



Review Article

Treatment of Anemia, Blood Transfusion and Its Substitutes in Intensive Care Unite's (ICU) Patients: A Review Based on Current Evidence

Masoud khataminia ¹, Adeleh Sahebnaasagh ² , Farhad Najmeddin ³ , Atabak Najafi ⁴, Reza Negarandeh ⁵ , Mojtaba Mojtahedzadeh ^{6,*} 

¹ Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Clinical Research Center, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

³ Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Sina Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁵ Student research committee, Department of pharmaceutics, Faculty of pharmacy, Mazandaran university of medical sciences, Sari, Iran

⁶ Department of Clinical Pharmacy, Pharmaceutical Sciences Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* **Corresponding author:** Mojtaba Mojtahedzadeh, Department of Clinical Pharmacy, Pharmaceutical Sciences Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. E-mail: mojtahed@tums.ac.ir

DOI: [10.29252/nkjmd-12048](https://doi.org/10.29252/nkjmd-12048)

How to Cite this Article:

khataminia M, Sahebnaasagh A, Najmeddin F, Najafi A, Negarandeh R, Mojtahedzadeh M. Treatment of Anemia, Blood Transfusion and Its Substitutes in Intensive Care Unite's (ICU) Patients: A Review Based on Current Evidence. *J North Khorasan Univ Med Sci.* 2021;**12**(4):55-65. DOI: [10.29252/nkjms-12048](https://doi.org/10.29252/nkjms-12048)

Received: 20 Jan 2020

Accepted: 08 Nov 2020

Keywords:

Anemia, Critical Illness, Erythropoietin, Intensive Care Unit, Red Blood Cell Transfusion

Abstract

Introduction: Anemia in critically ill patients is common and affects their outcome. Treatment of anemia in ICU's patients have some challenges. Red blood cells transfusion is associated with some serious adverse effects which further affects patient's outcome. In this article, the etiology of the anemia in critically ill and its management strategies is reviewed.

Methods: This study was done to summarize findings from earlier evidence on the prevalence and effect of anemia in critically ill patients on their outcome. We searched in medical data sources of PubMed, Scopus and Google Scholar using the following keywords: anemia OR erythropoietin, OR red blood cell, OR transfusion, AND critical illness, OR intensive care. After reviewing title and abstracts, all clinical studies conducted on this group of patients were included.

Results: In most studies, the evidence supports restrictive protocol of RBC transfusion (transfusion at Hb < 7 g/dL) preferably over a liberal transfusion strategy (transfusion at Hb < 10 g/dL), in ICU patients. Only those with acute cardiovascular disease or early stages of severe sepsis may benefit from higher threshold of 9-10g/dL for blood preparation transfusion.

Conclusions: The occurrence of anemia is common in critically ill patients. Considering its multifactorial etiology, it has a negative effect on patients' outcome. Blood transfusions are associated with some serious adverse effects, such as Acute respiratory distress syndrome and infections. The potential risk benefit must be carefully evaluated in every patient for whom a blood transfusion is being considered.



درمان کم خونی، انتقال خون و جایگزین‌های آن در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه: مروری بر شواهد موجود

مسعود خاتمی نیا^۱، عادلہ صاحب نسق^۲، فرهاد نجم الدین^۳، اتابک نجفی^۴، رضا نگارنده^۵،
مجتبی مجتهدزاده^{۶*}

^۱ کمیته تحقیقات دانشجویی، دپارتمان داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۲ استادیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات توسعه بالینی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
^۳ استادیار، دپارتمان داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۴ استاد، دپارتمان بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۵ کمیته تحقیقات دانشجویی، دپارتمان داروسازی صنعتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
^۶ استاد، دپارتمان داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
* نویسنده مسئول: مجتبی مجتهدزاده، استاد، دپارتمان داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. ایمیل:

mojtahed@tums.ac.ir

DOI: 10.29252/nkjms-12048

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۰/۳۰	چکیده
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۸/۱۸	مقدمه: کم خونی در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) شایع است. انتقال سلول‌های خونی با عوارض جانبی همراه بوده که خود به صورت مستقل بر پیامد بیماران تاثیرگذار است. در این مقاله مروری، اتیولوژی کم خونی در بیماران بستری در ICU و استراتژی‌های موجود جهت مدیریت آن بررسی شد.
واژگان کلیدی:	روش کار: در این مطالعه، جست و جو در منابع علوم پزشکی PubMed، Scopus و Scholar Google با کلید واژه‌های آنمی، اریتروپویتین، سلول‌های قرمز خونی، ترانسفیوژن خون و بیماری‌های بحرانی یا مراقبت ویژه انجام شد. بعد از مرور عناوین و چکیده مقالات، تمام مطالعات بالینی مرتبط در این گروه از بیماران وارد مطالعه شدند.
کم خونی، بخش مراقبت‌های ویژه، اریتروپویتین، بخش مراقبت‌های ویژه، انتقال گلبول قرمز خون	یافته‌ها: در اکثر مطالعات، شواهد موجود بر استفاده از پروتکل‌های سختگیرانه انتقال سلول‌های قرمز خون (سطوح هموگلوبین کمتر از ۷ گرم در دسی لیتر) را نسبت به سطوح بالاتر هموگلوبین (بیش از ۱۰ گرم در دسی لیتر) حمایت می‌کند. تنها بیماران با بیماری‌های قلبی-عروقی حاد یا مراحل اولیه سپسیس شدید، ممکن است از سطوح بالاتر هموگلوبین ۹-۱۰ گرم در دسی لیتر با تزریق فرآورده خونی سود ببرند.
	نتیجه‌گیری: با توجه به اتیولوژی چند معلولی کم خونی در بیماران بستری در ICU، کم خونی تاثیر منفی بر پیامد بیماران دارد. انتقال خون با خطر عوارض جانبی جدی همچون سندرم اختلال نارسایی حاد تنفسی همراه است. خطر بالقوه در مقابل منافع حاصله از این فرآورده‌ها باید در هر بیماری که نیاز به دریافت دارد، به صورت فردی سنجیده شود.

مقدمه

تعریف کم خونی

کم خونی به کاهش سطح هموگلوبین به کمتر از حداقل نرمال گفته می‌شود که به فاکتورهای متفاوتی از قبیل جنس، سن، وضعیت بارداری و فاکتورهای محیطی بستگی دارد. کاهش هموگلوبین موجب کاهش میزان سلول‌های قرمز و کاهش ظرفیت اکسیژن‌رسانی خون می‌گردد. طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی، کم خونی به کاهش هموگلوبین به کمتر از ۱۳ گرم در دسی لیتر در آقایان (با هماتوکریت کمتر از ۳۹٪) و کمتر از ۱۲ گرم در دسی لیتر (با هماتوکریت کمتر از ۳۶٪) برای خانم‌های غیر باردار گفته می‌شود [۱، ۲].

تقسیم‌بندی مشخصی از شدت کم خونی تعریف نشده ولی برای این منظور تقسیم‌بندی در بیماران سرطانی پیشنهاد شده است که در جدول زیر لیست شده است [۳].

بروز کم خونی بستگی زیادی به جنس، شرایط بیمار و وجود یا عدم وجود بیماری‌های همراه دارد. مطالعات زیادی به بررسی شیوع کم خونی در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) پرداخته‌اند. یک مطالعه با بررسی ۳۵۳۴ بیمار بستری در ۱۴۶ بخش مراقبت‌های ویژه در اروپا پرداخته و میزان هموگلوبین در بیماران بستری در ICU را در حدود ۱۱/۳ درصد گزارش کرده است. از این بین، ۶۳ درصد افراد هموگلوبین کمتر از ۱۲ گرم در دسی لیتر و ۲۹ درصد هموگلوبین کمتر از ۱۰

گرم در دسی لیتر داشتند. همچنین در این مطالعه مشاهده شد ۵۰ درصد از بیماران مبتلا به کم خونی که در □□□ بستری شدند هیچ سابقه قبلی از خونریزی و شواهدی بر سابق کم خونی نداشتند [۳].

بروز کم خونی در طی بستری به طور مستقیم به پراکتیس و پروتکل های انتقال خون در مراکز مختلف بستگی دارد. در برخی مطالعات مشاهده کرده اند که در بیماران بدون سابقه خونریزی و یا انتقال خون به طور میانگین تا سه روز اول ۰/۶۶ و سپس ۰/۱۲ روزانه کاهش میابد [۴، ۵].

جدول ۱. شدت کم خونی در بیماران بستری در ICU

درجه	سطح هموگلوبین (گرم در دسی لیتر)
۰	عدم وجود کم خونی
۱	بیشتر از ۱۱
۲	خفیف
۳	متوسط
۴	شدید
۵	تهدید کننده حیات

جدول ۲. متوسط هموگلوبین در بیماران بستری در ICU

بیماران با هموگلوبین کمتر از ۱۲ گرم در دسی لیتر	۱۱/۳-۱۰/۵ (گرم در دسی لیتر)
بیماران با هموگلوبین کمتر از ۹ گرم در دسی لیتر	۶۰-۷۰٪
شیوع کم خونی قبل از بستری در ICU	۳۰-۲۰٪
	۱۳٪

روش کار

میزان تحمل کم خونی در بیماران بدحال در مقایسه با دیگر بیماران متفاوت می باشد. تحمل نسبت به کم خونی به وضعیت حجمی بیمار، ذخیره فیزیولوژیکی و نوع کم خونی بستگی دارد (حاد یا مزمن بودن کم خونی). تحمل بیمار در شرایط کم خونی با حجم نرمال از کم خونی در حالت های با حجم کم (به عنوان مثال در خونریزی حاد در بیماران تروما یا جراحی که در آن خروجی قلبی به طور قابل توجهی کاهش می یابد) قابل تحمل تر است. در افراد سالم که با شرایط کاهش ویسکوزیته خون با حجم نرمال مراجعه کرده اند، خروجی قلب به علت کاهش ویسکوزیته خون (خصوصاً در کم خونی شدید) افزایش می یابد. همچنین تائیکاردی و افزایش انقباض میوکارد به علت افزایش پاسخ آدرنژیک افزایش می یابد. این رخداد ها به همراه پدیده های دیگر مانند توزیع مجدد جریان خون (به قلب و مغز) و افزایش نسبت استخراج اکسیژن (که ناشی از کاهش اشباع خون وریدی می باشد [SvO₂]) به افراد سالم اجازه می دهند درجه های شدیدتری از کم خونی نورووولمی را تحمل کنند [۶، ۷]. البته عوارضی مانند آریتمی یا تغییرات ST، در موارد شدید مشاهده می شود [۸، ۹]. میوکارد ارگان حساس و در معرض خطر در موارد کم خونی حاد به علت افزایش نیاز اکسیژن (به دنبال تاکی کاردی و افزایش انقباض بطن) می باشد. از آنجا که استخراج اکسیژن میوکارد در حالت استراحت تقریباً در بیشترین میزان خود است، افزایش نیاز اکسیژن میوکارد باید با افزایش جریان خون کرونری همراه باشد [۱۰]. این مسئله می تواند در بیمارانی که تنگی عروق کرونر دارند مشکل ساز و باعث کاهش جریان خون بطن چپ و وابسته به دیاستول شود. بنابراین بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه به خصوص بیماران مبتلا به نارسایی قلبی یا بیماری عروق کرونر (CAD)، میوکارد ممکن است چنین سطح کم هموگلوبین را تحمل نکند [۱۱]. در انفارکتوس حاد میوکارد، کم خونی ممکن است ایسکمی میوکارد را بدتر کند، باعث ایجاد آریتمی شود و میزان

انفارکتوس را افزایش دهد [۱۲]. در بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونری یا نارسایی قلبی، کم خونی باعث افزایش مرگومیر می شود [۱۳، ۱۴]. با توجه به دلایل فوق، بیماران با مشکلات قلبی تحمل کمتری به افت هموگلوبین و کم خونی نسبت به سایر بیماران نشان می دهند.

کاهش هموگلوبین منجر به افت ظرفیت حمل اکسیژن می شود و می تواند منجر به افزایش استرس قلبی و نیاز به افزایش ضربان قلب و میزان حجم خون پمپاژ شده توسط بطن در هر ضربان شود. با توجه به این تعریف تمرکز بسیاری از مطالعات به طور خاص بر روی میزان تحمل و عواقب افت هموگلوبین بوده است [۱۰]. در مطالعات نشان داده شده است که بیماران بستری در ICU در شرایط خاص سطح هموگلوبین کمتر از ۱۰ گرم در دسی لیتر را در مقایسه با سطح هموگلوبین کمتر از ۱۳ گرم در دسی لیتر به خوبی تحمل نموده اند و لذا این نتایج cut off مورد نظر جهت مداخله در رفع کم خونی را تحت تأثیر قرار داده است. چنانچه بسیاری از بیماران که در محدوده کم خونی شدید قرار میگیرند ممکن است نیاز به مداخله زود هنگام جهت رفع آن نداشته باشند [۱۵].

بروز کم خونی در بیماران بستری در ICU چندعاملی بوده و میتواند نتیجه ی موارد مختلفی باشد:

۱. خونریزی فعال: خونریزی حین جراحی و تروما از علت های اصلی خونریزی فعال در بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه هستند) حدود ۴۰ درصد). همچنین باید بدانیم حدود ۳۳ درصد از موارد انتقال خون در ICU به دنبال شرایط حاد از دست دادن خون و یا ناشی از تروما انجام می شود. حدود ۷ درصد از ۳۳ درصد از موارد ذکر شده شامل خونریزی های گوارشی می شود. بنابراین استراتژی هایی مانند پیشگیری زخم ناشی از استرس و شروع سریعتر تغذیه خوراکی و لوله ای میتواند خطر بروز خونریزی و انتقال ناشی از آن را به حداقل برساند [۱۶-۱۹].

می‌کند. التهاب حاد موجب افزایش تولید نیتریک اکساید (NO) می‌شود. نیتریک اکساید موجب مهار آمینو لوولنیک اسید اریترئوئید، کاهش مصرف آهن و فعالیت فروشلاتا و مهار آخرین مرحله خونسازی می‌شود [۲۱].

۵. طول عمر سلول قرمز خون (RBC): در شرایط بحرانی طول عمر RBC کاهش می‌یابد. در حالت طبیعی طول عمر RBC حدود ۱۲۰ روز است. علاوه بر سایتوکاین های التهابی، استرس اکسیداتیو نقش مهمی در آپوپتوز RBC ایفا می‌کند. اینترلوکین ۱۰ (IL-10) باعث افزایش فعالیت هم ۱-اکسیژناز می‌شود که موجب آسیب پذیرتر شدن RBC می‌گردد. به علاوه همولیز می‌تواند ناشی از اختلال ایمنی، واکنش های انتقال، تزریق سریع محلول های هاپتوتونیک و... می‌شود [۲۱].

۶. فاکتور های تشدید کننده: در بیماران بحرانی علل زیادی می‌تواند منجر به مشکلات انعقادی شود. بیماران مبتلا به نارسایی کلیه، سرطان و هموفیلی بیشتر در معرض این مشکل هستند. در این شرایط مشکلات انعقادی به پنج علت رخ می‌دهند: (۱) ذاتی (هموفیلی) (۲) DIC (Consumptive) (۳) کمبود ویتامین K (نارسایی کبد، وارفارین) (۴) Iatrogenic (سمیت با هپارین و...) (۵) اختلال پلاکتی و کاهش تولید فاکتور های انعقادی (آسپرین، اورمیا، TTP) [۲۲، ۲].

کمبود و فقر ویتامین ها: شایعترین اختلال تغذیه ای، کمبود ویتامین K است. در بیماران با PTT افزایش یافته یا اختلال در INR تجویز خوراکی یا تزریقی ویتامین K می‌تواند کمبود این ویتامین را برطرف کند. برای این منظور تجویز ۱۰ میلی گرم برای سه روز می‌تواند مشکلات انعقادی ناشی از ویتامین K را بر طرف کند. تجویز وریدی ویتامین K به‌طور مستقیم و سریع نباید انجام شود. یک روش پذیرفته شده برای تجویز وریدی ویتامین K حل کردن آن در ۵۰ سی سی نرمال سالین یا دکستروز و تجویز آن طی ۳۰ دقیقه می‌باشد. در بیماران با اختلال همودینامیکی و اختلال پرفیوژن، جذب زیر جلدی دارو ممکن است مختل شده باشد. همچنین جذب خوراکی ویتامین K هم به علت شرایط همودینامیکی که قبل تر بیان شد با اختلال همراه است. اختلال تغذیه ای و عدم دریافت کالری لازم می‌تواند تشدید کننده و یا عامل این کمبود باشد. آهن، فولات و B۱۲ سه ماده اصلی مورد نیاز برای خونسازی است. در کم خونی ناشی از کمبود آهن، سلول ها هیپوکرومیک شده، اریتروسیت ها کوچک می‌شوند که سابقا به‌عنوان هاپوکروم میکروسیتیک کم خونی شناخته میشد [۲۳، ۲۴].

۷. واکنش دارویی: دارو ها از طریق دو مکانیسم می‌توانند موجب کم خونی شوند:

(۱) کاهش آزادسازی اریتروپوئیتین: داروهای معمول مانند CCBs, ACEI, Theophylline, ARBs و بتا بلاکر ها در برخی بیماران باعث کاهش آزادسازی اریتروپوئیتین می‌شوند.

(۲) همولیز: پنی سیلین، سفتریاکسون، دیکلوفناک، متیل دوپا، کینیدین، پریماکوین، سولفانامید ها و نیتروفرانتوئین می‌تواند موجب همولیز شوند.

درمان در این شرایط قطع دارو و در صورت نیاز تجویز کورتیکواستروئید است [۲۵، ۲۶].

۲. نمونه گیری: یکی دیگر از علل مهم ایجاد کم خونی در بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه است. در مطالعه ای که به بررسی شیوع نمونه گیری بر ۱۰۰ بیمار انجام گرفته مشخص شده است که تواتر و حجم خونگیری از بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه در حدود سه برابر بیشتر از بیماران بستری در بخش های دیگر می‌باشد. (۳/۴) واحد خون در روز در ICU در مقابل ۱/۱ نمونه خون در روز در بخشهای دیگر). مطالعات نشان داده‌اند بیماران بستری در ICU حدود ۷۰-۴۱ میلی لیتر در روز به علت نمونه گیری، خون از دست می‌دهند. همچنین به‌طور میانگین حدود ۲۲۰۰-۶۰۰ میلی لیتر در طی بستری خون از دست می‌رود. نمونه گیری علت ۳۰٪ از موارد انتقال خون به شمار می‌رود [۲، ۱۷، ۲۰].

۳. التهاب: علت کم خونی التهابی (با نام قدیمی کم خونی ناشی از بیماری های مزمن شناخته می‌شود) به تأثیر فاکتورهای التهابی بر خونسازی بر می‌گردد. اینترلوکین ۱ (IL-1) و فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) باعث مهار سنتز اریتروپوئیتین (EPO) و فعالیت آن می‌شود. همچنین این سایتوکاین ها باعث مهار آزادسازی آهن از سیستم رتیکیلواندوتلیال، اتصال و ذخیره آهن در اریتروسیت ها می‌شوند. اینترلوکین ۶ (IL-6) نیز باعث افزایش تولید و ساخت هپسیدین می‌گردد. هپسیدین یک پپتید ضد میکروب مترشحه از کبد بوده که موجب کاهش فروپورتین (انتقال دهنده آهن از ماکروفاژ، هپاتوسیت ها و اریتروسیت ها) می‌گردد. بنابراین به دنبال ذخیره آهن در این سلول ها سطح پلاسمایی و در دسترس آهن کاهش می‌یابد. یک پاسخ دیگر به التهاب و افزایش IL-۱ و TNF بر افزایش تنظیم بیان فریتین به‌عنوان یک واکنش دهنده فاز حاد می‌باشد. فریتین یک پروتئین درون سولی بوده که وظیفه ذخیره اتم آهن به شکل غیر فعال را بر عهده دارد. در نتیجه‌ی افزایش فریتین، آهن درون سلول به‌صورت غیر فعال و غیر قابل دسترس ذخیره شده و تجمع می‌یابد. در مقابل ترانسفرین مترشحه از کبد که یک انتقال دهنده آهن است در شرایط التهاب کاهش می‌یابد. همه این موارد با هم موجب کاهش دسترسی آهن و اختلال در سنتز EPO، فعالیت آن و در نتیجه‌ی آن کم خونی می‌شود [۲۱].

۴. اختلال در متابولیسم آهن: سایتوکاین های التهابی مختلفی موجب اختلال در متابولیسم آهن می‌شود. IL-۱، TNF و IL-۶ باعث افزایش تولید فریتین می‌شود که در نتیجه‌ی افزایش تولید این ماده ذخیره آهن افزایش می‌یابد. آنزیم انتقال دهنده فلز دو ظرفیتی نقش مهمی در این پروسه دارد. سایتوکاین های اینترفرون گاما و لیپوپلی ساکارید موجب افزایش انتقال دهنده فلز دو ظرفیتی و افزایش بازجذب آهن اتصال نیافته به ترانسفرین و کاهش سطح آهن سرم می‌شود. همچنین اینترفرون گاما و لیپوپلی ساکارید ها موجب کاهش تنظیم بیان فروپورتین، کاهش آزاد سازی آهن از مونوسیت ها و کاهش جذب آهن از غذا می‌گردند که همه این موارد موجب کاهش سطح آهن در دسترس و اختلال در خونسازی می‌گردد. رسپتور های ترانسفرین (TFRs) نقش مهمی در متابولیسم آهن ایفا می‌کنند که در طی التهاب دچار اختلال می‌شوند. همه ی سایتوکاین های التهابی گفته شده موجب کاهش تنظیم بیان رسپتور های TFRs می‌شوند که در نهایت موجب افزایش آهن غیر قابل دسترس، کاهش سطح سرمی آهن و اختلال در خونسازی می‌شود. نیتریک اکساید نیز نقش مهمی در متابولیسم آهن و بروز کم خونی در بیماران بستری در ICU ایفا

جدول ۳. علل کم خونی در بیماران بستری در ICU م خونی در بیماران بستری در ICU

از دست دادن خون
نمونه گیری
خونریزی های گوارشی
تروما
جراحی
کاهش اریتروپوئیتین
سایتوکین های التهابی
نارسایی کلیه
داروها
سپرس مغز استخوان
تغذیه ناکافی
کاهش سطح فولات
کاهش سطح آهن
کاهش سطح ویتامین گروه B
همولیز
واکنش های دارویی
سموم
اختلال انعقادی
سندرم سپسیس
ترومبوسیتوپنی
نارسایی کبد
عفونت ویروسی
اسپلکتنومی

یافته ها

عواقب کم خونی: کم خونی با کاهش outcome مخصوصا در سالمندان با بیماری مزمن همراه است. پاسخ بدن در کم خونی حاد یا مزمن بار اضافی بر روی بیماران ICU است که اغلب منجر به نارسایی قلبی-ریوی می شود. پاسخ بدن به کم خونی افزایش برون ده قلبی (افزایش ضربان قلب و حجم ضربه ای)، اختلال در اکسیژن رسانی و استخراج اکسیژن می باشد. مطالعات زیادی نشان داده اند که کم خونی با بروز انفارکتوس میوکارد (MI)، نارسایی احتقان قلب (CHF)، بیماری مزمن کلیوی (CKD) در ارتباط می باشد. همچنین نتایج برخی مطالعات حاکی از آن است که کم خونی ریسک اینتوباسیون مجدد و نیاز به تهویه مکانیکی را در بیماران ICU افزایش میدهد [۲۶-۲۸].

درمان کم خونی

تجویز خون

در سالهای اخیر تجویز فراورده های خونی یکی از اصلی ترین درمان های کم خونی بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه می باشد. تجویز RBC به صورت بالقوه باعث افزایش اکسیژن رسانی به بافت می شود اما مطالعات متعددی نشان داده اند که تجویز RBC به میزان مورد نیاز، بهبود برداشت اکسیژن توسط بافت را به دنبال ندارد. علت این مسئله میتواند تشکیل و تجمع فاکتورهای سمی مانند ۲-۳ دی فسفولیسرات (که باعث کاهش توانایی استخراج اکسیژن از هموگلوبین به بافت می شود)، تغییرات تجمع، همولیز و تجمع فاکتور های التهابی باشد. انتقال خون با وجود اثربخشی بالا، ایمنی بالایی ندارد. در ادامه به عوارض شایع و مهم انتقال خون پرداخته می شود [۲۹].

حد آستانه هموگلوبین برای انتقال خون: در گذشته حد مشخص استاندارد برای تجویز انتقال هموگلوبین کمتر از ۱۰ گرم در دسی لیتر یا هماتوکریت کمتر از ۳۰ بود که امروزه با عنوان روش liberal شناخته می شود. در سالهای اخیر با توجه به مشکلات و عوارض ناشی از انتقال، پیشنهاد کاهش حد آستانه هموگلوبین برای انتقال خون به ۶-۷ تحت عنوان restricted مطرح گردیده است. علت این تغییر استراتژی outcome، میزان مرگ یکسان در بیماران و همچنین کاهش معنا دار در هزینه های درمان بوده است.

با این حال امروزه نیز اجماع نظر قطعی در مورد آستانه هموگلوبین جهت تجویز فراورده خون وجود ندارد مگر در موارد کم خونی شدید (یعنی هموگلوبین کمتر از ۷ گرم در دسی لیتر که در تمام منابع توصیه به تجویز فراورده خونی می شود). همچنین سطح هموگلوبین ۹-۱۰ گرم در دسی لیتر در بیماران با بیماری حاد قلبی عروقی و مراحل اولیه سپسیس شدید، در نظر گرفته شده است [۲۸-۳۰].

عوارض تجویز فراورده های خونی: ریسک انتقال عفونت: انتقال عفونت یکی از مهمترین ریسک های انتقال خون می باشد. در حال حاضر اهدا کننده خون از نظر عفونت های HIV، HTLV، هیپاتیت B، هیپاتیت C و سفلیس بررسی می شود [۱۰].

اختلال انعقادی: این عارضه در نتیجه ی تجویز میزان بالای RBC ایجاد می شود. برای جلوگیری از ایجاد این عارضه میتوان از تزریق پلاکت و فاکتور های پلاکتی پلازما مانند پلازما تازه منجمد شده (FFP) استفاده کرد. همچنین اختلالات بیوشیمیایی مانند هایپوکسمی، هایپرکالمی و هایپومنیزیمی در نتیجه ی تجویز خون با حجم بالا رخ میدهد. اسید سیتریک موجود در خون که به عنوان ضد انعقاد عمل می کند در کبد به بیکربنات متابولیزه می شود که میتواند موجب آلکالوز متابولیک شود [۳۱].

به دلیل دمای پایین نگهداری RBC (در ۴ درجه سانتی گراد)، هایپوترمی ممکن است به دنبال تزریق سریع رخ دهد.

Transfusion related acute lung injury (TRALI): به ادم ریوی غیر قلبی اطلاق می شود که موجب زجر تنفسی و عدم فیلتراسیون دو طرفه ریوی و هایپوکسمی می شود. این اتفاق در طی دقایق اول تا ۶ ساعت بعد از انتقال رخ میدهد و موجب افزایش مرگ و میر می شود. علائم شامل تب، تاکی کاردی، هایپوتنشن می باشد. علت این واکنش دو مورد می تواند باشد: (۱) مکانیسم وابسته به ایمنی که مربوط به حضور آنتی بادی های لکوسیت در پلازما ی بسته سلول های گلبول قرمز که علیه آنتی ژن های لکوسیت ها (HLA) و نوتروفیل های (HNA) فرد گیرنده میباشد. (۲) مکانیسم های غیر وابسته به ایمنی که به علت وجود سایتوکین و لیپید های فعال است [۳۲، ۳۳].

Transfusion-associated circulatory overload (TACO): یک عارضه ناشی از افزایش حجم در بیماران دریافت کننده هر محصول خونی مانند پلاکت، خون کامل و پلازما مخصوصا با سرعت و حجم بالا میباشد. علائم این عارضه شامل دیس پنه، اورتوپنه و ادم محیطی است. اکثرا در بیماران با سابقه نارسایی قلبی، کسر تخلیه (EF) پایین، نارسایی کلیه و نارسایی تنفسی رخ میدهد. احتمال وجود TACO در بیماران دچار نارسایی تنفسی (دیس پنه و ارتوپنه) یا فشار خون بالا در طی شش ساعت پس از اتمام انتقال وجود دارد. برای

Autologous Blood Salvage: این روش با نام "نگه دارنده سلول" نیز شناخته می شود. روشی است که در آن خون از دست رفته حین جراحی را جمع آوری و مجدداً به بیمار انفوزیون می کنند. این مهمترین روش انتقال خودکار می باشد. این روش جایگزین انتقال خون بوده و نیاز دریافت خون از افراد دیگر را کاهش می دهد. این روش بهترین نوع انتقال در جوامعی است که انتقال خون از بیگانه از جنبه مذهب آن ها منع شده است. البته این روش در جراحی های تمیز و غیر انکولوژی میسر می باشد که انتقال خون عفونی یا تومور اتفاق نیافتد و بیشتر در جراحی های قلبی و عروقی و یا جراحی های که انتظار خونریزی زیاد است توصیه می گردد [۴۲، ۴۳].

Autologous Blood Donation: در این روش میزان مشخصی از خون بیمار چند روز قبل از جراحی غیر اورژانسی گرفته شده و در صورت نیاز حین یا بعد از جراحی به بیمار تزریق می شود. بیماران از نظر توانایی دادن خون باید بررسی شوند. در این روش سطح هموگلوبین بیمار باید حداقل ۱۱ گرم در دسی لیتر باشد. این کار نباید با تواتر بیشتر از سه روز انجام شود. همچنین گرفتن خون در فاصله نزدیکتر از ۷۲ ساعت از جراحی بهتر است صورت نگیرد. همچنین توصیه به مصرف آهن برای تمام این بیماران می شود. این روش از انتقال بیماری های حین انتقال، alloimmunization سلول های خونی جلوگیری کرده و همچنین موجب کاهش نیاز به ترانسفیوژن آلوژنیک می شود [۴۴، ۴۵].

Acute Normovolemic Hemodilution: این روشی است که خون بیمار قبل از خونریزی ناشی از جراحی جمع آوری شده و با مایعات ایزوتون مانند نرمال سالین جایگزین می شود. مزایای این روش کاهش ترانسفیوژن آلوژنیک و کاهش ریسک ناشی از آن است. بنابراین در این روش خون از دست رفته حین جراحی رقیق بوده و به این روش هموگلوبین کمتری مصرف می شود و همواره حین خونریزی خون تازه به بیمار داده می شود [۴۶].

روش های جایگزین دارویی

عوامل محرک خونسازی (ESA): به علت اختلال در اریتروپوئیسس در بیماران بستری در ICU از نظر تئوری این دسته از داروها به منظور افزایش خونسازی برای درمان کم خونی معرفی شد. از این دسته آلفاپوئیتین (Alphapioetin) و داربپروتین (Darbepoetin) در دسترس است. این دارو مانند EPO اندوژن باعث تحریک خونسازی به صورت وابسته به دوز می شود. این دارو در بیماران با نارسایی کلیه مبتلا به کم خونی، در بیماران مبتلا به HIV تحت درمان با زیدوودین و کم خونی ناشی از شیمی درمانی تاییدیه دارد. مطالعات نشان داده اند که این دارو باعث کاهش نیاز به انتقال خون حین جراحی های elective می شود. با توجه به مکانیسم کم خونی در بیماران EPO (کاهش اثربخشی EPO) استفاده از این دارو در این شرایط مطرح شد. این دارو باعث افزایش خونسازی در بیماران با کم خونی بیماری مزمن در بیماران آرتریت روماتوئید شده است [۴۷، ۴۸].

منطق استفاده از این دارو در بیماران EPO بر ۴ پایه استوار است: ۱) وجود التهاب در این بیماران ۲) Alphapioeti باعث افزایش خونسازی میشود ۳) کاهش نیاز به ترانسفیوژن آلوژنیک ۴) کاهش مرگ و میر و بهبود اکسیژن رسانی می شود [۴۸].

جلوگیری از بروز این عارضه محدودیت تجویز انتقال خون، کنترل دقیق قلبی-ریوی بیماران دریافت کننده فراورده های خونی و تجویز حداقل حجم مورد نیاز فراورده های خونی و تجویز دیورتیک ها می باشد [۳۴، ۳۵].

Transfusion-related immunomodulation (TRIM): این عارضه به معنای سرکوب سیستم ایمنی پس از انتقال محصولات خونی می باشد. این عارضه در بیماران با سابقه پیوند یا سابقه سقط های مکرر بیشتر دیده می شود. به دنبال سرکوب سیستم ایمنی ریسک عفونت افزایش می یابد. علت این عارضه ترشح سایتوکاین ها از سلول های سفید انتقال داده شده به بیمار می باشد [۳۶].

هزینه ی بالای انتقال خون: مشکلات تامین خون سالم، حفظ خون در مقابل آلودگی های مختلف همراه با هزینه روز افزون تهیه فراورده های خونی مشکلات عمده مربوط به انتقال خون می باشند. طبق مطالعاتی که بر میزان شیوع انتقال های غیر ضروری صورت گرفته است نشان دهنده میزان انتقال های نامناسب در ۱۸٪ تا ۵۵٪ موارد بوده است. توجه به هزینه های گزاف تهیه فراورده های خونی، اهمیت قضیه را مضاعف میکند. در یکی از مراکز پزشکی ایالات متحده در مطالعه ای مشخص شد که قیمت پایه برای تهیه یک واحد سلول فشرده (PC) ۱۱۴ دلار بوده که با احتساب خدمات مستقیم و غیرمستقیم در انتقال، این میزان به ۱۵۱ دلار میرسد. با تخمین انتقال سالانه ۱۲ میلیون واحد در آمریکا، میزان هزینه به ۲ بلیون دلار و با احتساب سایر خدمات به بیش از ۵۷ بلیون دلار می رسد. از این مقدار تقریباً ۲۵٪ درصد هزینه انتقال PC مربوط به تزریق غیرضروری خون میباشد. هزینه تولید یک واحد PC در ایتالیا ۷۰ دلار و در فرانسه ۸۰ دلار محاسبه شده است [۲۶، ۲۸، ۳۷].

تجمع اضافی آهن یکی دیگر از عوارض تجویز بیش از حد فراورده های خونی و محصولات آهن میباشد که در صورت بروز نیاز به تجویز فراورده های شلات کننده آهن می باشد. شلاتورهای خوراکی شامل دفراسیروکس (Deferasirox) و دفریپرون (Deferiprone) میباشد. دفراسیروکس، آهن را از طریق مدفوع دفع کرده و اثری معادل انتقال تدریجی دفروکسامین دارد. عوارض دفروکسامین شامل افزایش آنزیم های کبدی، افزایش کراتینین و عوارض پوستی است. دفریپرون موجب دفع آهن از طریق ادرار میشود. این دارو عملکرد مؤثری در کاهش اضافه بار آهن قلب دارد. شلاتور تزریقی دفروکسامین به صورت انفوزیون آهسته با پمپ از راه زیرجلدی، داخل عضلانی و یا داخل وریدی استفاده میشود. در ایران دفروکسامین به دو شکل دسفرال و دسفنوناک وجود دارد [۳۸-۴۱].

عوارض دیگر انتقال خون شامل واکنش های حساسیتی حاد و تاخیری و عفونت میباشد [۲۸، ۲۹].

بنابراین با توجه به عوارض بالا، ریسک انتقال عفونت و هزینه ی بالای تمام شده انتقال خون، به نظر می رسد راه کارهای کاهش میزان نیاز به انتقال خون میتواند تأثیر مثبتی بر کاهش عوارض و هزینه های غیر ضروری سیستم سلامت داشته باشد.

بحث

روش های جایگزین انتقال

شامل روش های ترانسفیوژن اتولوگ و روش های جایگزین دارویی می باشد که در ادامه به بررسی این موارد پرداخته می شود:

کاملاً بی‌ضرر نبوده و ممکن است مشکلاتی را نیز در پی داشته باشد. هیچ مدرکی دال بر اینکه تجویز آهن برای درمان کم خونی در بیماران ICU توانسته است میزان انتقال خون را کم کند وجود ندارد. همچنین مطالعات نشان داده‌اند تجویز آهن تأثیری بر میزان مرگ‌ومیر و طول عمر بیماران ندارد. سطح فریتین سرم در بیماران دریافت‌کننده آهن به‌طور معناداری افزایش می‌یابد. مطالعات مختلفی از تأثیرات تجویز آهن در بیماران کم خونی در ICU انجام گرفته است اما به علت تفاوت جمعیت‌ها و نوع پراکتیس‌های مختلف نتایج مشخصی قابل استخراج نمی‌باشد. جذب گوارشی در بیماران جراحی و یا تروما به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد. تجویز تزریقی آهن در این شرایط به علت دور زدن تأثیر همسیدین مؤثرتر می‌باشد [۵۲، ۵۵-۵۹].

به‌طور خلاصه باید گفت در حال حاضر اتفاق نظر در خصوص تجویز آهن در ICU وجود ندارد. برخی مطالعات نشان داده‌اند که تجویز آهن در این شرایط ایمن بوده و باعث کاهش نیاز به انتقال خون می‌شود. برخی مطالعات نشان داده‌اند تزریق آهن باعث افزایش اثربخشی آپویتین الفا نیز می‌شود. برخی مطالعات نشان داده‌اند ریسک بروز عفونت در بیماران دریافت‌کننده آهن به‌طور معنا داری بالا می‌رود. البته نتایج در این خصوص بسیار ضد و نقیض بوده و نمی‌توان به‌طور قطع در این رابطه نظر داد و باید مزایای تجویز آهن باید در کنار معایب آن گذاشته و قضاوت شود. با توجه به شرایط التهاب در این بیماران و اختلال در مارکر هایی مانند فریتین، به نظر می‌رسد اندازه‌گیری همسیدین جهت تشخیص فقر آهن بسیار مؤثر می‌باشد [۶۰، ۶۱].

با توجه به اینکه بیماران بستری در ICU دچار فقر آهن هستند تجویز آهن در این بیماران کمک‌کننده است. راحت‌ترین و ایمن‌ترین راه تجویز خوراکی است اما جذب خوراکی در بیماران ICU مختل شده است. البته تفاوت زیادی در مرگ و عوارض جدی بین بیماران دریافت‌کننده آهن خوراکی و تزریقی وجود ندارد اما به علت دریافت داروها و آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی مانند کینولون یا فنی توئین و تداخل آن‌ها با آهن توصیه می‌گردد در این بیماران حد الامکان از آهن تزریقی بهره جست [۵۲].

در مطالعات دیده شده تجویز وریدی آهن به‌صورت تزریق سریع داخل وریدی یا تزریق پیوسته داخل وریدی در بیماران مبتلا به کم خونی ناشی از شیمی‌درمانی و دریافت‌کننده آپویتین الفا، نسبت به فرم خوراکی برتری داشته است. البته بحث در خصوص افزایش استرس اکسیداتیو، اختلال عملکردهای بیولوژیک و اختلال در عملکرد فیزیولوژیک بدن برای مقابله با عفونت در اثر تجویز آهن وجود دارد که هنوز محققان به نتیجه‌ی مشترکی در این خصوص نرسیده‌اند [۶۲].

[۶۳] همچنین در برخی مطالعات تجویز آهن قبل از جراحی: کم‌خونی در بیماران جراحی، که کمبود آهن عامل اصلی آن است، یک رخداد شایع در بیماران جراحی است و با افزایش میزان مرگ‌ومیر بعد از عمل و کاهش کیفیت زندگی ارتباط است. کم‌خونی بعد از عمل (postoperative) بیشتر از حین عمل (Perioperative) شیوع داشته و عمدتاً ناشی از دست دادن خون حین جراحی، پروسه‌های التهابی و اختلال در اثربخشی اریتروپویتین می‌باشد. به‌طور روتین انتقال خون به منظور درمان کم‌خونی ناشی از جراحی تجویز می‌شود ولی استفاده از این روش باعث افزایش مرگ‌ومیر در این بیماران

اولین مطالعه ای که در این خصوص انجام گرفت ۴۰ بیمار مبتلا به سوختگی را مورد بررسی قرار داد که برای ۱۹ نفر از آن‌ها این دارو تجویز شد. باقی افراد در گروه پلاسبو وارد شدند. این دارو طی ۷۲ ساعت ابتدای بستری به‌صورت زیر جلدی با دوز ۳۰۰ واحد به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در روز به مدت ۷ روز و سپس ۱۵۰ واحد به ازای هر کیلو از وزن بدن بصورت یک روز در میان به مدت یک ماه ادامه یافت. در این مطالعه این دارو میزان نیاز به انتقال را نسبت به گروه پلاسبو کاهش نداد. در مقابل مطالعه ای که بر ۱۹ نفر از بیماران تروما و جراحی شکم صورت گرفت، این دارو باعث افزایش تعداد رتیکولوسیت ها شد. مطالعات بسیاری در این خصوص انجام گرفت که در نهایت مشاهده شد استفاده از این دارو میزان انتقال خون را کاهش داده اما بر میزان مرگ، نیاز به تهویه مکانیکی و طول بستری تأثیری ندارد. البته ریسک وقایع ترومبومبولیک در بیماران تحت درمان با این دارو بیشتر بوده که ممکن است به دلیل استفاده از cut off بالا یا عدم استفاده از درمان های ترومبوز ورید عمقی DVT باشد در حال حاضر مطالعات و گایدلاین‌ها استفاده از این دارو را به‌منظور درمان کم خونی در همه بیماران ICU توصیه نمی‌کنند [۴۸-۵۰].

تجویز آهن:

صرف نظر از اینکه کمبود آهن در دسترس به دنبال علل تغذیه ای است یا علل عملکردی، تمایز اریتروپلاست در شرایط کمبود آهن موجب تولید سلول های هیپوکروم می‌شود. بنابراین تجویز آهن مخصوصاً در کنار اریتروپویتین در شرایط فقر آهن کمک کننده می باشد. اما سوالی که مطرح می شود این است که معایب و مزایای تجویز آهن چیست؟ و بهترین روش تجویز آهن به چه صورت می باشد [۵۱].

آهن به‌عنوان یک ماده مغذی ضروری در مسیرهای متابولیک انسان و میکروارگانیسم ها عمل می‌کند. میکروارگانیسم های پاتوژن، از جمله باکتری ها، قارچ ها و پروتوپوزها برای رشد و تکثیر نیاز به آهن دارند. به‌عنوان یک استراتژی دفاعی، میزبان مکانیسم های متعددی برای کاهش دسترسی آهن به حمله پاتوژن ایجاد می‌کند. بنابراین، تصمیم به تجویز آهن در بیماران مبتلا به عفونت نیاز به بررسی دقیق ریسک و سود تجویز آهن دارد [۲۸، ۵۱].

عفونت و التهاب، هومئوستاز آهن را با استفاده از مکانیزم های ایمنی که باعث محدودیت عرضه آهن می شود، تغییر می دهد. سیتوکین های ترشح شده باعث افزایش همسیدین شده تا جذب آهن را از سیستم گوارشی مهار کنند، که این عمل موجب افزایش ذخایر آهن رتیکولاندوتیلیال می‌شود. این استراتژی ذاتی یک مسیر محافظتی در جهت کاهش دسترسی میکروارگانیسم ها به آهن می باشد. البته برخی میکروارگانیسم ها نیز راه‌های دفاعی برای مقابله با این استراتژی دارند. برای مثل ای کولای (E.coli)، کلبسیلا و گونه‌های سالمونلا شلاتورهای به نام سیدروفورز (Siderophores) ترشح می‌کنند که با رقابت با ترانسفرین برای اتصال به آهن عمل می‌کنند. یا گونه‌های استافیلوکوک با ترشح سموم همولایتیک باعث لیز رتیکولوسیت ها، آزادسازی هموگلوبین و آهن آن‌ها می شود. مطالعات محدودی نشان می‌دهند که افزایش آهن در دسترس، موجب افزایش رشد باکتری ها می‌شود. برخی مطالعات تجویز آهن را در بیماران با ریسک بالای عفونت مانند بیماران نوتروپنیک یا بیماران پیوندی و یا مبتلا به عفونت مقاوم و فعال توصیه نمی‌کنند [۵۲-۵۴] بنابراین تجویز آهن در بیماران ICU

از شرایط پاتولوژیک مانند کم خونی فقر آهن و کم خونی التهابی یا ناشی از بیماری مزمن سطح هپسیدین بالا رفته که در نهایت موجب کاهش آهن در دسترس و ایجادکننده کم خونی می‌گردد. اگرچه التهاب نیز موجب افزایش سطح فریتین می‌گردد که این رویداد میتواند در پاسخ جبرانی به افزایش تولید هپسیدین باشد. در حال حاضر، درمان قطعی برای کم خونی التهابی وجود ندارد. رویکردهای جدید با هدف کاهش بیان هپسیدین از طریق آنتاگونیست های تولید هپسیدین معرفی شدند. این داروها شامل عوامل جداساز هپسیدین (آنتی‌بادی، aptamers و anticalins)، مهارکننده‌های مسیر SMAD / BMP یا مسیر ۳ / ۶ یا مهارکننده‌های انتقال هپسیدین (siRNA / shRNA) یا تثبیت‌کننده‌های ۳ / ۶ می‌باشند. مطالعات در این خصوص هنوز به مراحل انسانی نرسیده است اما نتایج حیوانی در این خصوص مؤثر بوده است. مطالعات بیشتری در این زمینه نیاز است [۶۴-۶۸].

ویتامین B۱۲: با وجود شواهد اندک، نقش ویتامین B۱۲ در بیماران مبتلا به erythropoietin-hyporesponsive پیشنهاد شده است. مکانیزم احتمالی به خواص آنتی اکسیدانی ویتامین B۱۲ و اثرات آن بر متابولیسم آهن یا سنتز اریتروپویتین درون زا مرتبط میباشد. اثربخشی ویتامین B۱۲ کارآزمایی های بالینی بررسی شده است. در یک مطالعه بر ۲۷ بیمار همودیالیزی با اختلال عملکردی آهن مشاهده شد که در همه بیمارانی که میزان ۵۰۰ میلی گرم ویتامین B۱۲ بطور وریدی ۳ بار در هفته به مدت ۳ ماه دریافت کردند، میزان هموگلوبین اشباع و همچنین اشباع پذیری ترانسفرین آن‌ها پس از پایان درمان با ویتامین B۱۲ کاهش یافت. ۱۰۰۰ و همکاران افزایش قابل توجهی در میزان هموگلوبین و کاهش دوز اریتروپویتین نوترکیب انسان (hrEPO) مورد نیاز در ۳۶ بیمار همودیالیزی که سطح فریتین آن کمتر از ۵۰۰ گرم در لیتر بود پس از ۸ هفته درمان با ویتامین B۱۲ در دوز ۱ گرم در هفته را نشان دادند. در گذشته نگرانی از اثرات اکسیدانی ویتامین B۱۲ در کنار آهن وجود داشت که مطالعات بالینی جدید نشان داده است که تجویز همزمان این دو موجب افزایش استرس اکسیداتیو نمیشود. مطالعات در خصوص تأثیر ویتامین B۱۲ در بیماران بستری در ICU محدود بوده و با ید مطالعات بیشتری در این زمینه صورت گیرد [۶۹، ۷۰، ۷۱].

نتیجه گیری

وقوع کم خونی در بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه شایع است. با توجه به اتیولوژی چند معلولی آن، کم خونی تأثیر منفی بر پیامد بیماران دارد. انتقال خون با خطر عوارض جانبی جدی همچون سندرم اختلال نارسایی حاد تنفسی همراه است. خطر بالقوه در مقابل منافع حاصله از این فرآورده ها باید در هر بیماری که نیاز به دریافت دارد، به صورت فردی سنجیده شود.

سپاسگزاری

نویسندگان از گروه بیهوشی و مراقبت های ویژه بیمارستان سینا دانشگاه علوم پزشکی تهران جهت حمایت در نگارش این مقاله کمال تشکر و سپاسگزاری را دارند.

و بیماران بستری در ICU می‌شود. بنابراین نگرانی از عوارض و مشکلات کم‌خونی ناشی از جراحی و هم ناشی از انتقال خون موجب شده تا روش‌های جایگزین در خصوص روند درمان این بیماران پیشنهاد شود. یکی از روش‌های جایگزین در این مورد تجویز آهن وریدی (عمدتاً با آهن ساکارز و آهن کر بوکسی متیل) با یا بدون اریتروپویتین آلفا است به‌عنوان یک ابزار ایمن و کارآمد برای درمان کم‌خونی و کاهش نیاز به تزریق خون در بیماران جراحی می‌باشد. دوز مورد استفاده در مطالعات مختلف بوده است که در خصوص ۱۰۰۰ میلی گرم فریک کربوکسی مالتوز (Ferric carboxymaltose) تک‌دوز و در خصوص آهن ساکروز (Iron sucrose) ۲۰۰ میلی گرم و در سه دوز می‌باشد. همان‌طور که پیش تر بیان شد با توجه به بروز پروسه‌های التهابی، جذب خوراکی آهن در این بیماران مختل بوده و اثربخشی لازم را ندارد و در صورت لزوم تجویز وریدی ارجح می‌باشد [۶۴].

جایگزین‌های خون: به‌عنوان حامل اکسیژن شناخته می‌شوند. دو نوع از این حامل‌های اکسیژن وجود دارد (۱) سلول های آزاد پرفلوروکربن (PFC) (۲) حامل های اکسیژن بر پایه هموگلوبین (HBOCs). جایگزین خون هموگلوبین (HBBS) مایع‌هایی با قابلیت حمل اکسیژن می‌باشند که دارای نیمه‌عمر طولانی بوده، نیاز به دمای نگهداری پایین و همچنین نیاز به تطابق با گروه خونی ندارند. این داروها برای درمان شوک هموراژیک در محل‌های غیر از ۳ / ۶ گزینه مناسبی هستند. برخی آزمایشات HBBS ها در دهه گذشته، افزایش خطرات و ریسک مرگومیر را بدون داشتن مزایای بالینی خاص را از این دارو گزارش کرده‌اند. همچنین HBOC ها عوارض مختلفی مانند سمیت کلیوی، افزایش بروز MI، اختلال در پرفیوژن و مرگ دارد. نیمه‌عمر درون وریدی ۱۲ الی ۴۸ ساعت دارند که استفاده از آن‌ها را در شرایط خونریزی حاد یا تروما محدود می‌کند [۶۵].

۳ / ۶ ها، هیدروکربن‌های فلوئورینه سنتتیک هستند که قادر به حل کردن مقادیر زیادی اکسیژن (۲؛ بدون اتصال) در غلظت های بالا القاء ۲ و تحویل ۲ به بافت ها هستند. به علت استفاده از مواد امولسیون کننده در ساختار این مواد، عوارض جانبی زیادی از آن‌ها گزارش شده است. به نظر می‌رسد در آینده نه به‌عنوان یک جایگزین خون بلکه به‌عنوان یک عامل برای بهبود اکسیژن‌رسانی میکروسیرکولیشن برای درمان بافت‌های ایسکمیک (به‌عنوان مثال در سکتة مغزی، انفارکتوس میوکارد، سوختگی، اندام‌های ایسکمیک) مورد استفاده قرار گیرند. مطالعات بیشتر در خصوص امولسیون ۳ / ۶ در حال انجام است [۶۰، ۶۵].

آنتاگونیست های هپسیدین: هپسیدین به شکل یک پروپتید توسط کبد تولید می‌شود و توسط فورین به پپتید فعال بالغ تبدیل می‌شود. هپسیدین با اتصال به فروپورتین (ferroportin) موجب مهار انتقال آهن از سلولهای جذب‌کننده آهن (انتروسیت)، مهار بازیافت آهن از هموگلوبین و مهار آزاد کردن آهن ذخیره شده از هیپاتوسیت ها می‌گردد که در مجموع باعث کاهش آهن در دسترس می‌گردد. مسیر BMP / SMAD / HJV / BMP / HJV / SMAD مسیر اصلی بیان هپسیدین است که به وضعیت آهن پاسخ می‌دهد. همچنین التهاب میزان هپسیدین را از طریق مسیرهای ۳ / ۶ و ۳ / ۶ / HJV / BMP / SMAD تحریک می‌کند. در برخی

References

1. Khusun H, Yip R, Schultink W, Dillon DH. World Health Organization hemoglobin cut-off points for the detection of anemia are valid for an Indonesian population. *J Nutr*. 1999;129(9):1669-74. doi: 10.1093/jn/129.9.1669 pmid: 10460202
2. Rawal G, Kumar R, Yadav S, Singh A. Anemia in Intensive Care: A Review of Current Concepts. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2016;2(3):109-14. doi: 10.1515/jccm-2016-0017 pmid: 29967848
3. Walsh TS, Saleh EE. Anaemia during critical illness. *Br J Anaesth*. 2006;97(3):278-91. doi: 10.1093/bja/ael189 pmid: 16873384
4. Hebert PC, Wells G, Martin C, Tweeddale M, Marshall J, Blajchman M, et al. A Canadian survey of transfusion practices in critically ill patients. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Crit Care Med*. 1998;26(3):482-7. doi: 10.1097/00003246-199803000-00019 pmid: 9504576
5. Nguyen BV, Bota DP, Melot C, Vincent JL. Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2003;31(2):406-10. doi: 10.1097/01.CCM.0000048623.00778.3F pmid: 12576944
6. Fontana JL. Oxygen consumption and cardiovascular function in children during profound intraoperative normovolemic hemodilution. 80. 1995;2(219-25). doi: 10.1213/00000539-199502000-00003
7. Zollinger A, Hager P, Singer T, Friedl HP, Pasch T, Spahn DR. Extreme hemodilution due to massive blood loss in tumor surgery. *Anesthesiology*. 1997;87(4):985-7. doi: 10.1097/00000542-199710000-00036 pmid: 9357904
8. Leung JM, Weiskopf RB, Feiner J, Hopf HW, Kelley S, Viele M, et al. Electrocardiographic ST-segment changes during acute, severe isovolemic hemodilution in humans. *Anesthesiology*. 2000;93(4):1004-10. doi: 10.1097/00000542-200010000-00023 pmid: 11020755
9. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA*. 1998;279(3):217-21. doi: 10.1001/jama.279.3.217 pmid: 9438742
10. Lelubre C, Vincent JL. Red blood cell transfusion in the critically ill patient. *Ann Intensive Care*. 2011;1:43. doi: 10.1186/2110-5820-1-43 pmid: 21970512
11. Levy PS, Kim SJ, Eckel PK, Chavez R, Ismail EF, Gould SA, et al. Limit to cardiac compensation during acute isovolemic hemodilution: influence of coronary stenosis. *Am J Physiol*. 1993;265(1 Pt 2):H340-9. doi: 10.1152/ajpheart.1993.265.1.H340 pmid: 8342651
12. Kurek T, Lenarczyk R, Kowalczyk J, Swiatkowski A, Kowalski O, Stabryla-Deska J, et al. Effect of anemia in high-risk groups of patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2010;105(5):611-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.10.036 pmid: 20185005
13. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2005;111(16):2042-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000162477.70955.5F pmid: 15824203
14. Lindenfeld J. Prevalence of anemia and effects on mortality in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2005;149(3):391-401. doi: 10.1016/j.ahj.2004.08.039 pmid: 15864227
15. Karon BS, Griesmann L, Scott R, Bryant SC, Dubois JA, Shirey TL, et al. Evaluation of the impact of hematocrit and other interference on the accuracy of hospital-based glucose meters. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10(2):111-20. doi: 10.1089/dia.2007.0257 pmid: 18260774
16. Astin R, Puthucherry Z. Anaemia secondary to critical illness: an unexplained phenomenon. *Extrem Physiol Med*. 2014;3(1):4. doi: 10.1186/2046-7648-3-4 pmid: 24507552
17. Chant CG, Wilson, J OJCC. Friedrich, Anemia, transfusion, and phlebotomy practices in critically ill patients with prolonged ICU length of stay: a cohort study. 2006;10(5):R140.
18. Arnold DM, Donahoe L, Clarke FJ, Tkaczyk AJ, Heels-Ansdell D, Zytaruk N, et al. Bleeding during critical illness: a prospective cohort study using a new measurement tool. *Clin Invest Med*. 2007;30(2):E93-102. doi: 10.25011/cim.v30i2.985 pmid: 17716547
19. Cook D, Heyland D, Griffith L, Cook R, Marshall J, Pagliarello J. Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *Crit Care Med*. 1999;27(12):2812-7. doi: 10.1097/00003246-199912000-00034 pmid: 10628631
20. Harber CR, Sosnowski KJ, Hegde RM. Highly conservative phlebotomy in adult intensive care—a prospective randomized controlled trial. *Anaesth Intensive Care*. 2006;34(4):434-7. doi: 10.1177/0310057X0603400414 pmid: 16913337
21. DiDomenico RJJP, Mucksavage AP. Critical care, and K.A.C.o.C.P. transplant. Lenexa, Anemia of critical illness: prevention and treatment. 6th ed. 2007.
22. Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:135-43. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.135 pmid: 21239783
23. Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, Corwin MJ, Gubler D, Pearl RG. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care*. 2001;16(1):36-41. doi: 10.1053/jcrrc.2001.21795 pmid: 11230723
24. Semba RD, Ricks MO, Ferrucci L, Xue QL, Chaves P, Fried LP, et al. Types of anemia and mortality among older disabled women living in the community: the Women's Health and Aging Study I. *Aging Clin Exp Res*. 2007;19(4):259-64. doi: 10.1007/BF03324699 pmid: 17726354
25. Garratty G. Immune hemolytic anemia caused by drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(4):635-42. doi: 10.1517/14740338.2012.678832 pmid: 22502777
26. McEvoy MT, Shander A. Anemia, bleeding, and blood transfusion in the intensive care unit: causes, risks, costs, and new strategies. *Am J Crit Care*. 2013;22(6 Suppl):eS1-13; quiz eS4. doi: 10.4037/ajcc2013729 pmid: 24186829
27. Athar MK, Puri N, Gerber DR. Anemia and blood transfusions in critically ill patients. *J Blood Transfus*. 2012;2012:629204. doi: 10.1155/2012/629204 pmid: 24066259
28. Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, Swenson ER. Anemia in critical illness: insights into etiology, consequences, and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(10):1049-57. doi: 10.1164/rccm.201110-1915CI pmid: 22281832
29. Souza DAd, P JMdSJRbdheh. Costa, Critical evaluation of justifications for the transfusion of red blood cells: the reality of a government emergency hospital. 35. 2013;4(263-7). doi: 10.5581/1516-8484.20130070
30. Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am J Med*. 2014;127(2):124-31 e3. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.09.017 pmid: 24331453
31. Sihler KC, Napolitano LM. Complications of massive transfusion. *Chest*. 2010;137(1):209-20. doi: 10.1378/chest.09-0252 pmid: 20051407
32. Vlaar AP, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury, in *Transfusion in the Intensive Care Unit*. 2015, Springer.
33. Toy P, Gajic O, Bacchetti P, Looney MR, Gropper MA, Hubmayr R, et al. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood*. 2012;119(7):1757-67. doi: 10.1182/blood-2011-08-370932 pmid: 22117051
34. Narick C, Triulzi DJ, Yazer MH. Transfusion-associated circulatory overload after plasma transfusion. *Transfusion*. 2012;52(1):160-5. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03247.x pmid: 21762464

35. Li G, Rachmale S, Kojicic M, Shahjehan K, Malinchoc M, Kor DJ, et al. Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. *Transfusion*. 2011;51(2):338-43. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02816.x pmid: 20723173
36. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev*. 2007;21(6):327-48. doi: 10.1016/j.blre.2007.07.003 pmid: 17804128
37. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*. 2002;288(12):1499-507. doi: 10.1001/jama.288.12.1499 pmid: 12243637
38. Mousavi S. The dilemma of hyperoxia following positive pressure mechanical ventilation: role of iron and the benefit of iron chelation with deferasirox. 15. 2011;10:1141-8.
39. Mousavi SM, Mojtahedzadeh MJJ, Abdollahi P. Place of iron chelators like desferrioxamine and deferasirox in management of hyperoxia-induced lung injury: A systematic review. 2010;6(4):326-37. doi: 10.3923/ijp.2010.326.337
40. Chakrabarty P. Iron chelation therapy and thalassemia-an overview. 2011;3(3):513-9.
41. Musallam KM, Taher AT. Deferiprone or deferasirox for cardiac siderosis in beta-thalassemia major. *Haematologica*. 2011;96(2):e5-6; author reply e7-8. doi: 10.3324/haematol.2010.036061 pmid: 21282714
42. Ferrari M, Zia S, Valbonesi M, Henriquet F, Venere G, Spagnolo S, et al. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int J Artif Organs*. 1987;10(1):47-50. pmid: 3570542
43. Anand N. The effects of perioperative blood salvage and autologous blood donation on transfusion requirements in scoliosis surgery. 1998;11(6):532-4. doi: 10.1097/00002517-199812000-00014
44. Goodnough LT, Rudnick S, Price TH, Ballas SK, Collins ML, Crowley JP, et al. Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. *N Engl J Med*. 1989;321(17):1163-8. doi: 10.1056/NEJM198910263211705 pmid: 2677725
45. Popovsky MA, Whitaker B, Arnold NL. Severe outcomes of allogeneic and autologous blood donation: frequency and characterization. *Transfusion*. 1995;35(9):734-7. doi: 10.1046/j.1537-2995.1995.35996029156.x pmid: 7570932
46. Stehling L, Zauder HL. Acute normovolemic hemodilution. *Transfusion*. 1991;31(9):857-68. doi: 10.1046/j.1537-2995.1991.31992094675.x pmid: 1755091
47. Stubbs JR. Alternatives to blood product transfusion in the critically ill: erythropoietin. *Crit Care Med*. 2006;34(5 Suppl):S160-9. doi: 10.1097/01.CCM.0000214290.11479.5C pmid: 16617261
48. Jelkmann I, Jelkmann W. Impact of erythropoietin on intensive care unit patients. *Transfus Med Hemother*. 2013;40(5):310-8. doi: 10.1159/000354128 pmid: 24273484
49. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, May A, Pearl RG, Heard S, et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2007;357(10):965-76. doi: 10.1056/NEJMoa071533 pmid: 17804841
50. Corwin HL. The role of erythropoietin therapy in the critically ill. *Transfus Med Rev*. 2006;20(1):27-33. doi: 10.1016/j.tmr.2005.08.002 pmid: 16373185
51. Goodnough LT. Iron deficiency syndromes and iron-restricted erythropoiesis (CME). *Transfusion*. 2012;52(7):1584-92. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03495.x pmid: 22211566
52. Shah A, Roy NB, McKechnie S, Doree C, Fisher SA, Stanworth SJ. Iron supplementation to treat anaemia in adult critical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016;20(1):306. doi: 10.1186/s13054-016-1486-z pmid: 27681259
53. Schaible UE, Kaufmann SH. Iron and microbial infection. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(12):946-53. doi: 10.1038/nrmicro1046 pmid: 15550940
54. Bullen JJ, Rogers HJ, Griffiths E. Role of iron in bacterial infection. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1978;80:1-35. doi: 10.1007/978-3-642-66956-9_1 pmid: 352628
55. Tacke F, Nuraldeen R, Koch A, Strathmann K, Hutschenreuter G, Trautwein C, et al. Iron Parameters Determine the Prognosis of Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 2016;44(6):1049-58. doi: 10.1097/CCM.0000000000001607 pmid: 26934143
56. Pateril MV, Davey-Quinn AP, Gedney JA, Murdoch SD, Bellamy MC. Functional iron deficiency, infection and systemic inflammatory response syndrome in critical illness. *Anaesth Intensive Care*. 2001;29(5):473-8. doi: 10.1177/0310057X0102900504 pmid: 11669426
57. Litton E. The IRONMAN trial: a protocol for a multicentre randomised placebo-controlled trial of intravenous iron in intensive care unit patients with anaemia. 2014;16(4):285-90.
58. Shiehorteza M. Recombinant human erythropoietin reduces plasminogen activator inhibitor and ameliorates pro-inflammatory responses following trauma. *Daru. J Facult Pharmacy Tehran Univ Med Sci*. 2011;19(2):159-65.
59. Meyer MP, Sharma E, Carsons M. Recombinant erythropoietin and blood transfusion in selected preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(1):F41-5. doi: 10.1136/fn.88.1.f41 pmid: 12496225
60. Natanson C, Kern SJ, Lurie P, Banks SM, Wolfe SM. Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;299(19):2304-12. doi: 10.1001/jama.299.19.jrv80007 pmid: 18443023
61. Basta SS, Soekirman, Karyadi D, Scrimshaw NS. Iron deficiency anemia and the productivity of adult males in Indonesia. *Am J Clin Nutr*. 1979;32(4):916-25. doi: 10.1093/ajcn/32.4.916 pmid: 107787
62. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, McIlwain M, Ackerman A, Bahrain H, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(7):1301-7. doi: 10.1200/JCO.2004.08.119 pmid: 15051778
63. Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, Tchekmedyian S, Laufman LR. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist*. 2007;12(2):231-42. doi: 10.1634/theoncologist.12-2-231 pmid: 17296819
64. Beris P, Munoz M, Garcia-Erce JA, Thomas D, Maniatis A, Van der Linden P. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth*. 2008;100(5):599-604. doi: 10.1093/bja/aen054 pmid: 18372258
65. Moore EE, Moore FA, Fabian TC, Bernard AC, Fulda GJ, Hoyt DB, et al. Human polymerized hemoglobin for the treatment of hemorrhagic shock when blood is unavailable: the USA multicenter trial. *J Am Coll Surg*. 2009;208(1):1-13. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.09.023 pmid: 19228496
66. Poli M, Asperti M, Ruzzenenti P, Regoni M, Arosio P. Hepcidin antagonists for potential treatments of disorders with hepcidin excess. *Front Pharmacol*. 2014;5:86. doi: 10.3389/fphar.2014.00086 pmid: 24808863
67. Ganz T, Nemeth E. The hepcidin-ferroportin system as a therapeutic target in anemias and iron overload disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:538-42. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.538 pmid: 22160086
68. Nemeth E. Targeting the hepcidin-ferroportin axis in the diagnosis and treatment of anemias. *Adv Hematol*. 2010;2010:750643. doi: 10.1155/2010/750643 pmid: 20066043
69. Fukushima R, Yamazaki E. Vitamin C requirement in surgical patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(6):669-76. doi: 10.1097/MCO.0b013e32833e05bc pmid: 20689415

70. Mao XGJB, Yao BES. Effect of vitamin C supplementations on iron deficiency anemia in Chinese children. 1992;5(2):125-9.