

## The Impact of Preinjury Consumption of Antithrombotic Drugs on Clinical Outcomes of Patients with Moderate to Severe Traumatic Brain Injury

Parisa Rizehvandi<sup>1</sup>, Ehsan Alimohammadi<sup>2\*</sup>, Seyed Reza Bagheri<sup>3</sup>, Alireza Abdi<sup>4</sup>, Hosna Veisi<sup>5</sup>

1. Faculty member of Department of Operating Room, Paramedical School, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

2. Assistant professor of Neurosurgery, Neurosurgery Department, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

3. Associate professor of neurosurgery, neurosurgery Department, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

4. Associate professor in Nursing, Nursing and Midwifery School, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

5. Medical student, Clinical Research Development Center of Imam Reza Hospital, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

\*Corresponding Author: Ehsan Alimohammadi; Email: hafez125@gmail.com; Tell: 08334276301

Received: 10 Mar 2020

Accepted: 17 Mar 2020

### Abstract

**Background & Aim:** The main goal of the present study was to investigate the impact of preinjury intake of direct oral anticoagulants (DOACs), warfarin, and antiplatelet on clinical and radiological neuro-deterioration of patients with moderate to severe traumatic brain injury (TBI).

**Materials & Methods:** We investigated 224 consecutive patients more than 50 years old with moderate and severe TBI admitted to the Taleghani hospital, Kermanshah, Iran, between Jul 2014 and Jul 2019, retrospectively. Demographic, clinical, and laboratory data were retrospectively reviewed using the electronic medical records of all patients. Patients were categorized into four groups: nonuser patients, patients on platelet inhibitors, patients on warfarin and patients taking any DOACs. Clinical outcome was evaluated with the Glasgow Outcome Scale.

**Results:** 95 patients (42.4%) received no anti thrombotic drugs before the trauma. However, 69 patients (30.8%) were receiving platelet inhibitors, 42 subjects (18.8%) were on the warfarin, and 18 cases (8.0%) were on the DOACs before their trauma. There were 41 cases (18.3%) with in-hospital mortality. Our results showed that, 108 patients (48.2%) had a favorable outcome and 116 ones (51.8%) had an unfavorable outcome. Patients on Warfarin and those were receiving DOACs were associated with higher mortality as well as a more unfavorable clinical outcome ( $p < 0.005$ ).

**Conclusion:** Preinjury use of DOACs and warfarin is associated with higher mortality and worse clinical outcome. However, preinjury antiplatelet therapy did not contribute to in-hospital mortality and poor clinical outcomes.

**Keywords:** Platelet inhibitors, Warfarin, Direct oral anticoagulants, Glasgow outcome scale

### How to cite this article:

Rizehvandi P, Alimohammadi E, Bagheri SR, Abdi A, Veisi H. The impact of preinjury consumption of antithrombotic drugs on clinical outcomes of patients with moderate to severe traumatic brain injury. *Scientific Journal of Nursing, Midwifery and Paramedical Faculty*. 2020; 5 (4): 94-104.

URL: <http://sjnmp.muk.ac.ir/article-1-312-fa.html>

**Copyright** © 2020 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBY-NC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

## بررسی تأثیر مصرف قبل از ترومای داروهای ضد انعقاد بر پیامد بالینی بیماران با ترومای مغزی متوسط تا شدید

پریسا ریزه وندی<sup>۱</sup>، احسان علیمحمدی<sup>۲\*</sup>، سید رضا باقری<sup>۳</sup>، علیرضا عبدی<sup>۴</sup>، حسنا ویسی<sup>۵</sup>

- ۱- عضو هیئت علمی گروه اتاق عمل (مری)، دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
  - ۲- استادیار جراحی مغز و اعصاب، گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
  - ۳- دانشیار جراحی مغز و اعصاب، گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
  - ۴- گروه پرستاری، دانشکده پرستاری مامایی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
  - ۵- دانشجوی پزشکی، مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام رضا علیه السلام، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
- \* نویسنده مسئول: احسان علیمحمدی، ایمیل: hafez125@gmail.com، تلفن: ۰۸۳۳۴۲۷۶۳۰۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۲/۲۷

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۲/۲۰

### چکیده

**زمینه و هدف:** هدف اصلی مطالعه‌ی حاضر بررسی تأثیر مصرف قبل از ترومای داروهای ضد انعقاد شامل مهارکننده‌های پلاکتی، وارفارین و ضد انعقادهای مستقیم خوراکی بر پیامد بالینی بیماران با ضربه به سر متوسط تا شدید بود.

**مواد و روش‌ها:** ۲۲۴ بیمار مسن‌تر از ۵۰ سال با ضربه‌ی به سر متوسط تا شدید مراجعه‌کننده به بیمارستان آیت‌الله طالقانی کرمانشاه بین سال‌های ۱۳۹۳ تا ۱۳۹۸ مورد بررسی قرار گرفتند. یافته‌های جمعیت‌شناسی، پاراکلینیک و بالینی بیماران بررسی شد. بر اساس سابقه‌ی مصرف قبل از ترومای داروهای ضد انعقاد، بیماران به چهار دسته تقسیم شدند. دسته اول بیماران با سابقه مصرف مهارکننده پلاکتی، دسته دوم بیماران با سابقه مصرف وارفارین، دسته سوم بیماران با سابقه مصرف داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی و دسته چهارم شامل بیماران بدون سابقه مصرف هرگونه داروی ضد انعقاد. پیامد بالینی بیماران بر اساس معیار پیامد بالینی گلاسکو در هنگام ترخیص ارزیابی شد.

**یافته‌ها:** از ۲۲۴ بیمار مورد بررسی، ۹۵ مورد (۴۲/۴٪) سابقه مصرف قبل از ترومای هیچ‌گونه داروی ضد انعقاد را نداشتند. ۶۹ مورد (۳۰/۸٪) داروی مهارکننده‌ی پلاکتی مصرف می‌کردند. ۴۲ مورد (۱۸/۸٪) سابقه مصرف وارفارین را داشتند و همچنین ۱۸ مورد (۸٪) سابقه مصرف داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی را داشتند. در این مطالعه، ۴۱ مورد (۱۸/۳٪) مرگ در بیمارستان مشاهده شد. ۱۰۸ بیمار (۴۸/۲٪) دارای پیامد مطلوب و ۱۱۶ بیمار (۵۱/۸٪) دارای پیامد نامطلوب بودند. بیماران با سابقه مصرف وارفارین و بیماران با سابقه مصرف داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی، با میزان مرگ و میر بیشتر و پیامد بالینی نامطلوب‌تری همراه بودند ( $p < 0/005$ ).

**نتیجه‌گیری:** مصرف قبل از ترومای وارفارین و داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی با میزان مرگ‌ومیر در بیمارستان بیشتر و پیامد بالینی نامطلوب‌تری همراه بود. اگرچه، ارتباطی بین مصرف قبل از ترومای مهارکننده‌های پلاکتی با میزان مرگ‌ومیر در بیمارستان بیشتر و پیامد بالینی نامطلوب‌تر مشاهده نشد.

**واژه‌های کلیدی:** مهارکننده‌ی پلاکتی، وارفارین، داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی، معیار پیامد بالینی گلاسکو

## مقدمه

آسیب دیدگی مغزی در اثر ترومای یکی از مهم ترین علل مرگ و ناتوانی است (۱). ترومای به سر یکی از پرهزینه ترین بخش های مراقبت های بهداشتی در کشورهای اروپایی بوده و سازمان جهانی بهداشت تخمین می زند که به طور تقریبی ۹۰٪ از مرگ و میرهای ناشی از آسیب در کشورهای با درآمد پایین و متوسط بر اثر آن روی می دهد (۲، ۳). بیشترین میزان بروز آسیب دیدگی مغزی در اثر تروما در اواخر نوجوانی و اوایل جوانی و در سالمندی مشاهده می شود (۴). سن یکی از مهم ترین فاکتورهای پیشگویی کننده در آسیب دیدگی مغزی بر اثر تروما است، به طوری که با افزایش سن، شیوع بیماری های مغزی و بیماری های قلبی - عروقی مانند فیبریلاسیون دهلیزی و بیماری های عروق کرونر قلب افزایش پیدا می کند؛ بنابراین بیماران مسن بیشتر از داروهای ضد انعقاد استفاده می کنند (۵، ۶). داروهای ضد انعقاد به عنوان داروهای پیشگیرانه اولیه و ثانویه در بیماری های قلبی عروقی تجویز می شوند (۷، ۸). نتایج برخی از مطالعات نشان می دهد که مصرف داروهای ضد انعقاد پیش از آسیب می تواند میزان خونریزی های داخل جمجمه ای، پیامدهای بالینی پس از آسیب دیدگی مغزی و مرگ و میر بیماران را تحت تأثیر قرار دهد (۹، ۱۰).

مهارکننده های پلاکتی شامل داروهای همچون آسپرین و دی پیریدامول است (۱۱). وارفارین در دهه های اخیر متداول ترین داروی ضد انعقاد تجویز شده توسط پزشکان بوده است (۱۲). تا به حال مطالعات بسیاری در رابطه با تأثیر داروهای ضد پلاکت و داروهای ضد انعقاد همچون هپارین بر میزان خونریزی داخل جمجمه، مرگ و میر و پیامدهای بالینی پس از آسیب های مغزی ناشی از تروما انجام گرفته است (۱۲-۱۴).

در سال ۲۰۱۸ مطالعه ای توسط Tollefsen و همکاران انجام گرفت که نشان داد مصرف وارفارین پیش از سانحه در مقایسه با مصرف داروهای ضد پلاکتی مرگ و میر بالاتر و پیامد بالینی ضعیف تری را به دنبال داشته است (۹). Nishijima و همکاران در سال ۲۰۱۳ مطالعه ای را منتشر کردند که طبق نتایج آن داروهای ضد پلاکت در کوتاه مدت تأثیر بیشتری در میزان بروز خونریزی داخل جمجمه ای دارند، در حالی که در بلندمدت وارفارین خونریزی داخل جمجمه بیشتری را به دنبال دارد (۱۵). این در حالی است که گروه جدیدتری از داروهای ضد انعقاد با نام داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی اخیراً مورد توجه قرار گرفته است. داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی (مانند ریواروکسابان)، اثربخشی معادل با وارفارین دارند. هرچند میزان عوارض آنها کمتر گزارش شده است (۱۶، ۱۷).

در برخی از مطالعات قبلی، میزان خونریزی در مصرف کنندگان ضد انعقاد خوراکی مستقیم در مقایسه با وارفارین به طور قابل توجهی پایین تر بوده است (۱۶، ۱۷). هرچند در برخی دیگر از مطالعات صورت گرفته، تفاوت معنی داری در میزان خونریزی مغزی، بین بیماران مصرف کننده وارفارین و بیماران تحت درمان با داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی مشاهده نشده است (۱۸، ۱۹). با توجه به وجود اختلاف نظر در مورد تأثیر مصرف داروهای ضد انعقاد مختلف، در پیامد بالینی بیماران با ترومای به سر، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر مهارکننده های پلاکتی، وارفارین و داروهای ضد انعقاد خوراکی مستقیم بر مرگ و میر بیمارستانی و پیامد بالینی این بیماران انجام شد.

## مواد و روش ها

این مطالعه یک پژوهش توصیفی - تحلیلی و از نوع گذشته نگر است که به تأیید کمیته اخلاق و معاونت

بیماران بر اساس سابقه مصرف داروهای ضد انعقاد به چهار دسته تقسیم شدند. دسته اول بیماران با سابقه مصرف مهارکننده‌های پلاکتی، دسته دوم بیماران با سابقه مصرف وارفارین، دسته سوم بیماران با سابقه مصرف داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی و دسته چهارم شامل بیماران بدون سابقه‌ی مصرف هرگونه داروی ضد انعقاد بودند.

جهت سنجش پیامد بالینی بیماران، از میزان مرگ و میر در بیمارستان و همچنین معیار پیامد بالینی گلاسکو در هنگام ترخیص استفاده شد (۲۲). این معیار به پنج دسته به شرح زیر تقسیم می‌شود: بدترین نمره‌ی آن، نمره‌ی یک است که نشان‌دهنده مرگ بیمار است. نمره‌ی دو برابر است با زندگی نباتی، نمره‌ی سه برابر است با ناتوانی شدید، نمره‌ی چهار برابر است با ناتوانی خفیف تا متوسط و نمره‌ی پنج برابر با بهبودی مطلوب بیمار است. در مطالعه‌ی حاضر نمره‌ی پیامد بالینی گلاسکوی ۱ و ۲ و ۳ به‌عنوان پیامد بالینی نامطلوب و نمره‌ی پیامد بالینی گلاسکوی ۴ و ۵ به‌عنوان پیامد بالینی مطلوب در نظر گرفته شد (۱۶).

در این مطالعه از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ برای تحلیل داده‌های آماری استفاده شد. جهت آمار توصیفی، متغیرهای کیفی به صورت فراوانی و درصد فراوانی و متغیرهای کمی به صورت میانگین و انحراف معیار نشان داده شدند. جهت بررسی ارتباط بین متغیرهای مرگ و پیامد با متغیرهای کیفی از آزمون‌های کای اسکوئر (در صورت وجود معیارهای آزمون) و کامل فیشر استفاده شد. همچنین جهت بررسی ارتباط آن‌ها با متغیرهای کمی مانند سن و مدت بستری آزمون تی-مستقل به کار رفت. سطح معناداری آزمون‌های تحلیلی کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه رسیده است. جامعه مورد مطالعه تمام بیماران بالای ۵۰ سال مبتلا به آسیب مغزی متوسط تا شدید (بر اساس معیار تقسیم‌بندی شدت آسیب ضربه به سر) بودند (۲۰)؛ که بر اثر یک عامل خارجی مورد آسیب قرار گرفته و در بیمارستان آموزشی درمانی آیت‌الله طالقانی شهرستان کرمانشاه که بزرگ‌ترین مرکز ترومای غرب کشور محسوب می‌شود، پذیرش شده بودند. انتخاب نمونه به صورت همه شماری و از بین بیمارانی بود که در بازه زمانی تیر ۱۳۹۳ تا تیر ۱۳۹۸ در این بیمارستان پذیرش شده بودند.

جمع‌آوری داده‌ها از طریق پرونده‌های الکترونیکی بیماران و با موافقت مسئولین بیمارستان طالقانی انجام شده است. معیار خروج از مطالعه شامل، مرگ بیمار در ۲۴ ساعت اول پس از پذیرش و همچنین بیماران با ضریب هوشیاری گلاسکو برابر ۳ بوده است. به دلیل میزان پایین مصرف داروهای ضد انعقاد در جوانان (۰/۰۸٪ در بیماران کمتر از ۵۰ سال (۹)) بیماران با سن کمتر از ۵۰ سال وارد مطالعه نشدند.

ابزار جمع‌آوری داده‌ها شامل چک‌لیست پژوهش‌گر ساخته، بوده و اطلاعات استخراج شده از پرونده شامل سن و جنس، نمره هوشیاری گلاسکو بیمار هنگام پذیرش، وضعیت پاسخ به نور مردمک‌ها در هنگام پذیرش، مدت‌زمان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در بیمارستان، سوابق مربوط به مصرف داروهای ضد انعقاد و همچنین نیاز به عمل جراحی بود.

تمام بیماران در بد ورود به اورژانس تحت سی‌تی‌اسکن مغز قرار گرفتند. سی‌تی‌اسکن اولیه بیمار از نظر وجود یا عدم وجود هماتوم مغزی، نوع هماتوم در صورت وجود، میزان شیفت خط وسط مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها**

شایع‌ترین علل تروما در مطالعه‌ی حاضر، به ترتیب سوانح ترافیکی (۵۵/۴٪) و سقوط از ارتفاع (۳۱/۷٪) بودند. (جدول ۱). ویژگی‌های توصیفی متغیرهای کیفی در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

در این مطالعه ۱۳۲ (۵۸/۹٪) مرد و ۹۲ (۴۱/۱٪) زن مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین و انحراف معیار سن، مدت زمان بستری در بیمارستان و مدت زمان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه به ترتیب:  $64/94 \pm 6/20$  سال،  $16/58 \pm 7/55$  روز و  $6/04 \pm 2/92$  روز بود.

**جدول ۱: ویژگی‌های توصیفی متغیرهای کیفی**

متغیر	فراوانی (%)
جنس	مرد (۵۸/۹) ۱۳۲
	زن (۴۱/۱) ۹۲
علت تروما	تصادف ماشین (۵۵/۴) ۱۲۴
	سقوط (۳۱/۷) ۷۱
	آسیب ورزشی (۲/۲) ۵
هماتوم اپیدورال	نزاع (۳/۶) ۸
	آسیب با جسم نوک تیز (۷/۱) ۱۶
	بلی (۱۲/۵) ۲۸
هماتوم ساب دورال	خیر (۸۷/۵) ۱۹۶
	بلی (۲۶/۸) ۶۰
هماتوم اینتراکرانیال	خیر (۷۳/۲) ۱۶۴
	بلی (۱۳/۸) ۳۱
خونریزی ساب آراکنوئید	خیر (۸۶/۲) ۱۹۳
	بلی (۳۹/۷) ۶۰
واکنش مردمک به نور	رفلکس در هر دو چشم (۶۵/۲) ۱۴۶
	مردمک فیکس یکطرفه (۲۳/۷) ۵۳
	مردمک فیکس دوطرفه (۱۱/۲) ۲۵
شیفت از خط میانی در سی تی اسکن	> ۵ میلی متر (۷۱/۹) ۱۶۱
	۵-۱۰ میلی متر (۲۲/۳) ۵۰
	< ۱۰ میلی متر (۵/۸) ۱۳
پروسیجر جراحی	بلی (۳۸/۴) ۸۶
	خیر (۶۱/۶) ۱۳۸

مطلوب و ۱۱۶ بیمار (۵۸/۱٪) دارای پیامد نامطلوب بودند (جدول ۲).

در مطالعه‌ی حاضر ۴۱ مورد (۱۸/۳٪) مرگ در بیمارستان مشاهده شد. ۱۰۸ بیمار (۴۸/۲٪) دارای پیامد

از ۲۲۴ بیمار مورد بررسی در این مطالعه، ۹۵ مورد پلاکتی مصرف می‌کردند. ۴۲ مورد (۱۸/۸٪) سابقه مصرف وارفارین را داشتند و ۱۸ مورد (۸/۰٪) سابقه مصرف داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی را داشتند. ۶۹ مورد (۳۰/۸٪) داروی ضد

جدول ۲: فراوانی و درصد فراوانی متغیرهای GOS، مصرف آنتی‌کواگولانت، مرگ و میر و پیامد بیماران

متغیر	فراوانی (%)
عدم استفاده	۹۵ (۴۲/۴)
مهارکننده‌ی پلاکتی	۶۹ (۳۰/۸)
مصرف آنتی‌کواگولانت	۴۲ (۱۸/۸)
وارفارین	۱۸ (۸/۰)
ضد انعقاد مستقیم خوراکی	۴۱ (۱۸/۳)
مرگ	۳۳ (۱۴/۷)
حالت نباتی	۴۲ (۱۸/۸)
پیامد بالینی گلاسکو	۴۹ (۲۱/۹)
ناتوانی شدید	۵۹ (۲۶/۳)
ناتوانی خفیف تا متوسط	۴۱ (۱۸/۳)
بهبودی خوب	۱۸۳ (۸۱/۷)
وضعیت مرگ و میر	۱۰۸ (۴۸/۲)
مرگ در بیمارستان	۱۱۶ (۵۱/۸)
ترخیص از بیمارستان	
مطلوب	
نامطلوب	

خوراکی، با میزان مرگ و میر بیشتر و پیامد بالینی نامطلوب‌تری همراه بودند ( $p < 0.005$ ). جدول ۳ ارتباط وضعیت مرگ و میر و پیامد بالینی بیماران با متغیرهای زمینه‌ای را نشان می‌دهد.

ارتباط وضعیت مرگ و میر و پیامد بالینی بیماران با مصرف داروهای ضد انعقاد در جدول شماره ۴ نشان داده شده است. همان‌طور که در جدول شماره ۴ نشان داده شده است، بیماران با سابقه‌ی مصرف وارفارین و بیماران با سابقه مصرف داروهای ضدانعقادی مستقیم

جدول ۳: ارتباط وضعیت مرگ و میر و پیامد بیماران با متغیرهای زمینه‌ای

متغیر	وضعیت مرگ و میر	تحلیل آماری	پیامد	تحلیل آماری
	مرگ در بیمارستان تعداد (%)	ترخیص از بیمارستان تعداد (%)	مطلوب تعداد (%)	نامطلوب تعداد (%)
مرد	۲۷ (۲۰/۵)	۱۰۵ (۷۹/۵)	۵۶ (۴۲/۴)	۷۶ (۵۷/۶)
زن	۱۴ (۱۵/۲)	۷۸ (۸۴/۸)	۵۲ (۵۶/۵)	۴۰ (۴۳/۵)
علت تروما	۲۶ (۲۱/۰)	۹۸ (۷۹/۰)	۶۱ (۴۹/۲)	۶۳ (۵۰/۸)
سوانح ترافیکی				

Exact Test=۴/۸۲ p=۰/۳۰۲	۳۳ (۴۶/۵) ۳ (۶۰/۰) ۵ (۶۲/۵) ۱۲ (۷۵/۰)	۳۸ (۵۳/۵) ۲ (۴۰/۰) ۳ (۳۷/۵) ۴ (۲۵/۰)	Exact Test=۶/۶۰ p=۰/۱۲۷	۵۶ (۷۸/۹) ۵ (۱۰۰/۰) ۸ (۱۰۰/۰) ۱۶ (۱۰۰/۰)	۱۵ (۲۱/۱) ۰ (۰/۰) ۰ (۰/۰) ۰ (۰/۰)	سقوط آسیب ورزشی نزاع آسیب با جسم نوک تیز	
$X^2=۲/۰۰۳$ p=۰/۱۵۷	۱۱ (۳۹/۳) ۱۰۵ (۵۳/۶)	۱۷ (۶۰/۷) ۹۱ (۴۶/۴)	$X^2=۱/۲۳$ p=۰/۲۶۷	۲۵ (۸۹/۳) ۱۵۸ (۸۰/۶)	۳ (۱۰/۷) (۱۹/۴)	بلی خیر	هماتوم ایدورال
$X^2=۲۰/۳۱$ p<۰/۰۰۱	۴۶ (۷۶/۷) ۷۰ (۴۲/۷)	۱۴ (۲۳/۳) ۹۴ (۵۷/۳)	$X^2=۲۱/۹۸$ *p<۰/۰۰۱	۳۷ (۶۱/۷) ۱۴۶ (۸۹/۰)	۲۳ (۳۸/۳) ۱۸ (۱۱/۰)	بلی خیر	هماتوم ساب دورال
$X^2=۰/۱۶۶$ p=۰/۶۸۳	۱۵ (۴۸/۴) ۱۰۱ (۵۲/۳)	۱۶ (۵۱/۶) ۹۲ (۴۷/۷)	$X^2=۱/۳۵$ p=۰/۲۴۴	۲۳ (۷۴/۲) ۱۶۰ (۸۲/۹)	۸ (۲۵/۸) ۳۳ (۱۷/۱)	بلی خیر	هماتوم اینتراکرانیا
$X^2=۰/۲۷۳$ P=۰/۶۰۲	۴۸ (۵۳/۹) ۶۸ (۵۰/۴)	۴۱ (۴۶/۱) ۶۷ (۴۹/۶)	$X^2=۰/۹۱۶$ p=۰/۳۳۹	۷۰ (۷۸/۷) ۱۱۳ (۸۳/۷)	۱۹ (۲۱/۳) ۲۲ (۱۶/۳)	بلی خیر	خونریزی ساب آراکنوئید
	۶۲ (۴۲/۵)	۸۴ (۵۷/۵)		۱۴۰ (۹۵/۹)	۶ (۴/۱)	رفلکس در هر دو چشم	
$X^2=۱۹/۷۷$ *p<۰/۰۰۱	۳۲ (۶۰/۴)	۲۱ (۳۹/۶)	$X^2=۵۷/۷۱$ *p<۰/۰۰۱	۳۲ (۶۰/۴)	۲۱ (۳۹/۶)	مردمک فیکس یکطرفه مردمک فیکس دو طرفه	واکنش مردمک به نور
	۲۲ (۸۸/۰)	۳ (۱۲/۰)		۱۱ (۴۴/۰)	۱۴ (۵۶/۰)		
$X^2=۴۵/۳۳$ *p<۰/۰۰۱	۶۱ (۳۷/۹) ۴۲ (۸۴/۰) ۱۳ (۱۰۰/۰)	۱۰۰ (۶۲/۱) ۸ (۱۶/۰) ۰ (۰/۰)	$X^2=۷۷/۴۲$ *p<۰/۰۰۱	۱۵۲ (۹۴/۴) ۳۱ (۶۲/۰) ۰ (۰/۰)	۹ (۵/۶) ۱۹ (۳۸/۰) ۱۳ (۱۰۰/۰)	>۵ میلی متر ۵-۱۰ میلی متر <۱۰ میلی متر	شیفت از خط میانی در سی تی اسکن
$X^2=۵/۵۰$ p=۰/۰۱۹	۳۶ (۴۱/۹) ۸۰ (۵۸/۰)	۵۰ (۵۸/۱) ۵۸ (۴۲/۰)	$X^2=۰/۰۶۹$ p=۰/۷۹۲	۷۱ (۸۲/۶) ۱۱۲ (۸۱/۲)	۱۵ (۱۷/۴) ۲۶ (۱۸/۸)	بلی خیر	پروسیجر جراحی

مرگ و میر در بیمارستان بیماران ارتباط معناداری وجود نداشت، هرچند بیماران جوان تر با پیامد مطلوب بیشتری همراه بودند (جدول ۴). همچنین میزان زمان بستری در بیمارستان و بخش مراقبت‌های ویژه، در بیماران فوت شده در بیمارستان و بیماران با پیامد بالینی نامطلوب نسبت به بیماران با ترخیص از بیمارستان و بیماران با پیامد بالینی مطلوب، کوتاه تر بوده است ( $p < ۰/۰۵$ ).

یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهند، پیامد بالینی در زن‌ها ( $OR=۱/۷۶$ ,  $p < ۰/۳۸$ )، در بیماران بدون هماتوم ساب دورال ( $OR=۴/۴۱$ ,  $p < ۰/۰۰۱$ )، همچنین در بیماران با واکنش نسبت به نور در هر دو مردمک ( $p < ۰/۰۰۱$ ) و افراد با شیفت خط وسط کمتر از پنج میلی‌متر ( $p < ۰/۰۰۱$ ) بهتر بوده است. بر اساس نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر، بین سن بیماران و میزان

جدول ۴: ارتباط وضعیت مرگ‌ومیر و پیامد با مصرف آنتی‌کواگولانت، سن، مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و مدت بستری در بیمارستان

تحلیل آماری	پیامد		تحلیل آماری	وضعیت مرگ‌ومیر		مصرف داروهای ضد انعقاد
	مطلوب تعداد (%)	نامطلوب تعداد (%)		ترخیص از بیمارستان تعداد (%)	مرگ در بیمارستان تعداد (%)	
	۶۶ (۶۹/۵)	۲۹ (۳۰/۵)		۸۹ (۹۳/۷)	۶ (۶/۳)	عدم استفاده
$X^2=۶۴/۲۳$	۳۹ (۵۶/۵)	۳۰ (۴۳/۵)	$X^2=۸۷/۰۵$	۶۴ (۹۲/۸)	۵ (۷/۲)	مهارکننده‌ی پلاکتی
$*p<۰/۰۰۱$	۳ (۷/۱)	۳۹ (۹۲/۹)	$*p<۰/۰۰۱$	۱۷ (۴۰/۵)	۲۵ (۵۹/۵)	وارفارین
	۰ (۰/۰)	۱۸ (۱۰۰)		۱۸۳ (۸۱/۷)	۱۰ (۵۵/۶)	ضد انعقاد مستقیم خوراکی
$t=۲/۰۲$	۶۴/۰۸ (۶/۱۳)	۶۵/۷۵ (۶/۱۹)	$t=۰/۱۴۳$	۶۴/۹۷ (۵/۹۷)	۶۴/۸۰ (۷/۲۲)	سن
$*p=۰/۰۴۴$	۱۴/۹۳ (۵/۷۶)	۱۸/۱۲ (۸/۶۵)	$t=۱۰/۳۲$	۱۸/۲۴ (۷/۱۰)	۹/۱۹ (۴/۴۹)	مدت بستری در بیمارستان
$*p=۰/۰۰۱$	۵/۰۳ (۱/۸۸)	۶/۹۹ (۳/۳۷)	$t=۵/۳۹$	۵/۳۴ (۱/۸۱)	۹/۱۹ (۴/۴۹)	مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه
$*p=۰/۰۰۱$			$*p=۰/۰۰۱$			

## بحث و نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد مصرف قبل از ترومای وارفارین و داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی با میزان مرگ‌ومیر در بیمارستان بیشتر و پیامد بالینی نامطلوب‌تر همراه بوده است. اگرچه ارتباطی بین مصرف قبل از ترومای مهارکننده‌های پلاکتی با مرگ‌ومیر بیشتر در بیمارستان و پیامد بالینی نامطلوب‌تر مشاهده نشد.

تروما مهم‌ترین علت مرگ‌ومیر در افراد کمتر از ۴۵ سال است و در کشورهای پیشرفته بعد از بیماری‌های قلبی و سرطان، سومین علت مرگ‌ومیر است. در بین حوادث و سوانح، ضربه‌های مغزی مهم‌ترین علت مرگ‌ومیر و بستری در بیمارستان است (۱۹). سالانه در آمریکا ۱٫۵ میلیون نفر دچار ترومای مغزی می‌شوند که از این میان ۵۰ هزار نفر از آنان فوت شده و حدود ۸۰ هزار نفر دچار معلولیت درازمدت می‌شوند (۱۷).

اوج سنی بروز آسیب مغزی تروماتیک گروه‌های سنی جوان و میان‌سال است و میزان آسیب مغزی تروماتیک در بین افراد مسن در حال افزایش است (۱۲). سن به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل پیشگویی‌کننده‌ی پیامد بالینی در آسیب مغزی تروماتیک شناخته شده است؛ احتمال وجود بیماری زمینه‌ای همراه و همچنین مصرف داروهای مختلف مانند داروهای ضد انعقاد، در بیماران مسن‌تر بیشتر است؛ که مصرف این داروهای ضد انعقاد، ممکن است خطر خونریزی را افزایش دهد (۲۳). مطالعات متعددی به بررسی تأثیر مصرف پیش از آسیب مهارکننده‌های پلاکتی بر خونریزی داخل جمجمه‌ای، مرگ‌ومیر و پیامدهای پس از آسیب مغزی پرداخته‌اند (۸، ۱۴، ۲۳). اثرات مصرف پیش از آسیب ضد انعقادها و بخصوص وارفارین، بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته و به خوبی نشان می‌دهد که وارفارین مرگ‌ومیر بعد از آسیب مغزی تروماتیک را افزایش می‌دهد (۸، ۲۴).

در مطالعه تحلیلی که توسط Tollefsen و همکاران (۲۰۱۸) انجام گرفته است، ۱۸۴ بیمار مبتلا به آسیب مغزی متوسط و شدید بالای ۵۰ سال مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد ۴۳ نفر مصرف کننده مهارکننده های پلاکت و ۲۰ نفر مصرف کننده وارفارین بودند و بقیه نمونه ها که شامل ۱۲۱ نفر می شدند سابقه مصرف قبل از ترومای هیچ داروی ضد انعقادی را نداشتند. محققین به این نتیجه رسیدند که مصرف وارفارین برخلاف مهارکننده های پلاکتی میزان مرگ و میر را افزایش داده و با پیامد بالینی نامطلوب تری همراه بوده است. هم چنین مصرف قبل از ترومای مهارکننده های پلاکتی، با میزان مرگ و میر بیشتر در بیمارستان ارتباطی نداشته است. اگرچه Tollefsen و همکاران در مطالعه خود تاثیر داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی را بر پیامد بالینی این بیماران را بررسی نکردند، به این نتیجه رسیدند که مصرف وارفارین باعث وخیم شدن شرایط بالینی و رادیولوژیک بیماران خواهد شد (۹).

بر خلاف نتایج مطالعه حاضر، در یک مطالعه چندمرکزی، Fabbri و همکاران به این نتیجه رسیدند که مصرف قبل از ترومای مهارکننده های پلاکتی با پیامد بالینی نامطلوب تری همراه بوده است (۲۵). Kobayashi و همکاران در یک مطالعه چندمرکزی به این نتیجه رسیدند که مصرف داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی با مرگ و میر بیشتر در بیمارستان همراه نبوده است، همچنین آن ها تفاوتی در گسترش حجم هماتوم در بین بیماران ترومایی مصرف کننده وارفارین و مصرف کننده های ضد انعقاد مستقیم خوراکی مشاهده نکردند (۲۶).

Wood و همکاران در مطالعه خویس به این نتیجه رسیدند که میزان خونریزی داخل مغزی در بیماران مصرف کننده وارفارین و ضد انعقاد مستقیم خوراکی قبل از تروما تفاوتی نداشته است، هر چند بیماران مصرف کننده وارفارین با پیامد بالینی بدتری همراه بوده اند (۸).

در مطالعه ای دیگر، Myers و همکاران، تاثیر مصرف قبل از ترومای وارفارین و ریواروکسابان را با هم مقایسه کرده اند. آن ها تفاوت زیادی را بین دو گروه بر اساس میزان مرگ و میر، میزان خونریزی و وقایع ترومبو آمبولیک مشاهده نکردند، هر چند میزان نیاز به عمل جراحی در گروه تحت درمان با ریواروکسابان در مطالعه آن ها کمتر بوده است (۱۶).

در مطالعه ای دیگر، Maung و همکاران، تفاوت فراوانی در میزان مرگ و میر بین مصرف کننده های ضد انعقاد مستقیم خوراکی قبل از تروما و غیر مصرف کننده ها نیافتند (۲۷).

مطالعه ای حاضر چندین محدودیت دارد. در درجه ی نخست، مقاله ای حاضر یک مقاله ی گذشته نگر است و نتایج آن نسبت به یک مطالعه ی آینده نگر، از دقت کمتری برخوردار می باشد. محدودیت بعدی مطالعه ای حاضر، تعداد اندک بیماران در گروه مصرف کننده وارفارین و ضد انعقاد مستقیم خوراکی است. همچنین با توجه به تک مرکزی بودن مطالعه ای حاضر، قابلیت تعمیم نتایج کاهش می یابد.

### تشکر و قدردانی

از مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام رضا علیه السلام، به علت همکاری فراوان تقدیر و تشکر به عمل می آید.

## References

1. Falzon CM, Celenza A, Chen W, Lee G. Comparison of outcomes in patients with head trauma, taking preinjury antithrombotic agents. *Emerg Med J*. 2013;30(10):809-14.
2. Grandhi R, Harrison G, Voronovich Z, Bauer J, Chen SH, Nicholas D, et al. Preinjury warfarin, but not antiplatelet medications, increases mortality in elderly traumatic brain injury patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78(3):614-21.
3. Hossri S, Ghanem S, Saouma S, Atanassov K. Impact of Preinjury Anticoagulation with Warfarin on Outcomes of Adult Trauma Patients: Experience of a Level 1 Trauma Center. *Am Surg*. 2017;83(6):e202-4.
4. Ahmed N, Bialowas C, Kuo YH, Zawodniak L. Impact of preinjury anticoagulation in patients with traumatic brain injury. *South Med J*. 2009;102(5):476-80.
5. Alsakha A, Guttman A. Traumatic intracranial hemorrhage in patients using warfarin or clopidogrel. *Canad J Emergency Medicine*. 2014;16(4):327-9.
6. Blackmore AR, Caputo LM, Bourg PW, Mains CW. Developing, Implementing, and Evaluating a Nurse-Driven Rapid Reversal Protocol for Patients With Traumatic Intracerebral Hemorrhage in the Presence of Preinjury Warfarin. *Journal of trauma nursing: J Trauma Nurs*. 2016;23(3):138-43.
7. Bonville DJ, Ata A, Jahraus CB, Arnold-Lloyd T, Salem L, Rosati C, et al. Impact of preinjury warfarin and antiplatelet agents on outcomes of trauma patients. *Surgery*. 2011;150(4):861-8.
8. Wood B, Nascimento B, Rizoli S, Sholzberg M, McFarlan A, Phillips A, et al. The Anticoagulated trauma patient in the age of the direct oral anticoagulants: a Canadian perspective. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25(1):76.
9. Tollefsen MH, Vik A, Skandsen T, Sandrod O, Deane SF, Rao V, et al. Patients with Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: Impact of Preinjury Platelet Inhibitor or Warfarin Treatment. *World Neurosurg*. 2018;114:e209-e17.
10. Nishijima DK, Offerman SR, Ballard DW, Vinson DR, Chettipally UK, Rauchwerger AS, et al. Risk of traumatic intracranial hemorrhage in patients with head injury and preinjury warfarin or clopidogrel use. *Am J Emerg Med*. 2013;20(2):140-5.
11. Peck KA, Calvo RY, Schechter MS, Sise CB, Kahl JE, Shackford MC, et al. The impact of preinjury anticoagulants and prescription antiplatelet agents on outcomes in older patients with traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76(2):431-6.
12. Narum S, Brors O, Stokland O, Kringen MK. Mortality among head trauma patients taking preinjury antithrombotic agents: a retrospective cohort analysis from a Level 1 trauma centre. *BMC Emerg Med*. 2016;16(1):29.
13. Reddy S, Sharma R, Grotts J, Ferrigno L, Kaminski S. Incidence of intracranial hemorrhage and outcomes after ground-level falls in geriatric trauma patients taking preinjury anticoagulants and antiplatelet agents. *Am Surg*. 2014;80(10):975-8.
14. Smith K, Weeks S. The impact of pre-injury anticoagulation therapy in the older adult patient experiencing a traumatic brain injury: A systematic review. *JBI library of systematic reviews*. 2012;10(58):4610-21.
15. Nishijima DK, Shahlaie K, Sarkar K, Rudisill N, Holmes JF. Risk of unfavorable long-term outcome in older adults with traumatic intracranial hemorrhage and anticoagulant or antiplatelet use. *Am J Emerg Med*. 2013;31(8):1244-7.
16. Myers SP, Dadashzadeh ER, Cheung J, Alarcon L, Kutcher M, Brown JB, et al. Management of anticoagulation with rivaroxaban in trauma and acute care surgery: Complications and reversal strategies as compared to warfarin therapy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;82(3):542-9.

17. Pozzessere A, Grotts J, Kaminski S. Dabigatran Use Does Not Increase Intracranial Hemorrhage in Traumatic Geriatric Falls When Compared with Warfarin. *Am Surg.* 2015;81(10):1039-42.
18. Kudo D, Kushimoto S, Shiraishi A, Ogura H, Hagiwara A, Saitoh D. The impact of preinjury antithrombotic medication on hemostatic interventions in trauma patients. *Am J Emerg Med.* 2017;35(1):62-5.
19. Miller J, Lieberman L, Nahab B, Hurst G, Gardner-Gray J, Lewandowski A, et al. Delayed intracranial hemorrhage in the anticoagulated patient: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;79(2):310-3.
20. Stein SC, Spettell C. The Head Injury Severity Scale (HISS): a practical classification of closed-head injury. *Brain Inj.* 1995;9(5):437-44.
21. Pang CH, Lee SE, Yoo H. Clinical Factors and Perioperative Strategies Associated with Outcome in Preinjury Antiplatelet and Anticoagulation Therapy for Patients with Traumatic Brain Injuries. *J Korean Neurosurg Soc.* 2015;58(3):262-70.
22. Marcia L, Moazzez A, Plurad DS, Putnam B, Kim DY. Utility of Repeat Head CT in Patients on Preinjury Antithrombotic Medications. *Am Surg.* 2018;84(10):1626-9.
23. Major J, Reed MJ. A retrospective review of patients with head injury with coexistent anticoagulant and antiplatelet use admitted from a UK emergency department. *Emerg Med J.* 2009; 26(12):871-6.
24. Nishijima DK, Offerman SR, Ballard DW, Vinson DR, Chettipally UK, Rauchwerger AS, et al. Immediate and delayed traumatic intracranial hemorrhage in patients with head trauma and preinjury warfarin or clopidogrel use. *Ann Emerg Med.* 2012;59(6):460-8.e1-7.
25. Fabbri A, Servadei F, Marchesini G, Bronzoni C, Montesi D, Arietta L. Antiplatelet therapy and the outcome of subjects with intracranial injury: the Italian SIMEU study. *Crit Care.* 2013;17(2):R53.
26. Kobayashi L, Barmparas G, Bosarge P, Brown CV, Bukur M, Carrick MM, et al. Novel oral anticoagulants and trauma: The results of a prospective American Association for the Surgery of Trauma Multi-Institutional Trial. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;82(5):827-35.
27. Maung AA, Bhattacharya B, Schuster KM, Davis KA. Trauma patients on new oral anticoagulation agents have lower mortality than those on warfarin. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;81(4):652-7.