

## تأثیر تجویز لووتیروکسین خوراکی بر خونریزی و نیاز به داروی اینوتروپ در بیماران تحت عمل جراحی بای‌پس گرافت عروق کرونری (CABG)

غلامرضا معصومی<sup>۱</sup>، مجتبی منصورى<sup>۱</sup>، رزا آزاد<sup>۲</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** به دنبال عمل جراحی بای‌پس گرافت عروق کرونری (Coronary artery bypass grafting یا CABG)، سطح هورمون تری‌یدوتیرونین (Triiodothyronine یا T<sub>3</sub>) کاهش می‌یابد و این وضعیت می‌تواند بر عملکرد سیستم قلبی - عروقی بیماران تأثیر بگذارد. بنابراین، پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر تجویز لووتیروکسین خوراکی بر نیاز به اینوتروپ و خونریزی در بیماران تحت عمل جراحی CABG انجام شد.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، ۷۰ بیمار کاندید عمل جراحی CABG به صورت تصادفی در دو گروه ۳۵ نفره‌ی دریافت‌کننده‌ی لووتیروکسین خوراکی (۲۰ میکروگرم در هر نوبت به این صورت که دوز اول شب قبل از عمل جراحی و سپس دو ساعت بعد از ورود به بخش مراقبت‌های ویژه و در نهایت هر ۱۲ ساعت تا ۲۴ ساعت، در کل ۴ دوز) و دارونما قرار گرفتند. میزان هموگلوبین، نیاز به اینوتروپ، رخدادهای خونریزی و حجم آن و مصرف فرآورده‌های خونی در دو گروه تعیین گردید و مورد مقایسه قرار گرفت.

**یافته‌ها:** تفاوت معنی‌داری در سطح هموگلوبین خون، رخدادهای خونریزی، مصرف فرآورده‌های خونی و نیاز به اینوتروپ بین دو گروه مشاهده نشد، اما حجم خونریزی در بخش مراقبت‌های ویژه در گروه آزمون به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود ( $P = 0/005$ ).

**نتیجه‌گیری:** تجویز لووتیروکسین خوراکی، باعث کاهش حجم خونریزی در بخش مراقبت‌های ویژه در بیماران تحت عمل جراحی CABG می‌شود، اما تأثیر چشمگیری بر مصرف داروی اینوتروپ ندارد.

**واژگان کلیدی:** بای‌پس قلبی - ریوی، تیروکسین (T<sub>4</sub>)، خونریزی

**ارجاع:** معصومی غلامرضا، منصورى مجتبی، آزاد رزا. تأثیر تجویز لووتیروکسین خوراکی بر خونریزی و نیاز به داروی اینوتروپ در بیماران تحت عمل جراحی بای‌پس گرافت عروق کرونری (CABG). مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۳۱): ۵۹۰-۵۸۳

### مقدمه

عمل جراحی بای‌پس گرافت عروق کرونری (CABG) یا Coronary artery bypass grafting)، از جمله اعمال جراحی به شمار می‌رود که امروزه به فراوانی انجام می‌شود و بهبود عملکرد قلبی، کنترل خونریزی و عوارض ناشی از جراحی در این بیماران حایز اهمیت است (۱). یکی از ارگان‌های تأثیرگذار بر عملکرد سیستم قلبی - عروقی، غده‌ی تیروئید می‌باشد. دو هورمون اصلی این غده، تری‌یدوتیرونین (Triiodothyronine یا T<sub>3</sub>) و تیروکسین (Thyroxine یا T<sub>4</sub>) هستند. هورمون T<sub>3</sub> فرم عملگردهای هورمون‌های تیروئید محسوب می‌شود و قسمت عمده‌ی آن در

یافت‌های محیطی از Deiodinase شدن T<sub>4</sub> حاصل می‌شود. این هورمون آثار خود را پس از ورود به سلول اعمال می‌کند که از جمله آثار آن بر سیستم قلبی - عروقی می‌توان به اثر بر قدرت انقباض قلب و عملکرد سیستولیک، تعداد ضربان قلب، عملکرد دیاستولیک و مقاومت عروق محیطی و سیستمیک اشاره نمود (۲).

به دنبال استرس‌های شدید فیزیولوژیک از جمله بیماری‌ها، گرسنگی و اعمال جراحی در غیاب بیماری تیروئید، تغییراتی در غلظت سرمی هورمون‌های تیروئیدی ایجاد می‌شود که تحت عنوان Nonthyroidal illness syndrome (Sick euthyroid syndrome) یا NTIS شناخته می‌شود (۳). شایع‌ترین نوع آن به صورت کاهش سطح

۱- دانشیار، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران  
۲- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: رزا آزاد

Email: rosa\_a2003@yahoo.com

جایگزینی فرم  $T_3$  بررسی شده است که بین نتایج آن‌ها نیز کنترل‌آوری وجود دارد. با توجه به این که امروزه اعمال جراحی قلب به فراوانی انجام می‌شود و از طرف دیگر، اختلال در هورمون‌های تیروئیدی می‌تواند برای بیماران تحت عمل جراحی بالقوه خطرناک باشد، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر تجویز لووتیروکسین خوراکی بر خونریزی و نیاز به اینوتروپ در بیماران تحت عمل جراحی CABG انجام شد.

### روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی دو سوکور بود که در سال ۱۳۹۵ در مرکز آموزشی-درمانی شهید چمران اصفهان انجام شد. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه، بیماران کاندید عمل جراحی CABG بستری در این مرکز بودند. معیارهای ورود به تحقیق شامل بیماران تحت عمل جراحی CABG با دامنه‌ی سنی ۶۰-۲۰ سال، عدم ابتلا به اختلالات تیروئیدی، اختلالات دریچه‌ای و کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک، عدم وجود سابقه‌ی جراحی قلب، عدم وجود سابقه‌ی ایسکمی میوکارد به‌تازگی، عدم ابتلا به بیماری‌های انسدادی مزمن ریوی (Chronic obstructive pulmonary disease یا COPD)، عدم سابقه‌ی انجام آنژیوگرافی در ۲۴ ساعت پیش از عمل جراحی، عدم وجود سابقه‌ی مصرف آمپودارون، اورژانسی نبودن عمل جراحی، میزان کراتینین سرم کمتر از ۱/۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و رضایت بیمار جهت شرکت در مطالعه بود. عدم امکان اندازه‌گیری متغیرهای مورد بررسی تا پایان مداخله به علل مختلف مانند فوت بیمار در حین عمل، لغو عمل جراحی و ایجاد آلرژی پس از مصرف لووتیروکسین، به عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شد.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز با استفاده از فرمول تعداد ۳۴ نفر در هر گروه برآورد شد که جهت اطمینان بیشتر، ۳۵ بیمار در هر گروه مورد بررسی قرار گرفت. بعد از تصویب پروپوزال و اخذ مجوز از کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۷۰ بیمار کاندید عمل جراحی CABG انتخاب شدند و پس از اخذ رضایت‌نامه‌ی آگاهانه‌ی کتبی از آن‌ها، به شیوه‌ی تصادفی‌سازی بلوکی در دو گروه ۳۵ نفره قرار گرفتند. روش تصادفی‌سازی بدین صورت بود که بیمار اول به قید قرعه در یکی از دو گروه مداخله و یا شاهد قرار می‌گرفت و بیماران بعدی به ترتیب ورود به بیمارستان، به صورت متوالی و یک در میان در دو گروه توزیع می‌شدند تا حجم نمونه به تعداد لازم رسید. در ابتدا اطلاعات بیماران شامل سن، جنسیت، سابقه‌ی قبلی بیماری (دیابت، پرفشاری خون، بیماری کبدی، بیماری کلیوی و اختلالات تیروئید)، مصرف سیگار و سابقه‌ی عمل جراحی جمع‌آوری

سرمی تری‌یدوتیرونین آزاد ( $T_3$  Free یا  $FT_3$ ) و تری‌یدوتیرونین توتال ( $T_3$  Total یا  $TT_3$ ) به همراه سطوح نرمال  $T_4$  و هورمون محرک تیروئید (Thyroid stimulating hormone یا TSH) و همچنین، افزایش تری‌یدوتیرونین معکوس ( $rT_3$  یا Reverse  $T_3$ ) تعریف می‌گردد (۴). یکی از علل شناخته شده‌ی SES، اعمال جراحی قلبی از جمله CABG می‌باشد (۵). در طی جراحی قلب و قبل از برقراری بای‌پس قلبی-ریوی (Cardiopulmonary bypass یا CPB)، غلظت سرمی  $T_3$  به آرامی شروع به کاهش می‌کند و این کاهش بعد از برقراری CPB، با سرعت بیشتری ادامه می‌یابد (۴). برخی مطالعات بیان کرده‌اند که علت کاهش فعالیت میوکارد و اختلالات همودینامیک که به دنبال CPB رخ می‌دهد، ناشی از کاهش غلظت هورمون‌های تیروئیدی است که علایمی شبیه کم‌کاری تیروئید در فرد ایجاد می‌کند (۶). تعدادی از تحقیقات نیز ثابت کرده‌اند که جایگزینی  $T_3$  در بیمارانی که تحت عمل جراحی قلب قرار می‌گیرند، باعث بهبود همودینامیک بیمار و کاهش نیاز به اینوتروپ در آن‌ها می‌شود (۷-۸). در مقابل، برخی از پژوهش‌ها از آن حمایت نکرده‌اند (۴). از سوی دیگر، برخی معتقد هستند که کاهش سطح سرمی  $T_3$ ، نوعی مکانیسم تطابقی بدن در برابر استرس می‌باشد که بدن از طریق آن با کاهش کاتابولیسم، مصرف انرژی را کاهش می‌دهد و بنابراین، نیازی به درمان ندارد (۹-۱۰).

همچنین، هورمون‌های تیروئیدی بر تعادل هموستاتیک بدن نیز تأثیر دارند؛ به طوری که اختلالات تیروئیدی می‌توانند باعث ایجاد طیف وسیعی از اختلالات هموستاتیک از غیر طبیعی بودن معیارهای آزمایشگاهی بدون ایجاد علایم بالینی تا خونریزی وسیع و یا ترومبوز شوند (۱۱). از آنجایی که یکی از عوارض ایجاد شده به دنبال اعمال جراحی قلبی، خونریزی می‌باشد و این عارضه باعث افزایش مرگ و میر بیماران می‌شود؛ بنابراین، کاهش و کنترل این عارضه و سایر عوارضی که به دنبال آن رخ می‌دهد، مهم است (۱۲).

یکی از داروهای مورد استفاده در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید، لووتیروکسین به صورت فرم سنتتیک هورمون  $T_4$  است. حدود ۲ تا ۴ ساعت پس از بلع فرم خوراکی آن، سطح  $T_4$  خون به صورت گذرا افزایش می‌یابد و پس از Monodeiodinase شدن در بافت‌های محیطی، تبدیل به  $T_3$  می‌شود و پس از ورود به سلول و اتصال به گیرنده‌ی مربوط، آثار آن بروز می‌کند (۱۳-۱۴).

مطالعات متعددی جایگزینی هورمون‌های تیروئیدی را در بیماران تحت اعمال جراحی قلب و سایر بیماری‌های قلبی بررسی کرده‌اند، اما تاکنون پژوهشی که اثر جایگزینی لووتیروکسین در بیماران یوتیروئید تحت عمل جراحی CABG را نشان دهد، انجام نشده و در تمام مطالعات صورت گرفته‌ی قبلی، اثر

آن بخش و میانگین حجم خونریزی و رخداد خونریزی در بخش مراقبت‌های ویژه و تزریق خون، Fresh frozen plasma (FFP) یا پلاکت و نیاز به اینوتروپ بعد از جدا شدن از پمپ یا در بخش مراقبت‌های ویژه و همچنین، غلظت T<sub>3</sub> سرم ۱۲ ساعت بعد از عمل جراحی (کیت شرکت پیشناز طب، تهران) در تمام بیماران تعیین و در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت شد. بیماران از زمان ورود به اتاق عمل، تحت مانیتورینگ استاندارد شامل الکتروکاردیوگرافی و فشار خون تهاجمی، تعداد ضربان قلب، کاتتر ورید مرکزی و درصد اکسیژن خون شریانی قرار گرفتند. القای بیهوشی برای بیماران به صورت یکسان در هر دو گروه انجام شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های  $\chi^2$ ، Paired t و Independent t در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

### یافته‌ها

در مطالعه‌ی حاضر ۷۰ بیمار کاندید عمل جراحی CABG در دو گروه آزمون (دریافت کننده‌ی لووتیروکسین خوراکی) و گروه شاهد (دریافت کننده‌ی دارونما) مورد بررسی قرار گرفتند. کلیه‌ی شاخص‌های دموگرافیک و پایه‌ی بیماران در جدول ۱ ارایه شده است.

و در فرم مربوط ثبت شد. شب قبل از القای بیهوشی (ساعت ۱۲ شب)، گروه اول ۲۰ میکروگرم لووتیروکسین خوراکی (یک پنجم از قرص لووتیروکسین ۱۰۰ میکروگرمی) (شرکت داروسازی ایران هورمون، تهران) را به همراه ۳۰ میلی‌لیتر آب مقطر دریافت کردند (روش تهیه‌ی دارو به این صورت بود که یک عدد قرص ۱۰۰ میکروگرمی لووتیروکسین در ۳۰ سی‌سی آب مقطر حل و یک پنجم از محلول گاوژ شد) و دو ساعت بعد از ورود به بخش مراقبت‌های ویژه، دوز بعدی به صورت خوراکی با همان مقدار گاوژ شد و سپس هر ۱۲ ساعت تا ۲۴ ساعت، دوز سوم و چهارم نیز به صورت خوراکی (گاوژ) دریافت گردید. در مقابل، گروه شاهد نیز ۲۰ میکروگرم دارونمای خوراکی (تهیه شده در شرکت دارویی) را همراه با ۳۰ میلی‌لیتر آب مقطر دریافت کردند و دو ساعت بعد از ورود به بخش مراقبت‌های ویژه دوز بعدی را به صورت خوراکی (گاوژ) با همان مقدار دریافت نمودند و سپس هر ۱۲ ساعت تا ۲۴ ساعت، دوز سوم و چهارم نیز به صورت خوراکی گاوژ دریافت گردید. میانگین مقدار هموگلوبین سرم قبل از القای بیهوشی، بعد از جدا شدن از پمپ CPB، در زمان ورود، ۸ ساعت بعد از ورود و ۲۴ ساعت بعد از ورود به بخش مراقبت‌های ویژه و زمان ترخیص از

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک و پایه در دو گروه

P	گروه		متغیر
	شاهد	آزمون	
۰/۹۵۰	۵۹/۳ ± ۱۱/۰	۵۹/۳ ± ۱۰/۹	سن (سال) (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۷۹۰	۲۴ (۶۸/۶)	۲۵ (۷۱/۴)	جنسیت [تعداد (درصد)]
	۱۱ (۳۱/۴)	۱۰ (۲۸/۶)	مرد زن
۰/۶۳۰	۱۷ (۴۸/۶)	۱۹ (۵۴/۳)	ابتلا به دیابت [تعداد (درصد)]
۰/۴۵۰	۱۱ (۳۱/۴)	۱۴ (۴۰/۰)	ابتلا به پرفشاری خون [تعداد (درصد)]
۰/۰۷۰	۰ (۰)	۳ (۸/۶)	ابتلا به بیماری کلیوی [تعداد (درصد)]
۰/۱۰۰	۳ (۸/۶)	۸ (۲۲/۹)	سابقه‌ی عمل جراحی [تعداد (درصد)]
۰/۷۸۰	۷ (۲۰/۰)	۸ (۲۲/۹)	مصرف سیگار [تعداد (درصد)]
۰/۲۱۰	۴۷/۹ ± ۹/۱	۵۰/۹ ± ۱۰/۴	کسر جهشی قلب (درصد) (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۱۸۰	۳۷/۶ ± ۱۴/۶	۳۳/۰ ± ۱۱/۶	سطح اورده‌ی خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۷۷۰	۱/۱ ± ۰/۳	۱/۱ ± ۰/۴	سطح کراتینین خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۶۶۰	۱/۰۷ ± ۰/۱	۱/۰۹ ± ۰/۲	سطح INR (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۸۲۰	۱۴/۶ ± ۴/۲	۱۴/۸ ± ۵/۱	سطح هموگلوبین خون (گرم بر دسی‌لیتر) (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۲۴۰	۷/۱ ± ۱/۴	۶/۷ ± ۱/۲	سطح T <sub>4</sub> (میکروگرم بر دسی‌لیتر) (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۵۴۰	۲/۸ ± ۰/۴	۳/۱ ± ۰/۵	سطح TSH (میلی‌واحد بر لیتر) (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۸۴۰	۱/۴ ± ۰/۷	۱/۳ ± ۰/۴	سطح T <sub>3</sub> (نانوگرم بر دسی‌لیتر) (میانگین ± انحراف معیار)

INR: International normalized ratio; TSH: Thyroid stimulating hormone

جدول ۲. میانگین میزان هموگلوبین در زمان‌های مختلف و حجم خونریزی در دو گروه

P	گروه آزمون		زمان	متغیر
	گروه شاهد	میانگین $\pm$ انحراف معیار		
۰/۶۸۰	۱۳/۷ $\pm$ ۱/۳	۱۳/۹ $\pm$ ۱/۷	قبل از القای بیهوشی	هموگلوبین (گرم بر دسی لیتر)
۰/۵۸۰	۹/۵ $\pm$ ۱/۳	۹/۶ $\pm$ ۱/۱	بعد از جدا شدن از پمپ CPB	
۰/۸۲۰	۹/۲ $\pm$ ۱/۲	۹/۳ $\pm$ ۱/۱	بعد از ورود به بخش مراقبت‌های ویژه	
۰/۵۱۰	۹/۸ $\pm$ ۰/۸	۹/۹ $\pm$ ۱/۰۱	۸ ساعت بعد از ورود به بخش مراقبت‌های ویژه	
۰/۳۵۰	۱۰/۵ $\pm$ ۰/۶	۱۰/۷ $\pm$ ۰/۹	۲۴ ساعت بعد از ورود به بخش مراقبت‌های ویژه	
۰/۰۸۰	۱۰/۹ $\pm$ ۰/۵	۱۱/۲ $\pm$ ۰/۸	زمان ترخیص از بخش مراقبت‌های ویژه	
۰/۰۰۵	۷۲۵/۴ $\pm$ ۴۲۷/۸	۶۵۲/۰ $\pm$ ۲۱۵/۱	بخش مراقبت‌های ویژه	حجم خونریزی (میلی لیتر)

CPB: Cardiopulmonary bypass

پلاکت بعد از جدا شدن از پمپ و یا در بخش مراقبت‌های ویژه نشان داده شده است. نتایج آزمون Fisher's exact نشان داد که توزیع فراوانی خونریزی بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P = ۰/۲۳۰$ ). همچنین، نتایج آزمون  $\chi^2$  حاکی از آن بود که توزیع فراوانی تزریق خون، FFP و پلاکت بعد از جدا شدن از پمپ و یا در بخش مراقبت‌های ویژه بین دو گروه اختلاف معنی‌داری را نشان نداد ( $P = ۰/۰۷۰$ ).

بر اساس داده‌های جدول ۳، در طی مطالعه، ۱۵ نفر (۴۱/۷ درصد) از گروه آزمون و ۱۸ نفر (۵۲/۹ درصد) از گروه شاهد بعد از جدا شدن از پمپ و یا در بخش مراقبت‌های ویژه به اینوتروپ نیاز پیدا کردند، اما نتایج آزمون  $\chi^2$  نشان داد که توزیع فراوانی نیاز به اینوتروپ در زمان‌های مذکور بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت ( $P = ۰/۳۴۰$ ).

میانگین غلظت T۳ سرم دو گروه قبل از مداخله و ۱۲ ساعت بعد از مداخله در جدول ۴ ارائه شده است. نتایج آزمون Paired t نشان داد که میانگین غلظت T۳ سرم در گروه آزمون بین دو زمان اختلاف معنی‌داری نداشت ( $P = ۰/۱۰۰$ ), اما در گروه شاهد میانگین غلظت T۳ سرم ۱۲ ساعت بعد از مداخله به طور معنی‌داری کاهش یافت ( $P = ۰/۰۰۷$ ).

بر اساس نتایج آزمون Independent t، بین میانگین سن بیماران دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ( $P = ۰/۷۹۰$ ), همچنین، میانگین TSH، T۳، هموگلوبین، T۴، اوره، کراتینین خون، International normalized ratio (INR) و کسر جهشی قلب قبل از مداخله بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت ( $P > ۰/۰۵۰$ ). مطابق نتایج آزمون  $\chi^2$ ، بین توزیع فراوانی جنسیت، سابقه دیابت، پرفشاری خون، بیماری کلیوی، جراحی قبلی و مصرف سیگار در دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ( $P > ۰/۰۵۰$ ).

میانگین میزان هموگلوبین سرم بیماران قبل از القای بیهوشی تا زمان ترخیص از بخش مراقبت‌های ویژه و همچنین، حجم خونریزی بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه در جدول ۲ ارائه شده است. نتایج آزمون Independent t نشان داد که میانگین میزان هموگلوبین در هیچ کدام از زمان‌ها بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت ( $P > ۰/۰۵۰$ ). همچنین، نتایج این آزمون حاکی از آن بود که میانگین حجم خونریزی در بخش مراقبت‌های ویژه در گروه آزمون به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود ( $P = ۰/۰۰۵$ ).

در جدول ۳ توزیع فراوانی خونریزی در بخش مراقبت‌های ویژه و مصرف اینوتروپ بعد از جدا شدن از پمپ و یا در بخش مراقبت‌های ویژه و همچنین، توزیع فراوانی تزریق خون، FFP و

جدول ۳. توزیع فراوانی مصرف اینوتروپ، خونریزی و تزریق فرآورده‌های خونی مختلف در دو گروه

P	گروه آزمون		متغیر
	گروه شاهد	تعداد (درصد)	
۰/۳۴۰	۱۸ (۵۲/۹)	۱۵ (۴۱/۷)	مصرف اینوتروپ بعد از جدا شدن از پمپ و یا در بخش مراقبت‌های ویژه
۰/۲۳۰	۳۲ (۹۴/۱)	۳۵ (۱۰۰)	خونریزی در بخش مراقبت‌های ویژه
۰/۰۷۰	۳۱ (۹۱/۲)	۲۷ (۷۵/۰)	تزریق خون، FFP یا پلاکت بعد از جدا شدن از پمپ و یا در بخش مراقبت‌های ویژه

FFP: Fresh frozen plasma

جدول ۴. میانگین غلظت T<sub>3</sub> (Triiodothyronine) سرم در زمان‌های

مختلف در دو گروه

P	قبل از مداخله		گروه
	۱۲ ساعت بعد از مداخله	میانگین ± انحراف معیار	
۰/۱۰۰	۱/۲۳ ± ۰/۲۸	۱/۳۶ ± ۰/۳۸	آزمون
۰/۰۰۷	۱/۰۴ ± ۰/۵۱	۱/۳۹ ± ۰/۷۳	شاهد

## بحث

اعمال جراحی قلبی که تحت ایست قلبی انجام می‌شوند، با خطر بالای مرگ و میر همراه هستند. یکی از علل مرگ و میر در بیماران بعد از اعمال جراحی باز قلبی، عملکرد ضعیف قلب می‌باشد و به همین دلیل، بهبود وضعیت همودینامیک و بهبود عملکرد قلبی بیماران حین و بعد از عمل جراحی بسیار مهم است. با توجه به این که هورمون‌های تیروئیدی نقش مهمی در فعالیت سیستم قلبی-عروقی ایفا می‌کنند، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر تجویز لووتیروکسین خوراکی بر نیاز به اینوتروپ و خونریزی بیماران تحت عمل جراحی CABG در بیمارستان شهید چمران اصفهان انجام شد. دو گروه مورد مطالعه از نظر مشخصات پایه و دموگرافیک اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشتند و اثر مخدوش‌کننده‌ای از این عوامل در مطالعه مشاهده نشد.

بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، میانگین غلظت T<sub>3</sub> سرم در هر دو گروه ۱۲ ساعت بعد از عمل جراحی نسبت به قبل از عمل کاهش پیدا کرد، اما این کاهش در گروه شاهد قابل توجه و معنی‌دار بود که بیانگر تأثیر تجویز لووتیروکسین خوراکی در تثبیت غلظت سرمی T<sub>3</sub> بعد از عمل جراحی می‌باشد. همچنین، ۴۱/۷ درصد از بیماران گروه آزمون و ۵۲/۹ درصد از بیماران گروه شاهد نیاز به اینوتروپ پیدا کردند و با وجود این که تعداد افراد نیازمند داروی اینوتروپ در گروه آزمون کمتر از گروه شاهد بود، اما اختلاف آن‌ها معنی‌دار نبود. میانگین میزان هموگلوبین و فراوانی خونریزی و مصرف فرآورده‌های خونی نیز بین دو گروه اختلاف معنی‌داری را نشان نداد، اما حجم خونریزی در بخش مراقبت‌های ویژه در گروه آزمون به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود. بنابراین، به نظر می‌رسد که استفاده از لووتیروکسین خوراکی با این دوز در بیماران تحت عمل جراحی CABG، تأثیر چشمگیر و قابل ملاحظه‌ای در کاهش استفاده از داروی اینوتروپ ندارد، اما بر میزان خونریزی بعد از عمل جراحی در بیماران مؤثر است و مفید به نظر می‌رسد.

همان‌گونه که ذکر شد، تاکنون مطالعه‌ای که جایگزینی لووتیروکسین در جراحی قلب را بررسی کند، صورت نگرفته، اما چندین پژوهش بر روی سایر بیماران از جمله بیماران دارای نارسایی قلبی و بیماران دچار ایسکمی قلبی و... انجام شده است که از جمله

آن‌ها می‌توان به تحقیق Malik و همکاران (۱۵) اشاره نمود. در مطالعه‌ی آنان، T<sub>4</sub> وریدی در بیماران مبتلا به با نارسایی شدید قلبی کاندید پیوند قلب همراه با شوک کاردیوژنیک مقاوم به دوز بالای داروهای اینوتروپ مورد استفاده قرار گرفت و باعث بهبود عملکرد قلبی و کاهش دوز اینوتروپ مصرفی و پاسخ به درمان آن‌ها شد (۱۵).

در مطالعات متعددی، جایگزینی T<sub>3</sub> خوراکی و وریدی و اثر آن بر عملکرد همودینامیک بیماران تحت اعمال جراحی مختلف قلبی بررسی شده است که در ادامه به تعدادی از آن‌ها اشاره شده است. نتایج دو مطالعه‌ی Choi و همکاران بر روی بیماران تحت عمل جراحی دریچه قلب (۱۶) و بیماران تحت عمل جراحی Off-pump CABG (۱۷) نیز مشابه نتایج تحقیق حاضر بود. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که تجویز T<sub>3</sub> خوراکی در مقایسه با فرم وریدی آن، غلظت سرمی T<sub>3</sub> بعد از عمل جراحی را در وضعیت پایدارتری حفظ می‌کند (۱۶-۱۷). نتایج پژوهش Sirlak و همکاران نشان داد که تجویز T<sub>3</sub> خوراکی با دوز بالا در بیماران با کسر جهشی بطن چپ (Left ventricular ejection fraction یا LVEF) کمتر از ۳۰ درصد تحت عمل جراحی CABG که از ۷ روز قبل از عمل جراحی شروع شود، باعث بهبود عملکرد قلبی و کاهش نیاز به اینوتروپ در این بیماران می‌گردد و چنین نتیجه‌گیری شد که می‌توان این دارو را در بیماران مذکور مورد استفاده قرار داد (۱۸).

نتایج مطالعه‌ای که در آمریکا بر روی بیماران تحت عمل جراحی CABG انجام شد، نشان داد که T<sub>3</sub> وریدی باعث بهبود چشمگیری در عملکرد بطن چپ و کاهش مصرف اینوتروپ در بیماران می‌شود (۷). بر خلاف آن، نتایج پژوهش Klemperer و همکاران که بر روی بیماران با LVEF کمتر و مساوی ۴۰ درصد تحت عمل جراحی CABG انجام شد، حاکی از آن بود که تجویز T<sub>3</sub> وریدی، باعث کاهش مصرف اینوتروپ در بیماران نمی‌شود و همچنین، تأثیری بر بهبودی بیماران ندارد. بنابراین، از استفاده‌ی روتین از این دارو در بیماران مذکور حمایت نشد (۱۹). تحقیق Guden و همکاران به این نتیجه دست یافت که T<sub>3</sub> وریدی در بیماران تحت عمل جراحی CABG، تأثیری بر کاهش نیاز به اینوتروپ بیماران ندارد و تجویز این دارو را به عنوان داروی روتین در این بیماران نپذیرفت (۲۰).

مطالعات مختلفی در زمینه‌ی تأثیر هورمون‌های تیروئیدی بر خونریزی و سیستم هموستاز صورت گرفته است (۲۲-۲۰). در پژوهشی که بر روی بیماران تحت عمل جراحی باریاتریک انجام گردید، نتیجه‌گیری شد که سطح پایین هورمون‌های تیروئیدی، باعث افزایش خطر خونریزی ماژور در آن‌ها نمی‌شود (۲۱). همچنین، نتایج یک گزارش مورد نشان داد که تجویز هورمون تیروئید به صورت وریدی در فرد مبتلا به کم‌کاری تیروئید که با خونریزی گوارشی

گروه مورد بررسی در مطالعات مختلف باشد. با توجه به این اختلاف در نتایج مطالعات، هنوز هورمون‌های تیروئیدی به عنوان یک داروی بهبود دهنده‌ی عملکرد قلبی برای استفاده در اعمال جراحی قلب و بیماران قلبی پذیرفته نشده است. بر اساس نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر، جایگزینی لووتیروکسین خوراکی در بیماران تحت عمل جراحی CABG، باعث کاهش مختصر مصرف داروهای اینوتروپ و همچنین، کاهش چشمگیر میزان خونریزی بعد از عمل جراحی در بیماران می‌شود و می‌تواند مفید باشد. با توجه به این که استفاده از لووتیروکسین در اعمال جراحی قلبی سابقه ندارد؛ بنابراین، توصیه می‌شود مطالعات بیشتر با دوزهای مختلف لووتیروکسین و جمعیت مورد مطالعه وسیع‌تر با بررسی شاخص‌های بیشتر انجام گیرد.

### تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکتری حرفه‌ای با شماره‌ی ۳۹۴۰۰۲ مصوب معاونت پژوهش و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد که با حمایت‌های این مرکز به انجام رسید. بدین وسیله نویسندگان از تمام افرادی که در انجام این پژوهش همکاری نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آورند.

مقاوم به درمان‌های مختلف آندوسکوپیک و هورمونال غیر تیروئیدی مراجعه کرده بود، باعث قطع خونریزی در این فرد و عدم عود مجدد خونریزی گردید (۲۲). در تحقیق Guden و همکاران نیز تجویز T<sub>3</sub> وریدی در بیماران تحت عمل جراحی CABG، سبب کاهش خونریزی در بیماران نشد (۲۰). در مطالعه‌ی حاضر نیز تجویز لووتیروکسین خوراکی بر خونریزی و مصرف فرآورده‌های خونی در بیماران تأثیری نداشت، اما باعث کاهش چشمگیر حجم خونریزی بعد از عمل جراحی در بیماران شد.

پژوهش حاضر دارای محدودیت‌هایی بود که از آن جمله می‌توان به حجم کم نمونه‌ی مورد بررسی، کوتاه مدت بودن مانیتورینگ بیماران و عدم اندازه‌گیری سطح سایر هورمون‌های عملکرد تیروئید بعد از مصرف دارو (که البته با توجه به نتایج مطالعات قلبی، سایر هورمون‌های عملکردی تیروئید بدون تغییر باقی می‌مانند) اشاره نمود. بنابراین، لازم است مطالعات بیشتر با حجم نمونه‌ی گسترده‌تر و مانیتورینگ بیشتر بیماران انجام شود.

نتایج مطالعات مختلف بیانگر اثرات متفاوت جایگزینی هورمون‌های تیروئیدی بر روی بیماران تحت اعمال جراحی و سایر بیماری‌های قلبی است که علت آن می‌تواند ناشی از تفاوت در مدت زمان مصرف دارو، دوز داروی مصرفی، مدت مانیتورینگ بیمار و

### References

- Paulitsch FS, Schneider D, Sobel BE, Rached R, Ramires J, Jatene F, et al. Hemostatic changes and clinical sequelae after on-pump compared with off-pump coronary artery bypass surgery: A prospective randomized study. *Coron Artery Dis* 2009; 20(2): 100-5.
- Cini G, Carpi A, Mechanick J, Cini L, Camici M, Galetta F, et al. Thyroid hormones and the cardiovascular system: Pathophysiology and interventions. *Biomed Pharmacother* 2009; 63(10): 742-53.
- Cerillo AG, Sabatino L, Bevilacqua S, Farneti PA, Scarlattini M, Forini F, et al. Nonthyroidal illness syndrome in off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003; 75(1): 82-7.
- Ranasinghe AM, Bonser RS. Thyroid hormone in cardiac surgery. *Vascul Pharmacol* 2010; 52(3-4): 131-7.
- Velissaris T, Tang AT, Wood PJ, Hett DA, Ohri SK. Thyroid function during coronary surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36(1): 148-54.
- Shanewise JS, Hines RL, Kaplan JA. Discontinuing cardiopulmonary bypass. In: Kaplan JA, editor. *Kaplan's cardiac anesthesia*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2006. p. 1033.
- Mullis-Jansson SL, Argenziano M, Corwin S, Homma S, Weinberg AD, Williams M, et al. A randomized double-blind study of the effect of triiodothyronine on cardiac function and morbidity after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117(6): 1128-34.
- Ranasinghe AM, Quinn DW, Pagano D, Edwards N, Farouqi M, Graham TR, et al. Glucose-insulin-potassium and tri-iodothyronine individually improve hemodynamic performance and are associated with reduced troponin I release after on-pump coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2006; 114(1 Suppl): I245-50.
- Kaptein EM, Sanchez A, Beale E, Chan LS. Clinical review: Thyroid hormone therapy for postoperative nonthyroidal illnesses: A systematic review and synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(10): 4526-34.
- Spratt DI, Frohnauer M, Cyr-Alves H, Kramer RS, Lucas FL, Morton JR, et al. Physiological effects of nonthyroidal illness syndrome in patients after cardiac surgery. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293(1): E310-E315.
- Squizzato A, Romualdi E, Buller HR, Gerdes VE. Clinical review: Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: A systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(7): 2415-20.
- Karlsson M, Ternstrom L, Hyllner M, Baghaei F, Nilsson S, Jeppsson A. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary

- artery bypass grafting surgery: A prospective observational study. *Transfusion* 2008; 48(10): 2152-8.
13. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev* 2014; 35(3): 433-512.
  14. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: Prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014; 24(12): 1670-751.
  15. Malik FS, Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Van Meter CH. Intravenous thyroid hormone supplementation in heart failure with cardiogenic shock. *J Card Fail* 1999; 5(1): 31-7.
  16. Choi YS, Kwak YL, Kim JC, Chun DH, Hong SW, Shim JK. Peri-operative oral triiodothyronine replacement therapy to prevent postoperative low triiodothyronine state following valvular heart surgery. *Anaesthesia* 2009; 64(8): 871-7.
  17. Choi YS, Shim JK, Song JW, Song Y, Yang SY, Kwak YL. Efficacy of perioperative oral triiodothyronine replacement therapy in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27(6): 1218-23.
  18. Sirlak M, Yazicioglu L, Inan MB, Eryilmaz S, Tasoz R, Aral A, et al. Oral thyroid hormone pretreatment in left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26(4): 720-5.
  19. Klemperer JD, Klein I, Gomez M, Helm RE, Ojamaa K, Thomas SJ, et al. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 1995; 333(23): 1522-7.
  20. Guden M, Akpınar B, Saggbas E, Sanisoglu I, Cakali E, Bayindir O. Effects of intravenous triiodothyronine during coronary artery bypass surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2002; 10(3): 219-22.
  21. Elbers LP, Boon HA, Moes MI, van ZB, Brandjes DP, Fliers E, et al. Plasma Levels of Free Thyroxine and Risk of Major Bleeding in Bariatric Surgery. *Eur Thyroid J* 2016; 5(2): 139-44.
  22. Fukunaga K. Refractory gastrointestinal bleeding treated with thyroid hormone replacement. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33(2): 145-7.

## The Effect of Oral Levothyroxine on Bleeding and Need for Inotropic Agents in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft

Gholamreza Masoumi<sup>1</sup>, Mojtaba Mansouri<sup>1</sup>, Rosa Azad<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Following coronary artery bypass graft (CABG), T3 level reduces and this situation can affect the function of cardiovascular system. This study aimed to evaluate the effect of oral levothyroxine on need for inotropic agents and bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass.

**Methods:** In this randomized clinical trial study, 70 patients undergoing CABG randomly divided into two groups. The case group received oral levothyroxine (20 mg: the first dose at the night before surgery and the followings two hours after intensive care unit (ICU) admission and then every 12 hours for 24 hours, a total of 4 doses) and the control group received placebo with the same dose. Hemoglobin levels, requirement to inotropic agents, occurrence of bleeding, and volume of hemorrhage and blood products consumption were determined and compared between the two groups.

**Findings:** No significant differences were detected between the groups in the need for inotropic agents, blood hemoglobin, bleeding, and blood products consumption. But, blood loss volume in the intensive care unit was significantly less in the case group compared to the placebo group ( $P = 0.005$ ).

**Conclusion:** Our study showed that administration of oral levothyroxine is associated with lower volume of blood loss in intensive care unit; but caused no significant decrease in the need for inotropic support.

**Keywords:** Cardiopulmonary bypass, Thyroxin, Hemorrhage

**Citation:** Masoumi G, Mansouri M, Azad R. **The Effect of Oral Levothyroxine on Bleeding and Need for Inotropic Agents in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(431): 583-90.

1- Associate Professor, Department of Anesthesiology and Critical Care, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Rosa Azad, Email: rosa\_a2003@yahoo.com