

## اثر ترانکسامیک اسید بر خونریزی زودرس زجاجیه‌ای به دنبال ویتروکتومی در رتینوپاتی دیابتی

دکتر حمید احمدیه<sup>۱</sup>، دکتر علیرضا رضانی<sup>۲</sup>، دکتر امیر خسرو قاسمی‌نژاد<sup>۳</sup> و بنفشه گلستان<sup>۴</sup>

### چکیده

**هدف:** تعیین اثر داروی آنتی‌فیبرینولیتیک ترانکسامیک اسید در درمان خونریزی زودرس بعد از ویتروکتومی در بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی.

**روش پژوهش:** تعداد ۶۲ بیمار مبتلا به رتینوپاتی پرولیفراتیو دیابتی که کاندید جراحی ویتروکتومی عمیق بودند در یک کارآزمایی بالینی، به دو گروه درمان با ترانکسامیک اسید و بدون دارو تقسیم شدند. تجویز ترانکسامیک اسید به صورت دو نوبت (قبل و بعد از عمل) تزریق آهسته داخل سیاهرگی به میزان ۱۰ mg/kg در هر نوبت و سپس به طور خوراکی به میزان ۲۰ mg/kg، هر ۸ ساعت به مدت ۴ روز همراه با تعدیل مقدار در موارد لزوم، صورت پذیرفت. میزان خونریزی زجاجیه‌ای و حدت بینایی، طی یک ماه در دو گروه مقایسه شد.

**یافته‌ها:** مطالعه بر روی ۶۲ چشم از ۶۲ بیمار شامل ۳۲ چشم در گروه درمان و ۳۰ چشم در گروه شاهد انجام شد. سن بیماران در گروه درمان ۵۶/۹±۱۱ و در گروه شاهد ۵۰/۵۳±۱۱ سال بود. حدت بینایی در گروه شاهد پس از ۴ هفته، در ۲۶/۱ درصد موارد پایین (۲۰/۱۲۰۰)≤، در ۲۶/۱ درصد موارد متوسط (بین ۲۰/۱۲۰۰ تا ۲۰/۲۰۰) و در ۴۷/۸ درصد خوب (بهبتر از ۲۰/۲۰۰) بود. این میزان‌ها در گروه درمان به ترتیب ۲۱/۴ درصد، ۱۴/۳ درصد، ۶۴/۳ درصد بودند که این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. نسبت میزان خونریزی زجاجیه‌ای خفیف به شدید، طی چهار روز اول و بعد از چهار هفته، به ترتیب ۷۶/۷ درصد به ۲۳/۳ درصد و ۷۸/۳ درصد به ۲۱/۷ درصد در گروه شاهد و ۷۹ درصد به ۲۱ درصد و ۸۲ درصد به ۱۸ درصد در گروه درمان بود که این اختلاف نیز معنی‌دار نبود. عارضه جانبی مهمی از مصرف داروی ترانکسامیک اسید مشاهده نشد. تنها یافته قابل توجه، وجود همبستگی مستقیم بین خونریزی زجاجیه‌ای تازه قبل از عمل و خونریزی پس از عمل بوده است.

**نتیجه‌گیری:** داروی ترانکسامیک اسید، دست‌کم با مقدار و نحوه تجویز در این مطالعه، اثری بر روی خونریزی زودرس پس از ویتروکتومی در بیماران دیابتی ندارد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۳؛ سال ۹، شماره ۴: ۳۶۴-۳۵۷.

• پاسخ‌گو: دکتر علیرضا رضانی

PDR: proliferative diabetic retinopathy

PT: prothrombin time

PTT: partial thromboplastin time

FRS: fasting blood sugar

NVI: neovascularization at iris

PDGF: platelet derived growth factor

۱- استاد - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- استادیار - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- استادیار - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۴- مربی - کارشناس آمار زیستی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

تهران - پاسداران - بوستان نهم - بیمارستان لبافی‌نژاد - مرکز تحقیقات چشم

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳ مرداد ۱۳۸۲

تاریخ تایید مقاله: ۲۴ اردیبهشت ۱۳۸۳

## مقدمه

خون‌ریزی زودرس داخل زجاجیه‌ای بعد از عمل ویتراکتومی (هفته اول بعد از عمل) در رتینوپاتی دیابتی، عارضه شایعی است که شیوع آن ۲۹ تا ۷۵ درصد گزارش شده است.<sup>۱</sup> به دلیل ایجاد اختلال در بینایی (به ویژه در بیماران تک‌چشمی)، ایجاد تداخل در معاینه دقیق و لیزردرمانی و همچنین اثر محرک خون در رشد پرده‌های سطحی شبکیه و بافت‌های فیبروز، پیدا کردن روشی برای کاهش این عارضه اهمیت دارد.

داروهای ترانکسامیک اسید (Tranexamic acid) و EACA ( $\epsilon$ -Aminocaproic acid)، داروهای آنتی‌فیبرینولیتیکی هستند که با دخالت در عمل پلاسمین، انحلال لخته را مهار می‌کنند.<sup>۱</sup> اثر هموستاتیک داروی EACA در اعمال مختلف جراحی، از جمله پروستاتکتومی، جراحی دندان، جراحی قلب، ارتوپدی و ... مشخص شده است.<sup>۲،۳</sup> هم‌چنین نقش این داروها در کاهش خون‌ریزی مجدد در خون‌ریزی اتاق قدامی (هابفما) نیز ثابت شده است.<sup>۴</sup>

این دو دارو در دو مطالعه مجزا<sup>۵،۶</sup> برای کاهش خون‌ریزی پس از ویتراکتومی در بیماران دیابتی مصرف شده‌اند که براساس یکی از آن‌ها، نتایج مفیدی داشته‌اند.<sup>۷</sup> در این مطالعه به بررسی اثر داروی ترانکسامیک اسید بر روی خون‌ریزی زودرس زجاجیه‌ای پس از عمل ویتراکتومی (یک هفته) در بیماران مبتلا به رتینوپاتی پرولیفراتیو دیابتی (PDR) پرداخته شده است.

## روش پژوهش

بیمارانی که به علت عوارض رتینوپاتی دیابتی، شامل خون‌ریزی داخل زجاجیه‌ای جذب‌نشده، جداشدگی کششی شبکیه و یا پرولیفريشن پیش‌رونده فیبروواسکولار بدون پاسخ به لیزردرمانی، که کاندید عمل ویتراکتومی عمیق بوده‌اند؛ پس از اطلاع‌رسانی کامل در مورد چگونگی انجام پژوهش و عوارض احتمالی دارو و اخذ رضایت‌نامه آگاهانه وارد مطالعه شدند.

اخذ شرح حال کامل و انجام معاینات کامل چشم‌پزشکی و آزمایش‌های شمارش یاخته‌های خونی، پلاکت، کراتینین، PT، PTT و FBS برای همه بیماران صوت گرفت. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از سابقه عمل ویتراکتومی یا آب‌مروراید، نارسایی مزمن کلیه با نیاز به دیالیز، سابقه بیماری‌های خونی و

یا ترومبوز سیاهرگ‌های عمقی، سابقه انفارکتوس قلبی یا مغزی و بارداری.

پیش از عمل، بیماران واجد شرایط به طور تصادفی به دو گروه درمان با ترانکسامیک اسید و گروه شاهد تقسیم شدند. در گروه شاهد هیچ‌گونه دارویی تجویز نشد. در گروه درمان، تزریق نوبت اول دارو در بخش، هنگام فرستادن بیمار به اتاق عمل، به مقدار ۱۰ mg/kg با تزریق آهسته داخل سیاهرگی انجام شد. تزریق نوبت دوم، پس از عمل و بازگشتن بیمار به بخش و به همان میزان انجام پذیرفت. از صبح روز بعد از عمل، تجویز دارو به صورت کپسول‌های خوراکی ۲۵۰ میلی‌گرم به مقدار ۲۰ mg/kg هر ۸ ساعت تا ۴ روز (مدت زمان بستری) ادامه یافت. در صورت وجود نارسایی کلیه، مقدار دارو براساس کراتینین سرم طبق جدول (۱) تنظیم می‌شد.

جدول ۱- تنظیم میزان ترانکسامیک اسید دریافتی براساس کراتینین بیمار

میزان کراتینین (mg/dl)	میزان ترانکسامیک اسید تزریقی (mg/kg)	خوراکی (mg/kg)
۱۳۶-۲۸۳	۵	۱۵ (۲ بار در روز)
۲۸۴-۵۶۶	۲٫۵	۱۵ (یک بار در روز)
> ۵۶۶	۱٫۷	۵ (یک بار در روز)

جراحی به روش ویتراکتومی کلاسیک تری‌پورت (با بی‌هوشی عمومی یا بی‌حسی موضعی) انجام شد که در آن از محلول رینگر استفاده شد (محلول‌های نمکی متعادل حاوی اسید سیتریک که دارای اثر ضدانعقادی است، مصرف نشدند). در صورت لزوم، از روش‌های جانبی مثل لیزر، سگمانتاسیون و غیره استفاده شد و سعی بر آن بود که نواحی خون‌ریزی‌دهنده با بالا بردن فشار داخل چشمی و یا آندودیاترمی کنترل شوند. بیمارانی که نیاز به مصرف تامپونادهای داخل چشمی از جمله هوا، گاز و یا روغن سیلیکون داشتند، از مطالعه حذف شدند. فشار خون در زمان بستری و در خلال جراحی ثبت شد و فشار چشم نیز در خاتمه عمل با شیوتز اندازه‌گیری گردید.

همه بیماران تا ۴ روز پس از عمل، به صورت نیم‌نشسته در بخش استراحت داشتند. معاینات کامل طی این مدت و هفته‌های اول و چهارم پس از عمل انجام شد. میزان خون‌ریزی

(شمارش انگشتان از فاصله بیش از یک متر تا دید کم‌تر از ۲۰/۲۰۰) و دید خوب (۲۰/۲۰۰ یا بهتر) طبقه بندی شد. اثر ترانکسامیک اسید بر خونریزی زجاجیه‌ای زودرس بعد از عمل، با مقایسه میزان خونریزی و حدت بینایی در میانگین چهار روز بستری، در هفته اول و در هفته چهارم بررسی شد. در این مطالعه جراحان و معاینه‌کنندگان، از گروه هر بیمار بی‌اطلاع بودند.

داخل زجاجیه‌ای براساس درجه‌بندی مطالعه ویتراکتومی رتینوپاتی دیابتی<sup>۷</sup> تعیین شد (جدول ۲). در تحلیل آماری، چشم‌های با درجه صفر و یک، در گروه خونریزی خفیف و چشم‌های با درجه ۲ یا ۳، در گروه خونریزی شدید طبقه‌بندی شدند.

جدول ۲- درجه خونریزی داخل زجاجیه‌ای براساس مطالعه ویتراکتومی رتینوپاتی دیابتی<sup>۷</sup>

درجه	توضیح
۰	عدم خونریزی
۱	خونریزی خفیف، جزئیات فوندوس قابل دیدن است.
۲	خونریزی متوسط، جزئیات فوندوس قابل دیدن نیست اما بازتاب نارنجی وجود دارد.
۳	خونریزی شدید، جزئیات فوندوس قابل دیدن نیست و بازتاب نارنجی وجود ندارد

### یافته‌ها

در مجموع، مطالعه بر روی ۶۲ چشم از ۶۲ بیمار (۳۲ چشم در گروه درمان و ۳۰ چشم در گروه شاهد) انجام شد. ویژگی‌های فردی و بیماری افراد به تفکیک گروه‌های کارآزمایی در جدول (۳) ارائه شده‌اند و دیده می‌شود که افراد دو گروه به لحاظ جنس، سابقه فشار خون بالا، حدت بینایی، وجود NVI و خونریزی تازه قبل از عمل و همچنین خونریزی و انجام سگمانتاسیون و آندودیاترمی حین عمل، مشابه بوده‌اند ولی میانگین سنی گروه درمان، حدود ۶ سال از گروه شاهد بیش‌تر بوده است (P = ۰,۰۴).

میزان حدت بینایی در بیماران نیز به سه دسته دید پایین (شمارش انگشتان از یک متری و یا کم‌تر از آن)، دید متوسط

جدول ۳- توزیع فراوانی ۶۲ بیمار براساس ویژگی‌های فردی و بیماری به تفکیک گروه‌ها

ویژگی‌ها	گروه‌ها	درمان (n=۳۲)	شاهد (n=۳۰)
سن (سال)*		۵۶,۹±۱۱	۵۰,۵۳±۱۱
جنس: مرد		۱۹ (۵۹,۴)	۱۶ (۵۳,۳)
زن		۱۳ (۴۰,۶)	۱۴ (۴۶,۷)
سابقه فشار خون بالا		۱۸ (۵۸,۱)	۱۷ (۵۶,۷)
دید قبل از عمل: پایین		۱۹ (۵۹,۴)	۱۴ (۴۶,۷)
متوسط		۹ (۲۸,۱)	۸ (۲۶,۰۷)
خوب		۴ (۱۲,۵)	۶ (۲۰)
وجود NVI قبل از عمل		۲ (۶,۲۵)	۱ (۳,۳)
خونریزی زجاجیه‌ای تازه قبل از عمل		۲۳ (۷۱,۹)	۱۹ (۶۳,۳)
انجام سگمانتاسیون		۲۳ (۷۱,۹)	۲۲ (۷۳,۳)
خونریزی حین عمل		۲۰ (۶۲,۵)	۲۱ (۷۲,۴)
نیاز به آندودیاترمی		۶ (۱۸,۸)	۳ (۱۰)

دید پایین:  $\leq 1\text{mcf}$ ، دید متوسط: بیش از  $1\text{mcf}$  و کم‌تر از  $20/200$ ، دید خوب:  $\geq 20/200$   
 \* تفاوت دو گروه فقط از نظر سنی معنی‌دار بوده است (P= ۰,۰۴).

عمل و در بخش پس از عمل و فشار چشم در روز اول و هفته چهارم در دو گروه، قابل توجه نبوده‌اند ولی تفاوت فشار چشمی اندازه‌گیری شده در هفته اول، از نظر آماری معنی‌دار بوده است ( $P=0.037$ ).

تعدادی از عوامل مخدوش‌کننده فردی و بیماری نیز به تفکیک دو گروه کارآزمایی در جدول (۴) آورده شده‌اند و ملاحظه می‌شود که تفاوت‌های کراتینین، شمارش پلاکتی، PT، PTT، فشار چشم در پایان عمل، متوسط فشار خون در اتاق

جدول ۴- میانگین تعدادی از عوامل مخدوش‌کننده در بیماران مورد مطالعه به تفکیک گروه‌ها

گروه‌ها	درمان (N=۳۲)	شاهد (N=۳۰)
عوامل مخدوش‌کننده		
کراتینین قبل از عمل (mg/dl)	۱,۲±۰,۵۹	۱,۳±۰,۸۹
شمار پلاکتی قبل از عمل (mm <sup>۳</sup> )	۲۲۷۸۳۸	۲۰۹۱۰۰
PT قبل از عمل (ثانیه)	۱۳,۵±۲,۹	۱۳,۶±۳,۶
PTT قبل از عمل (ثانیه)	۳۸,۶±۱۱	۳۸,۵±۹
فشار چشم در پایان عمل (mmHg)	۱۵,۹±۴	۱۴,۸±۶
فشار خون در اتاق عمل: سیستولی	۱۴۳۰±۱۷	۲۰۰±۱
دیاستولی (mmHg)	۸۳±۸	۸۱±۱۲
فشار خون در بخش پس از عمل: سیستولی	۱۳۱±۱۸	۱۳۲±۱۴
دیاستولی (mmHg)	۷۶±۸	۷۶±۸
فشار چشم: روز اول*	۲۰±۶	۱۷±۵
هفته اول	۱۶±۶	۱۳±۵
هفته چهارم	۱۷±۷	۱۵±۵

\* تنها تفاوت فشار چشمی روز اول بین دو گروه معنی‌دار بود ( $P=0.037$ ).

PT: prothrombine time, PTT: partial thromboplastin time

سه زمان بررسی شده در دو گروه، از نظر آماری معنی‌دار نبودند. وجود و شدت تغییرات نورگ‌زایی و فیبروپرولیفراتیو یافت شده حین عمل نیز در دو گروه یکسان بوده است.

توزیع فراوانی بیماران براساس وضعیت بینایی در زمان‌های مختلف به تفکیک گروه‌های کارآزمایی در جدول (۵) ارائه شده است و نشان می‌دهد که تفاوت‌های حدت بینایی در هیچ یک از

جدول ۵- توزیع فراوانی بیماران براساس حدت بینایی در سه زمان مختلف بعد از عمل و پترکتومی به تفکیک گروه‌ها

گروه‌ها	حدت بینایی*			روز اول			هفته اول			هفته چهارم		
	پایین	متوسط	خوب	پایین	متوسط	خوب	پایین	متوسط	خوب	پایین	متوسط	خوب
درمان	۱۱ (۳۴/۴)	۱۶ (۵۰)	۵ (۱۵/۶)	۹ (۳۱)	۱۱ (۳۷/۹)	۹ (۳۱)	۶ (۲۱/۴)	۴ (۱۴/۳)	۱۸ (۶۴/۳)			
شاهد	۱۱ (۳۶/۷)	۱۲ (۴۰)	۷ (۲۳/۳)	۷ (۲۵/۹)	۱۰ (۳۷)	۱۰ (۳۷)	۶ (۲۶/۱)	۶ (۲۶/۱)	۱۱ (۴۷/۸)			
جمع	۲۲ (۳۵/۵)	۲۸ (۴۵/۲)	۱۲ (۱۹/۴)	۱۶ (۲۸/۶)	۲۱ (۳۷/۵)	۱۹ (۳۳/۹)	۱۲ (۲۳/۵)	۱۰ (۱۹/۶)	۲۹ (۵۶/۹)			

\* دید پایین:  $\leq 1$  mcf، دید متوسط: بیش از ۱ mcf و کمتر از ۲۰/۲۰۰، دید خوب: ۲۰/۲۰۰ یا بهتر

چشم (۲۱ درصد) در ۴ روز اول یافت شد که این میزان در هفته اول، به ترتیب به ۴۷ چشم (۸۷ درصد) و ۷ چشم (۱۳ درصد) و در هفته چهارم به ۴۱ چشم (۸۲ درصد) و ۹ چشم (۱۸ درصد) رسید. با مقایسه این میزان‌ها در سه زمان فوق در دو گروه درمان و شاهد، مشاهده شد که تفاوت قابل توجهی از نظر خونریزی، با یا بدون مصرف ترانکسامیک اسید حاصل نشد (جدول ۶).

در مجموع دو گروه در زمان بستری، ۲۲ چشم (۳۵،۵ درصد) دید پایین (۱ mcf یا کم‌تر)، ۲۸ چشم (۴۵،۲ درصد) دید متوسط (بیش از ۱ mcf ولی کم‌تر از ۲۰/۲۰۰) و ۱۲ چشم (۱۹،۴ درصد) دید خوب (۲۰/۲۰۰ یا بهتر) داشتند. پس از چهار هفته و با اصلاح عیب انکساری، دید پایین در ۱۲ چشم (۲۳،۵ درصد)، دید متوسط در ۱۰ چشم (۱۹،۶ درصد) و دید خوب در ۲۹ چشم (۵۶،۹ درصد) حاصل شد. میزان خونریزی خفیف زجاجیه (درجه صفر یا یک) در ۴۹ چشم (۷۹ درصد) و خونریزی شدید (درجه ۲ یا ۳) در ۱۳

جدول ۶- توزیع فراوانی ۶۲ بیمار براساس میزان خونریزی زجاجیه‌ای در سه زمان مختلف بعد از ویتراکتومی به تفکیک گروه‌ها

گروه‌ها	میزان خونریزی		۴ روز اول		هفته اول		هفته چهارم	
	خفیف	شدید	خفیف	شدید	خفیف	شدید	خفیف	شدید
درمان (n= ۳۲)	۲۶ (۸۱،۳)	۶ (۱۸،۸)	۲۴ (۸۸،۹)	۳ (۱۱،۱)	۲۳ (۸۵،۲)	۴ (۱۴،۸)	۲۳ (۸۵،۲)	۴ (۱۴،۸)
شاهد (n= ۳۰)	۲۳ (۷۶،۷)	۷ (۲۳،۳)	۲۳ (۸۵،۲)	۴ (۱۴،۸)	۱۸ (۷۸،۳)	۵ (۲۱،۷)	۱۸ (۷۸،۳)	۵ (۲۱،۷)
جمع (n= ۶۲)	۴۹ (۷۹)	۱۳ (۲۱)	۴۷ (۸۷)	۷ (۱۳)	۴۱ (۸۲)	۹ (۱۸)	۴۱ (۸۲)	۹ (۱۸)

میزان خونریزی در ۴ روز بعد از عمل در دو گروه، با انجام سگمانتاسیون و یا با خونریزی حین عمل نیز ارتباط نداشته است.

خونریزی زجاجیه‌ای زودرس با خونریزی داخل زجاجیه‌ای تازه قبل از عمل ارتباط داشت؛ به این ترتیب که ۶۱،۲ درصد چشم‌ها (۳۰ مورد از ۴۹ چشم) با خونریزی خفیف زودرس، خونریزی تازه قبل از عمل داشتند، درحالی که ۹۲،۳ درصد (۱۲ مورد از ۱۳ چشم) از چشم‌های با خونریزی شدید زودرس، دچار خونریزی تازه بودند ( $P= ۰،۰۳$ ). برای تعیین اثر تداخلی این عامل در هر یک از دو گروه درمان و شاهد، بیماران به دو دسته با و بدون خونریزی تازه قبل از عمل تقسیم شدند و مشاهده شد که داروی ترانکسامیک اسید، نسبت احتمال خونریزی زودرس خفیف به شدید را در گروه با خونریزی زجاجیه‌ای تازه ۱/۳ برابر و در گروه بدون آن ۲/۷ برابر افزایش داده است که هیچ یک از نظر آماری معنی‌دار نبودند ولی برآورد وزنی این تفاوت، نسبت برتری ۱/۵۵ را به دست داد (Mantel Haenszel weighted odds ratio estimate) که نشان‌دهنده افزایش احتمالی خونریزی خفیف نسبت به

جهت تعیین نقش مداخله‌ای سن، بیماران به دو گروه سنی کم‌تر و بیش‌تر از ۵۵ سال تقسیم شدند و مشخص گردید که سن بالاتر یا پایین‌تر از ۵۵ سال (به عنوان یک عامل مجزا) در پیدایش خونریزی ۴ روز اول بعد از عمل اثری نداشته است. مصرف ترانکسامیک اسید در گروه زیر ۵۵ سال، نسبت احتمال خونریزی خفیف به خونریزی شدید بعد از عمل را ۳/۴ برابر افزایش و در گروه بالای ۵۵ سال، این احتمال را ۰/۸ برابر کاهش داد ولی این تفاوت بین دو گروه براساس آزمون آماری Mantel Haenszel odds ratio estimate، معنی‌دار نبود (فاصله اطمینان ۹۵ درصد؛ ۵/۸۸-۰/۴).

تاثیر عوامل مداخله‌ای احتمالی در میزان خونریزی بعد از عمل در ۴ روز اول بستری در بخش، به شرح ذیل بود: وجود و شدت نورگ‌زایی در افراد دچار خونریزی خفیف (درجه صفر و یک) یا شدید (درجه ۲ و ۳) تقریباً یکسان بود. در مورد بافت‌های فیبروپرولیفراکتیو، در گروه با خونریزی خفیف، شدت وجود این بافت‌ها بیش‌تر بود ولی این اختلاف از نظر آماری چندان معنی‌دار نبوده است ( $P = ۰،۰۵۲$ ).

بافت‌های فیبروواسکولار قطع شده می‌باشد؛ داروهای آنتی‌فیبرینولیتیک که مانع از لیز لخته می‌شوند، ممکن است بتوانند میزان این خون‌ریزی را کاهش دهند. در این تحقیق از داروی ترانکسامیک اسید، به خاطر مقدار مورد نیاز کم‌تر و عوارض ناشی‌تر نسبت به EACA استفاده شد.

در مطالعه حاضر، توزیع عوامل زمینه‌ای و مداخله‌گر، قبل و حین عمل، در بین دو گروه یکسان بود و تنها در دو مورد تفاوت مشاهده شد؛ یکی از نظر سن و دیگری از نظر فشار چشم در هفته اول بعد از عمل. میانگین سن بیماران در گروه درمان، ۶ سال از گروه شاهد بالاتر بود و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ولی از نظر بالینی حایز اهمیت به نظر نمی‌رسد و تفاوت ۶ سال نمی‌تواند تداخل مهمی را ایجاد کند. در مطالعه Laatikainen و همکاران که آن‌ها نیز اثر ترانکسامیک اسید را بر روی خون‌ریزی زجاجیه بررسی کردند، متوسط سن برعکس مطالعه ما، در گروه درمان حدود ۱۰ سال کم‌تر از گروه شاهد بود<sup>۵</sup> و از آن‌جا که در آن مطالعه نیز نقش درمانی این دارو اثبات شد، می‌توان گفت که عامل زمینه‌ای سن در این دو مطالعه، مکمل یکدیگر می‌باشند.

تفاوت ۳ میلی‌متر جیوه در میانگین فشار چشمی دو گروه در هفته اول که از نظر آماری معنی‌دار بود نیز از نظر بالینی اهمیتی ندارد؛ به علاوه، نتایج بهبود قبل و بعد از هفته اول، تفاوت محسوسی با هم نداشته‌اند. احتمال این که افزایش فشار چشم در گروه درمان، معلول مصرف داروی ترانکسامیک اسید باشد نیز کم است و تا کنون چنین عارضه‌ای برای آن گزارش نشده است.

حسب اطلاع ما، به جز این مطالعه، فقط در دو مطالعه دیگر، اثر داروهای آنتی‌فیبرینولیتیک بر روی خون‌ریزی زجاجیه پس از عمل بررسی شده است (در یکی داروی EACA<sup>۶</sup> و در دیگری ترانکسامیک اسید<sup>۵</sup>).

در سال ۱۹۸۷، Laatikainen و همکاران، همین تحقیق را با داروی ترانکسامیک اسید بر روی تعداد کم‌تری از بیماران (۳۱ مورد) انجام دادند؛ با این تفاوت که اولین نوبت دارو را پس از اتمام عمل و نوبت دوم را ۱۲ ساعت بعد تجویز کردند ولی در این تحقیق، اولین نوبت قبل از رفتن بیمار به اتاق عمل و نوبت دوم پس از بازگشت بیمار به بخش تزریق گردید. در تحقیق ایشان میزان خون‌ریزی زجاجیه‌ای در گروه درمان، ۴۴ درصد و

شدید به میزان ۵۵ درصد در گروه درمان در مقابل گروه شاهد، پس از حذف عامل مداخله‌گر خون‌ریزی زجاجیه‌ای تازه قبل از عمل می‌باشد. البته این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود (فاصله اطمینان ۹۵ درصد؛ ۰/۴۲-۵/۶۴).

در گروه درمان، علایم مربوط به عوارض ترومبوز یا ترومبوآمبولی، در هیچ یک از بیماران مشاهده نشد. سه تن از بیماران تهوع، ۲ نفر اسهال و یک نفر استفراغ را گزارش کردند. یکی از بیماران گروه شاهد نیز از تهوع شکایت داشت.

### بحث

خون‌ریزی‌های داخل زجاجیه‌ای زودرس بعد از عمل ویتراکتومی در بیماران دیابتی، به دلایل زیر اهمیت دارند:

۱) عارضه شایعی است (۷۵-۲۹ درصد)، ۲) ورود محتویات سرم شامل PDGF و فیبرینوژن به داخل زجاجیه که باعث تحریک و رشد بافت‌های فیبروواسکولار می‌شوند، ۳) اختلال در تشخیص عوارض بعد از عمل مثل پارگی و جداسدگی شبکیه، ۴) احتمال پیدایش ghost cell glaucoma<sup>۷</sup>، ۵) کاهش سرعت بهبود دید (به ویژه در بیماران یک‌چشمی)، ۶) اختلال در لیزردرمانی‌های تکمیلی و ۷) احتمال نیاز به ویتراکتومی مجدد<sup>۸</sup>.

منشا این خون‌ریزی‌ها، خون‌های باقی‌مانده و یا خون‌ریزی جدید از لبه‌های قطع شده بافت‌های فیبروواسکولار در حین عمل می‌باشند. خوشبختانه اکثر این خون‌ریزی‌ها (۸۸-۴۷ درصد) خفیفند، مشاهده فوندوس را مختل نمی‌کنند و خودبه‌خود و بدون عارضه جذب می‌شوند<sup>۱</sup>.

تاکنون روش‌های متعددی در جهت کاهش این عارضه به کاررفته‌اند که تعدادی از آن‌ها عبارتند از: ۱) افزودن ترومبین به مایع مورد مصرف حین عمل که باعث کاهش زمان خون‌ریزی حین عمل شده است<sup>۱۱</sup>، ۲) مصرف هیالورونات سدیم (Healon) داخل چشمی در پایان عمل که به طور مکانیکی مانع از انتشار خون‌ریزی می‌شود<sup>۱۲، ۱۳</sup>، ۳) به کارگیری روغن سیلیکون با جلوگیری از انتشار عوامل انعقادی<sup>۱۴</sup>، ۴) تعویض هوا یا گاز با مایع به دلیل اثر احتمالی تامپونی آن که البته در یک مطالعه نتیجه منفی نیز داشته است<sup>۱۵</sup>.

از آن‌جا که علت اصلی خون‌ریزی‌های زودرس بعد از عمل، لیزشدن لخته‌های تشکیل شده حین عمل در لبه‌های عروق و

در گروه شاهد ۶۰ درصد بود که به لحاظ آماری، اختلاف معنی‌داری نداشتند<sup>۵</sup>. به هر حال، گرچه عارضه مهمی در این دو مقاله از مصرف این دارو مشاهده نشد ولی در هر دو تحقیق، بی‌اثر بودن ترانکسامیک اسید بر روی خونریزی زودرس زجاجیه‌ای پس از عمل و دید نهایی ثابت شد.

در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۸۵ توسط Bustras و همکاران انجام شد<sup>۶</sup>، اثر مثبتی از داروی EACA در خونریزی زودرس زجاجیه‌ای مشاهده گردید. قدرت اثر این دارو نسبت به ترانکسامیک اسید، ۱۰ بار کم‌تر است و از این رو لازم است در مقادیر بالاتری تجویز شود. گرچه در آن مطالعه، عوارض گوارشی شامل تهوع، استفراغ و اسهال در ۲۱ درصد و افت وضعیتی فشار خون در ۶ درصد موارد دیده شد ولی این عوارض در حدی نبودند که باعث قطع مصرف دارو شوند. پژوهش مزبور بر روی ۹۶ بیمار انجام شد و نشان داد که این دارو میزان خونریزی زجاجیه‌ای را در ۴ روز اول بستری کاهش می‌دهد ( $P = 0.002$ ) ولی در پی‌گیری‌های ۲ و ۶ هفته، بین دو گروه تفاوتی مشاهده نگردید. نویسندگان این مقاله، از بین رفتن اختلاف بین دو گروه را پس از قطع دارو و ترخیص بیماران، ناشی از خونریزی مجدد در گروه درمان و نیز جذب خودبه‌خود خون در گروه شاهد می‌دانند و معتقدند که این دارو، بر روی خونریزی مجدد اثری نداشته است؛ هرچند که در زمان بستری بیماران یعنی زمانی که در آن شفافیت زجاجیه برای تشخیص جداسدگی‌های شبکیه و انجام لیزردرمانی حایز اهمیت است، باعث کاهش خونریزی شده بود.

از آن‌جا که نقش این داروها، جلوگیری از لیز لخته است؛ تا زمانی که خونریزی و به دنبال آن ایجاد لخته وجود نداشته باشد، این داروها اثر نخواهند داشت. پس منطقی است که اثر این داروها را در بیمارانی انتظار داشته باشیم که به دنبال ویتراکتومی و یا سگمانتاسیون، دچار خونریزی حین عمل شده باشند ولی اطلاعات آماری، اثر این دارو را حتی در چنین بیمارانی نیز نشان ندادند. هم‌چنین در مطالعه Laatikainen<sup>۷</sup>، گرچه به طور اتفاقی خونریزی و نیاز به آندودیاترمی در گروه شاهد بیش‌تر بود ولی خونریزی زجاجیه‌ای در هفته اول در گروه درمان بیش‌تر رخ داد<sup>۵</sup>.

از کل عوامل احتمالی مداخله‌گر، تنها عامل موثر در خونریزی زجاجیه طی ۴ روز اول بعد از عمل، وجود خونریزی

تازه در زجاجیه قبل از عمل بوده است. چنین یافته‌ای، چندان دور از ذهن نیست، زیرا حاکی از فعال بودن رتینوپاتی و وجود عروق غیرطبیعی با پتانسیل ایجاد خونریزی است. همان‌طور که در بخش یافته‌ها نیز گفته شد، داروی ترانکسامیک اسید در این گروه بیماران نیز اثر درمانی قابل توجهی نداشته است.

در ارتباط با تاثیر ترانکسامیک اسید بر میزان خونریزی زجاجیه‌ای زودرس پس از عمل می‌توان عواملی را موثر دانست: (۱) عدم تشکیل لخته برای اعمال اثر دارو به علت اختلالات انعقادی در بیماران دیابتی که اکثراً مشکل کلیوی نیز دارند. (۲) ناکافی بودن دوز دارو یا ناکافی بودن غلظت داخل چشمی این دارو؛ گرچه غلظت دارو در انتهای عمل ویتراکتومی، در حفره زجاجیه ناچیز می‌باشد ولی به نظر می‌رسد که پدیده فیبرینولیز، بیش‌تر در سمت عروقی لخته‌ها موثر است تا در سمت زجاجیه‌ای آن‌ها. بنابراین غلظت خونی دارو مهم‌تر است.

(۳) کوتاهی زمان مصرف دارو: بسیاری از خونریزی‌های مجدد، بعد از زمان بستری (۴ یا ۵ روز اول) روی می‌دهند که در این زمان، داروی ترانکسامیک اسید قطع شده است و دیگر اثری ندارد. در مطالعه Bustras و همکاران نیز اثر مفید داروی EACA در زمان تجویز دارو مشهود بود و پس از قطع آن، خونریزی‌های مجدد روی دادند و نویسندگان آن مقاله نیز افزایش طول مدت مصرف دارو را پیشنهاد نمودند<sup>۶</sup>.

(۴) بسیاری از خونریزی‌های اولیه داخل زجاجیه‌ای صرفاً به علت پخش شدن خون موجود در حفره زجاجیه می‌باشند و نه خونریزی جدید ناشی از لیز لخته، به ویژه این که همه بیماران مطالعه حاضر فاکیک بودند و پاک کردن همه حفره زجاجیه از خون نیز ممکن نبود.

(۵) با توجه به تغییرات مختلف و متنوع در هر دو سیستم انعقادی و فیبرینولیز در بیماران دیابتی و کلیوی، نحوه اثر این داروها در این بیماران خاص، باید مورد بررسی قرار گیرد تا در مورد چگونگی عمل این داروها با غلظت‌های مختلف و در بافت‌های متفاوت از جمله چشم، اطمینان حاصل شود.

(۶) گرچه عوامل مداخله‌گر در دو گروه مورد مطالعه کنترل شدند ولی نمی‌توان نقش آن‌ها را در خونریزی زودرس زجاجیه‌ای نادیده گرفت؛ عواملی هم‌چون افزایش فشار خون پس از عمل جراحی با بی‌هوشی یا بی‌حسی موضعی (با

در حال حاضر مصرف داروی ترانکسامیک اسید با این مقدار، جهت کاهش خون‌ریزی پس از عمل ویتروکتومی در بیماران دیابتی پیشنهاد نمی‌شود و مطالعات کامل‌تر با مقادیر متفاوت و زمان مصرف طولانی توصیه می‌گردد.

توجه به این که اکثر بیماران، مبتلا به فشار خون بالا نیز بوده‌اند) و اختلالات انعقادی در این بیماران. شاید صرف به کارگیری دارویی با اثر نسبی جلوگیری از انحلال لخته، نتواند با این عوامل که توانایی بیش‌تری برای ایجاد خون‌ریزی دارند، مقابله نماید.

#### منابع

- Lewis H, Rayan ST. Medical and surgical retina. Mosby; 1994.
- Eckback G, Axelsson K, Rytberg L, Edlund B, Kjellberg J, Weckstrom J, et al. Tranexamic acid reduces blood loss in total hip replacement surgery. *Anesth Analg* 2000;91:1124-1130.
- Hiippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, Arvela JV, Niemela HM, Mantyla SK, et al. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusion associated with total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1997;84:839-844.
- Rahmani B, Jahadi HR. Comparison of tranexamic acid and prednisolone in the treatment of traumatic hyphema: a randomized clinical trial. *Ophthalmology* 1999;106:375-379.
- Laatikainen L, Summanen P, Immonen I. Effect of tranexamic acid on postvitrectomy haemorrhage in diabetic patients. *Int Ophthalmol* 1987;10:153-155.
- de Bustros S, Glaser BM, Michels RG, Auer C. Effect of epsilon-aminocaproic acid on postvitrectomy hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 1985;103:219-221.
- Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS). Two-year course of visual acuity in severe proliferative diabetic retinopathy with conventional management. Report #1. *Ophthalmology* 1985;92:492-502.
- Sanislo SR, Blumenkranz MS. CD-ROM version of Duan's ophthalmology. Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2001. Clinical Vol. 6, Chap. 57.
- Verdoorn C, Hendrikse F. Intraocular human thrombin infusion in diabetic vitrectomies. *Ophthalmic Surg* 1989;20:278-279.
- Kim SH, Cho YS, Choi YJ. Intraocular hemocoagulase in human vitrectomy. *Jpn J Ophthalmol* 1994;38:49-55 (Abstract).
- Thompson JT, Glaser BM, Michels RG, de Bustros S. The use of intravitreal thrombin to control hemorrhage during vitrectomy. *Ophthalmology* 1986;93:279-282.
- Packer AJ, McCuen BW 2nd, Hatton WL, Ramsay RC. Procoagulant effects of intraocular sodium hyaluronate (Healon) after phakic diabetic vitrectomy: a prospective randomized study. *Ophthalmology* 1989;96:1491-1494.
- Folk JC, Packer AJ, Weingeist TA, Howcroft MJ. Sodium hyaluronate (Healon) in closed vitrectomy. *Ophthalmic Surg* 1986;17:299-306.
- Chairs S. Vitreous microsurgery. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1987.
- Brine C, Joondeph BC, Blankenship GW. Haemostatic effect of air versus fluid in diabetic vitrectomy. *Ophthalmology* 1989;96:1710-1716.