

# การให้เลือด.....ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

ศ.เกียรติคุณ พญ.ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา รศ.นพ.กิตติ ต่อจรัส รศ.พญ.ศศิธร เพชรจันทร์ รศ.พญ.พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ



งานประชุมสัมมนาวิชาการธาลัสซีเมียแห่งชาติครั้งที่ 18 จัดโดยกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์กระทรวงสาธารณสุขร่วมกับมูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย ระหว่างวันที่ 11-13 กรกฎาคม 2555 ณ โรงแรมริชมอนด์ จังหวัดนนทบุรี โดยมีการอภิปรายหมู่เรื่อง "การให้เลือดในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย" มีเนื้อหาสรุปได้ดังนี้

ศาสตราจารย์เกียรติคุณ แพทย์หญิงภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา รองประธานมูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย ได้บรรยายนโยบายระดับชาติเรื่องแนวทางการให้เลือดในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย<sup>1</sup> ประกอบด้วย

1. ใช้เลือดที่บริจาคใหม่ภายใน 3-7 วัน แต่ไม่ควรเกิน 15 วัน
2. ใช้เลือด (Packed Red cell หรือ PRC) ที่มีการเตรียมให้ปริมาณเม็ดเลือดขาวลดลง โดยวิธีการปั่น (Leukocyte-poor Packed Red Cell หรือ LPRC) หรือการกรองเม็ดเลือดขาว (Leukocyte depleted Packed Red Cell หรือ LDPRC) หรือเตรียมจากเครื่องแยกส่วนประกอบของเลือด (Single Donor Red cell หรือ SDR) ทั้งนี้เพื่อลดอาการแทรกซ้อนซึ่งทำให้เกิดมีอาการไข้ หนาวสั่นหลังรับเลือด การเตรียมเลือดสามารถทำได้ในโรงพยาบาลทุกแห่งที่มีเครื่องปั่นเลือด ส่วนการเตรียมโดยการกรองลดอาการแทรกซ้อน ได้ดีกว่าการปั่นแยกแต่จะมีราคาแพงกว่า
3. ให้มีการตรวจกรองโรคติดเชื้อ (infectious marker screening) ในเลือดที่ได้รับบริจาคได้แก่ ตรวจซิฟิลิส (syphilis) ไวรัสตับอักเสบบี (HBsAg) เอชไอวี (HIV Ag และ HIV Ab) และตับอักเสบบี (anti-HCV)
4. ฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B vaccine) แก่ผู้ป่วยทุกรายที่ยังไม่มีภูมิคุ้มกัน

5. ถ้าเป็นไปได้จัดหาเลือดที่มีหมู่เลือดย่อย (minor blood group) E, Mi<sup>a</sup>, Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>, c ให้ตรงกับผู้ป่วยเพราะจะเกิดภาวะหาเลือดเข้ากันไม่ได้ (minor blood incompatibility) จากการสร้างภูมิคุ้มกันต้านทานหรือแอนติบอดี (antibody) เหล่านี้ในประชากรได้บ่อย

## รองศาสตราจารย์ นายแพทย์กิตติ ต่อจรัส

จากโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ได้บรรยายหลักการรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียด้วยการให้เลือดดังนี้

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย มีอุบัติการณ์สูงพบผู้ที่เป็นพาหะร้อยละ 30-40 หรือประมาณ 18-24 ล้านคน<sup>2</sup> และมีผู้ที่เป็นโรคประมาณร้อยละ 1 ของประชากร หรือประมาณ 6 แสนคนและมีเด็กเกิดใหม่แต่ละปีป่วยเป็นโรคเพิ่มขึ้นประมาณ 12,000 ราย ธาลัสซีเมีย จึงเป็นปัญหาสำคัญทางการแพทย์และสาธารณสุขซึ่งไม่เพียงแต่มีผลต่อผู้ป่วยและครอบครัวเท่านั้น หากยังส่งผลกระทบต่อเศรษฐกิจและสังคมของประเทศอีกด้วย

## ชนิดของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

ธาลัสซีเมีย เป็นโรคโลหิตจางที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ผู้ที่เป็นโรคจะมียีนธาลัสซีเมียที่ตำแหน่งเดียวกัน (locus) 2 ยีน ผู้ที่เป็นพาหะจะมียีนธาลัสซีเมียและยีนปกติอย่างละ 1 ยีน ผลของธาลัสซีเมียทำให้การสร้าง globin polypeptide ไม่ได้หรือสร้างได้น้อยลง โดยทั่วไปสามารถจำแนกโรคธาลัสซีเมียที่พบบ่อยตามชนิดของ alpha และ beta - globin polypeptide ได้ดังนี้

## แอลฟาธาลัสซีเมีย (Alpha thalassemia) ประกอบด้วย

1. Hb Bart's hydrops fetalis หรือ homozygous alpha-thalassemia 1 มีลักษณะของยีน (genotype) เป็น  $\alpha$ -thal 1/ $\alpha$ -thal 1 หรือเขียนเป็น - / - - เป็น

โรคธาลัสซีเมียที่รุนแรงที่สุด ผู้ป่วยจะเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์หรือหลังคลอด ปัญหาที่พบในแม่ระหว่างตั้งครรภ์คือ ความดันโลหิตสูงบวม และครรภ์เป็นพิษ

2. Hb H disease มี genotype 2 ชนิดคือ  $\alpha$ -thal 1 /  $\alpha$ -thal 2 หรือ - / -  $\alpha$  และ  $\alpha$ -thal 1/Hb CS หรือ - / -  $\alpha^{CS}$  ส่วนใหญ่มีอาการน้อยถึงปานกลางได้แก่ ซีด เหลือง ตับม้ามโตเล็กน้อย แต่ถ้ามีใช้สูง จะมีภาวะซีดลงอย่างรวดเร็ว

### เบต้าธาลัสซีเมีย (Beta thalassemia) ประกอบด้วย

1. Thalassemia major หรือ homozygous  $\beta$ -thalassemia disease มี genotype เป็น  $\beta^0/\beta^0$  เริ่มมีอาการซีดตั้งแต่ อายุ 2 ปี อาการอื่น ๆ ที่พบได้คือ ตับ ม้ามโต รูปร่างใบหน้าเปลี่ยน (thalassemic faces) การเจริญเติบโตไม่สมอายุ หากไม่ได้

รับเลือดจะมีอาการซีด หัวใจล้มเหลว จึงจำเป็นต้องได้รับเลือด (transfusion dependent)

2.  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease มี genotype เป็น  $\beta^0/\beta^E$  หรือ  $\beta^+/\beta^E$  อาการทางคลินิกพบ ได้ 3 แบบได้แก่ อาการรุนแรงมาก ปานกลางและน้อย

### ระดับความรุนแรง (Clinical severity)

การแบ่งกลุ่มธาลัสซีเมีย ตามความรุนแรงสามารถแบ่งได้เป็น ความรุนแรงมาก (severe) ปานกลาง (moderate) น้อย (mild) และไม่มีอาการ (asymptomatic) โดยใช้ปัจจัยในการแบ่งประกอบด้วย อาการทางคลินิก (clinical) ระดับความเข้มข้นของเลือดในภาวะปกติ (steady-state hemoglobin level, Hb) และชนิดของโรคพาหะหรือภาวะฮีโมโกลบินผิดปกติ (thalassemia type)<sup>3</sup> ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงระดับความรุนแรงของธาลัสซีเมียแบ่งตามอาการทางคลินิก ระดับความเข้มข้นของเลือดและชนิดของธาลัสซีเมีย

Severity	Clinical	Steady-state Hb	Thalassemia type
Severe	-ซีดภายในอายุ 2 ปี -ได้รับเลือดครั้งแรกอายุ 4 ปี -น้ำหนักส่วนสูงต่ำกว่าเกณฑ์ -หน้าตาเปลี่ยน -ม้ามโตมาก	Hb $\leq$ 7 g/dL	Homo. $\beta$ -thal ( $\beta^0/\beta^0$ ) $\beta$ -thal /Hb E ( $\beta^0/\beta^E$ )
Moderate	ซีด เหลือง ตับโต ม้ามโต	Hb > 7 – 9 g/dL	Homo. $\beta$ -thal ( $\beta^0/\beta^+$ ) $\beta$ -thal /Hb E ( $\beta^+/\beta^E$ )
Mild	ซีด ม้ามโตเล็กน้อย	Hb > 9 g/dL	Homo. $\beta$ -thal ( $\beta^+/\beta^+$ ) $\beta$ -thal /Hb E ( $\beta^+/\beta^E$ ) Hb H (- - / - $\alpha$ หรือ - - / - $\alpha^{CS}$ )
Asymptomatic	ซีดเล็กน้อย ไม่มีอาการทางคลินิก	Normal Hb for age or low normal	Thalassemia trait, Hb E trait, Homo. Hb E

ในบางครั้งการแบ่งกลุ่มธาลัสซีเมียตามความรุนแรงของโรคเพื่อนำมากำหนดการวางแผนการรักษาได้ดังนี้

#### 1. Thalassemia major

หมายถึง โรคในกลุ่มเบต้าธาลัสซีเมียที่มีอาการรุนแรงมาก มีอาการซีดตั้งแต่อายุ 6 เดือนจำเป็นต้องให้เลือด (transfusion dependent) ซึ่งถ้าไม่ได้รับเลือดจะเสียชีวิต ภายในอายุ 20 ปี ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ได้แก่ homozygous  $\beta$ -thalassemia ( $\beta^0/\beta^0$ ) และบางส่วนของ  $\beta$ -thalassemia/Hb E ( $\beta^0/\beta^E$ )

#### 2. Thalassemia Intermedia

หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอาการระหว่างรุนแรงน้อยถึงปานกลาง

ส่วนใหญ่จะได้รับการวินิจฉัยเมื่อมีอายุมากกว่า 2 ปี อาการซีดจะไม่มากโดยระดับ Hb จะอยู่ประมาณ 7-10 g/dL อาจได้รับเลือดเป็นครั้งคราว (occasional transfusion) เมื่อมีภาวะซีดหรือติดเชื<sup>4-5</sup> ตัวอย่างของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ได้แก่ Homozygous  $\beta$ -thalassemia ( $\beta^0/\beta^+$  หรือ  $\beta^+/\beta^+$ ),  $\beta$ -thalassemia/Hb E ( $\beta^+/\beta^E$ ), Hereditary persistent fetal hemoglobin (HPFH) และ Hemoglobin H disease

การรักษาทั่วไป ประกอบด้วย ให้ความรู้และคำแนะนำปรึกษา เกี่ยวกับสาเหตุ อาการของโรค การดำเนินโรค การรักษา และการพยากรณ์โรค การดูแลสุขภาพทั่วไปได้แก่ รับประทานอาหารให้ครบ 5 หมู่ หลีกเลี่ยงอาหาร ยาที่มีเหล็กสูง หลีกเลี่ยงการออกกำลังกายหักโหม หรือกระแทกรุนแรง เพราะกระดูกเปราะอาจหักง่าย ในเด็กฉีดวัคซีนให้ครบถ้วน เหมือนเด็กปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งวัคซีนป้องกันตับอักเสบบี

การรักษาเฉพาะ ประกอบด้วย การให้เลือด การให้ยาขับเหล็ก การตัดม้าม การรักษาภาวะแทรกซ้อน และการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ในที่นี้จะกล่าวถึงการให้เลือดในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

### การให้เลือด

ก่อนปี ค.ศ. 1950 ผู้ป่วย homozygous  $\beta$ -thalassemia ที่ไม่ได้รับเลือดจะเสียชีวิตภายในอายุ 10 ปี หลังจากนั้นเริ่มมีการให้เลือดทำให้ผู้ป่วยมีอายุยาวนานขึ้น ต่อมาใน ค.ศ. 1960 เริ่มมีการให้เลือดเพื่อรักษาระดับ Hb ให้สูงขึ้นโดยให้เลือดอย่างสม่ำเสมอ (regular transfusion) ผลทำให้การเจริญเติบโตใกล้เคียงปกติ ป้องกันกระดูกใบหน้าผิดปกติ และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นแต่ผู้ป่วยจะมีภาวะเหล็กเกินจากเลือดที่ได้รับและเสียชีวิตจากหัวใจล้มเหลวจากภาวะเหล็กเกิน (cardiomyopathy) ที่อายุเฉลี่ยประมาณ 18 ปี ต่อมาได้เริ่มมีการนำยาขับเหล็กชนิดฉีด (desferrioxamine) มาใช้ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้น และลดภาวะแทรกซ้อนจากเหล็กเกิน อย่างไรก็ตามภาวะหัวใจล้มเหลว ยังเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญถ้าผู้ป่วยไม่ร่วมมือ (poor compliance) กับการฉีดยา desferrioxamine<sup>6</sup> จุดประสงค์ ของการให้เลือดมี 2 ข้อคือ รักษาภาวะซีดและเพื่อลดการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ (ineffective erythropoiesis)

### ข้อบ่งชี้ในการ ให้เลือดในผู้ป่วย

#### homozygous $\beta$ -thalassemia<sup>7-8</sup>

1. ได้รับการวินิจฉัยยืนยันว่าเป็นโรคธาลัสซีเมียที่มีอาการซีดรุนแรงมากได้แก่ homozygous  $\beta$ -thalassemia หรือ  $\beta$ -thalassemia/Hb E
2. ระดับ Hb < 7 g/dL โดยตรวจห่างกัน 2 สัปดาห์ หรือ
3. กรณีที่ Hb > 7 g/dL แต่พบร่วมกับอาการทางคลินิกอย่างใดอย่างหนึ่งดังนี้
  1. หน้าตาเปลี่ยนแปลง (facial change)
  2. การเจริญเติบโตช้า (poor growth)
  3. กระดูกหัก (fractures)
  4. มีการสร้างเม็ดเลือดแดงนอกไขกระดูก (extramedullary hematopoiesis)

ข้อบ่งชี้ในการให้เลือดในผู้ป่วย thalassemia intermedia โดยให้พิจารณาภาวะดังต่อไปนี้ ถ้าพบจะเป็นข้อบ่งชี้ในการให้เลือด<sup>5</sup>

1. การเจริญเติบโตไม่สมวัย (growth failure) หรือการเรียนหรือทำกิจกรรมลดลง (poor performance at school)
2. มีภาวะที่จำเป็นต้องได้รับเลือด (transient stressfull condition) เช่น ตั้งครรภ์ (pregnancy) การติดเชื้อ (infection)
3. มีอาการซีด เหนื่อยง่าย (symptomatic anemia)
4. หัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) และ/หรือ มีความดันสูงที่ปอด (pulmonary hypertension)
5. มีแผลเรื้อรังที่ขา (leg ulcers)

### รูปแบบของการให้เลือด (transfusion program)

เลือดที่แนะนำให้ผู้ป่วยคือเลือดที่กรองเม็ดเลือดขาวออก (leukocyte deplete packed red cell)<sup>8</sup> การเลือกรูปแบบของการให้เลือด ขึ้นอยู่กับความพร้อมของโรงพยาบาลที่มีปริมาณเลือดเพียงพอ ไม่มีปัญหาเรื่องค่าใช้จ่ายและดุลยพินิจของแพทย์โดยมีรูปแบบของการให้เลือด 2 รูปแบบดังนี้

1. ให้เลือดเป็นครั้งคราวเมื่อมีภาวะซีด (occasional transfusion)

หมายถึงการให้เลือดแบบประคับประคองตามอาการที่ซีดลงในผู้ป่วย thalassemia intermedia ได้แก่  $\beta$ -thalassemia/Hb E ( $\beta^+/\beta^E$ ) และ Hb H disease<sup>9</sup> โดยให้ปริมาณเลือด (PRC) 10-15 mL/kg ระดับ Hb ก่อนการให้เลือดแต่ละครั้ง (pre-transfusion Hb) เท่ากับ 7 g/dL มีโอกาสที่จะมีภาวะม้ามโตและอาจจะต้องตัดม้าม

2. ให้เลือดเพื่อรักษาระดับความเข้มข้นของเลือดให้สูงขึ้น (high transfusion)

หมายถึงการให้เลือดเพื่อรักษาระดับ pre-transfusion Hb แต่ละครั้ง เท่ากับ 9-10.5 g/dL. โดยมีจุดประสงค์เพื่อระงับการสร้างเม็ดเลือด (suppression of erythropoiesis)<sup>10</sup> ลดการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก (extramedullary hematopoiesis)<sup>11-12</sup> ทำให้ผู้ป่วยหายจากภาวะโลหิตจางไม่เหนื่อยทำกิจกรรมอื่นๆ ได้มากขึ้น การดูดซึมธาตุเหล็กจากทางเดินอาหารจะลดลง การเจริญเติบโตใกล้เคียงปกติ ม้ามจะไม่โตมาก นอกจากนี้ยังป้องกันมิให้ลักษณะของกระดูกใบหน้าเปลี่ยนรูปมีอายุยืนยาวขึ้นและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นผู้ป่วยที่ควรได้รับ high transfusion ได้แก่ homozygous  $\beta$ -thalassemia ( $\beta^0/\beta^0$ ) หรือ  $\beta$ -thalassemia/Hb E ( $\beta^0/\beta^E$ ) ชนิดรุนแรง

ปริมาณ PRC ที่ให้ 10-15 mL/kg ทุก 2-4 สัปดาห์ การให้เลือดแต่ละครั้งไม่ควรเกิน 2 units ในคราวเดียวกันเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่เรียกว่า HCC syndrome (hypertension convulsion cerebral hemorrhages syndrome)<sup>13</sup> และควรให้ยาขับปัสสาวะ (diuretic) 1 mg/kg เพื่อลด volume overload ข้อเสียของการให้ high transfusion คือผู้ป่วยจะต้องมารับเลือดบ่อยและจะมีปริมาณธาตุเหล็กเกิน ดังนั้นจึงจำเป็นต้องได้รับยาขับเหล็กเมื่อให้เลือดได้ 10-20 ครั้งและระดับ serum ferritin มากกว่า 1,000 ng/mL

3. การให้เลือดในสถานการณ์ฉุกเฉิน ในกรณีนี้ผู้ป่วยมีปัญหาการทำงานของหัวใจไม่ดีและระดับ pretransfusion Hb < 5 g/dL ให้ปฏิบัติดังนี้

- 1 ให้ PRC จำนวนเท่ากับ 2 เท่าของระดับ Hb ครั้งแรกแต่ไม่เกิน 10 mL/kg เช่น Hb 3 g/dL จะให้ PRC 6 mL/kg
- 2 อัตราการให้ < 2 mL/kg / ชั่วโมง โดยให้ปริมาณน้อย แต่บ่อยครั้ง (ทุก 24-48 ชม.)
- 3 ให้ยาขับปัสสาวะก่อนให้ PRC
- 4 วัด BP, PR 30 นาที ก่อนและหลังให้ PRC และเมื่อมีอาการผิดปกติทุกครั้ง

### ผลกระทบของการให้เลือด

#### ภาวะแทรกซ้อน (morbidity)

ข้อแทรกซ้อนของการให้เลือด (chronic transfusion) ได้แก่การติดเชื้อจากการให้เลือด (transfusion-transmitted infection) พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis B) มีการสร้างภูมิต้านทานต่อเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วย (alloantibodies) ภาวะเหล็กเกิน (iron overload) ทำให้เกิดโรคเบาหวาน (diabetes mellitus) ภาวะพร่องธัยรอยด์ฮอร์โมน (hypothyroidism) การสร้างฮอร์โมนเพศลดลง (hypogonadism) ตับแข็ง (hepatic cirrhosis) หัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmias) หัวใจทำงานล้มเหลว (congestive cardiac failure)<sup>14-15</sup>

#### คุณภาพชีวิต

การศึกษาคุณภาพชีวิตโดยใช้แบบสอบถามคุณภาพชีวิต Ped QL 4.0 พบว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีคุณภาพชีวิตต่ำกว่าเด็กปกติ<sup>16</sup> แต่ในผู้ป่วยกลุ่มที่ให้เลือดและยาขับเหล็ก ชนิดฉีด (desferrioxamine) ในขนาดที่เพียงพอ (optimal doses) พบว่าคุณภาพชีวิต QALYs (quality-adjusted life years) จะสูงกว่า ในผู้ป่วยที่ได้ยาขับเหล็กที่ได้ขนาดไม่เพียงพอ (suboptimal doses)<sup>17</sup>

### การดำเนินชีวิต (Life style)

ในการศึกษาผู้ป่วย thalassemia major 44 ราย พบว่าผู้ชาย 7 ใน 20 ราย (35%) สามารถมีบุตรได้ และ ผู้หญิง 8 ใน 24 ราย (33%) สามารถตั้งครรภ์ได้ ซึ่งในจำนวนนี้ 3 คน จำเป็นต้องใช้บริการช่วยการตั้งครรภ์ (assisted reproduction service) เนื่องจากมีภาวะ hypogonadism ผู้ป่วย 38 คน (86%) มีงานทำและ 1 ราย (2%) เป็นนักศึกษาในมหาวิทยาลัย<sup>15</sup>

### โครงสร้างกระดูกใบหน้า

การศึกษาในผู้ป่วย 92 รายอายุ 6-13 ปี พบว่าในกลุ่มที่ให้เลือดที่มีระดับ pre-transfusion Hb 8.76±0.9 g/dL สามารถป้องกันโครงสร้างกระดูกใบหน้า (craniofacial and dental defects) ไม่ให้เปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเลือดน้อยที่มีระดับ pre-transfusion Hb 6.08±0.99 และ 5.19±0.67 g/dL ตามลำดับ<sup>18</sup>

### ค่าใช้จ่ายของการรักษา

ค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ได้รับเลือดและยาขับเหล็กชนิดฉีด (desferrioxamine) โดยเฉลี่ยเท่ากับ 950 US\$ หรือ 38,000 บาทต่อปี (1 US\$ = 40.22 บาท) ในจำนวนนี้ 59% เป็น direct medical cost, 17% เป็น direct non-medical cost และ 24% เป็น indirect cost เมื่อแยกเฉพาะค่าใช้จ่ายของการให้เลือดและยาขับเหล็กในกลุ่มที่รุนแรงและไม่รุนแรง พบว่าค่าใช้จ่ายเท่ากับ 16,000 และ 9,000 บาทต่อปีตามลำดับ<sup>19</sup>

### อัตราการรอดชีวิต

สาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 1 และ 2 คือโรคหัวใจและโรคตับ ตามลำดับ<sup>20-21</sup> ในผู้ป่วย homozygous  $\beta$ -thalassemia ที่รักษาด้วยการให้เลือดและยาขับเหล็กชนิดฉีด (desferrioxamine) พบร้อยละ 68 มีอัตราการรอดชีวิตที่อายุ 35 ปี<sup>14</sup> ผู้ป่วยที่ได้ยาขับเหล็กชนิดฉีด (desferrioxamine) ในขนาดยามากกว่า 4 กรัม/สัปดาห์พบว่าอัตราการรอดชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ได้ขนาดยาน้อยกว่า 4 กรัม/สัปดาห์<sup>22</sup>

### สรุป

Thalassemia major ที่เป็นชนิด transfusion-dependent ควรพิจารณาให้เลือดในรูปแบบ high transfusion สำหรับ thalassemia intermedia ที่มีระดับ base line Hb 7-10 g/dL จะพิจารณาให้เลือดเมื่อพบร่วมกับอาการทางคลินิก อย่างใดอย่างหนึ่งดังนี้ได้แก่ มีรูปกระดูกโครงหน้าเปลี่ยน (facial change) หรือการเจริญเติบโตช้า (poor growth) หรือมีกระดูกหัก (fractures) หรือมีการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก (extramedullary hematopoiesis)



## รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงศศิธร เพชรจันทร์

จากภาควิชาเวชศาสตร์การธนาคารเลือด

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ได้บรรยายมาตรฐานของเลือดสำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมียสรุปได้ดังนี้

หน้าที่สำคัญของธนาคารเลือดที่จะต้องกำหนดคุณสมบัติของเลือดสำหรับผู้ป่วย รวมทั้งมีการบริหารจัดการและการประสานงานกับแพทย์และพยาบาล เป็นอย่างดีเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับเลือดตามที่แพทย์ขอมาทุกครั้ง ยกเว้นกรณีจำเป็นจริงๆ เท่านั้นจึงเลื่อนการให้เลือด

### แนวทางการปฏิบัติของธนาคารเลือด สำหรับการจัดหาเลือดให้ผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

1. จัดหาเลือดให้พอ (policy for adequate blood supply) กำหนดเป็นนโยบายและมีการบริหารจัดการที่ดีเพื่อให้ธนาคารเลือดมีเลือดสำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมียทุกครั้ง แพทย์สั่งการรักษา แต่การที่จะมีเลือดเพียงพออย่างสม่ำเสมอ ฝ่ายจัดหาเลือดจะต้องทำหน้าที่มากขึ้น ในขณะที่เดียวกันฝ่ายผู้ใช้เลือดต้องใช้เลือดอย่างเหมาะสม ถูกต้องตามหลักวิชาการ ความร่วมมือของทั้ง 2 ฝ่ายจึงทำให้มีเลือดพอใช้ไม่ขาดแคลน

2. เตรียมเลือดที่ปลอดภัย (policy for providing safe blood) ให้มีความสำคัญกับเลือดที่จะให้ผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งในด้านการป้องกันการติดเชื้อต่างๆ จากเลือดไปสู่ผู้ป่วย ประกอบด้วย

- ▶ เลือกผู้บริจาคเลือดที่มีคุณสมบัติตามมาตรฐาน
- ▶ เจาะเลือดอย่างถูกต้องตามหลักวิชาการ โดยบุคคลที่ได้รับการฝึกอบรม มีประสบการณ์และความชำนาญ
- ▶ ใช้ถุงบรรจุเลือดชนิด multiple bag system (closed system) และมี diversion pouch สำหรับเก็บเลือด 30 มล. แรกก่อนลงในถุงเพื่อป้องกันการปนเปื้อนของเชื้อแบคทีเรีย (bacterial contamination)
- ▶ ตรวจสอบเลือดทุกถุงที่ได้รับบริจาคเพื่อตรวจหาร่องรอยการติดเชื้อต่างๆ ที่อาจถ่ายทอดไปยังผู้ป่วยได้แก่ โรคตับอักเสบบี ชนิด บี (HBsAg) โรคตับอักเสบบี ชนิด ซี (anti HCV) เอชไอวี (HIV antigen และ anti HIV) และซิฟิลิส (syphilis) โดยใช้วิธีที่มีความไวและความแม่นยำมากที่สุด
- ▶ เตรียมส่วนประกอบ ของเลือดที่เหมาะสมและมีคุณภาพดีแก่ผู้ป่วย ได้แก่
  - Packed red cells (PRC) ซึ่งมีค่า hematocrit ไม่เกิน 80% แต่ไม่ควรต่ำเกินไป เพื่อให้ผู้ป่วยได้เม็ดเลือดแดงในปริมาณมากพอที่แพทย์สั่งการรักษา

- Leukocyte depleted blood (LDB) โดยการกรองเลือด ด้วยชุดกรองเม็ดเลือดขาวภายในเวลา 24 ชม. หลังการบริจาคเลือด (prestorage filtered blood) วิธีนี้เป็นวิธีที่ดีที่สุดในการแยกเม็ดเลือดขาวออกจากเลือด เพราะเหลือเม็ดเลือดขาวเพียง  $< 1 \times 10^6$  ตัว/ถุงเท่านั้น อีกทั้งยังเป็นการลดปริมาณการหลั่งสารจากเม็ดเลือดขาว (cytokines) ซึ่งมาสามารถกรองออกได้ด้วย
  - Leukocyte poor blood (LPB) เตรียมโดยวิธีการปั่น ทำให้เหลือเม็ดเลือดขาว  $< 1.2 \times 10^9$  ตัว/ถุง แต่เหลือเม็ดเลือดแดงเพียง 80%
- ▶ เก็บเลือดและส่วนประกอบของเลือด ในตู้เก็บโดยเฉพาะที่มีการควบคุมคุณภาพตามมาตรฐาน

### คุณสมบัติของเลือดสำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

1. เป็นเลือดใหม่ที่สุดที่มีอยู่ซึ่งมีอายุไม่เกิน 7 วัน แต่หากมีปัญหาเลือดขาดแคลนซึ่งไม่สามารถจัดหาจากที่ใดๆได้ และผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับเลือด จึงให้เลือดที่มีอายุไม่เกิน 14 วัน ไม่ควรให้เลือดที่มีอายุมากกว่านี้แก่ผู้ป่วย

2. ชนิดของเลือด เนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะซีดเรื้อรังเพราะขาดเม็ดเลือดแดงและมีปริมาณ plasma มากอยู่แล้ว จึงควรให้ PRC เสมอ ห้ามให้ whole blood เพราะอาจเกิดความเสี่ยงต่อ Transfusion - associated circulatory overload (TACO) ได้ นอกจากนี้ควรป้องกันการเกิด transfusion reaction ซึ่งอาการที่พบบ่อย คือ ไข้ และ/หรือหนาวสั่น มีสาเหตุจากการที่ผู้ป่วยสร้างแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดขาวและจาก cytokines ที่ปนเปื้อนในถุงเลือด ดังนั้นเลือดที่เหมาะสมสำหรับการให้ผู้ป่วยธาลัสซีเมีย คือเลือดที่แยกเม็ดเลือดขาวออกโดยการกรองหรือการปั่น ก่อนที่เม็ดเลือดขาวจะปล่อย cytokines ออกมา และเป็นชนิด PRC แพทย์ควรขอเลือดชนิดนี้ให้ผู้ป่วย (LDB หรือ LPB) ตั้งแต่การให้เลือดครั้งแรกแทนการขอ PRC ซึ่งมีเม็ดเลือดขาวปนเปื้อนมาก ทั้งนี้เพื่อป้องกันการแพ้ทรานซิวชันจากการให้เลือด (transfusion reaction) ดังกล่าว และเพื่อป้องกันการสร้างแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดขาวซึ่งเป็นปัญหาต่อผู้ป่วยในอนาคต ได้แก่ platelet refractoriness ปัญหาการจัดหาเลือดและส่วนประกอบของเลือดให้หากผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต

3. การกระตุ้นการสร้างภูมิต้านทานต่อเม็ดเลือดแดง (red cells alloimmunization) เนื่องจากการให้เลือดอาจทำให้ผู้ป่วยมี red cell alloimmunization ได้ ซึ่งโดยปกติภายหลังจากได้รับเลือดผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สร้างแอนติบอดี แต่ในผู้ป่วยบางรายเมื่อได้รับเลือดบ่อยครั้ง อาจสร้างภูมิต้าน

ทานหรือแอนติบอดีต่อแอนติเจนที่ตนเองไม่มี (single หรือ multiple antibodies) ยิ่งผู้ป่วยสร้างแอนติบอดีหลายตัวรวมกันมากเท่าใด ยิ่งทำให้เกิดปัญหาแก่ธนาคารเลือด ทั้งในด้าน การตรวจเพื่อบอกชนิดของแอนติบอดีและในการจัดหาเลือดให้ ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยต้องเสียเวลาในการรอเลือด ด้วยเหตุนี้ในต่างประเทศ จึงมีการตรวจหาแอนติเจนของหมู่เลือดระบบต่างๆ ของผู้ป่วยไว้ล่วงหน้าก่อนการได้รับเลือดเท่าที่จะตรวจได้ ประกอบด้วย ABO, Rh, (C, c, D, E, e), Kidd (J k<sup>a</sup>, J k<sup>b</sup>), Duffy (Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>), Kell (K, k), P (P1), MNS (M, N, Mi<sup>a</sup>, S, s) Lewis, Diego และ Lutheran เป็นต้น แต่การทำ red cells phenotyping ทำให้ผู้ป่วยเสียค่าใช้จ่ายสูงขึ้น จึงยังคงมีหลายธนาคารเลือดที่ตรวจเฉพาะ ABO และ Rh (D) เท่านั้น นอกจากนี้บางธนาคารเลือดตรวจแอนติเจนของระบบ Rh ครบทั้ง 5 ตัว คือ D, C, E, c และ e รวมทั้ง K ด้วย

สำหรับประเทศไทยถ้าไม่สามารถตรวจแอนติเจนครบทุก ระบบ อย่างน้อยควรพิจารณาตรวจ Rh ครบทั้ง 5 ตัว รวมทั้ง Mi<sup>a</sup> เพราะในคนไทยตรวจพบ anti-E และ anti-Mi<sup>a</sup> ได้มาก นอกจากนี้หากเป็นไปได้ควรตรวจแอนติเจนอื่นๆ เช่น M, N, S, Jk<sup>a</sup>, Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>, Di<sup>a</sup> และ K ไว้ก่อนการให้เลือดครั้งแรก หรือเมื่อหยุดการให้เลือดแล้ว 3 เดือน ทั้งนี้เพื่อประโยชน์ในการ ช่วยบอกชนิดของแอนติบอดีของผู้ป่วย

4. การตรวจหาแอนติบอดี (antibody screening and identification) ทุกครั้งที่มีการขอเลือดให้ผู้ป่วย ธนาคารเลือด ควรทำการตรวจกรองเพื่อดูว่าผู้ป่วยมีแอนติบอดีเพิ่มขึ้นหรือไม่ พร้อมทั้งตรวจหาชนิดของแอนติบอดี เพื่อจะได้เลือกเลือดที่ไม่มีแอนติเจนชนิดเดียวกับแอนติบอดีให้ ดังนั้นเมื่อตรวจพบว่า มีแอนติบอดีต้องลงบันทึกไว้และทุกครั้งที่จะให้เลือดผู้ป่วย ต้องให้เลือดที่ไม่มีแอนติเจนชนิดเดียวกับแอนติบอดีที่เคยตรวจพบเสมอ แม้ว่าในครั้งนี้จะตรวจไม่พบแอนติบอดีนั้นแล้วก็ตาม

5. การตรวจความเข้ากันได้ (compatibility testing) ควรใช้ตัวอย่างเลือดที่เจาะใหม่ และทำ serologic crossmatch ถ้าใช้วิธี standard tube technique จะต้องอ่านผลที่อุณหภูมิห้อง 37°C และทำ antiglobulin test ปัจจุบันธนาคารเลือดหลายแห่งใช้ gel technology ซึ่งมีทั้งชนิด manual technique และ automation ในการเตรียมเลือดให้ผู้ป่วย

โดยสรุป เป็นหน้าที่ของธนาคารเลือดทุกแห่งที่จะต้องจัดหาเลือดและส่วนประกอบของเลือดให้ผู้ป่วยทุกครั้งที่มีการขอ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยเด็ก ควรมีการบริหารจัดการและติดต่อประสานงานที่ดีเพื่อให้ผู้ป่วยทุกคนได้รับเลือดที่มีคุณภาพและปลอดภัยอย่างเพียงพอโดยไม่ต้องเสียเวลารอ ยกเว้นกรณีจำเป็นจริงๆ เท่านั้น

รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงพิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ จากภาควิชากุมารเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ได้บรรยายอาการไม่พึงประสงค์และภาวะแทรกซ้อน ของการให้เลือดในผู้ป่วยธาลัสซีเมียดังนี้

1. ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นที่หลังได้รับเลือด (immediate transfusion reactions) แบ่งได้เป็น

1.1 การแตกทำลายของเม็ดเลือดแดงอย่างเฉียบพลัน (acute hemolytic transfusion reactions หรือ AHTR) เกิดจากเม็ดเลือดแดงที่ผู้ป่วยได้รับทำปฏิกิริยากับแอนติบอดีในพลาสมาของผู้ป่วย สาเหตุที่พบบ่อยคือหมู่เลือด เอ บี โอ ไม่เข้ากัน (ABO incompatibility) ผู้ป่วยจะมีอาการมีไข้ หนาวสั่น ปวดท้อง ปวดหลัง ความดันโลหิตต่ำ เหนื่อยหอบ ปัสสาวะสีดํา และช็อก การรักษาต้องหยุดเลือดทันทีให้ยาเพรดนิโซโลน (prednisolone) หรือสเตียรอยด์และรักษาภาวะช็อกเป็นต้น ส่งเลือดตรวจ direct antiglobulin test (DAT) เพื่อหาสาเหตุ นอกจากนั้นพิจารณาตรวจหน้าที่ตับ (liver function test) หน้าที่ไต (BUN, creatinine) และหน้าที่การแข็งตัวของลิ้มเลือด (coagulogram)

การป้องกันภาวะนี้ต้องตรวจสอบความถูกต้อง ของเอกสาร การขອງโลหิต ตรวจสอบการปิดฉลากหลอดเลือดตัวอย่างของผู้ป่วย และตรวจสอบการจ่ายโลหิตให้กับผู้ป่วยถูกต้อง ตรงหมู่เลือด เป็นต้น

1.2 ภาวะไข้สูงหลังให้เลือด (febrile non-hemolytic transfusion reaction หรือ FNHTR) พบได้ร้อยละ 1-2 พบในผู้ป่วยที่เคยได้รับเลือดมาก่อน สาเหตุจากมีภูมิต้านทานหรือแอนติบอดี (antibody) ต่อเม็ดเลือดขาว หรือ HLA หรือมีการหลั่งสารจากเม็ดเลือดขาว (cytokines) การป้องกันโดยใช้เลือดที่เตรียมโดยการปั่น (LPRC) หรือการกรองเม็ดเลือดขาว (LDPRC)

1.3 ภาวะอะนาฟิแล็กซิส (anaphylaxis) หรือแพ้เลือดอย่างรุนแรงพบได้ไม่บ่อย อาการจะพบเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วหลังได้รับเลือด โดยมีอาการความดันต่ำ หัวใจล้มเหลว การหายใจล้มเหลว เป็นภาวะวิกฤตที่ต้องให้การรักษาทันท่วงที สาเหตุจากการมีสารหลัง cytokines ในพลาสมา หรือมีภูมิต้านทาน (antibody) ต่อ immunoglobulin A (Ig A) ของเลือดที่ได้รับในผู้ป่วยที่ไม่มี Ig A (Ig A deficiency)

1.4 ลมพิษ (allergic reactions) พบได้ร้อยละ 1-2 ของการให้เลือดผู้ป่วยจะมีผื่นคัน ไม่มีไข้ ไม่มีอาการเปลี่ยนแปลงชีพจรหรือสัญญาณชีพ รักษาโดยหยุดการให้เลือดให้ยาแก้แพ้ คลอเฟนิรามีน (chlorpheniramine, CPM)

1.5 Transfusion-related acute lung injury (TRALI) เกิดจากพลาสมาของผู้บริจาคเลือด (donor) มีภูมิต้านทานต่อเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วย (recipient) ซึ่งอาจเกิดขึ้นที่เนื้อเยื่อของปอด ผู้ป่วยจะมีอาการของระบบหายใจล้มเหลวอย่างรวดเร็ว (acute respiratory distress syndrome หรือ ARDS) พบภายใน 1-6 ชม. หลังได้รับเลือด อาการที่พบมีหายใจมีเสียงวี๊ด (wheezing) อาเจียน ท้องเสีย และลมพิษ

1.6 การปนเปื้อนของเชื้อแบคทีเรียในเลือด (bacterial contamination) เชื้อแบคทีเรียปนเปื้อน จากผิวหนังของผู้บริจาคเลือด จะพบอาการไข้สูง หนาวสั่น ความดันโลหิตต่ำ ช็อก เลือดออกผิดปกติ (DIC) และไตวายได้ พบได้ 1 ใน 13,000

รายที่ได้รับเลือด ป้องกันโดยการเจาะเก็บเลือดที่บริจาคด้วยวิธีปลอดเชื้อด้วยเทคนิคที่ถูกต้องโดยบุคลากรที่ชำนาญ

2. ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดภายหลังให้เลือดในช่วง 5-10 วัน (delayed hemolytic transfusion reaction, DHTR) จะพบอาการไข้ ซีด เหลืองหรือดีซ่าน สาเหตุจากการกระตุ้นให้ภูมิคุ้มกันต่อหมู่เลือดระบบอื่นๆ นอกเหนือจาก ABO ป้องกันโดยตรวจหาชนิดของแอนติบอดีในพลาสมาของผู้ป่วย และเลือกโลหิตจากผู้บริจาคที่ไม่มีแอนติเจนตรงกัน

3. RBC alloimmunization สาเหตุจากมี anti-E, anti-C และ anti-Kell ดังนั้นก่อนการให้เลือดจะต้องหาหมู่เลือดที่เข้ากันได้ (full cross matching)

## เอกสารอ้างอิง

1. ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา. Ideal transfusion for thalassemia. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2543;3:219-23.
2. Panich V, Pompatkul M, Sriroongrueng W. The problem of thalassemia in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1992;23 Suppl 2:1-6.
3. Thein SL. Genetic modifiers of beta-thalassemia. Haematologica 2005 May;90(5):649-60.
4. Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. Br J Haematol 2007 Aug;138(3):291-304.
5. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: revisited. Blood Cells Mol Dis 2006 Jul-Aug;37(1):12-20.
6. Berdoukas V, Modell B. Transfusion-dependent thalassaemia: a new era. Med J Aust 2008 Jan 21;188(2):68-9.
7. Blood transfusion therapy in beta-thalassemia major. In: Cappellini D, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A, editors. Guidelines for the clinical management of thalassemia. 2<sup>nd</sup> ed. Nicosia: 2007 Team up Creation; 2007. p. 18-30.
8. กิตติ ต่อจรัส. การให้โลหิตในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย. ใน พิมพ์ เชี่ยวศิลป์ editor. การใช้โลหิตและส่วนประกอบโลหิตอย่างเหมาะสม. กรุงเทพฯ: หจก. อรุณการพิมพ์; พ.ศ. 2554. p. 45-53.
9. Fucharoen S, Viprakasit V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009:26-34.
10. Cazzola M, De Stefano P, Ponchio L, Locatelli F, Beguin Y, Dessi C, et al. Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in beta-thalassaemia major. Br J Haematol 1995 Mar;89(3):473-8.
11. Haidar R, Mhaidli H, Taher AT. Paraspinal extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia intermedia Eur Spine J. 2010 Jun;19(6):871-8.
12. Varlet G, N'Dri Oka D, Drogba KL, Haidara A, Zunon-Kipre Y, Ba Zeze V. Beta-thalassemia intermedia complicated by spinal cord compression. Report of three cases and meta-analysis Neurochirurgie. 2010 Aug;56(4):315-23.
13. Wasi P, Na-Nakorn S, Pootrakul P, Sonakul D, Piankijagum A, Pacharee P. A syndrome of hypertension convulsion, and cerebral haemorrhage in thalassaemic patients after multiple blood-transfusions. Lancet 1978 Sep 16;2(8090):602-4.
14. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica 2004 Oct;89(10):1187-93.
15. Kidson-Gerber GL, Francis S, Lindeman R. Management and clinical outcomes of transfusion-dependent thalassaemia major in an Australian tertiary referral clinic. Med J Aust 2008 Jan 21;188(2):72-5.
16. Ismail A, Campbell MJ, Ibrahim HM, Jones GL. Health Related Quality of Life in Malaysian children with thalassaemia. Health Qual Life Outcomes 2006;4:39.
17. Dahlui M, Hishamshah MI, Rahman AJ, Aljunid SM. Quality of life in transfusion-dependent thalassaemia patients on desferrioxamine treatment. Singapore Med J 2009 Aug;50(8):794-9.
18. Jirattanasopa V, Hooncharoen P, Mekaewkunchorn A, Torcharus K. Effect of different transfusion regimens on craniofacial appearance and dentition in severe thalassaemic children. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2009 Nov;40(6):1371-6.
19. Riewpaiboon A, Nuchprayoon I, Torcharus K, Indaratna K, Thavorncharoensap M, Ubol BO. Economic burden of beta-thalassemia/Hb E and beta-thalassemia major in Thai children. BMC Res Notes 2010;3:29.
20. Hahalis G, Alexopoulos D, Kremastinos DT, Zoumbos NC. Heart failure in beta-thalassemia syndromes: a decade of progress. Am J Med 2005 Sep;118(9):957-67.
21. Del Vecchio GC, Nigro A, Giordano P, De Mattia D. Management of liver disease in thalassemia: main drug targets for a correct therapy. Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord 2005 Dec;5(4):373-8.
22. Modell B, Letsky EA, Flynn DM, Peto R, Weatherall DJ. Survival and desferrioxamine in thalassaemia major. Br Med J (Clin Res Ed) 1982 Apr 10;284(6322):1081-4.