

## บทความพิเศษ

# Bleeding Diathesis in Critically Ill Patients

## วิชัย ประยูรวิวัฒน์

แผนกโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติอาจเป็นได้ทั้งเลือดออกมากผิดปกติหรือเลือดแข็งตัวมากผิดปกติ ในผู้ป่วยที่มีอาการหนักจนต้องเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยหนัก ผู้ป่วยเหล่านี้มักมีปัญหาเลือดออกผิดปกติมากกว่าซึ่งพบได้บ่อยมาในผู้ป่วยที่อยู่ใน ICU ส่วนหนึ่งเกิดจากโรคที่เป็นอยู่ หรือเกิดจากการรักษาซึ่งในระยะแรกไม่มีอาการเป็น subclinical ผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรจะให้การป้องกันได้ จะได้ไม่เกิดเลือดออกผิดปกติเป็นปัญหาทรมานหรือขึ้นได้จนเป็นเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ จึงควรที่แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤตจะต้องทราบว่าผู้ป่วยกรณีนี้ต้องระวังป้องกัน และเมื่อเกิดมีเลือดออกผิดปกติขึ้นสามารถวินิจฉัยโรคได้อย่างรวดเร็วและให้การรักษาอย่างถูกต้อง อาการเลือดออกผิดปกตินี้ถือได้ว่าเป็นภาวะฉุกเฉินทางโลหิตวิทยาอย่างหนึ่ง หากผู้ป่วยได้รับการรักษาล่าช้าหรือให้การรักษาไม่ถูกต้อง อาจทำให้ผู้ป่วยหรือแก่ชีวิตหรือพิการได้ ในที่นี้จะกล่าวถึง พยาธิสรีรวิทยา การวินิจฉัยทางคลินิก การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ และการรักษาในผู้ป่วยที่มีอาการหนัก

ระบบการแข็งตัวของเลือดประกอบด้วย หลอดเลือดหรือ endothelial cell ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด เกร็ดเลือด การละลายลิ่มเลือด และปัจจัยต้านการแข็งตัวของเลือด ส่วนประกอบต่างๆ เหล่านี้จะต้องทำงานร่วมกัน

อย่างสมดุลจึงจะไม่มีเลือดออกผิดปกติหรือแข็งตัวมากผิดปกติ ภาวะหรือโรคที่ทำให้เกิดความผิดปกติส่วนใดส่วนหนึ่งขึ้นผู้ป่วยจะมีเลือดออกผิดปกติได้ ภาวะดังกล่าวประกอบไปด้วย การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเกินขนาด dengue shock syndrome, disseminated intravascular coagulation, hereditary clotting factor deficiency, liver failure, massive transfusion, thrombocytopenia, transfusion reaction และ vitamin K deficiency

## การดูแลผู้ป่วยที่มีเลือดออกผิดปกติ

### การซักประวัติและตรวจร่างกาย

การซักประวัติและตรวจร่างกายมีความสำคัญมากในการหาสาเหตุของภาวะเลือดออกผิดปกติว่าเกิดจากเกร็ดเลือดผิดปกติหรือการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ<sup>1</sup> ซึ่งมีอาการและอาการแสดงแตกต่างกันพอจะแยกกันคร่าวๆ เบื้องต้นได้กล่าวคือ ภาวะเกร็ดเลือดต่ำหรือทำงานผิดปกติ (thrombocytopenia, platelet dysfunction) จะตรวจพบ petechial hemorrhage, purpura, mucosal bleeding, epistaxis, gingival bleeding หรือ menorrhagia ได้ อาการเลือดออกเมื่อได้รับบาดเจ็บจะมีเลือดออกจำนวนมากทันทีตรงตำแหน่งที่บาดเจ็บแม้เพียงเล็กน้อย ภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy) จะตรวจพบมีเลือดออกในข้อ hemarthrosis เลือดออกในกล้ามเนื้อ hematoma มีจ้ำเลือดขนาดใหญ่ ecchymosis เลือดจะออกช้ากว่า เนื่องจากมี primary hemostasis หรือเกร็ดเลือดปกติ จะช่วย

ได้รับต้นฉบับ 6 สิงหาคม 2544 และให้ตีพิมพ์ 12 สิงหาคม 2544

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พ.อ.วิชัย ประยูรวิวัฒน์ แผนกโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

ห้ามเลือดเกิดเป็น platelet plug ในระยะแรกที่ได้รับบาดเจ็บ แต่ไม่อยู่ตัวเนื่องจากไม่มี fibrin มาเสริมความแข็งแรงของก้อนลิ่มเลือด

ประวัติการมีเลือดออกในอดีตจะช่วยแยกภาวะเลือดออกผิดปกติที่เกิดจากสาเหตุทางพันธุกรรม หรือเกิดขึ้นภายหลัง เช่นการถอนฟัน การมีเลือดออกหลังการบาดเจ็บ การมีบาดแผล การทำ circumcision ประวัติการมีประจำเดือนโดยเฉพาะครั้งแรก ประวัติเลือดออกในอวัยวะต่างๆ ประวัติการรับเลือด ประวัติการกินยาโดยเฉพาะยาที่ต้านเกร็ดเลือดหรือการแข็งตัวของเลือด การดื่มสุราหรือ alcohol ประวัติโรคประจำตัวที่เป็นอยู่ เช่น โรคไต โรคตับ โรคหัวใจหรือโรคมะเร็ง เป็นต้น และประวัติการมีเลือดออกในครอบครัว

#### การตรวจประเมินทางห้องปฏิบัติการ<sup>2</sup>

##### เกร็ดเลือด

ภาวะเกร็ดเลือดต่ำเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของภาวะเลือดออกผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลังในผู้ใหญ่ การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญคือ ตรวจจำนวนเกร็ดเลือดดู peripheral blood smear เพื่อยืนยันว่ามีจำนวนเกร็ดเลือดต่ำจริง และยังดูลักษณะการติดสี ขนาด และการจับกลุ่มของเกร็ดเลือดได้ด้วยหากทำจากเลือดที่เจาะจากปลายนิ้วหรือปลายเข็มโดยตรงก่อนใส่ EDTA เป็นการดูการทำงานของเกร็ดเลือดคร่าวๆ ได้

การตรวจ bleeding time และการจับกลุ่มของเกร็ดเลือด (platelet aggregation test) ตรวจแล้วมักจะแปลผลยากมีประโยชน์น้อย ต้องใช้เวลามากในการตรวจวิธีทำ bleeding time ที่ใช้อยู่จะไม่ไวพอที่จะตรวจการทำงานของเกร็ดเลือด เมื่อตรวจพบว่าเกร็ดเลือดต่ำอยู่แล้วไม่ควรทำ bleeding time ซึ่งไม่สามารถทำนายความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกผิดปกติในการผ่าตัดอีกด้วย จึงไม่ควรทำ bleeding time ก่อนการผ่าตัดหรือในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤต การตรวจการจับกลุ่มของเกร็ดเลือดก็เช่นเดียวกันมีประโยชน์ในทางคลินิกน้อย จะมีประโยชน์ในการใช้วินิจฉัยโรคที่เกิดจากความ

ผิดปกติทางพันธุกรรมมากกว่า

##### การแข็งตัวของเลือด

การตรวจการแข็งตัวของเลือดจะใช้ platelet-poor plasma ซึ่งเตรียมจากการนำเลือด 4.5 มล. ผสมกับ 0.13 M sodium citrate 0.5 มล. สัดส่วนนี้มีความสำคัญมากหากผู้ป่วยมีเลือดเข้มข้นหรือจางลงจะทำให้มีปริมาณ citrate ในพลาสมามากขึ้นหรือน้อยกว่าปกติ ทำให้การตรวจการแข็งตัวของเลือดได้ค่าที่ผิดไปจากความเป็นจริง หากเลือดเข้มข้นได้ค่าการแข็งตัวของเลือดยาวขึ้น และเลือดจางลงจะได้ค่าสั้นกว่าปกติเป็นต้น

เมื่อตรวจพบว่า APTT ยาวควรทำซ้ำหากยังยาวอยู่ให้ทำ mixing test ด้วยการผสมพลาสมาปกติ 1:1 เพื่อดูว่าเกิดจากการขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือดหรือเกิดจาก circulation factor inhibitor หากผสมแล้วสามารถแก้ไขให้ค่าการแข็งตัวของเลือดกลับมาเป็นปกติได้แสดงว่า ขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือด หากแก้ไขไม่ได้แสดงว่ามี inhibitor ต่อปัจจัยการแข็งตัวของเลือด

เมื่อวินิจฉัยได้ว่าผู้ป่วยมีเลือดออกผิดปกติที่มีสาเหตุจากเกร็ดเลือดหรือการแข็งตัวของเลือดผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลังมีหลักการรักษาคือ รักษาที่สาเหตุซึ่งสำคัญที่สุดและให้ส่วนประกอบของเลือดทดแทน เช่นเกร็ดเลือดหรือปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ขาดจากแหล่งต่าง ๆ ตามความเหมาะสม

##### การให้เกร็ดเลือด

เกร็ดเลือดเตรียมจาก whole blood 1 ถัง เรียก platelet concentrate มีจำนวนเกร็ดเลือดประมาณ  $5.5 \times 10^{10}$  ต่อถุงและมีเม็ดเลือดขาวประมาณ  $10^6$  ต่อถุงปนอยู่ การให้เกร็ดเลือดเข้มข้นในผู้ใหญ่ให้ตามน้ำหนัก 10 กก. ต่อ 1 ถัง หรือประมาณ 6 ถังต่อการให้ 1 ครั้ง<sup>3</sup>

เกร็ดเลือดที่เตรียมจากผู้บริจาค 1 คนเรียก apheresis platelet มีจำนวนเกร็ดเลือดประมาณ  $3.6 \times 10^{11}$  ต่อถุง มีเม็ดเลือดขาวปนอยู่น้อยกว่า  $10^6$  ซึ่งมีข้อดีคือ มีโอกาสติดเชื้อไวรัสต่ำกว่า เนื่องจากมีเม็ดเลือดขาวปนอยู่น้อยกว่าและเตรียมจากคนๆ เดียว

การให้เกร็ดเลือดควรจะกรองเม็ดเลือดขาวออกก่อน จะช่วยลดการติดเชื้อ cytomegalovirus และ ลด HLA alloimmunization ควรใช้ชุด (set) การให้เลือดตามปกติ อัตราการให้ free flow เนื่องจากมีปริมาณไม่มาก มีข้อบ่งชี้ คือ มีเกร็ดเลือดต่ำกว่า  $20,000/\text{mm}^3$  และมีเลือดออก หลังการให้เกร็ดเลือดควรประเมินด้วยว่าเลือดหยุดหรือไม่ หากไม่หยุดควรดูว่ามีบาดแผลเฉพาะที่ขนาดใหญ่เกินไปหรือไม่ ควรตรวจจำนวนเกร็ดเลือดใหม่ ประเมินผู้ป่วยใหม่<sup>4</sup> อ่านเพิ่มเติมในฉบับปีที่ 11 ฉบับที่ 2 โดย พิมล เชื้อยศลปี และ ธาณินทร์ อินทรกำธรชัย

### การให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด

#### Fresh frozen plasma

FFP เตรียมจากการบริจาคเลือด 1 unit ปั่นแยก พลาสมาออกมาภายใน 4-6 ชั่วโมงหลังจากบริจาคเลือด แล้วเก็บแช่แข็งที่  $-18^{\circ}\text{C}$  เก็บได้นาน 1 ปี มีปัจจัยการแข็งตัวของเลือดและปัจจัยต้านการแข็งตัวของเลือดตามธรรมชาติครบทุกชนิด มีความเข้มข้น 80-100% FFP 1 unit มีปริมาตร 200-280 มล.

#### ข้อบ่งชี้

1. ทดแทนปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ขาด
2. แก้ภาวะเลือดออกจากการกินยา warfarin เกินขนาด
3. ทดแทนปัจจัยต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น antithrombin, protein C, protein S และ plasminogen

4. Massive transfusion

5. โรคตับ

6. TTP/HUS

7. DIC

#### วิธีใช้

FFP 1 unit มี ปริมาณ 200-280 มล. มีปัจจัยการแข็งตัวของเลือด 0.7-1.0 U/mL มี fibrinogen 1-2 mg/dL ขนาดที่ใช้ 10 mL/kg เพิ่ม ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดได้ 10-20%<sup>5</sup> การให้ควรให้เร็วๆ ควรจะใช้เวลาให้

น้อยกว่า 1 ชั่วโมง เพื่อจะให้มีประสิทธิภาพสูงสุด ปริมาณที่ให้ 600-2,000 มล. จึงจะได้ถึง hemostatic level การให้ซ้ำตาม half-life ของการแข็งตัวของเลือด (FVII = 4 h, F VIII/vWF = 12 h, FIX = 22 h, FV 24 h, FX = 35 h, FII, XI = 60 h, fibrinogen = 96 h, FXIII 6 d)<sup>6</sup>

### Anticoagulant overdose

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้หลักๆ มีอยู่ 2 ชนิด คือ heparin และ warfarin ยา heparin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้กันมานานกว่า 40 ปีในการรักษาภาวะที่มีลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด ต่อมาได้มีการคิดค้น low molecular weight heparin ขึ้นมาทดแทนเพื่อความสะดวกและลดผลข้างเคียง ยา warfarin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดกินเป็นที่รู้จักและใช้กันมานานเช่นเดียวกัน ใช้ป้องกันการแข็งตัวของเลือดได้ดีมีประสิทธิภาพสูง จึงมีใช้กันอย่างแพร่หลาย การให้ยาเหล่านี้เกินขนาดจากการคำนวณขนาดผิดพลาด หรือโดยรู้เท่าไม่ถึงการณ์ก็จะทำให้ผู้ป่วยมีเลือดออกผิดปกติจนเป็นอันตรายแก่ชีวิตหรือเกิดความพิการได้

#### Heparin

อาการเลือดออกรุนแรงจากการให้ยา heparin เกินขนาดพบน้อยมาก อย่างไรก็ตามมีข้อควรระวังการให้ยาในผู้ป่วยต่อไปนี้

1. อายุมากกว่า 60 ปี
2. อยู่ในระยะ 10 วันหลังผ่าตัด
3. มีการทำงานของไตผิดปกติ
4. มีเลือดออกในสมองหรือเป็น stroke
5. มีแผลเป็บติก
6. มีความดันโลหิตสูงมาก (diastolic > 120 mmHg)
7. หลังการ cardiopulmonary resuscitation
8. มีประวัติเลือดออกผิดปกติ
9. มีโรคประจำตัวหลายโรค

10. มีค่า APTT > 2 เท่า

#### การรักษา

ให้หยุดยา heparin ทันที ระวังการบาดเจ็บอื่นๆ งดฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ หลีกเลี่ยงการใช้ยา NSAIDs ตรวจสอบติดตามค่า APTT หากมีเลือดออกรุนแรง ให้ protamine sulfate ทางหลอดเลือดดำ ยานี้ 1 มก. จะมีฤทธิ์ทำให้ heparin 100 U เป็นกลาง อย่างไรก็ตามนิยมใช้ขนาดน้อยกว่าค่าที่คำนวณได้ คือใช้ประมาณ 10-20 มก. ควรตรวจสอบติดตามค่า PT, APTT และ heparin assay เพื่อกะประมาณปริมาณของ heparin และ protamine หากผู้ป่วยได้ขนาดของยา heparin เกินมากอาจจะต้องให้ protamine เข้าเนื่องจากขนาดสูงจะมีค่าครึ่งชีวิตนานขึ้นกว่าขนาดต่ำ<sup>7</sup>

#### Warfarin

ปัจจัยที่ทำให้เสี่ยงต่อ warfarin overdose คือ เพศหญิง ใช้อยาหลายชนิดร่วมด้วย มีภาวะเจ็บป่วยอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น ไตวาย หรือหัวใจวาย การรักษาทั่วไปคล้าย heparin เริ่มตั้งแต่หยุดยา ตรวจสอบค่า INR ถ้าค่าเกินกว่า 5 เท่า ให้รับไว้ในโรงพยาบาลสังเกตอาการ ถ้ามีเลือดออกร่วมด้วยจะต้องให้ FFP 10 mL/kg หรือ โวตามิน เค 10 มก. ทางหลอดเลือดดำ ทันที ตรวจสอบติดตามค่า PT<sup>8</sup>

#### Dengue shock syndrome

ไข้เลือดออกชนิด dengue shock syndrome ผู้ป่วยจะมีอาการหนักมาก ความดันเลือดต่ำอาจวัดไม่ได้ และมีเลือดออกทางผิวหนัง เหงือก ไรฟัน ทางจมูก อาเจียนเป็นเลือด ถ่ายอุจจาระเป็นเลือดสีดำหรือสีแดง เป็นเลือดสดๆ ผู้ป่วยเหล่านี้จะการทำงานของไตกระตุกและตับผิดปกติ มีเกร็ดเลือดต่ำและการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ

#### ความผิดปกติของเกร็ดเลือด

จำนวนของเกร็ดเลือดจะลดลงก่อนไข้ลงหรือก่อนจะช็อกมักพบในวันที่ 7 ของโรคพบได้ 98.5%<sup>9</sup> และ

เกร็ดเลือดจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในระยะพักฟื้นของโรค โดยเฉลี่ยวันที่ 9 (3-15 วัน)<sup>10</sup> จึงใช้ช่วยในการวินิจฉัยโรคได้<sup>1,2</sup> สาเหตุเกิดจากสร้างน้อยและถูกทำลายมาก<sup>11,12</sup> นอกจากนี้การทำงานของเกร็ดเลือดยังผิดปกติอีกด้วย<sup>13</sup> ส่งเสริมให้มีเลือดออกผิดปกติมากยิ่งขึ้นเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เลือดออกในผู้ป่วยเหล่านี้

#### ความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด

เนื่องจากการติดเชื้อ dengue ในผู้ใหญ่มีการตรวจพบการทำงานของตับผิดปกติสูงถึง 91.2%<sup>9</sup> ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นค่า SGOT และ SGPT ที่สูง มีรายงานพบภาวะตับวายในเด็กที่ติดเชื้อ dengue จำนวน 18 รายจากจำนวน 334 ราย (5.38%)<sup>14</sup> เนื่องจากตับเป็นแหล่งสำคัญในการสังเคราะห์ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดส่วนใหญ่ การที่เกิดตับอักเสบจากเชื้อ dengue จึงอาจทำให้ผู้ป่วยบางรายที่มีอาการตับอักเสบรุนแรงมีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ มีรายงานการตรวจการแข็งตัวของเลือดพบว่า มีค่า APTT ยาวผิดปกติ 54.6% ค่า PT ยาวผิดปกติ 33.3% ส่วนค่า TT ปกติ<sup>15</sup> นอกจากนี้ยังตรวจพบค่า fibrinogen, prothrombin, factors V, VII, VIII, IX, X, และ XII ลดต่ำลงด้วย<sup>11,15,16</sup> หากมีความรุนแรงของโรคมากและมีภาวะช็อกอยู่นานจะยิ่งทำให้ตับสังเคราะห์ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดลดลงมากยิ่งขึ้น

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบมีภาวะ disseminated intravascular coagulation เกิดขึ้นโดยตรวจพบมีค่า FDP สูงขึ้น มักพบในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกอยู่นานและมี acidosis<sup>17-19</sup>

#### การรักษา

ให้การรักษาด้วยการรักษาช็อก ให้เม็ดเลือดแดงเข้มข้นทดแทนให้พอเพียง ภาวะเลือดออกผิดปกติเกิดจากเกร็ดเลือดต่ำ ตับสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดไม่ได้ และเกิดภาวะ disseminated intravascular coagulation<sup>17-19</sup> ร่วมกัน ควรให้พลาสมาแช่แข็ง เกร็ดเลือดเข้มข้นทดแทน หากรุนแรงมากอาจให้ recombinant FVIIa ช่วยเหลือได้

### Disseminate intravascular coagulation

Disseminate intravascular coagulation (DIC) เป็นภาวะที่มีการกระตุ้นให้เกิดการแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือดทั่วๆ ไป ทำให้ปัจจัยของการแข็งตัวของเลือดและเกร็ดเลือดถูกใช้ไปเป็นจำนวนมากถ้าร่างกายสร้างไม่ทันกับที่สูญเสียไปจะทำให้มีเลือดออกได้<sup>20</sup> ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ลดต่ำลงมากได้แก่ fibrinogen, prothrombin, FV และ FVIII เมื่อมีการแข็งตัวของเลือดเกิดขึ้นจะมีไฟบรินเกิดขึ้นทั้งชนิดที่ละลายและไม่ละลาย<sup>20</sup> ซึ่งจะไปกระตุ้นให้เกิดขบวนการละลายลิ่มเลือด (fibrinolysis) ย่อยสลายไฟบริน เป็น fibrin degradation products (FDP) ซึ่งละลายได้<sup>20</sup> การเกิดลิ่มเลือดขึ้นในหลอดเลือดทั่วๆ ไปนี้ จะทำให้อวัยวะต่างๆ ขาดเลือดไปหล่อเลี้ยงเนื้อเยื่อต่างๆ ขาดเลือด ทำให้อวัยวะต่างๆ ทำงานผิดปกติและมีเลือดออก<sup>20,22</sup> ฉะนั้นภาวะนี้มีชื่อเรียกกันหลายอย่าง เช่น consumptive coagulopathy, defibrination syndrome, consumptive thrombohemorrhagic disorder หรือ intravascular coagulation-fibrinolytic syndrome<sup>20,21</sup>

#### การวินิจฉัย

การวินิจฉัยภาวะ DIC ควรดูอาการทางคลินิกรวมด้วยว่าผู้ป่วยป่วยเป็นโรค หรือมีภาวะที่ทำให้เสี่ยงต่อการเกิด DIC หรือไม่ นอกจากนี้ ปัจจัยทางการตรวจการแข็งตัวของเลือดมีความสำคัญมากที่ยืนยันว่าผู้ป่วยนั้นๆ มีภาวะ DIC จริง<sup>20,22,23</sup> คือ

1. เกร็ดเลือดต่ำ
2. ค่า APTT, PT และ TT ยาวกว่าปกติ
3. D-dimer positive
4. Hypofibrinogenemia

#### พยาธิสรีรวิทยา

DIC เป็นผลของการที่มีการสร้าง thrombin ขึ้น ซึ่งจะใช้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดไป มีลิ่มเลือดเกิดขึ้น และมีการละลายลิ่มเลือด thrombin มีฤทธิ์ที่สำคัญ คือ

1. เปลี่ยนไฟบริโนเจน เป็น fibrin monomer และ

fibrinopeptide A และ B ซึ่งมีฤทธิ์ทำให้เกิดหลอดเลือดหดตัว โดยเฉพาะหลอดเลือดในปอด

2. เปลี่ยน FXIII เป็น activated FXIII ซึ่งจะทำให้มี crosslink ของไฟบรินซึ่งทนต่อขบวนการการละลายลิ่มเลือด

3. กระตุ้นให้เกร็ดเลือดจับกลุ่ม และหลั่งสารบางชนิดได้

4. ทำให้ platelet factor 3 ที่ผิวทำงานได้ดี

5. เปลี่ยน FV และ FVII เป็น activated FV และ FVII เพราะฉะนั้น thrombin ทำ fibrinogen, prothrombin, FV, FVIII, FXIII และเกร็ดเลือดลดลง ใน acute DIC พวก activated factors ต่างๆ ที่เกิดขึ้น จะถูกจัดไปโดย reticuloendothelial system ในตับ

การเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือด<sup>21</sup> ตัวกระตุ้นให้เกิด DIC จะกระตุ้นปฏิกิริยาการแข็งตัวของเลือดแตกต่างกัน กล่าวคือ สาร mucin ที่สร้างจากมะเร็ง สามารถกระตุ้นที่ FX ได้โดยตรง ฐพิษบางชนิดมี proteolytic enzyme สามารถย่อยไฟบริโนเจนเป็นไฟบรินได้โดยตรง

ภาวะการติดเชื้อทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของกลไกการแข็งตัวของเลือด<sup>20</sup> ภาวะติดเชื้อที่ไม่มีเลือดเป็นพิษ มีการเปลี่ยนแปลงของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด คือ มีจำนวนเกร็ดเลือด fibrinogen, FV และ FVIII เพิ่มขึ้น แต่ไม่ใช้ลักษณะเฉพาะ คือ สามารถพบได้ในภาวะอักเสบอื่นๆ ได้ ภาวะติดเชื้อที่มีเลือดเป็นพิษด้วย จะมีการเปลี่ยนแปลงของการแข็งตัวของเลือดแตกต่างกันออกไป และมักจะมีผลเสียมากกว่า เช่น

1. เกร็ดเลือดต่ำ และมี fibrinogen, FV, FVIII เพิ่มขึ้น

2. ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่อาศัยวิตามิน เค (prothrombin, FVII, FIX, FX) ลดต่ำลง แต่ fibrinogen, FV, FVIII เพิ่มขึ้น

3. เกิด DIC คือ จะพบเกร็ดเลือด fibrinogen, prothrombin, FV และ FVIII ลดต่ำลง จะเป็นชนิดใด

ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของเชื้อโรค และสภาวะของผู้ป่วยเป็นสำคัญ ผู้ป่วยมีเกร็ดเลือดต่ำร้อยละ 61 ซึ่งอาจมี DIC หรือไม่ก็ได้ เนื่องจากตัวเชื้อโรคเอง หรือ endotoxin ของมันสามารถทำให้เกร็ดเลือดลดลงได้โดยไม่มี DIC ผู้ป่วยติดเชื้อที่มีเลือดเป็นพิษร่วมด้วย และมีความดันปกติ จะตรวจพบค่า APTT และ PT ยาวกว่าปกติได้ ซึ่งเกิดจากการขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือดชนิดที่ต้องอาศัยวิตามินเค ไม่ใช่เกิดจาก DIC กลุ่มนี้มีประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อและเลือดเป็นพิษ สำหรับผู้ป่วยที่มีความดันลดต่ำนั้น ค่า APTT และ PT ที่ยาวนานกว่าปกติเกิดจากการถูกใช้ไปเป็นจำนวนมาก สร้างทดแทนไม่ทัน ซึ่งอาจขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่อาศัยวิตามินเคร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ ฉะนั้นเมื่อพบความผิดปกติของ coagulogram ในผู้ป่วยติดเชื้อมีเลือดออกเป็นพิษ ไม่จำเป็นว่าจะต้องเป็น DIC เสมอไป เกร็ดเลือดต่ำในภาวะติดเชื้อที่มีเลือดเป็นพิษเกิดจากการทำลายเพิ่มขึ้น<sup>24</sup> อายุเกร็ดเลือดสั้นกว่าปกติ การสร้างเกร็ดเลือดผิดปกติ มีฤทธิ์ของ thrombin มากขึ้น ซึ่งเกร็ดเลือดต่ำบ่งชี้ว่าภาวะนี้เซลล์ผนังหลอดเลือดถูกทำลายจาก endotoxin ทำให้เกร็ดเลือดมาเกาะจับกลุ่มกัน นอกจากนี้ยังมี immune complex บนผิวเกร็ดเลือด ทำให้เกร็ดเลือดถูกทำลายมากขึ้น

Endotoxin<sup>21,22</sup> สามารถทำลายเซลล์ผนังหลอดเลือดได้โดยตรง มีฤทธิ์การทำลายสูงสุด 24 ชั่วโมง แต่ลิ้มเลือดจะเกิดขึ้นตั้งแต่ 2-3 ชั่วโมงแรกแล้ว endotoxin กระตุ้น FXII โดยตรง กระตุ้นเกร็ดเลือดและทำให้ผนังของเกร็ดเลือดผิดปกติ กระตุ้นทั้ง extrinsic และ intrinsic pathway และยังทำให้ PF-3 เหมาะสมสำหรับการแข็งตัวของเลือด

Antithrombin (AT) เป็นตัวยับยั้ง activated coagulation enzyme ที่สำคัญการขาด AT จึงทำให้เกิด thrombosis ได้ง่าย ภาวะ DIC ที่เกิดจาก septic shock หรือ traumatic shock จะเกิดการขาด AT ฉะนั้นหากให้ AT ในผู้ป่วยเหล่านี้จะช่วยชีวิตผู้ป่วยได้<sup>25</sup>

Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF) และ interleukin-1- $\beta$  มีส่วนควบคุมการเกิดการแข็งตัวของเลือด และยับยั้งการแข็งตัวของเลือดด้วยการทำให้ endothelial cell และ monocytes ปลั่ง tissue factor (TF) ในหลอดเลือดแตกต่างจากภาวะปกติที่ TF จะอยู่นอกหลอดเลือดโดยส่วนใหญ่จะอยู่ใน fibroblast<sup>26</sup>

Interleukin-6 สามารถกระตุ้นให้มีการสร้างเกร็ดเลือดใหม่ได้ซึ่งจะมีความไวต่อการถูกกระตุ้นด้วย thrombin มากกว่าเกร็ดเลือดปกติ ทำให้มีการแข็งตัวของเลือดง่ายขึ้น

กลไกต้านการแข็งตัวของเลือดหลักๆ มี 3 ชนิด คือ

- Antithrombin-heparin
- Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)
- Protein C pathway

Protein C pathway เป็น primary target ของ cytokine action ซึ่งถูกกระตุ้นเมื่อ thrombin จับกับ thrombomodulin (TM) บนผิว endothelium TNF, IL-1 หรือ endotoxin ทำให้ TM และ endothelial cell protein C receptor (EPCR) ค่อยๆ หายไปจากผิวเซลล์ ในผู้ป่วย DIC มีระดับ protein S ลดลงด้วย cytokine จึงมีบทบาทสำคัญทำให้เกิด DIC หรือ DVT ขึ้นกับภาวะต่างๆ ของผู้ป่วยแต่ละราย ผู้ป่วยที่ shock จะมีการกระตุ้นการทำงานของเกร็ดเลือดและถูกทำลายไปทำให้มี membrane surface มากขึ้น เป็นการกระตุ้นให้เกิด DIC ฉะนั้นการให้ยา NSIADs จะช่วยยับยั้ง DIC หรือ thrombosis ได้ โดยไม่ทำให้ความสมดุลของการแข็งตัวของเลือดเสียไป

ภาวะ inflammation ทำให้มีการแข็งตัวของเลือดมากขึ้นจากการทำให้เกิด tissue factor ในหลอดเลือดมากขึ้น มี leukocyte adhesion molecule ที่ผิว endothelium เพิ่มขึ้น ลดภาวะ fibrinolysis และ protein C pathway thrombin ยังส่งเสริมให้มี inflammatory response เกิด vascular injury เพิ่มขึ้น<sup>27</sup>

การเปลี่ยนแปลงของเลือดในผู้ป่วย sepsis คือ

neutropenia, neutrophilia, thrombocytopenia และ DIC เกิดเลือดต่ำเกิดจาก DIC การสร้างลดลง และเกิดเลือดถูกทำลายจากระบบภูมิคุ้มกัน DIC ทำให้เกิดเลือดออกและลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดเล็กๆ ทำให้อวัยวะต่างๆ ทำงานล้มเหลว ปล่อย tissue factor, TNF กระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือด และระบบละลายลิ่มเลือด ซึ่งจะมี PAI-1 ยับยั้งการละลายลิ่มเลือด ส่งเสริมให้อวัยวะต่างๆ ขาดเลือด ถูกทำลายมากขึ้น<sup>28</sup>

ผู้ป่วย sepsis ส่วนใหญ่จะ compensated ได้ ส่วนที่ compensated ไม่ได้จะเกิด DIC มีการใช้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่างๆ อย่างรวดเร็ว รวมทั้งกลุ่ม natural inhibitor คือ (antithrombin, protein C, protein S)<sup>28</sup>

ผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock มี mediator ที่ชักนำให้มีการแสดงออกของ tissue factor กระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือด และระบบการละลายลิ่มเลือด ทำให้เกิดภาวะ DIC ร่วมกับมีการใช้ natural coagulation inhibitors ดังกล่าว ทำให้มี thrombin-antithrombin complex (TAT) สูงขึ้นในเลือด ระบบการละลายลิ่มเลือดลดลงเนื่องจากมี plasminogen activator inhibitor-1 สูงขึ้นในเลือด แม้ว่าจะมี plasminogen activator antigen จะสูงขึ้น แต่จะถูก PAI-1 ยับยั้งจนหมด ทำให้มีภาวะ procoagulant state เกิด fibrin ขึ้นทั่วร่างกายเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิด multiple organ failure<sup>29</sup>

มีการศึกษาพบว่า IL-1 เป็น mediator ที่ทำให้เกิด ARDS, DIC, renal failure และ shock ในผู้ป่วย sepsis ฉะนั้นการให้ IL-1 receptor antagonist จะช่วยลดความรุนแรงของภาวะดังกล่าวได้<sup>30</sup>

### การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

ภาวะเกร็ดเลือดต่ำพบได้มากกว่าร้อยละ 90 และมีการทำงานผิดปกติด้วย เม็ดเลือดแดงผิดปกติ กล่าวคือ พบ schistocytes, burr cells, fibrinogen, FV FVIII และ FXIII ต่ำ ซึ่งเกิดจากการปฏิบัติกริยากับ thrombin

FII, FVII, FIX และ FX ต่ำ เนื่องจากถูกใช้ไป ตับผิดปกติสร้างไม่ทัน และขาดวิตามิน เค เนื่องจากผู้ป่วยรับประทานอาหารได้น้อยลง และได้รับยาปฏิชีวนะอยู่เป็นเวลานาน ทำให้ตรวจพบค่า APTT, PT และ TT ยาวนานกว่าปกติ ค่าไฟบริโนเจนน้อยกว่า 150 mg/100 mL พบไดร้อยละ 70 ของผู้ป่วย DIC แต่อีกร้อยละ 30 ไม่ต่ำ เนื่องจากมีระดับของไฟบริโนเจนสูงอยู่ก่อน<sup>31</sup>

การตรวจ FDP มีประโยชน์มากแสดงว่ามีลิ่มเลือดเกิดขึ้น แล้วมีการละลายลิ่มเลือดนั้น ผู้ป่วย DIC ร้อยละ 95 มีค่า FDP > 5  $\mu\text{g/mL}$  แต่ค่า FDP ที่สูงขึ้นพบได้ในภาวะอื่นๆ<sup>32</sup> เช่น เป็นโรคของตับหรือหลังผ่าตัด ซึ่งมักมีค่าอยู่ระหว่าง 5-40  $\mu\text{g/mL}$  ถ้าค่า FDP มากกว่า 40  $\mu\text{g/mL}$  จะบ่งชี้ว่าน่าจะเป็น DIC<sup>21,23</sup> แต่ถ้า FDP มากกว่า 80  $\mu\text{g/mL}$  มักเป็น DIC<sup>22</sup> FDP มีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดรุนแรง โดนยับยั้งการเปลี่ยนไฟบริโนเจนเป็นไฟบริน ยับยั้งการ polymerization ของไฟบริน และยับยั้งการเกาะและจับกลุ่มกันของเกร็ดเลือด ผู้ป่วย DIC ประมาณร้อยละ 76 มีค่า antithrombin ต่ำลง

การตรวจ APTT, PT, fibrinogen AT, FM (fibrin monomer), D-dimer, FDP และจำนวนเกร็ดเลือด เพื่อดูภาวะ DIC พบว่ามีค่า APTT, PT, ยาว ค่า AT ต่ำเฉลี่ย 70% (ค่าปกติ 85-125%) การตรวจต่างๆ เหล่านี้ช่วยบอกระยะของความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดช่วยในการตัดสินใจให้การรักษา<sup>33</sup>

### ปัจจัยเสี่ยงหรือกระตุ้นให้เกิด DIC<sup>23,34,35</sup>

1. ภาวะติดเชื้อพบมากที่สุด โดยเฉพาะชนิดกรัมลบบที่มี endotoxin และมีรายงานใน typhoid ภาวะติดเชื้อกรัมลบบ (staphylococci, streptococci) rickettsia (rocky mountain spotted fever) เชื้อรา (histoplasma, aspergillus) ไวรัส (ไข้เลือดออก) และมาลาเรีย meningococcus ทำให้เกิด DIC ได้บ่อยในชนิด fulminant มี petechiae และ purpura ขยายเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว มีเลือดออกใต้ผิวหนังจนเป็น ecchymosis ขนาดใหญ่ ซึ่งมีความสัมพันธ์กับจำนวนเกร็ดเลือดของ

ผู้ป่วย การให้เฮปารินยังไม่ได้ผลไม่แน่นอน ถ้ามี DIC เกิดขึ้น อาจให้ได้ด้วยควมระมัดระวังและให้ส่วนประกอบของเลือดทดแทน<sup>36,37</sup>

2. ภาวะที่มีการทำลายเซลล์บุผนังหลอดเลือดเฉพาะที่ เช่น giant hemangioma, aortic aneurysm และการทำ angiography

3. มะเร็งเป็นสาเหตุที่พบบรองลงมา พบมากในมะเร็งของเม็ดเลือดขาว ตับอ่อน และต่อมลูกหมาก มะเร็งเหล่านี้มี tissue thromboplastin มาก สามารถกระตุ้นปัจจัยการแข็งตัวของเลือดได้ดี<sup>38</sup>

4. พิษุม มีสารที่สามารถกระตุ้นปัจจัยการแข็งตัวของเลือดได้โดยตรง

5. ภาวะที่เกี่ยวข้องกับการตั้งครรภ์ รกลอกตัวก่อนกำหนดพบได้ประมาณร้อยละ 2 ของการตั้งครรภ์ และเป็นภาวะที่ทำให้เกิด DIC บ่อยที่สุดทางสูติกรรม เด็กตายในครรภ์ถ้าอยู่นานถึง 5 สัปดาห์ พบ DIC ได้ร้อยละ 25 การทำแท้งด้วยการให้ hypertonic saline hyperosmotic glycine และ urea จะตรวจพบความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการแบบ DIC ได้ แต่ถ้าใช้ prostaglandin E<sub>2</sub> หรือ F<sub>2</sub> ไม่เกิด DIC

6. Necrotizing enterocolitis เนื้อเยื่อของลำไส้ถูกทำลายปล่อย tissue procoagulant มากกระตุ้นให้เกิด DIC ผู้ป่วยร้อยละ 85 มีเกร็ดเลือดต่ำ และผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 เกิด DIC

7. หลังผ่าตัดมีเนื้อเยื่อถูกทำลายมากปล่อย tissue thromboplastin ออกมา กระตุ้นให้เกิด DIC โดยมากพบในการผ่าตัดเอาต่อมลูกหมากออกทางท่อทางปัสสาวะ เนื้อเยื่อของต่อมลูกหมากมี proteolytic enzyme และ plasminogen activator จำนวนมาก

8. การให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเข้มข้น (FII, FVII, FIX, FX) เป็นจำนวนมาก แต่ตับไม่สามารถสร้าง antithrombin ได้เพียงพอ ทำให้เกิด DIC ชนิดเฉียบพลันได้

9. ภาวะอื่นๆ เช่น hypoxia, acidosis, immuno-

logic inflammatory disorders และ purpura fulminans เป็นต้น

### ลักษณะทางคลินิก<sup>21,23,34</sup>

ภาวะ DIC ชนิดเฉียบพลัน จะมีอาการและตรวจพบความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วในเวลา 2-3 ชั่วโมง ถึง 1 วัน ผู้ป่วยเหล่านี้มักเป็นผู้ป่วยที่มีอาการหนักอยู่ก่อน มีเลือดออกหลายๆ แห่ง และอาจมีเลือดออกจนเสียชีวิตได้ ลักษณะที่พบทางผิวหนังพบบ่อยมักเป็น purpura, ecchymosis ลีคล้ำมีขอบเขตชัดเจนลุกลามอย่างรวดเร็ว เกิดจากลิ่มเลือดไปอุดตันหลอดเลือดเล็กๆ ที่หล่อเลี้ยงบริเวณผิวหนัง ทำให้เกิดการตายของเนื้อเยื่อบริเวณนั้น สำหรับ thrombotic complication อื่นๆ พบได้ประมาณร้อยละ 8 อัตราตายสูงพบร้อยละ 54-85 ขึ้นอยู่กับอายุ อาการทางคลินิกที่พบ และตรวจพบความผิดปกติ ทางห้องปฏิบัติการมาก

ภาวะ DIC ชนิดเรื้อรัง ผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการและการตรวจพบทางห้องปฏิบัติการ เป็นแบบ wax and wane มีอาการอยู่หลายๆ เดือน มีอาการไม่มากมักมีโรคที่เป็นสาเหตุอยู่ก่อน เช่น มะเร็ง โรคไต connective tissue disease และ congenital hemangioma กลุ่มมี thrombotic complication เด่น คือ พบ migratory thrombophlebitis ร้อยละ 53 หรือมี single episode ของ thrombophlebitis ร้อยละ 62 อาการเลือดออก ร้อยละ 41 arterial emboli ร้อยละ 25 และ nonbacterial thrombotic endocarditis ร้อยละ 23 การเกิด microthrombus จะไปอุดตันหลอดเลือดเล็กๆ ทำให้อวัยวะต่างๆ ขาดเลือดเนื้อเยื่อตาย และ necrosis เช่น

ผิวหนัง เป็นที่ที่พบเห็นได้ชัดที่สุด มีลักษณะเป็น patches of hemorrhagic necrosis แยกกันชัดเจนจากผิวหนังส่วนที่ปกติ มีขอบเขตชัดเจนแต่ไม่เรียบ แสดงว่ามีการอุดตันที่ terminal arterioles ถ้าเป็นมากขึ้นลักษณะอาจเปลี่ยนไปเป็น hemorrhagic bullae และเกิด gangrene ของนิ้วได้



ไต พบที่ afferent arterioles หรือ glomerular capillaries มีลิ่มเลือดไปอุดตัน (แต่ที่ไม่ค่อยพบเวลาตรวจศพ เพราะว่ามี local fibrinolysis) ถ่ายปัสสาวะเป็นเลือด ปัสสาวะน้อย หรือไม่มีเลย ซึ่งเกิดจาก cortex ขาดเลือด และ necrosis ตรวจเลือดมี azotemia

สมอง ทำงานผิดปกติเกิดจากขาด oxygen มีอาการปวดศีรษะ ไม่สนใจสิ่งแวดล้อม ไม่มีสมาธิ การตัดสินใจผิดปกติ เวียนศีรษะ มองเห็นไม่ชัดเจน พูดลำบาก การทำงานของ motor ไม่สัมพันธ์กัน สับสน disorientation, stupor, coma, focal or generalized signs of brain disturbance มีไข้ และ hyperventilation

ปอด มีเลือดออกที่ interstitial tissue มีอาการคล้าย ARDS

ทางเดินอาหาร มีแผลในกระเพาะอาหารลำไส้เล็กส่วนต้น ซึ่งเกิดจาก submucosal necrosis มีเลือดออกในทางเดินอาหารได้

ต่อมหมวกไต เมื่อขาดเลือดมาหล่อเลี้ยง มี hemorrhagic necrosis มีอาการของ Waterhouse Friderichsen syndrome

การตรวจพบทางเลือด ผู้ป่วยจะซีดเกิดจาก microangiopathic hemolytic anemia มี hemoglobinemia และ hemoglobinuria

ภาวะเลือดออกที่พบในผู้ป่วย DIC เกิดจากเกร็ดเลือด ไฟบริโนเจน และปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่ำ มีการกระตุ้น fibrinolysis FDP ที่เกิดขึ้นมีความสำคัญจะขัดขวาง การเกิด polymerization ของ fibrin monomer และการจับกลุ่มของเกร็ดเลือด<sup>35</sup>

ในเด็กที่เป็น meningococcal sepsis พบ DIC บ่อย ทั้งๆ ที่มียาปฏิชีวนะ ที่มีประสิทธิภาพ อัตราการตายยังสูงอยู่ (~10%) และเพิ่มขึ้นเป็น 40% ในผู้ป่วยที่มี shock และ DIC ร่วมด้วย จะลดอัตราการตายได้ต้องวินิจฉัยโรคได้เร็ว และแก้การแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติได้<sup>33</sup>

## ลักษณะทางพยาธิวิทยา

ตรวจพบลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ และมีเลือดออก พบ fibrin thrombi เป็นลักษณะที่บ่งชี้ว่ามี DIC เกิดขึ้น พบมากที่สุดที่ไต คือพบได้ร้อยละ 65 เนื่องจากไตมีหลอดเลือดขนาดเล็กๆ จำนวนมาก และมีเลือดไปหล่อเลี้ยงมากนั่นเอง

## การรักษา<sup>20,21,23</sup>

ควรรีบหาสาเหตุที่กระตุ้นให้เกิด DIC และรีบแก้ไข รวมทั้งรักษาโรคดั้งเดิมที่ผู้ป่วยเป็นอยู่อย่างเหมาะสมและถูกต้อง ซึ่งสำคัญมากเป็นหัวใจของการรักษา DIC การให้ส่วนประกอบของเลือดทดแทนควรทำในอันดับรองลงมา การแก้ไขสาเหตุเป็นการหยุดการเกิดลิ่มเลือด ในเวลาต่อมา ให้การรักษาตามอาการ เช่น รักษาภาวะ shock, hypovolemia, acidosis และผลที่เกิดจากเนื้อเยื่อขาดเลือด สำหรับผู้ป่วยติดเชื้อที่มีเลือดเป็นพิษ แต่มีความดันโลหิตปกติ มักไม่มีเลือดออก จึงไม่มีการรักษาเฉพาะทางโลหิตวิทยา ถ้ามีเลือดออกให้เลือดทดแทน ถ้ามีเพียงจุดเลือดออก หรือจ้ำเลือดเพียงเล็กน้อยไม่จำเป็นต้องให้

ผู้ป่วยติดเชื้อที่มีเลือดเป็นพิษ และความดันโลหิตต่ำ พวกนี้มักมีอาการรุนแรง ต้องเร่งแก้ไข ภาวะ shock อย่างประสิทธิภาพ ให้ hydration, plasma expanders และปฏิชีวนะ ที่เหมาะสม ผู้ป่วยที่มีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติและมีเลือดออก ควรให้เลือดหรือส่วนประกอบของเลือดทดแทน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีความดันโลหิตเพิ่มขึ้น เมื่อรักษาได้เหมาะสมภายใน 2-4 ชั่วโมง ซึ่งปัจจัยการแข็งตัวของเลือดถูกใช้ไปตลอดเวลา และให้การรักษาดังกล่าวข้างต้นอย่างดีแล้วอาจให้เฮปาริน 50-100 U ต่อकिโลกรัม ทุก 4 ชั่วโมง และติดตามผู้ป่วยด้วยการดูจำนวนเกร็ดเลือด และระดับของไฟบริโนเจน เป็นหลัก เฮปาริน มักไม่ค่อยมีผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อที่มีเลือดเป็นพิษ และความดันโลหิตต่ำ

เมื่อให้การรักษาได้ดีสามารถหยุดยั้งภาวะ DIC ได้แล้ว ไฟบริโนเจน และ FVIII จะกลับสู่ระดับปกติภายใน 1-2 วัน FII และ FV จะกลับสู่ระดับปกติ ภายใน 2-3

วัน ส่วนเกร็ดเลือดจะใช้เวลานานที่สุด คือ 7-14 วัน

การรักษา DIC จะต้องทราบโรคที่ผู้ป่วย เป็นอยู่ จะหยุดการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดและให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด และเกร็ดเลือดที่ถูกใช้ไป การให้ heparin ด้านการแข็งตัวของเลือด จะต้องระวังภาวะเลือดออก การให้ AT จะช่วยให้เลือดลดการแข็งตัวโดย ไม่ทำให้มีเลือดออกนอกผิดปกติ การให้ AT ทำให้ระยะการเกิด DIC ลึกลงในสัตว์ทดลอง ลดการเกิดอวัยวะทำงานล้มเหลว และอัตราการตายได้<sup>39</sup>

การรักษาประกอบด้วย รักษา shock : ให้สารน้ำ แก้ metabolic acidosis แก้ clotting disorder ให้ AT และ heparin ในราย pre-DIC และให้ AT และ FFP ในราย advance-DIC และยาปฏิชีวนะ<sup>33</sup>

มีการศึกษาในเด็กและวัยรุ่น อายุ 0.2-18.25 ปี ที่มี meningococemia DIC และ shock และขาด protein C ที่เกิดขึ้นภายหลังจำนวน 8 ราย ได้รับการรักษาด้วยการให้ virus-inactivated PC concentrate 80-120 IU/kg แล้วตามด้วย 50 IU/kg q 4 h ทำให้ผู้ป่วยทุกราย มีระดับ PC ปกติ และยังทำให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดอื่นๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ และ ค่า PAI-1 ที่สูงมากขึ้นตั้งแต่ต้น (ซึ่งแสดงถึงมีภาวะละลายลิ่มเลือดลดลง) ได้ลดลงมีระบบการไหลเวียนของเลือดดีขึ้น ผู้ป่วยรอดชีวิต 6 ราย 1 ราย ต้องตัดขา 2 รายที่ตายเนื่องจากมีอวัยวะล้มเหลวหลายแห่งมีค่า PC ต่ำมากในระยะแรกเมื่อรับไว้ในโรงพยาบาล การให้ PC ไม่มีผลข้างเคียงในการศึกษานี้ PC มีประโยชน์ในผู้ป่วยเหล่านี้ช่วย ทำให้การห้ามเลือดปกติ ทำให้การไหลเวียนของเลือดในหลอดเลือดเล็กๆ ดีขึ้น ลดอัตราการพิการได้<sup>40</sup>

การทำ plasma และ whole blood exchange ในผู้ป่วย meningococemia จะแก้ไขภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติได้ แต่ทำให้ระดับ AT และ PC เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย<sup>41</sup>

การให้ protein C 100 IU/h q 6 h ในผู้ป่วย ได้ผลดีมีการทำลายอวัยวะต่างๆ ดีขึ้น ลดอัตราการตาย และ

พิการ<sup>42</sup>

ผู้ป่วย septic shock มักจะมี DIC เกิดขึ้น ตามมาเสมอมีการให้ AT เพื่อป้องกัน DIC และการตายจาก septic shock ให้ AT 90-120 IU/kg then 90-120 IU/kg/dx4 วัน แบ่งเป็น placebo 18 ราย AT 17 ราย<sup>43</sup> กลุ่ม AT มีระดับ AT เพิ่มขึ้นปกติอย่างรวดเร็ว และสูงอยู่นาน 10 วัน

ระยะของ DIC ลึกลงอย่างมีนัยสำคัญ ผู้ป่วย 64% หายจาก DIC ใน 2 วัน ผู้ป่วย 71% หายเมื่อครบ 4 วัน ส่วนกลุ่มควบคุมมี 11% หายใน 2 วัน ( $p < 0.01$ ) และ 33% หายใน 4 วัน ( $p < 0.05$ ) อัตราตายลดลง 44% ในกลุ่มที่ได้ AT ( $p = 0.22$ , NS)

### Hereditary clotting factor deficiency

การขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือดอาจเกิดจากสาเหตุทางพันธุกรรมหรือเกิดขึ้นภายหลัง สาเหตุทางพันธุกรรมที่พบได้คือกลุ่ม hemophilia, von Willebrand's disease เกิดจากมีความผิดปกติของยีนทำให้สร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดไม่ได้ หากให้การรักษาไม่ถูกต้องจะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ลึนเปื้อนง่าย ง่าย และมีความพิการเกิดขึ้นได้

#### อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยเหล่านี้จะมีเลือดออกในกล้ามเนื้อ (hematoma) เลือดออกในข้อ (hemarthrosis) มีจ้ำเลือดง่าย (easy bruising) มีเลือดออกมากผิดปกติหลังจากได้รับบาดเจ็บหรือผ่าตัด เลือดออกไม่หยุดจากแผลมีบาด ถอนฟันแล้วเลือดออกไม่หยุด เลือดออกในสมองหรือในกระโหลกศีรษะ มีเลือดออกในหรือหลังเยื่อปอดของหลอดเลือดในทางเดินอาหารหรือไต

#### การรักษา

หลักในการรักษา คือ ต้องแก้ไขให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ขาดได้อย่างถูกต้องเหมาะสม และเพียงพอให้ถึงระดับห้ามเลือดได้ (hemostatic level) อย่างรวดเร็ว เพื่อการประหยัดและลดความพิการ

**1. Hemophilia A** หรือ factor VIII deficiency ให้ DDAVP ขนาด 0.3-5  $\mu\text{g/kg/dose}$  ผสมใน normal saline 50 mL ให้ทางหลอดเลือดดำช้าๆ นาน 30 นาที ควรวัดความดันเลือดทุกๆ 10 นาที ในราย mild hemophilia และให้ factor VIII concentrate ใน moderate และ severe hemophilia การให้คิดคำนวณตามเปอร์เซ็นต์ที่ต้องการเพิ่มซึ่งอยู่กับตำแหน่งและความรุนแรงที่มีเลือดออก หรือเป็นการป้องกันเลือดออกในการผ่าตัดหรือทำหัตถการต่างๆ การคำนวณใช้สูตรดังนี้

**Units of factor VIII =**

**desired in vivo level (%) x weight (kg) x 0.5**  
หรือ

**1 U factor VIII/kg raises the factor VIII level by 2%**

สิ่งที่ควรจำได้เพื่อประกอบการรักษาคือ

1. Fresh frozen plasma 1 mL มี factor VIII 1 unit activity
2. Cryoprecipitate 1 unit มี factor VIII 100 unit activity
3. Factor VIII concentrate มี half-disappearance time ประมาณ 12 ชั่วโมง
4. การให้แบบ continuous infusion ของ factor VIII concentrate  $2 \text{ U/kg/h} = 50\%$
5. เลือดออกในกล้ามเนื้อหรือเลือดออกในข้อระยะแรก ให้ factor VIII 20%
6. เลือดออกรุนแรงขึ้นให้ factor VIII 30-40%
7. การผ่าตัดใหญ่ให้ factor VIII 50-100% แล้วตามด้วย 30-50% จนกระทั่งแผลหายซึ่งอาจกินเวลานาน 10 ถึง 14 วัน

**2. Hemophilia B** หรือ factor IX deficiency การคำนวณขนาดของ factor IX ใช้สูตรดังนี้

**Units of factor IX =**

**desired level (%) x weight (kg) x 1.0**  
สิ่งที่ควรจำได้เพื่อประกอบการรักษาคือ

1. ค่า half-life ของ factor IX ประมาณ 22 ชั่วโมง ในวันที่ผ่าตัดให้ทุก 12 ชั่วโมง
2. Fresh frozen plasma 1 mL มี factor IX 1 unit activity
3. ให้ fresh frozen plasma 1 mL/kg จะเพิ่ม factor IX 1%
4. ค่า hemostasis level ของ factor IX 10-20%

### Liver failure

ตับเป็นอวัยวะที่สร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเกือบทุกชนิดยกเว้น von Willebrand factor ฉะนั้นหากการทำงานของตับเสียไปจะทำให้มีเลือดออกผิดปกติ นอกจากนั้นโรคตับแข็งยังทำให้เกิด esophageal varices มีเลือดออกง่ายเฉพาะที่ โรคตับทำให้เกร็ดเลือดทำงานผิดปกติ disseminated intravascular coagulation และมี fibrinolysis เพิ่มขึ้น<sup>44,45</sup> (ตารางที่ 1) การบาดเจ็บหรือการผ่าตัด จะกระตุ้นชักนำให้ผู้ป่วยโรคตับมีเลือดออกผิดปกติได้อย่างมาก สำหรับผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤตจะมีการทำงานของตับผิดปกติได้จากโรคตับเองและเกิดขึ้นจากหลายสาเหตุต่างๆ ที่ทำให้ตับทำงานผิดปกติ

ผู้ป่วยตับวายระยะสุดท้ายมักจะตรวจพบการแข็งตัวของเลือดดังต่อไปนี้ prothrombin time, activated partial thrombin time, thrombin time ยาวผิดปกติ fibrinogen ต่ำ เกร็ดเลือดต่ำ D-dimer สูง euglobulin lysis time ล้น plasminogen และ  $\alpha_2$ -antiplasmin ต่ำ

### การรักษา

ภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคตับอาจเกิดจาก esophageal varices, peptic ulcer หรือ การผ่าตัด ควรให้การรักษาแผลเฉพาะที่ห้ามเลือดให้มีประสิทธิภาพแล้วแก้ไขสาเหตุต่างๆ ดังกล่าวข้างต้นดังต่อไปนี้

1. Vitamin K deficiency มักพบร่วมกับโรคตับได้บ่อย การตรวจการแข็งตัวของเลือดมักแยกกันไม่ออก ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกพิจารณาให้ vitamin K 10 มก. ทาง

**ตารางที่ 1** กลไกการห้ามเลือดที่ผิดปกติในโรคตับ

| ความผิดปกติ           | กลไก                                                                                                                                            |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Coagulopathy          | Decreased hepatic synthesis of clotting factors<br>Vitamin K deficiency                                                                         |
| Thrombocytopenia      | Hypersplenism                                                                                                                                   |
| Platelet dysfunction  | Decreased clearance of FDP                                                                                                                      |
| DIC                   | Decreased clearance of activated clotting factor<br>Endotoxin in portal circulation<br>Reduced antithrombin and protein C<br>Elevated cytokines |
| Systemic fibrinolysis | Reduced $\alpha_2$ -antiplasmin<br>Decreased clearance of fibrinolytic enzyme<br>Decreased synthesis of tissue plasminogen activated inhibitor  |

หลอดเลือดดำ ห้ามฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อซึ่งจะทำให้มี hematoma เกิดขึ้นบริเวณที่ฉีด

2. Fresh frozen plasma ให้ในผู้ป่วยที่มีเลือดออก 10-20 mL/kg

3. Cryoprecipitate มักให้ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกรุนแรงและมี fibrinogen ต่ำ

4. Plasma exchange ทำในผู้ป่วยโรคตับระยะสุดท้ายที่จะต้องเปลี่ยนตับหรือให้ส่วนประกอบของเลือดข้างต้นแล้วไม่ดีขึ้น

5. Prothrombin complex ไม่ควรให้เพราะจะทำให้เกิด thrombosis ได้ง่ายขึ้น

6. Recombinant FVIIa ใช้ห้ามเลือดได้ผลดีและราคาแพงมากควรพิจารณาในการใช้ให้เหมาะสม

7. Platelet transfusion ถ้ามีเลือดออกมากและเกร็ดเลือดต่ำ

8. DDAVP 0.3  $\mu$ g/kg ในรายที่ เลือดออกไม่หยุด<sup>46</sup>

9. Antithrombin concentrate ในผู้ป่วยที่มี DIC

10. Antifibrinolytic agent เช่น tramsamine ทางหลอดเลือดดำลดการละลายลิ่มเลือด

**Massive blood transfusion**

Massive blood transfusion คือ การให้เลือดปริมาณมากกว่าปริมาณเลือดในร่างกายภายในเวลาน้อยกว่า 24 ชั่วโมง ภาวะที่พบได้ เช่น ผู้บาดเจ็บที่เสียเลือดมาก การผ่าตัดเปลี่ยนอวัยวะ ภาวะเสี่ยงสูงทางสูติกรรม (high-risk obstetrics) การผ่าตัดหัวใจและหลอดเลือดที่ซับซ้อน (complex cardiovascular procedure) การผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งบางชนิด (aggressive cancer surgery) โดยทั่วไป การเกิดการห้ามเลือดผิดปกติมากๆ มักพบในผู้ป่วยที่เสียเลือดมากกว่าปริมาณเลือดในร่างกายภายใน 2 ชั่วโมง ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะอยู่ในภาวะวิกฤตซึ่งหาการรักษาไม่ถูกทางนอกจากจะช่วยชีวิตผู้ป่วยได้แล้วยังเป็นการประหยัดการใช้เลือดและส่วนประกอบของเลือดซึ่งยังขาดแคลนอยู่มากในปัจจุบัน<sup>47</sup>

ความผิดปกติของการห้ามเลือดเกิดจาก

1. Dilutional coagulopathy เกิดจากการให้สารน้ำทดแทนซึ่งไม่มีปัจจัยการแข็งตัวของเลือดและไม่มีการ์ดเลือด

2. Disseminated intravascular coagulation ผู้ป่วยที่มีศีรษะได้รับบาดเจ็บรุนแรงมีเนื้อสมองถูกทำลาย

มาก มี tissue thromboplastin ออกมากระตุ้นการแข็งตัวของเลือด เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤตอื่น ๆ เช่น abruptio placenta, shock, hypoxia, acidosis, sepsis และมะเร็งระยะแพร่กระจาย

3. Systemic fibrinolysis เกิดในโรคตับที่มีเลือดออกในทางเดินอาหารปริมาณมากต้องให้เลือดทดแทน

4. Platelet dysfunction เกิดจากมี fibrin degradation products สูงยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือด เกร็ดเลือดตัวอ่อนที่ออกมาจากไขกระดูกทำงานไม่ดี เกร็ดเลือดที่ให้อยู่ในถุงเลือดหลายวันทำงานไม่ดีเช่นกัน

#### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ<sup>48</sup>

การตรวจการแข็งตัวของเลือดจะช่วยวินิจฉัยโรคและบอกแนวทางในการให้ส่วนประกอบของเลือดทดแทนและต้องตรวจติดตามหลังให้การรักษาแล้ว การตรวจขั้นต้นที่ควรทำคือ hematocrit, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, platelet count, fibrin degradation products หรือ D-dimer และ euglobulin clot lysis time และควรตรวจติดตามการตรวจดังกล่าวซ้ำทุกวันสองชนิดสุดท้าย

#### การรักษา

ให้ FFP เมื่อมี PT และ APTT ยาวผิดปกติมากกว่า 1.5 เท่าของ control ให้ cryoprecipitate เมื่อมีค่า fibrinogen ต่ำกว่า 100 มก./ดล. ให้เกร็ดเลือดเมื่อจำนวนเกร็ดเลือดต่ำกว่า  $75,000/\text{mm}^3$  และให้ packed red cells เมื่อ Hct < 30%

#### Thrombocytopenia

ภาวะเกร็ดเลือดต่ำหมายถึง จำนวนเกร็ดเลือดที่ต่ำกว่า  $140 \times 10^9/\text{L}$  สาเหตุของเกร็ดเลือดต่ำดูตารางที่ 2

การวินิจฉัยภาวะเกร็ดเลือดต่ำควรทำเป็นขั้นตอนดังต่อไปนี้

1. การซักประวัติ เน้นโรคที่เป็นร่วมด้วย ยาที่ใช้อยู่ อาการต่างๆที่มีอยู่
2. การตรวจร่างกาย เน้น ตับ ม้าม ต่อมน้ำเหลือง

#### ตารางที่ 2 สาเหตุของเกร็ดเลือดต่ำ

##### Increased platelet destruction and/or sequestration

- Immune thrombocytopenia
- Nonimmune thrombocytopenia

##### Decreased platelet production

- Aplastic anemia
- Marrow infiltrative processes
- Megakaryocytic thrombocytopenia
- Nutritional deficiencies
- Drugs or radiation induced
- Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
- Cyclic thrombocytopenia (Garcia's disease)

##### Miscellaneous

- Liver disease
- Uremia, renal transplantation rejection
- Exchange transfusion, massive transfusion, extracorporeal circulation
- Heat or cold injury
- Hyper- and hypothyroidism
- Fat embolism
- Allogeneic bone marrow transplantation
- Graft-versus-host disease

แหล่งติดเชื้อต่างๆ มะเร็ง

3. การแปลผล CBC อย่างละเอียดรอบครอบ รวมทั้งการดู smear เลือดเพื่อ เป็นแนวทางช่วยในการวินิจฉัยโรคและยืนยันว่ามีจำนวนเกร็ดเลือดต่ำจริง หากไม่ได้คำตอบจากจุดนี้ตรวจไขกระดูก

4. การตรวจไขกระดูกทั้ง aspiration และ biopsy เพื่อให้ได้ผลสมบูรณ์ครบถ้วนในการดู cellularity ดู infiltrative disease (เซลล์มะเร็ง) ลักษณะของไขกระดูกช่วยการวินิจฉัยโรคได้ดังแสดงในตารางที่ 3

### อาการและอาการแสดง

อาการของเลือดออกผิดปกติที่เกิดจากจำนวนเกร็ดเลือดต่ำ คือ petechiae, small ecchymosis, mucous membrane bleeding (epistaxis, gastrointestinal, menorrhagia), cerebral hemorrhage และเลือดออกมากหลังการผ่าตัดหรือบาดเจ็บ ผู้ป่วยที่มีจำนวนเกร็ดเลือดมากกว่า  $50 \times 10^9/L$  มักจะไม่มีอาการของเลือดออกผิดปกติ จะเกิดเลือดออกได้เองเมื่อจำนวนเกร็ดเลือดต่ำกว่า  $20 \times 10^9/L$  และหากมีการทำงานของเกร็ดเลือดผิดปกติหรือภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติร่วมด้วยจะส่งเสริมให้มีเลือดออกมากยิ่งขึ้น

### การรักษา

การรักษาภาวะเลือดออกจากเกร็ดเลือดต่ำสาเหตุและความรุนแรงของอาการเลือดออกผิดปกติ

1. Immune-mediated thrombocytopenia ตามปกติหากมีจำนวนเกร็ดเลือดมากกว่า  $25 \times 10^9/L$  มักจะไม่มีเลือดออก

การรักษาเริ่มด้วย

- Prednisolone 1 mg/kg/d ผู้ป่วยร้อยละ 40-75 จะมีจำนวนเกร็ดเลือดเพิ่มขึ้นในระยะแรกแต่มีเพียงร้อยละ 15 ที่เป็นปกติสามารถหยุดยาได้

- Splenectomy การตัดม้ามเป็นวิธีรักษาหากการให้ prednisolone ไม่ได้ผลหรือต้องใช้ขนาดสูงจนเกิดผลข้างเคียงเพื่อที่จะให้จำนวนเกร็ดเลือดมากกว่า  $50 \times 10^9/L$  การตัดม้ามจะทำให้โรคสงบเป็นระยะเวลานานได้ ร้อยละ 80 จึงยังคงเหลือผู้ป่วยอีกน้อยกว่าร้อยละ 10 ที่ยังคงมีเกร็ดเลือดน้อยกว่า  $20 \times 10^9/L$  ซึ่งมีความเสี่ยงต่อมีเลือดออกเป็นอันตรายได้

- การรักษาอื่นๆ

1. Danazol 400-800 mg/d PO

2. Cyclophosphamide 3-4 mg/kg/d PO

for 6 months

3. Vincristine 2 mg/week IV

**ตารางที่ 3** การตรวจไขกระดูกช่วยเป็นแนวทางในการหาสาเหตุของภาวะเกร็ดเลือดต่ำ

### ไขกระดูกปกติแต่ megakaryocyte ลดลง

- Thrombocytopenia with absent radius (TAR)
- Idiopathic megakaryocytic hypoplasia
- Immune mediated (SLE, AIDS)

### ไขกระดูกผิดปกติและ megakaryocyte ลดลง

- Aplastic anemia
- Leukemia, myeloma tumor
- Myelofibrosis, osteopetrosis
- Myelodysplastic syndrome
- Megaloblastic anemia

### ไขกระดูกปกติและ megakaryocyte เพิ่มขึ้นหรือปกติ

- ITP/SLE
- Hypersplenism
- Infection (AIDS)
- Hereditary thrombocytopenia
- Congenital heart disease

4. Colchicine 1.2-2.4 mg/d PO; only 30% response

5. Azathioprine 3-6 mg/kg/d PO; slow response

- Intravenous immunoglobulin 400 mg/d for 5 days ในรายที่มีเลือดออกมากเฉียบพลันจำนวนเกร็ดเลือดจะเพิ่มขึ้นชั่วคราว

2. Nonimmune-mediated thrombocytopenia การรักษาให้เกร็ดเลือดเข้มข้น 1 unit/10kg หรือ single donor platelet concentrate 1 unit การให้ม้าน้อยขึ้นอยู่อาการของผู้ป่วยควรประเมินติดตามผู้ป่วยเป็นระยะ รักษาโรคที่เป็นอยู่ร่วมไปด้วยซึ่งบางภาวะหากรักษาโรคที่เป็นอยู่ได้เกร็ดเลือดจะกลับมีจำนวนปกติ

### Transfusion reaction

Hemolytic transfusion reactions<sup>49-53</sup> เป็นปฏิกิริยาที่เม็ดเลือดแดงถูกทำลายจากการให้เลือด มีสาเหตุจากปฏิกิริยาระหว่าง antigen กับ antibody ทำให้หมู่เลือดแดงแตก อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่พบมากที่สุด คือ มีไข้ หนาวสั่น อาจพบอาการจุกแน่นหน้าอก ความดันเลือดต่ำ คลื่นไส้ อาเจียน หน้าแดง หอบเหนื่อย ปัสสาวะดำ ปวดบริเวณที่ได้รับเลือด ปวดหลัง และปวดศีรษะ ผู้ป่วยที่ดมยาสลบอยู่จะตรวจพบความดันเลือดต่ำ มีเลือดไหลซึมจากบริเวณผ่าตัดผิดปกติ การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่ามี hemoglobinemia indirect bilirubin สูง haptoglobin ต่ำและ direct antiglobulin test ให้ผลบวก สาเหตุการเกิด hemolytic transfusion reaction คือ human error และมี antibodies ที่ตรวจไม่พบ ซึ่งสาเหตุประการแรกสามารถป้องกันได้

**การรักษา acute hemolytic transfusion reaction**<sup>54,55</sup> ต้องหยุดให้เลือดทันที ตรวจสอบหมู่เลือดที่ให้ผู้ป่วย และหมู่เลือดของผู้ป่วยใหม่ เพื่อให้ทราบแน่ชัดว่ามีการให้เลือดผู้ป่วยผิด โดยส่งเลือดที่เหลืออยู่ และเจาะเลือดผู้ป่วย 10 มิลลิลิตร ไปให้ธนาคารเลือดตรวจสอบใหม่ดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด วัด vital signs และดูปริมาณปัสสาวะว่ามีสีของฮีโมโกลินหรือไม่ ถ้ามีฮีโมโกลินมากกว่า 20 มิลลิลิตรต่อเดซิลิตร จะเห็นด้วยตาเปล่า จะต้องพยายามให้ผู้ป่วยถ่ายปัสสาวะออกมามากๆ อาจให้ mannitol 20% 100 มิลลิลิตร ภายในเวลา 5 นาที แล้วให้ NaHCO<sub>3</sub> 40 mEq เข้าหลอดเลือดดำ ให้น้ำผู้ป่วยให้ดี อย่าให้ขาดน้ำ ดูแลให้มีปัสสาวะออก ประมาณ 1-3 มิลลิลิตรต่อนาที หรือยาขับปัสสาวะร่วมด้วยได้

เจาะเลือดส่ง CBC ดูจำนวนเกร็ดเลือด ดูลักษณะของเม็ดเลือด ตรวจดูการแข็งตัวของเกร็ดเลือด โดยเฉพาะเมื่อมีเลือดออก และช็อคมาก ควรให้เม็ดเลือดแดงเข้มข้นหมู่ O และพลาสมา หมู่ AB หรือ เลือดหมู่ที่เข้ากันได้กับผู้ป่วยและเลือดที่เหลือไป ควรนำเลือดที่เหลือไปเพาะเชื้อดู และย้อมดู ถ้าพบเชื้อโรค ควรให้ยา

### ปฏิกิริยาร่วมด้วย

ให้ Dextran 500-1,000 มิลลิลิตร ช่วยรักษาปริมาตรของเหลวในหลอดเลือด ทำให้ microcirculation ดีขึ้น ถ้าความดันโลหิตต่ำ หรือมี DIC รุนแรง ควรทำการเปลี่ยนถ่ายเลือด

เมื่อวินิจฉัยได้แน่นอนแล้วว่า มี acute hemolytic transfusion เกิดขึ้น ควรย้ายผู้ป่วยเข้าพักรักษาในหน่วย ICU เพราะว่า monitor blood pressure, cardiac output และ urine flow นั้นจำเป็นมาก ถ้าหากมี hypotension เกิดขึ้นต้องรีบแก้ไขด่วน ควรป้องกัน renal failure ทำโดยให้น้ำให้เพียงพอ แต่ต้องระวังไม่ให้มากเกินไป ให้ mannitol หรือ furosemide เพื่อเพิ่มเลือดไปเลี้ยงไต ในขณะเดียวกันมีฤทธิ์ขับปัสสาวะด้วย ห้ามใช้ยาจำพวก vasopressor drugs ซึ่งทำให้เลือดไปเลี้ยงไตน้อยลง อาจให้ dopamine เพื่อรักษา shock ที่เกิดร่วมกับ acute hemolytic transfusion reaction ได้ เนื่องจากยานี้ออกฤทธิ์เพิ่ม cardiac output และทำให้หลอดเลือดที่บริเวณไตขยายตัวด้วย

ถ้าป้องกันไม่ให้เกิด oliguria ได้ หรือรักษาตามอาการได้ผล จนกระทั่งผู้ป่วยผ่านเข้าสู่ระยะ diuresis แล้ว การให้น้ำ และ electrolytes ที่สูญเสียไปในวันที่ผ่านมาทดแทน ให้เพียงพอมีความจำเป็นมาก หากการรักษาไม่ได้ผล เกิด renal failure อาจจำเป็นต้องทำ renal dialysis ถ้าเลือดออกทั่วไปจาก DIC การรักษาโดยการให้ heparin หรือ compatible blood component อาจมีความจำเป็น

**Bacterial contamination**<sup>49</sup> การพบ bacteria ปนเปื้อนในเลือดจากหลายสาเหตุ คือ ตั้งแต่วิธีการบริจาคเลือด การเตรียมส่วนประกอบของเลือด อุปกรณ์ที่ใช้ไม่สะอาด เก็บเลือดในตู้ที่อุณหภูมิไม่คงที่ ที่ 1-4 °C ผู้ป่วยที่ได้รับเลือดที่มี bacteria จะทำให้อาการรุนแรง และถึงตายได้ มีอาการไข้สูง ช็อค เชื้อโรคที่พบบ่อยมักเป็นพวกที่เจริญเติบโตในอุณหภูมิที่เย็น ๆ ซึ่งสามารถสร้าง endotoxin ทำให้เกิด DIC ความดันโลหิตต่ำ hemoglobin-

uria ไตวาย ผู้ป่วยเสียชีวิตลงในเวลาอันสั้น ควรรักษาให้ทัน่วงที

*Yersinia enterocolitica* เป็นเชื้อที่เจริญได้ดี 4 °C จึงสามารถทำให้เกิดการติดเชื้อจากการรับประทานได้ จะตรวจพบเชื้อนี้ได้เมื่อเก็บเลือดไว้นาน 1-3 สัปดาห์ เป็นเชื้อที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อจากการรับประทานมากกว่าร้อยละ 50<sup>56</sup> ผู้ป่วยที่ติดเชื้อนี้มีอัตราตายร้อยละ 60<sup>57</sup> โดยจะตรวจพบ endotoxin ของเชื้อนี้ได้หลังจากเก็บไว้นาน 3 สัปดาห์ขึ้นไป<sup>58</sup> มีรายงานผู้ป่วยอายุ 82 ปี เป็นโรคหัวใจและมีเลือดจางได้รับเลือด 1 ถุงแล้วเกิด septic shock จากเชื้อ *Yersinia enterocolitica* เสียชีวิตหลังจากได้รับเลือด 4 วัน<sup>59</sup> ฉะนั้นจึงควรซักประวัติผู้บริจาคเลือดว่ามีอาการผิดปกติของระบบทางเดินอาหารก่อนมาบริจาคเลือดหรือไม่ แม้ว่าประสิทธิภาพของระบบทางเดินอาหารของผู้บริจาคเลือดไม่ไวแต่มีความสำคัญและพบว่าเลือดของผู้บริจาคที่มีเชื้อนี้ 2 ใน 3 ที่มีประวัติมีอาการผิดปกติของทางเดินอาหาร<sup>60</sup>

### Vitamin K deficiency

Henrik Dam พบ vitamin K เมื่อ ค.ศ. 1929 ภาวะขาด vitamin K ทำให้มีเลือดออกผิดปกติจากการที่ vitamin K เป็น cofactor ในการสังเคราะห์ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด factor II, VII, IX, X, protein C และ protein S ด้วยการช่วยทำ  $\gamma$ -carboxylation ที่ glutamic acid residue ของ ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดดังกล่าวที่สร้างจากตับ<sup>61</sup> ทำให้สามารถจับกับ calcium เกิดปฏิกิริยาการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดตามลำดับต่อไป

### สาเหตุการขาด vitamin K<sup>62</sup>

Vitamin K เป็น วิตามินที่ละลายในไขมัน ได้จากอาหารและเบคทีเรียในลำไส้สังเคราะห์ขึ้น ฉะนั้นการขาดวิตามิน K จึงเกิดได้จาก ภาวะขาดอาหาร กินอาหารไม่

ได้ malabsorption (biliary tract obstruction, bile duct atresia, chronic diarrhea) การอดอาหาร 3-7 วันอาจทำให้ขาด วิตามิน K ได้โดยไม่จำเป็นต้องกินยา ปฏิชีวนะร่วมด้วยเกิดอาการเลือดออกผิดปกติได้ ผู้สูงอายุที่กินอาหารได้น้อยแล้วได้รับยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำจะทำให้ขาดวิตามิน K ได้ ยาปฏิชีวนะกลุ่ม  $\beta$ -lactam และ salicylates จะยับยั้ง vitamin K epoxide reductase คล้ายฤทธิ์ของ warfarin การกิน vitamin E megadose และ alcoholism ขาด vitamin K

### การตรวจการแข็งตัวของเลือด

เนื่องจากการขาด vitamin K จะทำให้ factor II, VII, IX, X ทำงานไม่ได้ การตรวจการแข็งตัวของเลือดจะพบค่า prothrombin time ยาวขึ้นก่อนเนื่องจาก factor VII มี half-life สั้นที่สุด (4-6 ชั่วโมง) และมีค่า APTT ยาวขึ้นเมื่อขาด vitamin K มากขึ้น

### การรักษา

ผู้ป่วยที่อยู่ใน ICU หรืออยู่ในภาวะวิกฤตมักจะกินอาหารไม่ได้ ต้องงดอาหาร หรือให้อาหารทางสายสวน กระเพาะอาหาร และได้ต้องได้รับยาหลายชนิดรวมทั้งได้รับยาปฏิชีวนะโดยเฉพาะยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactam จะทำให้ขาด vitamin K ได้อย่างรวดเร็วภายใน 3-7 วัน อาการที่พบบ่อยคือ มีจ้ำเลือดง่าย เลือดหยุดยากกว่าปกติ มีเลือดซึมจากบริเวณที่เจาะเลือดหรือให้น้ำเกลือ ร่วมกับค่า PT ยาวผิดปกติ ควรให้ vitamin K 10 มก.ทางหลอดเลือดดำ จะสามารถทำให้เลือดหยุดได้และค่า PT จะกลับมาเป็นปกติได้ภายใน 4-6 ชั่วโมง หากผู้ป่วยมีอาการเลือดออกรุนแรงควรให้ FFP จะแก้ไขอาการเลือดออกได้ทันที

การป้องกันผู้ป่วยใน ICU ที่งดอาหาร ได้รับยาปฏิชีวนะควรให้ vitamin K 10 มก. ทางหลอดเลือดดำ สัปดาห์ละครั้ง



## เอกสารอ้างอิง

1. Seligsohn U, Collier BS. Classification, clinical manifestations and evaluation of disorders of hemostasis. In: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. *Williams Hematology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:1471-7.
2. Close HL, Kryzer TC, Nowlin JH, Alving BH. Hemostatic assessment of patients before tonsillectomy : a prospective study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111:733-8.
3. Lee VS, Tarssenko L, Bellhouse BJ. Platelet transfusion therapy: Platelet concentrate preparation and storage. *J Lab Clin Med* 1988;111:323-371-83.
4. Daly PA, Schiffer CA, Aisner J, Wiernik PM. Platelet transfusion therapy. One hour posttransfusion increments are valuable in predicting the need for HLA-matched preparations. *JAMA* 1980;243:435-8.
5. Blumberg N, Laczin J, McMican A, Heal J, Arvan D. A critical survey of fresh-frozen plasma use. *Transfusion* 1986;26:511-3.
6. National Institutes of Health Consensus Conference. Fresh-frozen plasma, indication and risks. *JAMA* 1985;253:551-3.
7. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991;324:1565-74.
8. Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med* 1991;324:1865-74.
9. Padungvitvattana T, Lekhakula A, Silapapochakul K. Dengue hemorrhagic fever in adult: Clinical features, natural history and newly proposed criteria for diagnosis. *Songklanagarind Med J* 1997;15(Suppl 1):45.
10. วินัย สุวตถิ. การเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยาในโรคไข้เลือดออกวารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2536;3:317-26.
11. Mitrakul C. Bleeding diathesis in dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth* 1979;10:434-7.
12. Na-Nakorn S, Suingdumrong A, Pootrakul S, et al. Bone marrow studies in Thai hemorrhagic fever. *Bull WHO* 1996;35:54-5.
13. Srichaikul T, Nimmannitya S, Sriphaisal T, et al. Platelet function during the acute phase of dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth* 1999;20:19-23.
14. วินัย สุวตถิ. ภาวะตับวายในโรคไข้เลือดออก คลินิก 2536;6: 585-92.
15. Bhanchet P. Studies of hemostasis in Thai hemorrhagic fever. *Bull WHO* 1966;35:45-6.
16. Isarangura PB, Bimtadish P, Pongpanish B, et al. Hemostatic derangement in dengue hemorrhagic fever in children. *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth* 1986;17:138-40.
17. Funahara Y, Sumarmo WH, Wirawan R. Feature of DIC in dengue hemorrhagic fever. *Bibli Haematol* 1983;49:201-11.
18. Srichaikul T, Nimmannitya S, Artchararit N, et al. Fibrinogen metabolism and disseminated intravascular coagulation in dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1977;26:525-32.
19. Srichaikul, Bumyagupta S, Nitiyanan P, et al. Disseminated intravascular coagulation in adult dengue hemorrhagic fever. Report of three cases. *J Med Assoc Thailand* 1975;6:106-14.
20. Corrigan JJ Jr. Heparin therapy in bacterial septicemia. *J Pediatrics* 1977;91:695-700.
21. Williams WJ. Consumptive thrombohemorrhagic disorder. *The Text Book of Hematology*, 3rd edition. 1984:1433-61.
22. Preston FE. Disseminated intravascular coagulation. *Br J Hosp Med* 1982;129-37.
23. Colman RW, Robboy SJ, Minna JD. Disseminated intravascular coagulation : a reappraisal. *Ann Rev Med* 1979;30:359-74.
24. Neame PB, et al. Thrombocytopenia in septicemia : The role of disseminated intravascular coagulation. *Blood* 1980;56:88-92.
25. Vinazzer H. Hereditary and acquired antithrombin deficiency. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:257-63.
26. Esmon CT. Possible involvement of cytokines in diffuse intravascular coagulation and thrombosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1999;12:343-59.
27. Esmon CT, Fukudome K, Mather T, et al. Inflammation, sepsis, and coagulation. *Haematologica* 1999;84: 254-9.
28. Mammen EF. The haematological manifestation of sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(suppl A):17-

- 24
29. Veroloe MD, Thijs LG, Hack CE. Derangement of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:33-44.
30. Fisher CJ, Opal SM, Lowry SF, et al. Role of IL-1 and therapeutic potential of interleukin-1 receptor antagonist in sepsis. *Circ Shock* 1994;44:1-8.
31. Adamson J, Hillman RS. Blood Volume and plasma protein replacement following acute blood loss in normal man. *JAMA* 1968;205:609-12.
32. Hedner U, Nilsson IM. Parallel determinations of FDP and fibrin monomers with various methods. *Thromb Diathes Haemorrh* 1972;28:268-79.
33. Mertens R, Peschgens T, Granzen B, Heimann G. Diagnosis and stage-related treatment of DIC in meningococcal infection. *Klin Padiatr* 1999;211:65-9.
34. Mant MJ, King EG. Severe, acute disseminated intravascular coagulation. A reappraisal of its pathophysiology. Clinical significance and therapy based on 47 patients. *Am J Med* 1979;67:557-63.
35. Ludmerer HM, Kissane JM. Septicemic shock in a young splenectomized man. *Am J Med* 1983;74:129-43.
36. Corrigan JJ Jr, Jordan CM. Heparin therapy in septicemia with disseminated intravascular coagulation. Effect on mortality and on correction of hemostatic defects. *N Engl J Med* 1970;283:778.
37. Denmark TC, Knight EL. Cardiovascular and coagulation complications of group C meningococcal disease. *Arch Intern Med* 1971;127:238.
38. Prayoonwiwat W. Hematologic manifestation in malignancy. *The Bulletin of the Society of Hematology of Thailand* 1986;4:107-18.
39. Mammen EF. The haematological manifestation of sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(suppl A):17-24.
40. Ettingshausen CE, Veldmann A, Beeg T, Schneider W, Jager G, Kreuz W. Replacement therapy with protein C concentrate in infants and adolescents with meningococcal sepsis and purpura fulminans. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:537-41.
41. Churchwell KB, McManus ML, Kent P, et al. Intensive blood and plasma exchange for treatment of coagulopathy in meningococemia. *J Clin Apheresis* 1995;10:171-7.
42. Rivard GE, David M, Farrell C, Schwarz HP. Treatment of purpura fulminans in meningococemia with protein C concentrate. *J Pediatr* 1995;126:646-52.
43. Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C, Goudemand J. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with DIC. *Chest* 1993;104:882-8.
44. Violi F, Ferro D, Basil S. Hyperfibrinolysis increases the risk of gastrointestinal hemorrhage in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 1992;15:672-6.
45. Carr JM. Disseminated intravascular coagulation in cirrhosis. *Hepatology* 1989;10:1036-10.
46. Cattaneo M, Tenconi PM, Alberca I, Garcia VV, Mannucci PM. Subcutaneous desmopressin (DDAVP) shortens the prolonged bleeding time in patients with liver cirrhosis. *Thromb Haemost* 1990;64:358-60.
47. Count RB, Haisch C, Simon TL. Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Ann Surg* 1979;190:91-9.
48. Mannucci PM, Federici AB, Sirchia G. Hemostasis testing during massive blood replacement. A study of 172 cases. *Vox Sang* 1982;42:113-23.
49. Brzica SM. Complications of transfusion. *Int Anesthesiol Clin* 1982;20:171-93.
50. Myhre BA. Fatalities from blood transfusion. *JAMA* 1980;244:1333-5.
51. Pineda AA, Brzica SM, Taswell HF. Hemolytic transfusion reaction recent experience in a large blood bank. *Mayo Clin Proc* 1978;53:378-90.
52. Soulier JP. Disease transmissible by blood transfusion. *Vox Sang* 1984;47:1-6.
53. Glodfinger D. Acute hemolytic transfusion reaction-a fresh look at pathogenesis and considerations regarding therapy. *Transfusion* 1977;17:85-98.
54. Greenwalt TJ. Pathogenesis and management of hemolytic transfusion reactions. *Semin Hematol* 1981;18:84-93.
55. Mahasandana S. The management of immediate

- transfusion reactions. *SE Asian J Trop Med Pub Health*. 1979;10:199-202.
56. Krishnan LAG, Brecher ME. Transfusion-transmitted bacterial infection. *Transfus Med II* 1995;9:176-85.
  57. Sazama K. Bacterial in blood for transfusion: a review. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:350-65.
  58. Arduino MJ, Bland LA, Tipple MA, Aguero SM, Favero MS, Jarvis WR. Growth and endotoxin production of *Yersinia enterocolitica* and *Enterobacter agglomerans* in packed erythrocytes. *J Clin Microbiol* 1989;27:1483-5.
  59. Mewis A, Verhaegen J, Bourgeois S, Hiele M, Schelstraete B. Fatal *Yersinia enterocolitica* transfusion reaction. *J Clin Pathol* 1997;50:796-8.
  60. Wagner SI, Friedman LI, Dodd RY. Transfusion-associated bacterial sepsis. *Clin Microbiol Rev* 1994;7:290-302.
  61. Dowd P, Ham SW, Naganatha S, Hershtine R. The mechanism of action of vitamin K. *Annu Rev Nutr* 1995;15:419-40.
  62. Blanchard PA, Furie BC, Jorgensen M, Kruger SF, Furie B. Acquired vitamin K-dependent carboxylation deficiency in liver disease. *N Engl J Med* 1981;305:242-8.

