

Bleeding, Hemostasis and Transfusion Medicine in Cardiothoracic Surgery

นพ.ชาญชัย ไตรวารี

บทนำ

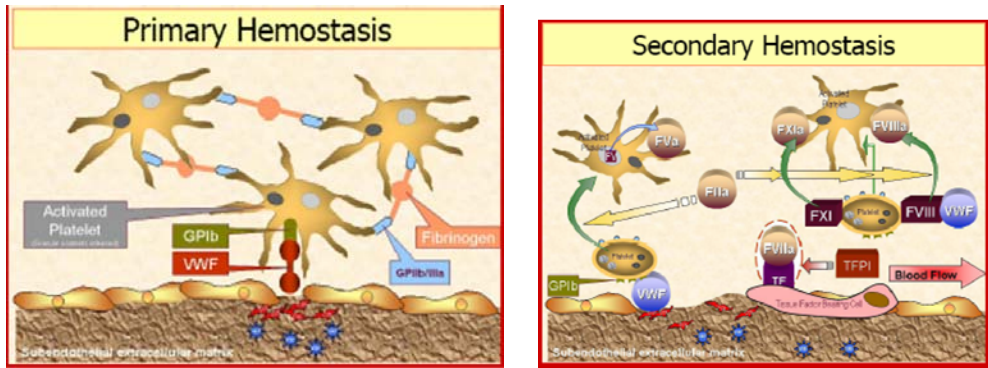
ภาวะเลือดออกหลังการผ่าตัดในโรคหัวใจยังเป็นประเด็นสำคัญซึ่งมีผลกระทบโดยตรงต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย สาเหตุจากภาวะเลือดออกอาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยมีปัญหาเลือดออกผิดปกติเดิมอยู่แล้ว หรืออาจเกิดจากขั้นตอนการผ่าตัดที่ใช้เวลานาน รวมถึงผลข้างเคียงจากการใช้เลือดและส่วนประกอบของเลือดหลังการผ่าตัด การเข้าใจระบบกลไกการแข็งตัวของเลือด การใช้เลือดและส่วนประกอบของเลือดที่เหมาะสมและเพียงพอกับผู้ป่วย รวมถึงการเฝ้าระวังควบคุมการแข็งตัวของเลือดก็จะช่วยลดอุบัติการณ์ภาวะเลือดออกหลังได้ โดยจะขอกกล่าวถึงในรายละเอียดดังต่อไปนี้

ระบบการแข็งตัวของเลือด (hemostatic system)

โดยปกติกลไกการห้ามเลือด มีบทบาทสำคัญในการป้องกันการรั่วไหลของเลือด และรักษาให้เลือดไหลเวียนต่อไปได้ นอกจากนี้ยังทำหน้าที่ป้องกันการแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือดที่ปกติไม่ให้เกิดการอุดตันขึ้น การเกิดภาวะเลือดออกง่าย (bleeding disorders) เกิดจากความผิดปกติของระบบการห้ามเลือด ที่ทำงานน้อยเกินไป ร่างกายจึงต้องมีระบบที่ซับซ้อน เพื่อควบคุมให้การห้ามเลือดเกิดขึ้น โดยประกอบด้วย 2 ระยะ¹ คือ primary hemostasis และ secondary hemostasis ตามลำดับ โดยปกติสำหรับระยะแรกหรือ primary hemostasis นี้ขึ้นกับการทำงานของเกล็ดเลือดเป็นสำคัญ เกิดในระยะเวลาเป็นวินาทีถึงนาทีหลังได้รับอันตราย เกล็ดเลือดจะเข้าไปยึดติดกับ subendothelium (platelet adhesion) ยึดติดกันเอง (platelet aggregation) และหลั่งสารต่างๆ ออกมา (release reaction) เพื่อกระตุ้นเกล็ดเลือด เกิดเป็น platelet plug ทำให้เลือดหยุดได้ (immediate bleeding) ตามรูปภาพที่ 1 หลังจากผ่านขบวนการ primary hemostasis จะเกิดการกระตุ้นปัจจัยการแข็งตัวของเลือดตามลำดับ จนเกิดเส้นใย fibrin โดยมีสารด้านการแข็งตัวของเลือดช่วยจำกัดปฏิกิริยาให้อยู่เฉพาะที่แผล และไม่ลุกลามเกินความจำเป็น โดยในระยะนี้จะใช้เวลาเกิดในช่วงเวลาเป็นนาทีถึงชั่วโมง เส้นใย fibrin จะสร้างความแข็งแรงให้ platelet plug ซึ่งจะแตกทำลายไปในเวลาเป็นชั่วโมง ในกรณีที่ไม่มี fibrin ที่มากพอมาเสริมความผิดปกติของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด จึงอาจเกิดเลือดออกหลังจากเกิดกษัยนตรายในเวลาเป็นชั่วโมงหรือเป็นวัน (delayed bleeding) อย่างไรก็ตามหลังมี fibrin มาเกาะแล้ว มีการเชื่อมโยงของ fibrin ใน

ลิ่มเลือด (cross – linking) โดย factor XIIIa ทำให้ลิ่มเลือดมีความแข็งแรงขึ้นอีก และมีการกระตุ้นระบบละลายลิ่มเลือด (fibrinolysis) ต่อมาในภายหลัง

รูปภาพที่ 1 แสดงกลไกระบบการห้ามเลือด



Cardiopulmonary bypass กับภาวะเลือดออก

ปัจจุบันเทคโนโลยีที่ถูกนำมาใช้ในการแลกเปลี่ยนก๊าซแทนปอด ประกอบด้วยเครื่องมือ 2 ชนิด คือ Cardiopulmonary bypass (CPB) และ extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) โดยหลักการของเครื่องมือทั้ง 2 ชนิด จะนำเลือดจากหัวใจห้องบนขวา (right atrium) เพื่อนำเข้าสู่เครื่องแลกเปลี่ยนก๊าซและนำเลือดกลับเข้ามาทางเส้นเลือด aorta ตามลำดับ

โดย CPB จะใช้ในช่วงของการผ่าตัดหัวใจโดยเฉพาะโรคหัวใจที่พิการแต่กำเนิดหรือแม้แต่การปลูกถ่ายอวัยวะหัวใจสำหรับ ECMO นั้นจะเป็นเครื่องมือ ที่ใช้ในหน่วยเวชบำบัดวิกฤติ สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถตอบสนองต่อเครื่องช่วยหายใจที่ใช้ตามปกติได้ หรือในผู้ป่วยที่ไม่สามารถหยุด CPB ได้ขณะการผ่าตัดและจำเป็นต้องใช้ ECMO ต่อไป

อย่างไรก็ตามเนื่องจากทั้ง CPB และ ECMO มีส่วนที่เป็น artificial surface เป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นเลือดจากร่างกายผู้ป่วยที่ไหลผ่านเข้าไป และกระทบกับพื้นผิวส่วนนี้ทำให้มีเลือดแข็งตัวง่าย ดังนั้นจึงมีการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดคือ heparin ในขนาด 30,000 ยูนิต หรือ 3 มก./กก. ในระหว่างใช้เครื่องทั้ง 2 ชนิด และหลังจากการหยุดใช้เครื่องจึงใช้ protamine sulfate เป็นตัวทำลายฤทธิ์ของ heparin ตามลำดับ ทั้งนี้หลังจากหยุดเครื่อง CPB หลังการผ่าตัดปัญหาที่พบได้บ่อยคือ การมีเลือดออกมากจนมีผลกระทบต่อร่างกายโดยเฉพาะที่ตำแหน่ง mediastinum และ chest tube ได้ตั้งแต่ 16 ถึง 110 มล./กก./วัน ทั้งนี้จะต้องพึงระวังเมื่อพบเลือดออกมากกว่า 500 มล. ใน 1 ชั่วโมงแรก, 800 มล. ในชั่วโมงที่ 2, 900 มล. ในชั่วโมงที่ 3, 1,000 มล. และ 1,200 มล. ในชั่วโมงที่ 4,5 ตามลำดับ สำหรับสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะเลือดออกมากผิดปกติประกอบด้วย

1. การผ่าตัด โดยอาจเกิดจากชนิดของหัตถการ และความยากง่ายของหัตถการนั้นๆ และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นระหว่างผ่าตัด

2. ความผิดปกติของระบบกลไกการห้ามเลือดที่พบบ่อย

2.1 ระยะเวลาของ CPB

พบว่าผู้ป่วยที่ต้องใช้ CPB ในระยะเวลาสั้นจะมีผลต่อกลไกการห้ามเลือดดังได้กล่าวมาข้างต้น โดยจะมีผลกระทบหลักต่อขบวนการ fibrinolysis รวมถึงการเกิด Platelet dysfunction รวมถึงการลดลงของระดับเกล็ดเลือด

2.2 การที่ยังพบมีฤทธิ์ของ heparin อยู่เนื่องจากไม่สามารถ neutralize ฤทธิ์ของ heparin ด้วย protamine sulfate ได้หมด

2.3 การใช้ยาของผู้ป่วยก่อนผ่าตัด โดยเฉพาะ antiplatelet drugs เช่น aspirin, clopidogrel ทำให้มีผลต่อการทำงานของเกร็ดเลือด

2.4 การที่ผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกง่ายอยู่แล้วเช่น Von Willebrand disease, acquired platelet dysfunction with eosinophilia (APDE)

2.5 การเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังจากผ่าตัดได้แก่ massive blood transfusion, DIC เป็นต้น ดังนั้นจากประเด็นดังกล่าวข้างต้นการเตรียมผู้ป่วยโดยการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องภาวะเลือดออกรวมถึง การใช้เลือดและส่วนประกอบของเลือดที่เหมาะสมก็สามารถจะช่วยประคับประคองภาวะดังกล่าวหรือควบคุมภาวะเลือดออกให้เกิดขึ้นน้อยที่สุดได้ ซึ่งจะกล่าวถึงในหัวข้อต่อไป

การตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยเลือดออกง่าย

การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกผิดปกติโดยอาศัยการตรวจทางคลินิกดังกล่าว ควรจะทำได้ในผู้ป่วยทุกราย แต่การตรวจทางห้องปฏิบัติการอาจมีความจำเป็นในผู้ป่วยบางราย และมีความสำคัญในการบอกชนิดและความรุนแรงของพยาธิสภาพและในการติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ทำเป็นประจำเพื่อช่วยวินิจฉัยปัญหาเลือดออกผิดปกติ

1. Complete blood count & blood smear การวินิจฉัยเบื้องต้นคือ การตรวจเพื่อดูปริมาณของเกล็ดเลือด ภาวะซีด จะช่วยบอกถึงความรุนแรงของโรค ในปัจจุบันการทำ CBC นั้นโรงพยาบาลส่วนใหญ่จะใช้เครื่อง automate และนับจาก EDTA – blood สำหรับในที่มีอากาศเย็น EDTA อาจทำให้เกร็ดเลือดจับกลุ่มมีผลทำให้นับได้จำนวนน้อย (pseudothrombocytopenia)

การดูสเมียร์เลือดเพื่อดูลักษณะการติดสีและขนาดของเกร็ดเลือดมีความสำคัญในการวินิจฉัย เช่น เกล็ดเลือดขนาดใหญ่จะพบในโรคกลุ่ม macrothrombocytopenia เช่น กลุ่มอาการ Bernard-Soulier syndrome (GP Ib/IX/V deficiency) เป็นต้น ในกรณีเกล็ดเลือดติดสีอาจพบในโรคกลุ่ม

storage pool defects เช่น gray platelet syndrome หรือ APDE (Acquired platelet dysfunction with eosinophilia) เป็นต้น

2. Bleeding time (BT) เป็นการตรวจด้วยวิธีมาตรฐานและราคาไม่แพงสามารถบ่งบอกความผิดปกติของการทำงานของเกล็ดเลือด หรือความผิดปกติของเส้นเลือดเปราะบางได้ แต่อย่างไรก็ตาม BT ที่มีค่าปกติยังไม่สามารถบอกได้ว่าผู้ป่วยไม่เป็นโรค ผิดปกติทางเกร็ดเลือดได้ 100%² ดังนั้นจำเป็นต้องตรวจด้วยการทำ platelet aggregation test ต่อไปนี้ในรายที่สงสัย

3. Platelet aggregation test การตรวจ platelet aggregation อาศัยสารกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือดต่างๆ ได้แก่ ADP, epinephrine, collagen, arachidonic acid, ristocetin และ thrombin ความผิดปกติของการตอบสนองต่อสารกระตุ้นสามารถบ่งบอกชนิดของโรคต่างๆ ได้แก่ โรค Bernard-Soulier syndrome, Glanzmann's thrombasthenia และ storage pool defects รวมถึงการใช้ยาในกลุ่ม antiplatelet drugs เป็นต้น

4. Coagulation studies

ประกอบด้วย Partial Thromboplastin Time (PTT), Prothrombin Time (PT) และ Thrombin Time (TT) ตามลำดับ โดยที่การแปลผลสำหรับความผิดปกติของ PTT อย่างเดียวจะบอกถึงการพร่องปัจจัยการกลายเป็นลิ่มเลือดต่างๆ โดยเฉพาะ Factor VIII, IX, XI และ XII เป็นหลัก สำหรับ PT เป็นการตรวจโดยใช้พลาสมาเช่นเดียวกับ PTT ใช้วัดภาวะพร่องปัจจัยการกลายเป็นลิ่มเลือดในกลุ่ม Prothrombin complex คือ Factor II, V, VII, และ X

การตรวจพบว่ามีค่าความผิดปกติของ PT อย่างเดียว โดยที่ PTT ปกติบ่งชี้ว่าน่าจะมีระดับของ Factor VII ต่ำกว่า 30% สำหรับ TT เป็นการตรวจโดย ถ้าพบความผิดปกติบ่งชี้ว่าผู้ป่วยน่าจะมีค่าความผิดปกติของระดับไฟบริโนเจนน้อยกว่า 100 มก./ดล. หรือในกรณีที่ระดับไฟบริโนเจนมากกว่า 800 มก./ดล. หรือมีระดับ albumin ต่ำก็สามารถทำให้ค่า TT ผิดปกติ ทั้งนี้รวมถึงการปนเปื้อนของ Heparin ใน specimen (เลือดของผู้ป่วย) ก็อาจจะทำให้ TT ผิดปกติได้ซึ่งต้องตรวจสอบยืนยันด้วยวิธี Reptilase time³ อีกครั้งหนึ่งซึ่งถ้าค่า Reptilase time อยู่ในเกณฑ์ปกติบ่งชี้ว่าน่าจะมีการปนเปื้อนของ Heparin ใน Specimen ทั้งนี้ถ้าการตรวจเบื้องต้น PT, PTT และ TT ปกติ นั่นก็ไม่ได้หมายความว่าผู้ป่วยไม่ใช่มีปัญหาเลือดออกง่ายเนื่องจากในบางครั้งผู้ป่วย Von Willebrand disease (vWD) อาจจะมีระดับของ Factor VIII สูงกว่า 30% อาจทำให้ค่า PTT อยู่ในเกณฑ์ปกติได้⁴ ซึ่งต้องตรวจระดับของ vWF antigen และ Ristocetin cofactor ในขั้นต่อไป หรือในภาวะที่ผู้ป่วยมีเรื่องของความผิดปกติของตับอย่างรุนแรง หรือ DIC ก็อาจจะทำให้มีภาวะ Hyperfibrinolysis ซึ่งต้องตรวจสอบด้วยวิธี Euglobulin lysis time ในขั้นต่อไป

การใช้เลือดและส่วนประกอบของเลือดระหว่างและหลังผ่าตัด

1. Whole blood และ Packed red cell (PRC)

ทั้งนี้ whole blood หมายถึงเลือดจำนวนประมาณ 450 มล. รวมกับน้ำยากันเลือดแข็ง 50 มล. รวมเป็น 500 มล. โดยมี Red blood cell 200 มล. และมี hematocrit ประมาณ 36-44% ทั้งนี้ whole blood จะเก็บที่อุณหภูมิ 4 °C ได้นาน 21-42 วัน ขึ้นกับชนิดของน้ำยากันเลือดแข็ง และ preservative solution ที่ใช้ ในปัจจุบันการให้ whole blood จะพิจารณาให้ whole blood แก่ผู้ป่วยเฉพาะเมื่อมีความต้องการทั้ง oxygen carrying capacity และ volume เท่านั้น ได้แก่ ผู้ป่วยที่ต้องใช้เครื่อง CPB และ ECMO นอกจากนั้นยังใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ acute blood loss เนื่องจากเมื่อมีการเสียเลือดอย่างเฉียบพลัน 25-30% ของ blood volume จนทำให้ผู้ป่วยเกิด hypovolemic shock ได้ ทั้งนี้ควรพิจารณาให้ whole blood ทดแทนเมื่อ hematocrit ลดต่ำกว่า 28% แต่ถ้ามีการเสียเลือดน้อยกว่านี้ยังไม่จำเป็นต้องให้เลือดโดยอาจพิจารณาให้ volume replacement ด้วย crystalloid หรือ colloid ก่อน

สำหรับ PRC เตรียมจากการแยกเอา plasma จำนวน 200-250 มล. ออกจาก whole blood โดยการปั่นแยกเลือดใหม่ด้วย refrigerated centrifuge ที่อุณหภูมิ 4 °C. ทั้งนี้ PRC ควรมี hematocrit ประมาณ 70-80% สำหรับการให้เลือดนั้น ถ้าเป็น whole blood จะต้องให้เลือดที่มีหมู่ ABO และ Rh(D) เหมือนกับผู้ป่วยเสมอ แต่สำหรับ PRC ในกรณีที่ไม่มี PRC หมู่ นั้น เช่น ผู้ป่วย หมู่ A และ B สามารถรับ PRC หมู่ O ได้ ผู้ป่วยหมู่ AB สามารถรับ PRC หมู่ A หรือ B ได้ ยกเว้นถ้าไม่มีจึงให้ PRC หมู่ O แต่สำหรับผู้ป่วยหมู่ O จะต้องได้รับ PRC หมู่ O เท่านั้น เมื่อได้รับเลือดต่างหมู่แล้วการจะกลับไปรับเลือดหมู่เดิมเมื่อไรนั้นขึ้นกับว่ายังตรวจพบ anti-A และ หรือ anti-B ที่ได้รับหรือไม่หากตรวจไม่พบแล้วจึงให้เลือดหมู่เดิมที่ผล crossmatch เข้ากันได้ ส่วนผู้ป่วยหมู่ Rh negative จะต้องได้รับเลือด Rh negative ลบ เสมอ ยกเว้นกรณี life threatening bleeding และผู้ป่วยยังไม่สร้าง anti-D เท่านั้น จึงให้เลือด Rh positive นอกจากนั้นเลือดทุกถุงจะต้องผ่านการทำ cross-match ซึ่งอ่านผลปฏิกิริยาระหว่างซีรัมหรือพลาสมาผู้ป่วยกับ เม็ดเลือดแดงที่จะให้ โดยอ่านที่อุณหภูมิห้อง 37 °C และทำ indirect antiglobulin test รวมทั้งทำ antibody screening ร่วมด้วย เลือดที่จะให้ผู้ป่วยได้ต้องมีผลการอ่านเป็นลบทุกขั้นตอน ทั้งนี้ ก่อนนำไปให้ผู้ป่วยห้าม warm เลือดโดยไม่จำเป็นยกเว้นกรณีให้ massive transfusion หรือให้ เลือดในปริมาณมากและเร็ว เช่นในผู้ใหญ่ >50 มล./นาที และในเด็ก >15 มล./กก./ชั่วโมง จึงพิจารณา warm เลือดโดยใช้ blood warmer ที่ถูกต้อง ถ้าไม่มีให้ใช้น้ำอุ่นที่มีการตรวจสอบ อุณหภูมิแน่นอนแล้วว่าไม่เกิน 37 °C เพื่อป้องกันเม็ดเลือดแดงแตก เลือดที่ warm แล้วหากไม่ได้ ให้ผู้ป่วยจะต้องทิ้งเลือดถุงนั้นโดยห้ามคืนธนาคารเลือดโดยไม่แจ้งว่าเลือดผ่านการ warm แล้ว เพราะจะทำให้เชื้อที่อาจปนเปื้อนอยู่ในเลือดถุงนั้นได้

2. Platelet concentrate (PC)

ในปัจจุบัน PC มีหลายชนิดได้แก่ random platelet, pool random platelet, single donor platelet (SDP) โดยที่ 1 ถุง ของ single donor platelet เท่ากับ 6-8 ถุง ของ random platelet และ 1 ถุง ของ pool random platelet เท่ากับ 4 ถุง ของ random platelet โดยจำนวนเกล็ดเลือดที่ให้ผู้ป่วย สำหรับใน neonate ให้ random platelet 10 มล./กก. และในเด็กและผู้ใหญ่ให้ random platelet 1 ถุง/ 10 กก. หรือให้ SDP ครั้งละ 1 ถุง การให้เกล็ดเลือดแก่ผู้ป่วยควรให้ตามหมู่เลือด ABO และ Rh(D) ของผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าเป็นผู้ป่วยเด็ก กรณีไม่มีเกล็ดเลือดตรงกับหมู่เลือด ABO ของผู้ป่วย ถ้าจำเป็นก็อาจให้เกล็ดเลือดหมู่อื่นแก่ผู้ป่วยได้แต่อาจมีผลต่อการเพิ่มขึ้นของเกล็ดเลือด เช่น ให้ PC หมู่ AB (compatible plasma) หรือหมู่ O (incompatible plasma) แก่ผู้ป่วย A หรือ B ให้ PC หมู่ A หรือ B แก่ผู้ป่วยหมู่ AB รวมทั้งให้ PC หมู่อื่นแก่ผู้ป่วยหมู่ O สำหรับกรณีผู้ป่วย Rh negative แต่ได้รับเกล็ดเลือด Rh positive จะต้องให้ RhIG แก่ผู้ป่วย ภายในเวลา 72 ชั่วโมงเพื่อป้องกันการสร้าง anti-D โดยให้ในขนาด 300 μ g ซึ่งเพียงพอสำหรับการให้ random platelet (Rh positive) จำนวน 30 ถุง หรือ SDP (Rh positive) 3 ถุง โดยอัตราของการให้ประมาณ 4-10 มล.ต่อนาที หรือให้เร็วเท่าที่ผู้ป่วยจะรับได้ โดยมากจะใช้เวลาประมาณ 30-60 นาที แต่บางกรณีอาจให้ช้ากว่านี้ ประมาณ 2 มล.ต่อนาที โดยข้อบ่งชี้ของการให้ platelet concentrate ประกอบด้วย

1. มีภาวะเลือดออกเนื่องจากมีเกล็ดเลือดต่ำ $< 50,000/\mu\text{L}$ หรือมีเลือดออกใน CNS และ retinal procedures $< 100,000/\mu\text{L}$
2. มีภาวะเลือดออกเนื่องจากมีปัญหา platelet dysfunction ไม่ว่าจะมียาต้านเกล็ดเลือดเท่าใดก็ตาม โดยเฉพาะอย่างยิ่งหลังใช้เครื่อง CPB หรือ ECMO
3. ก่อนการผ่าตัดที่มีเกล็ดเลือดต่ำ $< 50,000/\mu\text{L}$ และ $< 100,000/\mu\text{L}$ สำหรับ CNS และ retinal procedures
4. การให้ prophylactic transfusion แก่ผู้ป่วยที่มีปริมาณเกล็ดเลือดต่ำมากจนเกิดภาวะเลือดออก เช่น platelet count $< 5,000-10,000/\mu\text{L}$

3. Fresh Frozen Plasma (FFP)

โดยปกติจะให้เมื่อมีการสูญเสีย coagulation factor โดยเฉพาะเมื่อมีการลดลงของ Factor หลายตัวเมื่อมีภาวะเลือดออกจาก massive transfusion, DIC, liver disease, Vitamin K deficiency และ warfarin reversal เป็นต้น

โดยจะให้ในขนาด 10-15 มล./ กก. จะเพิ่มปริมาณ coagulation factor ได้ประมาณ 10-20 % ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิดของ coagulation factor นั้น โดยให้ตามหมู่เลือด ABO ของผู้ป่วย ไม่ต้องให้ตามหมู่ Rh(D) กรณีไม่มี FFP ตรงหมู่เลือด ABO ของผู้ป่วย สามารถให้หมู่ AB แก่ผู้ป่วยทุกหมู่ได้เพราะ FFP “AB” ไม่มี anti-A และ anti-B นอกจากนี้ผู้ป่วยหมู่ O ซึ่งมี anti-A, B แล้ว

สามารถรับ FFP ทุกหมู่ได้ สำหรับการให้ FFP ไม่ควรให้ free flow ควรให้ประมาณ 4-10 มล.ต่อนาที หรือเร็วกว่านี้เท่าที่ผู้ป่วยจะรับได้ โดยมากจะใช้เวลาประมาณ 30-60 นาที ห้ามให้นานเกิน 4 ชั่วโมง ทั้งนี้การให้ FFP แก่ผู้ป่วยบ่อยเท่าใดควรพิจารณาจาก half life ของแต่ละ coagulation factor ที่ต้องการตามตารางที่ 1 ทั้งนี้ข้อควรระวังคือการละลาย FFP ให้ผู้ป่วยนั้นถ้าไม่ได้ใช้หลังผ่าตัดไม่สามารถนำกลับมาแช่แข็งอีกได้

ตารางที่ 1 แสดงค่า Half – Lives และ Product ที่ใช้ของแต่ละ Coagulant Factor

Factor	Half – Life	Product
FVIII	8 hours	Cryoprecipitate
FIX	12-24 hours	Fresh Frozen Plasma
FXI	52 hours	Fresh Frozen Plasma
FVII	3-6 hours	Fresh Frozen Plasma
FX	40 hours	Fresh Frozen Plasma
FV	12-36 hours	Fresh Frozen Plasma
FII	72 hours	Fresh Frozen Plasma
Fibrinogen	48-96 hours	Cryoprecipitate
FXIII	8-12 days	Cryoprecipitate

4. Cryoprecipitate

ใน Cryoprecipitate มีส่วนประกอบของ Factor VIII , von Willebrand factor, Factor XIII และ fibrinogen เป็นหลักส่วนมากจึงนำมาใช้เพื่อทดแทน Factor VIII ในผู้ป่วยโรค Hemophilia A และ ให้เพื่อทดแทน vWF ในผู้ป่วย vWD และผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกเนื่องจาก platelet dysfunction เช่น ผู้ป่วยโรคไตที่มี uremia นอกจากนั้นยังให้เพื่อทดแทน fibrinogen ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกเพราะมี fibrinogen ต่ำกว่า 100 มก./ดล. โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยทางศัลยกรรมที่มีภาวะ DIC และมีภาวะเลือดออกจากสาเหตุต่างๆ เช่น shock, sepsis, massive blood transfusion เป็นต้น ทั้งนี้จำนวน Cryoprecipitate ที่ให้ผู้ป่วยที่ต้องการเพิ่ม fibrinogen ควรให้ cryoprecipitate จำนวน 1 ถุง ต่อน้ำหนักตัว 5 กก. จะเพิ่มปริมาณ fibrinogen ได้ ประมาณ 60-

100 มก./ดล. ทั้งนี้การให้ Cryoprecipitate ไม่มีความจำเป็นต้องให้ตามหมู่เลือด ABO ของผู้ป่วย เพราะในแต่ละถุงมีจำนวนพลาสมา น้อยมาก (5-10 มล.) อย่างไรก็ตามเนื่องจากหมู่ O มีปริมาณ Factor VIII และ vWF ต่ำกว่าหมู่อื่น การให้ Cryoprecipitate แก่ผู้ป่วยหมู่ O จึงควรให้แค่หมู่เลือด ไม่ควรให้เฉพาะหมู่ O เท่านั้น

ปฏิกิริยาจากการได้เลือด และส่วนประกอบของเลือดที่พบได้หลังการผ่าตัด

1. Massive transfusion

หมายถึงการให้เลือดมากกว่าหรือเท่ากับปริมาณเลือดที่มีอยู่ในร่างกาย (blood volume) ภายในเวลา 24 ชั่วโมง ความผิดปกติที่พบได้บ่อยจาก massive transfusion คือภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (dilutional thrombocytopenia) ในกรณีที่เกิดเลือดต่ำกว่า 50,000 ตัวต่อลบ.มม. ผู้ป่วยควรได้รับเกล็ดเลือด สำหรับปัจจัยการแข็งตัวของเลือดนั้น พบว่ามีการลดลงได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Factor V และ VIII ทำให้เกิดภาวะ dilutional coagulopathy ได้ ซึ่งสามารถทำให้เกิดเลือดออกผิดปกติได้โดยอาจให้ FFP ในขนาด 1 ถุงต่อเลือด 5 ถุง หรืออาจใช้ cryoprecipitate ร่วมด้วย ในรายที่มี fibrinogen ต่ำก็เป็นการเพียงพอ

2. Platelet refractoriness

คือการที่จำนวนเกล็ดเลือดไม่ขึ้นหรือขึ้นน้อยหลังจากให้เกล็ดเลือดในปริมาณที่เหมาะสมแล้ว เกิดขึ้นได้จากสาเหตุทาง immune และ nonimmune ถ้าเป็นกรณี immune เป็นได้ทั้ง alloimmune หรือ autoimmune reactivity การกระตุ้นโดยการเคยได้รับโลหิตหรือตั้งครกร์ อาจทำให้เกิด antibodies ต่อเกล็ดเลือด ABO หรือ HLA class I antigens ในการแก้ปัญหา immune-mediated platelet refractoriness มีการใช้เกล็ดเลือดจาก HLA matched donors หรืออาจใช้ crossmatch-compatible platelet โดยไม่ต้องคำนึงถึง HLA typing หรืออาจ identify ชนิดของ antibody แล้วคัดเลือด donors ที่ไม่มี antigen ที่ตรงกับ antibody ของผู้ป่วยมาทำ plasmapheresis เพื่อให้แก่ผู้ป่วย

3. Transfusion-related acute lung injury (TRALI)

ควรคิดถึงภาวะนี้เมื่อผู้ป่วยที่ได้รับโลหิตแล้วเกิด acute respiratory insufficiency ร่วมกับมีผล chest x-ray เป็น pulmonary edema โดยไม่มีภาวะหัวใจวาย โดยอาการของ TRALI ประกอบด้วย ไข้ หนาวสั่น เจ็บ และความดันโลหิตตก สาเหตุ ได้แก่การให้โลหิตที่อาจมี antibodies ต่อ HLA หรือ antigens ของเม็ดเลือดขาวซึ่งไปทำปฏิกิริยากับเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วย ทำให้เกิดอาการดังกล่าวได้ซึ่งส่วนใหญ่จะพบใน platelet concentrate อย่างไรก็ตามในบางรายที่เกิด TRALI อาจตรวจไม่พบ antibodies ดังกล่าว จึงสรุปว่าอาจเกิดจากกลไกอื่นๆ ได้แก่ complement activation direct aggregation ของ granulocytes ทำให้เกิดการอุดตันของเส้นเลือด pulmonary หรือให้โลหิตที่มีการสะสมของ cytokine เมื่อเกิดอาการ acute pulmonary reaction

จากสาเหตุใดก็ตาม ต้องหยุดการให้โลหิตและไม่ควรให้ต่อไปอีก แม้อาการจะหายไปแล้ว การให้ออกซิเจนและการช่วยการหายใจมักเป็นสิ่งจำเป็น และอาจต้องให้ intravenous steroids ในผู้ป่วยบางราย ทั้งนี้ส่วนใหญ่อาการจะกลับมาดีภายใน 24-48 ชั่วโมง

4. Febrile nonhemolytic transfusion reactions (FNHTR)

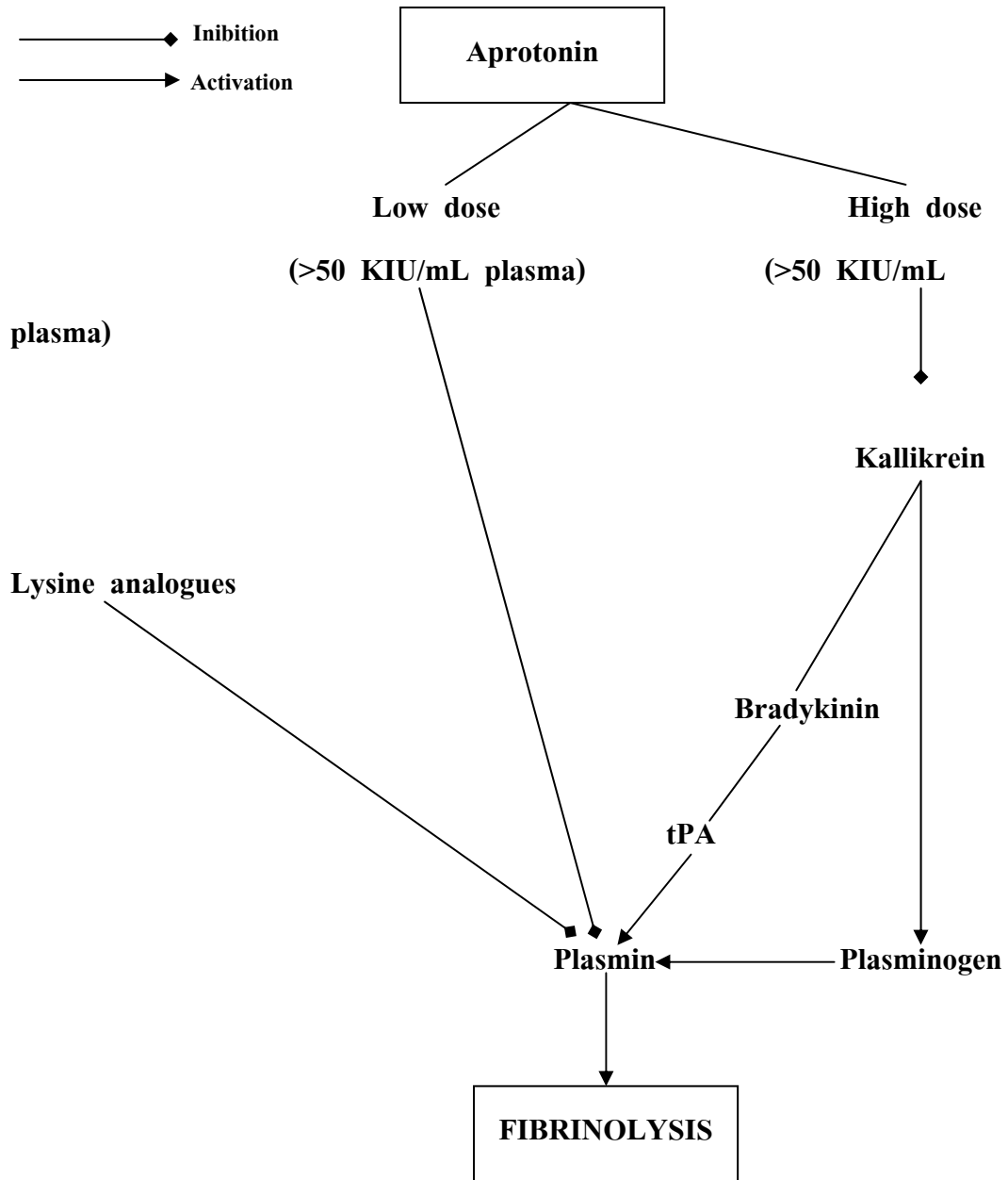
เป็นภาวะที่ผู้ป่วยที่รับโลหิตแล้วมีอาการไข้ขึ้น $\geq 1^{\circ}\text{C}$ โดยไม่สามารถอธิบายได้ด้วยสาเหตุอื่น มักเกิดร่วมกับอาการหนาวสั่น และมักจะไม่รุนแรง อาการไข้มักเกิดเมื่อแรกเริ่มได้รับโลหิตหรืออาจเกิดล่าช้าหลายๆ ชั่วโมงหลังได้รับโลหิตก็ได้ ผู้ที่เคยถูก immunized มาก่อน เช่น เคยได้รับโลหิต หรือเคยตั้งครรภ์ จะเกิดภาวะ FNHTR ได้มากขึ้น สำหรับสาเหตุของ FNHTR เกิดจากปฏิกิริยาระหว่าง antibodies ในผู้ป่วยที่รับโลหิตกับ antigens ที่อยู่บน lymphocytes, granulocytes ที่ปนเปื้อนหรือเกล็ดเลือดที่เข้าไปหรืออาจเกิดจากการให้โลหิตที่มี cytokines ใดๆ ก็ดีต้องพึงระวังว่าอาการไข้อาจเป็นอาการเบื้องต้นของการให้เลือดผิดกลุ่มหรือการติดเชื้อจากโลหิตที่เข้าไปก็ได้ เมื่อผู้ป่วยเกิดอาการไขหนาวสั่นจึงต้องคิดถึงภาวะเหล่านี้ร่วมด้วย สำหรับการรักษาคควรหยุดการให้โลหิตนั้นไว้ก่อนและตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อตรวจเรื่องการให้เลือดผิดกลุ่ม และการติดเชื้อปนเปื้อนในโลหิตดูนั้น ทั้งนี้อาการไขของ FNHTR มักจะหายได้ด้วยกรให้ยาลดไข้ แต่ไม่ควรใช้ยาในกลุ่ม aspirin เพราะว่ามีผลต่อการทำงานของเกล็ดเลือด โดยเฉพาะผู้ป่วยหลังผ่าตัด

ยาที่ใช้ควบคุมภาวะเลือดออก

1. Lysine analogues

ยาในกลุ่มนี้ที่รู้จักกันดีคือ tranxamic acid ซึ่งออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของ plasmin โดยใช้ในขนาด 10 มก./กก./ครั้ง ทุก 6-8 ชั่วโมง หรือสามารถใช้แบบ Continuous infusion โดยให้ 10 มก./กก. ใน 30 นาที และตามด้วย 1 มก./กก. ภายใน 10 ชั่วโมง⁽⁵⁾ โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ tranxamic acid สามารถลดการใช้เลือดลงได้อย่างชัดเจน⁽⁶⁾ โดยยาตัวนี้ใช้ห้ามเลือดได้ในระดับหนึ่งใน mucous membrane bleeding เช่น เลือดออกใน oral cavity, epistaxis อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มี hematuria ต้องระวังอาจเกิด ลิ่มเลือดอุดตันทางเดินปัสสาวะได้

รูปภาพที่ 2 : แสดงการทำงานของยาในกลุ่ม Lysine analogues



2. Aprotinin

เป็นยาในกลุ่มของ serine protease inhibitor โดยมีการใช้อย่างแพร่หลายตั้งแต่ในปี ค.ศ. 1987 โดย Royson และคณะ เพื่อลดปัญหาเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจ⁷ โดยยาตัวนี้ถ้าให้ในขนาด 50 KIU/มล. จะมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ plasmin แต่สำหรับในกรณีที่มีความเสี่ยงของภาวะเลือดออกมากอาจจะพิจารณาให้ในขนาดสูง 200 KIU/มล. ซึ่งจะมีฤทธิ์ไปยับยั้ง Kallikrein ทำให้ plasminogen ไปกระตุ้น plasmin ไม่ได้ทำให้ไม่เกิดขบวนการสลายตัวของลิ่มเลือด (Fibrinolysis) ตามรูปภาพที่ 2

อย่างไรก็ตาม aprotinin เป็นสารที่สกัดมาจากเนื้อเยื่อปอดของวัวซึ่งอาจจะทำให้เกิดการแพ้ ดังนั้นจึงควรระมัดระวังหรือควรมีการทดสอบก่อนใช้จริง ทั้งนี้ประสิทธิภาพของ aprotinin เมื่อเปรียบเทียบกับ tranxamic acid ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น พบว่ามีประสิทธิภาพสูงกว่าอย่างชัดเจน⁸

3. Recombinant activated factor VII (rFVIIa)

การใช้ rFVIIa ในการผ่าตัดโรคหัวใจพบว่าหลังการผ่าตัด จะมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งเกิดภาวะแทรกซ้อนโดยเฉพาะ การมีเลือดออกง่ายหลังการผ่าตัดไม่ว่าจะเกิดจากการได้รับเลือด และส่วนประกอบของเลือดจำนวนมาก (massive transfusion) ขณะผ่าตัดหรือเกิดจากปัจจัยอย่างอื่นร่วมด้วยอย่างไรก็ตามมีรายงานการใช้ rFVIIa ในผู้ป่วยเหล่านี้ที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้เกล็ดเลือด และส่วนประกอบของเลือดหลังที่ผู้ป่วยมีเลือดออกโดยใช้ในขนาด 90 มก./กก. ขนาดเดียวสามารถทำให้เลือดหยุดออกได้อย่างชัดเจน นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ rFVIIa จะช่วยทำให้เลือดที่ออกจาก chest tube ลดลงอย่างชัดเจนภายใน 3 ชม. หลังจากการผ่าตัด⁹ และไม่พบรายงานการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยเหล่านี้เลย สำหรับในการติดตามผลการรักษาของ rFVIIa พบว่าผลทางห้องปฏิบัติการโดย PT, PTT ไม่มีความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิก¹⁰ ดังนั้น การติดตามผลการรักษาจึงต้องพิจารณาจากอาการทางคลินิกเป็นหลักเท่านั้น ไม่จำเป็นที่ต้องติดตามผล PT, PTT แต่อย่างใด

4. Topical hemostatic agents

มีการนำ topical hemostatic agents มาใช้กันอย่างแพร่หลายเพื่อควบคุมปัญหาเลือดออกระหว่างผ่าตัด¹¹ เช่น Fibrin glue ซึ่งเป็นส่วนผสมของ human fibrinogen และ human thrombin หรือกลุ่มของ fibrin reagent tisseel ซึ่งเพิ่มในส่วนของ aprotinin เข้าไปด้วยเพื่อควบคุมภาวะเลือดออกให้ดีขึ้น

อย่างไรก็ตาม topical hemostatic agents เหล่านี้มักจะใช้ได้ผลดีกับแผลผ่าตัดที่ไม่ใหญ่มากนักเนื่องจากถ้าเป็นแผลขนาดใหญ่และมีเลือดออกจำนวนมาก เลือดเหล่านี้จะชะล้างประสิทธิภาพของยาไปด้วย

ภาวะแทรกซ้อนที่ต้องระวังสำหรับการใช้ topical hemostatic agents โดยเฉพาะในกลุ่มที่ผลิตจาก bovine-derived thrombin ซึ่งเมื่อนำมาใช้ในร่างกายมนุษย์ อาจเกิดปฏิกิริยาสร้าง antibody¹² ขึ้นมาโดยเฉพาะ antibovine Factor V และ antibovine thrombin ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยกลับมามีเลือดออกได้ง่ายอีก

สรุป

การดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกหลังการผ่าตัดโรคหัวใจมีความจำเป็นต้องใช้ผู้ดูแลหลากหลายทั้งนี้ทั้งนั้นการร่วมมือกันเป็นทีม (Multidisciplinary) ของกุมารโลหิตวิทยา, ศัลยแพทย์โรคหัวใจ, กุมารแพทย์โรคหัวใจและธนาการเลือดตลอดจนพยาบาลผู้เชี่ยวชาญในเวชบำบัดวิกฤติที่จะช่วยดูแลผู้ป่วยรวมถึงการใช้เลือดและส่วนประกอบของเลือดตลอดจนยาที่ควบคุมภาวะเลือดออก เช่น antifibrinolytic agents, rFVIIa เป็นต้น ก็จะช่วยลดอัตราการใช้เลือดลงได้ อย่างไรก็ตามสิ่งที่สำคัญคือการเตรียมผู้ป่วยซึ่งรวมถึงการซักประวัติ, การตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสมก็จะทำให้มีความพร้อมในการเตรียมผู้ป่วยและเตรียมเลือด และส่วนประกอบของเลือดที่เหมาะสมร่วมด้วยเพื่อพัฒนาอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้สูงขึ้นในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Andrew M, Vegh P, Johnston M, et al. Maturation of the hemostatic system during childhood. Blood 1992; 80: 1998-2005.
2. Lind SE. The bleeding time does not predict surgical bleeding. Blood 1991; 77:2547-52.
3. Funk C, Gmur J, Herold R, Straub PW. Reptilase-R-a new reagent in blood coagulation. Br J Haematol 1971; 21:43-52.
4. Sadler JE. Von Willebrand disease type 1: a diagnosis in search of a disease. Blood 2003; 101: 2089-93.
5. Harrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Brodsky I, Parmet JL. Haemostatic effects of Tranexamic acid and Desmopressin during cardiac surgery. Circulation 1991; 84(5): 2063-2070.
6. Hackmann T, Gascoyne RD, Naiman SC. A trial of desmopressin to reduce blood loss in uncomplicated cardiac surgery. N Engl J Med 1989; 321: 1437-1443.

7. Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM, Sapsford RN. Effects of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open heart surgery. *Lancet* 1987; 8571: 1289-1291.
8. Casati V, Guzzon D, Oppizzi M et al. Tranexamic acid compared to high dose aprotinin in primary elective heart operations: effect of perioperative bleeding and allogeneic transfusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 520-527.
9. Tobias JD, Simsic JM, Weinstein S et al. Recombinant factor VIIa to control excessive bleeding following surgery for congenital heart disease in pediatric patients. *J Intensive Care Med* 2004; 19:270-3.
10. Gabriel DA, Carr M, Roberts HR. Monitoring coagulation and the clinical effects of recombinant factor VIIa. *Semin Hematol* 2004; 41:20-4.
11. Jackson M. Topical hemostatic agents for localized bleeding. In *Consultative hemostasis and thrombosis*. Kitchens C, Alving B, and Kessler C, eds. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company. 2002.
12. Gombotz H, Metzler H, List WF. Methods for reduction of perioperative bleeding. *Br J Anaesth* 1998; 81 (Suppl. 1): 62-66.