

مروری بر یافته‌های جدید در خصوص "استراتژی" انتقال خون در بیماران سوختگی شدید آستانه بهینه هموگلوبین برای شروع انتقال خون در بیماران سوختگی چیست؟

دکتر کامران اسعدی*، دکتر سید حمید صالحی**، دکتر علی احمد آبادی***، دکتر علی اکبر جعفریان****

چکیده:

کم خونی حاد در بیماران سوختگی شدید یک اتفاق شایع است. اغلب این بیماران در طول درمان سوختگی حاد نیازمند دریافت خون هستند. انتقال خون ممکن است با عواض جدی در این بیماران همراه شود. در انتقال خون در بیماران سوختگی شدید باید آستانه بهینه‌ای را در نظر گرفت که با کمترین عارضه همراه بوده و اثرات سوء بر عاقبت بیماری نداشته باشد. در طول سال‌های اخیر چند کارآزمایی بالینی در مورد مقایسه دو استراتژی انتقال خون آزادانه (9 تا 10 گرم در دسی لیتر) و محدود شده سطح هموگلوبین (7 تا 8 گرم در دسی لیتر) در بیماران سوختگی شدید انجام شده است. طبق نتایج این مطالعات کاربرد استراتژی انتقال خون محدود شده در مقایسه با انتقال خون آزادانه در بیماران سوختگی شدید، میزان مرگ، مدت اقامت بیمارستانی، طول بستری در بخش مراقبت‌های و میزان شیوع عفونت خون را افزایش نداده است و سبب کاهش تعداد دفعات دریافت خون و در نتیجه کاهش احتمال عوارض ناشی از آن و هزینه‌ها خواهد شد.

واژه‌های کلیدی: سوختگی شدید، استراتژی انتقال خون، عاقبت

زمینه و هدف

استخوان، تخریب گلبول‌های قرمز در اثر همولیز و از دست دادن خون به دلیل تعویض پانسمان‌ها و خونگیرهای مکرر می‌باشد.¹ برای جبران کم خونی بیماران تا این تاریخ تنها روش ممکن انتقال خون می‌باشد. با تجویز خون اکسیژن

کم خونی حاد در طول درمان سوختگی‌های شدید یک اتفاق شایع است و عوامل متعدد سبب آن می‌شود. مهمترین علل کم خونی در این بیماران مداخلات متعدد جراحی (دبریدمان‌ها)، اختلالات تغذیه‌ای، کاهش عملکرد مغز

نویسنده پاسخگو: دکتر سید حمید صالحی

تلفن: 88772030

E-mail: hamidsalehi64@gmail.com

* دانشیار گروه جراحی پلاستیک، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت فاطمه

** استاد گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، مرکز تحقیقات سوختگی

*** استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مرکز تحقیقات انکولوژی جراحی

**** دانشیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان شهید مطهری

تاریخ وصول: 1398/09/01

تاریخ پذیرش: 1399/01/05

حمایت نمی‌کند. از آن زمان در بیشتر دستورالعمل‌های انتقال خون توصیه شد که می‌توان انتقال خون را در یک دامنه گسترده تر از هموگلوبین از (7 تا 10 گرم در دسی لیتر) انجام داد. در واقع با ارزیابی شرایط بالینی بیماری فعلی و بیماری‌های زمینه‌ای بیماران حتی در صورت امکان شروع انتقال خون را با سطوح پایین‌تر هموگلوبین انجام داد.⁷

در طول سال‌های اخیر در مطالعات کارآزمایی بالینی متعددی مقایسه دو استراتژی انتقال خون آزادانه و محدود شده انجام شده است. جامعه بانک‌های خون آمریکا در سال 2012 بر اساس یک مطالعه مروری نظام‌مند توصیه کرد که استراتژی انتقال خون محدود شده در بیماران بستری با علائم بالینی پایدار در نظر گرفته شود.⁸

مطالعات کارآزمایی بالینی مرتبط با تعیین سطح بهینه هموگلوبین برای شروع انتقال خون

در یک مطالعه مرور نظام‌مند که توسط Carson و همکارانش در سال 2016 انجام شد، پس از جستجو بیش از 5000 مقاله فقط تعداد 31 مطالعه کارآزمایی بالینی با کیفیت بالا در خصوص مقایسه دو استراتژی انتقال خون آزادانه و محدود شده واجد صلاحیت تشخیص داده شد. این مطالعات جمعیت‌های متفاوتی از بیماران (12587 بیمار) شامل بیماران ارتوپدی، ترومایی، قلبی - عروقی، سرطانی و بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه را شامل می‌شدند، اما هیچ یک از آنها در مورد بیماران سوختگی انجام نشده بود.⁹ بر اساس نتایج این مطالعه استراتژی انتقال خون محدود شده (سطح هموگلوبین 7 تا 8 گرم در دسی لیتر) سبب کاهش تا 43 درصد دریافت خون در بیماران شد. در ضمن هیچگونه شواهدی بدست نیامد که استراتژی انتقال خون محدود شده باعث افزایش مرگ و عوارض در مقایسه با روش انتقال خون آزادانه می‌گردد.

این یافته‌ها شواهد علمی خوبی فراهم کرد تا از تجویز خون در بیماران با سطح هموگلوبین 7 تا 8 گرم در دسی لیتر اجتناب کرد. البته باید در نظر داشت که بر اساس نتایج مطالعات انجام شده فوق هنوز شواهد کافی در خصوص سلامت کاربرد روش انتقال خون محدود شده در برخی از بیماران مثل مراحل حاد سکته‌های قلبی و مغزی، بیماری‌های بدخیم خون، ترومبوستوپنی و بیماران با خونریزی فعال و علائم ناپایدار وجود ندارد.⁹

مورد نیاز نسوج توسط گلوبول‌های قرمز فراهم می‌شود. در برخی گزارش‌ها میانگین تعداد موارد انتقال خون در بیماران با سوختگی 40 درصد حداقل 11 واحد خون بوده است.² به هرحال انتقال خون و محصولات آن می‌تواند سبب عوارض جانبی و حتی خطرات جدی شامل احتمال انتقال عفونت‌ها، تضعیف سیستم ایمنی، آسیب حاد ریوی مرتبط با انتقال خون، واکنش‌های آلرژیک و همولیز شدید ناشی از نامتجانس بودن خون بین دهنده و گیرنده شود.³

در برخی مطالعات گزارش شده است که افزایش تعداد دفعات انتقال خون به عنوان یک فاکتور مستقل با افزایش خطر سپتی سمی و حتی مرگ در بیماران سوختگی همراه بوده است.^{4,5} با توجه به مطالب فوق فواید اصلاح کم خونی را باید در برابر خطرات احتمالی انتقال خون در نظر داشت و سطحی از هموگلوبین و یا هماتوکریت را به عنوان آستانه شروع تجویز خون تعیین کرد که بدون تأثیر منفی بر عاقبت بیماران، سبب کاهش عوارض جانبی انتقال خون نیز گردد. در طی مطالعات متعدد کارآزمایی بالینی و در جمعیت‌های متفاوتی از بیماری‌ها دو روش متمایز انتقال خون شامل انتقال خون آزادانه (Liberal Transfusion) و روش انتقال خون محدود شده (Restrictive Transfusion) با یکدیگر مقایسه شده‌اند. در روش کلاسیک یا همان انتقال خون آزادانه شروع تجویز خون با سطح هموگلوبین 9 تا 10 گرم در دسی لیتر می‌باشد. حال آنکه در روش انتقال خون محدود شده فقط وقتی که سطح هموگلوبین به حدود (7 تا 8 گرم در دسی لیتر) برسد، انتقال خون انجام خواهد شد. هدف از این مطالعه آن است تا با بررسی و مرور مطالعات کارآزمایی بالینی انجام شده در سال‌های اخیر اثرات دو استراتژی انتقال خون آزادانه و محدود شده را در درمان و عاقبت بیماران سوختگی شدید با یکدیگر مقایسه کنیم. برای این مطالعه، کارآزمایی‌های بالینی واجد صلاحیت ثبت شده در پایگاه‌های معتبر داده‌های علمی شامل MEDLINE و Web of Science مورد استفاده قرار گرفت.

تاریخچه

برای اولین بار قانون 10/30 برای شروع تجویز خون توسط Adams و Lundy در سال 1942 پیشنهاد شد.⁶ در کنفرانس سال 1988 انجمن ملی بهداشت آمریکا اعلام کرد که شواهد علمی از یک معیار واحد برای انتقال خون

سوختگی‌های 59-20 درصد بررسی شده است.¹³ یافته‌های مطالعه فوق این احتمال را مطرح کرده است که استفاده از استراتژی انتقال خون محدود شده در بیماران با سوختگی‌های خیلی شدید (بالتر از 60%) درصد ممکن است روزهای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و مدت حمایت تنفسی را کاهش دهد. بر این اساس شاید بتوان گفت کاهش آستانه تجویز خون در بیماران سوختگی‌های خیلی شدید ممکن است عوارض تنفسی را کاهش دهد.

نتایج اولیه یک کارآزمایی بالینی پایان یافته در سال 1398 در بیمارستان شهید مطهری که با هدف مقایسه دو استراتژی انتقال خون آزادانه و محدود شده انجام شد، مشابه یافته‌های فوق می‌باشد. نتایج کامل این مطالعه به زودی منتشر می‌شود.

اثرات جانبی احتمالی کاربرد استراتژی انتقال خون محدود شده

همانگونه که قبلاً نیز گفته شد استفاده از استراتژی انتقال خون محدود شده ممکن است در برخی از جمعیت‌های بیماران با خطراتی همراه باشد. در دو مطالعه متا آنالیز احتمال خطرات بالاتر در شروع انتقال خون با آستانه پایین‌تر هموگلوبین (انتقال خون محدود شده) در بیماران قلبی - عروقی در مقایسه با انتقال خون آزادانه مطرح شده است.¹⁴ و¹⁵ به هر حال برای تعیین اثرات روش انتقال خون محدود شده بر روی عاقبت بیماران در سکنه‌های قلبی و مغزی، بیماری‌های بدخیم خون و ترومبوستوپنی، لازم است پژوهش‌های بیشتری انجام گیرد.⁹ استفاده از استراتژی انتقال خون محدود شده در بیماران با علائم بالینی ناپایدار و خونریزی فعال مورد توافق عمومی نیست.

کاهش عوارض انتقال خون و هزینه‌ها با کاربرد استراتژی انتقال خون محدود شده

منطقی به نظر می‌رسد که با محدود کردن تعداد دفعات تجویز خون احتمال عوارض ناشی از انتقال خون و هزینه‌های مرتبط نیز کاهش یابد. بر اساس یک مطالعه انجام شده در سال 2007 در آمریکا و محاسبات بعمل آمده، در صورت کاربرد استراتژی انتقال خون محدود شده در بیماران واجد صلاحیت بستری در بخش‌های مراقبت ویژه، ضمن کاهش 40000 مورد عوارض ناشی از انتقال خون با

آستانه انتقال خون ایده آل در "بیماران سوختگی" شدید

در انتقال خون در بیماران سوختگی شدید باید آستانه بهینه‌ای را در نظر گرفت که ضمن بیشترین فواید کمترین عوارض را برای بیماران ایجاد نماید. انتخاب کمترین سطح ممکن از هموگلوبین برای شروع ترانسفوزیون تا حدی که سبب عاقبت بد برای بیماران سوختگی نگردد، نیز بسیار مهم است. همانگونه که در مباحث پیشگفت آمد تا همین سال‌های اخیر اطلاعات ما در مورد آستانه بهینه برای شروع انتقال خون در بیماران سوختگی محدود به تعدادی مطالعه گذشته‌نگر بود.⁵ و¹⁰ مهم‌ترین نتیجه‌ای که از مطالعات مذکور بدست آمد آن بود که انتقال خون با افزایش خطر احتمال سپتی سمی در بیماران سوختگی همراه است.

یکی از مهم‌ترین مطالعاتی که برای تعیین آستانه بهینه انتقال خون در سال‌های اخیر انجام شده است مربوط به Palmieria و همکارانش است.¹¹ این کارآزمایی بالینی آینده‌نگر (با کیفیت بالا) تحت عنوان "The Transfusion Requirement in Burn Care Evaluation (TRIBE)" هم زمان در 18 مرکز سوختگی بر روی 345 بیمار با سوختگی‌های شدید انجام شد و نتایج آن در سال 2017 منتشر گردید. بیماران به صورت تصادفی در دو گروه استراتژی انتقال خون محدود شده و یا آزادانه قرار گرفتند و از نظر میانگین سن، درصد سوختگی و آسیب استنشاقی اختلاف آماری معنی‌دار با یکدیگر نداشتند. مقایسه بیماران در دو گروه (استراتژی انتقال خون محدود شده و آزادانه) در مطالعه "TRIBE" مشخص کرد که هیچ یک از پارامترهای عاقبت در این بیماران، شامل میزان شیوع عفونت خون، درصد اختلال عملکرد ارگان‌ها، مدت ترمیم زخم، روزهای حمایت تنفسی، مدت اقامت در بیمارستان و میزان مرگ تفاوت معنی‌دار در دو گروه نداشتند.¹¹

در ضمن دفعات دریافت خون در گروه انتقال خون محدود شده نصف گروه انتقال خون آزادانه بود. مطالعه فوق در بالغین انجام شد، اما در کارآزمایی بالینی دیگری که در یک مرکز سوختگی معتبر و در کودکان با سوختگی شدید انجام شد، نیز یافته‌های مشابه به دست آمد.¹²

در جدیدترین مقاله منتشر شده در سال 2019 اثرات کاربرد استراتژی انتقال خون محدود شده در بیماران با سوختگی‌های خیلی شدید بالاتر از 60 درصد در مقایسه با

شدید است. برای تعیین آستانه انتقال خون ایده‌آل در بیماران سوختگی که با کمترین عوارض و عدم تأثیر منفی بر عاقبت در بیمار همراه باشد چند کارآزمایی بالینی تصادفی آینده‌نگر در سال‌های اخیر انجام شده است. بر اساس یافته‌های این مطالعات، استراتژی انتقال خون محدود شده (سطح هموگلوبین 7 تا 8 گرم در دسی لیتر) سبب اثرات سوء بر عاقبت بیماران سوختگی نشده است. انتقال خون محدود شده در مقایسه با انتقال خون آزادانه ضمن کاهش تعداد واحدهای خون دریافتی میزان مرگ، مدت اقامت بیمارستانی، طول بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و میزان شیوع عفونت خون را افزایش نداده است. کاهش تعداد دفعات دریافت خون با کاهش احتمال عوارض انتقال خون و هزینه‌ها همراه است.

نویسندگان مقاله در انجام این مطالعه تضاد منافع نداشته و حمایت مالی دریافت نکرده‌اند.

صرفه جویی یک میلیارد دلاری در سال نیز همراه خواهد شد.¹⁶ در مطالعه دیگری نیز که ده سال بعد در آمریکا انجام شد، کاهش هزینه‌ها با استفاده از استراتژی انتقال خون محدود شده در بیماران سوختگی شدید حدود 31 تا 47 میلیون دلار برآورد شد.¹¹ در ایران خون مورد نیاز بیماران از طریق اهدا خون توسط مردم فراهم می‌شود. اما باید توجه کرد که که مراحل مختلف آماده‌سازی این خون‌ها دارای هزینه‌های زیادی است که از طریق سازمان انتقال خون و از سهم بودجه سلامت پرداخت می‌گردد. با در نظر گرفتن تعداد بالای بیماران سوختگی شدید در ایران و محدودیت منابع، اجرایی کردن استراتژی انتقال خون محدود شده در مراکز سوختگی منجر به صرفه جویی در هزینه‌ها خواهد شد.

نتیجه‌گیری

نیاز به انتقال خون در درمان بیماران سوختگی شدید یک ضرورت غیر قابل انکار در درمان سوختگی‌های

Abstract:

A Review of New Findings Regarding Blood Transfusion “Strategy” in Sever Burn Patients what is the Optimal Hemoglobin Threshold for Transfusion in Burn Patients?

As'adi K. MD^{}, Salehi S. H. MD^{**}, Ahmadabadi A. MD^{***}, Jafarian A. A. MD^{****}*

(Received: 22 Nov 2019 Accepted: 24 March 2020)

Acute anemia is a common occurrence in burn patients. Most of these patients need to receive blood transfusion during acute burn care. Blood transfusion may cause serious complications. It is essential to consider an optimum threshold for blood transfusion in sever burn patients to reduce complications without side effects on outcome measurements. Some randomized clinical trials have been done to compare liberal blood transfusion strategy (9g/dL to 10g/dL) with restrictive blood transfusion strategy (7g/dL to 8g/dL) in recent years. Based on the data of these trials, usage of restrictive blood transfusion strategy compare to liberal blood transfusion strategy in sever burn patients did not increase the mortality rate, blood stream infection, duration of hospital and ICU stay. A restrictive transfusion policy also reduced the number of blood transfusions and as a result caused a reduction in transfusion-associated complications and costs.

Key Words: Sever Burn, Blood Transfusion Strategy, Outcome

^{*} Associate Professor of Plastic and Reconstructive Surgery, St. Fatima Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

^{**} Professor of General Surgery, Burn Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

^{***} Assistant Professor of General Surgery, Mashhad University of Medical Sciences, Surgical Oncology Research Center, Mashhad, Iran

^{****} Associate Professor of Anesthesiology, Iran University of Medical Sciences, Shahid Motahhari Hospital, Tehran, Iran

References:

1. Wallner SF, Vautrin R. The anemia of thermal injury: mechanism of inhibition of erythropoiesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1986; 181(1): 144-50.
2. Palmieri TL, Caruso DM, Foster KN, et al. Blood transfusion practices in major burn injury: a multicenter study. *Crit Care Med* 2006; 34: 1602-160.
3. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT Study: anemia and blood transfusion in the critically ill-current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004; 32(1): 39-52.
4. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, et al. Blood transfusions are associated with increased risk for development of sepsis in severely burned pediatric patients. *Crit Care Med*. 2007; 35(2): 579-83.
5. Palmieri TL, Caruso DM, Foster KN, et al. Effect of blood transfusion on outcome after major burn injury a multicenter study. *Crit Care Med* 2006; 34: 1602-7.
6. Adams RC, Lundy JS. Anesthesia in cases of poor surgical risks some suggestions for decreasing the risk. *Surg Gynecol Obstet*, 1942; 74: 1011-1019.
7. Consensus Conference. Perioperative red blood cell transfusion. *JAMA*, 1988; 260: 2700-2703.
8. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Annals of Internal Medicine* 2012; 157(1): 49-58.
9. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. October 2016 *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 10(10): CD002042, DOI: 10.1002/14651858.CD002042.pub4
10. Sittig KM, Deitch EA. Blood transfusions: for the thermally injured or for the doctor? *J Trauma* 1994; 36: 369-372.
11. Palmieri TL, Holmes JH, Arnoldo B, Peck M, Cochran A, Booker C, et al. Transfusion Requirement in Burn Care Evaluation (TRIBE): A Multicenter Randomized Prospective Trial of Blood Transfusion In Major Burn Injury. *Ann Surg*. 2017 Oct; 266(4): 595-602.
12. Voigt CD, Hundeshagen G, Malagaris I, et al. Effects of a restrictive blood transfusion protocol on acute pediatric burn care: Transfusion threshold in pediatric burns. *J Trauma Acute Care Surg* 2018; 85: 1048-1054.
13. Palmieri TL, Holmes JH, Arnoldo B, Peck M, Cochran A, Booker C, et al. Restrictive Transfusion Strategy Is More Effective in Massive Burns: Results of the TRIBE Multicenter Prospective Randomized Trial. *Mil Med*. 2019 Mar 1; 184(Suppl 1): 11-15.
14. Cortés-Puch I, Wiley BM, Sun J, Klein HG, Welsh J, Danner RL, Eichacker PQ, Natanson C. Risks of restrictive red blood cell transfusion strategies in patients with cardiovascular disease (CVD): a meta-analysis. *Transfus Med*. 2018 Oct; 28(5): 335-345.
15. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 352(i1351).
16. Zilberberg MD, and F Shorr AF. Effect of a restrictive transfusion strategy on transfusion-attributable severe acute complications and costs in the US ICUs: a model simulation. *BMC Health Serv Res*. 2007; 7: 138. Published online 2007 Aug 31.