

Administration of Enoxaparin in Hospitalized Burn Patients in North of Iran

Aida Emadian¹,
 Mahdis Amirifar²,
 Abdolreza Jafarirad³,
 Mohammadreza Rafati^{4,5},
 Shokoofe Yahyazade Hajikolaee⁶,
 Fahimeh Naderi¹,
 Zeinab Hosseini Ramesheh^{5,7},
 Narjes Hendouei^{5,8,9}

¹ PhD Candidate in Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Pharm.D, Pharmaceutical Care Unit, Zare Psychiatry and Burn Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ General Surgery Specialist, Zare Psychiatry and Burn Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Associate Professor, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁶ BSc in Nursing, Zare Psychiatry and Burn Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁷ PhD in Clinical Pharmacy, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁸ Assistant Professor, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁹ Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received May 6, 2018 ; Accepted September 2, 2019)

Abstract

Background and purpose: Burn patients are at high risk for thromboembolic events. According to recent studies, in most burn patients, standard dosage of enoxaparin cannot be effective in preventing thromboembolic events. The aim of this retrospective study was to evaluate the compliance of enoxaparin for the prevention of thromboembolic events in burn patients with the standard guidelines for management of burn in Sari Zare Hospital, Iran.

Materials and methods: In this study, we reviewed the medical records of 61 burn patients admitted to Sari Zare Hospital for six consecutive months (2016) who had received enoxaparin. Prescribed dose and monitoring at the time of administration of enoxaparin were compared with standard guidelines for management of burn.

Results: The mean age of patients was 47.37 ± 15.6 and they were mainly male (73.8%). All patients received enoxaparin subcutaneously for prevention of thromboembolic events. Prophylactic dose was in accordance with recommended dose in 57.3% of the patients. Active anti-factor was not evaluated in any of the patients with body mass index (BMI) outside the normal range. The Platelet count was evaluated in all patients at the beginning and in 98% during the treatment. Drug interactions were reported in less than 10% of the patients with no side effects.

Conclusion: In most burn patients with normal BMI, the administered dose of prophylactic enoxaparin was not in accordance with the recommended dose. In patients out of normal range, the dose was not adjusted based on BMI. This could increase the risk of thromboembolic events or bleeding in these patients.

Keywords: thromboembolic event, burn, enoxaparin

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29 (177): 69-80 (Persian).

* Corresponding Author: Narjes Hendouei - Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: hendoieen@yahoo.com)

بررسی نحوه تجویز انوکسپارین در بیماران سوختگی بستری در یک مرکز آموزشی- درمانی سوختگی در شمال ایران

آیدا عمادیان^۱مهدیس امیری فر^۲عبدالرضا جعفری راد^۳محمدرضا رافتی^{۴و۵}شکوفه یحیی زاده حاجیکلایی^۶فهیمة نادری^۱زینب حسینی رامشه^{۷و۸}نرجس هندویی^{۹و۱۰}

چکیده

سابقه و هدف: بیماران سوختگی در خطر بالای حوادث ترومبوآمبولی قرار دارند. بر اساس مطالعات اخیر، در اکثر بیماران سوختگی، دوز استاندارد انوکسپارین نمی تواند در پیشگیری از وقوع حوادث ترومبوآمبولی موثر باشد. هدف از مطالعه گذشته نگر حاضر، بررسی میزان مطابقت تجویز انوکسپارین جهت پیشگیری از ترومبوز عروقی در بیماران سوختگی با دستورالعمل استاندارد مرجع در بیمارستان آموزشی سوختگی زارع شهرستان ساری می باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه گذشته نگر، ۶۱ بیمار سوختگی که در شش ماه دوم سال ۱۳۹۵ در بیمارستان زارع بستری و انوکسپارین دریافت نمودند، وارد مطالعه شدند و دوز تجویزی و مانیتورینگ ها در زمان تجویز انوکسپارین با دستورالعمل استاندارد مرجع مقایسه شد.

یافته ها: میانگین سنی بیماران $15/6 \pm 47/37$ سال و مردان $73/8$ درصد از بیماران را تشکیل می دادند. دوز تجویزی در $57/3$ درصد با دستورالعمل بالینی مطابقت داشت. آنتی فاکتور 10 فعال، در هیچ کدام از بیماران با ایندکس توده بدنی، خارج از محدوده نرمال ارزیابی نگردید. شمارش پلاکت در پایه در همه بیماران و در طی مطالعه در 98 درصد بیماران انجام گرفت. تداخل دارویی در کمتر از 10 درصد از بیماران گزارش شد که با عارضه جانبی همراه نبود.

استنتاج: اگرچه در اکثر بیماران سوختگی با ایندکس توده بدنی نرمال، دوز تجویز انوکسپارین مطابق با دستورالعمل استاندارد بود اما تنظیم دوز در بیماری با ایندکس توده بدنی غیرنرمال انجام نمی گرفت که می تواند این بیماران را در خطر حوادث ترومبوآمبولی و یا خونریزی قرار دهد.

واژه های کلیدی: حوادث ترومبوآمبولی، سوختگی، انوکسپارین

مقدمه

در خطر بالایی برای حوادث ترومبوآمبولی قرار دارند (۱، ۲).
حوادث ترومبوآمبولی در این دسته از بیماران با افزایش

بیماران سوختگی به دلایلی چون بی حرکتی طولانی
مدت و جراحی های متعدد، استفاده از کاتترهای وریدی

E-mail: hendoieen@yahoo.com

مؤلف مسئول: نرجس هندویی - ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی

۱. دستیار تخصصی داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دکترای عمومی داروسازی، رئیس بخش مراقبت های دارویی، مرکز روانپزشکی و سوختگی زارع، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. متخصص جراحی عمومی، مرکز روانپزشکی و سوختگی زارع، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. دانشیار، گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵. مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۶. لیسانس پرستاری، مرکز روانپزشکی و سوختگی زارع، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۷. دکترای تخصص داروسازی بالینی، گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۸. استادیار، گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۹. مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، پژوهشکده اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۱۰. تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۲/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۸/۲/۱۸ تاریخ تصویب: ۱۳۹۸/۶/۱۱

عوارض و مرگ و میر و افزایش مدت زمان بستری در بیمارستان همراه می‌باشد (۳). نتایج مطالعه آینده نگر که در ارتباط با میزان شیوع حوادث ترومبوآمبولی در میان این گروه از بیماران انجام شده است حاکی از وقوع ۰/۴ تا ۲۳/۳ درصد از حوادث ترومبوآمبولی بدون علامت بوده‌اند (۴). همچنین کالبد شکافی بیماران سوختگی در ۳۰ درصد موارد علت مرگ را آمبولی ریوی نشان داده است (۵،۱). این در حالی است که وقوع حوادث ترومبوآمبولی علامت دار در بیماران سوختگی حتی در صورت نبود رژیم روتین پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی در مطالعات گذشته نگر، ۰/۲۵ تا ۲/۹ درصد گزارش شده است (۲).

هپارین‌ها شامل هپارین تجزیه نشده^۱ و هپارین با وزن مولکولی پایین^۲ نقش مهمی در پیشگیری و درمان ترومبوآمبولی وریدی ایفا می‌کنند و به عنوان درمان تکمیلی جهت سندرم‌های آتروترمبوتیک نیز کاربرد دارند (۶). اطلاعات متناقضی در خصوص برتری بین هپارین تجزیه نشده و هپارین با وزن مولکولی پایین وجود دارد (۷). یافته‌های اولیه از مطالعه Geerts و همکاران نشان داد که هپارین با وزن مولکولی پایین در مقایسه با هپارین تجزیه نشده در پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی موثرترند اما نتایج مطالعات بعدی حاکی از عدم تفاوت در کارایی این دو دسته هپارین در پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی بود (۸) به جز این که هزینه رژیم‌های درمانی حاوی هپارین تجزیه نشده کم‌تر از هپارین با وزن مولکولی پایین می‌باشد (۹). در سال‌های اخیر هپارین با وزن مولکولی پایین، به جهت سودمندی‌های بسیار، جایگزین هپارین تجزیه نشده در بیمارستان‌های مختلف شده است. از مزایای هپارین با وزن مولکولی پایین می‌توان به ریسک کم‌تر خونریزی به دلیل ایمونوژنیسیته پایین‌تر، کاهش احتمال وقوع ترمبوسیتوپنی و استئوپنی، فراهمی زیستی بالاتر به دلیل اتصال کم‌تر

به پروتئین‌های پلاسما، پلاکت‌ها و اندوتلیوم، پروفایل فارماکوکینتیک و اثرات ضد انعقادی قابل پیش‌بینی و روش مصرف آسان آن اشاره نمود (۱۰،۱۱). بر اساس نتایج مطالعات مختلف در حالی که انوکسپارین با دوز ۳۰ میلی گرم دوبار در روز به عنوان دوز استاندارد برای پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی مورد قبول اکثر منابع علمی است، اما نتایج چندین مطالعه در بیماران با ترومای شدید، سوختگی و بیماران تحت جراحی نشان داد که دوز استاندارد کنونی نمی‌تواند سطحی درمانی از آنتی فاکتور ۱۰ فعال را جهت پیشگیری از وقوع حوادث ترومبوآمبولی در بیماران ایجاد نماید (۹،۱۲-۱۵). تغییرات پاتوفیزیولوژیک بدن در مواجهه با سوختگی می‌تواند توجه‌کننده نیاز این دسته از بیماران به دوزهای بالاتر از دوزهای روتین جهت پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی باشد (۱۶). در حال حاضر دستورالعمل بالینی واحدی برای پیشگیری از وقوع حوادث ترومبوآمبولی در بیماران سوختگی وجود ندارد (۱۴). نتایج مطالعات مختلف حاکی از آن است که برخی از مراکز سوختگی به صورت روتین اقدامات پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی را انجام می‌دهند و برخی دیگر تنها برای بیماران گروه پرخطر پروتکل پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی دارند و تعدادی نیز هیچ پروتکل جهت پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی ندارند (۱۷). مطالعه Faraklas و همکاران نشان داد درصد سوختگی و وزن بیماران از مهم‌ترین عوامل تاثیرگذار بر تعیین دوز انوکسپارین در بیماران بالغ سوختگی در فاز حاد بیماری می‌باشد و استفاده از دوزهای معمول انوکسپارین (۳۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت) نمی‌تواند پروفیلاکسی کافی برای پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی در این بیماران را فراهم آورد (۱۶). بر این اساس هدف از مطالعه گذشته نگر حاضر که یک مطالعه ارزیابی مصرف دارو^۳ است، بررسی تجویز منطقی انوکسپارین جهت پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی در بیماران سوختگی بر اساس

3. DUE (Drug Utilization Evaluation)

1. Unfractionated heparin (UFH)
2. Low Molecular Weight Heparin (LMWH)

دستورالعمل‌های بالینی موجود و سپس میزان مطابقت دوز انوکسپارین تجویزی با دوز مورد نیاز بر اساس درصد سوختگی و وزن بیمار در بیمارستان سوانح سوختگی زارع ساری در استان مازندران می باشد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر، مطالعه‌ای گذشته نگر است که در بخش‌های بستری سوختگی و جراحی ترمیمی مرکز آموزشی درمانی زارع وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مازندران در شهرستان ساری در شمال ایران انجام گرفت. بیمارستان زارع، مرکز آموزشی درمانی تخصصی سوختگی و روانپزشکی در شمال ایران است که به طور میانگین ماهیانه، ۷۰ تا ۷۵ درصد بخش‌های بستری سوختگی، جراحی ترمیمی و مراقبت‌های ویژه و ۹۵ تا ۹۹ درصد از بخش‌های روانپزشکی فعال می‌باشند. در مطالعه حاضر، ابتدا پرونده همه بیماران بستری در بخش‌های بستری سوختگی و جراحی ترمیمی در بازه زمانی اول مهر سال ۱۳۹۵ تا انتهای اسفند سال ۱۳۹۵ از واحد آمار و مدارک پزشکی بیمارستان دریافت شد. از این تعداد ۱۴۰ بیمار، انوکسپارین را دریافت نمودند و در نهایت ۶۱ بیمار که دارای معیار ورود بودند، وارد مطالعه شدند. بیماران با تشخیص سوختگی و تحت درمان با انوکسپارین در بازه زمانی مورد مطالعه، وارد مطالعه شدند. معیار خروج نیز ترخیص در کم‌تر از ۴۸ ساعت و نقص در اطلاعات موجود در پرونده بود.

اطلاعات دموگرافیک بیماران تحت درمان با انوکسپارین شامل سن، جنس، وزن، اندکس توده بدنی، مدت زمان بستری، اتیولوژی سوختگی، عضو آسیب دیده، درصد سوختگی و اطلاعات مربوط به نحوه مصرف انوکسپارین از جمله دوز تجویزی، مدت زمان دریافت انوکسپارین، احتیاطات حین مصرف، موارد منع مصرف، ریسک فاکتورهای بروز خونریزی، تداخلات دارویی با انوکسپارین و موارد لازم جهت مانیتور نمودن کارایی و ایمنی انوکسپارین در حین تجویز بر

اساس جدول شماره ۱ از پرونده بیماران استخراج و در فرم‌های مربوطه وارد گردید.

جدول شماره ۱: موارد جهت ارزیابی تجویز منطقی انوکسپارین

منع مصرف
خونریزی فعال کنترل نشده، پرفشاری خون شدید، سکه مغزی ناشی از خونریزی، آروزی یا حساسیت به هپارین تجزیه نشده، یا هپارین‌ها با وزن مولکولی پایین، سابقه ترومبوسیتوپنی با یک نوع خاص از هپارین‌ها با وزن مولکولی پایین، تست مثبت انعقاد پلاکتی حاصل از نوع خاص از هپارین‌ها با وزن مولکولی پایین
فاکتورهای خطر بروز خونریزی
کواگولوپاتی، سابقه خونریزی با هپارین، فشارخون بالای شریانی، ترومبوسیتوپنی، رتینوپاتی، سابقه سکه مغزی ناشی از خونریزی، جراحی، سکه ای که به تازگی پیش آمده، آفتابان با وزن کمتر از ۵۷ کیلوگرم، خاتم با وزن کمتر از ۴۷ کیلوگرم، کلیرنس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی لیتر در دقیقه
موارد احتیاط
سابقه ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین ^۱ ، قرارگرفتن تحت پی جسی نخاعی یا اپیدورال، اندوکاردیت عفونی، اختلال خونریزی عمده، دیسکرازی خونی، زخم فعال معده یا دوازدهه، آسیب یا جراحی در سیستم عصبی مرکزی، چشم‌ها و یا گوش‌ها، رتینوپاتی ناشی از دیابت یا خونریزی، نارسایی شدید کبد و کلیه، بیماران باردار یا در پیچه مصنوعی
پایش‌ها
شمارش کامل سلول‌های خونی ^۲ در پایه و سپس به صورت دوره ای در طول درمان
چک نمودن آنتی فاکتور ۱۰ فعال در پیچه‌ها، خاتم‌های باردار، افراد با ایندکس توده بدنی بالاتر یا کمتر از محدوده نرمال، بیماران با نارسایی کلیوی

در این قسمت، دوز تجویزی روتین انوکسپارین در مرکز آموزشی درمانی زارع، با دوز استاندارد ذکر شده در دستورالعمل بالینی، تجویز زیرجلدی ۳۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت برای افراد بالغ غیرچاق یا ۰/۵ میلی گرم در هر کیلوگرم هر ۱۲ ساعت برای افراد بالغ چاق که ایندکس توده بدنی بالاتر از ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع یا وزن بالاتر از ۱۵۰ کیلوگرم دارند، مقایسه گردید (۱۴). در قسمت دوم، دوز تجویزی با دوز مورد نیاز انوکسپارین بر اساس معیار درصد سوختگی و وزن بیمار با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید (۱۵):

دوز انوکسپارین هر ۱۲ ساعت:

$$\{3 \times (1.0 / \text{وزن}) + 1.89 / 10\} \times (\text{سطح سوختگی کل بدن}) \times 22.8 + 3.3 \times 1.89$$

داده‌های به دست آمده وارد برنامه SPSS نسخه ۲۱ (شیکاگو، آمریکا) گردید. متغیرهای کیفی به صورت تعداد و درصد و داده‌های کمی به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار (حد اطمینان ۹۵ درصد)^۴ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

- Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)
- Complete Blood Count (CBC)
- [Enoxaparin dose (mg every 12 hr) = 22.8 + 3.3 x (TBSA/10) + 1.89 x (weight/10)]
- 95% Confidence Intervals(95%CI)

یافته ها

در این مطالعه ابتدا پرونده همه بیماران بستری در بخش‌های بستری سوختگی و جراحی ترمیمی در بازه زمانی مورد مطالعه مورد بررسی قرار گرفت که از این تعداد ۱۴۰ بیمار، انوکسپارین را دریافت می نمودند. ۷۰ بیمار به دلیل تشخیص غیر از سوختگی و ۹ بیمار به دلیل نقص در اطلاعات پرونده از مطالعه خارج شدند و در نهایت ۶۱ بیمار دارای معیار ورود مطالعه را تکمیل نمودند. در جدول شماره ۲ به داده های جمعیت شناختی و بالینی بیماران پرداخته شده است.

میزان مطابقت تجویز انوکسپارین در مطالعه حاضر با دستورالعمل بالینی در جدول شماره ۳ آورده شده است. همه بیماران انوکسپارین را به عنوان پروفیلاکسی، به صورت زیر جلدی و یکبار در روز دریافت نمودند. متوسط دوز تجویزی انوکسپارین در مطالعه حاضر برای بیماران $9/5 \pm 53/1$ (۵۵/۸۷-۵۱/۰۲) میلی گرم در روز بود و متوسط دوز مطلوب روزانه بر اساس درصد سوختگی و وزن برای بیماران $8/4 \pm 90/5$ (۹۲/۷-۸۸/۴) میلی گرم محاسبه گردید. در این مطالعه، ۹ بیمار با ایندکس توده بدنی بالاتر از ۳۰ کیلوگرم/مترمربع و یک بیمار با ایندکس توده بدنی ۱۵/۷ کیلوگرم/مترمربع شرکت داشتند و برای هیچ کدام از آنها تعدیل دوز انجام نگرفت. در جدول شماره ۴، به داده‌های جمعیت شناختی، دوز انوکسپارین دریافتی، دوز مطلوب بر اساس دستورالعمل بالینی و دوز مطلوب بر اساس فرمول آن‌ها پرداخته شد.

در مطالعه حاضر، ۵ بیمار همزمان با انوکسپارین، داروهای دیگری که احتمال خوریزی با انوکسپارین را افزایش می دهند، دریافت نمودند. بدین صورت که ۳ بیمار، آسپرین و ۲ بیمار، ایبوبروفن دریافت نمودند. بیماران تحت درمان با آسپرین، این دارو را تا انتهای زمان مصرف انوکسپارین دریافت می کردند و بیماران تحت درمان با ایبوبروفن، تنها ۳ روز به طور همزمان با انوکسپارین دریافت نمودند و سپس ایبوبروفن قطع

گردید. در طی مصرف همزمان این داروها با انوکسپارین نیز خونریزی گزارش نگردید.

بحث

نتایج مطالعه حاضر حاکی از تجویز دوز انوکسپارین مطابق با دستورالعمل راهنمای بالینی موجود جهت پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی در اکثر بیماران سوختگی با وزن نرمال می باشد اما دوز انوکسپارین در هیچ کدام از بیماران با ایندکس توده بدنی بالاتر یا کمتر از محدوده نرمال مطابق با دستورالعمل راهنمای بالینی موجود نبود که می تواند این

جدول شماره ۲: داده های جمعیت شناختی و بالینی بیماران

متغیر	میانگین $\pm$ انحراف معیار (95% CI)
سن (سال)	$47/37 \pm 15/6$ (۳۶/۹ - ۴۴/۷۸)
جنسیت	تعداد (درصد)
زن	۱۶ (۲۶/۲)
مرد	۴۵ (۷۳/۸)
وزن (کیلوگرم)	$75/06 \pm 13/4$ (۷۱/۲ - ۷۸/۸۴)
ایندکس توده بدنی (کیلوگرم/مترمربع)	$25/9 \pm 4/2$ (۲۴/۸ - ۲۷/۱)
مدت زمان بستری (روز)	21 ± 10 (۱۸/۲ - ۲۴)
قد (سانتی متر)	$170 \pm 8/8$ (۱۶۸ - ۱۷۲/۴)
سوختگی سطح کل بدن (درصد)*	$24/9 \pm 12/5$ (۲۱/۷ - ۲۸/۱)
نوع سوختگی	تعداد (درصد)
حرارتی	۴۲ (۶۸/۹)
شیمیایی	۳ (۴/۹)
الکتریکی	۱۶ (۲۶/۲)
اندام درگیر	تعداد (درصد)
صورت	۷ (۲۴)
اندام فوقانی	۲۴ (۳۹/۳)
اندام تحتانی	۳۰ (۴۹/۲)

* Total Body Surface Area (TBSA)

جدول شماره ۳: میزان مطابقت تجویز انوکسپارین در مطالعه حاضر با دستورالعمل بالینی

متغیر	مطابقت با دستورالعمل بالینی تعداد (درصد)	عدم مطابقت با دستورالعمل بالینی تعداد (درصد)
دوز انوکسپارین	۳۵ (۵۷/۳)	۲۶ (۴۲/۷)
موارد مع مصرف	۶۱ (۱۰۰)	-
موارد احتیاط	۶۰ (۹۸)	۱ (۲)
شمارش سلول های خونی به جز پلاکت در پایه	۲۰ (۳۳)	۴۱ (۶۷)
شمارش سلول های خونی به جز پلاکت در طی دوره درمانی	۲ (۳۳)	۵۸ (۹۶/۶)
شمارش پلاکت در پایه	۶۱ (۱۰۰)	-
شمارش پلاکت در طی دوره درمانی	۶۰ (۹۸)	۱ (۲)
ارزیابی خون مخفی در مدفوع	-	۶۱ (۱۰۰)
تغیر انوکسپارین به‌پارین داخل وریدی یا تنظیم دوز انوکسپارین	۶۱ (۱۰۰)*	-
در کفیرنس کراتینین سرم کمتر از ۳۰ میلی لیتر در دقیقه	-	-
ارزیابی آنتی فاکتور ۱۰ فعال در افراد با ایندکس توده بدنی بالاتر یا کمتر از محدوده نرمال	-	۱۰ (۱۶/۴)**

* همه بیماران کراتینین سرم بالاتر از ۳۰ میلی لیتر در دقیقه داشتند و هیچ بیماری نیاز به تنظیم دوز نداشت.
** ۱۰ بیمار دارای ایندکس توده بدنی بالاتر یا کمتر از محدوده نرمال داشتند.

جدول شماره ۴: داده های جمعیت شناختی، دوز انوکسپارین دریافتی، دوز مطلوب بر اساس دستورالعمل بالینی و دوز مطلوب بر اساس فرمول در بیماران با ایندکس توده بدنی غیر نرمال

ایندکس توده بدنی بالاتر از ۳۰ کیلوگرم (نرمال)							
وزن (کیلوگرم)	جنس	سن (سال)	ایندکس توده بدنی (کیلوگرم/مترمربع)	ساختار سطح کل بدن (درصد)	دوز دریافتی (میلی گرم در روز)	دوز مطلوب بر اساس دستورالعمل بالینی (میلی گرم در روز)	دوز مطلوب بر اساس فرمول (میلی گرم در روز)
۱۱۰	زن	۷۵	۴۲/۸۶	۲۰	۴۰	۱۰۰	۱۰۰/۳۸
۱۰۵	مرد	۲۲	۳۴/۳۱	۱۳	۶۰	۱۰۵	۹۳/۸۷
۱۲۰	مرد	۲۹	۳۳/۲۴	۲۰	۴۰	۱۲۰	۱۰۴/۱۶
۹۵	مرد	۳۹	۳۲/۸۷	۲۶	۶۰	۹۵	۹۸/۶۷
۱۰۰	مرد	۲۳	۳۲/۶۷	۱۱	۴۰	۱۰۰	۹۰/۶۶
۸۰	زن	۳۵	۳۱/۲۵	۱۲	۴۰	۸۰	۸۳/۷۶
۸۲	زن	۶۳	۳۰/۵۹	۲/۵	۶۰	۸۲	۷۸/۲۵
۸۵	زن	۵۳	۳۰/۱۲	۳۴	۶۰	۸۵	۱۰۰/۱۷
۹۲	مرد	۳۷	۳۰/۰۶	۱۶	۶۰	۹۲	۹۰/۸۴
ایندکس توده بدنی کمتر از ۱۹ کیلوگرم (نرمال)							
۵۲	مرد	۲۰	۱۵/۷	۲۲	۶۰	۶۰	۸۶/۳۷

گروه از بیماران را در خطر وقوع حوادث ترومبوآمبولی و یا خونریزی قرار دهد. همچنین دوز تجویزی، تقریباً نصف دوز پیشنهادی بیماران سوختگی براساس میزان سوختگی و وزن بدن آنها جهت پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی محاسبه گردید. در مطالعه حاضر از بین سلول های خونی، تنها شمارش پلاکت مطابق با دستورالعمل راهنمای بالینی موجود در اکثر بیماران انجام گرفت. تداخل دارویی در کم تر از ۱۰ درصد از بیماران گزارش گردید که با عارضه جانبی همراه نبود. به دلیل وجود تحقیقات محدود در زمینه پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی در بیماران سوختگی، دستورالعمل بالینی واحدی برای پیشگیری از وقوع حوادث ترومبوآمبولی در این دسته از بیماران وجود ندارد (۱۴). در سال ۲۰۰۸، بخشی در راهنماهای بالینی ACCP^۱ اضافه گردید که به تجویز رژیم روتین پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی در بیماران سوختگی خصوصاً در بیماران با سن بالا، سوختگی های وسیع و یا سوختگی در اندام تحتانی و دارای کاتتر ورید مرکزی توصیه می نمود (۱۹). با این حال بسیاری از بیماران علی رغم دریافت رژیم پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی، ترومبوز وریدی را تجربه می نمایند (۱۹). نتایج مطالعه ای که در ۷۱ مرکز سوختگی در آمریکا انجام گرفت، نشان داد ۷۶ درصد از مراکز سوختگی به صورت روتین اقدامات لازم جهت پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی

را انجام می دهند و ۲۴ درصد مراکز در این زمینه هیچ رویکردی ندارند (۱۷).

در مطالعه دیگری که در ۱۶ مرکز سوختگی در کانادا انجام شد، گزارش گردید که ۵۰ درصد مراکز سوختگی به صورت روتین اقدامات پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی را انجام می دهند. ۲۵ درصد تنها برای بیماران گروه پرخطر پروتکل پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی دارند و در ۲۵ درصد باقیمانده هیچ پروتکلی جهت پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی تعیین نشده است (۲). بسیاری از بیماران علی رغم دریافت رژیم پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی، ترومبوز وریدی را تجربه می نمایند (۱۹). در مطالعه حاضر همه بیماران از لحاظ واجد شرایط بودن برای دریافت رژیم پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی مورد ارزیابی قرار گرفتند که بر این اساس همه بیماران دریافت کننده انوکسپارین واجد شرایط دریافت رژیم پیشگیری بودند. البته توجه به این نکته ضروری است که در این مطالعه تنها بیماران دریافت کننده انوکسپارین مورد ارزیابی قرار گرفتند و بیمارانی که انوکسپارین را دریافت نکردند از نظر معیار لزوم دریافت انوکسپارین بررسی نشدند.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که دوز تجویزی انوکسپارین جهت پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی در مرکز سوختگی زارع در ۵۷/۳ درصد بیماران مطابق با دوز استاندارد (۳۰ میلی گرم دو بار در روز) بود، اما درصد بالاتر مطابقت با دوز استاندارد در برابر عدم

1. American College of Clinical Pharmacy (ACCP)

مطابقت نمی‌تواند نمایانگر تجویز دوز کافی جهت جلوگیری از حوادث ترومبوآمبولی در این دسته از بیماران باشد (۱۴)، زیرا نتایج مطالعات مختلف (۲۰، ۲۱، ۲۰، ۱۵، ۹) نشان دادند انوکسپارین با دوز استاندارد در پیشگیری از ترومبوز عروقی نمی‌تواند سطحی مناسبی از آنتی‌فاکتور ۱۰ فعال در اکثر بیماران سوختگی ایجاد نماید. در مطالعه Lin و همکاران از ۸۴ بیمار سوختگی تحت درمان با انوکسپارین با دوز استاندارد، سطح آنتی‌فاکتور ۱۰ فعال در ۷۶/۲ درصد از بیماران در محدوده‌ای پایین‌تر از محدوده درمانی ۰/۴-۰/۲ واحد در میلی‌لیتر گزارش گردید و ۱۷/۹ درصد از بیماران نیز در طی مدت زمان بستری هرگز به سطح درمانی آنتی‌فاکتور دست نیافتند (۱۵).

نتایج مطالعه Cronin و همکاران نیز نشان داد تجویز انوکسپارین با دوز استاندارد در ۵۱/۶ درصد از بیماران سوختگی می‌تواند سطح درمانی آنتی‌فاکتور ۱۰ فعال را ایجاد نماید و جهت پیشگیری از ترومبوز عروقی در دیگر بیماران، نیاز به دوزهای بالاتر از دوز استاندارد انوکسپارین می‌باشد. در این مطالعه پس از تنظیم دوز انوکسپارین در راستای دستیابی به سطح درمانی آنتی‌فاکتور ۱۰ فعال، ۳۷ بیمار انوکسپارین را با دوز ۴۰ میلی‌گرم دو بار در روز، ۱۰ بیمار انوکسپارین را با دوز ۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز و ۲ بیمار انوکسپارین را با دوز ۶۰ میلی‌گرم دو بار در روز دریافت نمودند (۱۴). در مطالعه Papp و Sikora، تفاوتی در وقوع حوادث ترومبوآمبولی در بیماران سوختگی با یا بدون دریافت رژیم استاندارد پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی وجود نداشت. در این مطالعه بیمارانی که رژیم پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی دریافت می‌نمودند و ترومبوز عروقی را تجربه کردند، در مقایسه با بیمارانی که ترومبوز عروقی در آنها گزارش نشد، سطح سوختگی کل بدن بیش‌تر، آسیب تنفسی بالاتر و مدت زمان بستری در بیمارستان طولانی‌تر را داشتند (۲۲). نتایج مطالعات مختلف نشان می‌دهند که تنظیم دوز انوکسپارین در این دسته از بیماران بر اساس وزن بدن، سطح سوختگی کل

بدن و سطوح آنتی‌فاکتور ۱۰ فعال می‌تواند خطر وقوع ترومبوز عروقی را کاهش دهد (۱۴، ۹). به نظر می‌رسد تغییرات پاتوفیزیولوژیک بدن در مواجهه با سوختگی، توجه‌کننده نیاز این دسته از بیماران به دوزهای بالاتر از دوزهای روتین پیشگیری حوادث ترومبوآمبولی باشد زیرا بلافاصله پس از وقوع سوختگی، به علت از بین رفتن یکپارچگی عروقی، برون‌ده قلبی کاهش میابد که نتیجه آن کاهش خون‌رسانی به کلیه‌ها و اختلال در دفع انوکسپارین خواهد بود اما در طی ۴۸ ساعت بعد از آسیب، بیماران هایدینامیک شده و برون‌ده قلب افزایش می‌یابد که نتیجه آن افزایش در کلیرنس کبدی و کلیوی انوکسپارین است. از طرف دیگر، به دلیل دلیل اختلال در پرفیوژن عروق محیطی و ادم ناشی از جایگزینی تهاجمی مایعات از دست رفته، فراهم‌زیستی انوکسپارین تجویزی نیز کاهش می‌یابد (۱۶).

در قسمت دیگری از مطالعه، دوز اولیه مورد نیاز بیماران سوختگی بر اساس فرمول محاسبه گردید که با در نظر گرفتن وزن بدن و سطح سوختگی کل بدن، دوز دریافتی در بیماران، نصف دوز محاسبه شده بر اساس فرمول به دست آمد. اگرچه بر این مبنا و بدون ارزیابی فاکتورهای کنترل‌کننده چون سطح آنتی‌فاکتور ۱۰ فعال نمی‌توان در مورد صحت یا عدم صحت دوز تجویزی انوکسپارین در مرکز سوختگی زارع قضاوت نمود. در طی مطالعه حاضر، حوادث ترومبوآمبولی گزارش نگردید، اما نمی‌توان وجود بیماران بدون علامت مبتلا به حوادث ترومبوآمبولی را با توجه به تعداد کم بیماران مورد مطالعه، عدم ارزیابی بیمار با روش‌های تشخیصی رایج ترومبوز عروق وریدی چون اولتراسونوگرافی داپلکس، مدت اندک بستری بیماران و نیز عدم پیگیری بیماران پس از ترخیص به دلیل ماهیت گذشته‌نگر مطالعه رد نمود. وینمایر همکاران میزان وقوع ترومبوز عروق عمیق بدون علامت در یک مطالعه گزارش موارد^۱ با حجم نمونه اندک را ۶ تا ۲۳ درصد گزارش

1. Case Series

نمودند. به نظر می‌رسد آشنایی محدود پزشکان به منابع جدید و نگرانی از بروز خونریزی در دوزهای بالاتر از رژیم استاندارد، دو عامل اصلی در تجویز دوز صحیح انوکسپارین در بیماران سوفتگی می‌باشد (۲۳). در مطالعه Faraklas و همکاران، تجویز انوکسپارین در بیماران سوفتگی براساس سطح سوختگی کل بدن و وزن بیماران با خونریزی‌های وسیع و خطرناک و ترومبوسیتونی همراه نبود و گزارشی از نیاز به جراحی برای برداشت بافت گرفت شده به دنبال همتوم و یا هرگونه خونریزی غیرقابل پیش بینی در هنگام جراحی وجود نداشت (۱۶). یکی از مزایای هپارین با وزن مولکولی پایین در مقایسه با هپارین تجزیه نشده، جذب در محل تزریق و نیمه عمر حذف قابل پیش‌بینی در افراد غیر چاق (ایندکس توده بدنی برابر یا بالاتر از ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع) می‌باشد (۲۳). نتایج مطالعات مختلف نشان داده است که به دلیل تغییر در پارامترهای فارماکوکینتیکی داروها چون سرعت جذب، حجم توزیع و کلیرنس کلیوی داروها در افراد چاق، تجویز دوز استاندارد انوکسپارین نمی‌تواند سطح درمانی از آنتی فاکتور ۱۰ فعال ایجاد نماید (۲۴). تاکنون مطالعات متعددی به ارزیابی دوز مناسب انوکسپارین جهت ایجاد سطوح درمانی آنتی فاکتور ۱۰ فعال جهت پیشگیری یا درمان حوادث ترومبوآمبولی در افراد چاق انجام گرفته است اما هنوز توافق واحدی در این زمینه وجود ندارد (۲۷-۲۵).

نتایج مطالعه Freeman و همکاران نشان داد که دست یابی به سطوح درمانی آنتی فاکتور ۱۰ فعال در بیماران با ایندکس توده بدنی برابر یا بالاتر از ۳۰ کیلوگرم/مترمربع تحت درمان با انوکسپارین با دوز ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم در روز به طور بارزی بالاتر از بیماران تحت درمان با انوکسپارین با دوز ۰/۴ میلی گرم بر کیلوگرم در روز یا ۴۰ میلی گرم در روز می‌باشد (۲۸). در مطالعه Lalama و همکاران نیز سطح درمانی از آنتی فاکتور ۱۰ فعال در ۷۷ درصد بیماران (۲۴) بیمار از ۳۱ بیمار) با دوز ۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم از انوکسپارین

گزارش گردید (۲۹). همچنین بر اساس نتایج مطالعه Rojas و همکاران، فعالیت آنتی فاکتور ۱۰ فعال در بیماران لاغر خصوصاً در بیماران با وزن کم‌تر از ۵۵- کیلوگرم افزایش می‌یابد (۳۰). کارخانه سازنده انوکسپارین پیشنهاد نمود تجویز انوکسپارین در آقایان با وزن کم‌تر از ۵۷ کیلوگرم و خانم‌ها با وزن کم‌تر از ۴۷ کیلوگرم با احتیاط و با مانیتور نمودن دقیق عوارض خصوصاً خونریزی همراه باشد. اما با توجه به وجود مطالعات بسیار اندکی در زمینه دوز تجویزی انوکسپارین در افراد با ایندکس توده بدنی غیر نرمال، نمی‌توان دوز مشخصی از انوکسپارین را در این دسته از بیماران اعلام نمود. بر این اساس توصیه می‌شود دوزهای استاندارد انوکسپارین را در این بیماران تجویز نمود و همزمان سطح آنتی فاکتور ۱۰ فعال را نیز در بیماران ارزیابی نمود (۳۱). در مطالعه حاضر، ۹ بیمار دارای ایندکس توده بدنی بالاتر از ۳۰ کیلوگرم/مترمربع بودند و ۴۵/۵ درصد از آنان، انوکسپارین را با دوز ۴۰ میلی گرم در روز و بقیه با دوز ۶۰ میلی گرم در روز دریافت کردند. همچنین یک بیمار با سوفتگی ۳۲ درصد ایندکس توده بدنی برابر ۱۵/۷ کیلوگرم/مترمربع تحت درمان با دوز ۶۰ میلی گرم در روز انوکسپارین قرار گرفت که می‌توان بیمار را در خطر خونریزی قرار دهد. در مرکز درمانی زارع به صورت روتین سطح آنتی فاکتور ۱۰ فعال اندازه‌گیری نمی‌شود که براساس آن بتوان مناسب بودن دوز تجویزی را قضاوت نمود اما اگر بر اساس رژیم استاندارد پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی نیز در نظر گرفته شود، در مطالعه حاضر بیماران چاق در خطر بالای حوادث ترومبوآمبولی و بیمار با ایندکس توده بدنی پایین نیز در خطر بالای خونریزی قرار دارد. یکی از مواردی که مانیتور نمودن آن در زمان تجویز انوکسپارین ضروری می‌باشد، شمارش سلول‌های خونی خصوصاً پلاکت می‌باشد (۳۳، ۳۴). هرچند وقوع ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین با وزن مولکولی پایین بسیار کم‌تر از هپارین تجزیه نشده است، اما در صورت وقوع با عوارض

مرگباری همراه است و مواردی از آن در بیماران تحت درمان گزارش شده است (۱۵). در مطالعه حاضر از بین سلول‌های خونی، تنها شمارش پلاکت در ۹۸ درصد موارد در پایه و سپس به صورت هفتگی تا زمان ترخیص از راهنمای بالینی تبعیت می‌کرد، اما بررسی دیگر سلول‌های خونی چون گلبول سفید و گلبول قرمز در پایه و سپس به صورت دوره‌ای در ۳۳ درصد و ۳/۳ درصد از موارد از راهنمای بالینی تبعیت می‌نمود که نشان دهنده پایش ناکافی در این زمینه در بیماران مورد مطالعه می‌باشد که می‌تواند این دسته از بیماران را در خطر بالایی از عوارضی چون خونریزی قرار دهد. در این مطالعه تداخلات دارویی محتمل نیز مورد بررسی قرار گرفت و موارد اندکی از تداخل دارویی بین انوکسپارین و سایر داروهای مصرفی بیماران وجود داشت؛ از جمله ۳ بیمار آسپرین و ۲ بیمار ایبuprofen دریافت نمودند که می‌توانند احتمال خونریزی را در این بیماران افزایش دهند. در مطالعه حاضر، خونریزی در هیچ کدام از بیماران دریافت کننده رژیم ترکیبی فوق گزارش نگردید که می‌تواند حاکی از مانیتور نمودن دقیق این گروه از بیماران باشد.

از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به ماهیت مطالعه، حجم نمونه پایین، عدم ارزیابی بیماران از نظر وقوع حوادث ترومبوآمبولی با روش‌های رایج تشخیصی چون سونوگرافی داپلکس و عدم ارزیابی سطح آنتی فاکتور ۱۰ فعال اشاره نمود. با توجه به این که مطالعه حاضر یک مطالعه گذشته‌نگر مقطعی می‌باشد، کنترل همه فاکتورهای کلینیکی موثر بر نتایج امکان‌پذیر

نمی‌باشد و نتیجه‌گیری نهایی در مورد استانداردهای رایج درمان را مشکل می‌سازد. انجام سونوگرافی داپلکس و سطح آنتی فاکتور ۱۰ فعال در مرکز درمانی موجب می‌شود که بیماران بدون علامت تشخیص داده نشوند. از آنجایی که بهترین راه جهت پیشگیری از وقوع حوادث ترومبوآمبولی در بیماران سوختگی، شناسایی بیماران با ریسک خطر بالا و تجویز داروهای مناسب با دوز کافی برای آنهاست و با توجه با این که در حال حاضر توافق واحدی در زمینه دوز مناسب جهت پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی در این گروه از بیماران وجود ندارد (۳۵)، پیشنهاد می‌گردد در بیماران سوختگی، دوز داروهایی چون انوکسپارین بر اساس میزان سوختگی و وزن بدن بیماران و با ارزیابی منظم سطح سرمی آنتی فاکتور ۱۰ فعال در راستای دستیابی به محدوده درمانی و جلوگیری از وقوع خونریزی یا ترومبوز وریدی انجام پذیرد. نتایج مطالعه حاضر حاکی از تجویز دوز انوکسپارین مطابق با دستورالعمل راهنمای بالینی موجود جهت پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی در اکثر بیماران سوختگی با وزن نرمال می‌باشد. دوز تجویزی انوکسپارین، تقریباً نصف دوز پیشنهادی بیماران سوختگی بر اساس میزان سوختگی و وزن بدن آنها محاسبه گردید و از بین سلول‌های خونی تنها شمارش پلاکت مطابق با دستورالعمل راهنمای بالینی موجود در اکثر بیماران انجام گرفت. تداخل دارویی نیز در کم‌تر از ۱۰ درصد از بیماران گزارش گردید که با عارضه جانبی همراه نبود.

References

1. Li Q, Ba T, Wang LF, Chen Q, Li F, Xue Y. Stratification of venous thromboembolism risk in burn patients by Caprini score. Burns 2019; 45(1): 140-145.
2. Ahuja RB, Bansal P, Pradhan GS, Subberwal M. An analysis of deep vein thrombosis in burn patients (part II): a randomized and controlled study of thrombo-prophylaxis with low molecular weight heparin. Burns 2016; 42(8): 1693-1698.
3. Sebastian R, Ghanem O, DiRoma F, Milner SM, Price LA. Pulmonary embolism in burns, is there an evidence based prophylactic recommendation? Case report and review of

- literature. Burns 2015; 41(2): e4-e7.
4. Blanchet B, Jullien V, Vinsonneau C, Tod M. Influence of burns on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs used in the care of burn patients. Clin Pharmacokinet 2008; 47(10): 635-654.
5. Wahl WL, Brandt MM, Ahrens KS, Zajkowski PJ, Proctor MC, Wakefield TW, et al. Venous thrombosis incidence in burn patients: preliminary results of a prospective study. J Burn Care Rehabil 2002; 23(2): 97-102.
6. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126(3): 188S-203S.
7. Gritsiouk Y, Hegsted DA, Schlesinger P, Gardiner SK, Gubler KD. A retrospective analysis of the effectiveness of low molecular weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis in trauma patients. Am J Surg 2014; 207(5): 648-652.
8. Malinoski D, Jafari F, Ewing T, Ardary C, Conniff H, Baje M, et al. Standard prophylactic enoxaparin dosing leads to inadequate anti-Xa levels and increased deep venous thrombosis rates in critically ill trauma and surgical patients. J Trauma 2010; 68(4): 874-880.
9. Yost RJ, Haan BJ, Mangan KC. Increased Enoxaparin Dosing Requirements for Treatment of Deep Vein Thrombosis in a Severely Burned Patient: Case Report and Literature Review. Pharmacotherapy 2018; 38(11): e82-e86.
10. Bounameaux H, De Moerloose P. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? No. J Thromb Haemost 2004; 2(4): 551-554.
11. Harenberg J. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? Yes. J Thromb Haemost 2004; 2(4): 547-550.
12. Lin H, Faraklas I, Cochran A, Saffle J. Enoxaparin and antifactor Xa levels in acute burn patients. J Burn Care Res 2011; 32(1): 1-5.
13. Yogaratnam D, Smith BS, Angood PB, Gandhi PJ. Antifactor Xa levels in four patients with burn injuries who received enoxaparin to prevent venous thromboembolism. Pharmacotherapy 2004; 24(12): 1793-1799.
14. Cronin BJ, Godat LN, Berndtson AE, Pham A, Kolan S, Box K, et al. Anti-Xa guided enoxaparin dose adjustment improves pharmacologic deep venous thrombosis prophylaxis in burn patients. Burns 2019; 45(4): 818-824.
15. Lin H, Faraklas I, Saffle J, Cochran A. Enoxaparin dose adjustment is associated with low incidence of venous thromboembolic events in acute burn patients. J Trauma 2011; 71(6): 1557-1561.
16. Faraklas I, Ghanem M, Brown A, Cochran A. Evaluation of an enoxaparin dosing calculator using burn size and weight. J Burn Care Res 2013; 34(6): 621-627.
17. Ferguson RE, Critchfield A, LeClaire A, Ajkay N, Vasconez HC. Current practice of thromboprophylaxis in the burn population: a survey study of 84 US burn centers. Burns 2005; 31(8): 964-966.
18. Fahimi F, Baniyasi SH, Behzadnia N, Varahram F, Ghazi Tabatabaie L. Enoxaparin utilization evaluation: An observational prospective study in medical inpatients. Iranian J Pharmaceut Res 2010; 7(1): 77-82 (Persian).
19. Pannucci CJ, Osborne NH, Wahl WL. Creation and validation of a simple venous

- thromboembolism risk scoring tool for thermally injured patients: analysis of the National Burn Repository. *J Burn Care Res* 2012; 33(1): 20-25.
20. Costantini TW, Min E, Box K, Tran V, Winfield RD, Fortlage D, et al. Dose adjusting enoxaparin is necessary to achieve adequate venous thromboembolism prophylaxis in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74(1): 128-133.
 21. Hilliard AF, Walroth T, Foster D, Whitten J, Roggy D, Gibbs J, et al. 1172: prophylactic enoxaparin dosing strategies and incidence of venous thromboembolism in burn patients. *Critical care Med* 2015; 43(12): 294-295.
 22. Sikora S, Papp A. Venous thromboembolism in burn patients is not prevented by chemoprophylaxis. *Burns* 2017; 43(6): 1330-1334.
 23. Wibbenmeyer LA, Hoballah JJ, Amelon MJ, Chang PX, Loret de Mola RM, Lewis II RD, et al. The Prevalence of Venous Thromboembolism of the Lower Extremity among Thermally Injured Patients Determined by Duplex Sonography. *J Trauma* 2003; 55(6): 1162-1167.
 24. Tahaine L, Edaily SM, Gharaibeh SF. Anti-factor Xa levels in obese patients receiving enoxaparin for treatment and prophylaxis indications. *Clin Pharmacol* 2018; 10: 63-70.
 25. Egan G, Ensom MH. Measuring anti-factor Xa activity to monitor low-molecular-weight heparin in obesity: a critical review. *Can J Hosp Pharm* 2015; 68(1): 33-47.
 26. Thompson-Moore NR, Wanat MA, Putney DR, Liebl PH, Chandler WL, Muntz JE. Evaluation and pharmacokinetics of treatment dose enoxaparin in hospitalized patients with morbid obesity. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015; 21(6): 513-520.
 27. Vincent PD, Albert M, Champagne MC, Zikos T, Boulanger I, Blais L, et al. Factors influencing enoxaparin anti-Xa activity in surgical critically ill patients. *J Crit Care* 2011; 26(4): 347-351.
 28. Sacha GL, Greenlee KM, Ketz JM. The use of anti-factor Xa monitoring in a selection of patients receiving enoxaparin at a large academic medical center. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 42(4): 479-485.
 29. Freeman A, Horner T, Pendleton RC, Rondina MT. Prospective comparison of three enoxaparin dosing regimens to achieve target anti-factor Xa levels in hospitalized, medically ill patients with extreme obesity. *Am J Hematol* 2012; 87(7): 740-743.
 30. Lalama JT, Feeney ME, Vandiver JW, Beavers KD, Walter LN, McClintic JR. Assessing an enoxaparin dosing protocol in morbidly obese patients. *J Thromb Thrombolysis* 2015; 39(4): 516-521.
 31. Rojas L, Aizman A, Ernst D, Acuña M, Moya P, Mellado R, et al. Anti-Xa activity after enoxaparin prophylaxis in hospitalized patients weighing less than fifty-five kilograms. *Thromb Res* 2013; 132(6): 761-764.
 32. Sebaaly J, Covert K. Enoxaparin dosing at extremes of weight: literature review and dosing recommendations. *Ann Pharmacother* 2018; 52(9): 898-909.
 33. Mahmoudi L, Namazi S, Nemati S, Niknam R. Monitoring of Thromboembolic Events Prophylaxis: Where Do We Stand? *J Hematol* 2015; 4(4): 223-227.
 34. Meizoso JP, Ray JJ, Allen CJ, Van Haren RM, Ruiz G, Namias N, et al. Hypercoagulability and venous thromboembolism in burn patients. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41(11): 43-48.

35. Pannucci CJ, Obi AT, Timmins BH, Cochran AL. Venous Thromboembolism in Patients with Thermal Injury: A Review of Risk Assessment Tools and Current Knowledge on the Effectiveness and Risks of Mechanical and Chemical Prophylaxis. Clin Plast Surg 2017; 44(3): 573-581.