

## کاهش خونریزی حین عمل فیوژن خلفی ستون فقرات با تجویز فیبرینوژن

دکتر علیرضا پورنجفیان<sup>۱</sup>، دکتر محمدرضا قدرتی<sup>۲</sup>، دکتر مسعود محسنی<sup>۳</sup>، دکتر علی اکبر قمری<sup>۴</sup>،  
دکتر فرحناز صادقی<sup>۴</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** جراحی‌های ستون فقرات اغلب با میزان بالایی از خونریزی حین و پس از عمل همراه است. پیشتر نشان داده شده است که سطح فیبرینوژن سرم، عامل تعیین کننده‌ی میزان خونریزی حین یا پس از عمل می‌باشد. هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر انفوزیون پروفیلاکتیک فیبرینوژن در بیماران داوطلب عمل فیوژن خلفی ستون فقرات از نظر جلوگیری از خونریزی بود.

**روش‌ها:** در مجموع، ۴۱ بیمار داوطلب عمل فیوژن خلفی ستون فقرات به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و پس از القای بیهوشی، یک گرم فیبرینوژن (گروه مداخله، شامل ۲۱ بیمار) یا دارونما (گروه شاهد، شامل ۲۰ بیمار) به صورت وریدی دریافت کردند. تغییرات سطح سرمی هموگلوبین و فیبرینوژن، میزان خونریزی حین عمل و میزان نیاز به ترانسفوزیون خون، در دو گروه مقایسه شد.

**یافته‌ها:** در حالی که تغییرات سطح سرمی هموگلوبین و فیبرینوژن قبل و پس از عمل در دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت، متوسط میزان حجم خون از دست رفته (۱۵۷/۹ ± ۵۳۳/۳ در برابر ۱۳۰/۰ ± ۶۷۹/۰ میلی‌لیتر،  $P = ۰/۰۰۳$ ) و میزان نیاز به ترانسفوزیون خون (۰ در برابر ۳۰ درصد،  $P = ۰/۰۳۰$ ) در گروه شاهد به طور معنی‌داری بیشتر بود.

**نتیجه‌گیری:** انفوزیون پروفیلاکتیک فیبرینوژن در بیماران داوطلب عمل فیوژن خلفی ستون فقرات، به طور معنی‌داری میزان خونریزی حین عمل و میزان نیاز به ترانسفوزیون خون را کاهش می‌دهد.

**واژگان کلیدی:** فیبرینوژن، خونریزی، فیوژن خلفی ستون فقرات

**ارجاع:** پورنجفیان علیرضا، قدرتی محمدرضا، محسنی مسعود، قمری علی اکبر، صادقی فرحناز. کاهش خونریزی حین عمل فیوژن خلفی ستون فقرات با تجویز فیبرینوژن. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۴۷): ۱۳۷۹-۱۳۷۰

## مقدمه

عمل فیوژن خلفی ستون فقرات اغلب با خطر خونریزی زیادی حین و پس از عمل همراه می‌باشد؛ به طوری که بیشتر بیماران، به انتقال خون و فرآورده‌های خونی نیاز پیدا می‌کنند (۱). خونریزی

حین یا پس از عمل از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است. این وضعیت در تمامی دنیا به عنوان قاتل شماره‌ی یک در اتاق عمل شناخته می‌شود (۲-۳). کاهش خونریزی جهت حفظ ثبات همودینامیک بیمار و بهبود فیلد جراحی حایز اهمیت است و

۱- استادیار، گروه بیهوشی، مرکز آموزشی درمانی فیروزگر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲- دانشیار، گروه بیهوشی، مرکز آموزشی درمانی فیروزگر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۳- استادیار، گروه بیهوشی، بیمارستان رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۴- دستیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز آموزشی درمانی فیروزگر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

در جراحی‌های ستون فقرات، نقش فیبرینوژن در این زمینه کمتر مورد توجه قرار گرفته است (۲۱). بر این اساس، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی نتایج انفوزیون پروفیلاکتیک فیبرینوژن در کاهش خون‌ریزی اعمال جراحی فیوژن خلفی ستون فقرات بود.

### روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دو سوکور بود و ۴۵ بیمار داوطلب جراحی خلفی ستون فقرات در آن شرکت کردند. مشارکت کنندگان دارای سطح فیبرینوژن سرمی قبل از عمل بین ۲۰۰-۴۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، کلاس بیهوشی ASA (American Society of Anesthesiologists) I یا II، سن ۶۰-۱۸ سال و شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) کمتر از ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع بودند و جهت انجام جراحی غیر اورژانسی، طی سال ۱۳۹۳ به مرکز آموزشی-درمانی فیروزگر تهران مراجعه کرده بودند. بیماران در صورت داشتن سابقه‌ی عمل فیوژن خلفی ستون فقرات، ابتلا به بیماری‌های تنفسی، قلبی-عروقی، عروق مغزی، کبدی، کلیوی، انعقادی و دیابت قندی، مصرف بتابلوکر، کلسیم بلوکر، دیگوکسین، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای، آنتی‌کواگولانت و کلونیدین، سوء مصرف الکل و دارو، وجود تومور در ناحیه‌ی جراحی، گسترش ناحیه‌ی عمل بیش از سه سطح، هر گونه خون‌ریزی بیش از حد و غیر طبیعی که نیاز به تجویز فاکتورهای انعقادی داشته باشد و مدت عمل جراحی بیشتر از چهار ساعت، از مطالعه حذف شدند.

مطالعه‌ی حاضر به تأیید کمیته‌ی اخلاقی دانشگاه

موجب کاهش نیاز به انتقال فرآورده‌های خونی و در نتیجه، کاهش خطر عوارض ناشی از آن مانند واکنش‌های همولیتیک و غیر همولیتیک، آسیب حاد عفونت‌های ویروسی و باکتریایی، هیپوترمی و اختلالات انعقادی می‌شود (۴-۵).

مطالعات گذشته نشان داده است که مایع درمانی و یا انفوزیون گلوبول قرمز فشرده جهت جبران خون از دست رفته، موجب رقیق شدن خون و کاهش غلظت فاکتورهای انعقادی از جمله فیبرینوژن می‌گردد (۶). تحقیقات مختلفی با موضوع امکان کاهش خون‌ریزی حین عمل جراحی با روش‌های مختلف شامل القای هیپوتانسیون کنترل شده‌ی حین عمل، تزریق داروهای مختلف حین جراحی و یا تغییر در نحوه‌ی تهویه با فشار مثبت حین بیهوشی بیماران انجام شده است؛ هدف همه‌ی آن‌ها، کاستن از خون‌ریزی حین عمل و نیاز کمتر به ترانسفوزیون گلوبول قرمز و فرآورده‌های خونی حین و پس از عمل و اجتناب از عوارض تحمیلی آن بوده که در بسیاری از موارد نتایج مثبتی نیز به دنبال داشته است (۷-۱۱).

همچنین، در بسیاری از مطالعات گزارش شده است که تزریق پروفیلاکتیک فیبرینوژن حین جراحی، منجر به کاهش خون‌ریزی می‌شود و به دلیل اهمیت آن در مسأله‌ی انعقاد، نقش فیبرینوژن سرم در تثبیت وضعیت همودینامیک طی و پس از عمل همواره مورد توجه بوده است. در مطالعات پیشین، اهمیت حفظ سطح فیبرینوژن سرم جهت جلوگیری از بروز خون‌ریزی در بیماران داوطلب جراحی عروق کرونر، زنان باردار حین زایمان و بیماران دچار تروما مورد تأکید بوده است (۲۰-۱۲).

با وجود اهمیت خون‌ریزی‌های حین و پس از عمل

(SPO<sub>2</sub>) و نیز (Electrocardiography) ECG، از بیماران رگ محیطی گرفته شد. بیماران قبل از القای بیهوشی، ۵ میلی لیتر نرمال سالین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند. به عنوان پیش دارو، ۲۵ میکروگرم میدازولام و ۳ میکروگرم فنتانیل به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تجویز گردید. القای بیهوشی با ۲ میلی گرم پروپوفول و ۰/۵ میلی گرم آتراکوریوم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن انجام شد.

در گروه مداخله پس از القای بیهوشی، ۱ گرم فیبریونژن در ۱۰۰ سی سی نرمال سالین طی ۵ دقیقه و در بیماران گروه شاهد نیز نرمال سالین با همان حجم و به همان شیوه تزریق شد. علت انتخاب دوز مذکور، بررسی مطالعات قبلی، مقدار طبیعی فیبریونژن سرم در بیماران و جلوگیری از افزایش بیش از حد آن در خون و جلوگیری از عوارض ترومبوتیک بود؛ چرا که، با افزایش سطح سرمی فیبریونژن به بالاتر از ۵ گرم بر لیتر، خطر ترومبوز عروقی افزایش می یابد (۲۲).

نگهداری بیهوشی با تزریق ۱۰۰ میکروگرم پروپوفول و ۱۰ میکروگرم آتراکوریوم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در هر دقیقه و ۰/۱ میلی گرم مورفین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ابتدای عمل صورت پذیرفت. مانیتورینگ BIS (Bispectral index) انجام شد و عمق بیهوشی کمتر از ۵۰ نگه داشته شد. در صورت عدم کاهش MAP (Mean arterial pressure) در حد ۶۰-۷۰ میلی متر جیوه، ابتدا دوز پروپوفول تا ۱۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم افزایش یافت و در صورت عدم کاهش، از تزریق وریدی نیتروگلیسرین با دوز ۵ تا ۲۰ میکروگرم در دقیقه استفاده شد.

علوم پزشکی ایران رسیده و با شماره‌ی IRCT201307304969N8 در سامانه‌ی کارآزمایی بالینی ثبت شده است. از تمامی بیماران شرکت کننده رضایت‌نامه‌ی کتبی آگاهانه اخذ گردید.

بر اساس منابع موجود (۱)، متوسط میزان خونریزی در کسانی که تحت عمل جراحی فیونژن خلفی ستون فقرات قرار می گیرند، حدود  $1200 \pm 300$  سی سی می باشد. انتظار می رود که با تجویز فیبریونژن قبل از شروع عمل، این مقدار خونریزی به ۹۰۰ سی سی کاهش پیدا کند. با در نظر گرفتن  $\alpha = 0/05$ ،  $\beta = 0/1$ ،  $\sigma = 300$  و  $\delta = 300$ ، حجم نمونه‌ی لازم برای نشان دادن ۳۰۰ سی سی اختلاف بین دو گروه، از فرمول زیر محاسبه گردید:

$$2N = \sum \times (Z1 - \alpha/2 + Z1 - \beta) 2 \times \sigma^2 / \delta^2$$

برای هر گروه، ۲۱ بیمار در نظر گرفته شد که جهت اطمینان از حجم نمونه‌ی کافی، ۴۵ بیمار به مطالعه وارد و با استفاده از بلوک‌های تصادفی سازی، به دو گروه تقسیم شدند. جهت کورسازی، دو گروه با حروف الف و ب کدگذاری گردیدند. افراد دخیل در جمع‌آوری اطلاعات، از این کدها مطلع نبودند و افشای کدها تنها پس از تجزیه و تحلیل آماری صورت گرفت. اقدامات حفاظتی و پیش‌گیرانه از حوادث ترومبوتیک، طبق معمول بخش جراحی اعصاب با استفاده از بانداژ اندام تحتانی و یا پوشیدن جوراب واریس توسط بیمار در همه‌ی موارد انجام گرفت.

پس از مانیتورینگ معمول شامل میزان NIBP (Non-invasive blood pressure)، ETCO<sub>2</sub> و (End-tidal CO<sub>2</sub>) Arterial oxygen saturation

از ۵۰ ضربان در دقیقه به مدت بیشتر از ۶۰ ثانیه مشاهده می‌شد، ۰/۵ میلی‌گرم آتروپین وریدی مورد استفاده قرار می‌گرفت. موارد مصرف و تجویز خون طبق پروتکل توصیه شده بود (۲۳). بیمار پس از کسب حداقل ۹ نمره از ۱۰ امتیاز معیارهای Aldrete (مطابق استاندارد)، از ریکاوری ترخیص می‌شد.

سطح هموگلوبین و فیبریونژن سرم قبل و ۲۴ ساعت بعد از عمل، میزان خون‌ریزی، میزان خون ترانسفوزیون شده و مدت زمان عمل جراحی در تمام بیماران ثبت گردید. در انتهای عمل جراحی و همچنین طی روزهای بستری در بخش، اندام تحتانی بیمار از جهت بروز احتمالی تورم، درد، رنگ‌پریدگی یا احتقان، طبق برنامه‌ی مشخص بخش توسط پرستار مربوط بررسی می‌گردید.

برای مقایسه‌ی داده‌های کمی و کیفی به ترتیب از آزمون‌های Independent t و  $\chi^2$  یا Fisher exact و جهت مقایسه‌ی تغییرات متغیرهای کمی در دو گروه، از آزمون اندازه‌گیری‌های مکرر استفاده شد. در نهایت داده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.  $P < 0/050$  به عنوان سطح معنی‌داری داده‌ها در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

۴ بیمار به علت نداشتن معیارهای لازم از بررسی خارج شدند و در نهایت ۲۱ بیمار در گروه مداخله و ۲۰ بیمار در گروه شاهد مطالعه را به اتمام رساندند و داده‌ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. اطلاعات کلی بیماران دو گروه در جدول ۱ ارائه شده است. بر این اساس، دو گروه از نظر جنس، سن، وزن، قد،

تمام بیماران در وضعیت دمر (Prone) همراه با ملاحظات مربوط و توسط یک جراح ثابت تحت عمل جراحی قرار گرفتند. تهویه‌ی مکانیکی در همه‌ی بیماران با استفاده از دستگاه بیهوشی Fabius plus (Drager company, Germany) با مشخصات حجم جاری ۱۰ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، تعداد تنفس ۱۰ بار در دقیقه، حداکثر فشار ( $P_{Max}$ ) ۳۵ سانتی‌متر آب، نسبت دم به بازدم ۱ به ۲ و مخلوط اکسیژن با نیتروس اکسید ( $N_2O$ ) به نسبت ۵۰ به ۵۰ درصد صورت گرفت.

با استفاده از کاپنوگراف و تغییر در تعداد تنفس،  $ETCO_2$  حدود ۳۵-۳۰ میلی‌متر جیوه نگه داشته شد. حجم خون‌ریزی بر اساس خون جمع شده در ساکشن و گازهای آغشته به خون (گاز کامل آغشته به خون معادل ۲۰ میلی‌لیتر، گاز نیمه آغشته به خون معادل ۱۰ میلی‌لیتر و گاز کم آغشته به خون معادل ۵ میلی‌لیتر خون‌ریزی بود) محاسبه گردید. در صورت تجاوز میزان خون‌ریزی از حد اندازه‌گیری شده بر اساس فرمول تخمین مقدار مجاز، کیسه‌ی گلوبول قرمز فشرده تزریق می‌شد (۲۳).

در صورت کاهش فشار خون تا حد MAP کمتر از ۶۰ میلی‌متر جیوه، ابتدا تزریق نیتروگلیسرین کاهش یافته و یا قطع می‌شد و سپس دوز تزریق پروپوفول تا حد ۱۰۰ و ۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم کاهش پیدا می‌کرد و فشار خون بیمار با استفاده از مایعات مورد استفاده حین عمل، اصلاح می‌گردید. در صورت عدم بهبود فشار خون، از ۱۰ میلی‌گرم ادفرین وریدی استفاده می‌شد.

چنانچه کاهش ناگهانی ضربان قلب تا حد کمتر از ۵۰ ضربان در دقیقه و یا کاهش تدریجی آن به کمتر

BMI، کلاس بیهوشی ASA و مدت عمل جراحی تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند.

متغیرهای مطالعه در دو گروه قبل و پس از مداخله (مقایسه‌ی دو گروه) در جدول ۲ نشان داده شده است. بین تغییرات سطح سرمی هموگلوبین و فیبریونژن قبل و بعد از مداخله در دو گروه تفاوت

آماري معنی‌داری مشاهده نشد. با این وجود، متوسط میزان خونریزی و درصد فراوانی نیازمندی انتقال خون در گروه شاهد به طور معنی‌داری بیشتر بود. علایم و شکایتی مبنی بر احتمال بروز وقایع ترومبوتیک و آمبولیک طی مدت بستری در بیماران گزارش نگردید.

جدول ۱. مقایسه‌ی اطلاعات دموگرافیک و پایه در گروه مداخله (فیبریونژن) و شاهد

مقدار P	گروه درمانی		متغیر
	شاهد (۲۰ نفر)	مداخله (۲۱ نفر)	
	تعداد (درصد)		
۰/۴۸۰	۱۶ (۸۰/۰)	۱۴ (۶۶/۷)	مذکر
	۴ (۲۰/۰)	۷ (۳۳/۳)	مؤنث
۰/۲۱۰	۱۰ (۵۰/۰)	۱۵ (۷۱/۴)	I
	۱۰ (۵۰/۰)	۶ (۲۸/۶)	II
	میانگین ± انحراف معیار		
۰/۱۷۰	۴۴/۶۷ ± ۱۳/۸۸	۳۱/۸۶ ± ۱۲/۳۰	سن (سال)
۰/۹۶۰	۷۸/۸۶ ± ۱۲/۹۹	۷۸/۶۸ ± ۱۱/۷۷	وزن (کیلوگرم)
۰/۱۴۰	۱۷۲/۷۱ ± ۶/۶۵	۱۶۸/۶ ± ۸/۱۷	قد (سانتی‌متر)
۰/۹۶۰	۲۴/۷۵ ± ۳/۱۰	۲۴/۸ ± ۳/۰۹	BMI (کیلوگرم بر مترمربع)
۰/۴۸۰	۱۱۸/۲۵ ± ۲۸/۷۷	۱۰۹/۰۴ ± ۴۴/۲۶	مدت عمل جراحی (دقیقه)

ASA: American Society of Anesthesiologists; BMI: Body mass index

$P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری داده‌ها در نظر گرفته شد.

جدول ۲. متغیرهای مطالعه در دو گروه بررسی شده

مقدار P	گروه درمانی		متغیر
	شاهد (۲۰ نفر)	مداخله (۲۱ نفر)	
	میانگین ± انحراف معیار		
۰/۲۴۰	۱۲/۹ ± ۲/۱	۱۳/۸ ± ۱/۹	قبل از مداخله
	۱۱ ± ۱/۶	۱۱/۴ ± ۱/۵	پس از مداخله
۰/۳۱۰	۲۸۷/۳ ± ۷۵/۹	۲۴۸/۶ ± ۱۰۳/۴	قبل از مداخله
	۲۰۴/۴ ± ۸۵/۷	۲۹۹/۳ ± ۱۴۱/۷	پس از مداخله
۰/۰۰۳	۶۷۹/۰ ± ۱۳۰/۰	۵۳۳/۳ ± ۱۵۷/۹	میزان خونریزی (میلی لیتر)
	تعداد (درصد)		
۰/۰۳۰	۴ (۲۰)	۰ (۰)	یک کیسه
	۲ (۱۰)	۰ (۰)	دو کیسه

$P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری داده‌ها در نظر گرفته شد.

## بحث

مطالعه‌ی حاضر به بررسی تأثیر انفوزیون پروفیلاکتیک فیبرینوژن در بیماران داوطلب جراحی فیوژن خلفی ستون فقرات در جهت جلوگیری یا کاهش شدت خونریزی حین عمل پرداخت. بر این اساس، نشان داده شد که تجویز پروفیلاکتیک فیبرینوژن علاوه بر کاهش ۲۲ درصدی حجم خونریزی، میزان نیاز به دریافت خون حین عمل را نیز به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد. بیشتر مطالعاتی که پیش‌تر در این زمینه انجام شده بود، نتایجی مشابه تحقیق حاضر داشتند و اثر فیبرینوژن حین عمل بر کاهش خونریزی حین و پس از عمل تأیید گردید.

تحقیقات متعددی ثابت کرده است که غلظت پلاسمایی فیبرینوژن حین جراحی، تعیین‌کننده‌ی حجم خونریزی و نیاز به ترانسفوزیون خون است (۲۴-۲۵، ۱۴). Ucar و همکاران مطالعه‌ی خود را بر روی ۹۷ بیمار داوطلب جراحی Bypass عروق کرونر انجام دادند و به این نتیجه رسیدند که سطح فیبرینوژن در حین عمل به طور قابل توجهی با میزان ترشح Chest tube، ۴۸ ساعت پس از جراحی مرتبط بود (۲۴). در مطالعه‌ی Blome و همکاران، ارتباط مشابهی بین غلظت فیبرینوژن و حجم خونریزی ۲۴ ساعته در بیماران Bypass قلبی مشاهده گردید (۲۵).

Karlsson و همکاران در مطالعه‌ی تصادفی آینده‌نگر خود، به ارزیابی اثرات انفوزیون پروفیلاکتیک ۲ گرم فیبرینوژن (معادل ۱۸-۳۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) در ۲۰ بیمار داوطلب جراحی Bypass قلبی پرداختند. بیماران مورد مطالعه‌ی آنان به دو گروه تقسیم شدند که گروه اول فیبرینوژن دریافت نمودند و گروه دوم آن را دریافت

نکردند. پس از جراحی، سطح فیبرینوژن در گروه مداخله (مانند مطالعه‌ی حاضر) به طور قابل توجهی افزایش داشت، اما این مقدار در گروه شاهد بدون تغییر باقی ماند که می‌توانست نقش اصلی در کاهش خونریزی داشته باشد (۱۴). در مطالعه‌ی Karlsson و همکاران، میزان خونریزی در گروه دریافت‌کننده‌ی فیبرینوژن حدود ۳۲ درصد نسبت به گروه شاهد کاهش پیدا کرده بود (۱۴)؛ در حالی که این مقدار در تحقیق حاضر ۲۲ درصد تخمین زده شد. البته رعایت تمام موارد در حین جراحی از جمله پوزیشن عمل و نوع هموستاز توسط جراح می‌تواند در این امر مؤثر باشد.

مطالعات آینده و گذشته‌نگر نیز نشان داده است که تجویز فیبرینوژن در طی جراحی قلب، موجب کاهش نیاز به تزریق خون و بروز خونریزی حین عمل می‌شود و نتایج مثبت تحقیق حاضر در راستای یافته‌های این محققان مورد تأیید می‌باشد (۲۶-۲۸). نتایج مطالعه‌ی Shibata و همکاران که به ارزیابی ارتباط بین سطح پایین فیبرینوژن (کمتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) و شدت خونریزی بعد از زایمان پرداخت، نشان داد که تزریق زود هنگام FFP (Fresh frozen plasma) در زنان دچار خونریزی بعد از زایمان و با سطح پایین فیبرینوژن، ممکن است از پیامدهای نامطلوب جلوگیری نماید (۱۷). این امر با توجه به نقش مهم فیبرینوژن در امر هموستاز به خصوص در زنان باردار که در معرض اختلالات متعدد انعقادی و خطر خونریزی و مرگ ناشی از آن قرار دارند، می‌تواند استفاده‌ی زود هنگام از این دارو را در موارد خونریزی شدید یا کنترل نشده توجیه کند.

تأثیر بگذارند و همچنین، وجود مرگ و میر با علل غیر از خون‌ریزی، نمی‌توان منکر اثرات مفید فیبرینوژن بود و با توجه به کنار گذاشته شدن موارد خدشه وارد کننده در مطالعه‌ی حاضر، تفاوت موجود قابل قبول می‌باشد. مجموعه موارد ذکر شده نشان می‌دهد که استفاده از فیبرینوژن پروفیلاکتیک قبل از جراحی الکتیو (یا هرچه سریع‌تر در وضعیت‌های اورژانسی)، شروع کوآگولوپاتی (Coagulopathy) را به تأخیر می‌اندازد و پیامد بالینی بیماران را بهبود می‌بخشد.

پژوهش حاضر به ارزیابی اثر درمان پروفیلاکتیک فیبرینوژن بر میزان خون‌ریزی و نیاز به دریافت انفوزیون در بیماران داوطلب جراحی فیوژن خلفی ستون فقرات پرداخت. تاکنون مطالعات زیادی در این زمینه انجام نشده است.

Carling و همکاران به ارزیابی رابطه‌ی بین فیبرینوژن، خون‌ریزی و نیاز به ترانسفوزیون پس از جراحی اسکولیوز پرداختند. در تحقیق آنان ۸۲ بیمار که قرار بود تحت جراحی اسکولیوز ایدیوپاتیک قرار بگیرند، مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که غلظت حین عمل فیبرینوژن، عامل محدود کننده‌ی برای هموستاز پس از عمل اسکولیوز می‌باشد. اندازه‌گیری فیبرینوژن حین عمل جراحی، اطلاعات بیشتری را درباره‌ی حجم خون‌ریزی و نیاز به ترانسفوزیون نسبت به تست‌های استاندارد غربالگری ارائه می‌دهد (۲۱).

از جمله محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر، می‌توان به حجم نمونه‌ی کم به دلیل محدودیت زمانی، تزریق مقدار ثابت فیبرینوژن بدون در نظر گرفتن وزن بیماران و عدم پیگیری عوارض بلند مدت ناشی از جراحی در بیماران اشاره نمود.

Charbit و همکاران نیز در تحقیق خود به این نتیجه رسیدند که اندازه‌گیری ساده‌ی فیبرینوژن می‌تواند خطر خون‌ریزی شدید پس از زایمان را پیش‌بینی نماید و فیبرینوژن نیز می‌تواند برای کنترل خون‌ریزی بعد از زایمان مورد استفاده قرار گیرد (۱۶). Schochl و همکاران مطالعه‌ای را بر روی ۳۲۳ بیمار دچار تروما انجام دادند و گزارش کردند که سطح سرمی فیبرینوژن پایین بیماران در هنگام پذیرش، پیش‌بینی کننده‌ی احتمال انفوزیون شدید خون می‌باشد (۲۹). Rourke و همکاران به ارزیابی ۵۱۷ بیمار دچار تروما پرداختند و نتیجه‌گیری کردند که سطح فیبرینوژن در هنگام پذیرش بیمار، عامل پیش‌بینی کننده‌ی مستقلی برای مرگ و میر ۲۴ ساعته و ۲۸ روزه می‌باشد (۳۰). نتایج مطالعه‌ی Thorarinsdottir و همکاران نیز نشان داد که تجویز فیبرینوژن در خون‌ریزی شدید، موجب افزایش غلظت فیبرینوژن و کاهش معنی‌دار نیاز به انفوزیون خون می‌گردد (۳۱).

Wafaisade و همکاران پژوهشی را به صورت گذشته‌نگر بر روی ۲۹۴ بیمار دچار تروما انجام دادند تا تأثیر تجویز فیبرینوژن بر پیامد بالینی آن‌ها را مشخص نمایند (۳۲). اگرچه مرگ و میر ۶ ساعته به طور معنی‌داری در گروه فیبرینوژن کاهش پیدا کرد، اما میزان کلی مرگ و میر بین دو گروه تفاوتی نداشت. در مطالعه‌ی آنان بر خلاف تحقیق حاضر، میزان نیاز به دریافت خون در گروه فیبرینوژن کاهش یافته را نشان نداد (۳۲). با توجه به تعداد و تنوع بیماران بررسی شده و این‌که عوامل و مکانیسم‌های مختلفی (مانند هیپوترمی، محل و شدت ضایعات در اثر ترومای وارد شده و...) می‌تواند بر مقدار خون‌ریزی

## نتیجه گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که فیبرینوژن نقشی کلیدی در حین خونریزی حاد ایفا می نماید و هدف مهمی جهت جلوگیری و قطع خونریزی به شمار می رود. بر این اساس، فیبرینوژن باعث کاهش خونریزی و نیاز به دریافت فرآورده های خونی در بیماران داوطلب جراحی فیوژن خلفی ستون فقرات می گردد. با توجه به پیامدهای نامطلوب ناشی از خونریزی و کواگولوپاتی در بیمارانی که تحت جراحی قرار می گیرند، محققان مطالعه توصیه می کنند که این درمان به صورت پروفیلاکتیک در تمام جراحی های دارای شانس خونریزی بالا، مورد استفاده قرار گیرد.

## تشکر و قدردانی

مقاله ای حاضر برگرفته از پایان نامه ای دکتر علی اکبر قمری، جهت اخذ درجه ای تخصص در رشته ای بیهوشی می باشد که با شماره ای ۱۱۸۰ در معاونت پژوهش و فن آوری دانشکده ای پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران تصویب شده است. از تکنسین های بیهوشی بیمارستان فیروزگر که در امور مربوط به مانیتورینگ، تهیه ای داروها و برقراری انفوزیون مورد نیاز در حین بیهوشی بیماران مشارکت نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می آید. لازم به ذکر است که تمام منابع مورد نیاز، توسط بیمارستان فیروزگر و با تأیید معاونت پژوهش و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی ایران تأمین گردیده است.

## References

- Smorgick Y, Baker KC, Bachison CC, Herkowitz HN, Montgomery DM, Fischgrund JS. Hidden blood loss during posterior spine fusion surgery. *Spine J* 2013; 13(8): 877-81.
- Irita K. Risk and crisis management in intraoperative hemorrhage: Human factors in hemorrhagic critical events. *Korean J Anesthesiol* 2011; 60(3): 151-60.
- Irita K. Present status of critical hemorrhage and its management in the operating room. *Rinsho Byori* 2014; 62(12): 1275-9.
- Yang L, Vuylsteke A, Gerrard C, Besser M, Baglin T. Postoperative fibrinogen level is associated with postoperative bleeding following cardiothoracic surgery and the effect of fibrinogen replacement therapy remains uncertain. *J Thromb Haemost* 2013; 11(8): 1519-26.
- McQuilten ZK, Crighton G, Engelbrecht S, Gotmaker R, Brunskill SJ, Murphy MF, et al. Transfusion interventions in critical bleeding requiring massive transfusion: a systematic review. *Transfus Med Rev* 2015; 29(2): 127-37.
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30(6): 270-382.
- Yuan L, Bao NR, Zhao JN. Progress on hidden blood loss after hip replacement. *Zhongguo Gu Shang* 2015; 28(4): 378-82. [In Chinese].
- Iorio J, Bennett JT, Orlando G, Singla A, Dakwar E, Bonet H, et al. Does Amicar affect blood loss in patients with adolescent idiopathic scoliosis treated with pedicle screws and Ponte osteotomies? *Surg Technol Int* 2013; 23: 291-5.
- Dhawale AA, Shah SA, Sponseller PD, Bastrom T, Neiss G, Yorgova P, et al. Are antifibrinolytics helpful in decreasing blood loss and transfusions during spinal fusion surgery in children with cerebral palsy scoliosis? *Spine (Phila Pa 1976)* 2012; 37(9): E549-E555.
- Samdani AF, Torre-Healy A, Asghar J, Herlich AM, Betz RR. Strategies to reduce blood loss during posterior spinal fusion for neuromuscular scoliosis: a review of current techniques and experience with a unique bipolar electrocautery device. *Surg Technol Int* 2008; 17: 243-8.
- Thompson GH, Florentino-Pineda I, Armstrong DG, Poe-Kochert C. Fibrinogen levels following Amicar in surgery for idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007; 32(3): 368-72.
- Aawar N, Alikhan R, Bruynseels D, Cannings-John R, Collis R, Dick J, et al. Fibrinogen concentrate versus placebo for treatment of postpartum haemorrhage: study protocol for a



- randomised controlled trial. *Trials* 2015; 16: 169.
13. Karlsson M, Ternstrom L, Hyllner M, Baghaei F, Skrtic S, Jeppsson A. Prophylactic fibrinogen infusion in cardiac surgery patients: effects on biomarkers of coagulation, fibrinolysis, and platelet function. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17(4): 396-404.
  14. Karlsson M, Ternstrom L, Hyllner M, Baghaei F, Flinck A, Skrtic S, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb Haemost* 2009; 102(1): 137-44.
  15. Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, Levrat A, Massignon D, Berland M, et al. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry. *BJOG* 2009; 116(8): 1097-102.
  16. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007; 5(2): 266-73.
  17. Shibata Y, Shigemi D, Ito M, Terada K, Nakanishi K, Kato M, et al. Association between fibrinogen levels and severity of postpartum hemorrhage in singleton vaginal deliveries at a Japanese perinatal center. *J Nippon Med Sch* 2014; 81(2): 94-6.
  18. Hannon M, Quail J, Johnson M, Pugliese C, Chen K, Shorter H, et al. Fibrinogen and prothrombin complex concentrate in trauma coagulopathy. *J Surg Res* 2015; 196(2): 368-72.
  19. Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood* 2015; 125(9): 1387-93.
  20. Davenport R. Coagulopathy following major trauma hemorrhage: lytic, lethal and a lack of fibrinogen. *Crit Care* 2014; 18(3): 151.
  21. Carling MS, Jeppsson A, Wessberg P, Henriksson A, Baghaei F, Brisby H. Preoperative fibrinogen plasma concentration is associated with perioperative bleeding and transfusion requirements in scoliosis surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011; 36(7): 549-55.
  22. Koster T, Rosendaal FR, Reitsma PH, van der Velden PA, Briet E, Vandenbroucke JP. Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms--the Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 1994; 71(6): 719-22.
  23. Miller RD. Transfusion therapy. In: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher L, Wiener-Kronish JP, Young WL. *Miller's anesthesia*. 7<sup>th</sup> ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2010. p. 1739-44.
  24. Ucar HI, Oc M, Tok M, Dogan OF, Oc B, Aydin A, et al. Preoperative fibrinogen levels as a predictor of postoperative bleeding after open heart surgery. *Heart Surg Forum* 2007; 10(5): E392-E396.
  25. Blome M, Isgro F, Kiessling AH, Skuras J, Haubelt H, Hellstern P, et al. Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost* 2005; 93(6): 1101-7.
  26. Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, et al. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth* 2009; 102(6): 785-92.
  27. Solomon C, Pichlmaier U, Schoechl H, Hagl C, Raymondos K, Scheinichen D, et al. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Anaesth* 2010; 104(5): 555-62.
  28. Solomon C, Schochl H, Hanke A, Calatzis A, Hagl C, Tanaka K, et al. Haemostatic therapy in coronary artery bypass graft patients with decreased platelet function: comparison of fibrinogen concentrate with allogeneic blood products. *Scand J Clin Lab Invest* 2012; 72(2): 121-8.
  29. Schochl H, Cotton B, Inaba K, Nienaber U, Fischer H, Voelckel W, et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care* 2011; 15(6): R265.
  30. Rourke C, Curry N, Khan S, Taylor R, Raza I, Davenport R, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost* 2012; 10(7): 1342-51.
  31. Thorarinsdottir HR, Sigurbjornsson FT, Hreinsson K, Onundarson PT, Gudbjartsson T, Sigurdsson GH. Effects of fibrinogen concentrate administration during severe hemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54(9): 1077-82.
  32. Wafaisade A, Lefering R, Maegele M, Brockamp T, Mutschler M, Lendemans S, et al. Administration of fibrinogen concentrate in exsanguinating trauma patients is associated with improved survival at 6 hours but not at discharge. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74(2): 387-3.

## Reduction of Intraoperative Bleeding with Fibrinogen Administration in Posterior Spinal Fusion Surgery

Alireza Pournajafian MD<sup>1</sup>, Mohammadreza Ghodrati MD<sup>2</sup>, Masood Mohseni MD<sup>3</sup>,  
Ali Akbar Ghamari MD<sup>4</sup>, Farahnaz Sadeghi MD<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Spinal surgeries are frequently complicated with high rate of intra- and post-operative hemorrhage. It is shown that the serum fibrinogen level is a pivotal factor in determining the degree of intra- and post-operative hemorrhage. This study sought to examine the effect of prophylactic infusion of fibrinogen in preventing hemorrhage in candidates for posterior spinal fusion surgery.

**Methods:** 41 patients who were candidates for posterior spinal fusion surgery were randomly divided in two groups of intervention (21 patients) and control (20 patients), receiving either infusion of fibrinogen (1 g in 100 cc of normal saline infused within 5 minutes after induction) or placebo, respectively. Changes in serum hemoglobin and fibrinogen, the severity of intraoperative hemorrhage, and the need for blood transfusion were compared between the two groups.

**Findings:** While pre- and postoperative changes in serum hemoglobin and fibrinogen did not differ significantly between the two groups, the mean blood loss ( $533.3 \pm 157.9$  vs.  $679.0 \pm 130.0$  ml,  $P = 0.003$ ) and the need for blood transfusion (0 vs. 30 percent,  $P = 0.030$ ) were significantly higher in the control group.

**Conclusion:** Prophylactic infusion of fibrinogen in candidates for posterior spinal fusion surgery may significantly decrease the amount of intra-operative hemorrhage and the need for blood transfusion.

**Keywords:** Fibrinogen, Hemorrhage, Posterior spinal fusion surgery

**Citation:** Pournajafian A, Ghodrati M, Mohseni M, Ghamari AA, Sadeghi F. **Reduction of Intraoperative Bleeding with Fibrinogen Administration in Posterior Spinal Fusion Surgery.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(347): 1370-9

1- Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Firoozgar Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Associate Professor, Department of Anesthesiology, Firoozgar Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Rasool-e Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Resident, Department of Anesthesiology, School of Medicine AND Firoozgar Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Alireza Pournajafian MD, Email: pournajafian.ar@iums.ac.ir