

ประสิทธิภาพของ tranexamic acid ในการลดการเสียเลือดระหว่างการผ่าตัด hepatectomy

เบญจพร สาธิตการมณี พบ.¹, ดนัยพร สุขอยู่ พบ.¹, เทพกร สาธิตการมณี พบ.²

¹ กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลขอนแก่น ขอนแก่น 40000 ประเทศไทย

² ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอนแก่น 40002 ประเทศไทย

Efficacy of Tranexamic Acid to Reduce Blood Loss in Hepatectomy

Benjaporn Sathitkarnmanee¹, Danaiporn Sukyoo¹, Thepakorn Sathitkarnmanee²

¹ Division of Anesthesiology, Khon Kaen Hospital, Khon Kaen 40000, Thailand

² Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

บทนำ: การผ่าตัด hepatectomy เป็นการผ่าตัดที่ซับซ้อน มีโอกาสเสียเลือดระหว่างผ่าตัดได้มาก การให้ยา tranexamic acid (TXA) ระหว่างผ่าตัดสามารถลดการเสียเลือดระหว่างการผ่าตัดในการผ่าตัดใหญ่หลายประเภท แต่ผลของยาในการลดการเสียเลือดในการผ่าตัด hepatectomy ยังไม่แน่นอน

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา TXA ในการลดการเสียเลือดในการผ่าตัด hepatectomy ในโรงพยาบาลขอนแก่น

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงเปรียบเทียบโดยใช้วิธี propensity score matching โดยการทบทวนเวชระเบียนในผู้ป่วยที่อายุ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับการผ่าตัด hepatectomy ในโรงพยาบาลขอนแก่นตั้งแต่เดือนมีนาคม 2559 จนถึง เดือนกันยายน 2563 แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่ม TXA และกลุ่ม Control คำนวณ propensity score จาก confounding factor ที่มีผลต่อการเสียเลือด ทำ propensity score matching โดยจับคู่ผู้ป่วยในกลุ่ม TXA กับกลุ่ม Control ที่มีค่า propensity score เท่ากันเป็นคู่ๆ นำข้อมูลที่จับคู่แล้วมาวิเคราะห์เปรียบเทียบ

ผลการศึกษา: ก่อนการทำ propensity score matching มีผู้ป่วยที่ศึกษามีทั้งหมด 109 ราย เป็นกลุ่ม TXA 48 ราย และกลุ่ม Control 61 ราย ทั้ง 2 กลุ่มเสียเลือดไม่แตกต่างกัน ($1,108.1 \pm 1,229.3$ มล. และ 834.2 ± 805.3

Introduction: Hepatectomy is a complex surgery with high risk of bleeding. Tranexamic acid (TXA) administration has been proved to reduce intraoperative bleeding in many major surgeries. However, the efficacy of TXA to reduce blood loss in hepatectomy is inconsistent.

Objective: To evaluate the efficacy of TXA for the reduction of blood loss in hepatectomy at Khon Kaen Hospital.

Methods: This was a retrospective cohort study using propensity score matching. The medical records of patients with aged 18 or above undergoing hepatectomy at Khon Kaen Hospital between March 2016 and September 2020 were reviewed. They were divided to TXA and Control groups. Propensity scores were calculated from the confounding factors regarding intraoperative bleeding. The patients with equal propensity score were matched and analyzed.

Results: Before propensity score matching, 109 patients were recruited, 48 in TXA and 61 in Control group. Both groups had similar blood loss ($1,108.1 \pm 1,229.3$ mL and 834.2 ± 805.3 mL,

มล., P -value = 0.189) หลังการทำ propensity score matching มีผู้ป่วยทั้งหมด 51 ราย เป็นกลุ่ม TXA 22 ราย และ Control 29 ราย มีการเสียเลือดไม่แตกต่างกัน (840.0 ± 936.3 มล. และ 825.2 ± 762.4 มล., P -value = 0.951) ไม่พบความแตกต่างของปริมาณสารน้ำและส่วนประกอบของเลือดที่ได้รับระหว่างกลุ่ม ทั้งก่อนและหลังทำ propensity score matching ไม่พบอาการแทรกซ้อนและการเสียชีวิต

สรุป: การให้ TXA ระหว่างผ่าตัด hepatectomy ไม่ช่วยลดการเสียเลือดระหว่างผ่าตัด รวมทั้งไม่พบความแตกต่างของปริมาณสารน้ำและส่วนประกอบของเลือดที่ได้รับ ไม่พบอาการแทรกซ้อนและการเสียชีวิต

คำสำคัญ: การผ่าตัด hepatectomy, การเสียเลือด, tranexamic acid

P -value = 0.189). After propensity score matching, 51 patients were recruited, 22 in TXA and 29 in Control group. Both groups had comparable blood loss (840.0 ± 936.3 mL and 825.2 ± 762.4 mL, P -value = 0.951). No significant differences in intraoperative fluid and blood component administration were found both before and after matching. Neither complication nor mortality was identified.

Conclusions: TXA administration did not reduce intraoperative bleeding in patients undergoing hepatectomy. Intraoperative fluid and blood component administration were similar between groups. Neither complication nor mortality was identified.

Keywords: blood loss, hepatectomy, tranexamic acid

บทนำ

จากรายงานข้อมูลในสถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2561 ของกองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข พบผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งทั้งหมด 80,665 คน ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในประเทศไทย โดยมีมะเร็งตับและท่อน้ำดีในอันดับอัตราการตายสูงถึง 15,912 คน หรือ คิดเป็นอัตราการตาย 24.3 ต่อประชากร 100,000 คน และมีอัตราที่เพิ่มขึ้นในทุกๆ ปี¹ ปัจจุบันการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัด hepatectomy ถือเป็นอีกวิธีหนึ่งที่ได้รับการรับรองทางการแพทย์ว่ามีประสิทธิภาพในการ รักษาโรคมะเร็งตับในระยะที่ยังไม่มีการลุกลาม

การผ่าตัด hepatectomy ถือเป็นการผ่าตัดที่มีความซับซ้อน และมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อผู้ป่วยทั้งในขณะผ่าตัด และหลังผ่าตัด ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญประการหนึ่งที่พบ คือ ภาวะการเสียเลือดในระหว่างการผ่าตัด ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเสียเลือดมากกว่า 1,000 มิลลิลิตร ได้แก่ male gender, alanine aminotransferase > 55 U/dL, prothrombin time < 95%, resection more than 3 Couinaud segments, en bloc resection, surgeon with low case volume

(< 65 cases) and tumor with central location, operative time, tumor size และ vascular invasion²⁻⁴ ปัจจุบันพบว่ามียาวิธีการลดการสูญเสียเลือดระหว่างการผ่าตัด hepatectomy หลายวิธี เช่น การควบคุมความดันเลือดของหลอดเลือดดำส่วนกลาง (central venous pressure: CVP) ให้อยู่ในระดับต่ำ หรือการที่ศัลยแพทย์นำเทคนิคเช่น vascular clamping และเครื่องมือใหม่ๆ ในกลุ่ม dissecting device มาช่วยในการผ่าตัด⁵

Tranexamic acid (TXA) เป็นยาในกลุ่ม antifibrinolytic มีการศึกษาพบว่า การให้ TXA ระหว่างผ่าตัดใหญ่หลายประเภทสามารถลดการเสียเลือดระหว่างผ่าตัดได้⁶ แต่ผลของ TXA ในการลดการเสียเลือดในการผ่าตัด hepatectomy ยังไม่แน่นอน⁷⁻¹⁰ โรงพยาบาลขอนแก่น เป็นโรงพยาบาลตติยภูมิ มีการผ่าตัด hepatectomy เป็นจำนวนมาก มีการนำวิธีการลด CVP และเทคนิคทางศัลยกรรมข้างต้นมาใช้ในการลดการเสียเลือด มีการใช้ TXA ร่วมด้วยแต่ขึ้นกับวิจารณญาณของวิสัญญีแพทย์ และศัลยแพทย์ที่เกี่ยวข้อง คณะผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาผลของการได้รับยา TXA เปรียบเทียบกับการไม่ได้รับยา ในการลดการเสียเลือดในการผ่าตัด hepatectomy ในโรงพยาบาลขอนแก่น โดยศึกษาจากฐานข้อมูลเดิม

ร่วมกับศึกษาภาวะแทรกซ้อนจากยาที่อาจเกิดขึ้นด้วย

วัตถุประสงค์หลัก เพื่อเปรียบเทียบปริมาณเลือดที่เสียระหว่างผ่าตัด วัตถุประสงค์รองได้แก่ ปริมาณสารน้ำและส่วนประกอบของเลือดที่ได้รับระหว่างผ่าตัด และผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นหลังผ่าตัด

ระเบียบวิธีการวิจัย

งานวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลขอนแก่น เลขที่ KEXP63051 เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงเปรียบเทียบโดยใช้วิธี propensity score matching (retrospective cohort using propensity score matching) โดยศึกษาจากฐานข้อมูลของผู้ป่วยทุกรายที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่เข้ามารับการผ่าตัด hepatectomy ที่โรงพยาบาลขอนแก่น ตั้งแต่เดือนมีนาคม 2559 จนถึง กันยายน 2563 เกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกจากการศึกษา (exclusion criteria) ได้แก่ เวชระเบียนที่มีข้อมูลไม่ครบถ้วน หัวข้อของข้อมูลที่เกี่ยวข้องมีดังนี้ ลักษณะผู้ป่วย รายละเอียดโรคร่วม (co-morbidity) ก่อนผ่าตัด ผลการวิเคราะห์เลือด การวินิจฉัย ชนิดและเทคนิคการผ่าตัด การได้รับยา TXA ระหว่างผ่าตัด ปริมาณเลือดที่เสียระหว่างผ่าตัด (วัดจากปริมาณเลือดในขวด suction และชั่งน้ำหนักผ้าซับเลือดที่ใช้) ปริมาณสารน้ำและส่วนประกอบของเลือดที่ได้รับ อาการแทรกซ้อนหลังผ่าตัด ข้อมูลในส่วนที่สามารถระบุถึงตัวผู้ป่วยได้จะไม่ถูกบันทึก

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การคำนวณขนาดตัวอย่างอ้างอิงจากการศึกษาของ Aimnang และคณะ ที่พบว่า การผ่าตัด hepatectomy มีการเสียเลือด 589.1 ± 420.0 มิลลิลิตร¹¹ คิดค่า α และ β เท่ากับ 0.05 และ 0.2 และคาดว่า TXA จะสามารถลดการเสียเลือดลง 300 มิลลิลิตร ซึ่งเท่ากับ packed red cell 1 ถุง ได้ขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 30 คน

แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับ TXA (กลุ่ม TXA) และกลุ่มเปรียบเทียบ (กลุ่ม Control) นำ confounding factor ต่างๆ ที่คาดว่าจะมีผลต่อการเสียเลือดระหว่างผ่าตัด มาวิเคราะห์หาค่า propensity

score โดยใช้วิธี binary logistic regression แล้วจึงทำ propensity score matching โดยจับคู่ผู้ป่วยในกลุ่ม TXA กับกลุ่ม Control ที่มีค่า propensity score เท่ากัน เป็นคู่ๆ โดยผู้ป่วยในกลุ่ม Control อาจมีจำนวนมากกว่าได้ นำข้อมูลที่ผ่านการ matching มาวิเคราะห์โดยใช้สถิติเปรียบเทียบ

ตรวจสอบการกระจายข้อมูลปกติของตัวแปรชนิดต่อเนื่องโดยใช้ Kolmogorov-Smirnov test ข้อมูลที่เป็น parametric ค่ากลางจะแสดงด้วย mean $\pm$ SD เปรียบเทียบโดยใช้ Student's t-test ข้อมูลที่เป็น non-parametric ค่ากลางจะแสดงด้วย median (interquartile range) วิเคราะห์โดย Mann-Whitney U test ส่วนข้อมูลที่เป็น categorical แสดงเป็นจำนวนนับ (ร้อยละ) วิเคราะห์โดย Chi-square หรือ Fisher exact test ค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ใช้ค่า $P < 0.05$ วิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม SPSS 16.0

ผลการศึกษา

Protocol การระงับความรู้สึก

คนไข้ทุกรายได้รับการให้ยาระงับความรู้สึกทั่วร่างกาย (balanced general anesthesia) ร่วมกับวัดความดันโลหิตในหลอดเลือดแดงโดยตรง (arterial line) และวัดความดันในหลอดเลือดดำส่วนกลาง (central venous pressure; CVP) โดยพยายามรักษาระดับ CVP ขณะตัดตับให้อยู่ในช่วง 5-8 มิลลิเมตรปรอท การบริหารสารน้ำจะประเมินค่า pulse pressure variation (PPV) CVP ปริมาณปัสสาวะต่อชั่วโมง และปริมาณเลือดที่เสียไปขณะผ่าตัด โดยรักษาระดับความดันมากกว่าเท่ากับ 90/60 มิลลิเมตรปรอท หรือ $\pm$ ร้อยละ 20 จากระดับความดันปกติ ปริมาณปัสสาวะมากกว่า 0.5 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/ชั่วโมง PPV ไม่เกินร้อยละ 13 ค่าความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง (hematocrit) มากกว่าร้อยละ 21 โดยการตัดสินใจให้สารน้ำ ชนิดและปริมาณของสารน้ำขึ้นกับดุลยพินิจของวิสัญญีแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยรายนั้น นอกจากนี้ยังมีการวัดอุณหภูมิในส่วนแกนที่ nasopharyngeal โดยรักษาระดับมากกว่า 35 องศาเซลเซียส การดูแลหลังผ่าตัดหากผู้ป่วยไม่พบปัญหาระหว่างผ่าตัด จะถอดท่อช่วยหายใจ ย้ายกลับตึกผู้ป่วยสามัญ แต่หากพบปัญหา

ระหว่างระหว่างผ่าตัด จะย้ายผู้ป่วยไปที่หอผู้ป่วยวิกฤต เพื่อดูแลรักษาอย่างใกล้ชิด

Protocol TXA

ปัจจุบันที่ โรงพยาบาลขอนแก่นยังไม่มีมาตรฐานการให้ยา TXA ที่ชัดเจนในการผ่าตัดตับ การบริหารยาจึงขึ้นกับดุลยพินิจของศัลยแพทย์ ร่วมกับวิสัญญีแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วย พบว่า ปริมาณยา TXA ที่กลุ่ม TXA ได้รับคือ TXA 500-2,000 มิลลิกรัม เฉลี่ย 16.1 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยร้อยละ 52.3 ได้รับ TXA 1,000 มิลลิกรัม, ร้อยละ 21.4 ได้รับ TXA 750 มิลลิกรัม, ร้อยละ 14.2 ได้รับ TXA 500 มิลลิกรัม, ร้อยละ 9.5 ได้รับ TXA 1,500 มิลลิกรัม โดยได้รับยา 2 ครั้ง (1,000 มิลลิกรัม ตามด้วย 500 มิลลิกรัม) และ ร้อยละ 2.6 ได้รับ TXA 2,000 มิลลิกรัม โดยได้รับยา 2 ครั้ง (1,000 มิลลิกรัม ตามด้วย 1,000 มิลลิกรัม)

ก่อนการทำ propensity score matching มีผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมด 109 ราย เป็นกลุ่ม TXA จำนวน 48 ราย และกลุ่ม Control จำนวน 61 ราย ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยชาย อายุเฉลี่ยประมาณ 58 ปี น้ำหนักเฉลี่ยประมาณ 59 กก. โรคร่วมที่พบบ่อยได้แก่ hypertension และ diabetes mellitus พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่า demographics และ clinical data ใกล้เคียงกัน ยกเว้นในกลุ่ม TXA มี operative time นานกว่า และมี tumor size ใหญ่กว่า (Table 1) พบว่าปริมาณ blood loss, จำนวน packed red cell, crystalloid, colloid และ fresh frozen plasma ที่ได้รับระหว่างผ่าตัดของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Table 2)

หลังการทำ propensity score matching มีผู้ป่วยทั้งหมด 51 ราย เป็นกลุ่ม TXA 22 ราย และ Control 29 ราย พบว่าทั้งสองกลุ่มมี demographics และ clinical data ใกล้เคียงกัน (Table 3) พบว่า ปริมาณ blood loss, จำนวน crystalloid, colloid, packed red cell, และ fresh frozen plasma ที่ได้รับของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Table 4) และไม่พบภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด เช่น deep vein thrombosis หรือ stroke รวมทั้งไม่พบการเสียชีวิตหลังผ่าตัดในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

วิจารณ์

การศึกษาครั้งนี้ พบว่าการให้ยา TXA ระหว่างการผ่าตัด hepatectomy ไม่ช่วยลดการเสียเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่ว่าจะวิเคราะห์ผลก่อนหรือหลังการทำ propensity score matching การผ่าตัดหลายประเภท เช่น urological, orthopedic surgery ก่อให้เกิดภาวะ hyperfibrinolysis ทำให้มีการเสียเลือดมาก การให้ยาในกลุ่ม antifibrinolytic เช่น TXA จึงช่วยลดการเสียเลือดระหว่างผ่าตัดได้¹² มีการศึกษาแบบ systematic review with meta-analysis พบว่า TXA สามารถลดความเสี่ยงจากการต้องได้รับเลือดระหว่างผ่าตัดในการผ่าตัดใหญ่ต่างๆ ลงได้ร้อยละ 32⁶ แต่การศึกษาผลของ TXA ในการลดการเสียเลือดในการผ่าตัด hepatectomy มีไม่มาก และผลที่ได้ไม่แน่นอน มีทั้งการศึกษาที่พบว่า TXA ลดการเสียเลือด⁷ โดยการศึกษาดังกล่าวให้ยา TXA 500 มิลลิกรัมก่อนผ่าตัดตามด้วย 250 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมงต่อเนื่อง 3 วัน ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาในครั้งนี้ มีการศึกษาที่พบว่า TXA ไม่ลดการเสียเลือด โดยให้ยา TXA 1 กรัมทันที ตามด้วยอีก 1 กรัมหยดเข้าหลอดเลือดดำใน 8 ชั่วโมง⁸ และการศึกษาที่ไม่สามารถสรุปได้ว่า TXA สามารถลดการเสียเลือด เนื่องจากการศึกษาดังกล่าวมีขนาดตัวอย่างน้อย มี high risk of type 1 และ type 2 error^{9,10} มีการศึกษาโดยใช้ thromboelastography ในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัด hepatectomy พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่เกิดภาวะ hyperfibrinolysis และสรุปว่า ผลของ TXA ในการลดการเสียเลือดน่าจะเกิดจากกลไกอื่น หรืออาจจะเกิดจากปัจจัยอื่น⁸ เนื่องจากปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเสียเลือดระหว่างผ่าตัด hepatectomy มีหลายปัจจัย และส่วนใหญ่ได้รับการควบคุมและปรับปรุงจากศัลยแพทย์และวิสัญญีแพทย์ เช่น การควบคุม CVP ให้อยู่ในระดับต่ำ หรือการที่ศัลยแพทย์นำเทคนิคเช่น vascular clamping และเครื่องมือใหม่ๆ ในกลุ่ม dissecting device มาช่วยในการผ่าตัด⁵ ร่วมกับศัลยแพทย์มีความชำนาญมากขึ้น ซึ่งน่าจะเป็นปัจจัยสำคัญในการลดการสูญเสียเลือดมากกว่าการให้ยา TXA ทำให้การผ่าตัด hepatectomy ในปัจจุบันมีการเสียเลือดในปริมาณน้อย ทำให้ effect size ของ TXA มีไม่มาก ผลการศึกษาจึงไม่ชัดเจน

Table 1 Demographic and clinical data of patients before propensity score matching

	TXA (n=48)	Control (n=61)	P-value
Male	35 (72)	40 (65)	0.533
Age (yr)	57.8±10.8	57.9±11.6	0.956
Weight (kg)	58.5±10.7	59.39 ±11.0	0.702
Height (cm)	161.6±7.6	162.3±8.2	0.647
Body mass index (kg/m ²)	22.3±3.5	22.5±4.1	0.789
Hypertension	15 (31.3)	14 (23)	0.386
Diabetes mellitus	6 (12.5)	8 (13.1)	1.00
Central venous pressure (mmHg)	7.6±2.5	7.4±2.9	0.788
Temperature (°C)	35.5±0.5	35.5±0.5	0.668
Pringle maneuver	8 (16.7)	5 (8.2)	0.236
Operative time (min)	311.4±114.2	268.4±109.0	0.048*
Tumor size (cm)	11.7±6.2	8.8±6.1	0.017*
Hematocrit (%)	33.3±4.8	35.8±4.7	0.616
Platelet count (/μL)	272,020.8±114,113.5	309,491.8±133,354.2	0.124
Creatinine (mg/dL)	0.9±0.2	0.9±0.5	0.433
International normalized ratio	1.1±0.1	1.0±0.1	0.302
Diagnosis			0.258
Hepatocellular carcinoma	21 (43.8)	27 (44.3)	
Liver metastasis	4 (8.3)	10 (16.4)	
Cholangiocarcinoma	21 (43.8)	24 (39.4)	
Non tumor	2 (4.2)	0	
Operation			0.160
Rt lobe hepatectomy	20 (41.7)	22 (36.0)	
Lt lobe hepatectomy	14 (29.2)	10 (16.4)	
Wedge liver resection	10 (20.8)	24 (39.3)	
Liver biopsy	3 (6.3)	5 (8.2)	
Partial hepatectomy	1 (2.1)	0	

Data presented as mean±SD or n (%)

Table 2 Outcomes of patients before propensity score matching

	TXA (n=48)	Control (n=61)	P-value	Mean difference (95% CI)
Primary outcomes				
Blood loss (mL)	1,108.1±1,229.3	834.2±805.3	0.189	273.9 (-138.1-685.9)
Packed red cell (mL)	379.6±643.1	191.8±309.0	0.067	187.8 (-13.8-389.4)
Crystalloid (mL)	2,988.1±1,445.4	2,613.9±1,116.3	0.130	374.2 (-112.1-860.5)
Colloids (mL)	625.0±825.1	482.0±616.5	0.303	143.0 (-130.7-416.8)
Fresh frozen plasma (mL)	249.4±408.7	268.5±373.7	0.800	-19.1 (-168.1-129.9)
Postoperative deep vein thrombosis	0	0	N/A	
Stroke	0	0		

Data presented as mean±SD or n (%)

การศึกษาครั้งนี้เป็น retrospective cohort study จึงมีข้อจำกัดที่ไม่สามารถควบคุม confounding factor ต่างๆ ที่มีผลต่อการเสียเลือดระหว่างผ่าตัดได้ดีเหมือน การศึกษาชนิด prospective randomized controlled trial คณะผู้วิจัยจึงได้ใช้วิธีการ propensity score matching ซึ่งสามารถช่วยควบคุม confounding factor ในการศึกษาชนิด observational cohort ได้¹³ จะเห็นได้ว่า หลังจากทำ propensity score matching ข้อมูลในส่วน demographics และ clinical data ของ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่าใกล้เคียงกัน (Table 3)

การศึกษาครั้งนี้ไม่พบภาวะแทรกซ้อน thromboembolic event จากการให้ TXA ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Makwana และคณะ ที่ไม่พบภาวะแทรกซ้อน thromboembolic event ในการใช้ TXA แต่พบใน aprotinin และ epsilon aminocaproic acid (EACA)¹⁴ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Roberts และคณะ ที่ศึกษาผู้ป่วยจำนวน 20,211 ราย โดย 10,096 ราย ได้รับ TXA เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่รับยา พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ TXA ไม่พบความแตกต่างของภาวะแทรกซ้อน vascular occlusion, myocardial infarction, stroke และ pulmonary embolism เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม¹⁵

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ มีขนาดตัวอย่างไม่มาก ทำในโรงพยาบาลเดียว รวมทั้งเป็นการศึกษาเปรียบเทียบกับย้อนหลังจากบันทึกเวชระเบียน (retrospective cohort study) จึงไม่สามารถควบคุม confounding factor ต่างๆ ที่มีผลต่อการเสียเลือดระหว่างผ่าตัดได้เต็มที่ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมที่เป็นแบบ multi-center prospective randomized controlled trial ที่มีขนาดตัวอย่างจำนวนมาก

สรุป

จากการวิเคราะห์ด้วย propensity score matching การให้ TXA ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด hepatectomy ไม่สามารถช่วยลดการสูญเสียเลือดในระหว่างผ่าตัดได้ ไม่พบภาวะแทรกซ้อน เช่น deep vein thrombosis หรือ stroke และไม่พบการเสียชีวิตหลังผ่าตัดในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

Table 3 Demographic and clinical data of patients after propensity score matching

	TXA (n=22)	Control (n=29)	P-value
Male	14 (63.6)	20 (68.9)	0.769
Age (yr)	56.5±9.6	56.7±12.7	0.956
Weight (Kg)	55.5±9.5	61.3±10.5	0.050
Height (cm)	160.4±5.5	163.8±8.5	0.106
Body mass index (kg/m ²)	21.5±3.3	22.9±4.3	0.212
Hypertension	4 (18.2)	5 (17.2)	1.000
Diabetes mellitus	1 (4.5)	1 (3.4)	1.000
Central venous pressure (mmHg)	6.8±2.3	6.9±2.2	0.860
Temperature (°C)	35.8±0.5	35.7±0.4	0.191
Pringle maneuver	6	4	0.295
Operative time (min)	283.5±99.6	245.9±105.1	0.202
Tumor size (cm)	12.4±6.2	8.8±7.4	0.067
Hematocrit (%)	35.5±5.6	36.2±5.0	0.657
Platelet count (/ μ L)	264,636.4±113,337.1	293,965.5±108,846.7	0.354
Creatinine (mg/dL)	1.1±0.1	1.0±0.2	0.361
International normalized ratio	1.1±0.1	1.0±0.2	0.320
Diagnosis			0.698
Hepatocellular carcinoma	11 (50.0)	15 (51.7)	
Liver metastasis	3 (13.6)	5 (17.2)	
Cholangiocarcinoma	7 (31.8)	9 (31.0)	
Non tumor	1 (4.5)	0	
Operation			0.397
Rt lobe hepatectomy	7 (31.8)	9 (31.0)	
Lt lobe hepatectomy	7 (31.8)	4 (13.8)	
Wedge liver resection	7 (31.8)	13 (44.8)	
Liver biopsy	1 (4.5)	3 (10.3)	

Data presented as mean±SD or n (%)

Table 4 Outcomes of patients after propensity score matching

	TXA (n=22)	Control (n=29)	P-value	Mean Difference (95%CI)
Intraoperative blood loss (mL)	840.0±936.3	825.2±762.4	0.951	14.83 (-463.2, 492.9)
Crystalloid (mL)	2,563.0±1,147.8	2,637.9±1,253.1	0.829	-74.3 (-761.3, 612.7)
Colloids (mL)	327.3±386.9	477.6±723.3	0.382	-150.3 (-492.7, 192.1)
Packed red cell (mL)	300.5±422.9	198.3±351.6	0.351	102.2 (-115.9, 320.2)
Fresh frozen plasma (mL)	183.6±278.8	67.2±217.0	0.100	116.5 (-23.0, 255.9)
Postoperative complication				
Deep vein thrombosis	0	0	N/A	
Stroke	0	0	N/A	

Data presented as mean±SD or n (%)

References

1. กองยุทธศาสตร์และแผนงานสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข, สถิติสาธารณสุข พ.ศ.2561 [Internet]. Available at: http://bps.moph.go.th/new_bps/sites/default/files/statistic%2061.pdf. (Access on 27 July 27, 2021).
2. Li CH, Chau GY, Lui WY, et al. Risk factors associated with intra-operative major blood loss in patients with hepatocellular carcinoma who underwent hepatic resection. *JCMA*. 2003;66:669-75.
3. Sirichindakul B, Chanwat R, Nonthasoot B, Suphapol J, Nivatvongs S. Risk factors associated with major intraoperative blood loss in hepatic resection for hepatobiliary tumor. *J Med Assoc Thai*. 2005;88 Suppl 4:S54-8.
4. Chen JS, Huang JQ, Chen XL, Zhan GF, Feng JT. Risk factors associated with intraoperative major blood loss during resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2015;62:790-3.
5. Alkozai EM, Lisman T, Porte RJ. Bleeding in liver surgery: prevention and treatment. *Clin Liver Dis*. 2009;13:145-54.
6. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e3054.
7. Wu CC, Ho WM, Cheng SB, et al. Perioperative parenteral tranexamic acid in liver tumor resection: a prospective randomized trial toward a "blood transfusion"-free hepatectomy. *Ann Surg*. 2006;243:173-80.
8. Karanicolas PJ, Lin Y, Tarshis J, et al. Major liver resection, systemic fibrinolytic activity, and the impact of tranexamic acid. *HPB (Oxford)*. 2016;18:991-9.
9. Reed R, Woolley T. Uses of tranexamic acid. *Cont Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2015;15:32-7.
10. Gurusamy KS, Li J, Sharma D, Davidson BR. Pharmacological interventions to decrease blood loss and blood transfusion requirements for liver resection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD008085.
11. Aimnang C, Sinkueakunkit A, Ratanasu P, Simajareuk S. Outcomes after anesthesia for liver surgery at Srinagarind Hospital in 2014. *Thai J Anesthesiol*. 2018;44:114-9.
12. Pabinger I, Fries D, Schochl H, Streif W, Toller W. Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129:303-16.
13. Yang JY, Webster-Clark M, Lund JL, Sandler RS, Dellon ES, Sturmer T. Propensity score methods to control for confounding in observational cohort studies: a statistical primer and application to endoscopy research. *Gastrointest Endosc*. 2019;90:360-9.
14. Makwana J, Paranjape S, Goswami J. Antifibrinolytics in liver surgery. *Indian J Anaesth*. 2010;54:489-95.
15. Roberts I, Shakur H, Coats T, et al. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess*. 2013;17:1-79.