



## โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

### เรื่อง

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel

และการท้องนอกมดลูก: อภิวิเคราะห์ข้อมูลความชุก

A systematic review and meta-analysis of the prevalence of the ectopic pregnancy of levonorgestrel emergency oral contraceptive

### คณะผู้ดำเนินการวิจัย

- |                               |                    |
|-------------------------------|--------------------|
| 1. นสภ. ชยพล ไสสะอาด          | รหัสสถิติ 61210050 |
| 2. นสภ. ปรียาพร กาศลังกา      | รหัสสถิติ 61210066 |
| 3. นสภ. พิมพ์ชนก สามคุ้มพิมพ์ | รหัสสถิติ 61210075 |

### อาจารย์ที่ปรึกษา

อาจารย์ที่ปรึกษา ภก.ผศ.ดร.ณัฐวุฒิ ลีลากนก

### อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ภก.อ.บรรณวิทย์ สภาทรัพย์

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2565

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

## โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

### เรื่อง

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel

และการท้องนอกมดลูก: อภิวิเคราะห์ข้อมูลความชุก

A systematic review and meta-analysis of the prevalence of the ectopic pregnancy of levonorgestrel emergency oral contraceptive

### คณะผู้ดำเนินการวิจัย

- |                                 |                    |
|---------------------------------|--------------------|
| 1. นสภ. ชยพล ไสสะอาด            | รหัสสถิติ 61210050 |
| 2. นสภ. ปรียาพร กาศลังกา        | รหัสสถิติ 61210066 |
| 3. นสภ. พิมพ์ชนก สามัคภูมิพิมพ์ | รหัสสถิติ 61210075 |

### อาจารย์ที่ปรึกษา

อาจารย์ที่ปรึกษา ภก.ผศ.ดร.ณัฐวุฒิ สีสากนก

### อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ภก.อ.บรรณวิษณุ สภาทรัพย์

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2565

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

## คำนำ

ในปัจจุบันยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ถูกใช้อย่างแพร่หลาย ซึ่งผลข้างเคียงที่พบได้ส่วนมากคือ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องส่วนล่าง เลือดออกกะปริบกะปรอย แต่ในบางการศึกษาพบการท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ถึงแม้จะมีการรายงานเพียงจำนวนน้อยและรายงานแค่ในบางกรณีศึกษา แต่การท้องนอกมดลูกเป็นผลข้างเคียงที่รุนแรงและเป็นอันตรายถึงชีวิต ดังนั้นทางคณะผู้วิจัยจึงได้สนใจในการศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลความชุกเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการท้องนอกมดลูก เพราะยังไม่พบการรายงานข้อมูลความชุกการท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และเพื่อเป็นข้อมูลให้ผู้ที่ได้มาศึกษางานวิจัยนี้ได้ตระหนักถึงการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉินอย่างถูกวิธี

คณะผู้วิจัย

## โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ปีการศึกษา 2565

เรื่อง การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการท้องนอกมดลูก:  
อภิวเคราะห์ข้อมูลความชุก

ผู้จัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. นส.ภ. ชยพล ไสสะอาด รหัสนิสิต 61210050
2. นส.ภ. ปรียาพร กาศลังกา รหัสนิสิต 61210066
3. นส.ภ. พิมพ์ชนก สามคุ้มพิมพ์ รหัสนิสิต 61210075

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

ผศ.ภก.ดร.ณัฐวุฒิ สีสากนก

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

ภก.อ.บรรณวิทย์ สภาพทรัพย์

### บทคัดย่อ

ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ถูกใช้อย่างแพร่หลายเพื่อป้องกันการตั้งครรภ์ไม่พึงประสงค์ วิธีการบริหารยามี 2 แบบ คือ แบบเม็ดเดี่ยว (ความแรง 1.5 มิลลิกรัมต่อเม็ด) และ 2 เม็ดรับประทานห่างกัน 12 ชั่วโมง (ความแรง 0.75 มิลลิกรัมต่อเม็ด) ผลข้างเคียงทั่วไปที่พบได้คือ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องส่วนล่าง เลือดออกกะปริบกะปรอย ผลข้างเคียงรุนแรงที่พบได้คือ การท้องนอกมดลูก อย่างไรก็ตามหลักฐานสนับสนุนข้อมูลภาวะท้องนอกมดลูกจากการใช้ยา levonorgestrel ยังไม่แน่ชัด ทบทวนข้อมูลความชุกของการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการท้องนอกมดลูก รวมถึงศึกษาอภิวเคราะห์ข้อมูลความชุกของการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการท้องนอกมดลูก โดยการรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลทั้งหมด 4 ฐานข้อมูล คือ MEDLINE, Scopus, ScienceDirect และ CINAHL มีทั้งหมด 12 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และเมื่อนำมาหาผลลัพธ์ทางสถิติพบว่า ความชุกของการท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel อยู่ที่ร้อยละ 0.000 (95% confidence interval (-0.000,0.001), N = 12 ,  $I^2 = 0$ )

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก ..... **ณัฐวุฒิ สีสากนก**

## Senior Project Academic Year 2022

: A systematic review and meta-analysis of the prevalence of the ectopic pregnancy of levonorgestrel emergency oral contraceptive

### By

1. Mr. Chayapon Saisa-ard ID 61210050
2. Miss. Preeyaporn Kaslungka ID 61210066
3. Miss Pimchanok Samkumpim ID 61210075

### Advisor:

Assistant Professor Dr. Nattawut Leelakanok

### Co-advisor:

Instructor Bannawich Sapapsap

## ABSTRACT

Levonorgestrel emergency contraceptive pill has been widely used to prevent unwanted pregnancy. There are two methods of administration including a single tablet of (1.5 mg levonorgestrel) and two tablets of 0.75 mg levonorgestrel, taken 12 hours apart. The most common side effects are nausea, vomiting, lower abdominal pain, and spotting bleeding. One of the serious reported side effects is ectopic pregnancy. However, the information supporting the incidence of ectopic pregnancy in levonorgestrel users is scarce. Therefore, we conducted a systematic review and meta-analysis on the prevalence of ectopic pregnancy in levonorgestrel emergency contraceptive pill users. The prevalence data were collected from 4 databases including MEDLINE, Scopus, ScienceDirect, and CINHALL. A total of 12 relevant research papers were included. We found that the pooled prevalence of ectopic pregnancy in levonorgestrel emergency contraceptive pill users was 0.000% (95% confidence interval (-0.000,0.001),  $N = 12$  ,  $I^2 = 0$ )

Major Advisor.....**NATTAWUT LEEELAKANOK**

## กิตติกรรมประกาศ

จุลนิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความกรุณาอย่างยิ่งจาก ผศ.ภก.ดร.ณัฐวุฒิ สีสากนก อาจารย์ที่ปรึกษา จุลนิพนธ์ และภก.อ.บรรณวิชัย สถาพรทรัพย์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมจุลนิพนธ์ ผู้ให้คำปรึกษาและคำแนะนำในการจัดทำจุลนิพนธ์ฉบับนี้ตั้งแต่กระบวนการเริ่มต้น การเขียนโครงร่างจุลนิพนธ์ กระบวนการดำเนินงานต่าง ๆ ตลอดจนถึงการตรวจแก้ไขจุลนิพนธ์จนเสร็จสมบูรณ์ ขอขอบพระคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ที่ได้สนับสนุน งบประมาณที่ใช้ในการดำเนินงานวิจัยรวมถึงสถานที่ในการดำเนินงานวิจัย ทำยที่สุดนี้หากมีสิ่งผิดพลาดหรือข้อบกพร่องประการใด คณะผู้วิจัยขออภัยเป็นอย่างสูงในข้อบกพร่องและความผิดพลาดนั้น และคณะผู้วิจัยหวังว่าจุลนิพนธ์นี้จะประโยชน์ต่อผู้ที่สนใจ

# สารบัญ

| บทที่                                                                                                               | หน้า |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| คำนำ.....                                                                                                           | ก    |
| บทคัดย่อ .....                                                                                                      | ข    |
| ABSTRACT .....                                                                                                      | ค    |
| กิตติกรรมประกาศ.....                                                                                                | ง    |
| บทนำ.....                                                                                                           | 1    |
| ความสำคัญและที่มาของปัญหา .....                                                                                     | 1    |
| วัตถุประสงค์.....                                                                                                   | 2    |
| สมมติฐาน.....                                                                                                       | 2    |
| ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ .....                                                                                     | 2    |
| กรอบแนวคิด .....                                                                                                    | 2    |
| นิยามศัพท์.....                                                                                                     | 2    |
| การทบทวนวรรณกรรม .....                                                                                              | 3    |
| การทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel.....                                                 | 3    |
| การทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการท้องนอกมดลูก.....                                                                       | 4    |
| การทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉินlevonorgestrel และ<br>การท้องนอกมดลูก ..... | 4    |
| วิธีดำเนินงานวิจัย.....                                                                                             | 6    |
| การค้นหาข้อมูลจากแหล่งข้อมูล .....                                                                                  | 6    |
| การสกัดข้อมูล .....                                                                                                 | 6    |
| การประเมินคุณภาพงานวิจัย.....                                                                                       | 7    |
| สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล .....                                                                               | 8    |
| ผลการศึกษา .....                                                                                                    | 9    |
| ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะงานวิจัย.....                                                                                 | 9    |
| ผลการศึกษาอภิวเคราะห์ข้อมูลความชุก.....                                                                             | 9    |
| การประเมินอคติจากงานวิจัยโดย Risk of Bias In Non-randomized Studies-of Interventions<br>(ROBINS-I) .....            | 13   |

|                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| การประเมินคุณภาพงานวิจัยโดย funnel plot.....                                                   | 15 |
| ผลสถิติการวิเคราะห์ข้อมูล .....                                                                | 16 |
| วิจารณ์ผลการวิจัย .....                                                                        | 17 |
| สรุปผลการวิจัย .....                                                                           | 19 |
| เอกสารอ้างอิง .....                                                                            | 20 |
| ภาคผนวก ก.....                                                                                 | 25 |
| Supplementary 1 .....                                                                          | 25 |
| ภาคผนวก ข.....                                                                                 | 26 |
| แบบฟอร์มรายงานการเงิน .....                                                                    | 26 |
| ภาคผนวก ค.....                                                                                 | 28 |
| แบบฟอร์มอนุญาตให้เผยแพร่โครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์<br>ในฐานข้อมูลเว็บ OPAC ของมหาวิทยาลัย..... | 28 |

## สารบัญตาราง

ตารางที่

หน้า

|                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ตารางที่ 1 ลักษณะงานวิจัยและผลลัพธ์งานวิจัย .....                                                                   | 10 |
| ตารางที่ 2 ประเมินอคติจากงานวิจัยโดยใช้ Risk Of Bias In Non-randomized Studies-of<br>Interventions (ROBINS-I) ..... | 14 |

## สารบัญภาพ

ภาพที่

หน้า

|                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ภาพที่ 1 PRISMA 2023 flow diagram.....                                                                       | 7  |
| ภาพที่ 2 การประเมินอคติจากข้อมูลความชุกการท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน<br>levonorgestrel..... | 15 |
| ภาพที่ 3 forest plot.....                                                                                    | 16 |



## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1. ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ยาคุมกำเนิดฉุกเฉินเป็นยาที่ใช้ป้องกันการตั้งครรภ์ไม่พึงประสงค์ เช่น การตั้งครรภ์จากการถูกล่วงละเมิดทางเพศ จากการมีเพศสัมพันธ์แบบไม่ป้องกัน หญิงสาวอายุน้อยมีเพศสัมพันธ์ สาเหตุที่เรียกว่ายาคุมกำเนิดฉุกเฉิน เนื่องจากควรใช้ในกรณีฉุกเฉินเท่านั้น เพราะยาคุมกำเนิดฉุกเฉินมีประสิทธิภาพการคุมกำเนิดที่แตกต่างกัน เช่น ยาคุมกำเนิดฉุกเฉินที่มีตัวยา levonorgestrel เดียวมีประสิทธิภาพป้องกันการตั้งครรภ์ร้อยละ 85 และยาคุมกำเนิดฉุกเฉินที่มีตัวยาผสมระหว่าง estrogen กับ progestin ป้องกันได้ร้อยละ 57 ปัจจัยที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพการคุมกำเนิด เช่น ระยะเวลาการรับประทาน น้ำหนักหรือค่าดัชนีมวลกายของผู้รับประทาน และยังไม่สามารถป้องกันโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ได้<sup>[1]</sup> ซึ่งยาคุมกำเนิดฉุกเฉินที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายจะเป็นรูปแบบรับประทานชนิดฮอร์โมนเดี่ยวประกอบไปด้วยฮอร์โมน levonorgestrel จัดเป็น progestin สังเคราะห์ ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉินจะมี 2 แบบ คือ แบบรับประทานเม็ดเดี่ยว 1.5 มิลลิกรัม และแบ่งรับประทานสองเม็ดเม็ดละ 0.75 มิลลิกรัม รับประทานเม็ดที่ 2 ห่างจากเม็ดแรก 12 ชั่วโมง จะมีประสิทธิภาพเมื่อรับประทานภายใน 72 ชั่วโมงหลังจากมีเพศสัมพันธ์แบบไม่ป้องกัน และมีประสิทธิภาพการคุมกำเนิดร้อยละ 85 ฮอร์โมน levonorgestrel ไม่ผ่าน first pass metabolism มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ร้อยละ 100 ทำให้มีประสิทธิภาพเมื่อใช้ในรูปแบบรับประทาน หลังจากบริหารยา levonorgestrel 1.5 มิลลิกรัม ไปแล้วพบว่าระดับยามีความเข้มข้นในเลือดสูงสุดอยู่ที่ 1.9 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เฉลี่ย 1.4 ชั่วโมง ค่าการกระจายตัว 1.8 ลิตรต่อกิโลกรัม มีค่าครึ่งชีวิตอยู่ที่  $27.5 \pm 5.6$  ชั่วโมง โดยร้อยละ 45 ขับออกทางไตและร้อยละ 32 ขับออกทางอุจจาระผ่านทางกระบวนการ glucuronide conjugates ค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่กล่าวข้างต้นเป็นของ levonorgestrel แบบรับประทานเม็ดเดี่ยว และ แบ่งรับประทานสองเม็ดหลังรับประทานเม็ดที่ 2<sup>[2]</sup> นอกเหนือจากประสิทธิภาพในการคุมกำเนิด ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉินสามารถก่อผลข้างเคียงได้ จากงานวิจัย Leelakanok and Methaneethorn 2020 พบว่าผลข้างเคียงที่พบได้ส่วนมากจะเกี่ยวกับระบบนรีเวช ประกอบด้วย ประจำเดือนมาผิดปกติ (ร้อยละ 46.8) เลือดออก (ร้อยละ 31.0) ประจำเดือนมาน้อย (ร้อยละ 26.2) ประจำเดือนมากระปริบกระปอย (ร้อยละ 23.5) และ ประจำเดือนมาก่อนกำหนด (ร้อยละ 18.5) ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยในระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ (ร้อยละ 8.5) ปวดท้องส่วนล่าง (ร้อยละ 11.4) และท้องเสีย (ร้อยละ 4.4) นอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียงอื่นที่สามารถพบได้ เช่น อ่อนเพลีย (ร้อยละ 14.0) ภาวะท้องนอกมดลูก (ร้อยละ 0.4)<sup>[3]</sup>

ในปัจจุบันวัยรุ่นไทยใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉินร้อยละ 51.7 โดยใช้อย่างเหมาะสมร้อยละ 32.5 และไม่เหมาะสมร้อยละ 67.5<sup>[4]</sup> และยังไม่มียางานการท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉินแต่พบรายงานการท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดร้อยละ 12.2<sup>[5]</sup> การท้องนอกมดลูกคือการตั้งครรภ์ที่เกิดจากไข่ที่ถูกผสมแล้วฝังตัวอยู่นอกโพรงมดลูก มากกว่าร้อยละ 90 เกิดขึ้นที่ท่อนำไข่ เมื่อตัวอ่อนเจริญเติบโตขึ้นทำให้ท่อนำไข่แตกเป็นสาเหตุการเสียชีวิต ปัจจัยเสี่ยงการท้องนอกมดลูก ได้แก่ เคยผ่าตัดท่อนำไข่ อังเชิงกรานและช่องท้องมาก่อน เคยท้องนอกมดลูก ติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์ อังเชิงกรานอักเสบและเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ อาการของการท้องนอกมดลูกที่พบประกอบไปด้วยอาการปวดท้องน้อย ปวดหลัง ขาดประจำเดือน และเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด ในภาวะท้องนอกมดลูกระยะแรกอาจไม่พบอาการใด ๆ เมื่อการตั้งครรภ์ดำเนินต่อไป อาการปวดท้องจะรุนแรงมากขึ้นแบบเฉียบพลัน<sup>[6]</sup> จากงานวิจัย meta-analysis ก่อนหน้า<sup>[3]</sup>

พบผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน Levonorgestrel ที่เหมือนกันในฐานข้อมูล FDA Adverse Event Reporting System (FAERS report) และ systematic review ที่เป็นงานวิจัยเชิงสังเกต<sup>[7]</sup> คือการท้องนอกมดลูก แต่เนื่องจากงานวิจัยดังกล่าวไม่ได้ใช้ search term ที่จำเพาะเจาะจงกับการท้องนอกมดลูก

ดังนั้นทางคณะผู้วิจัยจึงได้สนใจศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลความชุกเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการท้องนอกมดลูก และเพื่อเป็นข้อมูลให้ผู้ที่ได้มาศึกษางานวิจัยนี้ได้ตระหนักถึงการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉินอย่างถูกวิธี

## 1.2. วัตถุประสงค์

1.2.1. ทบทวนข้อมูลความชุกของการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการท้องนอกมดลูก

1.2.2. เพื่อเป็นข้อมูลประกอบในการแก้ไขความรู้และทัศนคติต่อการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน

## 1.3. สมมติฐาน

ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel มีอุบัติการณ์ภาวะท้องนอกมดลูกมากกว่า 0 หรือไม่

## 1.4. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1.4.1. ทราบข้อมูลความชุกของความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการท้องนอกมดลูกของผู้ป่วย

1.4.2. เป็นข้อมูลประกอบในการแก้ไขความรู้และทัศนคติต่อการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน

## 1.5. กรอบแนวคิด



## 1.6. นิยามศัพท์

- ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel (levonorgestrel emergency oral contraceptive) หมายถึง ยาคุมกำเนิดฉุกเฉินชนิดฮอร์โมนในกลุ่ม progestin ที่สามารถยับยั้งหรือชะลอการตกไข่ นำมาใช้เพื่อคุมกำเนิดฉุกเฉิน กรณีมีเพศสัมพันธ์โดยไม่ได้ป้องกัน ใช้เครื่องมือสำหรับคุมกำเนิดไม่ถูกวิธี หรือการคุมกำเนิดล้มเหลว เช่น ถุงยางแตก ถุงยางรั่ว เป็นต้น<sup>[8]</sup>
- การท้องนอกมดลูก (ectopic pregnancy) หมายถึง การตั้งครรภ์ที่เกิดจากไข่ที่ถูกผสมแล้วฝังตัวอยู่นอกโพรงมดลูก มีอาการปวดท้องน้อย ปวดหลัง ขาดประจำเดือนและเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด<sup>[6]</sup>

## บทที่ 2

### การทบทวนวรรณกรรม

งานวิจัยในครั้งนี้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการท้องนอกมดลูกแบบอวัยวะวิเคราะหข้อมูลความชุก ซึ่งคณะผู้จัดทำวิจัยได้ศึกษา แนวคิด และงานวิจัยที่เกี่ยวข้องเพื่อนำมาปรับใช้ในการดำเนินงานวิจัย โดยเสนอตามลำดับดังนี้

#### 2.1. การทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel

##### 2.1.1. กลไก

กลไกการออกฤทธิ์ของยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ได้แก่ ชะลอหรือป้องกันการตกไข่ ป้องกันมูกปากมดลูกเปลี่ยนสภาพ<sup>[9]</sup> และมีผลต่อการเกิด luteinizing hormone surge (LH surge) หรือเกี่ยวข้องกับการพัฒนา corpus luteum<sup>[10]</sup>

##### 2.1.2. ข้อบ่งใช้

USFDA ได้กล่าวถึงข้อบ่งใช้ของยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ว่าใช้สำหรับการป้องกันการตั้งครรภ์หลังการมีเพศสัมพันธ์โดยไม่ได้อุปกรณ์หรือการคุมกำเนิดล้มเหลว<sup>[11]</sup> <sup>[12]</sup> และไม่ได้มีไว้สำหรับใช้เป็นประจำ ผู้หญิงที่อายุน้อยกว่า 17 ปีสามารถใช้ได้แต่ต้องมีใบสั่งแพทย์<sup>[13]</sup> และพบข้อบ่งใช้อื่น ๆ ที่พบในงานวิจัย เช่น ไม่ได้ใช้แทนการคุมกำเนิดแบบปกติ<sup>[11]</sup> และมีความเสี่ยงสูงต่อการตั้งครรภ์โดยไม่ตั้งใจ<sup>[14]</sup>

##### 2.1.3. ประสิทธิภาพ

ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel มีประสิทธิภาพล้มเหลวในการป้องกันการตั้งครรภ์ร้อยละ 2.9 ซึ่งน้อยกว่า Yuzpe regimen ร้อยละ 3.5 อย่างไรก็ตามจำนวนการตั้งครรภ์ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p value < 0.05)<sup>[15]</sup> และการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ช่วง 4 วันแรกหลังมีเพศสัมพันธ์โดยไม่ได้อุปกรณ์มีประสิทธิภาพล้มเหลวน้อยกว่า 5 เท่าของในวันที่ห้าหลังมีเพศสัมพันธ์โดยไม่ได้อุปกรณ์<sup>[16]</sup> จากการศึกษายังพบว่า การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ขนาดรวม 1.5 มิลลิกรัมแบบรับประทานครั้งเดียว และแบ่งรับประทานสองครั้งมีประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่ากัน<sup>[17]</sup>

##### 2.1.4. ผลข้างเคียงและความปลอดภัย

อาการข้างเคียงของยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ที่พบได้บ่อย เช่น อาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องส่วนล่าง ท้องเสีย อาการข้างเคียงต่อระบบนรีเวชได้แก่ ประจำเดือนมาผิดปกติ เลือดออก ประจำเดือนมาน้อย ประจำเดือนมากระปริบกระปอย ประจำเดือนมาก่อนกำหนด และภาวะท้องนอกมดลูก<sup>[3]</sup> อาการข้างเคียงต่อระบบประสาทได้แก่ ปวดศีรษะ<sup>[3]</sup> <sup>[18]</sup> สำหรับอาการข้างเคียงที่รุนแรง เช่น อาการข้างเคียงต่อระบบนรีเวชได้แก่ แท้งบุตร ภาวะมีบุตรยาก ลืมเลือด และมะเร็ง<sup>[3]</sup>

## 2.2. การทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการท้องนอกมดลูก

การท้องนอกมดลูกคือ การตั้งครรภ์โดยไข่ที่ถูกผสมแล้วฝังตัวอยู่นอกโพรงมดลูก<sup>[6]</sup> เช่น บริเวณปากมดลูก รังไข่ ช่องท้อง ผนังมดลูก<sup>[19]</sup> โดยมากกว่าร้อยละ 90 เกิดขึ้นที่ท่อนำไข่ เมื่อตัวอ่อนเจริญเติบโตขึ้นทำให้ท่อนำไข่แตกและอักเสบ<sup>[6]</sup> ภาวะท้องนอกมดลูกมีพยาธิกำเนิดคือ 1) ท่อนำไข่อุดตัน 2) ไข่เคลื่อนที่ผิดปกติเนื่องจากชนพัดโบกบริเวณท่อนำไข่ 3) สารเคมีที่มีผลต่อการฝังตัวของตัวอ่อน<sup>[19]</sup> ซึ่งภาวะท้องนอกมดลูกทำให้ภูมิคุ้มกันในร่างกายถูกกระตุ้น สร้างสาร pro-inflammation cytokines เพิ่มขึ้นและเกิดการติดเชื้อ ในกรณีที่ติดเชื้อ *Chlamydia trachomatis* ร่วมด้วยส่งผลให้ interleukin1 จากเซลล์เยื่อหุ้มท่อนำไข่เพิ่มมากขึ้น ซึ่ง interleukin1 มีผลให้ neutrophil เพิ่มขึ้นและทำให้ท่อนำไข่เสียหายมากขึ้น<sup>[18]</sup> ผู้ป่วยท้องนอกมดลูกในระยะแรกมักประจำเดือนไม่มา ปวดท้องน้อย เลือดออกทางช่องคลอดผิดปกติ<sup>[5]</sup> <sup>[6]</sup> เมื่อภาวะท้องนอกมดลูกดำเนินไปเรื่อย ๆ อาการจะรุนแรงขึ้น เช่น ปวดท้องหรือเชิงกรานอย่างกะทันหัน ปวดไหล่ อ่อนเพลีย วิงเวียนศีรษะ<sup>[6]</sup> หากท่อนำไข่แตกจนเกิดเลือดออกภายในจะนำไปสู่อันตรายถึงชีวิตได้<sup>[5]</sup> <sup>[6]</sup>

### ปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะท้องนอกมดลูก

- มีประวัติเคยตั้งครรภ์นอกมดลูก<sup>[5]</sup> <sup>[6]</sup> <sup>[19]</sup> <sup>[20]</sup> <sup>[21]</sup> ผู้หญิงที่เคยมีประวัติท้องนอกมดลูกจะมีความเสี่ยงต่อภาวะท้องนอกมดลูกมากกว่าประชากรทั่วไป 10 เท่า<sup>[19]</sup>
- ผู้ป่วยมีประวัติเคยแท้ง มีประวัติทำหมัน ประวัติผ่าตัดแก้หมัน<sup>[5]</sup>
- ผู้ป่วยที่มีประวัติคุมกำเนิดด้วยวิธีต่าง ๆ <sup>[5]</sup> <sup>[19]</sup> <sup>[22]</sup> <sup>[23]</sup> ได้แก่ รับประทานยาเม็ดคุมกำเนิด<sup>[5]</sup> <sup>[19]</sup> <sup>[23]</sup> ฉีดยาคุมกำเนิด<sup>[5]</sup> <sup>[23]</sup> ยาฝังคุมกำเนิด<sup>[23]</sup> ห่วงคุมกำเนิด<sup>[19]</sup>
- การติดเชื้อ *Chlamydia trachomatis*<sup>[20]</sup> <sup>[22]</sup> และ *Neisseria gonorrhoeae*<sup>[22]</sup> ที่ท่อนำไข่หรืออวัยวะเพศหญิง เป็นปัจจัยเสี่ยงโดยตรงและเป็นสาเหตุของปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ด้วย เช่น กระจกเชิงกรานอักเสบ และภาวะมีบุตรยาก<sup>[20]</sup> ผู้หญิงที่ติดเชื้อ *Chlamydia trachomatis* or *Neisseria gonorrhoeae* จะเพิ่มความเสี่ยงท้องนอกมดลูก 4 เท่าเมื่อเทียบกับผู้หญิงที่ท่อนำไข่ไม่อักเสบ เนื่องจากการติดเชื้อทำให้ท่อนำไข่ทำงานผิดปกติ<sup>[22]</sup>
- มีประวัติอักเสบบริเวณท่อนำไข่/อุ้งเชิงกราน/ช่องท้อง หรือเคยผ่าตัดท่อนำไข่/อุ้งเชิงกราน/ช่องท้อง<sup>[6]</sup> <sup>[19]</sup> <sup>[21]</sup>
- ปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ การสูบบุหรี่<sup>[6]</sup> <sup>[19]</sup> <sup>[21]</sup> อายุครรภ์<sup>[19]</sup> ภาวะมีบุตรยาก<sup>[21]</sup> การใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์<sup>[6]</sup> <sup>[22]</sup> โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์<sup>[6]</sup> และผู้สูงอายุ เนื่องจากท่อนำไข่ของผู้สูงอายุทำงานลดลงและขนส่งไข่ได้ช้าลง<sup>[19]</sup>

## 2.3. การทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการท้องนอกมดลูก

มีงานวิจัยทั้งหมด 2 งานวิจัยที่กล่าวถึงความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการท้องนอกมดลูก ในแต่ละงานวิจัยจะศึกษาและใช้วิธีเก็บข้อมูลที่แตกต่างกัน โดย

มีการศึกษาแบบ case-control และ systematic review ตามลำดับ งานวิจัยแรกเป็นของ Sahara Shurie และคณะ (2018) กล่าวถึงการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และความเสี่ยงต่อการท้องนอกมดลูกใน Eldoret Kenya ศึกษาแบบ case-control โดยกลุ่มควบคุมเป็นผู้หญิงที่ตั้งครรภ์ในมดลูกปกติ ส่วนกลุ่มกรณีศึกษาเป็นผู้หญิงที่ได้รับวินิจฉัยว่าท้องนอกมดลูก การศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมทั้งหมด 316 คน เป็นกลุ่มกรณีศึกษา 79 คน และกลุ่มควบคุม 237 คน ผลการศึกษาพบว่าความเสี่ยงของการท้องนอกมดลูกเพิ่มขึ้นอย่างมากในสตรีที่ตั้งครรภ์และเมื่อปรับเปลี่ยนการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ในผู้ที่มีประวัติใช้ยา Depo-Provera จะมีโอกาสท้องนอกมดลูกเพิ่มขึ้นมากกว่า 9.34 เท่า<sup>[24]</sup> งานวิจัยที่สองเป็นของ งานวิจัย Leelakanok and Methaneethorn 2020 กล่าวถึงการศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลผลข้างเคียงยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel โดยศึกษาการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel เกี่ยวกับผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นในผู้หญิงที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel พบว่ามีงานวิจัยที่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงของยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel เช่น การศึกษาเชิงสังเกตการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ทำให้เกิดการท้องนอกมดลูก<sup>[3]</sup> โดยสรุปแล้วจากผลการศึกษาทั้ง 2 งานวิจัยพบว่า ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel มีผลกับการท้องนอกมดลูก

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินงานวิจัย

การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อแสดงความชุกของการเกิดการท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน Levonorgestrel แบบรับประทาน ผู้วิจัยได้ทำการวิจัยตามลำดับขั้นตอน ดังนี้

#### 3.1. การค้นหาข้อมูลจากแหล่งข้อมูล

การศึกษา meta-analysis ค้นคว้าข้อมูลจากทั้งหมด 4 แหล่ง คือ MEDLINE, Scopus, Science Direct และ CINAHL ได้ข้อมูลครบในเดือนธันวาคม 2565 ใช้คำค้นหา ("Postcoital contraceptives" OR "emergency contraceptive" OR "morning after pill" OR Levonorgestrel OR "plan B" OR postinor) AND ("Ectopic pregnancy" OR extrauterine pregnancy") คำค้นหาอื่นๆสามารถดูได้เพิ่มเติมใน supplementary 1

##### 3.1.1. ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

###### 3.1.1.1. Inclusion criteria

- 3.1.1.1.1. ผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นเพศหญิง
- 3.1.1.1.2. ใช้ยา levonorgestrel เป็นยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน
- 3.1.1.1.3. ผลข้างเคียงศึกษาเรื่องการท้องนอกมดลูก

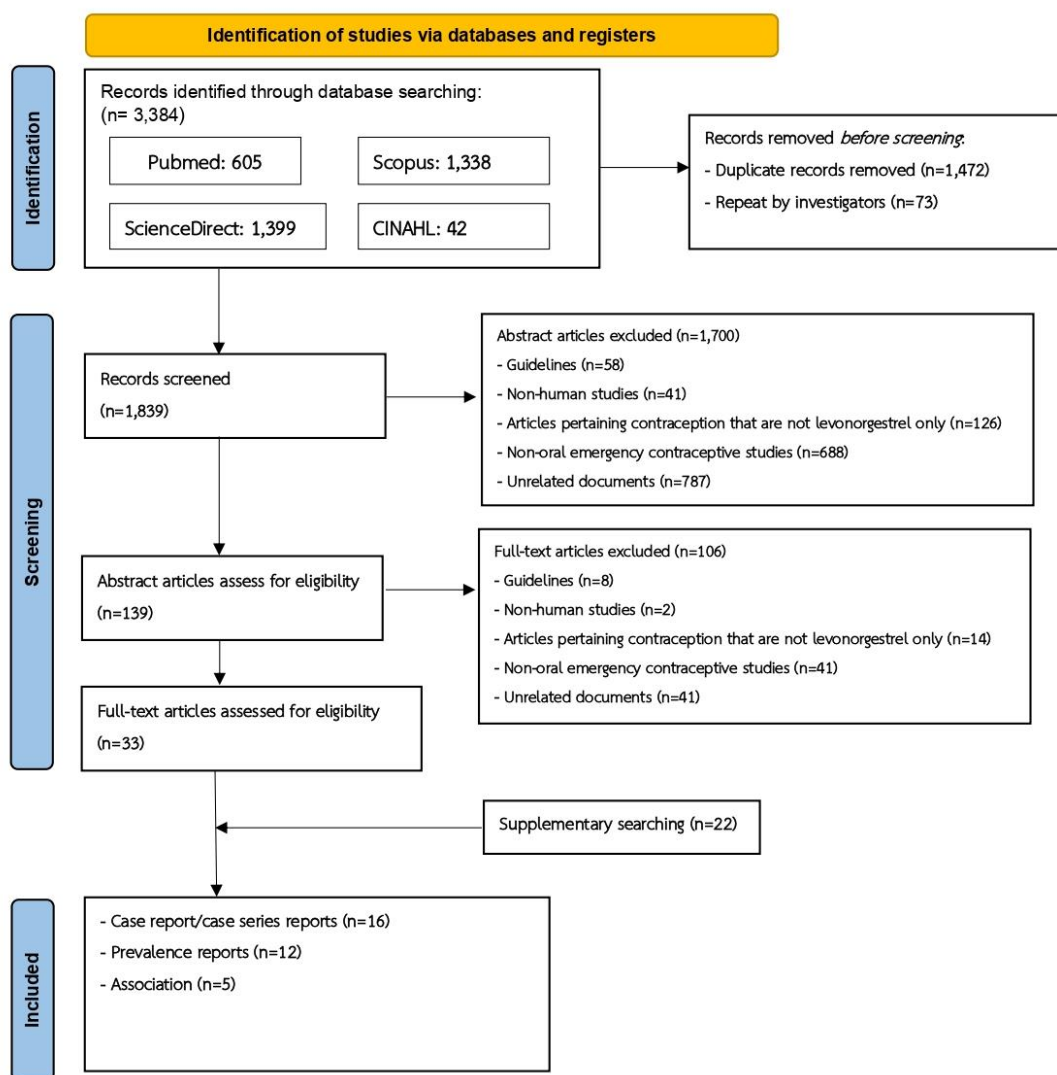
###### 3.1.1.2. Exclusion criteria

- 3.1.1.2.1. Levonorgestrel ที่ไม่ใช่รูปแบบรับประทาน
- 3.1.1.2.2. Levonorgestrel ที่อยู่ในรูปของ combined pills
- 3.1.1.2.3. การศึกษาที่ไม่ได้ศึกษาในมนุษย์
- 3.1.1.2.4. งานวิชาการที่ไม่ใช่ research articles
- 3.1.1.2.5. งานวิจัยที่ไม่ได้ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ

#### 3.2. การสกัดข้อมูล

งานวิจัยที่ได้รับรวบรวมจากฐานข้อมูลต่าง ๆ ถูกจัดเก็บโดยโปรแกรม EndNoteX8 หลังจากคัดงานวิจัยที่ซ้ำซ้อนออก บทความที่เหลือคณะผู้วิจัยจะตรวจสอบงานวิจัยจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อเมื่อพบงานวิจัยที่ไม่ตรงตามเกณฑ์คัดเข้าที่ผู้วิจัยกำหนดไว้ เช่น เป็นยาคุมกำเนิดฉุกเฉินชนิดฮอร์โมนรวม ขั้นตอนต่อไปผู้วิจัยจะเข้าไปดูวิธีการทดลองและผลลัพธ์ในงานวิจัยฉบับเต็มที่หากพบว่ามีข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์ได้ งานวิจัยฉบับนั้นจะถูกคัดเข้ามาสกัดข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป ข้อมูลจากงานวิจัยที่จำเป็นต่อการสกัดข้อมูลได้แก่ ชื่อผู้เขียนและปีที่ทำงานวิจัย รูปแบบงานวิจัย สถานที่ ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมงานวิจัย ขนาดของยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ความถี่และระยะเวลาในการบริหารยา ช่วงเวลาหลังร่วมเพศสัมพันธ์ วิธีตรวจการตั้งครรภ์ จำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัยที่ตั้งครรภ์ จำนวนผู้เข้าร่วมที่เกิดการท้องนอกมดลูก อดติ และตัวแปรกวนในงานวิจัย เมื่อได้ข้อมูลทั้งหมดจึงนำมาแบ่งประเภทงานวิจัย (ภาพที่1) ซึ่งผู้วิจัยสนใจการศึกษาหาความถี่ของการท้องนอกมดลูกในผู้หญิงที่กินยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel การศึกษานี้ได้ให้คำจำกัดความของความชุกตาม World Health Organization (WHO)<sup>[25]</sup> ความชุกคือสัดส่วนระหว่างจำนวนผู้ป่วยทุกรายต่อจำนวนประชากรทั้งหมด

ณ ช่วงเวลาใดเวลาหนึ่ง โดยนับจำนวนผู้ป่วยทั้งผู้ป่วยที่เป็นโรคเดิมก่อนศึกษา (pre - existing case) หรือผู้ป่วยที่เกิดโรครายใหม่ (new case) ในช่วงเวลาที่ศึกษา<sup>[25]</sup>



ภาพที่ 1 PRISMA 2023 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only

### 3.3. การประเมินคุณภาพงานวิจัย

การประเมินความเสี่ยงของอคติถูกกำหนดโดยใช้เครื่องมือ Risk Of Bias In Non-randomized Studies-of Interventions (ROBINS-I) เป็นเกณฑ์ประเมินความเสี่ยงต่ออคติ โดย ROBINS-I มีความเชื่อถือได้ (reliability) จะประเมินอคติ 7 ประเภท คือ อคติจากตัวแปรกวน อคติจากการคัดเลือกผู้เข้าร่วมงานวิจัย อคติจากการแบ่งประเภทของปัจจัยแทรกแซง อคติเนื่องจากปัจจัยแทรกแซงเบี่ยงเบนไปจากที่กำหนด อคติจากข้อมูลขาดหาย อคติจากการวัดผลลัพธ์งานวิจัย และอคติจากการเลือกรายงานผลลัพธ์งานวิจัย โดยผลของการประเมินจะแบ่งออกได้เป็น ความเสี่ยงต่ออคติต่ำ (Low risk of bias) ความเสี่ยงต่ออคติปานกลาง (Moderate risk of bias) ความเสี่ยงต่ออคติรุนแรง (Serious risk of bias) ความเสี่ยงต่ออคติวิกฤต (Critical risk of bias) และ ข้อมูลไม่เพียงพอที่จะประเมินอคติ (No

information) และการประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) ใช้เครื่องมือ funnel plot พิจารณาจากความสมมาตรของ funnel plot ในกรณีที่ไม่มีอคติจากการตีพิมพ์ค่าที่แสดงถึงขนาดอิทธิพลเป็นการกระจายตัวที่เท่ากันรอบค่าเฉลี่ยของขนาดอิทธิพลทำให้เกิดความสมมาตรของ funnel plot หากไม่มีความสมมาตรของ funnel plot นั้นแสดงถึงภาวะที่อาจจะมียอคติจากการตีพิมพ์

### 3.4. สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลความชุกของภาวะท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ถูกนำมาวิเคราะห์ meta-analysis และนำเสนอข้อมูลด้วย forest plot โดยใช้โปรแกรม Meta-Analyst Window8<sup>[26]</sup> วิเคราะห์ด้วยวิธี Binary Random-effects ความแปรปรวนระหว่างการศึกษาถูกวิเคราะห์ด้วย Chi-square test  $I^2$  ซึ่ง  $I^2 = 0$  หมายถึงไม่มีความแปรปรวนระหว่างการศึกษา  $I^2 < 75\%$  หมายถึงมีความแปรปรวนระหว่างการศึกษาเล็กน้อย  $I^2 > 75\%$  หมายถึงมีความแปรปรวนระหว่างการศึกษามาก<sup>[27]</sup> ค่าสถิติที่บ่งบอกถึงนัยสำคัญทางสถิติในการศึกษานี้จะใช้ 95% confidence interval (CI)



## บทที่ 4

### ผลการศึกษา

#### 4.1. ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะงานวิจัย

การค้นหาวรรณกรรมอย่างเป็นระบบดึงงานวิจัยที่ข้อมูลไม่ซ้ำกัน 1,839 รายการ ตามเกณฑ์การคัดเข้า และเกณฑ์การคัดออกได้ 33 รายการ 16 รายการเป็น case reports or case series 5 รายการเป็น association study และ 12 รายการเป็น prevalence study (ภาพที่ 1) อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้คัดเข้า 12 งานวิจัยที่รายงาน prevalence โดยจากงานวิจัย 12 งานเป็น Randomized Controlled Trial 7 งาน A follow-up study 1 งาน A Phase IV clinical trial 1 งาน Observational cohort study 1 งาน A prospective study 1 งาน และ A retrospective study 1 งาน งานวิจัย 8 งานมีจำนวนผู้เข้าร่วม < 1,000 คน (ค่าเฉลี่ย 177.63 คน [ช่วงอยู่ที่ 36-518]) และงานวิจัย 4 งานมีจำนวนผู้เข้าร่วม  $\geq 1,000$  คน (ค่าเฉลี่ย 2,530.75 คน [ช่วงอยู่ที่ 1,160-4,136]) งานวิจัย 1 งานทำในทวีป Western Africa (Nigeria) งานวิจัย 8 งานทำในทวีป Europe (Spain, Italy, Switzerland, France, Scotland, Germany) และงานวิจัย 3 งานทำในทวีป Asia (China, India) มี 5 งานวิจัยที่รายงานวิธีตรวจการตั้งครรภ์ (เช่น endometrial biopsy, positive pregnancy test, ultrasonography, urine pregnancy tests, vaginal examination, vaginal ultrasound) และมี 7 งานวิจัยไม่ได้รายงานวิธีตรวจการตั้งครรภ์ ผู้เข้าร่วมงานวิจัยมีช่วงอายุ 14 ปีขึ้นไป (ตารางที่ 1) สรุปว่าการศึกษาที่รวมอยู่ในการอภิวิเคราะห์ข้อมูลความชุกนี้เป็นตัวแทนประชากรของทั่วโลกที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ระยะเวลาของการศึกษาที่รวมไว้เพียงพอต่อข้อมูลความชุกของการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการท้องนอกมดลูก

#### 4.2. ผลการศึกษาก่อนวิเคราะห์ข้อมูลความชุก

การศึกษาก่อนวิเคราะห์ข้อมูลความชุกพบมี 12 งานวิจัยที่รายงานการท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel มีงานวิจัย 3 งานพบการท้องนอกมดลูกจำนวน 1 ราย<sup>[28] [29] [30] [31]</sup> 1 งานพบการท้องนอกมดลูกจำนวน 2 ราย<sup>[32]</sup> 1 งานพบการท้องนอกมดลูกจำนวน 3 ราย และ 7 งานวิจัยไม่พบการท้องนอกมดลูก<sup>[33] [34] [35] [36] [37] [38] [39]</sup> (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะงานวิจัยและผลลัพธ์งานวิจัย

| ผู้แต่ง                 | รูปแบบงานวิจัย              | สถานที่ทำงานวิจัย | ปีที่ทำงานวิจัย | จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย | อายุ      | วิธีตรวจการตั้งครรภ์                     | ผลการวิจัยยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน<br>levonorgestrel |                   |                      |  |
|-------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------|-----------------------|-----------|------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------|----------------------|--|
|                         |                             |                   |                 |                       |           |                                          | จำนวนคนที่ใช้ทั้งหมด                               | จำนวนการตั้งครรภ์ | จำนวนการท้องนอกมดลูก |  |
| Arowojol et al. 2002    | Randomized Controlled Trial | Nigeria           | 2002            | 1,160                 | 27.4 ±7.0 | ND                                       | 1,160                                              | 15                | 0                    |  |
| Carvajal et al. 2014    | A follow-up study           | Spain             | 2011-2012       | 139                   | 14-50     | Vaginal examination , endometrial biopsy | 47                                                 | ND                | 1                    |  |
| Chen et al.2011         | A Phase IV clinical trial   | China             | 2009-2010       | 4,136                 | 15-48     | Urine pregnancy tests, ultrasonography   | 2,445                                              | 5                 | 0                    |  |
| De Santis M et al. 2005 | Observational cohort study  | Italy             | 2000-2003       | 36                    | 15-43     | ND                                       | 25                                                 | 25                | 0                    |  |

ตารางที่ 1 ลักษณะงานวิจัยและผลลัพธ์งานวิจัย (ต่อ)

| ผู้แต่ง              | รูปแบบงานวิจัย              | สถานที่ทำงานวิจัย | ปีที่ทำงานวิจัย | จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย | อายุ                                                   | วิธีตรวจการตั้งครรภ์                           | ผลการวิจัยยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน<br>levonorgestrel |                   |                      |  |
|----------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------|-----------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------|----------------------|--|
|                      |                             |                   |                 |                       |                                                        |                                                | จำนวนคนที่ใช้ทั้งหมด                               | จำนวนการตั้งครรภ์ | จำนวนการท้องนอกมดลูก |  |
| Festin et al. 2016   | A prospective study         | Switzerland       | 2012-2014       | 330                   | 18-45                                                  | Urine pregnancy tests                          | 303                                                | 10                | 1                    |  |
| Gainer et al. 2001   | A retrospective study       | France            | 2000            | 73                    | ND                                                     | ND                                             | 73                                                 | 73                | 3                    |  |
| Herten H et al. 2002 | Randomized Controlled Trial | Switzerland       | 2002            | 4,136                 | 27.1±7.2 (Single-dose LNG),<br>27.4±7.1 (Two-dose LNG) | Positive pregnancy test, vaginal ultra - sound | 2,756                                              | 44                | 1                    |  |
| Lakha et al. 2007    | Randomized Controlled Trial | Scotland          | 2003-2004       | 97                    | 18-40                                                  | ND                                             | 23                                                 | 1                 | 0                    |  |

ตารางที่ 1 ลักษณะงานวิจัยและผลลัพธ์งานวิจัย (ต่อ)

| ผู้แต่ง             | รูปแบบงานวิจัย              | สถานที่ทำงานวิจัย | ปีที่ทำงานวิจัย | จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย | อายุ     | วิธีตรวจการตั้งครรภ์                   | ผลการวิจัยยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน<br>levonorgestrel |                   |                      |  |
|---------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------|-----------------------|----------|----------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------|----------------------|--|
|                     |                             |                   |                 |                       |          |                                        | จำนวนคนที่ใช้ทั้งหมด                               | จำนวนการตั้งครรภ์ | จำนวนการท้องนอกมดลูก |  |
| Mittal et al. 2008  | Randomized Controlled Trial | India             | 2008            | 150                   | 28.8     | Urine pregnancy tests, ultrasonography | 50                                                 | 2                 | 0                    |  |
| Ngai et al. 2004    | Randomized Controlled Trial | China             | 1997-2003       | 2,071                 | >16      | ND                                     | 2,071                                              | 80                | 0                    |  |
| Sheth et al. 1982   | Randomized Controlled Trial | Switzerland       | 1975-1978       | 518                   | 25.7     | ND                                     | 152                                                | 22                | 2                    |  |
| Winkler et al. 1998 | Randomized Controlled Trial | Germany           | 1993-1995       | 78                    | 30.4±7.5 | ND                                     | 30                                                 | 0                 | 0                    |  |

#### 4.3. การประเมินอคติจากงานวิจัยโดย Risk of Bias In Non-randomized Studies- of Interventions (ROBINS-I)

| Study                 |                       |                       |                         |                       |                       |                       |                       |                       |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Hertzen H et al. 2002 | Critical risk of bias | Critical risk of bias | De Santis M et al. 2005 | Critical risk of bias | Chen et al.2011       | Critical risk of bias | Carvajal et al. 2014  | Arowojol et al. 2002  |
| Low risk of bias      | Low risk of bias      | Low risk of bias      | Moderate risk of bias   | Moderate risk of bias | Moderate risk of bias | Moderate risk of bias | Serious risk of bias  | Low risk of bias      |
| Low risk of bias      | Low risk of bias      | Low risk of bias      | Moderate risk of bias   | Moderate risk of bias | Low risk of bias      | Low risk of bias      | Moderate risk of bias | Low risk of bias      |
| Low risk of bias      | Low risk of bias      | Moderate risk of bias | Moderate risk of bias   | Moderate risk of bias | Moderate risk of bias | Moderate risk of bias | Moderate risk of bias | Low risk of bias      |
| Low risk of bias      | Low risk of bias      | Low risk of bias      | Moderate risk of bias   | Moderate risk of bias | Low risk of bias      | Low risk of bias      | Moderate risk of bias | Low risk of bias      |
| Low risk of bias      | Low risk of bias      | Low risk of bias      | No information          | Low risk of bias      | Low risk of bias      | Low risk of bias      | Low risk of bias      | Low risk of bias      |
| Low risk of bias      | Low risk of bias      | Low risk of bias      | Serious risk of bias    | Serious risk of bias  | Serious risk of bias  | Serious risk of bias  | Low risk of bias      | Serious risk of bias  |
| Critical risk of bias | Critical risk of bias | Critical risk of bias | Critical risk of bias   | Critical risk of bias | Critical risk of bias | Critical risk of bias | Critical risk of bias | Critical risk of bias |

#### 4.3. การประเมินอคติจากงานวิจัยโดย Risk of Bias In Non-randomized Studies-of Interventions (ROBINS-I) (ต่อ)

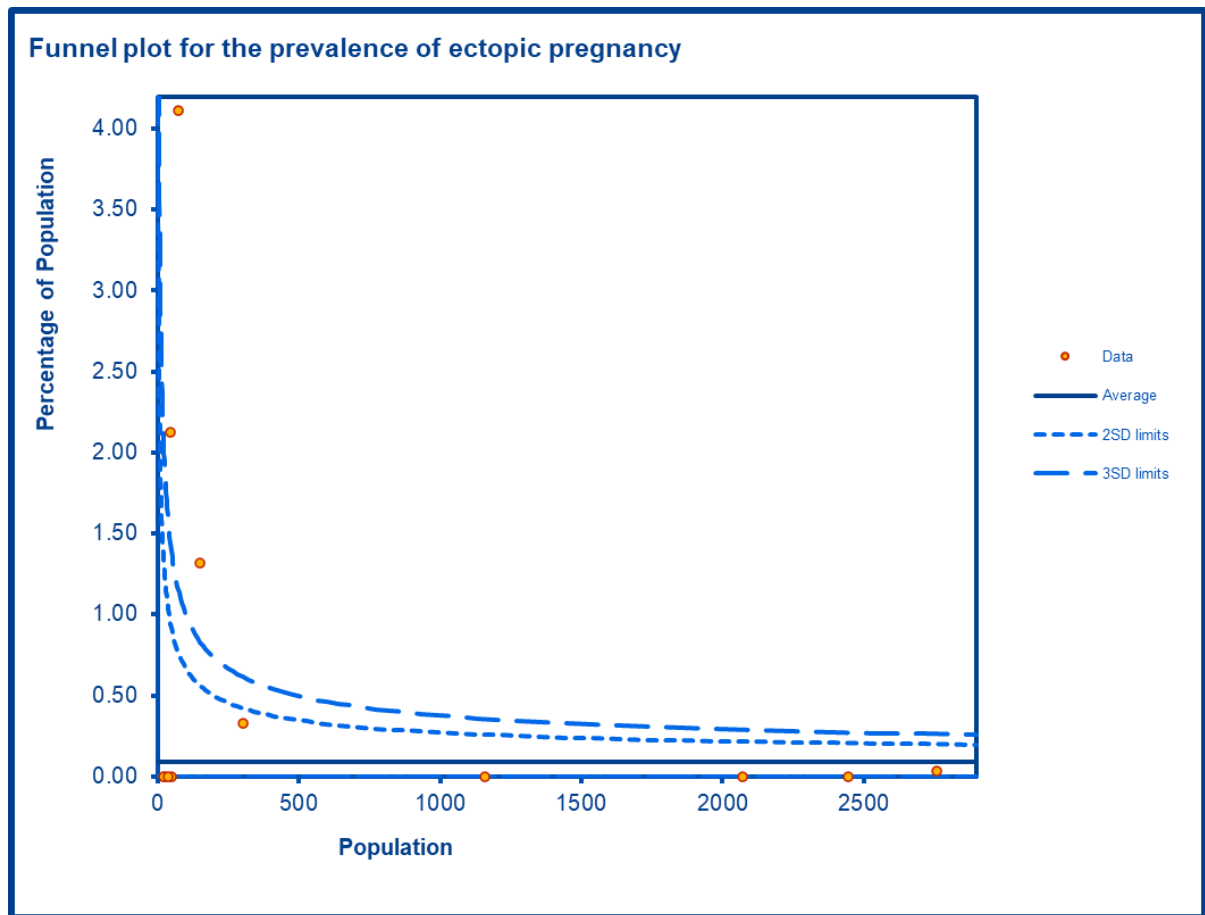
| Study               |                                                    |                      |                       |                  |                       |                       |                  |                      |
|---------------------|----------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|----------------------|
|                     | Bias due to confounding                            |                      |                       |                  |                       |                       |                  |                      |
|                     | Bias in selection of participants into the study   |                      |                       |                  |                       |                       |                  |                      |
|                     | Bias in classification of interventions            |                      |                       |                  |                       |                       |                  |                      |
|                     | Bias due to deviations from intended interventions |                      |                       |                  |                       |                       |                  |                      |
|                     | Bias due to missing data                           |                      |                       |                  |                       |                       |                  |                      |
|                     | Bias in measurement of outcomes                    |                      |                       |                  |                       |                       |                  |                      |
|                     | Bias in selection of the reported result           |                      |                       |                  |                       |                       |                  |                      |
|                     | overall bias                                       |                      |                       |                  |                       |                       |                  |                      |
| Lakha et al. 2007   | Critical risk of bias                              | Low risk of bias     | Low risk of bias      | Low risk of bias | Low risk of bias      | Moderate risk of bias | Low risk of bias | Low risk of bias     |
| Mittal et al. 2008  | Critical risk of bias                              | Low risk of bias     | Low risk of bias      | Low risk of bias | Low risk of bias      | Low risk of bias      | Low risk of bias | Low risk of bias     |
| Ngai et al. 2004    | Critical risk of bias                              | Low risk of bias     | Low risk of bias      | Low risk of bias | Low risk of bias      | Low risk of bias      | Low risk of bias | Low risk of bias     |
| Sheth et al. 1982   | Critical risk of bias                              | Low risk of bias     | Low risk of bias      | Low risk of bias | Low risk of bias      | Moderate risk of bias | Low risk of bias | Serious risk of bias |
| Winkler et al. 1998 | Critical risk of bias                              | Serious risk of bias | Moderate risk of bias | Low risk of bias | Moderate risk of bias | Low risk of bias      | Low risk of bias | Low risk of bias     |
|                     | Critical risk of bias                              |                      |                       |                  |                       |                       |                  |                      |

ตารางที่ 2 ประเมินอคติจากงานวิจัยโดยใช้ RISK OF BIAS IN NON-RANDOMIZED STUDIES-OF INTERVENTIONS (ROBINS-I)

จากตารางที่ 2 เป็นผลการประเมินอคติที่เกิดขึ้นในงานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์ ประเมินโดยเครื่องมือ Risk Of Bias In Non-randomized Studies-of Interventions (ROBINS-I) ซึ่งถูกประเมินโดยคณะผู้วิจัยพบว่า งานวิจัยส่วนมากมีวิธีการวิจัยแบบสุ่ม จึงมีวิธีจัดการกับอคติที่เกิดขึ้นได้อย่างเหมาะสม แต่ทุกงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ได้มีการรายงานผลเป็นแบบ unadjusted หรือ crude ratio จึงเกิดความเสี่ยงวิกฤตในอคติ

ตัวแปรทวนส่งผลให้ผลลัพธ์รวมของการประเมินอคติจากงานวิจัยเกิดความเสี่ยงต่ออคติวิฤต ซึ่งอคติที่เกิดขึ้นกระทบต่อการวัดผลลัพธ์ของงานวิจัยอย่างมาก

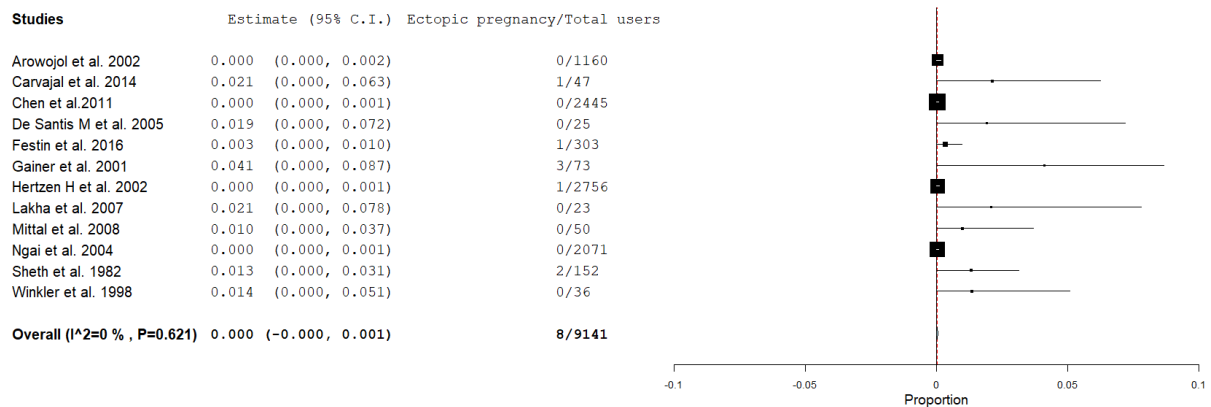
#### 4.4. การประเมินคุณภาพงานวิจัยโดย funnel plot



ภาพที่ 2 การประเมินอคติจากข้อมูลความชุกการท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel

จากภาพที่ 2 เป็นการประเมินอคติของงานวิจัย หรือ publication bias จากข้อมูลความชุกการท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ทั้งหมด 12 งานวิจัยโดยใช้ funnel plot พบว่างานวิจัยส่วนมากเป็นงานวิจัยขนาดเล็ก พบ publication bias เนื่องจากการกระจายข้อมูลในด้านเดียว ซึ่งอาจทำให้มีงานวิจัยที่ไม่ได้ตีพิมพ์ไม่ถูกนำเข้ามาในการศึกษา meta-analysis นี้

## 4.5. ผลสถิติการวิเคราะห์ข้อมูล



ภาพที่ 3 Forest plot

จากภาพที่ 3 การรวบรวมข้อมูลในแต่ละงานวิจัยที่เกี่ยวกับความชุกจากการท้องนอกมดลูกที่เกิดจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel พบว่า  $I^2$  มีค่าเท่ากับ 0 คือ การศึกษาที่นำเข้ามาทั้งหมด 12 งานวิจัย มีลักษณะคล้ายกันทั้งหมด ไม่พบการแปรปรวนระหว่างการศึกษาและการท้องนอกมดลูกที่เกิดจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากมีค่า 95%CI (-0.000,0.001)



## บทที่ 5

### วิจารณ์ผลการวิจัย

การท้องนอกมดลูกเป็นผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel งานวิจัยชิ้นนี้พบความชุกของการท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel โดยเกิดท้องนอกมดลูก 8 คนจากผู้เข้าร่วมทั้งหมด 9,141 คน คิดเป็นร้อยละ 0.000 โดยความชุกไม่ต่างจากศูนย์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับงานวิจัย meta-analysis ก่อนหน้า<sup>[3]</sup> พบงานวิจัยที่เกิดการท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel เหมือนกัน 1 งานคืองานวิจัยของ Carvajal และคณะ กล่าวว่าพบการท้องนอกมดลูก 1 คนจากผู้ร่วมงานวิจัยที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ทั้งหมด 139 คน<sup>[7]</sup>

ในด้านผลข้างเคียงของผู้ที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel สามารถใช้ได้โดยอาจมีผลข้างเคียงด้านอื่น จากงานวิจัยของ Leelakanok and Methaneethorn 2020 พบว่าผลข้างเคียงที่พบได้ส่วนมากจะเกี่ยวกับระบบสืบพันธุ์ ประกอบด้วย ประจำเดือนมาผิดปกติ (ร้อยละ 46.8) เลือดออก (ร้อยละ 31.0) ประจำเดือนมาน้อย (ร้อยละ 26.2) ประจำเดือนมากระปริบกระปอย (ร้อยละ 23.5) และประจำเดือนมาก่อนกำหนด (ร้อยละ 18.5) ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยในระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ (ร้อยละ 8.5) ปวดท้องส่วนล่าง (ร้อยละ 11.4) และท้องเสีย (ร้อยละ 4.4) นอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียงอื่นที่สามารถพบได้ เช่น อ่อนเพลีย (ร้อยละ 14.0) ภาวะท้องนอกมดลูก (ร้อยละ 0.4)<sup>[40]</sup> ความชุกของการท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel คิดเป็นร้อยละ 0.000 โดยความชุกไม่ต่างจากศูนย์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในงานวิจัยชิ้นนี้พบงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ซ้ำกับงานวิจัย meta-analysis ก่อนหน้า<sup>[40]</sup> 7 งาน และพบงานวิจัยใหม่เพิ่ม 5 งาน เนื่องจากงานวิจัยชิ้นนี้ใช้คำค้นหาต่างกันและเกณฑ์การคัดเข้าที่เจาะจงกับภาวะท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel แต่งานวิจัยก่อนหน้ารายงานเพียงผลข้างเคียงทั้งหมดที่เกิดขึ้นได้จากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel

จุดแข็งของงานวิจัยนี้คือ เป็นการศึกษาใหม่เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาความชุกการท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ทำให้ทราบข้อมูลความชุกของความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการท้องนอกมดลูกของผู้ป่วย และเป็นข้อมูลประกอบในการแก้ไขความรู้และทัศนคติต่อการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน เมื่อเทียบกับเอกสารกำกับยา plan B (levonorgestrel) tablets พบว่ารายงานการท้องนอกมดลูกเกิดได้ร้อยละ 2 จากการท้องของทุกคนแต่จะเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 10 ได้จากคนที่ใช้ progestin เดียว เพราะฉะนั้นคนที่ใช้ plan B ถ้ามีอาการเข้าข่ายให้รีบพบแพทย์ แต่การรายงานดังกล่าวไม่ได้รายงานผลเฉพาะเจาะจงจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel การรายงานผลเฉพาะเจาะจงจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel คือ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์พบว่าไม่มีรายงานจำนวนการท้องนอกมดลูก<sup>[41]</sup> งานวิจัยชิ้นนี้จึงเป็นประโยชน์กับผู้ที่จะใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ทราบถึงความเสี่ยงที่จะเกิดการท้องนอกมดลูกจากยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้พบอคติในงานวิจัยคือ publication bias งานวิจัยส่วนมากเป็นงานวิจัยขนาดเล็ก มีการกระจายข้อมูลในด้านเดียวอาจทำให้มีงานวิจัยที่ไม่ได้ตีพิมพ์ไม่ถูกนำเข้ามาในงานวิจัย meta-analysis นี้ และ selection bias ซึ่งงานวิจัยชิ้นนี้สืบค้นจากเพียงฐานข้อมูลที่มีใช้กันทั่วไปคือ MEDLINE, Scopus, Science Direct และ CINAHL ส่งผลให้งานวิจัยในฐานข้อมูลอื่นไม่ถูกนำเข้ามาในการศึกษานี้<sup>[42]</sup> ซึ่ง

ฐานข้อมูลจากต่างประเทศที่สามารถเข้าถึงได้ เช่น องค์การอนามัยโลก (WHO) และ FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) ได้รายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel โดยคิดจากจำนวนการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel แต่ผลดังกล่าวไม่ได้รายงานจำนวนคนที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel จึงไม่ได้นำข้อมูลมาใช้ในการวิจัยชิ้นนี้ จากการรวบรวมข้อมูลมีบางงานวิจัยที่มีข้อมูลการเกิดการท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel แต่ไม่สามารถเข้าถึงได้<sup>[42]</sup> นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยจำนวนน้อยที่กล่าวถึงการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ที่บอกถึงผลข้างเคียงการท้องนอกมดลูก แต่เนื่องจากแนวโน้มของผลการวิจัยเป็นไปในแนวทางเดียวกันคือไม่มีนัยสำคัญทางสถิติของการท้องนอกมดลูกที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel จึงไม่ได้ส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ของงานวิจัย

อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้มีประโยชน์ทางการดูแลผู้ป่วยคือ เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการแก้ไขความรู้และทัศนคติต่อการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และประโยชน์ในด้านการวิจัยคือ การรายงานข้อมูลความชุกของความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการท้องนอกมดลูกของผู้ป่วยซึ่งในขั้นตอนรวบรวมข้อมูลพบปัญหาจากงานวิจัยของ Erin Gainer ที่ถูกนำมาวิเคราะห์ในงานวิจัยชิ้นนี้ เป็นการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน Norvelo (Levonorgestrel 0.75 มิลลิกรัม/เม็ด) ผลการศึกษารายงานโดยแพทย์ในคนไข้ที่ได้รับยา Norvelo ที่เกิดความล้มเหลวจากการใช้ยาและเกิดการท้องนอกมดลูก มีรายงานเพียงผลการวิจัยแต่ไม่มีวิธีการวิจัย จึงควรบอกวิธีการวิจัยที่ชัดเจนเพื่อพิสูจน์ความเป็นมาของผลลัพธ์ที่ได้<sup>[32]</sup> และงานวิจัยของ Megan L. Ranney เป็นการศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ที่รวบรวมข้อมูลการใช้และพบการเกิดท้องนอกมดลูก<sup>[43]</sup> แต่ไม่ได้มีรายละเอียดเกี่ยวกับรูปแบบยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel จึงควรบอกรูปแบบและขนาดยาที่ชัดเจน ซึ่งไม่ได้ถูกนำมาวิเคราะห์ในงานวิจัยชิ้นนี้

## บทที่ 6

### สรุปผลการวิจัย

งานวิจัยชิ้นนี้ได้รวบรวมข้อมูลความชุกการท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel จาก 4 ฐานข้อมูลคือ MEDLINE, Scopus, ScienceDirect และ CINAHL ผลการศึกษาพบว่าเกิดการท้องนอกมดลูกคิดเป็นร้อยละ 0.000 โดยความชุกไม่ต่างจากศูนย์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ว่าการเกิดท้องนอกมดลูกจะพบน้อยอย่างไรก็ตามยังมีผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่พบได้จากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ดังนั้นจึงควรใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉินในกรณีฉุกเฉินเท่านั้น

## เอกสารอ้างอิง

1. รศ.สุณีเลิศสินอุดม, *A review of Emergency contraception pills (ECP)*. 2559.
2. Dzingirai, C.M.J.M.a.B., *Clinical Pharmacology of Hormonal Emergency Contraceptive Pills*. 2018.
3. Nattawut Leelakanok , J.M., *A Systematic Review and Meta-analysis of the Adverse Effects of Levonorgestrel Emergency Oral Contraceptive*. 2020.
4. มัชฌญาตี หวลถนอม, ว.บ., เสาวนีย์ ทองนพคุณ, พร.ด., ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉินโดยใช้แบบแผนการให้ข้อมูลข่าวสาร แรงจูงใจ และทักษะเชิงพฤติกรรมของนิสิตหญิงในสถาบันอุดมศึกษา จังหวัดชลบุรี. 2020. 37: p. 273-279.
5. Parinya Rajchakit, M.D., *Ectopic pregnancy in Lamplaimat hospital*. 2017. 32: p. 33-42.
6. Gynecologists, t.A.C.o.O.a. *Ectopic Pregnancy*. 2018.
7. Carvajal, A., et al., *Emergency contraceptive pill safety profile. Comparison of the results of a follow-up study to those coming from spontaneous reporting*. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2015. 24(1): p. 93-97.
8. Chris Kahlenborn, R.P., Walter B. Severs, *Mechanism of action of levonorgestrel emergency contraception*. 2015: p. 82(1): 18–33.
9. Dharani Hapangama, A.F.G., David T. Baird, *The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle*. 2001. 63: p. 123–129.
10. Marta Duranda, M.d.C.C., Elizabeth G. Raymond, Ofelia Durán-Sánchez, Ma. De la Luz Cruz-Hinojosa, Andrés Castell-Rodríguez, *On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception*. 2001. 64: p. 227-234.
11. S. Marie Harvey, L.J.B., Christy Sherman and Diana Petitti, *Women's Experience and Satisfaction with Emergency Contraception*. 1999. 31: p. 237-260.
12. Jones, W.D.M.a.J., *Use of Contraception in the United States: 1982–2008*. 2010.
13. Richter, G., *PRESCRIBING INFORMATION Plan B One-Step (levonorgestrel) tablet, 1.5 mg, for oral use*. 2009.
14. Susie B. Baldwin, M., MPH<sup>a</sup>\*, Rosa Solorio, MD, MPH<sup>b</sup>, Donna L. Washington, MD, and d. MPH<sup>c</sup>, Hongjian Yu, PhD<sup>e</sup>, Yii-Chieh Huang, MSe, and E. Richard Brown, PhD<sup>e</sup>, *WHO IS USING EMERGENCY CONTRACEPTION? Awareness and Use of Emergency Contraception Among California Women and Teens*. 2008(18): p. 360-368.
15. P.C.Ho, M.S.W.K., *A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception*. 1993. 8: p. 389-392.
16. Gilda Piaggio, N.K., Helena von Hertzen, *Effect on pregnancy rates of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception: a combined analysis of four WHO trials*. 2010. 84: p. 35-39.
17. Mohammad Shohel, M.M.R., Asif Zaman, Mir Muhammad Nasir Uddin, Md Mamun Al-Amin, Hasan Mahmud Reza, *A systematic review of effectiveness and safety of*

- different regimens of levonorgestrel oral tablets for emergency contraception*. 2014: p. 1-10.
18. Glasier AF, C.S., Fine PM, et al, *Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis*. 2010. 375: p. 555-562.
  19. Gnugnoli, T.M.D.M., *Ectopic Pregnancy*. 2022.
  20. Steven S Witkin, E.M., Aikaterini Athanasiou, Julie Leizer, Iara M Linhares *Chlamydia trachomatis: the Persistent Pathogen*. 2017. 24.
  21. ERIN HENDRIKS, M., RACHEL ROSENBERG, MD, AND LINDA PRINE, MD, *Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management*. 2020. 101: p. 599-606.
  22. Laura L Marion, G.R.M., *Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors*. 2012. 55.
  23. Rebecca Callahan, I.Y., Vera Halpern, Kavita Nanda *Ectopic pregnancy with use of progestin-only injectables and contraceptive implants: a systematic review*. 2015. 92.
  24. Sahara Shurie, E.W., Omenge Orang, Alfred Keter, *Levonorgestrel only emergency contraceptive use and risk of ectopic pregnancy in Eldoret Kenya: a case-control study*. 2018.
  25. Bonita, R., Beaglehole, Robert, Kjellström, Tord & World Health Organization., *Basic epidemiology*. 2006.
  26. Byron C Wallace, C.H.S., Joseph Lau & Thomas A Trikalinos *BMC Medical Research Methodology Meta-Analyst: software for meta-analysis of binary, continuous and diagnostic data*. 2009.
  27. Julian P T Higgins, s., Simon G Thompson, director, Jonathan J Deeks, senior medical statistician, and Douglas G Altman, professor of statistics in medicine, *Measuring inconsistency in meta-analyses*. 2003. 327.
  28. Alfonso Carvajal, M.S., Verónica Velasco, Pilar García Ortega, Carlos Treceño, Luis H. Martín Arias, María Pellón, Luis García Sevillano, *Emergency contraceptive pill safety profile. Comparison of the results of a follow-up study to those coming from spontaneous reporting*. 2014.
  29. Mario P R Festin , L.B., Thi My Huong Nguyen , Ndema Habib , Manopchai Thamkhantho , Kuldip Singh , Arundhati Gosavi , Gyorgy Bartfai , Tamas Bito , M Valeria Bahamondes, Nathalie Kapp *A prospective, open-label, single arm, multicentre study to evaluate efficacy, safety and acceptability of pericoital oral contraception using levonorgestrel 1.5 mg*. 2016. 31: p. 530-540.
  30. von Hertzen, H., et al., *Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial*. The Lancet, 2002. 360(9348): p. 1803-1810.

31. Sheth, A., et al., *A randomized, double-blind study of two combined and two progestogen-only oral contraceptives*. Contraception, 1982. 25(3): p. 243-52.
32. Gainer, E., C. Méry, and A. Ulmann, *Levonorgestrel-only emergency contraception: real-world tolerance and efficacy*. Contraception, 2001. 64(1): p. 17-21.
33. Arowojolu, A.O., I.A. Okewole, and A.O. Adekunle, *Comparative evaluation of the effectiveness and safety of two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigerians*. Contraception, 2002. 66(4): p. 269-273.
34. Chen, Q.J., et al., *Efficacy and safety of a levonorgestrel enteric-coated tablet as an over-the-counter drug for emergency contraception: A Phase IV clinical trial*. Human Reproduction, 2011. 26(9): p. 2316-2321.
35. De Santis, M., et al., *Failure of the emergency contraceptive levonorgestrel and the risk of adverse effects in pregnancy and on fetal development: an observational cohort study*. Fertility and Sterility, 2005. 84(2): p. 296-299.
36. Lakha, F., et al., *A novel estrogen-free oral contraceptive pill for women: Multicentre, double-blind, randomized controlled trial of mifepristone and progestogen-only pill (levonorgestrel)*. Human Reproduction, 2007. 22(9): p. 2428-2436.
37. Ngai, S.W., et al., *A randomized trial to compare 24 h versus 12 h double dose regimen of levonorgestrel for emergency contraception*. Human Reproduction, 2005. 20(1): p. 307-311.
38. U H Winkler, H.H., K Bühler, T Korver, T B Geurts, H J Coelingh Bennink, *A randomized controlled double-blind study of the effects on hemostasis of two progestogen-only pills containing 75 microgram desogestrel or 30 microgram levonorgestrel*. Clinical Trial, 1998. 57: p. 385-92.
39. Mittal, S., et al., *Single dose levonorgestrel and two regimens of centchroman for emergency contraception*. Journal of the Turkish German Gynecology Association, 2008. 9(3): p. 132-137.
40. Leelakanok, N. and J. Methaneethorn, *A Systematic Review and Meta-analysis of the Adverse Effects of Levonorgestrel Emergency Oral Contraceptive*. Clin Drug Investig, 2020. 40(5): p. 395-420.
41. FDA, U. *PRESCRIBING INFORMATION PLAN B*. 1982; Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/021045s016lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021045s016lbl.pdf).
42. Jonathan A C Sterne, p., Alex J Sutton, professor, John P A Ioannidis, professor and director, Norma Terrin, associate professor, David R Jones, professor, Joseph Lau, professor, James Carpenter, reader, Gerta Rücker, research assistant, Roger M Harbord, research associate, Christopher H Schmid, professor, Jennifer Tetzlaff, research coordinat, Jonathan J Deeks, professor, Jaime Peters, research fellow, Petra Macaskill, associate professor, Guido Schwarzer, research assistant, Sue Duval, assistant professor, Douglas G Altman, professor, David Moher, senior scientist,

Julian P T Higgins, senior statistician, *Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials*. 2011.

43. Ranney, M.L., E.M. Gee, and R.C. Merchant, *Nonprescription Availability of Emergency Contraception in the United States: Current Status, Controversies, and Impact on Emergency Medicine Practice*. *Annals of Emergency Medicine*, 2006. 47(5): p. 461-471.

ภาคผนวก



## ภาคผนวก ก

### Supplementary 1

การค้นหาค้นหาข้อมูลจากฐานข้อมูลต่างๆ ทั้งหมด 4 ฐานข้อมูล มีดังนี้

#### MEDLINE: 605 results

((("Contraceptives, Postcoital"[Mesh] OR ((postcoital[tw] OR post-coital[tw] OR postcoitus[tw] OR emergency[tw])) AND ("Contraceptives, Oral"[Mesh] OR ("mouth"[Mesh] OR oral[tw] OR pill[tw] OR "tablets"[Mesh] OR tablet[tw])) AND ("contraceptive"[tw] OR "contraceptives"[tw] OR "birth control" [tw] OR anticonceptive[tw] OR antifertility[tw] OR "ovulation inhibitor" [tw]))) OR ((morning-after[tw] OR morning after[tw]) AND (pill[tw] OR tablet[tw])) OR ("Levonorgestrel"[Mesh] OR levonorgestrel[tw] OR "l-norgestrel"[tw] OR duofem[tw] OR "next choice"[tw] OR norlevo[tw] OR ovrette[tw] OR "plan B"[tw] OR postinor[tw] OR vikela[tw])) AND (("Pregnancy, Ectopic"[Mesh] OR eccyesis[tw] OR ((ectopic[tw] OR extrauterine[tw] OR abdomen[tw] OR abdominal[tw] OR cervical[tw] OR cornual[tw] OR heterotopic[tw] OR omentum[tw] OR ovarian[tw] OR tubal[tw] OR) AND (pregnancy[tw] OR gestation[tw]))))

#### Sciencedirect: 1399 results

("Postcoital contraceptives"OR "emergency contraceptive" OR "morning after pill" OR Levonorgestrel OR "plan B" OR postinor) AND ("Ectopic pregnancy" OR extrauterine pregnancy")

#### Scopus: 1338 results

TITLE-ABS-KEY ("Postcoital contraceptives" OR ((postcoital OR post-coital OR postcoitus OR emergency) AND ("Oral contraceptives" OR ((mouth OR oral OR pill OR tablet) AND (contraceptive OR "birth control" OR anticonceptive OR antifertility OR "ovulation inhibitor")) OR ((morning-after OR morning after) AND (pill OR tablet))))) OR (Levonorgestrel OR "l-norgestrel" OR duofem OR "next choice" OR norlevo OR ovrette OR "plan B" OR postinor OR vikela)) AND TITLE-ABS-KEY ("Ectopic pregnancy" OR eccyesis OR ((ectopic OR extrauterine OR abdomen OR abdominal OR cervical OR cornual OR heterotopic OR omentum OR ovarian OR tubal) AND (pregnancy OR gestation)))

#### CINAHL: 42 results

("Postcoital contraceptives"OR "emergency contraceptive" OR "morning after pill" OR Levonorgestrel OR "plan B" OR postinor) AND ("Ectopic pregnancy" OR extrauterine pregnancy")

**ภาคผนวก ข**  
**แบบฟอร์มรายงานการเงิน**

**รายงานสรุปการเงิน**

โครงการวิจัยประเภทงบประมาณเงินรายได้คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2565 มหาวิทยาลัยบูรพา

ชื่อโครงการ การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการท้องนอกมดลูก: อภิวิเคราะห์ข้อมูลความชุก

ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน ภก.พศ.ดร.ณัฐวุฒิ ลีลาภนิก

รายงานในช่วงตั้งแต่วันที่ 30 กรกฎาคม 2565 ถึงวันที่ 17 มีนาคม 2566

ระยะเวลาดำเนินการ 8 เดือน ตั้งแต่วันที่ 30 กรกฎาคม 2565

**รายรับ**

จำนวนเงินที่ได้รับ (100%) 9,000 บาท เมื่อ 17 มกราคม 2566

**รายจ่าย**

| รายการ                                  | งบประมาณที่ตั้งไว้ | งบประมาณที่ใช้จริง | จำนวนเงินคงเหลือ/<br>เกิน |
|-----------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------------|
| 1. ค่าตอบแทน                            | -                  | -                  | -                         |
| 2. ค่าจ้าง                              | -                  | -                  | -                         |
| 3. ค่าวัสดุ                             | 1800               | 1800               | 0                         |
| 4. ค่าใช้สอย                            | 3000               | 3000               | 0                         |
| 5. ค่าครุภัณฑ์                          | 2000               | 2000               | 0                         |
| 6. ค่าใช้จ่ายอื่น ๆ<br>-ค่าอินเทอร์เน็ต | 900                | 900                | 0                         |

|              |      |      |   |
|--------------|------|------|---|
| -ค่าน้ำมันรถ | 1300 | 1300 | 0 |
| รวม          | 9000 | 9000 | 0 |

(.....<sup>ณัฐวุฒิ</sup> สีสากนก.....)

ภก.ผศ.ดร.ณัฐวุฒิ สีสากนก

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก

ภาคผนวก ค



แบบฟอร์มอนุญาตให้เผยแพร่โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์  
ในฐานข้อมูลเว็บ OPAC ของมหาวิทยาลัย

ชื่อ-นามสกุล ผศ.ภก.ดร.ณัฐวุฒิ ลีลาภนิก...

ตำแหน่ง อาจารย์ที่ปรึกษารายวิชาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

โครงการวิจัยเรื่อง การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการ  
ท้องนอกมดลูก: อภิวิเคราะห์ข้อมูลความชุก...

☒ ๑. อนุญาตให้เผยแพร่โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

☐ ๒. อนุญาตให้เผยแพร่เฉพาะบทคัดย่อ

☐ ๓. ไม่อนุญาตให้เผยแพร่ผลงานวิจัย เนื่องจาก

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ลงชื่อ.....*ณัฐวุฒิ ลีลาภนิก*.....

(ผศ.ภก.ดร.ณัฐวุฒิ ลีลาภนิก)

อาจารย์ที่ปรึกษารายวิชาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

วันที่ 20/03/66