

## ย่อวารสาร

# The Contribution of Platelets in the Production of Cryoprecipitates for Use in A Fibrin Glue

G. Rock, D. Neurath, M. Lu, A. Alharbi & M. Freeman. *Vox Sanguinis* October 2006;91 :252

ในปัจจุบันมีการนำ cryoprecipitate ไปใช้ในการผลิต fibrin glue กันอย่างกว้างขวางและยังอาจมีการเติม platelet ลงไปเพื่อช่วยในการออกฤทธิ์

การทดสอบประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ดังกล่าวจึงเริ่มต้นตั้งแต่การเจาะเก็บพลาสมาสด (fresh plasma) โดยวิธี apheresis จากผู้บริจาครายเดียวซึ่งจะได้ platelet - rich plasma (PRP) หรือ platelet poor plasma (PPP) ปริมาณ 250 มิลลิลิตร (n = 12) จากนั้นนำมาปั่นแยกได้ cryoprecipitate โดยกรรมวิธีตามมาตรฐานของ American Association of Blood Bank (AABB) แล้วนำมาละลายให้ได้ปริมาตร 8 มิลลิลิตร ทำการวิเคราะห์ความสามารถในการจับตัวเป็นลิ่ม (clot) โดยใช้ Thromboelastogram พบว่าปริมาณโปรตีนใน fibrin glue ที่ผลิตจากทั้ง PRP และ PPP นั้นมีความใกล้เคียงกัน ปริมาณ fibrinogen, factor VIII และ von Willebrand factor ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ กล่าวคือ ค่า fibrinogen ใน fibrin glue ที่ได้จาก PRP =  $399 \pm 215$  มิลลิกรัม และ PPP =  $475 \pm 220$  มิลลิกรัม ค่า factor VIII ที่ได้จาก PRP =  $175 \pm 70$  IU และ PPP =  $186 \pm 67$  IU และค่า von Willebrand factor จาก PRP

=  $221 \pm 88$  IU และจาก PPP =  $260 \pm 104$  IU เมื่อมีการเติม platelet ลงไปใน plasma พบว่าความเข้มข้นของ platelet - derived growth factor จะสูงขึ้น ความสามารถในการจับเป็นลิ่มซึ่งทำการวิเคราะห์โดยใช้ Thromboelastogram มีความแตกต่างกันเล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ อัตราการจับตัวเป็นลิ่มของ PRP = 3.8 และของ PPP = 2.3 และความแข็งแรงในการจับเป็นลิ่มซึ่งวัดออกมาเป็นค่า Maximal Amplitude (MA) ของ PRP = 56.6 มิลลิเมตร และของ PPP = 63.4 มิลลิเมตร

กล่าวโดยสรุป platelet ไม่สามารถเพิ่มความเข้มข้นของส่วนประกอบต่างๆ ใน cryoprecipitate แต่สามารถเพิ่มระดับของ platelet - derived growth factor ได้ นอกจากนี้ประโยชน์ของการใช้ PRP มาผลิต fibrin glue คือสามารถช่วยในการเจริญของเนื้อเยื่อที่เกิดขึ้นใหม่ได้

**ตรีงตรา สีสารังสรรค์**

**ฝ่ายควบคุมคุณภาพ**

**ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย**

## ย่อวารสาร

## Treatment-related Risk Factors of Inhibitor Development in Previously Untreated Patients with Hemophilia A: The CANAL Cohort Study

Samantha C. Gouw,<sup>1,2</sup> Johanna G. van der Bom,<sup>3</sup> and H. Marijke van den Berg,<sup>1</sup> for the CANAL Study group. *Blood*. 2007;109:4648-4654

ผู้ป่วยฮีโมฟีเลียเอชนิดรุนแรงจะเกิดสารต้านแฟคเตอร์ร่วมด้วยร้อยละ 25 ซึ่งเกิดหลังการรักษาทดแทนด้วยปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ในผู้ป่วยที่มีสารต้านแฟคเตอร์ระดับสูง จะมีความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรง ต้องได้รับการรักษาที่ยุ่งยากและมีค่าใช้จ่ายสูง

**วัตถุประสงค์ของการศึกษา** เพื่อศึกษาหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดสารต้านแฟคเตอร์

**รูปแบบการศึกษา** ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอ ชนิดรุนแรงที่เกิดในปี ค.ศ. 1990-2000 จำนวน 366 คน และติดตามจนผู้ป่วยได้รับแฟคเตอร์ VIII (FVIII) ทดแทนไปแล้วเป็นจำนวนวัน 50 วัน (exposure day) หรือตรวจพบมีสารต้านแฟคเตอร์ โดยพิจารณาจากการตรวจพบว่ามีสารต้านแฟคเตอร์อย่างน้อย 2 ครั้งร่วมกับระดับแฟคเตอร์เพิ่มขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 66 จากปริมาณที่คำนวณได้ ถ้าระดับสารต้านแฟคเตอร์มากกว่าหรือเท่ากับ 5 BU/mL จะจัดอยู่ในกลุ่มที่มีสารต้านแฟคเตอร์ระดับสูง

**การวิเคราะห์ข้อมูล** ครั้งหนึ่งพบสารต้านแฟคเตอร์ภายในวันที่ 15 ของการได้รับ FVIII (exposure day) และอีกครึ่งหนึ่งอุบัติการณ์ของการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ลดลงอย่างรวดเร็ว จนในวันที่ได้รับ FVIII วันที่ 50 จะต่ำกว่าร้อยละ 1

ปัจจัยที่ศึกษาว่ามีผลต่อการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ชนิดคงที่ ได้แก่ ระดับ FVIII, เชื้อชาติ, ประวัติการมีสาร

ต้านแฟคเตอร์ในครอบครัว, การดูดนมมารดา, ชนิดของการกลายพันธ์ของยีนแบบความเสี่ยงต่ำ หรือ ความเสี่ยงสูง, อายุที่ได้รับ FVIII ครั้งแรก, สาเหตุที่ได้รับ FVIII ครั้งแรก (เนื่องจากมีอาการเลือดออก, เพื่อป้องกัน, เพื่อทำหัตถการ) และ จำนวนวันที่ได้รับ FVIII ติดต่อกันในช่วงการได้รับ FVIII ครั้งแรก

ปัจจัยที่ศึกษาว่ามีผลต่อการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ที่เปลี่ยนแปลงตามระยะเวลา ได้แก่ จำนวนครั้งที่ได้รับ FVIII ติดต่อกันเนื่องจากมีอาการเลือดออกหรือผ่าตัด เป็นจำนวนวันอย่างน้อย 3 วันและอย่างน้อย 5 วัน, หัตถการที่ทำให้ต้องได้รับ FVIII ติดต่อกันอย่างน้อย 3 วัน, ช่วงระยะห่างระหว่างวันที่ได้รับ FVIII วันสุดท้าย และวันที่ได้รับ FVIII ก่อนหน้าจำนวน 5 วัน (5<sup>th</sup> exposure day prior) จำนวน FVIII เฉลี่ยต่อวันที่ได้รับใน 5 วันสุดท้ายต่อน้ำหนักตัว 1 กก. และ ความสม่ำเสมอของการได้รับ FVIII เพื่อป้องกันการเกิดเลือดออก

เพื่อแสดงให้เห็นชัดเจนถึงความสัมพันธ์ระหว่างรูปแบบของการให้ FVIII และ การเกิดสารต้านแฟคเตอร์ จึงนำมาเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดสารต้านแฟคเตอร์ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ FVIII เมื่อมีอาการเลือดออกและกลุ่มที่ได้รับเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออก

**ผลการศึกษา** จากผู้ป่วยทั้งหมด 366 คน มีสารต้านแฟคเตอร์ 87 คน (ร้อยละ 24) โดยมีสารต้านแฟคเตอร์ระดับสูง 69 คน (ร้อยละ 19) และ ระดับต่ำ

18 คน(ร้อยละ 5) โดยพบสารต้านแฟคเตอร์เมื่ออายุเฉลี่ย 15 เดือน จำนวนวันเฉลี่ยคือวันที่ 14 ที่ได้รับ FVIII (exposure days) และระยะเวลาห่างจากการได้รับ FVIII ครั้งแรกเฉลี่ยนาน 6 เดือน

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ ประกอบด้วย ปัจจัยส่วนบุคคล ถ้าระดับของ FVIII ในพลาสมา น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.01 IU/mL จะมีความเสี่ยงเป็น 2 เท่าของผู้ที่มีระดับของ FVIII ในพลาสมาระหว่าง 0.01-0.02 IU/mL ประวัติการมีสารต้านแฟคเตอร์ในครอบครัวทำให้มีความเสี่ยงเป็น 3 เท่าของผู้ที่ไม่มีประวัติในครอบครัว การดูดนมแม่ไม่ผลต่อการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ การพบการกลายพันธุ์ของยีน FVIII แบบความเสี่ยงสูงจะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 2.8 เท่าของการกลายพันธุ์แบบความเสี่ยงต่ำ ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการได้รับ FVIII ได้แก่อายุที่ได้รับการรักษาด้วย FVIII ครั้งแรก พบว่า ถ้าได้รับครั้งแรกเมื่ออายุน้อยกว่า 1 เดือนจะเกิดสารต้านแฟคเตอร์ร้อยละ 41 และลดลงเป็นร้อยละ 18 หากได้รับการรักษาเมื่ออายุมากกว่า 18 เดือน สาเหตุที่ได้รับ FVIII ครั้งแรก ถ้าได้รับ FVIII เพื่อทำหัตถการมีความเสี่ยงมากกว่าการได้รับ FVIII ครั้งแรกเมื่อมีอาการเลือดออกหรือเพื่อป้องกันอาการเลือดออก (prophylaxis treatment) ถ้าได้รับ FVIII ครั้งแรกติดต่อกันอย่างน้อย 5 วัน จะเพิ่มความเสี่ยงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ FVIII ติดต่อกันเพียง 1-2 วันถึง 3.3 เท่า

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการได้รับ FVIII อื่นๆ พบว่าถ้าได้รับ FVIII ติดต่อกันอย่างน้อย 5 วันในครั้งต่อไปจะเพิ่มความเสี่ยงมากขึ้น การได้รับ FVIII ติดต่อกันอย่างน้อย 3 วันเพื่อทำหัตถการตั้งแต่ครั้งที่ 2 จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ 1.4 เท่าของการได้รับ FVIII ครั้งแรก ความถี่ของการได้รับ FVIII หากได้รับ FVIII ใน 5 วันสุดท้ายห่างกันน้อยกว่า 10 วันจะมีความ

เสี่ยงต่อการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ 1.9 เท่า แต่ถ้าได้รับห่างมากกว่า 50 วันจะมีความเสี่ยงลดลงเป็น 0.3 เท่า นอกจากนี้ปริมาณของ FVIII เฉลี่ยต่อวันที่ได้รับใน 5 วันสุดท้ายของการได้รับ FVIII ถ้าได้รับน้อยกว่า 35 IU/kg มีโอกาสเกิดสารต้านแฟคเตอร์ 1.4 เท่าหากได้รับมากกว่า 50 IU/kg จะเพิ่มความเสี่ยงเป็น 3.3 เท่า พบว่าผู้ป่วยมากกว่าครึ่งหนึ่งได้รับการรักษาทดแทนเพื่อป้องกันอาการเลือดออกเริ่มที่อายุเฉลี่ย 20 เดือนและจำนวนวันเฉลี่ย 16 วันของการได้ FVIII ทดแทน ส่วนใหญ่ได้รับทดแทนสัปดาห์ละ 2 ครั้ง สามารถลดโอกาสในการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ได้ร้อยละ 60 เมื่อเทียบกับการรักษาทดแทนเมื่อมีอาการเลือดออก

**สรุป** จากการรวบรวมผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอ ชนิดรุนแรง จำนวน 366 คนพบว่า หากได้รับ FVIII เมื่อมีอาการตั้งแต่อายุน้อยจะเพิ่มโอกาสการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ แต่ถ้าให้การรักษาทดแทนเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกอย่างสม่ำเสมอ (Primary prophylaxis) โดยให้ก่อนที่จะมีอาการเลือดออกตั้งแต่อายุน้อย จะลดโอกาสการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ได้ นอกจากนี้การได้รับ FVIII ครั้งแรกติดต่อกันหลายวันเพื่อทำหัตถการต่างๆ เพิ่มโอกาสการเกิดสารต้านแฟคเตอร์มากกว่าการได้รับแบบนี้ในครั้งต่อไป ดังนั้นก่อนการให้ FVIII ครั้งแรกกับผู้ป่วย ควรพิจารณาว่ามีผลต่อการเกิดสารต้านแฟคเตอร์หรือไม่ และการรักษาทดแทนเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกอย่างสม่ำเสมอ เป็นปัจจัยหนึ่งที่ลดโอกาสการเกิดสารต้านแฟคเตอร์อาจทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

**ยอดขวัญ อภิกุลชาติกิจ**  
**แพทย์ประจำบ้านสาขากุมารเวชศาสตร์โรคเลือด**  
**หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์**  
**คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**

