

บทบรรณาธิการ

Leucodepletion Revisit

พิมพ์พรณ กิจพ่อค้า

หน่วยคลังเลือด ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

Blood component ส่วนใหญ่จะมีเม็ดโลหิตขาวปนอยู่ในจำนวนที่แตกต่างกัน ใน cellular component จะมีประมาณ 10^7 - 10^9 และ plasma component จะมีประมาณ 10^6 - 10^7 ต่อ 1 ยูนิต¹ การที่มีเม็ดโลหิตขาวอยู่ใน blood component จะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้หลายอย่างเมื่อให้เลือดแก่ผู้ป่วย ได้แก่การเกิดภาวะหนาวสั่นและมีไข้ระหว่างผู้ป่วยได้รับโลหิต (febrile nonhemolytic transfusion reaction)^{2,3} มีภาวะกระตุ้นให้เกิดแอนติบอดีต่อเม็ดโลหิตขาว (HLA alloimmunization)^{2,3} และอาจทำให้การรักษาดูแลโดยการให้ platelet ติดต่อกันเป็นระยะเวลานานไม่ได้ผล จำนวนของ platelet หลังได้รับ platelet concentrate ไม่ขึ้นถึงระดับที่จะหยุดภาวะเลือดออกในผู้ป่วย เนื่องจากมีการทำลาย platelet โดย HLA antibody ที่มีอยู่ในผู้ป่วยเรียกว่าเกิดภาวะ platelet refractoriness^{2,3} นอกจากนี้อาจทำให้ผู้ป่วยได้รับเชื้อไวรัสบางชนิดซึ่งอยู่ในเม็ดโลหิตขาวได้แก่ Cytomegalovirus (CMV) Human T-cell lymphotropic virus (HTLV) และ Epstein Barr virus (EBV)^{2,4}

ในปัจจุบันจึงมีการปรับปรุงวิธีการเตรียมโลหิตให้มีจำนวนเม็ดโลหิตขาวเหลือใน blood component ให้น้อยที่สุด เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการให้โลหิตแก่ผู้ป่วย เรียกว่าทำ leucodepletion ตามมาตรฐานของประเทศสหรัฐอเมริกา⁵ leucodepleted blood ต้องมีจำนวนเม็ดโลหิตขาวใน red blood cell และ platelet concentrate น้อยกว่า 5×10^6 ในขณะที่มาตรฐานของยุโรป⁶ กำหนดให้มีจำนวนเม็ดโลหิตขาวในถุงต่ำกว่าคือน้อยกว่า 1×10^6 การเตรียมให้ได้ leucodepleted blood

ที่มีจำนวนเม็ดโลหิตขาวต่ำมากแบบนี้ทำได้โดย 2 วิธีเท่านั้นคือใช้ชุดกรองเม็ดโลหิตขาว (leucocyte reduction filter) กรองเม็ดโลหิตขาวจากถุง blood component ใช้ในการเตรียมได้ทั้ง red cell และ platelet concentrate วิธีนี้สามารถลดจำนวนเม็ดโลหิตขาวได้ถึง $3-5 \log_{10}$ (99.9-99.999%) โดยใช้หลักการ adhesion หรือ mechanical sieving ของเม็ดโลหิตขาวบนแผ่นกรอง⁷ ส่วนอีกวิธีหนึ่งใช้เตรียมได้เฉพาะ platelet concentrate ได้แก่การเตรียม single donor platelet โดยเครื่อง cell separator ของบางบริษัทซึ่งสามารถเก็บ platelet โดยมีเม็ดโลหิตขาวปนน้อยกว่า 1×10^6 ได้ ส่วนวิธีอื่นซึ่งเป็นวิธีเดิมที่เตรียมกันได้แก่วิธี centrifugation freeze/thawing และ washing สามารถลดจำนวนเม็ดโลหิตขาวได้เพียงร้อยละ 70-95 เท่านั้น⁸ ไม่ถึงระดับการทำ leucodepletion

สิ่งที่ควรพิจารณาในการทำ leucodepletion มี 2 อย่างคือ การกำหนดนโยบายเลือกประเภทของผู้ป่วยที่จะได้รับ leucodepleted blood และวิธีการทำ leucodepletion ในปัจจุบันการกำหนดนโยบายทำ leucodepletion มี 2 แบบคือแบบ universal leucodepletion ซึ่งหมายถึงทำในโลหิตทุกยูนิต เพื่อให้แก่ผู้ป่วยทุกคน และแบบ selective leucodepletion คือเลือกทำ leucodepletion ในโลหิตบางส่วน ไม่ทำทุกยูนิต เพื่อให้แก่ผู้ป่วยบางกลุ่มซึ่งมีความจำเป็นต้องได้รับเฉพาะ leucodepleted blood เท่านั้น ประเทศส่วนใหญ่ในยุโรปและแคนาดาเลือกทำทุกยูนิต ส่วนในสหรัฐอเมริกายังเป็นแบบ selective leucodepletion⁸

วิธีการทำ leucodepletion โดยการกรองเม็ดโลหิตขาวทำได้ 2 แบบ คือ การกรองก่อนเก็บ blood component ในตู้เก็บเลือด (Prestorage filtration) และการกรองหลังการเก็บเลือด เมื่อผู้ป่วยต้องการใช้เลือด นำ blood component จากตู้เก็บเลือดมากรองเม็ดโลหิตขาวก่อนให้แก่ผู้ป่วย (Poststorage filtration) ซึ่งอาจทำได้ทั้งในคลังเลือดก่อนจ่ายเลือดไปให้ผู้ป่วยหรือกรองข้างเตียงผู้ป่วยขณะให้ blood component แก่ผู้ป่วย (bedside filtration) จากการศึกษาศึกษา^{5,8-11} พบว่าวิธี prestorage filtration ซึ่งเป็นการกรองหลังเจาะเลือดจากผู้บริจาคไม่เกิน 2-12 ชั่วโมง ก่อนนำไปเก็บในตู้เก็บเลือด เป็นวิธีที่ดีที่สุด เนื่องจากการกำจัดเอาเม็ดโลหิตขาวออกไปก่อนที่จะมี cell fragmentation ซึ่งจะนำไปสู่การหลั่งของ cytokines ทำให้เกิด febrile nonhemolytic transfusion reaction และ HLA alloimmunization ในผู้ป่วยได้ หากใช้วิธี poststorage filtration จะให้ผลไม่ดีเท่า เนื่องจากอาจมี leucocyte fragment และ cytokines ซึ่งเกิดขึ้นระหว่างการเก็บเหลืออยู่ใน blood component หลังกรอง ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้ ข้อดีอีกประการหนึ่งของการกรองแบบ prestorage filtration คือ หากมี bacteria หรือ virus ปนอยู่ใน blood component ถ้าทิ้งไว้ประมาณ 2-12 ชั่วโมง จะมี phagocytosis ของเม็ดโลหิตขาว เอา virus และ bacteria เข้าไปในเซลล์ เมื่อกรองเม็ดโลหิตขาวก่อนเก็บจะช่วยลดความเสี่ยงของการติดเชื้อ bacteria และ virus บางชนิดได้ แต่หากกรองแบบ poststorage filtration ระหว่างการเก็บจะมี fragmentation of cell membrane ทำให้ intracellular virus และ bacteria ออกมาใน blood component และยังคงอยู่ใน blood component หลังการกรอง การกรองแบบ prestorage filtration ทำได้โดยใช้ชุดของ ถุงเลือดที่มี closed system in-line filter ติดมาในชุดหรืออาจใช้ชุดกรองเม็ดโลหิตขาวมาเชื่อมต่อกับถุงเลือด โดยใช้ sterile connecting device ข้อเสียอย่างเดียวของการเลือกกรองแบบนี้คือ หากไม่มีผู้ป่วย

ใช้ prestorage filtered blood และเลือดหมดอายุ หน่วยงานจะขาดทุนมากขึ้นเนื่องจากเสียค่าชุดกรองเม็ดโลหิตขาวเพิ่มขึ้นจากค่าถุงเลือด

การกรองแบบ bed side filtration เป็นวิธีที่ไม่นิยมใช้^{10,11} เนื่องจากมีข้อเสียหลายประการได้แก่ มีโอกาสเกิด filter failure ได้ง่ายเพราะเป็นการกรองบนหอผู้ป่วยหลายแห่ง ใช้บุคลากรหลายคนอาจไม่มีความชำนาญเท่าเจ้าหน้าที่คลังเลือด flow rate ของเลือดที่ไหลช้าขณะให้แก่ผู้ป่วย และอุณหภูมิ บนหอผู้ป่วยที่ไม่มีการควบคุมอุณหภูมิให้เย็นและคงที่ได้เท่าคลังเลือด จะทำให้ประสิทธิภาพในการกรองไม่ดีเท่าการกรองในคลังเลือด⁵ และข้อสำคัญที่สุดคือ การกรองแบบ bed side filtration ไม่สามารถทำ quality control ของ leucodepleted blood ได้ หากเป็นการกรองในคลังเลือด ต้องมีการควบคุมคุณภาพให้เป็นไปตามมาตรฐานคือจำนวนเม็ดโลหิตขาวต้องมีน้อยกว่า 5 หรือ 1×10^6 โดยมี red cell หรือ platelet เหลืออยู่เกินร้อยละ 85 หลังการกรองในร้อยละ 100 ของ blood component ที่นำมาตรวจ วิธีที่ใช้ในการตรวจนับเม็ดโลหิตขาวต้องใช้วิธีที่มีความไวมากโดยตรวจได้ 1 เซลล์/uL ซึ่งอาจใช้วิธี Flow cytometric method หรือใช้ large volume hemocytometer (Nageotte chamber) ข้อควรระวังอีกประการหนึ่งของการกรองแบบ bed side filtration คือ มีรายงานการเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยเมื่อได้รับเลือดที่กรองเฉพาะแบบ bed side filtration^{8,12} อาการดังกล่าวได้แก่ hypotension facial flushing abdominal pain nausea respiratory distress โดยเกิดภายใน 1 ชั่วโมง หลังเริ่มให้โลหิต เกิดขึ้นในการให้ platelet มากกว่า red cell สาเหตุเนื่องจากการกรองจะกระตุ้น kallikrein system มีการหลั่งของสาร bradykinin ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น potent vasodilator ทำให้เกิดอาการดังกล่าว หากเป็นการกรองแบบ prestorage หรือ poststorage filtration ที่คลังเลือด จะมีเวลาพอที่จะเกิด bradykinin inactivation ในโลหิตก่อนให้แก่ผู้ป่วย

ทำให้ไม่เกิดอาการ แต่หากให้โลหิตโดยกรองแบบ bedside filtration จะทำให้เกิดอาการได้ ภาวะแทรกซ้อนชนิดนี้จะมีรุนแรงมากขึ้นในรายที่ผู้ป่วยหรือผู้บริจาคโลหิตที่ได้รับยาที่มี angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor เพราะจะทำให้มีระดับของ bradykinin ในปริมาณที่สูงมาก และสามารถพบได้ในการใช้ bedside filter ทั้งชนิด negatively charged และ positively charged filter

ข้อบ่งชี้ของ leucodepleted blood ซึ่งเป็นที่ยอมรับกัน ได้แก่ ลดความเสี่ยงของการเกิด febrile non-hemolytic transfusion reaction HLA-alloimmunization platelet refractoriness และการติดเชื้อ CMV จากการได้รับเลือด^{1,11,13,14} สำหรับข้อบ่งชี้อื่นซึ่งยังไม่มีรายงานการศึกษาที่สรุปแน่ชัดว่า leucodepleted blood จะมีประโยชน์ในการรักษาอย่างชัดเจนได้แก่ ลดความเสี่ยงของการเกิด viral reactivation¹⁵, transfusion associated acute lung injury¹³, bacterial sepsis¹³, posttransfusion HTLV EBV¹⁶, และ vCJD¹³

โดยสรุป เม็ดโลหิตขาวที่ปนใน blood component ก่อให้เกิดผลแทรกซ้อนแก่ผู้ป่วยที่ได้รับเลือด จึงควรมีการทำ leucodepletion ในโลหิตก่อนให้แก่ผู้ป่วย ซึ่งอาจทำเป็น universal หรือ selective leucodepletion วิธีที่ให้ผลดีที่สุดสำหรับการเตรียม leucodepleted red cell และ platelet จาก whole blood collection คือ prestorage filtration ส่วน leucodepleted platelet อาจเตรียมได้อีกวิธีหนึ่งโดยเตรียมเป็น single donor platelet จากเครื่อง cell separator บางบริษัทหรือบางรุ่นเป็น in-process leucodepleted single donor platelet

เอกสารอ้างอิง

1. Brecher ME, ed. *Technical Manual*, 15th edition. Bethesda, MD : American Association of Blood Bank, 2005.
2. Bordin JO, Heddle NM, Blajchman MA. *Biologic effects of leukocytes present in transfused cellular blood products*. *Blood* 1994;84:1703-21.
3. Dzik WH, Anderson JK, O' Neill EM, et al. A prospective, randomized clinical trial of universal WBC reduction. *Transfusion* 2002;42:1114-22.
4. Roself SD, ed. *Pediatric Transfusion : A Physician's Handbook*. Bethesda, MD. American Association of Blood Bank, 2003.
5. Menitove JE, ed. *Standards for Blood Bank and Transfusion Services*, 19th edition. Bethesda, MD. American Association of Blood Bank, 1999.
6. Council of Europe : *Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components*, 7th edition, 2001.
7. Pietersz RNI, van der Meer PF, Seghatchian MJ. Update on Leucocyte Depletion of Blood Component by Filtration. *Transfusion Science* 1998;19:321-8.
8. Miller JP. Leukocyte-Reduced and Cytomegalovirus-Reduced-Risk Blood component. In : Mintz PD, ed. *Transfusion Therapy : Clinical Principles and Practice*, 2nd edition. Bethesda, MD. American Association of Blood Bank, 2005:541-64.
9. Kavemeier KG, ed. *Quality Control : A Component of Process Control in Blood Banking and Transfusion Medicine*. Bethesda, MD. American Association of Blood Bank, 1999.
10. Triulizi DJ, ed. *Blood Transfusion Therapy : A physician's Handbook*. Bethesda, MD. American Association of Blood Bank, 2002.
11. British Committee for Standards in Haematology, *Blood Transfusion Task Force : Guidelines on the Clinical Use of Leucocyte-depleted Blood Components*. *Transfusion Medicine* 1998;8:59-71.
12. Food and Drug Administration, Department of Health & Human Services. Hypotension and Bedside Leukocyte Reduction Filters (letter). In : Angchaisuksiri P, Sansanakul W, Pintadit P, eds. *Proceedings WFH*

- Precongress Symposium on Blood Component Therapy. Bangkok : Noble Publisher, 1999.*
13. Ratko TA, Cummings JP, Oberman HA, et al. Evidence-based recommendations for the use of WBC-reduced cellular blood components. *Transfusion* 2001;41:1310-9.
 14. Nightingale SD. Universal WBC reduction, a conference report. *Transfusion* 2001;41:1306-9.
 15. Collier AC, Kalish LA, Busch MP, et al. Leukocyte-reduced red blood cell transfusion in patients with anemia and HIV infection : The viral activation transfusion study : a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1592-601.
 16. Dzik S, Aubuchon J, Jeffries L, et al. Leukocyte reduction of blood component : public policy and new technology. *Transfus Med Rev* 2000;14:34-52.