

โรคภูมิแพ้ในหญิงตั้งครรภ์ ปฐพงศ์ โตวิวัฒน์

Systemic lupus erythematosus in pregnancy

Patapong Towiwat

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร อ.เมือง จ.พิษณุโลก 65000

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand 65000

* Corresponding author, E-mail address: puidulian@hotmail.com

บทสรุป

โรคภูมิแพ้เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม สิ่งแวดล้อมและระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ซึ่งหนึ่งในปัจจัยที่ก่อให้เกิดการกำเริบของโรค คือ การตั้งครรภ์ ในปัจจุบันโรคภูมิแพ้ในหญิงตั้งครรภ์นั้นยังคงเป็นปัญหาสำคัญของการดูแลผู้ป่วย หากผู้ป่วยโรคภูมิแพ้มีการวางแผนการตั้งครรภ์ที่ถูกต้องและได้รับคำอธิบายจากแพทย์ผู้ดูแลเป็นอย่างดีจะทำให้การตั้งครรภ์นั้นปลอดภัย แต่อย่างไรก็ตามหากมีการตั้งครรภ์โดยไม่มีการวางแผนอย่างเหมาะสม ผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ที่ตั้งครรภ์มีโอกาสที่จะเกิดการกำเริบของโรคภูมิแพ้และส่งผลร้ายต่อมารดาและทารก รวมทั้งส่งผลกระทบต่ออนาคตของทารก และพบว่า หากผู้ป่วยโรคภูมิแพ้มีอาการของโรคสงบเป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน ร่วมกับได้รับยาต้านมาลาเรียอย่างต่อเนื่องตลอดการตั้งครรภ์ จะช่วยลดการกำเริบของตัวโรคได้ ขณะเดียวกันจะมีผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ที่ตั้งครรภ์บางส่วนเกิดการกำเริบของโรค ซึ่งอาการแสดงบางอย่างในการกำเริบของโรคภูมิแพ้ในหญิงตั้งครรภ์มีลักษณะคล้ายกับการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของระบบอวัยวะต่างๆ ในหญิงตั้งครรภ์ปกติ และภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ ดังนั้น แพทย์ผู้ดูแลจึงจำเป็นต้องมีความรู้และความเข้าใจในการแยกอาการกำเริบของโรคกับการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว รวมทั้งเลือกการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ และเลือกใช้ยาได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม เพื่อควบคุมอาการของโรคภูมิแพ้ที่กำเริบ เพื่อให้เกิดความปลอดภัยทั้งกับมารดาและทารก

คำสำคัญ: โรคภูมิแพ้, โรคภูมิแพ้ในหญิงตั้งครรภ์

Summary

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoantibody-mediated systemic autoimmune disease, predominantly affecting young females. Its features are remission and flare up. It is precipitated by environment factor, infection and genetic associations. Women with SLE face significant risks when embarking on a pregnancy. For pregnancy in SLE, the patient and doctor should plan and manage for the treatment together prior to conception. Their diseases increase a lupus flare in mild to moderate severity in second to third trimester and it cannot be predicted. When SLE remission about 6 months before conception, mother decreases risks for flare up and safety for pregnancy. Because its clinicals resemble physiologic change in normal pregnancy, it is challenge for diagnosis and management. However, the correlation between pregnancy and SLE activity can lead to complications for both mother and fetus. Therapeutic options are limited during pregnancy as maternal benefit and fetal risk. Corticosteroids, hydroxychloroquine and azathioprine are safe to use in pregnancy, with no adverse fetal effect. Cyclophosphamide is reserved for severe lupus complications.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, lupus in pregnancy



บทนำ

โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องทางภูมิคุ้มกันชนิดหนึ่ง ซึ่งเกิดจากการที่ร่างกายมีความผิดปกติในการสร้างแอนติบอดี (antibody, Ab) ต่อต้านเนื้อเยื่อของตนเอง (self antigen) ซึ่งเรียกว่า autoantibody จนทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อน ระหว่าง autoantibody กับ self antigen ซึ่งสารประกอบเชิงซ้อนดังกล่าวเป็นตัวกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจนทำให้เกิดพยาธิสภาพตามอวัยวะต่างๆ ของร่างกายตามมา ซึ่งแอนติบอดีบางตัวสามารถส่งต่อไปยังทารกในครรภ์ของมารดาที่เป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ส่งผ่านไปในนั้นสามารถทำให้เกิดความผิดปกติในอวัยวะของทารกที่เกิดจากมารดาที่เป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องได้ (Daniel J. Wallace, Hahn, & Dubois, 2013) ลักษณะที่โดดเด่นประการหนึ่งของโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่พบว่ามีโอกาสเกิดในเพศหญิงมากกว่าเพศชายคิดเป็นอัตราส่วน 9:1 และหากเกิดโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องในกลุ่มชาติพันธุ์แอฟริกัน หรือเอเชีย จะพบว่ามีอาการแสดงของโรคที่รุนแรงกว่ากลุ่มชาติพันธุ์อื่นๆ (D'Cruz, Khamashta, & Hughes, 2007) โดยช่วงอายุที่พบโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องได้บ่อย คือ ช่วงอายุ 25-35 ปี ซึ่งเป็นช่วงวัยเจริญพันธุ์ (Duarte, & Ines, 2010; Iozza, et al., 2010) โดยเชื่อว่า ฮอร์โมนเพศหญิงน่าจะเป็นสาเหตุหนึ่งที่ก่อให้เกิดโรค (Kelley, & Firestein, 2009) และหากหญิงที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์เป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องจะต้องเผชิญกับปัญหาด้านสุขภาพทั้งที่เกิดจากตัวมารดาที่เป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องและตัวทารกที่อยู่ในครรภ์ (Khamashta, 2006; Petri, 2008)

สมมุติฐานการกำเริบของโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องในหญิงตั้งครรภ์

ในช่วงของการตั้งครรภ์นั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน ได้แก่ estrogen, progesterone และ prolactin และเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกันของมารดา การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวนี้มีการศึกษาเพื่อที่จะพยายามอธิบายการกำเริบของโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องในหญิงตั้งครรภ์ ดังนี้

1. การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน

เนื่องจากพบอุบัติการณ์การเกิดโรคในเพศหญิงสูงกว่าเพศชายอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้น ในปัจจุบัน

จึงมีการสรุปว่าการเกิดโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องในเพศหญิง ได้แก่ estrogen, progesterone และ prolactin มีผลต่อการเกิดโรค (Hochberg, 2008; Kelley, & Firestein, 2009; Petri, 2008; Daniel J. Wallace, et al., 2013) ซึ่งในขณะที่ตั้งครรภ์จะมีการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมน estrogen (โดยเฉพาะในไตรมาสที่ 3 ของการตั้งครรภ์) (Marzi, et al., 1996) และ progesterone ที่เพิ่มขึ้น โดยฮอร์โมน estrogen จะทำให้การทำงานของเซลล์ T-helper 2 เพิ่มขึ้นจนนำไปสู่การเกิดโรค (ดังจะกล่าวต่อไป) รวมทั้งหลังคลอดจะมีการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมน prolactin โดยได้มีการศึกษาในหญิงโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ตั้งครรภ์ พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมน prolactin ในช่วงสัปดาห์ที่ 20-39 (จะมีปริมาณสูงสุดในช่วงสัปดาห์ที่ 34-35) มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า $p=0.001$) (Jara-Quezada, Graef, & Lavalle, 1991) ดังนั้น การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนดังกล่าวอาจจะเป็นปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดการกำเริบของโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ตั้งครรภ์และหลังคลอด (Baer, Witter, & Petri, 2011; Carvalheiras, et al., 2010; Marker-Hermann, & Fischer-Betz, 2010; Petri, 2008)

2. การเปลี่ยนแปลงของการตอบสนองของเซลล์ T-helper 2

เนื่องจากโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องมีการเพิ่มขึ้นของการทำงานของเซลล์ T-helper 2 ซึ่งส่งผลให้มีการกระตุ้น B cell ให้ทำงานมากขึ้นจนนำไปสู่การเกิดโรค (Funauichi, Ikoma, Enomoto, & Horiuchi, 1998) ซึ่งสอดคล้องกับการเปลี่ยนแปลงขณะตั้งครรภ์ กล่าวคือ ขณะตั้งครรภ์จะมีการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมนทั้ง estrogen และ progesterone หลังจากคลอดบุตรจะมีการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมน prolactin ซึ่งทำให้การทำงานของเซลล์ T-helper 2 เพิ่มขึ้น (Cutolo, Sulli, Serio, Accardo, & Masi, 1995; Doria, et al., 2012; Doria, et al., 2004; Doria, Iaccarino, Arienti, et al., 2006; Doria, Iaccarino, Sarzi-Puttini, et al., 2006; Hughes, 2012; Lateef, & Petri, 2012; Ostensen, et al., 2011; Ostensen, Forger, & Villiger, 2006; Ostensen, Villiger, & Forger, 2012) การทำงานและการตอบสนองที่เพิ่มขึ้นของเซลล์ดังกล่าวมีผลต่อการหลั่งสารชีวภาพ โดยเฉพาะ interleukin (IL) 10 (Draca, 2002; Ostensen,



Forger, et al., 2006) ซึ่งมีผลเพิ่มการแบ่งตัว (proliferation) และการพัฒนาการ (differentiation) รวมทั้งการสร้างแอนติบอดีของ B cell (Doria, et al., 2012) ซึ่งแอนติบอดีที่ผิดปกติเหล่านี้จะไปจับกับเนื้อเยื่อของตนเอง (self antigen) จนทำให้เกิดการกำเริบของโรคภูมิแพ้ นอกจากนั้นยังพบว่าความแตกต่างของสมดุลระหว่างเซลล์ T-helper 1 ต่อเซลล์ T-helper 2 (Th1/Th2 balance) ในช่วงการตั้งครรภ์จะมีผลต่อการกำเริบของโรคเช่นกัน (Doria, et al., 2012)

ปัจจุบันเชื่อว่า เซลล์ Regular T และ เซลล์ T-helper 17 รวมทั้งสารชีวภาพที่ผลิตจากเซลล์ดังกล่าว มีผลต่อการเกิดโรคภูมิแพ้ (Ma, et al., 2010; Somerset, Zheng, Kilby, Sansom, & Drayson, 2004; Torricelli, et al., 2011; Tower, Crocker, Chirico, Baker, & Bruce, 2011; Tower, Mathen, Crocker, & Bruce, 2013) ซึ่งได้มีการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคภูมิแพ้ พบว่ามีการลดลงของอัตราส่วนระหว่างเซลล์ Regular T และเซลล์ T-helper 17 นอกจากนั้น อัตราส่วนของเซลล์ดังกล่าวยังแปรผกผันกับการกำเริบของโรคภูมิแพ้ (Ma, et al., 2010) และยังมีการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับ IL-17 ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้และผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ที่ตั้งครรภ์ พบว่า ผู้ป่วยโรคภูมิแพ้มีการเพิ่มขึ้นของระดับ IL-17 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบระดับ IL-17 ระหว่างผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ก่อนการตั้งครรภ์ และผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ขณะตั้งครรภ์ พบว่า ไม่มีการเปลี่ยนแปลงระดับ IL-17 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Torricelli, et al., 2011) แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของเซลล์รวมทั้งสารชีวภาพที่ผลิตจากเซลล์ดังกล่าวว่ามีผลต่อการกำเริบของโรคภูมิแพ้ขณะตั้งครรภ์หรือไม่

3. การเปลี่ยนแปลงของสรีรวิทยาขณะตั้งครรภ์

หากมารดามีการกำเริบของโรคภูมิแพ้ก่อนการตั้งครรภ์ จะมีโอกาสเร่งการกำเริบของโรคภูมิแพ้ที่ไต (lupus nephritis) มากขึ้น เนื่องจากขณะตั้งครรภ์จะมีการเพิ่มขึ้นของปริมาณน้ำเลือด (blood volume) และมีการเพิ่มขึ้นของอัตราการกรองที่ไต (glomerular filtration rate) ส่งผลให้เกิดการสะสมของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแอนติเจนกับแอนติบอดีในกระแสเลือด (deposit of circulating immune

complex) ที่ glomerular ซึ่งจะส่งผลเร่งการกำเริบของโรคภูมิแพ้ที่ไต (lupus nephritis) ได้ (Iozza, et al., 2010)

อุบัติการณ์การเกิดและการกำเริบของโรคภูมิแพ้ในหญิงตั้งครรภ์

ในผู้หญิงตั้งครรภ์ที่ยังไม่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคภูมิแพ้ พบว่า มีรายงานการเกิดโรคภูมิแพ้ขณะตั้งครรภ์ได้ร้อยละ 34.5 (Yang, Cheng, & Lin, 2006; Zhao, et al., 2013) และพบว่า การตั้งครรภ์เป็นสาเหตุของการกำเริบของโรคภูมิแพ้คิดเป็นประมาณ ร้อยละ 30 ถึง ร้อยละ 60 (D'Cruz, et al., 2007) และพบการกำเริบมากขึ้นในช่วงของการตั้งครรภ์ช่วงไตรมาสที่ 2 (second trimester) และไตรมาสที่ 3 (third trimester) รวมทั้งระยะหลังจากการคลอดบุตร (postpartum period) (Andreoli, et al., 2012; Baer, et al., 2011; Doria, Tincani, & Lockshin, 2008; Mitchell, Kaul, & Clowse, 2010; Ostensen, et al., 2012; Stojan, & Baer, 2012) แต่ขณะเดียวกันมีบางรายงานการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของการกำเริบของโรคภูมิแพ้ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ที่ตั้งครรภ์กับผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ (Kiss, Bhattoa, Bettembuk, Balogh, & Szegedi, 2002; Tandon, Ibanez, Gladman, & Urowitz, 2004) ทั้งนี้เป็นเพราะการศึกษาแต่ละการศึกษามีการออกแบบการศึกษาเกณฑ์การพิจารณาการเข้าร่วมการศึกษารวมทั้งเกณฑ์การวินิจฉัยการกำเริบของโรคภูมิแพ้ขณะตั้งครรภ์แตกต่างกัน จึงส่งผลให้มีผลการศึกษาที่หลากหลายในการกำเริบของโรคภูมิแพ้ ขณะตั้งครรภ์ ทั้งอัตราการกำเริบ ช่วงเวลาที่กำเริบ แตกต่างกันไปและจากประสบการณ์ของผู้ทบทวนวรรณกรรมที่ได้การดูแลผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ที่ตั้งครรภ์ก็พบว่ามีการกำเริบของโรคภูมิแพ้ขณะตั้งครรภ์ และหลังคลอดบุตรเช่นกัน

นอกจากนั้นยังมีการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการกำเริบของโรคภูมิแพ้ขณะตั้งครรภ์ ได้แก่ การที่มารดามีการกำเริบของโรคโดยเฉพาะ 6 เดือนก่อนการตั้งครรภ์ (Baer, et al., 2011; Clowse, 2007) และการที่มารดาขาดยาโดยเฉพาะ ยา hydroxychloroquine (Clowse, Magder, Witter, & Petri, 2006; Levy, et al., 2001; Marker-Hermann, &



Fischer-Betz, 2010; Ruiz-Irastorza, & Khamashta, 2011) ดังนั้นก่อนตั้งครรภ์จึงไม่ควรมีการกำเริบของโรคโลหิตอย่างน้อย 6 เดือนและควรได้รับยาอย่างต่อเนื่องตลอดการตั้งครรภ์ โดยเฉพาะ ยา hydroxychloroquine เพื่อลดการกำเริบของโรครวมทั้งภาวะแทรกซ้อนต่างๆ จากโรคโลหิต (Andreoli, et al., 2012; Clowse, et al., 2006; D'Cruz, et al., 2007; Ruiz-Irastorza, & Khamashta, 2011; Stojan, & Baer, 2012)

4. ความสามารถในการมีบุตรในผู้ป่วยโรคโลหิต (Fertility)

โรคโลหิตไม่เป็นข้อห้ามสำหรับการตั้งครรภ์ยกเว้นในกรณีที่มารดามีภาวะแทรกซ้อนจากโรคโลหิตที่เกิดขึ้นกับอวัยวะที่สำคัญ (organ-system complication) (Andreoli, et al., 2012) ซึ่งถือว่าเป็นข้อห้ามในการตั้งครรภ์ ดังสรุปในตารางที่ 1 และพบว่าหญิงที่ป่วยเป็นโรคโลหิตนั้น

มีความสามารถในการมีบุตร (fertility) เทียบเท่ากับหญิงที่ไม่ป่วยเป็นโรคโลหิต (Baer, et al., 2011) แต่กลับพบว่า การขาดความสามารถในการมีบุตร (infertility) ในหญิงที่เป็นโรคโลหิตนั้นเป็นผลมาจากผลข้างเคียงของยาที่ใช้ในการรักษา โดยเฉพาะ cyclophosphamide ไม่ว่าจะเป็นการใช้ในลักษณะรับประทานทุกวัน (oral daily) หรือการให้ทางหลอดเลือดดำเดือนละครั้ง (monthly intravenous pulse therapy) ก็ตาม ซึ่งจะส่งผลให้เกิดภาวะ ovarian failure (Chakravarty, et al., 2005) ซึ่งพบว่า การใช้ยา

cyclophosphamide เกิดภาวะ permanent amenorrhoea ประมาณร้อยละ 11 ถึงร้อยละ 50 ขึ้นอยู่กับปริมาณยาสะสมที่ผู้ป่วยได้รับ (cumulative dose) และผู้ป่วยที่ได้รับยามียามากกว่า 35 ปี (Liu, et al., 2001)

ตารางที่ 1 ตารางแสดงข้อห้ามสำหรับการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยโรคโลหิต

Severe pulmonary hypertension (systolic PAP*) >50 mmHg or symptomatic
Heart failure
Severe restrictive lung disease
Moderate/severe chronic renal failure (clearance of serum creatinine below 50 ml/min)
High dose steroid therapy (above 25-30mg of prednisolone per day)
Disease flare in the last 6 months
Previous severe pre-eclampsia or HELLP** syndrome despite therapy with aspirin and heparin

หมายเหตุ: * ย่อมาจาก pulmonary artery pressure

** ย่อมาจาก hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets

ที่มา: Andreoli, et al., 2012

5. อาการทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการของโรคโลหิตในหญิงตั้งครรภ์

ผู้ป่วยโรคโลหิตที่ตั้งครรภ์จัดเป็นกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการตั้งครรภ์ (high risk pregnancy) (Ritchie, et al., 2012; Wong, Chen, Lee, Lin, & Chen, 2006) โดยการกำเริบของโรคโลหิตขณะตั้งครรภ์และการกำเริบในระยะหลังคลอดบุตรนั้นส่วนใหญ่จะแสดงอาการเพียงเล็กน้อยถึงปานกลาง (mild to moderate) (Iozza, et al., 2010; Lateef, &

Petri, 2012) ในทางตรงกันข้าม มีการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยโรคโลหิตที่ตั้งครรภ์ก็มีแสดงอาการกำเริบอย่างรุนแรงได้เช่นกัน (Carvalho, et al., 2010; Clowse, Magder, Witter, & Petri, 2005; Stojan, & Baer, 2012) สิ่งสำคัญประการหนึ่งในการดูแลผู้ป่วยโรคโลหิตที่ตั้งครรภ์ คือ การแยกอาการแสดงที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยว่าอาการแสดงนั้นเป็นอาการที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาปกติในการตั้งครรภ์ หรือเป็นอาการกำเริบของโรคโลหิตขณะตั้งครรภ์ (ตารางที่ 2) รวมทั้งต้องแยกภาวะที่ผิดปกติที่เกิดขณะตั้งครรภ์ เช่น ภาวะครรภ์



เป็นพิษ (preeclampsia) (ตารางที่ 3) เป็นต้น ซึ่งสามารถอธิบายอาการทางคลินิกและแยกจากกันได้ ดังนี้

5.1 อาการทางคลินิกทั่วไป (constitutional symptom)

โรคภูมิแพ้เป็นโรคที่เกิดขึ้นกับทุกระบบในร่างกาย ดังนั้นหากมีการกำเริบของโรคภูมิแพ้ จะมีการกำเริบพร้อมกันหลายระบบ (Khamashta, 2006) จึงจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกการกำเริบของโรคภูมิแพ้ที่เกิดขึ้นขณะตั้งครรภ์กับการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาปกติในการตั้งครรภ์ (ตารางที่ 2) นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจจะมีไข้ (อุณหภูมิในร่างกายมากกว่า 38 องศาเซลเซียส) โดยที่ไม่พบสาเหตุที่เกิดไข้ เช่น ยา หรือมีการติดเชื้อ เป็นต้น ผู้ป่วยอาจมีอาการอ่อนเพลีย (fatigue) ได้ (Lateef, & Petri, 2012)

5.2 ระบบผิวหนัง

การกำเริบในระบบผิวหนังของโรคภูมิแพ้ที่เกิดขึ้นขณะตั้งครรภ์นั้นมีความคล้ายกับการเปลี่ยนแปลงทางผิวหนังที่เกิดขึ้นแบบปกติในการตั้งครรภ์ ดังนั้น อาการแสดงทางผิวหนังเพียงอย่างเดียว จึงยากที่จะวินิจฉัยว่าโรคภูมิแพ้กำเริบหรือไม่ แต่หากโรคภูมิแพ้กำเริบ พบว่า ผู้ป่วยจะมีผื่นที่บริเวณใบหน้า โหนกแก้ม โดยที่ไม่พบผื่นที่ nasolabial fold ผื่นนี้มีลักษณะคล้ายผื่นผื่นและเป็นลักษณะเฉพาะของโรคภูมิแพ้ที่เรียกว่า malar rash หรือเกิดผื่นขึ้นในบริเวณที่ถูกแสงแดด (photosensitivity area) เช่น บริเวณแขน ขา คอ บ่า เป็นต้น และผู้ป่วยอาจจะมีแผลในปากซึ่งจะเกิดที่บริเวณเพดานอ่อน

และไม่เจ็บซึ่งเรียกว่า oral ulcer (Clowse, 2007) นอกจากนี้การกำเริบของโรคภูมิแพ้จะมีผลทำให้เกิดผื่นงูได้อีกด้วย

5.3 ระบบกล้ามเนื้อและข้อ

หากมีการกำเริบของโรคภูมิแพ้ ผู้ป่วยจะมีอาการปวดข้อโดยการตรวจร่างกายและการส่งตรวจน้ำไขข้อจะพบว่ามีอาการอักเสบเกิดขึ้น (Baer, et al., 2011; Clowse, 2007) ลักษณะดังกล่าวสามารถแยกจากการเปลี่ยนแปลงทางข้อที่เกิดขึ้นแบบปกติในการตั้งครรภ์ ซึ่งการกรวดน้ำในข้อจะไม่พบว่ามีอาการอักเสบ (Stojan, & Baer, 2012)

5.4 ระบบโลหิต

การตั้งครรภ์ปกติจะมีผลทำให้ผู้ป่วยซีดและมีเกล็ดเลือดที่ต่ำลงได้ แต่อย่างไรก็ตาม หากค่าฮีโมโกลบินน้อยกว่า 10.5 กรัมต่อเดซิลิตร หรือเกล็ดเลือดมีน้อยกว่า 95,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ถือว่าผิดปกติ ซึ่งอาจจะเป็นการกำเริบของโรคภูมิแพ้ได้ (Baer, et al., 2011; Stojan, & Baer, 2012) นอกจากนี้ หากนำแผ่นสไลด์เลือดไปตรวจอาจจะพบมีการเกาะกลุ่มกันของเม็ดเลือดแดง และพบเม็ดเลือดแดงชนิด microspherocyte ได้ และการทดสอบ Coombs (Coombs test) จะพบว่าได้ผลบวก ซึ่งเกิดจากภาวะ autoimmune hemolytic anemia และอาจจะพบว่ามีจำนวนเม็ดเลือดขาวที่ต่ำลงโดยเฉพาะชนิด lymphocyte น้อยกว่า 1,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (Stojan, & Baer, 2012)



ตารางที่ 2 แสดงการแยกระหว่างการกำเริบของโรคภูมิแพ้ที่รุนแรงกับการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาในการตั้งครรภ์

Feature Mimic	Findings Indicative of a Lupus Flare	Findings of Normal Pregnancy That Can a Flare
Clinical	Active rash of lupus Inflammatory arthritis Fever $>38^{\circ}\text{C}$ (not related to infection or drug) Pleuritis Pericarditis Lymphadenopathy	Fatigue Arthralgias Bland effusions of knees Myalgias Malar and palmar erythema Postpartum hair loss Carpal tunnel syndrome Edema of hands, legs, and face Mild resting dyspnea
Erythrocyte sedimentation rate	Increased	18- 46 mm/hr <20 weeks' gestation 30-70 mm/hr ≥ 20 weeks' gestation
Anemia	Hemoglobin < 10.5 gm/dL	Hemoglobin >11 gm/dL during first 20 weeks' gestation Hemoglobin >10.5 gm/dL after 20 weeks' gestation
Thrombocytopenia	Platelet count $< 95,000$	Mild in approximately 8%
Urinalysis	Hematuria or cellular casts	Rare hematuria from vaginal contamination
Proteinuria	≥ 300 mg/d	< 300 mg/d
Double stranded DNA antibodies (Anti ds-DNA)	Rising titers	Negative or stable titers
Complement	$\geq 25\%$ drop	Usually increased

หมายเหตุ: Baer, et al., 2011

5.5 ระบบไต

การตั้งครรภ์ตามปกติสามารถพบอาการบวมบริเวณขาทั้งสองข้างและพบโปรตีนรั่วออกมาในปัสสาวะได้ประมาณ 300 มิลลิกรัมต่อวัน ดังนั้น หากผู้ป่วยมีการกำเริบของโรค ผู้ป่วยจะมีอาการบวมได้มากกว่าปกติ แต่อาจจะสังเกตได้ยาก ส่วนผลการตรวจปัสสาวะจะพบว่าจะมีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ (hematuria) หรืออาจจะพบ cellular cast และเมื่อเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงจะพบว่าโปรตีนรั่วออกมาในปัสสาวะมากกว่า 300 มิลลิกรัมต่อวัน (Baer, et al., 2011; Doria, et al., 2008) และค่าครีเอตินินในเลือด (serum creatinine)

อาจจะเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งโดยปกติค่าครีเอตินินในเลือด (serum creatinine) จะมีค่าที่ต่ำลงตลอดการตั้งครรภ์ นอกจากนั้นยังพบว่า ภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia) มักจะเกิดบ่อยในช่วงหลังสัปดาห์ที่ 20 ของการตั้งครรภ์ แต่การกำเริบของโรคภูมิแพ้ สามารถเกิดได้ทุกช่วงอายุของการตั้งครรภ์ (Clowse, 2007) และการที่ค่าครีเอตินินในเลือด (serum creatinine) ที่มากขึ้นนั้นไม่ได้เป็นตัวแยกระหว่างการกำเริบของโรคภูมิแพ้ที่ไต่กับภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia) ส่วนอาการแสดงและการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ สามารถช่วยแยกแยะภาวะดังกล่าวได้ ดังแสดงในตารางที่ 3

5.6 ระบบหัวใจและหลอดเลือด

ผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคไตจะมีความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (Baer, et al., 2011; Clowse, 2007) ซึ่งจะมีอาการเจ็บที่บริเวณหน้าอกคล้ายมีดแทงและอาการจะดีขึ้นหากนอนตัวไปด้านหน้า นอกจากนี้พบว่ามีอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ต่ำกว่าปกติเล็กน้อย

และกลับมาเป็นปกติเมื่ออายุครรภ์ครบกำหนดคลอด (Carlin, & Alfrevic, 2008) แต่พบว่าผู้ป่วยที่เกิดการกำเริบของโรคไตที่ระบบไตจะมีความดันโลหิตสูงขึ้นซึ่งจำเป็นต้องแยกจากภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia) ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงปัจจัยที่ช่วยแยกแยะระหว่างการกำเริบของโรคไตขณะตั้งครรภ์ กับ ภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia)

อาการและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	การกำเริบของโรคไตที่ไต (Active Lupus nephritis)	ภาวะครรภ์เป็นพิษ (Preeclampsia)
ความดันโลหิตสูง (Hypertension)	เกิดก่อนอายุครรภ์ 20 สัปดาห์	เกิดหลังอายุครรภ์ 20 สัปดาห์
โปรตีนในปัสสาวะ (Proteinuria)	≥300 มิลลิกรัมต่อวัน	≥300 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
Urinary sediment	Active	Inactive
ระดับกรดยูริกในเลือด (Uric acid)	≤5.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	>5.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
DNA antibody level	เพิ่มขึ้น	คงที่หรือลดลง
ปริมาณแคลเซียมในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง (24-hr urine calcium)	≥195 มิลลิกรัมต่อวัน	<195 มิลลิกรัมต่อวัน
ระดับคอมพลีเมนต์ (Complement levels)	ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 25	ปกติ
Soluble fms-like tyrosine kinase 1	ปกติ	เพิ่มขึ้น

ที่มา: คัดแปลงจาก Baer, et al., 2011

6. การวินิจฉัยการกำเริบของโรคไตในหญิงตั้งครรภ์

ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาเครื่องมือเพื่อช่วยในการวินิจฉัยการกำเริบของโรคไตในหญิงตั้งครรภ์ ได้แก่ Lupus Activity Index in Pregnancy (LAI-P), Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity Index (SLEPDAI), modified-Systemic Lupus Activity Measure (m-SLAM) และ modified-Physician Global Assessment (m-PGA) (Olesinska, Wiesik-Szewczyk, & Chwalinska-Sadowska, 2007) เครื่องมือแต่ละชนิดจะสามารถประเมินความรุนแรงของการกำเริบที่แตกต่างกันเพื่อช่วยในการวินิจฉัยการกำเริบของโรคไตในหญิงตั้งครรภ์ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง Lupus Activity Index in Pregnancy (LAI-P) กับ modified-Physician Global Assessment (m-PGA) และพบว่า Lupus Activity Index in Pregnancy (LAI-P) มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 93 มีความจำเพาะ (specitivity) ร้อยละ 98

(Ruiz-Iratorza, et al., 2004) ในการวินิจฉัยการกำเริบของโรคไตในหญิงตั้งครรภ์ด้วยแต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อสรุปเกี่ยวกับเครื่องมือมาตรฐานในการวินิจฉัยการกำเริบของโรคไตในหญิงตั้งครรภ์

7. การวางแผนและการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไตที่ตั้งครรภ์

การวางแผนดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไตที่ตั้งครรภ์จำเป็นต้องได้รับการดูแลจากแพทย์แบบสหสาขาวิชาการร่วมกัน ได้แก่ สูติรีแพทย์ อายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม โดยหัวใจหลักในการดูแลรักษาหญิงที่เป็นโรคไตและตั้งครรภ์ คือ การพยายามที่จะทำให้โรคไตสงบและมีการใช้ยาที่น้อยที่สุดและสามารถควบคุมอาการต่างๆ ได้ (Lateef, & Petri, 2012) การดูแลรักษาแบ่งออกเป็นระยะได้ดังนี้



7.1 ระยะก่อนการตั้งครรภ์

ผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ที่ต้องการตั้งครรภ์ควรจะให้โรคภูมิแพ้สงบอย่างน้อย 6 เดือนก่อนการตั้งครรภ์ เพื่อลดอัตราการกำเริบของโรคภูมิแพ้ขณะตั้งครรภ์ (ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น) และควรมีการวางแผนครอบครัวเป็นอย่างดีในช่วงที่ไม่พร้อมที่จะตั้งครรภ์ และแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยควรชี้แจงผลกระทบของโรคต่อการตั้งครรภ์ที่มีผลต่อมารดาและทารกเพื่อมารดาจะได้มีความเข้าใจเกี่ยวกับผลกระทบของโรคต่อการตั้งครรภ์ในช่วงของการตั้งครรภ์ (Bramham, Soh, & Nelson-Piercy, 2012) รวมทั้งหลีกเลี่ยงคลอคูเรต

นอกจากการวางแผนการตั้งครรภ์แล้ว ยาที่ใช้ในการรักษาก่อนการตั้งครรภ์ก็มีส่วนสำคัญ ซึ่งพบว่าหากก่อนการตั้งครรภ์ยาที่ใช้ชนิดใดที่มีผลต่อการตั้งครรภ์ควรหยุดรับประทานก่อนที่จะมีการตั้งครรภ์เพื่อความปลอดภัยของทารกยาที่ควรหยุดก่อนการตั้งครรภ์ ได้แก่ methotrexate (ควรหยุดอย่างน้อย 3-6 เดือนก่อนการตั้งครรภ์) cyclophosphamide (ควรหยุดอย่างน้อย 3 เดือนก่อนการตั้งครรภ์) rituximab (ควรหยุดอย่างน้อย 6-12 เดือนก่อนการตั้งครรภ์) belimumab (ควรหยุดอย่างน้อย 4 เดือนก่อนการตั้งครรภ์) mycophenolate mofetil (ควรหยุดอย่างน้อย 2 ปี ก่อนการตั้งครรภ์) และอาจจะต้องพิจารณาการเอายา mycophenolate mofetil ออกจากร่างกาย (wash-out) ซึ่งยาที่ใช้ได้แก่ cholestyramine และจำเป็นต้องเจาะระดับ active metabolite อย่างน้อย 2 ครั้ง ห่างกัน 14 วันก่อนการตั้งครรภ์เพื่อให้ได้ระดับที่น้อยกว่า 0.02 มิลลิกรัมต่อลิตร (Doria, et al., 2008; Iozza, et al., 2010; Lateef, & Petri, 2012) ส่วนยาที่ผู้ป่วยเคยได้รับก่อนการตั้งครรภ์ โดยเฉพาะยาด้านมาลาเรีย คือ hydroxychloroquine เป็นยาที่ไม่ควรหยุดและควรให้ผู้ป่วยรับประทานต่อตลอดการตั้งครรภ์ จนกระทั่งคลอดบุตร เนื่องจากยานี้มีความปลอดภัยที่สามารถใช้ได้ในช่วงที่ตั้งครรภ์ (Parke, & West, 1996) ร่วมกับ มีผลลดการกำเริบของโรคภูมิแพ้ขณะตั้งครรภ์ และเพิ่มการพยากรณ์โรคของโรคภูมิแพ้ที่ไต (lupus nephritis) รวมทั้งสามารถป้องกันการเสียชีวิตได้ นอกจากนี้ยังพบว่าสามารถลดการใช้ยาสเตียรอยด์ในขนาดสูงได้ (Clowse, 2007; Clowse, et al., 2006; Doria, et al., 2008; Iozza, et al., 2010; Levy, et al., 2001; Mitchell,

et al., 2010; Mok, & Wong, 2001; Stojan, & Baer, 2012; D. J. Wallace, Gudsoorkar, Weisman, & Venuturupalli, 2012) และเมื่อหยุดยาดังกล่าวสามารถทำให้เกิดการกำเริบของโรคได้ (Clowse, et al., 2006) นอกเหนือจาก hydroxychloroquine แล้วพบว่ายา azathioprine หากมารดาได้รับมาก่อนที่จะตั้งครรภ์สามารถให้ยาต่อไปได้ตลอดการตั้งครรภ์โดยไม่มีผลข้างเคียงที่จะต้องหยุดยา (Bramham, et al., 2012; Clowse, 2007) และยา azathioprine สามารถนำมาใช้แทน mycophenolate mofetil ได้ในกรณีที่มารดาได้รับยาดังกล่าวมาก่อนการตั้งครรภ์ นอกเหนือจากการวางแผนการตั้งครรภ์และยาที่ใช้แล้ว มารดาควรได้รับการเจาะเลือดตามปกติก่อนการตั้งครรภ์ และจำเป็นต้องเจาะระดับคอมพลีเมนต์ (complement) เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐาน (baseline) ในการติดตามการกำเริบของโรคดังที่ได้กล่าวไว้ในตารางที่ 3

7.2 ระยะตั้งครรภ์

ผู้ป่วยในระยะตั้งครรภ์ควรได้รับการดูแลรักษา ร่วมกันระหว่างสูตินรีแพทย์กับอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม บางครั้งจะเชื่อมโยงไปถึงกุมารแพทย์ และผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องมาติดตามการรักษา และการประเมินทารกในครรภ์อย่างสม่ำเสมอ

ดังที่ได้กล่าวแล้วว่าการกำเริบของโรคภูมิแพ้ขณะตั้งครรภ์นั้นมักเป็นการกำเริบของโรคที่ไม่รุนแรงมากนัก ดังนั้น การรักษาจึงขึ้นกับอาการที่กำเริบในขณะตั้งครรภ์ ซึ่งส่วนใหญ่ยาที่ใช้รักษาอาการปวดข้อ หรือ ข้ออักเสบ ได้แก่ ยาในกลุ่ม NSAIDs (Lateef, & Petri, 2012) พบว่า ยาในกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ที่ไม่มีความจำเพาะต่อการยับยั้ง เอนไซม์ cyclo-oxygenase สามารถใช้ได้ในช่วงไตรมาสที่ 1 ถึง ช่วงไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ (Andreoli, et al., 2012; Baer, et al., 2011; Iozza, et al., 2010; Lateef, & Petri, 2012) เนื่องจากการใช้ยานี้ในไตรมาสที่ 3 จะทำให้มีแรงการปิดของ ductus arteriosus ของทารกก่อนกำหนด และยังก่อให้เกิดภาวะคลอดที่ยาวนาน (prolong labor) (Clowse, 2007; Stojan, & Baer, 2012) ส่วนผลข้างเคียงอื่นๆ ที่จะต้องคอยติดตามในผู้ป่วยที่ได้ยาดังกล่าวเช่น การมีน้ำคร่ำน้อยลง (oligohydramnios)

ซึ่งเกิดจากยาที่มีผลลดการทำงานของไตในทารก (Holmes, & Stone, 2000; Topuz, et al., 2004) ส่วนยาในกลุ่ม NSAIDs ที่มีความจำเพาะต่อการยับยั้ง เอ็นไซม์ cyclo-oxygenase 2 (cyclo-oxygenase 2 inhibitor) ได้มีการศึกษาพบว่าทำให้เกิดการแท้งบุตร (spontaneous abortion) มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของยา celecoxib (OR 2.21, 95% CI 1.42-3.45) และยา rofecoxib (OR 1.83, 95% CI 1.24-2.70) (Nakhai-Pour, Broy, Sheehy, & Berard, 2011) อีกทั้งยังมีข้อมูลการใช้ยาในกลุ่มดังกล่าวในหญิงตั้งครรภ์อย่างจำกัด ดังนั้นจึงห้ามใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ที่มีความจำเพาะต่อการยับยั้ง เอ็นไซม์ cyclo-oxygenase 2 (cyclo-oxygenase 2 inhibitor) ในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคภูมิแพ้ระยะตั้งครรภ์ (Lateef, & Petri, 2012) นอกจากนี้ยาในกลุ่ม NSAIDs แล้ว ยาสเตียรอยด์ เป็นยาอีกกลุ่มหนึ่งที่สามารถนำมาใช้รักษาโรคภูมิแพ้ที่กำเริบระยะตั้งครรภ์ ซึ่งยาสเตียรอยด์แบ่งเป็นสองประเภท ประเภทที่หนึ่ง คือ ยาสเตียรอยด์กลุ่มที่สามารถผ่านรกไปสู่ทารกได้ (fluorinated glucocorticoid) เช่น dexamethasone และ betamethasone ยาทั้งสองตัวนี้สามารถเพิ่มความสมบูรณ์ในปอด (lung maturity) ของทารกได้ ดังนั้นยาดังกล่าวจะมีบทบาทอย่างมากในมารดาที่เสี่ยงในการคลอดก่อนกำหนด ประเภทที่สอง คือ ยาสเตียรอยด์กลุ่มที่ไม่สามารถผ่านรกไปสู่ทารกได้ (nonfluorinated glucocorticoid) เช่น prednisolone เป็นต้น ยาสเตียรอยด์ทั้งสองประเภทจะมีบทบาทอย่างยิ่งในการรักษาอาการกำเริบของอวัยวะที่สำคัญ หรือมีการกำเริบปานกลางถึงขั้นรุนแรง เช่น การแตกของเม็ดเลือดแดง เกิดเลือดต่ำลง (<50,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) การกำเริบโรคภูมิแพ้ที่ไต (lupus nephritis) เป็นต้น ซึ่งขนาดของยาสเตียรอยด์ที่ใช้มีตั้งแต่ขนาดต่ำไปจนถึงขนาดสูง ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรค (Bramham, et al., 2012; Lateef, & Petri, 2012; Mitchell, et al., 2010; Ostensen, et al., 2011; Stojan, & Baer, 2012) แต่อย่างไรก็ตาม จากงานวิจัย พบว่า ยาสเตียรอยด์กลุ่มที่สามารถผ่านรกไปสู่ทารกได้ (fluorinated glucocorticoid) จะมีผลต่อทารกในครรภ์ ซึ่งมีรายงานการเกิดความดันโลหิตสูงและปากแหว่งเพดานโหว่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้ในช่วงไตรมาสที่ 1 ของการตั้งครรภ์ (Park-Wyllie, et al., 2000;

Pradat, et al., 2003) นอกจากการใช้ยาสเตียรอยด์ในการรักษาแล้ว ในปัจจุบันยังมีการถกเถียงและยังไม่มีข้อสรุปเกี่ยวกับการใช้ยาสเตียรอยด์ในการป้องกันการกำเริบของโรคภูมิแพ้ (Bramham, et al., 2012; Carvalheiras, et al., 2010; Clowse, 2007; Meyer, 2004; Moroni, & Ponticelli, 2003; Petri, Howard, Repke, & Goldman, 1992) และนอกเหนือจากยาทั้งสองชนิดข้างต้น ในปัจจุบันพบว่ายังมีการใช้ยา azathioprine ในการรักษาอาการกำเริบของโรคภูมิแพ้ในมารดาที่ตั้งครรภ์มากขึ้น ซึ่งพบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยา azathioprine ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการผิดปกติตั้งแต่กำเนิดและยังเป็นยาที่มีความปลอดภัยอีกด้วย (Bramham, et al., 2012; Lateef, & Petri, 2012; Ostensen, et al., 2006; Polifka, & Friedman, 2002) และหากพบว่าการกำเริบของโรคภูมิแพ้รุนแรงมากจนอาจจะทำให้มารดาเสียชีวิต แพทย์ที่ดูแลมีความจำเป็นต้องใช้ยากดภูมิคุ้มกันซึ่งอาจจะส่งผลกระทบต่อทารกในครรภ์เพื่อรักษาชีวิตของมารดาได้แก่ ยา cyclophosphamide พบว่า การใช้ยาดังกล่าวในช่วงไตรมาสที่ 1 จะมีผลทำให้เกิดความผิดปกติของทารกได้ (Clowse, 2007) ดังนั้น การใช้ยา cyclophosphamide จะพิจารณาใช้เป็นยาตัวสุดท้ายในการรักษาการกำเริบของโรคภูมิแพ้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่มีการกำเริบอย่างรุนแรง หรือการกำเริบมีอันตรายถึงชีวิตของมารดา นอกจาก cyclophosphamide แล้วยังพบว่ามีการใช้ intravenous immunoglobulin (IVIg) ในการรักษากรณีที่มีการกำเริบของโรคภูมิแพ้อย่างรุนแรงเช่นกัน (Mitchell, et al., 2010)

อนึ่ง ในการดูแลรักษาโรคภูมิแพ้ที่มีการกำเริบของโรคภูมิแพ้ระยะตั้งครรภ์นั้นจะต้องพิจารณาหลายองค์ประกอบ ไม่ว่าจะเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อตัวมารดาและทารกในครรภ์ จิตใจของมารดาและบุคคลรอบข้าง รวมทั้งประสบการณ์ของแพทย์ที่ดูแลรักษา ดังนั้น การเลือกใช้ยาต่างๆ ย่อมมีความหลากหลายตามสถานการณ์ที่เกิดขึ้น และไม่มีลักษณะการใช้ยาที่ตายตัว แต่แพทย์ที่ทำการรักษาจะต้องคำนึงถึงความปลอดภัยของมารดาและทารก รวมทั้งความรู้สึกของบุคคลรอบข้างเป็นหลัก การใช้ยาในการรักษา



โรคภูมิแพ้ที่กำเริบขณะตั้งครรภ์โดยแบ่งตามความรุนแรงของการกำเริบดังปรากฏในตารางที่ 4

7.3 ระยะหลังตั้งครรภ์ (ระยะหลังคลอด)

การดูแลระยะหลังคลอดมีความจำเป็นอย่างยิ่งในมารดาที่มีการกำเริบของโรคภูมิแพ้อย่างรุนแรง โดยเฉพาะช่วง 4 สัปดาห์หลังคลอด แต่พบว่า ไม่มียาที่ช่วยใน

การป้องกันการกำเริบของโรคภูมิแพ้ในช่วงหลังการคลอดบุตร นอกจากนั้นยังพบว่าระยะดังกล่าวเสี่ยงอย่างมากต่อการเกิดหลอดเลือดอุดตัน โดยเฉพาะหญิงที่มีแอนติบอดีต่อฟอสโฟไลปิด (antiphospholipid antibody) ซึ่งจำเป็นต้องดูแลอย่างใกล้ชิดและให้การรักษาอย่างเหมาะสมต่อไป (Iozza, et al., 2010)

ตารางที่ 4 ตารางสรุปการรักษาการกำเริบของโรคภูมิแพ้ขณะตั้งครรภ์โดยแบ่งตามความรุนแรง

ความรุนแรงของการกำเริบของโรคภูมิแพ้	ขนาดยาสเตียรอยด์	Hydroxychloroquine	ยาอื่นๆ
ไม่มีการกำเริบ (No SLE activity)	-	หากได้มาก่อนการตั้งครรภ์ พิจารณาให้ตลอดการตั้งครรภ์ (หากไม่มีข้อห้าม)	-
การกำเริบระดับน้อย (mild SLE activity)	≤10 มิลลิกรัม	พิจารณาให้ตลอดการตั้งครรภ์หากไม่มีข้อห้าม	Azathioprine IVIg NSAIDs
การกำเริบระดับปานกลาง (moderate SLE activity)	10-30 มิลลิกรัม	พิจารณาให้ตลอดการตั้งครรภ์หากไม่มีข้อห้าม	Azathioprine IVIg NSAIDs
การกำเริบระดับรุนแรง (severe SLE activity)	1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หรือ pulse methylprednisolone	พิจารณาให้ตลอดการตั้งครรภ์หากไม่มีข้อห้าม	Cyclophosphamide IVIg

ที่มา: คัดแปลงจาก Mitchell, et al., 2010

บทสรุป

แม้ว่าในปัจจุบันการแพทย์และการรักษาได้พัฒนาไปอย่างมาก โรคภูมิแพ้ก็ยังคงเป็นปัญหาในวงการแพทย์ที่ยังไม่สามารถอธิบายสาเหตุของการเกิดโรคได้อย่างชัดเจน แต่พบว่ามีปัจจัยที่กระตุ้นการเกิดและการกำเริบของโรค เช่น แสงแดด การติดเชื้อ การตั้งครรภ์ เป็นต้น ลักษณะของตัวโรคจะมีช่วงเวลาที่สงบและกำเริบสลับกันไป และเนื่องจากโรคภูมิแพ้มีพบบ่อยในเพศหญิง ดังนั้นจึงเป็นสิ่งที่หลีกเลี่ยงไม่ได้ที่จะต้องพบโรคนี้ในหญิงที่ตั้งครรภ์ ซึ่งในปัจจุบันได้มีการศึกษาโรคภูมิแพ้ในมารดาที่ตั้งครรภ์อย่างกว้างขวาง และพบว่ามารดาจะมีความปลอดภัยและไม่มีการกำเริบของโรคภูมิแพ้หากมีการวางแผนการตั้งครรภ์ที่ดี รวมทั้งวางแผนรักษาโรคภูมิแพ้ให้สงบอย่างน้อย 6 เดือน

ก่อนการตั้งครรภ์ และการได้รับยา hydroxychloroquine อย่างต่อเนื่องตลอดการตั้งครรภ์ รวมทั้งมีการติดตามการดูแลรักษาจากแพทย์ที่มีความรู้ความสามารถในสาขาวิชาร่วมกัน และเมื่อมีการกำเริบของโรคภูมิแพ้เกิดขึ้นขณะที่ตั้งครรภ์ แพทย์จะต้องให้การวินิจฉัยอย่างถูกต้องและรวดเร็วรวมทั้งพิจารณาชนิดและขนาดของยาอย่างถูกต้องและมีเหตุผลอันควร โดยคำนึงถึงความรุนแรงของโรค ผลกระทบที่มีต่อมารดา และทารก รวมทั้งจิตใจของบุคคลรอบข้าง เพื่อให้การตั้งครรภ์นั้นดำเนินต่อไปอย่างปลอดภัยจนกระทั่งคลอดบุตร หรือส่งผลกระทบต่อที่สุดทั้งมารดา บุตรและบุคคลรอบข้าง การวินิจฉัยและการดูแลรักษาโรคภูมิแพ้ในหญิงที่ตั้งครรภ์นับเป็นสิ่งที่สำคัญและท้าทายสำหรับแพทย์ที่ดูแลเป็นอย่างยิ่ง และหวังเป็นอย่างยิ่งว่าในอนาคตจะมีงานวิจัยเกี่ยวกับโรคภูมิแพ้ รวมทั้งการตรวจรักษาและวินิจฉัยทาง



ห้องปฏิบัติการที่ทันสมัย เพื่อให้ผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ที่ดั่งครรภ์
มีคุณภาพชีวิตที่ดีรวมทั้งเกิดความปลอดภัยทั้งตัวมารดา
และทารกต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- Andreoli, L., Fredi, M., Nalli, C., Reggia, R., Lojano, A., Motta, M., & Tincani, A. (2012). Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*, 38(2-3), 197-208.
- Baer, A. N., Witter, F. R., & Petri, M. (2011). Lupus and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 66(10), 639-653.
- Bramham, K., Soh, M. C., & Nelson-Piercy, C. (2012). Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. *Lupus*, 21(12), 1271-1283.
- Carlin, A., & Alfirevic, Z. (2008). Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 22(5), 801-823.
- Carvalho, G., Vita, P., Marta, S., Trovao, R., Farinha, F., Braga, J., & Vasconcelos, C. (2010). Pregnancy and systemic lupus erythematosus: review of clinical features and outcome of 51 pregnancies at a single institution. *Clin Rev Allergy Immunol*, 38(2-3), 302-306.
- Chakravarty, E. F., Colon, I., Langen, E. S., Nix, D. A., El-Sayed, Y. Y., Genovese, M. C., & Druzin, M. L. (2005). Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol*, 192(6), 1897-1904.
- Clowse, M. E. (2007). Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*, 33(2), 237-252.
- Clowse, M. E., Magder, L., Witter, F., & Petri, M. (2006). Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*, 54(11), 3640-3647.
- Clowse, M. E., Magder, L. S., Witter, F., & Petri, M. (2005). The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum*, 52(2), 514-521.
- Cutolo, M., Sulli, A., Serio, B., Accardo, S., & Masi, A. T. (1995). Estrogens, the immune response and autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol*, 13(2), 217-226.
- D'Cruz, D. P., Khamashta, M. A., & Hughes, G. R. (2007). Systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 369(9561), 587-596.
- Doria, A., Cutolo, M., Ghirardello, A., Zen, M., Villalta, D., Tincani, A., & Petri, M. (2012). Effect of pregnancy on serum cytokines in SLE patients. *Arthritis Res Ther*, 14(2), 66.
- Doria, A., Ghirardello, A., Iaccarino, L., Zampieri, S., Punzi, L., Tarricone, E., & Cutolo, M. (2004). Pregnancy, cytokines, and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 51(6), 989-995.
- Doria, A., Iaccarino, L., Arienti, S., Ghirardello, A., Zampieri, S., Rampudda, M. E., & Todesco, S. (2006). Th2 immune deviation induced by pregnancy: the two faces of autoimmune rheumatic diseases. *Reprod Toxicol*, 22(2), 234-241.



- Doria, A., Iaccarino, L., Sarzi-Puttini, P., Ghirardello, A., Zampieri, S., Arienti, S., & Todesco, S. (2006). Estrogens in pregnancy and systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci*, 1069, 247-256.
- Doria, A., Tincani, A., & Lockshin, M. (2008). Challenges of lupus pregnancies. *Rheumatology (Oxford)*, 47 Suppl 3, 9-12.
- Draca, S. (2002). Is pregnancy a model how we should control some autoimmune diseases? *Autoimmunity*, 35(5), 307-312.
- Duarte, C., & Ines, L. (2010). Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus: what should we advise to our patients? *Acta Reumatol Port*, 35(2), 133-140.
- Funauchi, M., Ikoma, S., Enomoto, H., & Horiuchi, A. (1998). Decreased Th1-like and increased Th2-like cells in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*, 27(3), 219-224.
- Hochberg, M. C. (2008). *Rheumatology* (4th ed.). Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier.
- Holmes, R. P., & Stone, P. R. (2000). Severe oligohydramnios induced by cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide. *Obstet Gynecol*, 96(5 Pt 2), 810-811.
- Hughes, G. C. (2012). Progesterone and autoimmune disease. *Autoimmun Rev*, 11(6-7), 502-514.
- Iozza, I., Cianci, S., Di Natale, A., Garofalo, G., Giacobbe, A. M., Giorgio, E., & Politi, S. (2010). Update on systemic lupus erythematosus pregnancy. *J Prenat Med*, 4(4), 67-73.
- Jara-Quezada, L., Graef, A., & Lavalle, C. (1991). Prolactin and gonadal hormones during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 18(3), 349-353.
- Kelley, W. N., & Firestein, G. S. (2009). *Kelley's textbook of rheumatology* (8th ed.). Philadelphia, PA: Saunders/ Elsevier.
- Khamashta, M. A. (2006). Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 20(4), 685-694.
- Kiss, E., Bhattoa, H. P., Bettembuk, P., Balogh, A., & Szegedi, G. (2002). Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 101(2), 129-134.
- Lateef, A., & Petri, M. (2012). Management of pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*, 8(12), 710-718.
- Levy, R. A., Vilela, V. S., Cataldo, M. J., Ramos, R. C., Duarte, J. L., Tura, B. R., & Jesus, N. R. (2001). Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*, 10(6), 401-404.
- Liu, G., Chen, Y., Wang, L., Zuo, C., Xie, Q., Wang, Z., & Lin, M. (2001). The risk of sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 32(2), 294-295, 306.
- Ma, J., Yu, J., Tao, X., Cai, L., Wang, J., & Zheng, S. G. (2010). The imbalance between regulatory and IL-17-secreting CD4+ T cells in lupus patients. *Clin Rheumatol*, 29(11), 1251-1258.



- Marker-Hermann, E., & Fischer-Betz, R. (2010). Rheumatic diseases and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 22(6), 458-465.
- Marzi, M., Vigano, A., Trabattoni, D., Villa, M. L., Salvaggio, A., Clerici, E., & Clerici, M. (1996). Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin Exp Immunol*, 106(1), 127-133.
- Meyer, O. (2004). Making pregnancy safer for patients with lupus. *Joint Bone Spine*, 71(3), 178-182.
- Mitchell, K., Kaul, M., & Clowse, M. E. (2010). The management of rheumatic diseases in pregnancy. *Scand J Rheumatol*, 39(2), 99-108.
- Mok, C. C., & Wong, R. W. (2001). Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J*, 77(905), 157-165.
- Moroni, G., & Ponticelli, C. (2003). The risk of pregnancy in patients with lupus nephritis. *J Nephrol*, 16(2), 161-167.
- Nakhai-Pour, H. R., Broy, P., Sheehy, O., & Berard, A. (2011). Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ*, 183(15), 1713-1720.
- Olesinska, M., Wiesik-Szewczyk, E., & Chwalinska-Sadowska, H. (2007). Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy. *Pol Arch Med Wewn*, 117(7), 312-316.
- Ostensen, M., Brucato, A., Carp, H., Chambers, C., Dolhain, R. J., Doria, A., & Cutolo, M. (2011). Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*, 50(4), 657-664.
- Ostensen, M., Forger, F., & Villiger, P. M. (2006). Cytokines and pregnancy in rheumatic disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1069, 353-363.
- Ostensen, M., Khamashta, M., Lockshin, M., Parke, A., Brucato, A., Carp, H., & Tincani, A. (2006). Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*, 8(3), 209.
- Ostensen, M., Villiger, P. M., & Forger, F. (2012). Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev*, 11(6-7), 437-446.
- Park-Wyllie, L., Mazzotta, P., Pastuszak, A., Moretti, M. E., Beique, L., Hummsett, L., & Koren, G. (2000). Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*, 62(6), 385-392.
- Parke, A., & West, B. (1996). Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 23(10), 1715-1718.
- Petri, M. (2008). Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 17(5), 412-415.
- Petri, M., Howard, D., Repke, J., & Goldman, D. W. (1992). The Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987-1991 update. *Am J Reprod Immunol*, 28(3-4), 188-191.



- Polifka, J. E., & Friedman, J. M. (2002). Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine. *Teratology*, 65(5), 240-261.
- Pradat, P., Robert-Gnansia, E., Di Tanna, G. L., Rosano, A., Lisi, A., & Mastroiacovo, P. (2003). First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 67(12), 968-970.
- Ritchie, J., Smyth, A., Tower, C., Helbert, M., Venning, M., & Garovic, V. (2012). Maternal deaths in women with lupus nephritis: a review of published evidence. *Lupus*, 21(5), 534-541.
- Ruiz-Irastorza, G., & Khamashta, M. A. (2011). Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest*, 41(6), 672-678.
- Ruiz-Irastorza, G., Khamashta, M. A., Gordon, C., Lockshin, M. D., Johns, K. R., Sammaritano, L., & Hughes, G. R. (2004). Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: validation of the lupus activity index in pregnancy scale. *Arthritis Rheum*, 51(1), 78-82.
- Somerset, D. A., Zheng, Y., Kilby, M. D., Sansom, D. M., & Drayson, M. T. (2004). Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology*, 112(1), 38-43.
- Stojan, G., & Baer, A. N. (2012). Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: prevention, diagnosis and management. *Expert Rev Clin Immunol*, 8(5), 439-453.
- Tandon, A., Ibanez, D., Gladman, D. D., & Urowitz, M. B. (2004). The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum*, 50(12), 3941-3946.
- Topuz, S., Has, R., Ermis, H., Yildirim, A., Ibrahimoglu, L., & Yuksel, A. (2004). Acute severe reversible oligohydramnios induced by indomethacin in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 31(1), 70-72.
- Toricelli, M., Bellisai, F., Novembri, R., Galeazzi, L. R., Iuliano, A., Voltolini, C., & Petraglia, F. (2011). High levels of maternal serum IL-17 and activin A in pregnant women affected by systemic lupus erythematosus. *Am J Reprod Immunol*, 66(2), 84-89.
- Tower, C., Crocker, I., Chirico, D., Baker, P., & Bruce, I. (2011). SLE and pregnancy: the potential role for regulatory T cells. *Nat Rev Rheumatol*, 7(2), 124-128.
- Tower, C., Mathen, S., Crocker, I., & Bruce, I. N. (2013). Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Am J Reprod Immunol*, 69(6), 588-595.
- Wallace, D. J., Gudsoorkar, V. S., Weisman, M. H., & Venuturupalli, S. R. (2012). New insights into mechanisms of therapeutic effects of antimalarial agents in SLE. *Nat Rev Rheumatol*, 8(9), 522-533.
- Wallace, D. J., Hahn, B., & Dubois, E. L. (2013). Dubois' lupus erythematosus and related syndromes. Retrieved February 7, 2013, from <http://myaccess.library.utoronto.ca/login?url=http://www.sciencedirect.com/science/book/9781437718935>



- Wong, C. H., Chen, T. L., Lee, C. S., Lin, C. J., & Chen, C. P. (2006). Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 45(2), 120-123.
- Yang, M. J., Cheng, M. H., & Lin, H. Y. (2006). Onset of systemic lupus erythematosus during pregnancy. *J Chin Med Assoc*, 69(3), 130-133.
- Zhao, C., Zhao, J., Huang, Y., Wang, Z., Wang, H., Zhang, H., & Yang, N. (2013). New-onset systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Clin Rheumatol*, 32(6), 815-822.

