

การให้ยา Metronidazole 500 mg รับประทานก่อนการผ่าตัด เพื่อป้องกันการเกิดไข้หลังการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง ในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

ฉัตรชัย จันทร์ทวีทิพย์ พ.บ.*,
พิเชก ทองสวัสดิ์วงศ์ พ.บ.*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดไข้หลังการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง โดยการให้ยา metronidazole 500 mg รับประทานก่อนการผ่าตัด

ชนิดของการศึกษา: randomized controlled trials

สถานที่ทำการศึกษา: ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

กลุ่มตัวอย่าง: ผู้ป่วยสตรีที่เข้านอนในโรงพยาบาลเพื่อรับการผ่าตัดมดลูกแบบไม่ฉุกเฉิน ระหว่างเดือนกันยายน 2544 ถึง มกราคม 2545

วิธีการ: แบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็น 2 กลุ่ม โดยวิธีสุ่ม กลุ่มที่ 1 มี 62 ราย ให้รับประทานยา metronidazole 500 mg ครั้งเดียว และกลุ่มที่ 2 มี 62 ราย ให้รับประทานยาหลอกก่อนการผ่าตัดไม่เกิน 8 ชั่วโมง การผ่าตัดมดลูกแบบที่ไม่ใช่มะเร็งและไม่ให้ยาปฏิชีวนะใดๆ หลังการผ่าตัดถ้ายังไม่พบว่ามีอาการติดเชื้อติดตามประเมินการเกิดไข้หลังผ่าตัด และข้อมูลอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องนำมาวิเคราะห์เพื่อหาความสัมพันธ์

ตัววัดที่สำคัญ: ได้แก่ ค่าเฉลี่ย (mean) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) ช่วง (range) และ Chi-square

ผลการศึกษา: กลุ่มตัวอย่างทั้งสองไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในด้าน อายุ ระยะเวลาการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล ระยะเวลาการผ่าตัด ผู้ทำการผ่าตัด ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด ชนิดของการผ่าตัด การได้รับเลือด และปริมาณการเสียเลือดเฉลี่ยในขณะผ่าตัด อุบัติการณ์การเกิดไข้หลังการผ่าตัดพบมีอุบัติการณ์สูงทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้รับยา metronidazole พบ 27 ราย จาก 62 ราย (ร้อยละ 43.5) และกลุ่มที่ได้ยาหลอกพบ 29 ราย จาก 62 ราย (ร้อยละ 46.8) ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ส่วนสาเหตุการเกิดไข้พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา metronidazole พบสาเหตุเพียง 6 ราย จาก 27 ราย (ร้อยละ 22.2) ส่วนกลุ่มที่ได้ยาหลอก 6 ราย จาก 29 ราย (ร้อยละ 20.7)

สรุป: อัตราการเกิดไข้หลังการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้องไม่แตกต่างกันทั้ง 2 กลุ่มทดลอง จากผลการศึกษาไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้ยา metronidazole 500 mg รับประทานก่อนการผ่าตัดเพื่อป้องกันการเกิดไข้หลังการผ่าตัดมดลูกแบบไม่ฉุกเฉิน

คำสำคัญ: การผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง, การใช้ยาปฏิชีวนะก่อนการผ่าตัด

ABSTRACT: A Randomized Controlled Trial of 500 mg Oral Metronidazole Prophylactic Febrile Morbidity after Elective Abdominal Hysterectomy in Maharat Nakhon Ratchasima Hospital

Chatchai Jantrawetip, M.D., Pisake Thongsawatwong, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital,
Nakhon Ratchasima, 30000

Nakhon Ratch Med Bull 2002;26:9-18.

Objective: To study the efficacy of 500 mg oral metronidazole prophylaxis in preventing febrile morbidity after elective abdominal hysterectomy.

Study design: Randomized controlled trials

Setting: Department of Obstetrics and Gynecology, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital

Subject: Female patient admitted to the Department of Gynecology for elective abdominal hysterectomy during September 2001 and January 2002

Intervention: By randomization, 62 patients were given a single oral dose (500 mg) of metronidazole and 62 patients received an oral placebo at least 8 hours before elective abdominal hysterectomy. All of them were undergone abdominal hysterectomy for various benign diseases. Other antibiotic use was withheld until there was no postoperative infection. Follow up postoperative febrile morbidity and other outcomes were analysed for correlation.

Main outcome measures: Mean, standard deviation, range, and Chi-square

Result: No significant differences were present in relation to age, length of hospital stay, length of operation, pathologic condition, surgeon, estimated blood loss and blood transfusion. The incidence of febrile morbidity after elective abdominal hysterectomy was 27 of 62 patients (43.5%) in the metronidazole group and 29 of 62 patients (46.8%) in the placebo group. That patients in both groups had high incidence of postoperative febrile morbidity was not statistically significant. There was low incidence of known cause of febrile morbidity, 6 of 27 patients (22.2%) in the metronidazole group and 6 of 23 patients (20.7%) in the placebo group.

Conclusion: There was no difference in the febrile morbidity rate between both groups. The results do not support the use of 500 mg oral metronidazole prophylaxis for preventing febrile morbidity after elective abdominal hysterectomy.

Key word: abdominal hysterectomy, antibiotic prophylaxis

การผ่าตัดมดลูก เป็นการผ่าตัดที่มีอัตราสูงที่สุดของการผ่าตัดทางนรีเวชกรรม จากสถิติโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ตั้งแต่เดือนตุลาคม 2542 ถึงกันยายน 2543 จำนวนผู้ป่วยที่ผ่าตัดทางนรีเวชกรรมทั้งหมด 1,043 ราย เป็นการผ่าตัดมดลูก 693 ราย

(ร้อยละ 66.4) โดยแบ่งเป็นการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง 548 ราย (ร้อยละ 79) และผ่าตัดมดลูกทางช่องคลอด 145 ราย (ร้อยละ 21)ภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดมดลูกที่สำคัญมี 2 ประการ⁽¹⁾ คือ การเกิดไข้หลังการผ่าตัด (febrile morbidity) และการ

ตกเลือดจากการผ่าตัด การเกิดไข้หลังผ่าตัดเป็นปัญหาที่พบบ่อยหลังการผ่าตัด อุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 28-45 หลังการผ่าตัดทางหน้าท้องหรือช่องเชิงกราน และในการศึกษามากีใช้เป็นตัวชี้วัดการติดเชื้อหลังผ่าตัด ถึงแม้ว่าจะไม่ใช่ตัวชี้วัดที่ถูกต้องที่สุด ซึ่งพบว่าสามารถหาสาเหตุของไข้จากการติดเชื้อหลังผ่าตัดได้ประมาณร้อยละ 36 เท่านั้น^(2,3) การติดเชื้อหลังการผ่าตัด เป็นภาวะแทรกซ้อนที่ไม่พึงประสงค์ก่อให้เกิดปัญหาในการรักษาและทำให้สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาผู้ป่วย มีการศึกษาอย่างกว้างขวางเพื่อลดอุบัติการณ์การติดเชื้อหลังการผ่าตัดมดลูก พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อสูงขึ้นได้แก่ อายุ ระยะเวลาการผ่าตัดที่นานเกิน 2 ชั่วโมง การผ่าตัดมะเร็งและการผ่าตัดร่วมอื่น ๆ ความอ้วน วัณโรคประจำเดือน ระยะเวลาที่นอนโรงพยาบาลก่อนผ่าตัด โรคติดเชื้ออื่น ๆ ก่อนผ่าตัด รวมถึงภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ปริมาณเลือดที่เสียขณะผ่าตัดมากกว่า 1,000 ml ส่วนปัจจัยที่สามารถลดอุบัติการณ์การภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวได้แก่ การเตรียมผู้ป่วย การทำความสะอาดหน้าท้อง การไม่โกนขนหน้าท้อง ความชำนาญของผู้ผ่าตัด การล้างมือ ความสะอาดของห้องผ่าตัด และสิ่งสำคัญที่มีการศึกษากันมาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันคือ การให้ยาปฏิชีวนะ (antibiotic prophylaxis) เพื่อลดอุบัติการณ์การติดเชื้อหลังผ่าตัด หลักสำคัญของการให้ antibiotic prophylaxis คือต้องมีระดับยาในเนื้อเยื่อพอเพียงในการยับยั้งเชื้อที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อ^(1,2,3,4)

การใช้ antibiotic prophylaxis ในการป้องกันการติดเชื้อหลังผ่าตัดทางสูติรีเวชกรรมพบว่าในกลุ่มที่ผ่าตัดมดลูกทางช่องคลอด และการผ่าตัดเด็กออกทางหน้าท้องมีประสิทธิภาพดีในการป้องกันการติดเชื้อหลังผ่าตัด ส่วนกลุ่มที่ผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้องยังมีความเห็นที่แตกต่างกัน แต่มีแนวโน้มว่าน่าจะมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อหลังผ่าตัด สำหรับการเกิดการติดเชื้อ pelvic infection เชื้อที่พบส่วนใหญ่คือ gram negative anaerobic

bacteria ยาที่ใช้เป็น antibi otic prophylaxis ควรมีความสามารถในการลดจำนวน anaerobic bacteria ซึ่งทั้ง metronidazole และ clindamycin น่าจะเป็นยาที่เหมาะสม^(6,6) และจากการศึกษาของ Mittendorf⁽⁷⁾ พบว่ายา cefazolin, metronidazole, tinidazole เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการใช้ป้องกันการติดเชื้อหลังการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง

Nitroimidazole^(8,9,10,11) เป็นยา antiprotozoal และ antimicrobial ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายโดยเฉพาะทางสูติรีเวชกรรม ยาในกลุ่มนี้ที่รู้จักกันดีคือ metronidazole (ใช้มากในสหรัฐอเมริกา) และ tinidazole (ใช้มากในยุโรป) ยาทั้งสองตัวมีประสิทธิภาพในการทำลายเชื้อใกล้เคียงกัน มีการดูดซึมทางระบบทางเดินอาหารได้เร็วและดีมากโดยมีระดับยาใกล้เคียงกับการให้ทางหลอดเลือดดำ (bioavailability 80-100%) และเข้าสู่เนื้อเยื่อในร่างกายได้ดีโดยเฉพาะ vaginal secretion, seminal fluid, saliva และ breast milk

เนื่องจากมีความแตกต่างกันของอุบัติการณ์และประสิทธิภาพในการใช้ยาปฏิชีวนะในการป้องกันการเกิดไข้และการติดเชื้อหลังการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง ตลอดจนชนิดของยาที่ใช้ ดังนั้นวัตถุประสงค์ของการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้จึงต้องการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดไข้หลังการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้องจากการให้ยา metronidazole 500 mg รับประทานก่อนการผ่าตัด

ผู้ป่วยและวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงทดลอง (randomized controlled trial)⁽¹²⁾ โดยคัดเลือกสตรีที่ได้รับการวินิจฉัยโรคแล้วว่าจะต้องรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง และนัดมาเตรียมตัวก่อนผ่าตัด (elective simple abdominal hysterectomy) โดยสมัครใจเข้าร่วมโครงการหลังจากได้รับคำแนะนำถึงผลดีและผลเสียจากการศึกษา ผู้ป่วยจะถูกคัดออกจากการศึกษาทั้งก่อนและระหว่างการศึกษา ถ้าพบปัญหา

ดังต่อไปนี้คือ โรคเบาหวาน มีประวัติการเกิดโรคติดเชื้อ
ในอุ้งเชิงกรานทั้งชนิดเรื้อรังและเฉียบพลัน ภาวะ
ภูมิคุ้มกันบกพร่องจากสาเหตุใดๆ ก็ตาม โรคติดเชื้อ
อื่น ๆ ทั้งชนิดเรื้อรังและเฉียบพลัน โรคอ้วน (body
mass index $>30 \text{ kg/m}^2$) สตรีที่หมดประจำเดือน >1
ปี (menopause) สตรีที่มีประวัติแพ้ยา metro-
nidazole หรือมีข้อห้ามใช้ยา เสียเลือดมากกว่า 1,000
ml ใช้ระยะเวลาการผ่าตัดนานกว่า 2 ชั่วโมง เกิดภาวะ
แทรกซ้อนในการผ่าตัด เช่น bowel or bladder

injury และปัจจัยอื่น ๆ ที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อหลังการผ่าตัด

ผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกในขั้นต้นจะได้รับ
การซักประวัติ ตรวจร่างกาย ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง
เจาะเลือด ขึ้นพื้นฐาน และ การตรวจพิเศษอื่น ๆ
เท่าที่จำเป็นในการเตรียมผู้ป่วยก่อนผ่าตัด บันทึก
ข้อมูลประวัติ ตรวจร่างกาย และผลการตรวจต่าง ๆ
รวมทั้งข้อบ่งชี้การผ่าตัดในครั้งนี้เพื่อคัดเลือกร่วม
ตัวอย่างที่จะศึกษา กลุ่มตัวอย่างที่เข้าทำการศึกษาจะ

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลกลุ่มตัวอย่าง	กลุ่ม metronidazole (n=62)	กลุ่มยาหลอก (n=62)	p
อายุ (ปี)			0.387
mean, (2SD)	44.32 (5.497)	43.40 (6.289)	
range	25-55	8-56	
ระยะเวลาอนรักษานในโรงพยาบาล (วัน)			0.673
mean, (2SD)	7.27 (0.961)	7.403 (1.234)	
range	5-10	5-14	
ชนิดของการผ่าตัด, จำนวน (ร้อยละ)			0.839
- TAH*	14 (22.6)	16 (25.8)	
- TAH+SO†	44 (71.0)	41 (66.1)	
- TAH± SO+appendectomy‡	4 (6.4)	5 (8.1)	
ผู้ทำการผ่าตัด, จำนวน (ร้อยละ)			0.467
- แพทย์ใช้ทุนปีที่ 3 และ 4	29 (46.8)	24 (38.7)	
- แพทย์ประจำ (staff)	33 (55.2)	38 (61.3)	
ระยะเวลาการผ่าตัด (นาที)			0.332
mean, 2SD	70.89 (16.385)	68.14 (14.993)	
range	45-120	40-110	
การรับเลือด จำนวน (ร้อยละ)	7 (11.3)	8 (12.9)	1.00
จำนวนเลือดที่เสียขณะผ่าตัดโดยประมาณ (ml)			0.734
mean (2SD)	337.90 (183.02)	326.613 (186.142)	
range	100-900	100-900	

***TAH** = Total abdominal hysterectomy

†TAH+SO = Total abdominal hysterectomy with palpingo-oophorectomy

†TAH±SO+Appendectomy = Total abdominal hysterectomy with or without salpingo-oophorectomy, and appendectomy

ได้รับการเตรียมตัวก่อนผ่าตัดเหมือนกันทุกราย โดยเริ่มงดน้ำ และอาหารหลังเที่ยงคืน และได้รับสารน้ำทางหลอดเลือดดำ มีการสวนอุจจาระ และสวนล้างช่องคลอดในช่วงเย็น และช่วงเช้าก่อนผ่าตัด ใส่สายสวนปัสสาวะในตอนเช้า โกงขนที่อวัยวะเพศ และหน้าท้อง ในช่วงเช้าที่มีการเตรียมผู้ป่วย เจ้าหน้าที่พยาบาลในเวรปฏิบัติงานจะเป็นผู้ให้ยาโดยวิธีการจับสลากว่าผู้ป่วยรายใดจะได้รับยาจริงหรือยาหลอก วิธีการจับสลากแบบจับออก และบันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกที่จะแยกส่วนไว้ในห้องเตรียมผู้ป่วย โดยผู้ทำการผ่าตัดและผู้ประเมินจะไม่ทราบว่ายผู้ป่วยได้รับยาชนิดใด โดยผู้ป่วยกลุ่มควบคุมจะได้ยาหลอก ส่วนกลุ่มทดลองได้รับยา metronidazole 500 mg ครั้งเดียวก่อนการผ่าตัดไม่เกิน 8 ชั่วโมง

เทคนิคการผ่าตัด โดยวิธีมาตรฐาน แบบ total abdominal hysterectomy โดยแพทย์ใช้ทุนที่มี staff เป็นผู้ควบคุม หรือโดย staff ที่รับผิดชอบดูแลรักษา ผู้ป่วยได้รับการดมยาสลบ การเตรียมผู้ป่วยในห้องผ่าตัดโดยการฟอกหน้าท้องด้วย povidone-iodine scrub ตามด้วยการทาน้ำยา 10% povidone-iodine solution ก่อนปูผ้า บันทึกผลการผ่าตัด ภาวะแทรกซ้อน ระยะเวลา และปริมาณการเสียเลือด และการได้รับ

เลือดในระหว่างการผ่าตัด มีการคัดกลุ่มตัวอย่างออก หลังการผ่าตัดหากพบว่าเข้าเกณฑ์ที่ต้องคัดออก หลังการผ่าตัดผู้ป่วย

การประเมินผลที่ติดผู้ป่วยนิเวศผู้ป่วยทุกราย จะได้รับการดูแลจากเจ้าหน้าที่พยาบาลประจำตึก วัดสัญญาณชีพทุก 4-6 ชั่วโมง โดยวัดอุณหภูมิร่างกายทางรักแร้ (วัดอย่างน้อย 5 นาที) ความดันโลหิต ชีพจร การหายใจ บันทึกผลลงในแบบบันทึก แพทย์ที่รับผิดชอบในการดูแลผู้ป่วยจะเป็นผู้ประเมินภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด และให้การรักษาและวินิจฉัยเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุในกรณีที่ผู้ป่วยมีไข้หลังการผ่าตัด ตามความเห็นของแพทย์ที่ดูแล รวมทั้งการพิจารณาอนุญาตให้กลับบ้าน ขึ้นสุดท้ายนำข้อมูลที่ได้จากแบบบันทึกของผู้ป่วยแต่ละราย รวมทั้งแบบบันทึกแยกส่วนที่บันทึกการได้รับยาของผู้ป่วยแต่ละคน มาวิเคราะห์เมื่อได้จำนวนตัวอย่างครบ เพื่อหาความสัมพันธ์ของทั้ง 2 กลุ่มตัวอย่างโดยใช้ค่า mean, range, standard deviation และ Chi-square การวิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบใช้ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (p-value=0.05) คำนวณโดยใช้คอมพิวเตอร์โปรแกรม Epi Info.version 6.04b

ตารางที่ 2 ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดมดลูก

ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด	กลุ่ม metronidazole (n=62) จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มยาหลอก (n=62) จำนวน (ร้อยละ)	p
Myoma uteri	41 (66.1)	45 (72.6)	0.433
Ovarian tumor	3 (4.8)	0	
Cervical intraepithelial neoplasia	8 (12.9)	6 (9.7)	
Endometriosis	9 (14.5)	9 (14.5)	
Mental retard	0	1 (1.6)	
Endometrium hyperplasia	0	1 (1.6)	
Molar pregnancy	1 (1.6)	0	
รวม	62 (100)	62 (100)	

ตารางที่ 3 ภาวะการเกิดไข้หลังการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง

ภาวะการเกิดไข้	กลุ่ม metronidazole (n=62) จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มยาหลอก (n=62) จำนวน (ร้อยละ)	p-value
การเกิดไข้หลังการผ่าตัด (febrile morbidity)	27 (43.5)	29 (46.8)	0.856
สาเหตุของการเกิดไข้			
- ไข้ที่ไม่ทราบสาเหตุ	21 (77.8)	23 (79.3)	0.728
- ไข้ที่ทราบสาเหตุ	6 (22.2)	6 (20.7)	
- Upper respiratory tract infection	2 (3.2)	2 (3.2)	
- Urinary tract infection	4 (6.4)	2 (3.2)	
- Wound infection	0	0	
- Pelvic abscess	0	1 (1.6)	
- Vaginal stump infection	0	1 (1.6)	
การให้ยาปฏิชีวนะในกลุ่มที่มีไข้หลังการผ่าตัด	6 (22.2)	7 (24.1)	1.00

นิยามศัพท์

Prophylaxis antibiotic: การให้ยาปฏิชีวนะก่อน หรือหลังการผ่าตัดโดยที่ยังไม่มีสาเหตุจากการติดเชื้อมาก่อนเพื่อหวังผลในการป้องกันการเกิดการติดเชื้อหลังการผ่าตัด

Febrile morbidity: ภาวะไข้หลังผ่าตัดที่มีอุณหภูมิสูงกว่าหรือเท่ากับ 38 องศาเซลเซียส ตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป และวัดห่างกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมง ยกเว้น 24 ชั่วโมงแรกหลังการผ่าตัด (วัดทางรักแร้)

Elective abdominal hysterectomy: การผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้องแบบไม่ฉุกเฉิน

Wound infection: มีไข้ แผลอักเสบ กดเจ็บ มีน้ำเหลือง หนองจากแผลผ่าตัด

Infection of vaginal stump: อักเสบแดง มีน้ำเหลือง หนอง กดเจ็บบริเวณแผลภายในช่องคลอด

Pelvic infection: มีไข้ ปวดบริเวณท้องน้อย มักเกิดร่วมกับการติดเชื้อของแผลทางช่องคลอด

ผลการศึกษา

จากการศึกษาประสิทธิภาพของการให้ยา metronidazole 500 mg รับประทานเพื่อป้องกัน

การเกิดไข้หลังการผ่าตัดมดลูกแบบไม่ฉุกเฉิน ในสตรีที่มีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดมดลูกตั้งแต่เดือน กันยายน 2544 ถึง มกราคม 2545 มีกลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัยตามเกณฑ์เบื้องต้นก่อนการผ่าตัด 144 ราย แบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็น 2 กลุ่มโดยวิธีการสุ่มจับชนิดของยาเพื่อรับประทานก่อนการผ่าตัดไม่เกิน 8 ชั่วโมง กลุ่มที่ 1 จำนวน 74 ราย ได้ยา metronidazole 500 mg รับประทานครั้งเดียว กลุ่มที่ 2 จำนวน 70 ราย ได้ยาหลอก กลุ่มตัวอย่างถูกคัดออก ระหว่างการทำการผ่าตัด 20 ราย (กลุ่มที่ได้ยา metronidazole 12 ราย กลุ่มที่ได้ยาหลอก 8 ราย) แบ่งเป็นกลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัดตามเกณฑ์ 6 ราย มีหนองในรังไข่และท่อนำไข่ 1 ราย มะเร็งรังไข่ 1 ราย เสียเลือดมากกว่า 1,000 ml 6 ราย ใช้ระยะเวลาการผ่าตัดนานกว่า 2 ชั่วโมง 4 ราย ภาวะแทรกซ้อนในการผ่าตัด 2 ราย (เลือดออกที่แผลช่องคลอดหลังผ่าตัดทันที 1 ราย ตัดท่อไต 1 ราย) จำนวนกลุ่มตัวอย่างเก็บครบตามจำนวน 124 รายแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ยา metronidazole 62 ราย และกลุ่มที่ได้ยาหลอก 62 ราย ไม่มีผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษาระหว่างติดตามผลหลังการผ่าตัด ทั้งสองกลุ่มไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากการรับประทานยาก่อนการผ่าตัด เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ปวด

ไม่สบายท้อง รวมทั้งไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากการดมยาสลบ

จากตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่มที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยในการติดเชื้อหลังการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง โดยจำแนกตามอายุเฉลี่ย ระยะเวลาการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล วิธีการผ่าตัด ผู้ทำการผ่าตัด ระยะเวลาการผ่าตัด การได้รับเลือด จำนวนเลือดที่เสียโดยประมาณพบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับยา metronidazole และกลุ่มที่ได้ยาหลอก

จากตารางที่ 2 แสดงข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดของกลุ่มตัวอย่าง พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติของข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้องของทั้งสองกลุ่ม โดยข้อบ่งชี้ที่พบมากที่สุดได้แก่ เนื้องอกมดลูกชนิดไม่ร้ายแรง (myoma uteri) ซึ่งในกลุ่มที่ได้รับยาพบ 41 ราย จาก 62 ราย (ร้อยละ 66.1) และในกลุ่มที่ได้ยาหลอกพบ 45 ราย จาก 62 ราย (ร้อยละ 72.6)

ตารางที่ 3 แสดงภาวะการเกิดไข้หลังการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้องของกลุ่มตัวอย่างพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติของการเกิดไข้หลังผ่าตัดของทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้รับยา metronidazole พบ 27 ราย จาก 62 ราย (ร้อยละ 43.5) และกลุ่มที่ได้ยาหลอกพบ 29 ราย จาก 62 ราย (ร้อยละ 46.8) ส่วนสาเหตุของการเกิดไข้พบว่า ส่วนใหญ่ไม่ทราบสาเหตุในกลุ่มที่ได้รับยา metronidazole ไม่ทราบสาเหตุของการเกิดไข้ 21 ราย จาก 27 ราย (ร้อยละ 77.8) กลุ่มที่ได้ยาหลอก 23 ราย จาก 29 ราย คิดเป็นร้อยละ 79.3 สาเหตุของการเกิดไข้ที่พบเฉพาะในกลุ่มที่ใช้ยาหลอกได้แก่ เป็นหนองในอุ้งเชิงกราน (pelvic abscess) 1 ราย จาก 62 ราย (ร้อยละ 1.6) และเป็นหนองที่แผลในช่องคลอด (vaginal stump infection) 1 ราย จาก 62 ราย (ร้อยละ 1.6) ทั้งสองกลุ่มไม่พบการติดเชื้อแผลหน้าท้อง มีการใช้ยาปฏิชีวนะในกลุ่มที่มีไข้หลังการผ่าตัด 6 ราย จาก 27 ราย (ร้อยละ 22.2) ของกลุ่มที่ได้ยา metronidazole และ 7 ราย

จาก 29 ราย (ร้อยละ 24.1) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

วิจารณ์

การเกิดไข้หลังการผ่าตัดมดลูก (febrile morbidity) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยที่สุดโดยพบได้ประมาณร้อยละ 26-45 ในการศึกษาครั้งนี้เลือกใช้ การเกิดไข้หลังการผ่าตัด เป็นตัวชี้วัดในการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาปฏิชีวนะ (antibiotic prophylaxis) เพื่อป้องกันการติดเชื้อหลังการผ่าตัด และเลือกใช้ยา metronidazole เป็นตัวทดลอง ซึ่งเป็นยาที่มีผู้ศึกษาไว้ว่ามีประสิทธิภาพดี Mittendorf⁽⁷⁾ ได้ศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าการให้ antibiotic prophylaxis สามารถลดการติดเชื้อโดยรวมจาก ร้อยละ 21.1 เหลือร้อยละ 9 โดยทั้ง metronidazole และ tinidazole เป็นยาสองชนิดที่ใช้กันมากและมีประสิทธิภาพดีในการป้องกันการติดเชื้อหลังการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง metronidazole เป็นยาที่ดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหาร ค่าความเข้มข้นในเลือด 10 mcg/ml หลังรับประทานยา metronidazole 500 mg ใน 1 ชั่วโมง (ค่าความเข้มข้นในเลือดเฉลี่ยในการทำลายเชื้อ 8 mcg/ml) Popkin⁽¹³⁾ ได้ศึกษาพบว่า การใช้ยา metronidazole ชนิดรับประทานและการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อหลังการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง ไม่แตกต่างกัน ดังนั้นการให้ metronidazole 500 mg น่าจะเหมาะสมในการให้ (การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้ไม่ได้ทำการเจาะเลือดเพื่อหาระดับของยาในขณะผ่าตัด) ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนหลังรับประทานยาน้อยที่สุด วิธีรับประทานเป็นวิธีที่ง่ายและสะดวก ปลอดภัยในการใช้ และยังมีราคาถูก และจากการศึกษาในครั้งนี้ไม่พบภาวะแทรกซ้อนจากการรับประทานยา ก่อนการผ่าตัดใด ๆ ของกลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่ม

กลุ่มตัวอย่างในการศึกษาได้รับการคัดเลือกโดยวิธีการสุ่มเพื่อรับยา metronidazole และยาหลอก

พบว่าทั้งสองกลุ่มมี อายุ ระยะเวลาการนอนรักษาตัว ในโรงพยาบาล ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด ผู้ทำการผ่าตัด การได้รับเลือด ระยะเวลาการผ่าตัด และปริมาณเลือดที่เสียขณะผ่าตัดไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งเกณฑ์การคัดเลือกร่วมตัวอย่างเข้าศึกษาจะคัดเฉพาะผู้ที่มีความเสี่ยงต่ำต่อการติดเชื้อเท่านั้น และคัดออกในระหว่างการศึกษา หากพบว่ามีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อสูงโดยการให้ยาปฏิชีวนะเช่น กลุ่มที่เสียเลือดมากกว่า 1,000 ml ผ่าตัดนานกว่า 2 ชั่วโมง และมีภาวะแทรกซ้อนขณะหรือหลังการผ่าตัด ดังนั้นกลุ่มตัวอย่างที่ได้จึงเป็นกลุ่มตัวอย่างที่มีความใกล้เคียงกันมากที่สุดและมีปัจจัยเสี่ยงต่ำในการติดเชื้อหลังการผ่าตัดทำให้ข้อมูลที่ได้จากการศึกษามีความน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้นจากผลการศึกษาครั้งนี้พบว่าอุบัติการณ์การติดเชื้อหลังการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้องแบบไม่ฉุกเฉินของกลุ่มที่ได้รับยา metronidazole พบร้อยละ 43.6 และในกลุ่มที่ได้ยาหดร้อยละ 46.8 ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติของทั้งสองกลุ่ม และอุบัติการณ์ใกล้เคียงกับที่มีผู้รวบรวมไว้ประมาณร้อยละ 28-45⁽³⁾ แต่ผลการศึกษาประสิทธิภาพของยา metronidazole ชัดแย้งกับของ Dhar⁽¹⁴⁾ ที่เคยศึกษาไว้ว่าการรับประทานยากลุ่มดังกล่าวโดยวิธีรับประทานก่อนการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้องสามารถลดการติดเชื้อได้จากร้อยละ 36 เหลือร้อยละ 14 และลดการติดเชื้อหลังการผ่าตัดจากร้อยละ 28 เหลือร้อยละ 8 และของ Metten-dorf⁽⁶⁾ ที่ทำการศึกษารวม (meta-analysis) ซึ่งพบว่าการใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อหลังการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง สามารถลดอุบัติการณ์การติดเชื้อหลังการผ่าตัดได้โดยลดจากร้อยละ 21 เหลือร้อยละ 9 โดยเฉพาะยา metronidazole เหลือร้อยละ 6.3 อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.015$) อย่างไรก็ตามยังมีการศึกษาอื่น ๆ ที่มีผลการศึกษาแสดงว่ายาปฏิชีวนะไม่สามารถลดการติดเชื้อหลังการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้องได้เหมือนกับการศึกษาครั้งนี้ โดย

การศึกษาของ Henriksson⁽¹⁵⁾ พบว่าการให้ยา metronidazole สามารถลดการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดได้จากร้อยละ 12 เหลือร้อยละ 6 แต่ไม่มีความแตกต่างกันของการติดเชื้อหลังการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้องเช่นเดียวกับการศึกษาของ Hemsell⁽¹⁶⁾ ในการให้ยา cefoxitin ฉีดเข้าหลอดเลือดดำเพื่อป้องกันการติดเชื้อหลังการผ่าตัดมดลูกแบบไม่ฉุกเฉินพบว่าสามารถลดการติดเชื้อที่รุนแรงจากร้อยละ 32 เหลือร้อยละ 12 ได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในการลดการติดเชื้อหลังการผ่าตัด โดยพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาให้หลังการผ่าตัดคิดเป็นร้อยละ 42 และในกลุ่มที่ไม่ได้ยาพบเพียงร้อยละ 34 Vincelette⁽¹⁷⁾ ได้ศึกษาการใช้ยา metronidazole โดยวิธีการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และ Evaldson⁽¹⁸⁾ ได้ศึกษาการใช้ยา tinidazole โดยวิธีการฉีดเข้าหลอดเลือดดำทั้งสองการศึกษา ได้ข้อสรุปที่เหมือนกันว่าไม่มีข้อมูลในการสนับสนุนการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อหลังการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง ซึ่งยังมีการศึกษาอื่นที่มีผลการศึกษาใกล้เคียงกัน^(6,19,20) ที่พบว่าการใช้ยาปฏิชีวนะไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อ และการติดเชื้อหลังการผ่าตัดได้เช่นกัน ส่วนสาเหตุการติดเชื้อหลังการผ่าตัดมดลูกในการศึกษาครั้งนี้พบเพียงร้อยละ 22.2 ในกลุ่มที่ได้รับยา metronidazole และร้อยละ 20.7 ในกลุ่มที่ได้รับยาหดรอก ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาของ อำนวยพันธ์สุกศิริ⁽²¹⁾ ที่ได้ศึกษาไว้ว่าสามารถหาสาเหตุการติดเชื้อ หลังการผ่าตัดมดลูกได้ร้อยละ 36 ในกลุ่มตัวอย่างที่เกิดเชื้อหลังผ่าตัดส่วนใหญ่ที่ไม่ทราบสาเหตุการติดเชื้อจากการสังเกตในการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมักจะมีไข้ใน 48 ชั่วโมงแรก และไข้ไม่สูงมาก ส่วนใหญ่หายได้เองหลังจากผู้ป่วยถอดสายสวนปัสสาวะ สายน้ำเกลือ ลูกจากเตี๋ยได้ โดยไม่ได้ให้การรักษาใด ๆ ดังนั้นอาจจะสรุปได้ว่า การติดเชื้อหลังการผ่าตัดมดลูกส่วนใหญ่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อหลังการผ่าตัด และไม่จำเป็นต้องให้การรักษาทุกราย Shackelford⁽²²⁾ ได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ของการติดเชื้อและการติดเชื้อหลังการ

ผ่าตัดทางช่องคลอดพบว่า การใช้ใช้เป็นตัวชี้วัดการติดเชื้อหลังการผ่าตัดมีค่า sensitivity ร้อยละ 40 ค่า specific ร้อยละ 98 ค่า positive predictive value ร้อยละ 26 ค่า negative predictive value ร้อยละ 94 ส่วนการติดเชื้อที่เกิดหลังการผ่าตัดในการศึกษาครั้งนี้มีอุบัติการณ์ต่ำทั้งสองกลุ่มตัวอย่าง และไม่มีมีความแตกต่างกันทางสถิติ โดยพบการติดเชื้อทางเดินหายใจ 2 ราย (ร้อยละ 3.2) ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ 4 ราย (ร้อยละ 6.4) ในกลุ่มที่ได้รับยา metronidazole และ พบการติดเชื้อทางเดินหายใจ 2 ราย (ร้อยละ 3.2) ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ 2 ราย (ร้อยละ 3.2) เป็นที่น่าสังเกตว่าในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดทางหน้าท้องของทั้งสองกลุ่ม อาจเนื่องจากผู้ป่วยไม่ได้อยู่ประเมนจนครบวันที่ตัดไหม (อนุญาตให้กลับบ้านเมื่อไม่มีไข้ และไม่มีอาการแสดงว่ามีการติดเชื้อในระบบต่าง ๆ แล้ว) ส่วนการติดเชื้อที่รุนแรงมี 2 ราย คือ มีหนองในอุ้งเชิงกราน (pelvic abscess) ต้องได้รับการเจาะระบายหนองทางช่องคลอดร่วมกับให้ยาปฏิชีวนะ และอีกรายมีการติดเชื้อที่แผลช่องคลอดมีหนองไหลทางช่องคลอด ได้รับยาปฏิชีวนะเพียงอย่างเดียว โดยทั้ง 2 ราย เป็นกลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่เนื่องจากมีอุบัติการณ์การติดเชื้อหลังการผ่าตัดจากการศึกษาครั้งนี้ต่ำมาก จึงไม่อาจสรุปได้ว่าการให้ยาปฏิชีวนะจะป้องกันการติดเชื้อที่รุนแรงได้

จากผลการศึกษาครั้งนี้และจากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง อาจสรุปได้ว่าการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการเกิดไข้ และการติดเชื้อหลังการผ่าตัดมดลูกแบบไม่ฉุกเฉินและมีความเสี่ยงต่ำต่อการติดเชื้อไม่น่าจะมีประโยชน์ ควรเลือกให้ยาเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อหลังการผ่าตัดเท่านั้น ซึ่งน่าจะมีประโยชน์มากกว่า

สรุป

ในการศึกษาเรื่องการให้ยา metronidazole

500 mg รับประทานครั้งเดียวก่อนการผ่าตัด เพื่อป้องกันการเกิดไข้หลังการผ่าตัดมดลูกแบบไม่ฉุกเฉิน และมีความเสี่ยงต่ำต่อการติดเชื้อ พบว่ากลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 124 รายแบ่งเป็น 2 กลุ่มโดยวิธีการสุ่ม กลุ่มที่ 1 จำนวน 62 ราย คือ กลุ่มที่ได้รับยา metronidazole และกลุ่มที่ 2 จำนวน 62 ราย ได้รับยาหลอก ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในด้านอายุ จำนวนวันที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาล ผู้ทำการผ่าตัด ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด ชนิดของการผ่าตัด การรับเลือด ปริมาณการเสียเลือดเฉลี่ย การเกิดไข้หลังการผ่าตัด พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา metronidazole มีไข้หลังการผ่าตัดร้อยละ 43.5 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีไข้ร้อยละ 46.8 ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ สาเหตุของการเกิดไข้หลังการผ่าตัดได้ร้อยละ 22.2 ในกลุ่มที่ได้รับยา metronidazole และร้อยละ 20.7 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จากการศึกษาพบว่า การให้ยา metronidazole 500 mg รับประทานก่อนการผ่าตัด ไม่สามารถลดการเกิดไข้หลังการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้องแบบไม่ฉุกเฉินได้

เอกสารอ้างอิง

1. Calarke-Pearson DL, Olt GJ, Rodriguez GC, Boente MP. Preoperative evaluation and postoperative management. In: Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, editors. Novak's gynecology. 12th ed. Baltimore: Williams & Wilkins;1999. p. 561-8.
2. Hager WD. Post operative infection: prevention and management. In: Rock JA, Thompson JD, editors. Te linde's operative gynecology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Raven;1997. p. 233-1.
3. Di Saia PJ, Walker JL, Gold MA. Perioperative care. In: Scott JR, Di Saia PJ, Hammond CB, Spellacy WN, editors. Danforth's obstetrics & gynecology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;1999. p. 703-8.
4. Hager WD. Postoperative infection: prevention and management. In: Schwartz SI, Shires GT,

- Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC, editors. Principle of surgery. 7th ed. Singapore: McGraw-Hill;1999. p. 131-3.
5. Ledger WJ. Current problems in antibiotic treatment in obstetric and gynecology. *Rev Infect Disease* 1985;7 [suppl 4]: 679-9.
 6. Hirsch HA. Prophylactic antibiotics in obstetrics and gynecology. *Am J Med* 1985;78 [suppl 6B]: 170-6.
 7. Mittendorf R, Aronson MP, Berry RE, et al. Avoiding serious infections associated with abdominal hysterectomy: a meta-analysis of antibiotic prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1119-24.
 8. Tracy JW, Websten LT. Drug used in the chemotherapy of protozoal infection. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG. The pharmacological basic of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill;1996. p. 995-8.
 9. Clark WG, Brater DC, Johnson AR. Pharmacokinetic characteristic of drug: Gothh's medical pharmacology. 13th ed. St. Louis: Mosby Year book;1992. p. 789.
 10. Anderson PO, Knoben JE, Troutman WG. Clinical drug data: miscellaneous antimicrobials. 9th ed. Stamford: Appleton & Lange;1999. p. 185-7.
 11. Shannon MT, Wilson BA, Stang C. Health professional drug guide: metronidazole. Stamford: Appleton & Lange; 2000. p. 912-5.
 12. ประทักษ์ โอประเสริฐสวัสดิ์. การวิจัยเชิงทดลอง. ใน: รมชัย อธิสุข, ศิริกานต์ บริบูรณ์หิรัญสาร, พรหมเพ็ญ รัตติกาลสุขะ, บรรณาธิการ. ระเบียบวิจัย. พิมพ์ครั้งที่ 6. กรุงเทพฯ: ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย; 2544. หน้า 312-33.
 13. Popkin DR, Martinez LA, Carswell GA. Metronidazole in the prophylaxis of anaerobic infections in gynecologic surgery. *Surgery* 1993;93:180-4.
 14. Dhar KK, Dhall GI, Ayyagari A. Tinidazole prophylaxis in elective abdominal hysterectomy. *Int J Gynaecol Obstet* 1993;42:121-5.
 15. Henriksson L, Frick G, Kullander S, Sandholm LE, Ursing J, Cederberg A. Metronidazole prophylaxis to prevention infection after total abdominal hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:116-19.
 16. Hamsell DL, Reisch J, Nobles B, Hamsell PG. Prevention of major infection after elective abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;147:520-8.
 17. Vincelette GR, Finkelstein F, Aoki FY, et al. Double blind trial of perioperative intravenous metronidazole prophylaxis for abdominal and vaginal hysterectomy. *Surgery* 1983;93(1pt 2):185-9.
 18. Evaldson GR, Lindgren S, Malberg AS, Nord CE. Single dose intravenous tinidazole prophylaxis in abdominal hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:361-5.
 19. Sutthijumroon S, Chandeying V, Tungphaisal S. Efficacy of cefoxitin in the prevention of post-operative infection in abdominal hysterectomy. *Asia Oceania J Obstet Gynecol* 1990;16:347-51.
 20. สัมพันธ์ พันธุ์ทิพย์แพทย์, เมธา ทรงธรรมวัฒน์, ศรีสุดา ไทยเลิศ. การใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อในการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้องที่โรงพยาบาลอุดรธานี. *วารสารการแพทย์เครือข่าย* 6/2 2541;5:13-22.
 21. อำนวย คัมภ์ศุกศิริ, ระพี เจริญวัฒนานนท์. ภาวะไข้ภายหลังการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้องในโรงพยาบาลราชวิถี. *วารสารโรงพยาบาลราชวิถี* 2542;10:45-55.
 22. Shackelf DP, Hoffman MK, Davies MF, Kaminski PF. Predictive value for infection of febrile morbidity after vaginal surgery. *Obstet Gynecol* 1999;93:928-31.