

中山醫學大學醫學研究所碩士論文
Master Thesis, Institute of Medicine,
Chung Shan Medical University

交感神經阻斷劑對全身麻醉病人
凝血功能的影響

The Blood Coagulation Profile with Using
Labetalol in General Anesthetized Patients

指導教授：林隆堯 副教授

Long-Yau Lin MD, ScD

研究生：柯玟如 Wen-Ru Ko

中華民國九十二年七月

July, 2003.

中文摘要

深部靜脈血栓是手術後重大合併症之一。深部靜脈血栓的發生與凝血能力增加(hypercoagulability) 以及不正常之纖維素溶解(fibrinolysis)的過程有關。而手術和麻醉的過程常造成病患的緊張、焦慮和疼痛，這些現象皆會引起交感神經興奮，釋出 catecholamine 等神經傳導物質，進而造成凝血能力過高，並影響纖維素溶解。過去，已有一些研究報告指出：區域麻醉(相較於全身麻醉)可以減低手術後深部靜脈血栓的風險。這種效果可能是因為區域麻醉可以把身體對於手術刺激而產生 cortisol 的反應加以抑制。而本研究則設計來探討全身麻醉的病人，於麻醉誘導及麻醉維持時給予交感神經阻斷劑「labetalol」，所造成的凝血能力的變化及對手術後靜脈血栓的影響。

材料與方法： 共納入非急診婦科手術病人 24 名，隨機編入 A、B 二組，每組 12 人。A 組接受常規之麻醉誘導及麻醉維持；B 組則於麻醉誘導和維持期間加入 labetalol，其餘處置同 A 組。麻醉當中兩組皆給予標準之常規監測。兩組病人皆於麻醉前、麻醉後恢復室停留一小時後、以及手

術後 24 小時抽取靜脈血，測量血液之前凝血酵素時間(PT)、活化部份血栓生成質時間 (APTT)、纖維蛋白原 (fibrinogen)、第三型抗凝血酵素(antithrombin III)、C 蛋白質 (Protein C) 等項目加以比較。兩組測量結果的平均值以「t-檢驗」來檢查是否有顯著差異 (當 P 值 < 0.05 為顯著)。

結果：兩組病人在手術後一小時與二十四小時，血液的 PT、APTT、fibrinogen、antithrombin III 和 protein C 等五項數據都沒有顯著差別。

討論：檢討兩組測量結果沒有顯著差別原因可能真實情況就是沒有差別，或是檢力不足。血栓形成的風險增高也可能是其他的凝血參數變化導致的。另外，全身麻醉的用藥、手術中的輸液與術後止痛的情形，也可能對結果造成影響。

結論：全身麻醉全程併用 labetalol，對於婦科病人手術後一小時及二十四小時的 PT、APTT、fibrinogen、antithrombin III、protein C 等五項實驗室檢查的結果雖有差異但並未達到統計學上顯著的差別；這種現象可能是樣本大小不足所造成。將來的研究方向是增加每組的人數，應可以得到統計上有意義的差別。然而靜脈血栓形成的機制十分

複雜，若要探討手術後靜脈血栓的預防效果，也需要對整體的「纖維蛋白溶解系統」檢驗項目作測量和分析，並追蹤術後病人是否發生靜脈血栓，才能找出交感神經阻斷劑與發生手術後靜脈血栓風險的關聯性。

關鍵字詞：labetalol、全身麻醉、凝血能力、深部靜脈血栓。

Abstract

Introduction: Venous thromboembolism is a relatively common clinical problem. Post surgery patients are at the risk of developing thromboembolic complications. Anesthetic procedures and agents possibly changes the blood coagulation profile and subsequently results in postoperative deep venous thromboembolic events. It has been suggested that the incidence of postoperative deep venous thrombosis may be decreased by regional anesthesia. Stress produced by anesthesia and surgery has been associated with release of catecholamines which may trigger blood coagulation cascade. Regional anesthesia has been thought to decrease stress hormone release and thus decrease the incidence of postoperative thromboembolic complications.

The objective of this study was to evaluate the effect of labetalol, an α and β blocker, on blood coagulability in patients who are scheduled to receive general anesthesia.

Material & Methods : Twenty four patients who are presented to have elective gynecologic operations are randomly assigned into two groups. The patients of group A had

undergone routine induction and maintenance of general anesthesia, while labetalol was used for group B in addition to routine anesthesia procedures. Venous blood was drawn before induction, at the 1st and 24th hours after the operation.

Prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen level, antithrombin III and protein C activity were measured. The means of these parameters were compared.

The significance of differences was tested with t-test at significance level of 0.05. Ninety-five % confidence intervals of the differences were presented.

Results : There was no significant difference in the means of PT, APTT, fibrinogen level, antithrombin III and protein C activity before induction, at the 1st hour and 24th hours after the operation between the two groups.

Conclusions : Use of labetalol during general anesthesia does not affect PT, APTT, fibrinogen level, antithrombin III and protein C activity at the 1st and 24th hours after surgery in elective gynecological surgery patients. Since the hypercoagulability status in general anesthesia might be due to

some other coagulation profile, the risk of thromboembolism might be further studied with completely examining all the risk factors with larger sample size. .

Key words : Thromboembolism, Labetalol, General anesthesia, Coagulability

目 錄

中文摘要.....	vi
英文摘要.....	ix
表目錄.....	xiv
圖目錄.....	xv
第一章 緒論	
第一節 研究背景.....	1
第二節 凝血機轉與纖維蛋白溶解機轉.....	2
第三節 血栓症的危險因子.....	6
第四節 文獻回顧.....	7
第五節 研究目的.....	10
第二章 材料與方法	
第一節 研究對象.....	11
第二節 研究方法.....	13
第三節 統計分析方法.....	15
第四節 不良事件(adverse events)處理方法.....	15
第五節 Labetalol 簡介.....	16

第六節	血栓疾病的實驗室檢驗.....	20
第七節	檢驗使用之機型、試劑與測定原理.....	30
第三章 結果		
第一節	研究對象的基本資料.....	32
第二節	手術方式、手術過程與麻醉監測.....	37
第三節	術後止痛劑使用情形.....	41
第四節	手術後凝血功能測量結果.....	42
第四章 討論		
第一節	結果無顯著差別的檢討.....	48
第二節	全身麻醉藥物對凝血功能的影響.....	51
第三節	手術中靜脈輸液對凝血功能的影響.....	52
第四節	減少手術前後壓力荷爾蒙分泌的方法.....	54
第五節	已被沿用的預防手術後靜脈血栓的方法...	55
第五章	結論	57
附錄一	、參與研究同意書.....	59
參考文獻	62

表目錄

表 一.	凝血疾病的實驗室檢查.....	21
表 二.	基本資料與手術前檢驗數據.....	33
表 三.	過去病史與服藥狀況.....	35
表 四.	手術前診斷的比較.....	36
表 五.	手術方式的比較.....	37
表 六.	手術及麻醉中的監測.....	38
表 七.	恢復室嗎啡使用劑量.....	42
表 八.	測量結果.....	43

圖目錄

圖 一.	凝血過程.....	3
圖 二.	纖維蛋白溶解機制.....	5
圖 三.	Labetalol 的構造式.....	16
圖 四.	收縮壓變化.....	40
圖 五.	舒張壓變化.....	40
圖 六.	心跳速率變化.....	41
圖 七.	Fibrinogen 變化.....	45
圖 八.	Antithrombin 變化.....	46
圖 九.	Protein C 變化.....	47
圖 十.	研究結果與事實真相的比較.....	48

第一章 緒論

第一節 研究背景

深部靜脈血栓是手術後嚴重併發症之一。尤其以腹部骨盆腔和下肢等部位的手術最常發生。根據歐美的研究報告，骨科手術後血栓、栓塞發生率甚至高達 50-70%⁽¹⁾⁽²⁾。

血栓發生有下列幾個危險因子⁽³⁾⁽⁴⁾：惡性腫瘤⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾、服用女性荷爾蒙、懷孕⁽¹⁰⁾、口服避孕藥⁽⁵⁾⁽¹⁰⁾、外傷、手術，(尤其是髖關節部位的手術⁽⁶⁾)，長時間臥床不動 (immobility)⁽⁷⁾、先天或後天嗜血栓症 (thrombophilia)⁽¹⁰⁾，發炎⁽⁴⁾、年齡較大⁽⁷⁾⁽¹¹⁾等。

靜脈血栓好發於下肢，輕者造成下肢腫痛，導致不良於行。如果血栓剝落成為栓子，還可能隨血液運行到肺部，造成肺栓塞，嚴重可能致命。在美國靜脈血栓是一個臨床常見的疾病，發生率高達每年 200,000 例。大量肺栓塞更佔了美國住院死亡病例的 5-10% 之多⁽¹²⁾。

很多人以為手術後血栓症在華人族群很罕見。但是，香港威爾斯親王醫院婦產部的 Chan LY 等人，卻發現華人婦女在接受婦科手術後，發生血栓、栓塞病症並不是很罕見。其

發生率和白人族群相似⁽¹³⁾。他們相信，過去長久以來，人們之所以認為華人很少發生血栓堵塞，原因可能是有些病例沒有被診斷出來(under-diagnosis)。香港威爾斯親王醫院外科部的 Lee FY 等人，也發現華人在接受結腸直腸手術後發生小腿靜脈血栓的比率相當高(41.7%)⁽¹⁴⁾。因此，手術後靜脈血栓的預防，在華人的族群仍具有相當的重要性。

第二節 凝血機轉與纖維蛋白溶解機轉

[血液凝固的原理]

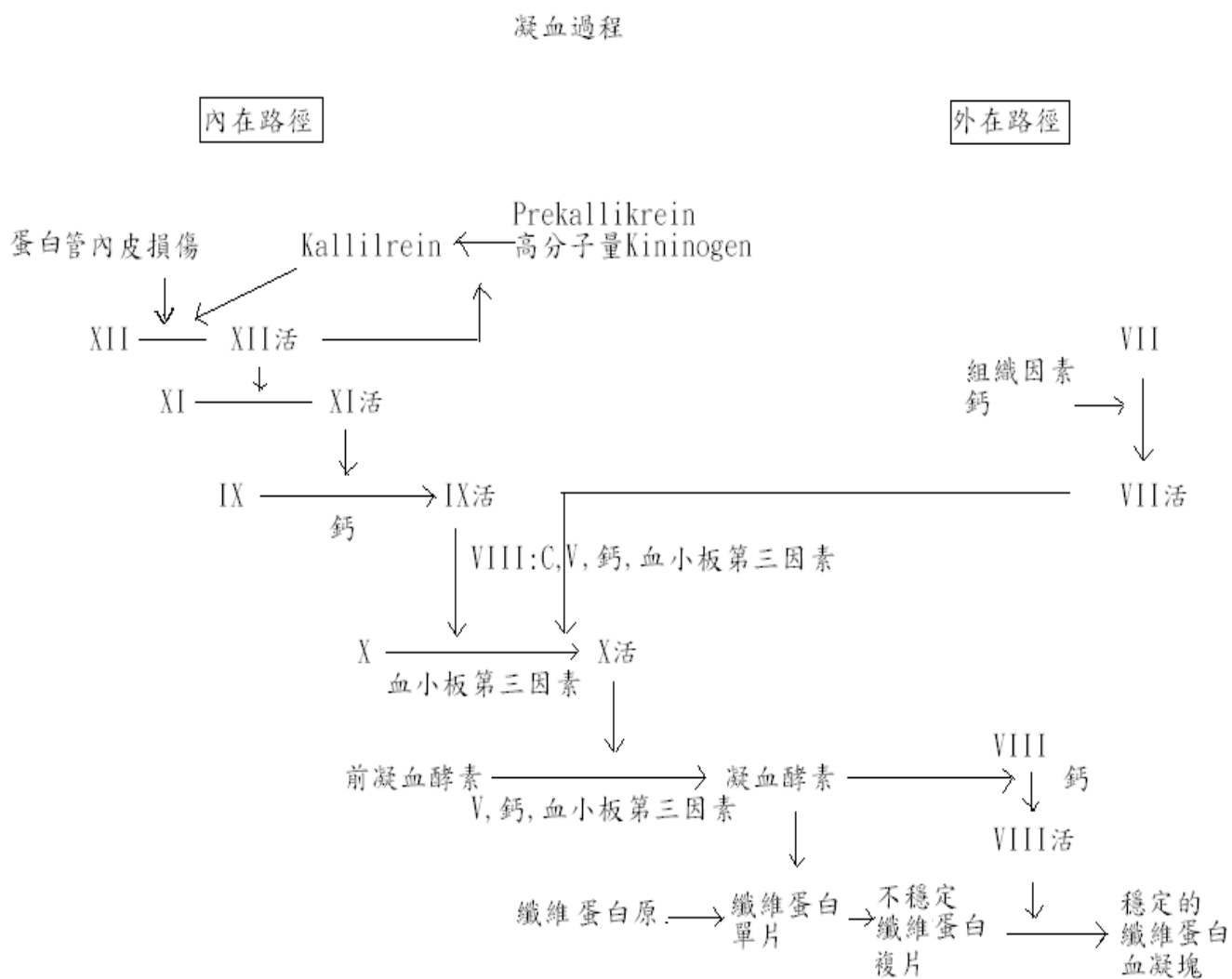
血液凝固是將「可溶性的纖維蛋白原(fibrinogen)」轉變成為「不可溶的纖維蛋白(fibrin)」。在凝血過程的階梯狀瀑布中有許多蛋白質，產生一連串的蛋白質分解作用。在每一個步驟中，都有某一種凝固因子經過蛋白質分解作用，成為活性的蛋白質分解酵素。這個活性的蛋白質分解酵素，再去活化另一個凝固因子。例如第七因子(factor VII) 變成「活性第七因子」(factor VIIa)，然後，factor VIIa 再活化第九因子(factor IX) 使其成為 IXa。

凝血酵素(Thrombin；factor IIa)來自於前凝血素(prothrombin；factor II)。Prothrombin 藉著鈣和血小板的磷

脂表面結合，在活性第五因子(factor Va)存在的情況下，經由活性第十因子(Xa) 將 prothrombin 轉變成 thrombin 。

Thrombin 使纖維蛋白的前驅物質-纖維蛋白原(fibrinogen)，即第一因子(factor I) 變成纖維蛋白(fibrin)。

圖 一. 凝血過程



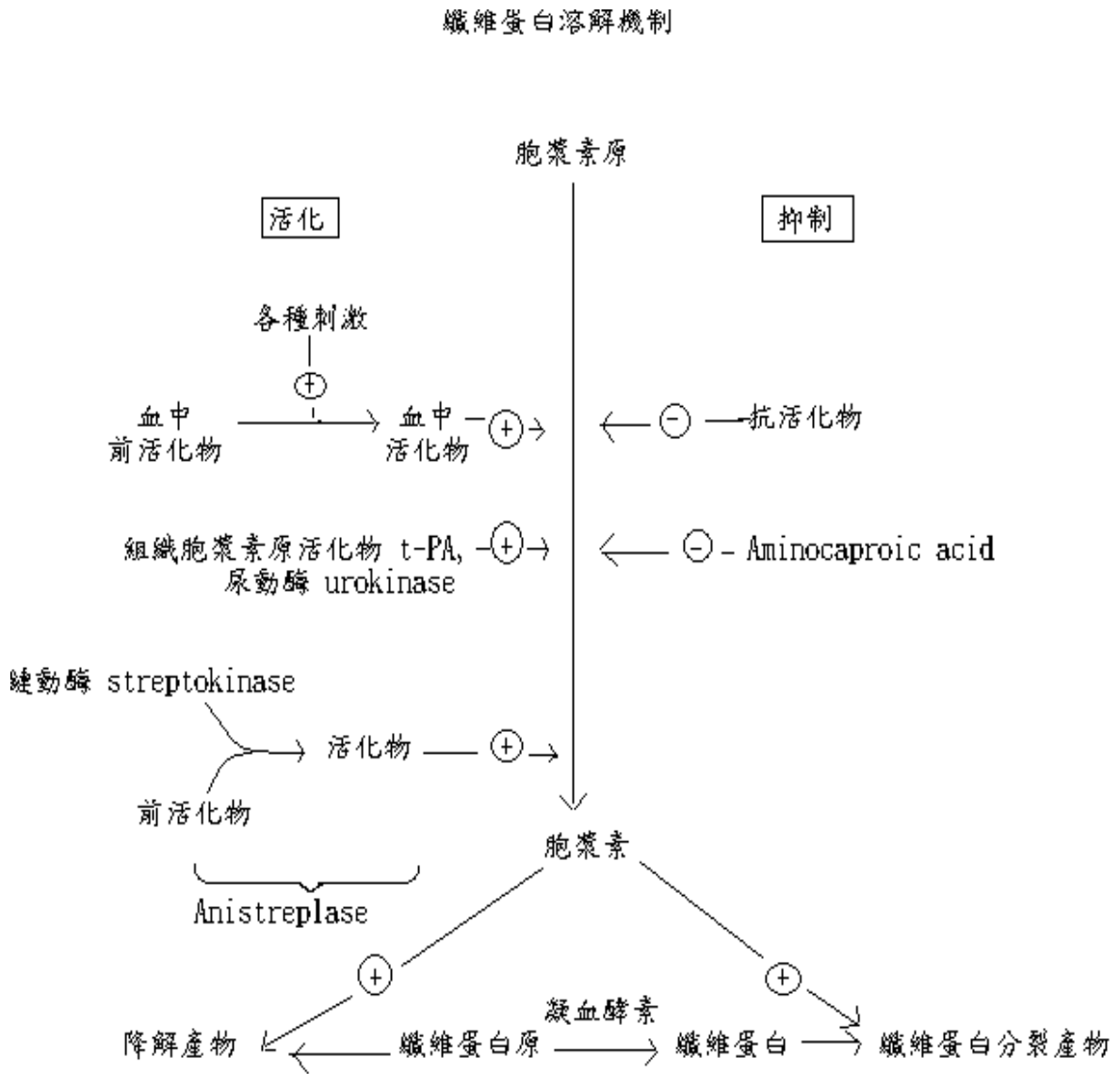
[血液凝固與纖維蛋白溶解的調節機制]

血液凝固和血栓形成必須範限在最小的局部，來達到止血的效果，而不至於產生瀰散性凝血。人體有兩個主要的機制來調節和規範這些過程，一個是纖維蛋白的抑制，另一個是纖維蛋白溶解(fibrinolysis)。

血漿中含有一些抑制蛋白分解酵素的物質。這些物質可以快速的使凝血因子失去活性。這個機制裡面最重要的幾種物質是： α_1 -antiprotease， α_2 -macroglobulin， α_2 -antiplasmin，以及 antithrombin III。

纖維蛋白溶解的主要過程為將非活性的胞漿素原(plasminogen) 轉換成具有蛋白質解離能力的胞漿素(plasmin)。胞漿素能使纖維蛋白被解離及被消化，而將血栓重新塑型，並且限制血栓形成的範圍。(15)

圖 二. 纖維蛋白溶解機制



第三節 血栓症的危險因子

血栓的發生有一些危險因子，包括內在因素和外來刺激。

[嗜血栓症(thrombophilia)]

所謂的 thrombophilia 指的是有些病人體質上有某種缺陷，導致容易發生靜脈血栓。這些缺陷包括先天性的或後天性的。例如：抗凝血酵素缺損 (antithrombin deficiency)、C 蛋白質缺損 (protein C deficiency)、S 蛋白質缺損 (protein S deficiency)、血中纖維蛋白原不正常(dysfibrinogenemia)、Factor V Leiden、前凝血素 (prothrombin)基因突變、第八因子升高、第九因子升高、Homocysteinemia、以及抗磷脂質抗體 (antiphospholipid antibodies) 等等。

[惡性腫瘤]⁽¹⁶⁾

腫瘤細胞會活化第七因子，而和腫瘤相關的黏液蛋白 tumor-associated mucin 會活化第十因子；也曾有報告指出：腫瘤細胞的「細胞膜小泡」脫落會促進血塊形成。惡

性細胞會分泌細胞激素(cytokines) 來活化一些具有促進凝血功能的巨噬細胞(macrophage)或內皮細胞。

治療腫瘤的藥物也會影響血液凝固。例如：乳癌病人在化學治療或荷爾蒙治療的初期，發生血栓栓塞的比率升高，也發現到有些病人血漿中的蛋白質 C 和蛋白質 S 濃度減少。

[其他]

其他的高風險因素包括手術或外傷、荷爾蒙的影響（例如懷孕或使用口服避孕藥）、發炎、固定不動（immobilization）等。

第四節 文獻回顧

血栓形成的機轉跟凝血功能及纖維蛋白溶解的過程異常有關。已經有研究證實了手術後病人凝血能力增加(hypercoagulability)⁽¹¹⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾。這種凝血能力增強的現象，加上手術後臥床休息，活動量減少，更容易發生血栓。

骨科或外科、婦科醫師利用彈性襪、充氣壓迫的設備、或注射抗凝劑等方式來預防手術後靜脈血栓栓塞發生。種種研究結論並不一致⁽¹⁹⁻³²⁾。

而臨床麻醉科醫師則嘗試找出有利的麻醉方式，來避免手術後靜脈血栓的發生。

有些研究比較全身麻醉與硬脊膜外麻醉用在全髖關節置換術，發現硬脊膜外麻醉者，發生靜脈血栓的危險性明顯比全身麻醉者低⁽³³⁾。而 Donadoni 更進一步發現：在全髖關節置換術的病人中，使用硬脊膜外麻醉者，他們的 antithrombin III 比全身麻醉者更早恢復正常。因而推測 antithrombin III 較早恢復正常可能是硬脊膜外麻醉可以預防血栓合併症的機轉之一⁽³⁴⁾。

也有人研究剖腹生產的產婦，接受全身麻醉者比脊髓麻醉者血液的凝固能力增加⁽³⁵⁾。在一些血管重建手術患者的研究，也發現硬脊膜外麻醉可以減少血栓栓塞的危險⁽³⁶⁻³⁸⁾。這許多研究都顯示：區域性麻醉在預防手術後血栓方面優於全身麻醉。原因在哪裡呢？手術前的緊張焦慮，手術本身的傷害刺激，以及手術後的疼痛，都會導致壓力荷爾蒙(stress hormone)，例如 cortisol 和 catecholamine 釋出，進而使凝

血的能力增加，並且影響纖維蛋白溶解(fibrinolysis)的過程，於是，形成血栓的危險性便升高。而一般都認為：因為硬脊膜外麻醉阻斷了 cortisol 分泌，避免血中 catecholamine 升高，所以對過高的凝血能力和纖維蛋白溶解障礙有預防的功效。

既然認為區域麻醉阻斷了交感神經反應，很可能是病人較少發生靜脈血栓的原因之一，那麼，對於全身麻醉的病人，給予交感神經阻斷劑，是否能達到類似的效果？

關於交感神經和血栓的關係，過去的研究報告多為探討「 β 阻斷劑」和「纖維蛋白溶解」(fibrinolysis) 的關聯性。緊張和壓力會引發 catecholamine 釋放，而導致過度纖維蛋白溶解的現象⁽³⁹⁾。英格蘭 Salford 大學生物科學系發現：給予 β 阻斷劑 propranolol 可以減少因為 catecholamine 釋出而引發的過度纖維蛋白溶解⁽⁴⁰⁾。丹麥哥本哈根大學有一個針對降血壓藥物的研究，也發現 propranolol 會大幅的減低纖維蛋白溶解的能力⁽⁴¹⁾。稍早時期有幾個研究也得到相似的結果^(42, 43)。另外，有一個研究提出：在運動前兩個小時給予口服 propranolol，可以減少劇烈運動所造成的 tissue plasminogen activator 增加的程度⁽⁴⁴⁾。

在德國經由動物實驗發現給狗注射 isoproterenol 後，會刺激其釋出 tissue plasminogen activator，但事先給予 propranolol，再注射 isoproterenol 的狗，其 t-PA 增加的作用完全被阻斷⁽⁴⁵⁾。

以上所回顧的文獻都是針對 β 阻斷劑的研究。然而，維吉尼亞大學化學系以大白鼠為對象的研究卻顯示：epinephrine 所引起的纖維蛋白溶解並不受 propranolol 影響，卻會被 α 阻斷劑 phentolamine 抑制⁽⁴⁶⁾。所以，這個研究的作者認為：交感神經促進劑是經由「 α 接受器」引發纖維蛋白溶解。

第五節 研究目的

回顧了以上的文獻，我們知道交感神經興奮和凝血能力以及纖維蛋白溶解有相當的關聯性。本研究設計就是要試驗在全身麻醉的過程當中加入交感神經阻斷劑，是否會影響凝血能力？進而探討麻醉中使用交感神經阻斷劑，是否能預防手術後靜脈血栓的發生。

第二章 材料與方法

第一節 研究對象

[樣本大小]

樣本大小計算以設定可接受犯第一類型錯誤的機會 $\alpha = 0.05$ ，統計檢力 $\text{power} = 0.8$ 即 $\beta = 0.2$ ，來計算每一組樣本數。

$$\text{公式}^{(47)} : N = 2 \times [(Z_\alpha + Z_\beta)^2 \sigma^2 / (\mu_1 - \mu_2)^2]$$

其中 $Z_\alpha = 1.96$ ，當 $\alpha = 0.05$ ，

$$Z_\beta = 0.84 \text{ . 當 } \beta = 0.2 \text{ ,}$$

以 Antithrombin III 為主要終點 (primary endpoint) 來考慮。

參考前人文獻⁽³⁴⁾，預估兩組的差異 $(\mu_1 - \mu_2)$ 大約為 10，標準差 $\sigma = 8$ 。

計算結果得到 $N = 10$ 。表示欲偵測到顯著的差異，至少需要每組 10 個病人。

[納入準則]

我們蒐集中山醫學大學附設醫學中心之「非緊急婦科手術的病人」，其身體狀態 (physical status) 分級為 ASA

(American Society of Anesthesiology) class I 或 class II 者，才被納入此研究。

[排除準則]

患有氣喘病、慢性阻塞性肺病，明顯血壓過低、血容量過低(hypovolemia)、極度心搏過緩等有 β 阻斷劑禁忌症的病人，都予以排除。

子宮搔括術(Dilatation and Curettage)、LEEP、子宮鏡檢及會陰部手術(例如巴氏腺囊腫造袋術) 等較小手術也被排除。

[簽署同意書]

「參與研究同意書」載明研究目的、研究程序、危險性以及出現問題時的處理方式。病人詳閱同意書後，由本人或經授權代理人簽署同意。(附錄一)

[隨機分派]

依照納入與排除準則，並取得參與研究同意書，共得到 24 名病人，隨機分派成 A 組與 B 組。因為樣本數小，為了確保

兩組的樣本數能夠相等，採取的隨機分派方法是「分段隨機分派」(blocked randomization⁽⁴⁸⁾)，每 6 人為一段進行隨機分派，共分四段，最後結果兩組各有 12 位病人。

第二節 研究方法

A 組作為對照組，進行標準常規麻醉。

B 組為試驗組，在常規麻醉過程中加入 labetalol，其餘處置皆與 A 組相同。

[標準方法]

A 組病人 接受常規之全身麻醉誘導及麻醉維持。麻醉誘導時給予面罩供應氧氣，流量控制在 5 L/min。經由靜脈給予晶體狀輸液 3ml/kg 之後，開始給予靜脈注射全身麻醉誘導藥物： propofol 2mg/kg， fentanyl 2 μ g/kg， cis-atracurium 0.15mg/kg， 然後進行氣管內插管。麻醉維持採用吸入揮發性麻醉劑 sevoflurane，以 100% 氧氣，流量為 1000 mL/min 運送。麻醉劑濃度控制在終末潮氣濃度 2-3.5%。肌肉鬆弛劑 cis-atracurium 每 30 分鐘給予一次

0.02mg/kg。手術結束時，給予 edrophonium 和 atropine 來回復肌肉收縮力。

B組病人 在麻醉誘導時給予 labetalol 0.05mg/kg 靜脈注射，麻醉維持期給予 labetalol 0.1mg/kg/hr 持續滴注，至手術後一小時為止。其餘麻醉誘導與麻醉維持的各種藥物與處置都和 A 組完全相同。

所有的病人在麻醉前都接受常規術前準備之檢驗，包括全血球計數、血液生化、電解質、心電圖、胸部 X 光。手術中所有病人都予以常規監測，包括心電圖、血壓、血氧飽和度、終末潮氣二氧化碳濃度測定等。

[檢體採集]

所有的病人在麻醉前、手術後一小時、及手術後 24 小時，共三次抽取靜脈血，檢體以試管收集送至中山醫學大學附設醫學中心檢驗科血液室，進行 Prothrombin time (PT), Activated partial thrombin time(APTT), Fibrinogen, Antithrombin III, 和 Protein-C 等 5 項測量。

第三節 統計分析方法

比較兩組的年齡、體重、恢復室所使用的嗎啡劑量、及實驗室檢驗數據的平均值，以「t-test」檢驗兩者差異是否達到顯著水準，設定 P 值 < 0.05 為顯著，並報告兩組間差異的 95% 信賴區間。基本資料的 ASA Class 身體狀況分類以 Mann-Whitney Test 來檢定是否有顯著差異。

第四節 不良事件(adverse events)處理方法

手術中發生血壓過低(mean arterial pressure < 60 mmHg) 時，快速給予輸液 5-10 ml/kg。如有明顯失血則予以輸血或膠狀溶液，若無明顯失血，或經輸血輸液後仍不見血壓改善，於 A 組病人給予 ephedrine 5-10 mg，B 組病人則先停用 labetalol，5 分鐘後若血壓仍低，處理同 A 組。當心搏速率 < 55/min 時，在 A 組病人給予 atropine 0.5mg，B 組病人先停用 labetalol，5 分鐘後心跳仍慢，則處理同 A 組。

依照「intention to treat」原則，那些因故停用 labetalol 的 B 組病人，在結果分析時，依然視為 B 組樣本。

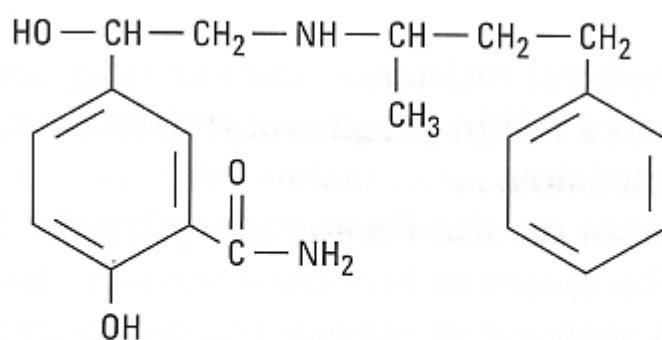
第五節 Labetalol 簡介

Labetalol 在臨床麻醉中，常被用來控制血壓，或用來避免氣管內插管造成的心跳血壓升高情形。它同時具備了 α_1 和 β 阻斷的效果，它的分子包含了兩個不對稱中心，所以可以有四種不同旋光性：S,S、R,S、S,R 和 R,R。其中 S,S 和 R,S 這兩種是不具有活性的。而 S,R 具有很強的 α 阻斷作用；R,R 則具有很強的 β 阻斷作用。口服劑量的 labetalol，它的 β 拮抗作用是 α 拮抗作用的三倍。接受器親合力 Receptor Affinity： $\beta_1 > \beta_2 \geq \alpha_1 > \alpha_2$

[構造式]

Labetalol 如同其他的 β 阻斷劑，構造式和 isoproterenol (一種很強的 β 催動劑) 類似，所以具有阻斷 β 接受器的效果。

圖三、 Labetalol 的構造式



Labetalol

[藥物動力學]

Labetalol 由肝臟代謝經，由尿液排除。藥物動力學方面的各項參數如下⁽⁴⁹⁾：

尿液排出率 Urinary Excretion (%)	5
血漿結合率 Bound in Plasma (%)	50
清除率 Clearance (L/h/70 kg)	105
分布容積 Volume of Distribution (L/70kg)	660
半衰期 Half Life (h)	4.9

[製劑]

製劑⁽⁵⁰⁾商品名為 Trandate，台灣葛蘭素 (Glaxo) 大藥廠生產。每安瓿 5 ml，內含 25mg 之 labetalol hydrochloride，透明無色水溶液。Labetalol hydrochloride 的化學全名是 2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(1-methyl-3-phenyl-propylamino) ethyl] benzamide hydrochloride。

[禁忌症和注意事項]

主要的禁忌症有：第二度和第三度心臟傳導阻斷、心因性休克、嚴重及持續低血壓以及嚴重心跳過慢。

有少數的病例報告 labetalol 引起肝細胞損傷，但這種肝損傷是可逆的。

Labetalol 如同其他的 β 阻斷劑，應盡量避免用在氣喘病和慢性阻塞性肺病的病人。

在麻醉期間使用 labetalol 會增強吸入性麻醉藥造成的心臟血管抑制作用，並會掩蓋瞬間大失血時正常的生理反應。Labetalol 與第一類抗心律不整藥或是 verapamil 類的鈣離子通道阻斷劑並用時，要特別小心。

雖然動物試驗並未顯示有「致畸胎」的作用，但在懷孕頭三個月的孕婦，應評估可能的益處大於可能的風險才可以使用。

Labetalol 可以通過胎盤，所以要留意可能造成胎兒或新生兒之交感神經接受器阻斷作用。曾經有極少數週產期和新生兒窘迫(perinatal and neonatal distress) 的報告；症狀包括心搏過慢、低血壓、呼吸抑制、低血糖和體溫過低。

Labetalol 可由乳汁中排出，但並沒有報告顯示使用 labetalol 之哺乳婦女的嬰兒有任何不良的反應。

[副作用]

靜脈注射 labetalol 三小時內，如果讓病人站立起來，可能產生明顯的姿態性低血壓。少數病人有鼻黏膜充血的現象。

有極少數報告發生過敏反應，也有極少數報告肝功能指數升高、黃疸、肝炎或肝壞死。但這些症狀或反應，通常是可逆的，停止用藥後，可以恢復正常。

Labetalol 對腎功能沒有不良副作用，且特別適用於患有腎臟病的高血壓病人。

[藥物過量的處理]

Labetalol 過量主要為顯著的心臟血管方面的作用，例如嚴重姿態性低血壓，有時會有心跳過慢。

處理的方法，首先將病人平躺，雙腿抬高。心臟衰竭的病人給予強心配醣體 cardiac glycoside 和利尿劑。支氣管收縮的病人，用噴霧給予 β_2 -agonist。心搏過慢病人可給予 0.25-0.3mg 之 atropine 或 5-10 μ g 之 noradrenaline。嚴重時可能需要經由靜脈置入心跳節律器。

第六節 血栓疾病的實驗室檢驗

血液循環暢通無阻，是維持生命的必須條件。當血管受損引起出血時，身體具有迅速凝固血液的能力；血栓形成時，立即溶解血栓塊，恢復血流暢通。這些生理機轉，需要血管、血小板、凝血因子、纖維蛋白溶解酵素等共同作用，才能達成平衡。當這些因素的平衡狀態遭受破壞，可能產生出血或血栓的後果。

要正確診斷凝血方面的疾病，實驗室檢查佔了非常重要的地位。以下簡單列出「凝血疾病的實驗室檢查項目」⁽⁵¹⁾，並將本研究選擇測量的 PT、APTT、fibrinogen、antithrombin III 和 protein C 等五個項目加以說明。

[凝血疾病的實驗室檢查]

一般常用的血栓疾病檢查項目包括：基本的診斷、凝血系統、纖維蛋白溶解系統...等項目；如下表所列：

表 一. 凝血疾病的實驗室檢查

基本的診斷檢查

血小板數目及型態

前凝血酵素時間 (PT)

部分血栓形成質時間 (APTT)

凝血酵素時間 (TT)

纖維蛋白原(Fibrinogen)

出血疾病的檢查

出血時間 (Bleeding Time, BT)

血小板黏連 (Platelet Adhesion)

血小板凝集 (Platelet Aggregation)

血小板抗體 (Platelet Antibodies)

血小板生存時間 (Platelet Survival Time)

血塊退縮 (Clot Retraction)

骨髓巨核細胞數目及形態 (Megakaryocytes)

血小板電子顯微鏡檢查

前凝血酵素和部分血栓形成質的校正研究

凝固因素的分析 (Clotting Factor Assays)

循環的抗凝血物質 (Circulating Anticoagulants)

凝血時間 (Clotting Time)

血栓疾病的檢查

抗凝血酵素 III (Antithrombin III)

乙形血小板球蛋白 (β -Thromboglobulin)

血小板第四因素 (Platelet Factor 4)

纖維縮安酸類-A (Fibrinopeptide A)

循環的血小板集簇 (Circulating Platelet Aggregates)

魚精蛋白硫酸鹽凝膠 (Protamine Sulfate Gelation)

纖維蛋白/纖維蛋白原降解產物(Fibrin/Fibrinogen

Degradation Products)

C 蛋白質 (Protein C)

S 蛋白質 (Protein S)

α_2 -抗胰蛋白酶 (α_2 -Antitrypsin)

纖維蛋白溶解的檢查

胞漿素 (Plasmin)

胞漿素原 (Plasminogen)

纖維蛋白溶解酵素 (Fibrinolysin)

真球蛋白溶解時間 (Euglobulin Lysis Time)

血管完整或微血管脆弱試驗(Capillary Fragility Test)

血栓或栓塞之偵測

Doppler 超音波檢查

Plethysmography

放射性同位素靜脈或動脈注射後掃描

放射性同位素通氣後肺掃描

[Prothrombin Time]

Prothrombin time(PT) 最早是在 1935 年由 Quick 所引用。PT 是用來測量凝血過程的「外在徑路系統」。它可以反映出第七、第十、第五、和第三因子(VII、X、V、II)的凝血活性⁽⁵²⁾。而 fibrinogen 缺損，PT 通常不會延長，除非 fibrinogen 的濃度低於 100mg/dL。

PT 可以用來監測 coumarin 類的抗凝血藥物的治療效果，也可以用來篩檢維他命 K 缺乏。當 VII、X、V、II 等因子當中的一個或數個因子的濃度降低至 0.4-0.5 U/mL 時，PT 會延長。

[PT ratio 和 INR]

利用 PT 來監測 warfarin 的抗凝效果，傳統上是用 thromboplastin 加入重新鈣化的血漿來測量凝固時間。用這種檢測法，所採用的 thromboplastin 靈敏度非常重要。有些 thromboplastin 很靈敏，有些靈敏度較差。這樣一來，病人如果要以「PT 延長的秒數」或是「PT ratio」（即病人的 PT/控制的 PT 的比）為準則來調整口服抗凝劑的劑量，可能會隨著檢驗時採用的 thromboplastin 靈敏度不同而有很大的差異。

為了解決這個問題，將「PT ratio」以「ISI」來作修正⁽⁵³⁾。

ISI (International Sensitivity Index 國際靈敏度指數) 代表了 thromboplastin 的靈敏度。高靈敏度的 thromboplastin，其 ISI 值較低(1.0-1.8)，而低靈敏度者有較高的 ISI，例如 2.8。PT ratio 經過 ISI 修正之後的結果稱為「INR」(International Normalized Ratio)。計算式如下：

$$\text{INR} = (\text{PT ratio})^{\text{ISI}}$$

目前主流趨勢是採用 ISI 接近 1.0 的 thromboplastin。

這種 thromboplastin 乃是經由組織因子(tissue factor) 基因重組而產生的。

[Activated Partial Thromboplastin Time]

從 1950 年代早期， partial thromboplastin time (PTT) 就被用來作為凝血因子缺損的篩檢試驗。當今的試驗則另加了促進接觸的物質，縮短檢驗時間，稱為 activated partial thromboplastin time (APTT)。(54)

APTT 對於內在徑路凝血因子；亦即第十二、第十一、第九和第八因子的異常特別敏感。但對於 prothrombin 和 fibrinogen 的缺損則較不敏感。APTT 延長表示有凝血因子缺損或有抑制凝血的物質存在，如肝素(heparin)、狼瘡抗凝物質(lupus anticoagulant)、纖維蛋白-纖維蛋白原降解產物 (fibrin-fibrinogen degradation product)等。住院病人發生血栓及因而死亡和 APTT 縮短有相當的關聯性。

[Fibrinogen]

纖維蛋白原(fibrinogen)是血漿中濃度最高的凝血因子，在正常的成人血漿中濃度為 175-400 mg/dL。

Fibrinogen 是一個 340-kD 的糖蛋白(glycoprotein)，在肝細胞(hepatocyte)和巨核細胞(megakaryocyte)內合成，釋放於血漿中。當纖維蛋白原的濃度降到 100mg/dL 以下時，APTT、PT 和 Thrombin time 等才會延長。⁽⁵⁵⁾

Fibrinogen 異常可分為先天性及後天性，分述如下。

1. 先天性纖維蛋白原異常，包括：無纖維蛋白原症 (afibrinogenemia)、纖維蛋白原過低症 (hypofibrinogenemia)、纖維蛋白原功能不良 (dysfibrinogenemia)、和纖維蛋白原過低伴功能不良 (hypodysfibrinogenemia) 等。這些異常源自於基因控制的纖維蛋白原分子，在品質或數量方面發生了改變。

2. 後天性纖維蛋白原異常

纖維蛋白原是一種急性期反應蛋白質，當人體發生發炎、感染或惡性腫瘤等情況的時候，interleukins 會刺激纖維蛋白原合成。在高度壓力下，纖維蛋白原的翻新率增加 25 倍。

懷孕的時候，血漿中纖維蛋白原在第三個月就開始升高，之後漸漸增加，到足月時，可以達到 350-650mg/dL。使用口服避孕藥，纖維蛋白原也會升高，而且升高的程度

隨著 estrogen 劑量增加而增加。

纖維蛋白原過高症 (hyperfibrinogenemia) 是中風和冠狀動脈心臟病的高風險因子。

後天性的纖維蛋白原過低症 (hypofibrinogenemia) 的原因包括肝臟疾病、腹水、瀰散性血管內凝血(DIC)以及使用 L-asparaginase 治療。

[Antithrombin]

人類的抗凝血酵素 (antithrombin ; AT) 是一個 58,000 Mr 的 glycoprotein ，正常血漿中濃度為 150 μ g/mL。⁽⁵⁶⁾ 它的功能是藉著 arginine 位置和一些凝血因子 (如 thrombin, Xa, IXa, XIa 等) 結合 而加以抑制。這個過程會因為 heparin 的存在而加速。

AT 缺損的病人，容易發生血栓，通常是靜脈血栓栓塞，也有少部分以動脈血栓來表現。

先天性 AT 缺損

位於第一對染色體上的「基因 19kb」發生突變，造成 AT 品質或數量方面的異常。第一型先天性 AT 缺損是 AT 合成速率緩慢，第二型先天性 AT 缺損則是 AT 的活性降低。

後天性 AT 缺損

最常見的後天性 AT 缺損有下列幾種情況：彌散性血管內凝血(DIC)、急性血栓症、大手術及其合併症、子癩前症、惡性腫瘤等。

肝硬化或嚴重海洋性貧血的病人、營養不良、早產嬰兒等，他們無法合成足夠量的 AT。急性肝衰竭和腎病症候群(nephrotic syndrome) 的病人，AT 流失加上製造不足，而造成 AT 缺乏。

[Protein C]

在過去的二十年間，有許多臨床、生化和基因方面的研究顯示：Protein C 缺乏是血栓栓塞疾病的危險因素之一。⁽⁵⁷⁾ Protein C 是一種依賴維生素 K 的酵素原(zymogen)。它會轉變成一種蛋白質分解酵素，使活性第五因子(Va)和活性第八因子(VIIIa) 分解。

先天性 Protein C 缺損

先天性 Protein C 缺損是經由「體染色體」遺傳的。同型接合子(homozygous)的個體受影響最為嚴重；血漿的 Protein C 低於 0.01 U/mL。可能發生新生兒猛暴性紫斑

症(neonatal purpura fulminans)、瀰散性血管內凝血(DIC)和其他嚴重的血栓合併症。

複合異型接合子(compound heterozygous)的個體受到中等程度的影響；Protein C 濃度為 0.05 到 0.25 U/mL 之間。

病人可能在年齡稍長後，反覆發生血栓栓塞疾病。

異型接合子(heterozygous)的 Protein C 缺損者，其血漿內 Protein C 濃度為 0.4-0.6 U/mL。大多數都不會有血栓栓塞的症狀。

後天性 Protein C 缺損

後天性 Protein C 缺損和血管內的消耗有關，例如瀰散性血管內凝血 (DIC)、細菌性敗血症或水痘引起的猛暴性紫斑症、嚴重的子癩前症(preeclampsia)、呼吸窘迫症候群、手術後.. 等等。

肝細胞疾病、口服抗凝血劑、維生素 K 缺乏以及乳癌的化學治療藥物等，可能減少 Protein C 的合成。

第七節 檢驗使用之機型、試劑與測定原理

[機型]

中山醫學大學附設醫學中心檢驗科血液室所使用的凝血功能檢驗儀器機型為「SYSMEX CA-1500」。

[測定原理]

測定的原理主要有兩種：

第一、 散射光測定法(Scatter Light)

由發光二極體(波長 660nm)照設在待測的試管上，試管內的檢體中纖維蛋白(fibrin)增加，會阻擋光線前進，而產生散射光。以受光元件置於 90 度角的地方，偵測光的變化，而得到檢體的凝固時間。本研究測量的 PT、 APTT 和 Fibrinogen 等三項，就是利用「散射光測定法」。

第二、 呈色測定法(Chromogenic)

由發光二極體(波長 450nm)照設在待測的試管上，經由檢體與試劑的作用，產生光的變化。以受光元件置於 180 度的地方偵測光的變化，而測出吸光度，再經過標準曲線換算，可以得知濃度和活性百分比。本研究測量的 antithrombin

III 和 protein-C 等兩項，就是利用「呈色測定法」。

[採用試劑]

本研究測量的 5 個項目，所使用的試劑⁽⁵⁸⁾都是由德國 Dade Behring 藥廠出品。

1. Dade Innovin：測量 PT 所使用試劑。
2. Dade Actin FSL Activated PTT Reagent：測量 APTT 使用之試劑。
3. Dade Fibrinogen Determination Reagents：測量 fibrinogen 使用之試劑。
4. Berichrom Protein C：測量 protein C 的活性所使用之試劑。
5. Berichrom Antithrombin III (A)：測量 antithrombin III 的活性所使用之試劑。

第三章 結果

第一節 研究對象的基本資料

兩組病人的年齡、體重等都相似。在身體狀況(physical status) 方面， A 組有 4 人為 ASA Class 1 ，有 8 人為 ASA Class 2 。B 組有 5 人為 ASA Class 1，有 7 人為 ASA Class 2 。(Mann-Whitney U test 顯示無顯著差別 $p=0.68$)。手術前血色素濃度(Hgb)、血球比容(Hct)、血小板計數、PT、APTT、fibrinogen、antithrombin III 和 Protein-C 等檢驗數據，在兩組病人也沒有顯著差別。手術前的血壓、心跳速率，兩組也沒有差別。(表二.)

表 二.

基本資料與手術前檢驗數據

	A 組(N=12)	B 組(N=12)	P 值 (2-tailed)	95%信賴區間	
	Mean±SD	Mean±SD		下限	上限
年齡 (歲)	38.67±13.6	46.92±13.77	0.15	-19.84	3.34
體重 (kg)	59.42±10.25	58.83±8.80	0.88	-7.51	8.67
ASA class*	Mean rank 13	Mean rank 12	0.68		
Hgb (g/dl)	12.15±1.65	11.76±1.52	0.55	-0.95	1.73
Hct (%)	36.66±3.95	35.22±3.94	0.38	-1.90	4.78
Platelet (10 ⁵ /mm ³)	2.58 ±0.91	2.49±0.69	0.80	-0.60	0.77
PT(秒)	11.85±1.78	11.33±0.39	0.34	-0.58	1.61
INR	1.07±0.16	1.02±0.00	0.36	-0.00	0.15
APTT(秒)	30.16±3.81	30.06±2.66	0.94	-2.68	2.88
Fibrinogen (mg/dl)	294.38±99.90	256.04±47.52	0.25	-29.45	106.13
AntithrombinIII (%)	89.23±10.56	93.50±12.79	0.38	-14.20	5.65
Protein-C (%)	106.73±21.27	104.98±14.65	0.82	-13.70	17.22
收縮壓 (mmHg)	142.50±23.67	139.33±23.45	0.75	-16.78	23.11
舒張壓 (mmHg)	89.25±11.64	84.00 ±12.47	0.30	-4.96	15.46

平均壓 (mmHg)	106.75±14.57	102.75±14.35	0.51	-8.24	16.24
心跳速率 /min	82.92±15.11	77.58±16.16	0.41	-7.91	18.58

* ASA class 採用 Mann-Whitney U Test 來檢定是否有顯著差異。

[過去病史]

過去病史、是否停經與服藥狀況，兩組病人不盡相似。(表三.) 兩組中都沒有病人使用口服避孕藥或荷爾蒙治療，也沒有病人有血栓栓塞病史或使用抗凝劑。在 B 組中有二位有惡性腫瘤病史(16.7%)；一位是子宮頸癌，另一位是卵巢癌。而 A 組都沒有惡性腫瘤病史。B 組有三位已停經(25%)，而 A 組只有一位已停經(8.3%)。

表 三.

過去病史與服藥狀況

過去史	A 組(人數(%))	B 組(人數(%))
高血壓	2 (16.7%)	2 (16.7%)
糖尿病	0	1 (8.3%)
心臟病	0	1 ^a (8.3%)
血栓栓塞	0	0
惡性腫瘤	0	2 ^b (16.7%)
吸煙	0	0
已停經	1 (8.3%)	3 (25%)
荷爾蒙治療	0	0
口服避孕藥	0	0
抗凝劑	0	0

a. 冠狀動脈性心臟病

b. 一名為子宮頸癌，一名為卵巢癌。

[術前診斷]

術前的診斷，兩組病人相似。

表 四.

手術前診斷的比較

術前診斷	A 組(人數)	B 組(人數)
子宮肌瘤 Uterine myoma	4	2
卵巢瘤或囊腫 Ovarian tumor/cyst	4	4
子宮肌瘤併卵巢囊腫 Myoma + ovarian cyst	1	1
子宮腺肌症 Adenomyosis	0	2
子宮頸原位癌 CIS	1	2
其他	2 ^a	1 ^b
總數	12	12

a. 一名為多囊性卵巢(polycystic ovarian disease, PCOD) ,

一名為功能不正常之子宮出血(dysfunctional uterine bleeding, DUB)。

b. 卵巢癌手術後及化療後疑復發。

第二節 手術方式、手術過程與麻醉監測

[手術方式]

兩組病人接受的手術治療方式如「表五.」

表 五.

手術方式的比較

手術方式	A 組(人數)	B 組(人數)
經腹部全子宮切除 TAH	4	0
卵巢切除 Oophorectomy	4	2
肌瘤切除 Myomectomy	0	1
全子宮及卵巢切除 TAH+oophorectomy	0	3
肌瘤及卵巢切除 Myomectomy+ oophorectomy	1	1
經陰道子宮切除 VH	1	2
腹腔鏡輔助經陰道子宮切除 LAVH	1	2
其他	1 ^a	1 ^b
總數	12	11

a. 卵巢楔狀切除術(wedge resection)

b. 粘黏剝離術(adhesionolysis)

[手術與麻醉過程]

手術時間、失血量、靜脈輸液量及輸血的情形，兩組並無顯著差別。(表六.)

麻醉誘導後五分鐘的血壓，兩組沒有顯著差別。誘導後五分鐘的心跳速率則有顯著差別，A組平均心跳速率89.25/min，B組為76/min ($P = 0.038$)。

誘導後十五分鐘的舒張壓、平均動脈壓與心跳速率，B組皆較低，且達到顯著水準($P < 0.05$)。(見「表六.」)

表 六.

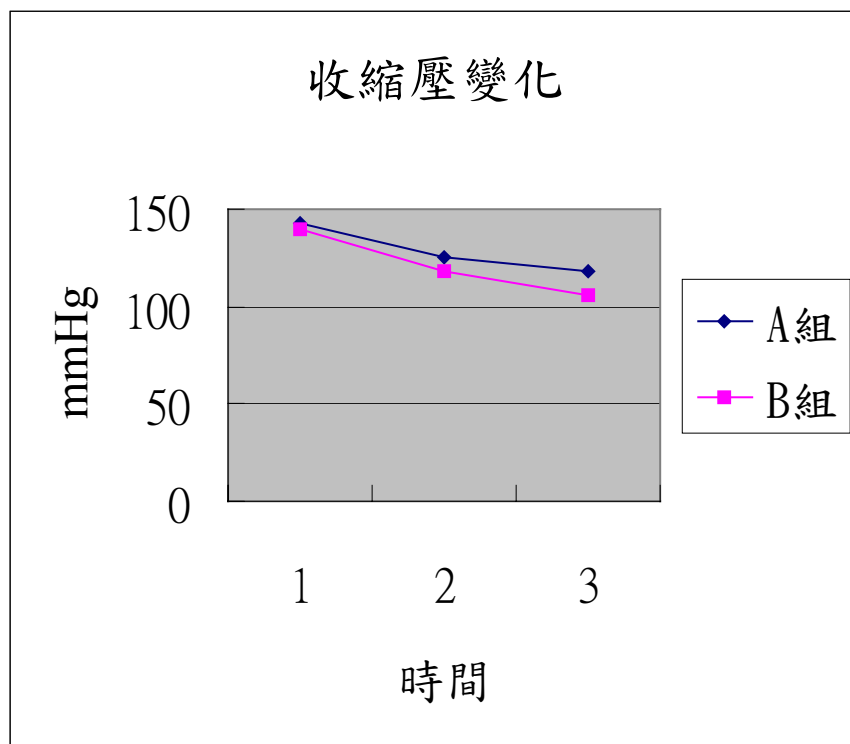
手術及麻醉中的監測

	A 組	B 組	P 值	95%信賴區間	
	Mean±SD	Mean±SD		下限	上限
手術時間(min)	117.50± 40.59	136.00± 47.12	0.31	-55.73	18.73
失血量(ml)	255.83± 122.29	315.00± 254.18	0.48	-228.03	109.70
輸液量(ml)	1116.07± 462.37	1279.17± 482.16	0.41	-562.44	237.44

輸血 PRBC(U)	0.00±0.00	0.17±0.58	0.34	-0.53	0.20
誘導後 5 分鐘					
收縮壓(mmHg)	124.83± 23.01	118.25± 29.38	0.55	-15.76	28.92
舒張壓(mmHg)	80.00± 16.76	73.42± 17.77	0.36	-8.04	21.21
平均壓(mmHg)	95.33± 18.09	87.42± 21.80	0.34	-9.04	24.88
心跳速率(/min)	89.25± 17.48	76.00±9.23	0.03*	1.19	25.31
誘導後 15 分鐘					
收縮壓(mmHg)	117.75± 12.43	105.33± 18.22	0.06	-0.79	25.62
舒張壓(mmHg)	79.00± 12.17	65.42± 12.18	0.01*	3.28	23.89
平均壓(mmHg)	92.08± 12.19	78.67± 13.14	0.02*	2.68	24.15
心跳速率(/min)	83.67± 18.93	63.58±6.58	0.004*	7.64	32.53

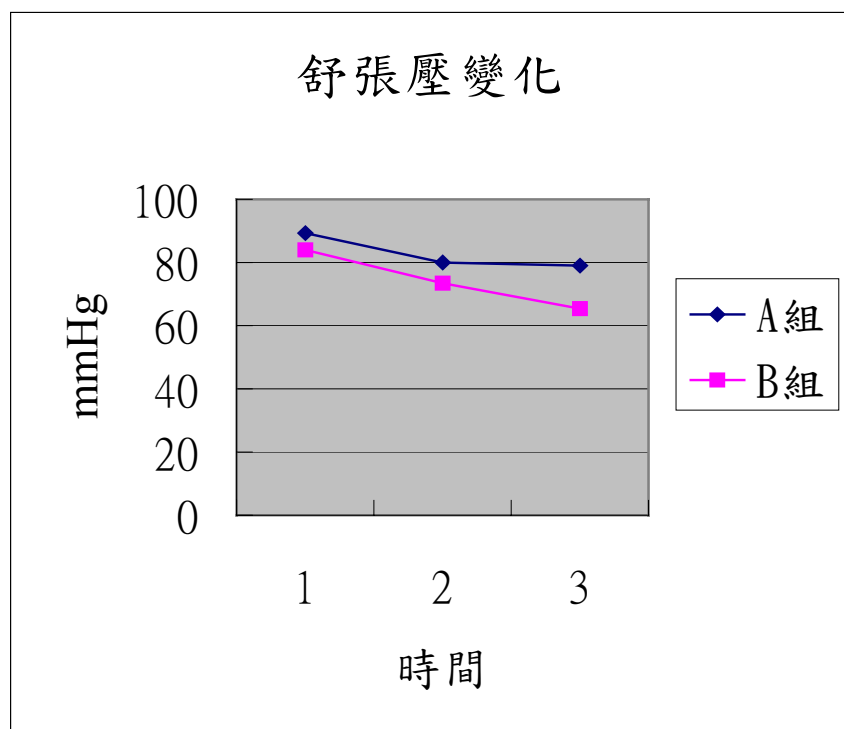
* P < 0.05，兩組有顯著差異。

圖 四 .



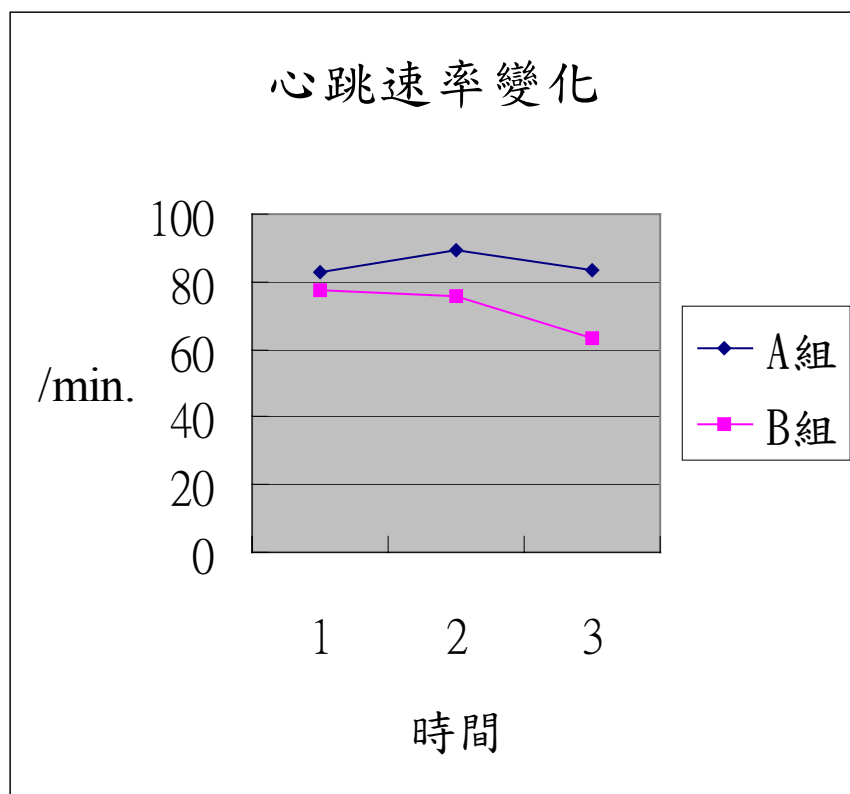
橫軸 1：誘導前， 2：誘導後 5 分鐘， 3：誘導後 15 分鐘

圖 五 .



橫軸 1：誘導前， 2：誘導後 5 分鐘， 3：誘導後 15 分鐘

圖 六 .



橫軸 1：誘導前， 2：誘導後 5 分鐘， 3：誘導後 15 分鐘

第三節 術後止痛劑使用情形

[恢復室止痛]

在麻醉後恢復室一小時內，由護士給予靜脈注射嗎啡 morphine 止痛，兩組的平均劑量並無差別。(表七.)

表 七.

恢復室嗎啡使用劑量

	A 組(N=12)	B 組(N=12)	P 值	95%信賴區間	
	Mean ±SD	Mean ±SD		下限	上限
嗎啡(mg)	5.417±2.344	6.250±2.919	0.449	-3.075	1.408

[病患自控式止痛]

使用「病患自控式止痛」(patient-control analgesia, PCA) 的人數，A 組有二人，B 組有五人。

第四節 手術後凝血功能測量結果

在術後一小時及術後二十四小時抽取靜脈血檢體，包括 PT、APTT、fibrinogen、antithrombin III 和 protein C 活性等五項實驗室測量，兩組之間都沒有顯著的差異。(表八.) 其中術後一小時 fibrinogen，A 組比 B 組相對較高(A: 264.60mg/dl 和 B: 223.88mg/dl)； protein C 也是 A 組比 B 組相對較高(A: 99.23% 和 B: 95.20%)； antithrombin III 則

是 B 組稍高(A: 82.64%, B: 83.65%)。術後 24 小時的測量結果也有同樣現象 (fibrinogen : A 組 338.29 , B 組 302.31 ; protein C: A 組 93.91 , B 組 89.76 ; antithrombin III : A 組 80.59 , B 組 84.18) 。 但這些差距並未到達顯著水準。

表 八.

測量結果

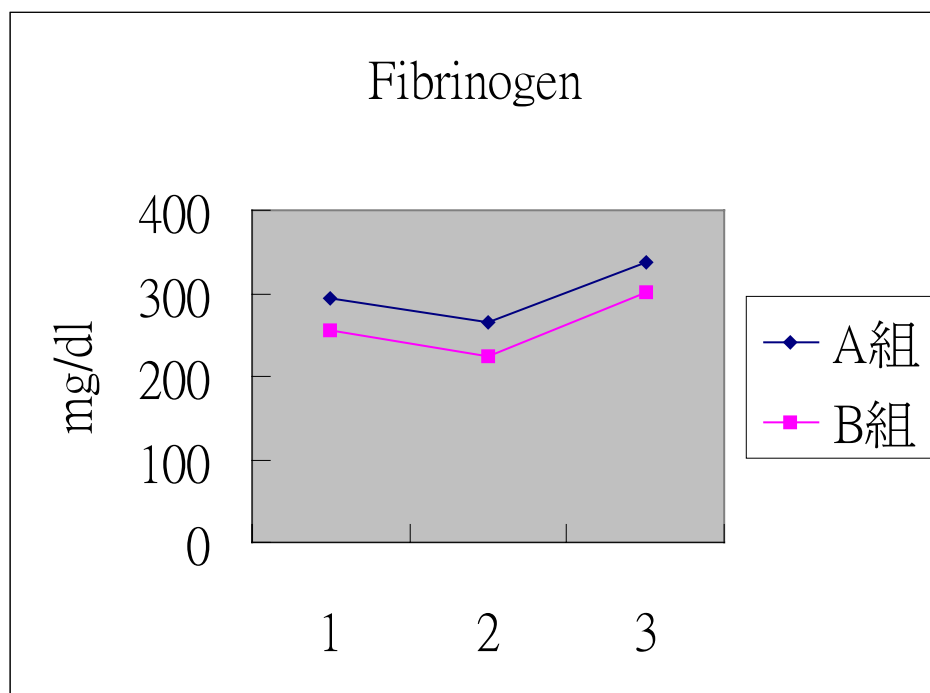
	A 組 Mean±SD	B 組 Mean±SD	P 值	95%信賴區間	
				下限	上限
<u>術後 1 小時</u>					
PT(秒)	11.77±0.59	11.86±0.50	0.68	-0.55	0.37
INR	1.06±0.00	1.07±0.00	0.68	-0.00	0.00
APTT(秒)	28.68±2.78	28.35±2.06	0.74	-1.75	2.40
Fibrinogen(mg/dl)	264.60±	223.88±	0.14	-14.26	95.71
	80.48	44.26			
Antithrombin III(%)	82.64±	83.65±	0.89	-15.25	13.23
	15.68	17.89			
Protein-C(%)	99.23±	95.20±9.23	0.53	-9.39	17.45
	19.83				

術後 24 小時

PT(秒)	11.83±0.52	12.04±0.66	0.40	-0.71	0.29
INR	1.07±0.00	1.09±0.00	0.40	-0.00	0.00
APTT(秒)	30.42±3.65	29.07±2.24	0.29	-1.22	3.92
Fibrinogen(mg/dl)	338.29±	302.31±	0.29	-32.99	104.95
	90.04	71.87			
Antithrombin III(%)	80.59±	84.18±	0.57	-16.50	9.33
	12.55	17.54			
Protein-C(%)	93.91±	89.76±8.70	0.39	-5.64	13.94
	13.83				

[從組內變化曲線來看]

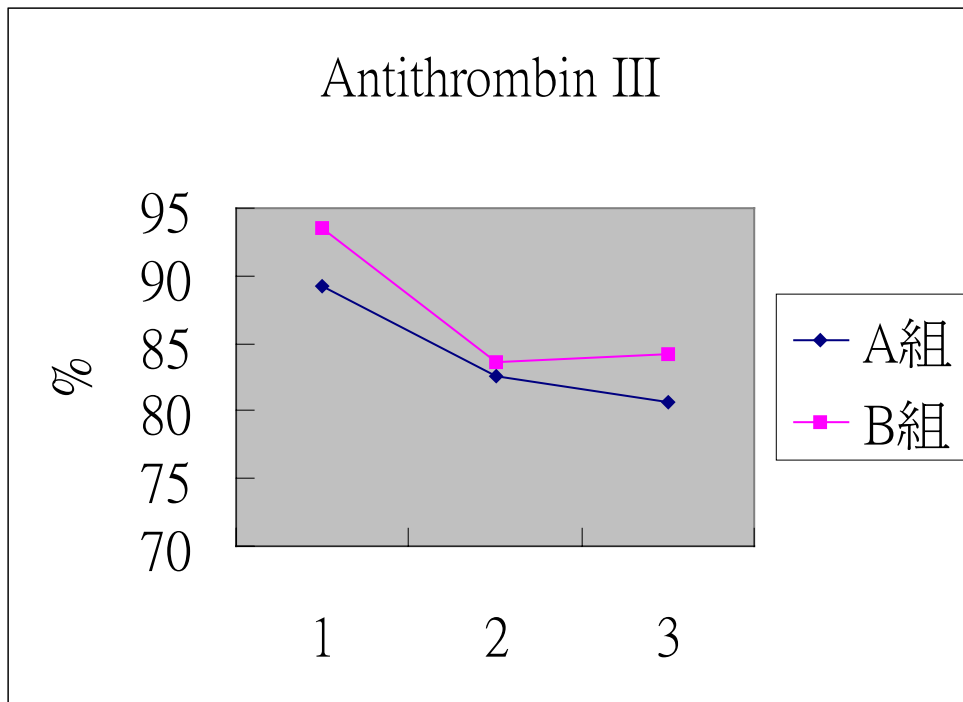
圖 七 .Fibrinogen 變化



橫軸 1：術前， 2：術後 1 小時， 3：術後 24 小時

兩組 fibrinogen 濃度變化很相似：術後 1 小時稍微降低，
但術後 24 小時 fibrinogen 呈現上升。

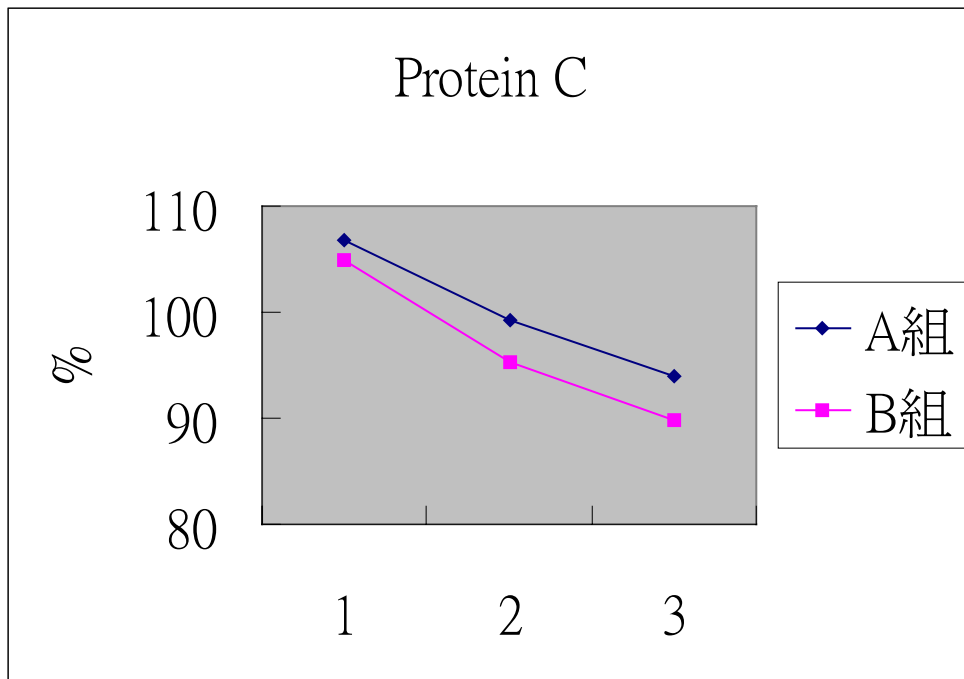
圖 八 . Antithrombin III 變化



橫軸 1：術前， 2：術後 1 小時， 3：術後 24 小時

兩組的 antithrombin III 活性百分比，在術後 1 小時皆呈現下降；但在術後 24 小時，A 組的 antithrombin III 活性百分比持續下降，而 B 組不僅沒有繼續下降，反而呈現稍微回升的情形。可能 labetalol 有助於術後 antithrombin 回升，對於減低血栓的風險可能會有幫助。

圖九 . Protein C 變化



橫軸 1：術前， 2：術後 1 小時， 3：術後 24 小時

兩組的 protein C 活性百分比，不論是術後 1 小時或是術後 24 小時，都呈現相似的下降。

由這三項測量的變化曲線可知：手術後確實 fibrinogen 升高， antithrombin III 及 protein C 下降，可能凝血能力增強且血栓形成的風險增加。這個結果和過去文獻的結論一致 (11,17,18,34)。

第四章 討論

第一節 結果無顯著差別的檢討

本研究結果顯示 A、B 兩組無論在術後 1 小時，或 24 小時的 PT、APTT、fibrinogen、antithrombin III 和 protein C 活性等五項測量的差異均未能達到顯著水準。差異未達顯著水準的原因可能是：第一、樣本大小不夠；第二、兩組真的沒有差異。

[樣本大小(sample size)與效果大小(effect size)]

一個臨床試驗可以被視為是真實情況(truth)的一個樣本，我們希望可以對整個族群作出有效的推論。

圖 十. 研究結果與事實真相的比較

		事實真相	
		治療有效	治療無效
研究結果	治療有效	A(真陽性)	B(假陽性) 第一型錯誤
	治療無效	C(假陰性) 第二型錯誤	D(真陰性)

為了降低犯第一型與第二型錯誤的機會，我們在研究之初就計算了樣本大小。設定可接受犯第一型錯誤機會為 0.05，第二型錯誤機會 0.2，亦即統計檢力達到 80%。以 antiyhrmbin III 活性(%) 作為 primary endpoint，並參考過去文獻，預期兩組的 antithrombin III 活性(%) 差異將達到 10，標準差為 8，計算出每組樣本最少 10 人。

我們每組樣組本各有 12 人，但因為測量結果 antithrombin III 活性(%) 在兩組間的差異並未達到預期的 10；手術後 24 小時的 antithrombin III 活性(%)，A 組為 80.59%，B 組為 84.18%，差距只有 3.59%（差距的 95%信賴區間為 -16.50 到 9.33），全體標準差為 15。所以，如果要使兩組的術後 24 小時的 antithrombin III 活性(%) 差異達到統計上的顯著水準，樣本每組必須至少 274 人。同樣的，術後 1 小時的 fibrinogen，A 組: 264.60 B 組: 223.88，差異為 40.72；全體標準差 66.84，如果要使兩組的差異達到統計上的顯著水準，樣本每組必須至少 42 人。以相同的估算方法，術後 24 小時 fibrinogen 要到達顯著差異，每組必須至少 81 人；術後 1 小時的 protein C 要達到

顯著差異，每組需 225 人；術後 24 小時 protein C 要達到顯著差異，每組需要 120 人。

所以，當我們把樣本大小做適度的增加時，應該能得到有顯著差異的結果。

[測量項目與測量方法的限制]

本研究只測量 PT、APTT、fibrinogen、antithrombin III 和 protein C 等 5 項，而與血栓形成機轉可能有關的凝血因子有許多（見第一章第二節；針對血栓症的實驗室檢查項目也有很多（見第二章第六節）。因此，雖然本研究得到的結果，PT、APTT、fibrinogen、antithrombin III 和 protein C 等 5 項，都沒有顯著差異，卻不能確定交感神經阻斷劑對其他凝血功能或凝血因子也沒有影響。

曾經有一些研究利用 thromboelastography 來測定不同麻醉方式對凝血功能的影響^(35, 37, 59, 60)。也有一些研究採用其他的參數來評估血液的凝固性是否過高。例如：測量血漿中的 fibrin monomers (FM) 和 fibrin-D-dimers (FD)⁽⁶⁾，或是定量 prothrombin fragment (F1+2)^(9, 61, 62)、thrombin-antithrombin III complex (T-AT)^(9, 61, 62) 及

fibrinopeptide A (FPA) ^(9, 62) 。

假如，我們能採用 thromboelastography 或 FM、FD、F1+2、T-AT、FPA 等項目來測定兩組的血液凝固功能，也許能得到不同的結果。

第二節 全身麻醉藥物對凝血功能的影響

手術常合併病理性出血或血栓，這些合併症有許多和手術步驟中解剖學方面的問題有關；但「止血功能不正常」可能也是引起這些合併症的原因。

麻醉藥物可能影響止血的功能，以往的研究都是以「血小板功能」為主。許多種麻醉藥物，包括：靜脈注射誘導藥物、揮發性麻醉劑和局部麻醉劑等，都曾被報告會抑制血小板功能；而抑制效果的大小，因藥物不同而有差距。例如，吸入性麻醉劑中，halothane 和 sevoflurane 對血小板功能的抑制效果比 isoflurane 大⁽⁶³⁻⁶⁷⁾。靜脈注射誘導藥物中以 propofol 和血小板功能的抑制最有關聯性^(65, 68-72)。而最近 Nakagawa 等人，已找出 ketamine 抑制血小板功能的可能機轉⁽⁷³⁾。可惜，關於麻醉藥引起血小板抑制的「體內」(in

vivo)研究，仍付之闕如。事實上，就減少「手術前後出血」及「血栓合併症」這方面而言，並沒有數據顯示任何一種全身麻醉方法優於其他全身麻醉方法。

第三節 手術中靜脈輸液對凝血功能的影響

[晶體狀(crystalloid)輸液與血液凝固性]

手術中通常使用生理食鹽水、Ringer 氏溶液或乳酸鹽 Ringer 氏溶液等晶體狀靜脈輸液。這些晶體狀溶液會稀釋病人的血液，並且使凝血能力過高 (hypercoagulability)⁽⁷⁴⁾。有些外科醫師甚至認為，手術中給予靜脈輸液會增加手術後深部靜脈血栓的發生率⁽⁷⁵⁾，因而建議不給或少給靜脈輸液。

儘管手術中使用晶體狀溶液會過度加快血液的凝固速度，甚至增加深部靜脈血栓的風險，但手術中給予靜脈輸液，也是一門重要的學問。牽涉病人體液平衡以及血流動力學方面的穩定性和安全性，不能輕率停用或少用靜脈輸液。

[急速等容積血液稀釋 Acute Normovolemic Hemodilution]

「急速等容積血液稀釋」(ANH)的用途在於減少輸血需要。做法是先將病人血液放出，同時補充等容積的「膠體狀溶液」(colloid solution，通常使用 Dextran 70 或 Hestarch)，

待手術告一段落時，再將早先放出的血液輸回病人體內。

ANH 對凝血功能有三方面的影響：第一、減低凝血因子的濃度；第二、增加微血管的血流量；第三、稀釋血液所使用的溶液本身對凝血機轉產生某些特定的作用。

有一個針對髖關節手術病人所做的研究指出，使用 Dextran 70 作 ANH 的一組病人，與另一組輸用傳統庫存血液的病人作比較⁽⁷⁶⁾。在術後短時間內，ANH 這一組的凝血因子稍微降低，APTT 也較為延長。手術的總失血量，兩組沒有差別；術後深部靜脈血栓發生率也沒有差別。但是，發生「無症狀肺栓塞」(silent pulmonary embolism) 的人數，在 ANH 這組明顯較少。

另一個 ANH 的研究，也是以髖關節手術病人為對象⁽⁷⁷⁾，但用來做血液稀釋的膠體狀溶液是 6% 的 hydroxyethyl starch。他們發現血液稀釋的一組病人，血小板、fibrinogen、antithrombin III 和 plasminogen 明顯的減少；而且 PT 和 APTT 明顯延長。

而本研究的兩組病人，手術中靜脈輸液總量與種類並沒有明顯差別，所以可以忽略手術中靜脈輸液對測量結果的影響。

第四節 減少手術前後壓力荷爾蒙(stress hormone)分泌的方法

麻醉學發展的趨勢以盡量達到安全舒適平穩的麻醉過程為目標。在全身麻醉誘導過程中，加入足夠的類鴉片(opioid)止痛劑(如 fentanyl、sulfentanil、alfentanil)或 lidocaine，可以減低氣管內插管所造成的刺激。手術前給予適當鎮靜劑、和病人及家屬充分溝通、提供資訊和衛生教育、減低焦慮和不安全感；手術後充分止痛，減少病人痛苦，也絕對有助於緩和交感神經過度興奮的情形。尤其目前「病人自控式止痛」有越來越多人採用，止痛劑的處方也有很大的改善，手術和麻醉操作所引起的緊張和疼痛，已經可以受到相當程度的控制。可能「壓力荷爾蒙」的分泌已被有效降低，因而導致交感神經阻斷劑的影響變得不明顯。

第五節 已被沿用的預防手術後靜脈血栓的方法

過去的三十年間，手術後血栓栓塞發生的風險有下降的趨勢⁽²⁰⁾。有些人認為應該歸功於三方面⁽²⁰⁾：第一、手術技術的進步；第二、區域麻醉的改善；第三、手術前後的預防措施，包括自體輸血、低血壓麻醉、以及給予 unfractionated heparin^(20,21)、或低分子量 heparin(LMWH)^(23,25,29,30, 78-80)、或 Dextran 40⁽⁸¹⁾、Dextran 70⁽⁸²⁾、使用充氣式壓迫設備^(20-22,27)、提早下床活動^(20,21)..等等，皆可以降低深部靜脈血栓的風險。

有些研究者將充氣式壓迫器與 heparin 合併使用，有的研究發現合併使用效果更佳⁽²⁸⁾；也有人得到的結論是：不管是否併用 heparin，充氣式壓迫的預防效果都差不多⁽³¹⁾。

美國 Duke Comprehensive Cancer Center 的婦癌部門 Maxwell GL 等人，比較了充氣式壓迫和低分子量 heparin (LMWH) 在婦科癌症手術的應用⁽³²⁾。他們發現兩者對預防靜脈血栓一樣有效，而且使用 LMWH 並不會增加出血的併症。

此外，有一個針對歐洲各醫院骨科部門的全髖關節置換手術病人的研究，比較 LMWH 和 unfractionated heparin 的效

果⁽⁸³⁾。結果顯示 LMWH 對於預防術後深部靜脈血栓的效果至少和 unfractionated heparin 一樣好，而且 LMWH 較不會引起出血合併症。

第五章 結論

本研究結果顯示：全身麻醉全程併用 labetalol ，對於婦科手術病人在手術後一小時及二十四小時的前凝血酵素時間(prothrombin time)、 活化部份血栓生成質時間(activated partial thromboplastin time)、 纖維蛋白原(fibrinogen)濃度、 抗凝血酵素 III (antithrombin III)活性、 C 蛋白質 (protein C) 活性等五項實驗室檢查的結果並無顯著影響。

手術前後的凝血能力增強 (hypercoagulability) 和手術、麻醉所引起的壓力荷爾蒙升高，兩者之間的關聯性是否夠強？ 使用了交感神經阻斷劑，是否能有效抑制壓力荷爾蒙引起的血液凝固能力過高？ 另外，目前的全身麻醉誘導及維持的用藥，皆以盡量達到病人的安全舒適平穩為原則，鎮靜和止痛的處方也有很大的提升，手術引起的緊張和疼痛可以受到相當程度的控制，壓力荷爾蒙分泌已被有效降低，可能因此而導致交感神經阻斷劑的效果不明顯。

事實上靜脈血栓形成的機制十分複雜，除了「凝血系統」之外， 「纖維蛋白溶解系統」也扮演非常重要的角色。 若要探討手術後靜脈血栓的預防效果，也需要對「纖維蛋白溶

解系統」的檢驗項目作整體的測量和分析。本研究只測量五個「血液凝固系統」的參數，可能會漏掉真正有影響的參數。

未來的研究方向，應該有較大的樣本，而且延伸至其他的凝血系統以及纖維蛋白溶解系統的檢驗項目，並追蹤病人術後是否發生血栓的症狀與徵候，以期能找出交感神經阻斷劑在預防手術後血栓方面是否有貢獻。

附錄一、 參與研究同意書

同意書

研究全名：全身麻醉合併給予交感神經阻斷劑對血液凝固功能的影響

患者姓名：

出生日期：

年齡 _____，性別 _____

患者住址：

患者電話：

1. 研究目的

手術造成的緊張和疼痛，會導致交感神經興奮，進而引起血液凝固性過度增強。血液凝固性過度增強，加上手術後臥床時間增加，活動量減少，可能會增加下肢靜脈血栓發生的危險性。

本研究目的在於找出手術前，中，後，給予交感神經阻斷劑與凝血功能變化之間的關聯性，進而探討交感神經阻斷劑是否可以預防手術後血栓形成。

2. 研究程序

如果同意參與此研究，則將有以下的程序

(1). 麻醉前抽血約 3 c.c. 測量凝血功能。

(2). 麻醉前中後可能會被給予，也可能不會被給予”交感神經阻斷劑”。

(3). 其餘麻醉過程一如常規標準之監測及用藥。

(4). 手術後抽血約 3 c.c. 測量凝血功能。

3. 危險性

此種藥品為麻醉中經常使用的控制血壓藥物，並非新藥，並不會影響麻醉的安全性。正常使用時，不會有後遺症。

在研究過程會需要數次抽血檢查，而抽血的程序可能會有局部的不舒服、或淤青，一如常規的抽血。

4. 益處

可能不會得到直接的好處；然而，也可能因此避免手術後血栓的發生。

5. 記錄保密

您與本研究有關的醫療記錄將是保密的。本研究單位將會分析您的醫療資料，但是您的姓名不會在記錄上被指出來。

在此研究中任何可供辨識的病患特徵都不會被公開或發表。

6. 出現問題時

假如有任何嚴重的問題發生，您將會接受到立即而且適當的醫療照護。相關的設備將由中山醫學大學附設醫院提供，在合理範圍內的

治療由醫院提供免費醫療。

7. 報酬

此研究並無法給予您或您的家人金錢上的報酬。但您將可免費獲得這些血液凝固功能的檢驗項目。而且由於您的參與，本研究將對麻醉科臨床醫療的進展有所影響及貢獻，進而造福更多的病患。

8. 後續諮詢訊息

歡迎您在這段研究期間對於您所遇到的任何問題提出疑問。您將會收到此份同意書的複本。假如日後有任何問題或需要更多相關資料，您可以以電話詢問中山醫學大學附設醫院麻醉科柯玟如醫師，電話是 04-24739595 分機 2530。

9. 合作基礎

您可以在任何時間決定您退出本研究，假如您決定停止此合作，您原先或未來在中山醫學大學附設醫院的治療將不會受到影響。

10. 簽名

我已經看完並了解上述的訊息，同時有機會詢問我的疑問且均得到所需的解答。我同意參與此項研究。我已取得一份本說明書的複本。

簽名(患者)_____日期_____

簽名(經授權代理人)_____日期_____

參考文獻

1. Dahl OE etc. Prolonged thrombo-prophylaxis following hip replacement surgery-results of a double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled study with Dalteparine(Frafmin).Thromb Haemost 1997; 77:26-31.
2. Goldhaber SZ. Practical aspect of venous thrombolism. An overview. New York:Marcel Dekker,Inc; 1993; pp.129-44.
3. Kim V. Spandorfer J. Epidemiology of venous thromboembolic disease. Emerg Med Clin North Am 2001; 19(4): 839-59 .
4. Scott H. Goodnight. William E Hathaway. Disorders of Hemostasis & Thrombosis -A clinical guide. McGraw- Hill, Inc; 2001. p.340.
5. Tso SC. Etc. Deep vein thrombosis and changes in coagulation and fibrinolysis after gynaecological operations in Chinese: the effect of oral contraceptives and malignant disease. Br J Haematol 1980;46(4): 603-12.
6. Galster H. etc. The pre-, peri-, and postsurgical activation of coagulation and the thromboembolic risk for different risk groups. Thromb Res 2000; 100(5): 381-8.
7. van Gorp EC. Brandjes DP. Ten Cate JW. Rational antithrombotic therapy and prophylaxis in elderly, immobile patients. Drug & Aging 1998; 13(2): 145-57.
8. von Tempelhoff GF. Etc. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. Thromb Haemost 1997; 77(3): 456-61.
9. Rickles FR. Levine M. Edwards RL. Hemostatic alterations in cancer patients. Cancer & Metastasis 1992; 11(3-4): 237-48.
- 10.Rosen SB. Sturk A. Activated protein C resistance – a major risk factor for thrombosis. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997; 35(7): 501-16.
- 11.Hirose M. Inada K. Postoperative deep vein thrombosis--early diagnosis and prophylaxis. Japanese Circulation Journal. 1984; 48(1): 111-7.
- 12.Scott H. Goodnight. William E Hathaway. Disorders of Hemostasis & Thrombosis -A clinical guide. McGraw- Hill, Inc; 2001. p.349.
- 13.Chan LY. Yuen PM. Lo WK. Lau TK. Symptomatic venous thromboembolism in Chinese patients after gynecologic surgery: incidence and disease pattern. Acta Obstet Gynecol Scand 2002 ; 81(4): 343-6.

14. Lee FY. etc. Incidence of deep vein thrombosis after colorectal surgery in a Chinese population. *ANZ J Surg* 2001; 71(11): 637-40.
15. Bertram G. Katzung . *Basic & Clinical Pharmacology*. The McGraw-Hill Companies, Inc; 2001.p. 567.
16. Scott H. Goodnight. William E Hathaway. *Disorders of Hemostasis & Thrombosis -A clinical guide*. McGraw-Hill,Inc; 2001.p. 433.
17. Melissari E. etc. Postoperative decrease in protein C and hypercoagulability. *Blood*. 1984; 64(3): 758.
18. Mullar R. Musiki P. Hemorheology in surgery—a review. *Angiology* 1987; 38(8): 581-92.
19. Skinner.HB. Schulz MM. Clinical implications of thromboprophylaxis in the management of total hip and knee arthroplasty. *Am J Orthop (Chatham, Nj)*. 2002; 31(9 Suppl): 20-30.
20. Salvati EA. Multimodal prophylaxis of venous thrombosis. *Am J Orthop (Chatham, Nj)* 2002; 31 (9 Suppl): 4-11.
21. Kaboli P. Henderson MC. White RH. DVT prophylaxis and anticoagulation in the surgical patient. *Med Clin North Am* 2003; 87(1): 77-110, viii.
22. Clarke-Pearson DL. etc. Venous thromboembolism prophylaxis: patients at high risk to fail intermittent pneumatic compression. *Obstet Gynecol* 2003; 101(1): 157-63.
23. Rasmussen MS. Preventing thromboembolic complications in cancer patients after surgery: a role for prolonged thromboprophylaxis. *Cancer Treatment Review*. 2002; 28(3): 141-4.
24. Lie SA. etc. Early postoperative mortality after 67,548 total hip replacements: causes of death and thromboprophylaxis in 68 hospitals in Norway from 1987 to 1999. *Acta Orthop Scand* 2002; 73(4): 392-9.
25. Walker N. Rodgers A. Gray H. Changing patterns of pharmacological thromboprophylaxis use by orthopaedic surgeons in New Zealand. *ANZ J Surg* 2002; 72(5): 335-8.
26. Ahmad HA. Geissler A. MacLellan DG. Deep venous thrombosis prophylaxis: are guidelines being followed? *ANZ J Surg* 2002; 72(5): 331-4.
27. Macaulay W. etc. Effect of pneumatic compression on fibrolysis after total hip arthroplasty. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 2002; (399): 168-76.
28. Okuda Y. etc. A combination of heparin and an intermittent pneumatic compression device may be more effective to prevent deep-vein

- thrombosis in the lower extremities after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2002; 16(5): 781-4.
29. Caprini JA. etc. The use of low molecular weight heparins for the prevention of postoperative venous thromboembolism in general surgery. A survey of practice in the United States. *International Angiology* 2002; 21(1): 78-85.
 30. Bergqvist D. etc. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(13): 975-80.
 31. Ailawadi M. Del Priore G. A comparison of thromboembolic prophylaxis in gynecologic oncology patients. *International Journal of Gynecological Cancer* 2001; 11(5): 354-8.
 32. Maxwell GL. etc. Pneumatic compression versus low molecular weight heparine in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2001; 98(6): 989-95.
 33. Modig J. Borg T. Karstrom G. Maripuu E. Sahlstedt B. Thromboembolism after total hip replacement: role of epidural and general anesthesia. *Anesth Analg* 1983; 62:174-80.
 34. Donadoni R. Baele G. Denvular J Rolly G. Coagulation and fibrinolytic parameters in patients undergoing total hip replacement : influence of the anesthesia technique. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33(7) : 588-92.
 35. Sharma SK. Philip J. The effect of anesthetic techniques on blood coagulability in parturients as measured by thromboelastography. *Anesth Analg* 1997; 85(1): 82-6.
 36. Bew SA. etc. Epidural anesthesia and arterial reconstructive surgery to the leg: effects on fibrinolysis and platelet degradation. *Br J Anaesth* 2001; 86(2): 230-5.
 37. Tuman KJ. Etc. Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 1991; 73(6): 696-704.
 38. Rosenfeld BA. Beattie C. The effects of different anesthetic regimen on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. *ANESTHESIOLOGY* 1993; 79(3): 435-43.
 39. Butler MJ. Smith M. Irving MH. Gordon YB. Ratky SM. Rivers JW. Hawkey C. The influence of beta-adrenergic blockade upon baseline blood coagulation and fibrinolytic activity and upon the responses to venous occlusion. *Thromb Diath Haemorr* 1975; 34(1): 169-80.

40. el-Sayed MS. Davies B. Effect of two formulations of a beta blocker on fibrinolytic response to maximum exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 1989; 21(4) : 369-73.
41. Glerup G. Hedner T. Hjorting Hansen E. Winther K. Does antihypertensive therapy affect the natural protection against thrombosis? *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 Suppl 3:S34-6.
42. Winther K. Hedman C. Beta-adrenoceptor blockade, platelets, and rheologic factors. *Cephalgia* 1986; Suppl 5:33-9.
43. Winther K. The effect of beta-blockade on platelet function and fibrinolytic activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 Suppl 2:S94-8; discussion S99.
44. el-Sayed MS. Extrinsic plasminogen activator response to exercise after a single dose of propranolol. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 1992; 24(3): 327-32.
45. Probst A. Lill H. Strein K. Beta-adrenergic receptor mediated release of tissue plasminogen activator in anesthetized dogs. *Thromb Res* 1988; 50(1): 9-17.
46. Hussaini IM. Moore PK. Sympathomimetic amine-induced potentiation of fibrinolytic activity is partly modulated by endogenous prostaglandins in the rat. *Thromb Res* 1989; 55(5): 611-7.
47. Raymond S. Greenberg. Stephen R. Daniels. W. Dana Flanders. John William Eley. John R. Boring, III. *Medical Epidemiology*. The McGraw-Hill Companies, Inc; 2001. p.201.
48. Stephen B. Hulley. Steven R. Cummings. *Designing Clinical Research. AN EPIDEMIOLOGIC APPROACH*. A Waverly Company. p. 210.
49. Bertram G. Katzung. *Basic & Clinical Pharmacology*. The McGraw-Hill Companies, Inc; 2001. p.37t.
50. Glaxo. *Trandate injection*.
51. 劉奕銑(保羅). *臨床及檢驗診斷*. 合記圖書出版社 1998. p.277.
52. Scott H. Goodnight. William E Hathaway. *Disorders of Hemostasis & Thrombosis -A clinical guide*. McGraw-Hill, Inc; 2001. p.47.
53. Scott H. Goodnight. William E Hathaway. *Disorders of Hemostasis & Thrombosis -A clinical guide*. McGraw-Hill, Inc; 2001. p. 556.
54. Scott H. Goodnight. William E Hathaway. *Disorders of Hemostasis & Thrombosis -A clinical guide*. McGraw-Hill, Inc; 2001. p. 44.
55. Scott H. Goodnight. William E Hathaway. *Disorders of Hemostasis &*

- Thrombosis -A clinical guide. McGraw-Hill, Inc; 2001. p. 175-182.
- 56.Scott H. Goodnight. William E Hathaway. Disorders of Hemostasis & Thrombosis -A clinical guide. McGraw-Hill, Inc; 2001. p. 359.
 - 57.Scott H. Goodnight. William E Hathaway. Disorders of Hemostasis & Thrombosis -A clinical guide. McGraw-Hill, Inc; 2001. p. 366.
 - 58.Dade Behring.
 - 59.Huang GS. Chang JH. Lee MS. Wu CC. Lin SP. Lin SL. Wong CS. The effect of anesthetic techniques on hemostatic function in arthroscopic surgery : evaluation by thromboelastography. *Acta Anaesthesiol Sinica* 2002; 40(3):121-6.
 - 60.Kohro S. Yamakage M. Arakawa J. Kotaki M. Omote T. Namiki A. Surgical/tourniquet pain accelerates blood coagulability but not fibrinolysis. *Br J Anaesth* 1998; 80(4):460-3.
 - 61.Mira Y. Vaya A. Martinez M. Villa P. Santaolaria ML. Ferrando F. Aznar J. Hemorheological alterations and hypercoagulable state in deep vein thrombosis. *Clinical Hemorheology & Microcirculation* 1998; 19(4):265-70.
 - 62.Komuro Y. Sekiguchi J. Normura S. Ohmori K. Takasugi Y. Arai C. Blood coagulation activity during microsurgery. *Annals of Plastic Surgery*. 1998; 40(1):53-8.
 - 63.Gibbs NM: The effect of anaesthetic agents on platelet function. *Anaesth Intensive Care* 1991; 19: 495-505.
 - 64.Hirakata H. Nakamura K. Sai S. Okuda H. Hatano Y. Urabe N. Mori K. Platelet aggregation is impaired during anaesthesia with sevoflurane but not with isoflurane. *Can J Anaesth* 1997; 44(11): 1157-61.
 - 65.Dogan IV. Ovali E. Eti Z. Yayci A. Gogus FY. The in vitro effects of isoflurane, sevoflurane, and propofol on platelet aggregation. *Anesth Analg* 1999; 88(2): 432-6.
 - 66.Horn NA. De Rossi L. Robitzsch T. Hecker KE. Hutschenreuter G. Rossaint R. Sevoflurane inhibits unstimulated and agonist-induced platelet antigen expression and platelet function in whole blood in vitro. *ANESTHESIOLOGY* 2001; 95(5):1220-5.
 - 67.Kohro S. Yamakage M. Direct inhibitory mechanisms of halothane on human platelet aggregation. *ANESTHESIOLOGY* 1996; 85(1):96-106.
 - 68.De La Cruz JP. Paez MV. Carmona JA. De La Cuesta FS. Antiplatelet effect of the anesthetic drug propofol : influence of red blood cells and leukocytes. *Br J Pharmacol* 1999; 128(7):1538-44.

69. Aoki H. Mizobe T. Nozuchi S. Hiramatsu N. In vivo and in vitro studies of the inhibitory effect of propofol on human platelet aggregation. *ANESTHESIOLOGY* 1998; 88(2) :362-70.
70. Hirakata H. Nakamura K. Yokubol B. Toda H. Hatano Y. Urabe N. Mori K. Propofol has both enhancing and suppressing effect on human platelet aggregation in vitro. *ANESTHESIOLOGY* 1999; 91(5): 1361-9.
71. De La Cruz JP. Carmona JA. Paez MV. Blanco E. Sanchez De La Cuesta F. Propofol inhibits in vitro platelet aggregation in human whole blood. *Anesth Analg* 1997; 84(4): 919-21.
72. Glen JB. Hunter SC. Blackburn TP. Wood P. Interaction studies and other investigations of the pharmacology of propofol. *Postgrad Med J* 1985; 61 Suppl 3:7-14.
73. Nakagawa T. Hirakata H. Sato M. Nakamura K. Hatano Y. Makamura T. Fukuda K. Ketamine suppresses platelet aggregation possibly by suppressed inositol triphosphate formation and subsequent suppression of cytosolic calcium increase. *ANESTHESIOLOGY* 2002; 96: 1147-52.
74. Farmery AD. Kong A. Hypercoagulability induced by crystalloids. *Br J Anaesth* 1996; 77(1):132.
75. Janvrin SB. Davies G. Greenhalgh RM. Postoperative deep vein thrombosis caused by intravenous fluid during surgery. *Br J Surg* 1980; 67(10):690-3.
76. Roseberg B. Blood coagulation during and after normovolemic hemodilution in elective surgery. *Ann Clin Res* 1981; 13 Suppl 33:84-8.
77. Fukusaki M. Maekawa T. Miyako M. Niiya S. Sumikawa K. Acute haemodilution and prostaglandin E1-induced hypotension: effects on the coagulation-fibrinolysis system. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14(4):443-9.
78. Schaepkens Van Riepst JT. Van Hee RH. Weyler JJ. Deep venous thrombosis after laparoscopic cholecystectomy and prevention with nadroparin. *Surg Endosc* 2002; 16(1):184-7.
79. Kijowski R. Hoppensteadt D. Walenga J. Borris L. Lassen MR. Fareed J. Role of tissue factor pathway inhibitor in post surgical deep venous thrombosis(DVT)prophylaxis in patients treated with low molecular weight heparine. *Thromb Res* 1994; 74(1):53-64.
80. Pezzuoli G. Neri Serneri GG. Settembrini PG. Coggi G. Olivari

N.Negri G. Codemo R. Galli G. Roveri S. Effectiveness and safety of low-molecular-weight heparin CY216 in the prevention of fatal pulmonary embolism and thromboembolic death in general surgery. A multicentre, double-blind, randomized, controlled clinical trial versus placebo(STEP). STEP S tudy Group. Haemostasis 1990; 20 Suppl 1:193-204.

81. Haake DA. Berkman SA. Venous thromboembolic disease after hip surgery, Risk factors, prophylaxis, and diagnosis. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 1989; (242):212-31.
82. Lindblad B. Bergqvist D. Hallbook T. Lindhagen A. Hedner U. Postoperative haemostatic changes in patients given thromboembolic prophylaxis with dextran 70—alone, or in combination with dihydroergotamine. *Acta Chir Scand* 1984; 150(7):525-9.
83. Leyvraz PF. Bachmann F. Hoek J. Buller HR. Postel M. Samama M. Vandebroek MD. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *BMJ* 1991; 303(6802):543-8.