

Smart practice in clinical uses of blood product

รัตพร วิชิตรัชนิกร

การให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดเป็นส่วนสำคัญส่วนหนึ่งในการดูแลรักษาผู้ป่วย โดยการให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดนั้นมีประโยชน์เช่น ทำให้ผู้ป่วยอุบัติเหตุรุนแรงที่มีการเสียเลือดปริมาณมากอย่างรวดเร็วมีภาวะสัญญาณชีพคงที่ ทำให้ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย thalassemia ดีขึ้น อย่างไรก็ตามการให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดนั้น เป็นการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาจากการรับเลือด หรือภาวะแทรกซ้อนจากการได้รับเลือดได้เช่นกัน ดังนั้นเมื่อแพทย์จะตัดสินใจให้เลือดและส่วนประกอบของเลือด ควรพิจารณาว่าข้อบ่งชี้ และประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับนั้นมีมากกว่าความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้น แนวทางการให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดมีความหลากหลายต่างกันไป ขึ้นอยู่กับประสบการณ์และบริบทในแต่ละโรงพยาบาลที่แพทย์แต่ละท่านอยู่ ในบทความนี้จะกล่าวถึงแนวทางการให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดอ้างอิงตามวารสารทางการแพทย์ในระดับสากล

การให้เลือดครบส่วน (whole blood transfusion)

เลือดครบส่วน (whole blood) หมายถึงเลือดที่เก็บจากผู้บริจาคและยังไม่ได้ถูกแยกเป็นส่วนประกอบของเลือดชนิดต่าง ๆ ใน 1 ถุงหรือยูนิต ประกอบด้วยเม็ดเลือดแดงที่มีฮีมาโตคริตประมาณร้อยละ 35-45 เม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือดที่เสียหน้าที่ไป ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดบางชนิด ยกเว้น factor V และ factor VIII เนื่องจากเป็นปัจจัยที่ไม่คงทน (labile coagulation factor) โดยเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 1-6 องศาเซลเซียส มีอายุการใช้งานที่ 21-35 วัน ต้องทำการขนส่งที่อุณหภูมิ 1-10 องศาเซลเซียส

ข้อบ่งชี้การให้เลือดครบส่วน^(1, 2)

เพื่อทดแทนเม็ดเลือดแดงในภาวะจำเป็นฉุกเฉิน ในกรณีที่ไม่มีส่วนประกอบของเลือดที่มีเม็ดเลือดแดงอื่น ซึ่งในปัจจุบันมีการแยกเลือดที่ได้รับบริจาคแบบครบส่วนออกเป็นส่วนประกอบของเลือดชนิดต่างๆ เพื่อใช้เป็นประโยชน์และเหมาะสมมากที่สุด ทำให้มีการใช้เลือดครบส่วนลดลง

การให้เม็ดเลือดแดงเข้มข้น (red cell transfusion)

ผลิตภัณฑ์ของเม็ดเลือดแดงเข้มข้นประกอบไปด้วย

Packed red cell (PRC) คือเม็ดเลือดแดงที่มาจากโลหิตครบส่วนที่ถูกปั่นให้ตกตะกอน และเอาส่วนของพลาสมาออก ใน 1 ถุงหรือยูนิต ประกอบด้วยเม็ดเลือดแดงที่มีฮีมาโตคริตประมาณร้อยละ 65-80 และมีเม็ดเลือดขาวปนอยู่ มีปริมาตรประมาณ 160-330 มล. ปริมาณฮีโมโกลบินไม่น้อยกว่า 45 กรัมต่อ 1 ยูนิตสำหรับถุงรับบริจาคเลือดชนิด 450 มล. ส่วนถุงรับบริจาคเลือดชนิด 350 มล. จะมีปริมาณฮีโมโกลบินไม่น้อยกว่า 35 กรัมต่อ 1 ยูนิต

Leukocyte-poor red cell (LPRC) คือเม็ดเลือดแดงอัดแน่นที่กำจัดเม็ดเลือดขาวออกไปบางส่วนด้วยวิธีการปั่นแยก (centrifugation) และบีบเม็ดเลือดขาวออก มีปริมาตรประมาณ 200-350 มล. ปริมาณฮีโมโกลบินไม่น้อยกว่า 40 กรัมต่อ 1 ยูนิต และมีปริมาณเม็ดเลือดขาวเหลืออยู่น้อยกว่า 1.2×10^9 เซลล์ต่อถุง ซึ่งการลดจำนวนเม็ดเลือดขาว สามารถลดภาวะไข้ที่เกิดจากการให้เลือด ชนิด febrile non-hemolytic transfusion reaction (FNHTR) ได้

Leukocyte-depleted packed red cell (LDPRC) คือเม็ดเลือดแดงอัดแน่นที่กำจัดเม็ดเลือดขาวออกไปบางส่วนด้วยวิธีการกรอง (leukocyte filtration) มีปริมาตรประมาณ 170-330 มล. ปริมาณฮีโมโกลบินไม่น้อยกว่า 40 กรัมต่อ 1 ยูนิต และมีเม็ดเลือดขาวเหลืออยู่น้อยกว่า 1×10^6 เซลล์ต่อถุง ซึ่งนอกจากจะสามารถลดการเกิดภาวะไข้จากการได้รับเลือด (FNHTR) แล้ว ยังสามารถลดความเสี่ยงจากการติดเชื้อไวรัส cytomegalovirus (CMV) และลดโอกาสการเกิดภูมิคุ้มกันต่อต้านเม็ดเลือด (alloimmunization)

Single donor red cell (SDR) คือเม็ดเลือดแดงเข้มข้นที่ทำการรับบริจาคด้วยวิธี apheresis จากผู้บริจาคโลหิตโดยใช้เครื่อง apheresis เครื่องชนิดนี้เป็นเครื่องอัตโนมัติ จะดึง whole blood จากผู้บริจาคโลหิตมาผสมกับสารกันเลือดแข็ง แล้วทำการปั่นแยกเม็ดเลือดแดงไปเก็บไว้ และคืนพลาสมา เม็ดเลือดขาวเกล็ดเลือดให้แก่ผู้บริจาคโลหิต ปริมาณเม็ดเลือดขาวจะมากหรือน้อยขึ้นกับความสามารถของเครื่องในการคัดแยกเม็ดเลือดขาว SDR ที่ใช้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จะเป็นชนิด leukodepleted คือมีการลดจำนวนเม็ดเลือดขาวเทียบเท่ากับ LDPRC และมีปริมาตรประมาณ 500-660 มล. ปริมาณฮีโมโกลบินไม่น้อยกว่า 40 กรัมต่อ 1 ยูนิต การสั่งใช้ SDR ควรสั่งครั้งละ 2 ยูนิต เพราะการรับบริจาคแต่ละครั้งจะเก็บได้ 2 ยูนิตจากผู้บริจาคคนเดียว ข้อดีของการให้ SDR คือ ลดความเสี่ยงในเรื่องการติดเชื้อจากการให้เลือดและการสร้างแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดแดงของผู้อื่น เนื่องจากการให้เลือดชนิดนี้ผู้ป่วยได้รับเลือดจากผู้บริจาคเพียงรายเดียว แต่ได้ปริมาณเลือดเท่ากับ 2 ยูนิต ข้อเสียคือ ราคาสูงและไม่มีการเตรียมสำรองไว้ ดังนั้นระยะเวลาในการขอจะนานกว่าการขอเลือดปกติ

ผลิตภัณฑ์ของเม็ดเลือดแดงเข้มข้นทุกชนิดที่ได้กล่าวข้างต้น เก็บรักษาที่อุณหภูมิ 1-6 องศาเซลเซียส มีอายุการใช้งานที่ 21-35 วัน ต้องทำการขนส่งที่อุณหภูมิ 1-10 องศาเซลเซียส เช่นเดียวกับโลหิตครบส่วน

ข้อบ่งชี้การให้เม็ดเลือดแดงเข้มข้น (red cell transfusion)

1. รักษาผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงจากภาวะโลหิตจาง (symptomatic anemia)
2. ป้องกันผู้ป่วยที่มีโอกาสเสียชีวิตจากภาวะโลหิตจาง (life-threatening anemia)

- 3. เพิ่มความสามารถในการขนส่งออกซิเจนของผู้ป่วยที่มีภาวะเสียเลือดปริมาณมากอย่างรวดเร็ว (massive bleeding)
- 4. ใช้ในการเปลี่ยนถ่ายเลือด (red blood cell exchange หรือ exchange transfusion)

แนวทางการให้เม็ดเลือดแดงเข้มข้น (red cell transfusion) อ้างอิงตามวารสารทางการแพทย์⁽³⁾

มีวารสารทางการแพทย์มากมายที่ได้เผยแพร่แนวทางปฏิบัติเกี่ยวกับการให้เม็ดเลือดแดงเข้มข้นในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา เพื่อช่วยให้แพทย์ตัดสินใจให้เลือดโดยเกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วย และลดความเสี่ยงต่อการเกิดอันไม่พึงประสงค์ (ตารางที่ 1)⁽³⁾ ซึ่งแนวทางดังกล่าวล้วนแต่แบ่งวิธีการให้ red blood cell transfusion เป็น 2 วิธีดังนี้

- 1. Restrictive transfusion strategy หมายถึงพิจารณาการให้เลือดเมื่อระดับฮีโมโกลบิน 7-8 g/dL
- 2. Liberal transfusion strategy หมายถึงพิจารณาการให้เลือดเมื่อระดับฮีโมโกลบิน 9-10 g/dL

โดยวารสารทางการแพทย์จำนวนหลายฉบับ⁽⁴⁻⁸⁾ ไม่แนะนำให้ใช้ระดับฮีโมโกลบินเป็นเกณฑ์ในการพิจารณาให้เลือดเพียงอย่างเดียว แต่ควรพิจารณาปัจจัยเพิ่มเติม ได้แก่ อาการของผู้ป่วย โรคประจำตัว สัญญาณชีพ อัตราความเร็วในการเสียเลือด และการรักษาทางเลือกอื่นตามสาเหตุของโลหิตจางร่วมด้วย

ในปี 2016 ได้มีการวิเคราะห์รวบรวมงานวิจัยแบบ meta-analysis ที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง restrictive และ liberal strategy รวมทั้งหมด 31 งานวิจัย⁽⁹⁾ มีผู้ร่วมเข้าศึกษาทั้งหมด 12,587 คน พบว่าการให้เลือดโดยวิธี restrictive strategy นั้น ลดอัตราส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือดได้ถึงร้อยละ 43 โดยไม่ได้ทำให้อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยแย่ลง มีความปลอดภัยต่อผู้ป่วยในสถานการณ์ส่วนมาก อีกทั้งไม่เพิ่มอัตราการตายที่ 30 วัน ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และภาวะ cerebrovascular accident ในบทความนี้จึงขอสรุปแนวทางเรื่องการพิจารณาการให้เลือดในผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกและสถานการณ์เฉพาะ อ้างอิงตาม American Association of Blood Banks (AABB) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1. ความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อการให้เม็ดเลือดแดงเข้มข้น 1 ยูนิต

อาการไม่พึงประสงค์ (adverse event)	ความเสี่ยงต่อการให้เลือด 1 ยูนิต (approximate risk per-unit Transfusion RBCs)
Febrile reaction ⁽¹⁰⁾	1:60
Transfusion-associated circulatory overload ^(11, 12)	1:100
Allergic reaction ⁽¹³⁾	1:250
Transfusion-related acute lung injury ⁽¹⁴⁾	1:12,000
Hepatitis C virus infection ⁽¹⁵⁾	1:1,149,000
Hepatitis B virus infection ⁽¹⁶⁾	1:1,208,000 to 1:843,000
Human immunodeficiency virus infection ⁽¹⁵⁾	1:1,467,000
Fetal hemolysis ⁽¹⁷⁾	1:1,982,000

ตารางที่ 2. ตารางแสดงระดับฮีโมโกลบินที่ใช้พิจารณาการให้ red cell transfusion

ลักษณะทางคลินิก	Hemoglobin threshold (g/dL)	ระดับของคำแนะนำสำหรับแนวทางปฏิบัติ (strength of recommendation)	ระดับน้ำหนักหลักฐานอ้างอิง (quality of supporting evidence)	งานวิจัยอ้างอิง
ผู้ป่วยนอน รพ. สัญญาณชีพ ปกติ อายุ ≥ 15 ปี	Hemoglobin ≥ 7	Strong	คุณภาพปานกลาง	TRICC study ⁽¹⁸⁾
ผู้ป่วย septic shock ใน ICU อายุ ≥ 18 ปี	Hemoglobin ≥ 7	Strong	คุณภาพปานกลาง	TRISS study ⁽¹⁹⁾
ผู้ป่วยผ่าตัดโรค กระดูก	Hemoglobin ≥ 8	Strong	คุณภาพปานกลาง	FOCUS study ⁽²⁰⁾
ผู้ป่วยโรคหัวใจผ่าตัด หัวใจชนิดไม่แรงถ้วน	Hemoglobin ≥ 8	Strong	คุณภาพปานกลาง	Transfus Med, TRACS, TITRe2, TRICS III ⁽²¹⁻²⁴⁾

รายละเอียดของระดับน้ำหนักหลักฐานอ้างอิง (quality of supporting evidence) และระดับของคำแนะนำสำหรับแนวทางปฏิบัติ (strength of recommendation)

ระดับน้ำหนักหลักฐานอ้างอิง (quality of supporting evidence)^(25, 26)

- ระดับคุณภาพสูง (high quality) การทำวิจัยเพิ่มเติมในอนาคตมีโอกาสน้อยที่จะเปลี่ยนความเชื่อมั่นในผลที่จะเกิดขึ้นจากคำแนะนำนั้น
- ระดับคุณภาพปานกลาง (moderate quality) การทำวิจัยเพิ่มเติมในอนาคตมีโอกาสเปลี่ยนความเชื่อมั่นในผลที่จะเกิดขึ้นจากคำแนะนำนั้น
- ระดับคุณภาพต่ำ (low quality) การทำวิจัยเพิ่มเติมในอนาคตมีโอกาสมากที่จะเปลี่ยนความเชื่อมั่นในผลที่จะเกิดจากคำแนะนำนั้นและทำให้เปลี่ยนคำแนะนำได้
- ระดับคุณภาพต่ำมาก (very low quality) ไม่สามารถคาดการณ์ผลที่จะเกิดขึ้นหลังจากปฏิบัติตามคำแนะนำนั้น

ระดับของคำแนะนำสำหรับแนวทางปฏิบัติ (strength of recommendation)⁽²⁵⁾

- Strong recommendation หลักฐานมีคุณภาพสูง เช่น งานวิจัยที่เป็น randomized controlled trial และหากปฏิบัติจะเกิดผลดีมากกว่าผลเสีย
- Weak recommendation หลักฐานมีคุณภาพต่ำ เช่น การศึกษาที่เป็น case series เป็นต้น

สำหรับผู้ป่วย acute coronary syndrome ทาง AABB ไม่ได้ให้คำแนะนำว่าควรใช้วิธี restrictive หรือ liberal strategy เป็นแนวทางตัดสินใจให้เลือด เนื่องจากขาดข้อมูลหรือหลักฐานที่มีน้ำหนักเพียงพอ

แม้ว่าจะมีการศึกษาวิจัย 2 งาน ที่มีประชากรในการศึกษาทั้งหมด 154 คน แสดงถึงอัตราการเสียชีวิตมีแนวโน้มลดลงในกลุ่มที่ให้เลือดแบบ liberal strategy^(27, 28) แต่เนื่องจากการศึกษาในประชากรขนาดเล็ก และผลที่ได้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้ป่วยโรคเลือดหรือโรคมะเร็งที่มีความเสี่ยงเลือดออกจากภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (severe thrombocytopenia patients treated for hematological or oncological disorders who at risk of bleeding) และผู้ป่วยโรคเลือดที่ได้รับ red cell transfusion เป็นประจำ (chronic transfusion-dependent anemia) ถึงแม้จะมีหลักฐานว่าการให้เม็ดเลือดแดงเข้มข้นช่วยเพิ่มการตอบสนองต่อการให้เกล็ดเลือด โดยเฉพาะกลุ่มที่มีเกล็ดเลือดต่ำมาก^(29, 30) และภาวะโลหิตจางทำให้ค่า bleeding time เพิ่มขึ้นในสัตว์ทดลอง⁽³¹⁾ แต่ทาง AABB ไม่ได้ให้คำแนะนำเช่นกัน ว่าควรใช้วิธี restrictive หรือ liberal strategy เนื่องจากขาดข้อมูลหลักฐานแบบ randomized controlled trial มาให้น้ำหนักความน่าเชื่อถือ

โดยสรุปเกี่ยวกับแนวทางการให้เม็ดเลือดแดงเข้มข้น ควรพิจารณาอาการทางคลินิกเป็นหลัก มิใช่พิจารณาจากระดับฮีโมโกลบินเพียงอย่างเดียว เนื่องจาก clinical practice guideline ที่อ้างอิงตามการศึกษานั้นมีเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยที่หลากหลาย แตกต่างตามปัจจัยที่มุ่งเน้นศึกษา ส่วนมากเป็นผู้ป่วยที่มีสัญญาณชีพปกติ และไม่ได้มีอาการหรืออาการแสดงของภาวะโลหิตจางที่ชัดเจน จึงพึงระวังในการใช้ประกอบการตัดสินใจ โดยเฉพาะกลุ่มที่มีสัญญาณชีพผิดปกติร่วมด้วย

ด้านผลกระทบของอายุเม็ดเลือดแดงเข้มข้นต่อผลการรักษา ในกลุ่มผู้ป่วยตั้งแต่วัยทารกแรกเกิดถึงวัยผู้ใหญ่ นั้น ทาง AABB ยังไม่ได้เปลี่ยนคำแนะนำ โดยแนะนำว่าสามารถใช้ถุงเม็ดเลือดแดงได้จนกระทั่งวันหมดอายุของถุงเม็ดเลือดแดงเข้มข้น อ้างอิงตามการศึกษาชนิด randomized controlled trial หลายการศึกษาได้แก่ ARIPI⁽³²⁾ (ผู้ป่วยเด็กแรกเกิด), ABLE⁽³³⁾ และ TRANSFUSE⁽³⁴⁾ (ผู้ป่วยภาวะวิกฤต), RECESS⁽³⁵⁾ (ผู้ป่วยผ่าตัดหัวใจ), TOTAL⁽³⁶⁾ (ผู้ป่วยเด็กที่มีอาการซีดรุนแรง ส่วนมากจากโรคมาลาเรีย) และ INFORM⁽³⁷⁾ (ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่รับการรักษาในโรงพยาบาล) (ระดับ strong recommendation และระดับน้ำหนักหลักฐานอ้างอิงคุณภาพปานกลาง)^(1, 32)

การให้เกล็ดเลือด (platelet transfusion)

เกล็ดเลือดเป็นส่วนประกอบของเลือดที่ถูกแยกส่วนออกจาก whole blood หลังจากการบริจาคนอกจากรูปแบบการปั่นแยก หรือเก็บด้วยวิธี apheresis ลักษณะของเกล็ดเลือดที่แตกต่างจากส่วนประกอบของเลือดชนิดอื่นคือ ในส่วนประกอบของเลือดชนิดเกล็ดเลือด จะมีเซลล์เกล็ดเลือดและพลาสมาเป็นองค์ประกอบหลัก นอกจากนั้นจะมีเม็ดเลือดแดงที่เกิดจากขั้นตอนการเตรียมส่วนประกอบของเลือดชนิดเกล็ดเลือดปนอยู่ด้วย แต่มีเพียงปริมาณน้อยไม่เกิน 1-2 มล.⁽³⁸⁾

ผลิตภัณฑ์ของเกล็ดเลือดประกอบไปด้วย

Platelet concentrate (PC) คือส่วนประกอบของเลือดชนิดเกล็ดเลือดที่ได้จากการปั่นแยก whole blood 1 ถุง ประกอบด้วยเกล็ดเลือดอย่างน้อย 5.5- x10¹⁰ เซลล์ต่อยูนิต พลาสมาประมาณ 50-60 มล. มีเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวปนอยู่ในถุงเกล็ดเลือด ระดับ pH ในถุงเกล็ดเลือดมากกว่า 6.4 ปัจจุบันศูนย์

บริการโลหิตแห่งชาติ มีนโยบายจะยกเลิกการผลิต platelet concentrate โดยจะผลิตเป็น pediatric-leukodepleted platelet concentrates (PLDPC) ทดแทน

Leukocyte poor platelet concentrate (LPPC) คือส่วนประกอบของเลือดชนิดเกล็ดเลือดที่ได้จากการรวม buffy coat ของผู้บริจาคหมู่เดียวกัน 4 ราย แล้วนำไปปั่นแยกเม็ดเลือดขาวทิ้ง โดย 1 ยูนิตประกอบด้วยเกล็ดเลือดอย่างน้อย 2.4×10^{11} ตัว พลาสมาประมาณ 230-430 มล. ปริมาณเม็ดเลือดขาวไม่เกิน 0.2×10^9 เซลล์ ระดับ pH ในถุงเกล็ดเลือดมากกว่า 6.4

Leukocyte depleted pooled platelet concentrate (LDPPC) คือส่วนประกอบของเลือดชนิดเกล็ดเลือดที่เตรียมด้วยวิธีการเดียวกับ LPPC แต่ใช้ถุงเกล็ดเลือดที่มีชุดกรองเม็ดเลือดขาว (leukocyte filter) เชื่อมติดกับถุง pooled buffy coat ก่อนนำไปปั่น แล้วบีบเกล็ดเลือดผ่านชุดกรองนั้น หรือนำเกล็ดเลือดเข้มข้นที่ได้ มากรองเม็ดเลือดขาวออก โดยเชื่อมต่อแบบระบบปิดกับถุงบรรจุเกล็ดเลือดที่มีชุดกรองเม็ดเลือดขาว ภายใน 6 ชั่วโมงหลังเตรียมก่อนเก็บรักษา (pre-storage filter) โดย 1 ยูนิตประกอบด้วยเกล็ดเลือดอย่างน้อย 2.4×10^{11} ตัว พลาสมาประมาณ 230-430 มล. ปริมาณเม็ดเลือดขาวไม่เกิน 0.001×10^9 เซลล์ ระดับ pH ในถุงเกล็ดเลือดมากกว่า 6.4

Leukocyte poor platelet concentrate in additive solution (LPPC PAS) คือส่วนประกอบของเลือดชนิดเกล็ดเลือดที่เตรียมด้วยวิธีการเดียวกับ LPPC แต่มีการเติมน้ำยา platelet additive solution (PAS) ในสัดส่วน plasma (30-40%) กับ additive solution (60-70%) ส่วนประกอบของเลือดชนิดเกล็ดเลือดนี้ ช่วยลดภาวะแทรกซ้อน เช่น transfusion related acute lung injury (TRALI) หรือ allergic reaction อื่น ๆ ที่มีผลมาจากพลาสมาที่ปนมากับเกล็ดเลือด หรือช่วยลดปัญหาเรื่องพลาสมาที่ไม่เข้ากันจาก anti-A หรือ anti-B ในกรณีที่ต้องให้เกล็ดเลือดในระบบ ABO ที่ไม่ตรงกับผู้ป่วย^(39, 40) โดย 1 ยูนิตประกอบด้วยเกล็ดเลือดอย่างน้อย 2.4×10^{11} ตัว ปริมาณเม็ดเลือดขาวไม่เกิน 0.2×10^9 เซลล์ ระดับ pH ในถุงเกล็ดเลือดมากกว่า 6.4

Leukocyte depleted pooled platelet concentrate in additive solution (LDPPC PAS) คือส่วนประกอบของเลือดชนิดเกล็ดเลือดที่เตรียมด้วยวิธีการเดียวกับ LPPC PAS แต่ใช้ถุงเกล็ดเลือดที่มีชุดกรองเม็ดเลือดขาว (leukocyte filter) เชื่อมติดกับถุง pooled buffy coat ก่อนนำไปปั่น แล้วบีบเกล็ดเลือดผ่านชุดกรองนั้น หรือนำเกล็ดเลือดเข้มข้นที่ได้ มากรองเม็ดเลือดขาวออก โดยเชื่อมต่อแบบระบบปิดกับถุงบรรจุเกล็ดเลือดที่มีชุดกรองเม็ดเลือดขาว ภายใน 6 ชั่วโมงหลังเตรียมก่อนเก็บรักษา (pre-storage filter) โดย 1 ยูนิตประกอบด้วยเกล็ดเลือดอย่างน้อย 2.4×10^{11} ตัว พลาสมาประมาณ 230-430 มล. ปริมาณเม็ดเลือดขาวไม่เกิน 0.001×10^9 เซลล์ ระดับ pH ในถุงเกล็ดเลือดมากกว่า 6.4

Leukocyte depleted pooled platelet concentrate in additive solution pathogen inactivate (LDPPC PAS PI) คือส่วนประกอบของเลือดชนิดเกล็ดเลือดที่เตรียมด้วยวิธีการเดียวกับ LDPPC PAS แล้วนำมาทำการลดเชื้อจุลชีพ (pathogen reduced) ที่อาจปนเปื้อนในเกล็ดเลือด แม้ว่าขั้นตอนการเจาะเก็บโลหิตจากผู้บริจาคมีการใช้เทคนิคปราศจากเชื้อ ระบบการปั่นแยกและผลิตเกล็ดเลือดทำภายใต้ระบบปิด รวมถึงมีการตรวจหาเชื้อต่าง ๆ ทางห้องปฏิบัติการ ด้วยเทคนิค nucleic acid amplification

testing (NAT) เพื่อลด window period แต่ก็ยังไม่สามารถป้องกันและตรวจหาเชื้อจุลชีพได้ทุกระยะ และครบทุกชนิดที่สามารถถ่ายทอดทางการรับเลือดได้ กระบวนการลดเชื้อจุลชีพ (pathogen inactivation) ในปัจจุบันมีหลายวิธี ได้แก่ การใช้สาร amotosalen ควบคู่กับการทำ UVA treatment ในกลุ่มประเทศยุโรป และสหรัฐอเมริกาพบว่าการใช้เกล็ดเลือดที่ผ่านกระบวนการลดเชื้อจุลชีพนั้น ช่วยป้องกันการติดเชื้อ อีกทั้งลด ปัญหา transfusion-associated graft-versus host disease (TA-GVHD) จากการปนเปื้อนของเม็ดเลือดขาวได้อย่างมีประสิทธิภาพ⁽⁴¹⁾

Single donor platelet (SDP) คือ ส่วนประกอบของเลือดชนิดเกล็ดเลือดที่ได้จากการบริจาค ด้วยวิธี apheresis จากผู้บริจาคโลหิตโดยใช้เครื่อง apheresis โดยเครื่องนี้เป็นเครื่องอัตโนมัติจะดึง whole blood จากผู้บริจาคโลหิตมาผสมกับสารกันเลือดแข็งแล้วทำการปั่นแยกเกล็ดเลือดพร้อมทั้งพลาสมาบางส่วน ไปเก็บไว้ และคืนพลาสมาที่เหลือ เม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดงให้แก่ผู้บริจาคโลหิต ปริมาณเม็ดเลือดขาวจะ มากหรือน้อยขึ้นกับความสามารถของเครื่องในการคัดแยกเม็ดเลือดขาว ซึ่ง SDP ที่ใช้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นชนิด leukodepleted คือ มีการลดจำนวนเม็ดเลือดขาว โดยจำนวนเม็ดเลือดขาวที่เหลืออยู่ต้องน้อยกว่า 5×10^6 เซลล์ต่อยูนิต ตามมาตรฐานประเทศสหรัฐอเมริกา⁽⁴²⁾ หรือ 1×10^6 เซลล์ต่อยูนิต ตามมาตรฐานยุโรป⁽⁴³⁾ SDP 1 ยูนิต ประกอบด้วยเกล็ดเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 3×10^{11} เซลล์ พลาสมาประมาณ 250-350 มล. ระดับ pH ในถุงเกล็ดเลือดมากกว่า 6.4

Pediatric-leukodepleted platelet concentrates (PLDPC) คือส่วนประกอบของเลือดชนิด เกล็ดเลือด ที่แบ่งจาก leukodepleted single donor platelets จากผู้บริจาคโลหิตเพศชาย 1 ยูนิต ได้เป็น 4 ยูนิตของ PLDPC ซึ่งใน 1 ยูนิต ประกอบด้วยเกล็ดเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 60×10^9 เซลล์ ปริมาณเม็ด เลือดขาวไม่เกิน 1×10^6 เซลล์ พลาสมาประมาณ 57-65 มล. ระดับ pH ในถุงเกล็ดเลือดมากกว่า 6.4

ข้อบ่งชี้การให้เกล็ดเลือด (platelet transfusion)⁽⁴⁴⁾

1. เพื่อรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำหรือเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ
2. เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำ

การให้เกล็ดเลือดเพื่อรักษาภาวะเลือดออก⁽⁴⁴⁾

ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกที่เกิดจากภาวะเกล็ดเลือดต่ำ แนะนำให้เกล็ดเลือดแก่ผู้ป่วย จนกระทั่ง สามารถรักษาระดับของเกล็ดเลือดได้มากกว่า 50,000/uL ส่วนในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกจากภาวะเกล็ด เลือดทำงานผิดปกติ เช่นผู้ที่รับประทานยาต้านการทำงานเกล็ดเลือด หรือผู้ป่วยหลังการผ่าตัด cardiopul- monary bypass สามารถให้เกล็ดเลือดได้ ถึงแม้ว่าระดับเกล็ดเลือดของผู้ป่วยจะอยู่ในเกณฑ์ปกติ เป็นที่น่า สงเกตว่ามีการศึกษาเรื่อง ผลของการให้เกล็ดเลือดกับผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) ที่รับประทานยาต้านเกล็ดเลือด ซึ่งเป็นการศึกษาชนิด multicenter randomized controlled trial พบว่า การให้เกล็ดเลือดเพิ่มอัตราการเสียชีวิต อัตราทุพพลภาพ และอาการข้างเคียงที่รุนแรง เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ ได้รับเกล็ดเลือด⁽⁴⁵⁾ โดยสมมติฐานของผู้ทำการศึกษาวิจัยที่เป็นไปได้คือ การให้เกล็ดเลือดอาจจะไปเพิ่ม การเกิด thromboembolic event ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่เป็นผลสืบเนื่องจาก hemorrhagic

transformation ในผู้ป่วยเส้นเลือดแดงในสมองอุดตัน

การให้เกล็ดเลือดเพื่อป้องกันภาวะเลือดออก⁽⁴⁴⁾

โดยพิจารณาการให้เป็น 2 กรณี ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดจากการได้รับยาเคมีบำบัด (therapy-related hypoproliferative thrombocytopenia) และกลุ่มผู้ป่วยเกล็ดเลือดต่ำที่ต้องได้รับการทำหัตถการหรือการผ่าตัด (undergoing invasive procedures)

แนวทางการให้เกล็ดเลือดในกลุ่มผู้ป่วยเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดจากการได้รับยาเคมีบำบัด (therapy-related hypoproliferative thrombocytopenia)

ตามคำแนะนำของ AABB จะให้เกล็ดเลือดเพื่อป้องกันเลือดออก เมื่อระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 10,000/uL (ระดับ strong recommendation และระดับน้ำหนักหลักฐานอ้างอิงคุณภาพปานกลาง)⁽⁴⁶⁾ ซึ่งแนวทางนี้มาจากการศึกษาหลายชนิดทั้ง observational study^(47, 48) และ randomized controlled trial⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾ ในปัจจุบัน clinical practice guideline หลายสถาบัน^(46, 52) ต่างใช้ระดับเกล็ดเลือดที่ 10,000/uL เป็นเกณฑ์ในการให้เกล็ดเลือด

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000 เป็นต้นมา มีการศึกษาชนิด randomized controlled trial จำนวนมาก เพื่อหาระดับเกล็ดเลือดที่เหมาะสมเพื่อตัดสินใจให้เกล็ดเลือดสำหรับป้องกันเลือดออก โดยประเมินจากความรุนแรงของการเกิดเลือดออกตามเกณฑ์ของ World Health Organization (WHO) โดยจัดว่ามีความรุนแรงหากเกณฑ์มากกว่าระดับ 2 ขึ้นไป รายละเอียดเกณฑ์ความรุนแรงการเกิดเลือดออกของ WHO ดังตารางที่ 3 โดยงานวิจัยอันเป็นที่มาของเกณฑ์การให้เกล็ดเลือดเพื่อป้องกัน เมื่อระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 10,000/uL มาจากการศึกษาของ Wandt และคณะ⁽⁵³⁾ ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute myeloid leukemia ที่มารักษาเคมีบำบัด และผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกด้วยเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของตนเอง (autologous hematopoietic stem cell transplantation) ที่เข้ารับการรักษานี้ในโรงพยาบาล โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่ให้เกล็ดเลือดเมื่อระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 10,000/uL และกลุ่มที่ไม่ให้เกล็ดเลือดแม้ค่าเกล็ดเลือดจะต่ำกว่า 10,000/uL แต่จะพิจารณาให้เมื่อมีอาการเลือดออกเท่านั้น ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับเกล็ดเลือดทันทีเมื่อระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 10,000/uL มีอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกตามเกณฑ์ความรุนแรงของ WHO ระดับ 2 ขึ้นไปมากกว่ากลุ่มที่ได้รับเกล็ดเลือดเพื่อป้องกันอย่างมีนัยสำคัญ กล่าวคืออุบัติการณ์การเกิดเลือดออกเท่ากับร้อยละ 42 และร้อยละ 19 ในแต่ละกลุ่มตามลำดับ โดยมีค่า p-value <0.0001 นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วย acute myeloid leukemia ที่มารักษาเคมีบำบัด มีความรุนแรงของการเกิดเลือดออกตามเกณฑ์ความรุนแรงของ WHO ตั้งแต่ระดับ 3 ขึ้นไปมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกด้วยเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของตนเอง (autologous hematopoietic stem cell transplantation)

ส่วนอีกการศึกษาที่ชื่อว่า the trial of prophylactic platelets (TOPPS) study^(54, 55) ทำการศึกษาในลักษณะเดียวกันกับการศึกษาของ Wandt และคณะ⁽⁵³⁾ แต่กลุ่มผู้ป่วยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดและผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกด้วยเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของตนเอง (autologous hematopoietic stem cell transplantation) ผลการศึกษาสรุปได้เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้ คือกลุ่มที่ได้รับเกล็ดเลือดเพื่อป้องกัน

เมื่อระดับเกล็ดเลือดน้อยกว่า 10,000/uL มีอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกตามเกณฑ์ความรุนแรงของ WHO ระดับ 2 ขึ้นไปน้อยกว่าอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ

อย่างไรก็ตาม การพิจารณาการให้เกล็ดเลือดเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกเมื่อระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 10,000/uL นั้น อ้างอิงมาจากการศึกษาขนาดใหญ่ที่เป็น randomized controlled trial แต่เป็นการศึกษาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่พักรักษาตัวในโรงพยาบาล ณ ปัจจุบันยังขาดข้อมูลการศึกษาเรื่องการให้เกล็ดเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้นอนโรงพยาบาล จึงอาจจะต้องพิจารณาการใช้เกณฑ์ระดับเกล็ดเลือดที่สูงกว่านี้ เพื่อให้ผู้ป่วยไม่ต้องมาตรวจติดตามระดับเกล็ดเลือดที่โรงพยาบาลบ่อย ๆ

ปริมาณของเกล็ดเลือดที่เหมาะสม ในการให้เกล็ดเลือดเพื่อป้องกันเลือดออกในกลุ่มผู้ป่วยเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดจากการได้รับยาเคมีบำบัด (therapy-related hypoproliferative thrombocytopenia) นั้น จากข้อมูลการศึกษาในประชากรขนาดใหญ่ the platelet dosing (PLADO) study⁽⁵⁶⁾ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วย hematology-oncology ที่มี hypoproliferative thrombocytopenia ที่นอนโรงพยาบาลทั้งหมด 1,272 ราย โดยจะให้เกล็ดเลือดเมื่อระดับเกล็ดเลือดของผู้ป่วยต่ำกว่า 10,000/uL โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยให้ได้รับเกล็ดเลือดในปริมาณที่แตกต่างกัน 3 ขนาด ดังนี้

- 1. ปริมาณเกล็ดเลือดขนาดต่ำ (1.1×10^{11} platelets/ m^2)
- 2. ปริมาณเกล็ดเลือดขนาดปานกลาง (2.2×10^{11} platelets/ m^2)
- 3. ปริมาณเกล็ดเลือดขนาดสูง (4.4×10^{11} platelets/ m^2)

ตารางที่ 3. WHO Bleeding scale⁽⁴⁶⁾

WHO Bleeding Grade	Examples
1	Oropharyngeal bleeding ≤30minutes in 24 hours
	Epistaxis ≤30minutes in previous 24 hours
	Petechiae of oral mucosa or skin
	Purpura ≤1 inch in diameter
	Positive stool occult blood test
2	Epistaxis >30 minutes in 24 hours
	Purpura >1 inch in diameter
	Hemoptysis
	Melanotic stool
	Gross/visible hematuria
	Visible blood in body cavity fluid
	Bleeding at invasive sites
3	Bleeding requiring RBC transfusion over routine needs
	Bleeding associated with moderate hemodynamic instability
4	Bleeding associated with severe hemodynamic instability
	CNS bleeding on imaging study
	Fatal bleeding

โดยที่ปริมาณเกล็ดเลือดขนาดปานกลาง เทียบเท่ากับส่วนประกอบของเลือดชนิดเกล็ดเลือดที่ได้จากการบริจาคด้วยวิธี apheresis 1 ยูนิต หรือเท่ากับ 1 standard dose ของเกล็ดเลือด

ผลการศึกษาพบว่าอัตราส่วนของผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกตามเกณฑ์ความรุนแรงของ WHO ตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไปไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่ว่าจะเป็นได้รับปริมาณเกล็ดเลือดในขนาดใดก็ตาม (ร้อยละ 71, ร้อยละ 69 และร้อยละ 70 ในกลุ่มที่ได้รับปริมาณเกล็ดเลือดขนาดต่ำ ปานกลาง และสูงตามลำดับ) ในแง่ของความเสี่ยงของการได้รับเกล็ดเลือดนับเป็นจำนวนครั้งต่อคน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณเกล็ดเลือดขนาดต่ำ มีความถี่ในการเข้ารับเกล็ดเลือดมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณเกล็ดเลือดในขนาดปานกลาง และขนาดสูง ด้วยเหตุผลนี้ทำให้การให้ปริมาณเกล็ดเลือดขนาดปานกลางเป็นที่นิยมมากกว่า ส่วนการให้ปริมาณเกล็ดเลือดขนาดต่ำที่มีใช้บ้าง เช่น ในสถานการณ์ขาดแคลนเลือดและส่วนประกอบของเลือดอย่างรุนแรง ซึ่งการให้ปริมาณเกล็ดเลือดขนาดต่ำนี้ควรพิจารณาถึงขนาดพื้นที่ผิวของผู้ป่วยร่วมด้วย

แนวทางการให้เกล็ดเลือดในกลุ่มผู้ป่วยเกล็ดเลือดต่ำที่ต้องได้รับการทำหัตถการหรือการผ่าตัด (undergoing invasive procedures)

เพื่อลดความเสี่ยงการเกิดเลือดออกทั้งผู้ป่วยที่มีปริมาณเกล็ดเลือดต่ำ และผู้ป่วยที่มีการทำงานของเกล็ดเลือดผิดปกติ อ้างอิงจากแนวทางปฏิบัติของ AABB ในปี 2015 ดังตารางที่ 4⁽⁴⁶⁾ ซึ่งต่อมาในปี 2018 American Society of Oncology⁽⁵⁷⁾ ได้ออกแนวทางปฏิบัติในทิศทางเดียวกับคำแนะนำของ AABB กล่าวคือแนะนำให้เกล็ดเลือดก่อนการผ่าตัดชนิด major surgery หากระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 50,000/uL ส่วนการผ่าตัดเล็ก เช่น การใส่หรือถอดสายสวน central venous catheter การตัดชิ้นเนื้อไขกระดูกให้พิจารณาให้เกล็ดเลือด หากระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 20,000/uL

ตารางที่ 4. ตารางแสดงระดับเกล็ดเลือดในการพิจารณาให้เกล็ดเลือดก่อนการทำหัตถการ⁽⁴⁶⁾

ลักษณะอาการทางคลินิก	Platelet transfusion threshold	ระดับของคำแนะนำสำหรับแนวทางปฏิบัติ (strength of recommendation)	ระดับน้ำหนักหลักฐานอ้างอิง (quality of supporting evidence)
ผู้ป่วยที่จะใส่ central venous catheter	เกล็ดเลือด <20,000/uL	weak	คุณภาพต่ำ
ผู้ป่วยที่จะทำหัตถการเจาะไขสันหลังเพื่อการวินิจฉัย	เกล็ดเลือด <50,000/uL	weak	คุณภาพต่ำมาก
Major elective nonneuraxial surgery	เกล็ดเลือด <50,000/uL	weak	คุณภาพต่ำมาก

การตรวจความเข้ากันได้ของเกล็ดเลือดในหมู่เลือดระบบ ABO และระบบ Rh

การตรวจความเข้ากันได้ของเกล็ดเลือดในหมู่เลือดระบบ ABO ไม่ได้เป็นสิ่งที่ต้องกระทำเสมอไป แต่จากการศึกษาพบว่า ปริมาณเกล็ดเลือดที่เพิ่มขึ้นหลังจากให้เกล็ดเลือดจะมีปริมาณสูงกว่า หากให้เกล็ดเลือดที่มีหมู่เลือด ABO ที่ตรงกัน^(58, 59) ดังนั้นในทางปฏิบัติสามารถให้เกล็ดเลือดที่มีหมู่เลือดระบบ ABO ตรงกัน (ABO-identical) หรือมีความเข้ากันได้ (ABO-compatible) พิจารณาโดยเลือกหมู่เลือดระบบ ABO ของเกล็ดเลือดที่ไม่มี anti-A หรือ/และ anti-B ที่ตรงกับหมู่เลือดระบบ ABO ของผู้ป่วย

เกล็ดเลือดไม่มีการแสดงออกของ D แอนติเจน (Rh antigen) แต่พบว่ามีเม็ดเลือดแดงที่เกิดจากขั้นตอนการเตรียมเกล็ดเลือดปนอยู่ด้วยในปริมาณน้อยไม่เกิน 1-2 มล.⁽³⁸⁾ อย่างไรก็ตาม ปริมาณเม็ดเลือดแดงที่มี D แอนติเจนในปริมาณน้อยเพียง 0.03 มล. ก็สามารถกระตุ้นให้เกิดกระบวนการ alloimmunization ได้ จึงแนะนำให้พิจารณาให้ Rh immune globulin (RhIG) หากจำเป็นต้องให้เกล็ดเลือด Rh positive กับผู้ป่วย Rh negative ภายใน 72 ชั่วโมง

การให้ส่วนประกอบของเลือดชนิดพลาสมา (plasma and plasma derivative transfusion)

ชนิดของส่วนประกอบของเลือดชนิดพลาสมา

- 1. Fresh frozen plasma (FFP)
- 2. Cryoprecipitate

การให้ fresh frozen plasma (FFP)

คือส่วนประกอบของเลือดชนิดพลาสมาที่ได้จากการปั่นแยก whole blood หรือทำการบริจาคด้วยวิธี apheresis โดยเครื่องที่ใช้เป็นเครื่องอัตโนมัติจะดึง whole blood จากผู้บริจาคโลหิตมาผสมกับสารกันเลือดแข็ง แล้วทำการปั่นแยกพลาสมาไปเก็บไว้ และคืนเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดให้แก่ผู้บริจาคโลหิต FFP ต้องทำการแช่แข็งที่ความเย็นต่ำกว่า -18 องศาเซลเซียส ภายใน 8 ชั่วโมงหลังจากได้รับบริจาค มีอายุ 1 ปีนับจากวันบริจาค⁽⁴²⁾ FFP ประกอบด้วยพลาสมาปริมาณ 150-300 มล. มีโปรตีนที่เป็นปัจจัยการแข็งตัวของเลือดทุกชนิด (coagulation factor) อัลบูมิน (albumin) และ immunoglobulin ส่วนปริมาณ factor VIII ใน FFP หลังจากละลายมาใช้จะต้องมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 70 ของระดับในพลาสมา⁽⁶⁰⁾

การให้ FFP พิจารณาตามหมู่เลือดระบบ ABO ไม่จำเป็นต้องคำนึงถึงหมู่เลือดระบบ Rh ก่อนนำไปใช้ ธนาครเลือดจะละลาย FFP ที่อยู่ในสภาพแช่แข็งให้เป็นของเหลวใน water bath ที่อุณหภูมิ 30-37 องศาเซลเซียส หลังจากละลายควรใช้ทันที มิฉะนั้นจะสูญเสีย labile coagulation factors หากละลายแล้วเกิดเหตุทำให้ไม่สามารถใช้ได้ทันที ควรเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 1-6 องศาเซลเซียสจะมีอายุ 24 ชั่วโมง

ข้อบ่งชี้การให้ fresh frozen plasma (FFP)

- 1. เพื่อรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่ำ
- 2. เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีปัจจัยการแข็งตัวของเลือดผิดปกติก่อนทำหัตถการ
- 3. ให้ในผู้ป่วยที่ได้รับ massive transfusion protocol

4. ให้ในผู้ป่วยวินิจฉัย thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)
5. ให้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin เกินขนาดในบางสถานการณ์

การให้พลาสมาเพื่อรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่ำ⁽⁴⁴⁾

การให้พลาสมาเพื่อรักษาภาวะเลือดออก นอกจากจะให้ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่ำหลายชนิดเช่น ผู้ป่วยโรคตับ ผู้ป่วยที่มีภาวะ disseminated intravascular coagulation (DIC) แล้ว ยังมีที่ใช้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคขาดปัจจัยการแข็งตัวเลือดชนิดเฉพาะเจาะจงบางชนิดที่ยังไม่มีการผลิตเป็น coagulation factor concentrate หากปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่มีการผลิตเป็น coagulation factor concentrate แล้ว ควรใช้ coagulation factor concentrate แทนเพื่อลดโอกาสการติดเชื้อจากการได้รับส่วนประกอบของเลือด ชนิดของ coagulation factor concentrate ที่มีการผลิตแล้ว ได้แก่ factor VIII concentrate, factor IX concentrate

การให้พลาสมาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีปัจจัยการแข็งตัวของเลือดผิดปกติก่อนทำการหัตถการ⁽⁴⁴⁾

ระดับ prothrombin time/international normalized ratio (PT/INR) หรือ activated partial thromboplastin time (aPTT) เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่นิยมส่งตรวจก่อนทำการหัตถการ เพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก หากระดับ PT/INR หรือ aPTT มีค่ายาวกว่าปกติเล็กน้อย (slightly prolongation) ไม่แนะนำให้พลาสมาเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออก (ระดับน้ำหนักร่างกายอ้างอิง คุณภาพต่ำมาก)⁽⁶¹⁾ เนื่องจากค่า PT/INR หรือ aPTT เป็นการตรวจที่ไม่สามารถประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกได้อย่างถูกต้อง และไม่สัมพันธ์กับการสร้างลิ่มเลือดเพื่อหยุดภาวะเลือดออกในร่างกาย ปัจจุบันมีการตรวจที่สามารถใช้ประเมินการแข็งตัวของเลือดได้ดีกว่า PT และ aPTT และได้ผลรวดเร็ว ได้แก่ thromboelastography (TEG) และ rotational thromboelastometry (ROTEM) แต่ทั้งสองวิธีนี้ยังไม่เป็นที่แพร่หลายในประเทศไทยมากนัก เนื่องจากต้องมีเครื่องมือตรวจเฉพาะ และต้องเรียนรู้วิธีการแปลผลการตรวจจากเครื่อง เพื่อนำผลที่ได้ไปใช้ตัดสินใจให้ส่วนประกอบของเลือดชนิดพลาสมา^(62, 63)

การให้พลาสมาในผู้ป่วยที่ได้รับ massive transfusion protocol⁽⁴⁴⁾

Massive transfusion protocol ในผู้ใหญ่หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับเม็ดเลือดแดงมากกว่า 10 ถุง ภายในเวลา 4 ชั่วโมง หรือ 4 ถุงภายในเวลา 1 ชั่วโมง ปัจจุบันในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ที่มีผู้ป่วยที่เสียเลือดในปริมาณมากบ่อยครั้ง มักจะมีการกำหนด massive transfusion protocol เอาไว้ โดยมีการให้พลาสมาเป็นส่วนประกอบ (ระดับน้ำหนักร่างกายอ้างอิงคุณภาพปานกลาง)⁽⁶¹⁾ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับส่วนประกอบของเลือดทุกชนิดใกล้เคียงกับเลือดครบส่วน (whole blood) เป็นการป้องกันภาวะ dilutional coagulopathy โดยให้ส่วนประกอบของเลือดตามอัตราส่วน พลาสมา:เกล็ดเลือด:เม็ดเลือดแดง เท่ากับ 1:1:1 หรือ 1:1:2 โดยมีการศึกษา the prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT)⁽⁶⁴⁾ ทำการศึกษาผู้ป่วยผู้ใหญ่ในโรงพยาบาลที่มีศูนย์รับผู้ป่วยอุบัติเหตุ 10 โรงพยาบาล พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับอัตราส่วนพลาสมา:เม็ดเลือดแดงเท่ากับ 1:1 จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 6 ชั่วโมงมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ พลาสมา:เม็ดเลือด

แดง ในอัตราส่วนที่ต่ำกว่านี้ แต่อัตราการรอดชีวิตในระยะยาว ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้ยังมีการศึกษา the pragmatic randomized optimal platelet and plasma ratios (PROPPR)⁽¹⁾ ทำการศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ 680 คน ที่ประสบอุบัติเหตุ โดยสุ่มตัวอย่าง เป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ให้ผู้ป่วยได้รับส่วนประกอบของเลือดในอัตราส่วน พลาสมาต่อเกล็ดเลือดต่อเม็ดเลือดแดง เท่ากับ 1:1:1 ส่วนกลุ่มที่ 2 ให้รับส่วนประกอบของเลือด พลาสมาต่อเกล็ดเลือดต่อเม็ดเลือดแดง เท่ากับ 1:1:2 พบว่าทั้งสองกลุ่ม มีอัตราการรอดชีวิตที่ 24 ชั่วโมงและ 30 วัน ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การให้พลาสมาในผู้ป่วยวินิจฉัย thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)

โรค TTP เป็นโรคที่เกิดจากการขาด ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with thromboSpondin type I motifs, member 13) หรือที่เรียกว่า von Willebrand factor (vWF) cleaving protease ในภาวะปกติ ADAMTS13 ทำหน้าที่ตัด vWF multimer ที่มีขนาดใหญ่ให้สั้นลง เพื่อให้ vWF ทำงานได้ปกติ แต่ในภาวะที่ขาด ADAMTS13 ในร่างกายจึงมี vWF multimer ขนาดใหญ่ ก่อให้เกิดการกระตุ้นให้เกล็ดเลือดจับกลุ่มกัน เกิดเป็นลิ่มเลือดในหลอดเลือดขนาดเล็ก ส่งผลให้เกิดภาวะขาดเลือดในอวัยวะต่าง ๆ เช่น สมอง ไต เป็นต้น การรักษาหลักคือ การทำ therapeutic plasma exchange (TPE) ซึ่งเป็นการนำพลาสมาของผู้ป่วยออกจากร่างกาย แล้วเติมพลาสมาของคนปกติ ที่ประกอบไปด้วย ADAMTS13 ในระดับปกติเข้าไปในร่างกายผู้ป่วยหรือการให้พลาสมาแก่ผู้ป่วยเพื่อทดแทน ADAMTS13

การให้พลาสมาในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin เกินขนาดในบางสถานการณ์

จากข้อมูลการศึกษาและ clinical practice guideline หลายแห่งได้ให้คำแนะนำเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin เกินขนาด โดยให้หยุดยา หรือ/และ ให้วิตามินเค แล้วแต่ลักษณะอาการทางคลินิก ณ ขณะนั้น ดังตารางที่ 5⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾

ตารางที่ 5. วิธีการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin เกินขนาด⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾

International normalized ratio (INR)	วิธีการแก้ไข
ไม่มีอาการเลือดออก	
INR 3 - <4.5	ลดระดับยาหรือหยุดยา 1 dose แล้วเริ่มยาในระดับที่ลดลง
INR 4.5 - 9	ให้หยุดยา 1-2 dose แล้วเริ่มยาในระดับที่ลดลง
INR >9	ให้หยุดยาแล้วให้รับประทานวิตามินเค 2.5-5 มิลลิกรัม
มีอาการเลือดออก	
มีอาการเลือดออกไม่รุนแรง	ให้หยุดยาแล้วให้รับประทานวิตามินเค 2.5-5 มิลลิกรัม ร่วมกับแก้ไขภาวะเลือดออก พิจารณาให้วิตามินเคซ้ำหากเลือดออกไม่หยุด
มีอาการเลือดออกรุนแรง	ให้หยุดยาแล้วให้วิตามินเคชนิดฉีด 10 มิลลิกรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ร่วมกับพิจารณาให้ FFP หรือ prothrombin complex concentration (PCC)

International normalized ratio (INR)	วิธีการแก้ไข
ผู้ป่วยที่ต้องได้รับการผ่าตัด	
ผ่าตัดไม่ฉุกเฉิน	หยุดยา 5 วันก่อนผ่าตัดและเจาะระดับ INR ซ้ำก่อนผ่าตัด
ผ่าตัดฉุกเฉิน	ให้ FFP หรือ PCC ก่อนผ่าตัดและพิจารณาให้ซ้ำได้ทุก 6-12 ชั่วโมง หากระดับ INR ยังสูง หากต้องการให้ระดับ INR อยู่ในเกณฑ์ปกติ ต่อเนื่องนาน พิจารณาให้วิตามินเค 5-10 มิลลิกรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือให้แบบรับประทาน
ผ่าตัดที่สามารถรอได้ 6-12 ชั่วโมง	ให้วิตามินเค 5-10 มิลลิกรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือให้แบบรับประทาน

ส่วนคำแนะนำของ AABB⁽⁴⁴⁾ เสนอแนะให้ใช้ 4-factors prothrombin complex concentration (PCC) ในการทำให้ฤทธิ์ของ warfarin หดไปเป็นการรักษาหลัก เนื่องจากมีปริมาณ factor II, VII, IX, X ในปริมาณสูงเช่นเดียวกับปริมาณของ protein C และ protein S โดยมีการศึกษา 2 การศึกษาที่เป็น randomized controlled trial สนับสนุนว่า prothrombin complex concentration (PCC) ทำให้ฤทธิ์ของ warfarin หดไปได้เร็วกว่าและห้ามเลือดออกได้ดีกว่าการให้พลาสมา^(69, 70) ข้อดีของ PCC คือผ่านขั้นตอน viral inactivation ทำให้ลดความเสี่ยงจากการติดเชื้อและพบปฏิกิริยาจากการได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือดน้อย เมื่อเทียบกับการให้ FFP ข้อเสียของ PCC คือมีราคาสูงกว่า ซึ่งอาจจะเป็นข้อที่ต้องพิจารณาตามบริบทของแต่ละโรงพยาบาลในการตัดสินใจให้ PCC

การให้ FFP ให้ในปริมาณ 10-20 มล. ต่ออีกโกลรัม โดยการให้ในปริมาณเท่านี้จะสามารถเพิ่มปริมาณโปรตีนที่เป็นปัจจัยการแข็งตัวของเลือดได้ประมาณร้อยละ 20 หลังจากให้ทันที แต่หลังจากนั้นปริมาณปัจจัยการแข็งตัวของเลือดจะค่อย ๆ ลดลง ตามค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดแต่ละชนิด ดังตารางที่ 6 ดังนั้นหากผู้ป่วยขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือดชนิดใด ความถี่ในการให้ FFP ต้องพิจารณาจากค่าครึ่งชีวิต ของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดนั้นๆ ด้วย หากมีข้อจำกัดที่ผู้ป่วยไม่สามารถได้รับสารน้ำในปริมาณมาก ๆ ได้ สามารถพิจารณาให้ factor concentrate แทนการให้ FFP

ตารางที่ 6. ค่าครึ่งชีวิตของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด⁽⁷¹⁾

Factor	ค่าครึ่งชีวิต	ปริมาณ factor ที่เพียงพอต่อการหยุดเลือดออก (ร้อยละ)	ความผิดปกติของ PT, aPTT กรณีขาด factor
I	3-6 วัน	12-50	PT และ aPTT ยาวผิดปกติ
II	2-5 วัน	10-25	PT และ aPTT ยาวผิดปกติ
V	5-36 ชั่วโมง	10-30	PT และ aPTT ยาวผิดปกติ
VII	2-5 ชั่วโมง	>10	PT ยาวผิดปกติ
VIII	8-12 ชั่วโมง	30-40	PTT ยาวผิดปกติ

Factor	ค่าครึ่งชีวิต	ปริมาณ factor ที่เพียงพอต่อการหยุดเลือดออก (ร้อยละ)	ความผิดปกติของ PT, aPTT กรณีขาด factor
IX	18-24 ชั่วโมง	15-40	PTT ยาวผิดปกติ
X	20-42 ชั่วโมง	10-40	PTT ยาวผิดปกติ
XI	40-80 ชั่วโมง	20-30	PTT ยาวผิดปกติ
XIII	12 วัน	<5	ไม่พบความผิดปกติของ PT และ aPTT

การให้ cryoprecipitate (CPP)

CPP คือส่วนประกอบของเลือดที่เตรียมจากการนำ FFP มาละลายที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส จากนั้นนำมาปั่นแล้วปั่นแยกส่วนพลาสมาออกไปเหลือตะกอน CPP แล้วนำ CPP กลับมาแช่แข็งที่อุณหภูมิต่ำกว่า -18 องศาเซลเซียส จะมีอายุ 1 ปี ปริมาณของ CPP ต่อถุงประมาณ < 15 mL โดยใน CPP ประกอบไปด้วย factor VIII, factor XIII, fibrinogen, fibronectin และ von Willebrand factor ตามมาตรฐานต้องมีปริมาณ factor VIII มากกว่าหรือเท่ากับ 70 IU ต่อหน่วยและ fibrinogen มากกว่าหรือเท่ากับ 140 mg ต่อหน่วย⁽⁶⁰⁾ การพิจารณาให้ CPP ไม่จำเป็นต้องคำนึงถึงหมู่เลือด ABO และ Rh เนื่องจากปริมาณพลาสมาในถุง CPP มีปริมาณน้อย ทำให้ปริมาณ anti-A, anti-B จะมีปริมาณน้อยเช่นกัน⁽⁷²⁾ ก่อนนำไปใช้ธนาคารเลือดจะทำการรวม CPP ที่อยู่ในสภาพแช่แข็งให้เป็นของเหลวใน waterbath ที่อุณหภูมิ 30-37 องศาเซลเซียส ที่ธนาคารเลือดโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จะทำการรวม CPP จากถุงเล็กหลายถุงให้เป็น 1 ถุงใหญ่ด้วยวิธี open system เพื่อความสะดวกในการนำไปให้แก่ผู้ป่วย หลังจากละลายควรใช้ทันที เนื่องจากปริมาณ factor VIII จะลดลงในอัตราประมาณร้อยละ 10 เมื่อเวลาผ่านไป 2 ชั่วโมง และร้อยละ 20 เมื่อเวลาผ่านไป 4 ชั่วโมง⁽⁷³⁾ หากละลายแล้วไม่สามารถใช้ได้ทันที ควรเก็บที่อุณหภูมิ 20-24 องศาเซลเซียส จะมีอายุ 4 ชั่วโมงหากรวมถุงด้วยวิธี open system

ข้อบ่งชี้การให้ cryoprecipitate (CPP)

1. รักษาผู้ป่วย inherited coagulopathies
 - A. Von Willebrand disease สามารถใช้ cryoprecipitate เป็น second line therapy เนื่องจากปัจจุบันมี factor concentrate
 - B. Factor VIII deficiency (Hemophilia A) สามารถใช้ cryoprecipitate เป็น second line therapy เนื่องจากปัจจุบันมี factor concentrate
 - C. Congenital Factor XIII deficiency
 - D. Congenital hypofibrinogenemia/dysfibrinogenemia
2. รักษาผู้ป่วย acquired coagulopathies
 - A. ผู้ป่วย disseminated intravascular coagulation เพื่อทดแทน fibrinogen หลังจากผู้ป่วยได้รับ FFP ไปแล้วและยังมีระดับ fibrinogen ต่ำ
 - B. ผู้ป่วยที่ได้รับ massive blood transfusion สามารถให้ CPP เพื่อให้ผู้ป่วยมีระดับ fibrinogen

ที่เพียงพอที่ช่วยหยุดเลือดออก

C. ผู้ป่วย uremia ที่มีภาวะเลือดออกและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการล้างไตหรือยา desmopressin

D. ผู้ป่วย hyperfibrinolysis ที่มีภาวะเลือดออก

การให้ CPP เพื่อทดแทน fibrinogen คำนวณจาก 1 ถุง สามารถเพิ่มระดับของ fibrinogen ได้ 5-10 mg/dL หรือคำนวณโดยใช้ปริมาณ 0.2 unit ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม

เอกสารอ้างอิง

1. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al.; PROPPR Study Group. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313(5):471-82.
2. Butler FK, Holcomb JB, Schreiber MA, et al. Fluid Resuscitation for Hemorrhagic Shock in Tactical Combat Casualty Care: TCCC Guidelines Change 14-01--2 June 2014. *J Spec Oper Med* 2014;14(3):13-38.
3. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical practice guidelines from the AABB: red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA* 2016;316:2025-35
4. Carson JL, Triulzi DJ, Ness PM. Indications for and Adverse Effects of Red-Cell Transfusion. *N Engl J Med* 2017;377(13):1261-1272.
5. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical practice guidelines from the AABB: red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA* 2016;316:2025-35
6. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology* 2015;122:241-75.
7. Patient blood management guidelines. Lyneham, ACT: National Blood Authority Australia, 2012 (<http://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>).
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2:279-335.
9. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10(10)
10. Federowicz I, Barrett BB, Andersen JW, et al. Characterization of reactions after transfusion of cellular blood components that are white cell reduced before storage. *Transfusion*. 1996;36(1):21-8.
11. Popovsky MA, Audet AM, Andrzejewski C Jr. Transfusion-associated circulatory overload in orthopedic surgery patients: a multi-institutional study. *Immunohematology* 1996;12(2):87-9.
12. Clifford L, Jia Q, Yadav H, et al. Characterizing the epidemiology of perioperative transfusion-associated circulatory overload. *Anesthesiology* 2015;122(1):21-8.
13. DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC, et al. Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 2014;371(8):699-710.
14. Sanguis Study Group. Use of blood products for elective surgery in 43 European hospitals. *Transfus Med* 1994;4(4):251-268.
15. Zou S, Dorsey KA, Notari EP, et al. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections among United States blood donors since the introduction of nucleic acid testing. *Transfusion* 2010;50(7):1495-504.

16. Stramer SL, Notari EP, Krysztof DE, Dodd RY. Hepatitis B virus testing by minipool nucleic acid testing: does it improve blood safety? *Transfusion* 2013;53(10, pt 2):2449-58.
17. US Food and Drug Administration. Transfusion/donation fatalities: notification process for transfusion related fatalities and donation related deaths. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/>. Accessed August 1, 2016.
18. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Eng J Med* 1999;340:409-17.
19. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al; TRISS Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1381-91.
20. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Eng J Med* 2011;365:2453-62.
21. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion* 1999;39(10):1070-7.
22. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(14):1559-67.
23. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, Reeves BC; TITRe2 Investigators. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015;372(11):997-1008.
24. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, et al. TRICS Investigators and Perioperative Anesthesia Clinical Trials Group. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Eng J Med* 2017;377(22):2133-44.
25. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, et al.; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-6.
26. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328(7454):1490.
27. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J* 2013;165(6):964-71.e1.
28. Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, et al. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). *Am J Cardio* 2011;108(8):1108-11.
29. Valles J, Santos MT, Aznar J, et al. Erythrocytes metabolically enhance collagen-induced platelet responsiveness via increased thromboxane production, adenosine diphosphate release, and recruitment. *Blood* 1991;78(1):154-62.
30. Escolar G, Garrido M, Mazzara R, Castillo R, Ordinas A. Experimental basis for the use of red cell transfusion in the management of anemic-thrombocytopenic patients. *Transfusion* 1988;28(5):406-11.
31. Blajchman MA, Bordin JO, Bardossy L, Heddle NM. The contribution of the haematocrit to thrombocytopenic bleeding in experimental animals. *Br J Haematol* 1994;86(2):347-50.
32. Fergusson DA, Hebert P, Hogan DL, et al. Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: The ARIPI randomized trial. *JAMA* 2012;308:1443-51.
33. Lacroix J, Hebert PC, Fergusson DA, et al. Age of transfused blood in critically ill adults. *N Engl J Med* 2015; 372:1410-18.
34. Cooper DJ, McQuilten ZK, Nichol A, et al. TRANSFUSE Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Age of red cells for transfusion and outcomes in critically ill adults. *N Engl J Med* 2017;377:1858-67.
35. Steiner ME, Ness PM, Assmann SF, et al. Effects of red-cell storage duration on patients undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015;372:1419-29.

36. Dhabangi A, Ainomugisha B, Cserti-Gazdewich C, et al. Effect of transfusion of Red Blood Cells with longer vs shorter storage duration on elevated blood lactate levels in children with severe anemia. *JAMA* 2015;314:2514-23.
37. Heddle NM, Cook RJ, Arnold DM, et al. Effect of short-term vs. long-term blood storage on mortality after transfusion. *N Eng J Med* 2016;375:1937-45.
38. Cid J, Yazer MH, Lozano M. Platelet transfusion and respecting patient D type. *Curr Opin Hematol*. 2015 Nov;22(6):540-6.
39. Bejrachandra S. Platelet Additive Solutions (PAS). *J Hematol Transfus Med* 2016;26:175-8.
40. Pieter F, van der Meer, de Korte D. Platelet additive solutions: A review of the latest developments and their clinical implications. *Transfus Med Hemother* 2018;45:98-102
41. Rhenen D, Gulliksson H, Cazenave JP, Pamphilon D, Ljungman P, Klurter H, et al. Transfusion of pooled buffy coat platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment: the euroSPRITE trial. *Trans Med* 2003;101:2426-33.
42. Dumont LJ, Papari M, Aronson CA, Dumont DF. Whole blood collection and component processing. In: Fung MK, Grossman BJ, Hilyer CD, Westhoff CM, editors. Technical manual. 18th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Bank;2014. p.135-66
43. Red Cell Components. 2017. In: Guideto the preparation, Use and Quality Assurance of Blood components [Internet]. The European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare of The Council of Europe. 19th [289-324].
44. Nadine Shehata, Yunchuan Delores Mo. Hemotherapy decisions and their outcomes. In: Claudia S. Cohn, Meghan Delaney, Susan T. Johnson, Louis M. Katz, editors. Technical manual. 20th ed. Bethesda (MD): American Association of Blood Banks;2020. p.561-64.
45. Baharoglu MI, Cordonnier C, Salman RA, et al. Platelet transfusion versus standard of care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): A randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:2605-13.
46. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: A clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015;162:205-13.
47. Wandt H, Frank M, Ehninger G, et al. Safety and cost effectiveness of a $10 \times 10^9/L$ trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional $20 \times 10^9/L$ trigger: A prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1998;91:3601-6.
48. Slichter SJ, Harker LA. Thrombocytopenia: Mechanisms and management of defects in platelet production. *Clin Haematol* 1978;7:523-39.
49. Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS, et al. Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10,000/microL versus 20,000/microL. *J Clin Oncol* 1997;15:1143-9
50. Rebulli P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *N Eng J Med* 1997;337:1870-5.
51. Zumberg MS, del Rosario MLU, Nejame CF, et al. A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hematopoietic stem cell transplant recipients: 10,000/L versus 20,000/microL trigger. *Bio Blood Marrow Transplant* 2002;8:569-76.
52. Gmur J, Burger J, Schanz U, et al. Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. *Lancet* 1991;338:1223-6.
53. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, et al. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: An open-label, multicentre, randomised

study. *Lancet* 2012;380:1309-16.

54. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Llewelyn CA, Murphy MF, Wood EM; TOPPS Study Investigators. Impact of prophylactic platelet transfusions on bleeding events in patients with hematologic malignancies: a subgroup analysis of a randomized trial. *Transfusion* 2014;54(10):2385-93.

55. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, Kahan BC, et al.; TOPPS Investigators. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2013;368(19):1771-80.

56. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, McCullough J, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med* 2010;362(7):600-13.

57. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, Hume H, et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(3):283-99.

58. Heal J, Rowe J, McMican A, et al. The role of ABO matching in platelet transfusion. *Eur J Haematol* 1993;50:110-7.

59. Carr R, Hutton J, Jenkins J, et al. Transfusion of ABO-mismatched platelets leads to early platelet refractoriness. *Br J Haematol* 1990;75:408-13.

60. Charoonruangrit U. Blood and Blood components. In: Chiewsilp P, editor. *The Appropriate Use of Blood and Blood components, Physician Handbook*. 1st ed. Bangkok, Thailand: National Blood Centre, Thai Red Cross Society;2011.

61. Roback JD, Caldwell S, Carson J, Davenport R, et al.; American Society of Anesthesiology; American Society of Hematology. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion* 2010;50(6):1227-39.

62. Holland LL, Foster TM, Marlar RA, Brooks JP. Fresh frozen plasma is ineffective for correcting minimally elevated international normalized ratios. *Transfusion* 2005;45(7):1234-5.

63. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006;46(8):1279-85.

64. Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, et al.; PROMMTT Study Group. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA Surg* 2013;148(2):127-36.

65. Patriquin C, Crowther M. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with vitamin K. *Expert Rev Hematol* 2011;4(6):657-65; quiz 666-7.

66. Wigle P, Hein B, Bernheisel CR. Anticoagulation: Updated Guidelines for Outpatient Management. *Am Fam Physician* 2019;100(7):426-34.

67. Yates SG, Sarode R. New strategies for effective treatment of vitamin K antagonist-associated bleeding. *J Thromb Haemost* 2015;13 Suppl 1:S180-6.

68. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S.

69. Sarode R, Milling TJ, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: A randomized, plasma-controlled, Phase IIIb study. *Circulation* 2013;128:1234-43.

70. Goldstein IN, RefaaiMA, MillingTJ Jr, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: A phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2015;385:2077-87.

71. Nester T, Jain S, Poisson J. Hemotherapy Decisions and Their Outcomes. In: Fung MK, Grossman BJ, Hilyer CD, Westhoff CM, editors. *Technical Manual*. 18th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Bank; 2014.

72. Smith JK, Bowell PJ, Bidwell E, Gunson HH. Anti-A haemagglutinins in factor VIII concentrates. *J Clin Pathol*. 1980;33(10):954-7.
73. Pesquera-Lepatan LM, Hernandez FG, Lim RD, Chua MN. Thawed cryoprecipitate stored for 6 h at room temperature: a potential alternative to factor VIII concentrate for continuous infusion. *Haemophilia* 2004; 10(6):684-8.