

## บทบรรณาธิการ

# การติดเชื้อที่ติดต่อทางเลือด : ความเสี่ยงและการลดความเสี่ยง

## Transfusion-Transmitted Infections : Risks and Risk Reduction

จันทพงษ์ วะลี และ สุดา ลุยศิริโรจนกุล

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

โลหิตและผลิตภัณฑ์จากโลหิตเป็นโอสทริคจากธรรมชาติที่นำมาใช้รักษาต่อชีวิตผู้ป่วย แม้จะเป็นวิธีการที่ให้ผลดีใช้มานาน แต่ก็พบอาการไม่พึงประสงค์ที่สับสนได้ว่าเป็นผลจากการได้รับโลหิตหรือส่วนประกอบโลหิตหรือผลิตภัณฑ์ที่เตรียมจากพลาสมา ประเด็นสำคัญที่ได้รับความสนใจ คือ การศึกษาพัฒนาเทคนิคและกระบวนการเพื่อลดความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น คือ ป้องกันปฏิกิริยาที่เกิดจากการไม่เข้ากันของแอนติเจนหมู่เลือดและป้องกันการติดเชื้อที่ติดต่อทางเลือด ซึ่งโดยกระบวนการและเทคโนโลยีในปัจจุบันทำให้คาดหวังว่าความเสี่ยงจากการได้รับเลือดควรจะเป็นศูนย์

เชื้อที่ติดต่อทางเลือดพบได้ทั้งเชื้อแบคทีเรีย ไวรัส และปรสิต เชื้อที่ตรวจพบจากการตรวจคัดกรองในโลหิตบริจาคที่ปฏิบัติเป็นงานประจำทั่วไป คือ ซิฟิลิส มาลาเรีย ตับอักเสบบี เอชไอวี และตับอักเสบบี เนื่องจากการเพาะเลี้ยงแยกเชื้อไวรัสทำได้ยากต้องใช้สัตว์ทดลองหรือเซลล์มีชีวิตและใช้เวลาทดสอบนาน การวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสด้วยวิธีเพาะเลี้ยงจึงไม่อาจนำมาใช้ในการตรวจกรองโลหิต ในปัจจุบันนี้เทคนิคตรวจการติดเชื้อไวรัสได้พัฒนาก้าวหน้ามาก สามารถวินิจฉัยโดยการตรวจแอนติเจนและ/หรือแอนติบอดี และการตรวจส่วนจำเพาะของกรดนิวคลีอิกของเชื้อ การตรวจคัดกรองโลหิตด้วยเทคนิคใหม่ทำให้การติดเชื้อไวรัสทางเลือดลดลงจนความเสี่ยงใกล้เป็นศูนย์

การติดเชื้อแบคทีเรียทางเลือดพบน้อยกว่าการติดเชื้อไวรัสทางเลือด เมื่อใช้เลือดที่ผ่านการตรวจกรองเชื้อไวรัส จึงพบการติดเชื้อแบคทีเรียหลังรับเลือดได้บ่อยกว่า โดยเฉพาะการติดเชื้อแบคทีเรียหลังได้รับเกล็ดเลือดและเม็ดเลือดแดง การติดเชื้อแบคทีเรียทำให้เกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่ก่ออันตรายรุนแรงแก่ผู้ป่วย จึงจำเป็นต้องศึกษาพัฒนากระบวนการคัดเลือกผู้บริจาค การเจาะเก็บ และเทคนิคตรวจหาเชื้อเพื่อลดความเสี่ยง

การบริการโลหิตในท้องถิ่นห่างไกล ซึ่งไม่มีระบบสาธารณสุขปกติ และขาดแคลนทรัพยากร หรือในภาวะภัยพิบัติหรือสงคราม รวมทั้งการกลายพันธุ์ของเชื้อเดิมหรือการติดเชื้ออุบัติใหม่ เป็นอุปสรรคต่อการตรวจกรองโลหิตเพื่อลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่ติดต่อเมื่อ

ได้รับเลือด การศึกษาวิจัยพัฒนาเทคนิคการทำลายเชื้อจุลชีพในเลือดและส่วนประกอบของเลือดโดยสารเคมี (pathogen inactivation) จึงเป็นความคาดหวัง แต่ก็ยังไม่สามารถนำมาใช้ได้ทุกกรณี การสร้างเครือข่ายระบบเฝ้าระวังปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ของงานบริการโลหิต (haemovigilance) ในระดับโรงพยาบาล ระดับประเทศ และระดับนานาชาติจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่ง เพื่อรับรู้ปัญหา วิจัยและพัฒนากระบวนการและเทคนิคเพื่อแก้ปัญหา และประเมินความคุ้มค่าของวิธีที่ธนาคารเลือดนำมาใช้ในการลดความเสี่ยง

### ไวรัสติดต่อทางเลือด

เชื้อไวรัสที่มีเทคนิคตรวจกรองใช้ในงานบริการโลหิตของประเทศไทยเวลานี้ คือ human immunodeficiency virus 1 และ 2 (HIV-1, HIV-2), hepatitis C virus (HCV) และ hepatitis B virus (HBV)

HBV เป็นไวรัสตัวแรกที่ตรวจกรอง ระยะแรกของการติดเชื้อตรวจหา hepatitis B surface antigen (HBsAg) ด้วยวิธี counter-immunoelectrophoresis (CIEP) โดยใช้ anti-HBs จาก pooled human sera ปัจจุบันตรวจกรอง HBsAg ด้วยเทคนิค ELISA หรือ chemiluminescence ที่มีความไวและความจำเพาะสูง ใช้ anti-HBs ที่เป็น monoclonal antibody การติดเชื้อ HBV มีระยะที่เชื้ออยู่ในเลือดสามารถติดต่อได้ แต่ไม่สามารถตรวจพบ HBsAg เพราะมีระดับต่ำ เรียกว่า window period ซึ่งมี 2 ระยะ คือ ระยะ early acute และระยะ immune active chronic การตรวจ HBV-DNA ด้วยวิธี nucleic acid amplification technology (NAT) จึงช่วยลด window period ได้ แต่ปัญหาที่พบในขณะนี้คือ เลือดบริจาคบางหน่วยตรวจพบ HBV-DNA แต่ตรวจไม่พบ HBsAg เรียกว่า occult HBV infection เลือดบางหน่วยตรวจพบ HBsAg แต่ไม่พบ HBV-DNA ดังนั้นการตรวจกรองเลือดบริจาคจึงจำเป็นต้องตรวจทั้ง HBsAg และ HBV-DNA ปัจจุบันมีวัคซีน HBV ผู้รับเลือดเป็นประจำที่ไม่มีแอนติบอดี จึงควรได้รับการฉีดวัคซีนป้องกัน

HCV เป็นไวรัสที่พบติดต่อทางเลือดได้บ่อย ผู้ติดเชื้อ HCV ส่วนใหญ่ไม่แสดงอาการเฉียบพลันแต่เป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังตามมา มีบางรายแสดงอาการตับอักเสบรุนแรง การค้นพบ HCV ทำโดยใช้เทคนิคการตรวจหาสารพันธุกรรมและแปลรหัสเป็นโปรตีนของไวรัส ชุดการตรวจหา anti-HCV มีความไวและความจำเพาะแตกต่างกันมาก ปัจจุบันน้ำยา ELISA ที่ใช้ตรวจ anti-HCV มีความไวสูง แต่มีข้อที่ต้องระวัง คือ ระยะ window period ก่อนตรวจพบแอนติบอดีประมาณ 70 วัน ถ้าตรวจ HCV RNA โดยวิธี NAT พบระยะ window period ประมาณ 12 วัน ปัจจุบันมีชุดตรวจ combined antibody/ antigen ช่วยลดระยะ window period โดยวิธี serology แต่น้ำยาที่ใช้ขณะนี้ให้ผลไว้น้อยกว่าวิธี NAT

สำหรับ HIV นั้น เทคนิคการตรวจการติดเชื้อ HIV มีการพัฒนาอย่างรวดเร็ว การตรวจ anti-HIV ด้วยวิธี ELISA เริ่มตั้งแต่ปี พ.ศ.2528 และพัฒนาอย่างต่อเนื่องเพื่อให้มีความไวและความจำเพาะสูง ต่อมาได้พัฒนาเทคนิคการตรวจ HIV Ag ร่วมด้วย มีชุดตรวจ combined antibody/ antigen test และชุดตรวจหา HIV-RNA โดยวิธี NAT การตรวจด้วยน้ำยา anti-HIV รุ่นที่สาม จะมี window period ประมาณ 22 วัน แต่เมื่อตรวจด้วยวิธี NAT โดยใช้ minipool จะพบ window period ประมาณ 11 วัน

ชุดตรวจ NAT ที่ใช้ตรวจการติดเชื้อโดยเครื่องอัตโนมัติตรวจ HIV-RNA, HCV-RNA และ HBV-DNA พร้อมกัน ดังนั้นเมื่อพบว่าให้ผลบวก จึงต้องนำมาตรวจแยกชนิดว่าเกิดจากเชื้อใด

เชื้อไวรัสที่ติดต่อทางเลือดชนิดอื่นๆ ได้แก่ West Nile virus (WNV), human T cell lymphotropic viruses I และ II (HTLV-I/II), cytomegalovirus (CMV), human herpes virus 8 (HHV-8), parvovirus B19 (PV-B19) เชื้อไวรัสตับอักเสบอื่นที่อาจติดต่อได้ทางเลือด คือ hepatitis G virus (HGV), TT-virus และ SEN virus นอกจากนี้มีรายงานพบการติดต่อของ hepatitis A virus (HAV) และ hepatitis E virus (HEV) ด้วย เชื้อไวรัสที่ก่อโรคระบาดอุบัติใหม่ที่มีความเสี่ยงต่อการติดต่อทางเลือด ได้แก่ corona virus ทำให้เกิดโรคระบบทางเดินหายใจรุนแรง (SARS-CoV) และไข้หวัดนก (H5N1 influenza A virus)

เทคนิคการตรวจเชื้อไวรัสเหล่านี้ ทำได้โดยการตรวจ NAT แต่ไม่คุ้มค่าที่จะนำมาตรวจการติดเชื้อทุกราย จึงพิจารณาตรวจเฉพาะราย

### พรีออนติดต่อทางเลือด

ในปี พ.ศ. 2539 ถึง 2542 มีรายงานผู้ป่วย variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) ติดต่อทางเลือดในประเทศอังกฤษ เชื้อต้นเหตุจัดอยู่ในกลุ่มพรีออน (prion) พบผู้ป่วย 3 ราย สืบสวนได้ว่าติดจากผู้บริจาคโลหิตที่ได้รับเม็ดเลือดแดงที่ไม่ได้แยกเม็ด

เลือดขาว ผู้บริจาคโลหิต 2 รายมีอาการ vCJD หลังบริจาค 40 และ 21 เดือน ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยมีระยะพักตัว 6.5 ถึง 7.8 ปี ผู้บริจาคโลหิตรายที่ 3 มีอาการ vCJD หลังบริจาค 18 เดือน และผู้ป่วยเสียชีวิตหลังได้รับเม็ดเลือดแดง 5 ปี โดยยังไม่แสดงอาการของโรคแต่ตรวจพบโปรตีนผิดปกติ (abnormal prion protein) ในม้ามและเนื้อเยื่อน้ำเหลือง หลังจากนั้นไม่พบรายงานผู้ป่วยที่ติดจากการได้รับเลือด

### แบคทีเรียติดต่อทางเลือด

การตรวจการติดเชื้อเพื่อลดความเสี่ยงจากการติดเชื้อซิฟิลิสได้เริ่มมานาน หลังจากปี พ.ศ. 2526 ไม่มีรายงานการติดเชื้อซิฟิลิสจากการได้รับเลือด ซึ่งอาจเป็นผลจากกระบวนการเจาะเก็บ วิธีการให้เลือดและวิธีตรวจกรองเปลี่ยนไป การศึกษาเบื้องต้นในผู้บริจาคเลือดคนไทยโดยใช้เทคนิค polymerase chain reaction ตรวจไม่พบ DNA ของเชื้อ *Treponema pallidum* ในเลือดบริจาคที่ตรวจ antibody พบผลบวกยืนยันโดยวิธี chemiluminescence, immunochromatography, Venereal research laboratory (VDRL), *Treponema pallidum* haemagglutination test (TPHA), *Treponema pallidum* particle agglutination test (TPPA), Fluorescent treponemal antibody absorbed test for syphilis (FTA-ABS)

เชื้อแบคทีเรียติดต่อทางเลือดอาจเป็นเชื้อที่อยู่บริเวณผิวหนัง ตำแหน่งเจาะเลือด เชื้ออยู่ในเลือดผู้ป่วยโรค หรือเชื้อที่อยู่ในบรรยากาศแวดล้อม เครื่องมือเครื่องใช้ และภาชนะบรรจุ เชื้อที่มีรายงานการติดต่อทางเลือด ได้แก่ *Yersinia enterocolitica*, *Pseudomonas* spp, *Serratia* spp, *Klebsiella* spp, *Staphylococcus* spp, *Escherichia coli*, *Bacillus* spp, *Salmonella* spp, *Streptococcus* spp, *Enterobacter* spp และเชื้ออื่นๆ

การติดเชื้อแบคทีเรียในถุงเกล็ดเลือดพบได้บ่อยกว่าส่วนประกอบของโลหิตชนิดอื่น เนื่องจากกระบวนการจัดเก็บ การรวมเกล็ดเลือดจากผู้บริจาคหลายราย และการเก็บที่อุณหภูมิห้อง จึงเหมาะกับการเจริญและเพิ่มจำนวนของเชื้อ การติดเชื้อแบคทีเรียในถุงเม็ดเลือดแดงซึ่งเก็บในตู้เย็นพบได้น้อยกว่า การติดเชื้อ *Yersinia enterocolitica* ในถุงเม็ดเลือดแดง เกิดจากการมีเชื้อในกระแสดเลือดผู้ป่วยโรคที่ไม่แสดงอาการ เชื้อเติบโตได้ดีในบรรยากาศที่มี citrate และ iron

การลดความเสี่ยงจากการเจาะเก็บทำได้โดยการทำความสะอาดผิวหนัง ใช้น้ำยาฆ่าเชื้อและวิธีเช็ดผิวหนังที่ถูกต้อง หลีกเลี่ยงไม่เจาะตำแหน่งที่มีรอยแผลเป็น แยกเลือดที่ผ่านเข็ม 30-40 มล.แรกลงในกระเปาะที่จะนำไปตรวจทาง serology และ NAT

การเพาะเลี้ยงเชื้อแบคทีเรียในเลือดเป็นวิธีมาตรฐาน การเพาะเลี้ยงเชื้อด้วยวิธี automated blood culture จะบอกผลได้ไวขึ้น ควรเพาะเลี้ยงเชื้อในเกล็ดเลือดหลังเจาะเก็บแล้ว 1-2 วัน และใช้ปริมาณตัวอย่างตรวจมากพอ วิธีนี้ทำได้ในห้องปฏิบัติการที่มีความพร้อม ค่าใช้จ่ายสูงและต้องแบ่งตัวอย่างตรวจจากถุงเลือด

วิธีทางอิมมูโนที่พัฒนาเป็นวิธีตรวจหาแอนติเจนของเชื้อแบคทีเรีย คือ lateral flow immunochromatography โดยใช้ gold-conjugated antibody ต่อ lipoteichoic acid ของ gram-positive bacteria และ antibody ต่อ lipopolysaccharide ของ gram-negative bacteria เมื่อทำการทดสอบหยดตัวอย่างบนแผ่น strip ที่มีจุดของ conjugated antibodies ถ้ามีเชื้อแบคทีเรียในถุงเลือดจะเห็นจุดสีปรากฏขึ้น บอกได้ว่าพบเชื้อ gram-positive หรือ gram-negative วิธีนี้ใช้เวลาทดสอบประมาณ 20 นาที แต่มีความไวและความจำเพาะต่ำ ต้องพัฒนาต่อไป

วิธีที่กำลังพัฒนาคือ วิธี immunoassay ในถาด 96 หลุม ใช้แอนติบอดีต่อ peptidoglycan ของแบคทีเรียทั้ง gram-positive และ gram-negative ใช้เวลาทดสอบประมาณ 1 ชั่วโมง วิธีนี้มีความไวและความจำเพาะใกล้เคียงกับวิธี immunochromatography

การตรวจแบคทีเรียวิธี NAT ทำโดย amplified ส่วน 16s ribosomal RNA ซึ่งเป็นส่วนที่พบในแบคทีเรียทุกชนิด วิธีนี้ใช้ร่วมกับเครื่องกึ่งอัตโนมัติ ใช้เวลาประมาณ 60-90 นาที แต่ความไวและความจำเพาะยังมีข้อจำกัด

วิธีรวดเร็วที่นำมาใช้ก่อนให้เกล็ดเลือด ได้แก่ การตรวจดูการหมุนวนของเกล็ดเลือดเมื่อคว่ำถุง การวัด pH และ glucose โดย dipstick แต่วิธีเหล่านี้ให้ผลบวกเมื่อมีแบคทีเรียจำนวนมาก

## ปรสิตติดต่อทางเลือด

ปรสิตติดต่อทางเลือดที่สำคัญ คือ มาลาเรีย จากเชื้อ *Plasmodium falciparum*, *vivax*, *malariae* และ *ovale* ความเสี่ยงในการติดเชื้อมาลาเรียหลังได้รับเลือดพบในกรณีผู้บริจาคหรือผู้ที่พำนักหรือเดินทางมาจากถิ่นระบาด การตรวจหาเชื้อมาลาเรียทำได้โดยการย้อมสี แต่มีความไวต่ำ จึงมีการพัฒนาตรวจหาแอนติบอดีและตรวจหา DNA ร่วมด้วย

ปรสิตอื่นๆ ที่มีรายงานติดต่อทางเลือดได้ คือ *Trypanosoma cruzi*, *Babesia microti* และ *Leishmania donovani* ปรสิตเหล่านี้ในธรรมชาติติดต่อโดยมีแมลงเป็นพาหะ

## การทำลายเชื้อติดต่อทางเลือด

วิธีที่ใช้ทำลายเชื้อในเลือด คือ วิธี phytochemical treatment ทำโดยผสมสารเคมีกับเลือดหรือส่วนประกอบของเลือด และนำไปผ่านแสง

สารเคมีที่ใช้ทำลายเชื้อไวรัสและแบคทีเรียหลายชนิด คือ methylene blue (MB) และ solvent detergent (SD) สาร MB จะจับรวมตัวกับ nucleic acid ของเชื้อ เมื่อนำไปผ่านแสง (visible light) มีผลให้ nucleic acid เกิด cross-linked ทำให้เชื้อหมดฤทธิ์ สาร MB ได้ผลในการทำลายเชื้อในพลาสมาที่เป็น single unit แต่ไม่สามารถทำลายเชื้อที่อยู่ในเซลล์ และมีผลลดประสิทธิภาพของปัจจัยเลือดแข็งตัว สำหรับสาร SD ออกฤทธิ์โดยการสลาย envelope ของเชื้อ จึงไม่ทำลายเชื้อที่ไม่มี envelope สาร SD ทำลายเชื้อในพลาสมาที่เป็น small pool และมีผลลดประสิทธิภาพของปัจจัยเลือดแข็งตัว ส่วนสาร amotosalen HCl (S 59) เป็น synthetic psoralen เมื่อผ่านแสง ultraviolet A ทำให้เกิด permanent cross-linked ของ nucleic acid วิธีนี้อยู่ระหว่างการวิจัยทางคลินิก บริษัทผู้ผลิตแสดงผลทดลองว่าสามารถทำลายเชื้อไวรัส แบคทีเรีย และปรสิตที่อยู่ในเกล็ดเลือด และ fresh frozen plasma

## สรุป

ในปัจจุบัน ธนาคารเลือดพยายามที่จะทำให้เลือด ส่วนประกอบ และผลิตภัณฑ์จากเลือดปลอดภัยสูงสุด ลดความเสี่ยงจากเชื้อติดต่อทางเลือด โดยการคัดเลือกผู้บริจาค ภาวะประวัติเสี่ยงต่อการติดเชื้อเพื่อคัดออก ควบคุมคุณภาพในกระบวนการเจาะเก็บ ใช้วิธีตรวจกรองที่มีความไวและความจำเพาะสูง พัฒนาวิธีการทำลายเชื้อ แนะนำการใช้เลือดเมื่อมีข้อบ่งชี้ และจัดระบบเฝ้าระวัง ภูมิคุ้มกันไม่พึงประสงค์หลังได้รับโลหิตเพื่อนำมาวิเคราะห์ วิจัย และพัฒนาเทคนิคและกระบวนการอย่างต่อเนื่องให้มีมาตรฐานสูงขึ้น

## เอกสารอ้างอิง

1. Bihl F, Castelli D, Marincola F, Dodd RY, Brander C. Transfusion-transmitted infections. *J Transl Med* 2007;5:25-36. Available from <http://www.translationalmedicines.com/content/5/1/25>. Accessed 31 July 2013.
2. Wagner SJ. Transfusion-transmitted bacterial infection: risks, sources and interventions. *Vox Sang* 2004;86:157-63.
3. Dwyre DM, Fernando LP, Holland PV. Hepatitis B, hepatitis C and HIV transfusion-transmitted in the 21<sup>st</sup> century. *Vox Sang* 2011;100:92-8.
4. O'Connell RJ, Gates RG, Bautista CT et al. Laboratory evaluation of rapid test kits to detect hepatitis C antibody for use in predonation screening in emergency settings. *Transfusion* 2013;53:505-17.
5. Laperche S on behalf of the Francophone African Group for Research in Blood Transfusion. Multinational assessment of blood-borne virus testing and transfusion safety on the African continent. *Transfusion* 2013;53:816-53.

6. Chamber ME. *Emerging infectious agents: do they pose a risk to the safety of transfused blood and blood products?* *CID* 2002;34:797-805.
7. Harm SK, Delaney M, Charapata M, AuBuchon JP, Triulzi DJ, Yazer MH. *Routine use of a rapid test to detect bacteria at the time of issue for nonleukoreduced, whole blood-derived platelets.* *Transfusion* 2013;53:843-50.
8. Tomasulo PA, Wagner SJ. *Predicting improvement in detection of bacteria in apheresis platelets by maintaining constant component sampling proportion.* *Transfusion* 2013;53:835-42.
9. Hewitt PE, Llewelyn CA, Mackenzie J, Will RG. *Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: results of the UK transfusion medicine epidemiological review study.* *Vox Sang* 2006;91:221-30.
10. Allain JP. *Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion.* *Vox Sang* 2004;86:83-91.
11. Phikulsod S, Oota S, Tirawatnapong T, et al. *One-year experience of nucleic acid technology testing for human immunodeficiency virus type 1, hepatitis C virus and hepatitis B virus in Thai blood donations.* *Transfusion* 2009;49:1126-35.
12. Delwart E, Kuhns MC, Busch MP. *Surveillance of the genetic variation in incident HIV, HCV and HBV infections in blood and plasma donors: implications for blood safety, diagnostics, treatment and molecular epidemiology.* *J Med Virol* 2006;78:S30-5.
13. Korves CT, Goldic S, Murray MB. *Cost-effectiveness of alternative blood-screening strategies for West Nile virus in the United States.* *PLoS Med* 2006;13:e21.
14. Pakdee T, Permpikul P, Vejbaesya S, Charoenwatana A. *Detection of Treponema pallidum DNA in blood donors who had positive serological syphilis screening test.* *J Hematol Transfus Med* 2013;23:15-22.
15. Chiewsilp P, Phikulsod S. *National haemovigilance: Thailand.* *J Hematol Transfus Med* 2012;22:229-31.