

بررسی اثر ترانکس‌امیک اسید (Tranexamic acid) بر میزان خونریزی جراحی شکستگی فمور

دکتر مرتضی جباری مقدم^۱، دکتر سید سجاد رضوی^۱، دکتر سیروس مومن زاده^{۱*}، دکتر علیرضا رادفر^۱

^۱ گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به خونریزی در همه اعمال جراحی و عوارض شناخته شده آن و وجود بعضی گزارشات مبنی بر تاثیر مثبت ترانکس‌امیک اسید با نرمال سالیین بر میزان خونریزی و نیاز به خون آلوژنیک، این تحقیق روی بیماران تحت جراحی شکستگی شفت فمور انجام گرفت.

روش بررسی: در یک کارآزمایی بالینی آینده‌نگر، ۶۰ بیمار ASA Class I در محدوده سنی ۵۰-۲۰ سال با شکستگی فمور مورد بررسی قرار گرفتند. پس از تعیین طرح بیهوشی عمومی، بیماران به صورت تصادفی به دو گروه ۳۰ نفری تقسیم شدند. در گروه تجربی داروی ترانکس‌امیک اسید و در گروه شاهد نرمال سالیین تزریق شد و تاثیر دارو بر میزان هموگلوبین و همتوکریت و نیز میزان خونریزی با آزمون t مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: بین دو گروه از نظر سن و جنس اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت. میانگین خونریزی در گروه تجربی $670 \pm 208/7$ و در گروه شاهد $998/4 \pm 230/9$ میلی‌لیتر بود ($p < 0/02$). نیاز به خون آلوژنیک در گروه شاهد $46/7$ درصد و در گروه تجربی $16/7$ درصد بود ($p < 0/02$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که استفاده از داروی ترانکس‌امیک اسید باعث کاهش میزان خونریزی حین عمل جراحی شکستگی فمور و در نهایت کاهش نیاز به دریافت خون آلوژنیک می‌شود.

واژگان کلیدی: جراحی ارتوپدی، شکستگی شفت فمور، خونریزی، ترانکس‌امیک اسید، ترانسفوزیون.

مقدمه

در دهه گذشته اداره خونریزی حین عمل جراحی به‌عنوان یک هدف اساسی در رشته بیهوشی در آمده است (۱). استفاده از روش‌ها و تکنیک‌های مختلف بیهوشی و داروهای مختلف باعث کاهش میزان خونریزی و نیاز به تزریق خون شده است. در مطالعه‌ای در ایالات متحده پرهیز از انتقال خون آلوژنیک باعث کاهش هزینه‌های جراحی در حدود ۵۰۰۰ دلار برای هر

بیمار شده است (۲،۳). نقش داروهای بیهوشی در اداره خونریزی و در طی جراحی چشم‌گیر می‌باشد و میزان خونریزی براساس نوع دارو و تکنیک بیهوشی تفاوت می‌کند (۴). امروزه هدف این است که بوسیله جلوگیری از خونریزی و نگهداری خون، از ترانسفوزیون بیماران تحت اعمال جراحی ارتوپدی، بخصوص در جراحی‌های تعویض مفصل، اجتناب شود (۵). چندین روش به‌صورت موفقیت‌آمیزی در کاهش خونریزی حین عمل آزمایش شده‌اند که می‌توانند منجر به کاهش ترانسفوزیون آلوژنیک و اتولوگ شوند (۶،۵). جایگزینی با کریستالوئیدها به میزان متوسط سبب تسریع روند انعقادی

آدرس نویسنده مسئول: تهران، بیمارستان امام حسین (ع)، دیارتمان بیهوشی، دکتر سیروس مومن زاده

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۴/۱۸

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۶/۳۰

Cyklokapron در امریکا و Transamin در ایران) به صورت تزریق وریدی آهسته و با کنترل دقیق غلظت دقیق حیاتی و مانیتورینگ استاندارد تزریق شد و سپس ۱ میلی گرم بر کیلوگرم در ساعت از داروی مورد نظر به بیمار به صورت وریدی تزریق شد. در طی جراحی به طور کاملاً دقیق حجم خون از دست رفته بیمار محاسبه و ثبت گردید. در گروه شاهد هم به همان میزان از حجم دارو که در بیماران گروه تجربی استفاده می شد، سرم نرمال سالین انفوزیون شد. لازم به ذکر است که همکاری که میزان حجم خونریزی را محاسبه نمودند، اطلاعی از اینکه بیمار در کدام گروه قرار داشت را نداشتند. بیماران در طی عمل جراحی و پس از پایان عمل از نظر عوارض داروی دریافتی از قبیل تهوع و استفراغ، کوررنگی، ترومبوآمبولی، ایسکمی میوکارد و ایسکمی مغزی کاملاً کنترل شدند. بیماران تا ۶ ساعت پس از عمل از نظر میزان خونریزی، هموگلوبین و هماتوکریت پیگیری شدند. در حین عمل جراحی و شش ساعت پس از عمل اگر بیماران نوسان فشار متوسط شریانی بیش از ۲۰ درصد داشتند، از مطالعه خارج می شدند. جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم افزار SPSS (ویرایش ۱۱) استفاده شد. متغیرهای کیفی با استفاده از آزمون کای دو و متغیرهای کمی با آزمون t تحلیل شدند و $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۶۰ بیماری که دچار شکستگی استخوان فمور و کاندید عمل جراحی باز و پلاک گذاری بودند، در دو گروه ۳۰ نفری به صورت تصادفی بدون در نظر گرفتن جنسیت بررسی شدند. بیماران در ASA Class I و در محدوده سنی ۵۰-۲۰ سال بدون هیچ بیماری زمینه‌ای بودند. میانگین سنی در گروه تجربی 31.3 ± 7.1 سال و در گروه شاهد 34.5 ± 9.7 سال بود. در گروه شاهد ۷ نفر (۳۳/۳ درصد) و در گروه تجربی ۶ نفر (۲۰ درصد) زن بودند (NS). میزان هموگلوبین قبل از عمل در گروه تجربی 12.3 ± 1.2 گرم در دسی لیتر و در گروه شاهد 13.1 ± 1.3 گرم در دسی لیتر بود. به علاوه، میزان هماتوکریت در گروه تجربی 36.1 ± 3.04 درصد و در گروه شاهد 38.7 ± 3.5 درصد بود ($p < 0.03$).

طول مدت زمان عمل جراحی دو گروه تفاوت معنی داری با هم نداشت، به طوری که زمان جراحی در گروه تجربی 2.4 ± 0.5 ساعت و در گروه شاهد 2.4 ± 0.4 ساعت بود (NS). حجم خونریزی بیماران در گروه تجربی 675 ± 208.7 میلی لیتر و در

می شود. برخی اعمال جراحی در بیماران بدون اختلال انعقادی نیز می تواند خونریزی شدید با نقص انعقادی ایجاد کند (بای پس قلبی عروقی، پیوند کلیه، جراحی پروستات، جراحی های ارتوپدی). افزون بر این برخی بیماران راضی به دریافت خون نیستند و برخی بیماران نیز احتمال خونریزی شدید به دلیل مصرف آسپیرین، داروهای ضد پلاکتی و ضد انعقادی، سیروز کبدی و نارسایی مزمن کلیه دارند (۶،۷). در این موارد برخی داروهای هموستاتیک و تکنیک های حفظ خون توسط آنستزیولوژیست ها استفاده می شوند (۲،۱). مطالعات نشان داده اند که داروهای آنتی فیبرینولیتیک آپروتینین و ترانکس امیک اسید، باعث کاهش خونریزی حین اعمال جراحی ارتوپدی می شوند (۸،۳). در اعمال جراحی بزرگ ارتوپدی مثل شکستگی استخوان فمور که همراه با میزان زیاد خونریزی است، استفاده از داروهای فیبرینولیزین به عنوان یک روش پیشنهادی جهت کاهش میزان خونریزی و پیرو آن کاهش نیاز به تزریق خون آلوژنیک می باشد (۳،۸). البته نظرات مخالفی هم در مورد اثر داروی ترانکس امیک اسید در کنترل خونریزی دیده میشود که با مطالعه این مقالات ایرادهایی از نظر روش ها ونحوه تجویز دارو به این پژوهش ها وارد است (۱۱،۱۲). هدف این مطالعه ارزیابی اثر داروی ترانکس امیک اسید بر روی میزان خونریزی حین و بعد از عمل در جراحی شکستگی شفت فمور در بیمارستان امام حسین (ع) طی سال های ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۶ بود.

مواد و روشها

در این کارآزمایی بالینی آینده نگر، بیماران ۵۰-۲۰ ساله مبتلا به شکستگی استخوان فمور که کاندید عمل جراحی باز و پلاک گذاری بودند و به طور پی در پی (sequential) مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. افراد مبتلا به آنمی و بیماری های زمینه ای نظیر بیماری کلیوی، سابقه ایسکمی میوکارد، هیپرتانسیون، سابقه ایسکمی سربال و سابقه ترومبوآمبولی از مطالعه حذف شدند. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه شاهد و تجربی تقسیم شدند. در اتاق عمل پس از کنترل بیماران از نظر بیماری زمینه ای، میزان هموگلوبین و هماتوکریت اولیه ثبت گردید. پس از اخذ رضایت، معاینه کامل و گرفتن شرح حال برقراری دو راه وریدی و ثبت دقیق علائم حیاتی، بیهوشی عمومی داده شد. در گروه تجربی، قبل از شروع جراحی ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم داروی ترانکس امیک اسید (با نام تجاری

یک مقاله مروری بدون ذکر روش آنالیز آماری نویسندگان اصلی نتایج استفاده از داروی ترانکس‌امیک را در پیشگیری از خونریزی‌های شدید را زیر سؤال برده است (۱۱،۱۲). اما آقایان جوان سید و همکاران و مارتینویتز و همکاران در راهنمای عملی خود استفاده از داروی ترانکس‌امیک اسید را در پیشگیری از خونریزی موثر دانستند (۵،۶). همچنین در بررسی مقالات اسپاسیک و همکاران و زوفری و همکاران تجویز داروی ترانکس‌امیک اسید قبل از شروع عمل جراحی در کنترل خونریزی موثر بود (۳،۷).

مطالعه ما نشان داد که همانند مقالات ذکر شده تجویز داروی ترانکس‌امیک اسید قبل از شروع عمل جراحی و بعد از انجام فرآیند بیهوشی تا پایان عمل جراحی، کاهش واضحی در میزان خونریزی را به دنبال دارد و با دریافت خون آلوژنیک کمتری همراه است. به علاوه، هیچ‌گونه عارضه‌ای به دنبال مصرف ترانکس‌امیک اسید مشاهده نشد. مانند سایر مطالعات پیشنهاد می‌شود که در بیمارانی که در معرض خونریزی زیاد قرار دارند یا بیمارانی که رضایت به تجویز خون نمی‌دهند و یا در شرایطی که دسترسی به خون آلوژنیک محدود یا نوع گروه خونی بسیار کمیاب باشد، از این دارو استفاده گردد (۸،۷). البته با توجه به نتایج مطالعات قبلی و همچنین مطالعه فعلی در صورتی که به فکر استفاده از این دارو باشیم، بهتر است پیش از عمل جراحی استفاده شود (۹،۶)؛ چون مصرف این دارو حین عمل و یا پس از عمل نتیجه مطلوبی را به همراه ندارد (۱۰).

گروه شاهد ۹/۲۳۰±۴/۹ میلی‌لیتر بود، به عبارتی میزان آن در گروه شاهد حدود ۳۲/۳ درصد بیشتر از گروه تجربی بود ($P < 0.02$). همچنین ۵ بیمار (۱۶/۷ درصد) گروه تجربی و ۱۴ بیمار گروه شاهد (۴۶/۷ درصد) از خون آلوژنیک استفاده نمودند ($P < 0.02$). هیچ‌گونه عارضه دارویی از قبیل علائم گوارشی شامل تهوع، استفراغ، اسهال و یا ترومبوآمبولی و ایسکمی میوکارد یا ایسکمی مغزی و کوررنگی در بیماران دیده نشد.

بحث

میانگین خونریزی در گروه تجربی که داروی ترانکس‌امیک اسید را دریافت نمودند، نسبت به گروه شاهد کمتر بود. به علاوه، میزان هموگلوبین و هماتوکریت در گروه شاهد بیشتر از گروه تجربی بود (به علت بالاتر بودن هموگلوبین و هماتوکریت اولیه) و نیاز به ترانسفوزیون خون در گروه شاهد حتی با توجه به بالا بودن متوسط هموگلوبین و هماتوکریت نسبت به گروه تجربی بیشتر بود که نشان می‌دهد استفاده از این دارو در کاهش خونریزی مؤثر است. همچنین این مطالعه نشان داد که تعداد بیمارانی که نیازمند دریافت خون آلوژنیک شدند در گروه تجربی (۱۶/۷ درصد) به وضوح بیش از گروه شاهد (۴۶/۷ درصد) بود.

آقای کلارک و همکاران در مقاله خود با بررسی اثر فاکتور VIIa و مشابهت نزدیک مکانیسم اثر آن با داروی ترانکس‌امیک نتیجه گرفتند که این دارو در پیشگیری از خونریزی شدید بی اثر است و در تحقیقی دیگر آقای برابان در

REFERENCES

- Shore-Lesserson L. Hematologic aspects of cardiac surgery. ASA Refresher Courses in Anesthesiology 2005;33:213-23.
- Sutter PH, Lersberghe C, Tussenbroek F, Makar A. Prevention and management of severe intra-operative and post-operative bleeding in gynaecologic surgery. Eur Clin Obstetr Gynaecol 2000;2:102-10.
- Zuffery P, Merquiol F. Do antifibrinolytics reduce allogeneic transfusion in orthopedic surgery? Anesthesiology 2006;105:1034-46.
- DeLoughery TG. Management of bleeding emergencies: when to use recombinant activated Factor VII. Expert Opin Pharmacother 2006;7: 25-34.
- Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a metaanalysis of randomized controlled trials. Transfusion 2005;45:1302-307.
- Martinowitz U, Michaelson M, The Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force: Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. J Thromb Haemost 2005;3:640-48.
- Szpalski M, Gunzburg R, Sztern B. An overview of blood-sparing techniques used in spine surgery during the perioperative period. Eur Spine J 2004;13:S1-18.
- Samama CM. Aprotinin and major orthopedic surgery. Eur Spine J 2004;13:S1-6.

9. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, McCluskey SA, Ghannam M, Hamdy A, et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion* 2006;46:319-20.
10. Isbister J, Dunkley S, Cameron P, Phillips L. The Australasian haemostasis register for clinical use of recombinant activated factor VII. *IsBT Science Series* 2007;2: 110-12.
11. Clark AD, Gordon WC, Walker ID, Tait RC. 'Last-ditch' use of recombinant factor VIIa in patients with massive haemorrhage is ineffective. *Vox Sanguinis* 2004;86:120-24.
12. Erstad BL. What is the evidence for using hemostatic agents in surgery? *Eur Spine J* 2004;13:S1-28.