

# ภาวะเลือดออกผิดปกติ จากโพรงมดลูก: การวินิจฉัยและรักษา (abnormal uterine bleeding: diagnosis and management)

จาริกา วัตราสชญ์

## บทนำ

ภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูก (abnormal uterine bleeding, AUB) เป็นหนึ่งในความผิดปกติทางนรีเวชที่พบบ่อยที่สุด โดยพบได้ถึงร้อยละ 3-30 ในสตรีวัยเจริญพันธุ์<sup>(1)</sup> โดยอาจมีสาเหตุที่แตกต่างกันไปของผู้ป่วยแต่ละราย ความรู้ความเข้าใจในกลไกการเกิดเลือดออกผิดปกติจะทำให้แพทย์ผู้ดูแลสามารถวินิจฉัย และรักษาภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยรายนั้น ๆ ได้อย่างถูกต้องและมีประสิทธิภาพ ในบทนี้จะกล่าวถึงการวินิจฉัยและการรักษาภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกเป็นสำคัญ

## นิยามของภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูก

ภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูก (abnormal uterine bleeding, AUB) หมายถึงภาวะที่มีเลือดออกจากโพรงมดลูกที่มีลักษณะอย่างใดอย่างหนึ่งผิดปกติ โดยไม่ได้เกิดจากภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ ซึ่งอาจผิดปกติในแง่ของ ความสม่ำเสมอ (regularity), ปริมาณ (volume), ความถี่ (frequency) หรือ ระยะเวลาในการมีประจำเดือน (duration) เพียงอย่างใดอย่างหนึ่งก็ได้ ทั้งนี้ลักษณะของอาการเลือดออกผิดปกติแบ่งออกได้เป็นอาการประจำเดือนมามาก (heavy menstrual bleeding, HMB) อาการเลือดออกกระหว่างรอบประจำเดือน (intermenstrual bleeding, IMB) และเลือดออกผิดปกติระหว่างการใช้ฮอร์โมน (unscheduled bleeding)<sup>(1)</sup> โดยในปี พ.ศ. 2561 ทาง the international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) ได้ปรับปรุงและนำเสนอนิยามของภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกขึ้นใหม่ ดังแสดงในตารางที่ 1<sup>(1)</sup>

ตารางที่ 1. ลักษณะของประจำเดือนปกติและผิดปกติตาม the international federation of gynecology and obstetrics and abnormal uterine bleeding system 1 พ.ศ. 2561<sup>(1)</sup>

ลักษณะของประจำเดือน	ปกติ	ผิดปกติ
ความถี่ (frequency)	ประจำเดือนมาทุก 24-38 วัน	ไม่มีประจำเดือน, ถี่กว่าปกติ (<24 วัน), ห่างกว่าปกติ (>38วัน)
ระยะเวลา (duration)	น้อยกว่าเท่ากับ 8 วัน	มากกว่า 8 วัน
ความสม่ำเสมอ (regularity)	สม่ำเสมอ (รอบที่สั้นที่สุดกับรอบที่ยาวที่สุด ต่างกันไม่เกิน 7-9 วัน*)	ไม่สม่ำเสมอ (รอบที่สั้นที่สุดกับรอบที่ยาว ที่สุดต่างกันมากกว่า 8-10 วัน*)
ปริมาณ (volume)**	ปกติ	น้อย หรือ มากกว่าปกติ
เลือดออกผิดปกติระหว่าง รอบประจำเดือน (intermenstrual bleeding)	ไม่มี	มี
เลือดออกผิดปกติในช่วง ระหว่างการใช้ฮอร์โมน	ไม่มี หรือ ไม่ได้ใช้ฮอร์โมน	มี

\*ระยะห่างระหว่างรอบประจำเดือนปกติ (รอบที่สั้นที่สุดกับรอบที่ยาวที่สุด) ต่างกันตามแต่ละช่วงอายุ โดยอายุ 18-25 ปี ต่างกันไม่เกิน 9 วัน อายุ 26-41 ปี ต่างกันไม่เกิน 7 วัน และ อายุ 42-45 ปี ต่างกันไม่เกิน 9 วัน<sup>(2)</sup>

\*\*ปริมาณของประจำเดือนมากหรือน้อยอาศัยการประเมินโดยผู้ป่วยเอง<sup>(3)</sup>

นอกจากนี้ ภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูก ยังแบ่งออกเป็น<sup>(4)</sup>

1. ภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกแบบเฉียบพลัน (acute AUB) หมายถึง ภาวะเลือดออกผิดปกติปริมาณมากที่ต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน เพื่อลดปริมาณหรือป้องกันการเสียเลือดต่อเนื่อง

2. ภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกแบบเรื้อรัง (chronic AUB) หมายถึง ภาวะเลือดออกผิดปกติที่เป็นต่อเนื่อง เป็นระยะเวลานานมากกว่า 6 เดือน

## สาเหตุของภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูก

รอบประจำเดือน (menstruation) เกิดจากการทำงานของระบบต่อมไร้ท่อที่ทำงานร่วมกันอย่างปกติ ระหว่างไฮโปทาลามัส ต่อมใต้สมอง และรังไข่ (hypothalamo-pituitary-ovarian, HPO axis) ทำให้เกิดการกระตุ้นการไข่ตก (ovulatory response) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนดังกล่าวจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุโพรงมดลูก และหลุดลอกออกมาเป็นเลือดประจำเดือนในแต่ละรอบเดือน<sup>(5)</sup> ทั้งนี้รอบประจำเดือนปกติจำเป็นต้องอาศัยการทำงานของระบบ HPO axis, กระบวนการไข่ตก โครงสร้างของอวัยวะระบบสืบพันธุ์ และกระบวนการหยุดเลือดที่ปกติด้วย หากมีระบบใดระบบหนึ่งทำงานผิดปกติไปจะส่งผลให้เกิดเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกได้<sup>(6)</sup>

ในปี พ.ศ. 2554 ได้มีการนำเสนอเพื่อจัดแบ่งสาเหตุของเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกอย่างเป็นระบบมากขึ้น อาศัยหลักการในการแบ่งจากอาการแสดงทางคลินิกร่วมกับภาพวินิจฉัย โดยมีชื่อเรียกว่าระบบ PALM-COEIN<sup>(7)</sup> ซึ่งมีการปรับในรายละเอียดการแบ่งกลุ่มอีกครั้งในปี พ.ศ. 2561 (ตารางที่ 2<sup>(1)</sup>) โดยการแบ่งตามระบบนี้จะแบ่งสาเหตุออกเป็น 2 กลุ่มหลัก ดังนี้

1. สาเหตุทางโครงสร้าง (structural causes) ซึ่งสามารถวินิจฉัยได้ด้วยภาพวินิจฉัย และ/หรือการตรวจวินิจฉัยโดยจุลพยาธิวิทยา (histopathology) ได้แก่ ตึงเนื้อในโพรงมดลูก (polyps) เยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่แทรกเข้าชั้นกล้ามเนื้อมดลูก (adenomyosis) เนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูก (leiomyomas) มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกหรือเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูกผิดปกติ (malignancy or atypical endometrial hyperplasia)

2. สาเหตุที่ไม่ใช่โครงสร้าง (non-structural causes) คือ ความผิดปกติที่ไม่สามารถตรวจพบได้ด้วยภาพวินิจฉัย อาศัยการวินิจฉัยโดยประวัติและอาการแสดงทางคลินิก ร่วมกับการตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ความผิดปกติของกลไกการแข็งตัวของเลือด (coagulopathies) ความผิดปกติของกระบวนการไข่ตก (ovulatory disorders) เยื่อบุโพรงมดลูกผิดปกติ (endometrial disorders) ภาวะแทรกซ้อนหรือผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาโรคอื่น ๆ (iatrogenic) และสาเหตุอื่น ๆ ที่ยังไม่สามารถจัดกลุ่มได้ (not otherwise classified)

**ตารางที่ 2.** การประเมินสาเหตุของเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกอย่างเป็นระบบตาม the international federation of gynecology and obstetrics and abnormal uterine bleeding system 2 พ.ศ. 2561<sup>(1)</sup>

Structural	Non-structural
Polyp ติ่งเนื้อในโพรงมดลูก	Coagulopathy ภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ โดยไม่รวมสาเหตุจากยา
Adenomyosis เยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่แทรกเข้าชั้นกล้ามเนื้อมดลูก	Ovulatory dysfunction ความผิดปกติของกระบวนการไข่ตก
Leiomyoma เนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูก	Endometrial disorder ภาวะการอักเสบของเยื่อบุโพรงมดลูก
Malignancy & Hyperplasia มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก มะเร็งกล้ามเนื้อมดลูก และภาวะเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูกผิดปกติ	Iatrogenic สาเหตุจากยา เช่น ยาที่รบกวนการตกไข่ ยาที่ทำให้การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ
	Not otherwise classified ภาวะที่ไม่เข้ากับกลุ่มอื่น ๆ รวมถึง ภาวะผิดปกติของหลอดเลือด เช่น arteriovenous malformation (AVM) และความผิดปกติของรอยแผลผ่าตัดคลอดเดิมที่ตัวมดลูก (isthmocele)

### การวินิจฉัยภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูก

ภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกมีอาการแสดง คือ เลือดออกผิดปกติจากช่องคลอด ซึ่งเกิดได้จากหลายสาเหตุ โดยอาจไม่ได้เป็นเลือดที่ออกจากโพรงมดลูก สาเหตุสำคัญของเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดจะแตกต่างกันออกไปตามกลุ่มอายุของผู้ป่วย<sup>(8, 9)</sup> โดยในเด็กหญิงวัยก่อนมีประจำเดือน สาเหตุที่พบบ่อย คือ สิ่งแปลกปลอม การบาดเจ็บ หรือ การติดเชื้อในช่องคลอด ขณะที่วัยรุ่นหลังมีประจำเดือน มักมีสาเหตุจากภาวะไข่ไม่ตก ภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ และภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์<sup>(6, 10)</sup> ในสตรีวัยเจริญพันธุ์จะมีสาเหตุที่หลากหลาย

มากขึ้นทั้ง ภาวะไข่ไม่ตก ภาวะเลือดออกผิดปกติจากการใช้ฮอร์โมนคุมกำเนิด ภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ การติดเชื้อ ระบบต่อมไร้ท่อทำงานผิดปกติ รวมถึงความผิดปกติทางโครงสร้างอวัยวะสืบพันธุ์<sup>(1)</sup> เช่น ตึงเนื้อที่ปากมดลูก ตึงเนื้อในโพรงมดลูก หรือ เนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูก เมื่อเริ่มเข้าสู่วัยใกล้หมดประจำเดือนจะพบภาวะไข่ไม่ตกได้บ่อยขึ้น<sup>(6)</sup> ส่งผลทำให้พบภาวะเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูกผิดปกติพบได้บ่อยขึ้นอีกด้วย และเมื่อเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน สาเหตุที่พบบ่อยที่สุด คือ ภาวะฝ่อแห้งของช่องคลอดและเยื่อบุโพรงมดลูก และผลข้างเคียงของการใช้ฮอร์โมนทดแทน อย่างไรก็ตาม เลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดในสตรีวัยหมดประจำเดือน อาจมีสาเหตุจากมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกได้ร้อยละ 10<sup>(9)</sup> ดังนั้นอันดับแรกในการวินิจฉัย จะต้องแยกภาวะเลือดออกผิดปกติจากช่องคลอดที่มีไม่ได้มีสาเหตุจากโพรงมดลูกออกไปก่อน โดยเฉพาะอย่างยิ่งการมีเลือดออกผิดปกติในสตรีที่เคยมีประจำเดือนมาอย่างสม่ำเสมอ ให้พึงระลึกถึงภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์เอาไว้เสมอ นอกจากนี้การตรวจภายในก็เป็นสิ่งจำเป็นที่จะช่วยแยกโรคที่เกิดจากรอยโรคเฉพาะที่ในช่องคลอดก่อนที่จะไปหาสาเหตุของเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูก

การวินิจฉัยภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกอาศัยข้อมูลจากประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจภาพวินิจฉัย รวมถึงพิจารณาการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมในรายที่จำเป็น<sup>(8)</sup> ประวัติสำคัญที่จะช่วยในการวินิจฉัยควรเป็นข้อมูลที่ครอบคลุมตาม FIGO AUB system 1<sup>(1)</sup> ดังที่แสดงในตารางที่ 1 ได้แก่ ลักษณะของรอบประจำเดือนปกติ ลักษณะของเลือดออกที่ผิดปกติ ในแง่ความสม่ำเสมอ (regularity) ปริมาณ (volume) ความถี่ (frequency) ระยะเวลาในการมีประจำเดือน (duration) และเลือดที่ออกผิดปกตินั้นสัมพันธ์กับช่วงเวลาใดของรอบประจำเดือน เป็นเลือดออกกะปริดกะปรอยระหว่างรอบประจำเดือนหรือสัมพันธ์กับเหตุการณ์ใดเป็นพิเศษหรือไม่ รวมถึงระยะเวลาที่เริ่มมีอาการอาการ อาการร่วมระหว่างที่มีเลือดออกผิดปกติ โรคประจำตัว ประวัติเลือดออกง่าย หรือเลือดออกจากอวัยวะอื่น ๆ ประวัติการใช้ยาฮอร์โมน ยาสมุนไพร หรือยาที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือด โดยลักษณะของเลือดที่ออกจะเป็นส่วนหนึ่งของข้อมูลสำคัญที่ช่วยวิเคราะห์สาเหตุในผู้ป่วยแต่ละราย เช่น

อาการเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดร่วมกับประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ จะทำให้คิดถึงสาเหตุที่สัมพันธ์กับความผิดปกติของกระบวนการไข่ตก (ovulatory dysfunction) เช่น ภาวะไข่ไม่ตก (anovulation) หรือ ภาวะไข่ไม่ค่อยตก (oligoovulation) ซึ่งส่งผลให้ระยะห่างระหว่างรอบเดือนยาวนานขึ้น เนื่องจากไข่ไม่ตกจึงไม่มีการสร้างคอร์ปัส ลูเทียม (corpus luteum) ทำให้ไม่มีการผลิตฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน เยื่อบุโพรงมดลูกจึงได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว (unopposed estrogen) เป็นระยะเวลานาน ส่งผลให้เยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวขึ้น แต่มีความเปราะบาง เนื่องจากมีชั้นสโตรมา (endometrial stroma) ไม่เพียงพอต่อการพยุงเยื่อบุโพรงมดลูก<sup>(6)</sup> ทำให้มี

เลือดออกผิดปกติออกจากโพรงมดลูกได้ (estrogen breakthrough bleeding) ทั้งนี้ลักษณะของเลือดที่ออกผิดปกติจะขึ้นกับระยะเวลาที่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจน หากระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ได้รับมีระดับต่ำ ๆ เลือดออกผิดปกติจะเป็นลักษณะกะปริดกะปรอย ปริมาณไม่มาก แต่เป็นระยะเวลานานได้ แต่หากระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ได้รับเป็นระดับที่ค่อนข้างสูงต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน จะมีลักษณะอาการเลือดออกปริมาณมากอย่างเฉียบพลันตามหลังจากช่วงที่ขาดประจำเดือน (amenorrhea) มานาน ๆ ซึ่งบางครั้งอาจมีความรุนแรงที่ต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน<sup>(9)</sup>

อาการประจำเดือนมามาก (heavy menstrual bleeding, HMB) ในลักษณะที่มีปริมาณเลือดที่ออกมากขึ้น และ/หรือระยะเวลาที่ยาวนานขึ้น ขณะที่ประจำเดือนมาอย่างสม่ำเสมอเป็นรอบ ๆ แสดงให้เห็นกระบวนการไขตกน่าจะทำงานได้ตามปกติ<sup>(5)</sup> แต่มีความผิดปกติอื่นที่ทำให้มีการเสียเลือดมากกว่าปกติ<sup>(8,9)</sup> ซึ่งเป็นได้ทั้งความผิดปกติทางโครงสร้าง เช่น ภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่แทรกเข้าชั้นกล้ามเนื้อมดลูก หรือเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูก และความผิดปกติที่ไม่ใช่โครงสร้างที่ทำให้กระบวนการหยุดเลือดผิดปกติไป ซึ่งอาจจะเป็นความผิดปกติแต่กำเนิด เช่น von Willebrand disease, การขาดปัจจัยในกระบวนการแข็งตัวของเลือด หรือความผิดปกติที่เกิดภายหลัง เช่น การได้รับยาในกลุ่มยับยั้งการแข็งตัวของเลือด เป็นต้น

อาการเลือดออกกระหว่างรอบประจำเดือน (intermenstrual bleeding, IMB) มักจะเกิดจากสาเหตุความผิดปกติทางโครงสร้างที่มีพยาธิสภาพในโพรงมดลูก<sup>(9)</sup> เช่น ตังเนื้อในโพรงมดลูกเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกที่โพรงมดลูก (submucous myoma) เยื่อโพรงมดลูกที่ผิดปกติ หรือมะเร็งเยื่อโพรงมดลูก เป็นต้น ในขณะที่เลือดออกกะปริดกะปรอยตามหลังการมีรอบประจำเดือน (postmenstrual bleeding) ในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติผ่าตัดคลอด อาจคิดถึงความผิดปกติของรอยแผลผ่าตัดคลอดเดิมที่ตัวมดลูก (isthmocoele)<sup>(11)</sup>

เลือดออกผิดปกติระหว่างการใช้ฮอร์โมน (unscheduled bleeding) สามารถเกิดขึ้นได้ระหว่างการให้ยาทั้งกลุ่มฮอร์โมนเอสโตรเจนและกลุ่มฮอร์โมนโปรเจสติน (ฮอร์โมนสังเคราะห์ที่ออกฤทธิ์แบบโปรเจสโทรเจน) เนื่องจากฮอร์โมนทั้งสองชนิดส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเยื่อโพรงมดลูกโดยตรง ในสตรีที่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว หากหยุดทันทีจะมีเลือดออกจากโพรงมดลูกจากระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ต่ำลง (estrogen withdrawal bleeding)<sup>(9)</sup> หรือหากได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียวต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ส่งผลให้เยื่อโพรงมดลูกหนาตัวขึ้นไม่สัมพันธ์กับชั้นสโตรมา<sup>(6)</sup> เกิดความเปราะบางและมีเลือดออกจากโพรงมดลูกได้ (estrogen breakthrough bleeding) เช่นเดียวกัน การให้ฮอร์โมนโปรเจสตินเพียงอย่างเดียวต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน เช่น ใช้อาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนโปรเจสตินอย่างเดียวทั้งชนิดรับประทาน ฉีด หรือฝัง รวมถึงยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม<sup>(12)</sup> ก็สามารถทำให้เกิดเลือดออกผิดปกติ

ปกติได้ (progestogen breakthrough bleeding) จากการที่ฮอร์โมนโปรเจสตินปริมาณสูงส่งผลต่อเยื่อบุโพรงมดลูกมากกว่าฮอร์โมนเอสโตรเจน<sup>(9)</sup> เมื่อได้รับฮอร์โมนโปรเจสตินอย่างต่อเนื่องจะทำให้เยื่อบุโพรงมดลูกบางลง จากการที่ฮอร์โมนออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเยื่อบุโพรงมดลูกทำให้ชั้นสโตรมาบวมขึ้น นอกจากนี้ยังส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดบริเวณเยื่อบุโพรงมดลูก ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดเลือดออกผิดปกติได้<sup>(13-15)</sup>

จากประวัติของผู้ป่วยนำไปสู่การตรวจร่างกายในระบบที่เกี่ยวข้อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการตรวจภายในเพื่อดูรอยโรคภายในช่องคลอดที่อาจเป็นสาเหตุของเลือดออกผิดปกติ ตรวจขนาดของมดลูกว่ามีขนาดโต หรือมีก้อนผิดปกติหรือไม่ จากนั้นจึงพิจารณาการตรวจภาพวินิจฉัยและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย<sup>(1, 8, 9)</sup> ได้แก่

1) ตรวจการตั้งครรภ์ด้วยการตรวจเลือดหรือปัสสาวะ (serum or urine pregnancy test, UPT) เพื่อแยกภาวะเลือดออกผิดปกติที่เกิดจากภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ออกไปก่อนเป็นอันดับแรก

2) การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count, CBC) เพื่อวินิจฉัยภาวะซีด หรือ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) หากตรวจพบภาวะซีดอาจพิจารณาการตรวจวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กโดยการส่งตรวจระดับ serum ferritin เพิ่มเติม

3) การตรวจหาความผิดปกติของกระบวนการแข็งตัวของเลือด (hemostatic disorder) โดยการส่งตรวจระดับ von Willibrand factor, ristocetin cofactor, partial thromboplastin time (PTT), prothrombin time (PT) เป็นต้น ทั้งนี้พิจารณาส่งตรวจเฉพาะรายที่มีประวัติและอาการแสดงที่น่าสงสัย<sup>(16)</sup> โดยพิจารณาจากประวัติดังตารางที่ 3<sup>(16)</sup>

4) การตรวจระดับ serum thyroid-stimulating hormone (TSH) และระดับ serum prolactin ในรายที่มีประวัติสงสัยภาวะไทรอยด์ผิดปกติ เพื่อวินิจฉัยภาวะความผิดปกติของฮอร์โมนไทรอยด์ หรือภาวะโปรแลคตินสูง ซึ่งมีผลรบกวนกระบวนการไข่ตกได้

5) การตรวจหาการติดเชื้อคลาไมเดีย (chlamydia trachomatis infection) โดยวิธีการตรวจสารพันธุกรรม (nucleic acid-based test) ในรายที่มีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อ หรือตรวจร่างกายพบการอักเสบของช่องคลอดหรือปากมดลูก

6) การตรวจระดับ serum progesterone ในช่วงกลางระยะลูเทียล (mid-luteal phase) อาจพิจารณาตรวจในผู้ป่วยบางรายที่ประวัติประจำเดือนไม่ชัดเจนและต้องการยืนยันว่ามีไข่ตกหรือไม่ หากค่า serum progesterone มากกว่า 3 นก./มล. จะถือว่ามีการบวนการไข่ตกเกิดขึ้นในรอบเดือนนั้น<sup>(17)</sup>

**ตารางที่ 3.** ประวัติเบื้องต้นเพื่อคัดกรองภาวะความผิดปกติของกระบวนการแข็งตัวของเลือดในสตรีที่มีประจำเดือนมามาก<sup>(16)</sup>

หากมีประวัติข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ อาจมีสาเหตุจากความผิดปกติของกระบวนการแข็งตัวของเลือด
1. มีเลือดประจำเดือนมามากมาโดยตลอดนับตั้งแต่เริ่มมีประจำเดือนเป็นครั้งแรก
2. เคยมีประวัติข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ ประวัติตกเลือดหลังคลอด ประวัติเสียเลือดมากจากการผ่าตัด ประวัติเสียเลือดมากจากการทำฟัน
3. มีอาการดังต่อไปนี้ตั้งแต่สองข้อขึ้นไป มีอาการฟกช้ำ 1-2 ครั้งต่อเดือน มีเลือดกำเดาไหล 1-2 ครั้งต่อเดือน มีเลือดออกตามไรฟันเป็นประจำ ประวัติครอบครัวมีเลือดออกง่าย

การตรวจภาพวินิจฉัย เพื่อหาสาเหตุความผิดปกติทางโครงสร้างของตัวลูก พิจารณาการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด (transvaginal sonogram, TVS) เป็นอันดับแรก เนื่องจากเป็นเครื่องมือที่สามารถคัดกรองความผิดปกติของโพรงมดลูกและชั้นกล้ามเนื้อมดลูกได้ค่อนข้างดี อย่างไรก็ตามสำหรับความผิดปกติในโพรงมดลูกอาจไม่สามารถวินิจฉัยจากการทำ TVS ได้ทั้งหมด<sup>(18, 19)</sup> ในกรณีที่ย่อยโรค เช่น ตึงเนื้อในโพรงมดลูกมีขนาดเล็ก โดยการตรวจ TVS มีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยย่อยโรคในโพรงมดลูก ร้อยละ 56-62 และ 72-73 ตามลำดับ<sup>(20, 21)</sup> นอกจากนี้การตรวจ TVS เพื่อวัดความหนาของเยื่อโพรงมดลูกยังมีประโยชน์ในกลุ่มสตรีวัยใกล้หมดและวัยหมดประจำเดือนที่มีเลือดออกผิดปกติ หากตรวจพบว่าความหนาของเยื่อโพรงมดลูกบางกว่า 4 มม. จะพบว่าโอกาสในการเกิดเซลล์เยื่อโพรงมดลูกผิดปกติหรือมะเร็งค่อนข้างน้อย<sup>(22)</sup> ไม่จำเป็นต้องทำการตัดชิ้นเนื้อเยื่อโพรงมดลูก (endometrial biopsy) เพื่อส่งตรวจในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่การวัดความหนาของเยื่อโพรงมดลูกในกลุ่มสตรีวัยเจริญพันธุ์ไม่พบประโยชน์มากนักในการแยกโรคมะเร็งเยื่อโพรงมดลูก<sup>(19, 23)</sup> เนื่องจากในสตรีวัยเจริญพันธุ์มีการเปลี่ยนแปลงความหนาของเยื่อโพรงมดลูกตลอดเวลาตามการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนตามรอบเดือน ในกรณีภาพที่ได้จากการทำ TVS ไม่ชัดเจนอาจพิจารณาการตรวจด้วยวิธีอื่นที่มีความไวสูงขึ้น เช่น การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดร่วมกับการฉีดสารน้ำเข้าโพรงมดลูก (saline infusion



sonography, SIS) โดยความไวและความจำเพาะจะเพิ่มขึ้นเป็น ร้อยละ 81-87 และ 86-100 ตามลำดับ ซึ่งมีประสิทธิภาพในการวินิจฉัยใกล้เคียงกับการส่องกล้องโพรงมดลูก (hysteroscopy) ที่มีความไวและความจำเพาะที่ร้อยละ 87-92 และ 85-100 ตามลำดับ<sup>(20, 21)</sup> ทั้งนี้การตรวจวินิจฉัยด้วยการส่องกล้องโพรงมดลูกจะมีประโยชน์เพิ่มเติมที่สามารถทำการผ่าตัดชิ้นเนื้อได้ในครั้งเดียวกันในกรณีที่ตรวจพบติ่งเนื้อในโพรงมดลูก อย่างไรก็ตามการพิจารณาว่าจะใช้เครื่องมืออะไรในการตรวจก็ขึ้นกับความเหมาะสมของผู้ป่วย และความพร้อมของแต่ละสถานพยาบาลด้วย ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็นวัยรุ่น หรือสตรีที่ไม่เคยมีเพศสัมพันธ์มาก่อนอาจทำให้การตรวจทางช่องคลอดเป็นไปได้อย่างยาก อาจพิจารณาการตรวจด้วยวิธีอื่น เช่น การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางหน้าท้อง (transabdominal ultrasonogram, TAS), การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging, MRI) หรือการส่องกล้องโพรงมดลูกภายใต้การดมยาสลบ ตามความเหมาะสม<sup>(1, 8)</sup>

การตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial sampling) ไม่ได้จำเป็นต้องทำในผู้ป่วยทุกราย แต่พิจารณาทำเฉพาะในรายที่มีความเสี่ยงในการเกิดเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูกผิดปกติหรือมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ซึ่ง โดยอาศัยการประเมินปัจจัยเสี่ยงเฉพาะบุคคล<sup>(1)</sup> เช่น อายุ ภาวะอ้วน ภาวะไข่ไม่ตก ลักษณะที่พบจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง รวมถึงปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรม โดยเฉพาะอย่างยิ่งประวัติครอบครัวที่มีกลุ่มอาการ Lynch syndrome ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในช่วงชีวิตได้ถึงร้อยละ 60 ทั้งนี้เนื่องจากอุบัติการณ์การเกิดเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูกผิดปกติและมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกพบมากขึ้นตามอายุ อย่างไรก็ตามปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญมากกว่า คือ ระยะเวลาที่ผู้ป่วยสัมผัสฮอร์โมนเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว (unopposed estrogen)<sup>(24, 25)</sup> และปัจจัยทางอายุเพียงอย่างเดียวอาจไม่ใช่ปัจจัยสำคัญมากนัก<sup>(26)</sup> ในอดีตทั้ง national institute for health and care excellence (NICE) ของสหราชอาณาจักร และ the american college of obstetricians and gynecologists (ACOG) มีคำแนะนำที่ตรงกันในการตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูกในสตรีอายุมากกว่า 45 ปีทุกรายที่มีเลือดออกผิดปกติ<sup>(8, 27)</sup> แต่ล่าสุดทาง NICE ได้มีการปรับปรุงคำแนะนำในปี พ.ศ. 2564 โดยให้พิจารณาการตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูกจากอาการของผู้ป่วยเป็นหลักโดยไม่ใช้เกณฑ์ด้านอายุ โดยทั่วไปพิจารณาการตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูกในผู้ป่วยดังต่อไปนี้<sup>(1, 3)</sup>

มีอาการเลือดออกกระหว่างรอบประจำเดือน เลือดประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ หรือประจำเดือนมานาน ๆ ครั้ง แต่ครั้งละปริมาณมาก ร่วมกับมีภาวะอ้วน หรือ ภาวะไข่ไม่ตกเรื้อรัง (polycystic ovary syndrome)

ผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านฮอร์โมนเอสโตรเจน เช่น tamoxifen

ผู้ป่วยที่ยังคงมีเลือดออกผิดปกติอย่างต่อเนื่องแม้ได้รับการรักษาแล้ว หรือไม่พบสาเหตุอื่นที่อธิบายอาการได้

ทั้งนี้วิธีการตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูก สามารถทำได้หลายวิธี โดยวิธีที่ง่ายที่สุดที่สามารถทำได้โดยทั่วไปในคลินิกนรีเวช คือ การใช้หลอดดูดเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial biopsy pipelle) ซึ่งมีความสะดวก เจ็บน้อยกว่า และสามารถให้ผลวินิจฉัยได้ไม่แตกต่างจากการขูดมดลูก<sup>(28-30)</sup> โดยมีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยเยื่อบุโพรงมดลูกผิดปกติที่ร้อยละ 67 และ 75 ตามลำดับ และมีค่าทำนายเมื่อผลเป็นลบ (negative predictive value) สำหรับมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกสูงถึงร้อยละ 99<sup>(31)</sup> สำหรับข้อบ่งชี้ในการขูดมดลูก ยังคงมีอยู่ในผู้ป่วยบางราย เช่น ชิ้นเนื้อที่ได้จากการใช้หลอดดูดไม่เพียงพอต่อการวินิจฉัย ไม่สามารถใช้หลอดดูดได้ที่คลินิก เนื่องจากปากมดลูกตีบหรือผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อความเจ็บปวดได้ และในกรณีที่อาการเลือดออกผิดปกติยังคงเป็นต่อเนื่อง ขณะที่ผลชิ้นเนื้อที่ได้จากการดูดเยื่อบุโพรงมดลูกปกติ อย่างไรก็ตามในสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการส่องกล้องโพรงมดลูกแบบผู้ป่วยนอก อาจพิจารณาใช้เป็นการตรวจอันดับแรกในรายที่สงสัยพยาธิสภาพในโพรงมดลูก เนื่องจากสามารถวินิจฉัยรอยโรคและทำการตัดชิ้นเนื้อในบริเวณที่สงสัยได้เฉพาะจุด (targeted biopsy) รวมถึงทำการรักษาได้ในครั้งเดียวกัน<sup>(3, 9)</sup>

### การรักษาภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกแบบเฉียบพลัน

เนื่องจากภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกแบบเฉียบพลัน (acute AUB) เป็นภาวะที่มีเลือดออกผิดปกติปริมาณมากที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน เพื่อป้องกันการสูญเสียเลือดต่อเนื่องโดยการรักษามีทั้งการใช้ยาและการผ่าตัด ทั้งนี้การเลือกใช้ยาอย่างเหมาะสมจะเป็นการรักษาเบื้องต้นที่สามารถช่วยลดปริมาณเลือดที่ออกได้ ส่วนการผ่าตัดก็มีความจำเป็นในบางกรณี โดยปัจจัยในการพิจารณาการใช้ยาหรือผ่าตัด ขึ้นกับอาการและความคงที่ของสัญญาณชีพ ปริมาณเลือดที่ออก โรคประจำตัวและข้อห้ามในการใช้ยา รวมถึงการตอบสนองต่อการรักษาที่ใช้รักษา ซึ่งแตกต่างกันออกไปในผู้ป่วยแต่ละราย

ยาฮอร์โมนขนาดสูงมักจะเป็นตัวเลือกลำดับแรกในการใช้หยุดภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ไม่ได้มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับเลือดออกผิดปกติอยู่เดิม<sup>(4)</sup> เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการหยุดเลือดได้ดี สามารถใช้ได้ทั้งฮอร์โมนเอสโตรเจน ฮอร์โมนโปรเจสติน หรือ ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม โดยยาแต่ละตัวจะมีกลไกในการหยุดเลือดและวิธีบริหารยาแตกต่างกันไปดังนี้

1. ฮอร์โมนเอสโตรเจนขนาดสูง จะทำให้เกิดการเจริญเติบโตของเยื่อบุโพรงมดลูกอย่างรวดเร็ว กระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือดที่มาเลี้ยงมดลูก (uterine arteries) ทำให้เกิดการเกาะกันของเกร็ดเลือด และเกิดเป็นก้อนเลือดในหลอดเลือดแคปิลารี<sup>(32-34)</sup> ซึ่งมีประสิทธิภาพในการหยุดเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกแบบเฉียบพลันได้อย่างมีประสิทธิภาพ แม้ในผู้ป่วยที่มีความ

ผิดปกติทางโครงสร้าง เช่น ตึงเนื้อในโพรงมดลูก เซลล์เยื่อโพรงมดลูกผิดปกติ หรือ เยื่อโพรงมดลูกอักเสบก็ตาม<sup>(35)</sup> นอกจากนี้กรณีที่ตรวจ TVS พบความหนาของเยื่อโพรงมดลูกบางกว่า 5 มม. พบว่าการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนจะได้ผลดีกว่าการใช้ฮอร์โมนโปรเจสติน หรือยาฮอร์โมนรวมเอสโตรเจน-โปรเจสติน<sup>(9)</sup> โดยวิธีการบริหารยาตามคำแนะนำ คือ conjugated equine estrogen (CEE) ขนาด 25 มก.ทางหลอดเลือดดำ ทุก 4-6 ชั่วโมงเป็นระยะเวลาไม่เกิน 24 ชั่วโมง<sup>(4, 32)</sup> อ้างอิงจากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial, RCT) ที่มีผู้เข้าร่วมวิจัย 34 ราย พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ CEE ขนาดสูงทางหลอดเลือดดำ สามารถหยุดเลือดออกภายใน 8 ชั่วโมงได้ถึงร้อยละ 72 เปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอกที่หยุดเลือดออกได้เพียงร้อยละ 38<sup>(35)</sup> เพื่อจำกัดระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว พิจารณาการใช้ยา CEE ขนาดสูงไม่เกิน 24 ชั่วโมง ตามด้วยการใช้ยาในกลุ่มฮอร์โมนโปรเจสติน หรือยากุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 10-14 วันเพื่อควบคุมอาการ<sup>(32)</sup> สำหรับข้อห้ามในการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนขนาดสูง คือ ภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน มะเร็งเต้านม และการทำงานของตับผิดปกติ<sup>(4)</sup>

2. ฮอร์โมนโปรเจสตินขนาดสูง จะช่วยพยุงความเปราะบางของเยื่อโพรงมดลูก (stabilizing endometrial fragility) หยุดการเจริญเติบโตของเยื่อโพรงมดลูกผ่านกระบวนการ apoptosis หยุดการเจริญเติบโตของหลอดเลือด (inhibit angiogenesis) และกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงฮอร์โมนเอสโตรเจนจาก estradiol เป็น estrone ซึ่งเป็นเอสโตรเจนที่มีฤทธิ์อ่อนกว่า<sup>(32)</sup> โดยวิธีบริหารยาที่ได้รับคำแนะนำ<sup>(4, 32)</sup> คือ medroxy progesterone acetate (MPA) ขนาด 20 มก. รับประทานวันละ 3 ครั้ง ต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลา 7 วัน อาศัยข้อมูลสนับสนุนจากการศึกษาแบบ RCT ขนาดเล็ก เปรียบเทียบการใช้ MPA กับการใช้ยากุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ MPA สามารถหยุดเลือดออกได้ร้อยละ 73 โดยใช้เวลาในการหยุดเลือดประมาณ 3 วัน<sup>(36)</sup> สำหรับข้อห้ามในการใช้ฮอร์โมนโปรเจสติน คือ โรคตับ มะเร็งเต้านม และกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด<sup>(32)</sup>

3. ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมขนาดสูง จะมีฤทธิ์ของทั้งฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสติน อย่างไรก็ตามเนื่องจากโปรเจสตินในยานชนิดฮอร์โมนรวมจะออกฤทธิ์ในลักษณะต้านฤทธิ์ของฮอร์โมนเอสโตรเจนจากการกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเอสโตรเจนเป็นชนิดที่อ่อนกว่าดังที่กล่าวไปข้างต้นแล้ว ยังเกิดการยับยั้งการสร้างตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen receptor) อีกด้วย<sup>(37)</sup> จึงอาจทำให้หยุดเลือดได้ไม่ดีเท่าการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว แต่ถือเป็นตัวเลือกหนึ่งในการใช้หยุดเลือดในภาวะฉุกเฉินที่สัญญาณชีพคงที่ และจากการศึกษา RCT เปรียบเทียบกับ MPA พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมสามารถหยุดเลือดได้ร้อยละ 88 ขณะที่กลุ่ม MPA หยุดเลือดออกได้ร้อยละ 73 โดยทั้งสองกลุ่มใช้เวลา

ในการหยุดเลือดได้พอ ๆ กัน<sup>(36)</sup> ดังนั้นในกรณีที่สถานพยาบาลไม่มีฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิดฉีด อาจพิจารณาเลือกใช้ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมแทน เนื่องจากหาได้ง่ายและได้ผลดี โดยวิธีบริหารยาที่ได้รับคำแนะนำ<sup>(4, 32)</sup> คือ ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมที่มีส่วนประกอบเป็น ethinyl estradiol (EE) ขนาด 35 ไมโครก. รับประทาน 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง ติดต่อกัน 7 วัน หลังจากนั้น รับประทานวันละ 1 ครั้ง ต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ สำหรับข้อห้ามใช้การใช้ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม คือ สตรีที่สูบบุหรี่ที่อายุมากกว่าเท่ากับ 35 ปีหรือมากกว่าเท่ากับ 15 มวนต่อวัน หลอดเลือดดำหรือแดงอุดตัน กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หลอดเลือดสมอง มะเร็งเต้านม โรคตับ เป็นต้น<sup>(4)</sup>

4. Tranexamic acid เป็นยาอนุพันธ์สังเคราะห์ของกรดอะมิโนไลซีนที่ออกฤทธิ์ต้านการสลายตัวของลิ่มเลือด (anti-fibrinolysis) มีกลไกในการออกฤทธิ์โดยการแย่งจับกับพลาสมิโนเจน (competitive inhibitor of plasminogen) แทนที่ตำแหน่งจับของกรดอะมิโนไลซีนบนไฟบริน ทำให้พลาสมิโนเจนไม่สามารถเปลี่ยนเป็นพลาสมินและไม่สามารถจับกับลิ่มเลือดไฟบรินได้ จึงเกิดการยับยั้งปฏิกิริยาการสลายตัวของลิ่มเลือดไฟบริน<sup>(38)</sup> จึงเป็นตัวเลือกหนึ่งในการรักษาภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกแบบเฉียบพลันในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ฮอร์โมนขนาดสูงในการรักษาได้ อย่างไรก็ตามไม่พบหลักฐานทางวิชาการที่ศึกษาการใช้ tranexamic acid ในการรักษาภาวะเลือดออกแบบเฉียบพลัน คำแนะนำอาศัยข้อมูลจากประสิทธิภาพในการลดปริมาณเลือดออกจากภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกแบบเรื้อรัง และประสิทธิภาพจากการลดปริมาณเลือดออกและลดการให้เลือดในการผ่าตัด<sup>(4, 39-41)</sup> โดยวิธีบริหารยาที่ได้รับคำแนะนำ<sup>(4)</sup> คือ tranexamic acid ขนาด 1.3 ก. รับประทานวันละ 3 ครั้งเป็นเวลา 5 วัน หรือ tranexamic acid ขนาด 10 มก./กก. (ไม่เกิน 600 มก./ครั้ง) ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง โดยมีข้อห้ามในการใช้คือ ผู้ป่วยตาบอดสีที่เกิดขึ้นภายหลัง (acquired impaired color vision) และผู้ป่วยหลอดเลือดจอประสาทตาอุดตัน (retinal vein or artery occlusion)<sup>(42)</sup> และข้อควรระวังในผู้ป่วยหรือเคยป่วยด้วยลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolic disease) อย่างไรก็ตามจากหลักฐานทางวิชาการที่มีในปัจจุบัน ยังไม่พบว่าการใช้ tranexamic acid จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ<sup>(41, 43, 44)</sup>

ในกรณีที่การรักษาด้วยยาไม่ประสบความสำเร็จหรือไม่สามารถใช้ในการรักษาได้ การผ่าตัดถือเป็นอีกหนึ่งในการรักษาเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกแบบเฉียบพลันเช่นกัน ทั้งนี้ทางเลือกในการผ่าตัดมีตั้งแต่ การขูดมดลูก การจี้ทำลายเยื่อโพรงมดลูก (endometrial ablation), การอุดหลอดเลือดแดงที่มาเลี้ยงมดลูก (uterine artery embolization) และการผ่าตัดมดลูกออก (hysterectomy) ซึ่งการเลือกวิธีในการรักษาขึ้นกับปัจจัยที่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย รวมถึงความต้องการมีบุตรในอนาคต ทั้งนี้การขูดมดลูกเพียงอย่างเดียวสามารถช่วยหยุดเลือดออกได้

เป็นการชั่วคราว แต่อาจไม่เพียงพอต่อการวินิจฉัยและรักษาในกรณีที่มีพยาธิสภาพในโพรงมดลูกในกลุ่มที่สงสัยความผิดปกติในโพรงมดลูกอาจพิจารณาส่งกล้องโพรงมดลูกร่วมด้วย<sup>(45)</sup> สำหรับการรักษาหลายเยื่อบุโพรงมดลูก มีรายงานความสำเร็จในการนำมารักษาภาวะเลือดออกจากโพรงมดลูกแบบเฉียบพลัน<sup>(46)</sup> อย่างไรก็ตามวิธีนี้มีข้อจำกัดในรายที่มีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกและไม่ควรรใช้ในสตรีที่ยังต้องการมีบุตร สำหรับการผ่าตัดมดลูกออกถือเป็นการรักษาที่ทำให้หายขาด (definite treatment) แต่เนื่องจากเป็นการผ่าตัดใหญ่ มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการทำหัตถการมากขึ้นในภาวะฉุกเฉิน อาจพิจารณาเฉพาะกรณีที่เลือดออกปริมาณมากและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น

หลังจากรักษาภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกแบบเฉียบพลันแล้ว เมื่อสามารถลดปริมาณเลือดออกจนผู้ป่วยอยู่ในสภาวะคงที่แล้ว ควรพิจารณาการรักษาต่อเนื่องเพื่อป้องกันเลือดออกซ้ำ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่มีปัญหาเรื่องเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกแบบเฉียบพลัน มักมีปัญหาเรื่องเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกแบบเรื้อรังอยู่เดิม โดยพิจารณาวิธีการรักษาจากสาเหตุของเลือดออกผิดปกติเป็นสำคัญ

### การรักษาภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกแบบเรื้อรัง

สำหรับการรักษาภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกแบบเรื้อรัง (chronic AUB) ปัจจัยสำคัญที่จะทำให้การรักษาประสบความสำเร็จ คือ การวินิจฉัยสาเหตุของเลือดออกผิดปกติ และรักษาตามสาเหตุนั้น ๆ เนื่องจากในกรณีที่มีสาเหตุเกิดจากความผิดปกติทางโครงสร้าง เช่น ตึงเนื้อในโพรงมดลูก เนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูก อาจจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดรักษา โดยไม่สามารถรักษาได้ด้วยการใช้ยาเพียงอย่างเดียว ในบทนี้จะกล่าวถึงเฉพาะการรักษาภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกจากสาเหตุที่พบได้บ่อยเป็นสำคัญ

การรักษาเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกที่มีสาเหตุจากภาวะไข่ไม่ตก (anovulatory AUB) มีเป้าหมายในการรักษา คือ การปรับให้เยื่อบุโพรงมดลูกมีการเปลี่ยนแปลงเป็นลำดับขั้นคล้ายคลึงกับการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุโพรงมดลูกตามรอบเดือนปกติ และป้องกันไม่ให้เกิดเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูกผิดปกติ ดังนั้นการรักษาจะเป็นการรักษาด้วยยาเป็นหลัก ในกลุ่มนี้เยื่อบุโพรงมดลูกจะสัมผัสกับฮอร์โมนเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียวเป็นระยะเวลาสั้น การเลือกให้ยาในการรักษาจะต้องประกอบไปด้วยฮอร์โมนโปรเจสตินเป็นสำคัญ ซึ่งจะเป็นฮอร์โมนที่ช่วยเปลี่ยนแปลงเยื่อบุโพรงมดลูกและป้องกันไม่ให้เกิดภาวะเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูกผิดปกติตามกลไกที่ได้กล่าวไปก่อนหน้านี้ ซึ่งสามารถใช้ได้ทั้ง ยาฮอร์โมนโปรเจสตินเพียงอย่างเดียว 10-14 วันต่อเดือน เช่น medroxyprogesterone acetate ขนาด 5-10 มก.ต่อวัน การใส่ห่วงคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมน levonorgestrel (LNG) รวมถึงยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมทั้งชนิดรับประทาน

แผ่นแปะ หรือแบบวงแหวนใส่ช่องคลอดเนื่องจากมีฤทธิ์ของโปรเจสทินต่อเยื่อบุโพรงมดลูก เช่นกัน<sup>(6, 32)</sup> อย่างไรก็ตามไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาระหว่างการใช้ฮอร์โมนโปรเจสทินกับยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมโดยตรง<sup>(47)</sup>

สำหรับภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกแบบเรื้อรังที่ไซตปกติ แต่มีปัญหประจำเดือนมามากหรือมานาน (heavy menstrual bleeding, HMB) แต่ไม่พบสาเหตุที่ชัดเจนอาจเกิดจากกลไกการหยุดเลือดเฉพาะที่ที่เยื่อบุโพรงมดลูกผิดปกติไป หรือในกรณีที่มีสาเหตุด้านโครงสร้างร่วมด้วย เช่น เนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกหรือภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่แทรกเข้าชั้นกล้ามเนื้อมดลูก ที่มีอาการประจำเดือนมามาก การใช้ยาเพื่อรักษาบรรเทาอาการประจำเดือนมามากก็ถือเป็นหนึ่งในทางเลือกในการรักษา หรือเพื่อยืดระยะเวลาในการรอคอยการผ่าตัดออกไป โดยการรักษาระยะประจำเดือนมามากนี้อาจพิจารณาการใช้ยาดังต่อไปนี้

1. ยาในกลุ่ม nonsteroidal anti inflammatory drug (NSAID)<sup>(48)</sup> โดยกลไกยับยั้งการสร้าง prostaglandin และอาจช่วยปรับสมดุลระหว่าง thromboxane A2 และ prostacyclin ทำให้เลือดประจำเดือนออกปริมาณลดน้อยลงได้ โดยลดปริมาณประจำเดือนได้ร้อยละ 20-40 ในกลุ่มที่มีปัญหาประจำเดือนมามากโดยไม่พบความผิดปกติทางโครงสร้าง ทั้งนี้ไม่ได้ข้อมูลเปรียบเทียบยาแต่ละตัวในกลุ่มนี้เป็นพิเศษ โดยยาที่นิยมใช้ในการศึกษา ได้แก่ ibuprofen ขนาด 400 มก. รับประทานวันละ 3 ครั้ง และ mefenamic acid ขนาด 500 มก. รับประทานวันละ 3 ครั้ง นอกจากนี้ยากลุ่มนี้ยังมีประโยชน์ในการช่วยลดอาการปวดท้องประจำเดือนร่วมด้วย

2. ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม<sup>(49)</sup> พบว่าสามารถลดปริมาณเลือดประจำเดือนได้ในกลุ่มที่มีประจำเดือนมามาก ทั้งกรณีที่ไม่พบความผิดปกติทางโครงสร้าง และในที่มีความผิดปกติทางโครงสร้าง เช่น กลุ่มเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกและภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่แทรกเข้าชั้นกล้ามเนื้อมดลูก โดยสามารถลดปริมาณประจำเดือนได้ร้อยละ 12-77

3. ห่วงคุมกำเนิดชนิด levonogestrel (LNG-IUS) เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาภาวะประจำเดือนมามากที่มีประสิทธิภาพสูง สามารถลดปริมาณเลือดประจำเดือนได้ถึงร้อยละ 75-95 และมีข้อมูลเปรียบเทียบกับการใช้ชนิดอื่น ๆ ไม่ว่าจะเป็น NSAID ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม รวมถึง tranexamic acid พบว่าห่วงคุมกำเนิดชนิด LNG-IUS มีประสิทธิภาพสูงกว่าการรักษาวิธีอื่นทั้งหมด<sup>(41, 48, 49)</sup> แต่วิธีนี้มีข้อจำกัดไม่สามารถใช้ได้กรณีที่มีพยาธิสภาพเปิดโพรงมดลูก

4) Tranexamic acid พบว่ามีประสิทธิภาพลดปริมาณเลือดประจำเดือนได้ถึงร้อยละ 30-55 ในกลุ่มที่ไม่ได้มีปัญหทางโครงสร้าง<sup>(41, 50)</sup> นอกจากนี้ข้อมูลในสตรีที่มีเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกก็พบว่าสามารถลดปริมาณประจำเดือนได้เช่นกัน<sup>(51)</sup> โดยอาจพิจารณาใช้ในขนาด 2-4 ก.ต่อวัน โดยแบ่งรับประทาน 3-4 ครั้งต่อวัน โดยเริ่มรับประทานในวันที่ 1-5 ของวันที่เริ่มมีประจำเดือน

### สรุป

ภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกเป็นภาวะที่พบบ่อยทางนรีเวช แต่มีสาเหตุได้หลากหลาย การจะรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพต้องเริ่มจากการวินิจฉัยที่ถูกต้อง โดยอาศัยความรู้ความเข้าใจในกลไกการเกิดเลือดออกที่ผิดปกติ จะนำไปสู่การได้มาซึ่งประวัติที่สำคัญ การเลือกวิธีการตรวจภาพวินิจฉัยและตรวจทางห้องปฏิบัติการได้อย่างเหมาะสม ภาวะเลือดออกผิดปกติทางมดลูกแบบเฉียบพลันเป็นภาวะฉุกเฉินที่ต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน โดยส่วนมากสามารถลดเลือดออกได้ด้วยการใช้ฮอร์โมนขนาดสูง อย่างไรก็ตามการรักษาที่สำคัญที่สุดสำหรับภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูก คือ การรักษาตามสาเหตุของผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งมีได้ทั้งการให้ยาและการผ่าตัด

### เอกสารอ้างอิง

1. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143:393-408.
2. Harlow SD, Lin X, Ho MJ. Analysis of menstrual diary data across the reproductive life span applicability of the bipartite model approach and the importance of within-woman variance. *J Clin Epidemiol* 2000;53:722-33.
3. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) NICE 2021.
4. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2013;121:891-6.
5. Hallberg L, Nilsson L. CONSTANCY OF INDIVIDUAL MENSTRUAL BLOOD LOSS. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1964;43:352-9.
6. Practice Bulletin No. 136: Management of Abnormal Uterine Bleeding Associated With Ovulatory Dysfunction. *Obstetrics & Gynecology* 2013;122:176-85.
7. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113:3-13.
8. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2012;120:197-206.

9. Abnormal Uterine Bleeding. In: Taylor HS, Pal L, Seli E, editors. *Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2020. p. 509-36.
10. James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Edlund M, Federici AB, Halimeh S, et al. Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:12.e1-8.
11. Tulandi T, Cohen A. Emerging Manifestations of Cesarean Scar Defect in Reproductive-aged Women. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23:893-902.
12. Belsey EM. Vaginal bleeding patterns among women using one natural and eight hormonal methods of contraception. *Contraception* 1988;38:181-206.
13. Wan LS. A review of the endometrial changes in Norplant users. *Ann N Y Acad Sci* 1997;828:108-10.
14. Deligdisch L. Hormonal pathology of the endometrium. *Mod Pathol* 2000;13:285-94.
15. Kovacs G. Progestogen-only pills and bleeding disturbances. *Hum Reprod* 1996;11 Suppl 2:20-3.
16. Kouides PA, Conard J, Peyvandi F, Lukes A, Kadir R. Hemostasis and menstruation: appropriate investigation for underlying disorders of hemostasis in women with excessive menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2005;84:1345-51.
17. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:7-9.
18. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy. *Fertil Steril* 2001;76:350-7.
19. Breitkopf DM, Frederickson RA, Snyder RR. Detection of benign endometrial masses by endometrial stripe measurement in premenopausal women. *Obstet Gynecol* 2004;104:120-5.
20. Kaveh M, Sadegi K, Salarzai M, Parooei F. Comparison of diagnostic accuracy of saline infusion sonohysterography, transvaginal sonography, and hysteroscopy in evaluating the endometrial polyps in women with abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2020;15:403-15.
21. Kelekci S, Kaya E, Alan M, Alan Y, Bilge U, Mollamahmutoglu L. Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography, and office hysteroscopy in reproductive-aged women with or without abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril* 2005;84:682-6.



22. Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:799-816.
23. Dueholm M, Jensen ML, Laursen H, Kracht P. Can the endometrial thickness as measured by trans-vaginal sonography be used to exclude polyps or hyperplasia in pre-menopausal patients with abnormal uterine bleeding? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:645-51.
24. Farhi DC, Nosanchuk J, Silverberg SG. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet Gynecol* 1986;68:741-5.
25. Son J, Carr C, Yao M, Radeva M, Priyadarshini A, Marquard J, et al. Endometrial cancer in young women: prognostic factors and treatment outcomes in women aged  $\leq 40$  years. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:631-9.
26. Ash SJ, Farrell SA, Flowerdew G. Endometrial biopsy in DUB. *J Reprod Med* 1996;41:892-6.
27. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Heavy Menstrual Bleeding. London: RCOG Press, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.; 2007.
28. Eddowes HA, Read MD, Codling BW. Pipelle: a more acceptable technique for outpatient endometrial biopsy. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:961-2.
29. Rauf R, Shaheen A, Sadia S, Waqar F, Zafar S, Sultana S, et al. Outpatient endometrial biopsy with Pipelle vs diagnostic dilatation and curettage. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2014;26:145-8.
30. Goldchmit R, Katz Z, Blickstein I, Caspi B, Dgani R. The accuracy of endometrial Pipelle sampling with and without sonographic measurement of endometrial thickness. *Obstet Gynecol* 1993;82:727-30.
31. Demirkiran F, Yavuz E, Erenel H, Bese T, Arvas M, Sanioglu C. Which is the best technique for endometrial sampling? Aspiration (pipelle) versus dilatation and curettage (D&C). *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:1277-82.
32. Bradley LD, Gueye NA. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:31-44.
33. Heisteringer M, Stockenhuber F, Schneider B, Pabinger I, Brenner B, Wagner B, et al. Effect of conjugated estrogens on platelet function and prostacyclin generation in CRF. *Kidney Int* 1990;38:1181-6.
34. Livio M, Mannucci PM, Viganò G, Mingardi G, Lombardi R, Mecca G, et al. Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure. *N Engl J Med*

- 1986;315:731-5.
35. DeVore GR, Owens O, Kase N. Use of intravenous Premarin in the treatment of dysfunctional uterine bleeding--a double-blind randomized control study. *Obstet Gynecol* 1982;59:285-91.
  36. Munro MG, Mainor N, Basu R, Brisinger M, Barreda L. Oral medroxyprogesterone acetate and combination oral contraceptives for acute uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:924-9.
  37. Jänne O, Kauppila A, Kontula K, Syrjälä P, Vihko R. Female sex steroid receptors in normal, hyperplastic and carcinomatous endometrium. The relationship to serum steroid hormones and gonadotropins and changes during medroxyprogesterone acetate administration. *Int J Cancer* 1979;24:545-54.
  38. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999;57:1005-32.
  39. James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Dietrich JE, Edlund M, Federici AB, et al. Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:124-34.
  40. Alshryda S, Sarda P, Sukeik M, Nargol A, Blenkinsopp J, Mason JM. Tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93:1577-85.
  41. Bryant-Smith AC, Lethaby A, Farquhar C, Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:Cd000249.
  42. Thorne JG, James PD, Reid RL. Heavy menstrual bleeding: is tranexamic acid a safe adjunct to combined hormonal contraception? *Contraception* 2018;98:1-3.
  43. Berntorp E, Follrud C, Lethagen S. No increased risk of venous thrombosis in women taking tranexamic acid. *Thromb Haemost* 2001;86:714-5.
  44. Lukes AS, Freeman EW, Van Drie D, Baker J, Adomako TL. Safety of tranexamic acid in women with heavy menstrual bleeding: an open-label extension study. *Womens Health (Lond)* 2011;7:591-8.
  45. Bettocchi S, Ceci O, Vicino M, Marelllo F, Impedovo L, Selvaggi L. Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage. *Fertil Steril* 2001;75:803-5.
  46. Nichols CM, Gill EJ. Thermal balloon endometrial ablation for management of acute uterine hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2002;100:1092-4.
  47. Hickey M, Higham JM, Fraser I. Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine

- bleeding associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012:Cd001895.
48. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;9:Cd000400.
49. Lethaby A, Wise MR, Weterings MA, Bofill Rodriguez M, Brown J. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2:Cd000154.
50. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, Gersten JK, Hecht BR, Edlund M, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;116:865-75.
51. Eder S, Baker J, Gersten J, Mabey RG, Adomako TL. Efficacy and safety of oral tranexamic acid in women with heavy menstrual bleeding and fibroids. *Womens Health (Lond)* 2013;9:397-403.