่มีหลักฐานแน่ชัดว่าการให้ progesterone นั้น สามารถลดอัตราการแท้งได้อย่างชัดเจน^{๔๕} แต่การให้ progesterone ระหว่างตั้งครรภ์นั้นไม่มีผลข้างเคียงต่อตัวอ่อนในครรภ์และมารดา ดังนั้นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญบางท่านจึงแนะนำการให้ progesterone ในผู้ป่วยแท้งซ้ำซาก^{๔๖} อย่างไรก็ตามยังต้องทำการศึกษาวิจัยต่อไปในอนาคตถึงประโยชน์ที่แน่ชัดของ progesterone ในผู้ป่วยที่มีการแท้งซ้ำซาก

▪ การรักษาเกี่ยวกับภูมิคุ้มกัน ถึงแม้ว่ากลไกการเกิดการแท้งซ้ำซากที่เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันยังไม่

ทราบแน่ชัด แต่ได้มีผู้ศึกษาวิจัยการรักษาโดยใช้ immunotherapy เพื่อที่จะลดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันของมารดาซึ่งต่อต้านตัวอ่อนในครรภ์ ได้แก่

– การใช้ Paternal leukocyte immunization คือการฉีด paternal derived leukocyte ให้แก่ฝ่ายหญิงก่อนตั้งครรภ์ แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าการให้ paternal leukocyte immunization ก่อนตั้งครรภ์ไม่ได้ประโยชน์เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ให้^{๔๗}

– การให้ intravenous immunoglobulin infusion (IVIG) มีการศึกษาวิจัยการให้ IVIG ในผู้ป่วยที่มีการแท้งซ้ำซาก ในบางรายงานพบว่าอาจช่วยลดการแท้งได้^{๔๘} แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานวิจัยที่แน่ชัดว่าการให้ IVIG ในผู้ป่วยแท้งซ้ำซากมีประโยชน์มากนักน้อยเพียงใด

▪ การให้ยา aspirin พบว่าการให้ยา aspirin ขนาดต่ำๆ ไม่มีประโยชน์ในการลดเกิดการแท้งซ้ำซาก อย่างไรก็ตามพบว่าในกลุ่มที่เกิดการแท้งในไตรมาสที่สองนั้น มีอัตราการเกิดมีชีพเพิ่มมากขึ้นในครรภ์ถัดไปหากได้รับยา aspirin ในขนาดต่ำๆ ระหว่างตั้งครรภ์^{๔๙}

สรุป

ภาวะแท้งซ้ำซากเป็นภาวะที่เกิดขึ้นได้ไม่บ่อยนัก แต่หากเกิดขึ้นจะมีผลต่อจิตใจของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก อีกทั้งการรักษานั้นจะทำการรักษาตามสาเหตุ แต่พบว่าส่วนมากอาจตรวจไม่พบสาเหตุ ในปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับภาวะแท้งซ้ำซากเป็นจำนวนมากแต่ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดเกี่ยวกับการตรวจประเมินและการรักษา ผู้เขียนจึงได้ทำการสรุปการตรวจประเมินและการรักษาดังแสดงในตารางที่ ๓ การตรวจประเมินและการรักษาควรพิจารณาให้เหมาะสมเป็นรายๆ ไปไม่จำเป็นที่จะต้องตรวจในผู้ป่วยทุกราย

ตารางที่ ๓ สรุปการตรวจประเมินและการรักษาภาวะแท้งซ้ำซาก

ปัจจัย	การตรวจประเมิน	การรักษา
Genetic	Karyotype สามีและภรรยา*	ให้คำปรึกษา* Donor oocyte or sperm* preimplantation genetic diagnosis**

ปัจจัย	การตรวจประเมิน	การรักษา
Anatomic	Sonohysterography or HSG* MRI IVP or ultrasound**	Hysteroscopic septoplasty* Hysteroscopic myomectomy* Hysteroscopic adhesiolysis* Abdominal metroplasty** Abdominal myomectomy** Cervical cerclage**
Prothrombin state	Lupus anticoagulant* Anticardiolipin antibody* Factor V Leiden** Prothrombin Gene Mutation** Activated protein C resistant** Homocysteine** Protein C** Protein S** Antithrombin III**	Aspirin and heparin*
Immunology		Progesterone* Paternal leukocyte immunization** Intravenous immunoglobulin**
Endocrine	TSH* Luteal Phase Duration* Blood glucose,HgbA1C** Prolactin**	Thyroxine* Clomiphene citrate* Metformin* Dopamine agonists*
Infectious	หากชักประวัติและตรวจร่างกายพบ*	Empiric antibiotics*
Environmental	ชักประวัติ*	เปลี่ยนแปลงพฤติกรรม*

* ควรตรวจประเมินและทำการรักษาในผู้ป่วยทุกราย

** อาจตรวจประเมินเฉพาะรายที่สงสัยและทำการรักษาหากพบว่าผิดปกติ

เอกสารอ้างอิง

- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Early pregnancy loss. ACOG technical bulletin no. 212. Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1995.
- Daya S. Evaluation and management of recurrent spontaneous abortion. Curr Opin Obstet Gynecol 1993;8:188-92.
- Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF et al. Incidence of early pregnancy loss. N Engl J Med 1988;319:189-94.
- Daya S. Immunotherapy for unexplained recurrent spontaneous abortion. Infertil Reprod Med Clin North Am 1997;8:65-77.
- Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. Hum Reprod 1997;12:387-9.

๒๔. Stadtmayer LA, Wong BC, Oehninger S. Should patients with polycystic ovary syndrome be treated with metformin? Benefits of insulin sensitizing drugs in polycystic ovary syndrome-beyond ovulation induction. *Hum Reprod* 2002;17: 3016-26.
๒๕. Costello MF, Eden JA. A systemic review of the reproductive system effect of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil steril* 2003;79:1-13.
๒๖. Jordan J, Craig K, Clifton DK & Soules MR. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil steril* 1994;62: 54-62.
๒๗. Daya S, Ward S. Progesterone profile in luteal phase defect cycles and outcome of progesterone treatment in patients with recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1998;158:225-32.
๒๘. Hill JA. Immunological mechanisms of pregnancy maintenance and failure: a critique of theories and therapy. *Am J Reprod Immunol* 1990;22:33-42.
๒๙. Aoki K, Kajiura S, Matsumoto Y. Preconceptual natural-killer-cell activity as a predictor of miscarriage. *Lancet* 1995; 345:1340-2.
๓๐. Yamada H, Morikawa M, Kato EH. Pre-conceptional natural killer cell activity and percentage as predictors of biochemical pregnancy and spontaneous abortion with normal chromosome karyotype. *Am J Reprod Immunol* 2003;50:351-4.
๓๑. Scott JR, Rote NS & Branch DW. Immunological aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstet Gynecol* 1987;70: 645-56.
๓๒. Smith JB & Cowchock FS. Immunological studies in recurrent spontaneous abortion: effects of immunization of women with paternal mononuclear cells on lymphocytotoxic and mixed lymphocyte reaction blocking antibodies and correlation with sharing of HLA and pregnancy outcome. *J Reprod Immunol* 1988;14:99-113.
๓๓. Morikawa M, Yamada H, Kato EH. NK cell activity and subsets in women with a history of spontaneous abortion. Cause, number of abortions, and subsequent pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest* 2001;52:163-7.
๓๔. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:182-8.
๓๕. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003; 327:368.
๓๖. Brandt LP, Nielson CV. Job stress and adverse outcome of pregnancy: a causal link or recall bias? *Am J Epidemiol* 1992;35:302-11.
๓๗. Dominguez-Rojas V, de Juanes-Pardo JR, Astasio-Arbiza P, Ortega-Molina P, Gordillo-Florencio E. Spontaneous abortion in a hospital population: are tobacco and coffee intake risk factor? *Eur J Epidemiol* 1994;10:665-8.
๓๘. Porter TF, Scott JR. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2005;19:85-101.
๓๙. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1584-9.

๔๐. Backos M, Rai R, Baxter N, Chilcott IT, Cohen H, Regan L. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:102-7.
๔๑. Li TC, Spring PG, Bygrave C, Laird SM, Spuijbroek M, Adekanmi B. The value of biochemical and ultrasound measurements in predicting pregnancy outcome in women with history of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1998;12:3525-9.
๔๒. Gruber CJ, Huber JC. The role of dydrogesterone in recurrent (habitual) abortion. *J Ster Biochem Mol Biol* 2005;97: 426-30.
๔๓. Szekeres-Bartho J, Barakonyi A, Par G. Progesterone as an immunomodulatory molecule. *Int J Immunopharmacol* 2001;1: 1037-48.
๔๔. Walch K, Hefler L, Nagele F. Oral dydrogesterone treatment during the first trimester of pregnancy: the Prevention of Miscarriage Study (PROMIS). A double-blind, prospectively randomized, placebo-controlled, parallel group trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;18:265-9.
๔๕. Szekeres-Bartho J, Balasch J. Progesterone therapy for recurrent miscarriage. *Hum Reprod update* 2008;14:27-35.
๔๖. Walch KT, Huber JC. Progesterone for recurrent miscarriage: truth and deceptions. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2008;22:375-89.
๔๗. Porter TF, Scott JR, LaCoursiere YL. Immunotherapy for recurrent miscarriage (Cochrane Review). (In press).
๔๘. Stricker RB, Stienleitner A, Bookoff CN, Weststein LN, Winger EE. Successful treatment of immunologic abortion with low-dose intravenous immunoglobulin. *Fertil steril* 2000;73:536-40.
๔๙. Rai R, Backos M, Baxter N, Chilcott I, Regan L. Recurrent miscarriage-an aspirin a day? *Hum Reprod* 2000;15:2220-3.

Abstract

Management of recurrent pregnancy loss

Arthit Boonyarangkul

Reproductive Medicine Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Thammasat University

Recurrent miscarriage (Rm) is an uncommon condition. Recurrent pregnancy loss affects 0.5-1% of couples. A large number of studies has recently been published, yet many of them have conflicting conclusions. The pathophysiology of RM is complex. The suggested causes include anatomical, genetic and molecular abnormalities, endocrine disorder, thrombophilias and anti-phospholipid syndrome. In 50% of the cases neither of the above can be identified. This article mentions about various etiological factors, evaluation and management in women with recurrent miscarriage.

Key words: recurrent miscarriage, abortion