

## بررسی تأثیر استروژن کونژوگه خوراکی در عمل جراحی لوزه

دکتر علی صفوی نائینی<sup>۱</sup>، دکتر امان...<sup>۲</sup>، دکتر اششین قا سمی<sup>۳</sup>

### خلاصه

**سابقه و هدف:** عمل جراحی لوزه یکی از عملهای شایع است که خونریزی مهمترین عارضه آن می باشد. گزارشات متعددی در خصوص تأثیر استروژن کونژوگه بر آزمونهای انعقادی وجود دارد. لذا بمنظور تعیین تأثیر استروژن کونژوگه خوراکی در عمل جراحی لوزه، این تحقیق در بیمارستان آیت ا... طالقانی در سال ۱۳۷۶ انجام گرفت.

**مواد و روش ها:** تحقیق به روش کارآزمایی بالینی روی تعداد ۵۰ کودک کمتر از ۱۴ سال انجام گرفت. کودکان باریسک بالا از مطالعه حذف شدند. قبل از عمل آزمونهای انعقادی *PT, PTT, CT, BT* به روش استاندارد تعیین و بیماران برحسب مراجعه و بطور تصادفی به گروههای مورد و شاهد تقسیم شدند. در گروه مورد یک قرص خوراکی ۰/۱۲۵ میلی گرم استروژن کونژوگه تجویز و همه بیماران به روش معمول تحت بیهوشی عمومی تحت عمل جراحی لوزه قرار گرفته و تأثیر دارو بر شاخصهای انعقاد خون و میزان خونریزی حین عمل نسبت به وزن هر بیمار تعیین و مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

**یافته ها:** تحقیق روی ۵۰ نفر، در ۲ گروه ۲۵ نفری که مشابه شده بودند، انجام گرفت. میزان خونریزی در گروه شاهد  $1/75 \pm 2/8$  و در گروه مورد  $2/15 \pm 2/4$  میلی لیتر بود (*NS*). دارو روی شاخص *BT* تأثیر مثبت گذاشته بود ( $p < 0/002$ ) حال آنکه روی سایر شاخصها تأثیری نداشت. عوارض حین عمل، یک هفته پس از آن و عوارض دیررس در گروهها مشاهده نشد.

**نتیجه گیری و توصیه ها:** تجویز استروژن کونژوگه موجب بهبود *BT* می گردد. در این خصوص انجام تحقیق مشابه توصیه می شود.

**واژگان کلیدی:** تونسیلکتومی، استروژن کونژوگه، شاخصهای انعقادی

### مقدمه

آبسه های اطراف لوزه کامی، اسکار عفونت های قبلی، تغییرات آناتومیک عروق لوزه و نوع بیهوشی روی حجم خونریزی تأثیرگذار هستند.

یکی از شاخصهای جراحی نوین تلاش در جهت کاهش عوارض و از جمله کاهش مقدار خونریزی و کنترل آن پس از عمل است. خونریزی به مقدار بیش از ۱۵٪ تا ۲۰٪ حجم خون بدن، سبب اختلالات همودینامیک شده و ارگانهای بدن را با خطرات جدی مواجه می نماید. مطالعات نشان داده است نزدیک به ۱۸٪ بیماران تا ۱۰٪ کاهش حجم خون حین جراحی داشته اند (۶). پرخونی منطقی سرگردن، مشکل دسترسی به حلق و اشتراک با راه هوایی، خطر بالقوه اسپیراسیون و آسفیکسی بعد از عمل را به همراه خواهد داشت. هر نوع اقدام برای پاک کردن حلق از خون یا وارد کردن لوله

عمل جراحی لوزه کامی و حلقی از اعمال جراحی شایع گوش و حلق و بینی است که سالانه بسیاری اعمال جراحی را تشکیل می دهد (۱). اندیکاسیونهای عمل به دو دسته نسبی و مطلق تقسیم می شود. شایع ترین اندیکاسیون مطلق انسداد محدود حلق و بینی یا دهانی است که منتهی به آپنه انسدادی هنگام خواب می شود و شایع ترین اندیکاسیون نسبی عمل جراحی حملات مکرر عفونت حلق و لوزه ها است (۵-۴ مرتبه در سال). شایع ترین عارضه عمل خونریزی است که ۳/۲-۰/۰۹ درصد موارد جراحی تخمین زده شده (۶). بطور متعارف میزان خونریزی حین جراحی لوزه ۴-۵ میلی لیتر بازا هر کیلوگرم وزن بدن می باشد (۳)، عواملی از قبیل تجربه جراح، وضعیت انعقادی بیمار (۴)، نحوه *Suture ligation*، عفونت های اخیر در حلق، لوزه و مجاری تنفسی (۵)، سابقه

<sup>۱</sup> استادیار، بخش گوش و حلق و بینی، مرکز آموزشی درمانی مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

<sup>۲</sup> استادیار، بخش گوش و حلق و بینی، مرکز آموزشی درمانی آیت ا... طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

<sup>۳</sup> دستیار گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

پس از عمل پیگیری شده و پس از اطمینان از عدم وجود عارضه، از بخش مرخص شدند. خونریزی دیررس در این بیماران نیز بررسی و ثبت گردید.

داده‌های فرم اطلاعاتی طبقه بندی، استخراج و میزان خونریزی نسبت به وزن در دو گروه با آزمون آماری  $t$ -test و تغییرات آزمونهای انعقادی در داخل هر گروه با آزمون آماری Paired  $t$ -test تجزیه و تحلیل شد.

### یافته‌ها

تحقیق روی ۵۰ بیمار در دو گروه ۲۵ نفری انجام گرفت. بیماران دو گروه به لحاظ سن و جنس مشابه بوده و یا اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. میزان خونریزی (ml) نسبت به وزن (kg) در گروه شاهد  $3/8 \pm 1/75$  و در گروه مورد  $3/4 \pm 2/15$  بود که آماره  $t$ -test نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار نیست (NS).

تاثیر استروژن کونژوگه بر آزمونهای انعقادی نشان می‌دهد که دارو در گروه شاهد و مورد و در داخل گروه‌ها روی آزمونهای CT, PT, PTT تأثیری نداشته است ولی روی آزمون انعقادی BT میزان  $1/23 \pm 0/85$  تأثیر گذاشته است که آماره Paired  $t$ -test نشان داد این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار است ( $p < 0/02$ ). بیماران به مدت یک هفته پیگیری شدند که عارضه‌ای یافت نشد و در پیگیریهای بعدی نیز عارضه‌ای گزارش نشد.

### بحث

تحقیق نشان داد استروژن کونژوگه خوراکی بطور معنی‌دار سبب کاهش خونریزی حین عمل جراحی نشده در حالیکه روی آزمون شاخص انعقادی BT تأثیر مثبت گذاشت. از آنجائیکه BT خود بیانگر فاز غروقی انعقاد است فرضیه تأثیر مثبت استروژن کونژوگه روی BT اثبات شده ولی اثر آن در سایر آزمونهای انعقاد به ثابید نرسید.

با بررسی منابع و اطلاعات موجود مشخص گردید که تا بحال تحقیقی مشابه صورت نگرفته است و تنها به ذکر استفاده از ترکیبات استروژن بصورت غیرکنترل شده و یا کنترل شده در مورد خونریزیهای بینی و تلائنژکازهای خونریزی دهنده اکتفا شده است (۷-۹).

این سؤال مطرح است که استروئید و استروئیدکونژوگه چیست و مکانیسم تاثیر استروژن کونژوگه چگونه می‌باشد؟

تراشه می‌تواند سبب تشدید یا شروع خونریزی در بستر لوزه شده که بدین ترتیب اثرات جبران ناپذیری را بهمراه خواهد داشت (۲). از مدتها پیش تأثیر استروژن کونژوگه در کنترل خونریزیهای دستگاه تنفس و گوارش مشخص شده است. در این خصوص خونریزیهای رحمی به خوبی توسط این دارو کنترل می‌شوند (۷). حال سؤال اینست که آیا این دارو در عمل جراحی لوزه نیز میتواند مفید باشد؟ در پیشینه تحقیق استفاده از ترکیبات استروژن بصورت غیر کنترل شده و یا کنترل شده در مورد خونریزی از بینی و تلائنژکازی خونریزی دهنده گزارش شده است (۷-۹) لذا بمنظور تعیین تاثیر استروژن کونژوگه خوراکی در عمل جراحی لوزه این تحقیق روی کودکان کمتر از ۱۴ سال مراجعه کننده به بیمارستان آیت ... طالقانی تهران در سال ۱۳۷۶ انجام گرفت.

### مواد و روش‌ها

تحقیق به روش کارآزمایی بالینی از نوع کنترل‌دار تصادفی و بصورت یک سوکور و با مراجعه مستمر انجام گرفت. کودکان زیر ۱۴ سال که اندیکاسیون عمل جراحی لوزه و آدنوتیید داشتند، پس از کسب رضایت وارد مطالعه شدند. کودکانی که اخیراً مبتلا به عفونتهای حلق، لوزه‌ها، مجاری تنفسی فوقانی بوده و نیز کودکان دارای آبنه‌های اطراف لوزه کامی، اسکار عفونتهای قبلی یا دستکاریهای قبلی و یا دارای تغییرات آناتومیک عروق لوزه از مطالعه حذف شدند. خصوصیات مربوط به سن، جنس و وزن و نیز معیارهای ورود به مطالعه بررسی و در یک فرم اطلاعاتی ثبت گردید تا نمونه‌های ناهمگون حذف گردد.

از همه بیماران آزمونهای انعقادی شامل  $BT^{**}$ ,  $CT^*$ ,  $PT$ ,  $PTT$  به روش استاندارد قبل از عمل بعمل آمد. بیماران برحسب مراجعه و بطور تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. به گروه مورد شب قبل از عمل یک قرص خوراکی  $0/625$  میلی‌گرم استروژن کونژوگه تجویز شد و صبح روز عمل نیز آزمون انعقادی مجدد از آنها بعمل آمد. بیهوشی عمومی و نوع داروهای مصرفی در کلیه بیماران یکسان بود. دستیار گوش و حلق و بینی تحت نظارت متخصص مربوطه عمل جراحی لوزه یا آدنوتیید را انجام داد.

تاثیر دارو در گروههای مورد و شاهد با اندازه‌گیری میزان خونریزی حین عمل جراحی (بصورت میلی لیتر نسبت به وزن بیمار) و نیز آزمونهای انعقادی چهارگانه  $BT$ ,  $CT$ ,  $PT$ ,  $PTT$  مشخص گردید. همکار اندازه‌گیری کننده میزان خونریزی و آزمونهای انعقادی از گروههای نمونه اطلاعی نداشت (یک سوکور). بیماران تا یک هفته

استروئید از ترکیب یک الکل و یک اسید آلی استروئید گروه لیپیدی بدست می‌آید. استروژن استروئیدی است که ایجاد استرس می‌کند. (استروس حالتی جنسی است که بطور پرودیگ در پستانداران ماده بجز انسان بروز می‌کند). همچنین استروژن در حفظ و بقای اجزاء ساختمانی عروق مؤثر بوده و اثرات دیگر روی اجزاء استخوانها دارد. استروژن روی بسیاری از پروتئین‌های سرم بخصوص آنهائیکه در اتصالات هورمونی و مراحل انعقادی دخالت دارند، مؤثر است. گرچه ۶ نوع استروژن طبیعی در زنان شناخته شده است، تنها ۳ نوع استرادیول، استرون و استریول قابل توجه می‌باشد (۹). استرادیول قوی‌ترین و بیشترین ترشح تخمدان است که سریعاً اکسید شده و تبدیل به استروژن می‌شود. اثر استروژنی استرادیول ۱۲ برابر استروژن و ۸۰ برابر استریول است. حدود ۸۰٪ استرادیول به گلوبولین متصل به هورمون جنسی متصل می‌شود. قسمت زیادی از باقیمانده به آلبومین متصل و ۲٪ بصورت آزاد می‌ماند. قسمت اعظم استرون که در خون جریان دارد اساساً بصورت سولفات کونژوگه پروتئین در می‌آید و این می‌تواند موجب تاثیر در عمل جراحی لوزه و آدنوئید باشد (۹).

با توجه به آمپولهای ۲۰ و ۲۵ میلی گرم موجود که بترتیب ۳۲ و ۴۰ برابر دوز تجویز شده در تحقیق ما می‌باشد می‌توان نتیجه‌گیری نمود که در مواقع لزوم تجویز آمپولهای تزریقی تا چه حد مفید و قابل توجه است خصوصاً با توجه به تجارب طولانی مدت نویسندگان مقاله بطور محسوس این دارو در کاهش خونریزی چه حین عمل و چه پس از آن مؤثر است و تاکنون هیچ‌گونه عارضه‌ای در مورد آمپولهای تزریقی وریدی و عضلانی آن مشاهده نشده است. نکته قابل بحث دیگر اینکه گرچه در تحقیق اثر استروژن کونژوگه در کاهش مقدار خونریزی بطور معنی‌دار از نظر آماری ثابت نشد با توجه به اثر معنی‌دار آن بر BT که فاز عروقی انعقاد است، حداقل سهم قابل ملاحظه‌ای در کاهش مقدار خونریزی خواهد داشت همانطوریکه در تحقیق ما نیز میانگین مقدار خونریزی (ml) به وزن بیمار (kg) در گروه مورد ۳/۴ و شاهد ۳/۸ بوده است. با توجه به دوز پائین تجویز اگر جهت پیشگیری و کنترل خونریزی قبل یا بعد از عمل دوز بیشتری به مقداری که در سایر بیمارها تجویز شده بکار رود، اثر آن محسوس‌تر است. بدیهی است برای تثبیت تحقیقات بیشتری لازم است.

## REFERENCES

- 1- Cummings C(ed). *Otolaryngology, Head and Neck Surgery*. 3<sup>rd</sup> ed. Mosby, 1998:1557.
- 2- Wind fuhr J, Seehafer M. Classification of haemorrhage following tonsillectomy. *J Laryngol Otos* 2001;115(6): 457-61.
- 3- Miller Ronal D(ed). *Basis of Anesthesia*. 3<sup>rd</sup> ed, Churchill Living stone, 1996.
- 4-Brodskyl KS. Coagulation profile as a predictor for post-tonsillectomy and adenoidectomy haemorrhage. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995;32(3):261-3.
- 5- Howells RC, Wax MK. Value of preoperative prothrombin time / partial thromboplastin time as a predictor of postoperative hemorrhage in pediatric patients undergoing tonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(6): 628- 32.
- 6- Paparella . *Otolargology* . 3<sup>rd</sup> ed, Saunders, 1992:2161.
- 7- PDR Genrics . 4<sup>th</sup> ed. Medical Economic Company 1999:3370.
- 8- Martindale SC. *The Extrapharmacopoeia*. 33<sup>th</sup> ed. Royal Pharmaceutical Society Press 2002;1467.
- 9- Railey M , Bunhan T. *Drug facts and comparisons* 2000:70-9.