

بررسی اثر متیل پردنیزولون سوکسینات در پیشگیری از آمبولی چربی

در شکستگی‌های استخوان‌های بلند

دکتر حسین خطیبی^۱ و دکتر حمیدرضا زارع^۲

خلاصه

در این مطالعه آینده‌نگر اثر داروی متیل پردنیزولون سوکسینات با دوز کم (۱۰ mg/kg) بر میزان بروز سندرم آمبولی چربی و هیپوکسی شریانی در ۹۹ بیمار مبتلا به شکستگی استخوان‌های بلند (۴۷ نفر در گروه مورد و ۵۲ نفر در گروه شاهد) بررسی شد. در این افراد، شکستگی ران ۵۲ مورد (۵۲/۵٪)، شکستگی ساق ۳۶ مورد (۳۶/۴٪) و شکستگی از هر دو نوع در ۱۱ مورد (۱۱/۱٪) بود. آمبولی چربی در ۴ نفر از گروه شاهد (۷/۷٪) بروز کرد ولی در گروه استروئید درمانی هیچ موردی مشاهده نشد. ۵۵ بیمار مبتلا به هیپوکسی شریانی شدند که در گروه شاهد دو مورد (۴/۴٪) هیپوکسی شدید ($pao_2 < 50 \text{ mmHg}$) دیده شد و در گروه استروئید درمانی هیپوکسی شدید اتفاق نیفتاد. هیچ یک از بیماران نیاز به دستگاه تنفس مصنوعی پیدا نکرده و مرگ و میری در آنها بروز نکرد. این دارو باعث کاهش خطر سندرم آمبولی چربی در بیماران مبتلا به شکستگی استخوان‌های بلند شد. نتایج این مطالعه، یافته‌های سایر مطالعات در باره اثر پیشگیری کننده متیل پردنیزولون سوکسینات در بروز سندرم آمبولی چربی را تأیید می‌کند و با توجه به عوارض کم و دوز پایین دارو و هزینه ناچیز، استفاده از آن توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: متیل پردنیزولون سوکسینات، سندرم آمبولی چربی، شکستگی استخوان‌های بلند

۱- استادیار ارتوپدی، ۲- دستیار ارتوپدی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

دریافت مقاله: ۱۳۸۰/۱۱/۲۹ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۳/۳/۲۱ پذیرش مقاله: ۱۳۸۳/۴/۱۰

مقدمه

پیشگیری کننده‌ای درجه هیپوکسی را در بیماران کاهش داده است (۲). مطالعه دیگری که در افریقای جنوبی توسط Kallenbach و همکاران با استفاده از حداقل دوز داروی متیل پردنیزولون سوکسینات (۹mg/kg) بعد از ترومای اسکلتال روی ۸۲ بیمار (۴۲ شاهد و ۴۰ مورد استروئید درمانی) انجام شد، در گروه شاهد ۱۰ مورد و در گروه استروئید درمانی یک مورد سندرم آمبولی چربی مشاهده شد. همچنین ۷ مورد هیپوکسی شدید در گروه شاهد و یک مورد در گروه استروئید درمانی دیده شد و بدین ترتیب اثرات مثبت داروی متیل پردنیزولون در پیشگیری از آمبولی چربی و افزایش فشار اکسیژن خون شریانی نشان داده شد (۵).

روش اجرا

در این مطالعه آینده‌نگر، از نوع کارآزمایی بالینی، ۹۹ بیمار مبتلا به شکستگی استخوان‌های بلند که از ابتدای سال ۷۹ به مدت ۱۳ ماه به اورژانس بیمارستان شهید دکتر باهنر کرمان مراجعه کرده بودند، از نظر بروز آمبولی چربی تحت نظر قرار گرفتند. با ظهور هر کدام از علائم بالینی از قبیل پتشی، علائم تنفسی و یا کاهش سطح هوشیاری، در صورتی که بر اساس معیارهای تشخیصی Gurd (۴) ابتلا به این سندرم تأیید می‌شد، علائم بالینی و آزمایشگاهی بیمار روزانه در فرم‌های مخصوص ثبت می‌گردید. معیارهای تشخیص Gurd شامل:

علائم اصلی

- ۱- پتشی ناحیه اگزیلاری و ملتحمه
- ۲- فشار اکسیژن شریانی کمتر از ۶۰ میلی‌متر جیوه

سندرم آمبولی چربی اشاره به وجود گلبول‌های چربی در پارانشیم ریوی یا جریان خون محیطی دارد. سندرم آمبولی چربی اکثراً همراه باشکستگی استخوان‌های بلند و لگن دیده می‌شود و یکی از علل مهم ناخوشی (morbidity) و مرگ (Mortality) می‌باشد (۷). علاوه بر این ارتباط این سندرم با صدمات اسکلتی و بافت نرم به اثبات رسیده و موارد زیادی نیز گزارش گردیده است (۱، ۳). افزایش تعداد تصادفات وسایل نقلیه موتوری و نیز انواع دیگر تروما می‌توانند باعث افزایش موارد سندرم آمبولی چربی شوند.

بر اساس تجربه پژوهشگران داروی متیل پردنیزولون سوکسینات در پیشگیری از آمبولی چربی در موارد شکستگی‌های استخوان‌های بلند بی‌تأثیر نیست (۱، ۳). از آنجا که بر اساس اطلاعات موجود و در دسترس هنوز مطالعه‌ای در این زمینه در ایران انجام نشده است و به منظور بررسی دقیق‌تر و تأیید این مسئله، اقدام به انجام این پژوهش به صورت کارآزمایی بالینی شده است تا بتوان از نتایج آن در پیشگیری از آمبولی چربی و همچنین افزایش فشار اکسیژن شریانی استفاده نمود.

در مطالعه‌ای که Lineque و همکاران در سال ۱۹۸۷ روی ۵۵ بیمار مبتلا به شکستگی استخوان‌های بلند انجام دادند، اثر پیشگیری کننده داروی متیل پردنیزولون از آمبولی چربی و اثرات مثبت آن روی افزایش فشار اکسیژن خون شریانی تأیید شد (۶). همچنین در یک مطالعه دیگر که توسط Bilinski و همکاران انجام شد نتیجه گرفتند که میزان بروز سندرم آمبولی چربی به صورت بالینی و یا تحت بالینی توسط اثرات پیشگیری کننده متیل پردنیزولون کاهش داشته است و این دارو به صورت

- ۳- کاهش سطح هوشیاری بی تناسب با هیپوکسی
۴- ادم ریوی

علائم فرعی

- ۱- تاکیکاردی بیشتر از ۱۱۰ ضربان در دقیقه
۲- تب بیشتر از ۳۸/۵ درجه
۳- آمبولی شبکیه
۴- وجود قطرات چربی در ادرار
۵- کاهش ناگهانی و غیرقابل توجیه هماتوکریت و یا پلاکت
۶- وجود قطرات چربی در خلط
۷- ESR بالا

وجود دو علامت اصلی و یا حداقل یک علامت اصلی و چهار علامت فرعی برای تشخیص سندرم آمبولی چربی لازم است. در مورد هیپوکسی، فشار اکسیژن شریانی در مدت ۵ روزی که بیمار تحت نظر بود ثبت گردید و فشار اکسیژن شریانی کمتر از ۵۰ میلی متر جیوه، به عنوان هیپوکسی شدید در نظر گرفته شد (۵).
بیماران بر اساس جدول اعداد تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. به بیماران گروه مورد داروی متیل پردنیزولون سوکسینات با دوز ۱۰ mg/kg در دو دوز منقسم و به صورت داخل وریدی (infusion) تزریق شد. دوز اول هنگام ورود به اورژانس و دوز دوم ۶ ساعت بعد تزریق شد (۷). بیماران به مدت ۵ روز تحت نظر قرار گرفته و علائم همراه با برخی خصوصیات دموگرافیک در پرسش نامه مخصوص ثبت شد. معیارهای ورود به مطالعه، شکستگی ران یا ساق و یا هر دو و سن ۱۵ تا ۵۵ سال بود. بیماران حامله، بیماران مبتلا به ضربه مغزی و یا ترومای ناحیه شکم و قفسه سینه و یا دارای سابقه بیماری قلبی و

تنفسی، شکستگی پاتولوژیک و سابقه درمان با کورتیکواستروئیدها (با سؤال از بیمار) وارد مطالعه نشدند. از تمام بیماران در مدت ۵ روز آزمایش گازهای خون شریانی و در روز اول اندازه گیری هموگلوبین، کلسیم، پلاکت و آنالیز ادراری انجام و در صورت لزوم در روزهای بعد تکرار شد. در این مطالعه یکنواختی اقدامات احیا و سایر اقدامات درمانی رعایت شد و گذاشتن کشش یا انجام تکنیک های جراحی، استاندارد بود.

تجزیه و تحلیل داده ها به کمک نرم افزار SPSS و با استفاده از آزمون های t و χ^2 و محاسبه شاخص هایی از قبیل R.R (Relative Risk) صورت گرفت.

نتایج

نمونه این پژوهش ۹۹ بیمار (۹۰ مرد و ۹ زن) بود که به طور تصادفی در گروه استروئید درمانی (۴۷ نفر) و گروه شاهد (۵۲ نفر) قرار گرفتند. دامنه سنی بیماران، حداقل ۱۵ سال و حداکثر ۵۳ سال بود. میانگین (انحراف معیار) سن بیماران در گروه استروئید درمانی ۲۵/۵ ($\pm 10/4$) و در گروه شاهد ۸/۸ (± 25) سال بود که اختلاف معنی داری بین سن بیماران در دو گروه وجود نداشت ($P > 0/05$). شکستگی ران ۵۲ مورد (۵۲/۵٪)، شکستگی ساق ۳۶ مورد (۳۶/۴٪) و شکستگی توأم ران و ساق در ۱۱ مورد (۱۱/۱٪) وجود داشت (جدول ۱). در ۴۱ مورد (۴۱/۴٪) شکستگی های همراه در نواحی مختلف بدن نیز وجود داشت. (در گروه استروئید ۳۸/۳٪ و در گروه شاهد ۴۴/۲٪)
از افراد مورد بررسی ۲۲ مورد دچار شکستگی باز و ۷۳ مورد دچار شکستگی بسته بودند و ۴ مورد هر دو نوع شکستگی باز و بسته را داشتند.

مقایسه PO_2 در گروه مبتلا به سندرم آمبولی چربی و گروهی که مبتلا نشدند تفاوت قابل توجهی را نشان نداد، مقایسه فشار اکسیژن شریانی دو گروه در ابتدای مراجعه و آخرین فشار اکسیژن شریانی در جدول ۲ نشان داده شده است. تعداد گروه استروئید درمانی ۳۴ نفر و تعداد گروه شاهد ۴۵ نفر بودند.

از نظر ابتلا به سندرم آمبولی چربی در گروه استروئید درمانی هیچ کدام مبتلا نشدند و در گروه شاهد ۴ مورد مبتلا شدند. بین این دو گروه از نظر ابتلا به سندرم آمبولی چربی اختلاف معنی داری (جدول ۳) وجود داشت ($P < 0/001$). مشخصات و تظاهرات بالینی بیماران مبتلا به آمبولی چربی در جدول ۴ آورده شده است.

در مدت بستری تعداد ۴۳ بیمار در گروه استروئید درمانی و ۵۲ بیمار در گروه شاهد تحت عمل جراحی قرار گرفتند. میانگین فاصله زمانی بین بستری شدن و جراحی در گروه استروئید درمانی ۲/۸ روز و در گروه شاهد ۲/۵ روز و میانگین مدت زمان بستری بیماران در گروه استروئید درمانی ۶/۷ روز و در گروه شاهد ۷/۶ روز بود. فشار اکسیژن شریانی در گروه استروئید درمانی دارای سیر صعودی بود و به طور متوسط $12/8 \pm 3/7$ میلی متر جیوه افزایش داشت، در حالی که در گروه شاهد این افزایش $11/9 \pm 0/3$ میلی متر جیوه بود. بروز هیپوکسی ایزوله ($paO_2 < 79$) در دو گروه جمعاً ۵۵ مورد بود که ۲۱ مورد در گروه استروئید درمانی و ۳۴ مورد در گروه شاهد بودند. هیپوکسی شدید فقط در دو مورد (۴/۴٪) در گروه شاهد دیده شد که از این نظر اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت ($P > 0/05$).

جدول ۱: توزیع شکستگی استخوان‌های بلند در دو گروه استروئید درمانی و شاهد

گروه	محل شکستگی	ران	ساق	ران و ساق	جمع
استروئید درمانی	۲۷ (۵۷/۴٪)	۱۵ (۳۱/۹٪)	۵ (۱۰/۶٪)	۴۷ (۱۰۰٪)	
شاهد	۲۵ (۴۸/۱٪)	۲۱ (۴۰/۴٪)	۶ (۱۱/۵٪)	۵۲ (۱۰۰٪)	
جمع	۵۲ (۵۲/۵٪)	۳۶ (۳۶/۴٪)	۱۱ (۱۱/۱٪)	۹۹ (۱۰۰٪)	

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار اولین و آخرین فشار اکسیژن شریانی (Pao_2) در دو گروه استروئید درمانی و شاهد

آخرین اندازه گیری		اولین اندازه گیری		فشار اکسیژن شریانی (mmHg)	گروه
انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین		
۱۰	۷۴/۹۵	۱۱	۷۱/۲۳	۳۴	استروئید درمانی (n=)
۱۱	۷۲/۱۶	۱۱	۷۱/۸۴	۴۵	شاهد (n=)

جدول ۳: مقایسه بروز آمبولی چربی در دو گروه استروئید - درمانی و شاهد

خیر		بلی		بروز آمبولی چربی	گروه
درصد	تعداد	درصد	تعداد		
۱۰۰	۴۷	۰	۰		استروئید درمانی
۹۲/۳	۴۸	۷/۷	۴		شاهد

جدول ۴: مشخصات و تظاهرات بالینی بیماران مبتلا به سندرم آمبولی چربی در گروه شاهد

Pao_2^* (mmHg)	تظاهرات آمبولی چربی	جنس	سن
۴۳/۶	هیپوکسی، تب، تاکیکاردی، کاهش پلاکت، افزایش ESR	مرد	۱۸
۵۰/۵	پتشی، کاهش سطح هوشیاری، تب، تاکیکاردی	مرد	۲۳
۴۰/۷	هیپوکسی پتشی، کاهش سطح هوشیاری، تب، تاکیکاردی	مرد	۲۷
۵۲/۴	پتشی، کاهش سطح هوشیاری، تب، تاکیکاردی	مرد	۲۰

* کمترین فشار اکسیژن شریانی در ۵ روزی که بیمار تحت نظر بوده است.

استفاده گردید، تا اثرات داروی متیل پردنیزولون در پیشگیری از آمبولی چربی در شکستگی‌های استخوان‌های بلند با کمترین عوارض این دارو به دلیل استفاده از حداقل دوز، در این مطالعه هیچ گونه عارضه دارویی بروز نکرد.

با توجه به یافته‌های به دست آمده در این مطالعه (جدول ۳) و با توجه به این که در دو گروه از نظر سن، انسیدانس شکستگی‌های نواحی مختلف، تعداد و زمان جراحی‌های انجام شده و همچنین مدت زمان بستری اختلاف معنی داری دیده نشد، شباهت زیادی به مطالعات قبلی داشته است (۲، ۵، ۶). در این مطالعه، از حداقل دوز پیشنهادی که در مقالات و کتب مرجع توصیه شده

بحث و نتیجه گیری

آمبولی چربی (ورود ذرات چربی با قطر بیش از ۲۰ میکرومتر در خون) در بیشتر از ۹۰ درصد از بیماران با شکستگی‌های استخوان‌های بلند اتفاق می‌افتد. سندرم آمبولی چربی اشاره به نارسایی بالینی و تحت بالینی در بیماران مبتلا به شکستگی‌های استخوان‌های بلند و لگن می‌کند که معمولاً به درمان مراقبتی تنفسی جواب می‌دهد. نوع بالینی که معمولاً ظرف مدت ۲۴ تا ۷۲ ساعت بعد از شکستگی تظاهر می‌کند و تصویر کلاسیک ارائه می‌دهد، به آسانی تشخیص داده می‌شود. فرم شدید و برق‌آسای آن ظرف چند ساعت ایجاد می‌شود و علی‌رغم اقدامات درمانی سریعاً پیشرفت می‌کند و اغلب کشنده است (۶). مکانیسم اثر حفاظتی کورتیکواستروئید در برابر اختلال عمل ریوی به دنبال ترومای اسکلتی نامشخص است. مطالعات اخیر در بررسی پاتوژنز سندرم دیسترس تنفسی حاد (AEDS) نشان می‌دهد که به واسطه کمپلمان، نوتروفیل‌ها تجمع یافته و مواد توکسینی را آزاد می‌کنند که منجر به آسیب اندوتلیال می‌شود که این اثر کمپلمان روی نوتروفیل‌ها توسط متیل پردنیزولون مهار می‌شود (۵). در مطالعه حاضر که از نوع کارآزمایی بالینی می‌باشد بیماران مبتلا به شکستگی استخوان‌های بلند به طور تصادفی در دو گروه استروئید درمانی و گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سن گروه استروئید درمانی $25/5 \pm 10/4$ سال و گروه شاهد $25/8 \pm 8/8$ سال بود که از این نظر اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. میانگین مدت بستری بودن بیماران در گروه استروئید درمانی $6/7$ و در گروه شاهد $7/6$ روز بود فشار اکسیژن خون شریانی در گروه استروئید درمانی سیر صعودی داشته و به طور متوسط $12/8 \pm 3/7$ میلی‌متر جیوه افزایش

داشت در حالی که در گروه شاهد به طور متوسط $11/9 \pm 0/3$ میلی‌متر جیوه افزایش داشته است که اختلاف بین دو گروه معنی‌دار نبود. شکستگی‌های همراه در گروه استروئید درمانی ۱۸ مورد ($3/38\%$) ولی در گروه شاهد ۲۳ مورد ($3/44\%$) بود که در این زمینه نیز اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ($P > 0/05$). بر اساس معیارهای Gurd (۴) تشخیص سندرم آمبولی چربی در ۴ مورد ($7/7\%$) در گروه شاهد داده شد در حالی که در گروه استروئید درمانی موردی از آمبولی چربی مشاهده نشد که اختلاف میزان بروز در دو گروه معنی‌دار بود ($P < 0/001$). البته یک مورد نیز در گروه شاهد به مدت ۴ روز دچار پتشی‌های پوستی شده اما با توجه به این که سایر معیارهای Gurd را دارا نبود به عنوان سندرم آمبولی چربی تشخیص داده نشد. هیچ‌گونه مرگ و میری در این مطالعه وجود نداشت و هیچ‌کدام از بیماران نیاز به دستگاه ونتیلاتور پیدا نکردند.

بنابراین با در نظر گرفتن نتایج حاصله از این مطالعه در بیماران با شکستگی استخوان‌های بلند که در معرض خطر بروز آمبولی چربی هستند با توجه به میزان عوارض کم و دوز پایین دارو و هزینه ناچیز آن توصیه می‌شود تا از داروی متیل پردنیزولون سوکسینات به عنوان یک اقدام پیشگیری کننده استفاده شود.

سپاسگزاری

بدین وسیله از شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان که طرح مذکور را تصویب نموده‌اند و از معاونت پژوهشی به خاطر تأمین هزینه طرح سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Alho A, Saikku K, Eerola P, Koskinen M and Hamalainen M. Corticosteroids in patients with a high risk of fat embolism syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147(3): 358-362.
2. Bilinski P.J and Swiatkiewicz J. Corticosteroid prophylaxis against fat embolism. *J.B.J.S* 1997; 79-B (supple II): 222.
3. Fat Embolism. [No authors] *Am J Med* 1971; 51(2): 258-268.
4. Gurd AR. Fat embolism: An aid to diagnosis. *J Bone Joint Surg Br* 1970; 52(4): 732-737.
5. Kallenbach J, Lewis M, Zaltzman M, Feldman C, Orford A and Zwi S. Low-dose corticosteroid prophylaxis against fat embolism. *J Trauma* 1987; 27(10): 1173-6.
6. Lindeque B.G.P, Schoeman H.S, Domisse G.F, Boeyens MC, and Vlok A.L. Fat embolism and fat embolism syndrome. 1987; *J B J S* 1987; 69-B: 128-131.
7. Schemistsch E.H and Bhandari M: Complications. In: Butholz R.W, and Heckman J.D (eds), Rockwood and Green's fractures in adults. 5th ed., Philadelphia, Lipincott & William and Wilkins, 2001; PP479-489.