

UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPATAMENTI OBSTETRIKË GJINEKOLOGJISË**

DISERTACION

Roli i Acidit Tranexamik në Hemorragjinë e Paslindjes

Punoi

Dr. Kastriot DALLAKU

Udhëheqës Shkencor

Prof. Dr. Orion GLIOZHENI

Tiranë, 2021



UNIVERSITETI I MJEKESISE, TIRANE

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPATAMENTI OBSTETRIKE GJINEKOLOGJISË

DISERTACION

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE
“DOKTOR I SHKENCAVE MJEKESORE”

TEMA

Roli i acidit tranexamik në hemorragjine e paslindjes.

Mbrohet më datë ____/____/____ para jurisë

1. Prof. Dr. Aferdita Manaj	Kryetar
2. Prof. Dr. Astrit Bimbashi	Anetar (Oponent)
3. Prof. Dr. Ndok Marku	Anetar (Oponent)
4. Prof. Dr. Tatjana Caja	Anetar
5. Prof. Dr. Leonard Deda	Anetar

Mirënjohje

Janë shumë njerëz që kanë kontribuar në mënyra të ndryshme në këtë disertacion, që unë i detyrohem dhe i falenderoj shumë.

Së pari, falenderoj udhëheqesin shkencor, Prof. Orion Gliozheni, për udhëheqjen dhe inkurajimin e vazhdueshëm, që në konceptimin e këtij projekti dhe përfundimin me sukses të tij.

Dua të shpreh mirënjohjen time të sinqertë të gjithë atyre kolegeve që dhanë një ndihmë substanciale në këtë projekt, për kolegët nga Universiteti Ludwig Maximilian i Mynihut në Germani: Prof. Ulrich Mansmann, për ndihmën në konceptimin e studimit dhe analizën statistikore; Prof. Wolfgang Schramm, për konsultimet rreth hematologjisë; Dr. Maria Delius, për diskutimet rreth projektit; Dr. Siegmund Braun për kontributin në kryerjen e analizave laboratorike.

Falenderoj kolegët nga LSHTM në Londër, Angli: Dr. Haleema Shakur, për koordinimin me studimin WOMAN trial, dhe Prof. Ian Roberts për shkëmbimin e ideve në lidhje me interpretimin e rezultateve të studimit.

Një falenderim i vecantë për kolegët e Spitalit Universitar Obstetrik Gjinekologjik “Koço Gliozheni“, mjekët obstetër gjinekologë, reanimatore si dhe mamitë për pjesëmarrjen e tyre në studim dhe trajtimin me sukses të këtij komplikacioni kërcënues për jetën e gruas, hemorragjisë së paslindjes.

Një falenderim i vecantë për sponsorët e studimit ETAPlaT, pa ndihmën e të cilëve ky studim nuk do të ishte realizuar.

Një falenderim për të gjithë gratë që morën pjesë në këtë studim, dhe për interesin që treguan për këtë punë kërkimore.

Gjithashtu, falenderimi i fundit por jo më i vogli është për familjen time, për durimin dhe për mbështetjen e tyre të vazhdueshme e të pafund, për babain Bajam dhe bashkeshorten Irma e kontributin e tyre edhe si kolegë, si dhe për vajzat e mia Antea dhe Elia.

Abstrakt

Hyrje.

Hemorragjia postpartum (HPP) është shkaku kryesor i mortalitetit dhe morbiditetit matern. Studimi WOMAN trial tregoi që acidi traneksamik (TXA) redukton vdekjet materne për shkak të hemorragjise në pacientet e diagnostikuara me HPP. Për të përcaktuar nëse acidi traneksamik ka efekte pro-trombotike në pacientet me HPP, në vleresuan gjenerimin e trombinës duke matur potencialin endogjen të trombinës (ETP), faktorët e koagulimit V, VIII, vWF, fibrinogjenin, D-dimerin dhe funksionin trombocitar.

Metoda.

Në realizuam një nën-studim brenda studimit WOMAN trial, që është studim nderkombetar, i randomizuar, me grupe paralele, dyfish i maskuar, placebo i kontrolluar. Grate me hemorragji postpartum primare u ndanë në mënyrë të randomizuar në dy grupe, për të marrë 1 gram TXA ose placebo. U mor një kampion gjaku venoz menjëherë pas randomizimit dhe para aplikimit të trajtimit të studimit, dhe një tjetër kampion gjaku u mor pas 30 ± 15 minuta pas aplikimit të trajtimit të studimit. Në i krahasuam ndryshimet midis grupeve TXA dhe placebo, para dhe pas trajtimit, në parametrat e gjenerimit të trombinës, koagulimit dhe funksionit trombocitar, duke përdorur matjet ANOVA. Ndryshimi në gjenerimin e trombinës ishte rezultati primar. Në kryem një analizë statistikore bazuar në principin “intention-to-treat” duke përdorur ANCOVA, dhe duke përshtatur kohën e marrjes së kampionit të parë dhe intervalin kohor midis dy kampioneve të gjakut.

Rezultatet.

Një total prej 187 pacientesh u randomizuan për të marrë TXA (n=93) ose placebo (n=94). Gjashtë pacientë u përjashtuan nga studimi për shkak të të dhenave jo të plota. Reduktimi i gjenerimit të trombinës nga para dhe pas aplikimit të trajtimit të studimit ishte $43.2 \text{ nM} \cdot \text{min}$ (95%CI, -16.6 to 103.1) në grupin TXA dhe $4.6 \text{ nM} \cdot \text{min}$ (95%CI, -51.4 to 60.6) në grupin placebo. Diferenca nuk ishte statistikisht e rëndësishme (95%CI, -42.9 to 120). Trajtimi me TXA nuk kishte efekte të rëndësishme në parametrat e tjera (ADPtest, TRAPtest, aktivitetin e faktoreve të koagulimit, fibrinogjenit dhe nivelin e D-Dimerit).

Konkluzioni.

Megjithatë inhibimi i fibrinolizës me TXA ka potencialin e rritjes së riskut trombotik, në nuk gjetëm rritje të gjenerimit të trombinës dhe po ashtu nuk kishte rritje të aktivitetit trombocitar. Si konkluzion e evidencës së këtij studimi tregon që trajtimi me acidi traneksamik në grate me hemorragji postpartum, nuk ka efekte substanciale pro-koagulante.

Abstract

Background.

Postpartum haemorrhage (PPH) is a leading cause of maternal mortality and morbidity. The WOMAN trial showed that tranexamic acid (TXA) reduces death due to bleeding in women with PPH. To determine whether TXA has pro-thrombotic effects in women with PPH, we measured endogenous thrombin potential (ETP), coagulation factors V, VIII, von Willebrand, fibrinogen, D-Dimers and platelet function.

Methods.

We conducted a sub-study within the WOMAN trial, an international randomized, parallel-group, double blind, placebo-controlled trial. Women with primary PPH were randomly allocated to receive 1 gram of tranexamic acid or matching placebo. Baseline blood samples were collected just prior to the first dose and a follow up sample was collected 30±15 minutes afterwards. We compared before and after changes in coagulation parameters between treatment groups using repeated measurement ANOVA. Change in ETP was the primary outcome. We did an intention to-treat analysis using ANCOVA with adjustment for baseline and the time interval between the blood samples.

Results.

A total of 187 patients were randomized to receive TXA (n=93) or matching placebo (n=94). Six patients were excluded due to incomplete data. The reduction in ETP from baseline to follow up was 43.2 nM*min (95%CI, -16.6 to 103.1) in the TXA group and 4.6 nM*min (95%CI, -51.4 to 60.6) in the placebo group. The difference was not statistically significant (95%CI, -42.9 to 120). There were no significant effects of TXA treatment on any other parameters (ADPtest, TRAPtest, coagulation factors activity, fibrinogen levels, D-Dimer level).

Conclusion.

Although the inhibition of fibrinolysis with TXA has the potential to increase thrombotic risk, we found no increase in thrombin generation and no increase in platelet activity with TXA. In conclusion, this study provides evidence that tranexamic acid treatment for PPH has no substantial pro-coagulant effects.

Permbajtja

Abstrakti	4
Lista e shkurtimeve	8
Parathenje	9
1 Hemorragjia e Paslindjes	10
1.1 Shkaqet dhe faktoret e riskut te HPP	12
1.2 Menaxhimi i hemorragjise postpartum.	13
2 Acidi traneksamik	14
2.1 Efektet Anesore te Mundshme te Acidit Tranexamic	16
2.2 Efekti i TXA ne hemorragji	17
2.3 Efekti i TXA ne Hemorragjine Postpartum	17
2.4 Efekti i TXA ne Koagulim	18
3 Objektivi	20
4 Metoda e studimit	20
4.1 Pjesemarreset dhe kriteret e pranimit	20
5 Analiza statistikore e studimit	21
5.1 Percaktimi i numrit te pacienteve ne studim	21
5.2 Analiza e popullatave	22
5.2.1 Analiza e Setit te Plote	22
5.2.2 Analiza Per Protokoll	22
5.2.3 Analiza e nen-grupeve	23
5.2.4 Monitorimi i studimit dhe analiza e te dhenave.	23
6 Procedurat e Miratimit dhe Konsiderata Etike	24
6.1 Aprovimi Etik i Studimit	24
6.2 Informacioni per studimin dhe miratimi	25
7 Randomizimi dhe Maskimi (Blinding)	27
7.1 Randomizimi	27
7.2 Prodhimi i medikamentit, Maskimi e furnizimi me ilacet e studimit.	28
7.3 Administrimi i trajtimit te studimit	28
8 Vendi ku kryhet studimit	29

9	Interventi i studimit ETAPlat	29
10	Rezultatet e Pritshme te Studimit (Outcome)	30
10.1	Rezultati paresor dhe sekondar studimit ETAPLAT	30
10.2	Rezultatet e Pritshme te studimit WOMAN trial	30
11	Procedurat e Operimit Standart.	31
12	Procedurat e kryera per studimin ETAPlaT.	31
12.1	Definicioni HPP dhe matja e sasise se gjakut te humbur	31
12.2	Marrja e mostrave te gjakut dhe procedimi laboratorik	32
12.3	Analiza e Funksionit Trombocitar.	34
12.4	Gjenerimi i Trombines dhe Faktoret e Koagulimit.	35
13	Rezultatet e studimit	36
13.1	Rezultati primar	39
13.2	Rezultatet sekondare	41
14	Diskutimi	44
14.1	Efekti i TXA ne gjenerimin e trombines, ne pacientet me HPP.	44
14.2	Efekti i TXA ne funksionin trombocitar, ne pacientet me HPP.	45
14.3	Efekti i TXA ne fibrinolize dhe koagulim, ne pacientet me HPP.	46
15	Kufizimet e studimit	48
16	Konkluzionet	48
17	Rekomandimet	49
18	Financimet	50
19	Referencat	51
20	Materialet suplementare	56
20.1	Miratimi per Studimin ETAPlaT nga Komiteti Kombetar i Etikes,Tirane. F. 1-2	57
20.2	Miratimi per Studimin ETAPlaT nga Komiteti i Etikes LSHTM, Londer, Angli.F.1	58
20.3	Materiale shtese 1: Flete Informative per Pacienten, Perfaqesuesin e Saj. F. 1-3	60
20.4	Materiale shtese 2: Forma e Miratimit per Pacienten, F. 1	63
20.5	Materiale shtese 3: Forma Miratimit per Perfaqesuesin e Pacientes, F. 1	64
20.6	Materiale shtese 4: Forma Mbledhjes te Dhenave WOMAN-ETAPlaT, F 1-3	65

Lista e shkurtimeve

ETAPlaT:	Effect of T ranexamic Acid on P latelet function and T hrombin generation; (Efekti i acidit traneksamik ne funksionin trombocitar dhe gjenerimin e trombines)
HPP:	Hemorragjia Postpartum;
TXA:	Acidi Traneksamic;
ETP:	Potenciali Endogjen i Trombines;
FVIII:	Faktori Koagulimit VIII;
FV:	Faktori Koagulimit V;
vWF:	Faktori Koagulimit von Willebrand;
MEA:	Multiple Electrode Aggregometry;
ADP test:	Testi i Adenosine Diphosphate;
TRAP test:	Testi i aktivizimit receptorit trombocitar te trombines;
TGA:	Analiza Gjenerimit Trombines;
LSHTM:	London School of Hygiene and Tropical Medicine;
SD:	Deviacioni Standard;
ANCOVA:	Analiza e Kovariances;
DeD:	Diferenca e diferencave;
SUOGJ	Spitali Universitar Obstetrik Gjinekologjik
FDA	Food and Drug Administration
APCC	Koncentrati Kompleksit te Protrombines se Aktivizuar

Parathënje

Hemorragjia postpartum është shkaku kryesor i vdekshmërisë dhe morbiditetit amëtar sot në botë. Rreth 140,000 gra vdesin çdo vit nga ky komplikacion, e barabarte me një vdekje amëtare çdo 4 minuta. Shumë nga vdekjet ndodhin në vendet me të ardhura të ulëta ose të mesme. Por edhe në vendet e zhvilluara, hemorragjia postpartum mbetet shkaku kryesor i vdekshmërisë amëtare (Oyelese et al, 2010).

Hemorragjia obstetrikale shkaktohet më shpesh nga atonia uterine, shkaqet placentare si inserimi defektoz i placentës apo mbetjet placentare, trauma e lindjes (laceracionet uterine, cervikale, vaginale apo perineale), si dhe koagulopatitë. Trajtimi fillestar është të adresojë shkakun shkaku kryesor të hemorragjisë postpartum, si për shembull përdorimi i uterotonikëve për atoninë uterine dhe korrigjimi kirurgjikal për laceracionet.

Prezenca e koagulopatisë apo dhe e shkaqeve të tjera të përmendura më lart, mund ta bëjë hemorragjinë obstetrikale apo postpartum mjaft kërcënuese për jetën, duke rezultuar në transfuzione të shumta të gjakut e nënprodukteve të tij, ndërhyrje kirurgjikale për ndalimin e hemorragjisë dhe histerektomi apo pamundësia e gruas për të patur fëmijë të tjerë, si dhe komplikacioni fatal me vdekje të gruas. Acidi traneksamik, është një inhibitor i fibrinolizës dhe mund të reduktojë hemorragjinë në terrenin e anomalive të koagulimit. Studimet e mëparshme kanë dhënë evidencë, megjithëse të pakta, të benefiteve të përdorimit të acidit traneksamik në hemorragjinë e paslindjes.

Së fundmi studimi WOMAN trial i cili përfshiu 20 060 paciente në vendet me të ardhura të ulëta, të mesme dhe të larta, tregoi një reduktim të rëndësishëm prej 31% të vdekjeve për shkak të hemorragjisë, kur u administrua 1 gram acid traneksamik në rrugë intravenoze brenda tre orëve nga diagnozë e hemorragjisë postpartum (Woman trial collaborators, 2017).

Në këtë studim për të përcaktuar nëse acidi traneksamik ka efekte pro-trombotike në pacientet me hemorragji postpartum, në vleresuar gjenerimin e trombinës, faktorët e koagulimit V, VIII, vWF, fibrinogjenin, D-dimerin dhe funksionin trombocitar.

1 Hemorragjia e Paslindjes

Hemorragjia e cila ndodh në periudhën e paslindjes është përgjegjëse për një të katërten deri një të tretën e vdekjeve amëtare, dhe intervali kohor mesatar nga fillimi i hemorragjisë deri në komplikacionet e rënda kërcënuese për jetën e gruas është 2 deri 4 orë (AbouZahr C, 1998). Hemorragjia e paslindjes gjithashtu shkakton rritje të morbiditetit amtar, duke shtuar incidencën e anemisë paslindjes si dhe mundësinë e hemotransfuzioneve të cilat janë të shoqëruara me risqet e infeksioneve të transmetuara nga gjaku (Ferrer et al 2009). Anemia e rëndë është komplikacion i zakonshëm i hemorragjise postpartum dhe prek rreth 11% të 14 milion grave me HPP në të gjithë botën, çdo vit (AbouZahr C, 2003). Anemia e rëndë mund të shkaktojë dobësi të përgjithshme dhe redukton seriozisht aftësinë e nënës për të kujdesur për fëmijën e saj si dhe redukton kapacitetin e saj për punë (WHO, 1992).

Rreth 1% e lindjeve vaginale mund të kërkojnë hemotransfuzione, por kjo shifra rritet në 5% - 6% për gratë me lindje instrumentale apo me lindje cezariene (Ekeroma et al, 1997). Risku i infeksioneve nga gjaku i transfuzuar është në mënyrë të konsiderueshme më i lartë në vendet që nuk e kontrollojnë gjakun e transfuzuar (OBSH, 2001). Në vendet e zhvilluara, risku i transmetimit të infeksioneve nga gjaku i transfuzuar është i vogël, por reaksionet të lidhura me transfuzionet janë të shpeshta (Taylor et al, 2008). Të tjera komplikacione të HPP se rëndë që e shtojnë morbiditetin matern janë ri-laparatomitë dhe histerektomia obstetrikale e urgjencës.

Analiza e shkaqeve të mortalitetit matern në Shqipëri, rezultoi që 40% të vdekjeve materne ishin shkaktuar nga hemorragjia obstetrikale, ku hemorragjia postpartum kishte vendin kryesor. Shkaqe të tjera ishin preeklampsia në 25%, lindja obstructive në 10%, dhe shkaktare direkte dhe indirekte obstetrikale në 25% të rasteve (OBSH, 2007).

Percaktimi i incidencës së HPP vështirësohet nga dy faktorë si mungesa e një definicioni universal të HPP dhe pasaktësia e vleresimit klinik të sasisë së gjakut në lindje (ACOG, 2006). Për më tepër, incidenca e HPP ndryshon shumë në vartësi të praktikave mjekësore të përdorura dhe të karakteristikave të pacienteve. Për shembull, përqindja e lindjes cezariene, e cila ndryshon shumë sipas vendeve, mund të ketë një impakt në incidencën e HPP.

Gjithashtu, përqindja e pacienteve shtatzëna me anemi është e ndryshme në vende të ndryshme, e cila mund të ndikojë në morbiditetin matern pas HPP. Tradicionalisht, HPP është percaktuar si humbja e gjakut ≥ 500 ml në lindjet vaginale dhe ≥ 1000 ml në lindjet cezariane. Por studime që kanë përdorur markimin me kromatinë të eritrociteve, kanë gjetur që mesatarja e sasisë së gjakut të humbur në lindjet vaginale e kalon sasinë 500 ml (Oyelese et al, 2010).

Kolegji amerikan i obstetër gjinekologëve ka rekomanduar kritere të tjera për diagnozën e HPP (ACOG, 2006). Këto përfshijnë rënjen e hematokritit (diferenca e nivelit para lindjes dhe pas hemorragjisë) me shume se 10%, kërkesën për hemotransfuzion apo instabilitetin hemodinamik të pacientes. Por ndryshe nga vlerësimi vizual që bëhet menjehere në rastet e HPP, vlerësimi objektiv i HPP me ndryshimin e hematokritit bëhet pas stabilizimit të hemodinamikës apo pas rreth 12 orësh.

Hemorragjia postpartum primare është konsideruar nëse ndodh në 24 orët e para pas lindjes. Ndërsa hemorragji postpartum sekondare konsiderohet kur ajo ndodh pas 24 orësh nga lindja deri në ditën e 42 (Cabero Roura et al, 2009). Megjithatë duke u nisur nga këto përkufizime, duhet të merret në konsideratë gjendja pre-egzistuese shëndetësore e gruas, sepse edhe një humbje gjaku në sasinë prej 200 ml, mund të jetë kercënuese për jetën e nje gruaje me anemi të thellë apo me sëmundje kardiake (Lalonde A, et al. 2006).

Incidenca e HPP ndryshon në vartësi të kritereve të përdorura për përcaktimin e saj. Megjithatë, nga vlerësimet vizuale të sasisë së gjakut të humbur është raportuar një incidencë të hemorragjisë së paslindjes rreth 4%, ndërsa kur humbja e gjakut matet në menyrë objektive (ndryshimi i hemoglobines apo hematokritit) kanë raportuar një incidence më të lartë, rreth 10%. Incidenca e hemorragjisë së rëndë (≥ 1000 ml) është raportuar të jetë rreth 1.8%, ndërsa kur humbja e gjakut është matur objektivisht incidenca ka rezultuar më e lartë, 3.1% (Oyelese et al, 2010).

1.1 Shkaqet dhe faktorët e riskut të HPP

Për të kuptuar shkaqet dhe faktorët e riskut të HPP, është e rëndësishme të njohim procesin fiziologjik që parandalon hemorragjinë e madhe të pas lindjes. Shkaku më i zakonshëm i HPP është hemorragjia nga vendi i implantimit të placentës. Metoda kryesore me të cilën hemorragjia ndalon pas lindjes së placentës, është kontraksioni i miometrit i cili bën okluzionin e vazave të mëdha në vendin e inserimit të placentës. Nëse ky mekanizëm dështon, ndodh hemorragjia e paslindjes. Në shtatzani ka një gjendje të rritur të koagulimit krahasuar me grupe jo-shtatzëna, e cila mund të ndikojë në parandalimin e hemorragjise së rëndë të pas lindjes.

Shkaqet e HPP mund të klasifikohen në katër grupe kryesore. Shkaku më i zakonshëm i HPP është atonia uterine, e cila vjen si pasojë e pamjaftueshmërisë të një kontraksioni uterin të përshtatshëm pas shkollitjes së placentës. Atonia uterine mund të parashikohet nëse janë të pranishëm ndonjë nga faktorët e riskut si: mbi-distendim i uterusit nga polihidramnioni, shtatzania multifetale, ose makrosomia fetale. Aktiviteti i zgjatur i lindjes apo lindja precipitoze, mund të çojë në atoni uterine. Aktiviteti precipitoz i lindjes shoqërohet me kontraksione të forta që e lodhin muskulin uterin, gjithashtu kjo ndodh edhe në aktivitetin e zgjatur të lindjes, që rezultojnë në kontraksione uterine jo të përshtatshme dhe atoni uterine. Induksioni apo potencimi i aktivitetit të lindjes mund të rezultojë në atoni uterine.

Trauma e traktit genital është shkaku i dytë më i shpeshtë i HPP, dhe mund të rezultojë nga laceracionet e perineumit, të vaginës, cerviksit uterin apo ruptures uterine. Faktorët predispozues janë spontane apo jatrogjenike si lindja instrumentale me vakum apo forceps dhe po ashtu lindja cezariene.

Shkaku i tretë më i zakonshëm janë mbetjet e fragmenteve placentare, të cilat pengojnë kontraksionet uterine adekuate, dhe si rrjedhim çojnë në atoni uterine dhe HPP. Shkak tjetër placentar është dhe implantimi defektoz i placentës, si implantimi në segmentin e poshtëm uterin, i cili për shkak të kontraksione uterine të dobëta shkakton HPP. Placenta akreta, e cila invadon jo normalisht miometrin mund të jetë shkaku i HPP. Përpyekjet për të ndarë placentën mund të çojnë

në grisjen e placentës dhe si rezultat hemorragji nga sinuset e hapura placentare, ose grisjen e miometrit dhe si rezultat hemorragji.

Shkaqet më të rralla të HPP janë difektet e koagulimit, të fituara apo të trashëguara. Ne rastet e distakos se placentës, hemorragjisë masive apo hemotransfuzionet e shumta, qendrimi i gjate intrauterin i fetusit të vdekur, embolia e likidit amniotik dhe sepsis mund të shkaktojnë difekte të koagulimit. Cregullime të tjera të koagulimit që shkaktojnë hemorragji paslindjes janë: semundja von Willebrandt, trombocitopenia, dhe terapia me antikoagulantë.

Pavarësisht identifikimit të faktorëve të riskut në peridudhën antenatale dhe intrapartum për hemorragjinë e paslindjes, shumica e pacienteve që bëjnë hemorragji postpartum nuk kanë faktorë të tillë, dhe si rezultat cdo shtatzani është në risk për të zhvilluar HPP. Pacientet e identifikuar me risk të lartë për hemorragji obstetrikale, si ato me placenta previa apo akreta, duhet të trajtohen dhe të planifikojnë lindjen në një qendër të kujdesit shëndetësor terciar, me një plan specifik për menaxhim multidisiplinar ku të jenë të përfshirë konsultat me mjekë hematologe, kirurgë vaskular apo urologë (Eller et al, 2011).

1.2 Menaxhimi i hemorragjisë postpartum.

Trajtimi i hemorragjisë postpartum bëhet në varësi të shkakut kryesor të hemorragjisë apo faktorëve kontribues. Terapia mjekesore e linjës së parë për parandalimin e trajtimin e atonisë uterine, është masazhi uterin dhe uterotonikët. Episiotomia dhe laceracionet minore duhet të riparohen në sallën e lindjes. Gratë që kanë hemorragji persistente, pavarësisht këtyre manovrave, mund të transferohen në sallën operatore për të lejuar një egzaminim nën anestezinë e përshtatshme, dhe për të lejuar një ndërhyrje kirurgjikale të shpejtë, përfshirë ketu dhe laparotomine nëse është e nevojshme. Interventi tjetër mund të jetë tamponada me ballonin intrauterin, dhe gjatë laparotomisë suturat kompresive të uterusit. Një studim (Doumouchsis et al, 2007) raporton se tamponada me ballonin intrauterin ka rezultuar e sukseshme për të parandaluar një hysterektomi në 85 – 90 % të rasteve.

Histerektomia e kryer në gratë me hemorragji postpartum të rëndë apo hemorragji rezistente ndaj mjekimit, është procedurë që shpëton jetën. Problemi është se pacientet që kanë hemorragji dhe kanë humbur shumë gjak, i nënshtrohen kësaj procedure kirurgjikale dhe humbasin edhe me shumë gjak. Menaxhimi optimal i hemorragjisë paslindjes, duhet të marrë në konsideratë etiologjinë kryesore të hemorragjisë, stadin e hemorragjisë si dhe kërkesat hematologjike të rastit (Rossi et al, 2010).

Koagulopatia që shoqëron HPP, mund të jetë për shkak të hemodiluimit nga perfuzionet endovenoze të marra gjatë reanimimit agresiv apo nga zëvendësimi jo i mjaftueshem me nenproduktet e gjakut. Një shkak tjetër i koagulopatisë është pamjaftueshmëria e funksionit hepatic që ndodh në insuficiencën hepaticë akute të shtatzanise ose në koagulimin intravascular të diseminuar, e cila mund të ndodhë në distakon e placëntës, qëndrimi i gjatë intrauterin i fetusit të vdekur si dhe embolia e likidit amniotik (Cotton et al, 2006).

Ka një hipotezë që në disa kushte të caktuara, faktorët indorë placentar, produktet e konceptimit dhe likidi amniotic hyjnë në qarkullimin e gjakut amëtar dhe veprojnë si një aktivizues potencial i kaskadës ekstrinsike të koagulimit. Fibrinoliza që e pason, con në prodhimin e d-dimerëve dhe mund të përkeqësojë hemorragjinë postpartum duke ndikuar në kontraktilitetin uterin dhe funksionin trombocitar (James et al, 2012). Terapia me anti-fibrinolitike është përdorur në disa studime për trajtimin e HPP. Studimi WOMAN trial ka analizuar përdorimin e TXA në 20060 paciente, ku nga rezultatet e këtij studimi raportohet që TXA redukton rrezikun e vdekjes amëtare për shkak të hemorragjisë paslindjes (Woman trial collaborators, 2017).

2 Acidi Traneksamik

Në shtator 1957 mjeku japonez Okamoto, raportoi zbulimin e një entiteti kimik që frenonte shkatërrimin enzimatik të fibrinës nga plasmina, dhe që u quajt acidi traneksamik (Ortmann et al, 2013). Acidi traneksamik [*trans-4-(aminomethyl) cyclohexane-1-carboxylic acid*] është një derivat sintetik i aminoacidit lizinë, që frenon aktivizimin e plasminogenit në plasminë. Acidi traneksamik është gjithashtu një inhibitor i aktivizuesit indor të plasminogenit.

Ai bllokoi vendet lidhëse të lizines të plasminogenit, duke rezultuar në frenimin e aktivizimit të plasminogenit dhe lidhjes së fibrinës me plasminogenin, dhe kështu frenimin e fibrinolizës (Figura 1). Gjithashtu TXA mund të frenojë direkt aktivitetin e plasminës, por vetëm në doza të mëdha TXA mund të reduktojë formimin e plasminës (Hunt B, 2015).

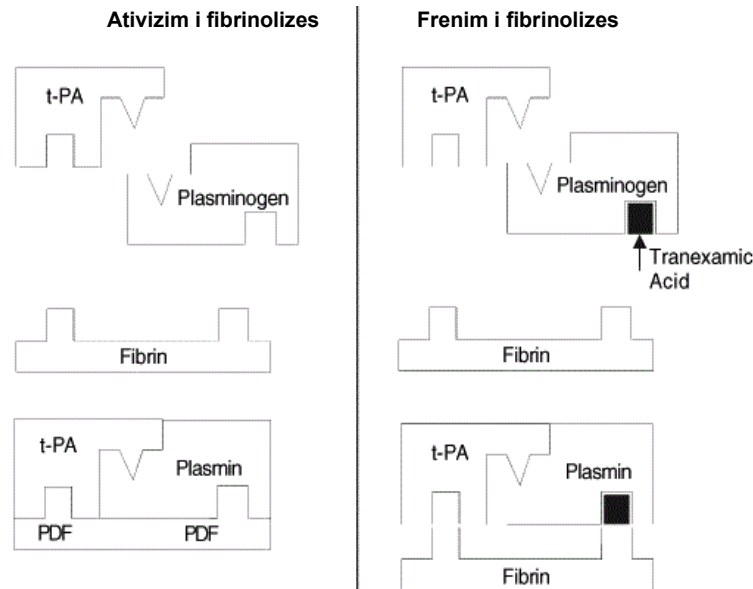


Figura 1. Mekanizmi i veprimit të acidit traneksamik. Vendi i lidhjes së plasminogenit me fibrinen i okupuar nga TXA, duke parandaluar fibrinolizen. t-PA – aktivizuesi plasminogenit indor. PDF – produktet e degradimit të fibrinës.

Ky medikament administrohet në rrugë orale ose me rrugë venoze, pas të cilit piku i përqendrimit plasmatik arrihet shpejt. TXA ekskretohet si një medikament i pandryshuar në urine, me një gjysmë-jete eliminimi rreth 3 ore (Roberts et al, 2014).

Hemorragjia obsterikale karakterizohet nga aktivizimi i sistemit fibrinolitik. Acidi traneksamik është një agjent potent farmaceutikal që frenon fibrinolizën dhe mund të përdoret për të menaxhuar hemorragjinë në shtatzani (Peitsidis et al, 2011).

Acidi traneksamik është një agjent antifibrinolitik kompetitiv, i përdorur në të gjithë botën për më shumë se 30 vjet për të trajtuar menorrhaginë, dhe për të minizuar humbjen e gjakut në ndërhyrje të ndryshme kirurgjikale. Acidi traneksamik në studimet *in-vitro* ka rezultuar se është 6 deri 10 herë më i fuqishëm se antifibrinolitiket e tjerë, si acidi ϵ -aminokaproik (Dunn et al. 1999). Duke

zotëruar këtë efekt antifibrinolitik, klinikistët hezitojnë të përdorin TXA gjatë shtatzanisë për shkak të riskut potencial të trombombolisë tek gruaja.

Klasifikimi sipas FDA (Administrata Amerikane e Medikamenteve dhe Ushqimit) për përdorimin e TXA në shtatzani, e klasifikojnë atë në kategorinë B, ku studimet në riprodhimin e kafshëve nuk kanë demonstruar ndonjë risk fetal, por nuk ka studime të standartizuara në gratë shtatzëna. Acidi traneksamik e kalon shtratin placentar. Ekskretimi i TXA është i ulët në qumështin e gjirit në gratë në laktacion, dhe është rreth 1% e pikut të koncentrimin plasmatik amëtar (Peitsidis et al, 2011).

2.1 Efektet Anësore të Mundshme të Acidit Traneksamik.

Meqenëse TXA inhibon shkatërrimin e depozitave të fibrinës, tashmë të formuar, teorikisht mund të rrisë riskun e trombombolisë. Megjithatë, rishikimet sistematike të studimeve të TXA në kirurgji nuk treguan rritje statistikisht signifikante të riskut të ngjarjeve trombombolike (Henry DA, et al.2007).

Gjatë shtatzanisë, gratë kanë një risk të rritur të ngjarjeve trombombolike, krahasuar me grate joshatzëna. Risku absolut i trombombolisë venoze simptomatike gjatë shtatzanisë është vlerësuar të jetë midis 0.5 dhe 3 për 1000 gra, bazuar në studimet radiografike (Gherman RB, et al.1999; Lindqvist P et al, 1999; Toglia et al, 1996). Studimet raportuan që trombozat venoze të thella antepartum janë po aq të shpeshta sa trombozat postpartum, dhe ndodhin me një shpeshësi të njëjtë në të gjithë tremestrat (Lindqvist P et al, 1999).

Një studim kohort vlerësoi incidencën e ngjarjeve trombombolike të jetë rreth 200 për 100.000 gra në vit (Heit JA, et al.2005). Trombozat venoze të thella ishin tre herë më të shpeshta se trombembolia pulmonare dhe ngjarjet trombombolike ishin pesë here më të shpeshta në periudhën postpartum se gjatë shtatzanisë. Kjo ishte vecanërisht e evidente me emboline pulmonare, e cila ishte 15 herë më e mundur të ndodhte në periudhën postpartum se gjatë shtatzanisë.

TXA kalon në qumështin e gjirit në përqendrime shumë të vogla, afërsisht një të njëqindën e përqendrimit në gjakun matern. Efekti antifibrinolitik në të porsalindurit është shumë pak i mundur të ndodhë në këtë përqendrim kaq të ulët (Emc, 2009). Në studimin WOMAN trial nuk u raportuan ngjarje trombembolike në fëmijët që ushqehen me gjë, në grupet TXA apo placebo. TXA nuk është një medikament i ri dhe në përgjithësi është i toleruar mire. Efekte anesore janë të pazakonta dhe zakonisht manifestohen si nausea, diarreja ose ndonjëherë reaksionet ortostatike (Dunn et al, 1999).

2.2 Efekti i TXA në Hemorragji.

Antifibrinolitikët sistematikë janë përdorur gjerësisht në kirurgji me qëllim që të reduktohen humbjet kirurgjikale të gjakut. Një rishikim sistematik i studimeve klinike të randomizuara me agjentët antifibrinolitikë në pacientët kirurgjikal, identifikoi 211 studime që përfshinin 20781 paciente.

Rezultatet treguan që TXA redukton kërkesat për marrjen e hemotransfuzionit me 39% (RR = 0.61, 95% CI 0.54 to 0.69). Në të gjithë pacientet, TXA reduktoi volumin e gjakut të transfuzuar me 1.1 njësi (95% CI 0.64 to 1.59). TXA mund të reduktojë kërkesat për ri-laparotomi për shkak të hemorragjisë (RR = 0.67, 95% CI 0.41 to 1.09). Gjithashtu nuk pati evidencë për një rritje të riskut të ngjarjeve trombotike (Dun et al, 1999).

Studimi CRASH 2 i kryer në pacientet që kanë pësuar trauma, tregoi që TXA nëse është administruar brenda tre orëve nga dëmtimi, redukton në mënyrë të rëndësishme vdekjen për shkak të hemorragjisë, dhe pa ndonjë rritje të eventeve trombembolike (Shakur et al, 2010).

2.3 Efekti i TXA në Hemorragjinë Postpartum.

TXA redukton në mënyrë të rëndësishme hemorragjinë uterine në gratë me metrorragji dhe është rekomanduar në Angli si trajtim në rastet e hemorragjisë postpartum rezistente ndaj trajtimit (RCOG, 2007). Një rishikim sistematik i studimeve të randomizuara të TXA në PPH, identifikoi tre studime me përdorimin profilaktik të TXA që përfshinin 460 paciente (Ferrer et al, 2009).

Megjithëse ishte një reduktim statistiki i sasisë së gjakut të humbur postpartum (mesatarisht 100 ml reduktim), metodologjia e studimeve të analizuara, ishte e varfer. Asnjë nga studimet nuk kishte maskim të shpërndarjes së trajtimit TXA/placebo, dhe studimet ishin të vogla për sa i përket numrit të pjesëmarrësve në studim, për të vlerësuar efektin e TXA ndaj mortalitetit amëtar, hysterektomisë dhe ndaj efekteve anësore trombotike.

Udhëzuesi i Organizatës Botërore të Shëndetësisë rekomandon që TXA të përdoret nëse trajtimet e tjera deshtojnë të ndalojnë hemorragjinë e paslindjes, por cilëson se cilësia e evidencës ku bazohet ky rekomandim është e ulët, dhe rekomandon studime të mëtejshme të TXA në PPH. Gjithashtu së fundmi, edhe rezultatet e studimit WOMAN trial e konfirmuan që TXA ka potencialin të reduktojë vdekjen amëtare për shkak të hemorragjisë postpartum (Woman trial collaborators, 2017).

Gjatë lindjes, kur placenta shkëputet nga muri uterin, ndodhin një rradhë ndryshimesh fiziologjike dhe hemostatike që reduktojnë hemorragjinë: kontraksione të forta miometriale, rritje e aktivitetit trombocitar, çlirim masiv i faktorëve të koagulimit dhe rritje paralele e aktivitetit fibrinolitik (Hellgren M, 2003). Si rrjedhim, ka një arsye teorike për të përdorur agjentët antifibrinolitik për trajtimin e hemorragjisë postpartum. (Dunn et al, 1999; Bonnar J et al, 1980; Bolte et al, 2005)

2.4 Efekti i TXA në Koagulim.

Në procesin hemostatic, koagulimi ndodh shpejt në vendin e vazes së dëmtuar, duke ndërtuar një rrjetë të hollë fibrine, ndërsa në të njetën kohe, sistemi fibrinolitik heq depozitat e fibrines që mund të shkaktojnë okluzion menjëherë pasi ka ndodhur riparimi vaskular (Prentice CR, 1980). Sistemi i koagulimit dhe fibrinolizës besohet që janë në një gjendje të balancës dinamike, e cila ruan hemostazën dhe mban intakt sistemin vaskular. Acidi traneksamik redukton hemorragjinë duke frenuar degradimin enzimatik të fibrinës nga plasmina (Pacheco et al, 2017).

Përveç rolit në fibrinolizë, plasmina ka efekte të ndryshme në faktorët e koagulimit. Faktorët e koagulimit V (FV) dhe VIII (FVIII) fillimisht aktivizohen dhe pastaj inaktivizohen nga plasmina.

Ativizimi fillestar i këtyre faktoreve të koagulimit mund të gjenerojë mjaftueshem trombine për të krijuar një efekt prokoagulant. Gjithashtu plazmina mund të nxisë gjenerimin e trombinës duke inaktivizuar inhibitorin e faktorit indor (TFPI) që është një inhibitor madhor i nxitjes së gjenerimit të trombinës nga faktori indor (Godier et al., 2012). Ogiwara et al. (2010) thekson që gjenerimi i trombinës rritet në prezencë të plazminës. Nëse plazmina rrit prodhimin e trombinës, TXA duke inhibuar plasminën, duhet të reduktojë gjenerimin e trombinës.

Megjithëse TXA redukton hemorragjinë nga inhibimi i fibrinolizes, ai mund të reduktojë hemorragjinë edhe nepermjet mekanizmave të tjerë. Për shembull, TXA mund të përmirësojë funksionin trombocitar (Boylan et al., 1996). Ekspozimi i trombociteve me plazminën indukon aktivizimin trombocitar (Ervin & Peerschke, 2001). Plazmina aktivizon trombocitet nëpërmjet mekanizmave të ndryshëm, sic janë stimulimi i kaskadës së acidit arakidonik, induktimi i degranulimit trombocitar dhe aktivizimi i komplementit (Godier et al., 2012). Efekti kryesor i TXA në funksionin trombocitar mund të jetë për shkak të inhibimit të plazminës, dhe rrjedhimisht pakësimi i induktimit multifaktorial të plazminës në trombocite.

TXA përmirësoi funksionin trombocitar në pacientet që iu nënshtruan kirurgjise kardiake, të cilët kishin dëmtim të funksionit trombocitar nga ekspozimi me terapine antitrombocitare, sic është Clopidogrel (Shi et al., 2013). Një tjetër studim në pacientet e kirurgjisë kardiake (Weber et al., 2011), tregon se administrimi i TXA përmirësoi në mënyrë signifikante funksionin trombocitar duke dobësuar defektet e agregimit trombocitar të krijuara nga trajtimi antitrombocitar.

Në pacientët me insuficiencë kronike renale, administrimi i TXA korrigjoi defektet e agregimit trombocitar (Mezzano et al., 1999), dhe si rezultat përmirësoi funksionin trombocitar. Gjithashtu Sabovic et al. (2005) raportoi që disfunksioni trombocitar në pacientet e hemodializës u korrigjua në mënyrë efektive nga administrimi për një kohë të gjatë me një dozë të vogël të TXA.

3 Objektivi i Studimit

Ky studim do të vleresojë efektin e TXA në gjenerimin e trombinës dhe funksionin trombocitar në pacientët me hemorragji postpartum. Nëse aktivizimi i plazmines rrit gjenerimin e trombinës dhe stimulon aktivizimin e trombociteve, në hipotezohet që duke inhibuar plazminën, TXA do të reduktojë gjenerimin e trombinës dhe do të inhibojë aktivitetin trombocitar në pacientet me hemorragji postpartum.

4 Metoda e Studimit

ETAPlaT (Effect of Traneksamic Acid on Platelet Function and thrombin Generation) është një nën-studim i **World Maternal Antifibrinolytic trial (WOMAN)**, metoda e të cilit është: studim ndërkombëtar, i randomizuar, dyfish i maskuar (double blind), dhe placebo e i kontrolluar. Si një nën-studim, ETAPlaT nuk ka ndryshim të metodës së studimit WOMAN trial, por për specifikën e nën-studimit janë shtuar disa teste laboratorike dhe egzaminime.

Studimi WOMAN trial është zhvilluar në periudhën kohore midis Marsit 2010 dhe Prill 2016, në 195 spitale dhe në 21 shtete në të gjithë botën duke përfshirë 20060 paciente (Shakur et al, 2017). Studimi WOMAN trial në SUOGJ “Koço Gliozheni” në Tiranë ka filluar me datë 28.05.2010, dhe me vone në disa spitale tjera si Spitali Elbasan, Spitali Lezhe, Spitali Vlorë.

Ndërsa nën-studimi ETAPlaT ka filluar në Nentor 2013 në një spital të vetëm, SUOGJ Koço Gliozheni në Tiranë. Studimi është kryer në përputhje udhëzimet praktikës së mirë klinike (ICH-GCP, 2018). Protokollin e detajuar të studimit WOMAN ETAPlaT është publikuar (Dallaku et al, 2016a).

4.1 Pjesëmarrësit dhe kriteret e pranimit

Menjëherë pas lindjes, i gjithë kujdesi shëndetësor i jepet gruas për parandalimin e trajtimit të HPP. Një sasi e vogël hemorragjie pritet të ndodhë pas lindjes. Kur hemorragjia vazhdon dhe është vendosur diagnoza e HPP, i gjithë trajtimi i disponueshëm është dhënë për trajtimin e HPP, në të njëjtën kohë që është bërë vlerësimi i pacientes dhe përfshirja e saj në studim, sa më shpejt është e mundur.

Kriteret e pranimit: Pjesëmarrëset në studim janë gra me moshën ≥ 16 vjece, me diagnozë klinike të hemorragjisë postpartum primare pas lindjes vaginale apo cezariane (brenda 24 orëve të para të lindjes). Meqenese diagnoza është klinike, ne specifikuam që diagnoza HPP është bazuar në vlerësimin klinik të sasisë së gjakut të humbur, në një nga kriteret e mëposhtme: Sasia e gjakut të humbur pas lindjes vaginale $\geq 500\text{mL}$, ose pas lindjes cezariane $\geq 1000\text{mL}$, ose sasia e gjakut të humbur pas lindjes e mjaftueshme për të kompromentuar gjendjen hemodinamike të pacientes. Kriteret e pranimit janë bazuar në principin e pasigurisë (Peto et al, 1998). Gjithashtu miratimi i informuar i pacientes është marrë sipas procedurave të miratuara të studimit.

Kriteret e përjashtimit: pacientet e diagnostikuara me HPP për të cilat mjeku kurues beson se ka një indikacion të sigurtë apo kundëriindikacion për përdorimin e TXA, nuk janë randomizuar në studim.

5 Analiza statistikore e studimit

5.1 Përcaktimi i numrit të pacientëve në studim

Studimi vlerëson efektin e TXA krahasuar me placebo duke përcaktuar ndryshimin në kohe (para dhe pas aplikimit të trajtimit të studimit) të rezultatit primar ETP (potenciali endogjen i trombinës) dhe një serie rezultatesh dytësore. Studimi krahason ndryshimet para dhe pas aplikimit (trajtimit të studimit) në të dy grupet TXA dhe placebo (diferenca e diferencave).

Llogaritja e numrit të pacientëve që duhet të përfshihen në studim (sample size) është bazuar në supozimin: ETP në gratë shatatëzëna është mesatarisht $2410 \text{ nM} \cdot \text{min}$ dhe deviacioni standart (SD) $543 \text{ nM} \cdot \text{min}$ (McLean et al, 2012). Në supozojmë një ulje të ETP në masën 10% ($241 \text{ nM} \cdot \text{min}$) në grupin e pacientëve që marrin TXA, dhe pa ndryshim në grupin e pacientëve që marrin placebo. Për llogaritja e diferencës së gabimit standart është bazuar në korrelacionin 0.6 midis dy momenteve kohore (para e pas trajtimit të studimit) dhe përdor deviacionin standart të raportuar më parë $485 \text{ nM} \cdot \text{min}$ (McLean et al, 2012). Për të zbuluar një diferencë të diferencave të ETP =

241 nM*min midis dy grupeve të studimit, me një nivel signifikance 5% dhe fuqi alfa (power) 90%, $\{\sqrt{2 \times 543^2 \times (1-0.6)}\}$ kërkohen dy grupe (TXA dhe placebo) me secili 88 paciente.

5.2 Analiza e popullatave

5.2.1 Analiza e Setit të Plotë.

Analiza e efektshmërisë parësore bazohet në principin “intention-to-treat“, e cila le të kuptohet që të dhënat e studimit janë analizuar bazuar në shpërndarjen origjinale të pacienteve, pavarësisht trajtimit të marrë. Pacientet që janë terhequr nga studimi, ata që kanë humbur ndjekjen e mëtejshme dhe ata që nuk kanë aderuar plotësisht protokollin e studimit ETAPlaT, nuk janë përjashtuar nga analiza e efektshmërisë parësore, duke siguruar që i kanë plotësuar kriteret madhore të pranimit. Pacientet që kanë terhequr konsensusin për të përdorur të dhënat e tyre, janë përjashtuar nga analiza e setit të plotë (Figura 3).

5.2.2 Analiza Per Protokoll.

Ky grup konsiston në të gjithë pacientet që nuk devijojnë substancialisht nga protokollin e studimit dhe përcaktohen në bazë të subjektit. Grupi analizes për protokollin e subjekteve përbën një pjesë të setit të plotë dhe karakterizohet si me poshte: (1) të gjitha matjet të disponueshme, (2) pa shkelje madhore të protokollit, (a) pamundësi për të administruar dozën e parë të studimit, (b) pamundësi për të marrë mostrat e gjakut (para ose pas trajtimit), (c) kapërcimi i kohës 30 min ± 15 minuta midis aplikimit të trajtimit të studimit dhe marrjes së mostrës gjakut pas trajtimit.

5.2.3 Analiza e nen-grupeve

Meqenëse numri total i pacienteve të studimit ETAPlaT është relativisht i vogël, nuk u planifikua të kryhet analizë të nën-grupeve për efektin e trajtimit TXA/placebo, për të përjashtuar riskun e fals pozitivitetit.

5.2.4 Monitorimi i studimit dhe analiza e të dhënave.

Monitorimi i studimit në SOUGJ “Koço Gliozheni“, verifikimi i të dhënave në burim dhe rishikimi i dosjes kryesore të studimit, është kryer nga Sponsor (LSHTM) dhe menaxhimi i të dhënave klinike dhe laboratorike është kryer nga Komiteti Monitorimit të Dhënave i LSHTM, në Angli, duke përdorur një sistem elektronik të krijuar enkas. Plani i analizës statistikore të studimit ETAPlaT është publikuar para hapjes së të dhënave për analizë të database-it në LSHTM, Angli (Dallaku et al, 2016b).

E gjithë analiza statistikore finale është kryer në LSHTM, Angli bazuar në database-n e të dhënave atje, bazuar në dokumentimin e formave të mbledhjes së të dhënave (dokumenti suplementar 4), pastrimi i të dhënave, sqarimi i pyetjeve në lidhje me të dhënat, rezultatet laboratorike, publikimi i analizës statistikore i cili është miratuar nga Komiteti Drejtues i Studimit në LSHTM, Angli dhe plotësimi i të gjithë kushteve për hapjen (unblinding) e të dhënave.

Ne krahasuam ndryshimet para dhe pas marrjes së trajtimit të studimit në parametrat e koagulimit, midis grupeve duke përdorur matjet e përsëritura ANOVA. Analiza “intention-to-treat“ e pacienteve të randomizuar në grupet e trajtimit me TXA dhe placebo, është kryer duke përdorur analizën kovariance (ANCOVA) me përshtatjen e matjeve para trajtimit të studimit dhe gjithashtu përshtatjen e gjatësisë së intervalit kohor midis dy marrjeve të gjakut (30±15 minuta). E njëjta analizë është kryer për rezultatet sekondare.

6 Procedurat e Miratimit dhe Konsiderata Etike

6.1 Aprovimi Etik i Studimit

Aprovimi etik i protokollit të WOMAN ETAPlaT është marrë nga Komiteti Kombëtar i Etikes në Tiranë me datë 11. 07. 2013 me numer reference 62 dhe një amendament datë 01. 12. 2014 me numër reference 81. Komiteti Etikes së London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM) në Londer, Angli e ka aprovuar protokollin e studimit WOMAN ETAPlaT në datë 28. 10. 2013 me numër reference 6518. Të dy dokumentet gjenden në materialet suplementare (1, 2).

Ky është një studim që do të përfshijë gratë menjëherë pas lindjes së bebit. PPH është një urgjencë obstetrikale dhe pavarësisht njohjes së faktoreve të riskut, nuk është e mundur të parashikohet se cila grua do të ketë një komplikacion të tillë. Në këtë situatë emergjence aktivitetet klinike do të drejtohen në dhënjen e shërbimit shëndetësor të urgjencës të trajtimit të HPP. Pacientet e përshtatshme për këtë studim kanë një komplikacion kërcënues për jetën sic është HPP.

Për më tepër gjendja e tyre emocionale, mendore dhe fizike mund të jetë e alteruar si pasojë e humbjes së gjakut, dhimbjeve të lindjes apo medikamenteve të administruara gjatë lindjes. Në këtë situatë është e rëndësishme që para se të randomizohet në studim një paciente me HPP, të jetë kryer procesi i marrjes së miratimit të informuar të pacientes. Kjo procedure e marrjes së miratimit është kryer sipas parimeve të “Konferencës Ndërkombëtare të Harmonizimit dhe Praktikës së Mirë Klinike” dhe Deklaratës së Helsinkit (ICH-GCP, 2018).

6.2 Informacioni për studimin

Pjesa më e madhe e grave lindin pa komplikacionin e hemorragjisë së paslindjes. Gjithashtu, nuk është e mundur të identifikohet më përpara se cila grua do të ketë HPP. Kur është e mundur, një përmbledhje e informacionit të studimit (dokumenti suplementar 1, fleta informative) i jepet grave shtatzëna në periudhën antenatale, si dhe në momentin e shtrimit në spital.

Refuzimi i pacienteve për të konsideruar pjesëmarrjen në studim, është dokumentuar dhe vendimi i tyre është respektuar. Në rastet kur pacientja është diagnostikuar me HPP, egziston një situatë emergjence klinike dhe shpesh here kritike. Procesin për dhënjen e informacionit dhe marrjen e miratimit, varet nga kërkesa për ndërhyrje urgjente, gjendja fizike e pacientes si edhe gjendja

mendore e emocionale e saj. Gjithashtu, gatishmëria e të afërmeve të pacientes për të marrë një vendim për pacienten, është marrë në konsideratë.

Ne momentin e diagnozës së HPP, gruas i është dhënë informacion për studimin nëse nuk ka patur informacion më parë, nga mjeku apo mamia. Faktoret të cilët mund të dëmtojnë nivelin e koshiençës për shkak të medikamenteve të marra dhe sasisë së gjakut të humbur, janë marrë në konsideratë. Fleta informative (dokumenti suplementar 1 – fleta informative) i është dhënë dhe diskutuar me gruan, si dhe është marrë miratimi (konsensusi) me shkrim (dokumenti suplementar 3, forma e miratimit e pacientes). Kur gruaja është e paaftë të lexojë, fleta informative i lexohet asaj dhe ajo firmos fletën e miratimit ose vendos gjurmën e gishtit.

Kur kapaciteti mendor i pacientes është i dëmtuar, informacioni i jepet pacientes duke marrë në konsideratë nivelin e dëmtimit të kapacitetit të saj mendor. Refuzimi verbal i gruas është respektuar, dhe nuk është përfshirë në studim. Kur i afermi i pacientes është i pranishëm, i jepet informacioni për studimin (dokumenti suplementar 1, fleta informative), dhe i merret miratimi me shkrim (dokumenti suplementar 2, forma e miratimit e përfaqësuesit pacientes). Kur përfaqësuesi i pacientes nuk ishte i pranishëm, dhe gruaja ishte e paaftë të japë miratim të vlefshëm me shkrim, një mjeku ose mamie i është kërkuar të japë miratimin me shkrim si përfaqësues profesional i pacientes.

Gratë e përfshira në studim në emergjenca të tilla, janë informuar sa më shpejt ishte e mundur për të dhënë miratimin e tyre me shkrim, për vazhdimin e procedurave të studimit. Kërkesat që lidhen me aprovimin e Komitetit të Etikës, janë zbatuar gjatë gjithë kohës së studimit.

7 Randomizimi dhe Maskimi (Blinding)

Pacientet me diagnozë klinike të hemorragjisë postpartum dhe që përmbushin kriteret e pranimit dhe që kanë plotësuar procedurën e miratimit, randomizohen në studim dhe alokohen për të marrë trajtimin aktiv (acid traneksamik) ose placebo (Natrium Clorate 0.9%). ETAPlaT është një nën-

studim i WOMAN trial, dhe ka përdorur të njejtin procedurë të randomizimit dhe maskimit (blinding).

7.1 Randomizimi

Kodet e randomizimit janë gjeneruar dhe siguruar nga një konsultant statistikor i pavarur nga “Sealed Envelope Ltd” në Angli. Kodet i janë dhënë “Brecon Pharmaceuticals Limited” në Angli për krijimin e pakove të trajtimit në përputhje me listen e randomizimit. Gjithashtu kutitë dhe pakot e ilaceve të studimit janë identike, kështu që si pacientet ashtu dhe personeli mjekësor janë të maskuar “blinded” ndaj shpërndarjes së trajtimit të studimit.

Secila kuti përmban tetë pako trajtimi individual, secila pako trajtimi përmban dy doza të ilaceve të studimit (një dozë përmban: 2 ampula secila nga 500 mg – 5 ml TXA, ose 2 ampula secila me 5ml Natrium Klorat 0.9%), dy shiringa sterile 10 ml, me age 21FG, dhe stikers për ngjitjen në kartelën mjekësore dhe format e mbledhjes së të dhënave. Pakot janë përdorur nga numri më i vogël dhe me rradhë, nga personeli mjekësor.

Informacioni bazë është mbledhur në fletën e mbledhjes së të dhënave hyrëse (dokumenti suplementar 4, forma mbledhjes të dhënave), dhe është përdorur pako me numrin më të vogël nga kutia me tetë pako. Kur ampula e trajtimit është konfirmuar intakte, në këtë moment pacientja konsiderohet e randomizuar në studim. Forma e plotësuar me të dhënat e hyrjes, është dërguar në qendrën kryesore të studimit LSHTM, në Angli sa më shpejt ishte e mundur.

7.2 Prodhimi, Maskimi dhe Furnizimi me Medikamentin e Studimit.

Procesi i prodhimit të medikamentit dhe furnizimi i qendrës ku u realizua nën-studimi ETAPlaT, u krye nga sponsori kryesor i studimit WOMAN trial, LSHTM në Angli. Medikamenti aktiv i studimit acidi tranexamic (Cyclokapron), është prodhuar nga “Pfizer Ltd” dhe solucioni i Placebo

(Natrium Clorate 0.9%) nga “South Devon Healthcare NHS Trust” sipas rregullave të prodhimit të medikamenteve mjekësore, në Angli.

Ampulat dhe paketimi janë identike në dukje. Procesi i maskimit (blinding) është bërë nga “Brecon Pharmaceuticals Limited”, në Angli. Procesi i maskimit ka përfshirë heqjen e etiketave origjinale të prodhimit dhe zëvendësimin me etiketën e studimit klinik, dhe një numër randomizimi i cili është përdorur si identifikues i pakos.

Të gjitha shkrimet e tjera të pakos janë identike si për pakot e TXA ashtu edhe për placebo, dhe janë në përputhje me kërkesat për investigimin e produkteve mjekësore. Pakot e trajtimit që përmbajnë TXA dhe placebo janë paketuar në blloqe nga 8 (4 TXA : 4 placebo) në një kuti në rradhitje rastësore.

“Brecon Pharmaceuticals Limited“ është përgjegjës për mbajtjen e dosjes specifike të produktit, deri në mbylljen finale të database-it dhe hapjen (un-blinding) e të dhënave të studimit. Kontrollat e cilësisë për të siguruar procesin e maskimit (blinding) janë kryer në kutitë e përgatitura, të përzgjedhura në mënyrë rastësore.

Qendra kryesore e studimit në Angli është përgjegjëse për sigurimin e të gjitha aprovimeve, para se preparatet e studimit të shkojnë në qendrat e studimit.

7.3 Administrimi i trajtimit të studimit

Trajtimi i studimit konsiston në dy doza. Doza e parë ka 2 ampula të cilat mund të jenë placebo ose acid tranexamik 1 gram - janë administruar me injeksion intravenoz me shpejtesi 1 ml në minutë, tek të gjitha gratë e randomizuara, sa me shpejt ishte e mundur pas randomizimit.

Doza e dytë ka 2 ampula të cilat mund të jenë placebo ose acid tranexamik 1 gram, e cila administrohet me injeksion intravenoz me shpejtesi 1 ml në minutë, nëse pas 30 minutash pas aplikimit të dozës së parë hemorragjia vazhdon, ose nëse ndalon dhe rifillon brenda 24 orësh së

dhënjes së dozës parë. Preparatet e studimit nuk janë përzier në sistemin e perfuzionit endovenoz me gjakun e transfuzionit, ose solucionet që përmbajnë penicilinë ose manitol.

Ka një spekter të gjerë të medikamenteve të linjës së parë dhe të dytë për trajtimin e HPP, sic janë oksitocina, metergina etj. Këto trajtime janë përdorur sipas udhëzuesve klinike që ka cdo qendër për trajtimin e HPP, dhe këto informacione janë hedhur në formën e mbledhjes së të dhënave të rezultateve (dokumenti suplementar 4, forma mbledhjes të dhënave). Trajtimi i studimit TXA ose placebo është një trajtim shtesë për menaxhimin e HPP.

8 Vendi ku kryhet studimit

Për zhvillimin e nën-studimit WOMAN ETAPLaT është zgjedhur një qendër e vetme, në Shqipëri. Kjo është justifikuar me faktin që HPP është një nga shkaqet kryesore të vdekjeve amëtare në Shqipëri (OBSH, 2007). Vendi i përzgjedhur për studimin është Spitali Universitar Obstetrik Gjinekologjik (SUOGJ) “Koço Gliozheni“ në Tiranë, Shqipëri. Ky spital ofron shërbim shëndetësor terciar dhe është qendër spitalore kombëtare referimi për spitalet rajonale në vend.

Spitali fillimisht ka rekrutuar paciente në studimin WOMAN trial, dhe më vonë për nën-studimin WOMAN ETAPLaT duke arritur numrin e planifikuar brenda kohës së studimit WOMAN trial. Laboratori i spitalit ofron shërbimet e nevojshme të analizave që kanë lidhje me studimin, sic është analiza e gjakut komplet dhe testi i agregimit trombocitar me Multiplate, të cilat janë të përshkruara tek procedurat e operimit standart, si dhe laboratori ka aderuar proceset e kërkuara të kontrollit të cilësisë, dokumentet e të cilave janë të depozituara në dosjen kryesore të nën-studimit ETAPLaT.

9 Interventi i studimit.

Pacientet me diagnozë klinike HPP dhe që përmbushin kriteret e pranimit në studimin WOMAN trial, janë randomizuar në studim pasi kanë marrë mjekimin standart për trajtimin e HPP. Sa më shpejt ishte e mundur pas diagnozës së HPP primare, janë administruar medikamentet e studimit (TXA ose placebo), në të njëjten kohë që ishte duke u kryer edhe mjekimi standart i HPP. Secila

pako e trajtimit të studimit përmbante dy doza, dhe secila dozë përmban dy ampula me solucion TXA 500 mg ose dy ampula placebo me solucion natrium klorat 0.9%.

10 Rezultatet e Pritshme te Studimit

10.1 Rezultati paresor dhe sekondar i studimit ETAPLAT

Rezultati primar i pritshëm i nën-studimit WOMAN ETAPLaT është efekti i TXA në gjenerimin e trombinës dhe ndryshimi ETP (para dhe pas aplikimit të trajtimit të studimit) krahasuar me placebo. Gjenerimi i trombinës (ETP) është zgjedhur si rezultati primar sepse është një tregues i aktivitetit të koagulimit (Sponk et al, 2008) dhe faktorët që rrisin formimin e trombinës, mund të rrisin potencialisht riskun trombotik (Hemker et al, 2004).

Rezultatet sekondare të pritshme përfshijnë efektin e TXA dhe ndryshimin (para dhe pas aplikimit të trajtimit të studimit) në funksionin trombocitar (ADPtest and TRAPtest) dhe të faktorëve të koagulimit V, VIII, von Willebrand, Fibrinogjen, D-Dimer, krahasuar me placebo. Rezultate të tjera sekondare do të përfshijnë vlerësimin e ndërveprimit midis parametrave të mësipërm, të dhënave demografike të pacienteve dhe të dhënave të tjera klinike të periudhës kohore nga randomizimi deri në daljen nga spitali të pacientes ose gjatë lehonise deri në ditën e 42 pas lindjes.

10.2 Rezultatet e Pritshme te studimit WOMAN trial

Rezultati i pritshëm parësor i WOMAN trial është investigimi i grave me hemorragji postpartum që vdesin ose kryejnë hysterektomi. Në rezultatet sekondare përfshijnë ndërhyrjet kirurgjikale për të kontrolluar hemorragjinë, hemotransfuzionet, raportimi i cilësisë së jetës lidhur me shëndetin si dhe eventet tromboembolike (infarti miokardit, embolia pulmonare, tromboza e venave të thella). Studimi WOMAN trial (Shakur at al, 2010) nuk jep të dhëna për efektin e TXA mbi gjenerimin e trombinës, funksionin trombocitar dhe faktorëve të koagulimit V, VIII, vWF, fibrinogjen dhe D-dimer, të cilat i raporton studimi ETAPLaT.

11 Procedurat e Operimit Standart.

Procedurat e operimit standart (POS) janë disa: marrja e gjakut, procedimi i gjakut, ruajtja dhe analizimi i këtyre mostrave, transferimi i mostrave të plazmave të ngrira dhe analizimi i tyre në Mynih, Gjermani, si dhe procesi i transferimit të rezultateve në Qendrën e Koordinimit të Studimit në LSHTM, Londer, Angli. Këto POS-e janë zhvilluar dhe miratuar nga të tre institucionet pjesëmarrëse, LSHTM, Londer, Angli, SUOGJ “Koço Gliozheni“ në Tiranë, dhe Instituti Laboratorit në Spitalin Gjerman të Zemrës (GHC), në Mynih, Gjermani. Dokumentet origjinale të POS-eve dhe dokumenti i miratimit firmosur nga përfaqësuesit e institucioneve pjesëmarrëse, janë të disponueshme në Dosjen Kryesore të Studimit.

Dokumentet e POS janë: (POS 01) Marrja e procesimi i gjakut, analiza e gjakut komplet, dhe analiza e funksionit trombocitar (ADPtest dhe TRAPtest), (POS 02) transferimi i mostrave të plazmes së ngrire në Mynih, Gjermani, (POS 03) analizat e metejshme nga mostrat plasmatike të ngrira në GHC, Mynih dhe transferimi rezultateve në LSHTM, Angli. (POS 03 GHC 01) analizat e gjenerimit të trombinës TGA, (POS 03 GHC 02, 03, 04, 05), dhe analiza e faktorëve të koagulimit (FV; FVIII; vWF, Fibrinogjen, D-dimer).

12 Procedurat e kryera per studimin ETAPlaT.

12.1 Definicioni HPP dhe matja e sasise se gjakut te humbur

Në pacientet me hemorragji paslindjes diagnoza klinike është vendosur e bazuar në vlerësimin vizual të sasisë së gjakut të humbur (pershkruar edhe në kriteret e pranimi në studim). Në lindjen vaginale është përcaktuar si hemorragji e paslindjes në rastet kur sasia e humbjes së gjakut është më shumë ose e barabartë me 500 ml. Sasia e gjakut të humbur është matur në bacinelin e shtratit të lindjes, si dhe me peshimin e pelenave të mbushura me gjak. Hemorragjia postpartum në lindjen cezariane është përcaktuar si humbja e sasisë së gjakut më shumë ose e barabartë me 1000 ml. Matja e sasisë së gjakut të humbur është bërë duke vlerësuar volumin e gjakut të aspiruar ose peshimi i kompresave operatore me gjak.

12.2 Marrja e mostrave të gjakut dhe procedimi laboratorik

Menjëherë pasi pacientja me diagnozën e HPP të jetë randomizuar dhe para aplikimit të dozës së parë të ilacit të studimit, merret një kampion gjaku venoz i cili mbledhet në dy epruveta 3 ml dhe 5ml. E njëjta procedure për mbledhjen e gjakut në dy epruveta 3 ml dhe 5ml është kryer 30±15 minuta pas administrimit të dozës së parë të ilacit të studimit. Procedura e dytë e mbledhjes së gjakut është kryer gjithmonë para administrimit të dozës së dytë të ilacit të studimit, nëse do të aplikohet (Figura 2).

Gjaku i marrë në epruveten 3 ml me mure të dyfishta, me hirudinë (25µgr/mL) prodhuar nga Dynabyte, Mynih, Gjermani) është përdorur për analizën e agregometrisë trombocitare me elektroda të shumëfishta me pajisjen Multiplate. Analiza e funksionit trombocitar me Multiplate është kryer në SUOGJ “Koço Gliozheni” në Tiranë, me të cilën janë kryer: ADP test (Adenosine Diphosphate test) dhe TRAP test (Thrombin Receptor Activating Peptide test). Pajisja Multiplate, reagentët dhe mjetet e saj të konsumit janë siguruar nga një donacion (shih financimet, paragrafi 18).

Gjaku i marrë në epruveten 5 ml, me tri-sodium citrate 0.106 mol/l⁻¹ (S-Monovette, prodhuar nga Sarstedt, Gjermani) është përdorur për testet e koagulimit. Gjaku i mbledhur në epruveten 5 ml është centrifiguar menjëherë në 3000xg për 20 minuta, dhe kampioni i plazmës (së varfer në trombocite) ndahet në dy alikuote 1.5 ml dhe pasi janë etiketuar janë ruajtur në ngrirje (-20°C) në SUOGJ “Koço Gliozheni”.

Temperatura është monitoruar dhe rregjistruar, si dhe kampionet e ngrira janë transferuar çdo 2 muaj në GHC në Mynih, Gjermani, ku janë ruajtur në ngrirje të thellë (-80°C) deri në fund të studimit, për tu analizuar të gjitha në të njëjtën kohë.

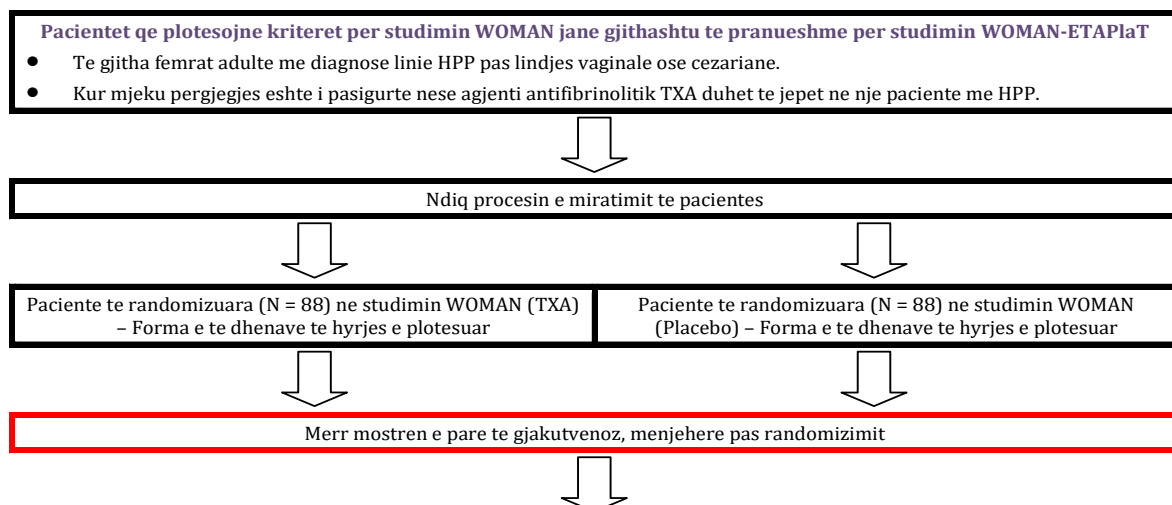


Figura 2. Algoritmi i nen-studimit WOMAN-ETAPlaT. Kutite e zeza: procedurat standarte te studimit WOMAN trial. Kutite e kuqe: procedurat shtese te nen-studimit WOMAN-ETAPlaT.

Këto kampione të plazmës së ngrirë janë transportuar nga SUOGJ “Koco Gliozheni” në Tiranë, në kushtet e ngrirjes së thellë (-80°C) me akull të thatë (nga kompania World Courier) në Institutin e Laboratorit të GHC në Mynih, Gjermani, për kryerjen e analizave: TGA, fibrinogen, D-dimer, FV, FVIII dhe vWF. Temperatura e mostrave të plazmës së ngrirë është monitoruar dhe dokumentuar, nga momenti i marrjes në dorëzim nga kompania e transportit, gjatë transportit dhe deri në mbërritjen në Laboratorin në Mynih, Gjermani, ku janë ruajtur në kushtet e ngrirjes së thellë (-

80°C), deri në analizimin e të gjithë mostrave në përfundim të randomizimit të rasteve në nën-studimin ETAPlaT.

Si pjesë e protokolleve të obstetrikës të SUOGJ “Koço Gliozheni” në Tiranë, analiza e gjakut komplet i bëhet çdo pacientje të shtruar në klinikën e obstetrikes, para lindjes. Ne rastet me HPP të randomizuara në studim, një analizë tjetër e gjakut komplet kryhet brenda 12 orësh pas randomizimit, ose edhe më shpejt në vartësi të sasisë së humbjes së gjakut. Diferenca e hemoglobines apo hematokritit para dhe pas randomizimit, do të matet për të vlerësuar sasinë e humbjes së gjakut, përveç matjes me vleresimin vizual të sasisë së gjakut të humbur.

12.3 Analiza e Funkzionit Trombocitar.

Mostrat e gjakut të plotë të marrë në epruvetat 3ml me hirudinë, para dhe pas aplikimit të ilacit të studimit, janë analizuar 10 minuta deri 60 minuta pas marrjes së mostrës, në Spitalin Universitar Obstetrik Gjinekologjik “Koço Gliozheni“ në Tiranë. Këto mostra gjaku janë analizuar për agregimin trombocitar me pajisjen e vlerësimit të funksionit trombocitar, Multiplate. Testet që u kryen me Multiplate janë: testi ADP (Adenosine Diphosphate test) dhe testi TRAP (Thrombin Receptor Activating Peptide test). Agregimi trombocitar i matur me Multiplate ose me agregometrinë me elektroda të shumfishta është shprehur me njesinë: AU*min.

Multiplate është një sistem monitorimi për agregimin trombocitar me elektroda multiple, që vlereson performancën e agregimit trombocitar në gjakun e plotë. Kjo pajisje e krijuar kohët e fundit, ofron testim “point-of-care” apo testim në kohë të shpejtë dhe afër vendndodhjes të pacientes, si dhe ka sensitivitet të mirë për medikamentet që indukojnë inhibimin trombocitar. Multiplate ka avantazhet që eksploron funksionin trombocitar në ambientin që ka edhe elemente të tjerë qelizorë sic janë eritrocitet, monocitet, leukocitet dhe qelizat e tjera të gjakut. Kjo aparaturë e standartizuar përdor vetëm sasi të vogla gjaku të plotë, të holluar (Ranucci et al, 2011), dhe jep të dhëna për riskun trombotik apo riskun për hemorragji të rëndë në pacientet e ekspozuar ndaj trajtimit me medikamente, si dhe gjatë dhe pas ndërhyrjeve kirurgjikale.

Multiplate është raportuar në mjaft publikime, që është një aparaturë e vlefshme në fusha klinike të ndryshme (Adamzik et al, 2012). Kjo aparaturë lejon në të njëjtën kohë vlerësimin funksionit trombocitar në gjakun e plotë me disa aktivizues, në rastin e studimit tonë me ADP test dhe TRAP test. Vlerësimi i funksionit trombocitar ne ADP test bëhet nga nxitja e aktivitetit trombocitar nëpërmjet receptoreve trombocitar ADP, ndërsa TRAP testi investigon reaktivitetin trombocitar nga aktivizimi i receptorëve trombocitar të trombinës.

12.4 Gjenerimi i Trombines dhe Faktoret e Koagulimit.

Hemostaza në shtatëzani është studiuar nga shumë autorë duke përshkruar te ndare faktorët e koagulimit, aktivitetin fibrinolitik, dhe funksionin trombocitar. Analiza e gjenerimit të trombinës (TGA) një test global i hemostazës, është përdorur për të vlerësuar kapacitetin e gjenerimit të trombinës. TGA vlereson rezultatin përfundimtar të një ndërveprimi dhe reaksioni enzimatik kompleks. Testi global i hemostazës për matjen e kapacitetit individual për të gjeneruar trombinë me përdorimin e gjakut të plotë apo të plazmes, është konsideruar si indikator më i mire i tendencës së trombozës apo të hemorragjisë, krahasuar me testet e tjera bazë të koagulimit (McLean et al, 2012).

Duke ditur që trombina si një enzime finale dhe që ka efekt madhor në procesin e koagulimit, TGA është një test i rëndësishëm për koagulibilitetin plazmatik (Baglin 2005). Për shkak të rolit të saj central, formimi i trombinës është konsideruar si një nga hapat më të rëndësishme të koagulimit. TGA njihet si një egzaminim mjaft i dobishem për stratifikimin e riskut hemorragjik në pacientet me formë të rëndë të hemofilisë, dhe më i saktë se sa testimi i vlerave të aktivitetit të faktorit VIII të koagulimit (Nagel et al 2011).

TGA mund të ofrojë informacion shtese për të stratifikuar më saktë shkallën e deficiencës së faktorit VIII të koagulimit dhe të parashikojë incidencën e hemorragjisë të këtyre pacienteve krahasuar testet e ativitetit të faktorëve të koagulimit. Disa nga këta paciente me trombocitopeni mund të rrisin tendencën hemorragjike, dhe kjo rritje e tendencës për hemorragji mund të investigohet më mirë nga TGA sesa nga matja e nivelit plazmatik i faktorit të VIII të koagulimit (Vila et al, 2012). Në pacientet me hemorragji të pashpjegueshme, egzaminimi me TGA mund të

zbulojë defektin kryesor të koagulimit, dhe ky test është mjaft sensitiv për të zbuluar këtë krahasuar me testet konvencionale të koagulimit (Ay et al 2011).

Testet laboratorike të gjenerimit të trombinës dhe faktorëve të koagulimit janë kryer nga mostrat plasmës së varfër në trombocite (ruajtur në ngrirje të thellë) të cilat janë analizuar në Institutin e Laboratorit Mjekësor, Spitalin Gjerman të Zemrës në Mynih, Gjermani. Aparati që ka kryer analizën e gjenerimit të trombinës është Calibrated Automated Thrombogram®, prodhuar nga Thrombinoscope BV (Stago Deutschland GmbH). Parametri kryesor i TGA është potenciali endogen i trombones (ETP), shprehur me nMol për minutë, si dhe parametrat e tjerë të TGA janë: “lag time (LT), peak height (PH) dhe time to peak (TtP)”.

Faktorët e koagulimit V, VIII, von Willebrand, Fibrinogjen (analizuar me metodën Claus) dhe D-Dimer janë analizuar me SIEMENS BCS XP Coagulation Analyzer, duke përdorur reagentet deficient plasma FV dhe FVIII, reagent fibrinogjeni Multifibren*U, reagent BC von Willebrand dhe reagenti D-Dimer INNOVANCE®. Të gjithë reagentet e fatoreve të koagulimit janë furnizuar nga Siemens Healthcare Diagnostic Products GmbH, Marburg, Gjermani.

13 Rezultatet e studimit

Rekrutimi i pacienteve në nën-studimin WOMAN ETAPlaT filloi me 4 Nentor 2013 dhe mbaroi me 13 Janar 2015, me përfundimin e plotë të ndjekjes së rasteve dhe mbledhjes së të dhënave në 4 Mars 2015. Gjatë kohës së studimit 187 paciente u randomizuan, nga të cilët 93 paciente morën TXA dhe 94 paciente morën placebo. Për shkak të hemorragjisë refraktare ndaj trajtimit, nga këto 17 paciente në grupin TXA dhe 31 paciente në grupin placebo morën dozën e dytë të trajtimit të studimit (Figura 3).

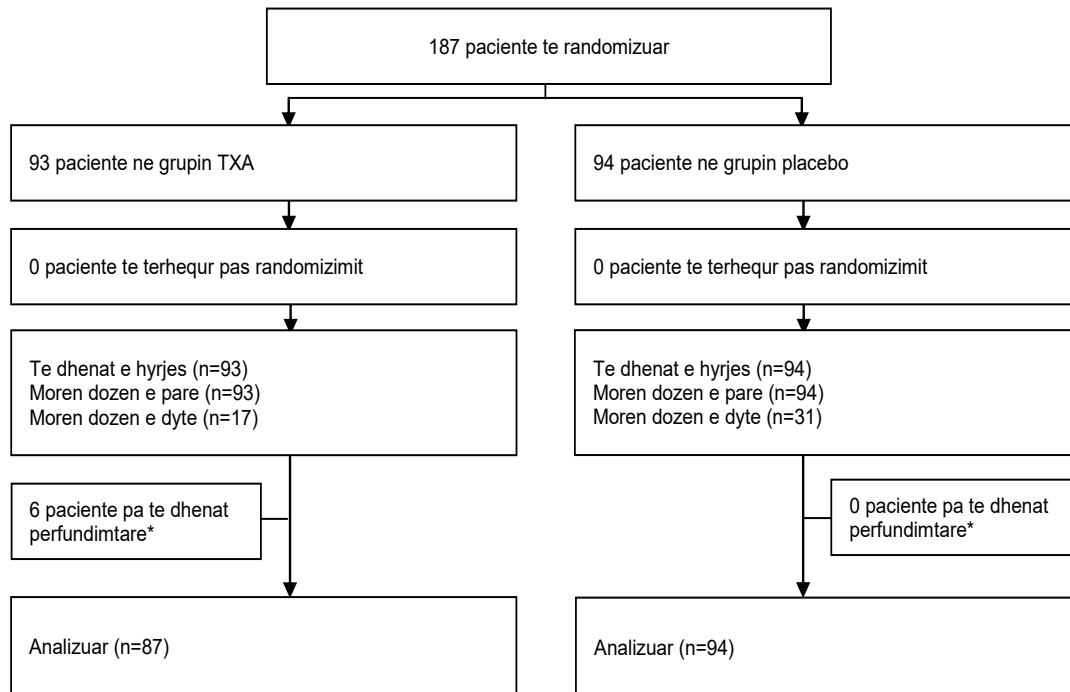
Nuk ishte e mundur mbledhje e kampioneve të gjakut para apo pas administrimit të medikamentit të studimit për shkak të emergjencës së HPP, në 6 paciente dhe këto paciente u përjashtuan nga analiza statistikore. Numri i lindjeve për këtë periudhë ishte 5017, nga të cilat 1597 (31.8 %) ishin lindje cezariane dhe 3420 lindje vaginale. Prevalenca e hemorragjise paslindjes ishte 3.7 %.

Rezultatet për efektin e TXA në vdekshmërinë amtare dhe hysterektominë si dhe te dhenat e tjera te studimit kryesor, janë raportuar nga studimi WOMAN trial (Shakur et al, 2017). Të dhënat klinike dhe demografike para randomizimit për të dy grupet TXA dhe placebo, të cilat janë paraqitur në Tabela 1, ishin pa ndryshime signifikante midis tyre.

Një paciente e randomizuar në studim ne grupin e TXA, ishte diagnostikuar dhe mjekuar më parë me sëmundjen von Willebrand. Shkaku kryesor i HPP në pacientet pjesëmarrëse në studimin ETAPlaT ishte atonia uterine, 71 (76.3%) paciente u randomizuan në grupin TXA dhe 59 (62.7%) ne grupin placebo.

Mënyra e lindjes në grupin TXA ishte vaginale ne 65 (69.8 %) dhe sectio cesarea për 28 (30.1%) paciente, ndërsa në grupin placebo ishte 65 (69.1%) dhe 29 (30.8%) paciente, respektivisht. Sasia mesatare (SD) e gjakut të humbur ishte me e ulet në grupin TXA 863.2 (270.6) mL krahasuar me grupin placebo 893.1 (219.9) mL, megjithese ishte ndryshim jo-signifikant.

Mesatarja (SD) e nivelit plazmatik te fibrinogjenit para aplikimit te trajtimit te studimit, ishte 0.364 (0.108) g/L në grupin TXA dhe 0.349 (0.120) g/L në placebo. Mesatarja (SD) e numrit te trombociteve ishte 229.3 (80.4) $\times 10^3/\text{mm}^3$ në grupin TXA dhe 233.7 (80.1) $\times 10^3/\text{mm}^3$ në grupin placebo. Niveli hemoglobinës (mesatarja, SD) ishte 10.8(1.7) g/dL në grupin TXA dhe 11.3(1.6) g/dL në grupin placebo (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, $p= 0.01$).



* Pacientet për të cilët nuk ka të dhëna për rezultatin parësor. (2 paciente kishin mungesë të rezultatit të TGA para dhe pas aplikimit të trajtimit të studimit, 3 paciente kishin mungesë të rezultatit të TGA para aplikimit të trajtimit të studimit, dhe 1 paciente kishte mungesë të rezultatit të TGA pas aplikimit të trajtimit të studimit)

Figura 3: Progresi i pacienteve randomizuar ne studimin WOMAN ETAPlaT, sipas CONSORT.

Ne grupin TXA, mesatarja (mediana) e differences së kohës midis dy marrjeve të gjakut (para dhe pas aplikimit të trajtimit të studimit) ishte 30.0 (32.9) minuta. Në grupin placebo, mesatarja (mediana) e diferencës së kohës midis dy marrjeve të gjakut (para dhe pas trajtimit të studimit) ishte 30.0 (31.7) minuta.

Në grupin TXA, minimumi (maksimumi) i diferencës së kohës midis dy marrjeve të gjakut (para dhe pas trajtimit të studimit) ishte 20.0 (45.0) minuta, ndërsa në grupin placebo, minimumi (maksimumi) i diferencës së kohës midis dy marrjeve të gjakut (para dhe pas trajtimit të studimit) ishte 15.0 (63.0) minuta. Nuk ka evidenca të ndryshmit signifikant, të differences së kohës midis dy marrjeve të gjakut, tek dy grupet e trajtimit TXA/placebo (testi Wilcoxon-Mann-Whitney, $p = 0.13$).

	Grupi TXA N=93	Grupi Placebo N=94
Mosha materne - vite, mesatare (SD)	27.8 (5.6)	27.0 (5.6)
Indeksi Mases Trupore - kg/m ² , mesatare (SD)	28.5 (3.1)	29.9 (4.8)
Mosha gestacionale lindje – javë, mesatare SD)	38.3 (2.8)	38.2 (3.4)
Pesha fetale ne lindje – gram, mesatare (SD)	3185 (695.2)	3222 (843.8)
Hemoglobina - g/dL ⁺ , mesatare (SD)	10.8 (1.8)	11.4 (1.6)
Fibrinogjen - g/L, mesatare (SD)	3.6 (1.1)	3.5 (1.2)
Trombocitet 10 ³ /mm ³ , mesatare (SD)	229.3 (80.4)	233.7 (80.1)
Sasia e gjakut te humbur –mL, mesatare (SD)	863.2 (270.7)	893.1 (219.9)
Lindjet vaginale- Stadi pare (ore) mesatare (SD) [N]	6.7 (4.3) [71]*	7.8 (4.1) [68]*
Stadi dyte (min)	40.5 (26.0) [67]*	48.5 (31.6) [66]*
Stadi trete (min)	10.9 (9.1) [66]*	13.5 (12.4) [65]*
Pariteti : N (%), Nullipara	57 (61.3 %)	60 (63.8 %)
Multipara	36 (38.7 %)	34 (36.2 %)
Tipi i Lindjes: N (%), Vaginale	65 (69.9%)	65 (69.2%)
Cezariane	28 (30.1%)	29 (30.8%)
Shkaku primar i HPP: N (%), Placenta previa	11 (11.8%)	14 (14.9%)
Trauma Kirurgjikale/laceracionet	10 (10.8%)	19 (20.2%)
Atonia uterine	71 (76.3%)	59 (62.8%)
tjeter	1 (1.1%)	1 (1.1%)
e panjohur	0 (0%)	1 (1.0%)
Preeclampsia: N (%), Po	11 (11.8 %)	7 (7.4 %)
Jo	82 (88.2 %)	87 (92.6 %)
Chorioamnionitis: N (%), Po	5 (5.4 %)	6 (6.4 %)
Jo	88 (94.6 %)	88 (93.6 %)
Distako Placentare: N (%), Po	9 (9.7 %)	5 (5.3 %)
Jo	84 (90.3 %)	89 (94.7 %)
Anemia: N(%), Po	34 (36.6 %)	23 (24.5 %)
Jo	59 (63.4 %)	71 (75.5 %)
HPP e meparshme: N (%)Po	3 (3.2 %)	6 (6.4 %)
Jo	90 (96.8 %)	88 (93.6 %)
Semundje Hematologjike N (%)Po	1 (1.1 %)	0 (0%)
Jo	92 (98.9 %)	94 (100 %)
Trajtim me antitrombotike N (%)Po	0 (0%)	2 (2.1 %)
Jo	93 (100 %)	92 (97.9 %)

* Pacientet me lindje vaginale; ⁺Vlera p me testin Wilcoxon-Mann-Whitney: 0.01

Tabela 1: Karakteristikat e pacienteve para randomizimit.

13.1 Rezultati primar

Tabela 2, Figura 4A dhe 4B paraqesin vlerat e rezultateve të detajuara, të raportuara me intervalin e konfidencës 95% si dhe vleren e p së differences së thjeshtë dhe të rregulluar për kohën midis marrjeve të gjakut. Ndryshimi i ETP, shprehur në nM*min, para dhe pas trajtimit të studimit ishte 43.2 (95%CI, -16.6 to 103.1) në grupin TXA, dhe 4.6 (95%CI, -51.4 to 60.6) në grupin placebo.

Diferenca e diferencave (DeD) ishte 36.63 (TXA minus Placebo) nuk ishte statistikisht signifikante (p.raw =0.350, 95%CI raw, -42.9 deri 120.0).

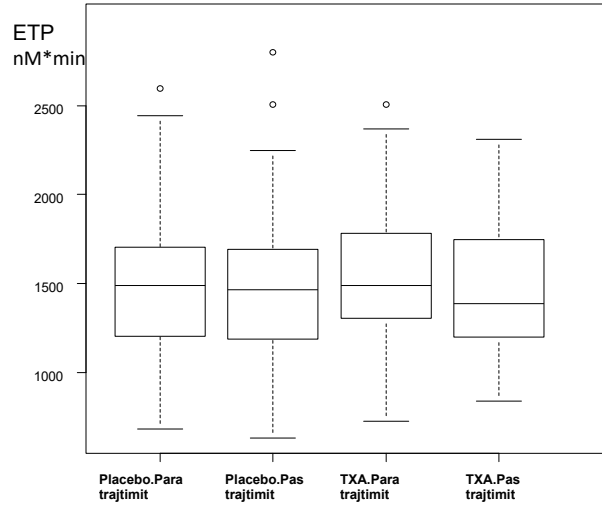


Figura 4A.Pamja grafike e grupeve TXA dhe Placebo: para dhe pas aplikimit te trajtimit te studimit.

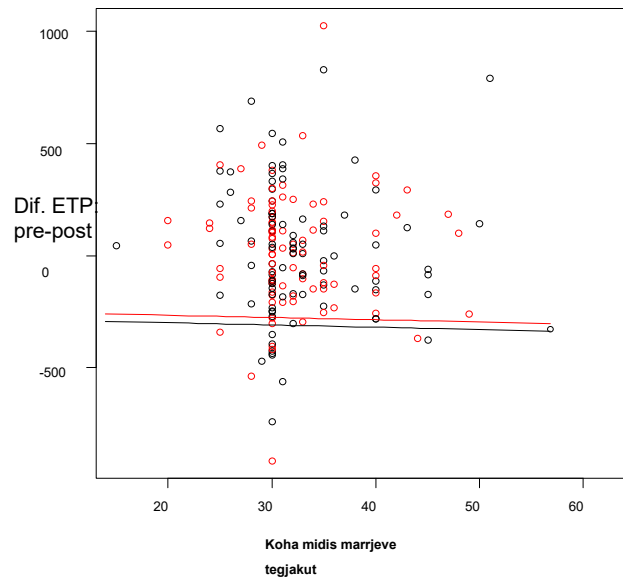


Figura4B. Paraqitja grafike e kohes midis dy marrjeve te gjakut (para dhe pas aplikimit, grupi TXA – zeze; grupi placebo - e kuqe), dhe shperndarja e vlerave individuale te differences se ETP.

	Para trajtimit Mesatare (SD)	Pas trajtimit Mesatare (SD)	Diferenca Mesatareve Para-Pas trajtimit (95% CI)	DeD: Grupet TXA / Placebo DeDMesatareve (95%CI) Vlera-p
ETP (nM*min)				
TXA (N=87)	1537 (375.9)	1494 (369.1)	43.2 [-16.6; 103.1]	36.63 [-42.9; 120.0] p _{raw} = 0.350* 29.81 [-47.8; 107.4] p _{adj} = 0.453**
Placebo (N=94)	1491 (378.7)	1487 (390.5)	4.6 [-51.4; 60.6]	
ADPtest (AU*min)				
TXA (N=89)	1043.0 (343.6)	964.7 (312.4)	78.0 [15.4; 140.6]	13.2 (-65.8; 92.2) p _{raw} = 0.7* -0.9 (-72.7; 70.9) p _{adj} = 1.0**
Placebo (N=91)	961.6 (339.6)	896.8 (356.8)	64.8 (15.8; 113.7)	
TRAPtest (AU*min)				
TXA (N=89)	1199 (362.3)	1093 (300.3)	106.2 (38.5; 174.0)	20.9 (-65.3; 107.1) p _{raw} = 0.6* 1.5 (-72.8; 75.7) p _{adj} = 1.0**
Placebo (N=91)	1156 (347.9)	1070 (336.8)	85.3 (31.2; 139.4)	
Faktori V (%)				
TXA (N=88)	103.4 (27.7)	103.4 (25.7)	0.1 (-4.6; 4.8)	-4.2 (-10.0; 1.7) p _{raw} = 0.2* -4.9 (-10.4; 0.7) p _{adj} = 0.1**
Placebo (N=94)	100.2 (28.5)	95.9 (29.2)	4.3 (0.7; 7.8)	
Faktori VIII (%)				
TXA (N=88)	221.9 (102.4)	216.1 (87.4)	5.9 (-9.5; 21.2)	5.9 (-13.9; 25.6) p _{raw} = 0.6* -0.9 (-18.7; 17.6) p _{adj} = 1.0**
Placebo (N=94)	195.2 (87.0)	195.2 (87.4)	0.0 (-12.7; 12.7)	
Faktori vW (%)				
TXA (N=88)	219.4 (89.8)	222.2 (89.1)	-2.8 (-15.2; 9.7)	-0.1 (-16.9; 16.7) p _{raw} = 1.0* 1.3 (-15.0; 17.5) p _{adj} = 0.9**
Placebo (N=94)	212.6 (92.6)	215.3 (92.0)	-2.7 (-14.1; 8.8)	
Fibrinogjen (g/L)				
TXA (N=87)	3.64 (1.09)	3.59 (1.07)	0.05 (-0.1; 0.2)	-0.08 (-0.29; 0.12) p _{raw} = 0.4* -0.09 (-0.28; 0.1) p _{adj} = 0.4**
Placebo (N=93)	3.49 (1.2)	3.36 (1.1)	0.13 (-0.01; 0.27)	
D-Dimer (mg/L)				
TXA (N=88)	7.4 (9.3)	7.8 (10.2)	-0.4 (-1.1; 0.3)	0.9 (-1.3; 3.0) p _{raw} = 0.4* 1.5 (-0.2; 3.1) p _{adj} = 0.1**
Placebo (N=94)	9.6 (24.6)	10.8 (17.7)	-1.3 (-3.4; 0.8)	

Popullatat: Pacientet ku jane analizuar diferencat (N); DeD: Diferenca e Diferencave;

Analiza: * (raw) rezultatet e paperpunuara (DeD e thjeshte - 95% CI);

** (adj) pershtatur per rezultatet para randomizimit dhe kohën midis marrjes mostrave te gjakut.

Tabela 2: Efekti i TXA ne rezultatet primare dhe sekondare te studimit.

13.2 Rezultatet sekondare

Tabela 2 dhe figurat 5A, 5B, 5C, 5D, 5E, dhe 5F, paraqesin rezultatet sekondare eksploratore. Ndryshimi në aktivitetin trombocitar (shprehur në AU*min) në ADPtest ishte më i madh në grupin TXA ndryshimi mesatares DeD =78.0, (95%CI, 15.4 deri 140.6) krahasuar me grupin placebo ku ndryshimi mesatares ishte DeD=64.8, (95%CI, 15.8 deri 113.7), por diferenca e diferencave ishte jo statistikisht signifikante DeD=13.2, (95%CI, -65.8 deri 92.2). Diferenca e mesatares së TRAPtest për grupin TXA ishte DeD =106.2 (95%CI, 38.5 deri 174.0) krahasuar me grupin placebo DeD= 85.3 (95%CI, 31.2 deri 139.4).

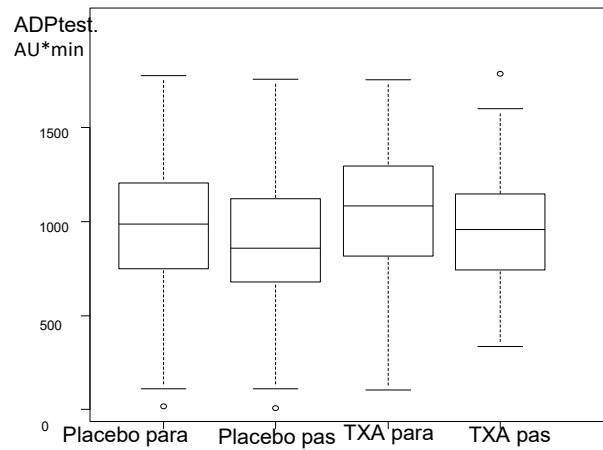


Figura 5A. Paraqitja grafike e rezultateve (para dhe pas trajtimit) ne dy grupet, per ADPtest.

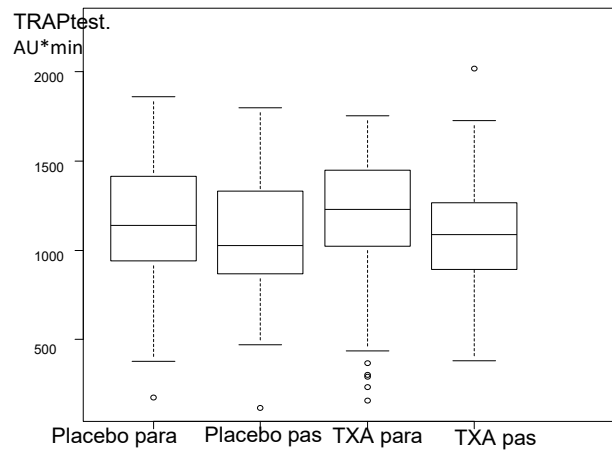


Figura 5B. Paraqitja grafike e rezultateve (para dhe pas trajtimit) ne dy grupet, per TRAPtest.

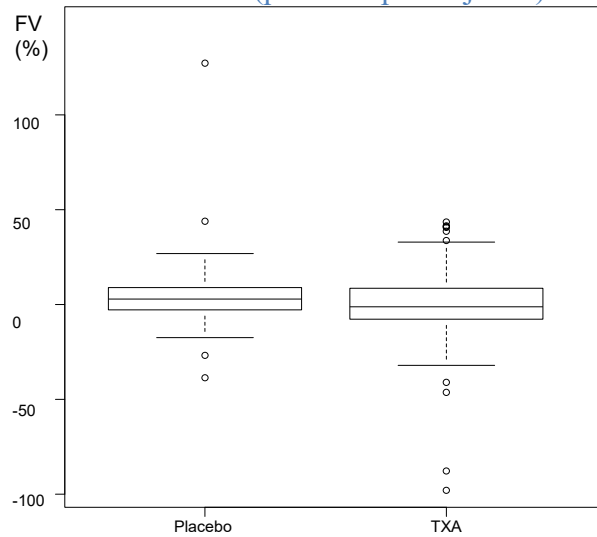


Figura 5C. Paraqitja grafike e krahasimit te diferencave te FV, para e pas trajtimit, per dygrupet

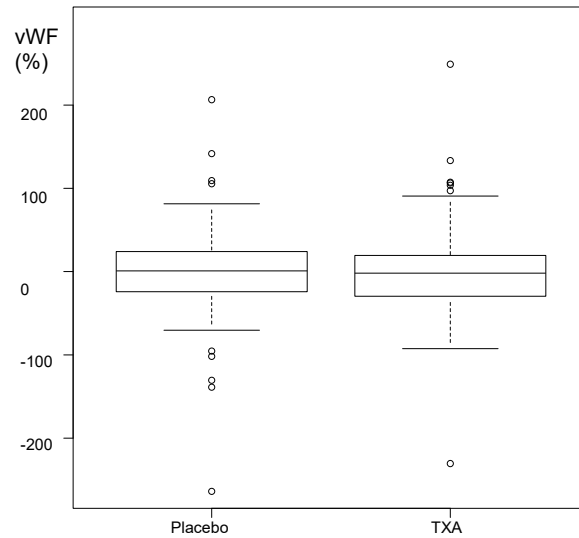


Figura 5D. Paraqitja grafike krahasimit te diferencave te vWF para dhe pas trajtimit, ne dy grupet.

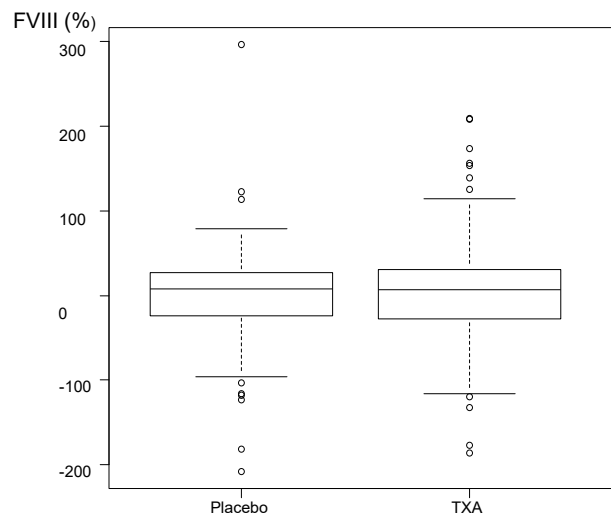


Figure 5E. Paraqitja grafike e krahasimit te diferencave te FVIII (para e pas trajtimit), ne dy grupet.

Nuk rezultoi diferencë (DeD) signifikante midis grupeve të trajtimit për aktivitetin e faktoreve të koagulimit (shprehur në % të aktivitetit të normës). Rezultatet janë si më poshtë: faktori koagulimit V DeD = -4.2, (95%CI, -10.0 deri 1.7); faktori koagulimit VIII DeD= 5.9, (95%CI, -13.9 deri 25.6); dhe faktori koagulimit von Willebrand DeD= -0.1, (95%CI, -16.9 deri 16.7).

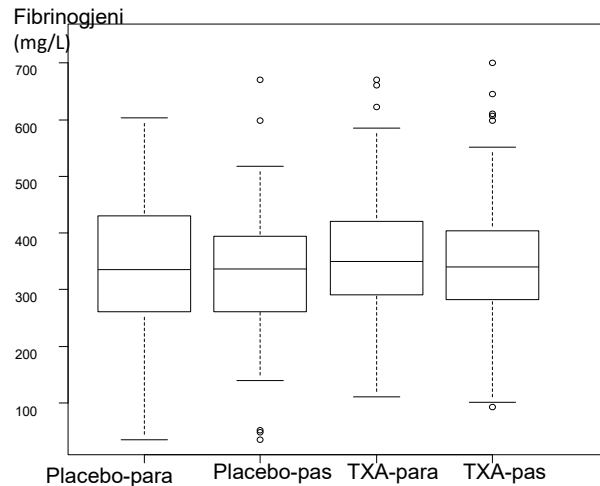


Figure 5F. Paraqitja grafike e rezultateve per Fibrinogjenin (para dhe pas trajtimit) ne dy grupet.

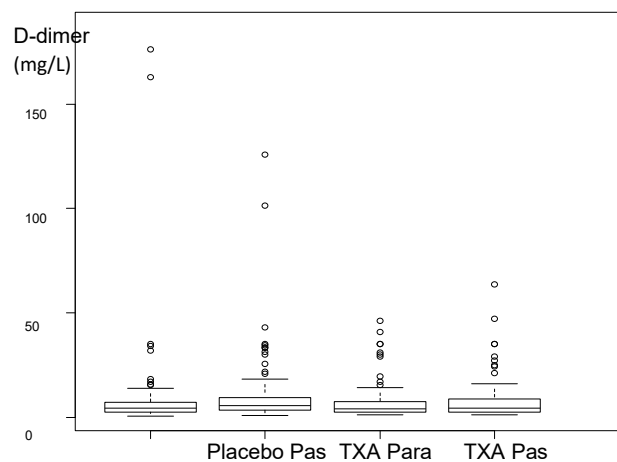


Figure 5G. Paraqitja grafike e rezultateve per D-dimerin (para dhe pas trajtimit) ne dy grupet.

Nuk rezultuan ndryshime signifikante të diferencës për fibrinogjenin (shprehur ne g/L) DeD -0.08 (95%CI, -0.29 deri 0.12); dhe D-Dimeri (shprehur me mg/L), DeD = 0.9 (95%CI, -1.3 deri 3.0), paraqitur në mënyrë grafike në Figurën 5F dhe 5G.

Efekti i TXA në vlerat e D-dimerit në pacientet me HPP, u vleresua në një meta-analize të dy nën-studimeve ETAC dhe ETAPlaT (Shakur-Still et al, 2018), që janë pjesë e studimit kryesor WOMAN trial, paraqitur në Figuren 6. Rezultati i kesaj meta-analize ishte një reduktim signifikant i d-dimerit ($p=0.008$) në pacientet e grupit të TXA krahasuar me grupin placebo.

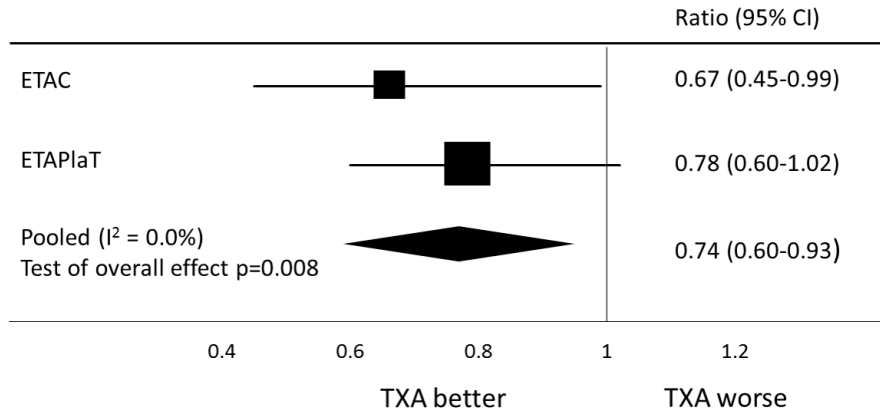


Figura 6. Grafiku i efektit të TXA në vlerat e D-dimer në pacientet me HPP.

14 Diskutimi

Studimi ETAPlaT vlerëson impaktin e TXA në gjenerimin e trombinës dhe funksionit trombocitar, në pacientet me hemorragji postpartum. Evidenca e këtij studimi tregon që acidi tranexamik nuk ka efekte të mëdha në gjenerimin e trombinës apo në funksionin trombocitar. Megjithatë, ne nuk mund ti përjashtojmë mundësitë e efekteve më modeste. Rezultatet e këtij studimi konfirmojnë një reduktim të vogël të gjenerimit të trombinës dhe të aktivitetit trombocitar në pacientet e grupit TXA, krahasuar me grupin placebo. Kjo evidencë tregon që acidi traneksamik nuk e rrit riskun trombotik, në gratë me hemorragji postpartum.

14.1 Efekti i TXA në gjenerimin e trombinës, në pacientet me HPP.

Trombina është një enzimë që ka një efekt mjaft të rëndësishëm në koagulim, dhe gjenerimi i trombinës është konsideruar një tregues i funksionit të sistemit hemostatik (Spronk et al, 2004). Rritja e gjenerimit të trombinës shoqërohet me rritje të riskut trombotik (Hemker et al, 2004). Plasmina është raportuar në një studim in-vitro që e rrit gjenerimin e trombinës në gjakun e vullnetarëve të shëndetshëm (Ogiwara et al, 2010).

Megjithëse trajtimi me koncentratin e kompleksit të protrombines së aktivizuar (APCC) tek pacientet hemofilike, e rrit gjenerimin e trombinës, dhënja në të njëjtën kohë e terapise se kombinuar të APCC me TXA, është raportuar që e pakëson gjenerimin e trombinës krahasuar me pacientet me terapi vetem me APCC (Holmstrom et al., 2012). Reduktimi i gjenerimit të trombinës në administrimin e kombinuar të APCC me TXA, është gjetur edhe nga autorë të tjerë (Tran et al, 2014; Valentino et al, 2015). Ky reduktim i gjenerimit të trombines në rastet e administrimit të kombinuar të APCC me TXA krahasuar me pacientet vetem me APCC, ka mundësi të jetë për shkak të inhibimit të pasminës nga acidi traneksamik.

Rritje e gjenerimit të trombinës nga plasmina është referuar gjatë trajtimit me aktivizuesit e plasminogenit indor, të cilët rrisin prodhimin e plasminës (Gulba et al, 1991). Krahasuar me gjendjen para shtatzanise, gjatë shtatzanisë vërehet një rritje e gjenerimit të trombines (Mc Lean, 2012), e cila krijon për gruan shtatzane një gjendje relativisht pro-trombotike.

Pas administrimit të antikoagulantëve, sic janë heparinat me peshe molekulare të ulët, në periudhën postpartum shpejt pas lindjes cezariene, ETP është reduktuar me rreth 30% (Ismail et al, 2012). Reduktimi i ETP është raportuar gjithashtu gjatë trajtimit me antikoagulantë në shtatzani, në një studim in-vitro (Rossetto et al, 2012). Në studimin tonë ishte një ulje e vogël (3%) e ETP me administrimin e TXA (DeD = 36.63, 95% CI, -120 deri 42.8) e cila nuk ishte një reduktim i rëndësishëm krahasuar me grupin placebo. Ky rezultat paraqet evidencë që TXA nuk ka efekt pro-trombotik, në pacientet me HPP.

14.2 Efekti i TXA në funksionin trombocitar, në pacientet me HPP.

Plasmina ka efekte të shumfishta pro-koagulante në aktivitetin trombocitar. Plasmina indukon agregimin trombocitar në rrugë të ndryshme, stimulon çlirimin e acidit arakidonik (Majumdar et al, 2004), si dhe nxit degranulimin dhe aktivizimin e komplementit (Godier et al, 2012). Studimet in-vitro kanë treguar që aktivizuesit e plasminogenit indor (tPA) në përqëndrime terapeutike, mund të shkaktojnë disfunkcion trombocitar për shkak të prodhimit të plasminës (Stricker et al, 1986). Formim defektiv i trombines ka rezultuar nga terapia me aktivizuesit e plasminogenit indor, si

rezultat i rritjes së agregimit trombocitar nga plasmina (Ishii-Watabe et al, 2000). Gjithashtu, së fundmi një studim me terapinë me tPA raporton se është shoqëruar me aksidente trombotike cerebrale, për shkak të aktivizimit të komplementit nga plasmina (Zhao et al, 2017).

Ekspozimi i trombociteve në përqëndrime të vogla të plasminës indukon aktivizimin trombocitar, gjë që mund të kontribuojë në rritjen e komplikacioneve trombotike (Ervin et al, 2001). Aktivizimi i trombociteve mund të kontribuojë në formimin e trombit (Hvas A, 2016). Vlerësimi i aktivitetit trombocitar në MEA me ADPtest dhe TRAPtest jep informacion nëse ka rritje të riskut trombotik. Rangu i vlerave të ADPtest i raportuar tek vullnetaret e shëndetshëm është 483 deri 1173 AU*min, ndërsa për TRAPtest rangi i vlerave i raportuar është 897 deri 1469 AU*min (Rubak et al, 2012).

Observimet në studimin tonë janë të krahasueshme në të dy grupet e trajtimit, dhe përputhen me rezultatet e Rubak (2012). Këto rezultate tregojnë një ulje modeste megjithëse jo signifikante, të aktivitetit trombocitar në ADPtest dhe TRAPtest gjatë trajtimit me TXA krahasuar me grupin placebo. Kjo sugjeron efektin e TXA në inhibimin e plasminës dhe si rezultat reduktimin e disfunksionit trombocitar të shkaktuar nga plasmina. Edhe një herë keto rezultate të testeve të funksionit trombocitar, evidentojnë që TXA nuk ka efekt pro-trombotik në pacientet me HPP.

14.3 Efekti i TXA në fibrinolizë dhe koagulim, në pacientet me HPP.

Në tremujorin e fundit të shtatzanisë, nivelet plasmatike të plasminogenit dhe fibrinogjenit rriten rreth 50%, ndërsa nivelet e inhibitorëve 1 dhe 2 të aktivizuesit të plasminogenit rriten tre-fish deri 25-fish, respektivisht (Cesarman-Maus et al, 2005), tregojnë për rritje të gjendjes pro-koagulante gjatë shtatzanisë. Menjëherë pas lindjes, ka një aktivizim të fibrinolizes, e cila mund të inhibohet nga TXA (Ducloy-Bouthors et al, 2016). Nga ana tjetër ky inhibim i fibrinolizës nga TXA, ka potencialin të rrisë riskun trombotik (Blanié et al, 2013).

Duke reduktuar fibrinolizën, TXA mund të ndihmojë të ruajë nivelin e fibrinogjenit dhe të reduktojë prodhimin e produkteve të degradimit të fibrinogjenit, D-dimerit. Matja e nivelit të D-dimerit, i cili është një indikator indirekt i fibrinolizës, dhe ulja e prodhimit të D-dimerit në

pacientet nën trajtim me TXA, tregon që shkatërrimi i fibrinës ka ndaluar (Stein et al, 2017). Në studimin tonë, ulja e nivelit plazmatik të fibrinogjenit (DeD= -0.08,95%CI; -0.29 deri 0.12) ishte më e vogël në grupin e TXA krahasuar me placebo, por persëri diferenca nuk ishte signifikante.

Gjithashtu, trajtimi me TXA u shoqërua me reduktim të nivelit plazmatik të D-dimerit (DeD-0.86,95%CI, -3.05 deri 1.33) në grupin e TXA krahasuar me grupin placebo. Efekti i TXA në reduktimin e nivelit plazmatik të D-dimerit i vërejtur në këtë studim është i njëjtë me atë të observuar në nën-studimin WOMAN-ETAC (Shakur-Still et al, 2018).

Rezultatet e të dy studimeve iu nënshtruan meta-analizës (Figura 6), dhe rezultati ishte një reduktim signifikant prej 26% të nivelit të D-dimerit (pooled D-dimer ratio 0.74, 95% CI 0.60 - 0.93, p=0.008) në grupin e pacienteve të TXA krahasuar me grupin placebo. Rezultate të ngjashme janë raportuar më parë në një studim në France (Kruithof et al, 1987) ku tregohet që rritja e hershme e vlerave të D-dimerit në gratë me HPP, mund të inhibohet nga administrimi i TXA.

Administrimi i TXA në pacientet me hemorragji postpartum redukton në mënyre signifikante vdekjen për shkak të hemorragjisë, raportohet nga studimi Woman trial i cili përfshiu 20060 paciente (WOMAN trial co., 2017). Ky studim raporton një reduktim signifikant të laparotomisë për të kontrolluar hemorragjinë në pacientet me HPP në grupin e TXA krahasuar me grupin placebo. Incidenca e ngjarjeve tromboembolike (embolia pulmonare, tromboza e venave të thella, infarkti miokardit, insulti cerebral), nuk ndryshonin në mënyrë signifikante në grupin e TXA krahasuar me placebo.

Nuk u gjetën evidenca për efekte anësore të TXA në gratë me hemorragji paslindjes, dhe po ashtu nuk u raportuan ngjarje tromboembolike në fëmijët e porsalindur të ushqyer me gjë. Evidenca e studimit WOMAN trial sugjeron administrimin e hershëm të TXA, brenda tre orëve nga diagnoza e hemorragjisë postpartum, i cili redukton në mënyrë signifikante vdekjen për shkak të hemorragjisë, dhe kërkesën për laparotomi për të kontrolluar hemorragjinë. (WOMAN trial co, 2017).

15 Kufizimet e studimit

Ky studim ishte dizenuar për të provuar një diferencë në lidhje me trajtimin e TXA krahasuar me placebo, dhe nuk ishte planifikuar të gjejë një ekuivalence terapeutike. Nuk ka kufij të paracaktuar të ekuivalencës terapeutike, e cila mund të lejojë një krahasim midis rezultatit të diferencës (DeD) dhe intervalit të konfidences. Studimi përdor një seri me rezultate sekondare dhe teste, në një terren eksplorativ.

Në studimin ETAPlaT, megjithëse ne nuk matëm direkt plazminën por vleresuar gjenerimin e trombinës dhe funksioni trombocitar, si një efekt indirekt i TXA në inhibimin e plasminës. Disa përjashtime post randomizimit janë bërë nga analiza statistikore, për shkak të situatave emergjente të HPP ishte e vështirë të merreshin mostrat e gjakut, para apo pas aplikimit të trajtimit të studimit.

16 Konkluzion

Në këtë studim u investigua mundësia e efekteve pro-trombotike të acidit tranexamik në gjenerimin e trombinës, funksionin trombocitar dhe faktorët e koagulimit V, VIII, VWF, fibrinogjen dhe D-dimer. Rezultatet tregojnë për një reduktim të gjenerimit të trombinës dhe të aktivitetit trombocitar në grupin e pacienteve nën trajtimin me acidin traneksamik krahasuar me grupin placebo, megjithëse këto ndryshime nuk ishin të rëndësishme. Nuk u gjetën ndryshime midis grupeve në aktivitetin e faktorëve të koagulimit V, VIII, vWF.

Ndryshime të vogla rezultuan por jo të rëndësishme në vlerësimin e nivelit plasmatik të fibrinogjenit, ku u vu re një reduktim më i vogël i nivelit të fibrinogjenit në grupin TXA krahasuar me grupin placebo. Një reduktim i rëndësishëm i D-dimerit rezultoi në grupin e acidit traneksamik krahasuar me placebo, në meta-analizen e kryer të dy nën-studimeve të WOMAN trial, studimi ETAPlaT dhe studimi ETAC. Këto rezultate tregojnë për inhibimin e fibrinolizës nga TXA në pacientet me HPP.

Megjithëse gjatë shtatëzansit dhe në periudhën e hershme postpartum ka një rritje të aktivitetit të koagulimit, dhe inhibimi i fibrinolizës me TXA ka potencialin e rritjes së riskut trombotik, ne nuk gjetëm rritje të gjenerimit të trombinës dhe po ashtu nuk kishte rritje të aktivitetit trombocitar. Si

konkluzion, ky studim paraqet evidencë që acidi traneksamik nuk ka efekt pro-trombotik në pacientet me hemorragji të paslindjes.

17 Rekomandimet

Rezultatet e studimit kanë një rëndësi të madhe në praktikën klinike për përdorimin e acidit traneksamik në hemorragjinë e paslindjes dhe në kirurgjinë obstetrikale. Evidenca e këtij studimi që TXA nuk e rrit riskun trombotik në pacientet me hemorragji postpartum, e bën më të sigurtë aplikimin e tij në keto raste, duke kontribuar në reduktimin e komplikacioneve të hemorragjisë postpartum dhe si rrjedhim, reduktim të mortalitetit dhe morbiditetit matern.

Bazuar në rezultatet studimit ETAPlaT dhe të studimit WOMAN trial, rekomandohet trajtimi me acidin traneksamik në hemorragjinë e paslindjes, si më poshtë:

- Administrimi i TXA duhet të bëhet sa më shpejt nga fillimi i hemorragjisë dhe në të njejtën kohë me trajtimin standart, në pacientet e diagnostikuara me hemorragji postpartum.
- TXA duhet të aplikohet në të gjitha rastet e HPP pas lindjes cezariane apo vaginale, pavarësisht shkakut të hemorragjisë, nëse ajo është shkaktuar nga trauma e traktit genital apo shkaqet e tjera.
- TXA duhet të administrohet në rrugë intravenoze me një dozë fikse 1 gram në 10 mL, 1 mL për minutë, dhe nëse hemorragjia vazhdon edhe pas 30 minutash dhe brenda 24 orëve nga doza e parë, aplikohet një doze të dyte 1 gram.

18 Financimet

Studimi WOMAN është financuar nga Departamenti i Shëndetit në Angli (numri grantit HICF-T2-0510-007), Wellcome Trust në Angli (numri grantit WT094947), Fondacioni Bill & Melinda Gates (numri grantit OPP1095618), dhe LSHTM në Londër, Angli.

Nen-studimi ETAPlaT është mbështetur me një grant edukativ nga programi Erasmus Mundus, ERAWEB [D2.12.048] dhe Fondacioni Rudolf Marx në Mynih, Gjermani, i cili mundësoi pajisjen Multiplate dhe reagentet, transportin e mostrave të plazmave të ngrira në Laboratorin e Mynihut, dhe analizimin e tyre në këtë laborator.

Sponsori i studimit, LSHTM dhe financuesit, nuk patën asnjë rol në metodën e studimit ETAPlaT, mbledhjen e të dhënave, analizën e tyre, përgatitjen dhe publikimin e të dhënave të studimit.

19 Referencat

1. Oyelese Y, Ananth C,(2010) Postpartum Hemorrhage: Epidemiology, Risk Factors, and Causes. *Clinical Obstetrics and Gynecology*,Vol. 53, No. 1, 147–156
2. Ferrer P, Roberts I, Sydenham E, Blackhall K and Shakur H (2009) Anti-fibrinolytic agents in post partum haemorrhage: a systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 9:29
3. AbouZahr C: Antepartum and Postpartum Haemorrhage, in *Health Dimensions of Sex and Reproduction* 1st edition. Edited by: Murray, Lopez J, Boston A. Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organisation and the World Bank; 1998:165-187.

4. Lalonde A, et al.: Postpartum hemorrhage today: ICM/FIGO initiative 2004-2006. *Int J Gynaecol Obstet* 2006, 94(3):243-53.
5. Ekeroma AJ, Ansari A, Stirrat GM: Blood transfusion in obstetrics and gynaecology. *Br J Obstet Gynaecol* 1997, 104(3):278-84.
6. OBSH (2001): Global Database on Blood Safety WHO. Geneva; 2001:1-32.
7. Taylor C, et al.: Serious Hazards of Transfusion Annual Report 2007 SHoTSComitee. London (UK); 2008;
8. AbouZahr C: Global burden of maternal death and disability. *Br Med Bull* 2003, 67:1-11.
9. World Health Organization: The prevalence of anaemia in women: a tabulation of available information. WHO/MCH/MSM/92.2 1992
[http://whqlibdoc.who.int/hq/1992/WHO_MCH_MSM_92.2.pdf].
10. Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy A, El-Refaey H, England A, Federici A, Grotegut C, Halimeh S, Herman J, Hofer S, James A, Kouides P, Paidas M, Peyvandi F, Winikoff R (2014) Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. *Transfusion*.
11. Pacheco LD, Hankins GDV, Saad AF, Costantine MM, Chiossi G, Saade GR. Tranexamic Acid for the Management of Obstetric Hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2017;130(4):765-769
12. Dunn CJ, Goa KL: Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999, 57(6):1005-32.
13. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: Intrapartum care of healthy women and their babies during childbirth. In *Clinical Guidance* RCGO Press; 2007.
14. Roberts I, Prieto-Merino D: Applying results from clinical trials: tranexamic acid in trauma patients. *J Intensive Care*. 2014; 2(1): 56.
15. Prentice CR: Basis of antifibrinolytic therapy. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* 1980, 14:35-40.
16. Hellgren M: Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost* 2003, 29(2):125-30.
17. Bonnar J, et al.: Clinical applications of fibrinolytic inhibition in gynaecology. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* 1980, 14:55-9.
18. Bolte AC, Bouma L, van Geijn HP: Medical therapies for primary postpartum hemorrhage. *International Congress Series. Gynaecology, Obstetrics, and Reproductive Medicine in Daily Practice* 2005, 1279:364-368.
19. Henry DA, et al.: Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD001886.
20. Gherman RB, et al.: Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999, 94(5 Pt 1):730-4.
21. Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K: Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999, 94(4):595-9.
22. Togli MR, Weg JG: Venous thromboembolism during pregnancy. *NEngl J Med* 1996, 335(2):108-14.
23. Heit JA, et al.: Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005, 143(10):697-706.
24. Summary of Product Characteristics for Cyklokapron
[<http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displaydoc.asp?documentid=1489>]. Marre me 18/08/2018

25. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, et al, Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*.2010;376(9734):23-32.
26. WOMAN trial collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017; 389(10084):2105-2116.
27. GCP-ICH
(https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf)
28. Peto R, Baigent C: Trials: the next 50 years. Large scale randomized evidence of moderate benefits. *BMJ* 1998, 317(7167):1170-1.
29. Spronk H, Dielis A, De Smedt E, van Oerle R, Fens D, Prins M, Hamulyák K, ten Cate H . Assessment of thrombin generation II: Validation of the Calibrated Automated Thrombogram in platelet-poor plasma in a clinical laboratory. *Thromb Haemost*; 2008; 100: 362–364.
30. Hemker HC, Al Dieri R, Béguin S. Thrombin generation assays: accruing clinical relevance, Review. *Curr Opin Hematol*. 2004;11(3):170-5.
31. Shakur H, Elbourne D, Gylmezoglu M, Alfirevic Z, Ronsmans C, Allen E, Roberts I. The WOMAN trial; TXA for treatment of postpartum hemorrhage, an international randomized, double blind placebo controlled trial. 2010, *Trials*, 11:40
32. Dallaku K, Shakur H, Roberts I, Edwards P, Beaumont D, Delius M, Siegmund B, Gliozheni O, Tasha I, Cenameri S, Mansmann U. Effects of tranexamic acid on platelet function and thrombin generation (ETAPlaT): WOMAN trial sub-study. *Wellcome Open Res*. 2016a;1:29. doi:10.12688/wellcomeopenres.9964.1.
33. Dallaku K, Shakur H, Edwards P, Beaumont D, Roberts I, Huque S, Delius M, Mansmann U. Statistical analysis plan for the WOMANETAPlaT study: Effect of tranexamic acid on platelet function and thrombin generation. *Wellcome Open Res*. 2016b;1:30. doi:10.12688/wellcomeopenres.10105.2.
34. Dallaku K, Shakur-Still H, Beaumont D, Roberts I, Huque S, Delius M, Holdenrieder S, Gliozheni O, Mansmann U (2019). No effect of tranexamic acid on platelet function and thrombin generation (ETAPlaT) in postpartum haemorrhage: a randomised placebo-controlled trial. *Wellcome Open Res* 2019 Feb 5;4:21. doi: 10.12688 / wellcomeopenres. 14977.1
35. McLean KC, Bernstein IM, Brummel-Ziedins KE: Tissue factor-dependent thrombin generation across pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*.2012; 207(2): 135.e1–6.
36. Ogiwara K, Nogami K, Nishiya K, et al.: Plasmin-induced procoagulant effects in the blood coagulation: a crucial role of coagulation factors V and VIII. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010; 21(6): 568–576.
37. Spronk H, Dielis A, De Smedt E, van Oerle R, Fens D, Prins M, Hamulyák K, ten Cate H . Assessment of thrombin generation II: Validation of the Calibrated Automated Thrombogram in platelet-poor plasma in a clinical laboratory. *Thromb Haemost*; 2008; 100: 362–364.
38. Gulba DC, Barthels M, Westhoff-Bleck M, Jost S, Rafflenbeul W, Daniel WG, et al. Increased thrombin levels during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: relevance for the success of therapy. *Circulation*, 1991; 83(3):937–944.
39. Ismail SK, Norris L, Muttukrishna S, Higgins JR. Thrombin generation post elective caesarean section: effect of low molecular weight heparin. *Thromb Res*. 2012;130(5):799-803.

40. Rossetto V, Spiezia L, Dabrilli P, Gavasso S, Simioni P. Effect on thrombin generation of the "in vitro" addition of low-dose LMWH toplasma of healthy pregnant and nonpregnant women. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012 Jun;18(3):331-3. doi: 10.1177/1076029611429787
41. Stricker RB, Wong D, Shiu DT, Reyes PT and Shuman MA. Activation of plasminogen by tissue plasminogen activator on normal and thrombasthenic platelets: effects on surface proteins and platelet aggregation. *Blood*. 1986;68(1):275-80
42. Anne-Mette Hvas Platelet Function in Thrombosis and Hemostasis. *Semin Thromb Hemost*; 2016;42:183–184.
43. Rubak P, Villadsen K, Hvas AM. Reference intervals for platelet aggregation assessed by multiple electrode platelet aggregometry. *Thromb Res*. 2012 Sep;130(3):420-3. doi: 10.1016/j.thromres.2012.06.017
44. Ducloy-Bouthors AS, Duhamel A, Kipnis E, et al. Postpartum haemorrhage related early increase in D-dimers is inhibited by tranexamic acid: haemostasis parameters of a randomized controlled open labelled trial. *Br J Anaesth* 2016; 116: 641–48.
45. Blanié A, Bellamy L, Rhayem Y, Flaujac C, Samama CM, Fontenay M, Rosencher N. Duration of postoperative fibrinolysis after total hip or knee replacement: a laboratory follow-up study. *Thromb Res*. 2013;131(1):e6-e11, doi: 10.1016/j.thromres.2012.11.006
46. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol*. 2005 May;129(3):307-21. Review.
47. Stein P, Studt JD, Albrecht R, Müller S, von Ow D, Fischer S, Seifert B, Mariotti S, Spahn DR, Theusinger OM. The Impact of Prehospital Tranexamic Acid on Blood Coagulation in Trauma Patients. *Anesth Analg*. 2017 Dec 11
48. Zhao X, Larkin T, Lauver M, Ahmad S, Ducruet A (2017) Tissue plasminogen activator mediates deleterious complement cascade activation in stroke. *e. PLoS ONE* 12(7): e0180822
49. Ishii-Watabe A, Uchida E, Mizuguchi H and Hayakawa T (2000). On the Mechanism of Plasmin-Induced Platelet Aggregation. *Biochemical Pharmacology*, Vol. 59, pp. 1345–1355
50. Majumdar M, Tarui T, Shi B, Akakura N, Ruf W, Takada Y. (2004) Plasmin-induced Migration Requires Signaling through Protease-activated Receptor 1 and Integrin $\alpha 9\beta 1$. *The Journal of Biological Chemistry*, Vol.279, No.36, pp. 37528–37534
51. Ervin AL, Peerschke EI: (2001) Platelet activation by sustained exposure to low-dose plasmin. *Blood Coagul Fibrinolysis*.; 12(6): 415– 425.
52. Godier A, Roberts I, Hunt BJ: Tranexamic acid: less bleeding and less thrombosis? *Crit Care*. 2012; 16(3): 135.
53. OBSH (2007) Making Pregnancy Safer, 2nd Regional Workshop on “Beyond the Numbers” Reviewing Maternal and Perinatal Deaths and Complications Report. Marre online date 18.08.2018:<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/107792/E89398.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
54. Cabero Roura L, Keith LG. Post-partum haemorrhage: diagnosis, prevention and management. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22 Suppl 2:38-45. doi:10.1080/14767050902860609. PubMed PMID: 19951082.
55. Dunn CJ, Goa K. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999;57:1005-32
56. Roberts I, Prieto-Merino D. Applying results from clinical trials: tranexamic acid in trauma patients. *J Intensive Care*. 2014 Oct 5;2(1):56. doi: 10.1186/s40560-014-0056-1. eCollection 2014. Review.

57. Peitsidis P, Kadir RA. TXA in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Mar;12(4):503-16. doi: 10.1517/14656566.2011.545818. Epub 2011 Feb 4. Review.
58. Hunt BJ. The current place of tranexamic acid in The management of bleeding. *Anaesthesia*. 2015 Jan;70 Suppl 1:50-3, e18. doi: 10.1111/anae.12910. Review.
59. Ortmann E, Besser MW, Klein AA. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice. *Br J Anaesth*. 2013 Oct;111(4):549-63. doi: 10.1093/bja/aet154. Epub 2013 May 9. Review.
60. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2006;108:1039–1047.
61. Eller AG, Bennett MA, Sharshiner M, et al. Maternal morbidity in cases of placenta accreta managed by a multidisciplinary care team compared with standard obstetric care. *Obstet Gynecol* 2011;117:331–337
62. Doumouchtsis SK, Papageorghiou AT, Arulkumaran S. Systematic review of conservative management of postpartum hemorrhage: What to do when medical treatment fails. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:540–547.
63. Rossi AC, Lee RH, Chmait RH. Emergency postpartum hysterectomy for uncontrolled postpartum bleeding: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2010;115:637–644.
64. Cotton BA, Guy JS, Morris JA Jr., et al. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock* 2006;26:115–121.
65. James AH, McLintock C, Lockhart E. Postpartum hemorrhage: when uterotonics and sutures fail. *Am J Hematol*. 2012 May;87 Suppl 1:S16-22. doi: 10.1002/ajh.23156. Epub 2012 Mar 19. Review.
66. Shakur-Still H, Roberts I, Fawole B, Kuti M, Olayemi O, Bello A, Huque S, Ogunbode O, Kotila T, Aimakhu C, Okunade O, Olutogyn T, Adetayo C, Dallaku K, Mansmann U, Hunt B, Pepple T, Balogun E. Effect of tranexamic acid on coagulation and fibrinolysis in women with postpartum haemorrhage (WOMAN-ETAC): a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [version 1; referees: awaiting peer review]. *Wellcome Open Res*. Published: 15 Aug 2018, 3:100 (doi: 10.12688/wellcomeopenres.14722.1cid.org/0000-0003-1596-6054
67. Kruithof EK, Tran-Thang C, Gudinchet A, et al.: Fibrinolysis in pregnancy: a study of plasminogen activator inhibitors. *Blood*. 1987; 69(2): 460–6.
68. Holmström M, Tran M, Holme P, (2012) Combined treatment with APCC (FEIBA) and tranexamic acid in patients with haemophilia A with inhibitors and in patients with acquired haemophilia A – a two-centre experience. *Haemophilia*, 18, 544–549
69. Tran H, Sorensen B, Rea C, Bjorsen S, Ueland T, Pripp A, Tjonnfjord G, Holme P (2014) Tranexamic acid as adjunct therapy to bypassing agents in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia* (2014), 20, 369–375.
70. Valentino L, Holme P. (2015) Should anti-inhibitor coagulant complex and tranexamic acid be used concomitantly? *Haemophilia*, 21, 709–714
71. Shi J, Ji H, Ren F, et al.: Protective effects of tranexamic acid on clopidogrel before coronary artery bypass grafting: a multicenter randomized trial. *JAMA Surg*. 2013; 148(6): 538–547. PubMed Abstract | Publisher Full Text
72. Weber CF, Görlinger K, Byhahn C, et al.: Tranexamic acid partially improves platelet function in patients treated with dual antiplatelet therapy. *Eur J Anaesthesiol*. 2011; 28(1): 57–62. PubMed Abstract | Publisher Full Text

73. Mezzano D, Panes O, Muñoz B, et al.: Tranexamic acid inhibits fibrinolysis, shortens the bleeding time and improves platelet function in patients with chronic renal failure. *Thromb Haemost.* 1999; 82(4): 1250–4. PubMed Abstrac

20 Materialet suplementare

- 20.1 Dokumenti i Miratimit per Studimin ETAPlaT, Komiteti i Etitkes LSHTM, Londer, Angli.
- 20.2 Dokumenti i Miratimit per Studimin ETAPlaT nga Komiteti Kombetar i Etitkes, Tirane
- 20.3 Materiale shtese 1: Flete Informative per Pacienten, Perfaqesuesin e Saj. F. 1-3
- 20.4 Materiale shtese 2: Forma e Miratimit per Pacienten, Faqe 1
- 20.5 Materiale shtese 3: Forma Miratimit per Perfaqesuesin e Pacientes, F. 1
- 20.6 Materiale shtese 4: Forma Mbledhjes te Dhenave WOMAN-ETAPlaT, F 1-3

London School of Hygiene & Tropical Medicine
Keppel Street, London WC1E 7HT
United Kingdom
Switchboard: +44 (0)20 7636 8636
www.lshtm.ac.uk



Observational / Interventions Research Ethics Committee

Ian Roberts
DPH / EPH
LSHTM

28 October 2013

Dear Professor Roberts,

Study Title: The WOMAN trial: Effect of Tranexamic Acid on Platelet Function and Thrombin Generation in a sample of participants in the WOMAN trial
LSHTM ethics ref: 6518

Thank you for your letter of 21 October 2013, responding to the Interventions Committee's request for further information on the above research and submitting revised documentation.

The further information has been considered on behalf of the Committee by the Chair.

Confirmation of ethical opinion

On behalf of the Committee, I am pleased to confirm a favourable ethical opinion for the above research on the basis described in the application form, protocol and supporting documentation as revised, subject to the conditions specified below.

Conditions of the favourable opinion

Approval is dependent on local ethical approval having been received, where relevant.

Approved documents

The final list of documents reviewed and approved by the Committee is as follows:

Document	Version	Date
LSHTM ethics application	n/a	
Protocol including Information Sheet & Consent forms for patient and representative (Albanian & English)	1.0	3 June 2013
Antenatal leaflet (English)		
Antenatal poster A4		
Investigator's brochure	3.0	01/06/2013

After ethical review

Any subsequent changes to the application must be submitted to the Committee via an E2 amendment form. All studies are also required to notify the ethics committee of any serious adverse events which occur during the project via form E4. An annual report form (form E3) is required on the anniversary of the approval of the study and should be submitted during the lifetime of the study. At the end of the study, please notify the committee via form E5.

Yours sincerely,

Professor John DH Porter
Chair
ethics@lshtm.ac.uk
<http://www.lshtm.ac.uk/ethics/>

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË
MINISTRIA E SHËNDETËSISË
KOMITETI KOMBËTAR I BIOETIKËS**

№. 200 62

Tiranë, më *11/07*/2013

Komiteti Kombëtar i Bioetikes, duke u mbështetur në kërkesën e “ **London School of Hygiene and Tropical Disease, Trials Coordinating Center** “ në cilësinë e sponsorit të studimit klinik me titull “ **Effect of Tranexamic Acid on Platelet Function and Thrombin Generation in a sample of participants in the WOMAN trial**“ në mbledhjen e mbajtur në dt *11/07*/2013 lëshon:

DHENIE MIRATIMI

1. I jepet miratimi porositësit të studimit klinik me titull: “ **Effect of Tranexamic Acid on Platelet Function and Thrombin Generation in a sample of participants in the WOMAN trial**“ për fillimin e studimit, sipas kushteve të paraqitura në protokollin përkatës.
2. Miratimi sipas pikës 1 përfshin:
 - **Vendi i studimit:** Spitali Universitar Obstetrik-Gjinekologjik ”Koço Gliozheni”, Tiranë
 - **Përgjegjës për gjithë studimin:** Ian Roberts
 - **Investigator Kryesor:** Dr. Kastriot Dallaku
 - **Kohëzgjatja e studimit:** Sipas protokollit
 - **Numri i subjekteve që planifikohen të përfshihen:** Rreth 130
3. Studimi klinik intervencionist i Fazës IV, sipas pikës 2, duhet të zhvillohet në pajtim me Deklaratën e Helsinkit mbi të drejtat e subjektit të përfshirë në studim.
4. Udhëzohet porositësi i studimit që në përfundim të studimit të njoftojë me shkrim KKBE, si dhe të paraqesë një raport për rezultatet e studimit.
5. Komiteti Kombëtar të Bioetikës duke dhënë miratimin gjithashtu rezervon të drejtën që pas informimit paraprak të investigatorit kryesor, të mund të inspektojë/monitorojë studimin në të gjithë hallkat e tij.

ARSYETIMI

Më dt. 01/02/2013, për llogari të “**London School of Hygiene and Tropical Disease, Trials Coordinating Center**“ porosites i studimit klinik intervencionist me titull “**Effect of Tranexamic Acid on Platelet Function and Thrombin Generation in a sample of participants in the WOMAN trial**“, investigatori kryesor, Kastriot Dallaku, paraqiti kërkesën dhe dokumentacionin përkatës për miratimin e këtij studimi.

Në mbledhjen e Komitetit Kombëtar të Etikës së mbajtur në dt. 11/02/2013 është shqyrtuar kërkesa e sipërpërmendur e kërkuesit dhe materialet lidhur me të dhe është dhënë mendimi pozitiv për fillimin e mbledhjes së të dhënave në kuadër të këtij studim .

Komiteti Kombëtar i Etikës konstatoi se janë përmbushur të gjitha kushtet për lëshimin e miratimit të studimit klinik intervencionist me titull “**Effect of Tranexamic Acid on Platelet Function and Thrombin Generation in a sample of participants in the WOMAN trial**“

Në mbledhjen e Komitetit Kombëtar të Etikës të mbajtur më dt. 11/02/2013, ishin të pranishëm:

Emër Mbiemër	pozicioni	Profesioni	I pranishëm
Genç Sulçebe	Kryetar	Imunolog	Po
Ledina Mandia	Zv/Kryetare	Juriste	Po
Enver Roshi	Anëtar	Epidemiolog	Po
Artan Goda	Anëtar	Kardiolog	Po
Alfred Priftanji	Anëtar	Alergolog	Po
Myftar Barbullushi	Anëtar	Nefrolog	Po
Mentor Petrela	Anëtar	Neurokirurg	Po
Anastas Suli	Anëtar	Psikiatër	Po
Leonard Deda	Anëtar	Farmakolog	Po
Nevi Pasko	Anëtar	Nefrologe	Po
Petrit Bare	Anëtar	Kardiolog	Po

Për KKE

Kryetari

Prof. GENÇ SULÇEBE

LARDBRATËRI I SHËNËT
I IMMUNOLOGJISË SHEF
PROF. DR. GENÇ SULÇEBE

Flete Informative per Pacienten dhe Perfaqesuesin e Saj

Dr. Kastriot Dallaku, Spitali Universitar Obstetrik Gjinekologjik Koço Gliozheni,
Blv. Bajram Curri, Tirane, Albania Tel. +355 6920 54212, Email: kastriotdallaku@yahoo.com

FLETË INFORMATIVE PËR PACIENTEN E PËRFAQËSUESIN (IT) E SAJ (STUDIMI PËR FEMRAT) WOMAN TRIAL DHE WOMAN-ETAPLAT

TITULLI I STUDIMIT:

(1) Acidi traneksamik për trajtimin e hemorragjisë së paslindjes: Një studim ndërkombëtar, i randomisuar, dyfish i verber, placebo dhe i kontrolluar.

(2) WOMAN-ETAPLaT – Efekti i Acidit Traneksamik ne funksionin trombotik dhe gjenerimin e trombine, ne nje pjese te pacienteve te Studimit per FEMRAT.

NUMRI I QENDRES SE STUDIMIT: 001

VERSIONI I FLETËPALOSJES: VERSIONI 1.1 DATA: 3 qershor 2013

Ky spital po merr pjesë në një studim kërkimor ndërkombëtar, për të gjetur mënyra për të përmirësuar trajtimin e femrave që kanë gjakrrjedhje të rëndë pas lindjes së fëmijës.

(1) Ne dëshirojmë t'ju ftojme që të merrni pjesë në këtë studim.

(2) Në këtë studim jeni përfshirë kur keni qenë në një gjendje shumë të rëndë dhe ne dëshirojmë që të vazhdoni të merrni pjesë.

(3) Si përfaqësues i pacientes, ju kërkohet që të merrni një vendim në emër të saj.

(Ju lutemi të rrethoni atë zgjedhje që është e aplikueshme)

Mjeku i studimit tashmë ka kontrolluar për të siguruar që ju/pacientja jeni e përshtatshme nga ana mjekësore për këtë hulumtim dhe ju kërkohet që të merrni një vendim, nëse ju/pacientja mund të përfshiheni në këtë studim.

Kjo fletushkë ju jep të dhëna për këtë studim, duke përfshirë këtu arsyet se përse po bëhet ky studim, si dhe rreziqet dhe përfitimet e pjesëmarrjes në të.

JU LUTEMI TË LEXONI ME KUJDES INFORMACIONIN E SHËNUAR MË POSHTË DHE DREJTOJINI
MJEKUT OSE MAMISË QË KUJDESET PËR JU, NDONJË PYETJE QË MUND TË KENI.

1) Cili është qëllimi i këtij studimi?

Në këtë spital, gratë që kanë gjakrrjedhje shumë të rëndë pas lindjes së fëmijës (gjithashtu njihet me emrin **hemorragji e paslindjes**) marrin trajtimet e disponueshme më të mira. Qëllimi i këtij studimi kërkimor është që të shikojë nëse ka ndonjë trajtim më të mirë për femrat që kanë gjakrrjedhje të rëndë pas lindjes së fëmijës. Ne shpresojmë që trajtimi (**acidi traneksamik**) do të ndihmojë gjakun që të mpikset më shpejt, dhe në këtë mënyrë të pakësojë sasinë e gjakut të humbur dhe të zvogëlojë nevojën për transfuzion gjaku dhe trajtime të tjera.

Por është gjithashtu e mundur që trajtimi në këtë studim të krijojë mpiksje gjaku aty ku nuk është e nevojshme dhe meqenëse ilaçi nuk përdoret rregullisht pas lindjes së fëmijës, ne akoma nuk i dimë të gjitha efektet anësore të mundshme. Ne shpresojmë që të arrijmë të zbulojmë që trajtimi do të ketë më tepër të mira sesa dëme, por akoma nuk e dimë këtë gjë.

2) Përse po bëhet ky hulumtim?

Hemorragjia e paslindjes mund të jetë një gjendje shëndetësore mjaft e rëndë dhe ngandonjëherë për të kontrolluar gjakrrjedhjen është e nevojshme të bëhet operacion. Me mijëra femra në mbarë botën vdesin çdo vit nga kjo sëmundje dhe është e rëndësishme të gjenden mënyra më të mira për të kontrolluar gjakrrjedhjen e tepërt pas lindjes së fëmijës.

Acidi traneksamik shpeshherë përdoret për të ulur gjakrrjedhjen pas operacioneve të mëdha si p.sh., operacionet e zemrës. Disa femra që kanë gjakrrjedhje të rëndë të menstruacioneve (perioda) përdorin

gjithashtu acidin traneksamik. Ky studim për FEMRAT po zhvillohet për të parë nëse acidi traneksamik mund të ulë gjakrrjedhjen tek femrat që kanë gjakrrjedhje pas lindjes.

3) Përse jeni përfshirë ju?

Mjeku juaj ju ka diagnostikuar me hemorragji të paslindjes. Mjeku juaj ka kontrolluar që jeni e përshtatshme për këtë studim, por është në dorën tuaj nëse vendosni të merrni pjesë apo jo.

4) Kush po e bën këtë studim dhe kë mund të telefononi nëse keni ndonjë pyetje ose ndonjë problem?

Dr Kastriot Dallaku është mjeku përgjegjës për këtë studim në këtë spital, ne bashkepunim me grupin kryesor të studimit: Profesor Orion Gliozheni, Dr Ilir Tasha dhe Dr Saimir Cenameri. Ky studim koordinohet nga mjekë dhe një grup studimi në Shkolla Shendetsis dhe Mjekësise Tropikale në Londër (Universiteti i Londrës). Nëse keni ndonjë pyetje mund të kontaktoni me mjekun tek:

Adresa	Spitali Universitar Obstetrik Gjinekologjik Koço Gliozheni, Tirane, Shqipëri
Telefoni	+355 6920 54212

Mund të vizitoni lirisht faqen e internetit të këtij eksperimenti, për të qenë në dijeni për zhvillimin e mëtejshëm të këtij eksperimenti: www.thewomantrial.Lshtm.ac.uk

5) Një paciente nuk mund të jetë në këtë studim, nëse:

- Mjeku mendon se ka një arsye të caktuar se përse acidi traneksamik **nuk duhet** dhënë aspak.
- Mjeku mendon se ka një arsye të caktuar se përse **duhet** dhënë acidi traneksamik.
- Pacientja nuk është në moshë të rritur.

6) Çfarë do të ndodhë/ka ndodhur gjatë këtij studimi?

Do t'ju jepen të gjitha trajtimet e zakonshme në raste urgjence për gjakrrjedhje të rëndë pas lindjes së fëmijës, duke përfshirë këtu dhe lëngje për të zëvendësuar gjakun që keni humbur. Do t'ju jepet gjithashtu ose një dozë acidi traneksamik ose placebo (solucion fiziologjik, që nuk përmban acid traneksamik). Kjo dozë do t'ju jepet me anë të një injeksioni në venë. Nëse pas rreth 30 minutash keni akoma gjakrrjedhje, ose nëse gjakrrjedhja ndalon dhe fillon përsëri brenda 24 orëve pas dozës së parë, mund t'ju jepet një dozë e dytë e ngjashme. Nuk do t'ju bëhen më tepër se dy injeksione për këtë studim.

Juve do tju merren dy mostra gjaku për analiza nga venat nepermjet nje age. Mostra e pare do te merret para se tju administrohet mjekimi i studimit, dhe mostra e dyte e gjakut do tju merret tridhete deri gjashtedhete minuta me vone. Ju nuk do te paguani per analizat qe do te kryhen nga gjaku i ketyre dy mostrave.

Ne nuk e dimë nëse dhënia e acidit traneksamik pas marrjes së të gjithë trajtimeve të tjera do të ndihmojë apo jo, kështu që gjysma e femrave në këtë studim do të marrin acid traneksamik dhe gjysma tjetër do të marrë një bar inaktiv. Zgjedhja se cilin trajtim do të merrni, bëhet tërësisht me zgjedhje të rastësishme dhe do të keni një mundësi të barabartë për të marrë ndonjërin prej tyre. As ju, as mjeku që ju mjekon nuk do të dini se cilin trajtim do të merrni. Ky informacion mbahet në një listë mirëbesimi në një vendndodhje të pavarur në Londër. Studimi nuk përfshin teste të mëtejshme, por mjeku/mamia juaj do të dërgojë disa detaje të shkurtra për trajtimin dhe shërimin tuaj pranë Qendrës së Koordinimit në Londër. Ata do të dërgojnë gjithashtu disa informacione për shëndetin e bebes/bebeve tuaja. Nëse pas daljes nga spitali dhe deri në 42 ditë pas trajtimit do t'ju shfaqet ndonjë problem mjekësor, ju lutemi të lajmëroni mjekun emrin e të cilit e gjeni të shënuar në këtë formë. Ky informacion do të përdoret në mirëbesim të plotë nga njerëzit që punojnë në këtë studim dhe nuk do të shpërndahet aspak në asnjë lloj rrethane.

7) Cilat janë rreziqet e mundshme të pjesëmarrjes në këtë studim?

Acidi traneksamik NUK është një ilaç i ri dhe përdoret gjerësisht për të ulur gjakrrjedhjen në gjendje të tilla shëndetësore si p.sh., në kirurgjinë madhore të zemrës. Nuk ka asnjë provë vendimtare të ndonjë efekti të rëndë anësor me përdorim të shkurtër kohor. Por trajtimi i studimit mund të shkaktojë mpiksje të gjakut aty ku nuk nevojitet dhe meqenëse ilaçi nuk përdoret rregullisht pas lindjes së fëmijës, ne nuk i dimë të gjitha efektet anësore të mundshme. Mjeku juaj do t'ju raportojë organizatorëve të këtij eksperimenti për ndonjë problem të paparashikuar që mund t'ju dalë.

8) Cilat janë përfitimet e mundshme të pjesëmarrjes në këtë studim?

Ne shpresojmë që acidi traneksamik do të mund të ndihmojë për të ulur humbjen e gjakut. Njohuritë që fitojmë nga ky studim do të ndihmojë në të ardhmen femrat me hemorragji të paslindjes në mbarë botën.

9) Çfarë të dhënash mbajmë në mënyrë private?

Të gjithë informacionin për ju, si dhe shkaku i gjakrrjedhjes pas lindjes së fëmijës, do të mbahen në mënyrë private. Të vetmit njerëz që do të lejohen t'ju shikojnë të dhënat do të jenë mjekët që po drejtojnë këtë studim, punonjësit në Qendrën e Koordinimit dhe organet rregulluese që kontrollojnë që studimi po zhvillohet ashtu siç duhet. Qendra e Koordinimit të Eksperimentit mund të dojë të marrë ose kopjojë disa dokumenta të eksperimentit, të cilat do të kenë emrin tuaj dhe këtu do të përfshihet Formulari i Miratimit i nënshkruar. Kjo do t'ju ndihmojë ata që të sigurojnë se ky eksperiment po zhvillohet ashtu siç duhet. Të dhënat tuaja do të mbeten në mirëbesim dhe do të mbahen në një vend të sigurtë magazinimi në Qendrën e Koordinimit të Eksperimentit.

Të dhënat tuaja në mirëbesim do të mbahen të ndara më vete nga të dhënat e eksperimentit dhe do të shkatërrohen brenda pesë vitesh pas mbarimit të eksperimentit. Ne do t'ju publikojmë rezultatet e studimit në një revistë mjekësore, në mënyrë që mjekë të tjerë të përfitojnë nga kjo njohuri, por të dhënat tuaja personale NUK do të përfshihen dhe nuk do të ketë asnjë mënyrë ku ju mund të identifikoheni.

10) A mund të ndërroni mendje për pjesëmarrjen në studim?

Mund të tërhiqeni kur të doni nga ky studim në çfarëdo lloj kohe. Duhet të thoni për shembull "Kam vendosur që nuk dua të jem më në këtë studim". Ne shpresojmë që do të na lejoni t'ju përdorim të dhënat se si kaluat, por nëse nuk dëshironi që ne t'ju përdorim, ju lutemi t'ju thoni mjekut.

11) Ç'gjë tjetër ju nevojitet të dini?

- Në ato raste kur diçka nuk shkon siç duhet dhe lëndoheni gjatë këtij studimi, Shkolla për Higjenën dhe Mjekësinë Tropikale në Londër që po organizon këtë studim do të jetë përgjegjëse për ato kërkesa që kanë të bëjnë me dëmet jo-neglizhuese që kanë rrjedhur si rezultat i pjesëmarrjes në këtë studim.
- Ne do t'ju kërkojmë të nënshkruani më vete një formular miratimi dhe do t'ju japim të mbani një kopje të këtij formulari. Mund ta mbanigjithashtukëtëfletushkë me informacione.
- Ky studim është rishikuar dhe miratuar nga Komiteti i Etikës Studimore.

12) Çfarë ndodh më pas?

Nëse pas daljes nga spitali dhe deri në 42 ditë pas lindjes së fëmijës do t'ju shfaqet ndonjë problem, ne patjetër që duam të dimë për të. Do t'ju jepet një kartë me detajet e kontaktit të mjekut të studimit në këtë spital, të cilën duhet ta mbani në një vend të sigurtë dhe t'ju tregoni kujtdo që mund t'ju mjekojë për ndonjë sëmundje.

Nëse dëshironi të keni një kopje të rezultateve përfundimtare të këtij studimi, ju lutem të lajmëroni mjekun e studimit dhe ai/ajo do të sigurojë që të merrni një kopje kur të publikohet.

Forma e Miratimit per Pacienten

Dr. Kastriot Dallaku, Spitali Universitar Obstetrik Gjinekologjik Koço Gliozheni,
Blv. Bajram Curri, Tirane, Albania Tel. +355 6920 54212, Email: kastriotdallaku@yahoo.com

FORMULARI I MIRATIMIT PËR PACIENTEN WOMAN TRIAL AND WOMAN-ETAPLAT (STUDIMI PËR FEMRAT)

TitulliStudimit: (1) Aciditraneksamikpërtrajtimin e hemorragjisësëpaslindjes: Njëstudimndërkombëtar, irandomisuar, dyfishiverber, placebo dheikontrolluar. (2) WOMAN-ETAPlaTEfektiiAciditTranexamiknefunksionintrombocitardhegjenerimin e trombines, ne njepjesetepacienteveteStudimit per FEMRAT.

Numri i kodit të spitalit	001	EmriInvestigatoritKryesorlokal	Dr.Kastriot Dallaku			
Numriidentifikimittëspitalitëpacientes		Numrirandomisimit				
Emriipacientes			KUTI		PAKO	

Versioni Numër: 1.1 / Data e versionit: 3 qershor 2013

JU LUTEMI TË VINI INICIALET NË KUTI

- Unë konfirmoj që e kam lexuar dhe e kuptoj fletushkën me informata, Versioni Numër 1, data e versionit 3 qershor 2013 për studimin e lartpërmendur dhe kam pasur mundësi të bëj pyetje.
- Unë e kuptoj që pjesëmarrja ime është në mënyrë vullnetare dhe se jam e lirë të heq dorë në çfarëdo lloj kohe, pa dhënë ndonjë arsye dhe kështu pa patur ndikim në kujdesin tim shëndetësor dhe as në të drejtat e mia ligjore.
- Unë e kuptoj që individë përgjegjës që përfshihen në këtë studim mund të shikojnë pjesë të shënimeve të mia mjekësore dhe të bebes/bebeve të mia. Unë i jap leje këtyre individëve që t'i shikojnë këto regjistrime.
- Unë jap leje që një kopje e këtij formulari miratimi, që përmban të dhënat e mia personale, të vihet në dispozicion të Qendrës së Koordinimit të Eksperimentit në Londër vetëm për qëllime vëzhgimi.
- Unë jap leje që mjeku im personal të marrë informata në lidhje me pjesëmarrjen time në këtë eksperiment.
- Unë jam dakord të marr pjesë në studimin e lartpërmendur, studimi për FEMRAT (WOMAN trial dhe WOMAN-ETAPlaT).

Emri i pacientes

Data

Nënshkrimi / Shenja e gishtit të madh ose shenjë tjetër (nëse nuk mund të nënshkruajë)

Emri i personit që merr miratimin

Data

Nënshkrimi

Emri investigatorit Kryesor lokal

Data

Nënshkrimi

(Dëshmitari vetëm nëse është e nevojshme) Pacientja nuk është në gjendje të nënshkruajë dhe si dëshmitar unë konfirmoj që pacientes i janë dhënë të gjitha informatat për këtë eksperiment dhe ajo ka dhënë miratimin e saj me fjalë për të marrë pjesë.

Emri i dëshmitarit

Data

Nënshkrimi

Originali të mbahet në dosjen e studimit të hulumtuesit, 1 kopje për pacienten, 1 kopje të mbahet në regjistrimet e spitalit për pacienten.

Forma e Miratimit per Perfaqesuesin e Pacientes

Dr. Kastriot Dallaku, Spitali Universitar Obstetrik Gjinekologjik Koço Gliozheni,
Blv. Bajram Curri, Tirane, Albania. Tel. +355 6920 54212, Email: kastriotdallaku@yahoo.com

FORMULARI I MIRATIMIT PËR PËRFAQËSUESIN E PACIENTES STUDIMI PËR FEMRAT

Titulli i studimit: 1) Aciditraneksamikpër trajtimin e hemorragjisë së paslindjes: Njëstudim ndërkombëtar, i randomisuar, dyfish i verber, placebo dhe i kontrolluar. (2) WOMAN-ETAPlaT – efekti i Acidit Traneksamik në funksionin trombotik dhe gjenerimin e trombinës, në një pjesë të pacientëve të Studimit për FEMRAT.

Numri i kodit të spitalit	001	Emri i investiguesit kryesor lokal	Dr. Kastriot Dallaku												
Numri i identifikimit të spitalit të pacientes		Numri i Randomisimit	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="3">KUTI</td><td colspan="3">PAKO</td></tr></table>							KUTI			PAKO		
KUTI			PAKO												
Emri i pacientes															
Emri i përfaqësuesit		Lidhja e përfaqësuesit me pacienten													

Versioni Numër: 1.1 / Data e versionit: 3 qershor 2013

JU LUTEMI TË VINI INICIALET NË KUTI

Unë konfirmoj që e kam lexuar dhe e kuptoj fletën informative, Versioni Numër 1.1, data e versionit 3 qershor 2013, për studimin e lartpërmendur dhe kam pasur mundësi të bëj pyetje.

Unë konfirmoj që nuk di ndonjë arsye se përse kjo paciente do të kishte kundërshtuar të merrte pjesë në këtë studim.

Unë e kuptoj që pjesëmarrja ime është në mënyrë vullnetare dhe se jam i/e lirë të heq dorë në çfarëdo lloj kohe, pa dhënë ndonjë arsye dhe pa patur ndikim në kujdesin shëndetësor të pacientes dhe as në të drejtat e saj ligjore.

Unë e kuptoj që individë përgjegjës që përfshihen në këtë studim mund të shikojnë pjesë të shënimeve mjekësore të pacientes dhe të bebes/bebeve të saj. Unë i jap leje këtyre individëve që t'i shikojnë këto shënime.

Unë jap leje që një kopje e këtij formulari miratimi, që përmban të dhënat e mia personale, të vihet në dispozicion të Qendrës së Koordinimit të Eksperimentit në Londër vetëm për qëllime vëzhgimi.

Unë jap leje që mjeku personal i pacientes të marrë informacionin lidhur me pjesëmarrjen e saj në këtë eksperiment.

Unë jam dakord që pacientja e lartpërmendur të marrë pjesë në studimin për FEMRAT (WOMAN trial dhe WOMAN-ETAPlaT).

Nënshkrimi / shenja e gishtit të madh ose shenjëtjetër e përfaqësuesit (nëse nuk mund të nënshkruajë)

Data

Emri i personit që merr miratimin

Data

Nënshkrimi

Emri i investiguesit kryesor lokal

Data

Nënshkrimi

(Dëshmitari vetëm nëse është e nevojshme) Përfaqësuesi nuk është në gjendje të nënshkruajë dhe si dëshmitar unë konfirmoj që përfaqësuesit i janë dhënë të gjitha informatat për këtë eksperiment dhe ai/ajo ka dhënë miratimin e tij/saj me fjalë për të marrë pjesë.


Emri i dëshmitarit

Data

Nënshkrimi

Originali të mbahet në dosjen e studimit të hulumtuesit, 1 kopje për përfaqësuesin, 1 kopje të mbahet në dokumentet e spitalit për pacienten.

Forma e Mbledhjes te Dhenave per WOMAN-ETAPlaT – Faqe 1

	WOMAN–ETAPlaT DATA COLLECTION FORM The effect of TXA on platelet function and thrombin generation in patients randomised to the WOMAN trial.
	PLEASE ENSURE ALL RELEVANT INFORMATION BELOW IS CONTAINED IN THE MEDICAL RECORDS.

BASELINE DATA

1. Hospital code		2. Patient's initials (first name / last name)		
3.1 Parity (circle one)			NULIPARA	MULTIPARA
3.2.1 Maternal height	meters	3.2.2 Maternal weight		Kg
3.3 Gestational Age at birth				weeks
3.4 Birth Weight (BW) of fetus		grams	2 nd fetus if twins	grams
3.5 Any concomitant diseases of pregnancy? (circle YES or NO on each line)	I	Preeclampsia	YES	NO
	ii	Infection (chorioamnionitis)	YES	NO
	lii	Diabetes	YES	NO
	lv	Placental abruption	YES	NO
	V	Other (if yes, describe below)	YES	NO
3.5.1 Describe 3.5v (if yes):				
3.6 Any pre-existing maternal disease? (circle YES or NO on each line)	I	Anaemia	YES	NO
	ii	Any cardiac disease	YES	NO
	lii	Renal disease	YES	NO
	lv	Current treatment with antithrombotic drugs	YES	NO
	V	History of previous thromboembolism	YES	NO
	Vi	Any haemoglobinopathy	YES	NO
	Vii	Previous PPH	YES	NO
	viii	Other (if yes, describe below)	YES	NO
3.6.1 Describe 3.6vii (if yes):				
3.7 Use of anesthesia(circle one answer)		GENERAL	SPINAL	EPIDURAL NONE
3.8 Additional doses of uterotonics given? (circle)				YES NO
3.9 Labour induction / augmentation (circle)				YES NO
3.10 Total duration of labour – 1 st (active phase), 2 nd and 3 rd stage of labour			1 st (HH)	2 nd (MM) 3 rd (MM)
4. Eligible for WOMAN trial	YES	NO	5. Time of venous blood sample	HH MM
6. Routine lab samples prepared for analyses (circle)	YES	NO	NOTE: Results to be printed off and both electronic output and pdf to be transferred to TCC.	
7. Any treatment which can affect Platelet Function (PF), TGA, Fibrinogen, D-Dimer, FV and FVIII levels (circle)			YES	NO eg heparin, aspirin, vitamin K, protamin

RANDOMISATION AND FIRST TREATMENT INFORMATION

Please enter on the form as processes are completed

8. Insert randomisation number here	BOX					PACK		
-------------------------------------	-----	--	--	--	--	------	--	--

9. Date of randomisation	DD	MM	YYYY	12. Time of Randomisation	HH	MM
10. Time first dose given					HH	MM

Forma e Mbledhjes te Dhenave per WOMAN-ETAPlaT – Faqe 2

POST TREATMENT DATA

Please complete immediately after second blood sample is collected.

11. Time of post treatment venous blood sample	HH	MM	12. Second dose given		YES	NO
13. Any treatment which can affect PF, TGA, Fibrinogen, D-Dimer, FV & FVIII, given between samples 1 and 2?	YES	NO	eg heparin, aspirin, vit. K, protamine			
14. Any Adverse Event directly associated with the WOMAN-ETAPlaT Study?	YES	NO	If yes, report using WOMAN trial Adverse Event reporting procedure			
15. Any technical problem with sampling or analysis of venous blood?	YES	NO	If yes describe in box 15.1 below			
15.1 Describe 15 (if yes):						
16. Name of person completing this data form			17. Date			
18. Signature						

Forma e Mbledhjes te Dhenave per WOMAN-ETAPlaT – Fage 3

The following data will be collected directly as electronic output from the test analysers for upload to the database. This is to show the data fields which will be collected. NO MANUAL ENTRY OF DATA REQUIRED.

BASELINE RESULTS OF ANALYSES Please print off pdf and electronic file output and transfer to the TCC.

19. Multiplate® analyser	i	Date of analysis	DD	MM	YYYY	Time of analysis	HH	MM
		Multiplate test	Area Under Curve (U)		Aggregation (AU)		Velocity (AU/min)	
	ii	ADP test						
	iii	TRAP test						
20. Thrombin Generation Assay (TGA)	i	Date of analysis	DD	MM	YYYY	Time of analysis	HH	MM
	ii	Lag Time					min	
	iii	Time to peak					min	
	iv	Peak					nM	
	v	ETP					nM*min	
21. Coagulation parameters	i	Date of analysis	DD	MM	YYYY	Time of analysis	HH	MM
	ii	Fibrinogen					mg/dL	
	iii	D-Dimer					mg/L	
	iv	Coagulation Factor V					%	
	v	Coagulation Factor VIII					%	
	vi	Coagulation Factor vW					%	

FOLLOW-UP RESULTS OF ANALYSES Please print off pdf and electronic file output and transfer to TCC.

22. Multiplate® analyser	i	Date of analysis	DD	MM	YYYY	Time of analysis	HH	MM
		Multiplate test	Area Under Curve (U)		Aggregation (AU)		Velocity (AU/min)	
	ii	ADP test						
	iii	TRAP test						
23. Thrombin Generation Assay (TGA)	i	Date of analysis	DD	MM	YYYY	Time of analysis	HH	MM
	ii	Lag Time					min	
	iii	Time to peak					min	
	iv	Peak					nM	
	v	ETP					nM*min	
24. Coagulation parameters	i	Date of analysis	DD	MM	YYYY	Time of analysis	HH	MM
	ii	Fibrinogen					mg/dL	
	iii	D-Dimer					mg/L	
	iv	Coagulation Factor V					%	
	v	Coagulation Factor VIII					%	
	vi	Coagulation Factor vW					%	

ROUTINE LABORATORY PARAMETERS Please print off pdf and electronic file output and transfer to TCC.

	(a) Before delivery			(b) After delivery		
25. Date of analysis	DD	MM	YYYY	DD	MM	YYYY
26. Time of analysis	HH		MM	HH		MM
27. White blood cells (Leu)			$10^3/\mu\text{L}$			$10^3/\mu\text{L}$
28. Red blood cells (Er)			$10^6/\mu\text{L}$			$10^6/\mu\text{L}$
29. Haemoglobine (Hb)			g/dL			g/dL
30. Haematocrit (Hct)			%			%
31. Platelets (Plt)			$10^3/\mu\text{L}$			$10^3/\mu\text{L}$
32. Mean Platelet Volume (MPV)			μm^3			μm^3