



Dalak laserasyonu oluşturulmuş sıçanlarda traneksamik asit'in kanama miktarı üzerindeki etkileri

Effects of tranexamic acid on amount of hemorrhage in rats with splenic laceration

Bülent Akçora^{*a} Muhammed Enes Altuğ^b, Atakan Öztürk^b, Cahit Özer^c

^a Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Hatay

^b Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Hatay

^c Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Hatay

MAKALE BİLGİLERİ

Makale Geçmişi:

Geliş 16 / 04 / 2010

Kabul 25 / 04 / 2010

*Yazışma Adresi

Bülent Akçora
Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Cerrahisi AD. Serinyol, Hatay
e-posta: bakcora@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

Dalak
Travma
Kanama
Traneksamik Asit
Antifibrinolitik
Hemostaz

Key Words :

Spleen
Trauma
Hemorrhage
Tranexamic Acide
Antifibrinolytic
Hemostasis

ÖZET

Bu çalışma, anti-fibrinolitik bir ajan olan traneksamik asit (TNA)'in, dalak laserasyonu modelinde, kanama miktarını azaltıcı etkisi olup olmadığını araştırmak amacıyla planlandı. 14 adet erkek Sprague-Dawley cinsi sıçan iki eşit gruba ayrıldı. Grup 1'e dalak laserasyonu + %0,9 NaCl infüzyonu, grup 2'ye ise dalak laserasyonu + %0,9 NaCl infüzyonu + TNA tedavisi uygulandı. Altmış dakika sonra denekler sakrifiye edildi. Gruplar, hematokrit değişiklikleri ve batin içi kanama miktarları açısından değerlendirildi. Her iki grubunun deney sonu hematokrit (Hct-2) değerleri, kanama öncesi hematokrit (Hct-1) değerleri ile kıyaslandığında anlamlı derecede düşme saptandı (P<0,05). TNA tedavisi uygulanan grup 2'deki sıçanların Hct-2 değeri grup 1'den daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P=0,097). Benzer şekilde, grup 2 sıçanların ortalama kan kayıpları, grup 1 den daha az olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0,073). Sıçanlarda uygulanan dalak laserasyonu modelinde, TNA kullanımı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da kanama miktarını azaltma eğilimi göstermektedir. Pıhtılaşma özellikleri insanlara benzeyen deneklerde yapılacak çalışmalarla daha olumlu sonuçlar alınabileceğini düşünmekteyiz.

J. Exp. Clin. Med., 2009; 26:169-172

ABSTRACT

The purpose of this study is to evaluate whether administration of tranexamic acid (TNA), an anti-fibrinolytic drug, would decrease amount of bleeding on splenic laceration model in rats. Fourteen Sprague-Dawley male rats were randomly divided into two groups each contain 7 rats. Group 1 was splenic laceration + %0.9 NaCl infusion; group 2 was splenic laceration + %0.9 NaCl infusion + TNA treatment. All rats were sacrificed at the end of 60 minutes. The groups were evaluated in terms of hematocrite changes and the amount of intra-abdominal blood accumulations. There were significant difference between pre-operative and post-operative hematocrite (Hct-1 and Hct-2, respectively) levels of the two groups (P<0.05). Hct-2 level of group 2 was higher than that of group 1, but it was not significantly important (P=0.097). Blood loss of rats in group 2 was less than in group 1, but it was not significantly important (P=0.073), as well. We can say that using TNA has a tendency, although not statistically significant, to decrease of intraperitoneal hemorrhage from a lacerated spleen in rats. This treatment method may yield better results when used in other animal species which have similar coagulation properties with human.

J. Exp. Clin. Med., 2009; 26:169-172

1. Giriş

Otuz yıl öncesine kadar, travmatik dalak yaralanmalarının tek tedavi yöntemi acil splenektomi idi. Ancak splenektominin ardından, erken veya geç dönemde ortaya çıkabilen postsplenektomi sepsisinin oldukça ölümcül bir komplikasyon olduğunun anlaşılmasından sonra, konservatif yaklaşım ve dalak koruyucu cerrahi girişimler temel tedavi prensibi haline gelmiştir. Çocukluk yaş grubunda dalak travmalarının yaklaşık % 65'i cerrahi girişim ihtiyacı duymadan iyileşmektedir. Yaralanan organdan kanamanın aşırı miktarda olduğu hastaların bir kısmında ise total splenektomi (%3-5) yapılması gerekmekte ve bu hastalar postsplenektomi sepsisi tehlikesi altına girmektedirler (Suaia ve ark., 1995; Bain ve Kirby, 1998; Başaklar, 2006).

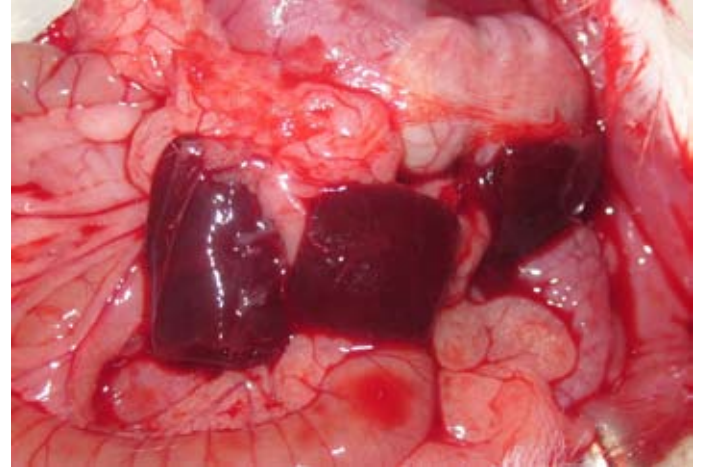
Bu çalışmanın amacı, antifibrinolitik bir ajan olan traneksamik asit (TNA)'in dalak hasarlanması oluşturulmuş sıçanlarda, intraabdominal kanama miktarı üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

2. Araştırma Yöntemi

Mustafa Kemal Üniversitesi hayvan etik kurulu tarafından onaylanan çalışmada, ağırlıkları 280-330 gr arasında değişen 14 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Deneyler European Communities Council Directive of 24 Kasım 1986 tarihli (86/609/EEC)'e uygun olarak yapıldı. Denekler 7'şer sıçandan oluşan, grup 1; dalak laserasyonu ve grup 2; dalak laserasyonu + TNA şeklinde 2 gruba ayrıldı. Cerrahi işlemler intramusküler olarak uygulanan 50 mg/kg ketamin hidroklorid (Alfamine, Egevet) ve 8 mg/kg ksilazin HCl (Rompun, Bayer) anestezisi ile, 38-39 0C ısıtıcı ped üzerinde gerçekleştirildi. Tüm sıçanlarda, sıvı ve TNA infüzyonu için, sol ingüinal insizyonla femoral ven bulunarak 24 G intraket ile kateterize edildi. Bu işlem sırasında mikropipetlere alınan kan örnekleri santrifüje edilerek pre-operatif hematokrit (Hct 1) değeri olarak kayıt edildi. Dalak laserasyonu, Solomonov ve ark.; 2000 tarafından tarif edildiği şekilde yapıldı. Orta hat kesisiyle batına girildi ve hilustaki vasküler yapılar zarar verilmeden dalak, transvers eksende birbirine paralel iki insizyonla üç parçaya ayrıldı (Şek. 1). Dalak tekrar batın içine yerleştirildikten sonra insizyon kapatıldı. Travmadan 5 dakika sonra grup 1'deki sıçanlara 30 cc/kg %0,9 NaCl, enjektör pompası kullanılarak 20 dk içinde infüze edildi. Grup 2'deki sıçanlara ise aynı miktar ve hızda %0,9 NaCl'ye ilaveten 100 mg/kg dozunda TNA (Transamine amp., Fako) intravenöz yoldan puşe olarak verildi (travmadan 5 dakika sonra). Altmışıncı dakikada, deney sonu hematokrit (Hct 2) değeri için kan örneği alındıktan sonra tüm sıçanlar yüksek doz ketamin ile kurban edildi. Batın açılarak, içeride birikmiş kan, daha önceden tartılmış, ağırlığı bilinen kuru pamuklara emdirildi. Toplam kanama miktarı, iki tartı değeri arasındaki farkın hesaplanmasıyla bulundu.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS (13.0

versiyonu) programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi. Gruplar arası değerlendirmede, Mann-Whitney U Testi, grup içi değerlendirmelerde ise Wilcoxon İşaret Testi kullanıldı. P değeri 0,05 den küçük olan sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.



Şek. 1. Mezenterik yapılara zarar verilmeden yapılan iki adet kesiyile üç parçaya ayrılan dalağın görünümü.

3. Bulgular

Grupların hematokrit değişiklikleri ve batın içi kanama miktarları Tablo 1'de görülmektedir. Her iki grubun Hct-2 değerleri, Hct-1 ile kıyaslandığında anlamlı derecede düşme saptandı ($P<0,05$). TNA tedavisi uygulanan grup 2'deki sıçanların Hct-2 değeri grup 1'den daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P=0,097$). Benzer şekilde, grup 2'deki sıçanların ortalama kan kayıpları, grup 1'dekilerden daha az olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0,073$).

Tablo 1. Hematokrit değişiklikleri ve batın içi kanama miktarları. (Ortalama±standart sapma)

	Hct-1 (%)	Hct-2 (%)	Kanam Miktarı (gr)
Grup 1	42,2 ± 5,5*	28,8 ± 3,8	5,07 ± 0,6
Grup 2	43,8 ± 3,4*	32,7 ± 4,4	4,02 ± 1,1

Hct 2 ile kıyaslandığında $P<0,05$

4. Tartışma

Dalağın çocukların immün sistemi üzerindeki öneminin anlaşılmasından sonra, travmatik yaralanmalarda konservatif yaklaşım, splenektominin yerini almıştır. Cerrahi müdahale gereken hastalarda da öncelikle dalak koruyucu onarım yöntemleri veya parsiyel splenektomi tercih edilmektedir. Ancak intra abdominal kanamalı hastaların bir kısmı hastaneye ulaşmadan önceki transport döneminde kaybedilmektedir (Suaia ve ark., 1995; Bain ve Kirby, 1998; Başaklar, 2006). Hastane öncesi (pre-hospital) faz olarak isimlendirilen bu dönem travmadan sonraki ilk bir saatlik süreyi kapsar. Şiddetli kanaması olan hastalar için bu dönem hayati öneme sahiptir ve bazı yazarlar tarafından "altın saat" olarak adlandırılır (Solomonov ve ark., 2000). Hastane öncesi dönemde, genellikle kan ve kan ürünle-

ri bulunamadığı için volüm replasmanı amacıyla Ringer laktat veya %0,9 NaCl gibi izotonik resissütasyon sıvıları kullanılmaktadır. Resissütasyon klavuzları, hipovolemik şokun başlangıç tedavisinde, erişkin hastalarda 2 litre, çocuklarda ise 20-40 cc/kg hızlı sıvı infüzyonu önermektedir (Oldham ve ark., 2005). Ancak agresif sıvı infüzyonlarının da pıhtılaşma faktörlerini ve trombositleri dilüe ederek kanama diatezine neden olduğu, sonuç olarak travmaya uğrayan organdan kanama miktarını artırdığı bilinmektedir (Wudel ve ark., 1991; Bickel ve ark., 1994; de Guzman ve ark., 1999). Bu yüzden, hastane öncesi dönemde yapılan sıvı replasmanına alternatif olabilecek farmakolojik tedavi yöntemleri çeşitli yazarlar tarafından araştırılmıştır (Stadlbauer ve ark., 2003; Cihan ve ark., 2005).

Anti-fibrinolitik ajanlar bazı travma modellerinde kanama miktarını azaltıcı etkilerinden faydalanmak için kullanılmıştır (Cihan ve ark., 2005; Ryan ve ark., 2006). Bu güne kadar, dalak laserasyonu modelinde TNA'in etkilerini araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışma, dalak kanaması oluşturulmuş sıçanlarda, TNA tedavisinin batın içi kanama miktarı üzerine etkilerini araştırmak amacıyla planlandı.

TNA, aprotinin ve epsilon aminokaproik asit (EAKA) gibi anti-fibrinolitik ajanlar, büyük cerrahi işlemlerde kanama miktarı ve kan transfüzyon ihtiyacını azaltmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Liu ve ark., (2008), yaptıkları meta-analizde, aprotinin kullanımının karaciğer transplantasyonları sırasındaki kanama miktarını azalttığı sonucuna varmışlardır. Wu ve ark., (2006) da TNA'in karaciğer tümör rezeksiyonları sırasında kanama miktarını azalttığını göstermişlerdir. Bunun yanında, kardiyovasküler, jinekolojik ve vertebra cerrahisi sırasında da fibrinolitik ajanlar kullanılmaktadır (Gai ve ark., 2004; Vuylsteke ve ark., 2006; Kasimian ve ark., 2008). TNA ve EAKA, plazminin fibrine bağlanmasını engelleyerek etki gösteren lizin analoglarıdır (Koh ve ark., 2003). Sentetik bir antifibrinolitik ajan olan TNA'in kendi grubundaki EAKA'a göre 10 kat daha fazla hemostatik etkiye sahip

olduğu bildirilmektedir (Glick ve ark., 1981).

Çalışmamızda, her iki gruba da travmadan 5 dakika sonra intravenöz sıvı replasmanı başlanmış olup, bu pre-hospital fazda hastanın transportu sırasında uygulanan standart yaklaşıma benzetmek için uygulanmıştır. Çalışmamızda, hematokrit değişiklikleri (grup 1'in hematokrit değerinde % 31,7 oranında azalma olurken, grup 2'de % 25,9'luk azalma olmuştur) ve batın içi kanama miktarları göz önüne alındığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, TNA tedavisinin kanamayı bir miktar azalttığı görülmektedir (Tablo 1). Ancak, çalışmanın beklenen sonucu vermediğini söyleyebiliriz. Bu durum belki de sıçanların pıhtılaşma mekanizmalarının, insanlarla kıyaslandığında daha etkili olmasıyla ilişkili olabilir. Garcia-Manzano ve ark., (2001) sıçanların kanama ve pıhtılaşma zamanlarının ($125\pm 3,8$ sn ve 88 ± 4 sn), insanlardan (508 ± 5 sn ve 270 ± 3 sn) daha kısa olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızın sonuçlarında anlamlı fark bulunamaması, TNA'in antifibrinolitik etkisini gösterme fırsatı bulamadan, sıçanlardaki etkin pıhtılaşma mekanizmalarıyla kanamanın kendiliğinden durmasıyla açıklanabilir. Çalışmamızda her iki grupta da Hct-2 değerinin Hct-1'den anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmış olup, bu sonucun alınmasında, batın içi kan kaybıyla birlikte, yapılan sıvı resissütasyonunun dilüsyonel etkisi de katkıda bulunmuş olabilir.

Her ne kadar antifibrinolitik ajanlar teorik olarak, serebrovasküler olaylar, miyokard infarktüsü ve derin ven trombozu gibi yan etkileri sebep olma potansiyeline sahip olsa da, yapılan çalışmalarda bu gibi komplikasyonlar tespit edilmemiştir ve özellikle kardiyovasküler cerrahide yaygın olarak kullanılmaya devam edilmektedir (Çakır ve ark., 1996; Gai ve ark., 2004; Vuylsteke ve ark., 2006).

Sonuç olarak, sıçanlarda uygulanan dalak laserasyonu modelinde, TNA kanama miktarını bir miktar azaltmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Pıhtılaşma özellikleri insanlara benzeyen deneklerde yapılacak çalışmalarla daha olumlu sonuçlar alınabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Bain, I.M., Kirby, R.M., 1998. 10 year experience of splenic injury: an increasing place for conservative management after blunt trauma. *Injury* 29, 177–182.
- Başaklar, A.C., 2006. Bebek ve çocukların cerrahi ve ürolojik hastalıkları. 1. Baskı, Palme Yayıncılık, Ankara, ss. 965-968.
- Bickell, W.H., Wall, M.J., Pepe, P.E., 1994. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N. Engl. J. Med.* 331, 1105–1109.
- Cihan, A., Yılmaz, E., Yenidünya, S., Uçan, B.H., 2005. Medical haemostasis in acute hepatocyte injury and experimental liver trauma. *ANZ J. Surg.* 75, 239–243.
- Çakır, Ö., Korukçu, A., Gerçekoğlu, H., 1996. Profilaktik traneksamik asit ve desmopressin kullanımının kalp operasyonu sonrası kan kaybı ve kan ürünleri kullanımına etkisi. *GKD Cer. Derg.* 4, 119–122.
- de-Guzman, E., Shankar, M.N., Mattox, K.L., 1999. Limited volume resuscitation in penetrating thoracoabdominal trauma. *AACN Clin. Issues.* 10, 61–68.
- Gai, M.Y., Wu, L.F., Su, Q.F., Tatsumoto, K., 2004. Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarian section: a multi-center, randomized trial. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 112, 154–157.
- Garcia-Manzano, A., Gonzales-Llaven, J., Lemini, C., Rubio-Poo, C., 2001. Standardization of rat blood clotting tests with reagents

- used for humans. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 44, 153–155.
- Glick, R., Green, D., Tsao, C., Witt, W.A., Yu, A.T., Raimondi, A.J., 1981. High dose epsilon-aminocaproic acid prolongs the bleeding time and increases rebleeding and intraoperative haemorrhage in patients with subarachnoid haemorrhage. *Neurosurgery* 9, 398–401.
- Kasimian, S., Skaggs, D.L., Sankar, W.N., Farlo, J., Goodarzi, M., Tolo, V.T., 2008. Aprotinin in pediatric neuromuscular scoliosis surgery. *Eur. Spine J.* 17, 1671–1675.
- Koh, M.B., Hunt, B.J., 2003. The management of perioperative bleeding. *Blood Rev.* 17, 179–185.
- Liu, C.M., Chen, J., Wang, X.H., 2008. Requirements for transfusion and postoperative outcomes in orthotopic liver transplantation: a meta-analysis on aprotinin. *World J. Gastroenterol.* 14, 1425–1429.
- Oldham, K.T., Colombani, P.M., Foglia, R.P., Skinner, M.A., 2005. Principles and practice of pediatric surgery. Vol 1, Lippincott Williams-Wilkins, USA, pp. 166–167.
- Ryan, K.L., Cortez, D.S., Dick, E.J., Pusateri, A.E., 2006. Efficacy of FDA-approved hemostatic drugs to improve survival and reduce bleeding in rat models of uncontrolled hemorrhage. *Resuscitation.* 70, 133–144.
- Sauaia, A., Moore, F.A., Moore, E.E., Moser, K.S., Brennan, R., Read RA., 1995. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J. Trauma.* 38, 185–193.
- Solomonov, E., Hirsh, M., Yahiya, A., Krausz, M.M., 2000. The effect of vigorous fluid resuscitation in uncontrolled hemorrhagic shock following massive splenic injury. *Crit. Care. Med.* 28, 749–754.
- Stadlbauer, K.H., Wagner-Berger, H.G., Raedler, C., 2003. Vasopressin, but not fluid resuscitation enhances survival in a liver trauma model with uncontrolled and otherwise lethal hemorrhagic shock in pigs. *Anesthesiology.* 98, 699–704.
- Wudel, J.H., Morris, J.A., Yates, K., Wilson, A., Bass, SM., 1991. Massive transfusion: outcome in blunt trauma patients. *J. Trauma.* 31, 1–7.
- Wu, C.C., Ho, W.M., Cheng, S.B., Yeh, D.C., Wen, M.C., Liu, T.J., Peng, F.K., 2006. Perioperative parenteral tranexamic acid in liver tumor resection: a prospective randomized trial toward a “blood transfusion” free hepatectomy. *Ann. Surg.* 243, 173–180.
- Vuylsteke, A., Saravanan, P., Gerrard, C., Cafferty, F., 2006. The impact of administration of tranexamic acid in reducing the use of red blood cells and other blood products in cardiac surgery. *BMC Anesthesiol.* 6, 9.