

مقاله آموزشی

مدیریت خون بیمار از دیدگاه Cell Salvage

مهندس علیرضا رضائی^{*1}، مهندس عسل رضائی¹، امیرحسین کارگرزاده²

چکیده:

زمینه و هدف: مصرف خون آلوژنیک در جراحی‌های با ریسک خونریزی بالا، به‌ویژه جراحی قلب، همچنان یکی از چالش‌های مهم سیستم‌های درمانی است. عوارض مرتبط با انتقال خون، شامل افزایش خطر عفونت، واکنش‌های ایمنی، اختلالات انعقادی و افزایش مدت بستری، ضرورت اجرای برنامه‌های مدیریت خون بیمار را دوچندان کرده است. Cell Salvage (CS) به‌عنوان یکی از مؤثرترین ابزارهای سیستم مدیریت خون بیمار، امکان جمع‌آوری، شستشو و بازگردانی خون اتولوگ را فراهم می‌کند. هدف این مطالعه بررسی شواهد بالینی مرتبط با ایمنی، کارایی و مزایای استفاده از CS در جراحی قلب است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به‌صورت مرور روایی بر اساس جستجو در پایگاه‌های Science, PubMed, Google Scholar, Cochrane و Direct انجام شد. مطالعات منتشرشده در حوزه CS، شامل ارزیابی‌های بالینی، مطالعات آزمایشگاهی و مرورهای سیستماتیک، بررسی و تحلیل شدند. هیچ محدودیت زمانی اعمال نشد و معیار ورود شامل مطالعات مرتبط با جراحی قلب و کاربرد CS در کاهش مصرف خون آلوژنیک بود.

یافته‌ها: نتایج حاصل از مطالعات نشان می‌دهد که استفاده از CS می‌تواند نقشی مهم در کاهش مصرف خون آلوژنیک و به‌دنبال آن کاهش عوارض مرتبط با انتقال خون آلوژنیک داشته باشد. مطالعات همچنین نشان داده‌اند که PRBC تهیه‌شده از طریق CS موجب کاهش فاکتورهای التهابی، از جمله انواع سیتوکین‌ها، می‌شود و این امر می‌تواند به کاهش واکنش‌های التهابی پس از عمل جراحی کمک کند. علاوه بر این، استفاده از CS با افزایش خطر انتقال عفونت یا ابتلا به عفونت همراه نبوده است. بررسی پروفایل انعقادی خون پردازش‌شده توسط CS نیز نشان می‌دهد که PRBC‌های حاصل، با اختلال در فاکتورهای انعقادی یا پروفایل‌های لخته‌زایی مرتبط نیستند. با این حال، طبق دستورالعمل‌های مرتبط با CS، در مواردی که حجم خونریزی بیش از 1000 میلی‌لیتر باشد، ارزیابی پروفایل انعقادی یا تزریق FFP با نسبت 1:1 توصیه می‌شود.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهد که استفاده از CS به‌عنوان یک راهکار مؤثر در مدیریت خون‌رسانی، می‌تواند مصرف خون آلوژنیک و عوارض ناشی از آن را به‌طور قابل‌توجهی کاهش دهد. کاهش فاکتورهای التهابی، عدم افزایش خطر عفونت و حفظ پروفایل انعقادی خون پردازش‌شده، همگی مؤید ایمنی و کارایی این روش هستند. بر این اساس، به‌کارگیری CS به‌ویژه در جراحی‌هایی با خونریزی متوسط تا شدید می‌تواند به بهبود پیامدهای بالینی و کاهش نیاز به فرآورده‌های خونی آلوژنیک بیانجامد، همچنین ارزیابی اقتصادی در تجربه دیگر کشورها در اجرای برنامه مدیریت خون بیمار حاکی از کاهش هزینه‌های بیمارستانی و انتقال خون می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: اتوترنسفیوژن، مدیریت خون بیمار، انتقال خون

نویسنده پاسخگو: مهندس علیرضا رضائی

تلفن: 021-44252959

E-mail: Alireza_rezai@ymail.com

doi: 10.22034/ij.s.2025.738054

^{*} 1 کارشناس ارشد مهندسی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران² کارشناس میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اراک

تاریخ وصول: 1404/01/27

تاریخ پذیرش: 1404/05/04

زمینه و هدف

انتقال خون و فراورده‌های آن یکی از مهمترین مداخلات بالینی است که در تمامی مراکز درمانی در حال انجام است. از آنجا که خون یک منبع کمیاب و گران است، استفاده غیرمنطقی از خون می‌تواند منجر به افزایش هزینه‌های بهداشتی و درمانی شود. طی سالیان متمادی دولت‌ها و استراتژی‌های مختلفی را برای بهینه‌سازی و افزایش آگاهی عمومی در مورد هزینه‌های واقعی تولید و فراوری خون ارائه داده‌اند.¹ برنامه جامع مدیریت خون بیمار، برنامه‌ای چند وجهی به منظور کاهش مصرف خون آلوژنیک است که اهدای اتولوگ قبل از عمل، اریتروپویتین، CS و آموزش پرسنل بهداشتی و درمانی از عناصر اصلی این برنامه هستند.

مدیریت خون بیمار اصطلاحی است که برای توصیف رویکردی چند رشته‌ای به منظور بهینه‌سازی مراقبت از بیمارانی است که به انتقال خون نیاز دارند. مدیریت خون بیمار شامل تدابیری برای کاهش مصرف خون آلوژنیک از جمله مدیریت کم خونی بیمار بدون انتقال خون، استفاده از داروهای آنتی فیبرینولیتیک برای کاهش خونریزی، CS و ... است.² مطالعات نشان می‌دهند³ که استفاده از CS و سایر روش‌های جایگزین برای کاهش انتقال خون آلوژنیک در جراحی‌ها از نظر اقتصادی مقرون به صرفه است و می‌تواند هزینه‌های مرتبط با انتقال خون و عوارض آن را کاهش دهد.

سازمان بهداشت جهانی میزان انتقال خون در سراسر جهان را 112/5 میلیون واحد خون در سال اعلام کرده است. تخمین زده می‌شود که بیش از 50 درصد از کل مداخلات درمانی به صورت نامناسب تجویز می‌شود. در مطالعه انجام شده در ایالات متحده که در سال 2016 منتشر شده است.⁴ نشان می‌دهد که بیش از نیمی از انتقال خون بدون داشتن اندیکاسیون لازم تجویز شده است که منجر به 860 هزار دلار ضرر مالی در اقتصاد درمان برای 1092 واحد خون شده است. هزینه‌های سالانه در تأمین خون و اجزای آن در حال افزایش است. در بیشتر کشورهای جهان اهدا خون به صورت داوطلبانه انجام می‌گیرد، اما هزینه‌های ناشی از جمع‌آوری، آزمایشات، پردازش، فراوری آن و توزیع آن، هزینه‌های منابع انسانی، هزینه‌های ناشی از ثبت وقایع به صورت قابل توجهی در حال افزایش است. در مطالعه‌ای که در سال 2010 در ایالات متحده انجام شده است،⁵ نشان می‌دهد که هزینه

واقعی خون برای کاربردهای بالینی 3/2 تا 4/8 برابر بیش از مقادیر تخمینی اولیه گزارش شده است. بر پایه این مطالعه هنگامی که تمامی فعالیت‌های مرتبط با خون در نظر گرفته می‌شود، هزینه تخمینی انتقال یک واحد RBC در حدود 700 تا 1200 دلار است.

نیاز به انتقال خون در جراحی قلب به رغم پیشرفت‌هایی که در تکنیک‌های جراحی و متدهای فارماکولوژیک رخ داده است، بسیار بالاست.⁶ در طی عمل جراحی قلب عوامل مختلفی نظیر مشکلات روش جراحی، رقیق شدن گلبول‌های قرمز، پلاکت‌ها و فاکتورهای انعقادی، اختلال عملکرد پلاکتی، فعال شدن سیستم انعقاد و فیبرینولیتیک ممکن است فرد را مستعد انتقال خون نماید.⁷ در مطالعه‌ای که در سال 1396 که در خصوص وضعیت مصرف خون در بیمارستان مدرس روی 96 بیمار تحت جراحی قلب انجام شده است،⁸ نشان می‌دهد که میانگین 3/3 واحد PRBC برای هر بیمار استفاده شده است.

از جمله عوارض انتقال خون در جراحی قلب می‌توان به کاهش عملکرد سیستم ایمنی بدن، اختلال عملکرد کلیوی، پنومونی، عفونت و ... را نام برد. در مطالعه‌ای که توسط Paone و همکارانش⁹ در سال 2014 انجام شده است، نشان می‌دهد که حتی انتقال خون 1 یا 2 واحدی PRBC می‌تواند منجر به افزایش قابل ملاحظه‌ای در میزان مرگ و میر و هزینه‌های بیمارانی که تحت جراحی قلب قرار می‌گیرند، شود. در مطالعه دیگری خطر مرگ هر واحد تزریق خون آلوژنیک را 0/5 درصد تخمین زده است.

استفاده از CS حین جراحی بخشی از برنامه چند رشته‌ای مدیریت خون بیمار [Patient Blood Management (PBM)] است که به تلاش مشترک تیم جراحی اعم از جراح، متخصص بیهوشی و پرپیوژنیست نیاز دارد. این سیستم با جمع‌آوری خون از فیلد جراحی و فراوری آن توسط دستگاه CS می‌تواند [Pack Red Blood Cell (PRBC)] اتولوگ را مجدد به بیمار بازگرداند. سازمان انتقال خون ایران در راهنمایی ملی مراقبت از خون از CS به عنوان روشی موثر در کاهش مصرف خون آلوژنیک حین و پس از جراحی نام برده است.¹⁰

شود. در مجموع، روندهای بالینی، مزایا، محدودیت‌ها و پیامدهای اقتصادی مرتبط با مدیریت خون بیمار به‌گونه‌ای بررسی شدند که تصویری جامع از نقش این رویکرد در ارتقای کیفیت مراقبت و کارایی اقتصادی خدمات سلامت ارائه گردد.

به دلیل تفاوت قابل‌توجه در طراحی پژوهش‌ها، روش‌های اندازه‌گیری، معیارهای ارزیابی و نوع داده‌های گزارش‌شده، امکان انجام متاآنالیز بر روی مطالعات موجود فراهم نبود. بنابراین داده‌های استخراج‌شده به‌صورت کیفی ادغام و تفسیر شدند تا تصویری جامع و عمیق از نتایج ارائه شود. یافته‌ها در محورهای اصلی شامل اثر CS بر کاهش مصرف خون آلوژنیک، ویژگی‌های مربوط به کیفیت گلبول‌های قرمز بازیابی‌شده، ایمنی استفاده از CS و پیامدهای بالینی بیماران تحت جراحی قلب سازمان‌دهی شدند و علاوه بر این، روندها و نکات مهم مرتبط با کاربرد CS در حوزه‌های مختلف بالینی مورد توجه قرار گرفت تا درک بهتری از ابعاد مختلف این فناوری حاصل شود.

پروسه Cell Salvage

پروسه CS فرآیندی است که در آن خونی که تا پیش از این در ساکشن اتاق عمل دور ریخته می‌شد را جمع‌آوری کرده و پس از آن با استفاده از سیستمی مبتنی بر سانتریفیوژ گلبول‌های قرمز را از مابقی محتویات خون جدا می‌کند. خروجی این سیستم PRBC است. تصویر 1 مراحل CS را نشان می‌دهد. این سیستم می‌تواند به طور معنی‌داری میزان مصرف خون آلوژنیک را کاهش دهد.

سیستم‌های CS به دو شکل پیوسته و ناپیوسته وجود دارد. تفاوت این سیستم‌ها در کیفیت و سرعت پردازش خون است. تصویر 2 به طور خلاصه تفاوت‌های این دو سیستم را به لحاظ روند زمانی پر شدن محفظه و دسترسی به PRBC را نشان می‌دهد. از لحاظ کیفیت خون پردازش شده (جدول 1) این دو سیستم تفاوتی ندارند و تنها شیوه ی پردازش خون متفاوت است.

سیستم‌های متناوب

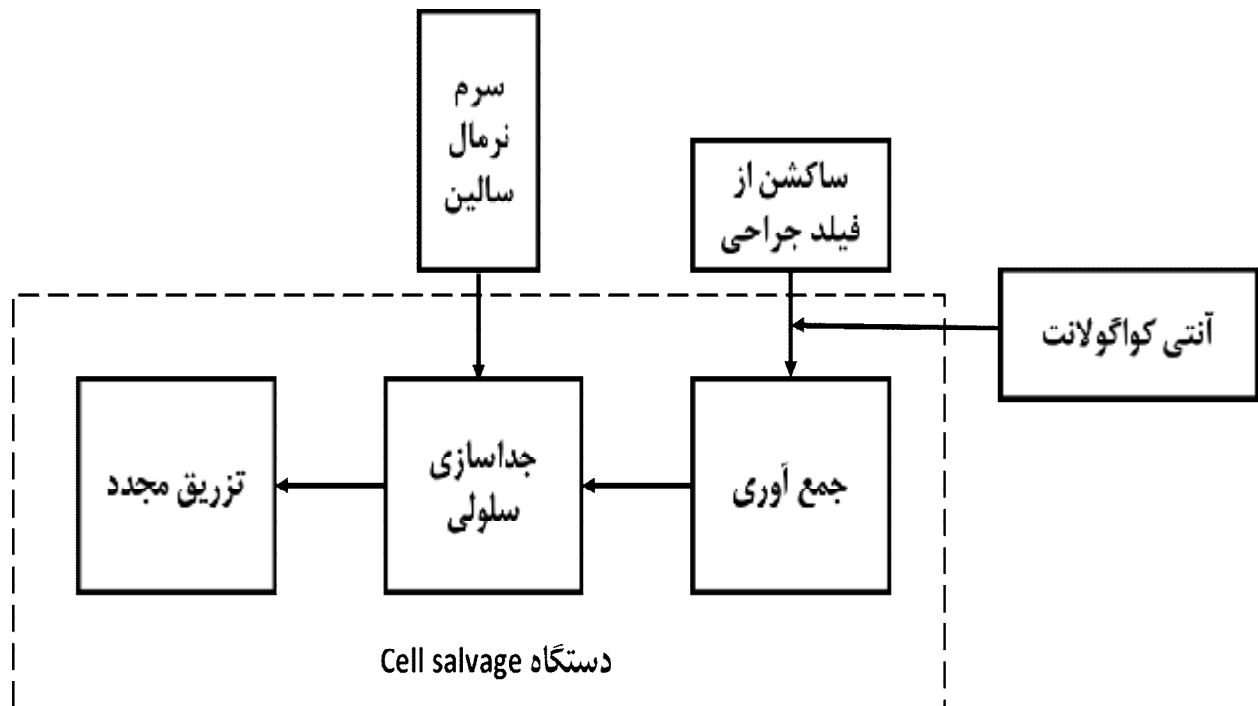
در سیستم‌های متناوب فرایند CS متوالی از یکدیگر انجام می‌گیرد به صورتی که تنها زمانی محفظه جداسازی سلولی شروع به کار می‌کند که تمام یا بخشی از حجم آن توسط خون پر شود.

مطالعات نشان می‌دهد که استفاده از CS می‌تواند در کاهش مصرف خون آلوژنیک در جراحی قلب نقش داشته باشد. خطرات و عوارض مرتبط با CS در مقایسه با انتقال خون آلوژنیک از نظر پاسخ سیستم ایمنی، واکنش‌های انتقالی و ابتلا به عفونت در CS نادر است. هرچند باید از ساکشن خون با منشاء آلوده در CS اجتناب کرد. خونریزی پس از عمل نیز عارضه‌ای رایج در جراحی قلب است. مطالعات نشان می‌دهد که استفاده از CS نقشی در افزایش ریسک خونریزی نداشته است. به طور کلی خون پردازش شده توسط CS برای تزریق به بیمار ایمن ارزیابی شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به‌صورت مرور روایی بر اساس جستجو در پایگاه‌های Science Direct, PubMed, Google Scholar و Cochrane انجام شد. مطالعات منتشر شده در حوزه CS، شامل ارزیابی‌های بالینی، مطالعات آزمایشگاهی و مرورهای سیستماتیک، بررسی و تحلیل شدند. هیچ محدودیت زمانی اعمال نشد و معیار ورود شامل مطالعات مرتبط با جراحی قلب و کاربرد CS در کاهش مصرف خون آلوژنیک بود. به دلیل تفاوت روش‌ها و متغیرهای مطالعات، امکان متاآنالیز وجود نداشت؛ بنابراین ادغام داده‌ها به صورت تحلیل کیفی انجام شد و یافته‌ها در محورهای کلیدی شامل کاهش مصرف خون، کیفیت RBC، ایمنی و پیامدهای بالینی دسته‌بندی شدند.

یافته‌ها در محورهای کلیدی شامل کیفیت فرآورده‌های گلبول قرمز بازیافتی، میزان کاهش مصرف RBC، پیامدهای بالینی بیماران تحت جراحی، ایمنی استفاده از Cell Salvage و ملاحظات اجرایی و فنی مرتبط با کاربرد این فناوری دسته‌بندی شدند. علاوه بر پیامدهای بالینی، اثرات اقتصادی مدیریت خون بیمار نیز مورد توجه قرار گرفت که شامل کاهش هزینه‌های مستقیم تأمین، ذخیره‌سازی و انتقال خون، کاهش هزینه‌های غیرمستقیم ناشی از عوارض وابسته به تزریق خون، کاهش طول مدت بستری در بیمارستان و بهبود بهره‌وری منابع درمانی بود. شواهد نشان دادند که اجرای راهبردهای PBM و استفاده هدفمند از Cell Salvage می‌تواند منجر به بهینه‌سازی هزینه - اثربخشی مداخلات جراحی، کاهش بار مالی بر نظام سلامت و افزایش پایداری اقتصادی مراکز درمانی، به‌ویژه در شرایط محدودیت منابع،



تصویر 1- شماتیک فرآیند Cell Salvage

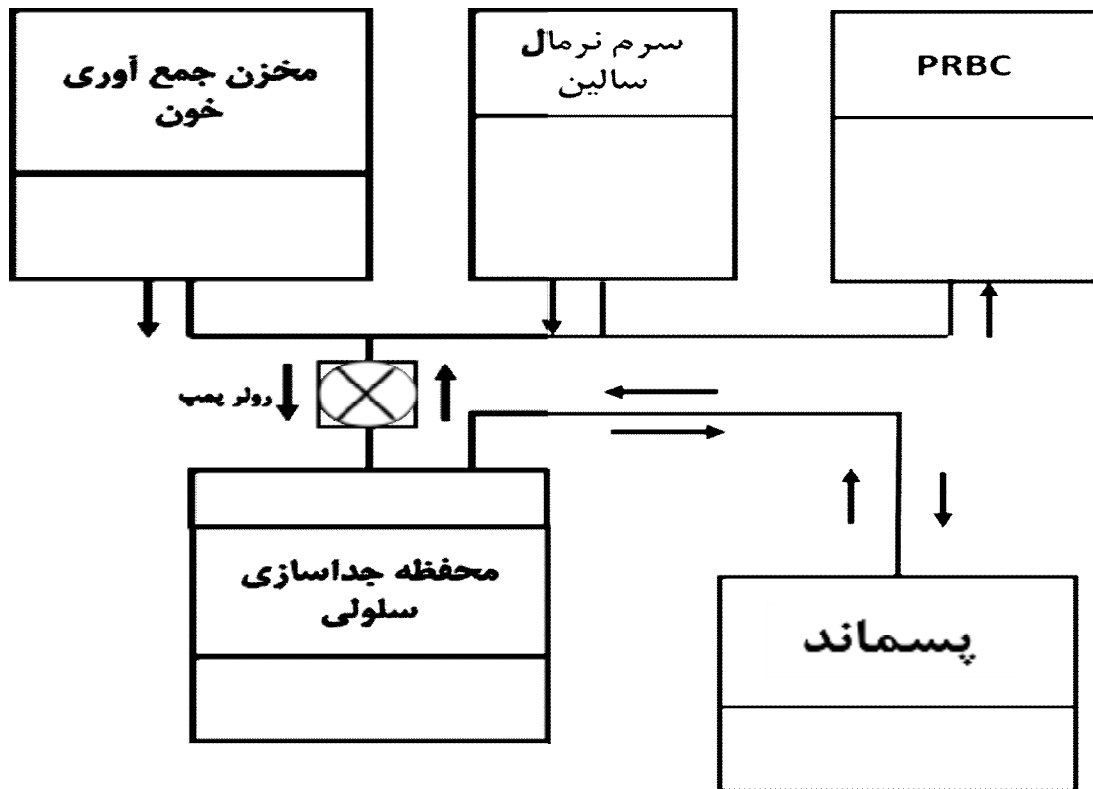
سیستم پیوسته



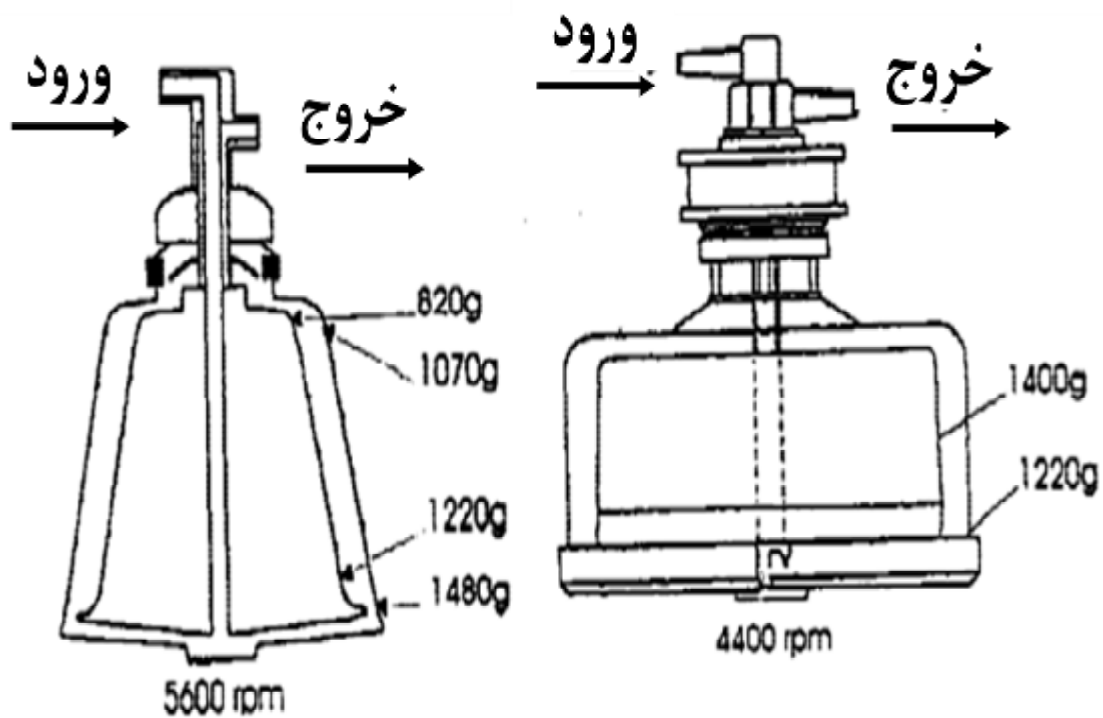
سیستم نا پیوسته



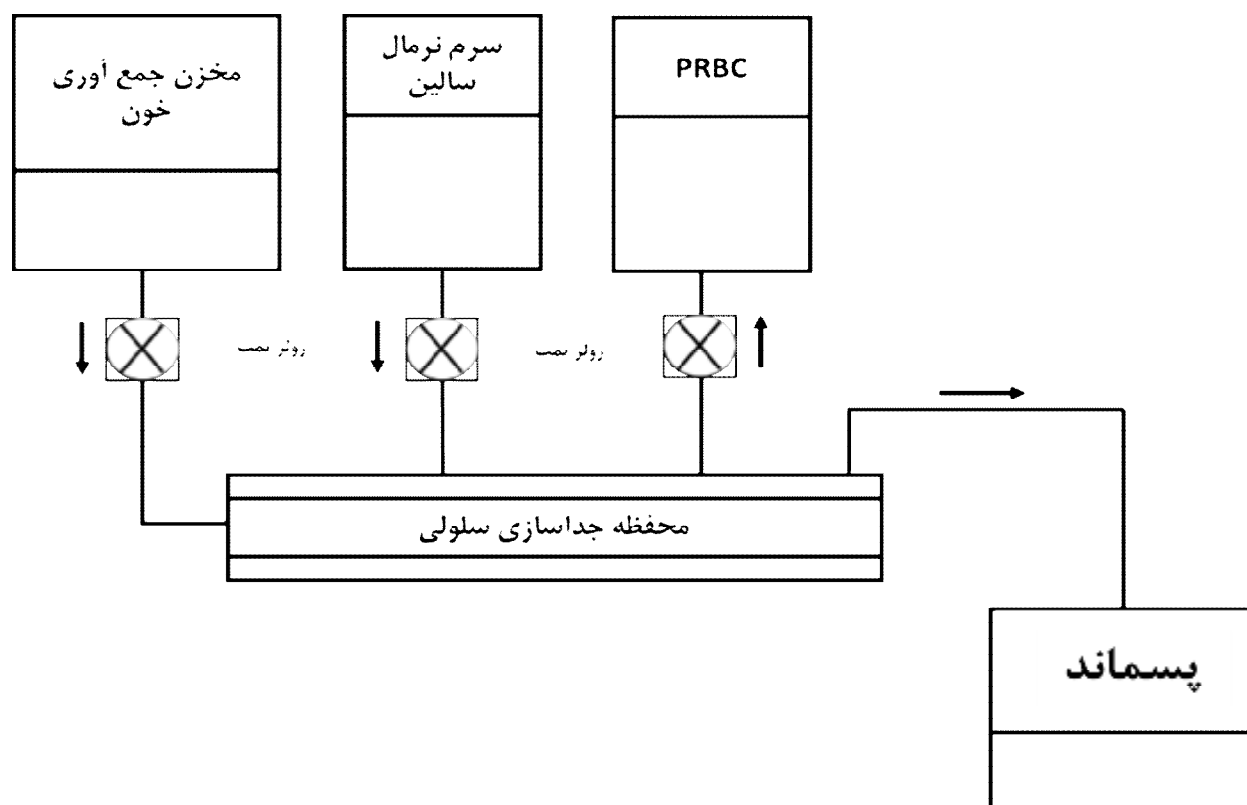
تصویر 2- مقایسه زمانی جداسازی RBC در دو سیستم



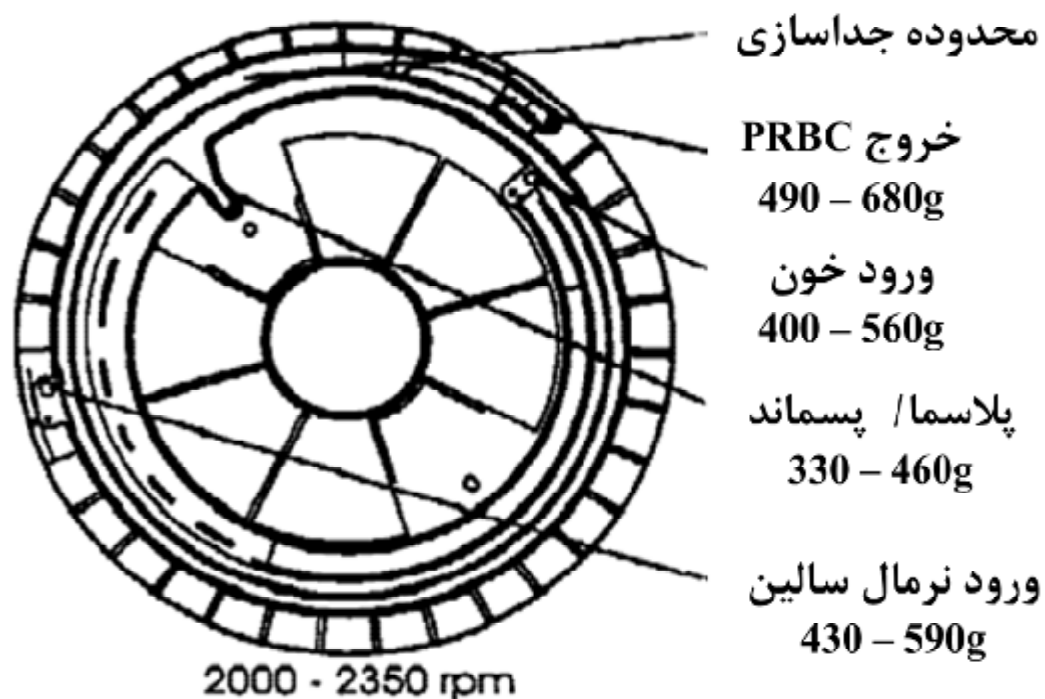
تصویر 3- مکانیزم عملکرد سیستم‌های ناپیوسته



تصویر 4- شماتیک محفظه جداسازی سلولی را در سیستم‌های متناوب Latham-Bowl



تصویر 5- مکانیزم عملکرد سیستم‌های پیوسته



تصویر 6- شماتیک محفظه جداسازی سلولی در سیستم‌های پیوسته

جدول 1 - کیفیت خون پردازش شده توسط CS

ترکیبات خون	میزان
هماتوکریت	بالتر از 60%
هپارین	بالتر از 95%
پتاسیم	بالتر از 95%
هموگلوبین های آزاد	بالتر از 95%
آلبومین	بالتر از 95%
چربی های غیر اشباع	بالتر از 99%

در این نوع از سیستم ها پیش از هر چیزی باید تخمینی از میزان خونریزی بیمار حین جراحی برای انتخاب ست مصرفی مناسب زده شود. پس از آن جمع آوری خون از فیلد جراحی تا رسیدن به حجم محفظه جداسازی سلولی دستگاه آماده به کار می شود. تنها یک رولر پمپ وظیفه انتقال خون از مخزن جمع آوری کننده، سرم نرمال سالین به محفظه جداسازی سلولی و جمع آوری PRBC داخل کیسه خون را بر عهده دارد. تصویر 3 شماتیک مکانیزم عملکرد سیستم های ناپیوسته و تصویر 4 نیز شماتیک محفظه جداسازی سلولی را در سیستم های متناوب که به نام Latham-bowl در CS یا دیگر دستگاه هایی که با عملکرد مشابه به عنوان دستگاه جداساز سلولی نظیر دستگاه های آفرزیس و یا پلاسمافرزیس، شناخته می شود را نشان می دهد.

سیستم های پیوسته

در این سیستم تمامی مراحل جمع آوری، شستشو و تزریق مجدد می تواند به صورت همزمان انجام گیرد. در این سیستم از سه رولر پمپ برای انتقال خون از محفظه جمع آوری کننده، سرم نرمال سالین و انتقال PRBC فراوری شده استفاده می گردد. عملکرد این سه رولر پمپ مجزا از یکدیگر بود و دستگاه توانایی انجام این پروسه را به صورت همزمان دارا است.

تصویر 6 شماتیک محفظه جداسازی سلولی در سیستم های پیوسته را نشان می دهد. سرعت سانتریفیوژ برای جداسازی PRBC در حدود 2000 - 2350 rpm می باشد و در محدوده Soft Spin جای می گیرد. حجم این محفظه در حدود 30 میلی لیتر می باشد و امکان جداسازی سلولی به صورت پیوسته (Continues) در آن فراهم است به صورتی که همزمان با ورود خون می توان PRBC را نیز استخراج کرد. در این نوع از محفظه ها امکان فراوری ژل پلاکت، پلاسما نیز از Waste Bag وجود دارد. جدول 1 کیفیت خون خوروجی از دستگاه را نشان می دهد.¹¹

اندیکاسیون های CS

دستورالعمل [Association for the Advancement of Blood & Biotherapies (AABB)]¹² اندیکاسیون CS را مشخص کرده است:

- بیمارانی که پیش بینی می شود در حین عمل جراحی و یا پس از آن بیش از یک لیتر و یا بیش از 20 درصد از حجم خون خود را از دست بدهند.
- بیمارانی با هموگلوبین پایین که در معرض خونریزی هستند.
- بیمارانی که دارای گروه خونی نادر هستند.
- بیماران مبتلا به اختلال در دریافت خون آلونژیک

مزیت های CS در حین جراحی

- کاهش نیاز به انتقال خون آلونژیک و کاهش عوارض مرتبط با آن
- در بیمارانی که خون حاصل از CS دریافت کرده بودند، میزان آنفارکتوس میوکارد غیر مرگبار و عفونت های بعد از عمل جراحی کاهش یافته است.¹³

در مقایسه با انتقال خون آلوژنیک، انتقال خون اتولوگ و CS می‌تواند خطر ابتلا به واکنش‌های آلرژیک، عفونی، انتقال بیماری و مهار سیستم ایمنی را کاهش دهد.²⁰ در طول انتقال خون اعم از انتقال خون آلوژنیک یا اتولوگ پرفیوژن غیر فیزیکی و سلولی در تماس با سطوح خارج از بدن مانند لوله‌های انتقال خون باعث افزایش WBC در خون محیطی و افزایش بیان پلی موفونوکلنور (PMN) سطح CD11b می‌شود. CD11b سلول‌های WBC را از طریق تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و انواع پروتئازها و واسطه‌های التهابی فعل می‌کند، نتیجه فعال‌سازی این سلول‌ها آسیب به ارگان‌ها نظیر ریه است.²¹

در حقیقت کاهش فاکتورهای التهابی می‌تواند به بهبودی بیمار منتهی شود و افزایش آن نیز منجر به افزایش مرگ و میر می‌گردد.²³ در مطالعه‌ای که در سال 2004 انجام شده است، نشان می‌دهد که بازتولید لکوسیت‌ها در سیستم‌های پیوسته CS به مراتب کمتر از سیستم‌های ناپیوسته است.²⁴ استراتژی‌های مختلفی برای کاهش فاکتورهای التهابی در جراحی قلب نظیر فیلترهای کاهش دهنده لکوسیت (LDF, Leucocyte Depletion Filters) در پمپ قلب، ریه و CS وجود دارد که می‌تواند تا حدود بسیار زیادی مقدار این فاکتورها را کاهش دهد.^{23,25}

در مطالعه‌ای که اخیراً روی 175 بیمار جراحی قلب انجام شده است، نشان می‌دهد که فیلتراسیون مجدد خون CS شده در استفاده روتین اختلاف معنی‌داری با عدم استفاده از آن ندارد.²⁶ در مطالعه‌ای که توسط Lili Xu و همکارانش روی 60 بیمار در سال 2018 چاپ شده است،²⁷ نشان می‌دهد که CS همراه با LDF می‌تواند رهایش RI, OI, Dynamic CRS و SOD را افزایش دهد و رهایش WBC و PMN, NE, SP-A, MDA, IL-6, IL-7 و TNF- α را کاهش دهد.

استفاده از پمپ قلب و ریه در طول جراحی قلب باعث افزایش میزان فاکتورهای التهابی می‌شود. در مطالعه‌ای که توسط Prieto و همکارانش در سال 2013 روی 57 بیمار تحت جراحی قلب انجام شده است، نشان می‌دهد که استفاده از CS هیچ گونه افزایشی در پاسخ‌های التهابی پس از جراحی دیده نشده است.²¹

در برخی از مطالعات و دستورالعمل‌های مدیریت مصرف خون نیز توصیه به استفاده از ساکشن CS به جای ساکشن کاردیوتومی پمپ قلب و ریه کرده‌اند که تا میزان زیادی

در CS مورفولوژی گلبول‌های قرمز به صورت دیسک دو قطبی حفظ می‌گردد. اما در خون آلوژنیک (پس از 14 روز) مورفولوژی Echinocyte به خود می‌گیرد که توانایی آن در عبور از تخت‌های مویرگی کاهش می‌یابد. بنابراین در بیماران با انتقال خون آلوژنیک باید ظرفیت حمل و تحویل اکسیژن به بافت افزایش یابد.¹⁴

مطالعات مقایسه انجام شده بین CS و خون آلوژنیک نشان دهنده افزایش متوسط زنده ماندن اریتروسیت‌ها و افزایش میزان 2, 3- DPG, Disphosphoglycerate و آدنوزین تری فسفات (ATP) لول 4 در خونی که طی پروسه CS قرار گرفته است. متوسط زنده ماندن اریتروسیت‌ها در CS 88 درصد گزارش شده است.¹⁵

متاآنالیز منتشر شده در سال 2006 که با همکاری کوکرین منتشر شده است، نشان می‌دهد که استفاده از CS در جراحی‌های الکتیو بزرگسالان منجر به کاهش استفاده از انتقال خون آلوژنیک شد. به طور کلی، استفاده از CS باعث کاهش 39 درصدی انتقال خون آلوژنیک و صرفه جویی در میانگین 0/67 واحد در هر بیمار می‌شود.¹⁶

خطرات و عوارض مرتبط با CS از نظر پاسخ ایمنی و واکنش‌های انتقالی

خطرات و عوارض مرتبط با CS در مقایسه با انتقال خون آلوژنیک از نظر پاسخ سیستم ایمنی و واکنش‌های انتقالی بسیار نادر است و مطالعات نشان داده است که استفاده از CS هیچ گونه افزایشی در عوارض بیماران دریافت کننده انتقال خون اتولوگ در جراحی قلب با این روش مشاهده نشده است.¹⁷ در مطالعه‌ای که توسط Domen¹⁸ در کلینیک کیولند در سال 1998 در مورد مقایسه عوارض جانبی انتقال خون اتولوگ با شیوه CS انجام شده است، نشان می‌دهد که بروز حوادث نامطلوب در CS 0/027% ارزیابی کرده است، هر چند همولیز غیر ایمن، آمبولی هوا، واکنش‌های غیرهمولیتیک وابسته به تب، آلودگی با انواع داروها و محلول‌های پاک کننده و عوامل عفونی که می‌تواند منجر به فعال‌سازی لکوسیت‌ها، سیتوکین‌ها و دیگر میکرواگریگیت‌ها شود، می‌تواند به عنوان خطرات بالقوه CS شناخته شود که بسیاری از آنها با پیشرفت‌های فنی، تکنولوژیکی و آموزش کارکنان و تکنسین‌های CS به میزان بسیار زیادی کاهش یافته است.¹⁹

خونریزی پس از عمل جراحی

خونریزی پس از عمل عارضه‌ای رایج پس از اعمال جراحی قلب است که عوامل مختلفی می‌تواند به بروز آن کمک کند که از جمله آنها می‌توان به اثرات داروهای قبل از عمل، دستگاه پمپ قلب و ریه که منجر به ترومبوسیتوپنی و اختلال عملکرد پلاکتی می‌شود، مصرف داروهای ضد انعقادی و هیپرفیبرینولیز و اثر هپارین باقی مانده نام برد. تخمین زده می‌شود که در 2 تا 8 درصد از بیماران جراحی قلب نیاز به عمل جراحی مجدد برای کنترل خونریزی دارند.³²

در طول پردازش خون توسط CS، پلاکت‌ها، فاکتورهای انعقادی، ضد انعقاد (هپارین) حذف می‌شوند و کیسه خون پردازش شده فقط شامل گلبول‌های قرمز با 60 تا 80 درصد HCT در محلول سالین است. میزان حذف هپارین باقی مانده در کیسه خون پردازش شده توسط CS در مطالعات متعدد بالای 95 درصد ارزیابی شده است. در مطالعه‌ای که در سال 2004³³ و در مطالعه دیگری که در سال 2019³⁴ با تمرکز بر بررسی پروفیل انعقادی روی خون پردازش شده توسط CS انجام شده است، نشان می‌دهد که PRBCها با اختلال پروفیل‌های لخته شدن مرتبط نیست. در مطالعه دیگری که روی 213 بیمار که برای اولین بار تحت جراحی قلب قرار گرفته‌اند، در سال 2008³⁵ انجام شده است، نشان می‌دهد که استفاده از CS هیچگونه عوارضی ناشی از خونریزی مجدد دیده نشد.

دستورالعمل EACTS/EACTA که در سال 2017 منتشر شده است،³⁶ نشان می‌دهد که پردازش بیش از 1000 میلی لیتر خون توسط CS می‌تواند بیمار را با مشکلات انعقادی مواجه کند. در در مطالعه‌ای که اخیراً در مورد استراتژی‌ها و خطرات انتقال خون در اتاق عمل منتشر شده است،²⁹ پیشنهاد می‌کند که برای پیشگیری از کوآگولوپاتی در خونریزی‌های شدید باید نسبت 1:1 از PRBC و FFP به بیمار تزریق شود. دستورالعمل جامعه بیهوشی انگلستان که در سال 2018 منتشر شده است،³⁷ استفاده از CS را در طول جراحی قلب را محدود به زمانی می‌کند که بیمار هپارینه نیست. به تعبیر دیگر از CS تنها در قبل از پمپ قلب و ریه و بعد از پمپ قلب و ریه استفاده شود. چرا که با استفاده از ساکشن کاردیوتومی پمپ قلب و ریه تمامی محتویات خون اعم از پلاکت‌ها و فاکتورهای انعقادی به طور مستقیم به مخزن رزرو پمپ قلب و ریه منتقل می‌شود. پس از پمپ قلب

می‌تواند منجر به کاهش فاکتورهای التهابی نظیر سیتوکین‌ها و ... به نسبت پمپ قلب و ریه گردد. در برخی مطالعات نیز تفاوتی معنی‌داری در کاهش فاکتورهای التهابی بین دو ساکشن دیده نشده است.²¹

میکروبیولوژی CS

ارتباط دو سویه بین تعداد واحدهای RBC آلوژنیک انتقال یافته و خطر انتقال عفونت وجود دارد و خطر ابتلا به عفونت به طور متوسط با هر واحد RBC 29% افزایش می‌یابد. اگر چه در تجزیه و تحلیل تک متغیره با تزریق پلاکت با خطر افزایش عفونت مواجه می‌شویم، اما خطر ابتلا به عفونت با تزریق پلاکت همراه بیش از 4 واحد RBC کاهش می‌یابد.²⁸ استفاده از CS با افزایش خطر ابتلا به عفونت همراه نبود. در مطالعه‌ای که اخیراً در مورد استراتژی‌ها و خطرات انتقال خون در اتاق عمل منتشر شده است،²⁹ نشان می‌دهد که ساکشن خون با منشاء آلوده (محتویات روده) ممکن است، منجر تجمع غلظت بالایی از باکتری‌های زنده شود. مطالعات آزمایشگاهی CS در مدل‌های حیوانی از محتویات شکم نشان می‌دهد که میزان بروز سپسیس افزایش نیافته است. مطالعه دیگری که در سال 2007 روی 38 بیمار با ریسک بالای عفونت با میکروارگانیسم‌های (73%) Staphylococcus، E.coli (4%)، Propionibacter، Candida (8%) نشان می‌دهد که پس از CS هیچ کدام از میکروارگانیسم‌های مذکور در خون پردازش شده تا 3 روز دیده نشده است.³⁰

اثر فیلتراسیون مجدد با LDF نیز در کاهش احتمال آلودگی‌های میکروبی در CS در برخی مطالعات نشان می‌دهد که استفاده از LDF می‌تواند تا حدود بسیار زیادی از احتمال آلودگی خون پردازش شده را کاهش دهد.³¹ در مطالعه دیگری که در سال 2019 روی 175 بیمار جراحی قلب انجام شده است، نشان می‌دهد که فیلتراسیون مجدد خون CS شده در استفاده روتین به لحاظ احتمال آلودگی با میکروارگانیسم‌ها اختلاف معنی‌داری با عدم استفاده از آن ندارد.²⁶

در حقیقت کنترل خون ورودی مهمترین رویکرد در کاهش احتمال بروز عفونت در CS می‌باشد. به طوری که از ساکشن خون با منشاء آلوده و عفونی در CS باید اجتناب کرد.

جویی 41 درصدی حاصل از کاهش مصرف خون آلوژنیک طی مدت زمان اجرای این برنامه با سرمایه‌گذاری 4/5 میلیون دلاری معادل حدود 18/1 میلیون دلار بود. کل صرفه جویی حاصل از این فعالیت‌ها در حدود 80 تا 100 میلیون دلار می‌باشد. که در حدود 10 درصد از هزینه‌های انتقال خون در این کشور صرفه‌جویی شد. طی اجرای این برنامه 28 درصد کاهش در مرگ و میر بیمارستانی، 15 درصد کاهش در زمان اقامت بیمار در بیمارستان، 21 درصد کاهش در عفونت، 31 درصد کاهش در سکنه مغزی و 6 درصد کاهش در مراجعه مجدد در بیمارستان بود. در مطالعه دیگری که در سال 2015 در کشور سوئیس منتشر شده است،⁴² که طی 3 سال برنامه مدیریت خون بیمار را اجرا کرده‌اند، طی این برنامه 27 درصد در مصرف خون آلوژنیک که معادل 84 دلار برای هر بیمار و در مجموع 2 میلیون دلار طی یک سال صرفه‌جویی شد.

Kotzé و همکارانش در مطالعه‌ای که در سال 2012 در یک بیمارستان عمومی در کشور انگلستان انجام شده است،⁴³ تعداد 717 عمل جراحی آرتروپلاستی اولیه لگن و زانو را بررسی کردند. نرخ انتقال خون در این عمل‌ها تحت برنامه PBM از 23 درصد به 8 درصد کاهش یافت. مدت زمان درمان بیمار در بیمارستان نیز از 6 روز به 5 روز در عمل تعویض مفصل لگن و در عمل آرتروپلاستی زانو از 6 روز به 4 روز کاهش یافت. کل صرفه جویی این گروه 160 هزار پوند تخمین زده شد.

نتیجه‌گیری

مدیریت خون بیمار رویکردی میان رشته‌ای مبتنی بر حفظ خون بیمار و استفاده بهینه از امکان انتقال خون آلوژنیک و اتولوگ طراحی شده است. یکی از بخش‌های مهم این برنامه CS در حین و پس از جراحی‌های با ریسک بالای خونریزی است. اجرای این روش نیاز به دستگاه CS در مرکز درمانی دارد. مطالعات نشان داد که استفاده از این روش در حین جراحی می‌تواند نقش مهمی در کاهش مصرف خون آلوژنیک ایفا کند و در کاهش عوارض انتقال خون آلوژنیک می‌تواند نقش موثری ایفا کند. علاوه بر این استفاده از فرآورده خونی فرآوری شده با این روش به لحاظ میکروبیولوژی، پاسخ‌های ایمنی و واکنش‌های انتقالی ایمن است. از طرف دیگر ارزیابی اقتصادی اجرای برنامه مدیریت خون بیمار در دیگر کشورها حاکی از صرفه‌جویی در هزینه‌های بیمارستانی و انتقال خون می‌باشد.

و ربه میزان 500 تا 1000 میلی لیتر خون در مخزن رزرو و لوله‌های پمپ قلب و ربه باقی می‌ماند که می‌توان از آن به عنوان ورودی CS استفاده کرد. در مطالعه‌ای که توسط Muraki در سال 2019 روی CS از باقیمانده خون باقی مانده در پمپ قلب و ربه انجام شده است،³⁸ نشان می‌دهد که در حدود 583 میلی لیتر خون در مخزن رزرو پمپ قلب و ربه باقی می‌ماند که می‌توان آن را در CS پردازش کرد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که با استفاده از این روش می‌توان تزریق خون آلوژنیک و FFP را تا حد معنی‌داری کاهش یافته است. در این مطالعه که روی 145 بیمار انجام شده است، هیچگونه عوارض ناشی از خونریزی مجدد، عفونت و یا التهاب گزارش نشده است. اعتقاد دستورالعمل EACTS/EACTA³⁶ و برخی از مطالعات در استفاده از ساکشن کاردیوتومی بر این است که استفاده از این ساکشن می‌تواند بر تولید ترومبین، نوتروفیل‌ها و فعالسازی پلاکت‌ها تأثیرگذار باشد و نیاز به انتقال خون را افزایش دهد، بنابراین به نظر می‌رسد تعادل بین اثر مفید و یا منفی CS در مقایسه با از کوآگولوپاتی پیش آمده از خروج پلاسما و فاکتورهای انعقادی به مقدار خون پردازش شده توسط CS دارد.

شواهد اقتصادی اجرای برنامه مدیریت خون بیمار - تجربه دیگر کشورها

بودجه برنامه PBM از اجرای خود برنامه تأمین می‌شود، برنامه PBM موجب صرفه‌جویی در هزینه‌های بیمارستانی به ویژه در کاهش هزینه‌های تامین فراورده‌های خونی، هزینه دفع ضایعات فراورده‌های خون، هزینه‌های آزمایشگاهی، کاهش هزینه‌های مرتبط با حوادث جانبی، می‌شود.³⁹ در برنامه مدیریت خون بیمار که در کشور کانادا انجام شده است و نتایج آن در سال 2008 منتشر شد،⁴⁰ داده‌های اقتصادی مقرون به صرفه‌ای برای PBM در جراحی‌های الکتیو منتشر شده است. بودجه این برنامه 21 میلیون دلار کانادا بود که در 23 بیمارستان سرمایه‌گذاری شده است. بعد از 12 ماه، میزان صرف جویی خون در آرتروپلاستی کامل زانو 24 درصد، 14 درصد در ائورت شکمی و 23 درصد در جراحی‌های بای پس عروق کرونر انجام شد. در این برنامه هزینه سالانه 1 میلیون و هشتصد هزار دلار و صرفه جویی ناشی از آن 8/640/000 دلار تخمین زده می‌شود. برنامه چند وجهی مدیریت خون بیمار به مدت 4 سال در غرب کشور استرالیا از سال 2008 اجرا شد.⁴¹ تخمین زده می‌شود، صرفه

References:

- Shander, A.; Hofmann, A.; Gombotz, H.; Theusinger, O. M.; Spahn, D. R. Estimating the cost of blood: past, present, and future directions. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2007, 21 (2), 271-289.
- Murphy, M.; Goodnough, L. The scientific basis for patient blood management. *Transfusion Clinique et Biologique* 2015, 22 (3), 90-96.
- Davies, L., et al. "Cost-effectiveness of cell salvage and alternative methods of minimising perioperative allogeneic blood transfusion: a systematic review and economic model." *Health technology assessment (Winchester, England)* 10.44 (2006): iii-iv.
- Cázares-Benito, M.; Cázares-Tamez, R.; Pérez-Chávez, F.; Díaz-Olachea, C.; Ramos-García, A.; Díaz-Chuc, E.; Lee-González, B. Impact on costs related to inadequate indication of blood transfusion. *Medicina Universitaria* 2016, 18 (72), 148-152.
- Shander, A.; Hofmann, A.; Ozawa, S.; Theusinger, O. M.; Gombotz, H.; Spahn, D. R. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion* 2010, 50 (4), 753-765.
- Ranucci, M.; Aronson, S.; Dietrich, W.; Dyke, C. M.; Hofmann, A.; Karkouti, K.; Levi, M.; Murphy, G. J.; Sellke, F. W.; Shore-Lesserson, L. Patient blood management during cardiac surgery: do we have enough evidence for clinical practice? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2011, 142 (2), 249. E241-249. e232.
- Ranucci, M.; Baryshnikova, E.; Colella, D. Monitoring prohemostatic treatment in bleeding patients. In *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 2012; Thieme Medical Publishers: Vol. 38, pp 282-291.
- F. Jalali farahani and etc, Iranian Blood Transfusion Research Center, 2015.
- Paone, G.; Likosky, D. S.; Brewer, R.; Theurer, P. F.; Bell, G. F.; Cogan, C. M.; Prager, R. L. Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells is associated with increased morbidity and mortality. *The Annals of thoracic surgery* 2014, 97 (1), 87-94.
- Shahbazi M, Chegini A, Ahmadinejad M. Evaluation of blood use in cardiac surgery. *Blood j* 2017; 14 (3): 188-194. URL: <http://bloodjournal.ir/article-1-1063-fa.html>.
- Seyfried, T.; Breu, A.; Gruber, M.; Reipert, J.; Hansen, E. Processing of small volumes in blood salvage devices. *Transfusion* 2014, 54 (10pt2), 2775-2781.
- Ashworth, A.; Klein, A. Cell salvage as part of a blood conservation strategy in anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 2010, 105 (4), 401-416.
- JP, B. Intraoperative red blood-cell salvage in revision hip surgery. *J Bone Joint Surg, A* 2007, 89, 270-275.
- Colwell Jr, C. W.; Beutler, E.; West, C.; Hardwick, M. E.; Morris, B. A. Erythrocyte viability in blood salvaged during total joint arthroplasty with cement. *JBJS* 2002, 84 (1), 23-25.
- Hovav, T.; Yedgar, S.; Manny, N.; Barshtein, G. Alteration of red cell aggregability and shape during blood storage. *Transfusion* 1999, 39 (3), 277-281. Takemura, M.; Osugi, H.; Higashino, M.; Takada, N.; Lee, S.; Kinoshita, H. Effect of substituting allogeneic blood transfusion with autologous blood transfusion on outcomes after radical oesophagectomy for cancer. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2005, 11 (5), 293.
- Carless, P. A.; Henry, D. A.; Moxey, A. J.; O'Connell, D.; Brown, T.; Fergusson, D. A. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane database of systematic reviews* 2010, (4).
- Wang, G.; Bainbridge, D.; Martin, J.; Cheng, D. The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesia & Analgesia* 2009, 109 (2), 320-330.
- Domen, R. Adverse reactions associated with autologous blood transfusion: evaluation and incidence at a large academic hospital. *Transfusion* 1998, 38 (3), 296-300.
- Fong, J.; Gurewitsch, E. D.; Kang, H.-J.; Kump, L.; Mack, P. F. An analysis of transfusion practice and the role of intraoperative red blood cell salvage during cesarean delivery. *Anesthesia & Analgesia* 2007, 104 (3), 666-672.
- Ha, D.-J.; Lee, H.-S.; Ha, J.-H.; Kim, J.-Y.; Jung, D.-W. The effect of autotransfusion system in minimally invasive total knee arthroplasty. *Knee surgery & related research* 2013, 25 (2), 65.
- Prieto, M. A.; Guash, S.; Mendez, J. C.; Munoz, C.; Planas, A.; Reyes, G. Does use of cell saver decrease the inflammatory response in cardiac surgery? *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals* 2013, 21 (1), 37-42.
- De Vries, A. J.; Hagenaaars, A.; van Oeveren, W.; Vermeijden, W. J. Do repeated runs of a cell saver device increase the pro-inflammatory properties of washed blood? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2008, 34 (2), 350-353. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.05.004 (accessed 3/31/2019).
- Alberts, M.; Groom, R. C.; Walczak Jr, R.; Kramer, R.; Karpiel, A.; Dieter, J.; Sheth, L.; Greene, N. H.; Jooste, E. H. In vitro evaluation of the Fresenius Kabi CATSmart autotransfusion system. *The journal of extra-corporeal technology* 2017, 49 (2), 107. Lindau, S.; Kohlhaas, M.; Nosch, M.; Choorapoikayil, S.; Zacharowski, K.; Meybohm, P. Cell salvage using the continuous autotransfusion device CATS mart – an observational bicenter technical evaluation. *BMC Anesthesiology* 2018, 18 (1), 189, journal article. DOI: 10.1186/s12871-018-0651-0. Seyfried, T.; Gruber, M.; Bitzinger, D.; Pawlik, M.; Breu, A.; Graf,

- B.; Hansen, E. Performance of a new-generation continuous autotransfusion device including fat removal and consequences for quality controls. *Transfusion Medicine* 2017, 27 (4), 292-299.
- Seyfried, T. F.; Haas, L.; Gruber, M.; Breu, A.; Loibl, M.; Hansen, E. Fat removal during cell salvage: a comparison of four different cell salvage devices. *Transfusion* 2015, 55 (7), 1637-1643.
23. Warren, O.; Alexiou, C.; Massey, R.; Leff, D.; Purkayastha, S.; Kinross, J.; Darzi, A.; Athanasiou, T. The effects of various leukocyte filtration strategies in cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2007, 31 (4), 665-676.
24. Dai, B.; Wang, L.; Djaiani, G.; Mazer, C. D. Continuous and discontinuous cell-washing autotransfusion systems. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2004, 18 (2), 210-217.
25. Choi, E.; Ahn, W.; Lee, J.; Jeon, J.; Kim, H.; Lim, Y.; Sim, J. A laboratory study of the effects of processing blood through a cell salvage device and leucocyte depletion filter on levels of pro-inflammatory cytokines and bradykinin. *Anaesthesia* 2013, 68 (12), 1259-1265.
- Zeng, H.; Rong, X.; Zhang, X.; Guo, X. Application of intraoperative cell salvage combined with leukocyte depletion filter on radical nephrectomy for renal carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus: 2 case reports. *Beijing da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Peking University. Health sciences* 2017, 49 (4), 736-739.
26. De Vries, A. J.; Vermeijden, W. J.; van Pelt, L. J.; van den Heuvel, E. R.; van Oeveren, W. Additional filtering of blood from a cell salvage device is not likely to show important additional benefits in outcome in cardiac surgery. *Transfusion* 2019, 59 (3), 989-994. DOI: 10.1111/trf.15130.
27. Lili Xu, J. S., Jianliang Sun; Patrick M. McQuillan, Z. H. The Effects of Leukocyte Filtration on Cell Salvaged Autologous Blood Transfusion on Lung Function and Lung Inflammatory and Oxidative Stress Reactions in Elderly Patients Undergoing Lumbar Spinal Surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2018, 60 (00), 00, clinical investigation.
28. Keith A. Horvath, M., Michael A. Acker, MD, Helena Chang, MS, Emilia Bagiella and etc. Blood Transfusion and Infection after Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery* 2013, 95 (6), 7, Review.
29. Adam Swift, H. L., Christopher Hamilton, Craig Carroll. Strategies to avoid intraoperative blood transfusion. *Anaesthesia and intensive care medicine* 2019, 20 (3), 4.
30. Feltracco, P.; Michieletto, E.; Barbieri, S.; Serra, E.; Rizzi, S.; Salvaterra, F.; Cillo, U.; Ori, C. Microbiologic contamination of intraoperative blood salvaged during liver transplantation. In *Transplantation proceedings*, 2007; Elsevier: Vol. 39, pp 1889-1891.
31. Waters, J. H.; Tuohy, M. J.; Hobson, D. F.; Procop, G. Bacterial reduction by cell salvage washing and leukocyte depletion filtration. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2003, 99 (3), 652-655.
32. Mehta, R. H.; Sheng, S.; O'Brien, S. M.; Grover, F. L.; Gammie, J. S.; Ferguson, T. B.; Peterson, E. D. Reoperation for bleeding in patients undergoing coronary artery bypass surgery: incidence, risk factors, time trends, and outcomes. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2009, 2 (6), 583-590.
33. Murphy, G. J.; Allen, S. M.; Unsworth-White, J.; Lewis, C. T.; Dalrymple-Hay, M. J. Safety and efficacy of perioperative cell salvage and autotransfusion after coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *The Annals of thoracic surgery* 2004, 77 (5), 1553-1559.
34. Choi, H. Y.; Hyun, S.-J.; Kim, K.-J.; Jahng, T.-A.; Kim, H.-J. Clinical Efficacy of Intra-Operative Cell Salvage System in Major Spinal Deformity Surgery. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 2019, 62 (1), 53.
35. Klein, A. A.; Nashef, S. A.; Sharples, L.; Bottrill, F.; Dyer, M.; Armstrong, J.; Vuylsteke, A. A randomized controlled trial of cell salvage in routine cardiac surgery. *Anesthesia & Analgesia* 2008, 107 (5), 1487-1495.
36. Boer, C.; Meesters, M. I.; Milojevic, M.; Benedetto, U.; Bolliger, D.; von Heymann, C.; Jeppsson, A.; Koster, A.; Osnabrugge, R. L.; Ranucci, M. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2018, 32 (1), 88-120.
37. Klein, A.; Bailey, C.; Charlton, A.; Evans, E.; Guckian-Fisher, M.; McCrossan, R.; Nimmo, A.; Payne, S.; Shreeve, K.; Smith, J. Association of Anaesthetists guidelines: cell salvage for perioperative blood conservation 2018. *Anaesthesia* 2018, 73 (9), 1141-1150.
38. Muraki, R.; Totsugawa, T.; Nagata, K.; Nakajima, K.; Oshita, T.; Arimichi, M.; Yoshitaka, H.; Sakaguchi, T. Cell salvage processing of residual cardiopulmonary bypass volume in minimally invasive cardiac surgery. *Heart and vessels* 2019, 1-7.
39. Meybohm, P.; Richards, T.; Isbister, J.; Hofmann, A.; Shander, A.; Goodnough, L. T.; Muñoz, M.; Gombotz, H.; Weber, C. F.; Choirapoikayil, S. Patient blood management bundles to facilitate implementation. *Transfusion medicine reviews* 2017, 31 (1), 62-71.
40. Freedman, J.; Luke, K.; Escobar, M.; Vernich, L.; Chiavetta, J. A. Experience of a network of transfusion coordinators for blood conservation (Ontario Transfusion Coordinators [ONTraC]). *Transfusion* 2008, 48 (2), 237-250.

41. Leahy, M. F.; Hofmann, A.; Towler, S.; Trentino, K. M.; Burrows, S. A.; Swain, S. G.; Hamdorf, J.; Gallagher, T.; Koay, A.; Geelhoed, G. C. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion* 2017, 57 (6), 1347-1358. Farmer, S. L.; Towler, S. C.; Leahy, M. F.; Hofmann, A. Drivers for change: Western australia patient blood management program (WA PBMP), world health assembly (WHA) and advisory committee on blood safety and availability (ACBSA). *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2013, 27 (1), 43-58.
42. Mehra, T.; Seifert, B.; Bravo-Reiter, S.; Wanner, G.; Dutkowski, P.; Holubec, T.; Moos, R. M.; Volbracht, J.; Manz, M. G.; Spahn, D. R. Implementation of a patient blood management monitoring and feedback program significantly reduces transfusions and costs. *Transfusion* 2015, 55 (12), 2807-2815.
43. Kotze, A.; Carter, L.; Scally, A. J. Effect of a patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip or knee arthroplasty: a quality improvement cycle. *British journal of anaesthesia* 2012, 108 (6), 943-952. Spahn, D.; Theusinger, O.; Hofmann, A. Patient blood management is a win-win: a wake-up call. Oxford University Press: 2012.