

## بررسی تأثیر مصرف Tranexamic Acid (TEA) در بیماران هموفیلی شهر سنندج

دکتر اسداله فتح‌اله‌پور<sup>۱\*</sup>، دکتر ربابه محمدبیگی<sup>۲</sup>، دکتر یحیی مدیحی<sup>۳</sup>

### چکیده

- **مقدمه:** هموفیلی یکی از مهمترین اختلالات انعقادی کودکان بوده که درمان فعلی آن جایگزین کردن فاکتورهای انعقادی می‌باشد. این درمان از لحاظ اقتصادی و نیز انتقال بعضی از بیماریهای ویروسی خطرناک برای بیماران و جامعه مشکلات زیادی ایجاد کرده است. استفاده از جانشینی مناسب در درمان این بیماری به منظور کاهش مشکلات فوق‌الذکر هدف این پژوهش می‌باشد.
- **مواد و روشها:** این مطالعه از نوع مداخله‌ای بوده و جامعه آماری مورد مطالعه شامل بیماران هموفیلی مراجعه کننده به بیمارستان بعثت (۳۹ نفر) بودند که به روش سرشماری ساده انتخاب و به صورت تصادفی به دو گروه مداخله (۱۳ نفر) و مقایسه (۱۵ نفر) تقسیم شدند. داروی TEA فقط در گروه اول به مدت ۲ ماه مورد استفاده قرار گرفت سپس نتایج حاصله از مقایسه هر گروه با خودش قبل و بعد از مطالعه توسط نرم‌افزار SPSS و تست‌های آماری wilcoxon و آزمون علامتها مورد تحلیل قرار گرفت.
- **یافته‌ها:** در گروه مداخله میزان خونریزی از ۴/۰۷ مورد در ماه به ۳ مورد در ماه و میزان مصرف فاکتور از ۸۰/۱۵ واحد برای هر کیلوگرم وزن بدن در ماه به ۵۸/۲۶ واحد در ماه کاهش یافت. در گروه مقایسه در دفعات خونریزی و نیز میزان مصرف فاکتورهای انعقادی قبل و بعد از پایان مطالعه تغییری مشاهده نگردید.
- **نتیجه‌گیری:** نتایج مطالعه نشان داد که مصرف داروی TEA به عنوان پروفیلاکسی در بیماران هموفیلی دفعات خونریزی و نیز میزان مصرف فاکتورهای انعقادی را کاهش می‌دهد. و لیکن بدلیل کاهش مقدار فاکتورهای انعقادی خون و افزایش PTT ممکن است احتمال خونریزی در شرایط خاص را افزایش دهد لذا به عنوان پیشگیری جایگزین مناسبی نمی‌باشد.
- **واژه‌های کلیدی:** Tranexamic acid، پروفیلاکسی، انعقادی خون

تاریخ وصول مقاله: ۸۳/۱۱/۱۱ - تاریخ پذیرش مقاله: ۸۴/۴/۳۰

\* (مؤلف مسؤول)

۱- استادیار دانشگاه علوم پزشکی کردستان، متخصص کودکان، بیمارستان بعثت سنندج

۲- استادیار دانشگاه علوم پزشکی کردستان، متخصص زنان، بیمارستان بعثت سنندج

۳- متخصص کودکان

**مقدمه**

کمبود ارثی فاکتورهای انعقادی یعنی هموفیلی از شایع‌ترین بیماریهای خونریزی‌دهنده در کودکان می‌باشد. این نقص سبب خونریزیهای شدید در بافتهای عمقی، مفاصل و ارگانهای حیاتی مانند مغز و خونریزیهای خفیف‌تر بصورت خون دماغ و خونریزیهای تأخیری بعد از جراحی می‌شود.

Tranexamic Acid یک داروی مصنوعی مشتق شده از اسید آمینه لیزین و مهار کننده عمل فیبرینولیز می‌باشد (۱). در مطالعات مختلفی اثر داروی فوق‌الذکر به منظور جلوگیری از خونریزی مورد بررسی قرار گرفته است. در مطالعه‌ای اثر درمان موضعی آنتی فیبرینولیتیک TEA در جراحی دندان در افراد هموفیلی مورد بررسی قرار گرفته و دیده شده که استفاده از TEA بصورت موضعی بجای استفاده معمول که بصورت سیستمیک می‌باشد میزان بروز خونریزی بعد از جراحی را در حد معنی‌داری کاهش می‌دهد (۲).

در مطالعه دیگری مقدار 10mg/kg از داروی TEA بصورت دوز اولیه و سپس انفوزیون آن به اندازه 1mg/kg توانست مقدار خونریزی بعد از عمل جراحی را به میزان ۲۹ تا ۵۴ درصد در بیمارانی که تحت عمل جراحی قلب قرار گرفته بودند، کاهش دهد. متا آنالیزی از ۶۰ کارآزمایی نشان داد که TEA می‌تواند باعث کم شدن میزان خونریزی بعد از عمل جراحی قلب شود. همچنین TEA باعث کاهش مرگ و میر از ۵ تا ۵۴ درصد در بیماران با خونریزی قسمت فوقانی سیستم گوارشی شد. بطور کلی در این مقاله آورده شده که استفاده از Tranexamic Acid در خونریزیهای با علل مختلف مفید می‌باشد بطوریکه میزان از دست رفتن خون را در انواع

جراحی‌ها کاهش داده و همچنین میزان مرگ و میر ناشی از خونریزیهای قسمتهای بالایی سیستم گوارش را کاهش می‌دهد (۱).

در بررسی دیگری از داروی Tranexamic Acid جهت کنترل خونریزی post-extraction در افراد دچار هموفیلی بصورت دهانشویه استفاده شد. نتایج مطالعه نشان داد که ۹۱/۶ درصد از بیمارانی که TEA را بصورت دهان شویه و همچنین بصورت سیستمیک مصرف کرده بودند دچار خونریزی post-extraction نشدند در حالیکه در گروه کنترل که فقط TEA را بصورت سیستمیک مصرف کرده بودند فقط در ۲۵ درصد موارد خونریزی بعد از جراحی مشاهده نشد (۳).

مطالعه زیر در نظر دارد میزان خونریزی و میزان نیاز به فاکتورهای انعقادی در بیماران مبتلا به هموفیلی استفاده کننده از داروی Tranexamic Acid را با گروهی که از این دارو استفاده نمی‌کنند مورد بررسی قرار دهد.

**مواد و روشها**

بررسی حاضر از انواع مطالعات مداخله‌ای بوده که ۳۹ نفر بیمار هموفیلی مراجعه‌کننده به بیمارستان بعثت سنندج به روش سرشماری ساده انتخاب و وارد مطالعه شدند. ۱۱ نفر به علل عدم همکاری و یا عدم دسترسی به آنها از مطالعه خارج شدند و نهایتاً ۲۸ نفر در مطالعه شرکت داده شدند.

افراد فوق‌الذکر فقط به دو گروه، یک گروه ۱۵ نفری (گروه مقایسه) و ۱۳ نفر (گروه مداخله) تقسیم شدند.

گروه اول یا مقایسه که ۱۵ نفر بودند از داروی Tranexamic Acid استفاده نکردند ولی مطابق

از نظر شدت بیماری دو نفر (۷/۱۵٪) بیماری خفیف، ۲ نفر (۷/۱۵٪) بیماری متوسط و ۲۴ نفر (۸۵/۷٪) بیماری شدید داشتند.

از نظر تأثیر داروی TEA بر روی زمان PTT در گروه مداخله از میانگین  $67/30 \pm$  ثانیه قبل از مصرف دارو به  $(83/67 \pm)$  ثانیه پس از دو ماه مصرف دارو رسیده بود ( $P < 0/05$ ). در حالیکه در گروه مقایسه از  $72/26$  ثانیه قبل از مطالعه به  $54/93$  ثانیه پس از مطالعه رسیده بود ( $P < 0/05$ ).

از نظر تأثیر مصرف داروی TEA بر روی شمارش پلاکت در گروه مداخله از میانگین  $283923 \pm$  در میلی لیتر به  $27723 \pm$  عدد در میلی لیتر رسیده بود ( $p < 0/05$ ).

از نظر تحلیل تأثیر مصرف داروی TEA بر روی دفعات خونریزی و مقدار مورد نیاز به تزریق فاکتور قبل و بعد از مصرف دارو مشاهده گردید که در گروه مداخله دفعات خونریزی در ماه از میانگین  $0/7 \pm$  مورد نیاز بود ( $P < 0/05$ ) و مقدار دریافت فاکتور بر اساس واحد به کیلوگرم وزن از  $8/15$  واحد به  $85/76$  واحد رسیده بود ( $P < 0/05$ ).

در گروه مقایسه دفعات خونریزی قبل و بعد از مطالعه  $2/33$  مورد در هر ماه و مقدار دریافت فاکتور در ماه بر حسب واحد به کیلوگرم وزن بدن از  $40/26$  به  $39/60$  رسیده بود ( $P < 0/05$ ).

پروتکل‌های معمول در هر بار خونریزی از فاکتورهای ضد انعقادی یا کرایو استفاده نمودند. گروه دوم یا مداخله که ۱۳ نفر بودند تحت درمان پروفیلاکسی با داروی Tranexamic Acid به میزان  $20\text{mg/kg/day}$  قرار گرفتند و در هنگام خونریزی مثل گروه قبل از کرایو یا فاکتور استفاده کردند. روش گردآوری داده‌ها شامل گرفتن شرح حال از طریق مصاحبه، معاینه جسمانی بیماران و انجام آزمایشات بود. ابزار مطالعه پرسشنامه‌ای بود که داده‌های لازم شامل نام و نام خانوادگی، سن، جنس، متوسط میزان نیاز فاکتور یا کرایو در ماه، میزان خونریزی در هر ماه، جواب آزمایشات PT و PTT هر ۱۵ روز یکبار و میزان داروی مصرف شده در هر روز نوشته و ثبت می‌گردید مدت مطالعه سه ماه بود. سپس نتایج حاصله با یکدیگر مقایسه شده و اطلاعات بدست آمده از طریق نرم افزار spss win و با کمک آمار توصیفی به صورت جداول و نمودار ارائه شد و نیز جهت تحلیل از تست‌های آماری ناپارامتری شامل wilcoxon و Sign Test استفاده گردید.

#### یافته‌ها

از ۲۸ بیمار مورد بررسی ۶ نفر (۲۱/۴٪) کمتر از ۱۰ سال ۱۳ نفر (۴۶/۴٪) بین ۱۰-۱۹ سال و ۹ نفر (۳۲/۲٪) بیشتر از ۲۰ سال سن داشتند.

جدول (۱) تعیین تأثیر مصرف داروی Tranexamic Acid (TEA) بر روی زمان PTT

P value	بعد از ۲ ماه مصرف دارو		قبل از مطالعه		زمان آزمایش
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
P<0.05	۲۸/۴۸	۸۳/۶۷	۲۰/۹۶	۶۷/۳۰	PTT گروه مداخله
P<0.05	۷/۵۷	۵۴/۹۳	۲۳/۵۷	۷۲/۲۶	گروه مقایسه

یافته‌های جدول فوق بیانگر افزایش زمان PTT در گروه مداخله و کاهش زمان PTT در گروه مقایسه، در مقایسه با قبل از شروع مطالعه می‌باشد.

جدول (۲) تعیین تأثیر مصرف داروی TEA بر روی شمارش پلاکت

P value	بعد از ۲ ماه مصرف دارو		قبل از مطالعه		زمان آزمایش
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
NS	۷۲۱۳۲	۲۷۷۲۳۰	۸۳۴۶۰	۲۸۳۹۲۳	پلاکت گروه مداخله
NS	۳۳۰۲۱	۲۶۸۴۶۶	۵۳۳۰۵	۲۷۸۹۳۳	گروه مقایسه

یافته‌های جدول فوق نشان‌دهنده کاهش جزئی و قابل اغماض پلاکت در هر دو گروه مداخله و مقایسه در انتهای دو ماه اجرای طرح می‌باشد.

جدول (۳) تعیین تأثیر مصرف داروی TEA بر روی دفعات خونریزی و مقدار نیاز به تزریق فاکتور

P value	در طی ۲ ماه مصرف دارو		قبل از مطالعه		دفعات خونریزی در ماه	مقدار دریافت فاکتور در ماه (U/kg)
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین		
۰/۰۱۱*	۱/۷۸	۳/۰۰	۰/۹۵	۴/۰۷	دفعات خونریزی در ماه	گروه مداخله
۰/۰۰۸*	۲۸/۴۵	۵۸/۷۶	۲۵/۲۷	۸۰/۱۵	مقدار دریافت فاکتور در ماه (U/kg)	گروه مداخله
NS	۱/۲۹	۲/۳۳	۱/۰۴	۲/۳۳	دفعات خونریزی در ماه	گروه مقایسه
NS	۲۴/۹۲	۳۹/۶۰	۲۶/۲۱	۴۰/۲۶	مقدار دریافت فاکتور در ماه (U/kg)	گروه مقایسه

یافته‌های جدول فوق بیانگر کاهش قابل ملاحظه در دفعات خونریزی و همچنین کاهش مقدار مصرف فاکتور در گروه مداخله در طی انجام طرح می‌باشد

\* Significant

## بحث

متأسفانه پی‌گیریهای مکرر جهت یافتن مقالات مرتبط با تحقیق حاضر در داخل کشور بی‌نتیجه ماند و پژوهشهای خارجی انجام شده بر روی این دارو بیشتر بر روی استفاده کوتاه مدت (۲ تا ۸ روز) در مواردی مثل خارج کردن دندان یا بدنال تروما جهت کاستن از خونریزی (۴) و یا بطور پروفیلاکسی چند روز قبل از بعضی اعمال جراحی جهت کاهش خونریزی حین عمل و پس از آن متمرکز بوده است (۶و۵) و پژوهشهایی که استفاده روزانه پروفیلاکتیک و طولانی مدت این دارو را در بیماران هموفیلی مورد مطالعه قرار داده باشد اندک می‌باشند با این حال اثر این دارو بر روی جلوگیری از خونریزی در بیماران هموفیلی در مطالعات متعددی به اثبات رسیده است (۷-۹).

با توجه به نتایج حاصله به دو موضوع متفاوت و جالب برخورد کردیم. اولاً استفاده از داروی TEA در گروه مداخله باعث کاهش دفعات خونریزی و نیز کاهش میزان دریافت فاکتور در طی دو ماه انجام طرح گردیده است. ثانیاً با بررسی میان PTT در این افراد متوجه می‌گردیم که زمان PTT در گروه مقایسه در انتهای دو ماه مصرف دارو در مقایسه با قبل از آن بطور چشمگیری افزایش نشان داده است که به اعتقاد پژوهشگر این دو یافته متناقض یعنی افزایش PTT و همزمان کاهش دفعات خونریزی و کاهش مصرف فاکتور در گروهی که دارو مصرف کرده‌اند به این دلیل است که TEA یک داروی آنتی فیبرینولیتیک بوده و اصولاً تأثیری بر روی زمان PTT نمی‌تواند داشته باشد ولی بدلیل

جلوگیری از لیز شدن لخته ایجاد شده در بدن از دفعات خونریزی می‌کاهد این کاهش دفعات خونریزی باعث می‌گردد که بیماران هموفیلی برای دریافت فاکتور جایگزین کمتر مراجعه کنند و فاکتور کمتری دریافت نمایند و به تبع آن سطح خونی فاکتورهای آنها پایین آمده و باعث طولانی شدن زمان PTT در این افراد می‌گردد.

در بررسی گروه مقایسه می‌بینیم که دفعات خونریزی قبل و بعد از انجام این طرح تفاوتی نداشته‌اند و نیز مقدار دریافت فاکتور در این گروه قبل و بعد از طرح تقریباً مشابه می‌باشد. با این وجود زمان PTT به طور محسوسی در انتهای طرح نسبت به قبل از شروع آن در این گروه کاهش پیدا کرده است که به نظر می‌رسد مربوط به مصرف کرایو یا فاکتور در طی این مدت توسط بیماران بوده که در مراحل مختلف دریافت کرده‌اند. همچنین بررسی سایر پارامترهای مصرف دارو TEA بر روی شمارش پلاکتها نشان‌دهنده هیچ‌گونه قابل اغماض بودن اثرات این دارو بر روی شمارش پلاکتها می‌باشد.

به نظر می‌رسد که هر چند داروی TEA تأثیر محسوسی در کاهش دفعات خونریزی در بیماران هموفیلی داشته و مصرف فاکتورهای انعقادی و پلازما را کاهش داده است ولی این به دلیل احساس بهبودی نسبی که در این بیماران ایجاد می‌شود مراجعه آنها برای دریافت فاکتور جایگزین کمتر شده و PTT آنها افزایش می‌یابد که امکان دارد این مسئله احتمال خونریزی را در شرایط خاصی مثل تروما اندکی افزایش دهد.

کمیود فاکتورهای انعقادی می‌تواند به عنوان داروی کمکی مؤثری بکار رود. و لیکن نظر به افزایش میزان PTT در بیماران پیشنهاد می‌شود که این دارو بصورت توأم با فاکتورهای انعقادی استفاده شود و به تنهایی و به عنوان جایگزین آنها مصرف نگردد.

با توجه به نتایج این مطالعه داروی Tranexamic Acid می‌تواند از خونریزیهای ایجاد شده در بیماران هموفیلی جلوگیری کرده، میزان نیاز به فاکتورهای انعقادی را کاهش داده و خطر انتقال بیماریهای عفونی را کم می‌نماید. در شرایط خاص مانند دور بودن از مراکز شهری و یا عدم دسترسی یا

### References:

1. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs*. 1999; 57(6): 1005-32.
2. Sindet-Pedersen S, Stenbjerg S. Effect of local antifibrinolytic treatment with tranexamic acid in hemophiliacs undergoing oral surgery. *J Oral Maxillo Fac Surg*. 1986; 44(9): 703-7.
3. Waly NG. Local antifibrinolytic treatment with tranexamic acid in hemophilic children undergoing dental extractions. *Egypt Dent J*. 1995; 41(1): 961-8.
4. Djulbegovic B, Marasa M, Pesto A, Kushner GM, Hadley T, Joseph G, and et al. Safety and efficacy of purified factor IX concentrate and antifibrinolytic agents for dental extractions in hemophilia B. *Am J Hematol*. 1996; 51(2): 168-70.
5. Schulman S, Wallensten R, White B, Smith OP. Efficacy of a high purity, chemically treated and non filtered factor IX concentrate for continious infusion in hemophilia patients undergoing surgery. *Hemophilia*. 1999; 5(2): 96-100.
6. Tagariello G, De Biasi E, Gajo GB, Risato R, Radossi P, Davoli PG, and et al. Recombinant FVIIa (NovoSeven) continious infusion and total hip replacement in patients with hemophilia and high titer of inhibitors to FVIII: experience of two cases. *Hemophilia*. 2000; 6(5): 581-3.
7. Jones PK, Ratnoff OD. Sources of variability in antihemophilic factor (factor VIII) procoagulant titers and precipitating antigen levels among obligate carriers of classic hemophilia. *Blood*. 1981; 57(5): 928-32.
8. Weiss AE, Webster WP, Strike LE, Brinkhous KM. Survival of transfused factor VIII in hemophilic patients treated with epsilon aminocaproic acid. *Transfusion*. 1976; 16(3): 209-14.
9. Levine PH, McVerry BA, Attock B, Dormandy KM. Health of the intensively treated hemophiliac, with special reference to abnormal liver chemistries and splenomegaly. *Blood*. 1977; 50(1): 1-9.