



ความคงทนของกาวไฟบริน

อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา, สามารต ปากกะสา, สมพร หวังเรืองสัตรูย์,
พิมพ์พรณ ตาคทอง*, พงษ์จันทร์ หัตถิรัตน์

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์, *พยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ

บทคัดย่อ: ผู้รายงานได้ศึกษาความคงทนของกาวไฟบริน (fibrin glue) ที่เตรียมจากส่วนผสมของ cryoprecipitate กับ tranexamic acid (50 มก./มล.) ในสัดส่วน 4:1, 3:1 และ 2.3:1 ที่นำมาผสมกับส่วนผสมของ thrombin (250 ยูนิต/มล.) กับแคลเซียมคลอไรด์ (40 mmol/L) ในปริมาณเท่า ๆ กัน คือ 0.5 มล. ปรากฏว่าจะเกิดกาวไฟบรินขึ้นทันที แต่กาวไฟบรินที่เตรียมจากส่วนผสมที่มีอัตราส่วนเท่ากับ 4:1 จะคงสภาพของกาวไฟบรินได้นาน 180 ชั่วโมง และละลายหมดภายใน 24 ชั่วโมงต่อมาที่อุณหภูมิ 37°C. กาวไฟบรินที่เตรียมขึ้นเองมีราคาไม่แพง และมีความคงทน แม้ว่าจะมีความเข้มข้นของ tranexamic acid เท่ากับ 5 มก./มล.

Key Words: • Fibrin glue • Cryoprecipitate • Tranexamic acid • Thrombin

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2540;7:231-4.

The Stability of Fibrin Glue

Ampaiwan Chuansumrit, Partraporn Isarangkura, Samart Pakakasama, Somporn Wangruangsathit,
Pimpun Tardtong*, Phongjan Hathirat

Department of Pediatrics, *Pathology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand

Abstract: The mixture of cryoprecipitate and tranexamic acid (50 mg/ml) by the ratio of 4:1, 3:1 and 2.3:1 were prepared. Then 0.5 ml of mixture of thrombin (250 units/mL) and calcium chloride (40 mmol/L) were added into the equal volume of the cryoprecipitate mixture. Fibrin glue was developed immediately. However, the 4:1 mixture of cryoprecipitate and tranexamic acid yielded the most stable fibrin glue. The fibrinolysis was initiated at 180 hours and completely dissolved in 24 hours in the waterbath of 37°C. The final concentration of tranexamic acid in the in-house fibrin glue was 5 mg/mL as compared to the reported fibrin glue which were equal to 10-50 mg/mL. The in-house fibrin glue was stable and of low cost.

Key Words: • Fibrin glue • Cryoprecipitate • Tranexamic acid • Thrombin

Thai J Hematol Transf Med 1997;7:231-4.

- ได้รับต้นฉบับเมื่อ 29 เมษายน 2540 พิจารณาให้ลงตีพิมพ์เมื่อ 1 ตุลาคม 2540
- สำเนาต้นฉบับติดต่อดีได้จาก ศาสตราจารย์แพทย์หญิงอำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์ หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี ถ.พระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

บทนำ

การใช้ส่วนประกอบของเลือดเป็น local hemostasis นั้น เริ่มทำตั้งแต่สมัยสงครามโลกครั้งที่ 1 และ 2 มีการทำกาวยาไฟบริน (fibrin glue) ขึ้นใช้เองในโรงพยาบาลต่างๆ¹ และมีการทำกาวยาไฟบรินสำเร็จรูปขายในท้องตลาดแต่ยังมีราคาแพง Martinowitz U et al^{2,3} ได้คิดค้นและพัฒนาการเตรียมกาวยาไฟบรินจำนวนมากใช้ในการผ่าตัดหรือการถอนฟัน^{4,5} ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกง่ายหยุดยากชนิดต่างๆ เช่น ฮีโมฟีเลีย ภาวะจำนวนเกร็ดเลือดต่ำ หรือใช้ในการผ่าตัดที่คาดว่าจะมีเลือดออกมาก เช่น ผ่าตัดตับ ศัลยกรรม และทันตแพทย์จะฟันหรือใส่กาวยาไฟบรินไปบนแผลผ่าตัดหลังจากที่ได้ใช้ surgical hemostasis เช่น การผูก การจับบริเวณที่มีเลือดออกเรียบร้อยแล้ว กาวยาไฟบรินจะช่วยลดอาการเลือดออกจากการทำหัตถการดังกล่าว

หลักการเตรียมกาวยาไฟบรินนั้นอาศัยกลไกการแข็งตัวของเลือด ในภาวะปกติ thrombin จะเปลี่ยน fibrinogen ให้กลายเป็น non-crosslinked fibrin ซึ่งยังไม่คงทน ต้องอาศัยฤทธิ์ของ factor XIIIa และแคลเซียม ทำให้กลายเป็น crosslinked fibrin ที่แข็งแรง ดังนั้นในการเตรียมกาวยาไฟบริน จึงนิยมใช้ cryoprecipitate ที่มีระดับ fibrinogen สูง และมี factor XIII หรืออาจใช้ purified fibrinogen ก็ได้ นำมาเติม thrombin และแคลเซียม จะได้กาวยาไฟบริน และได้เติม antifibrinolytic agent เช่น aprotinin, tranexamic acid ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการละลายก้อน clot ลงไปด้วย เพื่อให้กาวยาไฟบรินมีความคงทน แนะนำให้เติม tranexamic acid (ความเข้มข้นเท่ากับ 100 มก./มล.) ลงใน cryoprecipitate ให้มีอัตราส่วน cryoprecipitate ต่อ tranexamic acid เท่ากับ 3-4 : 1 และมีความเข้มข้นของ tranexamic acid ในกาวยาไฟบรินเท่ากับ 10-50 มก./มล.

เนื่องจากตัวยา tranexamic acid ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมีความเข้มข้นเท่ากับ 50 มก./มล. เท่านั้น ผู้รายงานจึงได้ทดลองเตรียมกาวยาไฟบรินด้วย cryoprecipitate และ tranexamic acid สัดส่วน

ต่างๆ ว่ามีความคงทนในหลอดทดลองได้นานเพียงใด อันจะนำไปสู่การประยุกต์ใช้ในการผ่าตัดและการทำฟันต่อไปในอนาคต เพื่อช่วยลดภาวะเลือดออกหลังการทำหัตถการต่างๆ

อุปกรณ์

1. Pure bovine thrombin ของบริษัท Armour pharmaceutical company
2. Calcium chloride 10%
3. Tranexamic acid 50 มก./มล.
4. Cryoprecipitate 1 ถุง

วิธีการ

กาวยาไฟบรินเตรียมจากส่วนผสม 2 ส่วน ได้แก่

1. ละลาย thrombin ให้มีความเข้มข้น 250 ยูนิต/มล. ด้วย CaCl_2 40 mmol/L (10% CaCl_2 0.6 มล. ผสมน้ำให้เป็น 10 มล.

2. นำ cryoprecipitate มาผสมกับ tranexamic acid ด้วยสัดส่วนต่างๆ ดังนี้

A Cryoprecipitate 0.8 มล. ผสมกับ tranexamic acid 0.2 มล.

B Cryoprecipitate 1.2 มล. ผสมกับ tranexamic acid 0.4 มล.

C Cryoprecipitate 1.2 มล. ผสมกับ tranexamic acid 0.52 มล.

นำส่วนผสมของ thrombin 0.5 มล. เติมนลงในส่วนผสมของ cryoprecipitate 0.5 มล. จับเวลาที่เกิดก้อน clot แล้วแช่หลอดทดลองดังกล่าวในอ่าง water bathe 37°C สังเกตการละลายก้อน clot ทุก 6 ชั่วโมง จนก้อน clot ละลายทั้งหมด

ผลการทดลอง

การศึกษาพบว่า เมื่อเติมส่วนผสมของ thrombin ลงไปในส่วนผสมของ cryoprecipitate จะเกิดก้อน clot ขึ้นทันที และกาวยาไฟบรินที่มีสัดส่วนของ cryoprecipitate กับ tranexamic acid ที่แตกต่างกัน

ต่างกัน จะคงสภาพของกาวไฟบรินได้นาน 108 ถึง 180 ชั่วโมงและจะละลายในเวลาที่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1 ชนิด A มีความเข้มข้นของ tranexamic acid เท่ากับ 5 มก./มล. จะมีการละลาย หมดอย่างสมบูรณ์ภายในเวลา 24 ชั่วโมง ในขณะที่ชนิด B และ C ซึ่งมีความเข้มข้นของ tranexamic acid 6.25 และ 7.5 มก./มล. ตามลำดับ จะละลายหมดอย่าง สมบูรณ์ภายในเวลา 96 ชั่วโมง

ตารางที่ 1 การละลายของกาวไฟบรินที่มีสัดส่วนของ cryoprecipitate กับ tranexamic acid ที่แตกต่างกัน

Category	Ratio of cryoprecipitate to tranexamic acid	Final concentration of tranexamic acid (mg/mL)	Fibrinolysis (hour)	
			Initiation	Complete
A	0.8 : 0.2 (4 : 1)	5	180	204
B	1.2 : 0.4 (3 : 1)	6.25	138	234
C	1.2 : 0.52 (2.3 : 1)	7.5	108	204

ตารางที่ 2 การเตรียม fibrin glue ในประเทศไทย

	Fibrin glue 1 mL	Fibrin glue 2 mL
Syringe ที่ 1		
- Thrombin	0.25 mL (125 ยูนิต)	0.5 mL (250 ยูนิต)
- CaCl ₂ 10%	0.03 mL	0.06 mL
- Sterile water	0.22 mL	0.44 mL
- Gentamicin	1-5 mg/mL	1-5 mg/mL
Syringe ที่ 2		
- Cryoprecipitate	0.4 mL	0.8 mL
- Tranexamine	0.1 mL	0.2 mL

วิจารณ์

ความคงทนของกาวไฟบรินขึ้นกับสัดส่วนของ cryoprecipitate กับ tranexamic acid และความเข้มข้นของ tranexamic acid ในการเตรียมกาวไฟบริน ขึ้นใช้เองมีข้อจำกัดด้วยความเข้มข้นของ tranexamic acid ที่มีขายในประเทศไทย มีความเข้มข้นเพียงครึ่งหนึ่งของที่ใช้ในต่างประเทศ คือ 50 มก./มล. ดังนั้น เมื่อต้องการเตรียมให้มีความเข้มข้นของ tranexamic

acid เพิ่มขึ้น cryoprecipitate จะลดลงเป็นสัดส่วน ผกผันกัน

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่ากาวไฟบรินชนิด A ที่มีสัดส่วนของ cryoprecipitate กับ tranexamic acid เท่ากับ 4:1 และมีความเข้มข้นของ tranexamic acid เพียง 5 มก./มล. ละลายหมดภายใน 24 ชั่วโมง เร็วกว่ากาวไฟบรินชนิด B และ C ที่มีความเข้มข้นของ tranexamic acid เท่ากับ 6.25 และ 7.5 มก./มล. ซึ่ง

ใช้เวลานานถึง 96 ชั่วโมง จึงจะละลายได้หมด แต่ชนิด B และ C เริ่มมีการละลายของการไฟบรินเร็วกว่าชนิด A เนื่องจากปริมาณ fibrinogen ใน cryoprecipitate มีน้อยกว่า

ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้การไฟบรินที่มีสัดส่วนของ cryoprecipitate กับ tranexamic acid เท่ากับ 4:1 และมีความเข้มข้นของ tranexamic acid เท่ากับ 5 มก./มล. ในทางปฏิบัติในโรงพยาบาลที่เตรียมการไฟบรินไม่มาก แนะนำให้เติมน้ำกลั่นปลอดเชื้อจำนวน 2 มล. ลงในขวด thrombin 1,000 ยูนิต แบ่งเป็น 0.25 มล. และ 0.5 มล. ใน Eppendorf ขนาด 1.5 มล. ซึ่งมี thrombin 125 ยูนิต และ 250 ยูนิตตามลำดับ เก็บในตู้แช่แข็ง -70 °ซ จะเก็บได้นานเป็นปี สามารถนำมาผสมกับ CaCl_2 และน้ำกลั่นในสัดส่วนดังแสดงในตารางที่ 2 เติม gentamicin ในขนาด 1-5 มก./มล. ของการไฟบริน เพื่อยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้นาน 48 ชั่วโมง³ และคำนวณจำนวน gentamicin ที่ใช้ไม่เกินขนาดของยาที่ผู้ป่วยจะต้องได้รับในหนึ่งวัน

อนึ่งการเตรียมการไฟบรินเพื่อใช้ในการผ่าตัด ควรจะเตรียมส่วนผสมต่างๆ ใน hood ที่ปลอดเชื้อ และเพื่อให้มีความปลอดภัยสูงสุดควรใช้ cryoprecipitate ที่เตรียมจากผู้บริจาคเลือดที่ไม่เสี่ยงต่อโรคติดเชื้อต่างๆ มี HIV-antigen และ anti-HIV test ให้ผลลบติดต่อกันอย่างน้อยสองครั้งภายใน 3 เดือน เพื่อหลีกเลี่ยงการติดเชื้อเอดส์ในระยะ window period และผู้ป่วยที่ต้องใช้การไฟบรินจำนวนมาก เช่น maxillofacial surgery แนะนำให้ทำ autologous cryoprecipitate จะปลอดภัยมากกว่า ความเข้มข้นของ thrombin ก็ปรับเปลี่ยนได้ตามความต้องการ ถ้าต้องการให้เกิดการไฟบรินเร็วมาก อาจใช้ thrombin ที่มีความเข้มข้น 1,000 ยูนิต/มล. เช่นในการผ่าตัดตับ แต่ thrombin 250

ยูนิต/มล. ก็สามารถทำให้เกิดการไฟบรินขึ้นทันทีแล้ว นอกจากนี้หากใช้ในการผ่าตัดสมอง ไม่ให้ใช้ calcium chloride ซึ่งจะทำให้เกิดอาการชักได้

เอกสารอ้างอิง

1. Lupinetti FM, Stoney WS, Alford WC, et al. Cryo-precipitate-topical thrombin glue. Initial experience in patients undergo cardiac operation. J Thorac Cardiovasc Surg 1988;90:502-5.
2. Martinowitz U, Mazar AL, Taicher S, et al. Dental extraction for patients on oral anticoagulant therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990;70(3):274-7.
3. Martinowitz U, Schulman S. Fibrin sealant in surgery of patients with a hemorrhagic diathesis. Thrombosis and Haemostasis 1995;74(1):486-92.
4. Rackocz M, Mazar AL, Varon D, et al. Dental extractions in patients with bleeding disorders. The use of fibrin glue. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993;75(3):280-2.
5. Suwannuraks M, Chuansumrit A, Sriudomporn N. The use of fibrin glue as an operating sealant in dental extraction of bleeding disorder patients. Haemophilia 1996;2(suppl 1):47.
6. ไพโรจน์ ภายพงษ์ศักดิ์, รัชนิ โอเจริญ. Autologous fibrin polymers in mandibular reconstruction and its clinical applications. ใน : พิมพ์ เชี่ยวศิลป์, สร้อยสอาด พิกุลสด, บรรณาธิการ. คำบรรยายการประชุมทางวิชาการ ของ ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย เล่มที่ 23 พ.ศ. 2536. หน้า 55-63.