



โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel
และการท้องนอกมดลูก: การทบทวนกรณีศึกษาอย่างเป็นระบบ

A systematic review of case studies on the relationship between
the use of levonorgestrel oral emergency contraceptive
and ectopic pregnancy

โดย

นสภ.ดวงกมลชนก	บุญช่วย	รหัส 61210059
นสภ.ชิตีพัทธ์	สามแก้ว	รหัส 61210101
นสภ.สุพิชญา	ศักดิ์สกุลเกียรติ	รหัส 61210136

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2565
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel
และการท้องนอกมดลูก: การทบทวนกรณีศึกษาอย่างเป็นระบบ

A systematic review of case studies on the relationship between
the use of levonorgestrel oral emergency contraceptive
and ectopic pregnancy

โดย

นสภ.ดวงกมลชนก	บุญช่วย	รหัส 61210059
นสภ.ชิตีพัทธ์	สามแก้ว	รหัส 61210101
นสภ.สุพิชญา	ศักดิ์สกุลเกียรติ	รหัส 61210136

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2565

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

โครงการวิจัยเรื่องการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้อาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการท้องนอกมดลูก: การทบทวนกรณีศึกษาอย่างเป็นระบบ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้อาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการท้องนอกมดลูก รวมถึงเพื่อรวบรวมลักษณะการใช้อาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ที่มีรายงานเกี่ยวข้องกับการท้องนอกมดลูก ได้ค้นคว้า รวบรวมข้อมูลจากแหล่งข้อมูลทุติยภูมิ นำด้วยวิธีการทบทวนกรณีศึกษาอย่างเป็นระบบ ใช้ Naranjo algorithm เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการใช้อาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel กับการท้องนอกมดลูก และประเมินคุณภาพงานวิจัยด้วยเกณฑ์การประเมิน CARE case report ท้ายที่สุดนี้คณะผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าโครงการวิจัยฉบับนี้จะเป็นประโยชน์แก่ผู้ที่สนใจ

คณะผู้วิจัย

มีนาคม 2565

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ ปีการศึกษา 2565

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และ

การท้องนอกมดลูก: การทบทวนกรณีศึกษาอย่างเป็นระบบ

ผู้จัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. นสภ.ดวงกมลชนก บุญช่วย รหัส 61210059
2. นสภ.ชิตทิพัทธ์ สามแก้ว รหัส 61210101
3. นสภ.สุพิชญา ศักดิ์สกุลเกียรติ รหัส 61210136

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. ภก.ผศ.ดร.ณัฐฉา ลิลาภน
2. ภก.อ.กันต์ศักดิ์ บุญฤทธิ์

บทคัดย่อ

บทนำ ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการเกิดท้องนอกมดลูกยังไม่แน่ชัด **วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาความน่าจะเป็นของการท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และทราบลักษณะการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ที่มีรายงานเกี่ยวข้องกับการท้องนอกมดลูก โดยใช้การทบทวนกรณีศึกษาอย่างเป็นระบบ **วิธีการศึกษา** เก็บข้อมูลแหล่งข้อมูลทุติยภูมิ จาก 4 ฐานข้อมูล ได้แก่ PubMed, Scopus, ScienceDirect และ CINAHL ใช้การวิเคราะห์ข้อมูลจากเกณฑ์การประเมินคุณภาพงานวิจัยตามแนวปฏิบัติ CARE case report และ Naranjo algorithm **ผลการศึกษา** งานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้ามีทั้งหมด 15 บทความ เป็นการศึกษาแบบ case report จำนวน 12 บทความ และเป็นการศึกษาแบบ case series จำนวน 3 บทความ ผู้ป่วยที่ถูกรายงานไว้จำนวน 19 คน อายุเฉลี่ย 29 ปี ทุกคนได้รับยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และได้รับการวินิจฉัยการตั้งครรภ์โดย transvaginal ultrasound และตรวจ β -hCG พบว่าผู้ป่วยจำนวน 17 คน ให้ผลการประเมิน Naranjo algorithm ว่าการท้องนอกมดลูกอาจจะเกิด (possible) จากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และผู้ป่วยจำนวน 2 คน ให้ผลการประเมิน Naranjo algorithm ว่าการท้องนอกมดลูกน่าจะเกิด (probable) จากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel **สรุปผลการศึกษา** ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel อาจจะใช่หรือน่าจะใช่สาเหตุของภาวะท้องนอกมดลูก

อาจารย์ที่ปรึกษา **ณัฐฉา ลิลาภน**

(ภก.ผศ.ดร.ณัฐฉา ลิลาภน)

Senior Project Academic Year 2022

: A systematic review of case studies on the relationship between the use of levonorgestrel oral emergency contraceptive and ectopic pregnancy

By

- | | | | |
|---------------------------|--------------|----|----------|
| 1. Miss. Duangkamolchanok | Boonchaay | ID | 61210059 |
| 2. Mr. Chitipat | Samkaew | ID | 61210101 |
| 3. Miss. Supitchaya | Saksakulkiat | ID | 61210136 |

Advisor:

1. Assist. Prof. Dr. Nattawut Leelakanok
2. Mr. Kansak Boonpattharatthiti

ABSTRACT

Introduction Currently, no study establishes the relationship between levonorgestrel emergency contraceptive (LNG-EC) use and ectopic pregnancy.

Objective This study aimed to systematically review and evaluate case reports on ectopic pregnancy during LNG-EC. **Methods** Data were collected from four secondary data sources (PubMed, Scopus, ScienceDirect, and CINAHL). Data were analyzed from research quality assessment criteria according to the CARE case report and Naranjo algorithm. **Results** A total of 15 studies were included. 12 studies were case reports, and 3 studies were case series. This included 19 patients with an average age of 29 years old, all received LNG-EC with a diagnosis of pregnancy by transvaginal ultrasound and β -hCG. According to the Naranjo algorithm, LNG-EC was the possible cause of ectopic pregnancy in 17 patients and the probable cause in 2 patients. **Conclusions** LNG-EC was the possible or probable cause of ectopic pregnancy.

Major Advisor: **NATTAWUT LEELAKANOK**
(Assist. Prof. Dr. Nattawut Leelakanok)

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์ได้ ทั้งนี้ขอขอบพระคุณความกรุณาอย่างยิ่งจากอาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย ภก.ผศ.ดร.ณัฐวุฒิ สีสากนก และ ภก.อ.กันต์ศักดิ์ บุญภักดิ์ ที่ให้ความช่วยเหลือในการจัดทำ โครงการวิจัยฉบับนี้ ตั้งแต่กระบวนการเริ่มต้น การเขียนโครงร่างโครงการวิจัย กระบวนการดำเนินงานต่าง ๆ จนถึงการตรวจแก้ไข รวมทั้งยังให้กำลังใจและเป็นผู้ให้คำปรึกษาที่ดีมาโดยตลอดด้วยความเต็มใจ คณะผู้วิจัยจึงสามารถผ่านช่วงเวลาที่ยากลำบากมาได้ ทำให้โครงการวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี นอกจากนี้ขอขอบพระคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ที่สนับสนุนงบประมาณที่ใช้ในการดำเนินงานวิจัย รวมถึงบิดา มารดาที่คอยสนับสนุนทั้งทางด้านค่าใช้จ่ายในชีวิตประจำวันระหว่างทำโครงการวิจัยและเป็นที่พึ่งทางจิตใจยามท้อแท้สิ้นหวังด้วยความเข้าใจ

หากไม่มีบุคคลทั้งหมดที่กล่าวมาโครงการวิจัยเรื่อง การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการท้องนอกมดลูก: การทบทวนกรณีศึกษาอย่างเป็นระบบ ฉบับนี้อาจไม่เสร็จสมบูรณ์ได้

คณะผู้วิจัย

มีนาคม 2565

สารบัญ

หน้า

คำนำ	ก
บทคัดย่อ	ข
กิตติกรรมประกาศ	ง
สารบัญ	จ
สารบัญตาราง	ช
สารบัญภาพ	ซ
บทที่ 1 บทนำ	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหา	1
วัตถุประสงค์	2
สมมติฐาน	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
นิยามศัพท์	2
บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	4
กลไกของยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน	4
กลไกการเกิดท้องนอกมดลูกจากยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน	4
การเกิดการท้องนอกมดลูก	4
การรักษาการท้องนอกมดลูกด้วยวิธีการผ่าตัด	5
Case report	5
Case-control study	6
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย	7
1. รูปแบบงานวิจัย	7
2. แหล่งข้อมูล	7
3. เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา	8
4. วิธีการเก็บข้อมูล	8
5. การวิเคราะห์ข้อมูล	9
6. การนำเสนอข้อมูล	11

7. ระยะเวลาที่ใช้ในการวิจัย	12
8. งบประมาณ	13
บทที่ 4 ผลการวิจัย	14
1. ลักษณะพื้นฐานของงานวิจัย	14
2. ลักษณะพื้นฐานของประชากรในงานวิจัย	15
3. ผลการศึกษาข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการท้องนอกมดลูก โดยแบบประเมิน Naranjo algorithm	27
4. ประเมินคุณภาพงานวิจัยเพื่อการทบทวนกรณีอย่างเป็นระบบโดยแบบประเมิน CARE case report	27
บทที่ 5 สรุปและวิจารณ์ผลวิจัย	35
เอกสารอ้างอิง	37
ภาคผนวก	41
Naranjo Algorithm	42
รายงานสรุปการเงิน	43
แบบฟอร์มอนุญาตให้เผยแพร่โครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์	44

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 ระยะเวลาในการดำเนินงานวิจัย	12
ตารางที่ 2 งบประมาณในการดำเนินงานวิจัย	13
ตารางที่ 3 ลักษณะพื้นฐานของประชากรในงานวิจัย	16
ตารางที่ 4 การประเมินอาการไม่พึงประสงค์ Naranjo algorithm	28
ตารางที่ 5 ประเมินคุณภาพงานวิจัยเพื่อการทบทวนกรณีอย่างเป็นระบบ CARE case report	30

สารบัญภาพ

หน้า

รูปที่ 1 PRISMA flow diagram

14

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ปัจจุบันยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉินมีมานานมากกว่า 20 ปี⁽¹⁾ และใช้อย่างแพร่หลายในผู้หญิงที่มีเพศสัมพันธ์โดยไม่มีการป้องกันหรือถูกข่มขืน เพื่อป้องกันตั้งครรภ์ไม่พึงประสงค์⁽²⁾ levonorgestrel เป็นอนุพันธ์สังเคราะห์ของ progesterone มี 2 ขนาด ได้แก่ ขนาด 0.75 มิลลิกรัม และ 1.5 มิลลิกรัม⁽³⁾ ทั้งนี้ World Health Organization (WHO) ได้แนะนำให้ใช้ levonorgestrel เนื่องจากมีประสิทธิภาพและความปลอดภัย⁽⁴⁾ ควรรับประทานภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากมีเพศสัมพันธ์แบบไม่ได้ป้องกันมีประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดสูงสุดและจะลดลงเมื่อเวลาผ่านไปนาน⁽⁵⁾

ผลข้างเคียงทั่วไปที่พบจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉินนั้นไม่ได้รุนแรง แต่ผลข้างเคียงรุนแรงที่สามารถพบได้ เช่น ภาวะชัก การท้องนอกมดลูก ภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ และโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งการท้องนอกมดลูก เป็นผลข้างเคียงรุนแรงชนิดเดียวที่ถูกรายงานไว้ทั้ง US FDA Adverse Event Reporting System และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์⁽⁵⁾ การท้องนอกมดลูก หมายถึงภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์ที่เกิดจากไข่ซึ่งถูกผสมแล้วไปฝังตัวและเจริญเป็นตัวอ่อนในตำแหน่งอื่นนอกเหนือไปจากภายในโพรงมดลูกปกติ เช่น มีการฝังตัวที่ท่อนำไข่ ปากมดลูก รังไข่ ภายในช่องท้อง เป็นต้น⁽⁴⁾

เนื่องจากยังไม่ทราบถึงความน่าจะเป็นที่แน่ชัดระหว่างการใช้ levonorgestrel กับการเกิดการท้องนอกมดลูก คณะผู้วิจัยจึงเลือกใช้เครื่องมือในการศึกษาความสัมพันธ์ คือ กรณีศึกษา (case report) ซึ่งเป็นเครื่องมือที่สามารถรายงานอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง หรือพบได้น้อยจากการใช้ยาได้ และการใช้กรณีศึกษามีความสำคัญในการค้นหา ประเมิน และป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หรือปัญหาอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับยา (Pharmacovigilance) เช่น สหรัฐอเมริกาได้ถอนทะเบียนยา terfenadine เนื่องจากมีกรณีศึกษารายงานว่าการใช้ยา terfenadine ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดร้ายแรง (Torsade de Pointes)⁽⁶⁾ และในประเทศสเปนช่วงมกราคม 1990 ถึงธันวาคม 1999 มียาที่ถูกถอนจากตลาดด้วยเหตุผลด้านความปลอดภัย 18 ตัว จาก 22 ตัว ถูกลอนด้วยข้อมูลจากกรณีศึกษาที่ได้จากการทบทวนกรณีศึกษาอย่างเป็นระบบ⁽⁷⁾

จากการทบทวนวรรณกรรมพบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดท้องนอกมดลูกกับการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ทุกกรณีศึกษารายงานว่ามีการท้องนอกมดลูกหลังจากรับประทานยาคุมฉุกเฉิน levonorgestrel เช่น งานวิจัยของ Pereira และคณะ รายงานไว้ 2 คน เป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 25 ปี และ 36 ปี⁽¹⁾, Ghosh และคณะ มีรายงาน 1 คน⁽⁸⁾, Jian และ Linan รายงาน 2 คน⁽²⁾

นอกจากนี้งานวิจัยของ Shurie และคณะ พบว่าการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel เพิ่มความเสี่ยงท้องนอกมดลูกมากกว่า 9 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับการคุมกำเนิดด้วยวิธีอื่น⁽⁹⁾

ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษาความน่าจะเป็นของการท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel เนื่องจากเป็นลักษณะอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงที่มีการศึกษาไม่มากนัก และยังไม่มียานวิจัยมาสนับสนุนชัดเจน โดยใช้กระบวนการวิธีการทบทวนกรณีศึกษาอย่างเป็นระบบ และเพื่อรวบรวมลักษณะการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ที่มีรายงานเกี่ยวข้องกับการท้องนอกมดลูก

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาความน่าจะเป็นของการท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel จากการทบทวนกรณีศึกษา
2. เพื่อรวบรวมลักษณะการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ที่มีรายงานเกี่ยวข้องกับการท้องนอกมดลูก

สมมติฐาน

1. มีรายงานการท้องนอกมดลูกระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบถึงความน่าจะเป็นของการท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel
2. ทราบลักษณะการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ที่มีรายงานเกี่ยวข้องกับการท้องนอกมดลูก

นิยามศัพท์

1. การคุมกำเนิด หมายถึง ควบคุมการเกิดป้องกันการตั้งครรภ์⁽¹⁰⁾
2. ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉินหรือยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน (emergency contraceptive pills; morning-after pills, post-coital contraceptives) หมายถึง ยาที่รับประทานเพื่อป้องกันการตั้งครรภ์หลังจากมีเพศสัมพันธ์ที่ไม่คาดการณ์หรือไม่พึงประสงค์ เช่น ถูกล่วงละเมิดทางเพศ มีเพศสัมพันธ์โดยที่ไม่ได้ป้องกัน คุมกำเนิดด้วยวิธีที่ไม่ถูกต้อง รวมถึงการคุมกำเนิดล้มเหลว เช่น ถุงยางอนามัยชำรุด ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉินใช้เมื่อจำเป็นเท่านั้น จะไม่นำมาใช้

แทนยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานสม่ำเสมอ (oral contraceptive pills) และไม่ใช้ยาทำแท้งเพราะไม่สามารถใช้เพื่อยุติการตั้งครรภ์ที่เกิดขึ้น⁽¹¹⁾

3. การท้องนอกมดลูก หมายถึง การตั้งครรภ์ที่ไข่ซึ่งถูกผสมแล้วไปฝังตัวและเจริญเป็นตัวอ่อนในตำแหน่งอื่นนอกเหนือไปจากภายในโพรงมดลูกปกติ เช่น มีการฝังตัวที่ท่อนำไข่ ปากมดลูก รังไข่ ภายในช่องท้อง เป็นต้น⁽¹²⁾

บทที่ 2

วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

จากการทบทวนวรรณกรรมการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการท้องนอกมดลูกมีดังนี้

กลไกของยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน^{(4), (13), (14)}

ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉินที่มีตัวยา levonorgestrel ออกฤทธิ์จับกับ progesterone และ estrogen receptor ทำให้ hypothalamus ชะลอการหลั่ง gonadotropin-releasing hormone (GnRH) ส่งผลให้ก่อนการตกไข่ระดับ luteinizing hormone (LH) surge ลดลง ไม่เกิดการเจริญหรือแตกออกของเซลล์ไข่ นอกจากนี้ levonorgestrel ยังส่งผลยับยั้งการหนาตัวของผนังมดลูก แต่จากการศึกษาของ Kahlenborn และคณะ กล่าวว่า levonorgestrel ไม่มีผลต่อการยับยั้งการหนาตัวของผนังมดลูก และมีการศึกษาพบว่า levonorgestrel ลดการสร้างเมือกและเพิ่มความหนืดของเมือกบริเวณปากมดลูกซึ่งทำให้ตัวอสุจิอาจไม่สามารถปฏิสนธิกับไข่ ซึ่งกลไกนี้จากการศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) พบว่ายาคูมฉุกเฉินที่มีตัวยา levonorgestrel ไม่ได้ส่งผลโดยตรงกับการทำงานของตัวอสุจิ

กลไกการเกิดท้องนอกมดลูกจากยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน

การเคลื่อนที่ของตัวอ่อนอาศัย 2 ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง คือ การพัดโบกของ ciliary และการหดตัวของกล้ามเนื้อ ซึ่งมีการศึกษาว่าการใช้ฮอร์โมน progesterone เป็นสาเหตุที่ทำให้การพัดโบกของ ciliary ทำงานผิดปกติ ทำให้ความถี่ในการพัดโบกช้าลง 40 - 50% และลดการหดตัวของกล้ามเนื้อตามยาว (longitudinal muscular layer) ของท่อ นำไข่ส่งผลให้การเคลื่อนที่ลดลง⁽¹⁵⁾ นอกจากนี้การใช้ฮอร์โมน progesterone ขนาดสูงอาจเป็นผลทำให้เกิดการท้องนอกมดลูกได้⁽¹⁶⁾

การเกิดการท้องนอกมดลูก

การท้องนอกมดลูก (ectopic pregnancy) เป็นภาวะแทรกซ้อนของตั้งครรภ์เนื่องจากตัวอ่อนระยะบลาสโตซิสต์ฝังตัวที่เยื่อบุภายนอกมดลูก ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้ผู้หญิงเสียชีวิตช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์⁽¹⁷⁾ มีปัจจัยเสี่ยงหลักที่ทำให้เกิดภาวะการท้องนอกมดลูก ได้แก่ เคยมีประวัติการท้องนอกมดลูกมาก่อน หรือเคยมีภาวะอุ้งเชิงกรานอักเสบที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อ⁽¹⁸⁾ หรือสูบบุหรี่มากกว่า 20 มวนต่อวัน ส่วนปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผล ได้แก่ การแท้งบุตรที่เกิดขึ้นเอง อายุ การใช้ห่วง

คุมกำเนิด การใช้ยาคุมกำเนิดที่มีตัวยา progestin ชนิดเดียว ภาวะมีบุตรยาก เคยได้รับการผ่าตัดบริเวณปีกมดลูก และเคยผ่าตัดไส้ติ่ง เป็นต้น^{(6), (19)}

ลักษณะอาการของผู้ป่วยประกอบอาการทั่วไป 3 อาการ (the typical triad of symptoms) ได้แก่ เลือดออกทางช่องคลอด ปวดท้อง และภาวะขาดประจำเดือนหรือผลตรวจการตั้งครรภ์เป็นบวก ซึ่งผู้ป่วย 1 ใน 3 อาจจะไม่มีอาการแสดงทางคลินิกและในผู้ป่วย 9% อาจจะไม่มีอาการเกี่ยวกับการท้องนอกมดลูก ในผู้ที่มีอาการแสดง ควรได้รับการพิจารณาตรวจวินิจฉัยการท้องนอกมดลูก วิธีที่แนะนำ ได้แก่ การตรวจปริมาณ β -hCG และอัลตราซาวด์ช่องคลอด (transvaginal ultrasound) ทั้งสองวิธีความไวและความจำเพาะต่อการตรวจพบการท้องนอกมดลูกเท่ากับ 97% และ 95% ตามลำดับ⁽²⁰⁾

การรักษาการท้องนอกมดลูกด้วยวิธีการผ่าตัด^{(21), (22)}

การรักษาการท้องนอกมดลูกด้วยวิธีการส่องกล้องผ่าตัดช่องท้อง (laparoscopy) และการผ่าตัดท่อนำไข่ (salpingectomy) เป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่จะใช้รักษาการท้องนอกมดลูกซึ่งให้ผลลัพธ์ที่ดี โดยการใช้กล้องและเครื่องมือขนาดเล็กเจาะผ่านผนังหน้าท้องเพื่อทำการผ่าตัด สามารถลดจำนวนแผล ขนาดของแผล ความเจ็บปวดหลังผ่าตัด ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล และยังสามารถช่วยให้ผู้ป่วยฟื้นตัวจากการรักษาได้เร็ว

งานวิจัยที่เกี่ยวกับเกิดการท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน

levonorgestrel

Case report

จากการทบทวนวรรณกรรมเบื้องต้นพบกรณีศึกษา (case report) จำนวน 3 บทความและมีรายงานการเกิดท้องนอกมดลูกจากการใช้ยา levonorgestrel จำนวน 5 คน ได้แก่ คนที่ 1 ผู้ป่วยหญิง อายุ 30 ปี มีประวัติเคยตั้งครรภ์ 2 ครั้ง และแท้งบุตร 1 ครั้ง ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel 1.5 มิลลิกรัม หลังจากการมีเพศสัมพันธ์แบบไม่ได้ป้องกัน จากผลตรวจทางพยาธิวิทยากายวิภาค (pathoanatomical examination) ของท่อนำไข่ด้านซ้าย พบการฝังตัวของตัวอ่อนที่บริเวณดังกล่าว วินิจฉัยว่าเกิดท้องนอกมดลูก⁽²³⁾ คนที่ 2 ผู้ป่วยหญิง อายุ 28 ปี มีประวัติการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel 1.5 มิลลิกรัม ในช่วงวันที่ 24 ของรอบเดือน เนื่องจากมีเพศสัมพันธ์แบบไม่ได้ป้องกัน เมื่อทำการส่องกล้องผ่าตัดช่องท้อง (laparoscopy) พบความผิดปกติที่ท่อนำไข่ด้านขวา ถูกวินิจฉัยว่าท้องนอกมดลูก⁽²³⁾ คนที่ 3 เป็นผู้ป่วยหญิงชาวอินเดีย อายุ 28 ปี มีประวัติคลอดบุตรโดยธรรมชาติมาแล้ว 2 คน ไม่เคยใช้ยาคุมกำเนิดมาก่อน ได้รับประทานยาเม็ด

คุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel 1 เม็ด ขนาด 1.5 มิลลิกรัม หลังจากมีเพศสัมพันธ์แบบไม่ได้ป้องกันผ่านมาแล้ว 62 ชั่วโมง มีอาการปวดท้องน้อยและมีเลือดออกทางช่องคลอดมา 3 - 4 วัน เมื่อตรวจอัลตราซาวด์ทางช่องคลอด (transvaginal sonography) พบก้อนที่ท่อนำไข่ซ้าย จึงทราบว่า เป็นการท้องนอกมดลูก⁽²⁴⁾ คนที่ 4 เป็นผู้ป่วยหญิง อายุ 36 ปี มีประวัติแท้งบุตร 1 ครั้ง หลังมีเพศสัมพันธ์โดยไม่ได้ป้องกัน ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel เมื่อใช้ยาดังกล่าวผ่านไป 17 วันมีเลือดออกทางช่องคลอดเล็กน้อย มีผล β -hCG positive เมื่อตรวจอัลตราซาวด์ทางช่องคลอดไม่พบความผิดปกติจากอาการทางคลินิกของผู้ป่วยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสันนิษฐานว่าอาจพัฒนาเป็นการท้องนอกมดลูกในอนาคต⁽¹⁾ และคนที่ 5 ผู้ป่วยหญิง อายุ 25 ปี ปวดท้องน้อยอย่างรุนแรงและมีเลือดออกทางช่องคลอดมา 1 เดือน ก่อนเกิดอาการดังกล่าวได้มีเพศสัมพันธ์โดยไม่ได้ป้องกัน และรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ประวัติเคยแท้งบุตร 1 ครั้ง แพทย์ตรวจพบก้อนผิดปกติบริเวณด้านหลังมดลูก (retro-uterine portion) เมื่อตรวจอัลตราซาวด์ทางช่องคลอดจึงทราบว่า เป็นการท้องนอกมดลูก⁽¹⁾

จากกรณีศึกษา (case report) ทั้ง 5 คน พบว่าเกิดการท้องนอกมดลูกหลังจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด levonorgestrel เนื่องจากทุกกรณีศึกษาผู้ป่วยใช้ยาเกินระยะเวลาที่ยามีประสิทธิภาพ คุมกำเนิดสูงสุด อาการที่พบส่วนใหญ่ ได้แก่ ปวดท้องน้อย และมีเลือดออกทางช่องคลอด

Case-control study

พบบานวิจัยความสัมพันธ์ของเกิดท้องนอกมดลูกจากการใช้ยา levonorgestrel เป็นรูปแบบการศึกษามีกลุ่มควบคุม (Case-control study) จำนวน 3 บทความ ได้แก่ บทความที่ 1 ของ Mindjahl และคณะ พบว่าการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel เป็นปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มโอกาสการท้องนอกมดลูก 10.15 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [AOR = 10.15 (95% CI: 2.21 – 46.56)]⁽²³⁾ บทความที่ 2 ของ Shurie และคณะ พบว่า การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel เพิ่มความเสี่ยงท้องนอกมดลูกมากกว่า 9 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับ การคุมกำเนิดด้วยวิธีอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR = 9.34 (95% CI: 3.9 - 16.0)]⁽⁸⁾ และบทความที่ 3 ของ Cheng Li และคณะ พบว่ายามีคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการท้องนอกมดลูกเพิ่มสูงขึ้น 4.75 เท่า [AOR = 4.75, (95% CI: 3.79 – 5.96)]⁽⁶⁾

จากงานวิจัยทั้ง 3 บทความ พบว่าการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel เป็นปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มโอกาสการท้องนอกมดลูก

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

1. รูปแบบงานวิจัย

1.1 การทบทวนกรณีศึกษาอย่างเป็นระบบ (systematic reviews) ใช้การเก็บข้อมูลงานวิจัยในฐานข้อมูลต่าง ๆ

1.2 วิธีการคัดเลือกตัวอย่างโดยคัดเลือกรงานวิจัยตามหลักเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออก

1.2.1 เกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria) ได้แก่

- (1) case report หรือ case series
- (2) ผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นเพศหญิง
- (3) ใช้อยา levonorgestrel เป็นยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน
- (4) ศึกษาผลข้างเคียงเรื่องการท้องนอกมดลูก

1.2.2 เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) ได้แก่

- (1) งานวิจัยที่ไม่ได้ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ
- (2) levonorgestrel ที่ไม่ใช่รูปแบบยาเกิน
- (3) Levonorgestrel ที่อยู่ในรูปแบบยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม

2. แหล่งข้อมูล

แหล่งข้อมูลสำหรับการศึกษาในครั้งนี้ เป็นแหล่งข้อมูลแบบทุติยภูมิ (secondary data) โดยการศึกษาค้นคว้าจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ทั้งหมด 4 ฐานข้อมูล ได้แก่ PubMed, Scopus, ScienceDirect และ CINAHL สร้างคำสั่งระหว่างคำค้นหา คือ AND (และ), NOT (ไม่) และ OR (หรือ)

2.1. ฐานข้อมูล PubMed สร้างคำค้นหาจากคำถามงานวิจัย ดังนี้

("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]))))

2.2.ฐานข้อมูล Scopus สร้างคำค้นหาจากคำถามงานวิจัย ดังนี้

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)))

2.3.ฐานข้อมูล ScienceDirect ใช้เครื่องมือค้นหา (search engine) ได้แก่ research article, case reports, correspondence และ short communications ร่วมกับสร้างคำค้นหาจากคำถามงานวิจัย ดังนี้

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

2.4.ฐานข้อมูล CINAHL สร้างคำค้นหาจากคำถามงานวิจัย ดังนี้

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

3. เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

ใช้วิธีการทบทวนกรณีศึกษาอย่างเป็นระบบ (systematic reviews)

4. วิธีการเก็บข้อมูล

คณะผู้วิจัยได้รวบรวมลักษณะการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ที่มีรายงานว่าเกี่ยวข้องกับอาการท้องนอกมดลูก เช่น อายุ ระยะเวลา ระยะห่างระหว่างการใช้ยาหลังจากมี

เพศสัมพันธ์โดยไม่ได้ป้องกันและประวัติการตั้งครรภ์ ประวัติโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ผลลัพธ์ การตั้งครรภ์ การตรวจเพื่อยืนยันการท้องนอกมดลูก และใช้การเก็บข้อมูลตาม PRISMA diagram โดยจะแบ่งเป็น 3 ขั้นตอน ดังนี้

4.1 ขั้นตอนการระบุตัวตน (identification)

นำคำสำคัญที่กำหนดไว้ไปสืบค้นข้อมูลในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ที่มีความ น่าเชื่อถือ ได้แก่ PubMed, Scopus, ScienceDirect และ CINAHL จากนั้นคัดกรองข้อมูล เบื้องต้นที่ซ้ำกันระหว่างฐานข้อมูลและข้อมูลที่ไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยออก

4.2 ขั้นตอนการคัดกรองข้อมูล (screening)

นำข้อมูลที่ได้มาประเมินความน่าเชื่อถือและเหมาะสมของงานวิจัยจากการอ่าน บทคัดย่อและงานวิจัยฉบับเต็มเพื่อนำข้อมูลที่ไม่ตรงตามเกณฑ์คัดเข้าออกพร้อมทั้งระบุ เหตุผล

4.3 ขั้นตอนการคัดข้อมูลเพื่อนำเข้าในการศึกษาวิจัย (included)

ทำโดยอ้างอิงจากเกณฑ์การคัดเข้าที่กำหนดไว้ และรายงานจำนวนงานวิจัยที่ใช้ได้

5. การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลใช้เกณฑ์การประเมิน ได้แก่ CARE case report และ Naranjo algorithm เพื่อประเมินความน่าเชื่อถือและความถูกต้องของการรายงานข้อมูล

5.1 CARE case report มีข้อมูลที่ควรพิจารณา ดังนี้

5.1.1 ชื่อเรื่อง (title): การวินิจฉัยหรือให้การรักษาเป็นไปตามหลักการของ case report หรือไม่

5.1.2 คำสำคัญ (key words): case report มีคำสำคัญ 2 - 5 คำที่ระบุการวินิจฉัยหรือให้ การรักษา

5.1.3 บทคัดย่อ (abstract)

(1) กรณีศึกษามีลักษณะเฉพาะและมีประเด็นที่เพิ่มเติมความรู้แก่วรรณกรรมทาง วิทยาศาสตร์หรือไม่

(2) มีการรายงานอาการหลักหรือผลตรวจที่สำคัญหรือไม่

(3) มีรายงานการวินิจฉัย การรักษาและผลลัพธ์ของการรักษาหรือไม่

(4) บทสรุปของผู้ป่วยสามารถบอกถึงประเด็นหลักที่จะสื่อสารได้

5.1.4 บทนำ (introduction): สามารถสรุปได้ภายใน 1 - 2 ย่อหน้าว่ากรณีศึกษานี้มี ลักษณะเฉพาะอย่างไร

5.1.5 ข้อมูลของผู้ป่วย (patient information)

- (1) ไม่ระบุข้อมูลที่เป็นส่วนตัวของผู้ป่วย
 - (2) อาการแรกของผู้ป่วยที่คำนึงถึง
 - (3) มีข้อมูลยา ประวัติครอบครัว ประวัติทางสังคมจิตวิทยา และข้อมูลทางพันธุกรรม
 - (4) มีประวัติการรักษาในอดีต
- 5.1.6 ลักษณะทางคลินิก (clinical finding): ได้อธิบายการตรวจร่างกายที่สำคัญและลักษณะอาการทางคลินิกที่พบ
- 5.1.7 ลำดับเหตุการณ์ (timeline): ได้เขียนลำดับเวลาของข้อมูลการรักษาในอดีตและปัจจุบัน
- 5.1.8 การประเมินการวินิจฉัยโรค (diagnostic assessment)
- (1) มีผลการตรวจวินิจฉัยยืนยัน เช่น ผลการตรวจร่างกาย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ภาพถ่าย
 - (2) ความท้าทายของการรักษา เช่น การเข้าถึงการรักษา สถานะทางการเงิน วัฒนธรรม
 - (3) การวินิจฉัยรวมไปถึงการวินิจฉัยโรคอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยเป็น
 - (4) การพยากรณ์การดำเนินไปของโรค (ถ้ามี)
- 5.1.9 การให้การรักษา (therapeutic intervention)
- (1) ประเภทของการรักษาที่ได้รับ เช่น ได้รับยา การผ่าตัด การป้องกันโรค การดูแลตัวเอง
 - (2) การบริหารยา เช่น ขนาด ความแรง ระยะเวลาของยาที่ได้รับ
 - (3) มีเหตุผลในการเปลี่ยนแปลงการรักษา
- 5.1.9 การติดตามผลและผลลัพธ์ของการรักษา (follow-up and outcomes)
- (1) แพทย์และผู้ป่วยร่วมกันประเมินผลลัพธ์การรักษา
 - (2) การติดตามผลการรักษาที่สำคัญและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
 - (3) ผู้ป่วยปฏิบัติตามการรักษาที่ให้และความทนต่อยา
 - (4) ผลข้างเคียงและเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์
- 5.1.10 อภิปรายผล (discussion)
- (1) อภิปรายจุดเด่นและจุดด้อยในเชิงวิทยาศาสตร์
 - (2) อภิปรายข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับวรรณกรรมทางการแพทย์
 - (3) ข้อเสนออธิบายด้วยเหตุผลทางวิทยาศาสตร์
 - (4) สามารถสรุปประเด็นหลักที่ต้องการจะสื่อสารภายใน 1 ย่อหน้า
- 5.1.11 มุมมองผู้ป่วย (patient perspective): ควรเขียนถึงมุมมองผู้ป่วยต่อการได้รับการที่ ได้รับภายใน 1 - 2 หน้า

5.1.12 ความยินยอมของผู้ป่วย (informed consent): ระบุว่าผู้ป่วยให้ความยินยอมการให้ข้อมูล

5.2 Naranjo algorithm มีข้อมูลที่ควรพิจารณา ดังนี้

- 5.2.1 เคยมีรายงานหรือสรุปแน่นอนถึงอาการเช่นนี้จากการใช้ยามาก่อน
- 5.2.2 อาการไม่พึงประสงค์นั้นเกิดขึ้นภายหลังผู้ป่วยได้รับยาที่สงสัย
- 5.2.3 อาการไม่พึงประสงค์นั้นบรรเทาลงเมื่อหยุดยาที่สงสัยหรือเมื่อมีการให้ specific antagonist
- 5.2.4 อาการไม่พึงประสงค์นั้นกลับเป็นซ้ำเมื่อมีการใช้ยานั้นอีก
- 5.2.5 อาจมีสาเหตุอื่นนอกเหนือจากยาที่สงสัยซึ่งเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยมีอาการไม่พึงประสงค์นั้น
- 5.2.6 ปฏิกริยาดังกล่าวนี้อาจเกิดขึ้นอีกเมื่อให้ยาหลอกหรือไม่
- 5.2.7 มีการวัดระดับยาในเลือดหรือใน body fluid อื่น และค่าดังกล่าวแสดงถึงระดับที่เป็นพิษ
- 5.2.8 อาการไม่พึงประสงค์นั้นรุนแรงขึ้นเมื่อมีการเพิ่มขนาดยาและ/หรืออาการไม่พึงประสงค์นั้น ลดความรุนแรงลงเมื่อลดขนาดยา
- 5.2.9 ผู้ป่วยเคยแสดงอาการไม่พึงประสงค์เช่นนี้มาก่อนในอดีตเมื่อใช้ยาที่สงสัยหรือยาที่คล้ายกัน
- 5.2.10 สามารถยืนยันอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวได้ด้วยข้อมูลที่ได้จากการตรวจร่างกาย การสังเกตเห็น ข้อมูลการตรวจวินิจฉัย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการหรือบันทึกทางการแพทย์

และมีเกณฑ์การแปลผลตามระดับคะแนน ดังนี้

คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 9	แปลว่า	Definite	ใช่แน่
คะแนนเท่ากับ 5 - 8	แปลว่า	Probable	น่าจะใช่
คะแนนเท่ากับ 1 - 4	แปลว่า	Possible	อาจจะใช่
คะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0	แปลว่า	Doubtful	น่าสงสัย

6. การนำเสนอข้อมูล

คณะผู้วิจัยใช้วิธีการนำเสนอข้อมูลและผลการวิจัยแบบพรรณนา (descriptive) ข้อมูลที่ได้จากวิธีการทบทวนกรณีศึกษาอย่างเป็นระบบ

7. ระยะเวลาที่ใช้ในการวิจัย

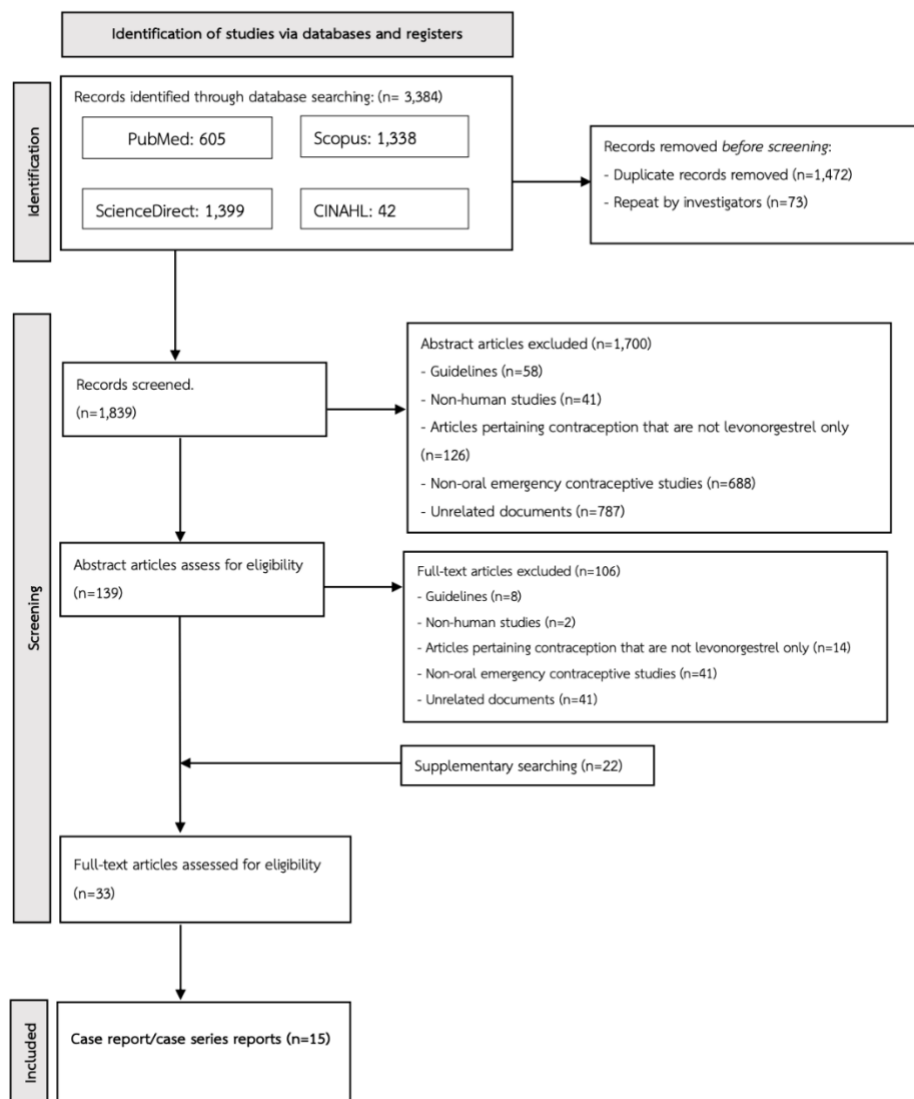
ตารางที่ 1 ระยะเวลาในการดำเนินงานวิจัย

กิจกรรม	พ.ศ. 2565									พ.ศ. 2566		
	เม.ย.	พ.ค.	มิ.ย.	ก.ค.	ส.ค.	ก.ย.	ต.ค.	พ.ย.	ธ.ค.	ม.ค.	ก.พ.	มี.ค.
1. ขั้นตอนเตรียมการ												
1.1 ระดมสมองระบุ เรื่องที่ต้องการศึกษา	←→											
1.2 ออกแบบวิธีวิจัย			←→									
1.3 รวบรวมข้อมูล					←→							
1.4 ทบทวน วรรณกรรมที่ เกี่ยวข้อง					←→							
1.5 จัดทำโครงร่าง งานวิจัย					←→							
2. ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูล												
2.1 รวบรวมข้อมูล จาก 4 ฐานข้อมูล ได้แก่ PubMed, Scopus, Science Direct และ CINAHL					←→							
3. ตรวจสอบวิธีวิเคราะห์ข้อมูล												
3.1 คัดเลือกงานวิจัย ที่เข้ากันออกและ จัดทำเกณฑ์การคัด เข้าและคัดออก					←→							
3.2 ตรวจสอบความ น่าเชื่อถือของข้อมูล							←→					
3.3 วิเคราะห์ข้อมูล						←→						

บทที่ 4

ผลการวิจัย

1. ลักษณะพื้นฐานของงานวิจัย



รูปที่ 1 PRISMA flow diagram

งานวิจัยการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้อยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการท้องนอกมดลูก ใช้วิธีการทบทวนกรณีศึกษาอย่างเป็นระบบ (systematic reviews) เพื่อรวบรวมข้อมูลงานวิจัยในฐานข้อมูลต่าง ๆ สืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูล แหล่งข้อมูลแบบทุติยภูมิ (secondary

data) โดยศึกษาค้นคว้าจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ทั้งหมด 4 ฐานข้อมูล ได้แก่ PubMed, Scopus, ScienceDirect และ CINAHL พบบทความ 3,384 ฉบับ จากนั้นคัดกรองและคัดงานวิจัยที่ซ้ำกันจากฐานข้อมูลดังกล่าวออก พบงานวิจัยที่นำมาทบทวนวรรณกรรม จำนวน 139 บทความ หลังจากอ่านบทคัดย่อและงานวิจัยฉบับเต็มเพื่อคัดงานวิจัยที่ตรงตามเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออก พบว่ามีงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้า 15 บทความ (รูปที่ 1)

2. ลักษณะพื้นฐานของประชากรในงานวิจัย

จากการทบทวนวรรณกรรมพบงานวิจัยที่ศึกษารูปแบบ case report จำนวน 12 บทความและรูปแบบ case series จำนวน 3 บทความ โดยมีผู้ป่วยทั้งหมดที่ถูกรายงานไว้จำนวน 19 คน แบ่งเป็นทวีปเอเชีย (จีน ญี่ปุ่น อิสราเอล ซาอุดีอาระเบีย ประเทศละ 1 บทความ อินเดีย 2 บทความ) ทวีปออสเตรเลีย (ออสเตรเลีย 1 บทความ) ทวีปอเมริกาใต้ (บราซิล 2 บทความ ชิลี 1 บทความ) ทวีปยุโรป (นอร์เวย์ ตุรกี ประเทศละ 1 บทความ สหราชอาณาจักร 2 บทความ) และทวีปอเมริกาเหนือ (สหรัฐอเมริกา 1 บทความ)

ผู้ป่วยที่ถูกรายงานในงานวิจัยทั้งหมดเป็นเพศหญิง มีอายุเฉลี่ย 28.74 ± 6.14 ปี (19 - 39 ปี) ผู้ป่วยทุกคนรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel มีผู้ป่วย 9 คนที่งานวิจัยได้ระบุระยะเวลาที่รับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel อยู่ในช่วง 5 – 72 ชั่วโมงหลังจากมีเพศสัมพันธ์แบบไม่ได้ป้องกัน^{(25), (26), (20), (21), (3), (8), (27), (2)} ผู้ป่วยจำนวน 10 คน มีประวัติเคยแท้งบุตรมาก่อน^{(25), (3), (1), (27), (28), (29), (2)} ผู้ป่วยจำนวน 2 คน มีประวัติการติดเชื้อคลาไมเดีย (*Chlamydia infection*) ที่ระบบสืบพันธุ์^{(26), (30)} งานวิจัยส่วนมากไม่ได้รายงานประวัติการผ่าตัดและการใช้ยาคุมกำเนิดชนิดอื่น ๆ

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการวินิจฉัยการตั้งครรภ์โดยวิธีอัลตราซาวด์ช่องคลอด (transvaginal ultrasound) ร่วมกับการตรวจ serum β -hCG และมีผู้ป่วยจำนวน 1 คนที่ใช้ urine dipstick ร่วมกับวิธีวินิจฉัยข้างต้น⁽²⁵⁾ ผู้ป่วยส่วนมากได้รับการรักษาการท้องนอกมดลูกด้วยวิธีการส่องกล้องผ่าตัดช่องท้อง (laparoscopy) ร่วมกับการผ่าตัดท่อนำไข่ (salpingectomy) และมีผู้ป่วยจำนวน 8 คนที่ได้รับการรักษาด้วยยา methotrexate^{(25), (30), (31), (8), (1), (29), (32)} (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ลักษณะพื้นฐานของประชากรในงานวิจัย

study	study design	location (Year of study)	levonorgestrel	pregnancy ascertainment	treatment of ectopic pregnancy
1. Masud, 2020 ⁽²⁵⁾	case report	Saudi Arabia (2020)	n = 1 age = 39 years old previous abortion = yes previous infection in reproductive system = unknown surgery = unknown concomitant contraception (other than ECP) = no exposure frequency (per month) = no exposure duration (months) = unknown window period after coitus = 18 hr exposure of ECP before pregnancy = yes rechallenge = no, dosage adjustment = no	transvaginal ultrasound, urine dipstick, serum β -hCG test	laparoscopy, methotrexate
2. Kitani, 2018 ⁽²⁶⁾	case report	Japan (unknown)	n = 1 age = 37 years old previous abortion = unknown previous infection in reproductive system = <i>Chlamydia</i> infection surgery = unknown concomitant contraception (other than ECP) = unknown exposure frequency (per month) = unknown exposure duration (months) = unknown window period after coitus = following day after sex exposure of ECP before pregnancy = yes rechallenge = no, dosage adjustment = no	transvaginal ultrasound	laparoscopy, salpingectomy

ตารางที่ 3 ลักษณะพื้นฐานของประชากรในงานวิจัย (ต่อ)

study	study design	location (Year of study)	levonorgestrel	pregnancy ascertainment	treatment of ectopic pregnancy
3. Rani, 2017 ⁽²⁰⁾	case report	India (2016)	n = 1 age = 28 years old previous abortion = unknown previous infection in reproductive system = unknown surgery = unknown concomitant contraception (other than ECP) = no exposure frequency (per month) = no exposure duration (months) = unknown window period after coitus = 62 hr exposure of ECP before pregnancy = yes rechallenge = no, dosage adjustment = no	transvaginal ultrasound	laparoscopy, salpingectomy
4. Steele, 2016 ⁽³⁰⁾	case report	USA (2015)	n = 1 age = 21 years old previous abortion = unknown previous infection in reproductive system = <i>Chlamydia</i> infection surgery = no concomitant contraception (other than ECP) = unknown exposure frequency (per month) = unknown exposure duration (months) = unknown window period after coitus = unknown exposure of ECP before pregnancy = yes rechallenge = no, dosage adjustment = no	transvaginal ultrasound, serum β -hCG	salpingectomy, methotrexate

ตารางที่ 3 ลักษณะพื้นฐานของประชากรในงานวิจัย (ต่อ)

study	study design	location (Year of study)	levonorgestrel	pregnancy ascertainment	treatment of ectopic pregnancy
5. Kozinszky, 2010 ⁽³¹⁾	case report	Norway (2010)	n = 1 age = 27 years old previous abortion = no previous infection in reproductive system = no infection surgery = no concomitant contraception (other than ECP) = no exposure frequency (per month) = no exposure duration (months) = unknown window period after coitus = 5 hr exposure of ECP before pregnancy = yes rechallenge = no, dosage adjustment = no	transvaginal ultrasound, serum β -hCG	salpingectomy, methotrexate
6. Kaymak, 2010 ⁽³⁾	case report	Turkey (2009)	n = 1 age = 24 years old previous abortion = yes previous infection in reproductive system = unknown surgery = unknown concomitant contraception (other than ECP) = unknown exposure frequency (per month) = unknown exposure duration (months) = unknown window period after coitus = 16 hr exposure of ECP before pregnancy = yes rechallenge = no, dosage adjustment = no	transvaginal ultrasound, serum β -hCG	laparoscopy, salpingectomy

ตารางที่ 3 ลักษณะพื้นฐานของประชากรในงานวิจัย (ต่อ)

study	study design	location (Year of study)	levonorgestrel	pregnancy ascertainment	treatment of ectopic pregnancy
7. Ghosh, 2009 ⁽⁸⁾	case report	India (2008)	n = 1 age = 25 years old previous abortion = no previous infection in reproductive system = no surgery = no concomitant contraception (other than ECP) = no exposure frequency (per month) = no exposure duration (months) = unknown window period after coitus = 12 hr exposure of ECP before pregnancy = yes rechallenge = no, dosage adjustment = no	transvaginal ultrasound, serum β -hCG	laparoscopy, salpingectomy, methotrexate
8. Guillermo Rosa, 2009 ⁽³³⁾	case report	Chile (2009)	n = 1 age = 30 years old previous abortion = unknown previous infection in reproductive system = unknown surgery = unknown concomitant contraception (other than ECP) = unknown exposure frequency (per month) = unknown exposure duration (months) = unknown window period after coitus = unknown exposure of ECP before pregnancy = yes rechallenge = no, dosage adjustment = no	transvaginal ultrasound	laparoscopy, salpingectomy

ตารางที่ 3 ลักษณะพื้นฐานของประชากรในงานวิจัย (ต่อ)

study	study design	location (Year of study)	levonorgestrel	pregnancy ascertainment	treatment of ectopic pregnancy
9. Cabar, 2007 ⁽³⁴⁾	case report	Brazil (2007)	n = 1 age = 28 years old previous abortion = no previous infection in reproductive system = no surgery = unknown concomitant contraception (other than ECP) = unknown exposure frequency (per month) = unknown exposure duration (months) = unknown window period after coitus = unknown exposure of ECP before pregnancy = yes rechallenge = no, dosage adjustment = no	transvaginal ultrasound, serum β -hCG	laparoscopy, salpingectomy

ตารางที่ 3 ลักษณะพื้นฐานของประชากรในงานวิจัย (ต่อ)

study	study design	location (Year of study)	levonorgestrel	pregnancy ascertainment	treatment of ectopic pregnancy
10. Pereria, 2005 ⁽¹⁾	case series	Brazil (2005)	n = 2 age = 36 years old previous abortion = yes previous infection in reproductive system = no surgery = unknown concomitant contraception (other than ECP) = unknown exposure frequency (per month) = unknown exposure duration (months) = unknown window period after coitus = unknown exposure of ECP before pregnancy = yes rechallenge = no, dosage adjustment = no	transvaginal ultrasound, serum β -hCG	methotrexate
			age = 25 years old previous abortion = yes previous infection in reproductive system = no surgery = unknown concomitant contraception (other than ECP) = unknown exposure frequency (per month) = unknown exposure duration (months) = unknown window period after coitus = unknown exposure of ECP before pregnancy = yes rechallenge = no, dosage adjustment = no	transvaginal ultrasound, serum β -hCG	laparoscopy, salpingectomy

ตารางที่ 3 ลักษณะพื้นฐานของประชากรในงานวิจัย (ต่อ)

study	study design	location (Year of study)	levonorgestrel	pregnancy ascertainment	treatment of ectopic pregnancy
11. Basu, 2005 ⁽²⁷⁾	case report	UK (2004)	n = 1 age = 27 years old previous abortion = yes previous infection in reproductive system = unknown surgery = unknown concomitant contraception (other than ECP) = no exposure frequency (per month) = no exposure duration (months) = unknown window period after coitus = 72 hr exposure of ECP before pregnancy = yes rechallenge = no, dosage adjustment = no	transvaginal ultrasound, serum β -hCG	laparoscopy, salpingectomy
12. TAN, 2004 ⁽²¹⁾	case report	Australia (2004)	n = 1 age = 27 years old previous abortion = yes previous infection in reproductive system = no surgery = unknown concomitant contraception (other than ECP) = no exposure frequency (per month) = no exposure duration (months) = unknown window period after coitus = unknown exposure of ECP before pregnancy = yes rechallenge = no, dosage adjustment = no	transvaginal ultrasound, serum β -hCG	laparoscopy, salpingectomy

ตารางที่ 3 ลักษณะพื้นฐานของประชากรในงานวิจัย (ต่อ)

study	study design	location (Year of study)	levonorgestrel	pregnancy ascertainment	treatment of ectopic pregnancy
13. Sheffer, 2003 ⁽²⁹⁾	case series	Israel (2003)	n = 3 age = 19 years old previous abortion = yes previous infection in reproductive system = unknown surgery = unknown concomitant contraception (other than ECP) = no exposure frequency (per month) = no exposure duration (months) = unknown window period after coitus = unknown exposure of ECP before pregnancy = yes rechallenge = no, dosage adjustment = no	transvaginal ultrasound, serum β -hCG	laparoscopy, methotrexate
			age = 20 years old previous abortion = no previous infection in reproductive system = unknown surgery = unknown concomitant contraception (other than ECP) = unknown exposure frequency (per month) = unknown exposure duration (months) = unknown window period after coitus = unknown exposure of ECP before pregnancy = yes rechallenge = no, dosage adjustment = no	transvaginal ultrasound, serum β -hCG	laparoscopy

ตารางที่ 3 ลักษณะพื้นฐานของประชากรในงานวิจัย (ต่อ)

study	study design	location (Year of study)	levonorgestrel	pregnancy ascertainment	treatment of ectopic pregnancy
			age = 23 years old previous abortion = yes previous infection in reproductive system = unknown surgery = unknown concomitant contraception (other than ECP) = unknown exposure frequency (per month) = unknown exposure duration (months) = unknown window period after coitus = unknown exposure of ECP before pregnancy = yes rechallenge = no, dosage adjustment = no	transvaginal ultrasound, serum β -hCG	methotrexate

ตารางที่ 3 ลักษณะพื้นฐานของประชากรในงานวิจัย (ต่อ)

study	study design	location (Year of study)	levonorgestrel	pregnancy ascertainment	treatment of ectopic pregnancy
14. Jian, 2003 ⁽²⁾	case series	China (2003)	n = 2 age = 35 years old previous abortion = yes previous infection in reproductive system = unknown surgery = unknown concomitant contraception (other than ECP) = no exposure frequency (per month) = no exposure duration (months) = unknown window period after coitus = 8 hr exposure of ECP before pregnancy = yes rechallenge = no, dosage adjustment = no	transvaginal ultrasound	laparoscopy, salpingectomy
			age = 26 years old previous abortion = unknown previous infection in reproductive system = unknown surgery = no concomitant contraception (other than ECP) = no exposure frequency (per month) = no exposure duration (months) = unknown window period after coitus = 27 hr exposure of ECP before pregnancy = yes rechallenge = no, dosage adjustment = no	transvaginal ultrasound, serum β -hCG	laparoscopy, salpingectomy

ตารางที่ 3 ลักษณะพื้นฐานของประชากรในงานวิจัย (ต่อ)

study	study design	location (Year of study)	levonorgestrel	pregnancy ascertainment	treatment of ectopic pregnancy
15. Fabunmi, 2002 ⁽³²⁾	case report	UK (2002)	n = 1 age = 38 years old previous abortion = unknown previous infection in reproductive system = unknown surgery = unknown concomitant contraception (other than ECP) = unknown exposure frequency (per month) = unknown exposure duration (months) = unknown window period after coitus = unknown exposure of ECP before pregnancy = yes rechallenge = no, dosage adjustment = no	transvaginal ultrasound, serum β -hCG	laparoscopy, methotrexate

3. ผลการศึกษาความน่าจะเป็นของการท้องนอกมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด ฉุกเฉิน levonorgestrel โดยแบบประเมิน Naranjo algorithm

การประเมินอาการไม่พึงประสงค์ Naranjo algorithm พบว่า ผู้ป่วยจำนวน 17 คน ได้คะแนนอยู่ในช่วง 3 - 4 คะแนน ให้ผลการประเมินว่าการท้องนอกมดลูกอาจเกิด (possible) จากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และผู้ป่วยจำนวน 2 คน ได้ 6 คะแนน ให้ผลการประเมินว่าการท้องนอกมดลูกน่าจะเกิด (probable) จากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel (ตารางที่ 4) จากงานวิจัยของ Kozinszky และ Ghosh กล่าวว่าในผู้ป่วยที่รายงานไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่สามารถทำให้เกิดการท้องนอกมดลูก เช่น มีประวัติการแท้งบุตร ประวัติการติดเชื้อในระบบสืบพันธุ์และประวัติการท้องนอกมดลูกมาก่อน^{(31), (8)}

4. ประเมินคุณภาพงานวิจัยเพื่อการทบทวนกรณีอย่างเป็นระบบ โดยแบบประเมิน CARE case report

จากการประเมินคุณภาพงานวิจัยเพื่อการทบทวนอย่างเป็นระบบโดยใช้แบบประเมิน CARE case report พบว่างานวิจัยส่วนมากไม่ปรากฏคำว่า “case report” ในชื่อเรื่อง ในหัวข้อบทคัดย่อพบว่างานวิจัยส่วนใหญ่ไม่ได้รายงานอาการหลักหรือผลตรวจที่สำคัญรวมถึงการวินิจฉัย การรักษาและผลลัพธ์ของการรักษา ในหัวข้อข้อมูลของผู้ป่วย กรณีศึกษาส่วนใหญ่ไม่มีการรายงานข้อมูลยา ประวัติครอบครัว ประวัติทางสังคมจิตวิทยาและข้อมูลทางพันธุกรรม การประเมินการวินิจฉัยโรค ส่วนใหญ่ไม่รายงานความท้าทายของการรักษา เช่น การเข้าถึงการรักษา สถานะทางการเงิน วัฒนธรรมของผู้ป่วย การวินิจฉัยโรคอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยเป็นและในหัวข้อการพยากรณ์การดำเนินไปของโรค การให้การรักษา ส่วนใหญ่ไม่ได้รายงานการบริหารยา เช่น ขนาด ความแรงและระยะเวลาที่ได้รับยา หัวข้อการติดตามผลและผลลัพธ์ของการรักษา ส่วนใหญ่ไม่ได้รายงานผลข้างเคียงและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการรักษา หัวข้อการอภิปรายผล ส่วนใหญ่ไม่มีการอภิปรายจุดเด่น จุดด้อยในเชิงวิทยาศาสตร์ ไม่เขียนแสดงมุมมองของผู้ป่วยต่อการรักษาและไม่ได้กล่าวถึงการยินยอมให้ข้อมูลในงานวิจัย ซึ่งจากการประเมินดังกล่าวอาจส่งผลต่อความน่าเชื่อถือของงานวิจัย (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 4 การประเมินอาการไม่พึงประสงค์ Naranjo algorithm

Question	Masud, 2020 ⁽²⁵⁾	Kitani, 2018 ⁽²⁶⁾	Rani, 2017 ⁽²⁰⁾	Steele, 2016 ⁽³⁰⁾	Kozinszky, 2010 ⁽³¹⁾	Kaymak, 2010 ⁽³⁾	Ghosh, 2009 ⁽⁸⁾	Rosa, 2009 ⁽³³⁾	Cabar, 2007 ⁽³⁴⁾
1. Are there previous conclusive reports on this reaction?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2. Did adverse event appear after the suspected drug was given?	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued, or a specific antagonist was given?	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4. Did the adverse reaction appear when the drug was readministered?	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5. Are there alternative causes that could have caused the reaction?	-1	-1	0	-1	2	-1	2	0	0
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7. Was the drug detected in any body fluid in toxic concentrations?	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8. Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Total score*	3	3	4	3	6	3	6	4	4
Prediction**	Possible	Possible	Possible	Possible	Probable	Possible	Probable	Possible	Possible

*Total scores range from -4 to +13.

Prediction= the reaction is considered definite if the score is 9 or higher, probable if 5 to 8, possible if 1 to 4, and doubtful if 0 or less

ตารางที่ 4 การประเมินอาการไม่พึงประสงค์ Naranjo algorithm (ต่อ)

Question	Pereria, 2005 ⁽¹⁾		Basu, 2005 ⁽²⁷⁾	Tan, 2004 ⁽²⁸⁾		Sheffer, 2003 ⁽²⁹⁾		Jian, 2003 ⁽²⁾	Fabunmi, 2002 ⁽³²⁾
1. Are there previous conclusive reports on this reaction?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2. Did adverse event appear after the suspected drug was given?	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued, or a specific antagonist was given?	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4. Did the adverse reaction appear when the drug was readministered?	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5. Are there alternative causes that could have caused the reaction?	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	-1	0
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7. Was the drug detected in any body fluid in toxic concentrations?	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8. Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Total score*	3	3	3	3	3	4	3	3	4
Prediction**	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible

*Total scores range from -4 to +13.

**Prediction = the reaction is considered definite if the score is 9 or higher, probable if 5 to 8, possible if 1 to 4, and doubtful if 0 or less

ตารางที่ 4 ประเมินคุณภาพงานวิจัยเพื่อการทบทวนกรณีอย่างเป็นระบบ CARE case report

topic	Checklist item description	Masud, 2020 ⁽²⁵⁾	Kitani, 2018 ⁽²⁶⁾	Rani, 2017 ⁽²⁰⁾	Steele, 2016 ⁽³⁰⁾	Kozinszky, 2010 ⁽³¹⁾	Kaymak, 2010 ⁽³⁾	Ghosh, 2009 ⁽⁸⁾	Rosa, 2009 ⁽³³⁾	Cabar, 2007 ⁽³⁴⁾	Pereria, 2005 ⁽¹⁾	Basu, 2005 ⁽²⁷⁾	Tan, 2004 ⁽²¹⁾	Sheffer, 2003 ⁽²⁹⁾	Jian, 2003 ⁽²⁾	Fabunmi, 2002 ⁽³²⁾
Title	1) The diagnosis or intervention of primary focus followed by the words “case report”	No	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	No
Key Words	2) 2 to 5 key words that identify diagnoses or interventions in this case report, including "case report"	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No	Yes	Yes	No
Abstract	3a) Introduction: What is unique about this case and what does it add to the scientific literature?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes
	3b) Main symptoms and/or important clinical findings	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No
	3c) The main diagnoses, therapeutic interventions, and outcomes	No	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	3d) Conclusion—What is the main “take-away” lesson(s) from this case?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes

ตารางที่ 5 ประเมินคุณภาพงานวิจัยเพื่อการทบทวนอย่างเป็นระบบ CARE case report (ต่อ)

[illegible]

ตารางที่ 5 ประเมินคุณภาพงานวิจัยเพื่อการทบทวนอย่างเป็นระบบ CARE case report (ต่อ)

[illegible]

ตารางที่ 5 ประเมินคุณภาพงานวิจัยเพื่อการทบทวนอย่างเป็นระบบ CARE case report (ต่อ)

[illegible]

ตารางที่ 5 ประเมินคุณภาพงานวิจัยเพื่อการทบทวนอย่างเป็นระบบ CARE case report (ต่อ)

[illegible]

บทที่ 5

สรุปและวิจารณ์ผลวิจัย

ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ใช้อย่างแพร่หลายเพื่อป้องกันการตั้งครรภ์ไม่พึงประสงค์ การท้องนอกมดลูกถือเป็นหนึ่งในผลข้างเคียงที่สามารถเกิดขึ้นได้จากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และเป็นผลข้างเคียงรุนแรงชนิดเดียวที่ถูกรายงานไว้ทั้งใน US FDA Adverse Event Reporting System และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์⁽⁵⁾ และปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการท้องนอกมดลูก จากการรวบรวมข้อมูลและค้นคว้าจากฐานข้อมูลทุติยภูมิ มีงานวิจัยจำนวน 15 บทความ โดยมีผู้ป่วยถูกรายงานไว้ทั้งสิ้นจำนวน 19 คน เป็นเพศหญิงทั้งหมด อายุเฉลี่ย 28.74 ± 6.14 ปี (19 - 39 ปี) สอดคล้องกับงานวิจัยของ Shurie และคณะ (2018)⁽¹⁰⁾ พบว่าผู้หญิงอายุเฉลี่ย 27.15 ± 5.4 ปี ที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน lenonorgestrel มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะท้องนอกมดลูกมากที่สุด และงานวิจัยของ Mindjah (2018)⁽²³⁾ และ Moini และคณะ (2014)⁽³⁵⁾ พบว่าผู้หญิงที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel อายุ 27 - 33 ปี มีความเสี่ยงต่อการท้องนอกมดลูกมากที่สุด เมื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการท้องนอกมดลูก โดยใช้แบบประเมิน Naranjo algorithm พบว่าการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel อาจจะ (possible) ทำให้เกิดการท้องนอกมดลูก จำนวน 17 คน ซึ่งผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ร่วมด้วย นอกเหนือจากการใช้ยา เช่น ประวัติเคยแท้งบุตรมาก่อน สอดคล้องกับงานวิจัยของ Moini และคณะ (2014)⁽³⁵⁾ กล่าวว่าประวัติเคยแท้งบุตรมาก่อนเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่จะก่อให้เกิดการท้องนอกมดลูก ประวัติการติดเชื้อเกี่ยวกับระบบสืบพันธุ์ สอดคล้องกับงานวิจัยของ Bouyer และคณะ (2003)⁽¹⁵⁾ กล่าวว่าประวัติการติดเชื้อเกี่ยวกับระบบสืบพันธุ์เป็นปัจจัยเสี่ยงหลักในการเกิดการท้องนอกมดลูก ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ทำให้โอกาสการท้องนอกมดลูกเพิ่มขึ้นจึงอาจส่งผลกระทบต่อกระบวนการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างยาและการเกิดการท้องนอกมดลูกได้ และจากการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel น่าจะเกิด (probable) การท้องนอกมดลูก จำนวน 2 คน ซึ่งผู้ป่วยไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดการท้องนอกมดลูก กล่าวได้ว่าผู้ป่วยทั้งสองคนน่าจะ (probable) มีสาเหตุมาจากยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel

งานวิจัยนี้ได้เพิ่มกรณีศึกษาภาษาสเปน จำนวน 1 บทความของ Rosa และคณะ (2009)⁽³³⁾ เนื่องจากเป็นกรณีศึกษาเดียวจากการทบทวนกรณีศึกษาทั้งหมดที่ไม่ได้รายงานเป็นภาษาอังกฤษ และคณะผู้วิจัยเห็นว่ากรณีศึกษานี้มีความน่าสนใจ ได้แก่ ปัจจัยเสี่ยง การตรวจวินิจฉัย การวินิจฉัย เป็นต้น จึงได้นำข้อมูลมาศึกษาความสัมพันธ์และประเมินคุณภาพงานวิจัยร่วมด้วย

จากการศึกษาข้อดีของงานวิจัยนี้ได้รวบรวมกรณีศึกษาของการท้องนอกมดลูกที่เกิดจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ซึ่งเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง และไม่ได้ถูกรายงานไว้อย่างแพร่หลาย ส่วนข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ ประการแรกกรณีศึกษาที่พบมีจำนวนน้อย ประการที่สองจากการประเมินคุณภาพงานวิจัยด้วยเกณฑ์การประเมิน CARE case report กรณีศึกษาที่รวบรวมได้ส่วนใหญ่ขาดการรายงานข้อมูลในหลายส่วน ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อความน่าเชื่อถือของงานวิจัย ทำให้ไม่สามารถยืนยันความสัมพันธ์ของการเกิดการท้องนอกมดลูกที่เกิดจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel ได้อย่างแน่ชัด ประการสุดท้าย กรณีศึกษาที่รวบรวม ไม่ได้รายงานประวัติของผู้ป่วยว่าเคยมีประวัติรับประทานยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม ระยะเวลาและความถี่ของการรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน^{(35), (7)} เนื่องจากปัจจัยข้างต้นสามารถส่งผลต่อการตั้งครรภ์ได้เช่นกัน

การนำงานวิจัยไปประยุกต์ใช้ เพื่อให้ความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน ทราบถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้จากการใช้ยา การติดตามและเฝ้าระวังเมื่อเกิดอาการข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์ขึ้นจากการใช้ยาแบบไม่ถูกวิธี และสร้างความตระหนักถึงผู้มีปัจจัยเสี่ยงที่จะนำไปสู่การเกิดการท้องนอกมดลูก เมื่อต้องการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉินควรปรึกษาแพทย์หรือผู้เชี่ยวชาญถึงวิธีการคุมกำเนิดอย่างถูกต้องและเหมาะสม อีกทั้งยังสามารถนำงานวิจัยไปต่อยอดได้สำหรับผู้ที่สนใจศึกษาเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการเกิดการท้องนอกมดลูก

การประเมินอาการไม่พึงประสงค์ Naranjo algorithm พบว่า ผู้ป่วยจำนวน 17 คน ให้ผลการประเมินว่าการท้องนอกมดลูกอาจจะเกิด (possible) จากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และผู้ป่วยจำนวน 2 คน ให้ผลการประเมินว่าการท้องนอกมดลูกน่าจะเกิด (probable) จากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel แต่ยังคงมีปัจจัยเสี่ยงอื่นที่อาจรบกวนผลการประเมินได้ และจากการประเมิน CARE case report กรณีศึกษาที่รวบรวมได้ส่วนใหญ่ขาดการรายงานข้อมูลในหลายส่วน ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อความน่าเชื่อถือของงานวิจัยจึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปเพื่อให้เห็นความสัมพันธ์ที่แน่ชัดระหว่างการท้องนอกมดลูกกับการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel

เอกสารอ้างอิง

1. Pereira PP, Cabar FR, Raiza LCP, Roncaglia MT, Zugaib M. Emergency contraception and ectopic pregnancy: report of 2 cases. *Clinics*. 2005;60:497-500.
2. Jian Z, Linan C. Ectopic gestation following emergency contraception with levonorgestrel. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2003;8(4):225-8.
3. Kaymak O, Y, M, Yildiz Y, Ectopic pregnancy following levonorgestrel emergency contraception: a case report. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2010;11(3):168.
4. Vrettakos C, Bajaj T. Levonorgestrel. 2019.
5. Leelakanok N, Methaneethorn J. A systematic review and meta-analysis of the adverse effects of levonorgestrel emergency oral contraceptive. *Clinical Drug Investigation*. 2020;40(5):395-420.
6. Arnaiz J, Carné X, Riba N, Codina C, Ribas J, Trilla A. The use of evidence in pharmacovigilance. *European journal of clinical pharmacology*. 2001;57(1):89-91.
7. Li C, Zhao W-H, Zhu Q, Cao S-J, Ping H, Xi X, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2015;15(1):1-9.
8. Ghosh B, Dadhwal V, Deka D, Ramesan CK, Mittal S. Ectopic pregnancy following levonorgestrel emergency contraception: a case report. *Contraception*. 2009;79(2):155-7.
9. Shurie S, Were E, Orang'o O, Keter A. Levonorgestrel only emergency contraceptive use and risk of ectopic pregnancy in Eldoret Kenya: a case-control study. *Pan African Medical Journal*. 2018;31(1).
10. Shurie S, Were E, Orang'o O, Keter A. Levonorgestrel only emergency contraceptive use and risk of ectopic pregnancy in Eldoret Kenya: a case-control study. *Pan Afr Med J*. 2018;31:214.
11. Li C, Zhang HY, Liang Y, Xia W, Zhu Q, Zhang D, et al. Effects of Levonorgestrel and progesterone on Oviductal physiology in mammals. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):59.

12. Paltieli Y, Eibschitz I, Ziskind G, Ohel G, Silbermann M, Weichselbaum A. High progesterone levels and ciliary dysfunction—a possible cause of ectopic pregnancy. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2000;17(2):103-6.
13. Kahlenborn C, Peck R, Severs WB. Mechanism of action of levonorgestrel emergency contraception. *The Linacre Quarterly*. 2015;82(1):18-33.
14. Gemzell-Danielsson K. Mechanism of action of emergency contraception. *Contraception*. 2010;82(5):404-9.
15. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly J-L, Fernandez H, Gerbaud L, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *American journal of epidemiology*. 2003;157(3):185-94.
16. Li C, Zhao WH, Meng CX, Ping H, Qin GJ, Cao SJ, et al. Contraceptive Use and the Risk of Ectopic Pregnancy: A Multi-Center Case-Control Study. *PLoS One*. 2014;9(12):e115031.
17. Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, Arroll N, Lensen S, Brown J. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *The Lancet*. 2018;391(10119):441-50.
18. Sowter MC, Farquhar CM. Ectopic pregnancy: an update. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2004;16(4):289-93.
19. Telbiyska K, Angelova M. Ectopic Pregnancy Following Levonorgestrel Emergency Contraception: Report of Two Cases. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2022;10(C):156-9.
20. Singh A. Ectopic Pregnancy following Levonorgestrel Postcoital Contraceptive Pill. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*. 2012;9(2):137-8.
21. Yan C. Laparoscopic management of three rare types of ectopic pregnancy. *Hong Kong Med J*. 2010;16(2):132-6.
22. Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. Ectopic pregnancy: diagnosis and management. *American family physician*. 2020;101(10):599-606.

23. Assouni Mindjah YA, Essiben F, Foumane P, Dohbit JS, Mboudou ET. Risk factors for ectopic pregnancy in a population of Cameroonian women: A case-control study. *PLoS One*. 2018;13(12):e0207699.
24. Zhao W, Zhu Q, Yan M, Li C, Yuan J, Qin G, et al. Levonorgestrel decreases cilia beat frequency of human fallopian tubes and rat oviducts without changing morphological structure. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2015;42(2):171-8.
25. Masud N, AlShaibi S, AlBassri T, Khan S, Khan F. Case of rupture ectopic pregnancy with emergency contraception levonorgestrel 0.075 mg in a lactating woman. *Clinical Case Reports*. 2021;9(3):1605-9.
26. Kitani Y, Ishiguro T, Kobayashi A, Tamura R, Ueda H, Adachi S, et al. Ectopic pregnancy following oral levonorgestrel emergency contraception use. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2019;45(2):473-6.
27. Basu A, Candelier C. Ectopic pregnancy with postcoital contraception—a case report. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2005;10(1):6-8.
28. Tan S, Bourke R, Roberts M, Chew M, Beilby R, Roach V. Heterotopic pregnancy after Postinor-2. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*. 2004;44(5):460-1.
29. Sheffer-Mimouni G, Pauzner D, Maslovitch S, Lessing JB, Gamzu R. Ectopic pregnancies following emergency levonorgestrel contraception. *Contraception*. 2003;67(4):267-9.
30. Steele BJ, Layman K. Ectopic pregnancy after plan b emergency contraceptive use. *The Journal of Emergency Medicine*. 2016;50(4):663-6.
31. Kozinszky Z, Bakken RT, Lieng M. Ectopic pregnancy after levonorgestrel emergency contraception. *Contraception*. 2011;83(3):281-3.
32. Fabunmi L, Perks N. Caesarean section scar ectopic pregnancy following postcoital contraception. *BMJ Sexual & Reproductive Health*. 2002;28(3):155-6.
33. Rosa G, Anrinque Ch D, Rodríguez P. Anticoncepción hormonal de emergencia y embarazo ectópico: caso clínico. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2009;74(1):39-41.

34. Cabar FR, Pereira PP, Zugaib M. Intrauterine pregnancy after salpingectomy for tubal pregnancy due to emergency contraception: a case report. *Clinics*. 2007;62:641-2.
35. Moini A, Hosseini R, Jahangiri N, Shiva M, Akhoond MR. Risk factors for ectopic pregnancy: A case-control study. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2014;19(9):844.

ภาคผนวก

Naranjo Algorithm

Question	yes	no	Do not know	Score
1. Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1	0	0	
2. Did adverse event appear after the suspected drug was given?	+2	-1	0	
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued, or a specific antagonist was given?	+1	0	0	
4. Did the adverse reaction appear when the drug was readministered?	+2	-1	0	
5. Are there alternative causes that could have caused the reaction?	-1	+2	0	
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	
7. Was the drug detected in any body fluid in toxic concentrations?	+1	0	0	
8. Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	+1	0	0	
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	
Total score				

รายงานสรุปการเงิน
โครงการวิจัยประเภทงบประมาณเงินรายได้คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา
ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2565 มหาวิทยาลัยบูรพา

ชื่อโครงการ การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel และการท้องนอกมดลูก: การทบทวนกรณีศึกษาอย่างเป็นระบบ (A systematic review of case studies on the relationship between the use of levonorgestrel oral emergency contraceptive and ectopic pregnancy)

ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน ผศ.ดร.ณัฐวุฒิ ลีลาภนก

รายงานในช่วงตั้งแต่วันที่ 29/4/2565 ถึงวันที่ 20/3/2566

ระยะเวลาดำเนินการ 11 เดือน ตั้งแต่วันที่ 29/4/2565 - 20/3/2566

รายรับ

จำนวนเงินที่ได้รับ (100%) 9,000 บาท เมื่อ 18 มกราคม 2566

รายจ่าย

รายการ	งบประมาณที่ตั้งไว้	งบประมาณที่ใช้จริง	จำนวนเงินคงเหลือ/เกิน
1. ค่าวัสดุ	2,000 บาท	1,500 บาท	เหลือ 1,000 บาท
2. ค่าใช้สอย	3,000 บาท	2,800 บาท	เหลือ 1,000 บาท
3. ค่าครุภัณฑ์	2,000 บาท	1,000 บาท	เหลือ 1,000 บาท
4. ค่าทำโปสเตอร์ นำเสนอผลงาน	2,000 บาท	1,200 บาท	เหลือ 1,000 บาท
รวม	9,000 บาท	5,600 บาท	เหลือ 2,500 บาท

(.....ณัฐวุฒิ ลีลาภนก.....)
อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการงานวิจัย



แบบฟอร์มอนุญาตให้เผยแพร่โครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์
 ในฐานข้อมูลเว็บ OPAC ของมหาวิทยาลัย

ชื่อ-นามสกุล..... ภก.พศ.ดร.ณัฐวุฒิ ลีลากนก.....
 ตำแหน่ง อาจารย์ที่ปรึกษารายวิชาโครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์
 โครงงานวิจัยเรื่อง การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน levonorgestrel
 และการท้องนอกมดลูก: การทบทวนกรณีศึกษาอย่างเป็นระบบ (A systematic review of case
 studies on the relationship between the use of levonorgestrel oral emergency
 contraceptive and ectopic pregnancy).....

- ☒ ๑. อนุญาตให้เผยแพร่โครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์
☐ ๒. อนุญาตให้เผยแพร่เฉพาะบทคัดย่อ
☐ ๓. ไม่อนุญาตให้เผยแพร่ผลงานวิจัย เนื่องจาก

.....

ลงชื่อ..... **ณัฐวุฒิ ลีลากนก**.....

(ภก.พศ.ดร.ณัฐวุฒิ ลีลากนก)

อาจารย์ที่ปรึกษารายวิชาโครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์

วันที่..... 3 เมษายน 2566