

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป  
ในผู้ป่วยไทยที่ได้รับยากลับโกนาโดโทรปิน ในการปฏิสนธิอกร่างกาย

เรือโทหญิง กาญจน์พัฒน์ แจ่มมิชัย

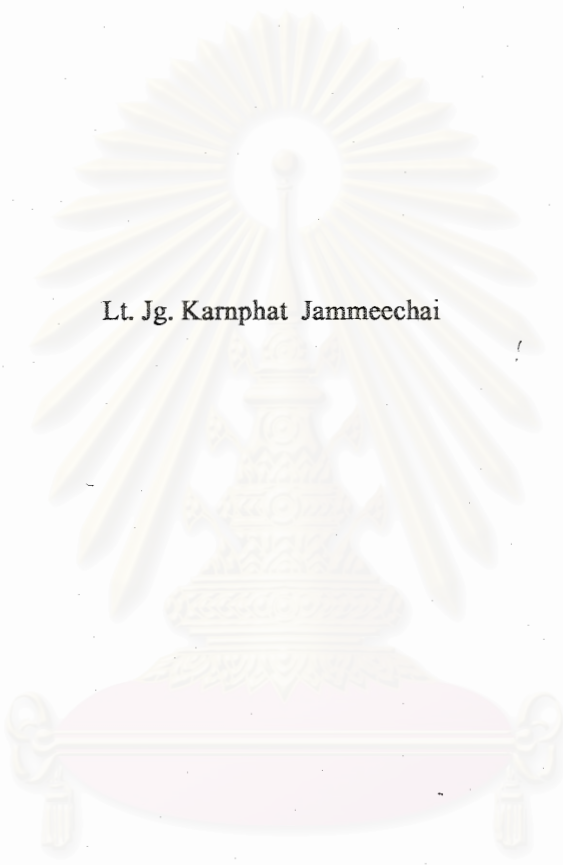
วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาคตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม  
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-17-5922-3

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**RISK FACTORS OF OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME  
IN THAI PATIENTS USING GONADOTROPINS FOR IN VITRO FERTILIZATION**



**Lt. Jg. Karnphat Jammeechai**

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Clinical Pharmacy**

**Department of Pharmacy  
Faculty of Pharmaceutical Sciences**

**Chulalongkorn University**

**Academic Year 2004**

**ISBN 974-17-5922-3**

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป ในผู้ป่วย  
ไทยที่ได้รับยากกลุ่มโกนาโดโทรปิน ในการปฏิสนธินอกร่างกาย

โดย

เรือโทหญิง กาญจน์พัฒน์ แจ่มมีชัย

สาขาวิชา

เภสัชกรรมคลินิก

อาจารย์ที่ปรึกษา

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์

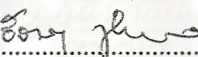
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

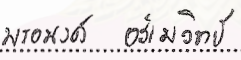
รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ กำธร พฤชานานนท์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วน  
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

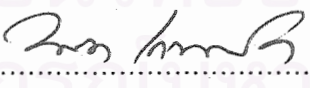
  
..... คณะบดีคณะเภสัชศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ ดร.บุญยงค์ ดันตีสิริระ)

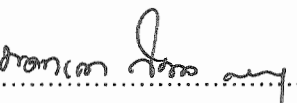
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

  
..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ อัจฉรา อุทิสวรรณกุล)

  
..... อาจารย์ที่ปรึกษา  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์)

  
..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ กำธร พฤชานานนท์)

  
..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นารัต เกษตรทัต)

  
..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พ.ศ.ท.หญิง ดร.สมทรง ถาวณิชย์ประเสริฐ)

กาญจน์พัฒน์ แจ่มมีชัย : ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป ในผู้ป่วย  
ไทยที่ได้รับยากลุ่มโกนาโดโทรปิน ในการปฏิสนธินอกร่างกาย (RISK FACTORS OF  
OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME IN THAI PATIENTS USING  
GONADOTROPINS FOR IN VITRO FERTILIZATION) อาจารย์ที่ปรึกษา :

ผศ. ดร. พรอนงค์ อร่ามวิทย์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม : รศ. นพ. กำธร พฤษยานานนท์, 95 หน้า.  
ISBN 974-17-5922-3.

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป (Ovarian hyperstimulation syndrome ; OHSS) ของผู้ป่วยไทยที่ได้รับยากลุ่มโกนาโดโทรปิน เพื่อกระตุ้นรังไข่ ในการปฏิสนธิ นอกร่างกาย ทำการศึกษาในผู้ป่วยหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีบุตรยาก และได้รับการรักษาโดยวิธีการทำเด็ก หลอดแก้ว และการฉีดอสุจิเพียงตัวเดียวเข้าไปในไข่หรือการทำ ICSI ณ หน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์ โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2546 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2547 จำนวน 117 ราย ทำการรวบรวมข้อมูล โดยวิธีสัมภาษณ์ผู้ป่วย ร่วมกับศึกษาข้อมูลการรักษาจากเวชระเบียนของหน่วย ปัจจัยเสี่ยงที่ศึกษา 7 ปัจจัย ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลร่างกาย ระดับ Estradiol ก่อนฉีด HCG จำนวนฟอลลิเคิลทั้งหมดหลังกระตุ้น จำนวนไข่ที่เก็บได้ทั้งหมด ขนาคยาภาวะ Polycystic ovary syndrome แบ่งระดับความรุนแรงของ OHSS ตามเกณฑ์ของ Golan A. ทำการเก็บ ข้อมูลเฉพาะ OHSS ในระดับปานกลางและรุนแรงเท่านั้น เนื่องจากเป็นระดับอาการที่มีผลต่อการดำเนินชีวิตประจำวัน ของผู้ป่วย ผู้ป่วยได้รับยากลุ่มโกนาโดโทรปิน 2 ชนิด คือ Follitropin-β (Puregon®) ร้อยละ 84.6 หรือ Follitropin-α (Gonal-F®) ร้อยละ 15.4 หลังจากได้รับยากลุ่มโกนาโดโทรปิน ผู้ป่วยจำนวน 14 ราย เกิด OHSS คิดเป็นร้อยละ 12.0 โดยจัดอยู่ในระดับปานกลางจำนวน 13 ราย (ร้อยละ 11.1) และระดับรุนแรง จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.9) ทำการ วิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณ เชิงคุณภาพด้วยสถิติ Chi-square test และด้วย Independent t-test พบว่า ปัจจัยที่ ทำการศึกษาทั้ง 6 ปัจจัย (ยกเว้นขนาคยา) ปริมาณเม็ดเลือดขาวและนิวโทรฟิลหลังได้รับยาโกนาโดโทรปินมีความ แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS และเมื่อนำปัจจัยดังกล่าวไปวิเคราะห์หาค่าด้วยวิธี Multiple logistic regression analysis พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด OHSS คือ ระดับ E<sub>2</sub> ในวันสุดท้ายก่อนฉีด HCG และ จำนวนไข่ที่เก็บได้ทั้งหมดโดยมีค่า odds ratio เป็น 1.149 และ 1.744 ตามลำดับ การใช้ตัวแปรทั้งสองร่วมกันในการ พิจารณา สามารถทำนายการเกิดได้ร้อยละ 89.5 โดยเกณฑ์ที่เหมาะสมในการติดตามผู้ป่วย คือ ระดับ E<sub>2</sub> ก่อนฉีด HCG มากกว่า 4,500 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ร่วมกับจำนวนไข่ที่เก็บได้มากกว่าหรือเท่ากับ 15 ใบ ซึ่งให้ค่าความไวร้อยละ 75.0 ค่าความจำเพาะร้อยละ 100.0 ค่าคาดการณ์เชิงบวก ร้อยละ 100.0 และค่าคาดการณ์เชิงลบร้อยละ 97.2 ตามลำดับ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....  
สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก.....  
ปีการศึกษา.....2547.....

ลายมือชื่อนิสิต.....กาญจน์พัฒน์ แจ่มมีชัย  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....พรอนงค์ อร่ามวิทย์  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....รศ. พฤษยานานนท์

##4576551633: MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORD: OHSS / RISK FACTORS / IN VITRO FERTILIZATION

KARNPHAT JAMMEECHAI: RISK FACTORS OF OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME IN THAI PATIENTS USING GONADOTROPINS FOR IN VITRO FERTILIZATION. THESIS ADVISOR: ASSIST. PROF. PORNANONG ARAMWIT, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR: ASSOC. PROF. KAMTHORN PRUKSANANONDA, 95 pp. ISBN 974-17-5922-3.

The objective of this study is to identify risk factors for the development of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) during controlled ovarian hyperstimulation in Thai patients using gonadotropins for *in vitro* fertilization. This study included 117 infertile women who underwent ovarian stimulation for *in vitro* fertilization or intracytoplasmic sperm injection at Reproductive Medicine Unit, Chulalongkorn Hospital from November 2003 to April 2004. Data was collected by interviewing patients and recording patient profiles. Seven risk factors included age, body mass index, estradiol peak concentration, total number of follicles, total number of oocytes retrieved, gonadotropin dose and polycystic ovary syndrome were studied. The classification of Golan A. is used to identify patients who developed OHSS. Only moderate and severe OHSS are studied due to alterative of patient daily life. Two products of gonadotropin either Follitropin- $\beta$  (Puregon<sup>®</sup>) (84.6%) or Follitropin- $\alpha$  (Gonal-F<sup>®</sup>) (15.4%) were administrated to patients. After stimulation, 14 patients (12.0%) developed OHSS. The syndrome was found to be at moderate level in 13 patients (11.1%), while 1 patient (0.1%) experienced the symptoms identified as severe level. Catagorical data were analyzed by using Chi-square test and continuous data by Independent t-test. Six risk factors (excepted gonadotropin dose) together with white blood cell and neutrophil count in whom OHSS developed were different from whom did not. Analysis by using multiple logistic regression showed that the combination of estradiol peak concentration  $\geq 4,500$  pg/mL and total number of oocyte retrieved  $\geq 15$  could be used to predict the occurrence of OHSS. About 89.5% of all cases with OHSS could be found by using these factors with the odds ratio of 1.149 and 1.744, respectively. This gives a sensitivity of 75.0%, specificity of 100.0%, positive predictive value of 100.0% and negative predictive value of 97.2%.

Department.....Pharmacy.....

Field of study.....Clinical Pharmacy.....

Academic year.....2004.....

Student's signature.....

Advisor's signature.....

Co-advisor's signature.....

Karnphat Jammuechai

Pornanong Aramwit

Kamthorn Pruksananonda

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความช่วยเหลือของผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และรองศาสตราจารย์ นายแพทย์กำธร พุกขานานนท์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ซึ่งได้กรุณาให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์ต่อการวิจัย

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. จูตินันท์ เอื้ออำนวย ที่ได้ให้คำปรึกษาทางด้านสถิติในการวิจัย ขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนวพรรณ จารุรักษ์ ที่กรุณาให้ความอนุเคราะห์เรื่องการตรวจผลทางห้องปฏิบัติการ รวมทั้งขอขอบพระคุณพยาบาล เจ้าหน้าที่หน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์ เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือเป็นอย่างดีตลอดช่วงทำการเก็บข้อมูลวิจัย

ขอขอบพระคุณผู้ช่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการให้ข้อมูลสำหรับการวิจัยในครั้งนี้ และขอขอบพระคุณอาจารย์ทุกท่านในสาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม ที่ได้ส่งเสริม และสนับสนุนการวิจัยครั้งนี้ด้วยดีมาตลอด

ท้ายที่สุดขอขอบพระคุณบิดามารดา ครอบครัวของผู้วิจัย และเพื่อน ๆ ทุกคนที่ให้กำลังใจ และสนับสนุนจนวิทยานิพนธ์นี้สำเร็จลงได้ด้วยดี

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญรูป.....	ฎ
รายการอักษรย่อ.....	ฏ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	
- รูปแบบการกระตุ้นรังไข่.....	13
- การติดตามการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิล.....	16
- กลุ่มอาการรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป.....	17
- พยาธิกำเนิด.....	17
- การจัดแบ่งกลุ่ม.....	17
- การป้องกันและรักษา.....	18
- ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด OHSS.....	21
3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	29
4 ผลการวิจัยและอภิปรายผล	
- ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	38
- ส่วนที่ 2 อุบัติการณ์และการวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่าง ตัวแปรที่ทำการศึกษา.....	46
- ส่วนที่ 3 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรที่ศึกษา.....	59
5 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	68

## สารบัญ (ต่อ)

หน้า

รายการอ้างอิง.....	74
ภาคผนวก	
ภาคผนวก ก หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	84
ภาคผนวก ข แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	86
ภาคผนวก ค แบบบันทึกการติดตามผลการรักษาของผู้ป่วย.....	88
ภาคผนวก ง แบบบันทึกอาการและอาการแสดงของกลุ่มอาการ รังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป.....	90
ภาคผนวก จ แบบสอบถามและประเมินความรู้ความเข้าใจ ของผู้ป่วยเกี่ยวกับยาโกนาโดโทรปินที่ได้รับ.....	92
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	95

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## สารบัญตาราง

หน้า

ตาราง 1	คุณสมบัติของโกนาโดโทรปินสูตรต่าง ๆ.....	11
ตาราง 2	การแบ่งประเภทของ OHSS โดย Golan A.....	18
ตาราง 3	รายละเอียดของระยะเวลาดำเนินการวิจัย.....	29
ตาราง 4	แสดงข้อมูลอายุ น้ำหนัก คัชนีมวลร่างกาย และรอบเอวของผู้ป่วย.....	39
ตาราง 5	แสดงอาชีพ และระดับการศึกษาของผู้ป่วย.....	40
ตาราง 6	แสดงประวัติโรคประจำตัวและประวัติแพ้ยาของผู้ป่วย.....	42
ตาราง 7	แสดงสาเหตุการมีบุตรยาก และประวัติการรักษาของผู้เข้าร่วมวิจัย.....	43
ตาราง 8	แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มได้รับยากลุ่ม โกนาโดโทรปิน.....	44
ตาราง 8.1	แสดงผลฮอร์โมนก่อนเริ่มการรักษา.....	44
ตาราง 8.2	แสดงผลการตรวจ CBC ก่อนเริ่มการรักษา.....	44
ตาราง 8.3	แสดงผลอัลบูมิน อิเล็กโทรไลต์ และ CRP ก่อนเริ่มการรักษา.....	45
ตาราง 9	แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของตัวแปรเชิงคุณภาพ ระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS.....	48
ตาราง 10	แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของตัวแปรเชิงปริมาณ ระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS.....	50
ตาราง 10.1	แสดงข้อมูลการรักษาระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS.....	50
ตาราง 10.2	แสดงข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS.....	52
ตาราง 10.2.1	แสดงผล CBC ระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS.....	52
ตาราง 10.2.2	แสดงผลอัลบูมิน อิเล็กโทรไลต์ และ CRP ระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS.....	54
ตาราง 11	แสดงการเปรียบเทียบคัชนีมวลร่างกายของผู้ป่วย PCOS ที่เกิดและไม่เกิด OHSS.....	57
ตาราง 12	ข้อมูลปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยที่เกิด OHSS จำนวน 14 ราย.....	60
ตาราง 13	สรุปปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด OHSS ด้วยวิธี Univariate analysis.....	61

## สารบัญตาราง (ต่อ)

หน้า

ตาราง 14	ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด OHSS โดยการวิเคราะห์ด้วย Multiple logistic regression analysis.....	62
ตาราง 15	ผลความไว ความจำเพาะ ค่าคาดการณ์เชิงบวกและลบ เมื่อมีระดับ $E_2$ ก่อนฉีด HCG และจำนวนไข่ที่เก็บได้ในค่าต่าง ๆ กัน.....	64
ตาราง 16	ระดับ $E_2$ ก่อนฉีด HCG และจำนวนไข่ที่เก็บได้ของผู้ป่วยซึ่งไม่เป็นตามเกณฑ์.....	68



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญรูป

หน้า

รูป 1	กรอบแนวคิดในการวิจัย.....	4
รูป 2	แนวทางโดยทั่วไปในการรักษาผู้ป่วยที่มีบุตรยาก.....	9
รูป 3	การกระตุ้นรังไข่ด้วย GnRH $\alpha$ และ โภนาโดโทรปินแบบ Short Protocol.....	14
รูป 4	การกระตุ้นรังไข่ด้วย GnRH $\alpha$ และ โภนาโดโทรปินแบบ Long Protocol.....	16
รูป 5	รูปแบบการรักษาผู้ป่วยของหน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์.....	33
รูป 6	ขั้นตอนการบันทึกและติดตามข้อมูลที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด OHSS.....	35
รูป 7	แสดงอุบัติการณ์การเกิด OHSS ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย.....	47



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## รายการอักษรย่อ

ARDS	=	Adult Respiratory Distress Syndrome
ART	=	Assisted Reproductive Technology
BMI	=	Body Mass Index
CBC	=	Complete Blood Count
CC	=	Clomiphene Citrate
CRP	=	C-Reactive Protein
E <sub>2</sub>	=	Estradiol
FSH	=	Follicle Stimulating Hormone
GIFT	=	Gamete Intra-Fallopian Transfer
GnRH analogs	=	Gonadotropin Releasing Hormone Analogs
GnRH antagonists	=	Gonadotropin Releasing Hormone antagonists
GnRH <sub>a</sub>	=	Gonadotropin Releasing Hormone Agonists
HCG	=	Human Chorionic Gonadotropins
HES	=	Hydroxyethyl Starch Solution
HMG	=	Human Menopausal Gonadotropins
hs-CRP	=	High-sensitivity C-Reactive Protein
ICSI	=	Intracytoplasmic Sperm Injection
IL	=	Interleukin
IUI	=	Intrauterine Insemination
IVF	=	<i>in vitro</i> Fertilization
IVF-ET	=	<i>in vitro</i> Fertilization-Embryo Transfer
IVIG	=	Intravenous Immunoglobulin
LH	=	Luteinizing Hormone
OHSS	=	Ovarian Hyperstimulation Syndrome
OI	=	Ovulation Induction
PCOS	=	Polycystic Ovary Syndrome
rec FSH	=	Recombinant Follicle Stimulating Hormone

TNF- $\alpha$	=	Tumor Necrosis Factor- $\alpha$
uFSH	=	Urinary Follicle Stimulating Hormone
uFSH-HP	=	Urinary FSH highly purified
VEGF	=	Vascular Endothelial Growth Factor



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 1

## บทนำ

ปัจจุบันมีคู่สมรสจำนวนไม่น้อยที่ประสบปัญหาภาวะการมีบุตรยาก ซึ่งสาเหตุอาจเกิดจากสภาวะสังคมที่เปลี่ยนแปลงไป ความเร่งรีบในการดำเนินชีวิต ความเครียดหรืออาจเกิดจากความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์ของคู่สมรสเอง ผลสำรวจขององค์การอนามัยโลก พบอุบัติการณ์ของภาวะมีบุตรยากในประชากรที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ โดยทั่วไปประมาณร้อยละ 8-10 ของคู่สมรส หรือประมาณ 50-80 ล้านคู่ทั่วโลก<sup>(1-3)</sup> โดยสาเหตุเนื่องมาจากฝ่ายหญิงประมาณร้อยละ 30-40 จากฝ่ายชายร้อยละ 10-30 หรือจากทั้งสองฝ่ายประมาณร้อยละ 15-30 นอกจากนี้ยังมีอีกร้อยละ 5-10 ยังไม่ทราบสาเหตุการเกิด<sup>(1)</sup> จากการศึกษาในประเทศไทย พบว่า มีคู่สมรสที่มีบุตรยากโดยที่ยังไม่เคยตั้งครรภ์มาก่อนหรือภาวะการมีบุตรยากชนิดปฐมภูมิ (Primary infertility) ร้อยละ 2 ส่วนคู่สมรสที่มีบุตรยาก แต่เคยตั้งครรภ์มาแล้วหรือภาวะการมีบุตรยากชนิดทุติยภูมิ (Secondary infertility) ร้อยละ 8-11 ของหญิงวัยเจริญพันธุ์<sup>(4)</sup>

ในการรักษาภาวะการมีบุตรยาก จำเป็นต้องมีการตรวจหาสาเหตุและทำการแก้ไขหรือลดปัจจัยที่ทำให้เกิดปัญหาดังกล่าว โดยทั่วไปมักให้การรักษาโดยใช้ยาชักนำให้เกิดการตกไข่ (Ovulation Induction; OI) ซึ่งอาจพิจารณาให้ร่วมกับการฉีดเชื้อ (Intrauterine Insemination; IUI) ทั้งนี้ขึ้นกับสาเหตุที่พบ แต่ถ้าไม่ประสบผลสำเร็จ หรือหากรักษาเต็มทีภายใน 6-12 เดือนแล้ว ยังไม่ตั้งครรภ์ก็อาจต้องพิจารณาให้การรักษาด้วยวิธีเทคนิคช่วยการเจริญพันธุ์ (Assisted Reproductive Technique; ART) ต่อไป<sup>(2,5)</sup> ซึ่งการใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ในปัจจุบัน ได้แก่ การปฏิสนธินอกร่างกาย (*in-vitro* fertilization; IVF) หรือการนำไข่และอสุจิออกมาผสมกันภายนอกนอกร่างกายคือในหลอดแก้ว หลังจากนั้นจึงนำกลับเข้าไปฝังในโพรงมดลูกของฝ่ายหญิงเพื่อพัฒนาครรภ์ต่อไป นอกจากนี้ยังมีวิธีการนำเอาไข่และตัวอสุจิใส่รวมในท่อ นำไข่ (Gamete Intra-Fallopian Transfer; GIFT) และพัฒนามาจนถึงการใช้อสุจิเพียงตัวเดียวฉีดเข้าไปในเซลล์ไข่หรืออิกซี่ (Intracytoplasmic Sperm Injection; ICSI) วิธีดังกล่าวประกอบด้วยกระบวนการหลายขั้นตอน ได้แก่ การกระตุ้นรังไข่ให้ไข่สุกหลายใบ การเก็บไข่ การใส่ตัวอ่อน เป็นต้น

การกระตุ้นรังไข่เป็นขั้นตอนที่สำคัญ โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อให้ได้ไข่หลายใบและมีคุณภาพที่ดี ซึ่งจะทำให้มีโอกาสในการปฏิสนธิ การเจริญเติบโตของตัวอ่อนและการตั้งครรภ์เพิ่มขึ้น ยาที่นำมาใช้ในการกระตุ้นรังไข่ให้มีการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิล (Follicle) หลายใบเป็นชนิดเดียวกับ

ที่ใช้ในการชักนำให้ไข่ตกในการรักษาผู้ที่มีภาวะไข่ไม่ตก (Anovulation) แต่มีจุดมุ่งหมายและวิธีการใช้ต่างกัน กล่าวคือ ในการชักนำให้ไข่ตก โดยทั่วไปมีจุดมุ่งหมายที่จะกระตุ้นรังไข่ซึ่งไม่สามารถตกไข่ได้ตามปกติให้มีการตกไข่เพียงใบเดียว โดยจะพยายามหลีกเลี่ยงการตกไข่หลายใบ เนื่องจากจะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนสูง แต่ในการกระตุ้นรังไข่สำหรับการปฏิสนธิอกร่างกายนั้น จะกระตุ้นรังไข่ซึ่งส่วนใหญ่ทำงานได้ตามปกติให้มีการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิลและไข่หลายใบ ยาที่นิยมใช้ในการกระตุ้นรังไข่ ได้แก่ ยากลุ่มโกนาโดโทรปิน (Gonadotropins)

โกนาโดโทรปินเป็นฮอร์โมนหลักที่ใช้กระตุ้นรังไข่สำหรับการปฏิสนธิอกร่างกาย ถึงแม้ว่ายานี้จะมีประสิทธิภาพดี แต่จากการวิจัยพบว่าการกระตุ้นรังไข่ด้วยโกนาโดโทรปินอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ กลุ่มอาการรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)<sup>(6-10)</sup> โดยในช่วงปี ค.ศ. 1972-1985 ก่อนมีการนำยากลุ่มนี้มาใช้เพื่อการปฏิสนธิอกร่างกายนั้น พบอุบัติการณ์การเกิด OHSS ไม่มากนัก<sup>(11-12)</sup> แต่หลังจากที่มีการนำยากลุ่มโกนาโดโทรปินมาใช้กระตุ้นรังไข่เพื่อทำการปฏิสนธิอกร่างกาย พบว่าอุบัติการณ์ดังกล่าวมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น โดยจะแตกต่างกันตามการศึกษาและเกณฑ์ที่ใช้ในการแบ่งระดับความรุนแรง โดยเฉลี่ยพบ OHSS ระดับน้อยร้อยละ 20-30 ระดับปานกลางร้อยละ 3-6 และระดับรุนแรงพบร้อยละ 0.1-2<sup>(13)</sup> นอกจากนี้จากการศึกษาของ Abramov Y. และคณะ<sup>(14)</sup> ในช่วงปี ค.ศ. 1987 ถึง 1999 มีจำนวนผู้ป่วยที่เกิด OHSS ในระดับรุนแรงจากการใช้ยากลุ่มโกนาโดโทรปินในการปฏิสนธิอกร่างกายเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 0.06 เป็นร้อยละ 0.24 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่มนี้เพื่อชักนำให้ไข่ตก พบอัตราการเกิดไม่เปลี่ยนแปลง สำหรับที่หน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์นั้น จากการเก็บข้อมูลย้อนหลัง เพื่อศึกษาความชุกในการเกิด OHSS จากการใช้ยากลุ่มโกนาโดโทรปิน ในระหว่างเดือนมกราคมถึงเมษายน 2546 พบความชุกโดยรวมร้อยละ 11.6<sup>(15)</sup>

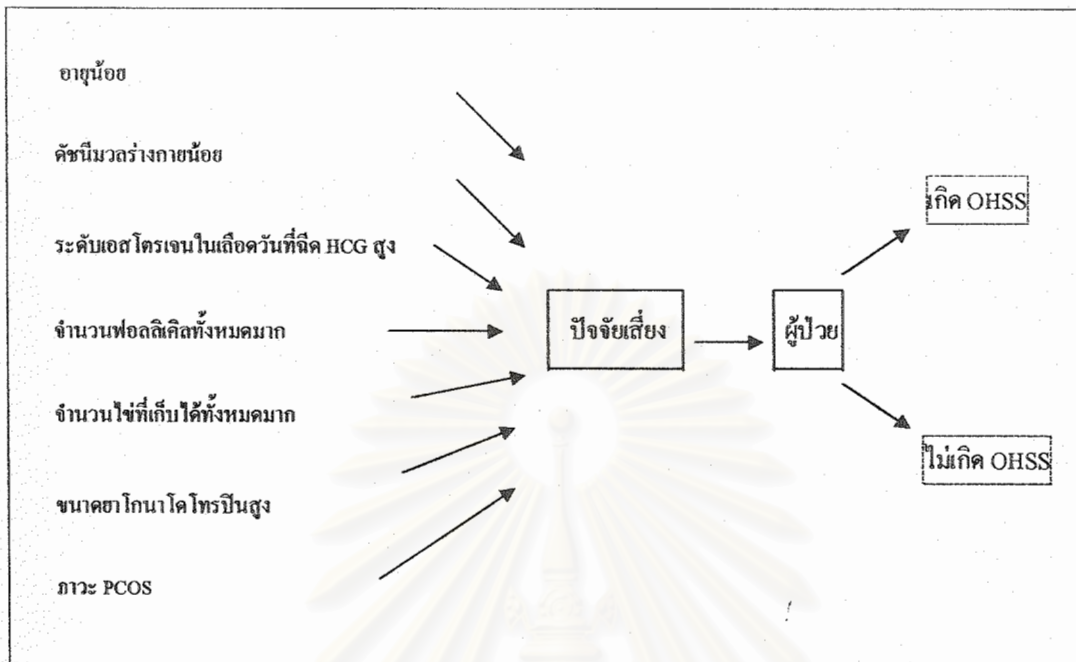
ผู้ป่วยที่เกิดภาวะนี้จะมีอาการและความผิดปกติแตกต่างกันไปตามความรุนแรงของพยาธิสภาพ ตั้งแต่มีอาการเพียงเล็กน้อย เช่น ท้องอืด คลื่นไส้ อาเจียน ไปจนรุนแรงถึงขั้นเกิดการล้มเหลวของระบบต่าง ๆ ในร่างกาย ได้แก่ หลอดเลือด หัวใจ ตับและไต เป็นต้น และการเกิดอาการดังกล่าวอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต หรือทุพพลภาพได้ ซึ่ง OHSS เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เภสัชกรควรให้ความสำคัญ เนื่องจากระดับของยาที่สามารถกระตุ้นการเจริญของฟอลลิเคิลกับระดับที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนมีความใกล้เคียงกันมาก<sup>(8)</sup> การป้องกันไม่ให้เกิด OHSS โดยสิ้นเชิงก็ทำได้ยาก เนื่องจากยังไม่ทราบลักษณะทางพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะนี้ นอกจากนี้ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่เฉพาะเจาะจง เป็นเพียงการรักษาตามอาการหลังจากเกิดภาวะนี้ขึ้นแล้ว ดังนั้น การป้องกันที่ดีที่สุด คือ การสามารถทำนายโอกาสการเกิด OHSS จากผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง เพื่อทำการติดตามผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มต้น

จากการศึกษาทางระบาดวิทยา พบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด OHSS หลายปัจจัย<sup>(7, 8, 12, 16, 17)</sup> ได้แก่ อายุ คัชนีมวลร่างกาย ระดับเอสโตรเจนในเลือด (Estradiol; E<sub>2</sub>) และจำนวนฟอลลิเคิลก่อนฉีด Human Chorionic Gonadotropin (HCG) และภาวะ Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) เป็นต้น จากการวิจัยในต่างประเทศ พบว่า ผู้ที่มีอายุน้อยและคัชนีมวลร่างกายน้อยมีโอกาสเสี่ยงสูง<sup>(12,17)</sup> โดยอาจเกิดเนื่องจากการตอบสนองของรังไข่ที่มากกว่าและขนาดของโกนาโดโทรปินที่ใช้ อย่างไรก็ตาม ในบางรายงานก็ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักตัวหรือคัชนีมวลร่างกายกับการเกิด OHSS<sup>(18)</sup> ในผู้ที่เคยเกิด OHSS มาก่อนจะมีโอกาสเกิดซ้ำได้มาก นอกจากนี้ผู้ที่มีภาวะ PCOS จะเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้สูง อีกทั้งยังมีรายงานพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ E<sub>2</sub> ในเลือดสูงและ/หรือพบจำนวนฟอลลิเคิลจำนวนมากในวันที่ได้รับ HCG มีโอกาสเกิด OHSS สูง จากการศึกษาของ Asch R.H. และคณะ<sup>(19)</sup> สรุปได้ว่าผู้ป่วยที่มีระดับ E<sub>2</sub> ในเลือดสูงกว่า 6,000 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ร่วมกับมีจำนวนไข่ทั้งหมดที่เก็บได้มากกว่า 30 ใบ สามารถทำนายการเกิด OHSS ได้สูงถึงร้อยละ 80

เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่ทราบลักษณะทางพยาธิวิทยาของภาวะนี้อย่างชัดเจนดังได้กล่าวข้างต้น จึงไม่มีปัจจัยใดปัจจัยหนึ่งที่ใช้ทำนายการเกิด OHSS ได้อย่างถูกต้อง การพิจารณาถึงปัจจัยเสี่ยงหลายปัจจัยร่วมกันจึงจะนำมาใช้ทำนายการเกิดภาวะนี้ได้ดีกว่าการใช้ปัจจัยเพียงปัจจัยเดียวเท่านั้น ดังนั้นในปี ค.ศ. 1993 Delvigne A. และคณะ<sup>(20)</sup> จึงได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลังจากหลายหน่วยงานในประเทศเบลเยียมในผู้ป่วยที่เกิด OHSS จำนวน 128 คนเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยควบคุมที่ไม่เกิดภาวะนี้ พบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่สามารถทำนายการเกิด OHSS ได้แก่ log E<sub>2</sub> ค่าความชันของการเพิ่มขึ้นของระดับ E<sub>2</sub> ในเลือด และค่าสัดส่วนระหว่าง LH/FSH ที่มากกว่า 2 ซึ่งสามารถใช้ทำนายโอกาสเกิด OHSS ได้ร้อยละ 76.1 แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาแบบย้อนหลังก็มีข้อจำกัดในเรื่องความถูกต้องสมบูรณ์ของข้อมูลที่เก็บได้ ซึ่งต่อมาในปี ค.ศ. 1999 Enskog A. และคณะ<sup>(18)</sup> ได้ทำการศึกษาโดยเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้าถึงลักษณะหรือปัจจัยที่แตกต่างกันของผู้ป่วยที่เกิด OHSS กับไม่เกิดจำนวน 428 คนในประเทศสวีเดน แต่ไม่ได้ทำการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด OHSS ในข้อมูลที่แตกต่างกันนี้ นอกจากนี้การศึกษาดังกล่าวข้างต้นล้วนแล้วแต่ทำการศึกษาในประเทศแถบตะวันตก ซึ่งมีลักษณะทางสรีรวิทยาและสภาพแวดล้อมรวมทั้งลักษณะทางพันธุกรรมค่อนข้างแตกต่างจากประชากรในแถบตะวันออก ดังนั้นในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงของเกิด OHSS ในผู้ป่วยหญิงไทย โดยเลือกทำการวิจัยที่หน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์ ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อจะได้นำมาใช้ในการทำนายโอกาสเสี่ยงของการเกิด OHSS ในผู้ป่วย ก่อนที่ผู้ป่วยจะเกิดภาวะดังกล่าวขึ้น ซึ่งถือเป็นแนวทางในการติดตามและป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้



รูป 1 กรอบแนวคิดในการวิจัย



### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

#### วัตถุประสงค์ทั่วไป

เพื่อศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด OHSS ของผู้ป่วยหญิงไทยที่ได้รับยากลุ่ม โกลนาโดโทรปิน เพื่อกระตุ้นรังไข่ในการปฏิสนธิในอกร่างกาย

#### วัตถุประสงค์เฉพาะ เพื่อศึกษา

1. อุบัติการณ์ของการเกิด OHSS จากการใช้ยากลุ่ม โกลนาโดโทรปิน ในการปฏิสนธิในอกร่างกาย ในระดับปานกลางและรุนแรง
2. ความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงที่สามารถทำนายโอกาสเกิดกลุ่มอาการรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไปจากการใช้ยากลุ่ม โกลนาโดโทรปิน

#### สมมติฐาน

1.  $H_0$ : ผู้ป่วยที่เกิด OHSS และ ไม่เกิด OHSS มีลักษณะของปัจจัยเสี่ยงไม่แตกต่างกัน
- $H_1$ : ผู้ป่วยที่เกิด OHSS และ ไม่เกิด OHSS มีลักษณะของปัจจัยเสี่ยงแตกต่างกัน

2.  $H_0$  : อุบัติการณ์ของการมีปัจจัยเสี่ยงระหว่างผู้ที่เกิด OHSS และผู้ที่ไม่เกิดภาวะ OHSS มีค่าเท่ากัน  
 $H_1$  : อุบัติการณ์ของการมีปัจจัยเสี่ยงระหว่างผู้ที่เกิด OHSS และผู้ที่ไม่เกิดภาวะ OHSS มีค่าต่างกัน
3.  $H_0$  : ปัจจัยเสี่ยงไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิด OHSS  
 $H_1$  : ปัจจัยเสี่ยงมีความสัมพันธ์กับการเกิด OHSS

### ตัวแปรที่พิจารณา

1. ตัวแปรอิสระ คือ ปัจจัยเสี่ยงที่ทำการศึกษาค้นคว้า ได้แก่
  - 1.1 อายุ (ปี) <sup>(17,21)</sup>
  - 1.2 ดัชนีมวลร่างกาย (Body mass index, BMI) (กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup>) <sup>(17,21)</sup>
  - 1.3 ระดับ  $E_2$  ในเลือดวันที่ฉีด HCG (พิโคกรัม/มิลลิลิตร) <sup>(7,8,19)</sup>
  - 1.4 จำนวนฟอลลิเคิลทั้งหมดในวันที่ฉีด HCG (ใบ) <sup>(7,8,19)</sup>
  - 1.5 จำนวนไข่ที่เก็บได้ทั้งหมด (ใบ) <sup>(22)</sup>
  - 1.6 ขนาดยาโกนาโดโทรปินที่ใช้ โดยพิจารณาเป็นขนาดยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับ
  - 1.7 ภาวะ PCOS ซึ่งได้แก่ มีค่า LH:FSH  $\geq 2$  ร่วมกับระดับ LH  $> 25$  มิลลิไอู/มิลลิลิตร <sup>(23)</sup> หรือผลการตรวจอัลตราซาวด์พบถุงน้ำเล็ก ๆ ขนาด 2-8 มิลลิเมตร เรียงตามขอบของรังไข่ (necklace sign) <sup>(8)</sup> โดยพิจารณาควคู่ไปกับอาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วย เช่น มีขนคอก ประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ เป็นต้น
2. ตัวแปรตาม คือ การเกิด OHSS เฉพาะระดับปานกลางและรุนแรง ตามเกณฑ์ที่คัดแปลงจากเกณฑ์ของ Golan A. <sup>(6)</sup>

### ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาโดยวิธีสังเกตไปข้างหน้า (Observational, Prospective Study) เพื่อศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงในหญิงไทยต่อการเกิด OHSS ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญจากการใช้ยา กลุ่มโกนาโดโทรปินในการกระตุ้นรังไข่ เพื่อใช้ปฏิสนธิ์นอกร่างกาย โดยมีขอบเขตการศึกษาในผู้ป่วยหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีบุตรยาก และเข้ารับการรักษาโดยวิธีปฏิสนธิ์นอกร่างกาย ณ หน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในระหว่างช่วงเวลาที่ทำการวิจัย คือ เดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2546 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2547 ซึ่งโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นโรงพยาบาลที่มีหน่วยการรักษาขนาดใหญ่และมีผู้ป่วยเข้ารับการรักษาเป็นจำนวนมาก

## คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

### 1. กลุ่มอาการรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป (Ovarian Hyperstimulation Syndrome; OHSS)

OHSS เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญจากการใช้ยากระตุ้นโกนาโดโทรปิน เพื่อกระตุ้นรังไข่ อาการและความผิดปกติที่พบจะแตกต่างกันตามความรุนแรงของพยาธิสภาพ ตั้งแต่มีอาการเพียงเล็กน้อย คือ มีอาการอึดแน่นท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ไปจนถึงขั้นรุนแรง ได้แก่ การล้มเหลวของระบบต่าง ๆ ในร่างกาย ได้แก่ หลอดเลือด หัวใจ ตับและไต เป็นต้น

OHSS มักเกิดภายหลังจากการฉีด HCG เพื่อกระตุ้นให้ไข่ตก จากการศึกษาทางคลินิก ระยะเวลาที่เกิดภาวะนี้จะแบ่งเป็น 2 ช่วง คือ ช่วงแรกประมาณ 3-7 วัน ภายหลังการฉีด HCG ขนาดสูงก่อนการเก็บไข่ (Early onset) และอีกช่วงหนึ่ง คือ ประมาณวันที่ 12-17 หลังฉีด HCG ซึ่งเป็นระยะที่มีการฝังตัวอ่อน (Late onset) การเกิด OHSS นี้เป็นผลของ HCG จากการตั้งครรภ์<sup>(8,9)</sup>

### 2. การแบ่งระดับความรุนแรงของ OHSS

การวิจัยนี้คัดแปลงเกณฑ์การแบ่งระดับความรุนแรงจากเกณฑ์ของ Golan A.<sup>(6)</sup> โดยแบ่งเป็น 3 ระดับ ได้แก่

**ระดับน้อย** ผู้ป่วยมีอาการอึดแน่น ไม่สบายท้องในระหว่างหรือหลังจากได้รับยากระตุ้นโกนาโดโทรปิน เพื่อกระตุ้นรังไข่

**ระดับปานกลาง** ผู้ป่วยมีอาการอึดแน่นและไม่สบายท้อง อาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนและ/หรือท้องเสียร่วมด้วย และจากผลการตรวจอัลตราซาวด์พบน้ำในช่องท้อง ในที่นี้รวมถึงผู้ป่วยที่มาพบแพทย์หลังจากเก็บไข่ด้วยอาการปวดอึดแน่นท้องมากจนแพทย์พิจารณาให้ยาระงับอาการหรือให้ฉีดอัลบูมินป้องกัน โดยอาจได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือไม่ก็ได้

**ระดับรุนแรง** ผู้ป่วยมีอาการเหมือนระดับปานกลาง ร่วมกับตรวจพบน้ำในช่องท้องและ/หรือน้ำในช่องปอด (Hydrothorax) และ/หรือมีอาการทางคลินิกหรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวกับความผิดปกติของตับร่วมด้วย พบความเข้มข้นของเลือดสูง (Hematocrit  $\geq 45\%$ ) ร่วมกับเลือดมีความหนืดเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยมีแรงดันในช่องท้องสูงมาก และ/หรือภาวะกดการหายใจ (Adult Respiratory Distress Syndrome ; ARDS) และ/หรือเกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด (Thromboembolism) และ/หรือการทำงานของไตบกพร่อง และ/หรือเกิดภาวะช็อกเนื่องจาก

ปริมาณในหลอดเลือดลดลงได้ (Hypovolemic Shock) ผู้ป่วยที่เกิดอาการระดับนี้จะได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

การวิจัยนี้อาศัยอาการแสดงของผู้ป่วยและผลการตรวจอัลตราซาวด์ในการวินิจฉัยนำในช่องท้องเท่านั้น แต่สำหรับขนาดรังไข่ เนื่องจากมีข้อจำกัดคือ ทำได้ยาก และผลคลาดเคลื่อนมีมาก กล่าวคือ หลังเก็บไข่ อาจมีเลือดออกและสะสมในฟอลลิเคิล ทำให้รังไข่มีขนาดใหญ่ขึ้น นอกจากนี้ ในกระบวนการปฏิสนธิอกร่างกาย ขั้นตอนการเก็บไข่ก็มีผลต่อขนาดรังไข่ จึงไม่ได้ใช้ขนาดรังไข่ในการพิจารณา นอกจากนี้ในการวิจัยนี้พิจารณาเฉพาะอาการในระดับปานกลางและรุนแรงเท่านั้น เนื่องจากอยู่ในระดับที่มีผลต่อการดำเนินชีวิตประจำวันของผู้ป่วย ต้องได้รับการรักษา ส่วน OHSS ระดับน้อย ผู้ป่วยที่เกิดภาวะระดับนี้จะมีอาการดีขึ้นได้เองหลังจากนอนพัก โดยผู้ป่วยมักจะไม่มีมาพบแพทย์ ดังนั้นผู้วิจัยจึงไม่ทำการเก็บข้อมูลดังกล่าว

ในการวิจัยนี้จะพิจารณาปัจจัยเสี่ยงตลอดช่วงการรักษา ทั้ง OHSS ที่เกิดหลังการฉีด HCG ขนาดสูงก่อนการเก็บไข่ ก่อนใส่ตัวอ่อน (Early onset) และ OHSS ที่เกิดหลังจากใส่ตัวอ่อนแล้ว (Late onset)

## 2. ยากลุ่มโกนาโดโทรปิน (Gonadotropins) หมายถึง

- recombinant FSH ได้แก่ Follitropin- $\beta$  (Puregon<sup>®</sup>) และ Follitropin- $\alpha$  (Gonal-F<sup>®</sup>)
- HCG (Pregnyl<sup>®</sup>)

## 3. การปฏิสนธิอกร่างกาย หมายถึง

- การทำเด็กหลอดแก้ว (*in vitro* fertilization-Embryo Transfer; IVF-ET)
- การทำอิกซี่ (Intracytoplasmic Sperm Injection; ICSI)

## 4. จำนวนฟอลลิเคิลทั้งหมด หมายถึง จำนวนฟอลลิเคิลทั้งหมดที่นับได้จากผลการตรวจอัลตราซาวด์ ก่อนการฉีด HCG<sup>(17)</sup> โดยแบ่งเป็น

- ฟอลลิเคิลที่ไม่สมบูรณ์ (Immature follicles) คือ ฟอลลิเคิลที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยกว่า 12 มิลลิเมตร
- ฟอลลิเคิลที่มีขนาดเล็ก (Small follicles) คือ ฟอลลิเคิลที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางอยู่ในช่วง 12 ถึง 14 มิลลิเมตร

- ฟอลลิเคิลที่มีขนาดปานกลาง (Intermediate follicles) คือ ฟอลลิเคิลที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางอยู่ในช่วง 15 ถึง 17 มิลลิเมตร
- ฟอลลิเคิลที่มีขนาดใหญ่ (Large follicles) คือ ฟอลลิเคิลที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่าหรือเท่ากับ 18 มิลลิเมตร

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบอุบัติการณ์การเกิด OHSS ในระดับปานกลางและรุนแรงของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่หน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. ทราบถึงปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยหญิงไทยที่เกิด OHSS จากการใช้ยากกลุ่มโกนาโดโทรปินในการกระตุ้นรังไข่เพื่อการปฏิสนธินอกร่างกาย ซึ่งสามารถใช้เป็นพารามิเตอร์ในการติดตามผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาเพื่อป้องกันการเกิด OHSS ต่อไป
3. ทราบความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงกับการเกิด OHSS เพื่อใช้ทำนายโอกาสเกิด OHSS ในผู้ป่วยแต่ละรายที่มีการใช้ยากกลุ่มโกนาโดโทรปิน ในการปฏิสนธินอกร่างกายได้



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

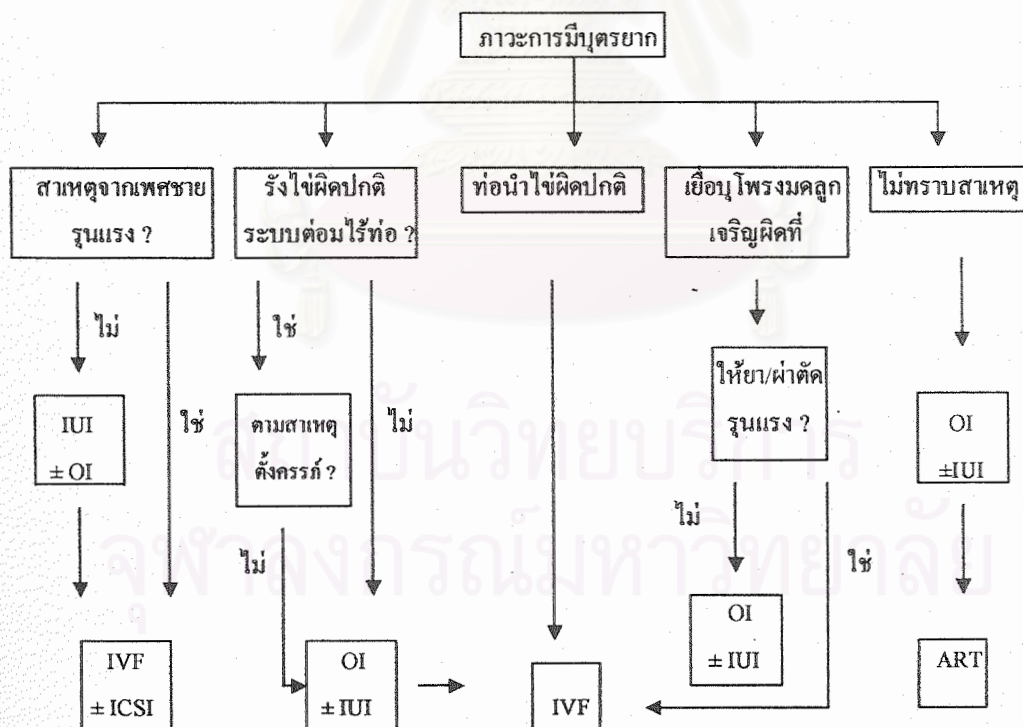
## บทที่ 2

### แนวเหตุผล ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ภาวะการมีบุตรยากหรือภาวะที่คู่สมรสไม่สามารถมีบุตรได้ หลังจากระยะเวลา 1 ปีที่มีการร่วมเพศอย่างสม่ำเสมอโดยไม่ได้คุมกำเนิด ซึ่งแม้ว่าจะไม่มีผลโดยตรงต่อสุขภาพทางร่างกายของคู่สมรส แต่ก็ยังเป็นปัญหาที่ก่อให้เกิดผลเสียต่อสภาพจิตใจและคุณภาพชีวิต และนับได้ว่าภาวะการมีบุตรยากนี้เป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญปัญหาหนึ่ง จุดมุ่งหมายในการรักษาภาวะนี้ คือ ให้ผู้ป่วยมีการตั้งครรภ์และสามารถให้กำเนิดบุตรได้ โดยเกิดปัญหาด้านร่างกาย จิตใจ การเงิน และความเสี่ยงจากอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ได้แก่ OHSS และการตั้งครรภ์แฝดให้น้อยที่สุด<sup>(5)</sup>

การรักษาภาวะมีบุตรยากจะแตกต่างกันไปในคู่สมรสแต่ละคู่ ขึ้นกับสาเหตุหรือความผิดปกติที่พบ<sup>(2)</sup> แนวทางการรักษาภาวะมีบุตรยากโดยทั่วไป แสดงดังรูป 2

รูป 2 แนวทางโดยทั่วไปในการรักษาคู่สมรสที่มีบุตรยาก<sup>(3)</sup>



\* IUI = Intrauterine Insemination; OI = Ovulation Induction; IVF = *in vitro* fertilization;

ICSI = Intracytoplasmic sperm injection; ART = Assisted reproductive technology

อย่างไรก็ดี กรณีที่ยังมีความผิดปกติบางอย่างที่ไม่สามารถรักษาให้มีบุตรได้ ถึงแม้ว่าจะได้รับการแก้ไขด้วยวิธีต่าง ๆ อย่างเต็มที่แล้ว ก็อาจต้องพิจารณาให้การรักษาด้วยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ (Assisted Reproductive Technology; ART)

ART เริ่มเข้ามามีบทบาทมากขึ้นในการรักษาผู้ป่วยมีบุตรยากทั้งจากสาเหตุที่แก้ไขไม่ได้ หรือที่แก้ไขได้แต่ก็ไม่สามารถตั้งครรภ์ได้ด้วยตัวเอง ซึ่งขั้นตอนของการช่วยเจริญพันธุ์ แบ่งออกเป็น<sup>(24)</sup>

1. การคัดเลือกผู้ป่วยและการให้คำแนะนำปรึกษา (Patient Selection and Counseling)
2. การกระตุ้นให้ไข่สุกจำนวนหลายใบ (Ovarian Stimulation)
3. การติดตามการเจริญเติบโตของไข่ (Monitoring of Follicular Growth)
4. การนำไข่ออกจากรังไข่ (Oocyte Retrieved)
5. การเตรียมตัวอสุจิ (Sperm Preparation)
6. การผสมไข่และตัวอสุจิ<sup>(24, 25)</sup> ได้แก่
  - 6.1 IVF คือ การนำไข่และเชื้ออสุจิมาผสมให้เกิดการปฏิสนธิในหลอดทดลอง ทำการเลี้ยงในตู้อบจนเป็นตัวอ่อน แล้วย้ายเข้าสู่โพรงมดลูก (Embryo Transfer; ET)
  - 6.2 GIFT คือ การนำไข่และเชื้ออสุจิใส่เข้าไปผสมในท่อนำไข่ เพื่อให้ไข่และเชื้ออสุจิสามารถปฏิสนธิเป็นตัวอ่อนและเดินทางไปถึงตัวในโพรงมดลูกได้
  - 6.3 ICSI คือ การฉีดตัวอสุจิเพียงตัวเดียวเข้าไปในไข่ โดยไม่รอให้เกิดการปฏิสนธิกันเอง ซึ่งทำให้ช่วยเพิ่มอัตราการปฏิสนธิ
7. การดูแลหลังใส่ตัวอ่อนหรือเซลล์สืบพันธุ์ (Luteal Support)

ขั้นตอนที่สำคัญของการปฏิสนธินอกร่างกาย คือ การกระตุ้นรังไข่ โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อให้ได้ไข่หลายใบ และมีคุณภาพที่ดี ซึ่งเพิ่มโอกาสในการปฏิสนธิ การเจริญของตัวอ่อน และการตั้งครรภ์ได้ ยาที่นิยมใช้ในการกระตุ้นรังไข่ ได้แก่ Clomiphene Citrate (CC) และยากลุ่มโกนาโดโทรปิน ซึ่งถึงแม้ว่าการใช้ CC จะมีข้อดี คือ ราคาถูก ติดตามการรักษาง่าย และพบภาวะแทรกซ้อนค่อนข้างต่ำ แต่ในทางคลินิก พบว่า CC ทำให้เกิดผลเสียต่อมูกบริเวณปากมดลูกและเยื่อโพรงมดลูก รวมทั้งเกิดการตกไข่ก่อนกำหนด (Premature Luteinization) อีกทั้งอัตราการเกิดการปฏิสนธิในห้องปฏิบัติการยังไม่สูงมาก ทำให้ไม่เป็นที่นิยมเท่าไรนัก<sup>(26)</sup>

โกนาโดโทรปินเป็นฮอร์โมนหลักที่ใช้กระตุ้นรังไข่สำหรับการปฏิสนธินอกร่างกาย เพื่อให้มีการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิลหลายใบ มีหลายชนิด (ตาราง 1) ได้แก่

- Human Menopausal Gonadotropins (HMG)
- Urinary Follicle Stimulating Hormone (uFSH)
- Recombinant Follicle Stimulating Hormone (rec FSH)
- Human Chorionic Gonadotropins (HCG)
- Recombinant Luteinizing Hormone (rec LH)

ซึ่งแต่เดิมนิยมใช้ HMG ซึ่งประกอบด้วย Follicle Stimulating Hormone (FSH) และ Luteinizing Hormone (LH) โดย FSH จะเป็นฮอร์โมนที่สำคัญในการกระตุ้นการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิลและการสร้างเอสโตรเจน ส่วน LH จะมีบทบาทในการสร้างฮอร์โมนและการตกไข่<sup>(26)</sup> พัฒนาการของการผลิต คือ ต้องการให้เหลือ FSH เพียงอย่างเดียว เนื่องจากปริมาณ LH ที่มีจำนวนมากใน HMG นอกจากจะไม่จำเป็นต่อการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิลแล้ว ยังอาจเกิดผลเสียต่อไข่ ทำให้ผลสำเร็จของการรักษาลดลง ดังนั้น ชากลุ่มโกนาโดโทรปินที่นิยมใช้ในปัจจุบัน คือ rec FSH ซึ่งมีคุณสมบัติเหมือนกับ FSH ตามธรรมชาติ มีความบริสุทธิ์สูงและมีประสิทธิภาพสูงอีกด้วย

ตาราง 1 คุณสมบัติของโกนาโดโทรปินสูตรต่างๆ<sup>(26)</sup>

Gonadotropins	ชื่อการค้า (ผู้ผลิต)	แหล่งที่มา	Activity (ไอู)		FSH ไอู/มก. ของโปรตีน	ส่วนของโปรตีนที่ไม่ใช่ FSH (%)
			FSH	LH		
HMG	Humegon® (Organon)	ปัสสาวะ	75	75	75-150	> 95
HMG	Pergonal® (Serenio)	ปัสสาวะ	75	75	75-150	> 95
HMG 3:1	Normegon® (Organon)	ปัสสาวะ	75	25	75-150	> 95
u FSH	Metrodin® (Serenio)	ปัสสาวะ	75	< 0.7	75-150	> 95
u FSH-HP	Metrodin HP® (Serenio)	ปัสสาวะ	75-150	< 0.001	> 9000	< 1
rec FSH	Gonal-F® (Serenio)	เซลล์ CHO*	75-150	0	~ 10000	0
rec FSH	Puregon® (Organon)	เซลล์ CHO*	75-150	0	~ 10000	0

\* CHO = Chinese hamster ovary มก. = มิลลิกรัม

#### Human Menopausal Gonadotropins (HMG)

เป็นฮอร์โมนที่สกัดแยกมาจากปัสสาวะของสตรีวัยหมดระดู ประกอบด้วย FSH และ LH ในสัดส่วน 1:1 ในกระบวนการผลิต HMG มีการเติม HCG เพื่อให้ฤทธิ์ทางชีวภาพของ LH เป็น 75 หน่วยเท่ากับ FSH ที่อยู่ใน HMG HMG ที่มีใช้กัน ได้แก่ Humegon® (Organon) และ Pergonal® (Serenio)



### **Human Menopausal Gonadotropins (HMG) 3:1**

ได้สกัดเอา LH ออกจาก HMG เพื่อลดสัดส่วนของ LH ลง ใช้กระตุ้นรังไข่ในรายที่มีระดับ LH สูงกว่าปกติ เช่น ภาวะ Polycystic ovary syndrome (PCOS) และในการกระตุ้นรังไข่ทั่วไป เนื่องจากปริมาณของ LH ที่ต้องการในการสร้างฮอร์โมนจะต่ำมาก และการมีระดับ LH สูงเกินไป จะมีผลเสียต่อไข่ และผลสำเร็จของการรักษา HMG 3:1 ที่มีใช้ คือ Normegon® (Organon)

### **Urinary Follicle Stimulating Hormone (uFSH)**

ได้มาจากการแยกเอา LH ออกจาก HMG เพื่อให้เหลือ FSH อย่างเดียว เนื่องจากปริมาณของ LH ที่มีจำนวนมากใน HMG นอกจากจะไม่มีผลต่อการทำงานของฟอลลิเคิลแล้ว ยังอาจเกิดผลเสียต่อไข่ ทำให้ผลสำเร็จของการรักษาลดลง อย่างไรก็ตาม ใน uFSH ยังคงมี LH ปะปนอยู่บ้างเล็กน้อย โดยมีสัดส่วนของ FSH : LH เท่ากับ 75 : < 1 uFSH ที่มีใช้ ได้แก่ Metrodin® (Serenio)

### **Urinary FSH highly purified (uFSH-HP)**

เป็นการเตรียม uFSH ให้บริสุทธิ์มากขึ้น พบว่า uFSH-HP มีความบริสุทธิ์มากกว่า uFSH ถึง 60 เท่า โดยโปรตีน uFSH-HP มากกว่าร้อยละ 95 จะเป็น FSH uFSH-HP ที่มีใช้ ได้แก่ Metrodin HP® (Serenio)

### **Recombinant FSH (rec FSH)**

เป็น FSH ที่ได้จากกระบวนการทางพันธุวิศวกรรม โดยการถ่ายโอนหน่วยพันธุกรรมของ FSH เข้าไปในเซลล์รังไข่ของ Chinese hamster ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีการเจริญเติบโตได้อย่างรวดเร็ว และสามารถสร้าง FSH ได้เหมือนกับตามธรรมชาติ

ข้อดีของ rec FSH คือ มีความบริสุทธิ์สูง ผลิตได้จำนวนมาก และสามารถควบคุมขั้นตอนการผลิตให้ผลผลิตมีคุณภาพสม่ำเสมอ โดยแตกต่างจากโกนาโดโทรปินที่สกัดจากปัสสาวะ ซึ่งพบว่ามีโปรตีนและสารอื่น ๆ ปะปนอยู่เป็นจำนวนมาก rec FSH ที่มีใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ Follitropin-α (Gonal-F®) (Serenio) และ Follitropin-β (Puregon®) (Organon)

โกนาโดโทรปินเป็นฮอร์โมนที่มีประสิทธิภาพสูงในการกระตุ้นรังไข่ แต่ก็มีผลเสียคือ อาจทำให้เกิดกลุ่มอาการรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป และมีอาการบวมแดงบริเวณที่ฉีดยา นอกจากนี้ยังมีราคาแพงด้วย

### รูปแบบการกระตุ้นรังไข่

ปัจจุบันมีการนำยาในกลุ่มโกนาโดโทรปิน รีลีสซิ่ง ฮอร์โมน อนาลอก (Gonadotropin Releasing Hormone Analogs; GnRH analogs) ทั้งชนิด agonist และ antagonist มาใช้ร่วมกับการใช้ยาในกลุ่มโกนาโดโทรปิน เพื่อลดการทำงานของต่อมใต้สมอง (Down regulation) ก่อนการกระตุ้นรังไข่<sup>(26,27)</sup> จุดประสงค์ของการให้ GnRH analogs คือเพื่อให้แน่ใจว่ารังไข่อยู่ในระยะพัก นอกจากนี้แล้วยังป้องกันการตกไข่ก่อนกำหนด เพิ่มการตอบสนองของรังไข่ต่อโกนาโดโทรปิน เพิ่มจำนวนและคุณภาพไข่ รวมทั้งตัวอ่อนด้วย

รูปแบบการกระตุ้นรังไข่ มีหลายวิธี<sup>(27)</sup> ได้แก่

1. Ultra-long Protocol ใช้ Gonadotropin Releasing Hormone Agonists (GnRHa) ที่มีฤทธิ์นาน (Depot Form) ฉีดเป็นเวลาหลายเดือนก่อนให้โกนาโดโทรปิน
2. Long Protocol อาจแบ่งย่อยเป็น
  - 2.1 Long Luteal Protocol เริ่มให้ยา GnRHa ในระยะ Luteal ของรอบเดือนก่อน และเริ่มโกนาโดโทรปิน ในวันที่ 3 ของรอบเดือน
  - 2.2 Long Follicular Protocol เริ่ม GnRHa ในวันแรกของระดูจนเกิด Down regulation ก่อน จึงให้โกนาโดโทรปิน
3. Short Protocol (Flare) เริ่มให้ยา GnRHa ในวันที่ 1 หรือ 2 ของรอบเดือน ตามด้วยการให้โกนาโดโทรปินในวันที่ 3 ของรอบเดือน
4. Ultra-short Protocol ให้ยา GnRHa เป็นเวลาเพียง 3 วัน ในระยะเริ่มต้นของระยะ Follicular จากนั้นเริ่มให้โกนาโดโทรปิน

สำหรับโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ใช้วิธี Short Protocol และ Long Protocol เท่านั้น จึงขอกล่าวเพียง 2 วิธีดังกล่าว<sup>(26)</sup>

#### 1. Short Protocol

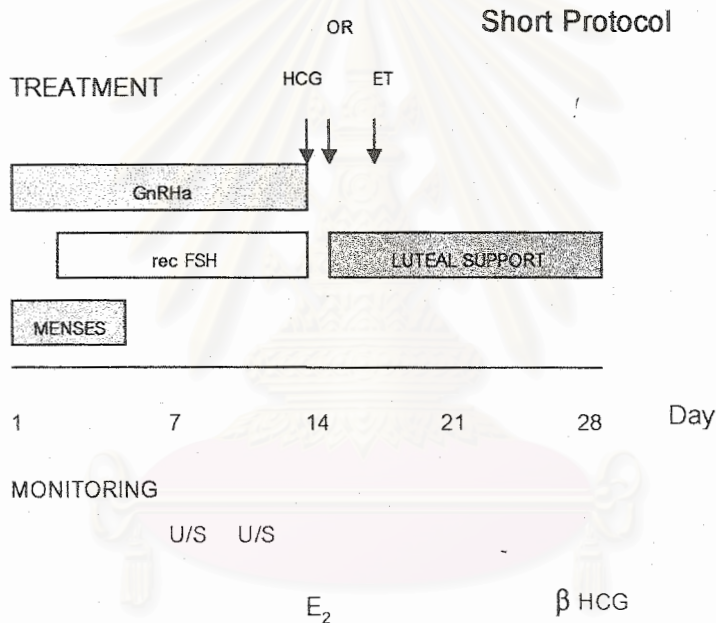
เป็นการให้ GnRHa จนถึงวันที่ฉีด HCG ในระยะแรกของรอบระดู ผลการกระตุ้นต่อมใต้สมองของ GnRHa จะช่วยเสริมการออกฤทธิ์ของโกนาโดโทรปินในการกระตุ้นรังไข่ ทำให้ช่วยลดขนาดของโกนาโดโทรปินลง และการที่ให้ GnRHa ต่อไปจนถึงวันที่ฉีด HCG จะช่วยป้องกันการตกไข่ก่อนกำหนดได้

#### วิธีการ

ให้ GnRHa ตั้งแต่วันแรก หรือวันที่สองของรอบระดู นิยมให้ GnRHa ที่ออกฤทธิ์สั้น เช่น Buserelin<sup>®</sup> พ่นจมูกวันละ 600-800 ไมโครกรัม แบ่งให้วันละ 4 ครั้ง หรือชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

วันละ 500-1000 ไมโครกรัม ฉีดโกนาโดโทรปิน ตั้งแต่วันที่ 2 หรือ 3 โดยทั่วไปควรเริ่มให้ขนาดวันละ 150 ิอยู ชกเว้นในรายที่เคยรักษามาแล้วและไม่ตอบสนองต่อขนาดดังกล่าวหรือในรายที่อายุมาก อาจเริ่มด้วยขนาด 225-300 ิอยู ส่วนในกรณีของผู้ป่วย PCOS หรือเคยมีกลุ่มอาการรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไปมาก่อน ไม่ควรใช้โกนาโดโทรปินปริมาณมาก ทั้งนี้เพื่อป้องกันไม่ให้รังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป ทำการติดตามการเจริญของฟอลลิเคิลและปรับขนาดของโกนาโดโทรปินจนกระทั่งฟอลลิเคิลเจริญเต็มที่ จึงหยุดฉีดโกนาโดโทรปิน แล้วกำหนดเวลาให้ HCG พร้อมกับหยุดให้ GnRHa ทำการเก็บไข่ภายหลังการฉีด HCG 34-36 ชั่วโมง ดังรูป 3

รูป 3 การกระตุ้นรังไข่ด้วย GnRHa และโกนาโดโทรปินแบบ Short Protocol <sup>(26)</sup>



OR = Oocyte retrieval, ET = Embryo transfer, U/S = Ultrasound, E<sub>2</sub> = Estradiol

## 2. Long Protocol

วิธีนี้จะให้ GnRHa จนกระทั่งสามารถยับยั้งการทำงานของต่อมใต้สมองและรังไข่ก่อนแล้ว จึงให้โกนาโดโทรปินกระตุ้นรังไข่

การยับยั้งการหลั่งโกนาโดโทรปินก่อนการกระตุ้นรังไข่นี้จะช่วยให้การเจริญเติบโตของ فولลิเคิลต่าง ๆ เริ่มต้นใกล้เคียงกัน คุณภาพของไข่ดีขึ้นเนื่องจากไม่อยู่ในสภาวะแวดล้อมที่มี LH และแอนโดรเจนจากรังไข่เช่นเดียวกับที่พบใน Short Protocol

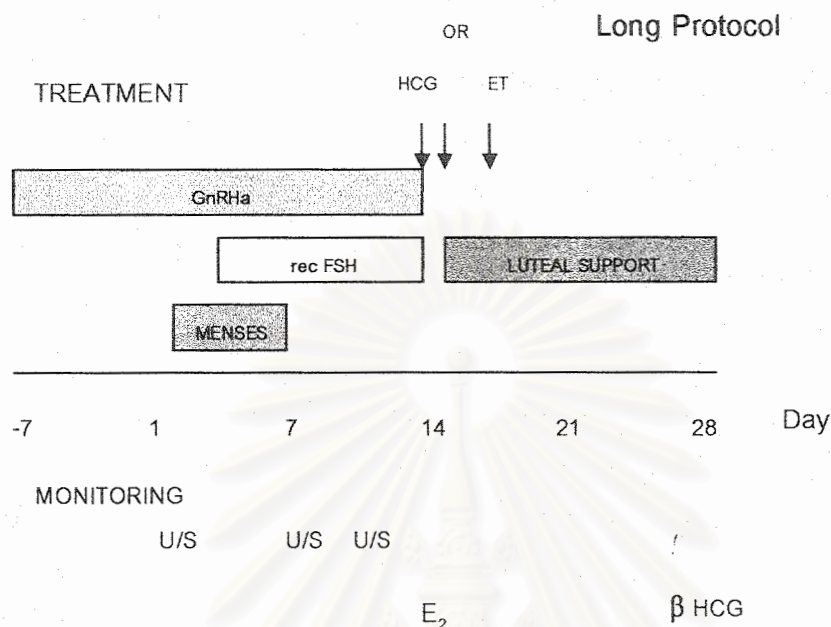
### วิธีการ

ให้ GnRHa ติดต่อกันจนกว่าจะสามารถยับยั้งการหลั่ง LH และ  $E_2$  การใช้ GnRHa อาจให้แบบออกฤทธิ์สั้น แต่ให้ติดต่อกันนาน หรือแบบออกฤทธิ์นานก็ได้ ยาที่ใช้ ได้แก่ Buserelin<sup>®</sup> ชนิดพ่นเข้าจมูก วันละ 600-800 ไมโครกรัม การให้ยาออกฤทธิ์สั้นชนิดฉีดวันละครั้งเป็นเวลานาน อาจทำให้ไม่สะดวก จึงมีการให้ชนิดออกฤทธิ์นานครั้งเดียว เช่น Leuprolide<sup>®</sup> 3.75 มิลลิกรัม, Triptorelin<sup>®</sup> 3.75 มิลลิกรัม หรือ Goserelin<sup>®</sup> 3.6 มิลลิกรัม

ระยะเวลาที่เริ่มให้ GnRHa นิยมเริ่มให้ในระยะแรกของการรอบระดูหรือในระยะหลังไปตก ภายหลังจากการให้ GnRHa ประมาณ 7-14 วัน ทำการตรวจวัดระดับ LH และ/หรือ  $E_2$  หรือตรวจดูรังไข่ และเช็บบุโพรมมดลูกด้วยอัลตราซาวด์ เมื่อการทำงานของต่อมใต้สมองและรังไข่ถูกยับยั้งแล้วจึงเริ่มกระตุ้นรังไข่ด้วยโกนาโดโทรปิน สำหรับขนาดของโกนาโดโทรปินที่ใช้กระตุ้นรังไข่ ควรเริ่มด้วยขนาดสูงกว่าที่ใช้ใน Short Protocol ทั้งนี้เนื่องจากไม่มีฤทธิ์เสริมจากโกนาโดโทรปินในร่างกาย ขนาดของโกนาโดโทรปินที่นิยมใช้ คือ วันละ 225-300 ไอู

หลังจากให้โกนาโดโทรปิน 4-5 วัน ทำการประเมินการเจริญเติบโตของ فولลิเคิลแล้วปรับขนาดยาให้เหมาะสม เมื่อพบว่า فولลิเคิลเจริญเต็มที่จึงกำหนดเวลาฉีด HCG ภายหลังการฉีด HCG ประมาณ 34-36 ชั่วโมง จึงทำการเก็บไข่ ดังรูป 4

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูป 4 การกระตุ้นรังไข่ด้วย GnRHa และ โกลนาโดโทรปิน แบบ Long Protocol <sup>(26)</sup>

OR = Oocyte retrieval, ET = Embryo transfer, U/S = Ultrasound, E<sub>2</sub> = Estradiol

นอกจากนี้ในปัจจุบันมีการใช้ Gonadotropin Releasing Hormone Antagonists (GnRH antagonists) ซึ่งสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของต่อมใต้สมองทันที จึงได้ผลเร็วและสะดวกกว่า รวมทั้งสามารถควบคุมขนาดและระยะเวลาให้ยาได้เหมาะสมเพื่อไม่ให้มีผลเสียต่อการทำงานของคอร์ปัสลูเทียม โดยสามารถใช้ GnRH antagonists ร่วมกับยากลุ่ม โกลนาโดโทรปิน ได้ทันทีโดยพิจารณาจากผลการอัลตราซาวด์ <sup>(26)</sup>

#### การติดตามการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิล

การติดตามการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิล มีความสำคัญในการประเมินประสิทธิผลของยา กลุ่ม โกลนาโดโทรปิน เพื่อกระตุ้นรังไข่ การปรับขนาดยาให้เหมาะสม การกำหนดวันฉีด HCG ให้ไข่ตก และเวลาในการเก็บไข่ วิธีที่ใช้ติดตามการเจริญของฟอลลิเคิล ได้แก่ การวัดระดับ E<sub>2</sub> และการวัดขนาดของฟอลลิเคิลด้วยอัลตราซาวด์ ซึ่งนอกจากจะบอกถึงการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิลแล้ว ยังช่วยบอกจำนวนฟอลลิเคิล ได้อีกด้วย

### กลุ่มอาการรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป (Ovarian Hyperstimulation Syndrome; OHSS)

OHSS เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญมากที่สุดของการกระตุ้นรังไข่ในการปฏิสนธินอก ร่างกาย ส่วนใหญ่จะเกิดจากการกระตุ้นรังไข่ด้วยยากลุ่ม โภนาโดโทรปิน กลุ่มอาการนี้เป็นผลมา จากการที่ยาออกฤทธิ์ไปกระตุ้นการเจริญของฟอลลิเคิล เพื่อให้เกิดการตกไข่อย่างมาก (Massive Follicle Luteinization)<sup>(11)</sup> ผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการนี้มักมีอาการอึดแน่นท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ตรวจ พบน้ำในช่องท้อง ในรายที่รุนแรงมาก อาจเกิดการล้มเหลวของระบบต่าง ๆ ในร่างกายได้ เช่น คับ/ ไตผิดปกติ พบความเข้มข้นของเลือดสูงร่วมกับเลือดมีความหนืดเพิ่มขึ้น เกิดภาวะกดการหายใจ จนถึงเกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดได้

### พยาธิกำเนิด (Pathogenesis)

ปัจจุบันยังไม่ทราบถึงลักษณะพยาธิสรีรวิทยาที่ชัดเจนของการเกิดภาวะนี้ จากการศึกษาใน สัตว์ทดลอง พบว่า ลักษณะของภาวะนี้เกิดจากการเพิ่มคุณสมบัติการซึมผ่านของหลอดเลือด (Permeability) ทำให้ของเหลวจากหลอดเลือดซึมผ่าน ไปยังช่องท้อง และมีการสร้างหลอดเลือด ใหม่ขึ้น (Angiogenesis)<sup>(6, 7, 13, 28)</sup> สาเหตุของการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ พบสารหลายชนิดที่อาจมีส่วนเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะดังกล่าวขึ้น ได้แก่ Renin-angiotensin, Prostaglandins,  $E_2$ , Histamine, ของเหลวจากฟอลลิเคิล และ Cytokines ได้แก่ Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8) และ Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Endothelin-1 และ Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)<sup>(21, 29-31)</sup> นอกจากนี้พบว่า การใช้สารต้านฤทธิ์ Cytokines เช่น อัลบูมิน สารละลายไฮดรอกซีเอทิล (Hydroxyethyl starch solution; HES) และ Intravenous Immunoglobulin (IVIG) เป็นต้น ก็สามารถ ป้องกันการเกิด OHSS ขึ้นได้<sup>(7, 32, 33)</sup> แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบว่ามีสารชนิดใดที่สามารถอธิบาย พยาธิกำเนิดและทำนายการเกิด OHSS ได้

### การจัดแบ่งกลุ่ม (Classification)

ในปี ค.ศ. 1967 Rabau E. และคณะ<sup>(34)</sup> ได้ทำการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 6 ระดับ โดยอาศัย อาการและอาการแสดงทางคลินิก และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการมาใช้ในการจัดกลุ่ม ต่อมาใน ปี ค.ศ. 1973 องค์การอนามัยโลก<sup>(35)</sup> ได้จัดแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มใหญ่ ๆ 3 กลุ่ม ตามความรุนแรง โดย แบ่งเป็นระดับน้อย ปานกลางและรุนแรง โดยเพิ่มการตรวจขนาดรังไข่มาช่วยในการแบ่งกลุ่ม ในปี ค.ศ. 1989 Golan A. และคณะ<sup>(6)</sup> ได้เสนอให้มีการแบ่งกลุ่มใหม่ โดยเพิ่มผลการตรวจอัลตราซาวด์ ในการวินิจฉัยน้ำในช่องท้องและวัดขนาดรังไข่ และต่อมา Schenker J.G.<sup>(9, 11)</sup> ได้เสนอวิธีการ แบ่งกลุ่มผู้ป่วยใหม่ โดยอาศัยอาการและอาการแสดงทางคลินิก ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผล การตรวจอัลตราซาวด์และระดับ  $E_2$  ในเลือดมาช่วยในการแบ่งกลุ่ม

เนื่องจากในการวินิจฉัย OHSS ที่หน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์นั้น กรณีที่ผู้ป่วยเกิด OHSS ขึ้น จะไม่มีการสังเกตระดับ E<sub>2</sub> ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับ E<sub>2</sub> ในวันที่ติดตามผลขณะทำการรักษาเท่านั้น โดยแพทย์จะพิจารณาจากอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยร่วมกับผลวินิจฉัยน้ำในช่องท้องเป็นหลัก การวินิจฉัยจึงใช้เกณฑ์การแบ่งกลุ่มของ Golan A. ซึ่งมีเกณฑ์การแบ่งกลุ่มดังตาราง 2<sup>(6)</sup>

ตาราง 2 การแบ่งประเภทของ OHSS โดย Golan A.<sup>(6)</sup>

ระดับความรุนแรง	อาการและอาการแสดง
ระดับน้อย	
ระดับ 1	ผู้ป่วยมีอาการอึดแน่นและไม่สบายท้อง
ระดับ 2	อาการเหมือนระดับ 1 และอาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน และ/หรือ ท้องเสียได้ นอกจากนี้พบว่ารังไข่มีขนาด 5-12 เซนติเมตร
ระดับปานกลาง	
ระดับ 3	ผู้ป่วยมีอาการเหมือนระดับน้อย ร่วมกับผลการตรวจอัลตราซาวด์ พบน้ำในช่องท้อง
ระดับรุนแรง	
ระดับ 4	ผู้ป่วยมีอาการเหมือนระดับปานกลาง ร่วมกับวินิจฉัยพบน้ำในช่องท้อง และ/หรือน้ำในช่องปอด ทำให้มีอาการหายใจลำบาก
ระดับ 5	เกิดอาการข้างต้น ร่วมกับ <ul style="list-style-type: none"> <li>- มีการเปลี่ยนแปลงปริมาตรเลือด พบความเข้มข้นของเลือดสูง (Hematocrit <math>\geq</math> 45%) ร่วมกับเลือดมีความหนืดเพิ่มขึ้น และ/หรือ</li> <li>- พบการทำงานของตับ/ไตบกพร่อง และ/หรือ</li> <li>- เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด และ/หรือ</li> <li>- เกิดภาวะกดการหายใจ และ/หรือ</li> <li>- เกิดภาวะช็อกเนื่องจากปริมาตรในหลอดเลือดลดลง</li> </ul>

### การป้องกันและรักษา

เนื่องจากยังไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริงของการเกิด OHSS จึงยังไม่มีวิธีการรักษาที่เฉพาะเจาะจง เป็นเพียงการรักษาตามอาการและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นเท่านั้น<sup>(7,9)</sup> ดังนี้

### ระดับน้อย

OHSS ระดับน้อย สามารถหายเองได้หลังจากเกิดอาการใน 7-14 วัน โดยไม่ต้องให้การรักษาใด ๆ เพียงให้คำแนะนำโดยให้ผู้ป่วยนอนพัก ดื่มน้ำมาก ๆ เพื่อเพิ่มปริมาณน้ำในหลอดเลือด<sup>(7)</sup> และสังเกตอาการ ถ้ามีอาการเพิ่มขึ้น ควรกลับมาพบแพทย์อีกครั้ง นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง ควรนัดผู้ป่วยใน 4-6 วัน หลังจากที่มีการเจาะดูดไขออก

### ระดับปานกลาง

กรณีผู้ป่วยเกิด OHSS ระดับปานกลาง ให้ทำการรักษาเช่นเดียวกับระดับน้อย แนะนำให้ผู้ป่วยนอนพัก และดื่มน้ำมาก ๆ อย่างน้อย 1 ลิตร/วัน อาจพิจารณาให้ยาแก้ปวดระงับอาการ ผู้ป่วยที่เกิด OHSS ในระดับนี้ อาจได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือไม่ก็ได้ แต่ควรมีการเฝ้าระวังการเกิดเป็น OHSS ในระดับรุนแรงต่อไป

### ระดับรุนแรง

ในกรณีผู้ป่วยเกิด OHSS ระดับรุนแรง ควรรับผู้ป่วยเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล โดยให้นอนพัก ให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารที่มีโปรตีนสูง จดบันทึกสัญญาณชีพ ปริมาณน้ำที่ได้รับและปัสสาวะ ชั่งน้ำหนักตัว และวัดรอบท้องวันละครั้ง<sup>(8,9,36)</sup>

สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ได้แก่ Complete Blood Count (CBC) การตรวจปัสสาวะ อิเล็กโทรไลต์ การทำงานของตับและไต การแข็งตัวของเลือดและทำการตรวจอัลตราซาวด์เพื่อวัดขนาดของรังไข่และน้ำในช่องท้อง ในรายที่มีอาการทางระบบหายใจ หรือพึงบริเวณปอดแล้วพบสิ่งผิดปกติ ควรทำการตรวจภาพรังสีปอด เพื่อดูว่ามีน้ำในช่องปอด เนื้อปอด และลักษณะหัวใจหรือไม่ ในรายที่มีอาการรุนแรง ควรทำการตรวจแก๊สในเลือด (Arterial Blood Gas) ร่วมด้วย

แม้ว่าจะยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดของการเกิด OHSS โดยละเอียด แต่จากกลไกการเกิดอาการและอาการแสดงต่าง ๆ ก็สามารถนำมาเป็นแนวทางในการแก้ไขปัญหาของผู้ป่วยได้ การเปลี่ยนแปลงที่ทำให้เกิดอาการและภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ คือ การที่หลอดเลือดมีคุณสมบัติการซึมผ่านเพิ่มขึ้น ทำให้ปริมาณน้ำในหลอดเลือดลดลง มีน้ำในช่องว่างและส่วนต่าง ๆ ของร่างกายมากขึ้น แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยจึงเป็นการควบคุมหรือแก้ไขปริมาณน้ำทั้งภายในและภายนอกหลอดเลือดให้กลับสู่ภาวะปกติโดยพิจารณาให้สารละลาย<sup>(7,26)</sup> ได้แก่



## 1. สารละลายคริสตัลลอยด์ (Crystalloid Solution)

ในรายที่ขาดน้ำในหลอดเลือดไม่มากนักอาจให้สารน้ำ เช่น น้ำเกลือที่มีเด็กซ์โตรส่วมด้วย ไม่นิยมให้สารละลาย Ringer's lactate เนื่องจากมีโพแทสเซียมผสมอยู่มากกว่า ซึ่งผู้ป่วยมักจะมีภาวะที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงอยู่แล้ว อย่างไรก็ตาม การให้สารจำพวกคริสตัลลอยด์นี้ อาจไม่สามารถรักษาให้น้ำอยู่ในหลอดเลือดได้นาน พบว่าภายหลังจากได้น้ำประมาณ 1 ชั่วโมง ร้อยละ 80 จะซึมออกนอกหลอดเลือด ทำให้เกิดการบวมและมีน้ำในช่องว่างต่าง ๆ ของร่างกายเพิ่มขึ้น

## 2. สารละลายคอลลอยด์ (Colloid Solution)

ในรายที่มีอาการมาก เช่น ชีพจรเร็ว ความดันโลหิตลดลง มีระดับความเข้มข้นเลือดมากกว่าร้อยละ 45 หรือเพิ่มมากขึ้นกว่าระดับที่เคยมีก่อนการรักษา ร้อยละ 30 หรือได้รับสารน้ำจำพวกคริสตัลลอยด์แล้วไม่ดีขึ้น ควรให้สารจำพวกคอลลอยด์ร่วมด้วย ซึ่งจะสามารถเก็บรักษาน้ำไว้ในหลอดเลือดได้ดีกว่า และดึงน้ำจากภายนอกเข้าสู่หลอดเลือดได้ แต่มีข้อเสีย คือ ราคาแพง อาจทำให้เกิดอาการแพ้ และการเก็บรักษาทำได้ยากกว่า สารคอลลอยด์ที่มีใช้ ได้แก่ สารละลายอัลบูมิน เด็กซ์แทรน และสารละลาย HES (Hydroxyethyl starch solution) เป็นต้น

สารคอลลอยด์ที่นิยมใช้ในปัจจุบัน คือ สารละลายอัลบูมิน โดยให้ขนาด 50-100 กรัม หยดเข้าหลอดเลือดช้า ๆ ทุก 2-12 ชั่วโมง โดยพิจารณาตามความรุนแรงและการตอบสนองของผู้ป่วย

สำหรับวิธีป้องกันการเกิด OHSS ในที่นี้จะกล่าวเฉพาะวิธีที่นิยมใช้ในหน่วยชีวิตวิทยาการ เจริญพันธุ์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งได้แก่

### การให้อัลบูมิน

เป็นวิธีการป้องกัน OHSS ในรายที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง โดยอาจพิจารณาให้อัลบูมินในวันที่เก็บไข่ พบว่า การให้อัลบูมิน 50 กรัม ในระหว่างและภายหลังการเก็บไข่สามารถช่วยลด OHSS ลงได้<sup>(8, 37, 38)</sup> สำหรับกลไกยังไม่ทราบแน่ชัด อาจเป็นเพราะอัลบูมินไปจับกับสารบางอย่างที่เป็นต้นเหตุของการทำให้คุณสมบัติการซึมผ่านของหลอดเลือดเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ อัลบูมินจะช่วยรักษาน้ำให้คงอยู่ในหลอดเลือด หรือทำให้การซึมผ่านของน้ำออกจากหลอดเลือดลดลง

### วิธีแช่แข็งตัวอ่อน (Cryopreservation)

เนื่องจากการตั้งครีจะทำให้อุบัติการณ์และความรุนแรงของ OHSS เพิ่มขึ้น ดังนั้น ในรายที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงอาจพิจารณาใส่ตัวอ่อน โดยนำตัวอ่อนไปเก็บรักษาด้วยวิธีแช่แข็งแล้วจึงนำมาใส่ภายหลัง<sup>(8, 9)</sup>

## ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด OHSS

การศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด OHSS เป็นสิ่งสำคัญที่สุดในการป้องกันการเกิดภาวะดังกล่าว เพื่อเพิ่มความระมัดระวัง หาทางป้องกันและสามารถรักษาได้ ถ้าเกิดอาการนั้นขึ้นจากการศึกษาทางระบาดวิทยา พบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด OHSS หลายปัจจัย ดังต่อไปนี้

### 1. ปัจจัยที่เกี่ยวกับลักษณะของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลร่างกาย ผู้ป่วยที่มีภาวะ PCOS และการตั้งครรภ์

#### 1.1 อายุ

มีการศึกษาจำนวนมาก พบว่า ผู้ที่มีอายุน้อยมีความเสี่ยงต่อการเกิด OHSS มากกว่า จากการวิจัยของ Navot D. และคณะ<sup>(17)</sup> ในปี ค.ศ. 1988 ซึ่งทำการศึกษาผู้ป่วยที่ใช้ยากระตุ้นโกนาโดโทรปินในการชักนำให้ไข่ตก จำนวน 396 คน พบผู้ป่วยกลุ่มที่เกิด OHSS มีอายุน้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่เกิดภาวะนี้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) คือ  $27.8 \pm 3.6$  ปี และ  $31.5 \pm 5.7$  ปี ตามลำดับ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Lyons C.A. และคณะ<sup>(39)</sup> ปี ค.ศ. 1994 ซึ่งพบว่าอายุของกลุ่มที่เกิด OHSS และกลุ่มควบคุมเป็น  $29.7 \pm 1.8$  ปี และ  $33.9 \pm 0.15$  ปี ตามลำดับ

นอกจากนี้ มีการวิจัยขนาดใหญ่ในประเทศเบลเยียมของ Delvigne A. และคณะ<sup>(20)</sup> ในปี ค.ศ. 1993 ซึ่งทำการศึกษาย้อนหลังถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด OHSS โดยเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยที่เกิด OHSS จำนวน 128 คน กับกลุ่มควบคุมซึ่งไม่เกิดภาวะนี้จำนวน 256 คน ผลการวิจัยก็พบผู้ป่วยที่เกิด OHSS มีอายุน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ( $30.2 \pm 3.5$  ปี และ  $32.0 \pm 4.5$  ปี) ทั้งนี้อาจเนื่องจากรังไข่ของผู้ป่วยที่มีอายุน้อยจะมีจำนวนตัวรับต่อโกนาโดโทรปินมากกว่า รวมทั้งมีจำนวนฟอลลิเคิลที่ตอบสนองต่อยาได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีอายุมาก<sup>(8)</sup>

#### 1.2 น้ำหนักและดัชนีมวลร่างกาย

การวิจัยของ Navot D. และคณะ<sup>(17)</sup> ปี ค.ศ. 1988 ที่ศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด OHSS พบผลความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักและการเกิด OHSS โดยผู้ป่วยกลุ่มที่เกิด OHSS จำนวน 54 คน มีน้ำหนักน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดอย่างมีนัยสำคัญ ( $52.6 \pm 5.3$  กิโลกรัม และ  $58.9 \pm 7.9$  กิโลกรัม) โดยมีค่า  $p < 0.0001$  เช่นเดียวกับการศึกษาของ Danninger B. และคณะ<sup>(40)</sup> ปี ค.ศ. 1996 ซึ่งพบน้ำหนักของผู้ป่วยที่เกิด OHSS มีค่าน้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะนี้อย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.011$ ) โดยมีน้ำหนัก  $55.4 \pm 3.8$  กิโลกรัม และ  $62.8 \pm 11.0$  กิโลกรัมตามลำดับ ส่วนการวิจัยอื่น ๆ ไม่พบความสัมพันธ์ของปัจจัยดังกล่าว<sup>(18,20,41)</sup> ทั้งนี้อาจเนื่องจากความแตกต่างของประชากรที่เข้าร่วมการวิจัย

### 1.3 ผู้ป่วยภาวะ PCOS

ผู้ป่วยที่มีภาวะ PCOS ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีค่า LH/FSH  $\geq 2$  ร่วมกับระดับ LH  $> 25$  มิลลิไอู/มิลลิลิตร หรือผลการตรวจอัลตราซาวด์พบถุงน้ำเล็ก ๆ ขนาด 2-8 มิลลิเมตร เรียงตามขอบของรังไข่ (necklace sign) โดยพิจารณาควบคู่กับอาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วย เช่น มีขนคอก ประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ ซึ่งผู้ป่วยดังกล่าว พบว่ามีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด OHSS ได้มาก<sup>(7,9,12,13,21,42)</sup>

จากการวิจัยแบบควบคุมของ MacDougall M.J. และคณะ<sup>(42)</sup> ในปี ค.ศ. 1993 โดยทำการเปรียบเทียบผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะ PCOS ที่เข้ารับการรักษาโดยทำการปฏิสนธินอกร่างกาย พบว่าร้อยละ 63 ของผู้ป่วยที่เกิด OHSS ระดับรุนแรงมีภาวะ PCOS นอกจากนี้การศึกษาของ Delvigne A. และคณะ<sup>(20)</sup> ปี ค.ศ. 1993 ก็ให้ผลสนับสนุนเช่นเดียวกัน โดยผู้ป่วยที่เกิด OHSS มีภาวะ PCOS มากกว่ากลุ่มควบคุมซึ่งไม่เกิดถึงร้อยละ 22 ทั้งนี้อาจเนื่องจากผู้ป่วยที่มีภาวะ PCOS จะมีความไวต่อการตอบสนองของชากลุ่ม โภนาโดโทรปินมากกว่าปกติ

### 1.4 การตั้งครรภ์

ในรอบที่มีการตั้งครรภ์เกิดขึ้นจะพบ OHSS ได้บ่อยและรุนแรงกว่าในรอบที่ไม่มีการตั้งครรภ์<sup>(6,13,43-45)</sup> เนื่องจาก HCG จากการตั้งครรภ์จะกระตุ้นคอร์ปัสลูเทียมเพิ่มขึ้นจาก HCG ที่ให้ก่อนเก็บไข่และในระยะหลังเก็บไข่

## 2. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นรังไข่ ได้แก่

### 2.1 ขนาดของโภนาโดโทรปิน

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบความสัมพันธ์โดยตรงระหว่างขนาดของโภนาโดโทรปินกับการเกิด OHSS โดยขนาดยาที่สูงขึ้นมีผลต่อขนาดของรังไข่ คุณสมบัติการซึมผ่านของหลอดเลือด และความรุนแรงของการมีน้ำในช่องท้อง<sup>(13,46,47)</sup> เช่นเดียวกับการทดลองทางคลินิก พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับการตกไข่และการตั้งครรภ์ นอกจากนี้ขนาดยาที่สูงขึ้นก็เพิ่มโอกาสการเกิด OHSS ขึ้นด้วย<sup>(48)</sup>

จากการวิจัยของ Yong P.Y. และคณะ<sup>(49)</sup> ซึ่งเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา Follitropin- $\alpha$  (Gonal-F<sup>®</sup>) ขนาด 150 ไอู และ 225 ไอู พบว่า ผู้ป่วยที่เกิด OHSS ทุกรายอยู่ในกลุ่มการใช้ยาขนาดสูง และการวิจัยของ Out H.J. และคณะ<sup>(50)</sup> ซึ่งเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา Follitropin- $\beta$  (Puregon<sup>®</sup>) ขนาด 100 และ 200 ไอู ก็พบผู้ป่วยที่เกิด OHSS อยู่ในกลุ่มที่ใช้ยาสูงกว่าเช่นเดียวกัน ดังนั้นในการใช้ชากลุ่ม โภนาโดโทรปิน เพื่อกระตุ้นรังไข่ในการปฏิสนธินอกร่างกาย

ซึ่งต้องใช้ขนาดยาสูงกว่าการรักษาในข้อบ่งใช้อื่น จึงควรมีการเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยานี้ด้วย

อย่างไรก็ตาม การวิจัยโดยส่วนใหญ่<sup>(17, 18, 20, 44, 51)</sup> ซึ่งเมื่อทำการเปรียบเทียบความแตกต่างของปัจจัยที่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS รายงานว่าผู้ป่วยที่เกิด OHSS มีการใช้ยากลุ่มโกนาโดโทรปินในขนาดที่ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมซึ่งไม่เกิดภาวะนี้ ทั้งนี้อาจเนื่องจากกลุ่มที่เกิด OHSS มักจะเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่มีความไวต่อการตอบสนองต่อยากระตุ้นรังไข่สูง เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะ PCOS ดังนั้นการเริ่มให้ยาจึงควรพิจารณาให้ในขนาดต่ำ ๆ ก่อน แล้วจึงเพิ่มขึ้นหากการตอบสนองของรังไข่ไม่ดีพอ<sup>(8, 12)</sup>

## 2.2 ชนิดของโกนาโดโทรปิน

เดิม HMG ซึ่งสกัดจากปัสสาวะเป็นโกนาโดโทรปินที่นิยมใช้กันมากที่สุด เมื่อมีการนำ rec FSH มาทดแทน ในระยะแรก คาดว่าอาจมีส่วนป้องกัน OHSS ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะ PCOS<sup>(52)</sup> แต่จากการศึกษาในระยะต่อมา พบว่าการใช้ rec FSH ก็สามารถทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนนี้ได้เช่นเดียวกับการใช้ HMG<sup>(53-55)</sup> จากผลการวิจัยแบบ meta-analysis จากจำนวน 18 การทดลอง เพื่อเปรียบเทียบระหว่างการใช้ rec FSH กับ FSH ที่ได้จากปัสสาวะ พบว่าไม่มีความแตกต่างในด้านอุบัติการณ์การเกิด OHSS<sup>(56)</sup>

Horsman G. และคณะ<sup>(57)</sup> ปี ค.ศ. 2000 พบว่าคุณสมบัติของ rec FSH ทั้ง 2 ชนิด คือ ชนิดเบต้า (Puregon®) และชนิดอัลฟา (Gonal-F®) ไม่มีความแตกต่างกัน และจากการวิจัยของ Tulppala M. และคณะ<sup>(58)</sup> ปี ค.ศ. 1999 เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาทั้ง 2 ชนิด ก็พบอุบัติการณ์การเกิด OHSS ของยาทั้งสองไม่มีความแตกต่างกัน

## 2.3 การใช้ GnRHa หรือ antagonists ร่วมด้วย

ในปัจจุบันวิธีการกระตุ้นรังไข่ที่นิยมมากที่สุด คือ การใช้ GnRHa ร่วมกับโกนาโดโทรปิน ในเบื้องต้นเชื่อว่าจะช่วยลด OHSS ได้ เนื่องจาก GnRHa อาจไปยับยั้งสารที่กระตุ้นรังไข่ แต่เมื่อมีการนำมาใช้มากขึ้น พบว่า GnRHa ไม่ได้ทำให้อุบัติการณ์ของการเกิด OHSS ลดลง และในบางรายกลับมีภาวะแทรกซ้อนเพิ่มขึ้นด้วย<sup>(59-61)</sup> จากผลการวิจัยจำนวนมาก ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1986 พบว่าเมื่อมีการนำ GnRHa มาใช้ พบอุบัติการณ์การเกิด OHSS ระดับรุนแรงเพิ่มขึ้น 6 เท่า เมื่อเทียบกับการใช้ CC ร่วมกับ HMG<sup>(19, 59, 61-65)</sup> ซึ่งเกิดจากการที่ GnRHa สามารถเพิ่มการตอบสนองของรังไข่ต่อโกนาโดโทรปิน

สำหรับ GnRH antagonists พบอุบัติการณ์การเกิด OHSS ระดับรุนแรงไม่ต่างจากการใช้ agonists ซึ่งจากการศึกษาแบบ meta-analysis ในจำนวน 5 การวิจัย โดย Al-Inany H. และ Aboulghar M.<sup>(66)</sup> ในปี ค.ศ. 2002 พบว่าการใช้ GnRH antagonists ไม่ได้ช่วยลดอุบัติการณ์การเกิด OHSS เมื่อเทียบกับแบบ Long Protocol ซึ่งใช้ GnRHα โดยมีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative Risk) เท่ากับ 0.51 และมีค่า 95% CI อยู่ระหว่าง 0.22-1.18

## 2.4 การให้ HCG เมื่อฟอลลิเคิลเจริญเต็มที่

ก่อนการเก็บไข่นิยมให้ HCG ขนาดสูง เพื่อให้ได้ไข่สมบูรณ์เต็มที่ และหลุดออกจากผนังฟอลลิเคิล ซึ่งอาจมีผลทำให้เกิด OHSS ได้ เนื่องจาก HCG มีคุณสมบัติคล้าย LH แต่มีค่าครึ่งชีวิตนานกว่า (> 24 ชั่วโมง กับ 1 ชั่วโมง สำหรับ LH) มีความจำเพาะเจาะจงต่อการจับตัวรับมากกว่า รวมทั้งมีระยะเวลาออกฤทธิ์ที่ยาวนานกว่าเมื่อเทียบกับ LH HCG จึงเป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญให้เกิด OHSS ขนาดของ HCG ที่ใช้ในการชักนำให้ไข่ตกในการปฏิสนธินอกอวัยวะ คือ 10,000 ไอู ซึ่งอุบัติการณ์ของ OHSS จะลดลงหากได้รับ HCG ในขนาดน้อยลง<sup>(9)</sup> ในการวิจัยของ Schenker J.G. และ Weinstein D.<sup>(13)</sup> ในปี ค.ศ. 1978 พบว่า ผู้ป่วยเกิด OHSS น้อยลง ถ้าใช้ HCG ในขนาด 1,000-5,000 ไอู แต่ในการวิจัยนี้ไม่มีกลุ่มควบคุม และแม้ว่า HCG ขนาดต่ำอาจทำให้ตกไข่ได้ แต่การเปลี่ยนแปลงอื่น เช่น การเจริญของไข่และคอร์ปัสลูเทียมอาจไม่สมบูรณ์ จึงไม่เป็นที่นิยมนัก ดังนั้นจึงอาจพิจารณาขนาดปริมาณของ HCG ที่ให้ก่อนการเก็บไข่น้อยลงเหลือ 5,000 ไอู ในรายที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการเกิด OHSS<sup>(8, 67-69)</sup>

## 3. การตอบสนองต่อการกระตุ้นรังไข่ที่มากเกินไป

การตอบสนองต่อการกระตุ้นรังไข่ที่มากเกินไป ทำให้โอกาสเสี่ยงต่อการเกิด OHSS เพิ่มขึ้น โดยพิจารณาจาก

### 3.1 ระดับ E<sub>2</sub> ในเลือดก่อนฉีด HCG

การเพิ่มขึ้นของ E<sub>2</sub> ในปัสสาวะและในเลือดระดับสูง ซึ่งแสดงให้เห็นถึงการตอบสนองต่อฮอร์โมนกระตุ้นรังไข่ที่มากเกินไป มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด OHSS<sup>(12)</sup> การวิจัยจำนวนมาก<sup>(7, 19, 70-72)</sup> รายงานว่า ผู้ป่วยที่มีระดับ E<sub>2</sub> ก่อนฉีด HCG สูงกว่า 3,000 พิโคกรัม/มิลลิลิตร จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด OHSS สูง

นอกจากนี้ผลการวิจัยของ Asch R.H. และคณะ<sup>(19)</sup> ค.ศ. 1991 เพื่อศึกษาผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง พบว่า ผู้ป่วยที่เกิด OHSS ระดับรุนแรงจำนวน 6 คนจาก 637 คน (ร้อยละ 0.94) มีระดับ E<sub>2</sub> มากกว่า 3,500 พิโคกรัม/มิลลิลิตรทั้งสิ้น โดยผู้ป่วยที่มีระดับ E<sub>2</sub> อยู่ระหว่าง 3,500-3,999 พิโคกรัม/มิลลิลิตร พบอัตราการเกิด OHSS ร้อยละ 1.5 และผู้ป่วยที่มีระดับ E<sub>2</sub> มากกว่า 6,000 พิโคกรัม/

มิลลิกรัม พบอัตราการเกิด OHSS ที่เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 38 ซึ่งการใช้ค่า  $E_2$  ดังกล่าวมาทำนายการเกิด OHSS มีความไวร้อยละ 83 และความจำเพาะถึงร้อยละ 99 แต่จากผลการวิจัยของ Morris R.S. และคณะ<sup>(73)</sup> ในปี ค.ศ. 1995 พบว่าค่า  $E_2$  ที่มากกว่า 6,000 พิโคกรัม/มิลลิกรัม สามารถทำนายโอกาสเกิด OHSS ได้เพียงร้อยละ 8.8 ทั้งนี้อาจเนื่องจากความหลากหลายของกลุ่มประชากรที่นำมาศึกษา

การศึกษาส่วนใหญ่พบว่า ระดับ  $E_2$  ในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิด OHSS มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะดังกล่าว<sup>(17,20)</sup> แต่อย่างไรก็ตาม  $E_2$  เพียงค่าเดียวก็ไม่สามารถทำนายโอกาสเกิด OHSS ได้อย่างแม่นยำ

### 3.2 ระดับ $E_2$ ที่เพิ่มขึ้นระหว่างไขัยกระดูก

จากการวิจัยของ Delvigne A. และคณะ<sup>(20)</sup> ในผู้ป่วยที่เกิด OHSS จำนวน 128 คน พบว่าระดับ  $E_2$  ที่เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งของการเกิด OHSS ซึ่งในทางปฏิบัติอาจใช้เกณฑ์นี้ในการพิจารณาผู้ป่วย เพื่อป้องกันก่อนเกิด OHSS ขึ้นได้<sup>(18,74)</sup> โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ระดับ  $E_2$  เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วภายในเวลา 2-3 วัน<sup>(9,17,19,20)</sup>

### 3.3 จำนวน ขนาดฟอลลิเคิล และจำนวนไข่ที่เก็บได้

พบว่าจำนวนฟอลลิเคิลก่อนตกไข่ (Preovulatory Follicles) หรือก่อนการฉีด HCG จำนวนมากกว่า 20-30 ใบ มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด OHSS<sup>(7,19)</sup> จากการศึกษาของ Navot D. และคณะ<sup>(17)</sup> ในปี ค.ศ. 1988 พบความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนฟอลลิเคิลทั้งหมดก่อนฉีด HCG กับการเกิด OHSS กล่าวคือ ผู้ป่วยที่เกิด OHSS มีจำนวนฟอลลิเคิลในทุกขนาดมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะนี้ โดยผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS มีฟอลลิเคิลขนาดไม่สมบูรณ์เป็น 28 และ 20 ใบ ขนาดเล็กเป็น 44 และ 34 ใบ ขนาดปานกลางเป็น 31 และ 28 ใบ และขนาดใหญ่เป็น 43 และ 35 ใบ ตามลำดับ

Blankstein J. และคณะ<sup>(75)</sup> ในปี ค.ศ. 1987 พบความสัมพันธ์ของการเกิด OHSS ในระดับปานกลางและรุนแรงกับขนาดของฟอลลิเคิล โดยผู้ป่วยที่เกิด OHSS ระดับปานกลางถึงรุนแรงนั้นพบว่าร้อยละ 95 ของฟอลลิเคิลทั้งหมดมีขนาดน้อยกว่า 16 มิลลิเมตร และร้อยละ 55 มีขนาดน้อยกว่า 9 มิลลิเมตร ขณะที่ผู้ป่วยที่เกิด OHSS ระดับน้อย ร้อยละ 69 พบฟอลลิเคิลขนาดปานกลาง (9-15 มิลลิเมตร) นอกจากนี้ มีการวิจัยอื่นที่พบฟอลลิเคิลขนาด 12-14 มิลลิเมตรหรือน้อยกว่า 18 มิลลิเมตร มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด OHSS<sup>(17,42)</sup> แต่การวิจัยของ Enskog A. และคณะ<sup>(18)</sup> ปี ค.ศ. 1999 รายงานว่าขนาดที่สัมพันธ์ต่อการเกิด OHSS คือ ขนาดมากกว่า 15 มิลลิเมตร ขึ้นไป ซึ่งผลการวิจัยขัดแย้งกัน ทั้งนี้ อาจเนื่องจากเกณฑ์ในแต่ละการวิจัยหรือวิธีการกระตุ้นรังไข่ที่แตกต่างกัน

ในบางการศึกษา พบปัจจัยเสี่ยงของการเกิด OHSS มีความสัมพันธ์กับจำนวนไข่ที่เก็บได้<sup>(17, 18, 22, 75, 76)</sup> จากการศึกษาของ Asch R.H. และคณะ<sup>(19)</sup> ค.ศ. 1991 พบผู้ป่วยที่เกิด OHSS ระดับรุนแรงจะมีจำนวนไข่ที่เก็บได้มากกว่า 20 ใบ โดยร้อยละ 1.4 ของผู้ป่วยดังกล่าวจะมีจำนวนไข่อยู่ในช่วง 20-29 ใบ และร้อยละ 22.7 มีจำนวนไข่ที่เก็บได้มากกว่า 30 ใบ โดยมีค่าความไวร้อยละ 83 และความจำเพาะร้อยละ 67

นอกจากนี้มีการใช้ระดับ  $E_2$  ร่วมกับจำนวนไข่ที่เก็บได้มาพิจารณาโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด OHSS ซึ่งพบว่า  $E_2$  ที่มากกว่า 6,000 พิโคกรัม/มิลลิลิตรและมีจำนวนไข่ที่เก็บได้มากกว่า 30 ใบ จะพบอุบัติการณ์การเกิด OHSS ระดับรุนแรงได้ถึงร้อยละ 80<sup>(21)</sup> แต่อย่างไรก็ตาม การใช้ค่าทั้งสองอาจยังไม่เพียงพอในการทำนายโอกาสเกิด OHSS ได้ โดยจากการวิจัยของ Morris R.S. และคณะ<sup>(73)</sup> ในปี ค.ศ. 1995 รายงานว่าผู้ป่วยบางรายที่มีค่า  $E_2$  สูงถึง 9,590 พิโคกรัม/มิลลิลิตร และมีจำนวนไข่ที่เก็บได้ถึง 58 ใบ แต่ก็ไม่ได้เกิด OHSS ขึ้น

ดังนั้นในการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด OHSS จึงต้องอาศัยปัจจัยหลาย ๆ ประการมาประกอบกัน ไม่สามารถใช้ค่าใดค่าหนึ่งเป็นตัวตัดสินได้ จากการศึกษาของ Delvigne A. และคณะ<sup>(20)</sup> ในปี ค.ศ. 1993 โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากผู้ป่วยที่เกิด OHSS จำนวน 128 คนเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยควบคุมที่ไม่เกิดภาวะนี้ พบปัจจัยเสี่ยงที่สามารถทำนายการเกิด OHSS ได้แก่  $\log E_2$  ค่าความชันของการเพิ่มขึ้นของระดับ  $E_2$  ในเลือด และค่าสัดส่วนระหว่าง LH/FSH ที่มากกว่า 2 ซึ่งสามารถใช้ทำนายโอกาสเกิด OHSS ได้ร้อยละ 76.1

สำหรับการวิจัยนี้เป็นการหาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิด OHSS โดยได้กำหนดปัจจัยเสี่ยงที่ศึกษาไว้ 7 ปัจจัย ได้แก่

1. อายุ (ปี)
2. คชนิมวรูปร่างกาย (กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup>)
3. ระดับ  $E_2$  ในเลือดวันที่ฉีด HCG (พิโคกรัม/มิลลิลิตร)
4. จำนวนฟอลลิเคิลทั้งหมดในวันที่ฉีด HCG (ใบ)
5. จำนวนไข่ที่เก็บได้ทั้งหมด (ใบ)
6. ขนาดยาโกนาโดโทรปินที่ใช้
7. ภาวะ PCOS

ในการวิจัยนี้มีการเจาะค่าอิเล็กโทรไลต์ CBC และอัลบูมินในเลือด ก่อนและหลังการกระตุ้นด้วยยากลุ่ม โกลนาโดโทรปิน เนื่องจากพบว่า ผู้ป่วยที่เกิด OHSS ระดับรุนแรงมักเกิดความไม่สมดุลของระดับอิเล็กโทรไลต์ เช่น มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ระดับโซเดียมในเลือดต่ำ บางรายเกิดภาวะความเข้มข้นเลือดและเม็ดเลือดขาวสูง และมักมีระดับอัลบูมินต่ำ<sup>(28)</sup> เนื่องจากมีการไหลของน้ำในหลอดเลือด ซึ่งประกอบด้วยอัลบูมิน ไปยังช่องท้อง และ/หรือช่องปอด<sup>(28,33)</sup> โดยในการป้องกันและรักษาผู้ป่วย พบว่า อัลบูมินก็สามารถทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นได้<sup>(8,37,38)</sup> ซึ่งการวิจัยที่ผ่านมา ยังไม่เคยมีการศึกษาถึงพารามิเตอร์เหล่านี้ในระหว่างที่ผู้ป่วยใช้ยากระตุ้นรังไข่ หรือก่อนเกิด OHSS

นอกจากนี้ การวิจัยนี้มีการวัดความรู้ของผู้ป่วยเกี่ยวกับยา และการปฏิบัติตนขณะได้รับยา ร่วมด้วย เพื่อเป็นการประเมินความรู้ความเข้าใจของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย และใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยต่อไป

เนื่องจากเชื่อว่า OHSS อาจเกิดจากการถูกชักนำโดยสารบางอย่างที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นรังไข่ดัง ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น และการศึกษาที่ผ่านมาพบความสัมพันธ์ของ OHSS กับระบบภูมิคุ้มกัน (Immune System) โดยจะเกิดจากการเหนี่ยวนำของ Cytokines และ Growth factors บางชนิด<sup>(21,29,30,77,78)</sup> Cytokines ที่เคยมีการศึกษาและพบว่ามีความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS ขึ้นรุนแรง ได้แก่ IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 และ TNF- $\alpha$ <sup>(21,29,30,79)</sup> รวมทั้งพบว่าระดับ IL-10 ซึ่งเป็น Cytokine ชนิดควบคุม (Immunosuppressive Cytokine) ของผู้ป่วยที่เกิด OHSS มีระดับต่ำกว่าก่อนการให้ยากลุ่ม โกลนาโดโทรปิน เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะดังกล่าว<sup>(80)</sup> นอกจากนี้การใช้สารต้านฤทธิ์ Cytokines เช่น สารละลายอัลบูมิน สารละลาย HES และ IVIG เป็นต้น ก็สามารถป้องกันการเกิด OHSS ขึ้นได้<sup>(7,32,33)</sup> ซึ่งก็เป็นข้อมูลสนับสนุนการศึกษาดังกล่าว แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาที่ผ่านมา มักทำในผู้ป่วยที่เกิด OHSS ขึ้นรุนแรงแล้วทั้งสิ้น ไม่ได้เป็นการศึกษาถึงปัจจัยทางระบบภูมิคุ้มกันที่เป็นปัจจัยเสี่ยงก่อนการเกิดภาวะดังกล่าว

C-reactive protein (CRP) เป็นโปรตีนที่มีการตอบสนองรวดเร็วหลังจากที่มีการอักเสบ โปรตีนชนิดนี้สร้างจากตับ โดยการควบคุมของ Cytokines<sup>(81)</sup> ระดับ CRP เป็นพารามิเตอร์ที่สามารถตรวจวัดได้ง่าย มีความไวสูงและค่าตรวจวัดมีราคาไม่แพงนักเมื่อเทียบกับการตรวจ Interleukins ในปี ค.ศ. 1998 Konig E. และคณะ<sup>(32)</sup> ได้ทำการศึกษาประสิทธิผลของการใช้ HES ในการป้องกัน OHSS ชนิดปานกลางถึงรุนแรงในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง โดยมีการตรวจวัด CRP ในวันที่ 7 และ 14 หลังจากทำการเก็บไข่ พบว่า ในกลุ่มที่ไม่ได้รับ HES มีระดับ CRP สูงกว่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษานี้ไม่ได้ทำการเจาะ CRP ก่อนผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม โกลนาโดโทรปิน จึงไม่ทราบข้อมูลความ



แตกต่างของพารามิเตอร์นี้ นอกจากนี้ความไวของการตรวจยังอยู่ในระดับต่ำ (หน่วยเป็นมิลลิกรัม/เดซิลิตร) ซึ่งอาจทำให้ค่าที่ตรวจคลาดเคลื่อนได้

จากการศึกษาของ Yamashita H. และคณะ<sup>(82)</sup> ปี ค.ศ. 2003 ในผู้ป่วยโรคหัวใจพบความสัมพันธ์ในเชิงผกผันระหว่างค่า IL-10 และ CRP ในเลือดของผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจขาดเลือดด้วย ซึ่งสอดคล้องกับการวิจัยข้างต้น ในปัจจุบันมีการตรวจวัดระดับ CRP โดยมีค่าความไวสูง (High-sensitivity C-reactive protein ; hs-CRP) สามารถวัดได้ในหน่วยมิลลิกรัม/ลิตร ทำให้ความคลาดเคลื่อนลดลงได้ เนื่องจากค่า CRP เป็นค่าที่ค่อนข้างไว ตรวจวัดได้ง่าย และราคาไม่แพงนักจึงได้กล่าวข้างต้น การศึกษานี้จึงมีการตรวจวัดระดับ CRP ซึ่งเป็นพารามิเตอร์ของระบบภูมิคุ้มกัน โดยศึกษาถึงความแตกต่างของ CRP ในเลือดของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS ก่อนได้รับยาโกนาโดโทรปิน และก่อนได้รับ HCG เพื่อนำมาใช้เป็นพารามิเตอร์ในการตรวจสอบและทำนายเบื้องต้น ก่อนที่ OHSS จะเกิดขึ้น



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### บทที่ 3

#### วิธีดำเนินการวิจัย

##### รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาโดยวิธีสังเกตไปข้างหน้า (Observational, Prospective Study) เพื่อศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด OHSS จากการใช้ยากลุ่มโกนาโดโทรปินในการกระตุ้นรังไข่ เพื่อใช้ปฏิสนธินอกร่างกาย โดยทำการศึกษาจากข้อมูลที่ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย ร่วมกับข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยมีบุตรยากของหน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์ จากนั้นนำข้อมูลที่ได้อามาวิเคราะห์และสรุปผล

##### ระยะเวลาดำเนินการวิจัย

เริ่มดำเนินการตั้งแต่เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2546 จนถึงเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2547 รวมระยะเวลา 11 เดือน โดยมีรายละเอียดของระยะเวลาดำเนินการวิจัย ดังตาราง 3

ตาราง 3 รายละเอียดของระยะเวลาดำเนินการวิจัย

ขั้นตอน	ระยะเวลาในการดำเนินงาน
1. ขั้นเตรียมการและวางแผน โครงการวิจัย 1.1 ทบทวนเอกสารและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง 1.2 กำหนดกลุ่มตัวอย่าง 1.3 จัดทำเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย 1.4 ติดต่อ ประสานงาน	1 ก.ค. 46 – 26 ต.ค. 46
2. ดำเนินการวิจัย 2.1 สัมภาษณ์ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย 2.2 ศึกษาข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยมีบุตรยาก 2.3 รวบรวมข้อมูลที่ได้	17 พ.ย. 46 – 17 เม.ย. 47
3. วิเคราะห์ข้อมูลและสรุปอภิปรายผล	18 มี.ค. 47 – 30 เม.ย. 47
4. จัดทำเอกสารการวิจัย	1 พ.ค. 47 – 31 พ.ค. 47

## ระเบียบวิธีวิจัย

### ขั้นตอนดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนดำเนินการวิจัยประกอบด้วย 3 ขั้นตอนหลัก ดังนี้

- |              |                                      |
|--------------|--------------------------------------|
| ขั้นตอนที่ 1 | วางแผนและเตรียมการก่อนดำเนินงานวิจัย |
| ขั้นตอนที่ 2 | การเก็บรวบรวมข้อมูล                  |
| ขั้นตอนที่ 3 | วิเคราะห์และสรุปผลการวิจัย           |

### ขั้นตอนที่ 1 วางแผนและเตรียมการก่อนดำเนินงานวิจัย

#### 1. ทบทวนเอกสารและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โดยทำการทบทวนวรรณกรรมต่างๆ เพื่อเตรียมข้อมูล ได้แก่ ปัจจัยเสี่ยงที่เคยมีผู้ทำการศึกษา งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง วิธีและขั้นตอนการปฏิสนธิในอกร่างกาย สถิติและวิธีวิจัย

#### 2. คัดเลือกโรงพยาบาลที่จะทำการวิจัย

การวิจัยนี้เลือกทำการศึกษา ณ หน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์ ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชกรรม ตึกนวมินทร์ราชินี ชั้น 11 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เนื่องจากเป็นหน่วยรักษาผู้ป่วยภาวะมีบุตรยากที่มีขนาดใหญ่ มีผู้ป่วยมารับบริการรักษาเป็นจำนวนมาก และได้รับความร่วมมือเป็นอย่างดีจากบุคลากรที่เกี่ยวข้อง ในขั้นตอนนี้ ดำเนินการยื่นขอความอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยของโรงพยาบาล ซึ่งได้ผ่านการอนุมัติเมื่อวันที่ 12 พฤศจิกายน 2546

#### 3. การกำหนดประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

##### 3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

3.1.1 ประชากรเป้าหมาย ได้แก่ ผู้ป่วยหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยว่าอยู่ในภาวะมีบุตรยาก และได้รับการรักษาที่หน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์ ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชกรรม ตึกนวมินทร์ราชินี ชั้น 11 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.1.2 กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย ได้แก่ ผู้ป่วยหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยว่าอยู่ในภาวะมีบุตรยาก และได้รับการรักษาโดยวิธีปฏิสนธิในอกร่างกาย ได้แก่ การทำเด็กหลอดแก้ว และการทำอิกซี่ ที่หน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์ ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในระหว่างเดือนพฤศจิกายน 2546 ถึงเดือนเมษายน 2547

### 3.2 การคัดเลือกตัวอย่างและขนาดตัวอย่าง

#### 3.2.1 เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

1. ผู้ป่วยยินดีเข้าร่วมการวิจัย และได้เซ็นใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (Consent Form)
2. ผู้ป่วยได้รับยา rec FSH ได้แก่ Follitropin- $\beta$  (Puregon<sup>®</sup>) หรือ Follitropin- $\alpha$  (Gonal-F<sup>®</sup>) เป็นยากระตุ้นรังไข่
3. ผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม GnRHa หรือ GnRH antagonists เพื่อป้องกันการตกไข่ก่อนกำหนด

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่ยกเลิกการให้ยากระตุ้นรังไข่ก่อนได้รับการฉีด HCG
2. ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ หรือยากลุ่ม NSAIDs ก่อนเข้าร่วมการวิจัย 1 สัปดาห์และระหว่างการทำวิจัย

#### 3.2.2 การกำหนดขนาดตัวอย่าง

จากเกณฑ์การกำหนดขนาดตัวอย่าง เพื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงหลาย ๆ ปัจจัย (Multivariate Analysis) ของ Hair J.F. <sup>(83)</sup> ให้ใช้จำนวนตัวอย่าง  $n \geq 15p$  เมื่อ  $p$  คือ ตัวแปรอิสระที่พิจารณา ซึ่งจากการวิจัยนี้มีจำนวนตัวแปรอิสระ 7 ตัวแปร

ฉะนั้น ใช้จำนวนตัวอย่างเท่ากับ  $15 \times 7 = 105$  คน

เพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่อาจหายไปขณะทำการวิจัย 10%

คิดเป็น  $105 + 10 = 115$  คน

### 4. ศึกษารูปแบบการรักษาของหน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์ ดังนี้ (แผนภาพที่ 2)

รูปแบบการรักษาของหน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์ที่ใช้โรงพยาบาล มี 3 รูปแบบ ได้แก่

#### 1. Short Protocol

ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดในวันที่ 2 ของรอบเดือน เพื่อตรวจวัดระดับฮอร์โมน  $E_2$ , LH และ FSH โดยผ่านเกณฑ์ (ระดับ  $E_2 < 50$  พิโคกรัม/มิลลิลิตร LH และ  $FSH \leq 10$  มิลลิไอู/มิลลิลิตร)<sup>(84)</sup> ผู้ป่วยจะได้รับการฉีดยากลุ่ม GnRHa คือ Buselerin<sup>®</sup> 0.2 มิลลิลิตร เข้าใต้ผิวหนัง ร่วมกับยา rec FSH เพื่อกระตุ้นรังไข่ทุกวัน โดยขนาดเริ่มต้นที่ใช้ คือ Follitropin- $\beta$  (Puregon<sup>®</sup>) 150-250 ไอู/วัน หรือ Follitropin- $\alpha$  (Gonal-F<sup>®</sup>) 150-300 ไอู/วัน ติดตามผู้ป่วยโดยอาศัยระดับ  $E_2$

และผลการตรวจอัลตราซาวด์ ถ้าพบว่ามีฟอลลิเคิลขนาด 18 มิลลิเมตร จำนวน 1-3 ใบ แพทย์จะพิจารณาฉีด HCG เพื่อให้ไข่ตก ทำการเก็บไข่หลังจากนั้น 34-36 ชั่วโมง

## 2. Long Protocol

ผู้ป่วยจะมารับยาในกลุ่ม GnRH $\alpha$  คือ Buselerin<sup>®</sup> ชนิดพ่นจมูกก่อนมีรอบเดือน 10 วัน และในวันที่ 2 ของรอบเดือน ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจระดับฮอร์โมน เช่นเดียวกับแบบ Short Protocol กรณีผลเลือดผ่านตามเกณฑ์ ผู้ป่วยจะได้รับยา rec FSH เพื่อกระตุ้นรังไข่ร่วมกับพันยาต่อไป แล้วติดตามผู้ป่วยเช่นเดียวกับแบบ Short Protocol

## 3. GnRH antagonists + rec FSH

ผู้ป่วยได้รับการเจาะเลือดในวันที่ 2 ของรอบเดือน ถ้าผลเลือดผ่านเกณฑ์ ผู้ป่วยจะได้รับยา rec FSH เพียงตัวเดียว จากนั้นติดตามผลอัลตราซาวด์ โดยถ้าพบว่าฟอลลิเคิลอยู่ในขนาด 14 มิลลิเมตร จำนวน 1-3 ใบ จะได้รับยา GnRH antagonists คือ Orgalutran<sup>®</sup> 0.25 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง แล้วติดตามผู้ป่วยเช่นเดียวกับแบบ Short Protocol

ซึ่งผู้ป่วยจะได้รับการรักษาในรูปแบบใดขึ้นอยู่กับอายุ ลักษณะรังไข่ ประวัติการรักษาตาม วิจารณ์ญาณของแพทย์ผู้รักษา

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 2. LONG PROTOCOL

ผู้ป่วยได้รับ Buselerin® ฟันเข้าจุมูก  
ก่อนมีรอบเดือน 10 วัน



$E_2 < 50$  พิโคกรัม/มิลลิลิตร  
 $LH \leq 10$  มิลลิโอยู/มิลลิลิตร  
 $FSH \leq 10$  มิลลิโอยู/มิลลิลิตร

## 1. SHORT PROTOCOL

ผู้ป่วยได้รับ Buselerin® ฉีดใต้ผิวหนัง  
ในวันที่ 3 ของรอบเดือน



rec FSH  
โดยพิจารณาขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ  
ตามอายุและลักษณะรังไข่

## 3. ANTAGONIST

ผู้ป่วยได้รับ Orgalutran® 0.25 มิลลิกรัม  
(ขนาดฟอลลิเคิล 14 มม. จำนวน 1-3 ใบ)

ติดตามผู้ป่วยจากระดับ  $E_2$  และอัลตราซาวด์  
ขนาดฟอลลิเคิลและความหนาผนังมดลูก

ขนาดฟอลลิเคิลมากกว่า 18 มิลลิเมตร  
จำนวน 1-3 ใบ

ฉีด HCG 10,000 โอยู

34 - 36 ชั่วโมง

ทำการเก็บไข่

รูป 5 รูปแบบการรักษาผู้ป่วยของหน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์

## 5. จัดเตรียมและสร้างแบบบันทึกและเครื่องมือ

เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัยนี้ ได้แก่

- 5.1 หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (ภาคผนวก ก)
- 5.2 แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (ภาคผนวก ข) ซึ่งประกอบด้วย วันเกิด น้ำหนัก ส่วนสูง ประวัติการมีบุตรยาก ประวัติการรักษา ประวัติโรคประจำตัว ประวัติสังคม ประวัติการใช้ยาและประวัติแพ้ยา
- 5.3 แบบบันทึกการติดตามผลการรักษาของผู้ป่วย (ภาคผนวก ค) ได้แก่ ข้อมูลขนาดยา รูปแบบการรักษาที่ใช้ ระดับ  $E_2$  ในเลือด ผลการอัลตราซาวด์ขนาดและจำนวน فولลิเคิล จำนวนไข่ที่เก็บได้ รวมทั้งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (CBC ระดับฮีโมโกลบิน ระดับอัลบูมินในเลือด และ CRP
- 5.4 แบบบันทึกอาการและอาการแสดงของกลุ่มอาการรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป (ภาคผนวก ง)
- 5.5 แบบสอบถามและประเมินความรู้ความเข้าใจของผู้ป่วยเกี่ยวกับยาโกนาโดโทรปินที่ได้รับ (ภาคผนวก จ)
- 5.6 เวชระเบียนผู้ป่วยมีบุตรยากของหน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์
- 5.7 เวชระเบียนผู้ป่วยนอกและใน

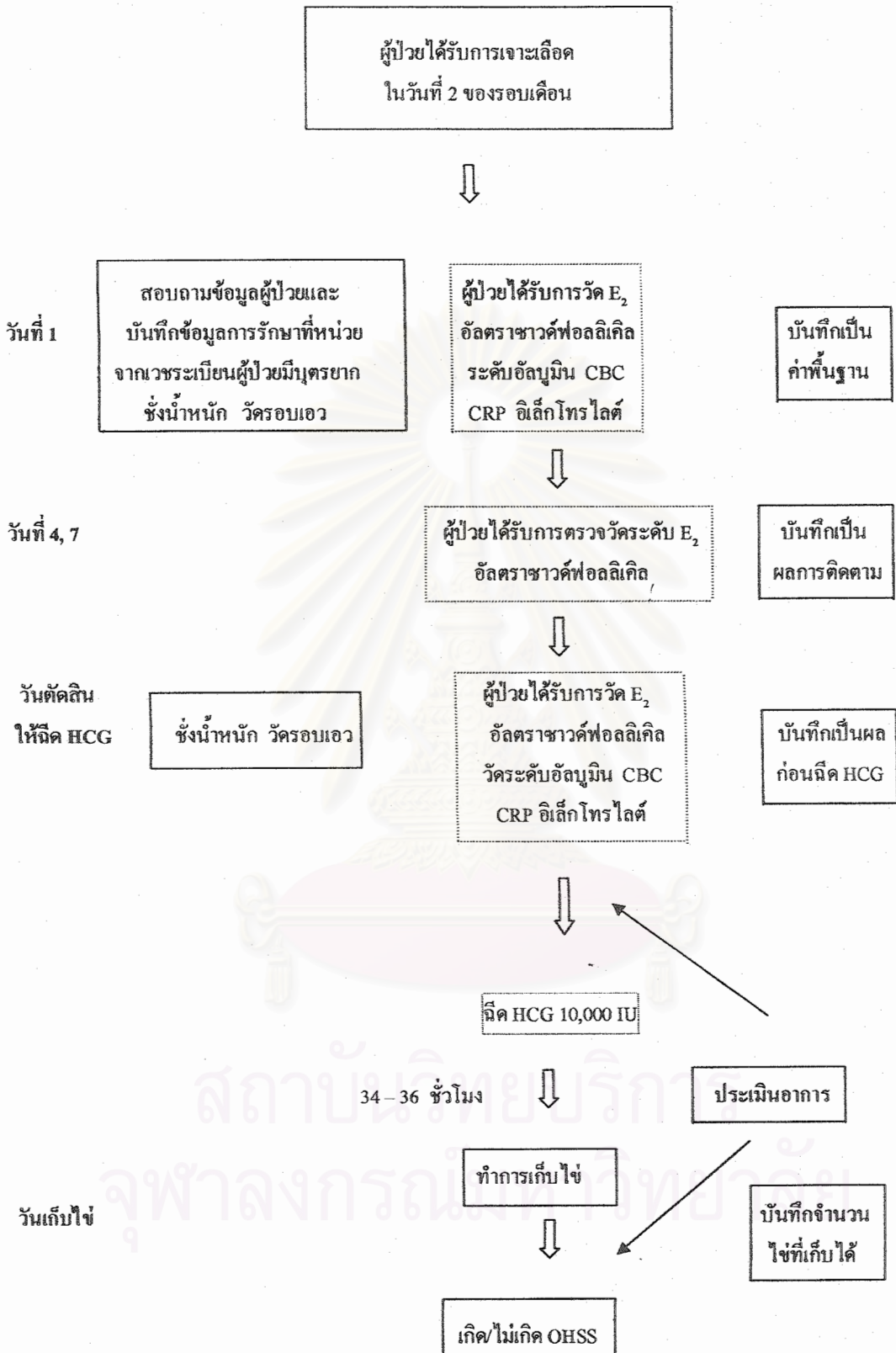
### ขั้นตอนที่ 2 การเก็บรวบรวมข้อมูล

#### 1. การดำเนินการศึกษา (ดังรูป 6)

1.1 เมื่อผู้ป่วยมาทำการเจาะเลือดในวันที่ 2 ของรอบเดือน ผู้วิจัยให้ผู้ป่วยเซ็น ใบยินยอมเข้าร่วมวิจัย จากนั้นพยาบาลจะทำการเจาะเลือด เพื่อตรวจวัดระดับ  $E_2$ , LH และ FSH สำหรับผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย จะได้รับการเจาะเลือดในปริมาณเพิ่มขึ้น เพื่อวัดค่า CBC ระดับฮีโมโกลบิน ระดับอัลบูมินในเลือด และ CRP ถ้าผลเลือดผ่านเกณฑ์ ผู้วิจัยจะทำการสัมภาษณ์ข้อมูลและประวัติการรักษา ซึ่งน้ำหนักและวัตรอบเอว เพื่อใช้เป็นค่าพื้นฐานก่อนได้รับยากระตุ้นรังไข่

1.2 ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดและอัลตราซาวด์เพื่อติดตามผลการรักษาทุก 2 วัน ในระหว่างที่ได้รับยากระตุ้นรังไข่ ซึ่งผู้วิจัยจะทำการสอบถามอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับยา และเมื่อผลอัลตราซาวด์พบขนาด فولลิเคิล 18 มิลลิเมตร จำนวน 1-3 ใบ จะทำการเก็บเลือดผู้ป่วย เพื่อวัดค่า CBC ระดับฮีโมโกลบิน ระดับอัลบูมินในเลือด และ CRP อีกครั้ง ก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยา HCG ฉีดเพื่อกระตุ้นให้ไข่ตก

1.3 ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดอาการแสดง เช่น อึดแน่นท้อง จะได้รับการประเมินอาการจากแพทย์ และผลการอัลตราซาวด์น้ำในช่องท้อง



รูป 6 ขั้นตอนการบันทึกและติดตามข้อมูลที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด OHSS



## 2. การรวบรวมข้อมูล

### 2.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

รวบรวมจากการสัมภาษณ์ข้อมูลพื้นฐานและความรู้ของผู้ป่วย และเก็บข้อมูลประวัติการรักษาจากเวชระเบียนผู้ป่วยมีบุตรยาก ซึ่งได้แก่ วันเกิด น้ำหนัก ส่วนสูง ระยะเวลาการมีบุตรยาก ประวัติการรักษา ประวัติโรคประจำตัว ประวัติทางสังคม ประวัติการใช้ยาและประวัติแพ้ยา

### 2.2 ข้อมูลปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ และผลการรักษาของผู้ป่วย

รวบรวมข้อมูลการรักษาของผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยมีบุตรยาก ซึ่งได้แก่ ระดับ  $E_2$  และผลตรวจด้วยอัลตราซาวด์จำนวนฟอลลิเคิลขนาดต่าง ๆ ในวันที่ 1, 4, 7, วันสุดท้ายก่อนได้รับ HCG และหลังการเก็บไข่ สำหรับระดับอัลบูมินในเลือด CBC, CRP และผลอิเล็กโทรไลต์วันแรกของผู้ป่วยได้รับยาและวันสุดท้ายก่อนได้รับ HCG นั้น ได้จากผลเลือดที่ส่งตรวจ

### 2.3 ข้อมูลการเกิด OHSS

รวบรวมข้อมูลจากแบบบันทึกอาการและอาการแสดงของกลุ่มอาการรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป ร่วมกับผลการตรวจอัลตราซาวด์น้ำในช่องท้อง

## ขั้นตอนที่ 3 วิเคราะห์และประเมินผล

เมื่อรวบรวมข้อมูลที่ได้จากการวิจัยแล้ว นำมาวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติสำหรับข้อมูลทางสังคมศาสตร์ (Statistical Package For Social Science, SPSS for Windows version 10.0) โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและสถิติเชิงอนุมาน เพื่อวิเคราะห์และนำเสนอข้อมูลดังต่อไปนี้

1. วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลร่างกาย ระยะเวลาการใช้ยาโกนาโดโทรปิน ขนาดยาที่ได้รับ จำนวนฟอลลิเคิล และระดับฮอร์โมนก่อนได้รับยา โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาในรูปร้อยละ ความถี่ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน สำหรับข้อมูลความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับยาโกนาโดโทรปินที่ผู้ป่วยได้รับ จะทำการประเมินจากแบบสอบถามในข้อ 1, 2 และ 4-9 โดยถ้าผู้ป่วยตอบถูก 6 ข้อใน 8 ข้อดังกล่าว แสดงว่าผู้ป่วยมีความรู้เกี่ยวกับยาที่ได้รับ
2. วิเคราะห์ข้อมูลการเปรียบเทียบความแตกต่างของปัจจัยเสี่ยง เช่น อายุ ดัชนีมวลร่างกาย ระดับ  $E_2$  จำนวนฟอลลิเคิล จำนวนไข่ที่เก็บได้ ฯลฯ ระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS โดยใช้ Independent t-test หรือ Chi-square test
3. วิเคราะห์ข้อมูลปัจจัยเสี่ยงที่ทำการศึกษา อุบัติการณ์การเกิด OHSS โดยแบ่งเป็นระดับปานกลางและรุนแรง โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาในรูปร้อยละ

4. ความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงกับ OHSS ที่เกิดขึ้น วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ Multiple logistic regression ชนิด Stepwise



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 4

### ผลการวิจัยและอภิปรายผล

ผลการวิจัยแบ่งออกเป็น 3 ส่วน ดังต่อไปนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ส่วนที่ 2 อุบัติการณ์และการวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างตัวแปรที่ทำการศึกษา

ส่วนที่ 3 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรที่ศึกษา

#### ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

##### 1.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยว่าอยู่ในภาวะมีบุตรยาก และได้รับการรักษาโดยวิธี IVF หรือ ICSI ในช่วงที่ทำการศึกษามีจำนวน 164 ราย เมื่อได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับ  $E_2$ , LH และ FSH พบว่า ผู้ป่วยที่มีผลเลือดไม่ผ่านเกณฑ์ (ระดับ  $E_2 < 50$  พิโคกรัม/มิลลิลิตร LH และ FSH  $\leq 10$  มิลลิไอยู/มิลลิลิตร) มีจำนวน 38 ราย และผู้ป่วยจำนวน 9 ราย ยกเลิกการให้ยากลุ่มโกนาโดโทรปินก่อนการฉีด HCG เนื่องจากมีการตอบสนองต่อยาต่ำ ดังนั้นจึงมีผู้เข้าร่วมการวิจัยจำนวน 117 ราย

##### 1.1.1 อายุ น้ำหนัก คชนิมวร่างกาย และรอบเอว

ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษามีอายุเฉลี่ย  $36.80 \pm 4.05$  ปี โดยลักษณะการกระจายของอายุเป็นการกระจายแบบปกติ ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยที่สุด คือ 21 ปี 4 เดือน ผู้ป่วยมารับการรักษาโดยสาเหตุการมีบุตรยากเกิดจากเพศชาย และอายุมากที่สุด คือ 46 ปี 7 เดือน มารับการรักษาเนื่องจากสาเหตุมีบุตรยากทั้งเพศชายและหญิง

น้ำหนักเฉลี่ยเริ่มต้นก่อนได้รับการรักษา คือ  $53.08 \pm 6.96$  กิโลกรัม โดยมีคชนิมวร่างกายเฉลี่ย  $21.20 \pm 2.62$  กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup> สำหรับรอบเอวเฉลี่ยของผู้ป่วย คือ  $27.81 \pm 2.18$  นิ้ว (ดังแสดงในตาราง 4)

ตาราง 4 แสดงข้อมูลอายุ น้ำหนัก คชนิมมวลร่างกาย และรอบเอวของผู้ป่วย (n = 117)

ข้อมูล	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด	ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
อายุ (ปี)	21.30	46.60	36.80 ± 4.05
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	42.00	78.00	53.08 ± 6.96
คชนิมมวลร่างกาย (กิโลกรัม/เมตร <sup>2</sup> )	15.80	30.50	21.20 ± 2.62
รอบเอว (นิ้ว)	23.50	34.00	27.81 ± 2.18

### 1.1.2 อาชีพ

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาชีพรับจ้าง (ร้อยละ 36.8) รองลงมา ได้แก่ รับราชการ (ร้อยละ 28.2) ค้าขาย (ร้อยละ 18.8) แม่บ้าน (ร้อยละ 9.4) และทำงานในหน่วยงานรัฐวิสาหกิจ (ร้อยละ 6.8) ตามลำดับ

### 1.1.3 ระดับการศึกษา

ผู้ป่วยส่วนใหญ่จบการศึกษาในระดับปริญญาตรี รองลงมา คือ สูงกว่าปริญญาตรี (ร้อยละ 22.2) ซึ่งจะเห็นได้ว่า ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาส่วนใหญ่มีระดับการศึกษาสูง และจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย พบว่า ผู้ป่วยมีความรู้เกี่ยวกับยาที่ได้รับ และมีการปฏิบัติตนขณะได้รับยาเป็นอย่างดี เนื่องจากมีการอ่านเอกสารกำกับยา รวมทั้งปฏิบัติตนตามแพทย์สั่งอย่างเคร่งครัด

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตาราง 5 แสดงอาชีพ และระดับการศึกษาของผู้ป่วย (n = 117)

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ร้อยละ
อาชีพ		
รับจ้าง	43	36.8
รับราชการ	33	28.2
ค้าขาย	22	18.8
แม่บ้าน	11	9.4
รัฐวิสาหกิจ	8	6.8
ระดับการศึกษา		
ประถมศึกษา	4	3.4
มัธยมศึกษาตอนต้น	4	3.4
มัธยมศึกษาตอนปลาย	3	2.6
อนุปริญญา	6	5.1
ปริญญาตรี	74	63.2
สูงกว่าปริญญาตรี	26	22.2
จำนวนรวม	117	100.0

## 1.2 ข้อมูลด้านสุขภาพของผู้ป่วย

### 1.2.1 ประวัติโรคประจำตัวและการใช้ยา

ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 117 ราย ส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัวใด ๆ (ร้อยละ 74.3) ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวทั้งสิ้น จำนวน 30 ราย คิดเป็นร้อยละ 25.6 โดยมีโรคภูมิแพ้ ทั้งระบบทางเดินหายใจและผิวหนัง รวม 24 ราย (ร้อยละ 20.5) ผู้ป่วยจำนวน 4 ราย เป็นโรคไมเกรน (ร้อยละ 3.4) เป็นโรคกระเพาะอาหารอักเสบ 1 ราย (ร้อยละ 0.9) และมีโรคความดันโลหิตสูง จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.9)

สำหรับยาที่ผู้ป่วยได้รับนั้น พบว่า ผู้ป่วยที่เป็นโรคภูมิแพ้ ไม่มีผู้ป่วยคนใดรับประทานยาเป็นประจำ เป็นเพียงรับประทานยาแก้แพ้ตามอาการเมื่อเกิดขึ้นเท่านั้น ยาแก้แพ้ที่ผู้ป่วยใช้ ได้แก่ Loratadine, Cetirizine ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคไมเกรนทั้ง 4 ราย รับประทานยาผสม Ergotamine tartrate 1 มิลลิกรัมและ Caffeine 100 มิลลิกรัม (Cafegot®) เฉพาะเวลาเริ่มมีอาการปวดเท่านั้น ส่วนผู้ป่วยที่เป็นโรคกระเพาะอาหารอักเสบ รับประทานยา Omeprazole 20 มิลลิกรัม ร่วมกันยาลดกรด Aluminium Hydroxide และ

Domperidone 10 มิลลิกรัม แต่ในช่วงที่มารับการรักษา ผู้ป่วยไม่ได้รับประทานยาชนิดใด ผู้ป่วยอีก 1 รายที่เกิดโรคความดันโลหิตสูง ได้รับยา Amlodipine ขนาด 5 มิลลิกรัม 1 เม็ดหลังอาหารเช้า

นอกจากนี้ ผู้ป่วยจำนวน 5 ราย (ร้อยละ 4.2) มีการรับประทานวิตามินและอาหารเสริมเป็นประจำทุกวัน โดยวิตามินและอาหารเสริมที่รับประทาน ได้แก่ ธาตุเหล็ก โปรตีนเสริมอาหาร สาทรายสไปรูไลน่า แคลเซียม และวิตามินซี ซึ่งยา วิตามิน หรืออาหารเสริมที่กล่าวมาข้างต้น ไม่มีส่วนประกอบหรือไม่มีผลต่อระดับฮอร์โมน จึงไม่น่ามีผลต่อการกระตุ้นรังไข่ด้วยยา กลุ่มโกนาโดโทรปิน<sup>(85)</sup>

### 1.2.2 ประวัติการแพ้ยา

ผู้ป่วยจำนวน 16 ราย (ร้อยละ 13.7) มีประวัติแพ้ยา โดยมีบัตรแพ้ยา หรือ ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ผู้รักษาอย่างชัดเจน ยาที่แพ้ ได้แก่ ยากลุ่มเพนนิซิลิน (4 ราย) ยากลุ่มซัลฟา (5 ราย) ยากลุ่มเตตราไซคลิกลิน (4 ราย) Amitriptyline (1 ราย) Bupronophine hydrochloride (1 ราย) และ Naproxen (1 ราย)

ผู้ป่วยที่มีการแพ้ยาส่วนใหญ่ มักมีอาการทั่วไป ได้แก่ เกิดผื่นคันตามลำตัวและคอ มีอาการบวมบริเวณหน้าหลังจากรับประทานยา แต่ไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดอาการแพ้รุนแรงถึงขั้นเกิด Anaphylactic shock

ตาราง 6 แสดงประวัติโรคประจำตัวและประวัติแพ้ยาของผู้ป่วย (n = 117)

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ร้อยละ
โรคประจำตัว		
ไม่มีโรคประจำตัว	87	74.3
โรคภูมิแพ้	24	20.5
โรคไมเกรน	4	3.4
โรคกระเพาะอาหารอักเสบ	1	0.9
ความดันโลหิตสูง	1	0.9
ประวัติแพ้ยา		
ไม่มีประวัติแพ้ยา	101	86.3
ยาากลุ่มเพนนิซิลิน	4	3.4
ยาากลุ่มซัลฟา	5	4.2
ยาากลุ่มเตตราไซคลิก	4	3.4
Amitriptyline	1	0.9
Bupronophine hydrochloride	1	0.9
Naproxen	1	0.9
จำนวนรวม	117	100.0

### 1.2.3 ประวัติสังคม

พบว่า ผู้ป่วยทุกคนไม่ดื่มแอลกอฮอล์ หรือ สูบบุหรี่

## 1.3 ข้อมูลการรักษา

### 1.3.1 สาเหตุการมีบุตรยาก และประวัติการรักษา

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยนี้มีระยะเวลาการมีบุตรยาก หรือระยะเวลาที่ต้องการมีบุตร แต่ไม่สามารถมีได้ โดยเฉลี่ย  $5.36 \pm 3.44$  ปี โดยในจำนวนคู่สมรสทั้งหมด พบว่า สาเหตุการมีบุตรยากที่เกิดจากเพศหญิง 70 คู่ คิดเป็นร้อยละ 59.8 จากเพศชาย 9 คู่ (ร้อยละ 7.7) และจากทั้งสองฝ่าย 38 คู่ (ร้อยละ 32.5) เป็นภาวะมีบุตรยากชนิดปฐมภูมิ 102 คู่ คิดเป็นร้อยละ 87.2 และชนิดทุติยภูมิ จำนวน 15 คู่ (ร้อยละ 12.8)

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย จำนวน 116 ราย (ร้อยละ 99.1) เป็นผู้ป่วยที่กระตุ้นรังไข่เพื่อใส่เอง (IVF patient) ส่วนอีก 1 ราย (ร้อยละ 0.9) เป็นผู้ป่วยที่กระตุ้นรังไข่เพื่อใส่ให้กับผู้อื่น

(Oocyte donor) นอกจากนี้ พบว่า มีผู้ป่วยที่ได้รับวินิจฉัยว่าเป็น PCOS จำนวน 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.4

สำหรับประวัติการรักษา พบว่า ผู้ป่วยจำนวน 100 ราย (ร้อยละ 85.5) เคยได้รับการรักษามาก่อน โดยผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยวิธีฉีดเชื้อมาก่อนเข้าร่วมการวิจัยมีจำนวน 53 ราย (ร้อยละ 45.3) ผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉีดเชื้อ และเคยทำ IVF (หรือ ICSI หรือ GIFT) มาก่อน 21 ราย (ร้อยละ 18.0) ผู้ป่วยที่เคยทำ IVF (หรือ ICSI หรือ GIFT) เพียงอย่างเดียวมาก่อน จำนวน 26 ราย (ร้อยละ 22.2) ที่เหลืออีก 17 ราย (ร้อยละ 14.5) ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ดังตาราง 7

ตาราง 7 แสดงสาเหตุการมีบุตรยาก และประวัติการรักษาของผู้เข้าร่วมวิจัย

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย (คู่)	ร้อยละ
สาเหตุการมีบุตรยาก		
เพศหญิง	70	59.8
เพศชาย	9	7.7
เพศหญิงและชาย	38	32.5
ชนิดการมีบุตรยาก		
ชนิดปฐมภูมิ	102	87.2
ชนิดทุติยภูมิ	15	12.8
ประวัติรักษา		
ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน	17	14.5
เคยฉีดเชื้อ	53	45.3
เคยฉีดเชื้อ และ IVF (หรือ ICSI หรือ GIFT)	21	18.0
เคยทำ IVF (หรือ ICSI หรือ GIFT)	26	22.2
จำนวนรวม	117	100.0

1.3.2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มได้รับยากลุ่มโกนาโดโทรปินก่อนการรักษา ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจระดับฮอร์โมนและเคมีในเลือด ซึ่งแสดงผลในตาราง ดังนี้



ตาราง 8 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มได้รับยากลุ่มโกนาโดโทรปิน

ตาราง 8.1 แสดงผลฮอร์โมนก่อนเริ่มการรักษา

ข้อมูล	ค่าปกติ	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด	ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
ระดับ E <sub>2</sub> (พิโคกรัม/มิลลิลิตร)	< 50	21.00	50.00	24.02 ± 11.25
LH (มิลลิไอยู/มิลลิลิตร)	≤ 10	0.07	7.20	3.22 ± 1.84
FSH (มิลลิไอยู/มิลลิลิตร)	≤ 10	0.80	8.90	4.12 ± 2.06

ก่อนเริ่มต้นการรักษา ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการเจาะวัดระดับฮอร์โมนก่อนเริ่มให้ยากระตุ้นเพื่อตรวจวัดภาวะกีดการทำงานของรังไข่หลังจากใช้ยา GnRH analogs โดยมีเกณฑ์ คือ E<sub>2</sub> น้อยกว่า 50 พิโคกรัม/มิลลิลิตร FSH และ LH น้อยกว่า 10 มิลลิไอยู/มิลลิลิตร นอกจากนี้สำหรับการวิจัยนี้มีการเจาะวัดระดับ CBC อิเล็กโทรไลต์ อัลบูมิน และค่า CRP เพิ่ม ซึ่งมีค่าพื้นฐานก่อนเริ่มให้ยา ดังแสดงในตารางที่ 8.2 และ 8.3

ตาราง 8.2 แสดงผลการตรวจ CBC ก่อนเริ่มการรักษา

ข้อมูล	ค่าปกติ	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด	ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน	จำนวนผู้ป่วย ที่มีค่าผิดปกติ (ค่าต่ำ, ค่าสูง)
ฮีโมโกลบิน (กรัม/เดซิลิตร)	12-16	10.30	14.40	12.34 ± 0.97	35, 0
ฮีมาโตคริต (%)	36-46	31.40	43.00	37.44 ± 2.94	29, 0
เม็ดเลือดแดง (x 10 <sup>6</sup> /ไมโครลิตร)	4.2-5.4	3.54	5.92	4.41 ± 0.47	39, 6
เม็ดเลือดขาว (x 10 <sup>3</sup> /ไมโครลิตร)	4.5-11	3.65	12.22	6.01 ± 1.46	14, 1

ตาราง 8.2 แสดงผลการตรวจ CBC ก่อนเริ่มการรักษา (ต่อ)

ข้อมูล	ค่าปกติ	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด	ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	จำนวนผู้ป่วยที่มีค่าผิดปกติ (ค่าต่ำ, ค่าสูง)
นิวโทรฟิล (%)	45-74	39.70	85.20	57.79 $\pm$ 7.57	5, 2
เกล็ดเลือด ( $\times 10^3$ /ไมโครลิตร)	150-440	129.00	455.00	261.93 $\pm$ 59.59	2, 1

ตาราง 8.3 แสดงผลอัลบูมิน อิเล็กโทรไลต์ และ CRP ก่อนเริ่มการรักษา

ข้อมูล	ค่าปกติ	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด	ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	จำนวนผู้ป่วยที่มีค่าผิดปกติ (ค่าต่ำ, ค่าสูง)
อัลบูมิน (กรัม/เดซิลิตร)	3.4-5.5	3.80	5.00	4.43 $\pm$ 0.25	0, 0
โซเดียม (มิลลิโมล/ลิตร)	135-145	135.00	146.00	140.07 $\pm$ 2.28	0, 1
โพแทสเซียม (มิลลิโมล/ลิตร)	3.5-5.5	3.30	5.00	4.10 $\pm$ 0.31	2, 0
คลอไรด์ (มิลลิโมล/ลิตร)	95-105	97.00	109.00	103.89 $\pm$ 2.35	0, 31
คาร์บอนไดออกไซด์ (มิลลิโมล/ลิตร)	22-32	17.00	28.00	23.21 $\pm$ 2.40	27, 0
CRP (มิลลิกรัม/ลิตร)	0.0-7.1	0.00	1.85	0.17 $\pm$ 0.08	0, 0

จากตารางข้างต้น แสดงข้อมูลโดยรวมของผู้ป่วยทั้งหมดก่อนเริ่มให้ยากุ่ม โกลนาโด โทโรปินกระตุ้นรังไข่ ซึ่งมีผู้ป่วยบางส่วนมีค่าที่ผิดปกติจากค่าปกติ แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยสามารถเริ่มต้นการรักษาโดยให้ยากุ่ม โกลนาโด โทโรปินได้ เนื่องจากค่า CBC อัลบูมิน อิเล็กโทรไลต์ และ

CRP ไม่ได้นำมาใช้เป็นเกณฑ์ในการเริ่มต้นให้ยา แต่ใช้เป็นข้อมูลเพื่อติดตามความปลอดภัยจากการให้ยา

### 1.3.3. Protocol และชนิดของโกนาโดโทรปินที่ผู้ป่วยได้รับ

แพทย์พิจารณาเริ่มให้การรักษาก่อนผู้ป่วย โดยผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ Short Protocol จำนวน 44 ราย (ร้อยละ 37.6) Long Protocol 54 ราย (ร้อยละ 46.2) และ Antagonists 19 ราย (ร้อยละ 16.2) และพิจารณาให้ยาโกนาโดโทรปินกระตุ้นชนิดเบต้า คือ Puregon<sup>®</sup> จำนวน 99 ราย (ร้อยละ 84.6) และชนิดอัลฟา คือ Gonaf-F<sup>®</sup> 18 ราย (ร้อยละ 15.4)

## ส่วนที่ 2 อุบัติการณ์และการวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างตัวแปรที่ทำการศึกษา

จากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจำนวน 117 ราย เกิด OHSS จำนวน 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 12.0 เป็นระดับปานกลางจำนวน 13 ราย (ร้อยละ 11.1) และระดับรุนแรง จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.9) ส่วนผู้ป่วยที่เหลือโดยส่วนใหญ่ มักมีอาการอึดแน่นท้องในช่วงวันที่ 7-9 ของการได้รับยาโกนาโดโทรปินก่อนมีการฉีด HCG ขนาดสูง โดยอาการที่เกิดขึ้นอยู่ในระดับเล็กน้อย ผู้ป่วยสามารถทนได้และไม่รบกวนชีวิตประจำวันของผู้ป่วย นอกจากนี้พยาบาลมีการแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานไข่ขาว ซึ่งมีอัลบูมิน ทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ผู้วิจัยจึงไม่ได้ทำการประเมินผลในระดับอาการดังกล่าว

ผู้ป่วยที่เกิด OHSS ระดับปานกลาง 13 ราย มาพบแพทย์ด้วยอาการอึดแน่นท้องมากหลังจากเก็บไข่ประมาณ 4-8 วัน สำหรับรายที่ไม่ได้ใส่ตัวอ่อนทันทีหรือมีการแช่แข็งตัวอ่อน (10 ราย) (Early onset) ส่วนผู้ป่วยที่ใส่ตัวอ่อนทันที (Late onset) มักเกิดอาการหลังจากใส่ตัวอ่อนประมาณ 3-7 วัน (3 ราย) เนื่องจากในช่วงนี้ผู้ป่วยจะได้รับ HCG เพื่อให้ผนังมดลูกเหมาะสมแก่การฝังตัวของตัวอ่อน (Luteal Support) ซึ่ง HCG เป็นปัจจัยสำคัญกระตุ้นให้เกิด OHSS ได้<sup>(7, 8, 12, 33, 72)</sup> ผู้ป่วยจำนวน 5 รายได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ตรวจพบน้ำในช่องท้อง ส่วนที่เหลือ 8 รายได้รับ 20% อัลบูมิน 50 มิลลิลิตร หยดเข้าหลอดเลือดดำ โดยไม่ได้เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

ผู้ป่วยที่เกิด OHSS ระดับรุนแรง จำนวน 1 ราย มีอาการหอบเหนื่อย ไอ นอนราบไม่ได้ คลื่นไส้ อาเจียน และมีอาการอึดแน่นท้องหลังจากใส่ตัวอ่อน 5 วัน มีอาการแขนขาบวม ตรวจพบน้ำในช่องท้อง เมื่อตรวจเลือดพบความเข้มข้นของเลือดสูง (Hematocrit = 49%) ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำเล็กน้อย (3.3 กรัม/เดซิลิตร) ซึ่งได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

รูป 7 แสดงอุบัติการณ์เกิด OHSS ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย



ในรายที่ได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ทั้งที่เกิด OHSS ในระดับปานกลางและรุนแรง จำนวน 6 ราย แพทย์จะทำการติดตามผู้ป่วยโดยจดบันทึกสัญญาณชีพ (Vital sign) ปริมาณน้ำที่ได้รับและปัสสาวะ วัดรอบเอววันละครั้ง และมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ได้แก่ CBC การตรวจปัสสาวะ (Urinalysis) การแข็งตัวของเลือด การทำงานของตับและไตจากผล Blood Urea Nitrogen (BUN) และครีเอตินิน นอกจากนี้ได้ให้การรักษาโดยการให้สารน้ำและสารละลาย อัลบูมิน ได้แก่ 5% D/N/2 1000 มิลลิลิตรร่วมกับ 20% อัลบูมิน 50 มิลลิลิตร โดยหยดเข้าทางหลอดเลือดดำช้า ๆ ทุก 6 ชั่วโมง จนผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น นอกจากนี้ในรายที่เกิดภาวะน้ำเกิน แพทย์จะพิจารณาให้ยา Furosemide 20 มิลลิกรัม เข้าทางหลอดเลือดดำหลังจากได้รับสารละลายอัลบูมิน เพื่อทำการขับน้ำในหลอดเลือดออกจากร่างกาย

เมื่อทำการวิเคราะห์ปัจจัยที่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS ทั้งตัวแปรเชิงคุณภาพ และเชิงปริมาณ โดยใช้สถิติ Chi-square test และ Independent t-test ตามลำดับ ได้ผลดังตาราง 9

ตาราง 9 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของตัวแปรเชิงคุณภาพระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS

ข้อมูลผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย ที่เกิด OHSS (%) (n = 14)	จำนวนผู้ป่วย ที่ไม่เกิด OHSS (%) (n = 103)	p value
สาเหตุการเกิด			
หญิง	6 (42.9)	63 (61.2)	p = 0.444
ชาย	1 (7.1)	8 (7.8)	
ทั้งสองฝ่าย	7 (50.0)	32 (31.1)	
โรคประจำตัว			
ไม่มีโรคประจำตัว	11 (78.6)	76 (73.8)	p = 0.930
มีโรคประจำตัว	3 (21.4)	27 (26.2)	
ประวัติแพ้ยา			
ไม่มีประวัติแพ้ยา	12 (85.7)	89 (86.4)	p = 0.944
แพ้ยา	2 (14.3)	14 (13.6)	
Protocol			
Short	2 (14.3)	42 (40.8)	p = 0.066
Long	11 (78.6)	43 (41.7)	
Antagonist	1 (7.1)	18 (17.5)	
ชนิดของโกนาโดโทรปิน			
Follitropin- $\beta$ (Puregon <sup>®</sup> )	12 (85.7)	87 (84.5)	p = 0.903
Follitropin- $\alpha$ (Gonal-F <sup>®</sup> )	2 (14.3)	16 (15.5)	
ประวัติการรักษา			
ไม่เคย	3 (21.4)	14 (13.6)	p = 0.435
เคย	11 (78.6)	89 (86.4)	

ตาราง 9 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของตัวแปรเชิงคุณภาพ  
ระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS (ต่อ)

ข้อมูลผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย ที่เกิด OHSS (%) (n = 14)	จำนวนผู้ป่วย ที่ไม่เกิด OHSS (%) (n = 103)	p value
ชนิดผู้ป่วย			
IVF patient	14 (100.0)	102 (99.0)	p=0.711
Oocyte donor	0 (0.0)	1 (1.0)	
PCOS***			
ไม่เป็น	9 (64.3)	97 (94.2)	p = 0.000**
เป็น	5 (35.7)	6 (5.8)	

\* p &lt; 0.05

\*\* p &lt; 0.01

\*\*\* ปัจจัยเสี่ยงที่พิจารณา

จากตาราง 9 พบว่า ตัวแปรเชิงคุณภาพที่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS คือ การเป็น PCOS เพียงตัวแปรเดียว ส่วนตัวแปรอื่น ๆ ได้แก่ สาเหตุการเกิด โรคประจำตัวที่เป็น ประวัติแพ้ยา Protocol ที่ผู้ป่วยได้รับ ชนิดของโกนาโดโทรปิน ประวัติการรักษา และชนิดผู้ป่วย ล้วนให้ผลต่อการเกิด OHSS ไม่แตกต่างกัน สอดคล้องกับการวิจัยของ MacDougall M.J.<sup>(42)</sup> และ Delvigne A.<sup>(20)</sup> ซึ่งพบผู้ป่วยที่เกิด OHSS มีภาวะ PCOS มากกว่ากลุ่มควบคุม เนื่องจากเมื่อผู้ป่วยภาวะ PCOS ได้รับยากระตุ้นใน Protocol เดียวกัน ผู้ป่วย PCOS จะมีการตอบสนองต่อยากระตุ้นได้ ไวกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะนี้ นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่มีภาวะ PCOS จะมีจำนวนฟอลลิเคิลเริ่มต้นก่อนถูกกระตุ้นมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ PCOS<sup>(12, 86-88)</sup> ซึ่งสำหรับผลการวิจัยครั้งนี้พบว่า ผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดภาวะ PCOS มีจำนวนฟอลลิเคิลเริ่มต้นเป็น  $17.0 \pm 8.6$  ใบ และ  $10.0 \pm 5.34$  ใบ ตามลำดับ ส่วนข้อมูลความแตกต่างของตัวแปรเชิงปริมาณของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS แสดงดังตาราง 10 โดยแบ่งเป็นข้อมูลการรักษา ข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ผล CBC ผลอิเล็กโทรไลต์ อัลบูมิน และ CRP

ตาราง 10 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของตัวแปรเชิงปริมาณ ระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS

ตาราง 10.1 แสดงข้อมูลการรักษาระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS

ข้อมูลผู้ป่วย	ค่าเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ เกิด OHSS (n = 14) (ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด)	ค่าเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ ไม่เกิด OHSS (n = 103) (ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด)	p value	95% CI	
				ค่าต่ำ	ค่าสูง
อายุ (ปี)***	32.31 ± 2.05 (21.3 - 37.6)	37.41 ± 3.59 (27.1 - 46.6)	p = 0.000**	2.782	7.141
ดัชนีมวลร่างกาย (กิโลกรัม/เมตร <sup>2</sup> )***	19.51 ± 6.98 (15.8 - 22.6)	23.32 ± 7.62 (16.9 - 30.5)	p = 0.012*	0.435	3.420
ผลต่างรอบเอว (นิ้ว)	0.50 ± 0.34 (0 - 4)	0.40 ± 0.11 (-2 - 2)	p = 0.778	- 0.777	0.583
ระดับ E <sub>2</sub> ก่อนฉีด hCG (พิโคกรัม/มิลลิลิตร)***	6230.70 ± 3619.92 (2676.90 - 13314.40)	2602.51 ± 1967.06 (314.40 - 9144.60)	p = 0.000**	- 4885.96	- 2319.07
ระยะเวลามีบุตรยาก (ปี)	4.00 ± 2.23 (2 - 13)	5.54 ± 3.54 (0 - 16)	p = 0.180	- 6.390	3.372
ขนาดยาทั้งหมด (ไอยู) ***	1658.33 ± 443.56 (1100 - 2500)	1910.74 ± 441.61 (1050 - 3300)	p = 0.064	-14.75	519.55
ระยะเวลาที่ได้รับยา โกนาโคโทรปิน (วัน)	8.36 ± 2.17 (8 - 11)	8.84 ± 1.42 (6 - 13)	p = 0.948	- 0.780	0.830

\* p < 0.05

\*\* p < 0.01

\*\*\* ปัจจัยเสี่ยงที่พิจารณา

ตาราง 10.1 แสดงข้อมูลการรักษาระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS (ต่อ)

ข้อมูลผู้ป่วย	ค่าเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ เกิด OHSS (n = 14) (ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด)	ค่าเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ ไม่เกิด OHSS (n = 103) (ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด)	p value	95% CI	
				ค่าต่ำ	ค่าสูง
จำนวนฟอลลิเคิลทั้งหมด หลังกระตุ้น (ใบ) ***	24.21 ± 15.89 (8 - 68)	11.56 ± 6.14 (2 - 24)	p = 0.000**	- 17.610	- 8.390
- จำนวนฟอลลิเคิลไม่สมบูรณ์	6.79 ± 5.71 (0 - 18)	3.52 ± 2.82 (0 - 13)	p = 0.001**	- 5.350	- 1.560
- จำนวนฟอลลิเคิลขนาดเล็ก	5.36 ± 3.80 (2 - 17)	2.72 ± 2.59 (0 - 11)	p = 0.002**	- 4.250	- 1.030
- จำนวนฟอลลิเคิลขนาด ปานกลาง	6.71 ± 6.05 (1 - 29)	2.69 ± 2.24 (0 - 8)	p = 0.000**	- 5.910	- 2.190
- จำนวนฟอลลิเคิลขนาดใหญ่	5.36 ± 3.71 (1 - 15)	2.67 ± 1.74 (0 - 8)	p = 0.000**	- 4.050	- 1.650
จำนวนไข่ที่เก็บได้ทั้งหมด (ใบ) ***	20.71 ± 11.98 (11 - 45)	8.91 ± 5.27 (0 - 21)	p = 0.000**	- 15.800	- 8.360

\* p < 0.05

\*\* p < 0.01

\*\*\* ปัจจัยเสี่ยงที่พิจารณา



ตาราง 10.2 แสดงข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS

ตาราง 10.2.1 แสดงผล CBC ระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS

ข้อมูลผู้ป่วย	ค่าเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ เกิด OHSS (n = 14) (ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด)	ค่าเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ ไม่เกิด OHSS (n = 103) (ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด)	p value	95% CI	
				ค่าต่ำ	ค่าสูง
ฮีโมโกลบิน (กรัม/เดซิลิตร)					
- ก่อนกระตุ้น	12.83 ± 0.72 (11.8 - 14.0)	12.28 ± 0.96 (8.4 - 14.4)	p = 0.062	- 1.135	0.028
- หลังกระตุ้น	12.50 ± 0.46 (11.3 - 13.1)	12.10 ± 0.90 (9.5 - 14.2)	p = 0.282	- 0.873	0.257
ฮีมาโตคริต (%)					
- ก่อนกระตุ้น	38.71 ± 2.31 (36.1 - 43.0)	37.32 ± 2.94 (26.6 - 42.7)	p = 0.114	- 3.191	0.348
- หลังกระตุ้น	38.41 ± 2.32 (34.5 - 41.9)	36.94 ± 2.66 (29.9 - 43.2)	p = 0.203	- 2.806	0.604
เม็ดเลือดแดง (x 10 <sup>6</sup> /ไมโครลิตร)					
- ก่อนกระตุ้น	4.18 ± 0.21 (3.79 - 5.00)	4.43 ± 0.48 (3.54 - 5.92)	p = 0.081	0.031	0.533
- หลังกระตุ้น	4.15 ± 0.27 (3.77 - 4.91)	4.34 ± 0.45 (3.47 - 5.59)	p = 0.101	0.047	0.522
เม็ดเลือดขาว (x 10 <sup>3</sup> /ไมโครลิตร)					
- ก่อนกระตุ้น	5.99 ± 0.87 (4.11 - 9.20)	6.00 ± 1.50 (3.65 - 12.22)	p = 0.974	- 0.873	0.903
- หลังกระตุ้น	8.80 ± 2.16 (5.75 - 14.38)	7.50 ± 1.54 (3.92 - 11.13)	p = 0.044*	- 2.116	- 0.027

ตาราง 10.2.1 แสดงผล CBC ระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS (ต่อ)

ข้อมูลผู้ป่วย	ค่าเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ เกิด OHSS (n = 14) (ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด)	ค่าเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ ไม่เกิด OHSS (n = 103) (ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด)	p value	95% CI	
				ค่าต่ำ	ค่าสูง
นิวโทรฟิล (%)					
- ก่อนกระตุ้น	54.60 ± 6.78 (44.60 – 70.20)	58.24 ± 7.46 (39.70 – 85.20)	p = 0.123	- 9.863	8.124
- หลังกระตุ้น	71.04 ± 8.03 (53.00 – 85.10)	65.51 ± 6.70 (39.30 – 84.80)	p = 0.005**	- 9.802	- 0.785
เกล็ดเลือด (x 10 <sup>3</sup> /ไมโครลิตร)					
- ก่อนกระตุ้น	253.08 ± 45.16 (172.00 – 355.00)	262.78 ± 59.98 (129.00 – 455.00)	p = 0.589	- 26.29	46.10
- หลังกระตุ้น	245.92 ± 47.05 (161.00 – 325.00)	256.40 ± 55.73 (147.0 – 408.00)	p = 0.370	- 19.54	52.04

\* p < 0.05

\*\* p < 0.01

ตาราง 10.2.2 แสดงผลอัลบูมิน อิเล็กโทรไลต์ และ CRP ระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS

ข้อมูลผู้ป่วย	ค่าเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ เกิด OHSS (n = 14) (ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด)	ค่าเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ ไม่เกิด OHSS (n = 103) (ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด)	p value	95% CI		
				ค่าต่ำ	ค่าสูง	
อัลบูมิน (กรัม/เดซิลิตร)	- ก่อนกระตุ้น	4.40 ± 0.24 (3.90 - 4.90)	4.43 ± 0.24 (3.80 - 5.00)	p = 0.704	- 0.122	0.180
	- หลังกระตุ้น	4.20 ± 0.23 (3.80 - 4.60)	4.38 ± 0.23 (4.00 - 5.10)	p = 0.083	- 0.017	0.280
โซเดียม (มิลลิโมล/ลิตร)	- ก่อนกระตุ้น	140.75 ± 1.80 (138.00 - 142.00)	139.98 ± 2.28 (135.00 - 146.00)	p = 0.278	- 2.140	0.620
	- หลังกระตุ้น	138.25 ± 2.15 (134.00 - 142.00)	138.78 ± 2.28 (134.00 - 145.00)	p = 0.556	- 1.04	1.920
โพแทสเซียม (มิลลิโมล/ลิตร)	- ก่อนกระตุ้น	4.03 ± 0.31 (3.40 - 5.00)	4.13 ± 0.36 (3.30 - 6.10)	p = 0.316	- 0.106	0.026
	- หลังกระตุ้น	4.10 ± 0.28 (3.70 - 4.60)	4.11 ± 0.48 (3.50 - 6.70)	p = 0.805	- 0.311	0.242
คลอไรด์ (มิลลิโมล/ลิตร)	- ก่อนกระตุ้น	103.92 ± 1.49 (101.00 - 106.00)	103.88 ± 2.40 (97.00 - 109.00)	p = 0.971	- 1.460	1.400
	- หลังกระตุ้น	103.08 ± 2.13 (98.00 - 105.00)	102.46 ± 2.31 (96.00 - 108.00)	p = 0.403	- 2.140	0.870

ตาราง 10.2.2 แสดงผลอัลบูมิน อิเล็กโทรไลต์ และ CRP ระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS (ต่อ)

ข้อมูลผู้ป่วย	ค่าเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ เกิด OHSS (n = 14) (ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด)	ค่าเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ ไม่เกิด OHSS (n = 103) (ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด)	p value	95% CI	
				ค่าต่ำ	ค่าสูง
คาร์บอนไดออกไซด์ (มิลลิโมล/ลิตร)					
- ก่อนกระตุ้น	22.58 ± 2.68 (17.00 - 26.00)	23.39 ± 2.52 (17.00 - 32.00)	p = 0.302	- 13.550	20.890
- หลังกระตุ้น	23.18 ± 1.40 (21.00 - 25.00)	24.38 ± 2.29 (18.00 - 30.00)	p = 0.094	- 0.200	2.620
Anion Gap (มิลลิโมล/ลิตร)					
- ก่อนกระตุ้น	17.67 ± 2.72 (13.50 - 21.30)	16.93 ± 3.09 (16.70 - 25.20)	p = 0.462	- 2.569	1.175
- หลังกระตุ้น	16.01 ± 3.20 (11.00 - 22.50)	15.85 ± 2.74 (15.70 - 22.70)	p = 0.780	- 2.091	1.574
CRP (มิลลิกรัม/ลิตร)					
- ก่อนกระตุ้น	0.084 ± 0.155 (0.100 - 0.730)	0.177 ± 0.304 (0.000 - 0.750)	p = 0.319	- 0.092	0.280
- หลังกระตุ้น	0.142 ± 0.272 (0.000 - 1.350)	0.136 ± 0.211 (0.000 - 0.940)	p = 0.934	- 0.143	0.134

\* p < 0.05

\*\* p < 0.01

จากผลการวิเคราะห์ความแตกต่างของตัวแปรเชิงปริมาณระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS ทั้งข้อมูลการรักษา และข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่าตัวแปรที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลร่างกาย ระดับ  $E_2$  ก่อนฉีด HCG จำนวนฟอลลิเคิลทั้งหมดหลังกระตุ้นในทุกขนาด จำนวนไข่ที่เก็บได้ ปริมาณเม็ดเลือดขาว และนิวโทรฟิล

ส่วนขนาดยาโกนาโดโทรปิน พบว่าผู้ป่วยที่เกิด OHSS มีการใช้ยาในขนาดโดยรวมไม่แตกต่างกัน ทั้งนี้เนื่องจากในระหว่างการรักษามีการควบคุมขนาดยา โดยแพทย์จะมีการปรับขนาดยาตามการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วย ซึ่งสังเกตจากระดับ  $E_2$  ที่เพิ่มขึ้น และผลอัลตราซาวด์ขนาดและจำนวนฟอลลิเคิล ถ้าพบว่าผู้ป่วยมีความไวต่อการตอบสนองต่อยามาก กล่าวคือ มีระดับ  $E_2$  เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วใน 2-3 วัน จะพิจารณาลดขนาดยาลง รวมทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด OHSS พบว่า ร้อยละ 35.7 มีภาวะ PCOS ซึ่งแพทย์จะพิจารณาเริ่มให้ยากุ่มโกนาโดโทรปินในขนาดต่ำ ๆ ก่อน เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีมีความไวต่อการตอบสนองต่อยาสูง จึงอาจส่งผลต่อการวิเคราะห์ผลในปัจจุบันนี้ได้

## 1. อายุ

พบว่าผู้ป่วยที่เกิด OHSS มีอายุน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิด OHSS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) คือ  $32.31 \pm 2.05$  ปี และ  $37.41 \pm 3.59$  ปี ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยที่ผ่านมา<sup>(17, 20, 39)</sup> ทั้งนี้อาจเนื่องจากรังไข่ของผู้ป่วยที่มีอายุน้อยจะมีจำนวนตัวรับต่อยาโกนาโดโทรปินมากกว่า รวมทั้งมีจำนวนฟอลลิเคิลที่ตอบสนองต่อยาได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีอายุมาก<sup>(8)</sup>

## 2. ดัชนีมวลร่างกาย

ผู้ป่วยที่เกิด OHSS มีค่าดัชนีมวลร่ากายน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดกลุ่มอาการนี้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) โดยดัชนีมวลร่างกายในกลุ่มที่เกิดและไม่เกิด OHSS เป็น  $19.51 \pm 6.98$  และ  $23.32 \pm 7.62$  กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup> ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับการวิจัยของ Navot D. และคณะ<sup>(17)</sup> ซึ่งพบความสัมพันธ์ระหว่างดัชนีมวลร่างกายกับการเกิด OHSS กล่าวคือ ดัชนีมวลร่างกายของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS เป็น 19.97 และ 22.03 ตามลำดับ ซึ่งจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยที่เกิด OHSS ในการวิจัยต่างประเทศและในประเทศไทยมีดัชนีมวลร่างกายค่อนข้างใกล้เคียงกัน

สำหรับผู้ป่วย PCOS ซึ่งมีความไวต่อการตอบสนองต่อยาโกนาโดโทรปินสูง และเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งของการเกิด OHSS ผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ก็มีลักษณะอ้วน ดัชนีมวลร่างกายสูง<sup>(62)</sup> แต่จากการวิจัยนี้ พบว่าผู้ป่วยที่เกิด OHSS กลับมีดัชนีมวลร่ากายน้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่เกิดกลุ่ม

อาการนี้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงทำการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบระหว่างดัชนีมวลร่างกายของผู้ป่วย PCOS ที่เกิดและไม่เกิด OHSS แสดงผลดังตาราง 11

ตาราง 11 แสดงการเปรียบเทียบดัชนีมวลร่างกายของผู้ป่วย PCOS ที่เกิดและไม่เกิด OHSS

ปัจจัย	ผู้ป่วยที่เกิด OHSS (n = 5/14)	ผู้ป่วยที่ไม่เกิด OHSS (n = 6/103)	p value
ดัชนีมวลร่างกาย (กิโลกรัม/เมตร <sup>2</sup> )	18.57 ± 2.29	23.19 ± 3.06	p = 0.034

จากตาราง 11 พบว่าผู้ป่วย PCOS ที่เกิด OHSS มีดัชนีมวลร่างกายน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิด กลุ่มอาการนี้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วย PCOS ที่มีดัชนีมวลร่างกายน้อยกว่ามีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด OHSS มากกว่าผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลร่างกายมาก ดังนั้น ในการเฝ้าระวังการเกิด OHSS จึงควรพิจารณาถึงปัจจัยดังกล่าวข้างต้นด้วย

### 3. ระดับ $E_2$ ก่อนฉีด HCG

ในผู้ป่วยที่เกิด OHSS มีค่า  $E_2$  ก่อนฉีด HCG สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิด OHSS อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) โดยมีค่าเฉลี่ยเป็น  $6230.70 \pm 3619.92$  และ  $2602.51 \pm 1967.06$  พิโคกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มที่เกิด OHSS ที่มีระดับ  $E_2$  ก่อนฉีด HCG ต่ำสุดและสูงสุด มีค่าเป็น 2,676.90 และ 13,314.40 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่เกิด OHSS มีระดับ  $E_2$  ก่อนฉีด HCG ต่ำสุดและสูงสุดมีค่าเป็น 314.40 และ 9,144.60 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งจากการวิจัยของ Asch R.H. และคณะ<sup>(19)</sup> ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด OHSS สูงจำนวน 637 คน พบว่า ไม่มีผู้ป่วยที่มีระดับ  $E_2$  น้อยกว่า 3,500 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ที่เกิด OHSS แต่จากการวิจัยนี้ ผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิด OHSS มีค่า  $E_2$  ก่อนฉีด HCG น้อยกว่า 3,500 พิโคกรัม/มิลลิลิตร จำนวน 2 ราย นอกจากนี้ผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่เกิด OHSS บางรายก็ยังมีระดับ  $E_2$  ก่อนฉีด HCG สูงถึง 9,144.60 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ดังนั้นเห็นได้ว่า ระดับ  $E_2$  ก่อนฉีด HCG เพียงค่าเดียวจึงไม่เพียงพอสำหรับเป็นพารามิเตอร์ในการติดตามผู้ป่วยที่มีโอกาสเสี่ยงสูงต่อการเกิด OHSS

### 4. จำนวนฟอลลิเคิลทั้งหมดหลังกระตุ้น

พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่เกิด OHSS มีจำนวนฟอลลิเคิลทั้งหมดหลังกระตุ้น (ก่อนฉีด HCG) มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่เกิดอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) คือ  $24.21 \pm 15.89$  และ  $11.56 \pm 6.14$  ใบ

ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับการวิจัยของ Blankstein J. และคณะ<sup>(75)</sup> กล่าวคือ พบความแตกต่างของจำนวนฟอลลิเคิลทั้งหมดระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเช่นกัน โดยผู้ป่วยที่เกิด OHSS ระดับปานกลางถึงรุนแรง มักจะมีฟอลลิเคิลที่มีขนาดเล็กและปานกลางมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด OHSS แต่ในการวิจัยนี้ พบความแตกต่างของฟอลลิเคิลในทุกขนาด

### 5. จำนวนไข่ที่เก็บได้ทั้งหมด

จากผลการวิจัยพบว่า จำนวนไข่ที่เก็บได้ทั้งหมดในกลุ่มที่เกิด OHSS มีจำนวนมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) คือ  $20.71 \pm 11.98$  และ  $8.91 \pm 5.27$  ใบ ตามลำดับ โดยในกลุ่มที่เกิด OHSS มีจำนวนไข่ที่เก็บได้อยู่ในช่วง 13-45 ใบ ซึ่งสอดคล้องกับการวิจัยของ Reljic M. และคณะ<sup>(22)</sup> ที่ศึกษาถึงจำนวนไข่ที่เก็บได้ต่อการเกิด OHSS โดยพบว่า ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด OHSS จะเพิ่มขึ้นเมื่อจำนวนไข่ที่เก็บได้มีจำนวน 10 ใบ แต่อย่างไรก็ตาม จากผลการวิจัยนี้ ในกลุ่มที่ไม่เกิด OHSS ผู้ป่วยที่มีจำนวนไข่ที่เก็บได้มากที่สุดมีจำนวน 21 ใบ ดังนั้นจึงอาจมีปัจจัยอื่นที่มีผลต่อการเกิด OHSS ร่วมด้วย

### 6. เม็ดเลือดขาว และนิวโทรฟิลหลังกระตุ้น

พบว่า ในกลุ่มที่เกิด OHSS มีเม็ดเลือดขาวและนิวโทรฟิลสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด OHSS อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) ทั้งนี้เนื่องจากในพยาธิกำเนิดของ OHSS ซึ่งปัจจุบันพบว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับ Cytokines ที่มีผลต่อการเกิดการอักเสบ ได้แก่ IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 และ TNF- $\alpha$ <sup>(21, 29-31)</sup> เป็นต้น ดังนั้นในระหว่างที่ได้รับยากระตุ้น อาจมีกระบวนการอักเสบเกิดขึ้น ส่งผลให้เม็ดเลือดขาวและนิวโทรฟิลเพิ่มขึ้นได้

นอกจากนี้ จากผลเปรียบเทียบความแตกต่างของ CBC (ยกเว้นเม็ดเลือดขาว และนิวโทรฟิล) และอิเล็กโทรไลต์ โดยเมื่อพิจารณาพารามิเตอร์ที่พบเมื่อผู้ป่วยเกิด OHSS แล้ว ได้แก่ โซเดียม โพแทสเซียม ฮีมาโตคริต และเกล็ดเลือด<sup>(28)</sup> พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิด OHSS แสดงว่า ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการเหล่านี้ เป็นผลที่ตามมาหลังเกิด OHSS แล้วเท่านั้น

สำหรับระดับอัลบูมินในเลือด พบว่า ก่อนเริ่มให้ยากระตุ้น ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่เกิดและไม่เกิด OHSS มีระดับอัลบูมินในเลือดใกล้เคียงกัน ( $4.40 \pm 0.24$  และ  $4.43 \pm 0.24$  กรัม/เดซิลิตร) แต่หลังจากได้รับยากลับโกนาโดโทรปินแล้ว พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่เกิด OHSS มีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด OHSS แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $4.20 \pm 0.23$  และ  $4.38 \pm 0.23$  กรัม/เดซิลิตร) ทั้งที่ในกลุ่มที่เกิด OHSS ในระหว่างที่ได้รับยา พยาบาลมีการแนะนำให้รับประทานไข่ขาว ซึ่งมี

อัลบูมินสูงร่วมด้วยแล้ว แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่เกิด OHSS อาจมีแนวโน้มของระดับอัลบูมินในเลือดต่ำตั้งแต่ระหว่างที่มีการใช้ยากลุ่มโกนาโดโทรปินเพื่อกระตุ้นรังไข่ได้

ส่วนระดับ CRP ที่ทำการศึกษาในการวิจัยนี้ พบว่า ก่อนใช้ยากลุ่มโกนาโดโทรปินกระตุ้นรังไข่ ผู้ป่วยกลุ่มที่เกิด OHSS มีระดับ CRP ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด OHSS คือ  $0.084 \pm 0.155$  และ  $0.177 \pm 0.304$  มิลลิกรัม/ลิตร ตามลำดับ แต่เมื่อหลังกระตุ้นด้วยยาแล้ว ผลกลับเป็นตรงกันข้าม กล่าวคือ กลุ่มที่เกิด OHSS มีระดับ CRP หลังกระตุ้นมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด OHSS แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $0.142 \pm 0.272$  และ  $0.136 \pm 0.211$  มิลลิกรัม/ลิตร) ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยของ Orvieto R.<sup>(89)</sup> และ Almagor M.<sup>(90)</sup> ซึ่งศึกษาผลของ CRP ก่อนและหลังจากการกระตุ้นรังไข่ เพื่อการปฏิสนธิในอกร่างกาย แต่การวิจัยทั้งสองไม่ได้มีการเปรียบเทียบระดับ CRP ในผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS ซึ่งจากการวิจัยนี้ จะเห็นว่า ในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิด OHSS มีแนวโน้มของระดับ CRP ที่สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด นอกจากนี้ ผู้วิจัยได้ทำการเจาะวัดระดับ CRP ในขณะที่ผู้ป่วยเกิด OHSS จำนวน 2 ราย พบว่า ในช่วงที่เกิด OHSS ระดับ CRP จะมีค่าสูงขึ้นมาก คือ ผู้ป่วยรายแรก มีระดับ CRP เพิ่มขึ้นจาก 0.21 เป็น 1.03 มิลลิกรัม/ลิตร และผู้ป่วยรายที่สอง มีระดับ CRP เพิ่มขึ้นจาก 0.07 เป็น 4.49 มิลลิกรัม/ลิตร แสดงให้เห็นว่าขณะเกิด OHSS อาจเนื่องจากมีภาวะอักเสบเกิดขึ้นได้

### ส่วนที่ 3 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรที่ศึกษา

ผู้ป่วยที่เกิด OHSS จำนวน 14 ราย เมื่อพิจารณาเฉพาะปัจจัย 7 ปัจจัยที่ทำการศึกษา ได้แก่ อายุ (ปี) ดัชนีมวลร่างกาย (กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup>) ระดับ E<sub>2</sub> ในเลือดวันที่ฉีด HCG (พิโคกรัม/มิลลิลิตร) จำนวนฟอลลิเคิลทั้งหมดในวันที่ฉีด HCG (ใบ) จำนวนไข่ที่เก็บได้ทั้งหมด (ใบ) ขนาดยาโกนาโดโทรปินที่ใช้ทั้งหมด และภาวะ PCOS สามารถแจกแจงได้ดังตาราง 12

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ตาราง 12 ข้อมูลปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยที่เกิด OHSS จำนวน 14 ราย

ลำดับที่	อายุ (ปี)	ดัชนีมวลร่างกาย (กิโลกรัม/เมตร <sup>2</sup> )	ระดับ E <sub>2</sub> ก่อนฉีด hCG (พิโคกรัม/มิลลิลิตร)	จำนวนฟอลลิเคิล ทั้งหมด (ใบ)	จำนวนไข่ที่เก็บได้ ทั้งหมด (ใบ)	ขนาดยาทั้งหมด	PCOS
1.	34.1	19.4	13,314.40	34	45	1800	เป็น
2.	32.3	21.0	7,025.80	16	19	1600	ไม่เป็น
3.	33.8	22.2	8,905.30	20	24	1100	ไม่เป็น
4.	31.7	17.9	10,689.00	29	22	1350	เป็น
5.	33.0	20.0	6,073.80	23	26	2000	ไม่เป็น
6.	28.0	20.4	7,800.90	24	22	1600	ไม่เป็น
7.	34.1	17.0	2,676.90	21	24	1350	ไม่เป็น
8.	37.4	22.2	8,266.10	22	24	1500	ไม่เป็น
9.	37.6	21.5	6,043.00	32	26	2500	ไม่เป็น
10.	29.1	21.2	2,635.40	17	18	2400	เป็น
11.	30.7	20.4	8,921.60	41	40	1500	ไม่เป็น
12.	30.3	19.5	10,545.00	45	40	1700	เป็น
13.	21.0	15.8	8,291.00	68	36	1350	เป็น
14.	36.0	17.6	3,788.00	13	21	1800	ไม่เป็น

ดังได้กล่าวข้างต้นแล้วว่าการป้องกันที่ดีที่สุดก่อนการเกิด OHSS คือ การสามารถทำนายโอกาสการเกิดภาวะนี้จากผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง การทราบถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด OHSS เพื่อที่จะใช้เป็นพารามิเตอร์ในการติดตามผู้ป่วยจึงเป็นสิ่งสำคัญ ซึ่งพบว่า ไม่มีปัจจัยใดปัจจัยหนึ่งที่ใช้ทำนายการเกิด OHSS ได้อย่างถูกต้อง การพิจารณาถึงปัจจัยเสี่ยงหลายปัจจัยร่วมกันจึงคิดว่าการใช้ปัจจัยใดเพียงปัจจัยเดียวเท่านั้น<sup>(20,33)</sup> การวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงหลายปัจจัยในการวิจัยนี้อาศัยสถิติความถดถอยโลจิสติก (Multiple logistic regression analysis) ซึ่งแบ่งการวิเคราะห์เป็น 2 ขั้นตอน คือ

ขั้นตอนที่ 1 วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยแต่ละตัวกับการเกิด OHSS ด้วยวิธี Univariate analysis ซึ่งในขั้นตอนนี้อาศัยผลความแตกต่างในส่วนของ 2 มาพิจารณา ซึ่งสามารถสรุปเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด OHSS ทั้งตัวแปรเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณ ดังตาราง 13

ตาราง 13 สรุปปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด OHSS ด้วยวิธี Univariate analysis

ปัจจัย	p value
อายุ (ปี)	< 0.001
ดัชนีมวลร่างกาย (กิโลกรัม/เมตร <sup>2</sup> )	< 0.05
ระดับ E <sub>2</sub> ก่อนฉีด HCG (พิโคกรัม/มิลลิลิตร)	< 0.001
จำนวนฟอลลิเคิลทั้งหมด หลังกระตุ้น (ใบ)	< 0.001
จำนวนไข่ที่เก็บได้ทั้งหมด (ใบ)	< 0.001
ภาวะ PCOS	< 0.001
เม็ดเลือดขาวหลังกระตุ้น (x 10 <sup>3</sup> /ไมโครลิตร)	< 0.05
นิวโทรฟิลหลังกระตุ้น (%)	< 0.05

ขั้นตอนที่ 2 นำปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด OHSS จากขั้นตอนที่ 1 มาทำการวิเคราะห์ด้วยสถิติความถดถอยโลจิสติก เพื่อดูความสัมพันธ์ที่แท้จริงระหว่างปัจจัยเสี่ยงที่ศึกษากับการเกิด OHSS ซึ่งแสดงผลดังตาราง 14

ตาราง 14 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด OHSS โดยการวิเคราะห์ด้วย Multiple logistic regression analysis

ตัวแปร	B	S.E.	p value	Odds ratio (95%CI)
ระดับ E <sub>2</sub> วันสุดท้าย ก่อนฉีด HCG (พิโคกรัม/มิลลิลิตร)	0.001	0.000	0.029	1.149 (1.021-1.293)
จำนวนไข่ที่เก็บได้ทั้งหมด (ใบ)	0.556	0.199	0.005	1.744 (1.180-2.576)

เมื่อนำตัวแปรจากผลการวิเคราะห์ด้วย Univariate analysis มาวิเคราะห์ต่อด้วยวิธี Multiple logistic regression analysis พบว่า ตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด OHSS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเหลือเพียง 2 ตัวแปร คือ ระดับ E<sub>2</sub> ก่อนฉีด HCG และจำนวนไข่ทั้งหมดที่เก็บได้ โดยมีค่า odds ratio เป็น 1.149 และ 1.744 ตามลำดับ การใช้ตัวแปรทั้งสองร่วมกันในการพิจารณา สามารถทำนายการเกิด (Hit rate) ได้ร้อยละ 89.5 และเมื่อทราบว่าปัจจัยทั้งสองมีผลต่อการเกิด OHSS แล้ว ในการติดตามผู้ป่วยเพื่อเฝ้าระวังการเกิดภาวะนี้ จำเป็นต้องทราบค่าตัวแปรทั้งสองที่ชัดเจน

จากการวิจัยของ Asch R.H. และคณะ<sup>(19)</sup> ในผู้ป่วยที่ทำ IVF พบว่า ผู้ป่วยที่เกิด OHSS ระดับรุนแรงจำนวน 13 ราย ทุกคนล้วนมีระดับ E<sub>2</sub> ก่อนฉีด HCG มากกว่า 3,500 พิโคกรัม/มิลลิลิตร และถ้ามีระดับ E<sub>2</sub> ก่อนฉีด HCG มากกว่า 6,000 พิโคกรัม/มิลลิลิตร จะเกิด OHSS โดยมีความไวในการทำนาย (Sensitivity) ร้อยละ 83 ความจำเพาะ (Specificity) ร้อยละ 99 และมีค่าคาดการณ์เชิงบวก (Positive predictive value) เพียงร้อยละ 38 ส่วนถ้ามีจำนวนไข่ที่เก็บได้มากกว่า 30 ใบ จะมีค่าความไวร้อยละ 83 ความจำเพาะร้อยละ 67 แต่ค่าคาดการณ์เชิงบวกก็เพียงร้อยละ 23 และเมื่อใช้ปัจจัยทั้งสองมาพิจารณาร่วมกัน (ระดับ E<sub>2</sub> ก่อนฉีด HCG มากกว่า 6,000 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ร่วมกับมีจำนวนไข่ที่เก็บได้มากกว่า 30 ใบ) พบว่ามีค่าการทำนายโอกาสเกิด OHSS ร้อยละ 80

ส่วนการวิจัยของ Morris R.S. และคณะ<sup>(73)</sup> พบว่าผู้ป่วย IVF ที่เกิด OHSS ระดับรุนแรง มีระดับ E<sub>2</sub> ก่อนฉีด HCG ในเกณฑ์ที่มีระดับต่ำกว่า คือ ระดับ E<sub>2</sub> ก่อนฉีด HCG มากกว่า 4,000 พิโคกรัม/มิลลิลิตร และ/หรือมีจำนวนไข่ที่เก็บได้มากกว่าหรือเท่ากับ 25 ใบ นอกจากนี้การวิจัยอีกหลายการวิจัย พบว่าผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการเกิด OHSS จะมีระดับ E<sub>2</sub> ก่อนฉีด HCG มากกว่า 3,000 พิโคกรัม/มิลลิลิตร และจำนวนไข่ที่เก็บได้มากกว่าหรือเท่ากับ 20 ใบ<sup>(7,8,91)</sup> ซึ่งจากการวิจัยที่กล่าวมาข้างต้นมีเกณฑ์ที่ค่อนข้างหลากหลาย สำหรับการวิจัยนี้จึงประเมินความเหมาะสมของเกณฑ์ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด OHSS ทั้งระดับปานกลางและรุนแรงโดยอาศัยค่าความไว ความจำเพาะ ค่า

ค่าคาดการณ์เชิงบวกและค่าคาดการณ์เชิงลบ (Negative predictive value) ให้มีค่าตั้งถ่วงสูงสุด ดัง  
แสดงในตาราง 15



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตาราง 15 ผลความไว ความจำเพาะ ค่าคาดการณ์เชิงบวกและลบ เมื่อมีระดับ E<sub>2</sub> ก่อนฉีด hCG และจำนวนไข่ที่เก็บได้ในค่าต่าง ๆ กัน

พารามิเตอร์	ความไว	ความจำเพาะ	ค่าคาดการณ์เชิงบวก	ค่าคาดการณ์เชิงลบ
ระดับ E <sub>2</sub> ก่อนฉีด hCG $\geq 2,500$ พก./มล.				
ร่วมกับจำนวนไข่ $\geq 10$ ใบ	92.0	75.5	31.0	98.7
จำนวนไข่ $\geq 15$ ใบ	83.0	92.2	55.6	97.9
จำนวนไข่ $\geq 20$ ใบ	66.7	99.0	89.0	96.0
จำนวนไข่ $\geq 25$ ใบ	33.3	100.0	100.0	92.8
จำนวนไข่ $\geq 30$ ใบ	25.0	100.0	100.0	92.0
ระดับ E <sub>2</sub> ก่อนฉีด hCG $\geq 3,000$ พก./มล.				
ร่วมกับจำนวนไข่ $\geq 10$ ใบ	83.0	80.4	33.0	98.0
จำนวนไข่ $\geq 15$ ใบ	75.0	95.2	64.3	97.0
จำนวนไข่ $\geq 20$ ใบ	58.0	100.0	100.0	95.0
จำนวนไข่ $\geq 25$ ใบ	33.8	100.0	100.0	92.8
จำนวนไข่ $\geq 30$ ใบ	25.0	100.0	100.0	92.0

ตาราง 15 ผลความไว ความจำเพาะ ค่าคาดการณ์เชิงบวกและลบ เมื่อมีระดับ E<sub>2</sub> ก่อนฉีด hCG และจำนวนไข่ที่เก็บได้ในค่าต่าง ๆ กัน (ต่อ)

พารามิเตอร์	ความไว	ความจำเพาะ	ค่าคาดการณ์เชิงบวก	ค่าคาดการณ์เชิงลบ
ระดับ E <sub>2</sub> ก่อนฉีด hCG ≥ 3,500 พก./มล. ร่วมกับจำนวนไข่ ≥ 10 ใบ	83.0	86.3	42.0	98.0
จำนวนไข่ ≥ 15 ใบ	75.0	98.1	81.8	97.1
จำนวนไข่ ≥ 20 ใบ	71.4	100.0	100.0	96.3
จำนวนไข่ ≥ 25 ใบ	33.3	100.0	100.0	92.8
จำนวนไข่ ≥ 30 ใบ	25.0	100.0	100.0	92.0
ระดับ E <sub>2</sub> ก่อนฉีด hCG ≥ 4,000 พก./มล. ร่วมกับจำนวนไข่ ≥ 10 ใบ	83.0	89.0	48.0	98.0
จำนวนไข่ ≥ 15 ใบ	75.0	99.0	90.0	97.1
จำนวนไข่ ≥ 20 ใบ	53.8	100.0	100.0	95.0
จำนวนไข่ ≥ 25 ใบ	33.3	100.0	100.0	92.8
จำนวนไข่ ≥ 30 ใบ	25.0	100.0	100.0	92.0

ตาราง 15 ผลความไว ความจำเพาะ ค่าคาดการณ์เชิงบวกและลบ เมื่อมีระดับ E<sub>2</sub> ก่อนฉีด hCG และจำนวนไข่ที่เก็บได้ในค่าต่าง ๆ กัน (ต่อ)

พารามิเตอร์	ความไว	ความจำเพาะ	ค่าคาดการณ์เชิงบวก	ค่าคาดการณ์เชิงลบ
ระดับ E <sub>2</sub> ก่อนฉีด hCG ≥ 4,500 พก./มล.				
ร่วมกับจำนวนไข่ ≥ 10 ใบ	83.0	91.2	53.0	98.0
จำนวนไข่ ≥ 15 ใบ	75.0	100.0	100.0	97.2
จำนวนไข่ ≥ 20 ใบ	58.3	100.0	100.0	95.0
จำนวนไข่ ≥ 25 ใบ	33.3	100.0	100.0	92.8
จำนวนไข่ ≥ 30 ใบ	25.0	100.0	100.0	92.0
ระดับ E <sub>2</sub> ก่อนฉีด hCG ≥ 5,000 พก./มล.				
ร่วมกับจำนวนไข่ ≥ 10 ใบ	83.0	92.0	56.0	98.0
จำนวนไข่ ≥ 15 ใบ	75.0	100.0	100.0	97.2
จำนวนไข่ ≥ 20 ใบ	58.0	100.0	100.0	95.0
จำนวนไข่ ≥ 25 ใบ	33.3	100.0	100.0	92.8
จำนวนไข่ ≥ 30 ใบ	25.0	100.0	100.0	92.0

ตาราง 15 ผลความไว ความจำเพาะ ค่าคาดการณ์เชิงบวกและลบ เมื่อมีระดับ E<sub>2</sub> ก่อนฉีด hCG และจำนวนไข่ที่เก็บได้ในค่าต่าง ๆ กัน (ต่อ)

พารามิเตอร์	ความไว	ความจำเพาะ	ค่าคาดการณ์เชิงบวก	ค่าคาดการณ์เชิงลบ
ระดับ E <sub>2</sub> ก่อนฉีด hCG ≥ 5,500 พก./มล.				
ร่วมกับจำนวนไข่ ≥ 10 ใบ	83.0	92.0	56.0	98.0
จำนวนไข่ ≥ 15 ใบ	75.0	100.0	100.0	97.2
จำนวนไข่ ≥ 20 ใบ	58.0	100.0	100.0	95.0
จำนวนไข่ ≥ 25 ใบ	33.3	100.0	100.0	92.8
จำนวนไข่ ≥ 30 ใบ	25.0	100.0	100.0	92.0
ระดับ E <sub>2</sub> ก่อนฉีด hCG ≥ 6,000 พก./มล.				
ร่วมกับจำนวนไข่ ≥ 10 ใบ	83.0	92.0	56.0	98.0
จำนวนไข่ ≥ 15 ใบ	75.0	100.0	100.0	97.2
จำนวนไข่ ≥ 20 ใบ	58.0	100.0	100.0	95.0
จำนวนไข่ ≥ 25 ใบ	33.3	100.0	100.0	92.8
จำนวนไข่ ≥ 30 ใบ	25.0	100.0	100.0	92.0



จากตาราง 15 พบว่า ระดับ  $E_2$  วันสุดท้ายก่อนฉีด HCG และจำนวนไข่ที่เก็บได้ซึ่งทำให้มีค่าความไว ความจำเพาะ ค่าคาดการณ์เชิงบวกและลบสูงสุดคือ ระดับ  $E_2$  ก่อนฉีด HCG มากกว่า 4,500 ถึง 6,000 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ร่วมกับมีจำนวนไข่ที่เก็บได้มากกว่าหรือเท่ากับ 15 ใบ ซึ่งให้ค่าความไวร้อยละ 75.0 ค่าความจำเพาะร้อยละ 100.0 ค่าคาดการณ์เชิงบวกร้อยละ 100.0 และค่าคาดการณ์เชิงลบร้อยละ 97.2 ตามลำดับ แต่เนื่องจากต้องการหาเกณฑ์พิจารณาปัจจัยเสี่ยงสำหรับติดตามผู้ป่วย จึงควรเลือกระดับ  $E_2$  ก่อนฉีด HCG ที่มีค่าต่ำสุดที่ให้ค่าความไว ความจำเพาะ ค่าคาดการณ์เชิงบวกและลบที่เท่ากัน จึงใช้เกณฑ์พิจารณาที่ระดับ  $E_2$  ก่อนฉีด HCG มากกว่า 4,500 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ร่วมกับจำนวนไข่ที่เก็บได้มากกว่าหรือเท่ากับ 15 ใบ

การวิจัยนี้ผู้ป่วยที่เกิด OHSS มีระดับ  $E_2$  ก่อนฉีด HCG มากกว่า 4,500 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ร่วมกับจำนวนไข่ที่เก็บได้มากกว่าหรือเท่ากับ 15 ใบ จำนวน 11 รายจาก 14 ราย และไม่เป็นตามเกณฑ์นี้จำนวน 3 ราย โดยผู้ป่วย 3 รายนี้ มีระดับ  $E_2$  ก่อนฉีด HCG และจำนวนไข่ที่เก็บได้แสดงดังตาราง 16

ตาราง 16 ระดับ  $E_2$  ก่อนฉีด HCG และจำนวนไข่ที่เก็บได้ของผู้ป่วยซึ่งไม่เป็นตามเกณฑ์

รายที่	ระดับ $E_2$ ก่อนฉีด HCG (พิโคกรัม/มิลลิลิตร)	จำนวนไข่ที่เก็บได้ (ใบ)
1	2,676.90	24
2	2,635.40	18
3	3,788.0	13

ซึ่งผู้ป่วยทั้งสามล้วนมีการใส่ตัวอ่อนและมีการฉีด HCG ในช่วงดูแลหลังใส่ตัวอ่อน (Luteal Support) โดย HCG นี้ก็เป็นปัจจัยสำคัญที่มักกระตุ้นให้เกิด OHSS ได้ นอกจากนี้ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีระดับ  $E_2$  ก่อนฉีด HCG มากกว่า 4,500 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ร่วมกับมีจำนวนไข่ที่เก็บได้มากกว่าหรือเท่ากับ 15 ใบ แล้วไม่เกิด OHSS ดังนั้นการพิจารณาคัดกรองผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการเกิด OHSS สามารถติดตามผู้ป่วยจากค่า  $E_2$  ก่อนฉีด HCG ที่มากกว่า 4,500 พิโคกรัม/มิลลิลิตร และจำนวนไข่ทั้งหมดที่เก็บได้มากกว่าหรือเท่ากับ 15 ใบดังกล่าวข้างต้นได้

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

#### สรุปผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยโดยวิธีสังเกตไปข้างหน้า มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไปของผู้ป่วยหญิงไทยที่ได้รับยากลุ่มโกนาโดโทรปินในการกระตุ้นรังไข่ เพื่อการปฏิสนธินอกร่างกาย โดยวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยที่ได้รับยากับการเกิดกลุ่มอาการรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญจากการใช้ยา กลุ่มโกนาโดโทรปิน การวิจัยนี้พิจารณาเฉพาะการเกิด OHSS ระดับปานกลางถึงรุนแรง โดยดัดแปลงตามเกณฑ์ของ Golan A.<sup>(6)</sup> เนื่องจากเป็นอาการที่รบกวนต่อการดำเนินชีวิตประจำวันของผู้ป่วย โดยมีขอบเขตการศึกษาในผู้ป่วยหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีบุตรยาก และเข้ารับการรักษา โดยวิธีปฏิสนธินอกร่างกาย ณ หน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในระหว่างช่วงเวลาทำการวิจัยตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน ถึงเดือนเมษายน 2547 ผลการวิจัยสรุปได้ดังนี้

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมดจำนวน 117 ราย มีอายุเฉลี่ย  $36.80 \pm 4.05$  ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาชีพรับจ้าง จบการศึกษาในระดับปริญญาตรี มีความรู้เกี่ยวกับยาและการปฏิบัติตนเมื่อได้รับยาเป็นอย่างดี และส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัวใด ๆ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยนี้มีระยะเวลาการมีบุตรยากเฉลี่ย  $5.36 \pm 3.44$  ปี โดยมีสาเหตุเกิดจากเพศหญิง 70 คู่ เพศชาย 9 คู่ และทั้งสองฝ่าย 38 คู่ เป็นภาวะมีบุตรยากชนิดปฐมภูมิ 102 คู่ และทุติยภูมิ 15 คู่ แพทย์พิจารณาเริ่มให้การรักษาผู้ป่วยโดยดูจากอายุ สภาพรังไข่ และประวัติการรักษาในอดีต โดยให้รูปแบบ Short Protocol 44 ราย Long Protocol 54 ราย และรูปแบบ antagonist 19 ราย โดยพิจารณาให้ยากกลุ่มโกนาโดโทรปินชนิด Follitropin- $\beta$  (Puregon<sup>®</sup>) จำนวน 99 ราย และ Follitropin- $\alpha$  (Gonal-F<sup>®</sup>) จำนวน 18 ราย

เมื่อทำการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยง โดยอาศัยข้อมูลจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย ร่วมกับผลการตรวจระดับ  $E_2$  ในเลือด ผลการตรวจอัลตราซาวด์ รวมทั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยข้อมูลปัจจัยเสี่ยงที่พิจารณา คือ

1. อายุ (ปี)
2. ดัชนีมวลร่างกาย (กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup>)
3. ระดับ  $E_2$  ในเลือดวันที่ฉีด HCG (พิโคกรัม/มิลลิลิตร)

4. จำนวนฟอลลิเคิลทั้งหมดในวันที่ฉีด HCG (ใบ)
5. จำนวนไข่ที่เก็บได้ทั้งหมด (ใบ)
6. ขนาดยาโกนาโดโทรปินที่ใช้
7. ภาวะ PCOS

ในการวิจัยนี้ พบผู้ป่วยที่เกิด OHSS ระดับปานกลางถึงรุนแรง จำนวน 14 ราย เป็นระดับปานกลาง 13 รายและระดับรุนแรง 1 ราย ผู้ป่วยจำนวน 10 รายที่ไม่ได้ใส่ตัวอ่อนทันทีมีอาการอึดแน่นท้องมากหลังจากเก็บไข่ประมาณ 4-8 วัน ส่วนผู้ป่วยจำนวน 4 รายที่ใส่ตัวอ่อนทันทีมีอาการอึดแน่นท้องหลังจากใส่ตัวอ่อนประมาณ 3-7 วัน ซึ่งเป็นผลจาก HCG ที่ผู้ป่วยได้รับในช่วงดูแลหลังใส่ตัวอ่อน ผู้ป่วยจำนวน 8 ราย ได้รับ 20% อัลบูมิน 50 มิลลิกรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำ โดยไม่ได้เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล ส่วนอีก 6 รายมีอาการอึดแน่นท้องมากและได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล โดยแพทย์ทำการรักษาโดยการให้สารน้ำ ได้แก่ 5% D/N/2 1000 มิลลิกรัมร่วมกับ 20% อัลบูมิน 50 มิลลิกรัม โดยหยดเข้าทางหลอดเลือดดำซ้ำ ๆ ทุก 6 ชั่วโมง จนผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น

เมื่อพิจารณาถึงความแตกต่างของตัวแปรเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณ พบว่า ปัจจัยที่ต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS คือ ปัจจัยเสี่ยง 6 ปัจจัยที่ศึกษา (ยกเว้นขนาดยา) ระดับเม็ดเลือดขาวและนิวโทรฟิล ซึ่งเมื่อนำปัจจัยความแตกต่างข้างต้นมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ต่อการเกิด OHSS โดยวิธี Multiple logistic regression พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิด OHSS ได้แก่ ระดับ  $E_2$  ในเลือดวันที่ฉีด HCG และจำนวนไข่ที่เก็บได้ทั้งหมด โดยมีค่า odds ratio เป็น 1.149 และ 1.744 ตามลำดับ สามารถทำนายการเกิด (Hit rate) ได้ร้อยละ 89.5 และเมื่อนำมาหาเกณฑ์ระดับ  $E_2$  ในเลือดวันที่ฉีด HCG และจำนวนไข่ที่เก็บได้ทั้งหมดเพื่อใช้พิจารณาคัดกรองผู้ป่วยที่มีโอกาสเสี่ยงสูงต่อการเกิด OHSS พบว่า ระดับ  $E_2$  ก่อนฉีด HCG มากกว่า 4,500 พิโคกรัม/มิลลิกรัม ร่วมกับมีจำนวนไข่ที่เก็บได้มากกว่าหรือเท่ากับ 15 ใบ เป็นค่าเกณฑ์พิจารณาที่เหมาะสมที่สุด โดยมีค่าความไวร้อยละ 75.0 ค่าความจำเพาะร้อยละ 100.0 ค่าคาดการณ์เชิงบวกร้อยละ 100.0 และค่าคาดการณ์เชิงลบร้อยละ 97.2 ตามลำดับ

การวิจัยนี้มีการตรวจวัดระดับ CBC อิเล็กโทรไลต์ และอัลบูมิน ซึ่งผลพบว่า ระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS มีค่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังกล่าวไม่แตกต่างกัน ส่วนผล CRP ซึ่งเป็นโปรตีนที่มักเกิดขึ้นในช่วงเวลาที่มีการอักเสบพบว่า ผู้ป่วยที่เกิด OHSS มีค่า CRP สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด OHSS แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุปโดยรวมแล้ว การติดตามผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด OHSS ต้องอาศัยปัจจัยหลายปัจจัยในการพิจารณาร่วมกัน จากการวิจัยนี้ พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะนี้ ได้แก่ ระดับ  $E_2$  ในเลือดวันที่ฉีด HCG และจำนวนไข่ที่เก็บได้ทั้งหมด ซึ่งสามารถใช้ปัจจัยเหล่านี้มาคัดกรองผู้ป่วย เพื่อป้องกันก่อนที่จะเกิด OHSS ต่อไป

จากการวิจัยที่ผ่านมา พบว่า ระดับ  $E_2$  ในเลือดวันที่ฉีด HCG มากกว่า 6000 พิโคกรัม/มิลลิลิตร และจำนวนไข่ที่เก็บได้ทั้งหมดมากกว่าหรือเท่ากับ 30 ใบ สามารถนำมาใช้ทำนายโอกาสเกิด OHSS ได้<sup>(19)</sup> ซึ่งมีค่าการติดตามผู้ป่วยค่อนข้างสูง จากการวิจัยนี้ พบว่าแม้เพียงระดับ  $E_2$  ในเลือดวันที่ฉีด HCG และจำนวนไข่ที่เก็บได้ทั้งหมดในระดับที่ไม่สูงมากนัก ผู้ป่วยก็สามารถเกิด OHSS ได้เช่นกัน ดังนั้น ในการติดตามอาการ ไม่พึงประสงค์จากยานี้ ควรมีการเฝ้าระวังค่าพารามิเตอร์ดังกล่าว แม้ในระดับที่ไม่สูงมากนัก

การดูแลติดตามการใช้ยาของผู้ป่วยเป็นหน้าที่ที่สำคัญของเภสัชกร การทราบถึงพารามิเตอร์เพื่อใช้ติดตามอาการ ไม่พึงประสงค์ก็เป็นสิ่งสำคัญ เพื่อใช้คัดกรองผู้ป่วย โดยถ้าพบว่าผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการเกิด OHSS ควรมีการให้คำแนะนำถึงวิธีการปฏิบัติตนตั้งแต่กลุ่มอาการนี้ยังไม่เกิดขึ้น ให้ผู้ป่วยทราบถึงอาการที่อาจเกิดขึ้น และวิธีปฏิบัติตนที่ถูกต้องเมื่อเกิดอาการเหล่านั้น เพื่อเป็นการป้องกันการเกิด OHSS ในระดับที่รุนแรงขึ้นต่อไป

### ข้อจำกัดและปัญหาที่พบจากการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้มีข้อจำกัด ดังต่อไปนี้

1. ในการวิจัยนี้ไม่สามารถเก็บข้อมูลผู้ป่วยหญิงไทยทั่วประเทศได้ จึงเลือกเก็บเฉพาะผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ดังนั้น ผลจึงอาจไม่ใช่ตัวแทนของประชากรหญิงไทยทั้งหมดที่ดีได้
2. ในการวินิจฉัย OHSS แพทย์จะพิจารณาจากอาการและอาการแสดงเป็นหลัก จะไม่อาศัยผลการวัดขนาดรังไข่มาพิจารณา เนื่องจากทำได้ยากและผลคลาดเคลื่อนมีมาก ดังนั้น การวิจัยนี้จึงใช้อาการแสดงของผู้ป่วยและผลอัลตราซาวด์น้ำในช่องท้องเป็นหลักเท่านั้น ในปัจจุบันการวินิจฉัย OHSS มักอาศัยค่า  $E_2$  ในเลือดในวันที่ผู้ป่วยเกิดภาวะนี้มาพิจารณาร่วมด้วย เพื่อแบ่งระดับความรุนแรง ซึ่งการวิจัยนี้ไม่สามารถทำได้เนื่องจากการตรวจวัด  $E_2$  ในเลือดจะทำเฉพาะในวันที่แพทย์นัดติดตามผลการรักษาเท่านั้น

3. การวิจัยนี้ไม่สามารถควบคุมระดับความรู้ของผู้ป่วยได้ เนื่องจากผู้ป่วยบางรายที่เคยรักษามาแล้วหลายครั้ง มักทราบว่าถ้ามีอาการอัดแน่นท้อง แพทย์จะไม่พิจารณาใส่ตัวอ่อนให้ทันทีในรอบการรักษานั้น ผู้ป่วยจึงไม่บอกแพทย์ถึงอาการที่เกิดขึ้น ทำให้บางครั้งอาจเกิดอคติในการประเมินอาการแสดงของผู้วิจัยได้

4. เนื่องจากการวิจัยถึงความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด OHSS อาจต้องอาศัยจำนวนผู้ป่วยที่เกิด OHSS เมื่อเทียบกับไม่เกิดภาวะนี้ในสัดส่วนที่มากขึ้น การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเฉพาะ OHSS ระดับปานกลางถึงรุนแรง ซึ่งเป็นภาวะที่เกิดขึ้นไม่มากนัก และการวิจัยนี้เป็นการศึกษาในระยะเวลาสั้นเพียง 5 เดือน จึงทำให้มีจำนวนผู้ป่วยที่เกิด OHSS ระดับปานกลางถึงรุนแรงน้อยโดยมีผู้ป่วยที่เกิด OHSS จำนวน 14 ราย จาก 117 ราย

5. การวิจัยนี้ไม่ได้ศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด OHSS แยกระหว่างการเกิด OHSS ระยะต้น (Early onset) และระยะหลัง (Late onset) ทั้ง ๆ ที่สาเหตุการเกิดและการป้องกันต่างกัน โดย OHSS ระยะต้น มักเกิดจากการฉีด HCG ในขนาดสูงก่อนการเก็บไข่ มีวิธีป้องกัน คือ ลดขนาด HCG ก่อนการเก็บไข่ งดการใช้ HCG การใช้ GnRHa หรือ LH แทน HCG ส่วน OHSS ระยะหลัง มักเกิดหลังจากฉีด HCG ซึ่งเป็นระยะที่มีการฝังตัวอ่อน และการเกิด OHSS นี้เป็นผลจากการตั้งครรภ์<sup>(8,39)</sup> สามารถป้องกันโดยให้ Progesterone แทน HCG เพื่อคงผนังมดลูก วิธีเจาะดูดคอร์ปัสลูเทียม และการใช้ยาบางชนิด<sup>(8)</sup> สำหรับการวิจัยนี้เป็นเพียงการหาปัจจัยเสี่ยงและความแตกต่างของปัจจัยของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด OHSS ในช่วงก่อนและหลังได้รับยากลุ่มโกนาโดโทรปิน เพื่อกระตุ้นรังไข่ และติดตามผลหลังจากนั้น โดยรวมเท่านั้น

6. การวิจัยนี้ไม่ได้เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มีการตั้งครรภ์ เนื่องจากผู้ป่วยบางคนที่แพทย์เห็นว่า มีปัจจัยเสี่ยงสูง จะทำการให้อัลบูมินฉีดเพื่อป้องกัน และ/หรืองดการใส่ตัวอ่อนและแช่แข็ง ไข่ไว้ใช้ภายหลัง จึงไม่ทราบความสัมพันธ์ระหว่างผลของการตั้งครรภ์กับการเกิด OHSS ซึ่งการตั้งครรภ์ก็ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งต่อการเกิด OHSS<sup>(12,77)</sup>

7. การวิจัยนี้เก็บข้อมูลผู้ป่วย โดยรวมทั้ง Short Protocol, Long Protocol และ Antagonists ซึ่งอาจทำให้มีผลความแตกต่างของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย แต่เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นการเก็บข้อมูลในระยะสั้น และในการรักษาผู้ป่วยในความเป็นจริงก็มีหลายรูปแบบ การติดตามผู้ป่วยในการวิจัยนี้จึงพิจารณาโดยรวมในทุกรูปแบบการรักษา

8. ในการติดตามผู้ป่วยของแพทย์ มีการป้องกันการเกิด OHSS ของผู้ป่วย โดยการฉีด อัลบูมิน ในขณะที่เก็บไข่ หรือบางรายที่พบว่า มีปัจจัยเสี่ยงสูงหรือผู้ป่วยไม่สะดวกในการใส่ตัวอ่อน ในรอบนั้น จะทำการแช่แข็งตัวอ่อน ทำให้ไม่ทราบอุบัติการณ์การเกิด OHSS ที่แท้จริง

#### ข้อเสนอแนะ

1. เนื่องจาก OHSS เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นไม่มากนัก และการศึกษาดังกล่าวถึงปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วยที่เกิด OHSS จำเป็นต้องใช้ผู้ป่วยที่มีจำนวนมาก เพื่อให้ได้ข้อมูลความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยง ที่ถูกต้อง การคำนวณตัวอย่างเพื่อนำผลความสัมพันธ์ของปัจจัยหลายอย่างมาใช้ในทางคลินิก อาจต้องใช้จำนวนตัวอย่าง  $n \geq 30 p$  โดย  $p$  เป็นจำนวนตัวแปรอิสระหรือปัจจัยที่จะศึกษา<sup>(92)</sup>

2. การดูแลและติดตามผู้ป่วยอาจต้องทำงานกระทั่งผู้ป่วยตั้งครรภ์ เนื่องจากการตั้งครรภ์ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งที่ทำให้เกิด OHSS ขึ้นด้วย<sup>(12,77)</sup>

3. จากการศึกษาครั้งนี้ พบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด OHSS คือ ระดับ  $E_2$  ก่อนฉีด HCG มากกว่า 4,500 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ร่วมกับมีจำนวนไข่ที่เก็บได้มากกว่าหรือเท่ากับ 15 ใบ ซึ่งในการนำค่าปัจจัยดังกล่าวไปใช้ทำนายโอกาสเกิด ควรมีการลองนำไปใช้ในผู้ป่วยกลุ่มใหม่ เพื่อทดสอบความไว ความจำเพาะ ค่าการทำนายเชิงบวกและลบของปัจจัยที่ได้

4. จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย ผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา มีความรู้และการปฏิบัติตน ขณะได้รับยากลุ่ม โกลนา โด โทรปินเป็นอย่างดี แต่มีผู้ป่วยบางรายยังมีความรู้เรื่องการเก็บรักษาไข่ไม่ถูกต้อง เช่น เก็บยาบริเวณประตูตู้เย็น ซึ่งมักมีอุณหภูมิไม่คงที่ อาจมีผลต่อประสิทธิภาพของยาได้ ดังนั้นในการให้คำแนะนำผู้ป่วย จึงอาจเพิ่มความรู้ในส่วนนี้ด้วย

5. ในการวัดระดับ CRP เพื่อให้ทราบค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการนี้ ขณะเกิด OHSS อย่างชัดเจน ควรเพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาขึ้น เนื่องจากการวิจัยนี้ทำการเจาะวัดระดับ CRP ในผู้ป่วยเพียง 2 ราย ซึ่งอาจหาข้อสรุปได้ไม่คืบคั้น

6. เมื่อทราบถึงพารามิเตอร์เพื่อคัดกรองผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแล้ว เกสซอร์ควรมีการหาข้อมูล จัดทำแผ่นพับเพื่อให้คำแนะนำผู้ป่วยถึงข้อมูลยาที่ได้รับ วิธีเก็บรักษาที่ถูกต้อง อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา และวิธีปฏิบัติตนเมื่อเกิดอาการนี้ขึ้น เพื่อให้ผู้ป่วยมีความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องขณะได้รับยา

## รายการอ้างอิง

1. E.LN Electronic Infertility Network. Infertility: a Worldwide Problem [Online]. Available from: <http://www.ein.org/general.htm>[2003, June 15]
2. อร่าม โรจนสกุล และสมพร ชินสมบุญ. บทบาทของการปฏิสนธิในร่างกายในการดูแลรักษา คู่สมรสที่มีบุตรยาก. ใน อร่าม โรจนสกุล และสมพร ชินสมบุญ, การปฏิสนธิในร่างกายทางคลินิก, หน้า 3-14. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล, 2539.
3. WHO Scientific Group. Recent advances in medically assisted conception. WHO Technical Report Series. 820 (1992): 1-7.
4. Koetsawang, S.; Satayapan, S.; Jivasak-Apiwas, S.; Belsey, E.M.; and Pinol, A. Prevalence of infertility in urban and rural Thailand. Asia-Oceania J Obstet Gynaecol. 11 (1985): 315-323.
5. Cynthia, L.; Yoshida, L.; and Yoshida, T. Infertility. In Dipiro, J.T.; Talbest, R.L.; Yee, G.C.; Matzke, G.R.; Wells, B.G. and Posey, L.M. (eds.), Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 5<sup>th</sup> ed., pp. 1431-1444. Stamford (CT) : Appleton & Lange, 2002.
6. Golan, A., et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: An update review. Obstet Gynecol Surv. 44 (1989) : 430-440.
7. Brinden, P.R.; Wada, I.; Tan, S.L.; Balen, A.; and Jacobs, H.S. Diagnosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. Br J Obstet Gynaecol. 102 (1995): 767-772.
8. อร่าม โรจนสกุล และสมพร ชินสมบุญ. ภาวะแทรกซ้อนของการปฏิสนธิในร่างกาย. ใน อร่าม โรจนสกุล และสมพร ชินสมบุญ, การปฏิสนธิในร่างกายทางคลินิก, หน้า 397-427. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล, 2539.
9. Schenker, J.G. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation. Hum Reprod. 8 (1993): 653-659.
10. Al-Shawaf, T., et al. Prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in IVF with or without ICSI and embryo transfer: a modified 'coasting' based on ultrasound for identification of high-risk patients. Hum Reprod. 16 (2001): 24-30.

11. Schenker, J.G. Ovarian hyperstimulation syndrome. In Wallach, .E; andZacur, H.A. (eds), Reproductive medicine and surgery. pp. 611-648. Maryland: Mosby, 1995.
12. Delvigne, A.; and Rozenberg, S. Epidermiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. Hum Reprod Update. 8 (2002): 559-577.
13. Schenker, J.G.; and Weinstein, D. Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. Fertil Steril. 30 (1978): 255-268.
14. Abramov, Y.; Elchalal, U.; and Schenker, J.G. Severe OHSS. An "epidemic" of severe OHSS: a price to pay? Hum Reprod. 14 (1999): 2181-2185.
15. เรือโทหญิงกาญจน์พัฒน์ แจ่มมีชัย. การศึกษาความชุกในการเกิดภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป จากการใช้ยากระตุ้นโกนาโดโทรปิน เพื่อกระตุ้นไข่ในการปฏิสนธินอกร่างกาย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. ในรายงานการสัมมนาวิชาปัญหาพิเศษ, หน้า 22, 23 สิงหาคม 2546 ณ สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.
16. Bassil, S., et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: a review. Assisted Reprod Reviews. 5 (1995) : 90-96.
17. Navot, D., et al. Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. Am J Obstet Gynecol. 159 (1988): 210-215.
18. Enskog, A.; Henriksson, M.; Unander, M.; Nilsson, L.; and Brannstrom, M. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. Fertil Steril. 71 (1999): 808-814.
19. Asch, R.H.; Li, H.; Balmaceda, J.P.; Weekstein, L.N.; and Stone, S.C. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. Hum Reprod. 6 (1991): 1395-1399.
20. Delvigne, A., et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study.II. Multiple discriminant analysis for risk prediction. Hum Reprod. 8 (1993): 1361-1366.
21. Schenker, J.G. Clinical aspects of ovarian hyperstimulation syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 85 (1999): 13-20.
22. Relji, M.; Vlasisvljevic, V.; Garric, V.; and Kovacic, B. Number of oocytes retrieved and resulting pregnancy. Risk factors for ovarian hyperstimulation syndrome. J Reprod Med. 44 (1999) : 713-718.



23. Mizunuma, H., et al. Prediction and prevention of ovarian hyperstimulation by monitoring endogenous luteinization hormone release during purified follicle stimulating hormone therapy. *Fertil Steril*. 58 (1992): 46-50.
24. สมบูรณ์ คุณาธิคม. เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์. ใน สมบูรณ์ คุณาธิคม, สุวินิตย์ ธีระศักดิ์ วิชา, ภาคภูมิ โพธิ์พงษ์ (บรรณาธิการ), นรีเวชวิทยา, หน้า 389-396. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล. 2542.
25. ชีววิทยาการเจริญพันธุ์, หน่วย. ภาวะมีบุตรยาก. กรุงเทพมหานคร: หน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2545. (อัดสำเนา)
26. อร่าม โรจนสกุล และสมพร ชินสมบูรณ์. การกระตุ้นรังไข่สำหรับการปฏิสนธินอกร่างกาย. ใน อร่าม โรจนสกุล และสมพร ชินสมบูรณ์, การปฏิสนธินอกร่างกายทางคลินิก, หน้า 213-246. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล, 2539.
27. จ่านง อุดริชชัย. การกระตุ้นไข่เพื่อรักษาด้วยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์. ใน เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์, หน้า 29-33. เชียงใหม่: ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2543.
28. Surrey, E.S. Hyperstimulation Syndrome. In Keye, W.R.; Chang, R.J.; Rebar, R.W.; and Soules, M.R. (eds.), Infertility evaluation and treatment, pp.145-153. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995.
29. Abramov, Y.; Schenker, J.G.; Lewin, A.; Friedler, S.; Nisman, B.; and Barak V. Plasma inflammatory cytokines correlate to the ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod. 11 (1996): 1381-1386.
30. Revel, A., et al. Characterization of intraperitoneal cytokines and nitrates in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril. 66 (1996): 66-71.
31. Artini, P.G., et al. A.R. Vascular endothelial growth factor, interleukin-6 and interleukin-2 in serum and follicular fluid of patients with ovarian hyperstimulation syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 101 (2002): 169-174.
32. Konig, E.; Bussen, S.; Sutterlin, M.; and Steck, T. Prophylactic intravenous hydroxyethyl starch solution prevents moderate-severe ovarian hyperstimulation in in-vitro fertilization patients: a prospective, randomized, double-blind and placebo-controlled study. Hum Reprod. 13 (1998) : 2421-2424.

33. Al-Shawaf, T.; and Grudzinskas, J.G. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. Best Prac & Res Clin Obstet & Gynaecol. 17 (2003): 249-261.
34. Rabau, E.; Serr, D.M.; David, A.; Mashiach, S.; and Lunenfeld, B. Human menopausal gonadotropins for anovulation and sterility. Am J Obstet Gynecol. 98 (1967): 92-98.
35. WHO Scientific Group. Agents stimulating gonadal functions in the human. WHO Technical Report Series. 514 (1973): 11-16.
36. Brzyski, R.G.; Jones, E.E.; and Boyers, S.P. Hyperstimulation syndrome: therapy. In DeCherney, A.H.; Polan, M.L.; Lee, R.D.; and Boyers, S.P. (eds.), Decision making in infertility. pp. 42-43. Philadelphia: B.C. Decher Inc, 1988.
37. Chen, C.D., et al. Comparison of coasting and intravenous albumin in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril. 80 (2003): 86-90.
38. Shalev, E.; Giladi, Y.; Matilsky, M.; and Ben-Ami, M. Decreased incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome in high risk in-vitro fertilization patients receiving intravenous albumin: a prespective study. Hum Reprod. 10 (1995): 1373-1376.
39. Lyons, C.A., et al. Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome: two distinct entities with different risk factors. Hum Reprod. 9 (1994): 792-799.
40. Danninger, B.; Brunner, M.; Obruca, A.; and Feichtinger, W. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome by ultrasound volumetric assessment [corrected] of baseline ovarian volume prior to stimulation. Hum Reprod. 11 (1996): 1597-1599.
41. Lewis, C.G.; Warnes, G.M.; Wang, X.J.; and Matthews, C.D. Failure of body mass index or body weight to influence markedly the response to ovarian hyperstimulation in normal cycling women. Fertil Steril. 53 (1990): 1097-1099.
42. MacDougall, M.J.; Tan, S.L.; Balen, A.; and Jacobs, H.S. A controlled study comparing patients with and without polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilization. Hum Reprod. 8 (1993): 233-237.
43. Wada, I., et al. Ovarian hyperstimulation syndrome in GnRha/hMG cycles for IVF and GIFT. J Obstet Gynaecol. 11 (1991): 88-89.
44. MacDougall, M.J.; Tan, S.L.; and Jacobs, H.S. In vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod. 7 (1992): 579-600.
45. McClure, N.; Leya, J.; Radwanska, E.; Rawlins, R.; and Haning, R.V., Jr. Luteal phase support and severe ovarian hyperstimulation. Hum Reprod. 7 (1992): 758-764.

46. Polishuk, W.Z.; and Schenker, J.G. Ovarian overstimulation syndrome. Fertil Steril. 20 (1969): 443.
47. Schenker, J.G.; and Polishuk, W.Z. An experimental model of ovarian hyperstimulation syndrome. In Tischener, M.; Krakow, J.P.; and Naukowa, D. (eds.), Proceedings of the international congress on animal reproduction, pp 635. Israel, 1976.
48. Schenker, J.G.; and Polishuk, W.Z. Ovarian hyperstimulation syndrome: Clinical and Experimental Data. In Excerpta Medica Int Congr Ser. (1976): 204.
49. Yong, P.Y.; Brett, S.; Baird, D.T.; and Thong, K.J. A prospective randomized clinical trial comparing 150 IU and 225 IU of recombinant follicle-stimulating hormone (Gonal-F<sup>®</sup>) in a fixed-dose regimen for controlled ovarian stimulating in in vitro fertilization treatment. Fertil Steril. 79 (2003): 308-315.
50. Out, H.J., et al. A prospective, randomized, double-blind clinical trial to study the efficacy and efficiency of a fixed dose of recombinant follicle stimulating hormone (Puregon<sup>®</sup>) in women undergoing ovarian stimulation. Hum Reprod. 14 (1999): 622-627.
51. Smitz, J., et al. Incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome after GnRH agonist/HMG superovulation for in-vitro fertilization. Hum Reprod. 5 (1990): 933-937.
52. Raj, S.G.; Berger, M.J.; Grimes, E.M.; and Taymor, M.L. The use of gonadotropins for the induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease. Fertil Steril. 28 (1997): 1280-1284.
53. Stowitzki, T.; Kentenich, H.; Kiesel, L.; Neulen, J; and Bilgr, W. Ovarian stimulation in women undergoing in-vitro fertilization and embryo transfer using recombinant human follicle stimulating hormone (Gonal-F<sup>®</sup>) in nondown-regulated cycle. Hum Reprod. 10 (1995): 3097-3101.
54. Check, J.H.; Wu C.H.; Gocial, B.; and Adelson H.G. Severe ovarian hyperstimulation syndrome from treatment with urinary follicle stimulating hormone: two cases. Fertil Steril. 43 (1985) : 317-319.
55. Mizunuma, H., et al. Prediction and prevention of ovarian hyperstimulation by monitoring endogenous luteinizing hormone release during purified follicle stimulating hormone therapy. Fertil Steril. 58 (1992): 46-50.
56. Daya, S. Updated meta-analysis of recombinant follicle stimulating hormone (FSH) versus urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproduction. Fertil Steril. 77 (2002): 711-714.

57. Horsman, G.; Talbot, J.A.; McLoughlin, J.D.; Lambert, A.; and Robertson W.R. A biological, immunological and physio-chemical comparison of the current clinical batches of the recombinant FSH preparations Gonal-F<sup>®</sup> and Puregon<sup>®</sup>. Hum Reprod. 15 (2000): 1898-1902.
58. Tulppala, M., et al. Comparison of two recombinant follicle-stimulating hormone preparations in in-vitro fertilization: a randomized clinical study. Hum Reprod. 14 (1999) : 2709-2715.
59. Forman, R.G.; Frydman, R.; Egan, D.; Ross, C.; and Barlow D.H. Severe ovarian hyperstimulation syndrome using agonists of gonadotropin releasing hormone for in vitro fertilization : a European series and a proposal for prevention. Fertil Steril. 53 (1990) : 502-509.
60. Navot, D.; Rosenwaks, Z.; Anderson F.; and Hodgen G.D. Gonadotropin releasing hormone agonist induced ovarian hyperstimulation : low dose side effects in women and monkeys. Fertil Steril. 55 (1991) : 1069-1075.
61. Golan, A.; et al. Ovarian hyperstimulation syndrome following D-tryp-6 luteinizing hormone releasing hormone microcapsules and menotropins for in vitro fertilization. Fertil Steril. 50 (1988) :912-916.
62. Neveu, S., et al. IVF in polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2 (Supple 1) (1987) : 77.
63. Rabinovici, J.; Kushnir, O.; Shalev, J.; Goldenberg, M.; and Blankstein, J. Rescue of menotrophin cycles prone develop ovarian hyperstimulation. Br J Obstet Gynaecol. 94 (1987) : 1098-1102.
64. Caspi, E., et al. Results of in vitro fertilization and embryo transfer by combined long-acting gonadotropin-releasing hormone analog D-tryp-6 luteinizing hormone and gonadotropins. Fertil Steril. 51 (1989) : 95-99.
65. Hampton, H.L.; Whitworth, N.S.; and Cowan, B.D. Gonadotropin-releasing hormone agonist (leuprolide acetate) induced ovarian hyperstimulation syndrome in a woman undergoing intermittent hemodialysis. Fertil Steril. 55 (1991) : 429-431.
66. Al-Inany, H.; and Aboulghar, M. GnRH antagonist in assisted reproduction : a Cochrane review. Hum Reprod. 17 (2002) : 874-875.
67. Navot, D.; Bergh, P.A.; and Laufer, N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies : prevention and treatment. Fertil Steril. 58 (1992) : 249-261.

68. Amso, N.N. Potential health hazards of assisted reproduction problems facing the clinician. Hum Reprod. 10 (1995) : 1628-1630.
69. Wheelan, J.G.; and Vlahos, N.F. The ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril. 73 (2000) : 883-896.
70. Sher, G.; Zouves, C.; Feinman, M.; and Maassarani, G. Prolonged coasting : an effective method for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome in patients undergoing in-vitro fertilization. Hum Reprod. 10 (1995) : 3107-3109.
71. Benadiva, C.A., et al. Withholding gonadotrophin administration is an effective alternative for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril. 67 (1997) : 724-727.
72. Aboulghar, M. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Estradiol level has an important role in the prediction of OHSS. Hum Reprod. 18 (2003) : 1140-1141.
73. Morris, R.S.; Paulson, R.J.; Sauer, M.V.; and Lobo, R.A. Predictive value of serum oestradiol concentrations and oocyte number in severe ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod. 10 (1995) : 811-814.
74. Fluker, M.R.; Hooper, W.M.; and Yuzpe, A.A. Withholding gonadotropins ('coasting') to minimize risk of ovarian hyperstimulation during superovulation and in vitro fertilization- embryo transfer cycles. Fertil Steril. 71 (1998) : 294-301.
75. Blankstein, J., et al. Ovarian hyperstimulation syndrome : prediction by number and size of preovulatory ovarian follicles. Fertil Steril. 47 (1987) : 597-602.
76. Danninger, B.; Brunner, M.; Obruea, A.; and Feichtinger, W. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome of baseline ovarian volume prior to stimulation. Hum Reprod. 11 (1996) : 1597-1599.
77. McElhinney, B.; Ardill, J.; Caldwell, C.; Lloyd, F. and McClure, N. Ovarian hyperstimulation syndrome and assisted reproductive technologies: why some and not others? Hum Reprod. 17 (2002): 1548-1553.
78. Mathur, R.; Hayman, G.; Bansal, A. and Jenkins, J. Serum vascular endothelial growth factor levels are poorly predictive of subsequent ovarian hyperstimulation syndrome in highly responsive women undergoing assisted conception. Fertil Steril. 78 (2002): 1154-1158.
79. Artini, P.G.; Nonti, M.; Fasciani, A.; Battaglia, C.; D'Ambrogio, G. and Genazzani, A.R. Vascular endothelial growth factor, interleukin-6 and interleukin-2 in serum and

- follicular fluid of patients with ovarian hyperstimulation syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 101 (2002): 169-174.
80. Enskog, A.; Nilsson, L.; and Brannstrom, M. Low peripheral blood levels of the immunosuppressive cytokine interleukin 10 (IL-10) at the start of gonadotrophin stimulation indicates increased risk for development of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Hum Reprod. 49 (2001): 71-85.
81. Pepys, M.B. and Hirschfield, G.M. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest. 111 (2003) : 1805-1812.
82. Yamashita, H.; Shimada, K.; Seki, E.; Mokuno, H.; and Daida H. Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. Am J Cardiol. 91 (2003) :133-136.
83. Hair, J.F.; Anderson, R.E.; Tatham, R.L. and Black, W.C. Multivariate data analysis. 5<sup>th</sup> ed. New Jersey : Prentice hall; 1998.
84. Recombinant Human FSH Study Group. Clinical assessment of recombinant human follicle-stimulating hormone in stimulating ovarian follicular development before in vitro fertilization. Fertil Steril. 63 (1995) : 77-86.
85. Lacy, C.F.; Armstrong, L.L.; Ingram, N.B.; and Lance, L.L. Drug information handbook. 6<sup>th</sup> ed. Ohio : Lexi-comp, 1998-1999.
86. Buyalos, R.P.; and Lee, C.T. Polycystic ovary syndrome : pathophysiology and outcome with in vitro fertilization. Fertil Steril. 65 (1996) : 1-10.
87. Dor, J., et al. The treatment of patients with polycystic ovarian syndrome by in vitro fertilization and embryo transfer : a comparison of results with those of patients with tubal infertility. Hum Reprod. 5 (1990) : 816-818.
88. Shulman, A. and Dor, J. In vitro fertilization treatment in patients with polycystic ovaries. J Assist Reprod Genet. 14 (1997) : 7-10.
89. Orvieto, R., et al. C-reactive protein levels in patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF cycle. Hum Reprod. 19 (2004) : 357-359.
90. Almagor, M.; Hazav, A.; and Yaffe, H. The levels of C-reactive protein in women treated by IVF. Hum Reprod. 19 (2004) : 104-106.
91. Mathur, R.S.; Akande, A.V.; Keay, S.D.; Hunt, L.P.; and Jenkins, J.M. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril. 73 (2000) : 901-907.

92. กัลยา วาณิชย์ปัญญา. การวิเคราะห์สถิติขั้นสูงด้วย SPSS. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพมหานคร :  
ภาควิชาสถิติ คณะพาณิชยศาสตร์และการบัญชี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2546.



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## ภาคผนวก ก

## หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

สถานที่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ชื่อเรื่อง ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป ในผู้ป่วยไทยที่ได้รับยากลุ่ม  
โกนาโดโทรปิน ในการปฏิสนธินอกร่างกาย

โครงการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไปของผู้ป่วยหญิงไทยที่ได้รับยากลุ่มโกนาโดโทรปิน สำหรับกระตุ้นรังไข่ในการปฏิสนธินอกร่างกาย รวมทั้งอุบัติการณ์และความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงที่สามารถทำนายโอกาสเกิดภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไปจากการใช้ยากลุ่มนี้

โครงการวิจัยนี้เป็นวิทยานิพนธ์ หลักสูตรปริญญาโท สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## การเข้าร่วมการวิจัย

ข้าพเจ้า.....ได้รับเชิญให้เข้าร่วมการวิจัย เพราะ  
ข้าพเจ้าได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นผู้มีบุตรยาก และมีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนด

ในการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะทำการสัมภาษณ์ข้อมูลทั่วไปของท่าน วัตถุประสงค์ความเข้าใจเกี่ยวกับยาที่ได้รับ และเมื่อแพทย์วินิจฉัยแล้วว่าท่านเกิดภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไปขึ้น ผู้วิจัยจะให้ท่านทำแบบประเมินอาการแสดงที่เกิด เพื่อแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะนี้ โดยในการสัมภาษณ์แต่ละครั้งจะใช้เวลาไม่เกิน 10 นาที

ทั้งนี้ท่านตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัยด้วยความสมัครใจ และอาจปฏิเสธ หรือถอนตัวออกจากการวิจัยได้ทุกเวลา การที่ท่านตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่ได้รับความเสี่ยงหรืออันตรายใด ๆ และไม่มีผลต่อการรักษาของท่าน โดยผู้วิจัยขอรับรองว่าข้อมูลที่ได้รับจะถูกเก็บเป็นความลับ เพื่อประโยชน์ในการวิจัยเท่านั้น

ประโยชน์ที่จะได้รับจากการวิจัยนี้ อาจไม่ได้มีประโยชน์ต่อตัวท่านโดยตรง แต่สามารถนำผลที่ได้มาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยอื่น ๆ ที่มารับการรักษาในภายหลัง เพื่อให้ท่านได้ถึงโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป จากการใช้ยากลุ่มโกนาโดโทรปิน และทำการป้องกันก่อนที่จะเกิดอาการ ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวต่อไปได้

#### การติดต่อ

ผู้รับผิดชอบการวิจัยครั้งนี้ คือ เรือโทหญิง กาญจน์พัฒน์ แจ่มมีชัย นิสิตปริญญาโท สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย หมายเลขโทรศัพท์ 06-3120545 โดยมีผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. พรอนงค์ อร่ามวิทย์ เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาโครงการ และรองศาสตราจารย์ นายแพทย์กำธร พุกขานานนท์ เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาร่วมโครงการ

ข้าพเจ้าอ่านข้อความข้างต้นแล้ว มีความเข้าใจดีทุกประการ และได้ลงนามในใบยินยอมด้วยความเต็มใจ

ลงนาม ..... ผู้ยินยอม

( )

ลงนาม.....ผู้ทำการวิจัย

( )

ลงนาม.....พยาน

( )

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ข

## แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

(Patient Profile)

## Patient Characteristic

Number ..... Date of Birth ..... น้ำหนัก..... kg

ส่วนสูง..... cm      รอบเอว..... นิ้ว

ประวัติโรคประจำตัว

 ไม่มี       มี คือ .....

ยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วมด้วย

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> ไม่ได้ใช้การรักษาอื่นร่วมด้วย | <input type="checkbox"/> ใช้อาหารเสริมในท้องตลาด |
| <input type="checkbox"/> ใช้สมุนไพรพื้นบ้านร่วมด้วย    | <input type="checkbox"/> ซึ่ยากินเองร่วมด้วย     |
| <input type="checkbox"/> ใช้ยาลูกกลอนร่วมด้วย          | <input type="checkbox"/> อื่น ๆ .....            |

ประวัติแพ้ยา (อาการ) :

.....

ประวัติสังคม :

การสูบบุหรี่

- ไม่เคยสูบ
- เคยสูบ .....ppd เป็นเวลา ..... ปี
- ปัจจุบันยังสูบบุหรี่อยู่

การดื่มสุรา

- ไม่เคยดื่ม
- เคยดื่ม ..... bpd เป็นเวลา ..... ปี
- Social drinking
- ปัจจุบันยังดื่มอยู่

ประวัติการติดเชื้อ :

.....

.....

## ประวัติการรักษา

1. ระยะเวลาการมีบุตรยาก .....ปี
2. เคยเข้ารับรักษาภาวะมีบุตรยากมาก่อนหรือไม่
 

<input type="checkbox"/> เคย	<input type="checkbox"/> ไม่เคย
------------------------------	---------------------------------
3. วิธีที่ใช้รักษา คือ
 

<input type="checkbox"/> natural cycle ..... ครั้ง	<input type="checkbox"/> IVF-ET ..... ครั้ง
<input type="checkbox"/> IUI ..... ครั้ง	<input type="checkbox"/> ICSI ..... ครั้ง
<input type="checkbox"/> GIFT ..... ครั้ง	<input type="checkbox"/> อื่น ๆ ..... ครั้ง
3. เวลาการรักษาครั้งล่าสุด (เดือน/ปี)
 

.....
4. ผลการรักษา คือ .....
5. ในระหว่างการรักษามีอาการผิดปกติเกิดขึ้นหรือไม่ ถ้ามี มีอาการอย่างไร
 

.....

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ค

## แบบบันทึกการติดตามผลการรักษาของผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่มโกนาโดโทรปิน

Number .....

LNMP ...../...../..... BW ..... kg Ht ..... cm BMI .....m<sup>2</sup>/kgGnRHa  short  long Date of starting ...../...../..... Dose .....ยาที่ได้รับ  Metrodin-HP .....U  Puregon ..... U  Gonal F ..... UDate of starting ...../...../..... E<sub>2</sub> ..... pg/ml LH ..... U/L FSH ..... U/L P<sub>4</sub> ..... ng/mlDate of HCG ...../...../..... E<sub>2</sub> ..... pg/ml LH ..... U/L FSH ..... U/L P<sub>4</sub> ..... ng/ml

ประวัติเคย ใช้ ..... วันที่ .....

GN inject day	date	GnRH <input type="checkbox"/> sc <input type="checkbox"/> NS	<input type="checkbox"/> MTD-HP <input type="checkbox"/> puregon <input type="checkbox"/> gonaf-F	E <sub>2</sub> /LH	Rt ov Follicle size (mm.)	Lt ov Follicle size (mm.)	ov size (mm)
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
1 wk							



HCG ..... U date ...../...../.....

Date of oocyte collection ...../...../..... Date of serum collection ...../...../.....

Date of EF ...../...../..... จำนวนไข่ที่เก็บ ..... วิธี  ICSI .....  IVF .....

จำนวนตัวอ่อนที่ปฏิสนธิ ..... จำนวนตัวอ่อนที่ตีฟอส ..... Freeze .....

## ค่าการติดตามอื่น ๆ

day	BW/รอบเอว	CBC	albumin	Electrolyte
1	BW...kg รอบเอว...cm	Hb ..... MCV..... Hct..... MCH ..... WBC..... MCHC..... N..... L..... E..... B..... Plt ..... ESR .....		
4	BW...kg รอบเอว...cm			
7	BW...kg รอบเอว...cm			
ก่อนฉีด HCG	BW...kg รอบเอว...cm			
หลังเก็บ ไข่ 1 wk	BW...kg รอบเอว...cm	Hb ..... MCV..... Hct..... MCH ..... WBC..... MCHC..... N..... L..... E..... B..... Plt ..... ESR .....		

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ง

## แบบบันทึกอาการและอาการแสดงของกลุ่มอาการรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป

วันที่ประเมิน .....

1. สาเหตุการมีบุตรยาก
  - Primary
  - Secondary
2. ลักษณะรังไข่
  - ปกติ
  - PCOS \* พิจารณาจาก
    - ลักษณะผู้ป่วย
      - oligoamenorrhea
      - hyperandrogenemia เช่น hirsutism
    - ผลตรวจอัลตราซาวด์
      - ถุงน้ำเล็ก ๆ ขนาด 2-8 มิลลิเมตร เรียงตามขอบของรังไข่ (necklace sign)
    - ระดับฮอร์โมน
      - LH:FSH  $\geq$  2 ร่วมกับระดับ LH  $>$  25 mIU/mL
    - อื่น ๆ ได้แก่ .....

---

  3. กลุ่มผู้ป่วย
    - oocyte donors
    - IVF patients
  4. หลังจากการกระตุ้นรังไข่ในครั้งนี้ได้ทำการ
    - เก็บไข่แล้วแช่แข็งไว้
    - เก็บไข่แล้วมีการใส่ตัวอ่อนด้วย
  5. ในขณะที่ได้รับยากระตุ้นรังไข่หรือขณะได้รับการรักษาโดยวิธีการปฏิสนธิในอกร่างกาย ท่านพบปัญหาต่าง ๆ ดังนี้หรือไม่ (สัมภาษณ์ผู้ป่วย)
    - ท้องน้อยขยายขนาดใหญ่ขึ้น
    - คลื่นไส้ อาเจียน
    - มีการข้ บวมแดง คัน หรือปวดบริเวณที่ฉีดยา
    - ปวดท้อง
    - หายใจหอบเหนื่อย
    - บวมตามร่างกายและบริเวณช่องท้อง

- เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ
- ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อและกระดูก ข้อหรือเอ็นต่าง ๆ
- น้ำหนักตัวเพิ่มมากขึ้นกว่า 2-2.5 กิโลกรัม
- ปัสสาวะลดลง
- อื่น ๆ .....

ประเภท OHSS ที่ใช้เป็นเกณฑ์วินิจฉัย (ขีด ✓ หน้าข้อที่พบ)



#### ระดับปานกลาง

ผู้ป่วยมีอาการปวดท้อง หรืออึดแน่นท้อง ร่วมกับ

- ..... ตรวจพบน้ำในช่องท้องจากผลอัลตราซาวด์ และ/หรือ
- ..... มีอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย
- ..... ผู้ป่วยมาพบแพทย์หลังจากเก็บ ไข่ด้วยอาการปวดอึดแน่นท้องมากจนแพทย์พิจารณาให้ยาระงับอาการหรือให้ฉีดยาป้องกัน



#### ระดับรุนแรง

ผู้ป่วยมีอาการปวดท้อง หรืออึดแน่นท้องมาก ร่วมกับ

- ..... ตรวจพบน้ำในช่องท้องจากผลอัลตราซาวด์ และ/หรือ
- ..... มีอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย
- ..... และ/หรือมีอาการดังต่อไปนี้ (เพียง 1 ข้อ)
- ..... พบน้ำในช่องท้อง ทั้งจากการตรวจร่างกายและจากผลอัลตราซาวด์
- ..... พบน้ำในช่องปอด
- ..... ความเข้มข้นของเลือดสูง (Hematocrit  $\geq$  45%)
- ..... มีความผิดปกติของเอนไซม์ตับ
- ..... มีความผิดปกติของไต (BUN  $>$  20)
- ..... เกิดภาวะ adult respiratory distress syndrome

6. OHSS ที่เกิดอยู่ในระดับใด

- moderate  severe

7. ผู้ป่วยได้รับการรักษา คือ

.....  
 .....



## ภาคผนวก จ

แบบสอบถามและประเมินความรู้ความเข้าใจของผู้ป่วย  
เกี่ยวกับยาโกนาโดโทรปินที่ได้รับ

วันที่ประเมิน.....

## ระดับการศึกษา

- ประถมศึกษา                       มัธยมต้น                       มัธยมปลาย  
 อนุปริญญา                       ปริญญาตรี                       สูงกว่าปริญญาตรี

## อาชีพ

- รับจ้าง                       ค้าขาย                       รับราชการ  
 อื่น ๆ .....

แบบประเมินความรู้ความเข้าใจ

## 1. ท่านทราบชื่อยาที่ท่านฉีดหรือไม่

- ทราบ ยาที่ได้รับ คือ  
 Metrodin-HP®  
 Puregon®  
 Gonal-F®  
 ไม่ทราบ

## 2. ยาฉีดที่ได้รับใช้เพื่อ .....

3. ท่านฉีดยาโดย  รับยาไปฉีดเอง  
 รับยาให้ผู้อื่นฉีดให้  
 มาฉีดยาที่โรงพยาบาล หรือคลินิกทุกวัน

## 4. กรณีที่ท่านรับยาไปฉีดเอง ท่านมีวิธีเก็บยาอย่างไร

- เก็บในตู้เย็นช่องธรรมดา  
 เก็บในตู้เย็นช่องแช่แข็ง  
 เก็บนอกตู้เย็น  
 อื่น ๆ .....

5. ขนาดยาที่ได้รับ คือ
- 150 U                                       200 U                                       225 U
- 250 U                                       300 U                                       อื่น ๆ .....
6. โดยปกติท่านได้รับการฉีดยาในเวลาใด ประมาณ ..... น.
7. ท่านได้รับการฉีดยาในเวลาเดียวกันทุกวันหรือไม่ ถ้าไม่ เพราะเหตุใด
- .....
8. ในขณะที่ใช้ยามีการเปลี่ยนแปลงขนาดใช้ยาหรือไม่
- ไม่มีการเปลี่ยนแปลง
- มี โดยเปลี่ยนจาก ..... IU เป็น ..... IU
- ในวันที่ ..... ที่ได้รับยาฉีด
9. ท่านทราบอาการไม่พึงประสงค์จากการฉีดยาหรือไม่
- ทราบ ได้แก่ .....
- ไม่ทราบ
10. ท่านทราบข้อมูลวิธีการฉีดและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาดังนี้จากใคร
- แพทย์                                       เกสซ์กร
- พยาบาล                                       หาข้อมูลด้วยตนเอง
- อื่น ๆ .....
11. ขณะได้รับยาฉีด แพทย์ พยาบาลหรือเกสซ์กร ได้มีการแนะนำการปฏิบัติตนให้กับท่านอย่างไร
- ไม่มีการให้คำแนะนำ
- มี คือ.....

#### แบบสอบถามหลังจากการใช้ยา

1. ท่านเคยได้รับกระบวนการช่วยตั้งครรภ์ หรือ ได้รับยาอื่นเพื่อให้เกิดภาวะตั้งครรภ์หรือไม่
- ไม่เคย
- เคย โดยใช้ .....
2. ท่านได้รับยาอื่น ๆ ในขณะที่มีการใช้ยาดังนี้หรือไม่
- ไม่มี
- มี คือ .....

3. ท่านมีการหยุดใช้ยาระหว่างทำการรักษาหรือไม่
- ไม่มี
- หยุดยาเนื่องจากแพทย์สั่ง
- หยุดยาเนื่องจากมีอาการ.....
4. ในขณะที่ท่านได้รับยาฉีด ท่านพบปัญหาต่าง ๆ ดังนี้หรือไม่ (เลือกได้มากกว่า 1 ข้อ)
- ท้องน้อยขยายขนาดใหญ่ขึ้น  คลื่นไส้ อาเจียน
- มีการขี้ บวมแดง คัน หรือปวดบริเวณที่ฉีดยา
- ปวดท้อง  หายใจหอบเหนื่อย
- บวมตามร่างกายและบริเวณช่องท้อง  เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ
- ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อและกระดูก ข้อหรือเอ็นต่าง ๆ
- น้ำหนักตัวเพิ่มมากขึ้นกว่า 2-2.5 กิโลกรัม  ปัสสาวะลดลง
- อื่น ๆ .....
- ไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ
5. ท่านได้ทำอะไรเมื่อเกิดปัญหาต่าง ๆ เหล่านี้ขึ้น (เลือกได้มากกว่า 1 ข้อ)
- ไปปรึกษาแพทย์ โดยแพทย์ได้ทำการรักษา คือ
1. ....
2. ....
3. ....
- ปรึกษาเภสัชกร และได้รับคำแนะนำ คือ .....
- ดูแลตนเอง หรือรับประทานยาเอง คือ .....
- ไม่ได้ทำการปรึกษาแพทย์หรือทำการรักษาใด ๆ
- ไม่ได้สนใจว่ามีอาการต่าง ๆ เกิดขึ้น
6. อาการดังกล่าวได้หายไปหรือทุเลาลงหรือไม่หลังจากที่ได้รับยาหรือการรักษาจากแพทย์แล้ว
- อาการดีขึ้น
- อาการไม่ดีขึ้น โดยอาการที่ยังคงมีอยู่ คือ .....
- อาการหายแล้ว แต่กลับเป็นซ้ำอีกครั้ง
- อื่น ๆ .....

### ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

เรือโทหญิงกาญจนาพัฒน์ แจ่มมิชชัย เกิดเมื่อวันที่ 20 มกราคม พ.ศ. 2521 ที่จังหวัด กรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีเกสัชศาสตรบัณฑิต จากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปี การศึกษา 2542 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรเกสัชศาสตรมหาบัณฑิต ที่จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปี พ.ศ. 2545 ปัจจุบันรับราชการที่แผนกจ่ายยาและเวชภัณฑ์ผู้ป่วยใน โรงพยาบาลสมเด็จพระนางเจ้าสิริกิติ์ สังกัดกรมแพทยทหารเรือ จังหวัดชลบุรี



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย