

ผลของการให้ยาทรานเนซามิก เอซิด เพื่อลดการเสียเลือด 2 ชั่วโมงหลังคลอดในผู้คลอดที่มีภาวะโลหิตจางหลังการคลอดทางช่องคลอด: การทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง

ดำรัส ลิ้มทองนพคุณ พ.บ.

กลุ่มงาน สูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลนครปฐม ตำบลพระปฐมเจดีย์ อำเภอเมืองนครปฐม จังหวัดนครปฐม 73000

Abstract: The Effect of Tranexamic Acid to Reduce Blood Loss at 2 Hours Postpartum in Parturients with Anemia after Vaginal Delivery: A Double-blind Randomized Controlled Trial

Damras Limthongnopakun, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Nakhonpathom Hospital, Phra Pathom Chedi, Nakhon Pathom 73000

(E-mail: damraslimthong@gmail.com)

(Received: 19 May, 2022; Revised: 15 November, 2022; Accepted: 21 February, 2023)

Background: Postpartum hemorrhage is an emergency and life-threatening symptom to postpartum mothers. Those with anemia have an increased risk of postpartum hemorrhage at 50% compared to normal pregnancy. **Objectives:** To examine the effectiveness of Tranexamic acid for reducing blood loss 2 hours postpartum in women with anemia after vaginal delivery. **Method:** A Double-blind Randomized Controlled Trial study was conducted. The total sample size was 80 equally distributed in both groups. Inclusion criteria: ≥ 37 weeks of gestation, singleton pregnancy, planned vaginal delivery, and hematocrit at delivery room $< 33\%$. A study group received 1 g of tranexamic acid (20 mL in volume) and the control group received 0.9% NSS 20 mL. The study was conducted between November 2021 and March 2022. The primary outcomes were to compare the mean blood loss and hematocrit values 2 hours after birth. The secondary outcomes were to examine the incidence of postpartum hemorrhage and adverse events. Statistics were analyzed using the Chi-square test and independent t-test. **Results:** There were no statistical differences in age, number of pregnancies, parity, gestational age, hematocrit, perineal incision, and birth weight of both groups. The mean blood loss was significantly lower in the study group than in the control group ($175.48 \text{ ml} \pm 110.90 \text{ ml}$ and $368.13 \text{ ml} \pm 299.70 \text{ ml}$, $p < .001$). There were no statistical differences in adverse events of both groups. **Conclusions:** Tranexamic acid 1 g intravenously effectively reduces blood loss at 2 hours postpartum in parturients with anemia after vaginal delivery.

Keywords: Tranexamic acid, Parturients with anemia, Vaginal delivery, Double-blind randomized controlled trial

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: การตกเลือดหลังคลอด นับว่าเป็นภาวะฉุกเฉินและคุกคามต่อชีวิตของมารดาหลังคลอด โดยเฉพาะผู้ที่มีภาวะโลหิตจางร่วมด้วย ซึ่งเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตกเลือดหลังคลอดถึงร้อยละ 50

เมื่อเทียบกับสตรีตั้งครรภ์ทั่วไป **วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการให้ยาทรานเนซามิก เอซิด เพื่อลดการเสียเลือด 2 ชั่วโมงหลังคลอด ในสตรีที่มีภาวะโลหิตจาง ภายหลังการคลอดทางช่องคลอด **วิธีการ:** เป็นการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมแบบ

ปกปิดสองทาง กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 80 คน โดยสุ่มตัวอย่างแบบง่าย (simple random sampling) จับฉลากสุ่มเข้าเป็นกลุ่มทดลอง และควบคุม (random assignment) เกณฑ์คัดเข้าเป็นสตรีตั้งครรภ์ 37 สัปดาห์ขึ้นไป ตั้งครรภ์เดี่ยว ไม่มีข้อห้ามในการคลอดทางช่องคลอด และมีความเข้มข้นของเลือดแรกบีบที่แผนกห้องคลอดต่ำกว่า 33 % กลุ่มทดลองได้รับยาทรานเนซามิก เอซิด 1 กรัมทางหลอดเลือดดำเมื่อทารกคลอด กลุ่มควบคุมได้รับ 0.9% normal saline ศึกษา ระหว่างเดือนพฤศจิกายน 2564 ถึงเดือน มีนาคม 2565 ผลลัพธ์หลัก เปรียบเทียบปริมาณการเสียเลือด และความเข้มข้นของเลือดหลังคลอด ผลลัพธ์รอง การเกิดภาวะตกเลือด และอาการไม่พึงประสงค์ หลังคลอด สถิติที่ใช้ chi-square test และ independent t-test

ผล: ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ ข้อมูลพื้นฐานด้านอายุ จำนวนการตั้งครรภ์ ประวัติการคลอด อายุครรภ์ เข้มข้นของเลือด การตัดฝีเย็บ และน้ำหนักทารกแรกคลอด ผลการเปรียบเทียบปริมาณการเสียเลือดหลังคลอด 2 ชั่วโมง พบว่า กลุ่มทดลองเสียเลือดน้อยกว่ากลุ่มควบคุม (175.48 มล. $\pm$ 110.90 มล. และ 368.13 มล. $\pm$ 299.70 มล., $p < .001$) และ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน วิงเวียน และปวดศีรษะ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: ยาทรานเนซามิก เอซิด ขนาด 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำมี ประสิทธิภาพในการลดการเสียเลือด และอุบัติการณ์การเสียเลือด หลังคลอดในผู้คลอดที่มีภาวะโลหิตจาง ภายหลังการคลอดทาง ช่องคลอด

คำสำคัญ: ทรานเนซามิก เอซิด ผู้คลอดที่มีภาวะโลหิตจาง การคลอดทางช่องคลอด การทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมแบบ ปกปิดสองทาง

บทนำ

ภาวะตกเลือดหลังคลอดเป็นอุบัติการณ์ที่พบได้ประมาณ ร้อยละ 5 ของการคลอด และยังเป็นสาเหตุหลักการเสียชีวิตของ มารดาทั่วโลกถึงร้อยละ 27 ของการคลอด หรือคาดว่าจะมีมารดา เสียชีวิต 1 คนในทุก 4 นาที¹ สำหรับประเทศไทยพบอัตราการเสียชีวิตในมารดาเท่ากับ 23.1 ต่อแสนการเกิดมีชีวิต โดยเป็นการเสียชีวิต จากภาวะตกเลือดหลังคลอดเท่ากับ 4.8 ต่อแสนการเกิดมีชีวิต และ ส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงแรก² ภาวะตกเลือดหลังคลอด โดยทั่วไป หมายถึง การเสียเลือดตั้งแต่ 500 มล. ในการคลอดทาง ช่องคลอด และตั้งแต่ 1,000 มล. กรณีผ่าตัดคลอด³ ส่วนนิยามใหม่ ของภาวะตกเลือดหลังคลอด หมายถึง การเสียเลือดหลังคลอดตั้งแต่ 1,000 มล. ร่วมกับอาการและอาการแสดงภาวะ hypovolemia ภายใน 24 ชั่วโมง⁴ อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติการคะแนนปริมาณเสีย เลือดมักจะต่ำกว่าความเป็นจริง รวมทั้งอาการ และอาการแสดงจะ พบได้เมื่อเริ่มเสียเลือดประมาณ 1,000 มล.⁵ ซึ่งอาจส่งผลให้การดูแล รักษาช้ากว่าที่ควรจะเป็นทำให้เกณฑ์การวินิจฉัยยังมีความแตกต่างกันตามบริบทของสถานบริการ⁶ จากการศึกษาสาเหตุของภาวะ ตกเลือดหลังคลอดพบว่า ส่วนใหญ่สามารถป้องกันและเฝ้าระวังการ

เกิดขึ้นได้ถึงร้อยละ 60-85^{1,4} ภาวะโลหิตจางในสตรีตั้งครรภ์ถือว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อภาวะตกเลือดหลังคลอด โดยพบความเสี่ยงเพิ่มขึ้นร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับสตรีตั้งครรภ์ปกติ⁷⁻⁸ ใกล้เคียงกับการศึกษาในประเทศไทย⁹ พบว่า สตรีที่มีภาวะโลหิตจาง (Hct 24-33 %) และโลหิตจางรุนแรง (Hct < 24 %) จะมีความเสี่ยงต่อ ภาวะตกเลือดหลังคลอด 1.24 และ 4.92 เท่า ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อเสียเลือดในปริมาณเท่ากัน ผู้คลอดที่มีภาวะโลหิตจาง จะแสดงอาการเสียเลือดที่รุนแรงกว่า รวมทั้งเกิดภาวะช็อคได้ง่าย เนื่องจากการชดเชยของระบบหมุนเวียนโลหิตที่ต่ำกว่าปกติ ดังนั้น การป้องกันภาวะตกเลือดในระยะคลอดด้วยวิธีมาตรฐานโดยการ จัดการในระยะที่ 3 ของการคลอดโดยเร็ว (active management of the third stage of labour) โดยการให้ยากระตุ้นการหดตัวของ มดลูก⁴ อาจไม่เพียงพอในการป้องกันภาวะตกเลือดหลังคลอดใน สตรีที่มีภาวะโลหิตจางร่วมด้วย

เมื่อพิจารณาความชุกของภาวะโลหิตจางในสตรีตั้งครรภ์ โรงพยาบาลนครปฐม จากสถิติระหว่างปี พ.ศ. 2561-2563 พบ ความชุกเฉลี่ยสูงถึงร้อยละ 18¹⁰ ซึ่งใกล้เคียงกับความชุกระดับ ประเทศระหว่างปี พ.ศ. 2560-2562 โดยเฉลี่ยร้อยละ 19¹¹ และ พบอุบัติการณ์ตกเลือดหลังคลอดในผู้คลอดที่มีภาวะโลหิตจางแนว โนมเพิ่มขึ้นระหว่างปี พ.ศ. 2561-2563 ร้อยละ 8 10 และ 12 ตามลำดับ¹⁰ ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการค้นหาวีธีการที่เหมาะสมในการ ป้องกันภาวะตกเลือดหลังคลอดในสตรีตั้งครรภ์ที่มีภาวะโลหิตจาง ซึ่งจากการศึกษาแบบ meta-analysis¹²⁻¹⁴ โดยรวบรวมการทดลอง ควบคุมสุ่มระหว่างปี 2001-2018 จำนวน 31 การศึกษาที่มีการ เปรียบเทียบระหว่างการให้ยาทรานเนซามิก เอซิด เพื่อป้องกัน การเสียเลือดหลังคลอดกับการให้ยาหลอก พบว่า ปริมาณการเสีย เลือดกลุ่มที่ได้รับยาทรานเนซามิก เอซิด ต่ำกว่ากลุ่มควบคุม และมี ประสิทธิภาพในการลดอุบัติการณ์ตกเลือดหลังคลอดระดับเล็กน้อย และรุนแรงได้ และมีความปลอดภัยโดยไม่พบความแตกต่างของ อาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ระหว่างสองกลุ่ม โดยการศึกษาครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการให้ยาทรานเนซามิก เอซิด 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำในผู้คลอดที่มีภาวะโลหิตจาง โดย การทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง วัตถุประสงค์ รอง เพื่อศึกษาอุบัติการณ์เกิดภาวะเสียเลือดหลังคลอด และการเกิด อาการไม่พึงประสงค์หลังการทดลอง

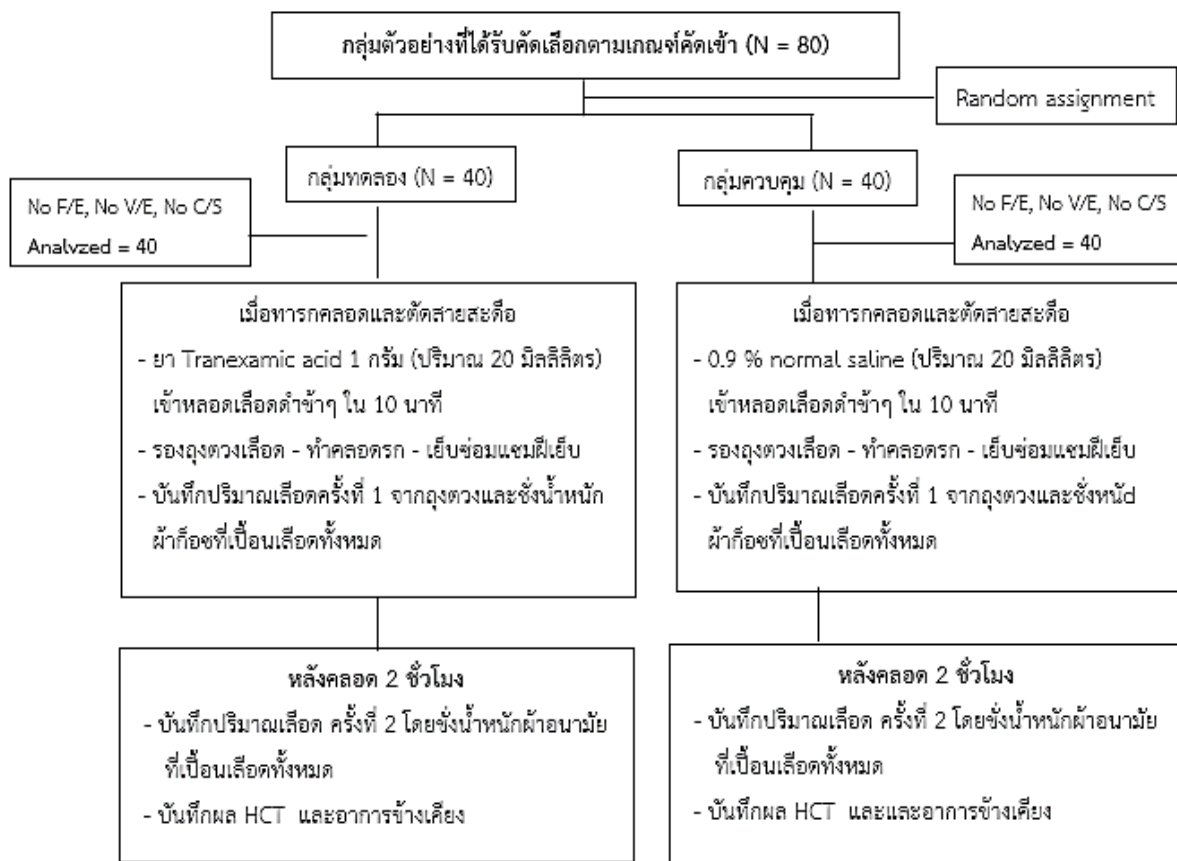
วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมแบบ ปกปิดสองทาง (double blind randomized controlled trial) มีวัตถุประสงค์หลัก เพื่อเปรียบเทียบปริมาณการเสียเลือด และความเข้มข้นของเลือด ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม โดยนิยามภาวะเสียเลือดหลังคลอด หมายถึง การเสียเลือดทันที มากกว่า 500 มล. ภายหลังการคลอดครรภ์เดียวทางช่องคลอดหรือ ระดับ hematocrit ลดลงมากกว่า 10% จากระดับก่อนคลอด¹⁵ โดยการวิจัยครั้งนี้ศึกษาอุบัติการณ์ถึงระยะ 2 ชั่วโมงหลังคลอด

ประชากรในการศึกษาตามเกณฑ์คัดเข้าได้แก่ (1) สตรีตั้งครรภ์ อายุตั้งแต่ 20-34 ปีนับถึงวันคลอด (2) อายุครรภ์ 37 สัปดาห์ขึ้นไป (3) ตั้งครรภ์เดี่ยวและทารกมีศีรษะเป็นส่วนนำ (4) ความเข้มข้นของเลือดแรกรับต่ำกว่า 33% (5) ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 30 กก./ตร.ม. (6) อยู่ในระยะเจ็บครรภ์จริงและปากมดลูกเปิดไม่เกิน 3 ซม. (7) ไม่มีข้อห้ามในการคลอดทางช่องคลอด โดยมารับบริการในแผนกห้องคลอด โรงพยาบาลนครปฐม ระหว่างวันที่ 10 พฤศจิกายน พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 31 มีนาคม พ.ศ. 2565 เกณฑ์คัดออก (1) เคยผ่าตัดคลอดหรือผ่าตัดมดลูก (2) มีประวัติตกเลือดก่อนคลอดและหลังคลอดหลังคลอด (3) ประวัติแพ้ยาและอนุพันธ์ของทรานเนซามิก เอซิด (4) โรคเบาหวาน (5) โรคลมชัก (6) ความผิดปกติของระบบไหลเวียนเลือด ได้แก่ ลิ้มเลือดอุดตันต่างๆ โรคหัวใจ ความดันโลหิตสูง (7) ทารกในครรภ์พิการโดยการตรวจอัลตราซาวด์ การหาขนาดกลุ่มตัวอย่างยึดหลักการ วิเคราะห์อำนาจการทดสอบ (power analysis) คำนวณจากค่า effect size (d) ของงานวิจัยที่มีความใกล้เคียงกับการศึกษาครั้งนี้ของ Hasan และคณะ¹⁶ ผลการวิจัยกลุ่มทดลองเสียเลือดเฉลี่ย 284.4 มล. ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 105.5 มล. กลุ่มควบคุมเสียเลือดเฉลี่ย 354.5 มล. ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 97.9 มล. นำข้อมูลข้างต้นแทนค่าการคำนวณขนาดตัวอย่างในโปรแกรมสำเร็จรูป G*Power กำหนดค่า α error = 0.05 ค่า $1-\beta$ = 0.80 ได้ค่า effect size (d) 0.69 คำนวณได้ sample size group 1 = 34, group 2 = 34 total sample size = 68 และปรับเปลี่ยนขนาดตัวอย่างร้อยละ 15 เพื่อป้องกันปัญหาที่อาจเกิดจากการออกจากการศึกษา ทำให้จำนวนกลุ่มตัวอย่างมีผลต่ออำนาจการทดสอบทางสถิติ เป็นกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 80 ราย ขั้นตอนการปกปิด 2 ทาง โดยผู้ช่วยวิจัยซึ่งเป็นพยาบาลวิชาชีพ แผนกห้องคลอด สุ่มตัวอย่างเข้าเป็นกลุ่มทดลอง และควบคุม (random assignment) และให้รหัส S หมายถึงกลุ่มทดลอง และ C หมายถึง กลุ่มควบคุม และใช้ตัวเลขเรียงลำดับ ซึ่งผู้ช่วยวิจัยจะเป็นผู้เก็บรหัสทั้งหมดและเข้าถึงเพียงผู้เดียว และการเปิดเผยภายหลังการทดลองสิ้นสุด โดยผู้ช่วยวิจัยที่เป็นพยาบาลวิชาชีพ เป็นผู้เตรียมยาที่ใช้ในกลุ่มทดลอง และยาหล่อที่ใช้ในกลุ่มควบคุม โดยใช้ syringe ขนาดเดียวกัน และสิ่งทดลองทั้ง 2 จะมีสีใสเหมือนกัน ภายหลังเตรียมยาแล้วผู้เตรียมจะเก็บขวดยาทรานเนซามิก เอซิด หรือ 0.9 % normal saline ใส่ซองสีทึบและลงรหัสตัวเลข โดยผู้ช่วยวิจัยจะเป็นผู้เก็บและเข้าถึงเพียงผู้เดียว การฉีดยาทั้ง 2 กลุ่มโดยผู้ช่วยวิจัยที่เป็นพยาบาลวิชาชีพ ซึ่งเป็นคนเดียวกับผู้เตรียมยา การทำคลอดและเย็บซ่อมแซมฝีเย็บในกลุ่ม

ตัวอย่างทั้งหมด ดำเนินการโดยผู้วิจัยเพียงผู้เดียว เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐาน และแบบบันทึกระดับความเข้มข้นของเลือด ปริมาณเลือดหลังคลอด และอาการข้างเคียงจากยา เครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง ได้แก่ ยาทรานเนซามิก เอซิด ขนาด 250 มล. (5 มก./หลอด) และ 0.9% normal saline (5 มล./หลอด) ถุงตวงเลือด 1,000 มล. และตาชั่งแบบดิจิตอลที่ผ่าน calibration ไม่เกิน 6 เดือน

การศึกษานี้ ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลนครปฐม เลขที่ CAO 036/2021 NPH- REC NO. 037/2021 ขั้นตอนดำเนินการวิจัยโดยทั้งสองกลุ่มจะได้รับเหมือนกันทุกขั้นตอน ดังนี้ (1) การดูแลรักษาในระยะที่ 1 ถึง การทำคลอดทางช่องคลอด (2) การตัดฝีเย็บแบบ midline (3) หลังทารกคลอดมารดาจะได้รับ oxytocin 10 IU โดยผสมยาใน 5 % D/N/2 1,000 ทางหลอดเลือดดำ 120 มล./ชั่วโมง (4) ทำคลอดรกโดยวิธี controlled cord traction (5) คลึงมดลูกจนแข็งภายหลังรกคลอด (6) ประเมินการหดตัวของมดลูกและวัดสัญญาณชีพทุก 15 นาที จำนวน 4 ครั้ง และทุก 30 นาที จำนวน 2 ครั้ง ก่อนที่จะย้ายไปหอผู้ป่วยสูติกรรม (7) การพิจารณาให้ยาเพิ่มการหดตัวของมดลูกเพิ่มเติม และการให้สารน้ำหรือเลือดทดแทนเมื่อมีข้อบ่งชี้ตามมาตรฐานการดูแลภาวะตกเลือดหลังคลอด ส่วนขั้นตอนการทดลองแตกต่างกัน ได้แก่ กลุ่มทดลองเมื่อตัดสายสะดือทารกแล้วจะได้รับยาทรานเนซามิก เอซิด 1 กรัม ปริมาณ 20 มล. ทางหลอดเลือดดำช้า ๆ ใน 10 นาที ส่วนกลุ่มควบคุมจะได้รับ 0.9% NSS ปริมาณ 20 มล. ทางหลอดเลือดดำการฉีดยาทั้ง 2 กลุ่มโดยผู้ช่วยวิจัยที่เป็นพยาบาลวิชาชีพ ซึ่งเป็นคนเดียวกับผู้เตรียมยา เก็บรวบรวมข้อมูลก่อนทดลอง โดยบันทึกความเข้มข้นของเลือด หลังทดลองโดยบันทึกปริมาณเลือดที่ออก 2 ระยะคือ ครั้งที่ 1 หลังทารกคลอดจนถึงการเย็บซ่อมแซมฝีเย็บเสร็จวัดจากถุงตวงเลือดที่รองใต้ก้นมารดา รวมกับการชั่งน้ำหนักผ้าก๊อชที่เปื้อนเลือดทั้งหมด ซึ่งหลังจากหักน้ำหนักก๊อชจะเป็นปริมาณเลือดโดยน้ำหนัก 1 กรัม เท่ากับปริมาณเลือด 1 มล. ครั้งที่ 2 หลังเย็บซ่อมแซมฝีเย็บจนถึง 2 ชั่วโมงหลังคลอดโดยชั่งน้ำหนักผ้าอนามัยทุกชิ้นทันทีที่มีการเปลี่ยน ขั้นตอนตรวจวัดปริมาณเลือดดำเนินการโดยผู้ช่วยวิจัยที่เป็นพยาบาลวิชาชีพ บันทึกความเข้มข้นของเลือดหลังคลอด 2 ชั่วโมง อาการข้างเคียงหลังคลอด 2 ชั่วโมง การวิเคราะห์ผลใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS สถิติที่ใช้ chi-square test หรือ Fisher's exact test และ independent t-test โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ $p < .05$



แผนภาพที่ 1 สรุปขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

ผล

ข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 80 ราย กลุ่มทดลองได้รับยา ทรานแนซามิก เอซิด และกลุ่มควบคุมได้รับ 0.9% normal saline กลุ่มละ 40 ราย เมื่อทดสอบทางสถิติ พบว่า ข้อมูลพื้นฐานด้าน อายุ จำนวนครั้งตั้งครรภ์ จำนวนครั้งเคยคลอด ดัชนีมวลกาย อายุครรภ์

ความเข้มข้นของเลือดก่อนคลอด สาเหตุโลหิตจาง เวลาระยะที่ 1, 2, 3 และระยะเวลาทั้งหมดของการคลอด ระยะเวลา cord clamping การตัดฝีเย็บ และน้ำหนักทารกแรกเกิด ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1) และกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดไม่ได้รับยาเร่งคลอดในระยะที่ 1 และ 2 ของการคลอด รวมทั้งไม่มีการฉีกขาดของช่องทางการคลอดเพิ่มเติม

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มได้รับยาทรานแนซามิก เอซิด และกลุ่มได้รับ normal saline

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มได้รับยาทรานแนซามิก เอซิด (n=40)	กลุ่มได้รับ 0.9% normal saline (n=40)	p-value
อายุ (ปี)			
Mean ± SD	27.87 ± 5.51	28.05 ± 5.96	.892 ^T
จำนวนครั้งการตั้งครรภ์ (จำนวน/ร้อยละ)			
1	14 (35.00)	17 (42.50)	
2-3	21 (52.50)	21 (52.50)	.455 ^C
4-5	5 (12.50)	2 (5.00)	

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มได้รับยาทรานเนซามิก เอซิด และกลุ่มได้รับ normal saline (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มได้รับยาทรานเนซามิก เอซิด (n=40)	กลุ่มได้รับ 0.9% normal saline (n=40)	p-value
จำนวนครั้งการคลอด (จำนวน/ร้อยละ)			
0	15 (37.50)	17 (42.50)	
1-2	21 (52.50)	21 (52.50)	.673 ^C
3	4 (10.00)	2 (5.00)	
ดัชนีมวลกาย (กก/ตร.ม.)	27.80 ± 3.08	28.50 ± 2.44	.259 ^T
อายุครรภ์ (สัปดาห์)			
Mean ± SD	38.91 ± 0.95	38.86 ± 1.12	.822 ^T
ความเข้มข้นของเลือดก่อนคลอด (%)			
Mean ± SD	31.45 ± 2.01	31.50 ± 1.59	.902 ^T
สาเหตุโลหิตจาง (จำนวน/ร้อยละ)			
Iron deficiency	29 (72.50)	31 (77.50)	.606 ^C
Thalassemia trait	11 (27.50)	9 (22.50)	
เวลาระยะที่ 1 การคลอด (ชั่วโมง)			
Mean ± SD	11.06 ± 1.33	10.86 ± 1.13	.485 ^T
เวลาระยะที่ 2 การคลอด (นาที)			
Mean ± SD	66.88 ± 13.63	64.63 ± 11.84	.433 ^T
เวลาระยะที่ 3 การคลอด (นาที)			
Mean ± SD	7.40 ± 0.96	7.63 ± 0.81	.259 ^T
เวลาการคลอดทั้งหมด (ชั่วโมง)			
Mean ± SD	12.29 ± 1.44	12.07 ± 1.23	.451 ^T
ระยะเวลา cord clamping (นาที)			
Mean ± SD	1.93 ± 0.73	2.05 ± 0.68	.430 ^T
การตัดฝีเย็บ (จำนวน/ร้อยละ)			
ตัด	39 (97.50)	37 (92.50)	.615 ^F
ไม่ตัด	1 (2.50)	3 (7.50)	
น้ำหนักแรกเกิด (กรัม)			
Mean ± SD	3,108.63 ± 363.15	3,221.95 ± 431.98	.208 ^T

T= Independent t test, C= Chi-square, F= Fisher's exact test

การเปรียบเทียบปริมาณเสียเลือดหลังคลอดระหว่างกลุ่มทดลองได้รับยาทรานเนซามิก เอซิด และกลุ่มควบคุมได้รับ 0.9% normal saline หลังคลอดระยะที่ 1 เริ่มบันทึกหลังทารกคลอดจนถึงการเย็บซ่อมแซมฝีเย็บเสร็จสิ้น กลุ่มทดลองปริมาณเสียเลือดเฉลี่ยต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .001$) หลัง

คลอดระยะที่ 2 เริ่มบันทึกตั้งแต่เย็บซ่อมแซมฝีเย็บ จนถึง 2 ชั่วโมงหลังคลอด กลุ่มทดลองปริมาณเสียเลือดเฉลี่ย ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = .002$) และปริมาณเสียเลือดหลังคลอดทั้งหมด กลุ่มทดลองปริมาณเสียเลือดเฉลี่ยต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .001$) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบปริมาณเสียเลือดหลังคลอดระหว่างกลุ่มได้รับยาทรานเนซามิก เอซิด และกลุ่มได้รับ 0.9% normal saline

ปริมาณเสียเลือดหลังคลอด (มล.)	Median (Range)	Mean Rank	p-value
หลังคลอดระยะที่ 1			
กลุ่มได้รับยาทรานเนซามิก เอซิด (n= 40)	80.00 (41, 700)	31.51	< .001
กลุ่มได้รับ 0.9% normal saline (n= 40)	120.00 (50, 1000)	49.49	
หลังคลอดระยะที่ 2 (2 ชั่วโมงหลังคลอด)			
กลุ่มได้รับยาทรานเนซามิก เอซิด (n= 40)	55.00 (20, 160)	32.34	.002
กลุ่มได้รับ 0.9% normal saline (n= 40)	100.00 (20, 700)	48.66	
เสียเลือดหลังคลอดทั้งหมด			
กลุ่มได้รับยาทรานเนซามิก เอซิด (n= 40)	150.00 (70, 720)	26.31	< .001
กลุ่มได้รับ 0.9% normal saline (n= 40)	270.00 (120,1400)	54.69	

สถิติ Mann-Whitney U Test

เปรียบเทียบความเข้มข้นของเลือด และการลดลงของความเข้มข้นของเลือดระหว่างกลุ่มทดลองได้รับยาทรานเนซามิก เอซิด และกลุ่มควบคุมได้รับ 0.9% normal saline หลังคลอด 2 ชั่วโมง ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = .490 และ p = .288 ตามลำดับ) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบความเข้มข้นของเลือดหลังการทดลอง ระหว่างกลุ่มได้รับยาทรานเนซามิก เอซิด และกลุ่มได้รับ 0.9% normal saline

ความเข้มข้นของเลือดหลังทดลอง (%)	Mean ± SD	Mean Difference	p-value	95% CI	
				Lower	Upper
หลังคลอด 2 ชั่วโมง					
กลุ่มได้รับยาทรานเนซามิก เอซิด (n= 40)	30.15 ± 2.66	0.38	.490	-0.702	1.452
กลุ่มได้รับ 0.9% normal saline (n= 40)	29.78 ± 2.15				
การลดลงความเข้มข้นของเลือดหลังคลอด 2 ชั่วโมง					
กลุ่มได้รับยาทรานเนซามิก เอซิด (n= 40)	1.30 ± 2.09	-0.43	.490	-1.218	0.368
กลุ่มได้รับ 0.9% normal saline (n= 40)	1.73 ± 1.40				

สถิติ independent t-test

จำนวนผู้ที่ภาวะเสียเลือดในระยะ 2 ชั่วโมงหลังคลอด กลุ่มทดลองพบอุบัติการณ์น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = .028) และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระยะ 2 ชั่วโมงหลังคลอดระหว่างกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม ได้แก่ อาการคลื่นไส้ วิงเวียน และอาการปวดศีรษะ ไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 จำนวนผู้ที่มีภาวะเสียเลือดหลังคลอด และอาการไม่พึงประสงค์ ในระยะ 2 ชั่วโมงหลังคลอด ระหว่างกลุ่มได้รับยา ทรานเนซามิก เอซิด และกลุ่มได้รับ 0.9% normal saline

	กลุ่มได้รับทรานเนซามิก เอซิด (n= 40)	กลุ่มได้รับ 0.9% normal saline (n= 40)	p-value
เสียเลือดหลังคลอด (จำนวน)	1	7	.028
อาการไม่พึงประสงค์ (จำนวน)			
คลื่นไส้	5	2	.257
วิงเวียน	2	3	.655
ปวดศีรษะ	4	1	.180

สถิติ Chi-square test

วิจารณ์

ประสิทธิผลของการใช้การให้ยาทรานเนซามิก เอซิดเพื่อลดการเสียเลือดในผู้คลอดที่มีภาวะโลหิตจางภายหลังการคลอดทางช่องคลอด เมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณเสียเลือดหลังคลอด พบว่ากลุ่มได้รับยาทรานเนซามิก เอซิด เสียเลือดน้อยกว่ากลุ่มได้รับ 0.9% normal saline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจเกิดจากยา ทรานเนซามิก เอซิด ออกฤทธิ์ยับยั้งการสลายตัวของไฟบริน (antifibrinolytic) หรือป้องกันการละลายลิ่มเลือดทำให้โครงสร้างของไฟบรินคงตัว¹⁷ ส่งผลให้การเสียเลือดลดลงน้อยกว่ากลุ่มควบคุม ผลใกล้เคียงกับการศึกษาโดยวิเคราะห้ปริมาณการวิจัยทดลองแบบสุ่มการให้ยาทรานเนซามิก เอซิด เพื่อป้องกันการเสียเลือดหลังคลอดในสตรีผ่าท้องทำคลอด และคลอดทางช่องคลอด^{12-14, 18-20} จากการวิเคราะห์ 33 การศึกษา ตัวอย่าง 11,498 คน กลุ่มทดลอง 5,693 คน ได้รับยา ยาทรานเนซามิก เอซิด 1 กรัม (10 มก./กก.) ทางหลอดเลือดดำก่อนเริ่มผ่าตัด ส่วนสตรีคลอดทางช่องคลอด จากการวิเคราะห์ 10 การศึกษา กลุ่มทดลอง 3,135 คน ได้รับยา ทรานเนซามิก เอซิด 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ พบว่าภายใน 2 ชั่วโมงหลังคลอด กลุ่มทดลองเสียเลือดเฉลี่ยน้อยกว่า กลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้การทดลองแบบสุ่มในกลุ่มผู้คลอดทางช่องคลอด^{16, 21} เมื่อเปรียบเทียบปริมาณเลือด 2 ชั่วโมงหลังคลอด กลุ่มได้รับยาทรานเนซามิก เอซิด เสียเลือดน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้การศึกษาที่ได้ผลแตกต่างของ Satyavathi & Chandrika²² ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของปริมาณเลือดระยะที่ 1 ระหว่าง 2 กลุ่ม อธิบายได้ว่า ในการครั้งนี้มีความแตกต่างกันในระยะเวลาที่วัดผลภายหลังเย็บซ่อมแซมแผลฝีเย็บแล้วทำให้ระยะเวลาที่วัดผลนานกว่า รวมทั้งการศึกษานี้ลดความลำเอียงในผลการทดลองโดยปกปิดแบบ 2 ทางและดำเนินการทดลองโดยผู้วิจัยผู้เดียว อย่างไรก็ตามเมื่อวัดผลในระยะ 2 ชั่วโมงหลังคลอด พบว่าปริมาณเลือดเฉลี่ยทั้งหมดน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาครั้งนี้ สำหรับประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาโดยใช้ยาทรานเนซามิก

เอซิด เพื่อป้องกันการเสียเลือดในระยะคลอด แต่พบการศึกษาที่ใกล้เคียงโดยใช้เพื่อลดการเสียเลือดขณะผ่าตัดโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก²³ ซึ่งกลุ่มทดลองได้รับยา 15 มล./กก. ทางหลอดเลือดดำ ก่อนผ่าตัด พบว่าปริมาณเสียเลือดเฉลี่ยระหว่างผ่าตัดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ประสิทธิผลของการใช้การให้ยาทรานเนซามิก เอซิด เมื่อเปรียบเทียบความเข้มข้นของเลือดหลังการทดลอง 2 ชั่วโมง ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อธิบายได้ว่า เมื่อพิจารณาจากปริมาณการเสียเลือดหลังคลอด 2 ชั่วโมงระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมเสียเลือดเฉลี่ย 175.48 มล. และ 368.13 มล. ตามลำดับ โดยทั้งสองกลุ่มเสียเลือดเฉลี่ยน้อยกว่า 400 มล. ซึ่งโดยทั่วไปอาการและการแสดงของการเสียเลือดไม่แสดงออก รวมทั้งการลดลงของความเข้มข้นของเลือดในระยะ 2 ชั่วโมงหลังคลอด²⁴ ผลการทดลองครั้งนี้แตกต่างจากการศึกษาของ Nandhini & Shanmugapriya²⁵ ซึ่งทดลองโดยให้ ยาทรานเนซามิก เอซิด 1 กรัมทางหลอดเลือดดำในผู้คลอดทางช่องคลอด 100 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 100 ราย ภายหลังติดตาม 2 ชั่วโมงหลังคลอดพบว่า กลุ่มทดลองมีความเข้มข้นของเลือดสูงกว่ากลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาการศึกษาข้างต้น พบว่า ก่อนทดลองกลุ่มทดลองมีความเข้มข้นของเลือด 35.30% ซึ่งสูงกว่ากลุ่มควบคุมที่มีความเข้มข้นของเลือด 31.39% ซึ่งมีผลทำให้เกิดความแตกต่างของความเข้มข้นของเลือดหลังคลอด 2 ชั่วโมง ส่วนการศึกษาครั้งนี้ก่อนทดลองทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมมีความเข้มข้นของเลือดที่ใกล้เคียงกันคือ 31.45% และ 31.50% อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังมีข้อด้อยที่ไม่ใช้การเปรียบเทียบค่าฮีโมโกลบิน ซึ่งมีความแม่นยำ (accuracy) มากกว่าการใช้ความเข้มข้นของเลือด (hematocrit)

การเกิดภาวะเสียเลือดหลังคลอด กลุ่มทดลองพบอุบัติการณ์เสียเลือดหลังคลอด 2 ชั่วโมง น้อยกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งอาจเกิดจากกลุ่มทดลองเมื่อได้รับยาทรานเนซามิก เอซิด โดยยาจะมีกลไกในการแย่งจับ (competitive inhibitor) กับตัวกระตุ้น plasminogen

activator ทำให้ชะลอการสลายไฟบรินของโครงสร้างลิ่มเลือด ส่งผลให้การเสียเลือดบริเวณที่รกเกาะในโพรงมดลูก ลดน้อยกว่ากลุ่มควบคุม ผลการวิจัยใกล้เคียงกับการวิเคราะห์ meta-analysis^{13-14, 18} รวบรวมการทดลองแบบสุ่ม 29 การศึกษา โดยกลุ่มทดลองได้รับยาทรานเนซามิก เอซิด ขนาด 1 กรัม พบความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตกเลือดต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง²¹ กลุ่มทดลอง 100 ราย ได้รับยาทรานเนซามิก เอซิด 60 มก./กก. พบสัดส่วนการตกเลือดหลังคลอด (เสียเลือด > 500 มล.) น้อยกว่ากลุ่มควบคุม

ด้านความปลอดภัยของการใช้ยาทรานเนซามิก เอซิด เมื่อเปรียบเทียบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์พบว่า การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ คลื่นไส้ วิงเวียน และปวดศีรษะ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการศึกษาครั้งนี้ใช้ยาทรานเนซามิก เอซิด ขนาด 1 กรัม ซึ่งอ้างอิงจากมาตรฐานของขนาดยาที่ให้ในการให้ทางหลอดเลือดดำ คือ 10-20 มก./กก. ซึ่งเป็นขนาดยาที่ปลอดภัย นอกจากนี้ ในการทดลองพยายามลดอาการข้างเคียง โดยควบคุมการฉีดยาช้าๆ ภายใน 10 นาที ทำให้การเกิดอาการ

ข้างเคียงดังกล่าวไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับผลวิเคราะห์ meta-analysis^{14, 18} พบว่า การใช้ยาทรานเนซามิก เอซิด 1 กรัมทางหลอดเลือดดำซ้ำๆ ไม่มีความแตกต่างอาการข้างเคียงระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยา ทั้งนี้มีความแตกต่างจากการวิเคราะห์ meta-analysis ของ Xia และคณะ²⁰ พบว่าเมื่อใช้ยาทรานเนซามิก เอซิด ในขนาดที่เท่ากันของการศึกษาที่ผ่านมา คือ กลุ่มทดลอง (2,295 ราย) มีอาการคลื่นไส้และอาเจียนมากกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งอาจเนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ขนาด sample size จำนวนไม่มากจึงอาจทำให้ไม่มีค่าความแตกต่าง

สรุป

การใช้ยาทรานเนซามิก เอซิด 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำในผู้คลอดที่มีภาวะโลหิตจางมีประสิทธิผลในการลดการเสียเลือด 2 ชั่วโมงหลังคลอด และขนาดยาดังกล่าวมีความปลอดภัยของอาการข้างเคียงจากยา ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ

References

1. World Health Organization. Trends in Maternal Mortality: 2000 to 2017: Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division, Geneva, Switzerland; 2019.
2. Department of Health Ministry of Public Health. Situation analysis of Thai maternal mortality in the first 6 months [Internet]. 2021. [cited 2021 Sep 15]. Available from https://hp.anamai.moph.go.th/web-upload/4xceb3b571ddb70741ad132d75876bc41d/tinymce/OPDC/OPDC2564-S/IDC1_6/opdc_2564_IDC1-6_02.pdf.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 76, october 2006: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1039-47.
4. Royal College of Obstetricians and Gynecologists of Thailand. Clinical Practice Guideline Prevention and Management of Postpartum Hemorrhage [Internet]. 2020. [cited 2021 Sep 10]. Available from <http://www.rtcog.or.th/home/wp-content/uploads/2020/09/OB-63-020-Pre-vention-and-Management-of-Postpartum-Hemorrhage.pdf>.
5. Panyakhamlert K. Postpartum Hemorrhage. In: Thongsong T, editor. *Obstetrics*. 5th ed. Bangkok: Lakshmi Rung Company Limited; 2012.
6. Srisuphandit K. Postpartum Hemorrhage. [Internet]. 2022. [cited 2022 July 15]. Available from: <https://w1.med.cmu.ac.th/obgyn/lessons/33365/>.
7. Kavle JA, Stoltzfus RJ, Witter F, Tielsch JM, Khalfan SS, Caulfield LE. Association between anaemia during pregnancy and blood loss at and after delivery among women with vaginal births in Pemba Island, Zanzibar, Tanzania. *J Health Popul Nutr*. 2008; 26:232-40.
8. Nair M, Choudhry MK, Choudhry SS, Kakoty SD, Sarma UC, Webster P, et al. On behalf of the IndOSS-Assam steering committee association between maternal anaemia and pregnancy outcomes: a cohort study in Assam, India. *BMJ Global Health* 2016; 1: e000026.
9. Chalermopolprapa P. Anemia and Pregnancy. *Reg 6-7 Mrd J* 2008; 27: 667-74.
10. Central Database System for Medical Record of Nakhonpathom Hospital. [Intranet]. 2021. [cited 2021 Sep 10]. Available from: <https://www.nkpthospital.go.th/>.
11. Department of Health, Ministry of Public Health. Health data centre for standard on maternal and child care service [Internet]. 2017 [cited 2021 Sep 28]. Available form: http://www.hpc.go.th/director/data/standardUpload/LR_profile_090217_105208.pdf.
12. Simonazzi G, Bisulli M, Saccone G, Moro E, Marshall A, Berghella V. Tranexamic acid for preventing postpartum blood loss after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95:28-7.

13. Li C, Gong Y, Dong L, Xie B, Dai Z. Is prophylactic tranexamic acid administration effective and safe for postpartum hemorrhage prevention? A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2016; 96:1.
14. Franchini M, Mengoli C, Cruciani M, Bergamini V, Presti F, Marano G, et al. Safety and efficacy of tranexamic acid for prevention of obstetric haemorrhage: an updated systematic review and meta-analysis. *Blood transfus* 2018; 16, 329–37.
15. Department of Medical Services, Ministry of Public Health. Manual of standard obstetric practice. Policy Development and medical strategy Ministry of Health; 2015.
16. Hasan CS, Alalaf SK, Khoshnaw SA. Tranexamic Acid Administration for the Prevention of Blood Loss After Vaginal Delivery in a High-Risk Pregnancy: A Double-blind Randomized Controlled Trial. *Research squar* 2021; 1: 6447.
17. McCormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs*. 2012; 72:585-617.
18. Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015.
19. Stortroen NE, Tubog TD, Shaffer SK. Prophylactic Tranexamic Acid in High-Risk Patients Undergoing Cesarean Delivery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *AANA J*. 2020; 88:273-81.
20. Xia Y, Griffiths BB, Xue Q. Tranexamic acid for postpartum hemorrhage prevention in vaginal delivery: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99:e18792.
21. El-Garhy ET, Mohamed AH, Hamdy A, Elshahat A, Elmagd IA, Allah Hamed MA. Tranexamic Acid for Prevention of Postpartum Hemorrhage after Vaginal Delivery. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 2018; 73: 6157- 64.
22. Satyavathi GAL, Chandrika K. Efficacy of tranexamic acid in preventing postpartum hemorrhage in vaginal delivery. *J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2019; 8: 3485-91.
23. Sirithunyalak T, Wuttibenjarussamee K, Sripipattanakul M, Tangsiriwatthana T. Single Dose of Intravenous Tranexamic Acid for Reduce Blood Loss from Surgical Staging in Endometrial Cancer: A randomized controlled trial. *Thai Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2021; 29: 151-58.
24. Thongsong T, Sirichotiyakul S. Postpartum Hemorrhage in: *Obstetrics Thongsong T 5th rev. ed. Bangkok: Luxameerung Co., Ltd; 2012.*
25. Nandhini CC., Shanmugapriya. The role of parenteral tranexamic acid in reducing blood loss in normal labour vaginal births in Pemba Island, Zanzibar, Tanzania. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2020; 26: 232-40.