الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم التخدير والعناية المشددة وتدبير الألم

فعالية الترانكزاميك أسيد لإنقاص النزف في جراحة القلب

(دراسة سريرية مضبوطة معشاة)

Efficacy of tranexamic acid for reducing bleeding in cardiac surgery

(Randomized controlled clinical study)

أطروحة مقدّمة لنيل درجة الدكتوراة في التخدير والإنعاش

إعداد الطالبة:

د. اروى الشوا

الدكتور المشرف

أ.م.د: سمر قباني

2025 – 2024

تصريح

أصرح بأن البحث الموصوف في الرسالة بعنوان:

فعالية الترنكزاميك أسيد لإنقاص النزف في جراحة القلب

(دراسة سريرية مضبوطة معشاة)

لا يوجد أي جزء من هذه الرسالة أخذ بالكامل من عمل آخر، أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة، أو في جامعة أخرى، أو أي معهد تعليمي، وأن الأعمال والنتائج المذكورة كلها هي نتيجة جهودي الشخصية وبتوجيه من الأستاذ المشرف، وأن أية معلومات أو نتائج أخرى ذكرت نسبت إلى مصادرها ومؤلفيها في النص وفي قائمة المراجع.

قائمة المحتويات List of Contents

الجزء التمهيدي: الإطار العام للدراسة. ***4***
1. خلفية البحث وأهميته. **4**
2. هدف البحث. **4**
3. الإشكالية البحثية (مشكلة البحث). **5**
4. الثغرة البحثية. **5**
5. الغرض من الدراسة. **5**
6. تساؤلات البحث. **5**
7. فرضيات البحث. **6**
8. مسوغات البحث. **6**
9. مسلمات البحث. **7**
10. مضمون البحث. **7**
11. الدراسات المرجعية. **8**
1. الفصل الأول: الدراسة المرجعية. ***11***
1.1. المقدمة. **11**
2.1. دارة القلب والرئة الصنعية Cardio pulmonary bypass machine (CPB). **12**
1.2.1. مكونات CPB. 12
2.2.1. السائل الأولي Priming Solution. 14
3.2.1. خفض الحرارة Hypothermia. 14
4.2.1. التأثيرات على جهاز الإرقاء Hemostatic system. 15
5.2.1. التأثيرات على الصفيحات الدموية. 19
3.1. النزف في جراحة القلب Bleeding in cardiac surgery **20**
1.3.1. أسباب حدوث النزف في جراحة القلب: 21
2.3.1. تقييم النزف في جراحة القلب بعد الجراحة. 22
3.3.1. تقييم النزف في جراحة القلب في دراستنا الحالية: 25
4.1. اختلاطات نقل الدم. **25**
1.4.1. تفاعلات نقل الدم الحادة Acute transfusion reactions (ATR): 26
2.4.1. الوقاية من اختلاطات نقل منتجات الدم. 30
5.1. اختبارات استقصاء الإرقاء قبل العمل الجراحي Hemostasis Workup. **31**
1.5.1. التاريخ المرضي والنزفي المفصّل: 31
2.5.1. الفحص السريري الكامل: 32
3.5.1. التحاليل المخبرية الأساسية: 32
6.1. الاختلاطات في العناية المشددة بعد جراحة القلب postoperative cardiac surgery complications **33**

1.6.1. الأذية الكلوية الحادة Acute Kidney injury (AKI). 34
2.6.1. الغثيان والإقياء بعد جراحة القلب Post-operative nausea and vomiting (PONV). 34
3.6.1. الرجفان الأذيني Post-operative atrial fibrillation (POAF). 35
4.6.1. الاختلاطات الرئوية Post-operative pulmonary complications (POPC). 35
5.6.1. احتشاء العضلة القلبية Myocardial Infarction (MI). 36
6.6.1. السكتة Stroke. 37

7.1. D-dimer. 38
1.7.1. آلية تشكل جزيئات D-dimer: 38
2.7.1. طريقة إجراء اختبار D-dimer. 40
3.7.1. أنماط اختبار D-dimer: 41
4.7.1. أهمية D-dimer في الخثار: 42

8.1. الثرومبوإيلاستوغرافي Thromboelastography (TEG). 43

9.1. إدارة الدم لدى المريض Patient blood Managment (PBM). 43
1.9.1. تعريف إدارة الدم لدى المريض: 43
2.9.1. التوصيات الحديثة لتدبير نقل منتجات الدم في جراحة القلب عند البالغين: 45
3.9.1. معايير نقل مكونات الدم في جراحة القلب: 47
4.9.1. توصيات إضافية: 48

10.1. الترانكزاميك أسيد Tranexamic acid. 48
1.10.1. الحرائكية الدوائية: 49
2.10.1. طرق استخدام الترانكزاميك أسيد. 50
3.10.1. الأشكال الدوائية. 50
4.10.1. تأثيره على الجملة العصبية المركزية. 50
5.10.1. الترانكزاميك أسيد وانحلال الفيبرين. 51

2. الفصل الثاني: الطرائق وأفراد الدراسة. 54

1.2. منهج البحث Research Methodology. 54

2.2. الاعتبارات الأخلاقية. 55

3.2. طريقة الإعتيان. 55

4.2. معايير الاشتمال. 55

5.2. معايير الاستبعاد. 55

6.2. طريقة العمل. 56
1.6.2. المرحلة الأولى: تحضير المريض قبل الجراحة: 56
2.6.2. المرحلة الثانية: البدء بالتخدير العام: 57

7.2. المتغيرات المدروسة. 59

8.2. مصادر المعلومات. 60

9.2. الخطوات. 60

10.2. القوانين الإحصائية المستخدمة Statistical analysis. 61

3. الفصل الثالث: النتائج. 62

1.3. حجم عينة البحث. 62

2.3. دراسة المتغيرات الشخصية للمرضى. 62
1.2.3. توزع المرضى بحسب الجنس. 62
2.2.3. توزع المرضى بحسب الوزن. 63
3.2.3. توزع المرضى بحسب العمر. 64
4.2.3. التوزع حسب نوع العمل الجراحي. 65
5.2.3. القيم المخبرية عند قبول المريض. 66
6.2.3. تبدلات قيم D-dimer خلال الجراحة. 67
7.2.3. المدة الزمنية لدارة القلب والرئة الصنعية. 69
8.2.3. مدة العمل الجراحي. 70
9.2.3. كمية النزف من مفجر الصدر في العناية المشددة. 71
10.2.3. تصنيف النزف بحسب شدته. 73
11.2.3. القيم المخبرية للصفيحات بعد الجراحة. 74
12.2.3. قيم خضاب الدم بعد الجراحة. 76
13.2.3. عيار الكرياتينين بعد الجراحة. 77
14.2.3. الحاجة لنقل الدم بعد الجراحة. 78
15.2.3. عدد صفيحات الدم المنقولة. 79
16.2.3. عدد وحدات البلازما المنقولة. 80
17.2.3. اختلاطات نقل الدم. 81
18.2.3. مدة البقاء على التهوية الآلية. 82
19.2.3. الحوادث الخثارية بعد العمل الجراحي. 83
20.2.3. مدة البقاء في العناية المشددة. 84
21.2.3. حدوث الوفيات. 85

4. الفصل الرابع: المناقشة والتوصيات. 87

1.4. المناقشة. 87

2.4. المقارنة مع الدراسات العالمية. 88

3.4. الخلاصة. 97

4.4. التوصيات. 100

References. 101

الملاحق. 120

ملحق 1 120

ملحق رقم 2 122

قائمة الأشكال List of Figures

الشكل (1): رسم يوضح مكونات دارة القلب والرئة الصنعية(12) 13
الشكل (2): آلية عمل جهاز الإرقاء في الحالة الطبيعية(16) 16
الشكل (3): آلية حدوث انحلال الفيبرين خلال دارة القلب والرئة الصنعية (16) 18
الشكل (4): آلية تشكل جزيئات الدي دايمر(150) 40
الشكل (5): طريقة إيقاف الأدوية المضادة للتخثر أو المضادة لالتصاق الصفيحات الدموية 46
الشكل (6): صيغة الترانكزاميك أسيد 48
الشكل (7): آلية عمل الترانكزاميك أسيد(190، 191) 49
الشكل (8): التراكيز البلازمية المقاسة للترانكزاميك أسيد في البلازما بالجرعات المختلفة(5) 52
الشكل (9): توزع المرضى بحسب مجموعتي الدراسة 62
الشكل (10): توزع عينة البحث بحسب الجنس 63
الشكل (11): توزع عينة البحث حسب نوع العمل الجراحي 65
الشكل (12): القيم المتوسطة لـ D-DIMER خلال فترات المتابعة المختلفة 69
الشكل (13): القيم المتوسطة للمدة الزمنية لدارة القلب والرئة الصنعية 70
الشكل (14): القيم المتوسطة لمدة العمل الجراحي 71
الشكل (15): القيم المتوسطة للنزف خلال فترات المتابعة المختلفة 72
الشكل (16): تصنيف النزف بحسب شدته 74
الشكل (17): القيم المتوسطة للصفيحات خلال فترات المتابعة المختلفة 75
الشكل (18): القيم المتوسطة للخضاب خلال فترات المتابعة المختلفة في عينة البحث 77
الشكل (19): القيم المتوسطة لكرياتينين الدم بعد 12 ساعة من الجراحة 78
الشكل (20): توزع عينة 200 مريض حسب الحاجة لنقل الدم بعد العمل الجراحي 79
الشكل (21): القيم المتوسطة لعدد وحدات البلازما المنقولة في عينة 200 مريض 80
الشكل (22): توزع عينة 200 مريض حسب حدوث اختلاطات نقل دم ومنتجاته 82
الشكل (23): القيم المتوسطة لمدة البقاء على التهوية الآلية 83
الشكل (24): توزع عينة 200 مريض حسب حدوث حوادث خثارية لمرضى عينة البحث 84
الشكل (25): القيم المتوسطة لمدة البقاء في العناية المشددة في عينة البحث 85
الشكل (26): توزع عينة 200 مريض حسب حدوث الوفاة لمرضى عينة البحث 86

قائمة الجداول List of Tables

جدول (1): التعريف العالمي للنزف حول الجراحة في عمليات جراحة القلب (50) 23
جدول (2): التحاليل المخبرية العامة 32
جدول (3): التحاليل المخبرية المتقدمة (حسب الحالة) 32
جدول (4): توزع المرضى بحسب الجنس 62
جدول (5): فروقات التوزع الديموغرافية في عينة 200 مريض خضعوا لجراحة القلب مع استخدام CPB 64
جدول (6): توزع المرضى (200 مريض) بحسب نوع العمل الجراحي 65
جدول (7): توزع المرضى في مجموعتي الدراسة بحسب نوع العمل الجراحي 66
جدول (8): القيم المتوسطة المخبرية قبل العمل الجراحي 67
جدول (9): القيم المتوسطة لأرقام D-DIMER خلال فترة المتابعة مقاسة ب نانوغرام/مل 68
جدول (10): القيم المتوسطة للمدة الزمنية لدارة القلب والرئة الصنعية 69
جدول (11): القيم المتوسطة لمدة العمل الجراحي 70
جدول (12): فروقات القيم المتوسطة للنزف خلال فترات المتابعة المختلفة (مقدرة ب مل) 71
جدول (13): تصنيف شدة النزف الحاصلة بعد العمل الجراحي 73
جدول (14): فروقات القيم المتوسطة للصفيحات خلال فترات المتابعة المختلفة (مقدرة ب ألف/ميكرولتر) 74
جدول (15): القيم المتوسطة لخضاب الدم في العناية المشددة بعد جراحة القلب 76
جدول (16): القيم المتوسطة لكرياتينين الدم في العناية المشددة بعد جراحة القلب (ملغ/ديسيلتر) 77
جدول (17): توزع عينة 200 مريض حسب وجود نقل دم للمرضى بعد الجراحة 78
جدول (18): القيم المتوسطة لعدد صفيحات الدم المنقولة في عينة 200 مريض 79
جدول (19): القيم المتوسطة لعدد وحدات البلازما المنقولة في عينة 200 مريض 80
جدول (20): توزع عينة 200 مريضاً حسب حدوث اختلاطات نقل الدم ومنتجاته 81
جدول (21): مدة البقاء على التهوية الآلية 82
جدول (22): توزع عينة 200 مريضاً حسب حدوث حوادث خثارية لمرضى عينة البحث 84
جدول (23): المتوسطة لمدة البقاء في العناية المشددة لمرضى عينة البحث 85
جدول (24): توزع عينة 200 مريض حسب حدوث الوفاة 85
جدول (25): محصلة نتائج الدراسة 86
جدول (26): المقارنة بين دراستنا ودراسة BISAR و BAGIS من حيث النزف بعد الجراحة والحاجة لنقل الدم والبلازما ومراقبة الخضاب بعد الجراحة 89
جدول (27): المقارنة بين دراستنا ودراسة WEI PAN و CHENGHUI ZHOU من حيث الحاجة لنقل الدم والمراقبة المخبرية لـ D-DIMER 90
جدول (28): المقارنة بين دراستنا ودراسة YONG ZHOU و SU YUAN من حيث النتائج القريبة والبعيدة لاستخدام TXA في جراحة CABG 91

جدول (29): المقارنة بين دراستنا ودراسة RENEY HENDERSON و ERIK R من حيث كمية النزف الكلية وقيم D-DIMER 92 .....
جدول (30): المقارنة بين دراستنا ودراسة ANDRE LAMY-DMITRAY A من حيث الحاجة للنقل 93
جدول (31): المقارنة بين دراستنا ودراسة AYTEN AND MEHMET من حيث نقل الدم وحدوث الاختلاطات الخثارية بعد الجراحة 94
جدول (32): المقارنة بين دراستنا ودراسة STEPHANIE و ISABEL من حيث الحوادث والوفيات بعد الجراحة 94
جدول (33): المقارنة بين دراستنا ودراسة LIN PEI-SHUANG من حيث النزف والحاجة لنقل الدم ومنتجاته والحوادث الخثارية وحدوث الوفيات 95
جدول (34): المقارنة بين دراستنا ودراسة ZHEN−FENG ZHOU,FENG− JIANG ZHANG من ناحية حدوث STROKE بعد جراحة القلب 96

قائمة الاختصارات Table of Abbreviations

الاختصار	المصطلح الانكليزي	المصطلح العربي
TXA	Tranexamic acid	**ترانكزاميك أسيد**
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting	**زرع طعوم المجازات الشريانية الإكليلية**
cTn	Cardiac Troponin: n	**التروبونين القلبي n**
ECG	Electrocardiogram	**تخطيط القلب الكهربائي**
PCI	Percutaneous Coronary Intervention	**التداخل على الأوعية الإكليلية عبر الجلد**
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome	**متلازمة الاستجابة الإلتهابية الجهازية**
ICU	Intensive Care Unit	**وحدة العناية المشددة**
CPB	Cardio Pulmonary Bypass	**دارة القلب والرئة الصنعية**
PS	Priming Solution	**السائل الأولي**
BSA	Base Surface Area	**مساحة سطح الجسم**
CS	Cardiac Surgery	**جراحة القلب**
HS	Hemostatic System	**نظام الإرقاء**
TF	Tissue Factor	**العامل النسيجي**
HMWK	High Molecular Weight Kalikrin	**كاليكرين مرتفع الوزن الجزيئي**
ATR	Acute Transfusion Reactions	**تفاعلات نقل الدم الحادة**
SR	Systematic Review	**مراجعة منهجية**
t-pa	Tissue plasminogen activator	**مفعل البلاسمينوجين النسيجي**
FDA	Food and Drug Administration	**إدارة الأغذية والعقاقير**
M	Mortality	**الوفيات**
ECC	Extra Corporeal Circulation	**الدوران خارج الجسم**
PBM	Patient blood management	**إدارة دم المريض**

WHO	Word Health Organization	**منظمة الصحة العالمية**
Plt	Platelets	**الصفيحات**
FFP	Fresh Frozen Plasma	**البلازما الطازجة المجمدة**
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	**متلازمة الشدة التنفسية الحادة**
TRALI	Transfusion Related Acute Lung Injury	**أذية الرئة الحادة التالية لنقل الدم**
TACO	Transfusion Related Circulatory Overdose	**فرط الحمل الدوراني التالي للنقل**
FNHTR	Febrile Nonhemolytic Transfusion Reaction	**تفاعلات الدم غير الانحلالية الحموية**
TR	Transfusion Reactions	**تفاعلات نقل الدم**
TEG	Thromboelastography	**جهاز قياس مرونة الخثرة**
ACT	Activated clotting time	**زمن التخثر المفعّل**
ABG	Arterial Blood Gases	**غازات الدم الشريانية**
DOACs	Direct Oral Anticoagulants	**مضادات التخثر الفموية المباشرة**
VKA	Vit k Antagonist	**مضادات فيتامين K**

الملخص

خلفية البحث والأهداف:

يخضع حوالي مليون شخص حول العالم سنوياً لإجراء جراحة القلب ومن أهم الاختلاطات بفترة حول الجراحة هو النزف وهو السبب الأكثر شيوعاً لحدوث الوفيات بعد عمليات جراحة القلب ويزداد النزف باستخدام دارة القلب والرئة الصنعية CPB وقد يكون شديداً ويزيد من متطلبات نقل منتجات الدم ومن مدة البقاء في العناية المشددة ويرتبط نقل منتجات الدم بالاختلاطات التي قد تكون مهددة للحياة ومع حدوث النزف تزداد الحاجة للتداخل الجراحي الذي يزيد نسبة الاختلاطات ويرفع نسبة الوفيات.

لتخفيف النزف توجد سلسلة من التوصيات ومنها Patient blood management التي اعتمدت الوسائل الوقائية لتخفيف النزف ونقل منتجات الدم ومن بينها استخدام مضادّات حالّات الفيبرين مثل الترانكزاميك أسيد.

الهدف من البحث:

تقييم فعالية الترانكزاميك أسيد (TXA) في جراحة القلب وقائياً بجرعة منخفضة لتحقيق التوازن بين تقليل حدوث النزف وبالتالي الحاجة إلى نقل منتجات الدم ومن جهة أخرى تجنب الآثار الجانبية للدواء وخاصة الاختلاطات الخثارية كهدف أولي للدراسة ومراقبة الفعالية المضادة لانحلال الفيبرين بعيار D-dimer وهل حدث اختلاف في قيمته بين مجموعتي الدراسة؟ (حيث أن هذه الدراسة ستتم على مجموعتين: الأولى مع إعطاء TXA وهي تشمل نصف المرضى بينما المجموعة الثانية ستُعطى سيروم ملحي)، وماهي نسبة حدوث الآثار الجانبية لنقل منتجات الدم؟ والمقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث مدة بقاء المريض في العناية المشددة وحدوث الوفيات كهدف ثانوي للدراسة.

توصيف الدراسة:

دراسة سريرية مضبوطة معشاة ثنائية التعمية – وحيدة المركز.

مواد البحث وطرقه:

شملت الدراسة 200 مريض بأعمار بين 30–60 عام خضعوا لعمليات جراحة القلب (جراحة المجازات الإكليلية– جراحة الصمامات القلبية) مع استخدام دارة القلب والرئة الصنعية في مركز جراحة القلب الجامعي في دمشق بين عامي 2022–2024 ضمن زمن جراحي أقل من 5 ساعات تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين:

- ✓ **المجموعة الأولى:** شملت 100 مريض استخدم فيها TXA بجرعة منخفضة مع بداية التخدير بجرعة تحميل 10 ملغ/كغ ضمن 25 مل سيروم ملحي تحميل وريدي خلال 15–30 دقيقة ثم تسريب وريدي عبر محقنة تحوي 50 مل من السيروم الملحي مع TXA بجرعة 1ملغ/كغ/سا حتى نهاية العمل الجراحي (إغلاق القص) مع إضافة1ملغ/كغ على السائل الأولي لدارة القلب والرئة الصنعية، تم عيار D-dimer ثلاث مرات: عند دخول المريض إلى العمليات كرقم أساسي وبعد ساعة من بدء التسريب وفي نهاية العمل الجراحي

  (إغلاق القص).
- ✓ **المجموعة الثانية:** شملت 100 مريض تم تحميل 25 مل سيروم ملحي خلال 15–30 دقيقة ثم تسريب وريدي لسيروم ملحي 50 مل ضمن محقنة حتى نهاية العمل الجراحي، تمّ عيار D-dimer نفس طريقة المجموعة الأولى.

✓ في العناية المشددة تمت متابعة المرضى لمجموعتي الدراسة وتسجيل النزف في مفجر الصدر كل ساعة أول 6 ساعات ثم كل 6 ساعات لمدة 24 ساعة مع الحاجة لنقل منتجات الدم أول 24 ساعة بعد الجراحة ومراقبة الخضاب والصفيحات كل 6 ساعات مع تسجيل مدة البقاء على التهوية الآلية ومراقبة الحوادث الخثارية ومدة البقاء في العناية المشددة وحدوث الوفيات.

النتائج:

أظهرت الدراسة انخفاض كمية النزف في مفجر الصدر كل ساعة أول 6 ساعات وخلال أول 24 ساعة في المجموعة الأولى (مجموعة TXA) مقارنة مع المجموعة الثانية (مجموعة السيروم الملحي) مع فرق

إحصائي هام P value = 0.0001 ونقص الحاجة لنقل منتجات الدم مع وجود دلالة إحصائية بالمقارنة بين المجموعتين إضافة إلى أن قيم D-dimer انخفضت في مجموعة TXA مقارنة مع مجموعة السيروم الملحي وكانت الآثار الجانبية المرتبطة بنقل منتجات الدم أقل في مجموعة TXA مقارنة بمجموعة السيروم الملحي مع وجود دلالة إحصائية P value = 0.001 .

أظهرت نتائج مراقبة الخضاب والصفيحات بعد الجراحة استقراراً في قيمها في مجموعة TXA بالمقارنة مع مجموعة السيروم الملحي، وانخفضت مدة البقاء على التهوية الآلية في مجموعة TXA ومدة البقاء في العناية المشددة بينما كانت الحوادث الخثارية متقاربة بين المجموعتين مريضان لمجموعة TXA مقابل ثلاثة مرضى لمجموعة السيروم الملحي دون دلالة إحصائية وحدثت الوفاة عند أربعة مرضى مريضان لكل مجموعة من مجموعتي الدراسة.

الخلاصة:

اعتماداً على نتائج دراستنا يمكن القول بأن استخدام TXA في جراحة القلب بجرعة تحميل وريدي 10 ملغ/كغ ضمن 25 مل سيروم ملحي خلال 15–30 دقيقة ثم تسريب وريدي عبر محقنة تحوي 50 مل من السيروم الملحي مع TXA بجرعة 1ملغ/كغ/سا حتى نهاية العمل الجراحي (إغلاق القص) يساعد في تقليل فرط انحلال الفيبرين المرتبط باستخدام دارة القلب والرئة الصنعية وهذا له أثر إيجابي من ناحية تخفيف النزف والحاجة لنقل منتجات الدم مع استقرار في وضع المريض بعد العمل الجراحي في العناية المشددة.

الكلمات المفتاحية:

النزف في جراحة القلب – دارة القلب والرئة الصنعية – ترانكزاميك أسيد– الخثار وانحلال الفيبرين – دي دايمر– جراحة القلب– المراضة والوفيات.

الجزء التمهيدي: الإطار العام للدراسة.

1. خلفية البحث وأهميته.

رغم التطور الكبير في جراحة القلب يبقى خطر النزف وتقليل الحاجة لنقل منتجات الدم في عمليات جراحة القلب التحدي الأكبر والأهم الذي يواجه طبيب التخدير والجراحة حيث يرتبط بخطر الارتكاسات التحسسية ومخاطر نقل الدم الكتلي وارتفاع عودة الدخول إلى العمليات لمعرفة سبب النزف ويرتبط ذلك بارتفاع نسبة الاختلاطات وبالتالي المراضة والوفيات.

لقد اعتمدت التوصيات الحديثة لجمعية أطباء التخدير في جراحة القلب استخدام مضّادات حالّات الفيبرين ومن بينها الترانكزاميك أسيد لتقليل حدوث النزف.

إن إعطاء TXA خلال عمليات جراحة القلب مع استخدام دارة القلب والرئة الصنعية يقلّل النزف المرتبط بزيادة انحلال الفيبرين الذي يزداد باستخدام الدارة بحسب الدراسات لكن وبسبب الاستخدام العشوائي وبجرعات مختلفة التي تسببت بحدوث الآثار الجانبية ومن أهمها الحوادث الخثارية أجرينا هذه الدراسة حيث تم تسريب الدواء بجرعة منخفضة مع مراقبة تغيّرات D-dimer خلال العمل الجراحي عند تسريب TXA وبدونه مع إيقاف التسريب مع نهاية العمل الجراحي (إغلاق القص).

2. هدف البحث.

استخدام TXA في عمليات جراحة القلب بجرعة وقائية تحقق التوازن بين تخفيف حدوث النزف والحاجة لنقل الدم والبلازما والصفيحات من جهة وبأقل آثار جانبية للدواء وخاصة الاختلاطات الخثارية من جهة أخرى بحيث يمكن إضافته إلى بروتوكول التخدير لمرضى جراحة القلب.

3. الإشكالية البحثية (مشكلة البحث).

إن استخدام دارة القلب والرئة الصنعية (CPB) في جراحة القلب إضافة إلى الرض الجراحي يسبب زيادة حدوث الاختلاطات النزفية، حيث ترتبط الدارة بزيادة خطورة النزف بسبب التمدد الدموي الناتج عن السائل الأولي الذي ينتج عنه نقص في تركيز عوامل التخثر يضاف لذلك استخدام الهيبارين أثناء عمليات جراحة القلب وحدوث اضطرابات في التخثر وانحلال الفيبرين مما يزيد حدوث النزف والحاجة لنقل منتجات الدم والمرتبطة بالاختلاطات خاصة التحسسية وزيادة فترة الإقامة في العناية المشددة وزيادة فترة الاستشفاء وزيادة نسبة الوفيات.

4. الثغرة البحثية.

نحن نحتاج إلى استخدام الوسائل الوقائية لتخفيف النزف للحد الأدنى مثل الترانكزاميك أسيد بجرعة منخفضة تحقق التوازن بين فعالية تقليل النزف والحاجة لنقل منتجات الدم إلى الحد الأدنى وبنفس الوقت تجنب الآثار الجانبية المحتملة لاستخدامه مثل الاختلاطات الخثارية (الاستخدام الآمن).

5. الغرض من الدراسة.

استخدام TXA في عمليات جراحة القلب مع استخدام دارة القلب والرئة الصنعية بجرعة وقائية خلال العمل الجراحي ومراقبة فعاليته بعيار D-dimer عدة مرات أثناء فترة التسريب ومقارنة مجموعة المعالجة بمجموعة الشاهد من حيث النزف والحاجة لنقل الدم والبلازما والصفيحات أول 24 ساعة بعد الجراحة وحدوث الاختلاطات الخثارية وتفاعلات نقل منتجات الدم خلال فترة إقامة المريض في العناية المشددة.

6. تساؤلات البحث.

- ✓ هل يحقق استخدام TXA بجرعة منخفضة 10 ملغ/كغ تحميل ثم تسريب وريدي 1 ملغ/كغ/سا خلال العمل الجراحي مع إعطاء 1ملغ/كغ على السائل الأولي لدارة القلب والرئة الصنعية الفائدة بتقليل حدوث النزف في فترة أول 24 ساعة بعد العمل الجراحي؟

- ✓ هل يقلل استخدام TXA بهذه الجرعة الحاجة لنقل الدم والبلازما والصفيحات والتفاعلات المرتبطة بها؟
- ✓ هل هذه الجرعة آمنة من حدوث الاختلاطات المرتبطة باستخدام TXA وخاصة الحوادث الخثارية؟

7. فرضيات البحث.

من المتوقع أن تجيب الفرضية البحثية على التساؤلات المطروحة أعلاه:

- ✓ إن استخدام TXA بهذه الجرعة يقلل حدوث النزف في فترة بعد العمل الجراحي أول 24 ساعة بعد العمل الجراحي والاختلاطات المرتبطة به مثل عودة الدخول إلى العمليات بسبب النزف.
- ✓ يقلل TXA الحاجة لنقل الدم والبلازما والصفيحات والآثار الجانبية المرتبطة بالنقل.
- ✓ إن الآثار الجانبية المرتبطة باستخدامه وخاصة الاختلاطات الخثارية هي في الحد الأدنى.

8. مسوغات البحث.

- **مسوغ علمي أكاديمي:** إن عمليات جراحة القلب هي من العمليات الكبرى التي تختلط بحدوث النزف في فترة ما حول العمل الجراحي وقد يكون النزف شديداً ويحتاج لنقل الدم والبلازما والصفيحات التي ترتبط بحدوث التفاعلات الهامة ويرتبط حدوث النزف ونقل منتجات الدم بزيادة فترة الإقامة في العناية المشددة وزيادة فترة الاستشفاء ومن طرق تقليل خطر النزف هي استخدام مضادَات حالَات الفيبرين ومنها الترانكزاميك أسيد حيث أجريت الكثير من الدراسات حوله لكنها لم تكن كافية وارتبط استخدام الجرعات العالية منه بحدوث الآثار الجانبية، كما أن هذا البحث هو بحث علمي أكاديمي قمنا بإجرائه في مشفى جراحة القلب الجامعي في دمشق لمعرفة فعالية هذا الدواء عند استخدامه بجرعة منخفضة وهل يحقق الفائدة العلاجية المرجوة بتقليل النزف وبأقل آثار جانبية؟
- **مسوغ اجتماعي واقعي:** إن عمليات جراحة القلب هي جراحة واسعة الانتشار وقد تكون المضاعفات الناتجة

عنها خطيرة ومهددة للحياة وعلى الرغم من التقدم الحاصل بها بتدبير النزف إلى أن نسبة النزف الشديد تصل بشكل تقريبي إلى 10% وحوالي 20-40% من مرضى جراحة القلب يحتاجون لنقل منتجات الدم في فترة حول العمل الجراحي وهي نسبة مرتفعة مقارنة بباقي الجراحات.

- **مسوغ مادي:** إن الجراحات الكبرى كجراحة القلب ترتبط بارتفاع التكلفة المادية لإنجازها لذلك يمكن المساعدة بتخفيف الأعباء المادية بتخفيف الحاجة لنقل منتجات الدم ومدة الإقامة في العناية المشددة وزمن الاستشفاء.

9. مسلمات البحث.

- ✓ تتم متابعة مرضى جراحة القلب في العناية المشددة بعد العمل الجراحي ويواجه الفريق الطبي العديد من التحديات ومن بينها تدبير النزف ونقل المزيد من منتجات الدم.
- ✓ استخدم هذا الدواء (الترانكزاميك أسيد) في عمليات جراحة القلب بجرعات متباينة بحسب المراكز ولا يزال بحاجة إلى الكثير من الدراسات والاستقصاءات لتحديد الجرعة الآمنة الفعالة منه.
- ✓ الدواء متوفر وتكلفته المادية منخفضة.

10. مضمون البحث.

يمكن أن تفيد النتائج المتوقعة من هذا البحث في تقليل خطر النزف بعد عمليات جراحة القلب في العناية المشددة وتقليل الأعباء المادية بنقل منتجات الدم ومنه تقليل مدة الإقامة في العناية المشددة وفترة الاستشفاء هذه النتائج ستقلل معاناة الفريق الطبي والمريض وأهله.

11. الدراسات المرجعية.

- ✓ **دراسة بعنوان:**

Systematic Review of Major Outcomes of Tranexamic Acid in Cardiac Surgery

للباحثين: (Maria Christiane Valeria Braga Braile, Sofia Braile Sabino, Giovanni Bra ile Sternie ri, Lu iza Braile Verdi, eliana Migliorini Mustafa, Victor Rodrigues Ribeiro Fe rreira, Bethina CanaroliSbardellini, Cibele olegario Vianna queiroz, Braile)

- ✓ **ملخص الدراسة:** إن إنقاص النزف في جراحة القلب هو أمر شديد الأهمية، ويستخدم TXA وهو مضاد انحلال فيبرين صنعي في مختلف أنواع الجراحات لإنقاص النزف وبشكل خاص في جراحة القلب.
- ✓ **تصميم الدراسة ومكانها:** هذه الدراسة هي مراجعة منهجية Systematic Review لمعرفة أهم النتائج المتعلقة باستخدام الترانكزاميك أسيد في جراحة القلب– مكان الدراسة: ساو باولو 2019 في البرازيل.
- ✓ **هدف الدراسة:** دراسة تأثير الترانكزاميك أسيد في عمليات جراحة القلب على تقليل حدوث النزف التالية للجراحة ونسبة حدوث الاختلاجات المرتبطة باستخدام TXA.
- ✓ **طرائق الدراسة:** تمَ تحليل 84 دراسة سريرية عن استخدام TXA في جراحة القلب ومتابعة نتائجها، ثم تمَ اختيار 22 دراسة منها مع اتباع قواعد المراجعة المنهجية وتسجيل النتائج.
- ✓ **نتائج الدراسة:** إن استخدام TXA في جراحة القلب يمكن أن ينقص النزف في جراحة القلب في فترة بعد العمل الجراحي، والعرض الجانبي الأكثر شيوعاً هو الغثيان والإقياء خاصة بالجرعات العالية.

- ✓ **دراسة بعنوان:**

Outcome impact of different tranexamic acid regimens in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (OPTIMAL)

الأساس المنطقي والتصميم وبروتوكول الدراسة لـ (trill Jia Shi, Chenghui Zhou, Sheng Liu, Hansong Sun, Yang Wang, Fuxia Yan, Wei Pan Zhe Zheng)

- ✓ **الملخص:** ينقص TXA النزف بعد عمليات جراحة القلب ولم يتم تحديد الجرعة المثالية بعد.
- ✓ **تصميم الدراسة ومكانها:** دراسة سريرية مضبوطة معشاة ثنائية التعمية ضخمة تمت فيها متابعة المريض لمدة عام بعد الجراحة
- ✓ **مكان الدراسة:** مركز جامعي كبير لجراحة القلب في الصين ونشرت في المجلة الأميركية لأمراض القلب عام 2020
- ✓ **هدف الدراسة:** صممت هذه الدراسة لمعرفة فعالية وأمان استخدام جرعتين من الدواء (الجرعة المرتفعة مقارنة مع الجرعة المنخفضة) بهدف الوصول إلى الجرعة المثالية للدواء.
- ✓ **طرائق الدراسة:** شمل البحث 3008 مريض خضعوا لجراحة القلب مع استخدام دارة القلب والرئة الصنعية، حيث تم تقسيم المرضى لمجموعتين:
  - مجموعة الجرعة العالية 30 ملغ/كغ تحميل- 16 ملغ/كغ تسريب وريدي خلال العمل الجراحي -2 ملغ/كغ مع السائل الأولي PRIME DOSE
  - مجموعة الجرعة المنخفضة: 10 ملغ/كغ تحميل-2 ملغ/كغ تسريب وريدي خلال العمل الجراحي-2 ملغ/كغ مع السائل الأولي PRIME DOSE

  تم تقسيم النتائج لمجموعتين:
  - النتائج الأولية: إحصاء النسبة المئوية للمرضى الذين تلقوا وحدات كريات حمر، نسبة التعرض للاختلاجات، حدوث القصور الكلوي أو التهاب الوريد الخثاري أو المواتة خلال 30 يوم من يوم الجراحة.
  - النتائج الثانوية: النزف الحاصل بعد الجراحة، عودة الدخول إلى العمليات بسبب النزف، مدة التهوية الآلية، مدة البقاء في العناية المشددة، مدة الاستشفاء، وحدوث الوفيات خلال 6-12 شهر.
- ✓ **نتائج الدراسة الهامة:**
  - فعالية كلاً من الجرعتين في إنقاص النزف والحاجة لنقل الكريات الحمر.

- فعالية الجرعة المرتفعة كانت أكبر بتخفيف النزف ونقل الكريات الحمر.
- الاختلاطات الهامة ارتبطت بالجرعة المرتفعة بنسبة أكبر (مثل الاختلاجات والحوادث الخثارية).
- لم يتم تحديد الجرعة المثالية بعد

✓ **دراسة بعنوان:**

Fibrinolysis and the Influence of Tranexamic Acid Dosing in Cardiac Surgery

للباحثين: (Veronica Besser, Alexander Albert, Stephan Urs Sixt, Stefanie Ackerstaff, Elisabeth Roussel, Sebastian Ullrich, Artur Lichtenberg, Till Hoffmann)

✓ **الملخص:** يقيَم الترانكزاميك (TXA) أسيد فعالية انحلال الفيبرين خلال الجراحة القلبية ويرتبط ذلك بالأمراض الموجودة لدى المريض ونوع العمل الجراحي وجرعة TXA.

✓ **تصميم الدراسة ومكانها:** دراسة تحليل رجعي أجريت في مشفى دوسيلدورف الجامعي في ألمانيا.

✓ **الهدف من الدراسة:** صممت هذه الدراسة لمعرفة هل الأمراض الموجودة لدى المريض ونوع الجراحة المجراة وجرعة الترانكزاميك أسيد تؤثر في انحلال الفيبرين المقاس بعيار D-dimer

✓ **طرائق الدراسة:** شملت الدراسة 3152 مريضاً خضعوا لجراحة القلب الانتخابية مع أو بدون استخدام دارة القلب والرئة الصنعية، استخدم TXA تسريب وريدي بجرعات مختلفة للمرضى، حيث تم معايرة قيم D-dimer مرتان في بداية الجراحة وقبل إعطاء البروتامين سلفات، ثم تمت مقارنة قيم D-dimer بحسب نوع كل عمل جراحي وبحسب جرعة TXA.

✓ **النتائج الهامة:**

- يسمح اختبار D-dimer بتقييم فعالية انحلال الفيبرين خلال عمليات جراحة القلب.
- يتغير هذا القياس بحسب السوابق المرضية للمريض وجرعة TXA ونوع العمل الجراحي.
- الحاجة لدراسات مستقبلية تساعد على ضبط جرعة الترانكزاميك أسيد بحسب درجة انحلال الفيبرين.

1. الفصل الأول: الدراسة المرجعية.

1.1. المقدمة.

تُجرى سنوياً حوالي 310 مليون جراحة كبرى حول العالم بحسب الإحصائيات وتحدث الوفيات عند أكثر من 4 مليون مريض خضعوا لهذه الجراحات خلال 30 يوم الأولى من الجراحة (1)، ويشكل النزف الشديد حوالي 6% من الأسباب المهمة لحدوث الوفيات خلال ثلاثون يوماً الأولى لإجراء العمل الجراحي (2)، وفي معظم الحالات يحدث النزف الشديد في اليوم الأول من الجراحة ومن هنا أهمية إنقاص خطر حدوث النزف قدر الإمكان في العمليات الجراحية النازفة.

تعتبر جراحة القلب من الجراحات الكبرى ويخضع حوالي مليون مريض سنوياً لإجراء عمليات جراحة القلب حول العالم (3)، من أهم الاختلاطات بفترة حول الجراحة هي النزف، حيث يحدث النزف بنسبة 3-11% في فترة ما بعد الجراحة القلبية ويزيد من متطلبات نقل الدم والبلازما والصفيحات، ويتطلب إعادة الكشف الجراحي ويزيد نسبة حدوث الوفيات 4-5 مرات (4).

إن إنقاص النزف في جراحة القلب هو أمر ضروري، حيث يرتبط استخدام دارة القلب والرئة الصنعية بزيادة خطورة النزف بسبب التمدد الدموي الناتج عن السائل الأولي واستخدام الهيبارين أثناء عمليات جراحة القلب وحدوث اضطرابات في التخثر وانحلال الفيبرين، وقد استخدمت مضادّات حالّات الفيبرين أو مماثلات اللّايزين لتدبير النزف في الجراحات المختلفة ومنها جراحة القلب (5).

الدواء الأول من الأدوية التي استخدمت لتقليل حدوث النزف هو Aprotinin وهو يرتبط بشكل مباشر بالبلاسمين ويثبط وظيفته(6) ولكن في عام 2007 م وفي دراسة علمية شملت مجموعة كبيرة من الدراسات السريرية وبسبب زيادة نسبة الاختلاطات الناتجة عن استخدامه تقرر اعتباره من الأدوية غير الآمنة حيث ارتبط استخدامه بزيادة نسبة الوفيات (7) تبع ذلك تحذيرات من FDA وفي أيلول عام 2011 قررت الصحة الكندية سحبه من الأسواق (7) مما استدعى إيجاد بدائل لتقليل حدوث النزف. لتقليل حدوث النزف توجد سلسلة من التوصيات ومن بينها تدبير الدم لدى المريض (Patient Blood Management) (8).

إن التوجهات الحديثة لحفظ الدم التي اعتمدت من قبل جمعية المخدرين لجراحة القلب دعمت بشكل قوي استخدام مضّادّات حالّات الفيبرين أو مماثلات اللّايزين Antifibrinolytics لتقليل حدوث النزف في جراحة القلب (9) ومن أهم هذه الأدوية ايبسيلون أمينو كابروئيك أسيد EACA والترانكزاميك أسيدTXA (10).

ولإنجاز معظم عمليات جراحة القلب تستخدم دارة القلب والرئة الصنعية Cardio pulmonary bypass (CPB)، ويحدث في جراحة القلب تغيرات هامة في التخثر وانحلال الفيبرين بسبب الرض الجراحي أولاً واستخدام دارة القلب والرئة الصنعية ثانياً، حيث يحدث تماس بين الدم والسطوح الصنعية للدارة وينتج عن ذلك الاختلاطات الالتهابية والنزفية (11).

2.1. دارة القلب والرئة الصنعية Cardio pulmonary bypass machine (CPB).

هي تقنية للدوران خارج الجسم وظيفتها دعم التنفس والدوران مع ضبط درجة حرارة الدم لإنجاز العمل الجراحي على أوعية القلب وحجراته.

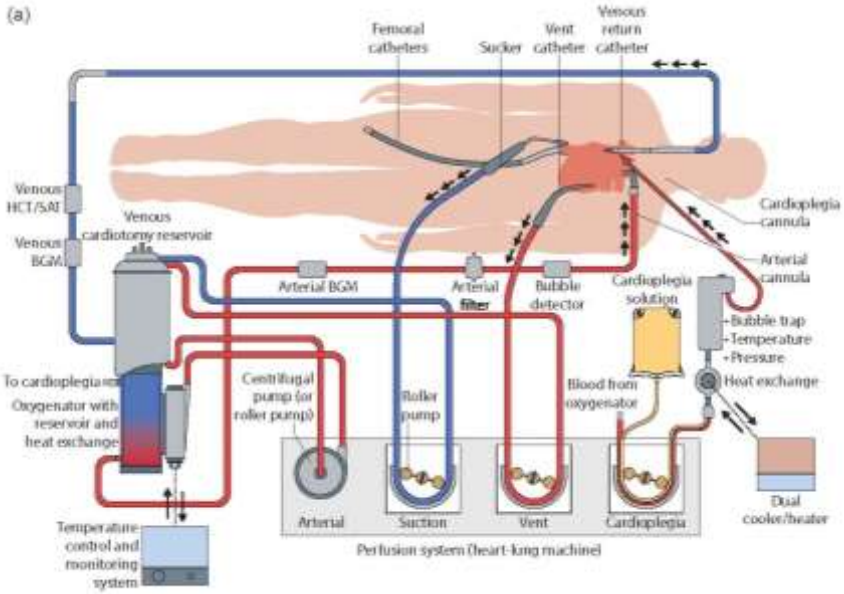
1.2.1. مكونات CPB.

مضخات pumps – أقنية cannulae – أنابيب tubing – مستودع reservoir – مؤكسج oxygenator – مُبادل حراري heat exchanger – مع فلتر خط شرياني، التصميم الأحدث لدارة القلب والرئة الصنعية يكون فيها المؤكسج والمبادل الحراري والفلتر الشرياني في مكوّن واحد.

وتحتوي الدارة على مونيتور لمراقبة الضغوط والحرارة والإشباع الشرياني وغازات الدم إضافة إلى إمكانية إجراء التحاليل المخبرية مثل الخضاب والشوارد وسكر الدم (12)

خلال CPB يُسحب الدم الوريدي من خلال الجاذبية إلى المستودع (الاحتياطي) عن طريق قثطرة توضع في وعاء كبير(الأذين الأيمن أو الوريد الأجوف) وتقوم المضخة بتحريك الدم إلى المؤكسج مروراً بالمُبادل الحراري ثُم يعود الدم إلى الدوران الشرياني للمريض من خلال قثطرة موضوعة في شريان كبير عادة الأبهر.

ويوضح الشكل (1) مكونات دارة القلب والرئة الصنعية.



الشكل (1): رسم يوضح مكونات دارة القلب والرئة الصنعية(12)

المكونات الإضافية للدارة:

- Suckers: يخزن فيها الدم من الساحة الجراحية
- Vents: منافذ للتصريف وفك الضغط عن القلب
- Haemofilters: من أجل الترشيح الفائق وإزالة الجسيمات الدقيقة.

جهاز إعطاء المحلول الشال للقلب Cardioplesia : يتم من خلاله تحرير جرعة عالية من محلول يحوي البوتاسيوم لإحداث توقف القلب وتسهيل الإجراء الجراحي.

تصنع الأنابيب من مكونات مختلفة حسب وظيفة كل منها وفي الوقت الحالي يتم صنع الدارة من البولي فينيل كلوريد في أغلب الأحيان أو من اللّاتكس أو السيليكون وتكون الطبقة الداخلية عليها مادة متوافقة حيوياً من أجل تقليل تفعيل الصفيحات وإحداث الأذية(13).

2.2.1. السائل الأولي Priming Solution.

يتم البدء بتحميل الدارة بالسائل الأولي لتجنب وجود فقاعات هوائية متبقية في الدارة وبالتالي حماية المريض من حدوث الصمات الغازية ويتكون من محلول بللوراني (عادة رينجر لاكتات) وتضاف بعض المكونات الأخرى مثل المانيتول أو البيكربونات، حجمه وسطياً بين 1200–2000 مل عند البالغ ويعتمد ذلك على رقم الهيموغلوبين المراد الوصول إليه وحجم الدارة(13).

حجم دارة القلب والرئة الصنعية هو الحجم الكلي للسائل الذي يمكن أن تحتويه مكونات الدارة(الأنابيب – المؤكسج – الفلاتر– المستودع) عندما تُملأ كلها قبل الجراحة وتختلف بحسب الشركة المصنعة ومكونات الدارة(14).

يضاف الهيبارين 3–4 وحدة/مل إلى سائل ال Priming ويمكن إضافة الدم في حال فقر الدم عند المريض للحفاظ على هيماتوكريت 24% عند البالغين،

عندما يُجرى إنقاص الخضاب يجب زيادة معدل الجريان (مثلاً عند خفض الخضاب من 10 إلى 8 g/dl يجب زيادة معدل الجريان 20%) لأن نقص الخضاب يسبب نقص السعة الناقلة للأوكسجين (13)، يحافظ على معدل جريان سوي على الدارة عند المريض 2.2–2.4 ليتر/دقيقة لكل متر مربع من مساحة سطح الجسم مع كل انخفاض بالحرارة درجة مئوية واحدة ويعتمد معدل الجريان على نتاج القلب ومساحة سطح الجسم ويجب أن يكون ضغط الإرواء كافياً لتروية الأعضاء ويحافظ عليه بين 50–70 ملم زئبقي(15).

3.2.1. خفض الحرارة Hypothermia.

تستخدم تقنية خفض الحرارة خلال CPB للحفاظ على تأثيراته الحامية للأعضاء المفترضة وخاصة الدماغ، يتم تخفيض درجة حرارة الجسم بشكل تدريجي حتى الوصول للمستوى المطلوب وبدرجات متفاوتة حسب نوع الجراحة(جراحة قلب روتينية أو جراحة معقدة) والحد الأدنى الذي قد تُخفض إليه الحرارة في جراحة القلب

هو 18–15 درجة مئوية لكنه يستخدم فقط في الحالات عالية الخطورة ومع توقف الدوران التام بينما في غالبية عمليات جراحة القلب لا يتم خفض الحرارة إلى أقل من 34–32 درجة مئوية(14).

يجرى التمديد الدموي لتحسين الجريان عند خفض الحرارة، كقاعدة عامة ينقص استهلاك الأوكسجين بمقدار 50% لكل انخفاض للحرارة بمقدار 7 درجات، يثبط خفض الحرارة عوامل التخثر والصفيحات بشكل متناسب مع درجة خفض الحرارة(16)، وعند انتهاء الجراحة يجب إعادة التدفئة Rewarming بشكل تدريجي لمنع أذية الأعضاء وخاصة لمنع الأذية الدماغية.(17)

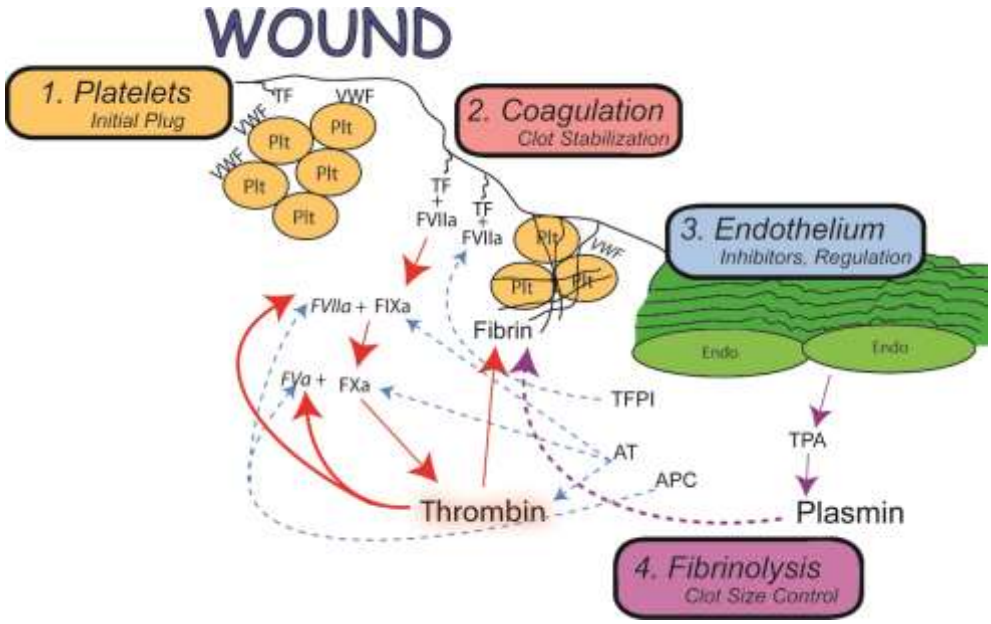
4.2.1. التأثيرات على جهاز الإرقاء Hemostatic system.

إن حدوث خلل في جهاز الإرقاء بسبب الدارة هو أمر معقد ومتعدد الأسباب (18)، تسبب الدارة خلل في وظيفة الصفيحات مع نقص في عدد الصفيحات، وينقص تركيز عوامل التخثر بسبب التمدد الدموي وتتفعل العوامل الالتهابية والمتممة وطريق انحلال الفيبرين (9).

في الحالة الطبيعية يتألف جهاز الإرقاء من البطانة الوعائية، جهاز التخثر، الصفيحات، البروتينات، وانحلال الفيبرين، تعمل هذه المكونات مع بعضها لمنع ضياع الدم من الأوعية المتأذية بدون زيادة الخثار وإغلاق الأوعية الدموية، في بعض الحالات وعند حدوث تفعيل كبير لجهاز الإرقاء قد تحدث خثرات مجهرية تسبب أذيات بعد الجراحة (16)

تتشكل العلقة الأساسية عند أذية الوعاء الدموي بوجود عامل فون ويليبراند VWF الذي يتحد مع الكولاجين في الجرح وبوجود الصفيحات Platelets حيث يبدأ التخثر بكميات صغيرة من العامل المفعّل السابع الموجود بالدم الذي يرتبط مع العامل النسيجي (TF) ويؤدي ذلك إلى تفعيل العامل التاسع والعامل العاشر والذي بدوره يعمل على بداية تحول البروترومبين إلى ترومبين ويشكل الترومبين حلقة راجعة بتفعيل العامل الثامن والخامس، هذا التفعيل لإنتاج الترومبين في موضع الأذية يحوّل الفيبرينوجين المنحل إلى شبكة فيبرين وهي أساس الخثرة الأولية (19)، والشكل (2) يوضح عمل جهاز الإرقاء الطبيعي عند حدوث أذية وعائية.

بعد ذلك يمنع استمرار تجمع الفيبرين مكان الأذية بواسطة مضاد الترومبين Antithrombin (AT) والذي يحلل الترومبين والعوامل الأخرى لمنع استمرار التخثر. إضافة لذلك تفرز البطانة الوعائية مفعل البلاسمينوجين النسيجي Tissue plasminogen activator (t-pa) الذي يرتبط إلى الفيبرين ويحول البلاسمينوجين إلى بلاسمين (الأنزيم الحال للفيبرين)، (16)



الشكل (2): آلية عمل جهاز الإرقاء في الحالة الطبيعية(16)

مع بدء CPB يحدث تماس الدم مع سطوح الدارة (السطوح الغريبة) وهي أسطح غير بيولوجية ومع التمديد الدموي الحاصل يحدث تفعيل العامل 12 ومنه تفعيل السبيل الداخلي للتخثر الذي ينتج عنه تشكل البراديكينين وهو المنبه الرئيسي لإفراز مفعل البلاسمينوجين النسيجي، في الحالة الطبيعية البطانة الوعائية هي المصدر الرئيسي لمفعّل البلاسمينوجين النسيجي (t-pa) وهذا الأخير هو المفعّل الرئيسي لانحلال الفيبرين لأنه يحول البلاسمينوجين إلى بلاسمين (الأنزيم الحال للفيبرين)، وإن البراديكينين وهو بروتين من عائلة الكينين وله دور في تخفيف المقوية الوعائية وهو جزء من جهاز Contact system (20)

في الحالة الطبيعية يوجد كمية قليلة من الكاليكرين الفعّال على البطانة الوعائية ومن ضمنها البراديكينين حيث يتم تحطيمها بسرعة من قبل أنزيم كيناز Angiotansin–converting Enzyme الذي يتواجد في البلازما وأنزيم الكيناز ويعمل على تكسير البراديكينين إلى منتجات غير نشطة وهذه الأنزيمات تتواجد أيضاً بتراكيز

مرتفعة في الكلية والرئتين (21)، ومع بدء CPB تزداد فعالية Contact system مع ملامسة الدم للسطوح الصنعية المصنوعة من البولي ايتلين أو من السيليكون ويسبب ذلك إنتاج العامل Fx11a وهذا يحوّل البري كاليكرين إلى كاليكرين فعّال(الكاليكرين له دور هام في توسع الأوعية وزيادة النفوذية الوعائية)، ويسبب الكاليكرين البلاسمي إنتاج المزيد من البراديكينين من الكاليكرين مرتفع الوزن الجزيئي (HMWK) High molecular weight kalikrin ولكن تنقص كمية Prekalikrin بسبب التمدد الدموي وزيادة الاستهلاك والتماس مع الدارة (16، 22)

وتزداد مستويات البراديكينين 10 مرات خلال CPB بسبب انقسام HMWK ونقص تصفية الرئة بسبب نقص الجريان الدموي الرئوي، وهذا له تداعيات كبيرة لانحلال الفيبرين لأن ارتفاع مستويات البراديكينين يزيد من إفراز مفعل البلاسمينوجين النسيجي t-pa (23)، وعلى الرغم أن المصدر الرئيسي لـ (t-pa) هو الترومبين المفعل في الدراسات (n vitro) لكن البراديكينين هو المنبّه الرئيسي لإفراز (t-pa) خلال دارة القلب والرئة الصنعية (22)، وخلال 5 دقائق من بدء الدارة يزداد تكون الترومبين والفيبرين المنحل بمقدار 20 ضعف (24).

لا يتواجد الفيبرين في الدم في الحالة الطبيعية يأتي فقط عند أذية الوعاء الدموي والفيبرين المنحل هو فيبرين غير مُرقئ يتشكل في الدم بسبب سوء أداء جهاز الإرقاء في بعض الحالات وفي الحالة الطبيعية 1% من الفيبرين يكون بشكل منحل ويبقى في الجرح (24)، وبسبب إعطاء الهيبارين خلال CPB تنقص فعالية الترومبين وكمية الفيبرين الكاملة المنتجة بسبب الهيبارين(25)، ولكن يزداد إنتاج الفيبرين المنحل حوالي 35%بالنسبة للفيبرين الكلي وهذا يدل أن معظم الترومبين المتشكل خلال CPB هو غير فعال من ناحية الإرقاء كما يزداد إنتاج البلاسمين بمقدار 10–100 ضعف خلال CPB (26)

- ✓ **تأثير دارة القلب والرئة الصنعية على انحلال الفيبرين:**

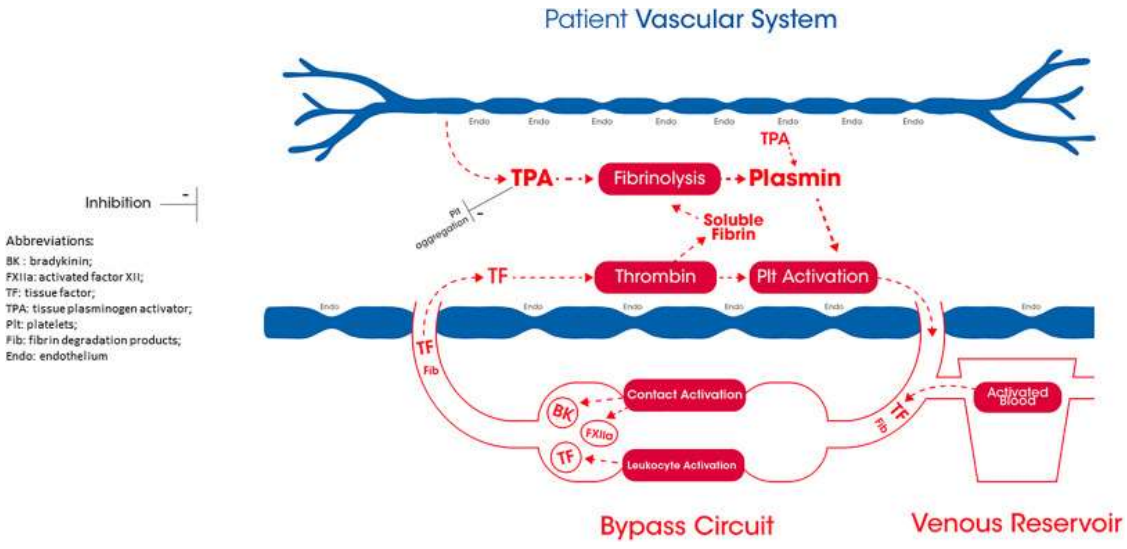
نتيجة التلامس بين الدم والأسطح غير البيولوجية داخل جهاز CPB يتم:

- تنشيط العامل 12 (XII) يؤدي إلى تنشيط الكاليكرين

- تحفيز إنتاج tPA من بطانة الأوعية
- تحويل مفرط للبلاسمينوجين إلى بلاسمين بالنتيجة نزف هام بعد الجراحة يضاف لذلك تأثير التمدد الدموي Hemodilution الذي يسبب نقص تركيز عوامل التخثر والبروتينات المثبطة لانحلال الفيبرين مما يزيد من نشاط البلاسمين. (27)

للوقاية من فرط انحلال الفيبرين يتم استخدام مضادّات حالّات الفيبرين مثل TXA أو EACA مع استخدام انابيب مطلية بمواد حيوية أو تقنيات حديثة ل CPB(mini CPB) تقلل سطح التماس ويساعد قياس D-dimer لتحديد وجود انحلال فيبرين مفرط(28).

يوضح الشكل (3) آلية حدوث انحلال الفيبرين خلال CPB حيث أن تفعيل Contact system مع ملامسة سطوح الدارة يؤدي إلى تفعيل العامل 12 مع إنتاج البراديكينين الذي يسبب زيادة إنتاج مفعل البلاسمينوجين النسيجي وبوجود العامل النسيجي TF مع زيادة إنتاج الترومبين وتفعيل الصفيحات وزيادة انتاج البلاسمين كل هذه العوامل مجتمعة تسبب زيادة انحلال الفيبرين Fibrinolysis للدم الموجود في دارة القلب والرئة الصنعية.



الشكل (3): آلية حدوث انحلال الفيبرين خلال دارة القلب والرئة الصنعية (16)

✓ **تأثير دارة القلب والرئة الصنعية على التخثر:**

1- تنشيط مسارات التخثر: يتفعل العامل 12 ومنه سبيل التخثر الداخلي

2- استهلاك عوامل التخثر: مثل الفيبرينوجين والعوامل II , V, VIII ويسبب نقص عوامل التخثر في الدم زيادة احتمال النزف

3- الآلية الميكانيكية التي تحدث بسبب المضخات والأنابيب تؤذي الصفيحات وتزيد من تفعيل الصفيحات ومن ثم استنزافها وبالتالي ينقص تعداد الصفيحات مع خلل في وظيفة الصفيحات مما يؤثر سلباً على القدرة على التخثر.

4- الاستجابة الالتهابية الواسعة بسبب CPB يحدث إطلاق سيتوكينات وعوامل التهابية تؤثر على عوامل التخثر(10)

للوقاية من تأثيرات CPB على التخثر:

- يُعطى الهيبارين قبل وأثناء استخدام الدارة لمنع حدوث التخثر
- مراقبة دقيقة لنظام التخثر بمراقبة المعايير المخبرية aPTT, PT, PLT واستخدام جهاز الثرومبوإيلاستوغرافي TEG
- إدارة مكونات الدم ونقل الصفيحات والبلازما وعوامل التخثر بحسب الحاجة
- استخدام TXA
- استخدام أنابيب مطلية بالهيبارين أو مواد تقلل الأذية. (29)

5.2.1. التأثيرات على الصفيحات الدموية.

من العوامل الهامة والمساهمة في خلل جهاز الإرقاء هي اضطراب وظيفة الصفيحات، حيث أنه خلال دارة القلب والرئة الصنعية كميات كبيرة من البلاسمين يمكن أن تؤذي الصفيحات بالتأثير على المستقبلات الغليكوبروتينية الموجودة في الغلاف الخارجي Gp (Ib) وخلل في المعقد llb_llla (Gp) (30)، وتجعل الصفيحات أقل وظيفية واستجابة للتفعيل وتأثير المنبهات مثل Adenosine Diphosphate (ADP) وحمض الأراشيدونيك (30)، ويسبب مفعل البلاسمينوجين النسيجي (t pa) منع تقعيل الصفيحات وتجمعها مما يسبب زيادة حدوث النزف (31)، كما أن استخدام TXA خلال CPB يحفظ مستويات ADP .

إن دراسة الدم المسحوب من دارة القلب والرئة الصنعية خلال الجراحة يبرهن على تفعيل الصفيحات مثل:

- نقص تعداد الصفيحات
- زيادة علامات تنشيط الصفيحات
- زيادة المجهريات الدقيقة microparticles
- نقص استجابة الصفيحات (32)

خلال CPB يتم تفعيل المتلازمة الالتهابية الجهازية ويزيد الرض الجراحي من ذلك ويتم تحرير السيتوكينات الالتهابية التي تزيد من خلل جهاز الإرقاء، وبسبب تفعيل المعتدلات والوحيدات يحدث حالة من الاستجابة الجهازية وحالة قبل الخثار ويزداد إفراز العامل النسيجيTF مع نقص فعالية البروتينC ويزداد إنتاج البراديكينين وتفعيل المتممة، كل ذلك يسبب حدوث الاستجابة الالتهابية الجهازية (33).

يضاف لذلك الدم حول القلب وفي الساحة الجراحية وهو يحوي كريات بيض مفعّلة مع العامل النسيجي بتراكيز عالية ومجموعة من الخلايا الدقيقة نتجت من تفعيل الالتهاب تساعد على زيادة المتلازمة الالتهابية (16) يجب الحفاظ على أكبر توازن لجهاز الإرقاء خلال CPB وتقليل تغيراته، لذلك تم إدراج بعض التغيرات الإضافية كإجراء بعض التعديلات على الدارة، محاولة تقليل الفترة الزمنية لاستخدام الدارة قدر الإمكان، إضافة الأدوية المضادة للالتهاب وانحلال الفيبرين وغيرها. (34)

3.1. النزف في جراحة القلب Bleeding in cardiac surgery

بحسب منظمة الصحة العالمية WHO (Word Health Organization) إن الأذيات الناتجة عن الرضوض والجراحات الكبرى أو الإجراءات الباضعة أو بسبب حالات طبية خطيرة (أم دم وعائية أو قرحة نازفة) يسبب 5.8 مليون وفاة حول العالم ومنها 30–40% من الوفيات يكون بسبب النزف (35)، ترتبط جراحة القلب بحدوث النزف والحاجة لنقل منتجات الدم بعد العمل الجراحي وتعتبر كمية النزف في أنبوب الصدر Chest

tube drainage من العوامل المنذرة بحدوث الوفيات(36)، ويحدث النزف الشديد عند حوالي 10% من مرضى عمليات جراحة القلب ويتلقى ما يقارب 20–40% منهم معالجة بنقل منتجات الدم وخاصة بوجود عوامل مؤهبة للنزف، أو جراحة كبرى (37–39) وقد يتطلب النزف عودة الدخول إلى العمليات لمعرفة سبب النزف ويزيد ذلك من نسبة حدوث الاختلاطات والوفيات.

إن ضياع الدم الشديد الذي تمّ تعريفه بنقل 5 وحدات كريات حمر مكثفة في نفس يوم العمل الجراحي يرفع نسبة الوفيات بمقدار 5 أضعاف (40)، ويزيد عودة الكشف الجراحي Reoperation من حدوث الوفيات خلال 30 يوم من الجراحة بنسبة 2–6 مرات (41)، ويقصد بالمواتة Mortality بعد العمل الجراحي بأنها حدوث الوفاة خلال 30 يوم من العمل الجراحي الأولي (42).

إن حدوث النزف يرتبط بنتائج سلبية في جراحة القلب، وفي دراسة تحليل رجعي شملت 1188 مريض في عمليات جراحة القلب في المكسيك ارتبط حدوث النزف بعد العمل الجراحي بزيادة عودة الكشف الجراحي، زيادة مدة البقاء على التهوية الآلية أكثر من 24 ساعة، زيادة حدوث Stroke أو السكتة الدماغية، وزيادة مدة الإقامة في العناية المشددة أكثر من 72 ساعة (43).

كل هذه العوامل مجتمعة تسبب زيادة التكلفة على المشفى إضافة إلى أن زيادة الحاجة لنقل منتجات الدم تزيد من التكلفة الإضافية.

الفيزيولوجيا المرضية لحدوث النزف في الجراحات الكبرى متعددة الجوانب وتشمل: نقص الحجم، انخفاض درجة الحرارة المركزية، التمديد الدموي، الحماض الاستقلابي، نقص الصفيحات الدموية، خلل وظيفة الصفيحات، نقص عوامل التخثر، زيادة انحلال الفيبرين، وتفعيل الطريق الالتهابي (44).

1.3.1. أسباب حدوث النزف في جراحة القلب:

يعود سبب النزف في جراحة القلب لحدوث اضطرابات في التخثر وانحلال الفيبرين المرتبط باستخدام CPB وقد يزيد النزف بسبب عدم الإرقاء الجيّد في الساحة الجراحية، ومن العوامل التي تزيد نسبة حدوث النزف

في جراحة القلب هي: خطورة الإجراء الجراحي، أذية الأوعية الصغيرة خلال الجراحة، التمدد الدموي، نقص الصفيحات، انخفاض درجة الحرارة المركزية (8، 45).

إن استخدام الهيبارين بجرعات عالية رغم معاكسة تأثيره بالبروتامين سلفات يزيد حدوث النزف، الهيبارين المتبقي من الدم الجهازي مع السائل في الدارة بعد أن تمّ معاكسته بالبروتامين وعند عودة استخدام الدم في فترة الإرقاء يمكن أن يسبب النزف بسبب الهيبارين المتبقي عند عدم إضافة جرعة إضافية من البروتامين (46)، كما أن عدة آليات متراكمة محتملة تساهم بعدم الإرقاء الجيد وتأخر حدوث الانفصال عن الدارة في نهاية الجراحة يضاف إليها خلل وظيفة الصفيحات ونقص إنتاج الترومبين، نقص عوامل التخثر والفيبرينوجين، مع فرط انحلال الفيبرين (18)، ومن عوامل الخطر المرتبطة بعودة الكشف الجراحي: تقدم العمر، انخفاض مساحة سطح الجسم Body Surface area (BSA) زيادة زمن استخدام الدوران خارج الجسم Extracorporeal Circulation (ECC)، المريضات الإناث، الجراحة الإسعافية والمرضى الذين أجروا جراحة القلب سابقاً Redo ويزيد ذلك من حدوث النزف 2–6 مرات (41، 42)، ويضاف لذلك تناول المريض للأدوية المستخدمة في علاج الداء الاكليلي الحاد مثل العلاج بالإسبرين مع احدى مثبطات P2Y12 مثل تيكاغريلور أو كلوبيدوغريل (47)، ويتطلب النزف نقل المزيد من الدم ومكوناته مما يزيد من اختلاطات نقل الدم ومن فترة الإقامة في العناية المشددة (4، 48)، ويرتبط النزف الشديد بزيادة نسبة الوفيات. (49)

2.3.1. تقييم النزف في جراحة القلب بعد الجراحة.

استخدمت الكثير من العلامات أو المُشعرات لتقييم النزف في الفترة التالية للجراحة ومن أهمها قياس حجم الدم في مفجر الصدر، عدد وحدات كريات الدم الحمر المنقولة، خضاب الدم كل 6 ساعات، والحاجة لإعادة الكشف الجراحي (50)، ويعتبر التعريف العالمي للنزف حول العمل الجراحي (UDPB) Universal definition perioperative bleeding أكثر شمولية وهو تعريف يشمل أحداث مستقلة مرتبطة بالنزف من خلال نظام مكون من 5 درجات تمّ اثباته لتوقع حدوث الاختلاطات النزفية في عمليات جراحة القلب عند البالغين وتمّ اعتماده عام 2023 ونشرت هذه الدراسة في مجلة التخدير الأميركية (51)،

تشمل هذه الأحداث: تأخر إغلاق القص، كمية الدم في أنبوب الصدر أول 24 ساعة، الكمية المنقولة من الكريات الحمر والبلازما والرسابة القرية والصفيحات والعامل VIIa، مركزة معقد البروترومبين، وعودة الكشف الجراحي بسبب النزف.

يوضح الجدول (1) درجات هذا التعريف:

في الدرجة 0 تكون كمية النزف في مفجر الصدر أول 12 ساعة بعد الجراحة أقل من 600 مل دون أي حاجة لنقل الكريات الحمر وتعتبر ضئيلة Insignificant، في الدرجة 1 تكون كمية النزف في مفجر الصدر بين 601–800 مل مع الحاجة لنقل وحدة كريات حمر وتعتبر نزف خفيف، في الدرجة 2 تكون كمية النزف بين 801–1000 مل مع الحاجة لنقل 2–4 وحدات كريات حمر وتعتبر نزف متوسط ، في الدرجة 3 تكون كمية النزف بين1001–2000 مل مع الحاجة لنقل 5–10 وحدات كريات حمر وتعتبر نزف شديد، بينما تتجاوز كمية النزف أول 24 ساعة في الدرجة الرابعة 2000 مل من الدم ويحتاج المريض لنقل أكثر من 10 وحدات كريات حمر والنزف يكون كتلي massive. (44، 51)

جدول (1): التعريف العالمي للنزف حول الجراحة في عمليات جراحة القلب (50)

	Sternal Closure Delayed	Chest Tube Loss 12h (ml)	Erythrocytes (U)	Fresh Frozen Plasma (U)	Prothrombin Complex Concentrate	Cryoprecipitate	Platelets (U)	rVIIa	Re-exploration/ tamponade
0	-	< 600	0	0	0	0	0	0	-
1	-	601–800	1	0	0	0	0	0	-
2	-	801–1,000	2–4	2–4	+	+	+	0	-
3	+	1,001–2,000	5–10	5–10	N/A	N/A	N/A	0	+
4	N/A	> 2,000	> 10	> 10	N/A	N/A	N/A	+	N/A

ارتبط هذا التعريف بتوقع حدوث الوفيات بعد جراحة القلب خلال 30 يوم بعد الجراحة، حيث أن ارتفاع الدرجات بحسب هذا الجدول خاصة مع زيادة الحاجة لنقل الكريات الحمر وعودة الدخول إلى العمليات ارتبط مع نسبة وفيات أكبر.

بشكل عام لتقييم النزف في جراحة القلب بشكل دقيق يتم مراقبة كمية الدم في مفجر الصدر كل ساعة فور خروج المريض إلى العناية المشددة، حيث يعرف النزف الحاد بأنه النزف الذي يحتاج إلى التداخل الجراحي ويتطلب إعادة فتح القص لتدبيره عندما تكون كمية النزف أكبر من:

- ✓ 500 مل خلال أقل من 30 دقيقة إلى ساعة واحدة
- ✓ > 800 مل خلال أول ساعتين
- ✓ > 900 مل خلال 3 ساعات الأولى
- ✓ >1000 مل خلال 4 ساعات الأولى
- ✓ > 1200 مل خلال 5 ساعات الأولى أو عند حدوث نزف كتلي مفاجئ أو Tamponade (اندحاس قلب) (52)

بعض الدراسات عرّفت النزف الشديد Sever bleeding بأنه ضياع الدم أكثر من 1.5 مل/كغ/ساعة لمدة 6 ساعات متتالية أول 12 ساعة بعد الجراحة واعتبرته تعريفاً مناسباً لاتخاذ القرار الجراحي (53)

- ✓ النزف المتوسط: تكون كمية النزف بين 1-1.5 مل/كغ/ساعة
- ✓ النزف الخفيف: تكون كمية النزف أقل من 1 مل/كغ/ساعة (54)

في دراسة راجعة شملت 16154 مريض تمّ تعريف النزف الحاد بمراقبة الدم في مفجر الصدر وارتبط زيادة الدم في مفجر الصدر بارتفاع نسبة المواتة Mortality وبحسب هذه الدراسة ارتفعت المواتة بمقدار 12% مع كل زيادة 100 مل من الدم في مفجر الصدر أول 12 ساعة بعد الجراحة. (55)

بعض المراكز عرّفت النزف الشديد بالحاجة لنقل أكثر من وحدتي كريات حمر RBC خلال 24 ساعة أو انخفاض في الخضاب أكثر من 2 g/l خلال 24 ساعة أو عند الحاجة لتداخل أو إجراء هام بسبب النزف (56)

إن عودة الدخول إلى العمليات بسبب النزف في جراحة القلب يرتبط بحدوث الاختلاطات مثل زيادة اضطراب النظم وخاصة الرجفان الأذيني، ارتفاع رقم الكرياتينين، زيادة نسبة حدوث الإنتانات الرئوية، وزيادة نسبة حدوث إنتانات الجرح (إنتان القص) (41)، لذلك فإن الوقاية من حدوث النزف الحاد الذي يتطلب الكشف الجراحي ينقص من حدوث المراضة والوفيات في جراحة القلب (57).

3.3.1. تقييم النزف في جراحة القلب في دراستنا الحالية:

تمّ تقييم النزف الخفيف والمتوسط الذي لا يحتاج إلى التداخل الجراحي مع مراقبة النزف اعتماداً على المعايير التالية:

- ✓ كمية النزف من مفجر الصدر كل ساعة أول 6 ساعات ثم كل 6 ساعات أول 24 ساعة
- ✓ خضاب الدم بعد الجراحة كل 6 ساعات
- ✓ كمية الدم المنقولة مع البلازما والصفيحات أول 24 ساعة بعد الجراحة.

ونعتبر النزف متوسط الشدة: عندما تكون كمية الدم في مفجر الصدر بين 1–1.5 مل/كغ/ساعة

النزف الخفيف: تكون كمية النزف أقل من 1 مل/كغ/ساعة

4.1. اختلاطات نقل الدم.

قُدّرت الحاجة لنقل الكريات الحمر المكثفة في الولايات المتحدة بعمليات جراحة القلب عند البالغين حوالي 20% من النسبة الكلية لنقل الكريات الحمر(58)، وعلى الرغم من أن نقل الدم ومنتجاته قد يكون مُنقذاً للحياة لكنه يحمل مع كل وحدة دم أو بلازما أو صفيحات خطورة من التفاعلات والآثار الجانبية، وقد تكون هذه التفاعلات مهددة للحياة (59)، ويعتبر نقل الدم من الإجراءات الطبية الشائعة في المشافي ولكن يجب عدم الاستهانة بهذا الإجراء الذي يعتبر عمل طبي باضع (Invasive)، ومثال ذلك وفي Switzerland وفي عام 2020 لوحده تمّ تسجيل نقل 275343 وحدة دم ومنتجاته وتمّ تسجيل حدوث 2032 حالت ارتكاس وتفاعل للنقل ومنها 78% كانت خطيرة وشديدة Severe كما تمّ تسجيل حدوث 39 حالة وفاة بسبب اختلاطات نقل الدم في المملكة المتحدة UK عام 2020 (59)، وهناك أدلة في تزايد مستمر أن زيادة نقل منتجات الدم حول العمل الجراحي ترفع نسبة المراضة والوفيات وتزيد تكلفة العمل الجراحي (60).

تعرّف تفاعلات نقل الدم (Transfusion Reactions) بأنها أي أعراض جديدة أو تغيّر في العلامات الحياتية للمريض تحدث خلال 24 ساعة من نقل الدم أو البلازما أو الصفيحات وتتراوح من تفاعلات حموية خفيفة إلى ارتكاس تحسسي مهدد للحياة، إن لم يتم تحديد السبب تماماً يُعزى ذلك لنقل منتجات الدم(61).

يصنف نقل الدم إلى قسمين:

1- نقل خلايا الدم أو مكوناته (يشمل نقل الكريات الحمر – الصفيحات – Leukoreduced RBC) عند وجود فقر دم أو نقص في الصفيحات.

2- نقل البلازما Fresh Frozen Plasma(FFP) عند وجود خلل أو اعتلال في التخثر. (62)

تصنف تفاعلات (أو ردّات الفعل لنقل الدم) إلى تفاعلات نقل حادة تحدث أول 24 ساعة من نقل منتجات الدم وتفاعلات نقل متأخرة تحدث بعد 48 ساعة تالية للنقل وأكثر، ويمكن تصنيف تفاعلات نقل الدم إلى التفاعلات الانحلالية وغير الانحلالية (63، 64)، تعد تفاعلات النقل غير الانحلالية الحموية Febrile non-hemolytic transfusion reactions (FNHTR) والارتكاسات التحسسية أكثر تفاعلات نقل الدم شيوعاً. (62)

1.4.1. تفاعلات نقل الدم الحادة Acute transfusion reactions (ATR):

تحدث أول 24 ساعة لنقل الدم ومنتجاته بنسبة تتراوح من 0.5-3% (65)، وتشمل انحلال الدم الحاد، التفاعلات التحسسية، أذيات الرئة الحادة التالية للنقل، تفاعلات نقل الدم غير الانحلالية الحموية، فرط الحمل الدوراني المرتبط بالنقل، والإنتانات المرتبطة بنقل الدم ومنتجاته (66)، وبحسب الدراسات فإن أكثر اختلاطات نقل الدم الحادة المسببة لحدوث المراضة والوفيات هي الأسباب الرئوية وخاصة أذيات الرئة الحادة التالية لنقل الدم وتبلغ 65% من أسباب الوفيات المرتبطة بنقل الدم (66، 67)، وارتبط نقل الصفيحات بحدوث النسبة الأكبر من تفاعلات نقل الدم بين عناصر الدم. (67)

يحدث انحلال الدم الحاد أول 24 ساعة من نقل الدم بسبب عدم توافق ABO (ABO incompatibility) وهو حالة خطيرة تحدث عندما ينقل دم من فصيلة غير متوافقة مع فصيلة دم المتلقي وترتبط نسبة الوفيات الأكبر بنقل أكثر من 200 مل من الدم (68)، وقد تحدث بنقل كميات اقل

ومن أهم أسباب تفاعلات انحلال الدم الحاد Acute Hemolytic Transfusion Reaction هو عدم التوافق المناعي بين دم المريض والمانح في وقت الجمع أو المنح، لذلك يجب التأكد من التوافق المناعي قبل البدء بالنقل، وقد يحدث انحلال الدم الحاد لأسباب غير مناعية مثل هدم وتحطم الكريات الحمر لأسباب ميكانيكية، حرارية، كيميائية، أو أذية اسمولية. (69)

يشمل الثالوث العرضي لانحلال الدم الحاد: الحمى، ألم في المنطقة الكلوية، مع بيلة الهيموغلوبيولين. وقد تتنوع الأعراض إلى حكة، يرقان، انخفاض ضغط شرياني، تسرع نبض وتسرع تنفس، مع ألم في مكان الوريد أو الناحية الكلوية، غثيان، قصور كلوي حاد، التخثر المنتشر داخل الأوعية Disseminated intravascular coagulation (DIC) وصدمة. (70)

معظم التفاعلات الحموية وتتظاهر بارتفاع أكثر من 2 درجة مئوية عن درجة الحرارة الأساسية مع حكة واندفاعات جلدية (71) تحدث بتفاعل سببه أضداد لدى المتلقي تتفاعل مع الكريات البيض للمعطي أو بسبب تراكم الاستجابة البيولوجية المعدّلة خلال عمليات حفظ الدم (72) رغم أن بعض مسببات الحساسية(المؤرجات) لم يتم تحديدها عند بعض المرضى، وتبيّن أن تخفيض نسبة البلازما يمكن أن يخفف من تكرار حدوثها (73)، وبشكل متزايد تم تحديد عوامل عند المتلقي خاصة بوجود أمراض مشخصة كامنة مع استعداد أو قابلية لحدوث تفاعلات وحساسية للنقل (74)، ومن الممكن أن تعمل العوامل الوراثية الجينية دوراً إضافياً في حدوث الارتكاس التحسسي (75)، إضافة لعمر المريض والخصائص الفيزيائية الملاحَظة (مثل الوزن) يمكن أن تكون عوامل خطر نوعية لتطور التفاعلات الحموية (76، 77)، لذلك يجب أن يتم اتخاذ الإجراءات الوقائية لمنع تطور هذه التفاعلات خاصة للمريض المؤهل بشدة لحدوثها.

تشمل الأعراض السريرية لاختلاطات نقل الدم الحادة ATR:

1- الحمّى وعلامات أو أعراض التهابية مثل التوهج والقشعريرة، قساوة وآلام عضلية، غثيان أو إقياء.

2- علامات وأعراض جلدية مثل الشري وغيرها من الاندفاعات الجلدية والحكة

3- وذمة وعائية (حدوث وذمة في النسيج تحت الجلد أو تحت العضلات) والتي قد يسبقها الإحساس بالوخز والتنميل.

4- أعراض وعلامات تنفسية تشمل زلة تنفسية، صرير، بحة في الصوت، وزيز ونقص أكسجة.

5- هبوط الضغط الشرياني (أو ارتفاعه)، تسرع النبض.

6- قلق شديد مع تدهور في الحالة العامة (إحساس بالموت الوشيك)

7- حدوث نزف مفاجئ أو استمرار النزف في الساحة الجراحية.

8- ألم (بالعظام، العضلات، الصدر، البطن). (66، 78)

إن حدوث أعراض سريعة مرتبطة بمشاكل في الطريق الهوائي والتنفس والدوران (ABC) مترافقة مع تبدلات جلدية وفي الأغشية المخاطية هو بسبب التأق (اختلاطات تحسسية) (79)، ومعظم التفاعلات التحسسية يتم تواسطها بواسطة IgE والخلايا القاعدية والخلايا البدينة (62)، وتحدث التفاعلات التحسسية الحادة عادة خلال نقل الصفيحات المركزة أما التفاعلات غير الحادة فتحدث عادة بعد نقل الكريات الحمر المركزة (RBC Red blood cells) وتكون التفاعلات الشديدة بسبب نقل 4 أو أكثر من وحدات الكريات المركزة. (80)

الاختلاطات الرئوية لنقل منتجات الدم تشمل: أذيات الرئة الحادة التالية لنقل منتجات الدم Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)، وفرط الحمل الدوراني التالي لنقل منتجات الدم Transfusion Related Circulation Overload (TACO) وعلى الرغم أن نسبة حدوثها منخفضة لكن نسبة الوفيات الناتجة عنها مرتفعة، وقد أقرت إدارة الأغذية والعقاقير FDA (Food and Drug Administration) بخطورة الاختلاطات الرئوية بعد نقل الدم وبحدوث نسبة وفيات تصل إلى 27% في عام 2019 وتم تسليط الضوء على أهمية تمييز وتجنب هذه الاختلاطات المهددة للحياة. (81، 82)

أذيات الرئة الحادة التالية لنقل منتجات الدم أو TRALI: هي وذمة رئة حادة غير قلبية المنشأ تترافق مع نقص أكسجة تحدث خلال 6 ساعات من نقل الدم أو منتجاته مع غياب وجود موجودات خطيرة أخرى لتطور متلازمة الشدة التنفسية الحادة Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)، ويجب تمييز TRALI عن ARDS بزمن حدوثها والموجودات السريرية المرافقة ووجود عوامل خطر عند المريض لتطور ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) (83)

يمكن توقع حدوث TRALI بوجود:

1- غياب وجود اذية رئوية حادة قبل نقل منتجات الدم.

2- حدوث أذية رئوية حادة خلال أول 6 ساعات من نقل منتجات الدم.

3- وجود نقص أكسجة لدى المريض.

4- تغيرات وموجودات على صورة الصدر الشعاعية على شكل ارتشاحات ثنائية الجانب.

5- عدم وجود دليل على وجود ارتفاع ضغط الأذينة اليسرى Left Atrial Hypertension(LAH) (83)

معظم الفرضيات تُفسر حدوث TRALI لتفاعل يحدث بآلية مناعية يعتمد على نظرية (Tow-hit) وهو تطور حالة جهازية ما قبل التهابية مثل حالات الإنتان Sepsis أو نقل الدم الكتلي (84، 85)، ويحدث بحسب هذه الفرضية تفعيل المعتدلات مع تحرر جذور الأوكسجين الحرة الفعالة التي تؤذي النسيج الوعائي الرئوي ونتيجة لذلك تزداد نفوذية الشعريات الرئوية للسوائل إلى داخل النسيج الخلالي مما يسبب حدوث وذمة رئة غير قلبية المنشاء. (86)

بعض الحالات تحدث دون تواسط مناعي بسبب نشاط الليبيدات الفعالة بيولوجياً ويكون سببها تخزين الصفيحات والكريات الحمر المكثفة (84)، تحتاج هذه الحالة إلى الدعم التنفسي والتهوية الآلية ولا فائدة مذكورة لاستخدام الستيروئيدات القشرية.

فرط الحمل الدوراني التالي للنقل TACO: هو حدوث جديد وتسارع لأعراض تنفسية خلال 12 ساعة من نقل منتجات الدم ولتشخيص TACO يجب تواجد ثلاثة او أكثر من الموجودات التالية:

1- أعراض شدة تنفسية حادة.

2- ارتفاع Natriuretic peptide

3- ارتفاع الضغط الوريدي المركزي.

4- قصور القلب الأيسر.

5- زيادة تحميل السوائل الوريدية.

6- وجود علامات وذمة رئة على صورة الصدر. (70، 87)

عوامل الخطر المرتبطة بحدوث TACO هي وجود قصور قلب لدى المريض (41%)، قصور كلوي (44%)، والمسنون فوق 70 عام (65%) لذلك يجب الانتباه عند هذه المجموعة من المرضى (84)، ويشابه علاج هذه الحالة علاج قصور القلب الاحتقاني من استخدام المدرات والأكسجة والتهوية الآلية. (88)

من الاختلاطات الهامة المرتبطة بنقل الدم هي الأخماج أو الصدمة الخمجية التالية لنقل الكريات الحمر والصفيحات وتحدث عادة خلال 4 ساعات تالية للنقل وتشمل الأعراض السريرية حمى، عرواءات، هبوط ضغط شرياني والعلامات المخبرية للخمج (89)، ولا يرتبط نقل البلازما عادة بحدوث الصدمة الخمجية لأنها تُحفظ بدرجة حرارة 25- درجة مئوية والأكثر حدوثاً عند نقل الصفيحات الموجودة بدرجة حرارة الغرفة بنسبة حدوث بين 1000/1 إلى 2500/1 (90).

2.4.1. الوقاية من اختلاطات نقل منتجات الدم.

لمنع حدوث الاختلاطات يجب تحديد نقل منتجات الدم لوجود استطباب هام مثل فقر دم عرضي أو أزمة حادة لفقر الدم المنجلي أو وجود نزف وضياع دموي أكثر من 30% من حجم الدم لدى المريض (91)، ويعتبر خضاب الدم بين 8.0-7.0 غ/دل هي العتبة الأكثر شيوعاً لنقل الكريات الحمر وفي معظم الحالات لخضاب أقل من 7.0 غ/دل. (92)

يتم التوجه حديثاً لتعويض عناصر التخثر الناقصة عند مراقبة تركيزها مخبرياً ومن خلال أجهزة قياس اللزوجة الدموية Thromboelastography (TEG) كونه أكثر فعالية من نقل البلازما أو الدم الكامل (93)، لأن الدم الكامل أو البلازما يحوي فقط تراكيز فيزيولوجية من عوامل التخثر ويجب تعويض حجوم عالية منها (أكثر من 20–30 مل/كغ) للحصول على تركيز جيد لهذه العوامل الناقصة في البلازما (94)، ومن التوصيات الأخيرة في جراحة القلب التوجه لنقل الدم الطازج الذي تم التبرع به خلال اقل من 24 ساعة لتحقيق الفائدة الأكبر وبأقل نسبة حدوث الآثار الجانبية. (95)

5.1. اختبارات استقصاء الإرقاء قبل العمل الجراحي Hemostasis Workup.

تُعد ضرورية لتقليل خطر النزف أو التخثر أثناء وبعد العمل الجراحي القلبي وتماشياً مع التوصيات الحديثة حتى عام 2025، تشمل هذه الاختبارات ما يلي: (96)

1.5.1. التاريخ المرضي والنزفي المفصّل:

- هل لدى المريض تاريخ شخصي او عائلي لنزيف مفرط؟
- وجود كدمات، نزف لثوي، نزيف من الأنف متكرر، أو نزف بعد علاج الأسنان أو بعد الجراحة
- استخدام الأدوية المميعة للدم (الوارفارين، الهيبارين، الاسبرين، DOACs (Direct Oral Anticoagulants)
- أمراض الكبد، الفشل الكلوي، أو نقص فيتامين K

(DOACs هي مضادات تخثر تؤخذ عن طريق الفم وتثبط عوامل تخثر محددة في الدم وتشمل:

Dabigatran وهو مثبط مباشر للترومبين – Rivaroxaban مثبط مباشر للعامل العاشر Xa– Apixaban مثبط مباشر للعامل العاشر Xa- Edoxaban مثبط مباشر للعامل العاشر Xa)

2.5.1. الفحص السريري الكامل:

3.5.1. التحاليل المخبرية الأساسية:

1. **اختبارات عامة:** يوضح الجدول (2) الهدف من هذه الاختبارات وطريقة التحليل وفق التالي:

جدول (2): التحاليل المخبرية العامة

الهدف	التحليل
تقييم عدد الصفيحات الدموية والهيموغلوبين	تعداد الدم الكامل CBC
تقييم المسار الخارجي للإرقاء واختبار وظيفة عوامل التخثر الثاني، الخامس، السابع، العاشر	PT (prothrombin time)
متابعة المرضى على مضادات التجلط (مثل الوارفارين)	INR
تقييم المسار الداخلي للإرقاء (العوامل الثامن والتاسع 11و12)	aPTT (Activated Partial thromboplastin time)
تقييم الفيبرينوجين الضروري لتشكيل الخثرة	Fibrinogen level
نادر الاستخدام لكن يشير لوظيفة الصفيحات	Bleeding time

2. **اختبارات متقدمة (حسب الحالة):** إذا كان هناك تاريخ مرضي لنزف أو خلل في الاختبارات الأساسية فإن الجدول (3) يوضح الاختبارات المتقدمة اللازمة:

جدول (3): التحاليل المخبرية المتقدمة (حسب الحالة)

تقييم وظيفة الصفيحات	Platelet function assay
للكشف عن داء فون ويليبراند	Ven Willebrand Factor
تقييم ديناميكية تخثر الدم، وتستخدم على نطاق واسع في جراحة القلب	Thromboelastography(TEG)
للتحقق من تاثير أدوية مثل الكلوبيدوغريل	Antiplatelet drug effect tests(verifyNow)
لأن الكبد ينتج عوامل التخثر	Liver Function tests
لتقدير خطر تراكم مضادات التخثر	Renal Function tests

3. **حسب الحالة الدوائية:**

مثلاً إذا كان المريض معالج بالأدوية المضادة للصفيحات أو التخثر فيجب:

- تقييم زمن نصف عمر الدواء

- تقييم هل هناك حاجة لإيقاف الدواء أو معاكسة تأثيره (كإعطاء فيتامينK بلازما مجمدة أو عوامل معاكسة مباشرة) (10)

أكثر المُشعرات حساسية لحدوث النزف بعد عمليات جراحة القلب هي انخفاض عيار الفيبرينوجين الذي يزيد من احتمال عودة الدخول على العمليات بسبب النزف(97) وعندما يكون عيار الفيبرينوجين أقل من 2.5 غ/ د ل يزيد النزف وقد يصل لحدود 1000مل خلال 12 ساعة الأولى بعد جراحة القلب عند البالغين (98)، والعامل الثاني الهام في توقع حدوث النزف هو نقص تعداد الصفيحات(99، 100)، يؤدي تأخر كشف اضطرابات التخثر إلى استهلاك ونقل غير ضروري لعناصر الدم مما يزيد حدوث الاختلاطات والوفيات وزيادة التكلفة على المشفى (101)، يجب أن يتم التقييم من خلال فريق متعدد الاختصاصات لضمان أفضل نتائج للمريض (10).

6.1. الاختلاطات في العناية المشددة بعد جراحة القلب postoperative cardiac surgery complications

تتراوح من أحداث بسيطة يتم تدبيرها بسرعة إلى اختلاطات مهددة للحياة ممكن أن تنتهي إلى قصور أعضاء متعددMultiple organ failure (MOF) ومنها إلى الوفاة، حيث عرفت جمعية جراحة الصدر والقلب أهم خمس اختلاطات كبرى في جراحة القلب في فترة بعد الجراحة وهي:

السكتة (Stroke) والحوادث الوعائية الدماغية، القصور الكلوي (كل ارتفاع في الكرياتينين 3 أضعاف أو الحاجة لإجراء التحال الدموي)، البقاء على التهوية الآلية أكثر من 24 ساعة، فتح القص الإسعافي بسبب النزف، حدوث إنتان شديد في الجرح أو المنصف (102)، ومن الاختلاطات الهامة الاختلاطات الوعائية، اللّانظميات القلبية، الهذيان والاضطراب المعرفي. (103)

مرضى جراحة القلب بطبيعتهم معرضون لحدوث الاختلاطات الهامة لأسباب مرضية موجودة لديهم أدت لإجراء جراحة القلب وخاصة بوجود أمراض جهازية مرافقة ويرفع ذلك نسبة الوفيات (104)، يضاف لذلك فترة الإقامة في العناية المشددة لها ارتباط وثيق بحدوث الاختلاطات ومن الأمثلة يزيد حدوث توقف التنفس أثناء

النوم OSA (Obstructive sleep apnea) بعد عمليات جراحة القلب من الاختلاطات مثل الرجفان الأذيني، الاختلاطات الرئوية، الهذيان، والحوادث الوعائية القلبية (105)، يضاف لذلك الألم الحاد الذي قد يتحول لألم مزمن في حال عدم التدبير الجيد. (106)

1.6.1. الأذية الكلوية الحادة Acute Kidney injury (AKI).

تحدث الأذية الكلوية الحادة AKI لدى 20–40% من مرضى جراحة القلب بعد العمل الجراحي (107، 108)، وقد تحمل خطورة حدوث القصور الكلوي المزمن ويزيد القصور الكلوي من حدوث المواتة. (109)

يجب الحفاظ على النتاج البولي الجيد خلال العمل الجراحي مع مراقبة رقم الكرياتينين لأنها مشعرات أساسية وبديلة عن قياس الرشح الكبي، عند المرضى مع الأصحاء مع وظيفة كلوية سليمة لا ينخفض معدل الرشح الكبي إلا عند فقد 50% من وظيفة النيفرونات، في جراحة القلب يمكن أن يسبب زيادة الحمل الوعائي Overload تقييم خاطئ للكلية بتأثيره على رقم الكرياتينين (110، 111)، يجب تقييم الوظيفة الكلوية خلال الجراحة لمنع حدوث وتفاقم الأذية الكلوية بتعويض الحجم الجيد والمراقبة الهيموديناميكية للحفاظ على استقرار الضغط الشرياني وضبط سكر الدم بشكل جيد والتدبير الدوائي الذي يمنع أذية الكلية. (112–114)

2.6.1. الغثيان والإقياء بعد جراحة القلب Post-operative nausea and vomiting (PONV).

يساهم حدوث PONV بشكل كبير في عدم رضا المريض وشعوره بالقلق وزيادة الألم (115)، ويزيد حدوث الغثيان والإقياء من مكوث المريض في العناية المشددة، يحدث الإقياء بنسبة 10–70% بعد جراحة القلب بحسب المريض ووجود عوامل متراكمة (116، 117)، إن التحضير الدوائي الجيد والوقاية الكيميائية وزمن الإعطاء وتحديد المرضى ذوي الاحتمال الأكبر لها دور بإنقاص الحدوث بمقدار 20% (118).

3.6.1. الرجفان الأذيني (POAF) Post-operative atrial fibrillation.

يتطور الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب POAF بنسبة 15−40% ويزيد حدوثه من الاختلاطات مثل Stroke والمواتة بشكل باكر أو متأخر بعد جراحة القلب ومن فترة الاستشفاء والتكلفة. (119، 120)

إن حدوث الرجفان الأذيني وعدم تدبيره بشكل جيد يمكن أن يؤدي لتكرار حدوثه خلال أقل من شهر بعد الجراحة (121)، إن تحديد مرضى الخطورة العالية لحدوث الرجفان الأذيني بعد عمليات جراحة القلب يعتبر أول خطوات التدبير ومنهم: مرضى قصور القلب الاحتقاني، ارتفاع الضغط الشرياني غير المضبوط، الداء السكري نمط II، العمر> 75 سنة، وجود هجمة نقص تروية دماغية عابر، سوابق التهاب وريد خثاري أو عرج متقطع، احتشاء قلب سابق كل هذه العوامل منذرة بحدوث POAF (122، 123)

أجريت العديد من الدراسات ومنها تحليل بعدي حول فائدة تسريب الأميودارون الوقائي حول العمل الجراحي القلبي للوقاية من حدوث الرجفان الأذيني (124)، إضافة لاستخدام ناظم الخطا ثنائي الطور bitrial pacing بعد جراحة القلب قد ينقص من الحدوث. (125)

إن الاستخدام الروتيني للمكملات الغذائية الحاوية على المغنزيوم يمكن أن تنقص من خطر الرجفان الأذيني (126)، ويعتبر انصباب التامور من العوامل الفيزيولوجية المهمة لحدوث الرجفان الأذيني بعد عمليات جراحة القلب. (127, 128)

4.6.1. الاختلاطات الرئوية (POPC) Post-operative pulmonary complications.

شائعة بعد جراحة القلب وتزيد من فترة الاستشفاء والتكلفة وترفع نسبة المواتة (129)، تشمل أغلب الاختلاطات: الإنتانات الرئوية، القصور التنفسي، انصباب الجنب، الانخماص الرئوي، استرواح الصدر، ذات الرئة الاستنشاقية إضافة للصمة الرئوية. (130)

تزداد نسبة حدوث الاختلاطات الرئوية عند المدخنين ومرضى COPD، التقدم في العمر> 70 عام، ارتفاع الضغط الشرياني، مرضى البدانة، مرضى الأورام، وعند وجود إنتان تنفسي حاد في الآونة الأخيرة. (131)

من الموصى به لتقليل الاختلاطات الرئوية بعد جراحة القلب: استخدام حجوم جارية صغيرة أثناء التهوية الآلية 6–8 مل/كغ بحسب الوزن، مع الحفاظ على انخفاض الضغط الذروي أقل من 16 سم ماء، مع Positive end expiratory pressure (PEEP) منخفض أو معتدل 5 سم ماء (132)، الإنباب بوقت مبكر بعد انتهاء العمل الجراحي. (133)

5.6.1. احتشاء العضلة القلبية (MI) Myocardial Infarction.

التعريف الأكثر استخداماً للاحتشاء بعد جراحة المجازات الإكليلية هو التعريف العالمي 4 th niversal definition (134) والعلامة الأساسية لحدوث الاحتشاء هو ارتفاع الخمائر النوعية التروبونين القلبي (cTnI, cTnt) مع ارتفاع CK-MB وهو أقل نوعية من التروبونين ومن الأفضل معايرة الخمائر قبل الجراحة ومقارنة النتائج بالرقم بعد الجراحة (134)، ومن المهم مراقبة تخطيط كهربائية القلب قبل وأثناء وبعد الجراحة بشكل دائم فهو يعطي علامات نوعية عند حدوث تبدلات حادة ونقص تروية حديث يستدعي التدخل السريع مما يساعد على تحسين النتائج والبقيا (134)، يعطي ارتفاع التروبونين أكثر من 5 مرات مع وجود موجة Q جديدة أو حصار غصن أيسر حديث دلالة هامة (135)، قد يصعب التمييز بين الأذية الحاصلة من الإجراء الجراحي بحد ذاته عن التبدلات الحقيقية لنقص التروية عند وجود زمن طويل لتوقف الدوران وبسبب استخدام المحلول الشال للعضلة القلبية. (136)

يحدث الاحتشاء المبكر بنسبة 0.6–19% في الفترة الباكرة بعد المجازات الإكليلية ويعتمد التشخيص على ارتفاع الخمائر القلبية وربطها بالخوارزمية السريرية (137)، ويعتمد التدبير إضافة للتدبير الدوائي على إجراء التداخل عبر الجلد (القثطرة القلبية) وفي حال عدم نجاح التدبير يتم اللجوء إلى الجراحة، رغم أن نسبة

الوفيات أكبر في حال عودة التداخل الجراحي من إجراء القثطرة القلبية لكن من المفضل اللجوء لهذا الإجراء في الحالات السريرية المعقدة وكون المريض غير مستقر لوجود صدمة دورانية رغم العلاج الدوائي. (138)

أثبتت الدراسات الأخيرة فعالية كبيرة للنتائج والبقيا عند اللجوء إلى جراحة المجازات الاكليلية Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) مقارنة مع إجراء القثطرة القلبية Percutaneos Coronary Intervention (PCI) عند وجود تضيق شديد في الشريان الإكليلي الرئيسي الأيسر Left main (139)، كما أن حدوث نقص التروية القلبية حول العمل الجراحي يزيد نسبة حدوث المراضة والمواتة. (140)

6.6.1. السكتة Stroke.

قد تحدث كاختلاط للجراحة يكشف عند صحو المريض من التخدير أو في فترة بعد العمل الجراحي، ولم يمنع التطور الكبير في جراحة القلب من حدوثها (141)، ونسبة حدوثها بين 0.8–5.2%، في دراسة كبيرة للمقارنة بين إجراء المجازات الاكليلية أو القثطرة عبر الجلد (PCI) اعُتبر وجود حادث وعائي دماغي سابق عامل محدد كبير للإجراء الجراحي. (142، 143)

السكتة المبكرة ترتبط بأحداث داخل غرفة العمليات مثل سوء توضع Clump الأبهري ودخول الهواء من الكانيولا الأبهرية (الصمات الصغيرة) ويتم التأكد منها بعد فطام المريض عن التهوية الآلية خاصة عند عدم استخدام دارة القلب والرئة الصنعية أثناء جراحة القلب (مرضى Off pump) تصيب عادة نصف الكرة المخية الأيمن ويزيد حدوثها من الوفيات (144، 145)، أما السكتة المتأخرة التي تحدث في فترة بعد الجراحة ويكون صحو المريض طبيعي يسببها عادة الرجفان الأذيني أو وجود مرض وعائي دماغي (146–148)، ويعتمد تدبيرها على علاج الرجفان الأذيني مع العلاج بمضادات التخثر. (149)

1.7. D-dimer.

1.7.1. آلية تشكل جزيئات D-dimer:

تتشكل خثرات الفيبرين بشكل مبدئي من بوليميرات الفيبرين التي تتحطم مبدئياً فور تشكلها بواسطة الجهاز الحال للفيبرين، وتُعتبر نواتج تحطم الفيبرين Fibrin breakdown products (FDPs) التي تنتج من انحلال الخثرة حالياً المشعر الأكثر استخداماً للخثار، ويعتمد التقييم المخبري للخثار على مستوى عوامل التخثر في الدم مثل الفيبرينوجين الذي يُستهلك خلال التخثر. (150)

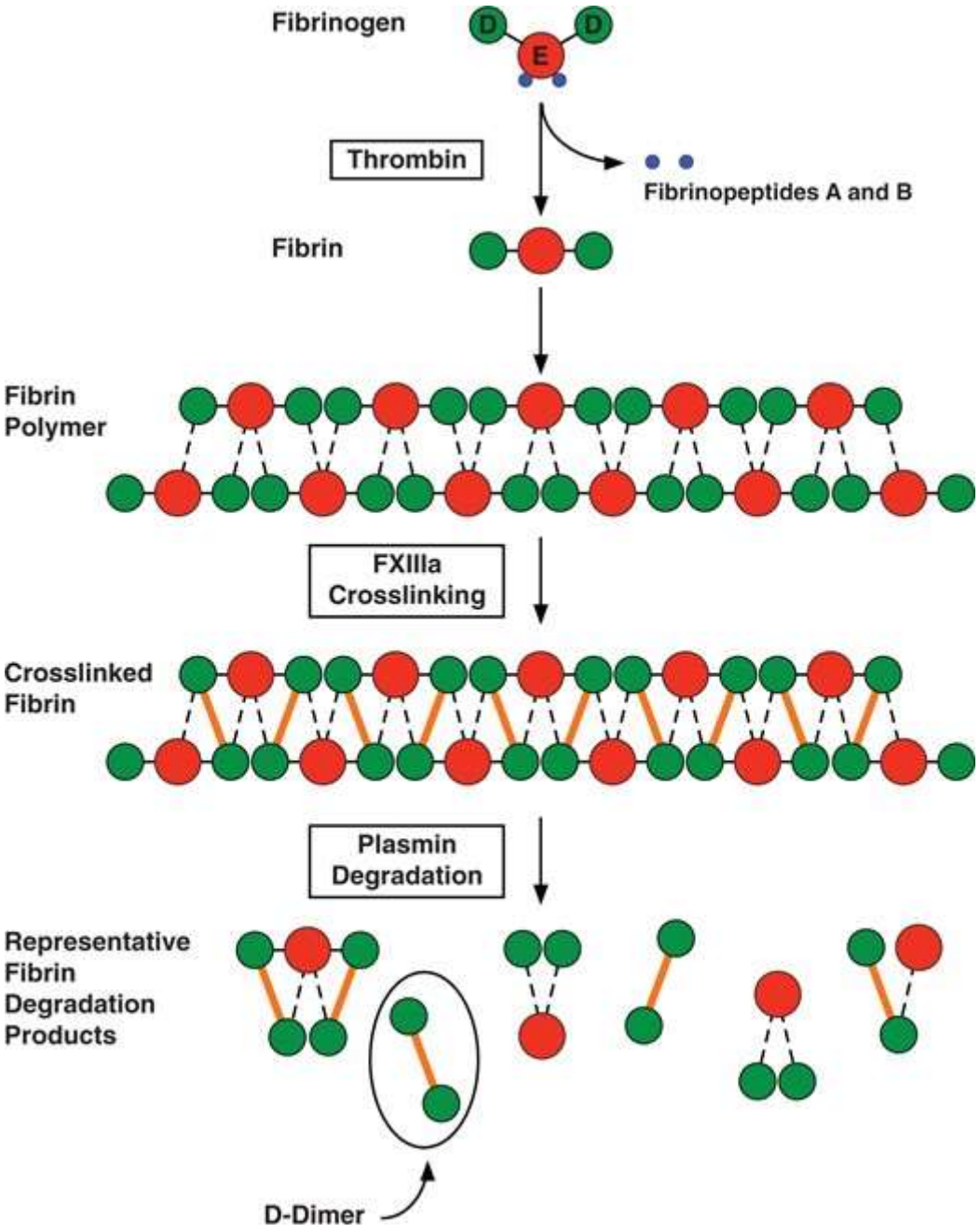
العامل المؤثر الرئيسي في جهاز انحلال الفيبرين هو البلاسمين الناتج من بروتين غير فعّال هو البلاسمينوجين بواسطة مفعّل البلايسمينوجين النسيجي (Tpa)، إن تحطم الفيبرينوجين بواسطة البلاسمين يتم موازنته وتعديله بواسطة أنزيمات مثل Thrombin-activator fibrinolysis inhibitor (مثبط انحلال الفيبرين المفعل – الترومبين) الذي يعدّل الفيبرين ليصبح أكثر مقاومة لتحطم البلاسمين وبوجود أنزيمات أخرى يتم تفعيل انحلال الفيبرين إلى منطقة الأذية.

البلاسمين الذي يتوسط انقسام الفيبرينوجين ومنتجات الفيبرين هو تشكيلة من مجموعة غير متجانسة من المنتجات المتحطمة مختلفة الأحجام (151)، والمنتجات المتحطمة الصغيرة الأحجام والتي هي مقاومة لما تبقى من فعالية انحلال البلاسمين يُطلق عليها فُتات (شظايا) وهي X-Y-D-and E ومن هذه الفتات فقط القطع التي نشأت من بوليميرات الفيبرين وبوجود العامل Xlll ولها رابطة تساهمية صغيرة بين جزيئتي polymers متجاورتين هي D-dimer، لذلك جزيء D-dimer والذي يحوي 2D- domains هو مشعر دقيق وحساس لنواتج تحطم الفيبرين. (150)

معظم نواتج تحطم الفيبرين التي يتم هدمها من قبل جهاز التخثر تمّ دراستها كمشعر للتخثر في الجسم ويعتبر D-dimer من أهم العلامات الحيوية السريرية المستفاد منها وبشكل روتيني في التشخيص والمتابعة، وهو جزيء منحل ينتج عن تدرك الفيبرين المرتبط عند حدوث انحلال للفيبرين، ويحتاج إنتاجه إلى وجود فعالية 3 أنزيمات هي: الترومبين والعامل 13 المفعّل والبلاسمين.

إن ظهور جزيئات D-dimer بالتقييم المخبري يقترح وجود تخثر داخل الأوعية لأن إنتاجها يكون فقط بعد تشكل الترومبين وعند تحلل وتفكك الفيبرين المرتبط فهي تخدم كمشعر نوعي للخثار والفعالية الخثارية المتتابعة (152)، لذلك عند الأشخاص الأصحاء تكون مستويات D-dimer منخفضة في الدوران ويرتبط ارتفاعه بوجود الخثار (153)، إن إجراء هذا الاختبار هو إجباري لتشخيص الخثار الوريدي العميق (154)، والصمة الرئوية (155)، وتسلخ الأبهر والتخثر المنتشر داخل الأوعية. (156)

يكون هذا الاختبار أكثر أهمية في حال احتمال تشكل الصمة الخثارية يكون قليلاً والاختبار إيجابي مما يستدعي المتابعة السريرية (154)، محاولات كثيرة أجريت لرفع الاستخدام السريري لاختبار D-dimer للمساعدة في تشخيص الحالات الطبية عن طريق جمع هذا الاختبار مع فحوص مخبرية وربطها بالخوارزمية السريرية. (157، 158)، يمكن أن يرتفع D-dimer في حالات مرضية أخرى غير الخثار مثل: الأورام، الرضوض، الحمل، الانتانات والأمراض الالتهابية، ومع تقدم العمر، الأمراض الكلوية المزمنة، الأمراض الكبدية، بعد العمل الجراحي، الحروق، تسلخ الأبهر لذلك تقل فائدته كمشعر للمراقبة عند هؤلاء المرضى (159)، ويوضح الشكل(4) طريقة تشكل جزيئات D-dimer حيث يتجزأ الفيبرين إلى جزيئات Fibrine polymer ومع ارتباط العامل 13 يتحول إلى فيبرين مرتبط ليأتي البلاسمين ويحطم الفيبرين إلى جزيئات وتنتج نواتج تحطم الفيبرين ومن بينها الدي دايمر. (150)



الشكل (4): آلية تشكل جزيئات الدي دايمر(150)

2.7.1. طريقة إجراء اختبار D-dimer.

- **طرق الكشف عن وجود الدي دايمر في الدم (الأنظمة التحليلية):**

1- التحليل المناعي بواسطة التراص اللّاتكسي (Latex Agglutination Immunoassay): يعتمد على مبدا جسيمات لاتكس مغطاة بأجسام مضادة نوعية ل D-dimer وعند إضافة البلازما، اذا كان D-dimer موجوداً يحدث تراص مرئي يُقاس بأجهزة التحليل الضوئي.

2- التحليل المناعي الأنزيمي_(Enzyme-Linked immunosorbent assay (ELISA: وهو أكثر حساسية، تستخدم فيه أجسام مضادة مرتبطة بأنزيم يرتبط D-dimer بها، وتضاف مادة تتفاعل مع الأنزيم لإنتاج لون يتم قياسه ضوئياً

3- التحليل الكيميائي الضوئي الكهربائي (ECLIA) Electro Chemiluminescence Immuno Assay أكثر دقة وسرعة ويعتمد على أجسام مضادة تحمل علامات كهربائية ضوئية ويتم قياس الإشارة الناتجة (160).

3.7.1. أنماط اختبار D-dimer:

يجرى الاختبار بأحد نمطين: كمي أو نصف كمي وكل منهما يعتمد على طريقة مختلفة من التحليل وبحسب الإمكانيات الموجودة في المخبر.

الاختبار الكمي (Quantitative D-dimer test): يعطي هذا الاختبار قيمة رقمية دقيقة لتركيز D-dimer في البلازما مثلاً 500 نانوغرام/ مل (153)

- ✓ ويستخدم في المستشفيات والمختبرات المتقدمة، ومن أهم الطرق المستخدمة في الاختبار الكمي هي التحليل المناعي الأنزيمي والتحليل الكيميائي الكهربائي الضوئي، وتكون النتائج دقيقة وقابلة للمقارنة بالمعايير المرجعية وتستخدم لتقييم شدة الحالة وتطور العلاج.
- ✓ الاختبار نصف الكمي (Semi Quantitative D-dimer test): يعطي نتيجة على شكل درجات أو نطاقات بدلاً من قيمة دقيقة مثال: سلبي – منخفض- متوسط- مرتفع ومن أهم الطرق المستخدمة طريقة التراص اللّاتكسي التي تعتمد على مدى التراص البصري بين جسيمات اللّاتكس وD-dimer، وهو أقل دقة من الاختبار الكمي ولا يستخدم في القرارات السريرية السريعة (160).

4.7.1. أهمية D-dimer في الخثار:

يلعب D-dimer دوراً حاسماً في تشخيص ومتابعة حالات الخثار الوريدي العميق (VTE) والصمة الرئوية (PE) وتزداد أهميته في الوقت الحالي حيث أنه مؤشر لتقييم المخاطر واتخاذ القرارات العلاجية. (152)

- ✓ **الاستخدامات السريرية الحديثة ل D-dimer في الخثار:**

1- التنبؤ بمخاطر الخثار في المرضى المنومين في وحدة العناية المشددة: أظهرت الدراسات أن المرضى المنومين الذين لديهم مستويات مرتفعة من D-dimer عند الدخول كانوا أكثر عرضة بثلاث أضعاف لتطور التهاب الوريد الخثاري Venous Thromboembolism (VTE) خلال 90 يوماً مقارنة بالمرضى ذوي المستويات المنخفضة، مما عزّز إدراج D-dimer في نماذج تقييم المخاطر والقدرة على التنبؤ بالخثار وتحديد الحاجة للوقاية المعتمدة. (161)

2- تقييم شدة وتنبؤات الخثار الوريدي الدماغي: أظهرت دراسة استعادية أن نسبة D-dimer إلى الفيبرينوجين (D-dimer/Fibrinogen Ratio) قد تكون مؤشراً جديداً لتقييم شدة وتنبؤات الخثار الوريدي الدماغي الحاد مما يساعد في توجيه القرارات العلاجية. (162)

3- تحديد الحاجة للعلاج المضاد للتخثر: أظهرت الدراسات أن المرضى الذين لديهم مستويات مرتفعة من D-dimer بعد إيقاف العلاج بمضادات التخثر (مثل VKAs أو DOACs) معرضون لخطر أعلى لتكرار VTE مما يشير إلى أهمية استخدام D-dimer كوسيلة لتحديد الحاجة للعلاج الممتد. (161)

4- تقييم مخاطر النزف والمضاعفات الإقفارية بعد التداخلات القلبية: في دراسة أجريت على مرضى يعانون من الرجفان الأذيني خضعوا لإجراءات تداخلية قلبية، ارتبطت المستويات المرتفعة لـ D-dimer بزيادة خطر الأحداث الوعائية القلبية والنزف، مما يشير إلى أهمية D-dimer في تقييم المخاطر في هذه الفئة من المرضى. (163)

8.1. الثرومبوإيلاستوغرافي Thromboelastography (TEG).

هو اختبار متخصص يحمل ميزات إضافية إيجابية عن كل الفحوص والاختبارات المخبرية السابقة، وهو يوجّه نحو نقل عناصر الدم وقد تم اعتباره ذو فائدة كبيرة للاستخدام عند مرضى عمليات جراحة القلب منذ عام 1990. (164)

يقيس TEG قابلية كامل الدم لتشكيل الخثرة Clot ودراسة الخواص اللزوجية لعينة الدم خلال فترة التخثر(قياس مرونة الخثرة)، والفوائد الأساسية لجهاز TEG هي:

- تقييم جوهري لقابلية الدم للتخثر يتضمن شلال التخثر، وظيفة الصفيحات، ونظام انحلال الفيبرين بوقت سريع وقياسي لتقييم الحاجة لنقل الدم ومنتجاته.
- تشخيص حالات النزف بسبب اعتلال التخثر.
- توجيه علاج النزف وتحديد الحاجة لنقل منتجات الدم والحد من استخدام منتجات الدم.
- توجيه العلاج بالأدوية المضادة للتخثر أو توقع فائدة العلاج بها.
- توجيه استخدام الأدوية المضادة لانحلال الفيبرين فهو يقيس التركيز الأصغري الفعال الذي يبدأ عنده انحلال الفيبرين. (165-167)

إن استخدام TEG في عمليات جراحة القلب يتم تحديد معطيات تعمل على تصحيح اضطرابات نظام الإرقاء بشكل سريع حيث يحدث النزف أثناء العمل الجراحي وفي فترة بعد جراحة القلب ويمكن توجيه نقل الدم والبلازما والصفيحات ويحسّن النتائج وينقص عودة الإجراء الجراحي بسبب النزف. (168)

9.1. إدارة الدم لدى المريض Patient blood Managment (PBM).

1.9.1. تعريف إدارة الدم لدى المريض:

إن مفهوم PBM بحسب تعريف منظمة الصحة العالمية هو مكوّن من مقاربة جراحية وتخديرية ودوائية تهدف إلى تدبير المريض وخدمته بالشكل الأمثل وبنوعية عالية (169)، وهو يتألف من ثلاث مكونات أساسية:

- ✓ ضبط مثالي لكتلة الدم في الجسم (blood mass)
- ✓ تقليل ضياع الدم إلى الحد الأدنى،
- ✓ وتحقيق ضبط مثالي لتحمل المريض لفقر الدم حيث يرتبط فقر الدم بنتائج سلبية بعد العمل الجراحي.

الهدف الأساسي من هذه الادوية تدبير فقر الدم والنزف عند مرضى جراحة القلب مع تقليل نقل الدم إلى الحد الأدنى ويتم تطبيقها في ثلاث فترات زمنية: قبل العمل الجراحي واثناء الجراحة وفي فترة بعد الجراحة خاصة في الجراحات النازفة بحسب توصيات عام2017(170) .

إن مقاربة PBM الحديثة لعام 2024 شملت أربع مراحل هامة من لحظة قبول المريض، فترة قبل الجراحة، أثناء الجراحة، وفترة بعد العمل الجراحي: في البداية يتم تقييم المريض والفحص السريري الدقيق ومعرفة السوابق المرضية والدوائية وتقييم عوامل الخطر لحدوث النزف وهل يوجد فقر دم،

في المرحلة الثانية وتشمل التحضير قبل الجراحة أو استراتيجية قبل الجراحة وتشمل:

1- تحديد المريض الذي لديه خطر عالي للنزف والتدبير المباشر بحسب التوصيات الحديثة للأدوية المضادة للتخثر والمضادة لالتصاق الصفيحات

2- الوصول لرقم خضاب جيد ومثالي optimization مع تعداد صفيحات الدم وعيار الفيبرينوجين.

3- إجراء اختبار وظيفة الصفيحات وهو مؤشر هام لإمكانية حدوث النزف أثناء الجراحة،

المرحلة الثالثة وتشمل التدبير أثناء الجراحة لتقليل حدوث النزف:

1- يجرى تقليل التمديد الدموي بانقاص حجم السائل الأولي وهي توصية هامة(171)،

2- ضبط الحرارة ومحاولة تجنب فرط انحلال الفيبرين مع الحد من نقل منتجات الدم قدر الإمكان.

3- استخدام مضادات حالات الفيبرين أثناء الجراحة (الترانكزاميك أسيد)

المرحلة بعد العمل الجراحي:

1- يوصى بنقل الفيبرينوجين (25-50mg/kg) عند مرضى النزف مع تركيز فيبرينوجين أقل من 1.5 غ/ل.

2- تدبير فقر الدم في الوقت المناسب مع نقل الصفيحات في حال استمرار النزف مع نقص في قيمة الصفيحات(172).

تمّ اعتماد PBM في معظم دول العالم منذ عام 2017 من قبل منظمة الصحة العالمية وتم إدراج الترانكزاميك أسيد من بين التوصيات الأخيرة لعام 2024 كتصنيف Class IA (173، 174).

2.9.1. التوصيات الحديثة لتدبير نقل منتجات الدم في جراحة القلب عند البالغين:

في عام 2024 م أصدرت الجمعية الأوروبية لجراحة القلب والصدر (EACTS) European Association for Cardiothoracic Surgery والجمعية الأوروبية لتخدير القلب (EACTAIC) European Association of Cardiothoracic Anesthesiology and Intensive care بالتعاون مع المجلس الأوروبي لأخصائيي تروية القلب European Board of Cardiovascular Perfusion (EBCP) إرشادات محدّثة لإدارة نقل منتجات الدم في جراحة القلب عند البالغين، تهدف هذه الإرشادات أو التوصيات إلى تحسين النتائج في جراحة القلب وتقليل الحاجة لنقل منتجات الدم من خلال تطبيق استراتيجية إدارة الدم لدى المريض (PBM) وتشمل هذه التوصيات:

- ✓ يجب تقييم فقر الدم قبل الجراحة ويوصى بإعطاء الحديد الوريدي أو الاريتروبويتين بحسب حالة كل مريض
- ✓ إيقاف الأدوية المضادة للتخثر أو المضادة لالتصاق الصفيحات الدموية قبل الجراحة بناء على تقييم النزف ومخاطر التخثر ويتم تقييم كل حالة بحسب وجود خطر النزف أو الخثار:

1-أستيل ساليسيليك أسيد ASA: مضاد التصاق صفيحات هام عند مرضى CVD ينقص خطر الخثار ويزيد احتمال حدوث النزف،

-يتابع العلاج به عند مرضى CABG في حال الجراحة الإسعافية أو في حال جراحة انتخابية ولا يوجد خطر كبير للنزف

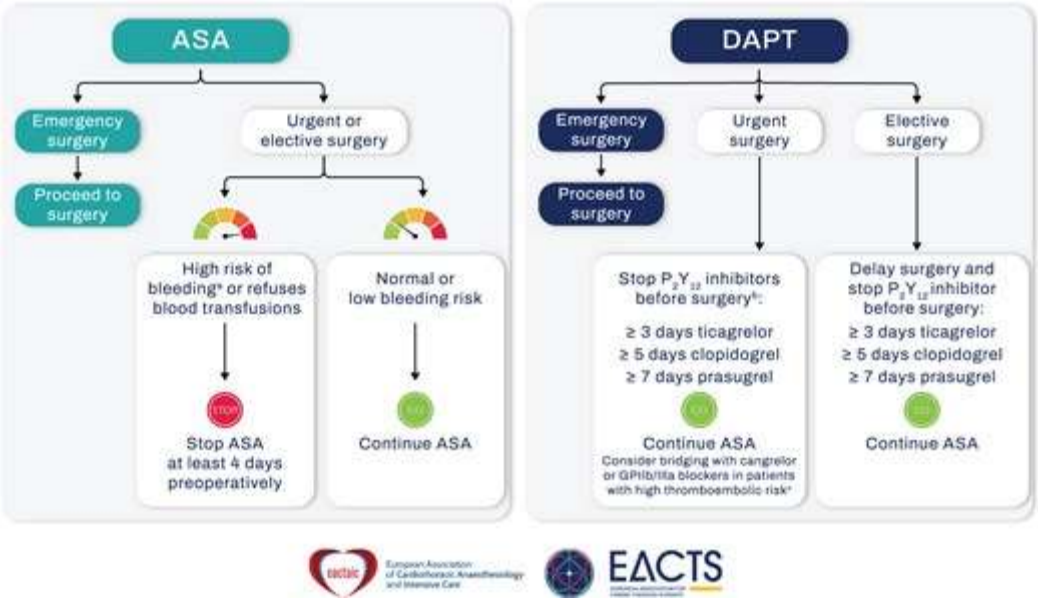
- يوقف 4 أيام قبل الجراحة على الأقل في حال وجود خطر للنزف أو توقع نقل منتجات الدم.

2- المرضى المعالجون ب DAPT (Dual Anti Platelet Therapy):

- يتابع العلاج به في حال الجراحة الإسعافية
- في حال الجراحة عاجلة: يتم إيقاف مثبطات P2Y12 قبل الجراحة

(3 أيام أو أكثر Ticagrelor – 5 أيام أو أكثر Clopidogrel – 7 أيام Prasugrel)

- في الجراحة الانتخابية توقف مثبطات P2Y12 قبل الجراحة بنفس الطريقة ويتابع ASA، يوضح المخطط التالي طريقة تدبير العلاج ب ASA– ADPT (172).



الشكل (5): طريقة إيقاف الأدوية المضادة للتخثر أو المضادة لالتصاق الصفيحات الدموية(172)

- ✓ تُستخدم تقنيات مثل إعادة تدوير الدم الذاتي (Cell Selvage) وهي تقنية يتم فيها جمع الدم المفقود أثناء الجراحة من موقع النزف باستخدام جهاز شفط معقم ومن ثم تصفيته وتنقيته من الشوائب والأنسجة غير المرغوبة وبعد ذلك يتم عملية فصل مركزي وغسيل ثم تعاد كريات الدم الحمراء للمريض عن طريق الوريد مما يقلل الحاجة لنقل دم خارجي بحسب الدراسات (175).
- ✓ بعد العمل الجراحي يتم مراقبة النزف بدقة وتقييم الوقت المناسب لاستئناف الأدوية المضادة للتخثر بالتوازن بين مخاطر النزف والخثار. (10)

3.9.1. معايير نقل مكونات الدم في جراحة القلب:

- ✓ عتبة الهيموغلوبين: يوصى باتباع استراتيجية نقل دم محافظة Restrictive transfusion، وهي توصية قوية ويجب الحفاظ على خضاب الدم ≤ 7 غ/ دل خلال دارة القلب والرئة الصنعية ومن الأفضل قياس إشباع الدم الوريديMixed venous oxygen saturation (SVo2) خلال CPB والبدء بنقل الدم عندما يكون أقل من 68%(176)، والحفاظ على خضاب ≤ 8 غ/ دل بعد الخروج عن CPB، وبعد انتهاء الجراحة يعتمد نقل الكريات الحمر(عتبة النقل) بحسب كل مريض (تحقيق التوازن بين استهلاك الأوكسجين وتحريره للأنسجة)

إن الوصول إلى الخضاب_المستهدف_يتم تدبيره حسب حالة كل مريض مع مراعاة العمر والجنس ووجود عوامل أخرى مثل: الوظيفة القلبية، نقص الأكسجة، نوع العمل الجراحي، واستمرار النزف(172، 177).
الوصول إلى خضاب مثالي قبل الجراحة يحد من نقل الدم خلال وبعد الجراحة (178).
البلازما الطازجة المجمدة (FFP): لا يوصى بالاستخدام الروتيني وتنقل للمريض عند وجود نقص حجم واضح أو بعد عمليات جراحة القلب في حالات النزف المستمر مع نقص عوامل التخثر وبحسب نوع العمل الجراحي القلبي(179)، يمكن إعطاء Prothrombin complex concentrate(PCC) بعد الجراحة في حالات النزف الشديد (20–30 IU/Kg) (180).

- ✓ الصفيحات الدموية: يوصى باستخدام الصفيحات الدموية في حال النزف النشط بعد جراحة القلب ولا ينصح بالاستخدام الوقائي للصفيحات الدموية في حال نقص الصفيحات الدموية بدون وجود نزف واضح (10)، يجب اعتماد نقل الصفيحات في حال استمرار النزف لدى المريض مع تعداد صفيحات أقل من 50 ألف/ملم^3 أو عند المرضى المعالجين بالأدوية المضادة لالتصاق الصفيحات ولديهم اختلاطات نزفية بعد الجراحة، من الضرورة الحفاظ على تعداد صفيحات طبيعي قبل الجراحة ووظيفة طبيعية وماتزال الحاجة لدراسات أكبر حول نقل الصفيحات الدموية في جراحة القلب (181).

4.9.1. توصيات إضافية:

- يمكن استخدام اختبارات مثل TEG لتوجيه قرارات نقل الدم وتقليل الحاجة لنقل الدم.
- يُوصى بنقل الدم المتبقي في الدارة Pump بعد انتهاء CPB حيث يساهم بتحسين خضاب الدم وارتفاع رقم الصفيحات الدموية ورقم الفيبرينوجين(182).
- الاستخدام الوقائي للترانكزاميك أسيد موصى به بقوة لإنقاص النزف والحد من نقل منتجات الدم(183)
- يُوصى بتطبيق برامج شاملة لإدارة الدم بقيادة فرق متعددة الاختصاصات للحد من النزف واستخدام منتجات الدم (184).

10.1. الترانكزاميك أسيد Tranexamic acid.

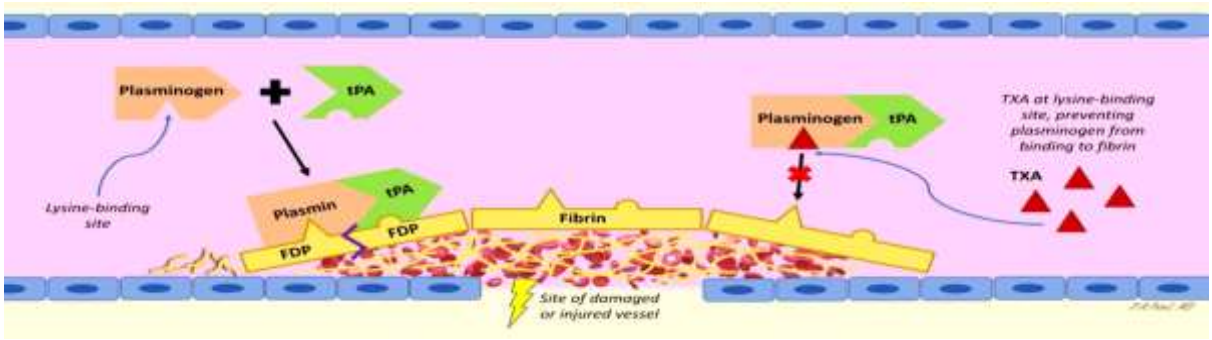
مضاد انحلال فيبرين صنعي وصف للمرة الأولى عام 1960 لإنقاص النزف المهدد للحياة (185)، وقد تم اعتماده من قبل منظمة الصحة العالمية (WHO) في الوقت الحالي من بين قائمة الأدوية الأساسية (186)، وكذلك من قبل FDA في الولايات المتحدة لمرضى الناعور وأجريت دراسات عديدة لاستخدامه بجرعات مختلفة في الرضوض الحادة، تدبير النزف بعد الولادة، النزف الهضمي وعند حدوث النزف أثناء العمل الجراحي. (187)

- **التركيب الكيميائي:** Trans-4-aminomethyl cyclohexane-1-carboxylic-acid
- **الوزن الجزيئي:** 157.213
- **الصيغة الجزيئية:** C8H15NO2 (188)

الشكل (6): صيغة الترانكزاميك أسيد

- **آلية العمل:** من مشابهات اللّايزين Lysine (وهو حمض أميني أساسي)، له إلفة عالية للبلاسمينوجين (وهو بروتين يُنتج في الكبد)، بشكل عام يرتبط البلاسمينوجين الى الفيبرين في موقع ارتباط اللايزين ويتحول

بوجود مفعّل البلاسمينوجين النسيجي إلى بلاسمين (الأنزيم الحال للفيبرين)، ويسبب الترانكزاميك أسيد حصار موقع ارتباط اللّايزين ويمنع عملية ارتباط البلاسمينوجين إلى جزيئات الفيبرين وبالتالي فهو يثبط انحلال الفيبرين وينافس اللّايزين على مواقع ارتباطه لذلك يلعب اللّايزين كموقع ارتباط حاسم للبلاسمينوجين والبلاسمين مما يتيح بدء عملية انحلال الفيبرين (189)، ويوضح الشكل (7) آلية عمل الترانكزاميك أسيد. تسبب الجرعات العالية حصار غير تنافسي للبلاسمين، فعاليته المضادة لانحلال الفيبرين لها ثباتية أكثر وتدوم لوقت أطول من حمض أمينوكابرويك أسيد(4)،



الشكل (7): آلية عمل الترانكزاميك أسيد(190، 191)

1.10.1. الحرائكية الدوائية:

الترانكزاميك أسيد TXA وزنه الجزيئي منخفض، منحل بالماء، يرتبط بالبروتين بنسبة 3% بعد الحقن الوريدي وهي نسبة منخفضة تدل على فعاليته ويصل إلى ذروة تأثيره بعد ساعة من بدء التسريب، ونصف عمره في البلازما وسطيا ساعتان، حجم التوزع حوالي 9–12 ليتر، أقوى ب 6–10 مرات كمضاد لانحلال الفيبرين من مضادات انحلال الفيبرين الأخرى (ايبسلون أمينو كابروئيك أسيد)، له تأثيرات مضادة للالتهاب بتثبيط تحرر الببتيد الفعّال وعائياً (192)، يطرح 95% منه بشكل غير متبدل في البول وكمية ضئيلة متبقية تستقلب في الكبد وتكون تصفيته بشكل تناسب عكسي مع رقم الكرياتينين (193)، لا يزول الترانكزاميك أسيد بالديلزة ويجب إنقاص الجرعة عند مرضى القصور الكلوي (194)

يعبر الترانكزاميك أسيد الأنسجة كالأغشية الزليلية (المفصلية) والمشيمة والحاجز الوعائي الدماغي (191)، ويسبب الترانكزاميك أسيد اضطرابات في الرؤية في بعض الحالات واضطرابات هضمية ومن أهمها الغثيان والإقياء خاصة عند الحقن السريع أو الاستخدام لفترة طويلة.(4)

2.10.1. طرق استخدام الترانكزاميك أسيد.

- ✓ الطريق الوريدي: للوقاية ولتدبير النزف في العمليات النازفة.
- ✓ الطريق الإنشاقي: لعلاج حالات نفث الدم (التي تزيد عن 200 مل/24 سا).
- ✓ الطريق الفموي: للوقاية من النزف
- ✓ الطريق العضلي.

3.10.1. الأشكال الدوائية.

- ✓ أمبول 500 ملغ بتركيز 100ملغ/مل كل أمبولة 5 مل .
- ✓ كبسول أو حب للاستخدام الفموي(عيار 500 ملغ).
- ✓ يحفظ في درجة حرارة الغرفة بعيداً عن الضوء والرطوبة.

4.10.1. تأثيره على الجملة العصبية المركزية.

- ✓ التركيز الأعظمي له في السائل الدماغي الشوكي هو 10% من التركيز البلازمي ويتم الوصول إليه بعد 3-5 ساعات من ذروة التأثير في البلازما. (195)
- ✓ يسبب اختلاجات مرتبطة بالجرعة (196)، ويرتبط حدوث الاختلاجات بزيادة حدوث الهذيان وزيادة فترة الاستشفاء بمقدار الضعف وزيادة نسبة الوفيات. (197)

من أهم العوامل التي تزيد نسبة حدوث الاختلاجات: زيادة الجرعة – المريضات الإناث – المسنون فوق 70 عام – وجود اضطراب في الوظيفة الكلوية – زيادة مدة الجراحة والعمليات التي تتطلب إيقاف الدوران.

تحدث الاختلاجات عادة أول 5–8 ساعات بعد الجراحة خلال فترة الصحو من أدوية التخدير في العناية المشددة وتدوم نوبة الاختلاج عدة دقائق (198)، تشخيص النوبة الاختلاجية يثبت باستخدام تخطيط الدماغ الكهربائي في فترة بعد العمل الجراحي وبواسطته يمكن التمييز بين الارتعاش وفرط المقوية العضلية والاختلاجات، ويمكن كشف الاختلاجات غير الملاحظة سريرياً في فترة استمرار تهدئة المريض في العناية المشددة. (199)

إن ارتفاع تركيز TXA في السائل الدماغي الشوكي يفشل في الانخفاض في بعض الحالات ويستمر في الارتفاع عكس ما يحدث للتركيز البلازمي حيث ينخفض تركيزه بسرعة بعد إيقاف التسريب (200)، ويثبط الترانكزاميك أسيد مستقبلات الغابا والغليسين وبالتالي ينقص عتبة الاختلاج ويرتبط هذا التأثير بالجرعة المستخدمة، وحتى عند تجاوز عتبة الاختلاج لا يلاحظ الاختلاج سريرياً لأن المريض يكون تحت تأثير أدوية التخدير. (200)

5.10.1. الترانكزاميك أسيد وانحلال الفيبرين.

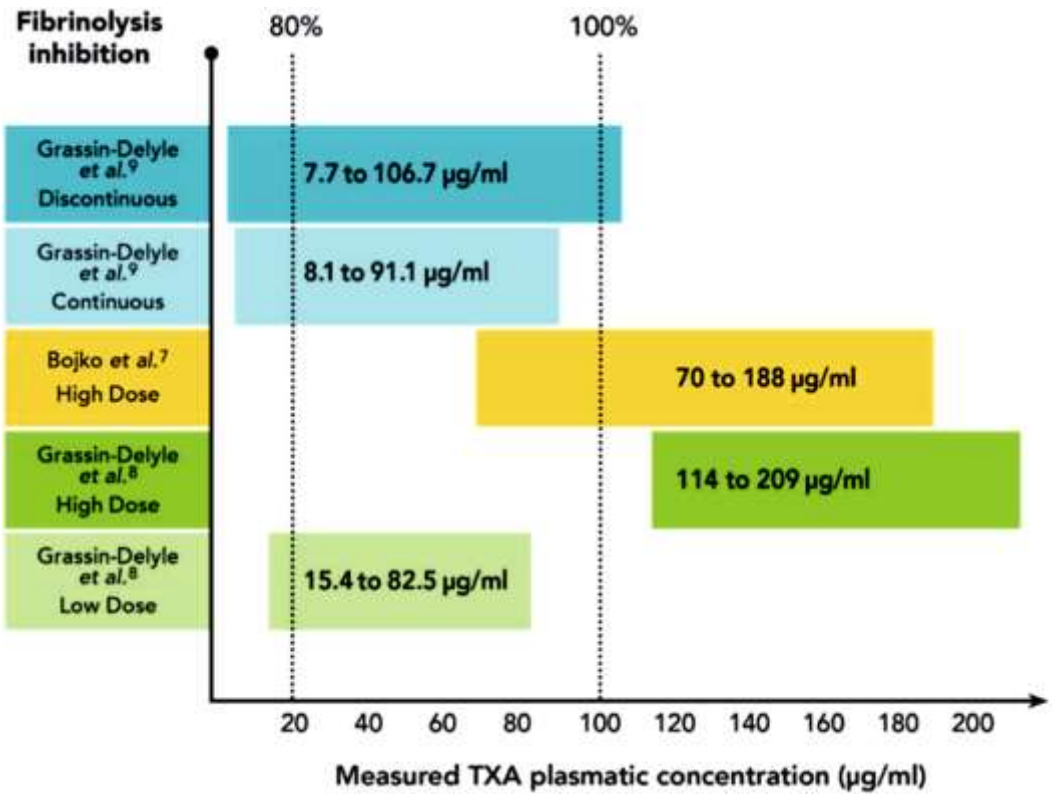
استخدمت مضادات حالّات الفيبرين (مماثلات اللّايزين) وهي الترانكزاميك أسيد وايبسيلون امينو كابروئيك أسيد لإنقاص ضياع الدم حول العمل الجراحي في الجراحات النازفة كجراحة القلب، حيث يمكن استخدام مضادات حالّات الفيبرين قبل شق الجلد في جراحة القلب حيث يحدث انحلال الفيبرين (Fibrinolysis) مع شق الجلد أو القص أو التامور أو عند استخدام دارة القلب والرئة الصنعية (5)، وأشارت الدراسات إلى أهمية استخدام الترانكزاميك أسيد قبل شق الجلد وخاصة قبل إعطاء الهيبارين أو قبل بدء CPB (201، 202)، ومن غير الحاجة الاستمرار به في فترة بعد انتهاء العمل الجراحي بحسب الدراسات حيث تنخفض تراكيز الدواء وتصبح غير فعالة من ناحية تخفيض النزف. (203)

يمر انحلال الفيبرين بمرحلتين: الأولى هي تفعيل البلاسمينوجين والثانية هي بدء انحلال الفيبرين، يحقق نظام انحلال الفيبرين التوازن بين التخثر وانحلال الفيبرين وعند حدوث خلل في هذا التوازن قد يحدث النزف أو الخثار، وإن تركيز الترانكزاميك أسيد في البلازما بين 10–20 ميكروغرام/مل يُعتقد أنه يثبط حوالي 80% تقريباً

من انحلال الفيبرين بحسب الدراسات، أما الجرعة العالية 100 ميكروغرام/مل فهي تثبط انحلال الفيبرين بشكل كامل (204)، وفي إحدى الدراسات تبيّن أن تركيز الترانكزاميك أسيد 6.54 مكغ/مل فعّال لتثبيط انحلال الفيبرين عند الولدان بينما تركيز 17.5 مكغ/مل فعّال لتثبيط انحلال الفيبرين عند المرضى البالغين. (5)

أجريت العديد من الدراسات لقياس تأثير TXA الوريدي وتأثيره على الفعالية الحالّة للفيبرين وما تزال الحاجة لدراسات أكبر لمعرفة التركيز الأصغري من الترانكزاميك اسيد في البلازما والذي يعتبر جرعة مثالية لتقليل انحلال الفيبرين بالدرجة المطلوبة.

تمّ قياس درجة انحلال الفيبرين في هذه الدراسات باستخدام جهاز ثرومبوايلاستوغرافي (TEG) (165)، والشكل (8) يوضح التراكيز البلازمية المقاسة للترانكزاميك أسيد مع استخدام جرعات مختلفة للدواء حيث بينت نتائج هذه الدراسات أن استخدام الجرعة المنخفضة نتج عنه تركيز بلازمي ل TXA بين 15.4–82.5 مكغ/مل بينما بلغت تراكيز TXA المقاسة في البلازما 114–209 مكغ/مل عند استخدام الجرعة العالية.



الشكل (8): التراكيز البلازمية المقاسة للترانكزاميك أسيد في البلازما بالجرعات المختلفة(5)

- **الجرعة العالية:**

✓ 30 ملغ/كغ تحميل، 2ملغ/كغ على الدارة، 16 ملغ/كغ/سا استمرارية حتى نهاية العمل الجراحي.

✓ 10 ملغ/كغ تحميل، 10 ملغ/كغ مع الدارة،1 ملغ/كغ/سا استمرارية حتى نهاية العمل الجراحي.

✓ 10 ملغ/كغ تحميل،10 ملغ/كغ مع الدارة، 10 ملغ/كغ/سا استمرارية حتى نهاية العمل الجراحي.

- **الجرعة المنخفضة:**

✓ 10 ملغ/كغ تحميل، 1 ملغ/كغ مع الدارة، 1 ملغ/كغ/سا استمرارية حتى نهاية العمل الجراحي.

تسبب الجراحة أذية الأنسجة وتفعيل المتلازمة الالتهابية خاصة في عمليات جراحة القلب مع استخدام دارة القلب والرئة الصنعية (205، 206)، وتتصف هذه المتلازمة الالتهابية بتحرير وسائط قبل التهابية أو سيتوكينات Proinflammatory cytokines (207)، ويسبب ذلك حدوث هبوط في الضغط أو ارتفاعه، ارتفاع مستويات انتيرلوكين 6 –انتيرلوكين 8 مما يزيد اذية الأعضاء (208، 209)، ويرفع نسبة حدوث الوفيات (210)، معظم الإجراءات لتقليل حدوث النزف في جراحة القلب ومنها استخدام TXA يساعد على تخفيف المتلازمة الالتهابية ويعتبر حدوث انحلال الفيبرين علامة على بدء المتلازمة الالتهابية الجهازية (211، 212)، يمكن أن يقلل تثبيط تفعيل البلاسمين من التثبيط المناعي وأذية الأنسجة بسبب تثبيط التفاعلات الالتهابية الهامة خلال الجراحة. (213، 214)

إن استخدام الترانكزاميك اسيد يمكن أن يقلل وبشكل نوعي من تسارع المتلازمة الالتهابية وتعديل الاستجابة المناعية في الجراحات الكبرى بحسب الدراسات (215، 216)، حيث تسبب الجراحات الكبرى أذية ليس فقط في مكان الجراحة وإنما سلسلة من الاختلاطات الهامة مثل الألم، التعب، رجفان أذيني، أذية كلوية حادة، مع خلل في الإدراك المعرفي. (217، 218)

2. الفصل الثاني: الطرائق وأفراد الدراسة.

1.2. منهج البحث Research Methodology.

- **تصميم الدراسة:** دراسة سريرية استباقية معشاة ثنائية التعمية – وحيدة المركز

Single center– double-blind randomized controlled trail

- **مكان الدراسة:** قسم التخدير والعناية المشددة في مشفى جراحة القلب الجامعي في دمشق.
- **زمان الدراسة:** من آذار 2022 وحتى آذار 2024.
- **المجتمع المستهدف:** مرضى عمليات جراحة القلب (مرضى عملية المجازات الاكليلية أو مرضى تصحيح الصمامات القلبية) في مركز جراحة القلب الجامعي والمحققين لشروط الدراسة.
- **حساب حجم العينة:** تم حساب حجم العينة باستخدام معادلة روبيرت ماسون:

$$\boldsymbol{n = \frac{N}{[S^2 \times (N-1) \div Pq] + 1}}$$

حيث:

$\boldsymbol{n}$	حجم العينة
$\boldsymbol{N}$	حجم المجتمع
$\boldsymbol{S}$	قسمة الدرجة المعيارية المقابلة لنسبة دلالة 95% (وهي تساوي 1.96) على معدل الخطأ 0.05
$\boldsymbol{P}$	هي 50%
$\boldsymbol{q}$	q = 1- P = 50%

فبلغ حجم العينة 200 مريض حيث تم إضافة 20 مريض لتجنب الوقوع في الخطأ، تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين 100 مريض لكل مجموعة بطريقة 1:1

2.2. الاعتبارات الأخلاقية.

أعطي المرضى الذين انخرطوا في الدراسة الموافقة المستنيرة بعد إعلامهم أن المعلومات ستبقى سرية، وأنه سيتم ترميز المشاركين دون ذكر أسمائهم، وأنه لن يتم إعطاء أي دواء تجريبي من شأنه أن يؤذي المريض، وأن المريض لن يحصل على أي مقابل مادي، وأن رفض للمشاركة لن ينعكس سلبا بأي شكل من الأشكال على جودة الرعاية الصحية المقدمة له.

3.2. طريقة الإعتيان.

تمّ التوزيع على مجموعتين بشكل عشوائي حيث أن المريض الذي يدخل وتتم معاينته بالبداية يدخل في المجموعة الأولى (مجموعة الترانكزاميك أسيد) والمريض الثاني في المجموعة الثانية (مجموعة السيروم الملحي) وهكذا ...

مجتمع الدراسة هو مرضى عمليات جراحة القلب وفق معايير الإدخال المحددة، ولكل فرد من هذا المجتمع فرصة متساوية لاحتمالية أن يكون ضمن مجموعة الدراسة، إن الاختيار العشوائي للمرضى الذين تنطبق عليهم شروط الدراسة يضمن خفض نسبة التحيز والوصول إلى نتيجة الفرضية البحثية المطلوب.

4.2. معايير الاشتمال.

كل مرضى عمليات جراحة القلب الانتخابية بين عمر 30–60 عام سيخضعون لجراحة المجازات الاكليلية أو تبديل الصمامات القلبية لأول مرة.

5.2. معايير الاستبعاد.

- مرضى القصور الكلوي.
- مرضى جراحة القلب بدون استخدام دارة القلب والرئة الصنعية.

- الأمراض العصبية ومرضى الحوادث الوعائية الدماغية سابقاً.
- سوابق التهاب وريد خثاري أو صمة رئوية أو احتشاء قلب خلال 3 أشهر السابقة.
- مرضى الاضطرابات النزفية ونقص الصفيحات.
- فترة العمل الجراحي الطويلة (أكثر من 5 ساعات).
- النزف الشديد والحاد الذي يتطلب التداخل الجراحي (اختلاط عمل جراحي).
- جراحة القلب الإسعافية.

6.2. طريقة العمل.

1.6.2. المرحلة الأولى: تحضير المريض قبل الجراحة:

يتطلب تقييماً دقيقاً وشاملاً لضمان أقصى درجات الأمان وتقليل المخاطر المحتملة.

- **أولاً: التقييم الطبي الشامل:**

1- التاريخ المرضي الكامل ويتضمن السؤال عن الأمراض المزمنة (السكري، ارتفاع ضغط الدم، أمراض الرئة، الكلى)، تاريخ الجراحة السابقة خاصة القلبية أو الصدرية، الحساسية تجاه الأدوية، وجود سوابق نزفية، أدوية يتناولها المريض: مضادات تخثر أو أدوية الضغط والسكري.

2- الفحص السريري: يشمل تقييم الحالة العامة، العلامات الحيوية، فحص القلب والرئتين، الجلد، الأطراف.

3- الفحوصات المخبرية: تشمل فحوصات الدم: CBC، وظائف الكلى والكبد، شوارد الدم، سكر الدم، البولة والكرياتينين، PT/INR، PTT، الكشف عن التهاب الكبد الوبائي باختبار، HBsAg وAnti-HCV إضافة إلى الزمرة الدموية وتحضير وحدات دم احتياطية مع البلازما والصفيحات، عيار الفيبرينوجين عند وجود عامل خطر لحدوث النزف.

4- إجراء ايكو دوبلر للشرايين السباتية لمعرفة وجود تضيق فيها خاصة بوجود عوامل خطر مرافقة.

5- الفحوصات التشخيصية: تخطيط القلب الكهربائي، ايكو القلب Echocardiography، قثطرة قلبية تشخيصية، صورة صدر، حسب الحاجة MRI (219)

- **ثانياً: تحضير ما قبل الجراحة:**

1- تعديل الأدوية: يُجرى إيقاف الأدوية المضادة للتخثر (مثل الوارفارين أو الكلوبيدوغريل) قبل الجراحة، لا حاجة لإيقاف الاسبرين، استمرار بعض أدوية الضغط مثل حاصرات بيتا، تنظيم مستوى السكر وضغط الدم.

2- تحضير نفسي وطمأنة المريض: شرح تفاصيل الجراحة والمخاطر المحتملة، طمأنة المريض والرد على تساؤلاته، توقيع نموذج الموافقة على الجراحة.

3- التأكد من سلامة الأسنان الموثّقة بالاستشارة السنية التخصصية لمرضى الصمامات القلبية.

4- إعطاء توصيات الصيام (8 ساعات عادة) والتأكد من توفر منتجات الدم.

5- إجراءات العناية في فترة بعد الجراحة (تُناقش قبلاً مع المريض وأهله): الإقامة في وحدة العناية المركزة، استخدام التنفس الاصطناعي، الحاجة للمراقبة اللصيقة للعلامات الحياتية والنتاج البولي وتخطيط القلب الكهربائي، مراقبة مشددة للنزف من مفجر الصدر. (219)

2.6.2. المرحلة الثانية: البدء بالتخدير العام:

أجري التخدير العام بإعطاء المريض فنتانيل Fentanyl حقن وريدي 10-15 مكغ/كغ في البدء مع منوّم وريدي بروبوفول Propofol بشكل تدريجي لمنع هبوط الضغط مع استخدام السيس أتراكوريوم Cis atracurium للإرخاء العضلي الأقل تأثيراً على الجهاز القلبي الوعائي ثم أُجري التنبيب الرغامي بانبوب رغامي قياس 7.5-8 ملم مع وضع قثطرة مركزية في الوريد الوداجي الباطن، تم تحضير دارة القلب والرئة الصنعية من قبل الفيزيائي المختص بـ CPB بتحميل السائل الأولي وهو مكون من محلول رينجر لاكتات مع هيبارين ويضاف الدم عند وجود فقر دم لدى المريض.

تم سحب غازات دم شريانية ABG للتأكد من رقم Ph وحالة التوازن الحامضي القلوي قبل البدء ورقم الهيماتوكريت مع تحضير هيبارين Heparin 350 وحدة لكل كيلوغرام من الوزن تُعطى للمريض في فترة وضع القنيات (توضع عادة قنيتان وريديتان في الأذين الأيمن وقنية في الأبهر) يعطى الهيبارين في الوريد المركزي من قبل طبيب التخدير، ويعاير زمن التخثر المفعّل Activated clotting time (ACT) بعد3 دقائق من إعطاء

الهيبارين للتأكد من الوصول إلى 480 ثانية قبل بدء الجراحة لمنع حدوث الخثار ومع بدء دارة القلب والرئة الصنعية استمر التخدير العام بأدوية التسريب الوريدي عبر محقنة مع مراقبة الضغط الشرياني مع إيقاف التهوية الآلية.

لإعطاء الترانكزاميك أسيد تمّ تقسيم المرضى إلى مجموعتين:

- **المجموعة الأولى:** 100 مريض أُعطي الترانكزاميك أسيد بجرعة تحميل 10 ملغ/كغ ضمن 25 مل سيروم ملحي خلال 15–30 دقيقة مع بدء التخدير ويتابع تسريب وريدي بجرعة 1 ملغ/كغ/سا ضمن محقنة 50 مل تحوي سيروم ملحي مع TXA حتى نهاية العمل الجراحي (إغلاق القص) ويتم التسريب من خلال قثطرة وريد محيطي مع إعطاء 1ملغ/كغ مع السائل الأولي لدارة القلب والرئة الصنعية.
- **المجموعة الثانية:** يعطى سيروم ملحي 25 مل حقن وريدي خلال 15–30 دقيقة ثم تسريب وريدي ل 50 مل سيروم ملحي ضمن محقنة من خلال وريد محيطي حتى نهاية العمل الجراحي مع إعطاء 1 ملغ/كغ على السائل الأولي لدارة القلب والرئة الصنعية نفس جرعة المجموعة الأولى.

تمّ عيار D-dimer ثلاث مرات: مع بدء التخدير وهو الرقم الأولي– بعد ساعة من تسريب TXA –، وفي نهاية العمل الجراحي (إغلاق القص)، لإجراء اختبار D-dimer تُسحب عينة دم وريدية ويكون الدم المسحوب على انبوب صوديوم سيترات مثل PT، والجهاز المستخدم لإجراء الاختبار هو ايكروما I-chroma، الحصول على النتيجة يستغرق 15 دقيقة، المجال الطبيعي لـ D-dimer هو أقل من 500 نانوغرام/مل أي أقل من 0.5 ملغ/مل، التحويل من نانوغرام إلى ملغ يتم بالتقسيم على ألف.

ومع انتهاء الإجراء الجراحي وفي مرحلة الإرقاء وبعد التأكد من استقرار العلامات الحياتية للمريض أُعطي بروتامين سلفات لمعاكسة تأثير الهيبارين بشكل تدريجي (1ملغ بروتامين لكل 100 وحدة هيبارين)، وتم معايرة ACT بعد الانتهاء من إعطاء البروتامين للتأكد من العودة إلى الرقم الأولي.

بعد انتهاء العمل الجراحي نُقل المريض إلى العناية المشددة وتم مراقبة النزف من مفجر الصدر كل ساعة أول 6 ساعات ثم كل 6 ساعات ولمدة 24 ساعة وتم المقارنة بين المجموعتين من ناحية الحاجة لنقل

منتجات الدم أول 24 ساعة(تم نقل الكريات الحمر عند انخفاض الخضاب تحت 10 غ/دل والبلازما عند استمرار النزف وبحسب نوع العمل الجراحي القلبي والصفيحات عند استمرار النزف مع نقص تعداد الصفيحات أقل من 50 ألف/ملم) وقرار نقل منتجات الدم يعتمد على رقم الهيموغلوبين والعلامات الحيوية والعمر وحالة المريض العامة حيث أن البروتوكولات الحديثة تعتمد استراتيجية محافظة في نقل الدم (Restrictive transfusion strategy) وتمّ تسجيل حدوث اختلاطات نقل الدم مع مراقبة الخضاب والصفيحات كل 6 ساعات ورقم الكرياتينين بعد 12 ساعة من الجراحة ومدة البقاء على التهوية الآلية وفي العناية المشددة، حيث تمّ استبعاد مريض النزف الشديد الذي احتاج عودة الكشف الجراحي، وخلال فترة وجود المريض في العناية المشددة تم المقارنة بين المجموعتين من ناحية الحوادث الخثارية (بالمتابعة السريرية لوجود ألم صدري أو ضيق في التنفس، تخطيط القلب الكهربائي، العلامات الحياتية، الخمائر القلبية خاصة التروبونين T ومتابعة حدوث ضعف مفاجئ في أحد الأطراف كالذراع أو الساق، تغير في مستوى الوعي أو عدم الاستيقاظ المتوقع بعد إيقاف أدوية التخدير، عدم تناسق في الوجه، صعوبة مفاجئة في الفهم أو النطق، اضطراب في الرؤية أو التوازن) وحدوث الوفيات في العناية المشددة وخلال فترة الاستشفاء.

7.2. المتغيرات المدروسة.

- ✓ كمية النزف من مفجر الصدر كل ساعة أول 6 ساعات.
- ✓ كمية النزف من مفجر الصدر كل 6 ساعات ولمدة 24 ساعة.
- ✓ الحاجة لنقل الدم وعدد وحدات البلازما والصفيحات المنقولة أول 24 ساعة بعد الجراحة.
- ✓ تغيرات قيم D-dimer خلال العمل الجراحي.
- ✓ المدة الزمنية لدارة القلب والرئة الصنعية.
- ✓ القيم المخبرية لخضاب الدم والصفيحات كل 6 ساعات بعد الجراحة.
- ✓ القيم المتوسطة للكرياتينين بعد 12 ساعة من الجراحة.

- ✓ اختلاطات نقل منتجات الدم.
- ✓ الحوادث الخثارية في العناية المشددة وخلال فترة الاستشفاء.
- ✓ مدة البقاء على التهوية الآلية.
- ✓ مدة البقاء في العناية المشددة.
- ✓ حدوث الوفيات.

8.2. مصادر المعلومات.

من المراقبة السريرية للمريض في العمليات وفي العناية المشددة، مراقبة مفجر الصدر كل ساعة، المتابعة المخبرية، واستجواب المريض والمتابعة السريرية.

9.2. الخطوات.

- تم إعداد استبيان مسبق لتسجيل المعلومات أثناء إجراء البحث موضح في الملحق 2.
- تمّ إجراء الدراسة على جميع المرضى المحققين لشروط الدراسة بحسب المعايير المطلوبة.
- تمت مراقبة ومتابعة المريض في العمليات والعناية المشددة وتسجيل النتائج.
- تمّ جمع البيانات ووضعها في جداول لتسهيل تحليلها واستخلاص النتائج المطلوبة.
- تمّ إجراء الدراسة الإحصائية وتحليل البيانات ووضعها ضمن جداول مع أشكال توضيحية توضح نتائج الدراسة بشكل جيد مع مقارنتها بالدراسات العالمية للوصول إلى النتائج المرجوة من البحث.
- كانت متطلبات الدراسة متوفرة في مشفى جراحة القلب الجامعي حيث أن الدواء (Tranexamic acid) موجود في المركز مع توفر جهاز آيكروما لإجراء اختبار الدي دايمر في قسم المخبر.

الأصناف المتوفرة من الترانكزاميك أسيد في مركز جراحة القلب الجامعي والتي استخدمت في البحث:

1- Tranexip وهو الاسم التجاري – مستورد من إيران = أمبول لونه شفاف 500 ملغ موجودة في 5 مل مُنتج من شركة Caspain Tamin

2- CELTRANZ وهو الاسم التجاري مُصنع من قبل شركة CELON LABs ومصدره الهند وهو أمبول، تحوي كل أمبولة 500 ملغ ترانكزاميك أسيد في 5 مل مع ماء معد للحقن وتخزن في درجة حرارة بين 15-30 درجة مئوية.

- تم المساعدة من قبل نفقات جامعة دمشق للبحث العلمي لإجراء تحليل D-dimer.

10.2. القوانين الإحصائية المستخدمة Statistical analysis.

- التحليل الاحصائي تم إنجازه باستخدام برنامج: IBM SPSS statistics (version25) (International Business Machines Corporation - Statistical Package for Social Sciences)
- برنامجي الإكسل والوورد من Microsoft Office 2019
- تضمن الإحصاء الوصفي مقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت للمتغيرات الكمية وتكرارات ونسب مئوية للمتغيرات الكيفية.
- تم استخدام الاختبارات التالية:

✓ اختبار Independent T Student لدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين مستقلتين مثلاً العمر بين مجموعتي الدراسة.

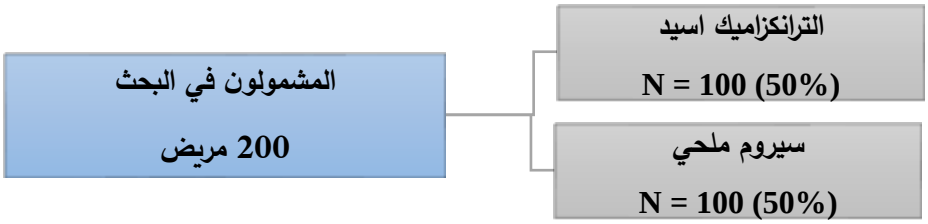
✓ اختبار Friedman Test للمقارنة بين متوسط عدة مجتمعات مرتبطة خلال فترة المتابعة بعدة أزمنة متتابعة مثل النزف.

✓ اختبار Chi-Square Or Fisher exact لدراسة العلاقة بين المتغيرات النوعية، اعتبرت النتائج هامة احصائياً مع p-value < 5%.

3. الفصل الثالث: النتائج.

1.3. حجم عينة البحث.

شملت عينة البحث 200 مريض من المرضى الخاضعين لجراحة المجازات الاكليلية أو تبديل الصمامات القلبية مع استخدام دارة القلب والرئة الصنعية في مشفى جراحة القلب الجامعي: 100 مريض لمجموعة TXA مقابل 100 مريض لمجموعة السيروم الملحي ويوضح الشكل (9) هذا التوزع:



الشكل (9): توزع المرضى بحسب مجموعتي الدراسة

2.3. دراسة المتغيرات الشخصية للمرضى.

تمت المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث المتغيرات الشخصية للمرضى فكانت كما يلي:

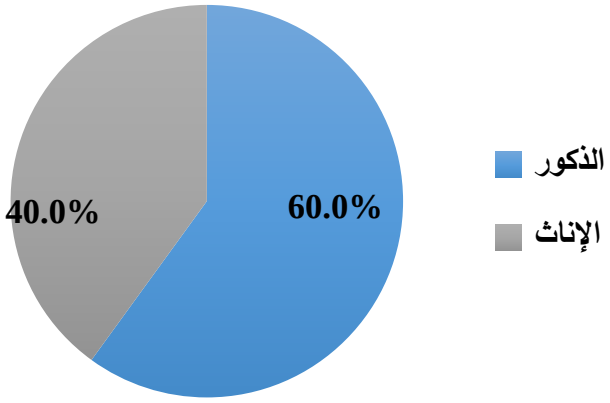
1.2.3. توزع المرضى بحسب الجنس.

تمّ تسجيل جنس كل مريض في استمارة المراقبة الخاصة به، فكان عدد الذكور 120 مريض من بين العدد الكلي لمرضى الدراسة بنسبة 60% وعدد الإناث 80 مريض بنسبة 40% من العدد الكلي للمرضى، والجدول (4) يوضح هذا التوزع:

جدول (4): توزع المرضى بحسب الجنس

الجنس	العدد	النسبة
الذكور	120	60%
الاناث	80	40%
المجموع	**200**	**100%**

الشكل (10): يوضح توزع عينة 200 مريض من جراحة المجازات الاكليلية أو تبديل الصمامات القلبية مع استخدام دارة القلب والرئة الصنعية بحسب الجنس:



الشكل (10): توزع عينة البحث بحسب الجنس

تمّ المقارنة بين المجموعتين من حيث الجنس حيث بلغ عدد الذكور 56 مريض في مجموعة الترانكزاميك أسيد مقابل 44 من الإناث بينما بلغ عدد الذكور 64 مريض في مجموعة السيروم الملحي مقابل 36 من الإناث وتبين عدم وجود فرق إحصائي بين المجموعتين من ناحية الجنس حيث بلغت P value = 0.2.

2.2.3. توزع المرضى بحسب الوزن.

تمّ تسجيل وزن كل مريض في الاستمارة الخاصة به وتمّ حساب المتوسط الحسابي لأوزان المرضى في كل مجموعة حيث بلغ متوسط الوزن للمرضى في مجموعة TXA 23 ± 74.58 كغ بينما في مجموعة السيروم الملحي بلغ متوسط الوزن 16.9 ± 77.38 كغ وتبين بالدراسة الإحصائية عدم وجود فرق إحصائي بين مجموعتي الدراسة من ناحية الوزن حيث P value = 0.09.

3.2.3. توزع المرضى بحسب العمر.

تمّ تسجيل العمر على استمارة كل مريض وبلغ المتوسط الحسابي للعمر في مجموعة TXA ± 47.50 9.8 سنة مقابل 8.3 ± 49.96 سنة في مجموعة السيروم الملحي، وكانت نتائج الدراسة الإحصائية عدم وجود فرق إحصائي بين المجموعتين P value = 0.4.

يوضح الجدول (5) فروقات التوزع الديموغرافية في عينة 200 مريض أجروا جراحة المجازات الاكليلية أو تبديل الصمامات القلبية مع استخدام دارة القلب والرئة الصنعية بحسب هذه الدراسة.

جدول (5): فروقات التوزع الديموغرافية في عينة 200 مريض خضعوا لجراحة القلب مع استخدام CPB

المتغيرات الديموغرافية	الترانكزاميك اسيد	سيروم ملحي	P-value
الجنس الذكور الإناث	56 (56%) 44 (44%)	64 (64%) 36 (36%)	**0.2**
العمر بالسنوات	47.50 ± 9.8	49.96 ± 8.3	**0.4**
الوزن (كغ)	74.58 ± 23.3	77.38 ± 16.9	**0.09**

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالمتغيرات الديموغرافية:

- ✓ بلغ عدد الذكور في مجموعة الترانكزاميك أسيد، السيروم الملحي على التوالي (56%) 56، (64%) 64 والإناث (44%) 44، (36%) 36.
- ✓ بلغ متوسط العمر في مجموعة الترانكزاميك أسيد 9.8 ± 47.50، وفي مجموعة السيروم الملحي 8.3 ± 49.96 كغ.
- ✓ بلغ متوسط الوزن في مجموعة TXA 23.3 ± 74.58 وفي مجموعة السيروم الملحي 16.9 ± 77.38 كغ.

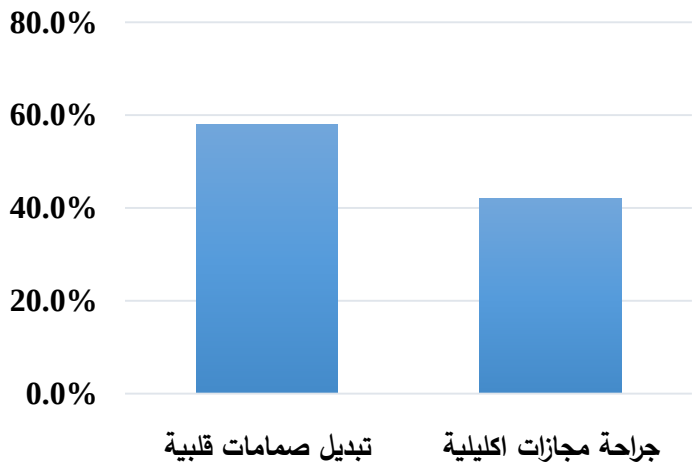
4.2.3. التوزع حسب نوع العمل الجراحي.

من بين 200 مريض خضعوا لجراحة القلب: (عملية المجازات الإكليلية، تبديل الصمامات القلبية) مع استخدام دارة القلب والرئة الصنعية بلغ عدد المرضى 84 مريض بنسبة 42% لجراحة المجازات الإكليلية مقابل 116 مريض بنسبة 58% لمرضى تبديل الصمامات القلبية، والجدول (6) يوضح هذا التوزع بحسب نوع العمل الجراحي لعينة البحث 200 مريض:

جدول (6): توزع المرضى (200 مريض) بحسب نوع العمل الجراحي

نوع العمل الجراحي	العدد	النسبة
تبديل صمامات قلبية	116	58%
جراحة مجازات اكليلية	84	42%
المجموع	**200**	**100%**

نلاحظ من الجدول السابق أن 58% وهم 116 مريض من المرضى كانوا تبديل صمامات قلبية و42% من المرضى كانوا مجازات اكليلية، حيث يبين الشكل (11) توزع عينة 200 مريض لجراحة المجازات الاكليلية أو تبديل الصمامات القلبية مع استخدام دارة القلب والرئة الصنعية حسب نوع العمل الجراحي.



الشكل (11): توزع عينة البحث حسب نوع العمل الجراحي

أما بالنسبة لنوع العمل الجراحي في كل مجموعة من مجموعتي البحث كان هناك 60 مريض بنسبة 60% في مجموعة TXA أجروا جراحة تبديل صمامات قلبية مقابل 40 مريض بنسبة 40% أجروا مجازات إكليلية بينما في مجموعة السيروم الملحي بلغ عدد المرضى الذين أجروا جراحة مجازات إكليلية 44 مريض بنسبة 44% مقابل 56 مريض وبنسبة 56% أجروا تبديل صمامات قلبية، ويوضح الجدول (7) هذا التوزع في كل مجموعة:

جدول (7): توزع المرضى في مجموعتي الدراسة بحسب نوع العمل الجراحي

نوع العمل الجراحي	الترانكزاميك اسيد	سيروم ملحي	P-value
مجازات اكليلية	40 (40%)	44 (44%)	**0.5**
تبديل صمامات قلبية	60 (60%)	56 (56%)	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بنوع العمل الجراحي حيث بلغت المجازات الاكليلية في مجموعة الترانكزاميك أسيد 40% مقابل 44% في مجموعة السيروم الملحي، في حين أن تبديل الصمامات القلبية كان الأعلى وبلغ 60% في مجموعة الترانكزاميك مقابل 56% في مجموعة السيروم الملحي وكانت P value = 0.5.

5.2.3. القيم المخبرية عند قبول المريض.

تمّ تسجيل القيم المخبرية لكل مريض قبل العمل الجراحي كقيم مبدئية لمجموعتي الدراسة وهي: الخضاب، تعداد الصفيحات، الكرياتينين، PT، PTT، للتأكد من جاهزية المريض قبل الجراحة ومن أجل المقارنة مع قيم بعد العمل الجراحي وخاصة أرقام الخضاب والصفيحات والكرياتينين، حيث تمّ مراقبة الخضاب كل 6 ساعات بعد الجراحة، الصفيحات كل 6 ساعات بعد الجراحة ورقم الكرياتينين بعد 12 ساعة من نهاية العمل الجراحي ويوضح الجدول (8) هذا التقييم المخبري:

جدول (8): القيم المتوسطة المخبرية قبل العمل الجراحي

المعالم المخبرية عند القبول	الترانكزاميك اسيد	سيروم ملحي	P-value
PLT	220.80 ± 57.7	220.18 ± 69.3	**0.9**
Cr	0.88 ± 0.2	0.91 ± 0.2	**0.2**
HB	13.43 ± 1.5	12.48 ± 1.7	**0.06**
PT	77.10 ± 11.5	79.56 ± 11.9	**0.1**
PTT	30.20 ± 5.2	29.02 ± 3.7	**0.2**

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالقيم المتوسطة للمعالم المخبرية قبل الجراحة:

- ✓ بلغ متوسط PLT قبل الجراحة في مجموعة الترانكزاميك أسيد 57.7 ± 220.80، مجموعة السيروم الملحي 69.3 ± 220.18.
- ✓ بلغ متوسط Cr قبل الجراحة في مجموعة الترانكزاميك أسيد 0.2 ± 0.88، مجموعة السيروم الملحي 0.2 ± 0.91.
- ✓ بلغ متوسط HB قبل الجراحة في مجموعة الترانكزاميك أسيد 1.5 ± 13.43، مجموعة السيروم الملحي 1.7 ± 14.48.
- ✓ بلغ متوسط PT قبل الجراحة في مجموعة الترانكزاميك أسيد 11.5% ± 77.10 مجموعة السيروم الملحي 11.9% ± 79.56.
- ✓ بلغ متوسط قيم PTT قبل الجراحة في مجموعة الترانكزاميك اسيد5.2 ± 33.20 وفي مجموعة السيروم الملحي .3.7 ± 34.02

6.2.3. تبدلات قيم D-dimer خلال الجراحة.

تمّ عيار D-dimer عند دخول المريض إلى العمليات مع بدء التخدير كرقم أولي (base line)، وبعد ساعة من بدء تسريب TXA وفي نهاية العمل الجراحي مع إغلاق القص، وتمّ مقارنة هذه القيم الثلاث لكل مريض وبين مرضى المجموعة الواحدة وبين المجموعتين، وتمّ حساب فروقات القيم المتوسطة لأرقام الدي دايمر في كل فترة زمنية، وكانت النتيجة انخفاض قيم D-dimer في مجموعة TXA بشكل تدريجي مع تسريب

الترانكزاميك أسيد بينما ارتفعت قيمه بشكل تدريجي عند أغلب المرضى في مجموعة السيروم الملحي، ويوضح الجدول (9) القيم المتوسطة للدي دايمر مع فروقاتها بين المجموعتين خلال فترات المتابعة المختلفة:

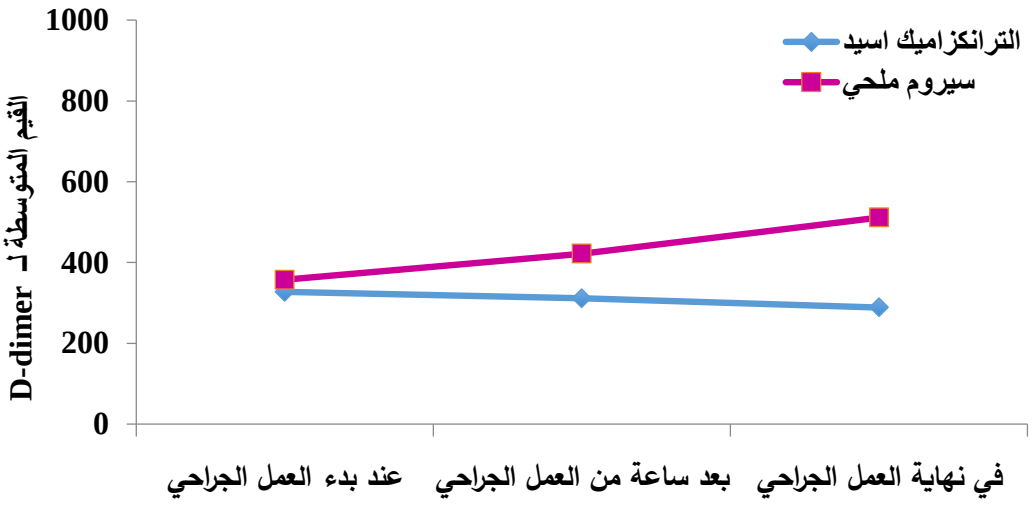
جدول (9): القيم المتوسطة لأرقام D-dimer خلال فترة المتابعة مقاسة ب نانوغرام/مل

الأزمنة	الترانكزاميك اسيد	سيروم ملحي	P-value
عند بدء العمل الجراحي	327.29 ± 219.5	357.44 ± 191.2	**0.6**
بعد ساعة من العمل الجراحي	311.25 ± 182.5	421.99 ± 139.2	**0.0001**
في نهاية العمل الجراحي	288.69 ± 151.3	511.62 ± 144.6	**0.0001**
P-value	**0.0001**	**0.0001**	

نلاحظ من الجدول السابق حدوث انخفاض في القيم المتوسطة لـ D-dimer في مجموعة الترانكزاميك أسيد بوجود فروقات ذات إحصائية، في حين أنه في مجموعة السيروم الملحي كان هناك ارتفاع في قيم D-dimer بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية وما بين المجموعتين في كافة النقاط الزمنية كانت هناك فروقات إحصائية ما عدا نقطة البدء.

- ✓ بلغ متوسط D-dimer عند بدء العمل الجراحي في مجموعة الترانكزاميك أسيد 219.5 ± 327.29، مجموعة السيروم الملحي 191.2 ± 357.44 وكانت P-value = 0.6.
- ✓ بعد ساعة من العمل الجراحي في مجموعة الترانكزاميك أسيد 182.5 ± 311.25، مجموعة السيروم الملحي 139.2 ± 421.99 وكانت P-value = 0.0001.
- ✓ في نهاية العمل الجراحي في مجموعة الترانكزاميك أسيد 151.3 ± 288.69، مجموعة السيروم الملحي 144.6 ± 511.62 وكانت P-value = 0.0001.

الشكل (12) يوضح القيم المتوسطة لـ D-dimer خلال فترات المتابعة المختلفة في عينة 200 مريضاً جراحة المجازات الاكليلية أو تبديل الصمامات القلبية مع استخدام دارة القلب والرئة الصنعية.



الشكل (12): القيم المتوسطة لـ D-dimer خلال فترات المتابعة المختلفة

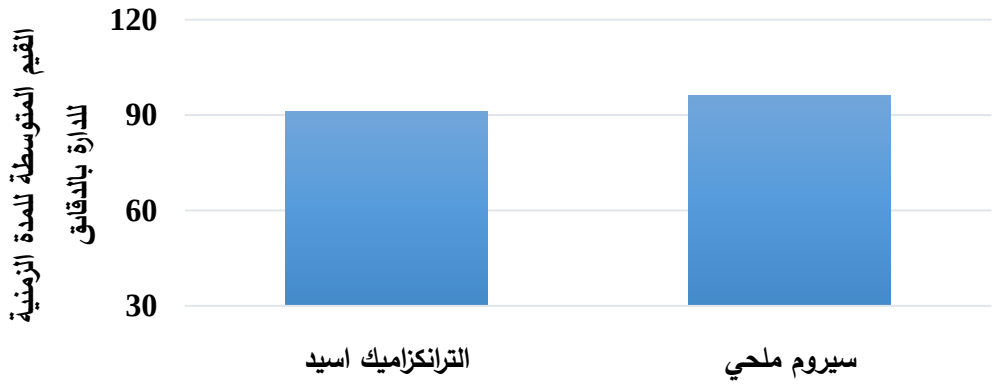
7.2.3. المدة الزمنية لدارة القلب والرئة الصنعية.

تمّ المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث المدة الزمنية لدارة القلب والرئة الصنعية في العينة البحثية وتمّ التسجيل على الاستمارة الخاصة بكل عمل جراحي مشمول بالدراسة، والجدول (10) يوضح القيم المتوسطة لزمن دارة القلب والرئة الصنعية وفق التالي.

جدول (10): القيم المتوسطة للمدة الزمنية لدارة القلب والرئة الصنعية

المدة الزمنية للدارة	الترانكزاميك اسيد	سيروم ملحي	P-value
Mean ± SD	91.22 ± 17.3 دقيقة	96.17 ± 14.3 دقيقة	**0.09**
Min - Max	80 - 110	88 - 120	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالقيم المتوسطة للمدة الزمنية للدارة مع p-value = 0.09 إلا أنها كانت أخفض في مجموعة الترانكزاميك اسيد، حيث بلغ متوسط المدة الزمنية للدارة في مجموعة الترانكزاميك أسيد 17.3 ± 91.22 دقيقة، مجموعة السيروم الملحي 14.3 ± 96.17 دقيقة، والشكل (13) يوضح ذلك.



الشكل (13): القيم المتوسطة للمدة الزمنية لدارة القلب والرئة الصنعية

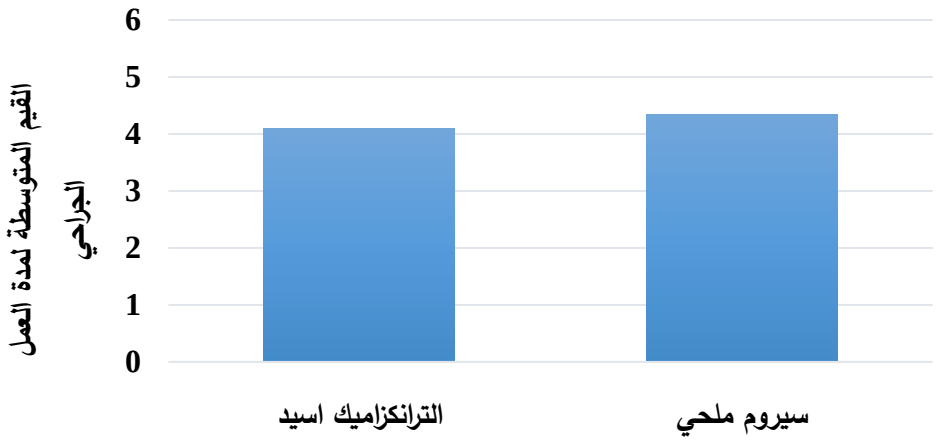
8.2.3. مدة العمل الجراحي.

تمّ المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث مدة العمل الجراحي حيث أجريت الدراسة على مرضى ضمن زمن جراحي اقل او يساوي 5 ساعات ويبين الجدول (11) القيم المتوسطة لمدة العمل الجراحي:

جدول (11): القيم المتوسطة لمدة العمل الجراحي

مدة العمل الجراحي	الترانكزاميك اسيد	سيروم ملحي	P-value
Mean ± SD	4.10 ± 0.6 ساعة	4.34 ± 0.4 ساعة	**0.2**
Min - Max	5 – 3.5 ساعة	5 – 4.15 ساعة	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالقيم لمدة العمل الجراحي مع p-value = 0.2، حيث بلغ متوسط مدة العمل الجراحي في مجموعة الترانكزاميك أسيد 0.6 ± 4.10 ساعات، مجموعة السيروم الملحي 0.4 ± 4.34 ساعات، والشكل (14) يوضح ذلك.



الشكل (14): القيم المتوسطة لمدة العمل الجراحي

9.2.3. كمية النزف من مفجر الصدر في العناية المشددة.

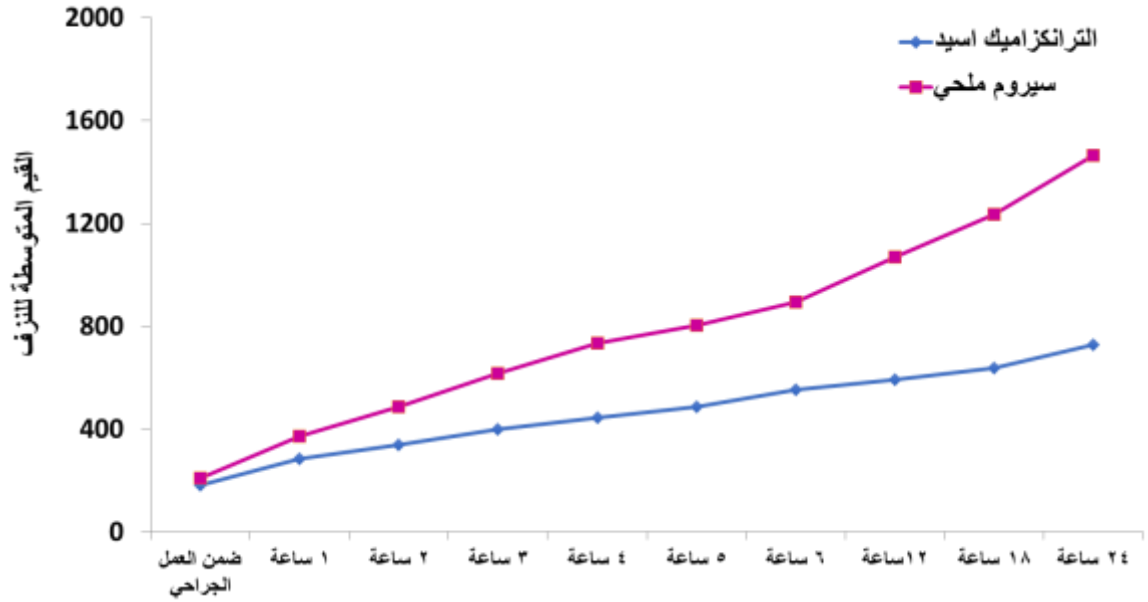
بعد خروج المريض من العمليات تمّ مراقبة المريض في العناية المشددة وتمّ تسجيل كمية الدم الموجودة في مفجر الصدر عند وصول المريض إلى العناية المشددة ثم كمية النزف من مفجر الصدر كل ساعة أول 6 ساعات ثم كل 6 ساعات أول 24 ساعة أي في الأزمنة 6 ساعة، 12 ساعة، 18 ساعة، 24 ساعة، وتمّ مقارنة النزف في كل مجموعة من مجموعتي الدراسة بالفواصل الزمنية المتتالية وبين مجموعتي الدراسة في الأزمنة المحددة، حيث كانت كمية النزف أقل بشكل واضح عند أغلب المرضى في مجموعة TXA مقارنة مع مجموعة السيروم الملحي وازدادت كمية النزف في كل مجموعة خلال فترات المراقبة المتتابعة مع وجود دلالة إحصائية هامة، والجدول (12) يوضح القيم المتوسطة للنزف خلال فترات المتابعة المختلفة في مجموعتي الدراسة.

جدول (12): فروقات القيم المتوسطة للنزف خلال فترات المتابعة المختلفة (مقدرة ب مل)

الأزمنة	الترانكزاميك اسيد	سيروم ملحي	P-value
ضمن العمل الجراحي	92.7 ± 181 مل	124.3 ± 209.10 مل	**0.07**
1 ساعة	112.3 ± 283.60	145.9 ± 371.80	**0.0001**
2 ساعة	120.8 ± 338.40	159.5 ± 485.50	**0.0001**
3 ساعة	122.3 ± 399	204.2 ± 615.70	**0.0001**

4 ساعة	445.30 ± 136.05	734.20 ± 224.5	**0.0001**
5 ساعة	485.54 ± 146.8	802.85 ± 222.02	**0.0001**
6 ساعة	554.41 ± 152.3	894.05 ± 260.6	**0.0001**
12ساعة	591.80 ± 153.2	1068 ± 474.3	**0.0001**
18 ساعة	637 ± 180.4	1235.90 ± 546.1	**0.0001**
24 ساعة	729.10 ± 232.5	1464.40 ± 570.8	**0.0001**
P-value	**0.0001**	**0.0001**	

نلاحظ من الجدول السابق حدوث ازدياد في القيم المتوسطة للنزف في كلا مجموعتي البحث بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية P value = 0.0001، إلا أن النزف الأكبر كان في مجموعة السيروم الملحي وما بين المجموعتين كانت هناك فروقات ذات دلالة إحصائية في كافة فترات المتابعة الزمنية ما عدا نقطة البدء، ويوضح الشكل (15) هذه الفروقات في حدوث النزف بين المجموعتين:



الشكل (15): القيم المتوسطة للنزف خلال فترات المتابعة المختلفة

10.2.3. تصنيف النزف بحسب شدته.

تمّ تصنيف النزف إلى ثلاث مجموعات بحسب شدته خفيف، متوسط، شديد، وتمّ تقييم كل مريض بحسب شدة النزف وتمّ تسجيل درجة النزف لكل مريض على استمارته الخاصة، حيث اعتبرنا في هذه الدراسة أن:

- النزف الخفيف: عندما تكون كمية النزف أقل من1 مل/كغ/سا
- النزف المتوسط: تكون كمية النزف بين 1-1.5مل/كغ/سا ويكون النزف شديداً

عندما كمية النزف > 1.5 مل/كغ/سا.

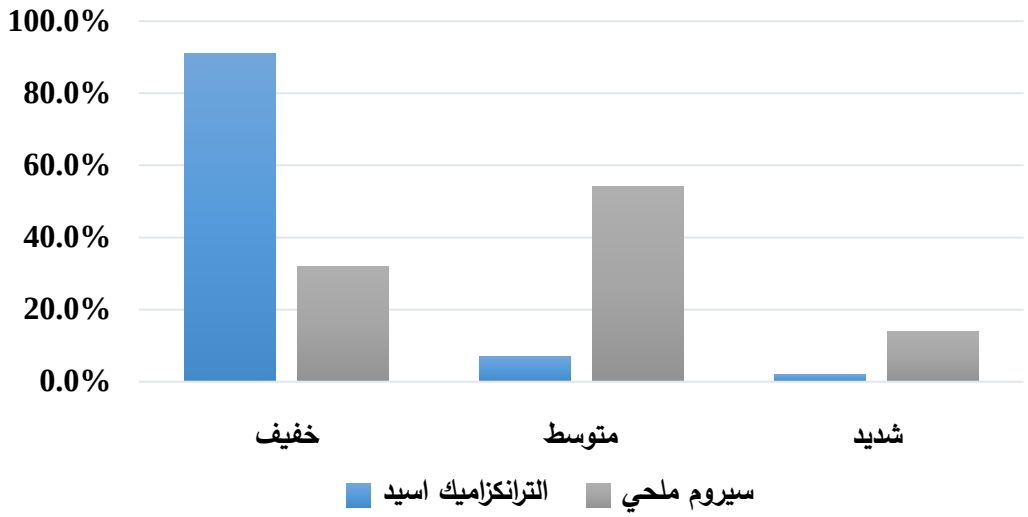
كانت شدة النزف أقل بشكل واضح في مجموعة TXA حيث حدث النزف الشديد عند مريضان فقط بينما كانت نسبة النزف الشديد 14% في مجموعة السيروم الملحي، الجدول (13) يوضح درجة النزف الحاصلة في عينة 200 مريضاً جراحة المجازات الاكليلية أو تبديل الصمامات القلبية مع استخدام دارة القلب والرئة الصنعية وفق التالي:

جدول (13): تصنيف شدة النزف الحاصلة بعد العمل الجراحي

درجة النزف	الترانكزاميك اسيد	سيروم ملحي	P-value
خفيف	91 (91%)	32 (32%)	**0.0001**
متوسط	7 (7%)	54 (54%)	
شديد	2 (2%)	14 (14%)	

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بدرجة النزف الحاصلة حيث أن 91% من مرضى مجموعة الترانكزاميك كانت درجة النزف لديهم خفيفة مقابل 32% في مجموعة السيروم الملحي، النزف المتوسط كان أعلى في مجموعة السيروم الملحي بنسبة 54% مقابل 7% في مجموعة الترانكزاميك أسيد وحالات النزف الشديد 14% كانت في مجموعة السيروم الملحي مقابل حالتان

فقط في مجموعة TXA وكان هناك فرق إحصائي بين مجموعتي الدراسة من حيث تصنيف النزف P value = 0.0001، والشكل (16) يوضح هذه الفروقات في شدة النزف.



الشكل (16): تصنيف النزف بحسب شدته

11.2.3. القيم المخبرية للصفيحات بعد الجراحة.

تمّ مراقبة القيم المخبرية للصفيحات كل 6 ساعات أول 24 ساعة وتسجيلها لكل مريض في المجموعتين وإجراء المقارنة في فترات المراقبة المختلفة حيث أبدت النتائج استقراراً في قيمة الصفيحات الدموية في المجموعتين مع أرقام أكثر استقراراً في مجموعة TXA، ويوضح الجدول (14) هذه التغيرات في قيم الصفيحات الدموية وفق التالي:

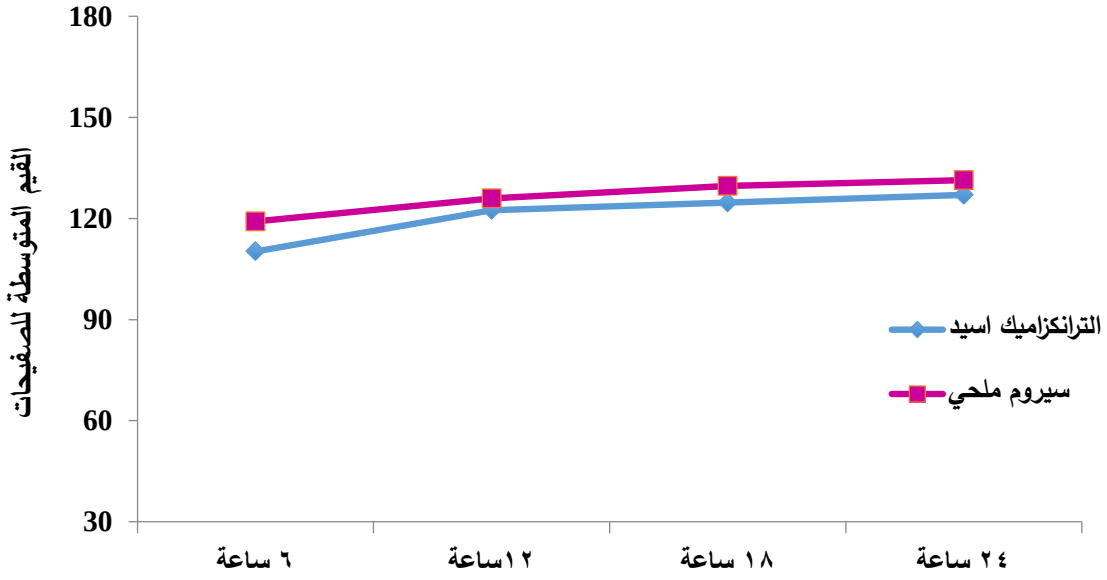
جدول (14): فروقات القيم المتوسطة للصفيحات خلال فترات المتابعة المختلفة (مقدرة ب ألف/ميكرولتر)

الأزمنة	الترانكزاميك اسيد	سيروم ملحي	P-value
6 ساعة	110.24 ± 21.9	119.10 ± 34.1	**0.09**
12ساعة	122.48 ± 15.3	125.93 ± 42.3	**0.003**
18 ساعة	124.71 ± 17.7	129.66 ± 38.6	**0.02**
24 ساعة	126.98 ± 37.3	131.34 ± 41.4	**0.4**
P- value	**0.01**	**0.0001**	

نلاحظ من الجدول السابق حدوث زيادة في القيم المتوسطة للصفيحات في كلا مجموعتي البحث بوجود فروقات ذات إحصائية والزيادة الأكبر كانت في مجموعة السيروم الملحي وما بين المجموعتين كان هناك فرق احصائي بعد 12 و18 ساعة، حيث بلغ متوسط الصفيحات:

- ✓ بعد 6 ساعة في مجموعة الترانكزاميك أسيد 21.9 ± 110.24، مجموعة السيروم الملحي 34.1 ± 119.10.
- ✓ بعد12 ساعة في مجموعة الترانكزاميك أسيد 15.3 ± 122.48، مجموعة السيروم الملحي 42.3 ± 125.93.
- ✓ بعد 18 ساعة في مجموعة الترانكزاميك أسيد،17.7 ± 124.71، مجموعة السيروم الملحي 38.6 ± 129.66.
- ✓ بعد 24 ساعة في مجموعة الترانكزاميك أسيد37.3 ± 126.98، مجموعة السيروم الملحي 41.4 ± 131.34.

يوضح الشكل (17) فروقات القيم المتوسطة للصفيحات خلال فترات المراقبة المختلفة:



الشكل (17): القيم المتوسطة للصفيحات خلال فترات المتابعة المختلفة

12.2.3. قيم خضاب الدم بعد الجراحة.

عند وصول المريض إلى العناية المشددة تمّ إجراء تقييم مخبري وتسجيل قيمة خضاب الدم ومراقبته كل 6 ساعات أول 24 ساعة وكانت نتائج مراقبة خضاب الدم بحسب الجدول (15) مبينة كالتالي:

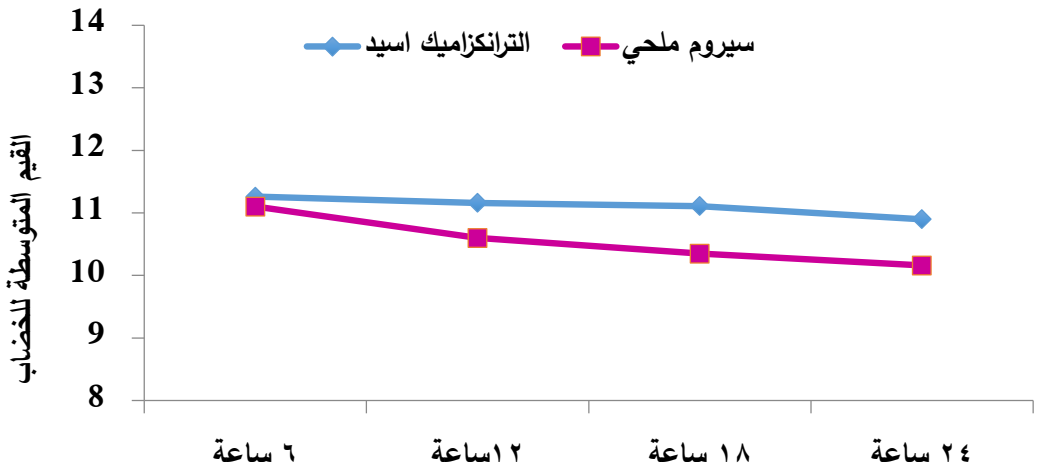
جدول (15): القيم المتوسطة لخضاب الدم في العناية المشددة بعد جراحة القلب

الأزمنة	الترانكزاميك اسيد	سيروم ملحي	P-value
6 ساعة	11.26 ± 0.9	11.10 ± 1.02	**0.07**
12ساعة	11.16 ± 0.7	10.60 ± 0.9	**0.0001**
18 ساعة	11.11 ± 1.04	10.35 ± 1.3	**0.04**
24 ساعة	10.90 ± 1.3	10.16 ± 1.2	**0.001**
P-value	**0.0001**	**0.0001**	

نلاحظ من الجدول السابق حدوث انخفاض في القيم المتوسطة للخضاب في كلا مجموعتي البحث بوجود فروقات ذات إحصائية والانخفاض الأكبر كان في مجموعة السيروم الملحي وما بين المجموعتين في كافة النقاط الزمنية كانت هناك فروقات إحصائية ماعدا نقطة البدء، حيث بلغ متوسط الخضاب:

- ✓ بعد 6 ساعة في مجموعة الترانكزاميك أسيد 0.9 ± 11.26، مجموعة السيروم الملحي 1.02 ± 11.10.
- ✓ بعد12 ساعة في مجموعة الترانكزاميك أسيد 0.7 ± 11.16، مجموعة السيروم الملحي 0.9 ± 10.60.
- ✓ بعد 18 ساعة في مجموعة الترانكزاميك أسيد 1.04 ± 11.11، مجموعة السيروم الملحي 1.3 ± 10.35.
- ✓ بعد 24 ساعة في مجموعة الترانكزاميك أسيد 1.3 ± 10.90، مجموعة السيروم الملحي 1.2 ± 10.16.

يوضح الشكل (18) هذه الفروقات في أرقام الخضاب بين مجموعتي الدراسة وفق التالي:



الشكل (18): القيم المتوسطة للخضاب خلال فترات المتابعة المختلفة في عينة البحث

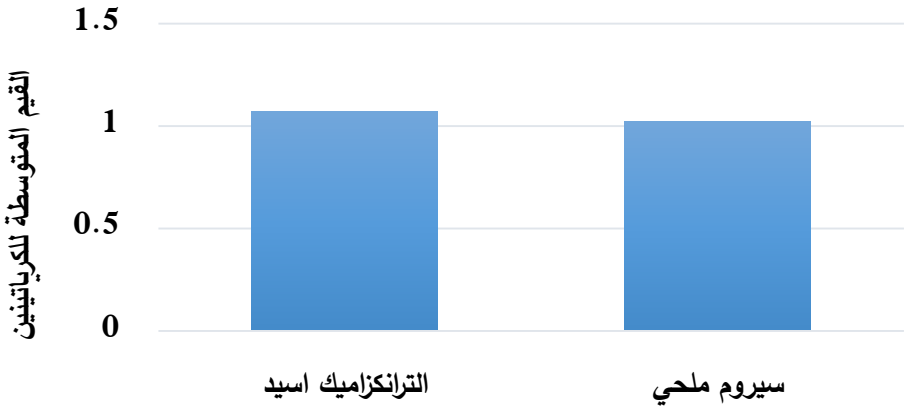
13.2.3. عيار الكرياتينين بعد الجراحة.

تمّ إجراء مراقبة لكرياتينين الدم مع وجود تقييم مخبري قبل يوم العمل الجراحي، ويبين الجدول (16) تغير القيم المتوسطة للكرياتينين بعد مرور 12 ساعة على نهاية الجراحة وفق التالي:

جدول (16): القيم المتوسطة لكرياتينين الدم في العناية المشددة بعد جراحة القلب (ملغ/ديسيلتر)

الكرياتينين	الترانكزاميك اسيد	سيروم ملحي	P-value
Mean ± SD	1.07 ± 0.2	1.02 ± 0.2	**0.1**
Min - Max	0.80 – 1.30	0.77 – 1.25	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالقيم المتوسطة للكرياتينين مع p-value = 0.1، حيث بلغ متوسط الكرياتينين بعد مرور12 ساعة في مجموعة الترانكزاميك أسيد 0.2 ± 1.07، مجموعة السيروم الملحي 0.2±1.02، ويوضح الشكل (19) فروقات رقم الكرياتينين بعد مرور 12 ساعة من الجراحة.



الشكل (19): القيم المتوسطة لكرياتينين الدم بعد 12 ساعة من الجراحة

14.2.3. الحاجة لنقل الدم بعد الجراحة.

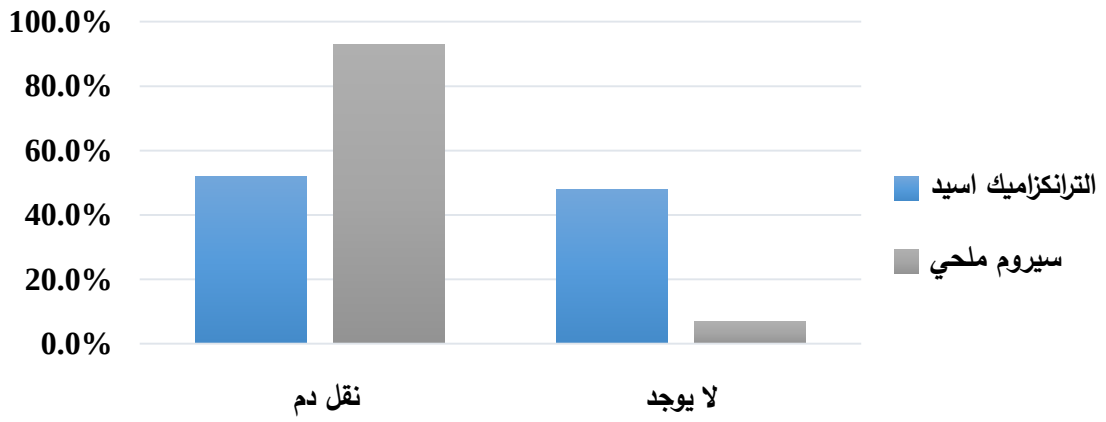
تمّ تحديد الحاجة لنقل الدم أول 24 ساعة بعد العمل الجراحي بناء على كمية النزف والوضع السريري للمريض وبعد التناقش مع جرّاح القلب حيث تمّ اتخاذ قرار نقل الدم عند حدوث انخفاض ضغط الدم مع شحوب واضح وزيادة في معدل ضربات القلب أو وجود ضيق تنفس مع نقص إشباع الدم الشرياني رغم الدعم بالأوكسجين مع استمرار ضياع الدم في مفجر الصدر وأرقام خضاب تحت 10 غ/ ديسلتر وسجّلت الحاجة لنقل الدم على الاستمارة الخاصة بكل مريض وأجريت المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث الحاجة لنقل الدم وكانت النتيجة بحسب الجدول (17):

جدول (17): توزع عينة 200 مريض حسب وجود نقل دم للمرضى بعد الجراحة

نقل الدم	الترانكزاميك اسيد	سيروم ملحي	P-value
موجود	52 (52%)	93 (93%)	**0.0001**
غير موجود	48 (48%)	7 (7%)	

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بنقل الدم والذي كان أعلى في مجموعة السيروم الملحي، حيث بلغ عدد حالات نقل الدم في مجموعة الترانكزاميك

أسيد، السيروم الملحي على التوالي (52%) 52 ،(93%) 93 مع P-value = 0.0001، ويوضح الشكل (20) هذه الفروقات بين المجموعتين في الحاجة لنقل الدم وفق التالي:



الشكل (20): توزع عينة 200 مريض حسب الحاجة لنقل الدم بعد العمل الجراحي

15.2.3. عدد صفيحات الدم المنقولة.

تمّ تسجيل عدد صفيحات الدم المنقولة أول 24 ساعة بعد العمل الجراحي واعتمد قرار نقل الصفيحات على وجود نزف فعلي مع تعداد صفيحات أقل من 50 ألف/ملم^3 ولم يتم نقل الصفيحات الدموية في حال المريض مستقر ولا يوجد نزف حيث أن عينة المرضى شملت مرضى العمليات الانتخابية مع أرقام صفيحات طبيعية قبل الجراحة وتمّ المقارنة بين مجموعتي الدراسة وتنظيم النتائج وفق الجدول (18) وفق التالي:

جدول (18): القيم المتوسطة لعدد صفيحات الدم المنقولة في عينة 200 مريض

عدد صفيحات الدم المنقولة	الترانكزاميك اسيد	سيروم ملحي	P-value
Mean ± SD	1.75 ± 0.4	2.98 ± 1.1	**0.0001**
Min - Max	1 - 3	1 - 4	

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالقيم المتوسطة لعدد صفيحات الدم المنقولة والتي كانت أعلى في مجموعة السيروم الملحي مع p-value =

0.0001، حيث بلغ متوسط عدد صفيحات الدم المنقولة في مجموعة الترانكزاميك أسيد 0.4 ± 1.75، مجموعة السيروم الملحي 1.1 ± 2.98.

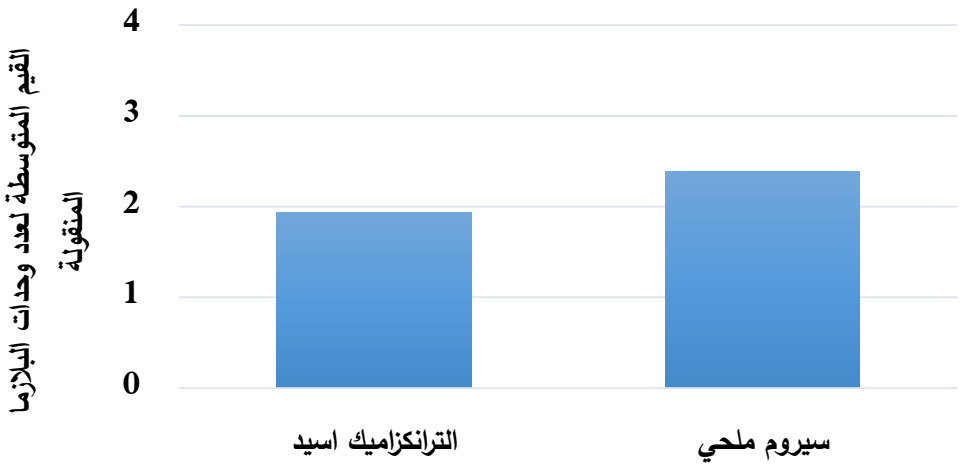
16.2.3. عدد وحدات البلازما المنقولة.

تم تسجيل عدد وحدات البلازما المنقولة على الاستمارة الخاصة بكل مريض أول 24 ساعة والمقارنة بين مجموعتي الدراسة، ويوضح الجدول (19) القيم المتوسطة لعدد وحدات البلازما المنقولة:

جدول (19): القيم المتوسطة لعدد وحدات البلازما المنقولة في عينة 200 مريض

عدد وحدات البلازما المنقولة	الترانكزاميك اسيد	سيروم ملحي	P-value
Mean ± SD	1.94 ± 1.6	2.39 ± 0.8	**0.0001**
Min - Max	1 - 3	1 - 5	

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالقيم المتوسطة لعدد وحدات البلازما المنقولة والتي كانت أعلى في مجموعة السيروم الملحي مع p-value = 0.0001، حيث بلغ متوسط عدد وحدات البلازما المنقولة في مجموعة الترانكزاميك أسيد 1.6 ± 1.94، مجموعة السيروم الملحي 0.8 ± 2.39، والشكل (21) يبين القيم المتوسطة لعدد وحدات البلازما المنقولة في عينة 200 مريض وفق التالي:



الشكل (21): القيم المتوسطة لعدد وحدات البلازما المنقولة في عينة 200 مريض

17.2.3. اختلاطات نقل الدم.

سُجّلت الاختلاطات الناتجة عن نقل الدم والبلازما والصفيحات لدى المرضى الذين حدثت لديهم هذه الاختلاطات خلال فترة مراقبة المريض في العناية المشددة وكانت أكثر بشكل ملحوظ في مجموعة السيروم الملحي

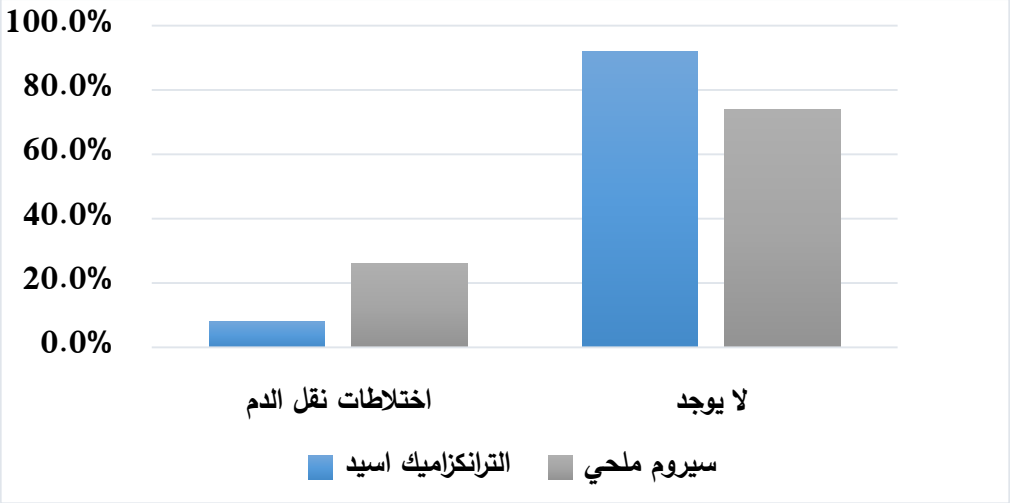
حدثت الاختلاطات التحسسية عند 20 مريض من المجموعتين وتظاهرت بتسرع النبض مع انخفاض في الضغط الشرياني مع اندفاعات جلدية وشري وارتفعت الحرارة عند 10 مرضى من مجموعتي الدراسة وترافقت الحرارة مع حكة واحمرار الجلد بينما حدثت أعراض فرط الحمل الدوراني لثلاث مرضى خضعوا لجراحة الصمامات الصنعية وتظاهرت بتشنج قصبي وخراخر قصبية واضحة مع زلة تنفسية، تم تدبير كل حالة في الوقت المناسب، ويوضح الجدول (20) نسبة حدوث الاختلاطات:

جدول (20): توزع عينة 200 مريضاً حسب حدوث اختلاطات نقل الدم ومنتجاته

اختلاطات نقل الدم	الترانكزاميك اسيد	سيروم ملحي	P-value
موجود	8 (15.4%)	26 (27.9%)	**0.001**
غير موجود	44(84.6%)	67(72.1%)	

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق باختلاطات نقل الدم والتي كانت أعلى في مجموعة السيروم الملحي، وقد بلغت عدد الحالات الحاصل لديها اختلاطات من نقل الدم 8 مرضى في مجموعة الترانكزاميك أسيد مقابل 26 مريض في مجموعة السيروم الملحي على التوالي

(15.4%) 8 – (27.9%) 26، يبين الشكل (22) الفرق بين المجموعتين من حيث حدوث اختلاطات لنقل الدم ومنتجاته.



الشكل (22): توزع عينة 200 مريض حسب حدوث اختلاطات نقل دم ومنتجاته

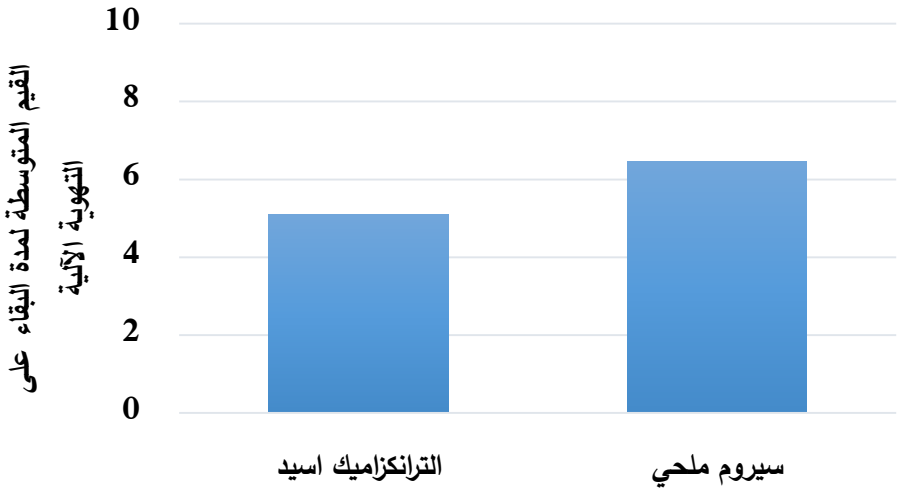
18.2.3. مدة البقاء على التهوية الآلية.

تمّ تسجيل مدة البقاء على التهوية الآلية لكل مريض من عينة 200 مريض وكانت النتائج مبينة في الجدول (21) كالتالي:

جدول (21): مدة البقاء على التهوية الآلية

مدة البقاء على التهوية الآلية	الترانكزاميك اسيد	سيروم ملحي	P-value
Mean ± SD	5.11 ± 2.6 ساعة	6.47 ± 4.3 ساعة	**0.001**
Min - Max	2.5 - 8	3 - 12	

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالقيم المتوسطة لمدة البقاء على التهوية الآلية والتي كانت أعلى في مجموعة السيروم الملحي مع p-value = 0.001، وقد بلغ متوسط مدة البقاء على التهوية الآلية في مجموعة الترانكزاميك أسيد 2.6 ± 5.11 ساعة، مجموعة السيروم الملحي 4.3 ± 6.47 ساعة والشكل (23) يوضح القيم المتوسطة لمدة البقاء على التهوية الآلية في مجموعتي الدراسة.



الشكل (23): القيم المتوسطة لمدة البقاء على التهوية الآلية

19.2.3. الحوادث الخثارية بعد العمل الجراحي.

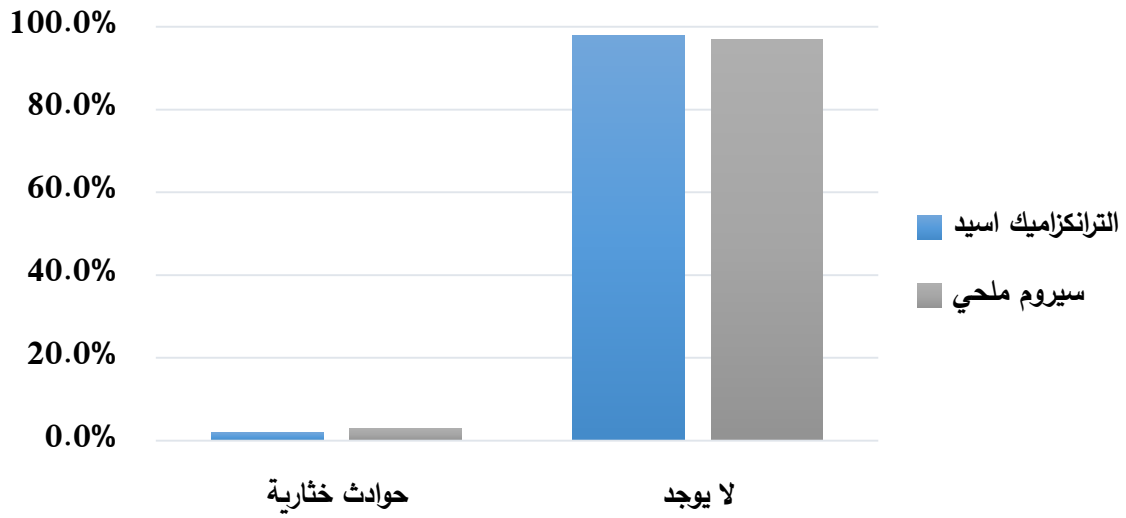
تمت مراقبة تخطيط القلب الكهربائي في العناية المشددة بعد الجراحة لتوثيق حدوث احتشاء قلب وعند وجود تبدلات حديثة على ECG تمّ عيار الخمائر القلبية مع المراقبة السريرية الحثيثة وتوثيق نتائج المراقبة في استمارة كل مريض وبعد الفطام عن التهوية الآلية تمت متابعة المريض سريرياً لوجود ألم صدري أو ضيق في التنفس مع مراقبة العلامات الحياتية، ومراقبة فترة بقاء المريض على الأدوية المنومة وهل يوجد ما يدل على حدوث اضطراب في الوظيفة العصبية مثل علامات خزل في أحد الأطراف، تغيم الوعي، صعوبة الكلام أو عدم التوجه، دوار وغيرها..

تطور احتشاء عضلة قلبية لدى مريض واحد من مجموعة السيروم الملحي عمره 40 عام بعد نهاية الجراحة بساعتين وكان قد خضع لجراحة المجازات الاكليلية ولمريض واحد بعمر 55 سنة من مجموعة TXA بعد 6 ساعات من الجراحة أجرى جراحة المجازات الإكليلية بينما تطور حادث وعائي دماغي لدى مريضان من مجموعة السيروم الملحي مقابل مريض واحد من مجموعة TXA وكانوا قد أجروا جراحة تبديل صمامات صنعية، ويوضح الجدول (22) حدوث الحوادث الخثارية بعد جراحة القلب:

جدول (22): توزع عينة 200 مريضاً حسب حدوث حوادث خثارية لمرضى عينة البحث

حوادث خثارية	الترانكزاميك اسيد	سيروم ملحي	P-value
موجود	2 (2%)	3 (3%)	**0.8**
غير موجود	98 (98%)	97 (97%)	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بحدوث حوادث خثارية، حيث بلغت عدد الحالات الحاصل لديها حوادث خثارية في مجموعة الترانكزاميك أسيد، السيروم الملحي على التوالي (2%) 2، (3%) 3 مع P-value = 0.8، والشكل (24) يوضح تقارب النتائج بين المجموعتين من حيث الحوادث الخثارية:



الشكل (24): توزع عينة 200 مريض حسب حدوث حوادث خثارية لمرضى عينة البحث

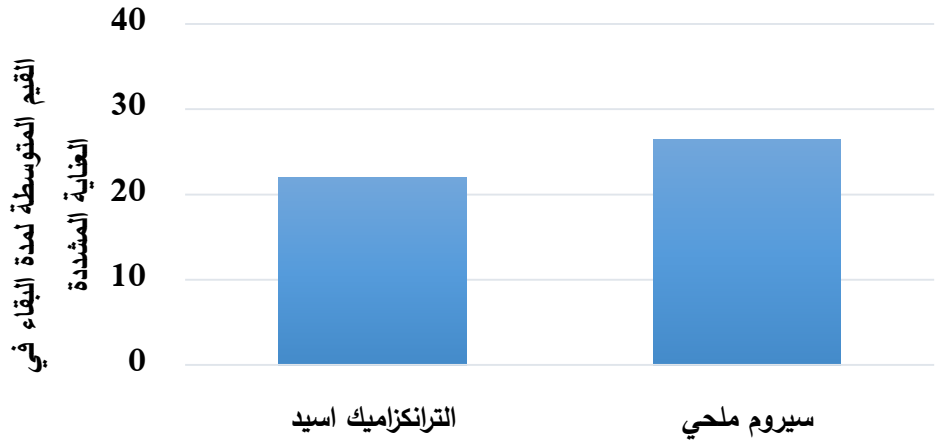
20.2.3. مدة البقاء في العناية المشددة.

تمّ تسجيل مدة بقاء كل مريض في العناية المشددة حيث أن تخفيف النزف والحاجة لنقل الدم وتقليل الاختلاطات المرتبطة بنقل الدم ومنتجاته ارتبط بشكل واضح بانخفاض مدة البقاء في العناية المشددة إلا لأسباب متعلقة بالجراحة بحد ذاتها ويبين الجدول (23) هذه النتيجة:

جدول (23): المتوسطة لمدة البقاء في العناية المشددة لمرضى عينة البحث

مدة البقاء في العناية المشددة	الترانكزاميك اسيد	سيروم ملحي	P-value
Mean ± SD	21.96 ± 7.6	26.51 ± 11.3	**0.02**
Min - Max	20 - 36	24 - 48	

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالقيم المتوسطة لمدة البقاء في العناية المشددة والتي كانت أطول في مجموعة السيروم الملحي مع p-value = 0.02، وقد بلغ متوسط مدة البقاء في العناية المشددة في مجموعة الترانكزاميك أسيد 7.6 ± 21.96 ساعة، مجموعة السيروم الملحي 11.3 ± 26.51 ساعة، ويوضح الشكل (25) متوسط مدة البقاء في العناية المشددة وفق التالي:



الشكل (25): القيم المتوسطة لمدة البقاء في العناية المشددة في عينة البحث

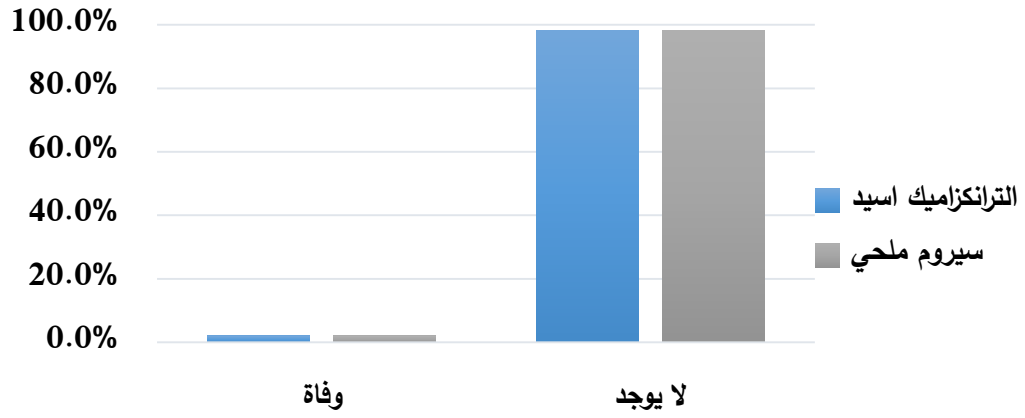
21.2.3. حدوث الوفيات.

حدثت الوفاة بشكل متساوي لدى مجموعتي الدراسة بعد العمل الجراحي مريضان لكل مجموعة، وقد تم تنظيم النتائج وفق الجدول (24) التالي:

جدول (24): توزع عينة 200 مريض حسب حدوث الوفاة

الوفاة	الترانكزاميك اسيد	سيروم ملحي	P-value
موجود	2 (2%)	2 (2%)	**1**
غير موجود	98 (98%)	98 (98%)	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بحدوث الوفاة، وقد بلغت عدد حالات الوفاة في مجموعة الترانكزاميك أسيد، السيروم الملحي على التوالي (2%)2، (2%)2، P-value = 1، ويوضح الشكل (26) عدم وجود فرق بين المجموعتين في نسبة حدوث الوفاة بعد الجراحة وفق التالي:



الشكل (26): توزع عينة 200 مريض حسب حدوث الوفاة لمرضى عينة البحث

وقد تم تنظيم نتائج الدراسة النهائية في الجدول (25) وفق التالي:

جدول (25): محصلة نتائج الدراسة

اسم المتغير	**نتيجة المقارنة**
كمية النزف أول 24 ساعة بعد الجراحة	النزف أقل في مجموعة TXA
تغيرات D-dimer خلال الجراحة	انخفاض قيم D-dimer في مجموعة TXA مقارنة بمجموعة السيروم الملحي
الحاجة لنقل منتجات الدم	الحاجة لنقل الدم ومنتجاته أقل في مجموعة TXA
اختلاطات نقل منتجات الدم	موجودة بنسبة أكبر في مجموعة السيروم الملحي
قيم خضاب الدم والصفيحات كل 6 ساعة أول 24 ساعة بعد الجراحة	القيم المخبرية للخضاب والصفيحات مستقرة بشكل أفضل في مجموعة TXA
قيم الكرياتينين بعد 12 ساعة	متشابهة بين المجموعتين
الحوادث الخثارية	متشابهة بين المجموعتين
مدة البقاء على التهوية الآلية	أقل قي مجموعة TXA
مدة البقاء في العناية المشددة	أقل في مجموعة TXA
حدوث الوفيات	متشابهة بين المجموعتين

4. الفصل الرابع: المناقشة والتوصيات.

1.4. المناقشة.

إن استخدام TXA في دراستنا تمّ بجرعة ثابتة (10 ملغ/كغ جرعة تحميل ثم تسريب وريدي 1 ملغ/كغ/سا حتى نهاية الجراحة مع 1ملغ/كغ على دارة القلب والرئة الصنعية) لمجموعة الدراسة (مجموعة TXA) وكانت هذه الجرعة فعالة في تخفيف النزف والحاجة لنقل منتجات الدم كما ساعدت على تقليل الاختلاطات بعد الجراحة وتحسين النتائج في جراحة القلب وكانت النتيجة جيدة ولم يرتبط استخدامها بزيادة حدوث التخثر مقارنة مع مجموعة الشاهد (السيروم الملحي) وأعطى قياس D-dimer اختلافاً هاماً لأغلب المرضى بالمقارنة بين مجموعتي الدراسة وهذا يدعم أهمية TXA في تخفيف فرط انحلال الفيبرين المرتبط باستخدام دارة القلب والرئة الصنعية.

نظراً لزيادة كمية النزف في مجموعة الشاهد (مجموعة السيروم الملحي) فقد كانت قيم خضاب الدم أقل استقراراً مقارنة مع المجموعة الأولى (مجموعة TXA) وبذلك احتاج المرضى لنقل الدم وقد أدّى ذلك لظهور الأعراض الجانبية بنسبة أكبر (مثل الاندفاعات الجلدية، تسرع النبض، انخفاض الضغط الشرياني، زلة تنفسية، ارتفاع الحرارة) أول 24 ساعة بعد الجراحة مما يعني أن استخدام TXA أثّر بشكل إيجابي على الحاجة لنقل الدم كما أن فترة الإقامة في العناية المشددة كانت أقل عند هذه المجموعة من المرضى وهذا يدعم فائدة إضافة TXA إلى بروتوكول التخدير في جراحة القلب المفتوح.

لم تختلف قيم الكرياتينين بعد 12 ساعة من الجراحة بين المجموعتين وكانت النتيجة متقاربة حيث أن دراستنا كانت لعمليات جراحية بزمن يساوي أو أقل من 5 ساعات لمرضى بالغين مع وظيفة كلوية جيدة قبل الجراحة.

بلغت نسبة الحوادث الخثارية 2% في مجموعة TXA مقابل 3% في مجموعة السيروم الملحي وهي نسبة متقاربة بين المجموعتين وتعزى هذه الحوادث الخثارية في مجموعتي الدراسة غالباً لاختلاطات ناتجة عن

الإجراء الجراحي بحد ذاته مثل سوء توضع clump الأبهري أو لأسباب تتعلق بالمريض كمرضى الرجفان الأذيني

مما يدعم اعتبار TXA من الأدوية الآمنة كونه لم يرتبط بزيادة الحوادث الخثارية في فترة بعد العمل الجراحي في العناية المشددة وخلال فترة الاستشفاء خاصة مع استخدام الجرعة المنخفضة ولم يؤثر TXA على نسبة حدوث الوفيات طالما حدوث النزف اقل والحوادث الخثارية نادرة.

2.4. المقارنة مع الدراسات العالمية.

في دراسة استباقية سريرية أجريت من قبل Bisar وBagis ورفاقه في تركيا مدينة Sanliurfa ونشرت في Brazilian Journal of cardiovascular surgery 2024 أجريت هذه الدراسة بين أعوام 2021/1/1، وحتى 2023/12/31م لمرضى بعمر 20–85 عام خضعوا لجراحة المجازات الإكليلية CABG مع استخدام دارة القلب والرئة الصنعية شملت هذه الدراسة 80 مريض أعطي 40 منهم الترانكزاميك أسيد بجرعة تحميل 15ملغ/كغ مع بدء التخدير ثم 1ملغ/كغ مع السائل الأولي للدارة مع تسريب وريدي 8 ملغ/كغ في 100مل سيروم ملحي خلال ساعة من بدء CBP، وكان متوسط النزف خلال 24 ساعة 308.75 مل في مجموعة TXA مقابل 982.25 مل في مجموعة السيروم الملحي، وتبيّن بنتيجة هذه الدراسة أن:

- ✓ كمية النزف أقل في مجموعة الترانكزاميك أسيد من مجموعة السيروم الملحي أثناء العمل الجراحي وبعد العمل الجراحي لجراحة المجازات الإكليلية ويتوافق هذا مع دراستنا
- ✓ الحاجة أقل لنقل الكريات الحمر والبلازما
- ✓ قيم الخضاب والهيماتوكريت وتعداد الكريات الحمر مستقرة في مجموعة TXA وأفضل من مجموعة السيروم الملحي. (220)

جدول (26): المقارنة بين دراستنا ودراسة Bisar و Bagis من حيث النزف بعد الجراحة والحاجة لنقل الدم والبلازما ومراقبة الخضاب بعد الجراحة

وجه المقارنة	دراستنا	دراسة Bisar وBagis	نتيجة المقارنة
النزف بعد العمل الجراحي	أقل بعد الجراحة في مجموعة TXA بالمقارنة مع مجموعة السيروم الملحي	أقل بعد الجراحة في مجموعة TXA منها في مجموعة السيروم الملحي	توافق بين الدراستين
الحاجة لنقل الدم والبلازما	أقل في مجموعة TXA	أقل في مجموعة TXA	توافق بين الدراستين
قيم الخضاب بعد الجراحة	أكثر استقراراً في مجموعة TXA من مجموعة السيروم الملحي	أكثر استقراراً في مجموعة TXA منها في مجموعة السيروم الملحي	توافق بين الدراستين

رغم توافق النتائج بين الدراستين لكن من الملاحظ صغر حجم العينة في هذه الدراسة والجرعة المستخدمة لـ TXA كانت أكبر بالمقارنة مع دراستنا واقتصرت عينة الدراسة على جراحة المجازات الاكليلية لذلك كان متوسط النزف خلال 24 ساعة أقل في هذه الدراسة بالمقارنة مع دراستنا.

في دراسة سريرية معشاة ثنائية التعمية شملت 3097 مريض أجريت من قبل Wei Pan و Chenghui Zhou ورفاقه في مشفى Fawai بمركز رئيسي لجراحة القلب في الصين لمرضى بأعمار 18–70 سنة بين عامي 2018–2021 خضعوا لعمليات جراحة القلب مع استخدام CPB استخدم لديهم TXA بجرعتين (منخفضة ومرتفعة)، الجرعة المنخفضة 10 ملغ/كغ تحميل مع 2 ملغ/كغ تسريب وريدي حتى نهاية الجراحة مع 1 ملغ/كغ مع السائل الأولي لدارة القلب والرئة الصنعية أما الجرعة المرتفعة فكانت 30 ملغ/كغ تحميل وريدي مع بداية الجراحة ثم تسريب وريدي 16 ملغ/كغ/سا مع جرعة 2 ملغ/كغ مع السائل الأولي وكان الهدف من هذه الدراسية مقارنة الفعالية بإنقاص الحاجة لنقل الكريات الحمر بين المجموعتين وحدوث الآثار الجانبية (الاختلاجات، خلل الوظيفة الكلوية، الوفيات) وتمّ مراقبة D-dimer خلال العمل الجراحي.

بنتيجة هذه الدراسة حدث نقص في الحاجة لنقل الكريات الحمر بنسبة 21.8% في مجموعة الجرعة العالية مقابل 26% في المجموعة الثانية (الجرعة المنخفضة) وكانت الجرعة المنخفضة فعالة في إنقاص الحاجة لنقل الكريات الحمر وهذا يتوافق مع دراستنا وانخفضت قيم D-dimer بشكل تدريجي في المجموعتين مع

انخفاض أكبر في الجرعة المرتفعة، وكانت الجرعة المرتفعة مرتبطة بشكل أكبر بحدوث الاختلاجات مقارنة بالجرعة المنخفضة مع توافق في مدة بقاء المريض في العناية المشددة. (221)

تؤكد هذه الدراسة أن استخدام الجرعات الأقل من TXA يعطي هامش أمان أكبر من حيث اختلاطات أقل مع فعالية جيدة بإنقاص الحاجة لنقل الكريات الحمر يضاف إلى ذلك أن هذه الدراسة شملت عمليات جراحية مختلفة المدة ومنها عمليات بزمن جراحي طويل لذلك لم نجد فرق في مدة البقاء في العناية المشددة وخاصة بوجود أسباب تتعلق بالإجراء الجراحي.

جدول (27): المقارنة بين دراستنا ودراسة Wei Pan وChenghui Zhou من حيث الحاجة لنقل الدم والمراقبة المخبرية لـ D-dimer

وجه المقارنة	**دراستنا**	**دراسة Wei Pan وChenghui Zhou**	**نتيجة المقارنة**
الحاجة لنقل الكريات الحمر	أقل في مجموعة TXA	انخفضت الحاجة لنقل الكريات الحمر باستخدام الجرعة المنخفضة	توافق بين الدراستين
قيم D-dimer	أقل في مجموعة TXA مقارنة بمجموعة السيروم الملحي	انخفاض قيم الدي دايمر مع زيادة جرعة TXA	توافق بين الدراستين

في دراسة سريرية مضبوطة أجريت من قبل Yong Zhou وSu Yuan ورفاقه في الصين عام 2018 شملت هذه الدراسة 202 مريض خضعوا لجراحة المجازات الإكليلية مع استخدام دارة القلب والرئة الصنعية تمّ تقسيم المرضى إلى مجموعتين 100 مريض مجموعة TXA و102 مريض مجموعة السيروم الملحي، أعطي TXA بجرعة تحميل 10ملغ/كغ خلال 10 دقائق ثم تسريب وريدي 10 ملغ/كغ/سا خلال العمل الجراحي، وكانت النتائج القريبة الحاجة لنقل الكريات الحمر وكمية الدم في مفجر الصدر من لحظة خروج المريض من العمليات وحتى لحظة سحب مفجر الصدر ومدة البقاء في العناية المشددة، وكانت النتائج البعيدة حدوث المواتة Mortality والمراضة Morbidity (المقصود بها الآثار الجانبية مثل: الاختلاجات والحوادث الخثارية) خلال سنة من الجراحة، وبالنتيجة أنقص استخدام TXA النزف في مفجر الصدر وكانت متوسط كمية الدم 879 ±

392 مل في مجموعة TXA عند سحب المفجر مقابل 582.8 ± 1154.0 مل في مجموعة السيروم الملحي وكانت عودة الجراحة بسبب النزف 3 حالات في مجموعة السيروم الملحي فقط مقابل 0% في مجموعة الترانكزاميك أسيد وكانت الحاجة لنقل الكريات الحمر والبلازما اكبر في مجموعة السيروم الملحي بينما لم يكن هناك فارق إحصائي بالحاجة لنقل الصفيحات مع تشابه بمدة بقاء المريض في العناية المشددة، أما حدوث الآثار الجانبية فكانت 0% بمجموعة TXA مقابل أذية كلوية حادة لمريض واحد من مجموعة الشاهد، وخلال عدة سنوات من الجراحة حدثت الوفاة لدى 4 مرضى من مجموعة TXA مقابل 6 مرضى من مجموعة الشاهد. (222)

جدول (28): المقارنة بين دراستنا ودراسة Yong Zhou و Su Yuan من حيث النتائج القريبة والبعيدة لاستخدام TXA في جراحة CABG

وجه المقارنة	دراستنا	دراسة Yong Zhou و Su Yuan	نتيجة المقارنة
كمية النزف في مفجر الصدر	أقل في مجموعة TXA منه في مجموعة الشاهد	أقل في مجموعة TXA مقارنة بمجموعة الشاهد	توافق بين الدراستين
الحاجة لنقل الكريات الحمر والبلازما	أقل في مجموعة TXA	الحاجة أقل لنقل الدم والبلازما	توافق بين الدراستين
الحاجة لنقل الصفيحات	أقل في مجموعة TXA	لا فرق بين مجموعتي الدراسة	تباين بين الدراستين
الحوادث الخثارية بعد الجراحة	متماثلة بين المجموعتين	متماثلة بين المجموعتين	توافق بين الدراستين
مدة البقاء في العناية المشددة	أقل في مجموعة TXA	لا يوجد فرق بين المجموعتين	تباين بين الدراستين

يوضح الجدول السابق أن الحاجة كانت أقل لنقل الدم والبلازما مقارنة مع الصفيحات التي أبدت تساوياً بين المجموعتين حيث أن الجرعة المستخدمة في هذه الدراسة أكبر من الجرعة التي استخدمت في دراستنا، لم يكن هناك فرق في مدة بقاء المريض في العناية المشددة في دراسة Yong Zhou بين مجموعتي الدراسة لعدم وجود أسباب نزفية أو خثارية هامة حيث أن 3 مرضى فقط احتاجوا لعودة الإجراء الجراحي في مجموعة السيروم الملحي، وتمّ استبعاد المرضى بسوابق احتشاء عضلة قلبية قريب قبل الجراحة (أقل من شهر على حدوث الاحتشاء القلبي) بحسب هذه الدراسة، إن متابعة المريض لعدة سنوات بعد الجراحة يدعم استخدام TXA في جراحة المجازات الاكليلية بأمان.

في دراسة سريرية أجريت من قبل Reney Henderson وErik R ورفاقه في مشفى جامعي ومركز واحد Academic medical center في ولاية أوكلاهوما الأميركية ونشرت في المجلة الأميركية لتخدير جراحة الأوعية والقلب والصدر في موقع ELSevier عام 2022 تمّ استخدام الترانكزاميك أسيد لـ 20 مريض بالغ خضعوا لعمليات جراحة القلب (مجازات اكليلية أو تبديل الصمامات الصنعية) بجرعة غير معتمدة على الوزن، تمّ البدء بتسريب الترانكزاميك أسيد 100 ملغ/سا تبدأ قبل الشق الجراحي بـ 5 ساعات مع إعطاء 1غ على دارة القلب والرئة الصنعية مع إعطاء 1غ تماماً قبل إعطاء البروتامين سلفات، بلغت الجرعة الكلية تقريباً 2.5غ، وكان هدف الدراسة عيار الترانكزاميك أسيد في البلازما للوصول إلى تركيز15 ملغ/ل مع مراقبة D-dimer بشكل متكرر وكمية النزف خلال 24 ساعة بعد الجراحة، حدث انخفاض في قيم D-dimer مع تسريب الترانكزاميك أسيد وكانت أدنى ذروة في عيار D-dimer بعد 15 دقيقة من إعطاء البروتامين بحسب هذه الدراسة وكانت كمية النزف الكلية في مفجر الصدر بين 330–664 مل عند إعطاء TXA بهذه الجرعة (223)

جدول (29): المقارنة بين دراستنا ودراسة Reney Henderson و Erik R من حيث كمية النزف الكلية وقيم D-dimer

وجه المقارنة	دراستنا	دراسة Reney Henderson وErik R	نتيجة المقارنة
كمية النزف في مفجر الصدر	أقل في مجموعة TXA	أقل عند تسريب الدواء	توافق بين الدراستين
عيار D-dimer خلال الجراحة	انخفاض تركيز الدي دايمر في مجموعة التسريب	انخفاض تركيز الدي دايمر مع استمرار التسريب	توافق بين الدراستين

يتضح من الجدول السابق تأثير TXA في تقليل النزف حيث تؤدي زيادة الجرعة إلى نزف بالحد الأدنى ويمكن إثبات هذا الأمر بمراقبة D-dimer وكان متوسط النزف خلال 24 ساعة أقل من دراستنا بسبب تأثير فرق الجرعة رغم صغر العينة المدروسة حيث تم محاولة الوصول إلى تركيز بلازمي لـ TXA يحقق تثبيط 80% من انحلال الفيبرين بحسب هذه الدراسة.

في دراسة سريرية مضبوطة معشاة ثنائية التعمية أجريت في مشافي كندا قام بها Andre lamy و Dmitray A ورفاقه شملت 3242 مريض خضعوا لجراحة القلب مع استخدام CPB بين 2019–2023 تمّ تقسيم المرضى لمجموعتين: الأولى 1628 مريض استخدم لديهم الترانكزاميك أسيد تسريب وريدي حتى نهاية الجراحة والثانية 1624 مريض تم استخدام 2غ موضعي في الساحة الجراحية نهاية الجراحة، وكانت النتائج الأولية من هذا البحث حدوث الاختلاجات والنتائج الثانوية الحاجة لنقل الكريات الحمر وكانت نتيجة الدراسة زيادة الحاجة لنقل الكريات الحمر في مجموعة التسريب الموضعي حيث أن نسبة 35.1% من مرضى هذه المجموعة احتاجوا لنقل الكريات الحمر مقابل 26.8% في مجموعة التسريب الوريدي (224)،

جدول (30): المقارنة بين دراستنا ودراسة Andre lamy-Dmitray A من حيث الحاجة للنقل

وجه المقارنة	دراستنا	دراسة Andre lamy Dmitray A	نتيجة المقارنة
الحاجة لنقل منتجات الدم	نقص الحاجة لنقل منتجات الدم	نقص الحاجة لنقل الكريات الحمر بنسبة 26.8%	توافق بين الدراستين

تدعم هذه الدراسة فعالية التسريب الوريدي للدواء للحصول على نتيجة جيدة في تخفيف النزف واختلاطاته.

في دراسة سريرية راجعة أجريت من قبل Ayten and Mehmet وآخرين شملت 172 مريض بالغ خضعوا لجراحة القلب في مشفى لجراحة القلب والأوعية في إسطنبول– تركيا تمّ إعطاء TXA لجميع المرضى بجرعة 50 ملغ/كغ خلال عمليات جراحة القلب التي قُسمت بالتساوي لثلاث مجموعات: مجموعة المجازات الاكليلية، مجموعة تصحيح الصمامات القلبية ومجموعة مشتركة (اكليلي مع جراحة الصمامات)، وكان الهدف من الدراسة تسجيل كمية النزف الحاصلة أثناء وبعد الجراحة والحاجة لنقل الدم بعد الجراحة مع تسجيل الحوادث الخثارية في فترة بعد العمل الجراحي. بنتيجة هذه الدراسة لم تشاهد الحوادث الخثارية عند أي مريض من المجموعات الثلاثة في فترة بعد العمل الجراحي وكانت كمية النزف متشابهة بين المجموعات الثلاثة. (225)

جدول (31): المقارنة بين دراستنا ودراسة Ayten and Mehmet من حيث نقل الدم وحدوث الاختلاطات الخثارية بعد الجراحة

وجه المقارنة	دراستنا	دراسة Ayten and Mehmet	نتيجة المقارنة
الحاجة لنقل الدم	أقل مع تسريب TXA	أقل في المجموعات الثلاثة	توافق بين الدراستين
الحوادث الخثارية بعد الجراحة	قليلة الحدوث	غير موجودة	توافق بين الدراستين

يتضح من الجدول السابق أن الحاجة لنقل الدم كانت أقل لمجموعات الدراسة الثلاث رغم أنها شملت عمليات جراحية معقدة وطويلة بسبب تسريب جرعة أكبر من TXA بالمقارنة مع دراستنا ولم تُلاحظ الحوادث الخثارية الهامة في هذه الدراسة حيث سُجلت بعض الحالات لخزل عابر أو نشبة عابرة تراجعت دون أية عقابيل بحسب هذه الدراسة.

وفي دراسة كبيرة منهجية راجعة مع تحليل بعدي systematic review and meta-analysis أجريت في مشفى جامعي بقسم التخدير والعناية المشددة في مدينة فورتسبورغ الألمانية من قبل Isabelو Stephanie ونشرت في نيسان عام 2021 شملت هذه الدراسة الراجعة حوالي 381 دراسة سريرية أجريت خلال 40 عام وتمّ المقارنة بين مجموعة TXA ومجموعة السيروم الملحي من ناحية حدوث الاختلاطات الخثارية ونسبة حدوث الوفيات (بسبب النزف أو الخثار) كانت نسبة حدوث الحوادث الخثارية 2.3% في مجموعة TXA مقابل 2.2% في مجموعة السيروم الملحي دون وجود أي فرق إحصائي وهذا يتوافق مع دراستنا، وكانت نسبة حدوث الوفيات 8% في مجموعة TXA مقابل 9% في مجموعة الشاهد. (226)

جدول (32): المقارنة بين دراستنا ودراسة Stephanie وIsabel من حيث الحوادث والوفيات بعد الجراحة

وجه المقارنة	دراستنا	دراسة Isabel وStephanie	نتيجة المقارنة
نسبة الحوادث الخثارية	2% في مجموعة TXA مقابل 3% بمجموعة السيروم الملحي	2.3% في مجموعة TXA مقابل 2.2% في مجموعة السيروم الملحي	توافق بين الدراستين
حدوث الوفيات	متشابهة بين المجموعتين بنسبة 2%	8% في مجموعة TXAمقابل 9% في مجموعة الشاهد	توافق بين الدراستين

ركزت هذه الدراسة على الآثار الجانبية وحدوث الوفيات وكانت مراجعة منهجية وتحليل بعدي لمجموعة دراسات استخدم فيها TXA بطرق وجرعات مختلفة (10– 100ملغ/كغ) مع استبعاد المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث الخثار واعتمدت على أن نصف عمر الدواء بين 1.9–2.7 ساعة مما يفسر ندرة الحوادث الخثارية بحسب هذه الدراسة أما الوفيات فقد تكون مرتبطة بأسباب تعود للمريض أو للإجراء الجراحي ذاته.

أجرى Lin Pei-Shuang وآخرون في مركز واحد كبير لجراحة القلب في الصين دراسة منهجية شملت 27729 مريض خضعوا لجراحة القلب استمرت لغاية كانون الأول 2021 منهم 14136 مريض من مجموعة TXA والباقي لمجموعة السيروم الملحي، وكان الهدف الأولي حدوث النزف بعد الجراحة وحدوث المراضة والوفيات، أما الهدف الثانوي فهو الحاجة لنقل الدم بعد الجراحة وحدوث الاختلاطات الخثارية ووجود علامات تدل على أذية الأجهزة المختلفة في الجسم، وكانت نتيجة الدراسة انخفاض هام في الحاجة لنقل الدم والبلازما والصفيحات مع كمية نزف أقل وعدم ارتفاع نسبة الحوادث الخثارية بين المجموعتين (مجموعة TXA ومجموعة السيروم الملحي) عند المرضى البالغين وكان عيار التروبونين القلبي Cardiac troponine (Ctn) متشابه بين المجموعتين، بينما عيار CKMB كان أقل في مجموعة TXA ولم يؤثر TXA على حدوث الوفيات. (227)

جدول (33): المقارنة بين دراستنا ودراسة Lin Pei-Shuang من حيث النزف والحاجة لنقل الدم ومنتجاته والحوادث الخثارية وحدوث الوفيات

وجه المقارنة	**دراستنا**	**دراسة Lin Pei-Shuang**	**نتيجة المقارنة**
كمية النزف بعد الجراحة	أقل في مجموعة TXA	أقل في مجموعة TXA	توافق بين الدراستين
الحاجة لنقل الدم ومنتجاته	أقل في مجموعة TXA خلال 24ساعة	أقل في مجموعة TXA خلال 8 و24ساعة	توافق بين الدراستين
الحوادث الخثارية	متشابهة بين المجموعتين	متشابهة بين المجموعتين	توافق بين الدراستين
حدوث الوفيات	متشابهة بين المجموعتين	متشابهة بين المجموعتين	توافق بين الدراستين

استخدمت في دراسة Lin Pei-Shuang جرعات مختلفة للترانكزاميك أسيد (مرتفعة، متوسطة، منخفضة) وكانت كمية النزف أول 24 ساعة متناسبة عكساً مع الجرعة حيث أبدت الجرعة المرتفعة والمتوسطة فعالية أكبر بإنقاص النزف وتمّت متابعة المريض لمدة 30 يوم بعد الجراحة وكانت النتائج إيجابية.

أجرى Zhen-feng Zhou,Feng- jiang Zhang ورفاقه دراسة استعاديةRetrospective في مركز لجراحة القلب في مدينة Hangzhou في الصين امتدت من كانون الثاني 2010 وحتى ديسمبر 2015 ونشرت في أيار عام 2017 في مجلة PLOS ONE شملت الدراسة 2060 مريض بمتوسط العمر 52 عام خضعوا لجراحة القلب مع استخدام CPB (جراحة الصمامات القلبية، جراحة المجازات الاكليلية)، شملت الدراسة مجموعتين: الأولى أعطي TXA ل 664 مريض بجرعة 1غرام قبل فتح القص ثم تسريب وريدي مستمر 400 ملغ/ساعة حتى نهاية العمل الجراحي مع 1غ من الترانكزاميك أسيد في نهاية العمل الجراحي بقرار مشترك بين الجراح وطبيب التخدير، المجموعة الثانية شملت 1352 مريض لم يعط المريض فيها أي مضاد انحلال فيبرين وكانت النتائج المطلوب الحصول عليها تسجيل الحوادث الوعائية الدماغية بعد الجراحة مثل غياب الوعي أو السبات Coma

(عدم صحو المريض لمدة أكثر من 24 ساعة) أو حدوث أعراض عصبية بعد الصحو في وحدة العناية المشددة ومتابعة المريض بإجراء الطبقي المحوري لتأكيد التشخيص، تمت متابعة المريض لمدة 30 يوم بعد الجراحة.

تمّ تسجيل حدوث 18 حالة Stroke خلال 3 أيام بعد الجراحة ومنهم مريضان بدون صحو بعد إيقاف ادوية التخدير وكانت نسبة حدوث الخثار 2.7% لمرضى TXA مقابل 0.4% لمرضى المجموعة الثانية(228).

جدول (34): المقارنة بين دراستنا ودراسة Zhen-feng Zhou,Feng- jiang Zhang من ناحية حدوث Stroke بعد جراحة القلب

وجه المقارنة	دراستنا	دراسة **hen-feng Zhou ورفاقه**	نتيجة المقارنة
حدوث Stroke بعد الجراحة	%2	%2.7	حدوث أقل للحوادث الوعائية الدماغية في دراستنا

من الواضح أن دراسة Zhen-feng Zhou,Feng- jiang Zhang استخدمت جرعات ثابتة من TXA بالمقارنة مع دراستنا حيث أن الجرعة لم تعتمد على الوزن ووصلت إلى 4-6 غرام خلال الجراحة وهي جرعة عالية

ارتبطت بزيادة الحوادث الوعائية الدماغية بالمقارنة مع دراستنا التي اعتمدت الجرعة المنخفضة والمتعلقة بالوزن وحالات اقل من الحوادث الخثارية.

من خلال هذه الدراسات تبيّن أن استخدام الترانكزاميك أسيد في جراحة القلب كان بطرق وجرعات مختلفة بحسب المركز، وكان الفرق الواضح بين دراستنا والدراسات العالمية بأننا استخدمنا أقل جرعة ممكنة تساعد على تقليل الحاجة لنقل الدم ومنتجاته لتجنب الآثار الجانبية لـ TXA.

إن استخدام Thromboelastography وهو جهاز يستخدم لقياس نسبة انحلال الفيبرين في البلازما عند استخدام الترانكزاميك أسيد أثناء العمل الجراحي ويقيس هذا الجهاز التركيز الأصغري الفعّال من الترانكزاميك اسيد الذي يبدأ عنده تثبيط انحلال الفيبرين ويمكن أن يبين ثبات الخثرة مع مرور الوقت و يساعد على توجيه إعطاء TXA بجرعات تصاعدية بحسب درجة انحلال الفيبرين المطلوبة (165، 229)، ولكنه غير متوفر ويعتبر من محددات الدراسة.

3.4. الخلاصة.

إن حدوث النزف بعد جراحة القلب هو مشكلة سريرية معقدة رغم تطور الإجراء الجراحي والتدبير التخديري وإجراءات العناية المشددة ويتطلب ذلك نقل المزيد من منتجات الدم (50، 230)، وتتنوع أسباب النزف في سياق جراحة القلب بسبب العمل الجراحي القلبي بحد ذاته، استخدام الهيبارين، تبدلات في جهاز الإرقاء المرتبط باستخدام دارة القلب والرئة الصنعية، انخفاض الحرارة والتمدد الدموي وأذية الأوعية الصغيرة خلال الجراحة (5)، إن نقل الدم هو عامل خطر ويرتبط باختلاطات هامة بعد جراحة القلب قد تصل للوفاة، ولتخفيف حدوث النزف توجد سلسلة من التوصيات ومنها استخدام مضادّات انحلال الفيبرين في الجراحات الكبرى ومنها جراحة القلب، تمّ تطوير تقنية PBM لتخفيف نقل منتجات الدم والاختلاطات الهامة المرتبطة بها ويستخدم TXAضمن التوصيات الحديثة لحفظ الدم PBM لتقليل الحاجة لنقل الدم قدر الإمكان في جراحة القلب(231).

على الرغم من أن استخدام دارة القلب والرئة الصنعية يسهّل الإجراء الجراحي القلبي لكنه في الحقيقة يحمل العديد من المخاطر (12)، طالما شهدت جراحة القلب تطوراً كبيراً من الهام أن نحاول تجنب المخاطر الناتجة عن استخدام الدارة وخاصة خطورة النزف بسبب اعتلال التخثر الذي يحمل خطراً حقيقياً خلال فترة الفطام عن CPB ويؤدي لنتائج سلبية وزيادة نسبة الوفيات (18).

الترانكزاميك أسيد وهو مضاد انحلال فيبرين صنعي يمنع تحول البلاسمينوجين إلى بلاسمين (الأنزيم الحال للفيبرين)، وقد استخدم بجرعات مختلفة لإنقاص النزف في الجراحات الكبرى ولكن خطورة حدوث الآثار الجانبية كالخثار يبقى الهاجس الأكبر ويتطلب المزيد من الدراسات للوصول لجرعة فعّالة بإنقاص النزف والحاجة لنقل الدم ومنتجاته وبأقل نسبة لحدوث الخثار (الاستخدام الآمن).

إن حدوث الآثار الجانبية والحوادث الخثارية عند استخدام الترانكزاميك أسيد غير محددة بشكل دقيق في جراحة القلب (232)، ويعتمد ذلك على فرضية أن الأذى الذي قد يسببه استخدام TXA لن يختلف عن الأذية الموجودة أصلاً بسبب المرض القلبي بحد ذاته (232)، ويحدث النزف الشديد عادة في اليوم الأول بعد الجراحة ويرتبط بعودة الدخول إلى العمليات وبحدوث الوفاة يضاف لذلك أن معظم الدراسات في الجراحات الكبرى حول نسبة حدوث الوفيات بعد الجراحة كان النزف هو المسبب الرئيسي وليس الحوادث الخثارية.(2، 226)

إن استخدام TXA بجرعة منخفضة في دراستنا ادّى إلى انخفاض نسبة النزف في مفجر الصدر أول 24 ساعة بعد الجراحة مع انخفاض الحاجة لنقل منتجات الدم في مجموعة المعالجة بينما كانت نسبة نقل منتجات الدم أكبر في مجموعة الشاهد مع وجود دلالة إحصائية P-value<0.05 وانخفضت الاختلاطات المرتبطة بنقل منتجات الدم ومدة بقاء المريض في العناية المشددة مع وجود فرق إحصائي هام، خلال فترة العمل الجراحي تمّ مراقبة فعالية TXA المضادة لانحلال الفيبرين بعيار D-dimer وأدّى ذلك إلى انخفاض تدريجي في قيم D-dimer في مجموعة التسريب بينما ارتفعت قيم D-dimer خلال العمل الجراحي في مجموعة السيروم الملحي(مجموعة الشاهد) مع وجود فرق احصائي هام، وبذلك يمكن أن يتم الاستفادة من عيار D-dimer لتقييم فعالية انحلال الفيبرين عند استخدام TXA بجرعة منخفضة في جراحة القلب، وتمّ مراقبة المريض

في العناية المشددة وخلال فترة الاستشفاء من ناحية حدوث الخثار مثل احتشاء العضلة القلبية، الصمة الرئوية، الحادث الوعائي الدماغي، التهاب الوريد الخثاري بين مجموعتي الدراسة وكانت النتيجة متشابهة بين المجموعتين دون فرق إحصائي هام P-value = 0.8 وكانت نسبة حدوث الوفيات متساوية بين المجموعتين مريضين لكل مجموعة وكانت

.P-value = 1

4.4. التوصيات.

1- يمكن أن تفيد نتائج هذه الدراسة باعتماد استخدام الترانكزاميك أسيد بجرعة منخفضة في عمليات جراحة القلب مع استخدام دارة القلب والرئة الصنعية وإضافته إلى بروتوكول التخدير المعتمد في هذه العمليات حيث أن استخدام TXA بجرعة 10ملغ/كغ تحميل وريدي ثم تسريب وريدي 1ملغ/كغ/سا حتى نهاية الجراحة مع إعطاء 1ملغ/كغ على دارة القلب والرئة الصنعية هو فعال في تخفيف حدوث النزف في فترة أول 24 ساعة بعد العمل الجراحي وهي الفترة الأهم من حيث خطورة النزف بعد جراحة القلب بالدرجة الأولى ولتجنب الآثار الجانبية المرتبطة باستخدام الجرعات الأعلى، يضاف لذلك أهميته في الحد من الحاجة لنقل منتجات الدم في فترة العناية المشددة أول 24 ساعة بعد جراحة القلب ولتجنب الاختلاطات المرتبطة بها في هذه الفترة الهامة المرتبطة أصلاً بحدوث الاختلاطات المتعلقة بجراحة القلب بحد ذاتها والتي تزيد من فترة بقاء المريض في العناية المشددة.

2- يمكن الاستفادة من عيار D-dimer في البلازما لتقييم العلاج بمضادات انحلال الفيبرين خلال عمليات جراحة القلب حيث يرتبط فرط انحلال الفيبرين بارتفاع قيم D-dimer في البلازما.

3- تدعم نتائج هذه الدراسة استخدام الترانكزاميك أسيد في جراحة القلب بجرعة مضبوطة حيث يمكن اعتباره من الأدوية الآمنة كونه لم يرتبط بزيادة الحوادث الخثارية أو نسبة الوفيات في فترة بعد العمل الجراحي.

4- إن تقليل حدوث النزف عند استخدام TXA يمكن أن يوجّه لإجراء تجارب مستقبلية باستخدامه في العمليات الكبرى النازفة مثل جراحة الأبهر وعند وجود مساحة سطح جراحي كبير مع نزف معنّد.

5- نحتاج إلى دراسات إضافية مستقبلية باستخدام جهاز Thromboelastography لتحديد درجة انحلال الفيبرين أثناء العمل الجراحي عند استخدام الترانكزاميك أسيد في جراحة القلب لضبط الجرعة بحسب درجة انحلال الفيبرين المطلوبة ويمكن بواسطة هذا الجهاز توجيه تعويض عناصر الدم بحسب حالة المريض ونوع العمل الجراحي القلبي للحصول على أفضل النتائج.

References.

1. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, et al. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. The Lancet. 2015;385:S11.
2. Group URCTAiSI, Grocott MP, Murphy M, Roberts I, Sayers R, Toh C-H. Tranexamic acid for safer surgery: the time is now. British Journal of Surgery. 2022;109(12):1182-3.
3. Besser V. Fibrinolysis, D-dimers and Tranexamic Acid in Cardiac Surgery: Dissertation, Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität, 2020.
4. Braile MCVB, Sabino SB, Sternieri GB, Verdi LB, Mustafa EM, Ferreira VRR, et al. Systematic review of major outcomes of tranexamic acid in cardiac surgery. Health Science Journal. 2019;13(4):1-5.
5. Koster A, Faraoni D, Levy JH. Antifibrinolytic therapy for cardiac surgery: an update. Anesthesiology. 2015;123(1):214-21.
6. Prudovsky I, Kacer D, Zucco VV, Palmeri M, Falank C, Kramer R, et al. Tranexamic acid: beyond antifibrinolysis. Transfusion. 2022;62:S301-S12.
7. Hébert PC, Fergusson DA, Hutton B, Mazer CD, Fremes S, Blajchman M, et al. Regulatory decisions pertaining to aprotinin may be putting patients at risk. Cmaj. 2014;186(18):1379-86.
8. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2018;53(1):79-111.
9. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. The Annals of thoracic surgery. 2011;91(3):944-82.
10. Casselman FP, Lance MD, Ahmed A, Ascari A, Blanco-Morillo J, Bolliger D, et al. 2024 EACTS/EACTAIC Guidelines on patient blood management in adult cardiac surgery in collaboration with EBCP. Interdisciplinary CardioVascular and Thoracic Surgery. 2024:ivae170.
11. Paparella D, Yau T, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2002;21(2):232-44.
12. Sarkar M, Prabhu V. Basics of cardiopulmonary bypass. Indian Journal of anaesthesia. 2017;61(9):760-7.
13. Falter F, Perrino AC, Perrino Jr AC, Baker RA. Cardiopulmonary bypass: Cambridge University Press; 2022.

14. Coulson T, Falter F. Principles of Cardiopulmonary Bypass. Core Topics Cardiac Anaesth. 2020;1(1):30-3.
15. Schmid F, Philipp A, Foltan M, Jueckstock H, Wiesenack C, Birnbaum D. Adequacy of perfusion during hypothermia: regional distribution of cardiopulmonary bypass flow, mixed venous and regional venous oxygen saturation. The Thoracic and Cardiovascular Surgeon. 2003;51(06):306-11.
16. Sniecinski RM, Chandler WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. Anesthesia & Analgesia. 2011;113(6):1319-33.
17. Grigore AM, Grocott HP, Mathew JP, Phillips-Bute B, Stanley TO, Butler A, et al. The rewarming rate and increased peak temperature alter neurocognitive outcome after cardiac surgery. Anesthesia & Analgesia. 2002;94(1):4-10.
18. Bartoszko J, Karkouti K. Managing the coagulopathy associated with cardiopulmonary bypass. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2021;19(3):617-32.
19. Roberts HR, Hoffman M, Monroe DM, editors. A cell-based model of thrombin generation. Seminars in thrombosis and hemostasis; 2006: Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ….
20. Madeddu P, Emanueli C, El-Dahr S. Mechanisms of disease: the tissue kallikrein–kinin system in hypertension and vascular remodeling. Nature Clinical Practice Nephrology. 2007;3(4):208-21.
21. Schmaier A, McCrae K. The plasma kallikrein–kinin system: its evolution from contact activation. Journal of thrombosis and haemostasis. 2007;5(12):2323-9.
22. Gallimore M, Jones D, Winter M, Wendel H. Changes in high molecular weight kininogen levels during and after cardiopulmonary bypass surgery measured using a chromogenic peptide substrate assay. Blood coagulation & fibrinolysis. 2002;13(6):561-8.
23. Cugno M, Biglioli P, Alamanni F, Coppola R, Agostoni A. Increase of bradykinin in plasma of patients undergoing cardiopulmonary bypass: the importance of lung exclusion. Chest. 2001;120(6):1776-82.
24. Chandler WL, Velan T. Estimating the rate of thrombin and fibrin generation in vivo during cardiopulmonary bypass. Blood. 2003;101(11):4355-62.
25. Velan T, Chandler WL. Effects of surgical trauma and cardiopulmonary bypass on active thrombin concentrations and the rate of thrombin inhibition in vivo. Pathophysiology of haemostasis and thrombosis. 2003;33(3):144-56.
26. Chandler WL, Velan T. Secretion of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1 during cardiopulmonary bypass. Thrombosis research. 2003;112(3):185-92.
27. Coupland LA, Pai KG, Pye SJ, Butorac MT, Miller JJ, Crispin PJ, et al. Protracted fibrinolysis resistance following cardiac surgery with

cardiopulmonary bypass: A prospective observational study of clinical associations and patient outcomes. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2024;68(6):772-80.
28. Bhirowo YP, Raksawardana YK, Setianto BY, Sudadi S, Tandean TN, Zaharo AF, et al. Hemolysis and cardiopulmonary bypass: meta-analysis and systematic review of contributing factors. Journal of cardiothoracic surgery. 2023;18(1):291.
29. Hessel II EA. What's new in cardiopulmonary bypass. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. 2019;33(8):2296-326.
30. Velik-Salchner C, Maier S, Innerhofer P, Kolbitsch C, Streif W, Mittermayr M, et al. An assessment of cardiopulmonary bypass-induced changes in platelet function using whole blood and classical light transmission aggregometry: the results of a pilot study. Anesthesia & Analgesia. 2009;108(6):1747-54.
31. Ray M, Marsh N, Hawson G. Relationship of fibrinolysis and platelet function to bleeding after cardiopulmonary bypass. Blood coagulation & fibrinolysis. 1994;5(5):679-85.
32. Johnell M, Elgue G, Larsson R, Larsson A, Thelin S, Siegbahn A. Coagulation, fibrinolysis, and cell activation in patients and shed mediastinal blood during coronary artery bypass grafting with a new heparin-coated surface. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2002;124(2):321-32.
33. Kozik DJ, Tweddell JS. Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. The Annals of thoracic surgery. 2006;81(6):S2347-S54.
34. Steiner ME, Despotis GJ. Transfusion algorithms and how they apply to blood conservation: the high-risk cardiac surgical patient. Hematology/oncology clinics of North America. 2007;21(1):177-84.
35. Sobrino J, Shafi S, editors. Timing and causes of death after injuries. Baylor University Medical Center Proceedings; 2013: Taylor & Francis.
36. Petricevic M, Goerlinger K, Milojevic M, Petricevic M. Methodological Considerations for Studies Evaluating Bleeding Prediction Using Hemostatic Point-of-Care Tests in Cardiac Surgery. Journal of clinical medicine. 2024;13(22):6737.
37. Levy JH, Faraoni D, Almond CS, Baumann-Kreuziger L, Bembea MM, Connors JM, et al. Consensus statement: hemostasis trial outcomes in cardiac surgery and mechanical support. The Annals of thoracic surgery. 2022;113(3):1026-35.
38. Pettersson GB, Martino D, Blackstone EH, Nowicki ER, Houghtaling PL, Sabik JF, et al. Advising complex patients who require complex heart operations. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2013;145(5):1159-69. e3.

39. Cholette JM, Faraoni D, Goobie SM, Ferraris V, Hassan N. Patient blood management in pediatric cardiac surgery: a review. Anesthesia & Analgesia. 2018;127(4):1002-16.
40. Karkouti K, Wijeysundera DN, Yau TM, Beattie WS, Abdelnaem E, McCluskey SA, et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. Transfusion. 2004;44(10):1453-62.
41. Ranucci M, Bozzetti G, Ditta A, Cotza M, Carboni G, Ballotta A. Surgical reexploration after cardiac operations: why a worse outcome? The Annals of thoracic surgery. 2008;86(5):1557-62.
42. Hall TS, Brevetti GR, Skoultchi A, Sines J, Gregory P, Spotnitz A. Re-exploration for hemorrhage following open heart surgery differentiation on the causes of bleeding and the impact on patient outcomes. Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2001;7(6):352-7.
43. Gutiérrez-Zárate D, Bucio-Reta E, Baranda-Tovar FM. Universal definition of perioperative bleeding in cardiac surgery adults and association with mortality in a Mexican Cardiovascular Critical Care Unit. Archivos de cardiología de México. 2020;90(4):373-8.
44. Bartoszko J, Wijeysundera DN, Karkouti K. Comparison of two major perioperative bleeding scores for cardiac surgery trials: universal definition of perioperative bleeding in cardiac surgery and European coronary artery bypass grafting bleeding severity grade. Anesthesiology. 2018;129(6):1092-100.
45. Nair R, Mishra S, Ravi P, Bhardwaj A. A Comparitive Study between Tranexamic Acid and Epsilon-Amino-Caproic Acid in Reducing Post-Operative Bleeding in Patients Undergoing on Pump CABG Surgeries. Int J Anesth Pain Med. 2020;6(3):29.
46. Wang J, Ma H, Zheng H. Blood loss after cardiopulmonary bypass, standard vs titrated protamine: A meta-analysis. Neth J Med. 2013;71(3):123-7.
47. Matejic-Spasic M, Hassan K, Thielmann M, Geidel S, Storey RF, Schmoeckel M, et al. Management of perioperative bleeding risk in patients on antithrombotic medications undergoing cardiac surgery—A systematic review. Journal of thoracic disease. 2022;14(8):3030.
48. Litmathe J, Kurt M, Feindt P, Gams E, Boeken U. Predictors and outcome of ICU readmission after cardiac surgery. The Thoracic and cardiovascular surgeon. 2009;57(07):391-4.
49. Harikrishnan S, Jeemon P, Mini G, Thankappan K, Sylaja P. GBD 2017 causes of death collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. 2018.
50. Dyke C, Aronson S, Dietrich W, Hofmann A, Karkouti K, Levi M, et al. Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2014;147(5):1458-63. e1.

51. Erdoes G, Faraoni D, Koster A, Steiner ME, Ghadimi K, Levy JH. Perioperative considerations in management of the severely bleeding coagulopathic patient. Anesthesiology. 2023;138(5):535-60.
52. Haneya A, Diez C, Kolat P, von Suesskind-Schwendi M, Ried M, Schmid C, et al. Re-exploration for bleeding or tamponade after cardiac surgery: impact of timing and indication on outcome. The Thoracic and cardiovascular surgeon. 2015;63(01):051-7.
53. Colson PH, Gaudard P, Fellahi J-L, Bertet H, Faucanie M, Amour J, et al. Active bleeding after cardiac surgery: a prospective observational multicenter study. PLoS One. 2016;11(9):e0162396.
54. Biancari F, Brascia D, Onorati F, Reichart D, Perrotti A, Ruggieri VG, et al. Prediction of severe bleeding after coronary surgery: the WILL-BLEED Risk Score. Thrombosis and haemostasis. 2017;117(03):445-56.
55. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvecchio S, Pelissero G, Surgical, Group COR. Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery. The Annals of thoracic surgery. 2013;96(2):478-85.
56. Aubron C, DePuydt J, Belon F, Bailey M, Schmidt M, Sheldrake J, et al. Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. Annals of intensive care. 2016;6:1-10.
57. Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, Pullan DM, Desmond MJ. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. The Annals of thoracic surgery. 2004;78(2):527-34.
58. Cobain T, Vamvakas E, Wells A, Titlestad K. A survey of the demographics of blood use. Transfusion Medicine. 2007;17(1):1-15.
59. Ackfeld T, Schmutz T, Guechi Y, Le Terrier C. Blood transfusion reactions—a comprehensive review of the literature including a swiss perspective. Journal of Clinical Medicine. 2022;11(10):2859.
60. Christensen MC, Krapf S, Kempel A, von Heymann C. Costs of excessive postoperative hemorrhage in cardiac surgery. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2009;138(3):687-93.
61. Elliott M, Coventry A. Critical care: the eight vital signs of patient monitoring. British Journal of Nursing. 2012;21(10):621-5.
62. Gogos C, Stamos K, Tsanaxidis N, Styliadis I, Koniari I, Kouni SN, et al. Blood transfusion components inducing severe allergic reactions: the first case of Kounis syndrome induced by platelet transfusion. Vaccines. 2023;11(2):220.
63. Wang H, Ren D, Sun H, Liu J. Research progress on febrile non-hemolytic transfusion reaction: a narrative review. Annals of Translational Medicine. 2022;10(24).
64. Seirfar N, Afsharmanesh J, Dousari AS, Behzadi A, Khalilabad RM. Noninfectious complications of blood transfusion in the south of Kerman province: a 4-year retrospective study. Disease and Diagnosis. 2022;11(3):111-5.

65. Kato H, Nakayama T, Uruma M, Okuyama Y, Handa M, Tomiyama Y, et al. A retrospective observational study to assess adverse transfusion reactions of patients with and without prior transfusion history. Vox Sanguinis. 2015;108(3):243-50.
66. Soutar R, McSporran W, Tomlinson T, Booth C, Grey S. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions. Br J Haematol. 2023;201(5):832-44.
67. Bolton-Maggs P, Poles D, Watt A, Thomas D. on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. 2014. The 2013 Annual SHOT Report. 2015.
68. Forbes D. Blood products and transfusion therapy in the ICU. Surgical Critical Care Therapy: A Clinically Oriented Practical Approach. 2018:321-36.
69. Davenport RD, editor Pathophysiology of hemolytic transfusion reactions. Seminars in hematology; 2005: Elsevier.
70. Control CfD, Prevention. National healthcare safety network biovigilance component. Retrieved Jun. 2017;3:13.
71. Zhang X, Zhang Y, Qi C, Ma C. Analysis of adverse reactions of blood transfusion and discussion of influencing factors in linyi area from 2013 to 2020. Iranian Journal of Public Health. 2021;50(7):1416.
72. Raval JS, Griggs JR, Fleg A. Blood product transfusion in adults: indications, adverse reactions, and modifications. 2020.
73. Tobian AA, Savage WJ, Tisch DJ, Thoman S, King KE, Ness PM. Prevention of allergic transfusion reactions to platelets and red blood cells through plasma reduction. Transfusion. 2011;51(8):1676-83.
74. Yanagisawa R, Ishimine N, Komori K, Kurata T, Saito S, Tanaka M, et al. Relationship between allergic transfusion reactions and allergic predisposition among pediatric patients with hematological/oncological disease. Transfusion. 2022;62(5):1035-44.
75. Ide Y, Yanagisawa R, Kobayashi J, Komori K, Matsuda K, Amano Y, et al. Relationship between allergic sensitisation-associated single-nucleotide polymorphisms and allergic transfusion reactions and febrile non-haemolytic transfusion reactions in paediatric cases. Blood Transfusion. 2022;20(2):94.
76. Rogers T, Fung M, Harm S, editors. Adiposity and age are risk factors for febrile nonhemolytic transfusion reactions. Transfusion; 2016: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
77. Gehrie EA, Roubinian N, Chowdhury D, Brambilla D, Murphy E, Gottschall J, et al., editors. A Multi-Center Study Investigating Vital Sign Changes Occurring in Complicated and Uncomplicated Transfusions. 2017 AABB Annual Meeting; 2017: AABB.
78. Frazier SK, Higgins J, Bugajski A, Jones AR, Brown MR. Adverse reactions to transfusion of blood products and best practices for prevention. Critical Care Nursing Clinics. 2017;29(3):271-90.

79. Whyte AF, Soar J, Dodd A, Hughes A, Sargant N, Turner PJ. Emergency treatment of anaphylaxis: concise clinical guidance. Clinical Medicine. 2022;22(4):332-9.
80. Bueno JL, Bocanegra AB, Sánchez I, Mateos JM, Puyuelo A, García Erce JA, et al. Transfusion-associated adverse events incidence and severity after the implementation of an active hemovigilance program with 24 h follow-up. A prospective cohort study. Transfusion. 2023;63(10):1859-71.
81. FOOD U. Fatalities reported to FDA following blood collection and transfusion. Annual Summary for Fiscal Year. 2010;2009:2-3.
82. Savinkina AA, Haass KA, Sapiano MR, Henry RA, Berger JJ, Basavaraju SV, et al. Transfusion-associated adverse events and implementation of blood safety measures-findings from the 2017 National Blood Collection and Utilization Survey. Transfusion. 2020;60:S10-S6.
83. Vlaar AP, Toy P, Fung M, Looney MR, Juffermans NP, Bux J, et al. A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury. Transfusion. 2019;59(7):2465-76.
84. van den Akker TA, Grimes ZM, Friedman MT. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury: a review of underreported entities with current updates. American Journal of Clinical Pathology. 2021;156(4):529-39.
85. Lögdberg LE, Vikulina T, Zimring JC, Hillyer CD. Animal models of transfusion-related acute lung injury. Transfusion Medicine Reviews. 2009;23(1):13-24.
86. Yu Y, Lian Z. Update on transfusion-related acute lung injury: an overview of its pathogenesis and management. Frontiers in Immunology. 2023;14:1175387.
87. Bosboom JJ, Klanderman RB, Migdady Y, Bolhuis B, Veelo DP, Geerts BF, et al. Transfusion-associated circulatory overload: a clinical perspective. Transfusion medicine reviews. 2019;33(2):69-77.
88. Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2019;133(17):1840-53.
89. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, Cid J, Cohn C, Dunbar NM, et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. The Lancet. 2016;388(10061):2825-36.
90. Levy JH, Neal MD, Herman JH. Bacterial contamination of platelets for transfusion: strategies for prevention. Critical Care. 2018;22(1):271.
91. Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. The Lancet. 2007;370(9585):415-26.
92. Trivella M, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Dorée C, Hébert PC. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021(12).

93. Godier A, Greinacher A, Faraoni D, Levy J, Samama C. Use of factor concentrates for the management of perioperative bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2018;16(1):170-4.
94. Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. British journal of haematology. 2004;125(1):69-73.
95. Naumann DN, Boulton AJ, Sandhu A, Campbell K, Charlton W, Gurney JM, et al. Fresh whole blood from walking blood banks for patients with traumatic hemorrhagic shock: a systematic review and meta-analysis. Journal of trauma and acute care surgery. 2020;89(4):792-800.
96. Members: ATF, Jeppsson A, Rocca B, Hansson EC, Gudbjartsson T, James S. 2024 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2025;67(1):ezae355.
97. Ranucci M, Jeppsson A, Baryshnikova E. Pre-operative fibrinogen supplementation in cardiac surgery patients: an evaluation of different trigger values. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2015;59(4):427-33.
98. Lopes CT, Dos Santos TR, Brunori EHFR, Moorhead SA, Lopes JdL, Barros ALBLd. Excessive bleeding predictors after cardiac surgery in adults: integrative review. Journal of clinical nursing. 2015;24(21-22):3046-62.
99. Ranucci M, Baryshnikova E. The interaction between preoperative platelet count and function and its relationship with postoperative bleeding in cardiac surgery. Platelets. 2017;28(8):794-8.
100. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016. European Journal of Anaesthesiology| EJA. 2017;34(6):332-95.
101. Johnson DJ, Scott AV, Barodka VM, Park S, Wasey JO, Ness PM, et al. Morbidity and mortality after high-dose transfusion. Anesthesiology. 2016;124(2):387-95.
102. Fiore A, Grande AM, Gatti G. Major Complications of Cardiac Surgery. The High-risk Surgical Patient: Springer; 2023. p. 537-50.
103. Balkan B, POLAT M, Yalcin L, İYİGÜN T, TİMUR B. RISK FACTORS FOR PROLONGED INTENSIVE CARE UNIT STAYS IN ELDERLY PATIENTS AFTER CARDIAC SURGERY: A RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY. Turkish Journal of Geriatrics/Türk Geriatri Dergisi. 2023;26(3).
104. Matoba T, Sakamoto K, Nakai M, Ichimura K, Mohri M, Tsujita Y, et al. Institutional Characteristics and Prognosis of Acute Myocardial Infarction With Cardiogenic Shock in Japan—Analysis From the JROAD/JROAD-DPC Database—. Circulation Journal. 2021;85(10):1797-805.

105. Gali B, Glasgow AE, Greason KL, Johnson RL, Albright RC, Habermann EB. Postoperative outcomes of patients with obstructive sleep apnea undergoing cardiac surgery. The Annals of Thoracic Surgery. 2020;110(4):1324-32.
106. Kaye AD, Kandregula S, Kosty J, Sin A, Guthikonda B, Ghali G, et al. Chronic pain and substance abuse disorders: preoperative assessment and optimization strategies. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. 2020;34(2):255-67.
107. Nadim MK, Forni LG, Bihorac A, Hobson C, Koyner JL, Shaw A, et al. Cardiac and vascular surgery–associated acute kidney injury: the 20th international consensus conference of the ADQI (acute disease quality initiative) group. Journal of the American Heart Association. 2018;7(11):e008834.
108. Hu J, Chen R, Liu S, Yu X, Zou J, Ding X. Global incidence and outcomes of adult patients with acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. 2016;30(1):82-9.
109. Lysak N, Bihorac A, Hobson C. Mortality and cost of acute and chronic kidney disease after cardiac surgery. Current Opinion in Anesthesiology. 2017;30(1):113-7.
110. Brown JR, Baker RA, Shore-Lesserson L, Fox AA, Mongero LB, Lobdell KW, et al. The Society of Thoracic Surgeons/Society of Cardiovascular Anesthesiologists/American Society for Extracorporeal Technology Clinical Practice Guidelines for the Prevention of Adult Cardiac Surgery–Associated Acute Kidney Injury. Anesthesia & Analgesia. 2023;136(1):176-84.
111. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. Critical care. 2010;14:1-7.
112. Zarbock A, Küllmar M, Ostermann M, Lucchese G, Baig K, Cennamo A, et al. Prevention of cardiac surgery–associated acute kidney injury by implementing the KDIGO guidelines in high-risk patients identified by biomarkers: The PrevAKI-multicenter randomized controlled trial. Anesthesia & Analgesia. 2021;133(2):292-302.
113. Engelman DT, Crisafi C, Germain M, Greco B, Nathanson BH, Engelman RM, et al. Using urinary biomarkers to reduce acute kidney injury following cardiac surgery. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2020;160(5):1235-46. e2.
114. Zhang Y, Jiang L, Wang B, Xi X. Epidemiological characteristics of and risk factors for patients with postoperative acute kidney injury: a multicenter prospective study in 30 Chinese intensive care units. International Urology and Nephrology. 2018;50:1319-28.
115. Myles P, Williams D, Hendrata M, Anderson H, Weeks A. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients. British journal of anaesthesia. 2000;84(1):6-10.

116. Mace L. An audit of post-operative nausea and vomiting, following cardiac surgery: scope of the problem. Nursing in Critical Care. 2003;8(5).
117. Sawatzky J-AV, Rivet M, Ariano RE, Hiebert B, Arora RC. Post-operative nausea and vomiting in the cardiac surgery population: who is at risk? Heart & Lung. 2014;43(6):550-4.
118. Gan TJ, Belani KG, Bergese S, Chung F, Diemunsch P, Habib AS, et al. Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. Anesthesia & Analgesia. 2020;131(2):411-48.
119. Eikelboom R, Sanjanwala R, Le M-L, Yamashita MH, Arora RC. Postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. The Annals of thoracic surgery. 2021;111(2):544-54.
120. Woldendorp K, Farag J, Khadra S, Black D, Robinson B, Bannon P. Postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. The Annals of Thoracic Surgery. 2021;112(6):2084-93.
121. Lowres N, Mulcahy G, Jin K, Gallagher R, Neubeck L, Freedman B. Incidence of postoperative atrial fibrillation recurrence in patients discharged in sinus rhythm after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Interactive cardiovascular and thoracic surgery. 2018;26(3):504-11.
122. Chen Y-l, Zeng M, Liu Y, Xu Y, Bai Y, Cao L, et al. CHA2DS2-VASc score for identifying patients at high risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. The Annals of thoracic surgery. 2020;109(4):1210-6.
123. Pollock BD, Filardo G, da Graca B, Phan TK, Ailawadi G, Thourani V, et al. Predicting new-onset post-coronary artery bypass graft atrial fibrillation with existing risk scores. The Annals of thoracic surgery. 2018;105(1):115-21.
124. Zhu J, Wang C, Gao D, Zhang C, Zhang Y, Lu Y, et al. Meta-analysis of amiodarone versus beta-blocker as a prophylactic therapy against atrial fibrillation following cardiac surgery. Internal medicine journal. 2012;42(10):1078-87.
125. Ruan Y, Robinson NB, Naik A, Silva M, Hameed I, Rahouma M, et al. Effect of atrial pacing on post-operative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting: pairwise and network meta-analyses. International journal of cardiology. 2020;302:103-7.
126. Fairley JL, Zhang L, Glassford NJ, Bellomo R. Magnesium status and magnesium therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis focusing on arrhythmia prevention. Journal of critical care. 2017;42:69-77.
127. Gaudino M, Sanna T, Ballman KV, Robinson NB, Hameed I, Audisio K, et al. Posterior left pericardiotomy for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: an adaptive, single-centre, single-blind, randomised, controlled trial. The Lancet. 2021;398(10316):2075-83.
128. Gozdek M, Pawliszak W, Hagner W, Zalewski P, Kowalewski J, Paparella D, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials assessing safety and efficacy of posterior pericardial drainage in patients

undergoing heart surgery. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2017;153(4):865-75. e12.
129. Hadaya J, Verma A, Marzban M, Sanaiha Y, Shemin RJ, Benharash P. Impact of Pulmonary Complications on Outcomes and Resource Use After Elective Cardiac Surgery. Annals of Surgery. 2023;278(3):e661-e6.
130. Miskovic A, Lumb A. Postoperative pulmonary complications. BJA: British Journal of Anaesthesia. 2017;118(3):317-34.
131. Rajakaruna C, Rogers C, Angelini G, Ascione R. Risk factors for and economic implications of prolonged ventilation after cardiac surgery. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2005;130(5):1270-7.
132. Aoyama H, Pettenuzzo T, Aoyama K, Pinto R, Englesakis M, Fan E. Association of driving pressure with mortality among ventilated patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Critical care medicine. 2018;46(2):300-6.
133. Ball L, Costantino F, Pelosi P. Postoperative complications of patients undergoing cardiac surgery. Current opinion in critical care. 2016;22(4):386-92.
134. Thygesen K, Jaffe AS. Revisiting the definition of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. Oxford University Press; 2022. p. 2418-20.
135. Moussa ID, Klein LW, Shah B, Mehran R, Mack MJ, Brilakis ES, et al. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). Journal of the American college of cardiology. 2013;62(17):1563-70.
136. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). European heart journal. 2019;40(3):237-69.
137. Belley-Cote EP, Lamy A, Devereaux P, Kavsak P, Lamontagne F, Cook DJ, et al. Definitions of post-coronary artery bypass grafting myocardial infarction: variations in incidence and prognostic significance. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2020;57(1):168-75.
138. Sef D, Szavits-Nossan J, Predrijevac M, Golubic R, Sipic T, Stambuk K, et al. Management of perioperative myocardial ischaemia after isolated coronary artery bypass graft surgery. Open Heart. 2019;6(1):e001027.
139. Kirov H, Caldonazo T, Mukharyamov M, Toshmatov S, Fischer J, Schneider U, et al. Cardiac Surgery 2023 Reviewed. The Thoracic and Cardiovascular Surgeon. 2024;72(05):346-57.
140. Robinson NB, Sef D, Gaudino M, Taggart DP. Postcardiac surgery myocardial ischemia: Why, when, and how to intervene. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2023;165(2):687-95.
141. Whitlock R, Healey JS, Connolly SJ, Wang J, Danter MR, Tu JV, et al. Predictors of early and late stroke following cardiac surgery. CMAJ. 2014;186(12):905-11.

142. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn J-M, Boersma E, Christiansen EH, et al. Stroke rates following surgical versus percutaneous coronary revascularization. Journal of the American College of Cardiology. 2018;72(4):386-98.
143. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. New England journal of medicine. 2009;360(10):961-72.
144. Boivie P, Edström C, Engström KG. Side differences in cerebrovascular accidents after cardiac surgery: a statistical analysis of neurologic symptoms and possible implications for anatomic mechanisms of aortic particle embolization. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2005;129(3):591-8.
145. Hedberg M, Boivie P, Edström C, Engström KG. Cerebrovascular accidents after cardiac surgery: an analysis of CT scans in relation to clinical symptoms. Scandinavian Cardiovascular Journal. 2005;39(5):299-305.
146. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. Jama. 2004;291(14):1720-9.
147. Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. European journal of cardio-thoracic surgery. 2010;37(6):1353-9.
148. Filardo G, Damiano RJ, Ailawadi G, Thourani VH, Pollock BD, Sass DM, et al. Epidemiology of new-onset atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. Heart. 2018;104(12):985-92.
149. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013(1).
150. Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB, Pai S, McPherson RA. Widely used types and clinical applications of D-dimer assay. Laboratory medicine. 2016;47(2):90-102.
151. Gaffney PJ. Fibrin degradation products: a review of structures found in vitro and in vivo. Annals of the New York Academy of Sciences. 2001;936(1):594-610.
152. Olson JD. D-dimer: an overview of hemostasis and fibrinolysis, assays, and clinical applications. Advances in clinical chemistry. 2015;69:1-46.
153. Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. American journal of hematology. 2019;94(7):833-9.
154. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. Journal of thrombosis and haemostasis. 2007;5(2):296-304.

155. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, Denberg TD, Fitterman N, Schuur JD, et al. Evaluation of patients with suspected acute pulmonary embolism: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Annals of internal medicine. 2015;163(9):701-11.
156. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. J Intensive Care. 2014; 2: 15. Go to original source Go to PubMed. 2014.
157. Zhang J, He M, Song Y, Xu J. Prognostic role of D-dimer level upon admission in patients with traumatic brain injury. Medicine. 2018;97(31):e11774.
158. Simes J, Robledo KP, White HD, Espinoza D, Stewart RA, Sullivan DR, et al. D-dimer predicts long-term cause-specific mortality, cardiovascular events, and cancer in patients with stable coronary heart disease: LIPID study. Circulation. 2018;138(7):712-23.
159. Thachil J, Fitzmaurice DA, Toh CH. Appropriate use of D-dimer in hospital patients. The American journal of medicine. 2010;123(1):17-9.
160. Zhao R, Li M, Xiao P, Song D, Li H. Advances in D-dimer testing: progress in harmonization of clinical assays and innovative detection methods. Analytical and Bioanalytical Chemistry. 2024;416(16):3737-50.
161. Tripodi A, Capecchi M, Scalambrino E, Clerici M, Scimeca B, Agosti P, et al. D-dimer for patients on VKA vs DOAC: impact on the validity of D-dimer to make decision for extended anticoagulation. Blood Advances. 2024;8(14):3612-4.
162. Palareti G, Legnani C, Tosetto A, Poli D, Testa S, Ageno W, et al. D-dimer and risk of venous thromboembolism recurrence: Comparison of two studies with similar designs but different laboratory and clinical results. Thrombosis Research. 2024;238:52-9.
163. Sandhu A, Qin L, Minges K, Zimmerman S, Borne RT, Polsinelli VB, et al. Same-day discharge after catheter ablation of atrial fibrillation in the United States. Journal of the American Heart Association. 2025;14(9):e039190.
164. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. Anesthesia & Analgesia. 1999;88(2):312-9.
165. Yee BE, Wissler RN, Zanghi CN, Feng C, Eaton MP. The effective concentration of tranexamic acid for inhibition of fibrinolysis in neonatal plasma in vitro. Anesthesia & Analgesia. 2013;117(4):767-72.
166. Picetti R, Shakur-Still H, Medcalf RL, Standing JF, Roberts I. What concentration of tranexamic acid is needed to inhibit fibrinolysis? A systematic review of pharmacodynamics studies. Blood coagulation & fibrinolysis. 2019;30(1):1-10.
167. Hartmann J, Dias JD, Pivalizza EG, Garcia-Tsao G, editors. Thromboelastography-guided therapy enhances patient blood management in

cirrhotic patients: a meta-analysis based on randomized controlled trials. Seminars in thrombosis and hemostasis; 2023: Thieme Medical Publishers, Inc.
168. Deppe A-C, Weber C, Zimmermann J, Kuhn EW, Slottosch I, Liakopoulos OJ, et al. Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. Journal of Surgical Research. 2016;203(2):424-33.
169. WHO. Global forum for blood safety: patient blood management. World Health Organization Geneva; 2011.
170. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2018;32(1):88-120.
171. Yan S, Zhou L, Chen C, Teng Y, Liu G, Bian L, et al. 2024 Guidelines on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery Under Cardiopulmonary Bypass in China. Reviews in Cardiovascular Medicine. 2025;26(6):31384.
172. Jeppsson A, Rocca B, Hansson EC, Gudbjartsson T, James S. 2024 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2025;67(1):ezae355.
173. Organization WH. The urgent need to implement patient blood management: policy brief: World Health Organization; 2021.
174. Casselman FP, Lance MD, Ahmed A, Ascari A, Blanco-Morillo J, Bolliger D, et al. 2024 EACTS/EACTAIC Guidelines on patient blood management in adult cardiac surgery in collaboration with EBCP. Interdisciplinary cardiovascular and thoracic surgery. 2025;40(5):ivae170.
175. Paparella D, Whitlock R, editors. Safety of salvaged blood and risk of coagulopathy in cardiac surgery. Seminars in Thrombosis and Hemostasis; 2016: Thieme Medical Publishers.
176. Wahba A, Milojevic M, Boer C, De Somer FM, Gudbjartsson T, Van Den Goor J, et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2020;57(2):210-51.
177. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Belley-Cote E, Connolly K, Khanykin B, et al. Six-month outcomes after restrictive or liberal transfusion for cardiac surgery. New England journal of medicine. 2018;379(13):1224-33.
178. Peel JK, Trudeau J, Tano R, Jadunandan S, Callum J, Moussa F, et al. Determining optimal treatment to correct preoperative anemia and reduce perioperative allogeneic blood transfusions in cardiac surgery: A retrospective cohort study. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2021;35(9):2631-9.
179. Fletcher CM, Hinton JV, Xing Z, Perry LA, Karamesinis A, Shi J, et al. Fresh frozen plasma transfusion after cardiac surgery. Perfusion. 2025;40(1):103-15.

180. Viana P, Relvas JH, Persson M, Cabral TDD, Persson JE, de Oliveira JS, et al. Prothrombin complex concentrate versus fresh frozen plasma in adult patients undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Journal of Chest Surgery. 2023;57(1):25.
181. Fletcher CM, Hinton JV, Xing Z, Perry LA, Greifer N, Karamesinis A, et al. Platelet transfusion in cardiac surgery: An entropy-balanced, weighted, multicenter analysis. Anesthesia & Analgesia. 2024;138(3):542-51.
182. Iyer Y-L, Hayward P, McNicol L, Weinberg L. The effects on coagulation of the reinfusion of unprocessed residual blood from the cardiopulmonary bypass. BMC research notes. 2016;9(1):61.
183. Broadwin M, Grant PE, Robich MP, Palmeri ML, Lucas FL, Rappold J, et al. Comparison of intraoperative tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid in cardiopulmonary bypass patients. JTCVS open. 2020;3:114-25.
184. Huang X, Du P, Jia H, Wang A, Hua Y, Liu X, et al. Methodological quality and pharmacotherapy recommendations of patient blood management guidelines for cardiac surgery on cardiopulmonary bypass. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2024.
185. Ng WCK, Jerath A, Wasowicz M. Tranexamic acid: a clinical review. Anaesthesiology intensive therapy. 2015;47(4):339-50.
186. Organization WH. Executive summary: the selection and use of essential medicines 2019: report of the 22nd WHO Expert Committee on the selection and use of essential medicines: WHO Headquarters, Geneva, 1-5 April 2019. World Health Organization; 2019.
187. Tian N, Sun Y, Liu Y, Jin J, Chen S, Han H, et al. Safety assessment of tranexamic acid: real-world adverse event analysis from the FAERS database. Frontiers in Pharmacology. 2024;15:1388138.
188. Klein A, Agarwal S, Cholley B, Fassl J, Griffin M, Kaakinen T, et al. A review of European guidelines for patient blood management with a particular emphasis on antifibrinolytic drug administration for cardiac surgery. Journal of Clinical Anesthesia. 2022;78:110654.
189. Devereaux P, Marcucci M, Painter TW, Conen D, Lomivorotov V, Sessler DI, et al. Tranexamic acid in patients undergoing noncardiac surgery. New England Journal of Medicine. 2022;386(21):1986-97.
190. Pabinger I, Fries D, Schöchl H, Streif W, Toller W. Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis. Wiener klinische Wochenschrift. 2017;129:303-16.
191. Patel PA, Wyrobek JA, Butwick AJ, Pivalizza EG, Hare GM, Mazer CD, et al. Update on applications and limitations of perioperative tranexamic acid. Anesthesia & Analgesia. 2022;135(3):460-73.
192. Lier H, Maegele M, Shander A. Tranexamic acid for acute hemorrhage: a narrative review of landmark studies and a critical reappraisal of its use over the last decade. Anesthesia & Analgesia. 2019;129(6):1574-84.

193. Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME, Dong Y, Sujirattanawimol N, Oliver Jr WC, et al. Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. Anesthesia & Analgesia. 2001;92(5):1131-6.
194. Yang QJ, Jerath A, Bies RR, Wąsowicz M, Pang KS. Pharmacokinetic modeling of tranexamic acid for patients undergoing cardiac surgery with normal renal function and model simulations for patients with renal impairment. Biopharmaceutics & Drug Disposition. 2015;36(5):294-307.
195. Faraoni D, Levy JH. Optimal tranexamic acid dosing regimen in cardiac surgery: what are the missing pieces? : Lippincott Williams & Wilkins; 2021. p. 143-6.
196. Keyl C, Uhl R, Beyersdorf F, Stampf S, Lehane C, Wiesenack C, et al. High-dose tranexamic acid is related to increased risk of generalized seizures after aortic valve replacement. European Journal of Cardio-thoracic Surgery. 2011;39(5):e114-e21.
197. Sharma V, Katznelson R, Jerath A, Garrido-Olivares L, Carroll J, Rao V, et al. The association between tranexamic acid and convulsive seizures after cardiac surgery: a multivariate analysis in 11 529 patients. Anaesthesia. 2014;69(2):124-30.
198. Manji RA, Grocott HP, Leake J, Ariano RE, Manji JS, Menkis AH, et al. Seizures following cardiac surgery: the impact of tranexamic acid and other risk factors. Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie. 2012;59(1):6-13.
199. Koster A, Börgermann J, Zittermann A, Lueth J, Gillis-Januszewski T, Schirmer U. Moderate dosage of tranexamic acid during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and convulsive seizures: incidence and clinical outcome. British journal of anaesthesia. 2013;110(1):34-40.
200. Lecker I, Wang D-S, Romaschin AD, Peterson M, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid concentrations associated with human seizures inhibit glycine receptors. The Journal of clinical investigation. 2012;122(12):4654-66.
201. Couture P, Lebon J-S, Laliberté É, Desjardins G, Chamberland M-È, Ayoub C, et al. Low-dose versus high-dose tranexamic acid reduces the risk of nonischemic seizures after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. 2017;31(5):1611-7.
202. Levin E, Wu J, Devine DV, Alexander J, Reichart C, Sett S, et al. Hemostatic parameters and platelet activation marker expression in cyanotic and acyanotic pediatric patients undergoing cardiac surgery in the presence of tranexamic acid. Thrombosis and haemostasis. 2000;83(01):54-9.
203. Zufferey PJ, Lanoiselee J, Graouch B, Vieille B, Delavenne X, Ollier E. Exposure–response relationship of tranexamic acid in cardiac surgery: a model-based meta-analysis. Anesthesiology. 2021;134(2):165-78.
204. Sigaut S, Tremey B, Ouattara A, Couturier R, Taberlet C, Grassin-Delyle S, et al. Comparison of two doses of tranexamic acid in adults undergoing

cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Anesthesiology. 2014;120(3):590-600.
205. Kraft F, Schmidt C, Van Aken H, Zarbock A. Inflammatory response and extracorporeal circulation. Best practice & research Clinical anaesthesiology. 2015;29(2):113-23.
206. Dvirnik N, Belley-Cote EP, Hanif H, Devereaux P, Lamy A, Dieleman JM, et al. Steroids in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. British journal of anaesthesia. 2018;120(4):657-67.
207. Mojcik CF, Levy JH. Aprotinin and the systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. The Annals of thoracic surgery. 2001;71(2):745-54.
208. Presta P, Bolignano D, Coppolino G, Serraino F, Mastroroberto P, Andreucci M, et al. Antecedent ACE-inhibition, inflammatory response, and cardiac surgery associated acute kidney injury. Reviews in Cardiovascular Medicine. 2021;22(1):207-13.
209. Sugita J, Fujiu K. Systemic inflammatory stress response during cardiac surgery. International heart journal. 2018;59(3):457-9.
210. Squiccimarro E, Labriola C, Malvindi PG, Margari V, Guida P, Visicchio G, et al. Prevalence and clinical impact of systemic inflammatory reaction after cardiac surgery. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. 2019;33(6):1682-90.
211. Heissig B, Salama Y, Takahashi S, Osada T, Hattori K. The multifaceted role of plasminogen in inflammation. Cellular signalling. 2020;75:109761.
212. Hartmann M, Sucker C, Boehm O, Koch A, Loer S, Zacharowski K. Effects of cardiac surgery on hemostasis. Transfusion medicine reviews. 2006;20(3):230-41.
213. Luyendyk JP, Schoenecker JG, Flick MJ. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2019;133(6):511-20.
214. Xie C-M, Yao Y-T, He L-X, Yang K, Group EICA. Anti-inflammatory effect of tranexamic acid on adult cardiac surgical patients: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Frontiers in Surgery. 2022;9:951835.
215. Chen T-t, Wang G, Jiang S-l, Li L-b, Gao C-q, editors. Combined treatment of ulinastatin and tranexamic acid provides beneficial effects by inhibiting inflammatory and fibrinolytic response in patients undergoing heart valve replacement surgery. The heart surgery forum; 2013.
216. Casati V, Della Valle P, Benussi S, Franco A, Gerli C, Baili P, et al. Effects of tranexamic acid on postoperative bleeding and related hematochemical variables in coronary surgery: comparison between on-pump and off-pump techniques. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2004;128(1):83-91.

217. Weymann A, Popov A-F, Sabashnikov A, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Ryazanov M, Tse G, et al. Baseline and postoperative levels of C-reactive protein and interleukins as inflammatory predictors of atrial fibrillation following cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Kardiologia Polska (Polish Heart Journal). 2018;76(2):440-51.
218. Li YC, Xi CH, An YF, Dong WH, Zhou M. Perioperative inflammatory response and protein S-100β concentrations–relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2012;56(5):595-600.
219. Gregory A, Ender J, Shaw AD, Denault A, Ibekwe S, Stoppe C, et al. ERAS/STS 2024 Expert Consensus Statement on Perioperative Care in Cardiac Surgery: Continuing the Evolution of Optimized Patient Care and Recovery. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. 2024;38(10):2155-62.
220. Bağiş MZ, Amaç B. The Efficacy of Tranexamic Acid in Reducing Perioperative Drainage in Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery. 2024;39(3):e20230181.
221. Shi J, Zhou C, Pan W, Sun H, Liu S, Feng W, et al. Effect of high-vs low-dose tranexamic acid infusion on need for red blood cell transfusion and adverse events in patients undergoing cardiac surgery: the OPTIMAL randomized clinical trial. Jama. 2022;328(4):336-47.
222. Zhang Y, Gao X, Yuan S, Guo J, Lv H, Zhou Y, et al. Effects of tranexamic acid on short-term and long-term outcomes of on-pump coronary artery bypass grafting: Randomized trial and 7-year follow-up. Cardiovascular therapeutics. 2018;36(6):e12472.
223. Strauss ER, Li S, Henderson R, Carpenter R, Guo D, Thangaraju K, et al. A pharmacokinetic and plasmin-generation pharmacodynamic assessment of a tranexamic acid regimen designed for cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2022;36(8):2473-82.
224. Lamy A, Sirota DA, Jacques F, Poostizadeh A, Noiseux N, Efremov S, et al. Topical versus intravenous tranexamic acid in patients undergoing cardiac surgery: the DEPOSITION randomized controlled trial. Circulation. 2024.
225. Saracoglu A, Ezelsoy M, Saracoglu KT. Postoperative thrombotic effects of tranexamic acid in open heart surgery. Irish Journal of Medical Science (1971-). 2019;188:1373-8.
226. Taeuber I, Weibel S, Herrmann E, Neef V, Schlesinger T, Kranke P, et al. Association of intravenous tranexamic acid with thromboembolic events and mortality: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. JAMA surgery. 2021;156(6):e210884-e.
227. Lin P-S, Yao Y-T, Tian L-J, Jiang J-J, Zhang Y, He L-X, et al. The efficacy and safety of intravenous administration of tranexamic acid in patients undergoing cardiac surgery: Evidence from a single cardiovascular center. Medicine. 2023;102(20):e33819.

228. Zhou Z-f, Zhang F-j, Huo Y-f, Yu Y-x, Yu L-n, Sun K, et al. Intraoperative tranexamic acid is associated with postoperative stroke in patients undergoing cardiac surgery. PLoS One. 2017;12(5):e0177011.
229. Thonon H, Van Nieuwenhove M, Thachil J, Lippi G, Hardy M, Mullier F, editors. Hemostasis testing in the emergency department: a narrative review. Seminars in thrombosis and hemostasis; 2024: Thieme Medical Publishers.
230. Heimisdottir AA, Nielsen SJ, Karlsson M, Jeppsson A, Gudbjartsson T. Long-term outcome of patients undergoing re-exploration for bleeding following cardiac surgery: a SWEDEHEART study. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2022;62(5):ezac208.
231. Alotaibi SG, Alnouri MA, Sulaiman RM, Abduljaleel A, Bogari AF, Mufti HN. Optimizing patient blood management in cardiac surgery: a systematic review. Iranian Journal of Blood and Cancer. 2024;16(2):34-50.
232. Murao S, Nakata H, Yamakawa K. Safety of tranexamic acid in thrombotic adverse events and seizure in patients with haemorrhage: a protocol for a systematic review and meta-analysis. BMJ open. 2020;10(6):e036020.

الملاحق.

ملحق 1

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه:

فعالية الترانكزاميك أسيد لإنقاص النزف في جراحة القلب

(دراسة سريرية مضبوطة معشاة)

Efficacy of tranexamic acid for reducing bleeding in cardiac surgery

(Randomized controlled clinical study)

أنا الطبيبة اروى علي الشوا – طالبة دكتوراة في اختصاص التخدير والإنعاش –كلية الطب البشري– جامعة دمشق أُعدّ هذا البحث الذي يهدف إلى دراسة فعالية استخدام الترانكزاميك أسيد لمرضى جراحة القلب لتخفيف النزف وبين عدم استخدامه في تخدير مرضى جراحة القلب.

إن موافقتكم على الاشتراك في هذا البحث يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية وأودّ أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد من غير المشاركين في هذا البحث أن يطّلع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات وإعطائهم أرقاماً دون ذكر أسمائهم، وكذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لتقييم حالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو إجراء أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بدون قصد.

كما أودّ أن أشير إلى أن المشارك (المريض– الشاهد) لن يحصل على أي تعويضات أو مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أي تبعات، وسينال حقه من العناية الطبية اللّازمة، وعليه فإن المشاركة ليست

إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها وحق الانسحاب متى شئت، فمن يرغب بالمشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

المخاطر والفوائد:

- **المخاطر:** وترتبط بطبيعة العمل الجراحي ووجود عوامل الخطر لدى المريض ومدة البقاء في العناية المشددة والاختلاطات الناجمة عنها وحدوث أذية عصبية أو كلوية.
- **الفوائد:** الحصول على فرصة أفضل لتخفيف نقل الدم والبلازما والصفيحات والاختلاطات الناتجة عنها وفق خطة مدروسة.

الموافقة على المشاركة: لقد اطّلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وتمّ شرحها لي من قبل الأطباء وأوافق طوعاً أن أكون مشاركا" في هذا البحث وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة، كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء ومن دون أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع:

الرقم المتسلسل المشارك: **التوقيع:** **التاريخ:** / /

ملحق رقم 2

استمارة بحث علمي لفعالية TXA في جراحة القلب

اسم المريض: العمر: الجنس: الوزن: نوع العمل الجراحي:

السوابق المرضية والدوائية ( ) رقم الهاتف:

التقييم المخبري قبل الجراحة: Plt cr Hb crp pt ptt

المجموعة الأولى: مع إعطاء TXA المجموعة الثانية: تعطى سيروم ملحي

المتغيرات المدروسة		كمية النزف في مفجر الصدرسا4		خضاب الدم كل 6 ساعات	
D-dimer base-line		كمية النزف في مفجر الصدرسا5		صفيحات الدم كل 6 ساعات	
(2) D-dimer		كمية النزف في مفجر الصدرسا6		الحاجة لنقل الدم أول 24 ساعة	
(3) D-dimer		كمية النزف في مفجر الصدر بعد 6 سا		عدد وحدات الصفيحات المنقولة خلال 24 ساعة	
المدة الزمنية للدارة		كمية النزف في مفجر الصدر بعد 12 ساعة		عدد وحدات البلازما المنقولة أول24 ساعة	
مدة العمل الجراحي		كمية النزف في مفجر الصدر بعد 18 ساعة		اختلاطات نقل الدم ومنتجاته	
كمية النزف من مفجر الصدر بالساعة الأولى		كمية النزف في مفجر الصدر بعد 24ساعة		مدة البقاء على التهوية الآلية	
كمية النزف في مفجر الصدرسا2		الحوادث الخثارية خلال الاستشفاء-	نوعها زمن حدوثها	مدة البقاء في العناية المشددة	
النزف بعد 3 ساعات		حدوث الغثيان والإقياء		حدوث الوفاة بعد الجراحة-	نعم - لا

Abstract

Background and object: About million people around the world per year will have cardiac surgery, bleeding is the most essential complications through the surgery period, Also, bleeding is the main reason of the death after cardiac surgery, bleeding increases by using cardiopulmonary bypass machine (CPB) and it may be severe and requires more blood products transfusion and increases the length of stay in ICU, therefore in this case transfusion increases the incidence of complications that may be life-threating, as bleeding occurs, the need for surgical reexamination increases, which increases the rate of complications and mortality.

So, to reduce bleeding there are a series of recommendations as patient blood management which adopted preventive measures to reduce bleeding and need for transfusion and among them antifibrinolytics such as tranexamic acid.

Search goal: Evaluation the effectiveness of prophylactic use of tranexamic acid in cardiac surgery in low dose to achieve balance between less bleeding and transfusion and at the same time avoiding the side effects of tranexamic acid especially thrombotic events as primary aim of study. The antifibrinolytic activity will be monitored by D-dimer titration and is it happened difference in its values between the two sets of the study? (Because the study will be conducted on two groups: the first group comprising half of the patients, will receive tranexamic acid, while the second group will be administered normal saline as a control). and what are the proportion incidence of side effects of blood products transfusion? And comparison between the two sets of the study in the length of stay in intensive care unit and mortality as secondary aim of study.

Study description: A single-center, double-blind, randomized controlled clinical study

Materials and Methods: this study Included 200 patients between 30-60 old and undergone to cardiac surgery (coronary artery bypass graft, heart valve surgery) with

cardiopulmonary bypass machine in university Heart Surgery hospital between the periods (2022-2024) and the time of surgical was less than 5 hours.

However, in this study patients were divided to two groups:

In the group 1, tranexamic acid with loading dose 10mg/kg was used to 100 patients at the beginning of anesthesia in 25 ml saline serum within 15-30 min then we continued infusion dose 1mg/kg/hour into a syringe (contains TXA with 50 ml normal saline) with 1mg/kg TXA in the priming solution of cardio pulmonary bypass machine, the infusion was continued until the end of surgery (chest closure).

D-dimer titration was recorded three times: when the patient enters operation room as base line number, one hour after the start of the infusion, and at the end of surgery(chest closure).

As well, the second group included 100 patients were given serum saline 25 ml as loading dose at the beginning of anesthesia during 15-30 min then we continued infusion dose in 50 ml serum saline into a syringe until the end of surgery, D-dimer titration was recorded the same method as the first group.

Later after surgery the patients were monitored in ICU for the two groups study and bleeding in the chest vent was recorded every hour in the first 6 hours then every 6 hours for 24 hours, and we recorded the need for blood products transfusion in the first 24 hours, patients were followed up and we recorded Hb and Platelets every 6 hours, length of stay on mechanical ventilation, thrombotic events, length of stay in ICU, and mortality.

Results:

This study showed decrease in the amount of bleeding in the chest vent every hour in the first 6 hours and within the first 24 hours in the first group (TXA group) compared with the second group (NS group) with a significant statistical difference

P value = 0.0001 and decrease the need for blood products transfusion in the first 24 hours with

Statistical significance comparison between the two groups in addition to a decrease

D-dimer values in the first group compared with the second group.

And decrease in side effects associated with blood products transfusion in the TXA group compared with the Normal saline group with Statistical significance P value = 0.001.

The results of Hb and platelet monitoring showed stable values in the TXA group compared to the NS group, also the length of stay on mechanical ventilation decreased in TXA group and either the length of stay in ICU in TXA group while the thrombotic events were close together between the two groups two patients in TXA group versus three patients in NS group without Statistical significance comparison between the two groups.

Mortality occurred in 4 patients, 2 patients per group.

Conclusion:

Our results indicated that the use of TXA in cardiac surgery with loading dose 10mg/kg at the beginning of anesthesia in 25 ml saline serum within 15-30 min then infusion dose 1mg/kg/hour into a syringe (contains TXA with 50 ml normal saline) with 1mg/kg TXA in the priming solution of cardio pulmonary bypass machine is effective in reducing hyperfibrinolysis associated with cardiopulmonary bypass machine which has positive effect in decreasing bleeding and need for blood products transfusion, as well stability of a patient`s status after surgery in intensive care.

Key words:

Bleeding in cardiac surgery – cardiopulmonary bypass machine– tranexamic acid thrombosis and fibrinolysis – D-dimer – cardiac surgery – morbidity and mortality.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and scientific research
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Anesthesiology
Intensive Care and Pain Management

Efficacy of tranexamic acid for reducing bleeding in cardiac surgery

(Randomized controlled clinical study)

A dissertation submitted in fulfilment of the requirements for the degree of (PhD) in (Anesthesiology Intensive Care and Pain Management)

By:

DR. Arwa AL Shawa

Supervisor Assistant

Prof. Samar Kabbani

2024 – 2025