

## The effect of tranexamic acid on pregnancy outcome and vaginal post-parturition hemodynamics

Samimi M<sup>1</sup>, Moravveji SA<sup>2</sup>, Heidari-Shirazi F<sup>3\*</sup>

1- Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

2- Trauma Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

3- Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received June 12, 2012; Accepted February 20, 2013

### Abstract:

**Background:** Tranexamic acid, as an anti-fibrinolytic agent, has been shown to reduce bleeding, but its use has been limited in the scope of vaginal delivery. The purpose of this study was to examine the effect of tranexamic acid on pregnancy outcome and vaginal post-parturition hemodynamics.

**Materials and Methods:** In a randomized, double-blind clinical trial, 200 primigravida pregnant women were divided into the two groups (case and control). The case group received IV tranexamic acid immediately post-parturition and the control group IV glucose 5%. Hemoglobin (Hb) on admission and 24 hours post-parturition were measured and Hb level drop more than 10% was considered as postpartum hemorrhage. The Hb status was evaluated through measuring blood pressure and heart rate. The pregnancy outcome measures (e.g. changes in Hb level, need for the additional uterotonic drugs, blood transfusion and surgery) were evaluated.

**Results:** There was a significant difference between the two groups in Hb level drop within the first 24 hours post-parturition. Moreover, no severe bleeding, blood transfusion and misoprostol administration were reported in the case group, but 4 cases in the control group.

**Conclusion:** Tranexamic acid administration can effectively reduce post-partum bleeding and therefore prevent a further decrease in maternal Hb levels.

**Keywords:** Tranexamic acid, Postpartum hemorrhage, Hemodynamics

#### \* Corresponding Author.

Email: heidarifereshteh@yahoo.com

Tel: 0098 21 764 59242

Fax: 0098 21 360 22800

IRCT Registration No: IRCT201204079399N1

Conflict of Interests: No

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences May, 2013; Vol. 17, No 2, Pages 114-122*

Please cite this article as: Samimi M, Moravveji SA, Heidari-Shirazi F. The effect of tranexamic acid on pregnancy outcome and vaginal post-parturition hemodynamics. *Feyz* 2013; 17(2): 114-22.

# بررسی تاثیر ترانکسامیک اسید بر وضعیت همودینامیک و پیامد مادری پس از زایمان طبیعی

منصوره صمیمی<sup>۱</sup>، سید علیرضا مروجی<sup>۲</sup>، فرشته حیدری شیرازی<sup>۳\*</sup>

## خلاصه:

**سابقه و هدف:** ترانکسامیک اسید یک مهار کننده فیبرینولیز است. اگرچه اثر سودمند این دارو در کاهش خونریزی ثابت شده است، اما استفاده از آن در حیطه زایمان طبیعی محدود است. هدف از این مطالعه، بررسی تاثیر ترانکسامیک اسید بر پیامدها و وضعیت همودینامیک مادر پس از زایمان طبیعی می باشد.

**مواد و روش ها:** در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور، ۲۰۰ خانم باردار گراوید اول به دو گروه مورد و کنترل تقسیم شدند. در گروه مورد بلافاصله بعد از زایمان ترانکسامیک اسید وریدی و در گروه کنترل گلوکز ۵ درصد وریدی به مادران تزریق گردید. هموگلوبین در بدو ورود و ۲۴ ساعت پس از زایمان اندازه گیری شده و افت هموگلوبین بیش از ۱۰ درصد به عنوان خونریزی پس از زایمان در نظر گرفته شد. وضعیت همودینامیک از طریق اندازه گیری فشار خون و نبض بررسی شد. منظور از پیامد مادر پس از زایمان، تغییرات هموگلوبین، نیاز به داروی یوتروتونیک اضافی، نیاز به تجویز خون و نیاز به جراحی در مادر بود.

**نتایج:** درصد افت هموگلوبین ۲۴ ساعت پس از زایمان تفاوت معنی داری را بین دو گروه مورد مطالعه نشان داد. خونریزی شدید و تجویز خون و تجویز میزوپریستول در گروه مداخله صفر و در گروه کنترل ۴ نفر بود.

**نتیجه گیری:** یافته های حاضر نشان داد که ترانکسامیک اسید می تواند به کاهش خونریزی پس از زایمان کمک کرده و از کاهش هموگلوبین مادر به دنبال خونریزی جلوگیری می کند.

**واژگان کلیدی:** ترانکسامیک اسید، خونریزی پس از زایمان، وضعیت همودینامیک

دو ماه نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره هفدهم، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۳۹۲، صفحات ۱۲۲-۱۱۴

## مقدمه

طی سال های گذشته تلاش های بسیاری جهت کاهش خونریزی پس از زایمان صورت گرفته است [۴-۱]. خونریزی بعد از زایمان معمولاً به عنوان از دست دادن خون بیش از ۵۰۰ میلی لیتر بعد از زایمان طبیعی یا بیش از ۱۰۰۰ میلی لیتر پس از سزارین تعریف می شود. در خونریزی اولیه پس از زایمان طبیعی، به طور متوسط ۵۰۰ میلی لیتر خون از دست می رود [۶، ۵]. این تخمین بالینی است و به دلیل شیوع آندی در بسیاری نقاط جهان از دست رفتن ۵۰۰ میلی لیتر خون می تواند موجب تهدید حیات باشد. از طرفی با روش های مشاهده ای دیده شده است بعد از زایمان طبیعی و سزارین به طور متوسط به ترتیب ۴۰۰-۶۰۰ و ۱۰۰۰ میلی لیتر خون از دست می رود و اکثر پزشکان میزان خون از دست رفته را کمتر از میزان واقعی برآورد می کنند [۱].

بنابراین، این تعریف مشکل زا است؛ چون در نیمی از زنان که با روش واژینال زایمان می کنند اگر مقدار خونریزی به صورت کمی اندازه گیری شود، همین مقدار خون یا بیشتر از دست می رود. حتی با نشانه گذاری مدرج پوشش بیمار مقدار خونریزی کمتر از حد واقعی برآورد می شود. حجم خون زنان حامله مبتلا به هایپرولمی طبیعی حاملگی، معمولاً ۳۰-۶۰ درصد افزایش می یابد که در زنان دارای جثه متوسط این افزایش معادل ۲۰۰۰-۱۵۰۰ میلی لیتر است. زنان حامله طبیعی، در هنگام زایمان درجاتی از خونریزی را که معادل حجم خون افزوده شده در دوران حاملگی است، تحمل می کنند و در آنان کاهش چشم گیری در هماتوکریت بعد از زایمان رخ نمی دهد. هرگاه هماتوکریت بعد از زایمان کمتر از میزانی باشد که در هنگام پذیرش بیمار برای زایمان ثبت شده است، می توان میزان خونریزی را به شرح زیر برآورد کرد: مجموع میزان محاسبه شده هایپرولمی حاملگی، به اضافه ۵۰۰ میلی لیتر به ازای هر بار افت هماتوکریت به میزان ۳ درصد حجمی و طبق تعریف دیگری افت ۱۰ درصد در مقدار هماتوکریت می تواند بیان کننده خونریزی پس از زایمان باشد. هر چند این تعاریف به صورت عملی حین زایمان چندان قابل استفاده نمی باشد ولی جهت برآورد حجم خونریزی در تحقیقات منطقی و دقیق تر به نظر می رسد [۷].

<sup>۱</sup> استادیار، گروه بیماری های زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۲</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات تروما، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۳</sup> دستیار، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

## \*نشانی نویسنده مسئول:

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب رواندی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

تلفن: ۰۲۱ ۷۶۴۵۹۲۴۲ | دورنویس: ۰۲۱ ۳۶۰۲۲۸۰۰

پست الکترونیک: heidarifereshteh@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۱/۳/۲۳ | تاریخ پذیرش نهایی: ۹۱/۱۲/۲

TXA، با مجموع ۴۶۰ شرکت کننده وجود داشته است که بیان-کننده کاهش حجم خونریزی پس از زایمان بوده است [۲۰]. با وجود کاهش آماری معنی‌دار از دست دادن خون پس از زایمان در زنان تحت درمان با TXA (کاهش متوسط حدود ۱۰۰ میلی‌لیتر) ولی کیفیت کارآزمایی‌ها ضعیف بوده و حجم آنها برای ارزیابی اثرات TXA به صورت بالینی مرگ و میر، هیستریکتومی و عوارض جانبی ترومبوتیک خیلی کوچک بوده است. دستورالعمل درمانی تهیه شده توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) در مورد اثر TXA بر خونریزی پس از زایمان بیان می‌کند که TXA در درمان در صورتی که سایر اقدامات شکست بخورند، قابل استفاده است. همچنین، بیان می‌کند آزمایشات بالینی بیشتر جهت بررسی اثر TXA بر خونریزی پس از زایمان مورد نیاز است [۱]. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر بخشی ترانکسامیک اسید بر وضعیت همودینامیک مادران پس از زایمان طبیعی انجام شد.

#### مواد و روش‌ها

در یک مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دو سوکور، ۲۰۰ خانم باردار گراوید اول با حاملگی تک قلوی همراه با مراقبت پری‌ناتال منظم مراجعه‌کننده به زایشگاه شبیه‌خوانی شهرستان کاشان در سال ۱۳۹۰ پس از کسب رضایت آگاهانه وارد مطالعه گردیدند. در صورت وجود شرح حال اختلال خونریزی دهنده، پره‌اکلامپسی، دکولمان جفت، اختلال بینایی، حساسیت به ترانکسامیک اسید و بیماری شدید قلب، کبد، کلیه و مغز، بیماران از مطالعه حذف می‌شدند. با توجه به این‌که مادران تحت القای لیر با اکسی‌توسین و برش اپیزوتومی وارد مطالعه شدند، لذا متغیرهای مخدوش‌کننده از قبیل پاریته، القای زایمان و برش اپیزوتومی در دو گروه یکسان بود. حجم نمونه با استفاده از

$$n = \frac{2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 Sd^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

فرمول مقایسه ۲ میانگین

در مورد حجم خون از دست رفته پس از زایمان در دو گروه تجربی و کنترل و با احتساب میانگین و انحراف معیار حجم خون از دست رفته در مطالعه Gaia و همکاران [۲۱] در گروه تجربی به ترتیب ۳۵۹/۲۹ و ۱۵۲/۰۲ و گروه کنترل ۴۳۹/۳۶ و ۱۹۱/۴۸ و در مطالعه Yang و همکاران [۲۲] با احتساب میانگین و انحراف معیار حجم خون از دست رفته در گروه تجربی به ترتیب ۲۴۳/۳ و ۱۰۶/۳ و در گروه کنترل ۳۱۴/۸ و ۱۸۰/۹ و با احتساب اطمینان ۹۵ درصد و توان ۸۰ درصد در پیدا کردن اختلاف به ترتیب ۷۳ و ۶۷ نفر در هر گروه به دست می‌آمد [۲۳، ۲۱] که با احتساب ۲۰ درصد احتمال ریزش بیماران ۱۰۰ نفر در هر گروه وارد مطالعه شدند.

خونریزی پس از زایمان یکی از مهم‌ترین علل مرگ و میر مادران در کشورهای پیشرفته و مسئول ۱۳ درصد موارد مرگ و میر مادر [۸، ۴] و همچنین عوارض بیمارستانی است، چرا که می‌تواند موجب نیاز به انتقال خون و در نتیجه انتقال عفونت‌های ویروسی [۹]، شوک هایپوولمیک، انعقاد منتشر داخل عروقی (DIC)، نارسایی کلیوی و نارسایی تنفسی [۱۰] آئمی مادر و در نتیجه کاهش توانایی انجام کار و نگهداری از فرزند شود [۱]. از ۱۴ میلیون زن دارای خونریزی پس از زایمان در هر سال حدود ۲ درصد می‌میرند که متوسط فاصله از شروع خونریزی تا مرگ ۲ تا ۴ ساعت می‌باشد [۱۱]. کاهش مرگ و میر مادران به میزان ۷۵ درصد تا سال ۲۰۱۵ به‌عنوان هدف پنجمین همایش اهداف بهداشت جهانی مطرح شده است. برای رسیدن به این هدف لازم است میزان مرگ و میر مادران هر سال ۵/۵ درصد کاهش یابد. از آن‌جا که خونریزی عامل ۲۵ درصد مرگ‌های مادری است، پیشگیری از خونریزی پس از زایمان می‌تواند در رسیدن به این هدف نقش داشته باشد [۱]. آئمی شدید، یک نتیجه شایع خونریزی پس از زایمان است. حدود ۱۱ درصد از ۱۴ میلیون زن مبتلا به خونریزی پس از زایمان را در هر سال درگیر می‌کند [۱۲]. آئمی شدید می‌تواند باعث خستگی ناتوان‌کننده و به‌طور جدی ظرفیت یک زن را برای نگهداری از فرزندش و فعالیت کم کند [۱]. به-منظور کاهش خونریزی پس از زایمان از روش‌های مختلفی مانند داروهای افزایش‌دهنده قدرت انقباض رحم [۱۳]، جایگزینی حجم خون از دست رفته و روش‌های جراحی مانند سوچوره‌های فشارنده رحم، بستن شریان‌های رحمی، آمبولیزاسیون عروقی و تامپوناد داخل رحمی و در نهایت هیستریکتومی [۱۶-۱۴] استفاده شده است. اخیراً استفاده از ترانکسامیک اسید در کاهش خونریزی پس از زایمان توجه محققین زیادی را به‌خود جلب کرده است [۱۷، ۴، ۱]. ترانکسامیک اسید (TXA) یک مهارکننده فبرینولیز است و سال‌ها است که به‌طور معمول جهت کاهش خونریزی در حین و بعد از اعمال جراحی پیوند عروق کرونر، اسکولیوز و آرتروپلاستی زانو استفاده می‌شود [۴]. اثر سودمند آن در کاهش خونریزی و کاهش نیاز به انتقال خون ثابت شده است [۱۸، ۸]. TXA به میزان قابل توجهی از دست دادن خون از رحم در زنان با منوراژی را کاهش می‌دهد و برای در نظر گرفتن به‌عنوان یک درمان در خونریزی مقاوم پس از زایمان در انگلستان توصیه می‌شود [۱۹]. با این حال، در حال حاضر شواهد قابل اعتماد کمی از کارآزمایی‌های تصادفی شده از TXA در درمان خونریزی پس از زایمان وجود دارد. در یک بررسی سیستماتیک از کارآزمایی‌های تصادفی شده TXA، ۳ کارآزمایی استفاده‌کننده پروفیلاکتیک از

خونریزی پس از زایمان در ۲۰۰ خانم باردار گراوید اول کاندید زایمان واژینال مراجعه کننده به زایشگاه شبیه خوانی سنجیده شد. میانگین سنی افراد در گروه مورد ۲۴/۲۸±۴/۸۲ و در گروه کنترل ۲۳/۹۳±۴/۲۹ سال بود که از نظر آماری معنی دار نبود ( $P=0/589$ ). هم چنین، شاخص BMI در گروه مورد ۲۷/۹۶±۳/۶۹ و در گروه کنترل ۲۷/۱۵±۴/۲۷ به دست آمد که اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه وجود نداشت ( $P=0/153$ ). با استفاده از آزمون repeated measurement برای سنجش اثر ترانکسامیک اسید بر تعداد ضربان قلب مادر در زمان های ۰ و ۱ و ۲ ساعت پس از زایمان پس از کنترل اثر مخدوش کنندگی متفاوت بودن تعداد ضربان بلافاصله پس از زایمان در دو گروه (زمان صفر -  $P<0/001$ )، و با توجه به وجود اثر متقابل (interaction) در آزمون آماری، تعداد ضربان قلب مادر در یک ساعت پس از زایمان بین دو گروه اختلاف معنادار داشت ( $P=0/001$ )، اما در دو ساعت پس از زایمان اختلافی دیده نشد ( $P=0/76$ ). هم چنین، در هر گروه نیز در زمان های اندازه گیری متوالی، کاهش معناداری در ضربان نبض دیده شد (اثر time -  $P<0/001$ ) (جدول و نمودار شماره ۱). در مورد فشار سیستولیک نیز با همان آزمون و کنترل اثر تفاوت مقادیر فشار خون بلافاصله پس از زایمان در دو گروه (زمان صفر -  $P<0/001$ )، و با توجه به وجود اثر متقابل در آزمون آماری، اختلاف آماری معنی داری در زمان های ۱ و ۲ ساعت پس از زایمان بین دو گروه وجود نداشت (به ترتیب  $P=0/2$  و  $P=0/7$ ) و در هر گروه در زمان های اندازه گیری متوالی کاهش فشار سیستولیک از زمانی به زمان بعد معنادار بود (اثر time -  $P=0/022$ ) (جدول شماره ۱ و نمودار شماره ۲). در بررسی تغییرات فشار دیاستولیک با آزمون آماری فوق، به لحاظ نبودن اثر متقابل و با کنترل اثر مقادیر فشار دیاستول بلافاصله پس از زایمان (زمان صفر -  $P=0/006$ )، دیده شد که تفاوت مقادیر فشار دیاستولیک در زمان های متوالی بین دو گروه معنادار نبود ( $P=0/241$ ) (جدول شماره ۱ و نمودار شماره ۳). در بررسی هموگلوبین یک روز بعد از زایمان و با در نظر گرفتن مقدار آن قبل از شروع زایمان به عنوان فاکتور مخدوش کننده ( $P<0/001$ ) (که نشان دهنده تفاوت بودن سطح هموگلوبین دو گروه قبل از زایمان بود)، آزمون ANCOVA نشان داد تاثیر ترانکسامیک اسید بر مقدار هموگلوبین یک روز بعد از زایمان به طرز معناداری متفاوت است و میزان هموگلوبین در گروه مورد بیش از گروه کنترل پس از زایمان بود ( $P<0/001$ ) (جدول شماره ۲). در مطالعه حاضر به دلیل غیر دقیق بودن اندازه گیری چشمی حجم خونریزی بعد از زایمان افت هموگلوبین به مقدار بیش از ۱۰

پس از حتمی شدن اندیکاسیون زایمان واژینال در همان زمان تصادفی سازی با استفاده از روش بلوک تصادفی، از طریق بلوک های چهار تایی توسط دستیار مسئول بخش زایمان انجام می شد. بلافاصله بعد از زایمان برای گروه تجربی (مداخله) ۱ گرم ترانکسامیک اسید وریدی ساخت شرکت کاسپین محلول در ۲۰ سی سی گلوکز ۵ درصد وریدی به مادر تزریق می شد [۲۴]. برای گروه کنترل بلافاصله بعد از زایمان ۲۰ سی سی گلوکز ۵ درصد وریدی تجویز شد. طبق معمول بخش زایمان در مرحله سوم زایمان بعد از خروج جفت ۱۰ واحد اکسی توسین و ۰/۲ میلی گرم ارگومترین عضلانی و ۲۰ واحد اکسی توسین وریدی ساخت شرکت ابوریحان به کلیه مادران در هر دو گروه تزریق گردید. داروها از قبل برچسب گذاری شده و با کد از طریق رزیدنت به پرسنل مامایی داده می شد. تزریق داروها توسط پرسنل مامایی بخش زایمان بدون اطلاع از نوع تزریق صورت گرفت. فشار خون و نبض بلافاصله، ۱ و ۲ ساعت بعد از زایمان توسط پرسنل مامایی کنترل و بر اساس کد داروی تزریقی ثبت می شد و سپس توسط رزیدنت بین دو گروه مقایسه صورت می گرفت. بروز خونریزی زایمانی، تجویز داروی یوتروتونیک اضافه، انتقال خون، نیاز به جراحی بر اثر خونریزی زایمانی توسط رزیدنت ثبت گردید. در مطالعه حاضر افت هموگلوبین به مقدار بیش از ۱۰ درصد، ۲۴ ساعت بعد از زایمان به عنوان خونریزی پس از زایمان (PPH) [۷] و افت هموگلوبین بیش از ۴ گرم/دسی لیتر به عنوان خونریزی شدید در نظر گرفته شد [۲۵]. هموگلوبین کلیه بیماران در بدو ورود به بخش زایمان و ۲۴ ساعت پس از زایمان با گرفتن ۲ سی سی خون وریدی در آزمایشگاه بیمارستان شبیه خوانی به وسیله دستگاه NIHON KHODEN\_E اندازه گیری شد. ۲۴ ساعت پس از زایمان کلیه افراد مورد مطالعه از لحاظ پیامد مادری که شامل سنجش کاهش هموگلوبین، هیپوتنشن، تاکی کاردی، نیاز به مواد یوتروتونیک اضافی و نیاز به تجویز خون بود، توسط رزیدنت زنان ارزیابی و بین دو گروه مقایسه شدند. کلیه اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۶، تجزیه و تحلیل شدند. جهت آنالیز داده ها با استفاده از آمار توصیفی و نیز آزمون Repeated measurement برای مقایسه متغیرهایی که ۱ و ۲ ساعت پس از زایمان اندازه گیری شدند، آزمون ANCOVA برای مقایسه Hb ۲۴ ساعت پس از زایمان (با احتساب Hb قبل از زایمان) t-test، برای مقایسه متغیرهای کمی و آزمون  $\chi^2$  برای مقایسه پیامدهای مادری بین دو گروه استفاده گردید.

## نتایج

در مطالعه انجام شده تاثیر داروی ترانکسامیک اسید بر

رحم بی تاثیر است یا به عبارت دیگر نتایج مطالعه تحت تاثیر تفاوت تون رحم در دو گروه مخدوش نشده است. خوشبختانه در این مطالعه در هیچ یک از بیماران هیستروکتومی یا جراحی دیگر لازم نشد. سایر موارد پیامد مادری در گروه مورد رخ نداد. ۴ نفر از بیماران دچار خونریزی شدید پس از زایمان شدند که همگی در گروه کنترل بودند. برای این ۴ نفر شیاف میزوپروستول تجویز شده و ترانسفوزیون خون صورت گرفت.

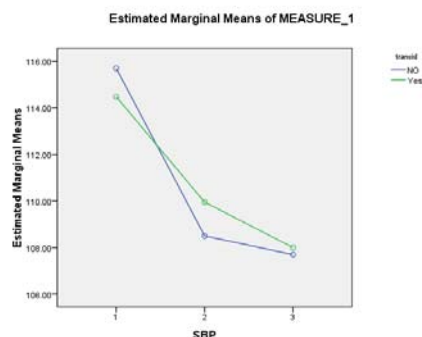
درصد، ۲۴ ساعت بعد از زایمان به عنوان خونریزی پس از زایمان (PPH) در نظر گرفته شد و افت هموگلوبین بیش از ۴ گرم/دسی لیتر به عنوان خونریزی شدید در نظر گرفته شد [۲۵]. افت هموگلوبین بیش از ۱۰ درصد در گروه مورد ۲۲ درصد و در گروه کنترل ۸۶ درصد بود که از نظر آماری اختلاف معنی داری داشتند ( $P < 0.001$ ). در مورد تون رحم در دو گروه تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ); این بدان معنی می باشد ترانکسامیک اسید بر تون

جدول شماره ۱- تغییرات تعداد ضربان قلب، فشار سیستول و فشار دیاستول بعد از زایمان در دو گروه

متغیر	گروه های مورد مطالعه	$\bar{X} \pm SD$		P
		یک ساعت بعد از زایمان	دو ساعت بعد از زایمان	
تعداد ضربان قلب	مداخله	۸۸/۵۶±۹/۰۹	۸۰/۳۸±۶/۱۵	۰/۰۰۱
	کنترل	۹۳/۱۰±۱۱/۶۴	۸۰/۶۴±۵/۸۹	
فشار سیستول	مداخله	۱۱۴/۴۸±۶/۹۰	۱۰۹/۹۵±۷/۲۲	۰/۰۲۶
	کنترل	۱۱۵/۷۰±۷/۴۲	۱۰۷/۷±۷/۹۵	
فشار دیاستول	مداخله	۷۶/۷۵±۶/۹	۷۲/۸۰±۵/۹	۰/۱۳۹
	کنترل	۷۷/۴۴±۵/۸	۷۱/۳۷±۵/۰۸	

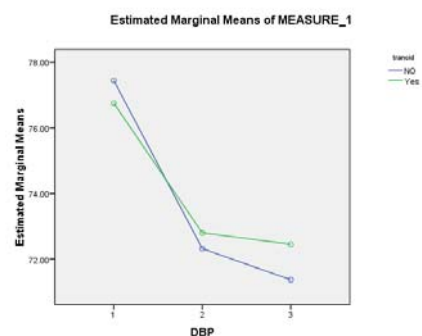
جدول شماره ۲- تغییرات میزان هموگلوبین در دو گروه تحت مطالعه

متغیر	گروه های مورد مطالعه		P
	مورد	شاهد	
میزان هموگلوبین قبل از زایمان	۱۲/۷±۰/۸	۱۲/۹±۱/۵	۰/۰۰۱
میزان هموگلوبین یک روز پس از زایمان	۱۱/۸±۰/۹	۱۰/۸±۱/۲	۰/۰۰۱



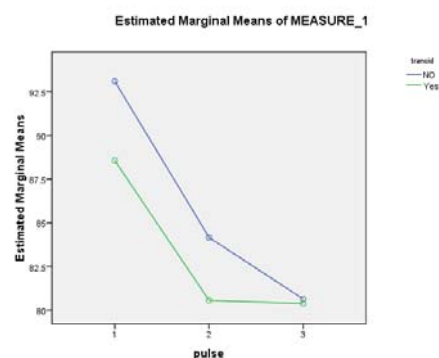
نمودار شماره ۲- تغییرات فشار سیستولی بعد از زایمان در گروه تجربی

و گروه کنترل در زمان های صفر، یک و دو ساعت پس از زایمان



نمودار شماره ۳- تغییرات فشار دیاستولی بعد از زایمان در گروه تجربی

و گروه کنترل در زمان های صفر، یک و دو ساعت پس از زایمان



نمودار شماره ۱- تغییرات تعداد ضربان قلب بعد از زایمان در گروه

تجربی و گروه کنترل در زمان های صفر، یک و دو ساعت پس از زایمان

باشد [۲۱]. البته Gaia و همکاران [۲۱] و Yang و همکاران [۲۲] از دست دادن حجم بیش از ۴۰۰ میلی لیتر را به عنوان خونریزی در نظر گرفته اند که علت این انتخاب مشخص نمی باشد. حسن مطالعه حاضر بر آورد دقیق میزان حجم از دست رفته بر اساس میزان هموگلوبین و وضعیت همودینامیک بیمار می باشد که در مطالعات پیشین این نکته رعایت نشده است. Ayedi و همکاران [۲۷] از دوز ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم TXA در طول ۱۲ دقیقه و سپس ۱ میلی گرم/کیلوگرم/ساعت به عنوان دوز نگهدارنده در ۵۱ بیمار کاندید سزارین استفاده کردند و آنالیز خونی را طی ۵ روز پس از زایمان پیگیری کردند؛ حجم خونریزی در این مطالعه با استفاده از روش Gross [۲۸] و بر اساس هموگلوبین مادران اندازه گیری شد که نسبت به مطالعات پیشین در مورد حجم اندازه گیری شده خونریزی روش دقیق داشته است. در این مطالعه نشان داده شد که حجم خونریزی، لیگاسیون عروق، هیستوکتومی و طول مدت بستری در گروه دریافت کننده TXA کاهش یافته است. Ducloy-Bouthors و همکاران از دوز بارگیری ۴ گرم در طول یک ساعت و سپس انفوزیون ۱ گرم/ساعت در طول ۶ ساعت را در ۷۲ خانم کاندید زایمان طبیعی با حجم خونریزی بیش از ۸۰۰ میلی لیتر انجام دادند. در این مطالعه حجم خونریزی بر اساس حجم خونی که در ظرف مدرج قرار داده شده حین زایمان و وزن گازهای خیس شده تخمین زده شده است. در این مطالعه نشان داده شد ترانکسامیک اسید در دوزهای بالا باعث کاهش حجم خونریزی، طول مدت خونریزی و کاهش پیشرفت به سمت خونریزی شدید (افت هموگلوبین بیش از ۴ گرم/دسی لیتر) می شود [۲۵]. Gungorduk و همکاران نیز در مطالعه خویش نشان دادند استفاده از TXA در مرحله سوم لیبر باعث کاهش حجم خونریزی در مرحله سوم و چهارم لیبر می شود [۲۹]. نتایج فوق نشان می دهد ترانکسامیک اسید بر کاهش خونریزی پس از زایمان موثر است؛ هر چند در مطالعات بیان شده روش اندازه گیری حجم از دست رفته خون متفاوت است، ولی همگی نشان دهنده اثر کاهنده ترانکسامیک اسید بر خونریزی پس زایمان است. یافته های تحقیق حاضر نشان داد که بین دو گروه از نظر تعداد ضربان در یک ساعت پس از زایمان اختلاف معنادار وجود داشت، اما در دو ساعت پس از زایمان اختلافی دیده نشد. در بررسی اثر ترانکسامیک اسید بر مقدار فشار سیستولیک، مقدار فشار سیستولیک در زمان یک ساعت و نیز دو ساعت پس از زایمان اختلاف معنادار در دو گروه وجود نداشت. در بررسی اثر ترانکسامیک اسید بر مقدار فشار دیاستولیک در هر دو گروه درمانی، تغییرات مقدار فشار دیاستولیک در زمان های متوالی نیز

نتایج تحقیق حاضر نشان می دهد که بین میزان افت هموگلوبین به مقدار بیش از ۱۰ درصد، ۲۴ ساعت بعد از زایمان (تعریف PPH) بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود داشت. این میزان افت هموگلوبین در گروه تجربی ۲۲ درصد و در گروه کنترل ۸۶ درصد بود که در گروه کنترل به طور معنی داری بیشتر بود. مطالعه موافق و همکاران با هدف بررسی اثر ترانکسامیک اسید وریدی بر خونریزی حین و بعد از سزارین میزان هموگلوبین ۲۴ ساعت بعد از عمل اندازه گیری و با هموگلوبین بدو ورود انجام شد که میزان افت هموگلوبین ۲۴ ساعت بعد از عمل در گروه مداخله به طور معنی داری کمتر بود ( $10/4 \pm 0/4$ ) در گروه مداخله در برابر  $10/7 \pm 0/8$  در گروه کنترل ( $P < 0/001$ ) [۱۸]. در مطالعه حاضر نشان داده شد ترانکسامیک اسید بر مقدار هموگلوبین ۲۴ ساعت بعد از زایمان به طرز معنی داری موثر است ( $11/82 \pm 0/9$ ) در گروه مداخله در برابر  $10/66 \pm 1/28$  در گروه کنترل). میزان هموگلوبین ۲۴ ساعت بعد از زایمان تنها در مطالعه موافق و همکاران [۱۸] و مطالعه سخاوت و همکاران [۲۶] اندازه گیری شد. در مطالعه اول [۱۸] همان طور که ذکر شد میزان افت هموگلوبین ۲۴ ساعت بعد از زایمان در دو گروه تفاوت داشت و در مطالعه دوم [۲۲] که با هدف اثر بخشی و ایمنی ترانکسامیک اسید بر کاهش خونریزی بعد از سزارین انجام شد، میزان هموگلوبین ۲۴ ساعت پس از عمل در گروه تجربی ( $12/57 \pm 1/33$ ) به وضوح بیشتر از گروه کنترل بود ( $11/74 \pm 1/14$ ) ( $P = 0/002$ ). در کارآزمایی بالینی Gaia و همکاران در ۱۸۰ خانم باردار کاندید سزارین، اثر TXA با دوز ۱ گرم ۱۰ و ۲۰ دقیقه قبل از انسیزیون سزارین با گروه دریافت کننده دارونما در مورد حجم خون ریزی پس از زایمان مقایسه گردید [۲۱] و در مطالعه Gohel و همکاران نیز، تاثیر TXA با همین دوز و فواصل زمانی در خانم های کاندید سزارین مقایسه شده است [۲۴]. در یک کارآزمایی دیگر، ۱۸۱ بیمار کاندید زایمان واژینال، TXA را در دو دوز ۰/۵ و ۱ گرم بعد از زایمان دریافت کردند. در این ۳ مطالعه نیز نشان داده شده است که متوسط از دست رفتن خون در خانم های دریافت کننده TXA در مقایسه با گروه دریافت کننده دارونما کمتر بوده است [۲۲]. در مطالعه Gaia و همکاران بر آورد حجم خونریزی بر اساس وزن گازهای خیس شده و خون جمع آوری شده در ظروف ساکشن می باشد که از زمان خروج جفت تا ۲ ساعت پس از زایمان جمع آوری شده و میزان خونریزی قبل از خروج جفت و پس از دو ساعت در این مطالعه نادیده گرفته شده است که این بر آورد نشان دهنده عدم اندازه گیری دقیق حجم خونریزی در مقایسه با مطالعه حاضر می -

نشده است، ولی در مطالعه مذکور ۲ مورد ترومبوز در گروه TXA در مقایسه با یکی در گروه کنترل رخ داده است و در مطالعه حاضر در هیچ یک از گروه‌ها حوادث ترومبوتیک رخ نداد. در مطالعه حاضر ۲۴ ساعت پس از زایمان پیامد نهایی مادر از نظر نیاز به انتقال خون و داروی یوتروئونیک اضافه، جراحی، هیستریکتومی و در نهایت مرگ مادر در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت. با توجه به اهمیت خونریزی پس از زایمان در مرگ و میر مادران، در هیچ یک از بیماران هیستریکتومی لازم نشد و هیچ مورد مرگ مادری مشاهده نشد. ۴ نفر از بیماران دچار خونریزی شدید پس از زایمان شدند که همگی در گروه کنترل بودند. برای این ۴ نفر شیاف میزوپریستول تجویز شده و ترانسفوزیون خون صورت گرفت. اگرچه Gohel و همکاران [۲۴]، Gaia و همکاران [۲۱] و Yang و همکاران [۲۲] و Ayedi و همکاران [۲۷] عدم بروز مرگ مادری را گزارش نمودند، اما سایر مطالعات مرگ مادری و سایر پیامدهای مادری را گزارش نکردند. با توجه به مطالعات اندک انجام شده در زمینه اثر پیش‌گیرانه و درمانی TXA بر خونریزی پس از زایمان مطالعات پیش‌تری مورد نیاز است.

#### نتیجه‌گیری

یافته‌های حاضر نشان داد که آپمول ترانکسامیک اسید می‌تواند به‌طور موثری به کاهش خونریزی پس از زایمان کمک کرده و از کاهش هموگلوبین مادر به‌دنبال این عارضه جلوگیری می‌کند؛ بنابراین با در نظر گرفتن این موضوع پیشنهاد می‌شود از آن به‌عنوان داروی کمکی برای کاهش میزان خونریزی‌های مرحله سوم زایمان استفاده شود. با توجه به عدم اختصاص مطالعه به بررسی عوارض جانبی دارو مطالعات بیشتر با حجم نمونه بالاتر جهت بررسی عوارض دارویی و اثرات درمانی ترانکسامیک اسید توصیه می‌شود.

#### تشکر و قدردانی

از معاونت‌های محترم پژوهشی و آموزشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان و پرسنل محترم بخش زایمان بیمارستان شبیه خوانی کاشان نهایت تشکر به‌عمل می‌آید. این مقاله بخشی از پایان‌نامه دستیاری و برگرفته از طرح تحقیقاتی شماره ۹۰۵۳ مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان می‌باشد.

#### References:

[1] Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M, Alfirevic Z, Ronsmans C, Allen E, et al. The

معنادار نبود؛ یعنی در هر دو گروه در زمان‌های اندازه‌گیری متوالی اثر معنادار در کاهش فشار دیاستولیک وجود نداشت. در مطالعات Gohel [۲۴] و Gaia و همکاران [۲۱] علائم حیاتی ۱ و ۲ ساعت پس از زایمان و در مطالعه موافق و همکاران [۱۸] بلافاصله بعد از عمل کنترل شد که تفاوت معنی‌داری در میزان فشار سیستول و دیاستول و نبض در زمان‌های متوالی بعد از زایمان و همین‌طور در مقایسه دو گروه مداخله و کنترل دیده نشد. در مطالعه ما ممکن است کاهش ضربان قلب و فشار سیستولی در ساعت‌های اول و دوم بعد از زایمان طبیعی، در هر دو گروه، ناشی از درد و تحریک سمپاتیکی ناشی از آن باشد که در زایمان سزارین عامل درد وجود ندارد. به‌علاوه، کمتر بودن ضربان قلب در گروه ترانکسامیک اسید در مطالعه حاضر می‌تواند دلیلی بر کمتر بودن حجم خون از دست رفته بعد از زایمان در گروه مداخله باشد. مطالعه Gohel و همکاران [۲۴]، Gaia و همکاران [۲۱] و Yang و همکاران [۲۲] گرچه حجم نمونه پیش‌تری را نسبت به مطالعه حاضر داشته‌اند، ولی پیگیری بیماران تا ۲ ساعت پس از زایمان صورت گرفته است. حسن مطالعه حاضر این است که با توجه به این که TXA به‌مدت ۹ الی ۱۸ ساعت در خون باقی می‌ماند پیگیری ۲۴ ساعته مادران می‌تواند عوارض بروز کرده در این مدت را نشان دهد که در مطالعات پیشین در نظر گرفته نشده است. در مطالعه Gohel و همکاران [۲۴] عارضه جانبی وجود نداشته است، در مطالعه Gai [۲۱] عارضه جانبی خفیف گزارش شده، ولی در مورد نوع عارضه و هم‌چنین تعداد افراد دچار عارضه شده نکته‌ای بیان نشده است و در مطالعه Yang و همکاران [۲۲] نیز ۲ نفر دچار حالت تهوع شدند که در مقایسه با گروه کنترل زیاد بوده است. در مطالعه حاضر نیز تهوع، استفراغ و تپش قلب در طول ۲۴ ساعت دیده نشد. در مورد تون رحم نیز در دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد ( $P > 0.05$ )؛ این بدان معنی می‌باشد ترانکسامیک اسید بر تون رحم بی‌تاثیر است یا به عبارت دیگر نتایج مطالعه تحت تاثیر تفاوت تون رحم در دو گروه مخدوش نشده است. در مطالعه Ducloy-Bouthors و همکاران [۲۵] که با حجم نمونه کمتری نسبت به مطالعه حاضر انجام شده است، عوارض جانبی گذرا و خفیف گوارشی و عصبی در گروه TXA در مقایسه با گروه کنترل بیش‌تر گزارش شده است، هرچند مطالعه حاضر و مطالعه Ducloy-Bouthors و همکاران [۲۵] جهت بررسی اثرات ترومبوتیک دارو و عوارض دارویی تخصیص داده

WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of

- postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. *Trials* 2010; 11: 40.
- [2] Murphy DJ, MacGregor H, Munishankar B, McLeod G. A randomised controlled trial of oxytocin 5IU and placebo infusion versus oxytocin 5IU and 30IU infusion for the control of blood loss at elective caesarean section--pilot study. ISRCTN 40302163. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 142(1): 30-3.
- [3] Fujimoto M, Takeuchi K, Sugimoto M, Maruo T. Prevention of postpartum hemorrhage by uterotonic agents: comparison of oxytocin and methylergometrine in the management of the third stage of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(11): 1310-4.
- [4] Ferrer P, Roberts I, Sydenham E, Blackhall K, Shakur H. Anti-fibrinolytic agents in post partum haemorrhage: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9: 29.
- [5] McCormick M, Sanghvi H, Kinzie B, McIntosh N. Preventing postpartum hemorrhage in low-resource settings. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 77(3): 267-75.
- [6] Miller S, Tudor C, Thorsten V, Nyima, Kalyang, Sonam, et al. Randomized double masked trial of Zhi Byed 11, a Tibetan traditional medicine, versus misoprostol to prevent postpartum hemorrhage in Lhasa, Tibet. *J Midwifery Womens Health* 2009; 54(2): 133-141.
- [7] Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY et al, eds. Conduct of normal labor and delivery. In: Williams Obstetrics. New York, NY: McGraw-Hill; 2010; 35: 320-5.
- [8] Khan K, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu A, Van Look P. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367(9516): 1066-74.
- [9] Ekeroma A, Ansari A, Stirrat G. Blood transfusion in obstetrics and gynaecology. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(3): 278.
- [10] Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. *Best Pract Res Clin Obst Gynaecol* 2000; 14(1): 1-18.
- [11] AbouZahr C. Antepartum and Postpartum Haemorrhage, in Health Dimensions of Sex and Reproduction. 1<sup>st</sup> ed. Edited by: Murray, Lopez J, Boston A. Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organisation and the World Bank; 1998: 165-87.
- [12] AbouZahr C. Global burden of maternal death and disability. *Br Med Bull* 2003; 67: 1-11.
- [13] Gülmezoglu AM, Forna F, Villar J, Hofmeyr GJ. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Sys Rev* 2007; (3): CD000494.
- [14] Lalonde A, Daviss B, Acosta A, Herschderfer K. Postpartum hemorrhage today: ICM/FIGO initiative 2004-2006. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 94(3): 243-53.
- [15] Mousa H, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD003249.
- [16] Tsu V, Langer A, Aldrich T. Postpartum hemorrhage in developing countries: is the public health community using the right tools? *Int J Gynecol Obstet* 2004; 85 Suppl 1: S42-51.
- [17] El-Refaey H, Rodeck C. Post-partum haemorrhage: definitions, medical and surgical management. A time for change. *Br Med Bull* 2003; 67: 205-17.
- [18] Movafegh A, Eslamian L, Dorabadi A. Effect of intravenous tranexamic acid administration on blood loss during and after cesarean delivery. *Int J Gynecol Obstet* 2011; 115(3): 224-6.
- [19] National Collaborating Centre for Womens and Childrens Health: Intrapartum care of healthy women and their babies during childbirth. In *Clinical Guidance* RCGO Press; 2007.
- [20] Ferrer PR, Sydenham EI, Blackhall K, Shakur H. Anti-Fibrinolytic Agents in Obstetric Haemorrhage: A Systematic Review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009, 9: 29.
- [21] Gaia My, Lian-fang W, Qi-feng. Subclinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarian section: a multi-center, randomized trial. *European J Obst Gynecol Reproductive Biol* 2004; 112: 154-7.
- [22] Yang H, Zheng S, Shi C. Clinical study on the efficacy of tranexamic acid in reducing postpartum blood lose: a randomized, comparative, multicenter trial. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2001; 36: 590-92.
- [23] Mayur G, Purvi P, Ashoo G, Pankaj D. Efficacy of tranexamic acid in decreasing blood loss during and after cesarean section: a randomized case controlled prospective study. *J Obstet Gynecol India* 2007; 57: 227-30.
- [24] Gohel M, Patel P, Gupta A. Efficacy of tranexamic acid in decreasing blood loss during and after cesarean section: A randomized case controlled prospective study. *J Obstet Gynecol India* 2007; 57: 227-30.
- [25] Ducloy-Bouthors AS, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Meyer H, et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care* 2011; 15(2): R117.
- [26] Sekhvat L, Tabatabaai A, Dalili M, Farajkhoda T, Tafti AD. Efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss after cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22(1): 72-5.
- [27] Ayedi M, Jarraya A, Smaoui M, Zouari J, Smaoui L, Kolsi K. Effect of tranexamic acid on post partum hemorrhage by uterine atony: A preliminary result of a randomized, placebocontrolled trial. *Eu J Anaesthesiol* 2011; 28: 165-8.

- [28] Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution. *Anesthesiology* 1983; 58(3): 277–80.
- [29] Gungorduk K, Asıcıoğlu O, Yıldırım G, Ark C, Tekirdağ AI, Besimoglu B. Can Intravenous

Injection of Tranexamic Acid Be Used in Routine Practice with Active Management of the Third Stage of Labor in Vaginal Delivery? A Randomized Controlled Study. *Am J Perinatol* 2012 Sep 21.