

Hemostasis, Surgical bleeding and Transfusion

เรียบเรียงโดย พญ.มนสิณี สงวนแก้ว

อาจารย์ที่ปรึกษา อ.เกียรติศักดิ์ ทัศนวิภาศ

Normal Hemostasis

- การสร้างเม็ดเลือดแดง
- Normal coagulation กลไกการหยุดเลือด

RBC (erythrocytes)

- Function : carry oxygen from lung to target tissues
- ปัจจัยที่มีผลต่อ tissue delivery $\rightarrow CO (Hb \times \%sat)(1.39) + (PaO_2)(0.0031)$
- ลักษณะ RBC

Biconcave discs: can be deformed into any shape ทำให้มีความยืดหยุ่นสูง ผ่านรูตีบแคบใน intravascular space ได้

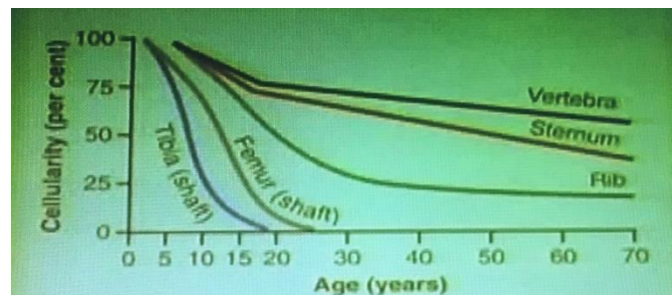
Diameter 8 microns

Volume 90 cubic microns

5,200,000 rbc/ml of blood

Hct 40-45%, hb 14-16 grams/dl

- Genesis of blood cells



สร้างจาก bone marrow

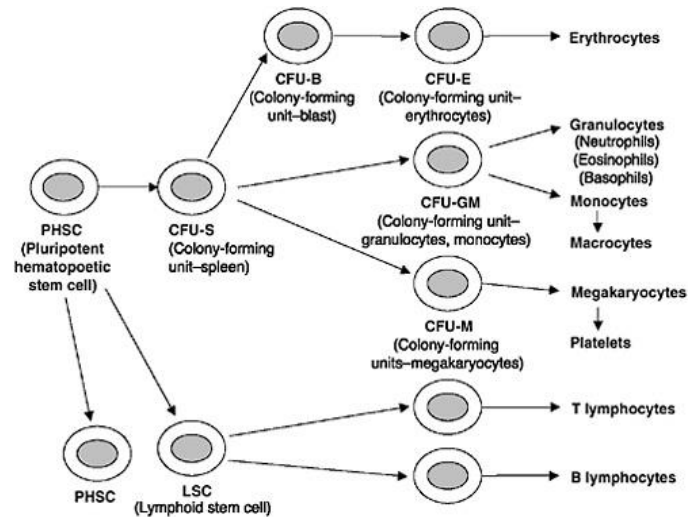
ในช่วงอายุน้อย long bone กับ membranous bone สร้างพอกัน แต่เมื่ออายุมากขึ้น bone marrow จาก long bone จะเสื่อมเป็น fatty tissue ไป เหลือแต่สร้างจาก membranous bone: vertebrae, sternum, rib

Blood cells ทุกชนิด พัฒนามาจาก stem cells ตัวเดียวกัน (pluripotent hematopoietic stem cell) แล้วถูกกระตุ้นอย่างเหมาะสมให้เป็นเซลล์ตั้งต้น (colony-forming unit) โดยมีชื่อต่างกัน เช่น WBC line productions = CFU granulocyte, RBC line production = CFU erythrocyte

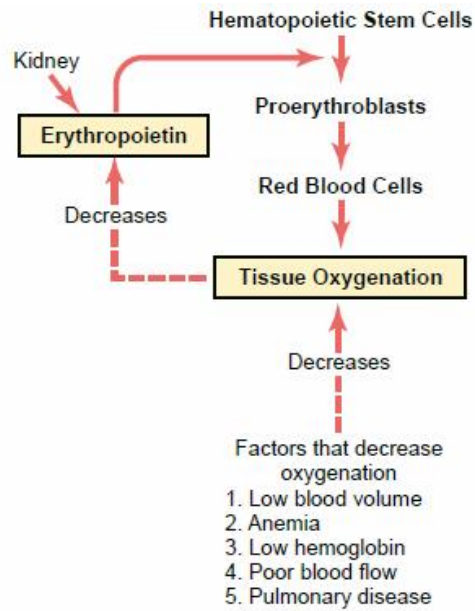
ในร่างกาย cell growth และ differentiation ถูกควบคุมโดยโปรตีนหลายๆกลุ่ม เรียกว่า growth & differentiation inducers

โดยโปรตีนจะถูกควบคุมจากปัจจัยภายนอกอีกทีหนึ่ง เช่น

Wbc ถูกกระตุ้นจากภาวะ inflammation ในร่างกาย จะไปกระตุ้น macrophages $\rightarrow$ กระตุ้น cytokines (IL) มากระตุ้น endothelial cell สร้าง colony stimulating factor (= growth & differentiation inducer ของ wbc line production)



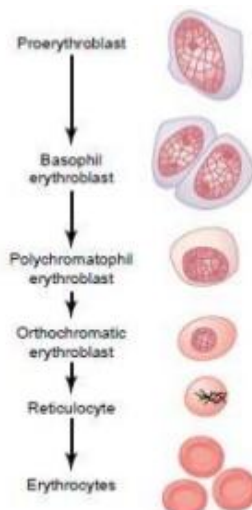
Rbc regulate by tissue oxygenation ของร่างกาย



Tissue oxygenation ลดลง ทำให้กระตุ้น erythropoietin (inducer ของการสร้าง RBC)

Erythropoietin: 90% kidney, 10% liver

- RBC differentiation



ในแต่ละ stage จะมีการพัฒนาที่สำคัญ 3 อย่าง

1. Hb production
2. Nucleus condensation
3. Reabsorbed endoplasmic reticulum

ในช่วงท้ายของ differentiation เรียกว่า reticulocyte → RBC จะ mobilize จาก bone marrow to circulation ใช้เวลา 1-2 วัน เพื่อเป็น mature erythrocyte อย่างสมบูรณ์

RBC มีการพัฒนาและแบ่งตัวไว → nutritional status ของผู้ป่วยจึงมีความสำคัญ

สาเหตุที่พบบ่อยของ differentiation failure คือ Vit b12 & folic a deficiency (megaloblastic anemia)

- Megaloblastic anemia

Defective nuclear maturation caused by DNA synthesis

RBC production line ที่ผิดปกติ → Megaloblast : large abnormal RBC precursors in bone marrow

Macro-ovalocytes: large abnormal RBC in peripheral blood

WBC line ผิดปกติ → Giant metamyelocytes

Abnormal plt : abnormal nuclear pattern in megakaryocyte

Abnormal nuclear pattern in nucleated actively proliferating cells (cell ที่มีการแบ่งตัวสูง) เช่น skin, endometrium, buccal cell

In peripheral blood → Macro-ovalocyte ไม่เป็น biconcave disc

Howell-jolly bodies: abnormal inclusion cell

Neutrophil hypersegmentation: abnormal neutrophil

Megaloblastic anemia etiology

common causes - Vit b 12 deficiency

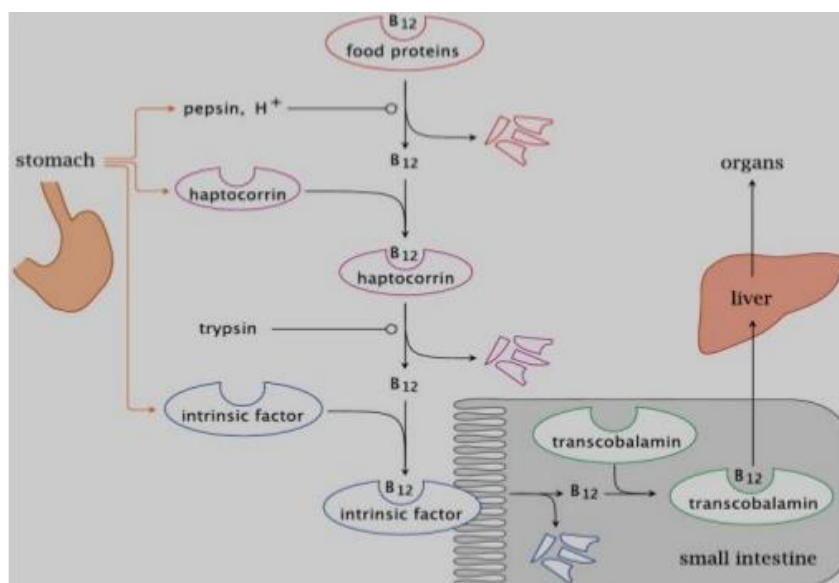
- Folic a deficiency

พบน้อยลงมา

- Non-vitamin def disease: acute leukemia, myelodysplastic syndrome

- Drugs interfere with vit b12 metabolism: CMT, anticonvulsants

Vit b 12 transportation



Vit b 12 อยู่ในอาหารพวกเนื้อสัตว์

การนำพา Vit b12 ไป target tissue ต้องใช้ carrying protein 2 ตัว คือ IF (intrinsic factor) และ TC II (transcobalamin II) โดย IF สร้างจาก parietal cell in stomach

เมื่อ Vit B12 ถูกปล่อยมาจากอาหาร จะรวมกับ IF ดูดซึมเข้า small bowel → IF จะ degrade สลายไป, vit B12 เข้าสู่ circulation จับกับ TC II → เข้าสู่ bone marrow เพื่อสร้าง blood cells หรือหากเกิน ก็เก็บไว้ใน liver เพื่อใช้ต่อไป

Causes of vitamin B12 deficiency

Dietary deficiency: การกินไม่เหมาะสม (strict vegans)

Malabsorption: Post operative gastrectomy (total/partial)

Blind loop syndrome: reflux ของ bile, ph in stomach ไม่เหมาะสม

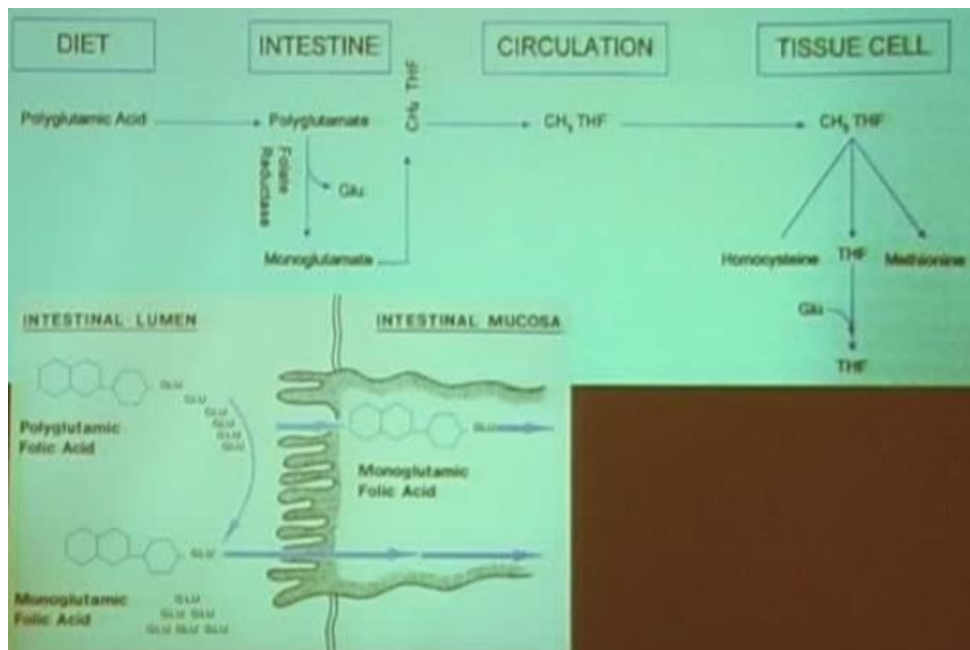
Fish tapeworm infestation

Diseases of ileum

Chronic pancreatic disease: มีการหลั่งกรดจาก pancreas น้อย

Drugs

Folic acid transportation



ในอาหาร พบได้มากพวกผักใบเขียว หรือเครื่องในสัตว์ เช่น kidney, liver

Folic acid (or polyglutamic acid) ที่อยู่ในอาหารไม่สามารถใช้ได้ ต้องถูกสลายพันธะเป็น monoglutamic acid แล้วดูดซึมเข้าไปใน circulation แล้วถูก hydrolyzed เป็น methyltetrahydrofolate แล้วจึงเอาไปใช้ได้ ช่วยในการสร้าง DNA ต่อไป

Causes of folic deficiency

Increased requirement - pregnancy

- infancy

- malignancy

- สาเหตุอื่นพบได้น้อย (ไม่ค่อยเจอในคนไข้ด้วย)

Megaloblastic anemia treatment

prophylactic treatment → Vit b12: post gastrectomy, ileal resection

Maintenance dose: 100-1000 mcg q 1-3 m sc or im

→ Folic a: pregnancy, sickle cell anemia, thalassemia, hemodialysis

Dose: 5 mg daily

Formation of hemoglobin

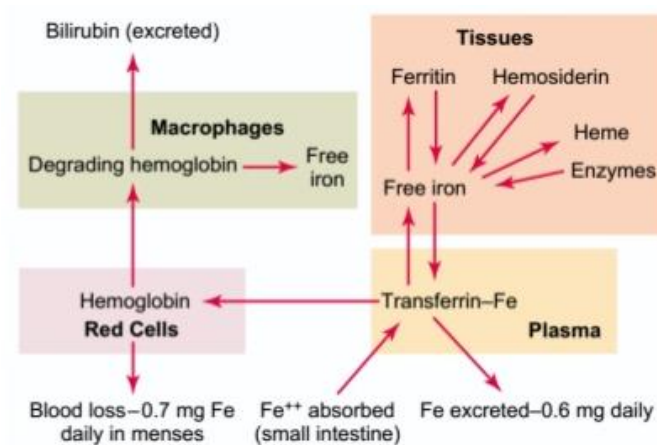
- ตัวหลักในการส่งผ่าน O_2 จากปอดไปยัง tissue โดย Hb เป็นองค์ประกอบหลักของ RBC (constitutes 95% of RBC dry weight)

- Hb มี synthesis ทุกช่วงเวลา ของ RBC ตั้งแต่ proerythroblast ~65% แล้ว 35% ช่วง reticulocyte (ช่วงสุดท้าย)

- Normal Hb production depends on 3 processes

1. Adequate iron delivery & supply
2. Adequate heme synthesis
3. Adequate globin protein synthesis

Iron metabolism

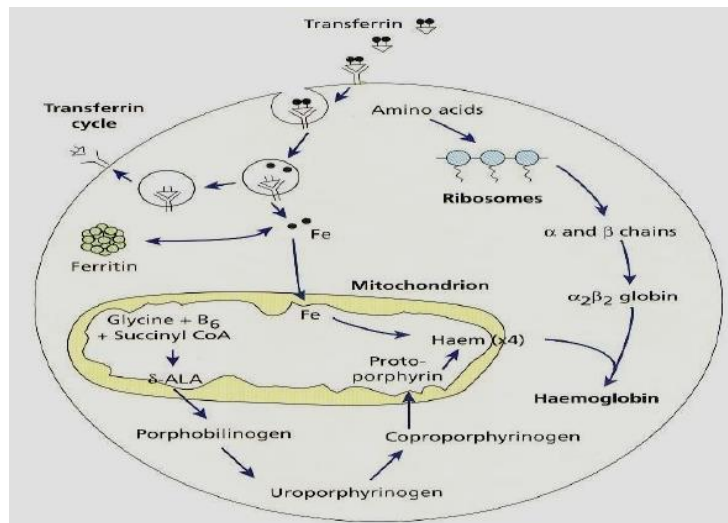


ธาตุเหล็กอยู่ในอาหาร ถูกดูดซึมใน small bowel หลังจากนั้นเมื่อเข้า circulation จะต้องจับกับ carrier protein (transferrin) โดยจะทำหน้าที่ส่งผ่านเหล็กไปยัง targeted tissue ต่างๆ เช่น bone marrow หรือ liver (ถ้าเกิน จะเก็บในรูป compound กับ carrier ชื่อ ferritin)

1 mg of Fe produce 1 ml of RBC

20-25 ml of RBC loss daily (จาก RBC หมดอายุแล้วถูกขับออกจาก spleen) จึงต้องการ Fe 20-25 mg daily โดย 5% จากอาหาร อีก 95%จาก recycle in spleen

Formation of Hb



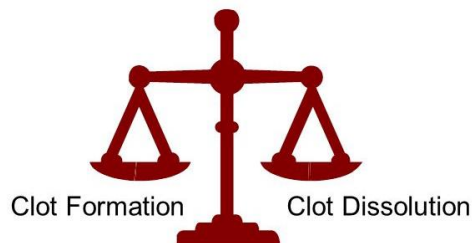
Hb = multiple chain structure → 1 Hb molecules ประกอบด้วย 4 Hb chains → 1 chain
ประกอบด้วย heme + globin protein

Globin protein สังเคราะห์จาก RBC ribosome ซึ่ง specific กับ gene ที่ควบคุมอยู่ใน chromosome ที่ 11 และ 16 ซึ่งหากมีความผิดปกติก็จะทำให้เกิด thalassemia

Heme เป็นสารประกอบของ iron และ protoporphyrin ซึ่งสังเคราะห์จาก RBC mitochondria

Hemostasis

process which the body spontaneously stop bleeding and maintain blood in fluid state within the vascular compartment



The balance between clotting and bleeding

Events in hemostasis

1. Vascular contraction
2. Formation of platelet plug
3. Formation of blood clot
4. Growth of fibrous tissue เข้าไปสู่ blood clot for permanent cession of bleeding

- Vascular contraction

Injury → vascular contraction → reflex stimulation to adjacent vessels ให้มีการ contraction

ร่วมกัน → diversion of blood flow around damaged vasculature ทำให้เลือดออกน้อยลง

vessel contraction results from

- Nerve reflex
- Local myogenic spasm
- Local factors from traumatized tissue and blood platelets → thromboxan A₂ (potent plt aggregator and potent vasoconstrictor)

- Formation of platelet plug

Platelet (thrombocyte) มาจาก megakaryocyte

- Normal conc = 150000 - 300000 per ml
- Half life 8-12 days
- Don't have nucleus, cytoplasm containing active factors (metabolic organelles)

Platelet ultrastructures มี 3 กลุ่ม (มีความสำคัญเกี่ยวกับการให้ยา)

1. Peripheral zone: plt membrane glycoprotein ที่ทำหน้าที่เป็น receptor ของ stimuli ต่างๆ ตัวสำคัญ เช่น plt membrane glycoprotein Ib ทำหน้าที่ mediate การ adhesion ของ plt ผ่าน plasma protein (von willebrand factor), Plt membrane glycoprotein IIb/IIIa หน้าที่ mediate fibrinogen fiber formation
2. Sol-gel zone (cytoskeletal organelle of plt)
Microtubule/ Microfilament เมื่อ plt ถูกกระตุ้นจะจัดเรียงตัวใหม่ ทำให้ metabolic organelle ของ plt ไปอยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสม พร้อม release reaction และปรับปรุง plt ให้เหมาะสมต่อการ aggregation
3. Organelle zone (metabolic organelle)
Granules ตัวสำคัญ = dense tubular granule ผลิต thromboxane A₂

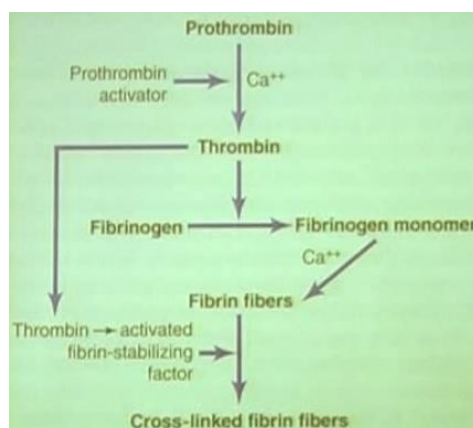
Platelet plug formation มี 3 กระบวนการ

1. Plt adhesion: เวลาเกิด vascular injury → plt adhere to subendothelial space แต่ไปเกาะโดยตรงไม่ได้ ต้อง mediate ผ่าน vWF bridge ก่อน แล้วไปเกาะกับ plt membrane glycoprotein Ib จึงจะมีการ stimuli ต่อไป
2. Plt release reaction: dense granules secrete ADP, serotonin, calcium (Ca ทำให้เกิด formation of TXA₂ - potent plt aggregator)
3. Plt aggregation

- Formation of blood clot

Blood clot = meshwork of fibrin → Entrapping plt, blood cells and plasma

Mechanism of coagulation

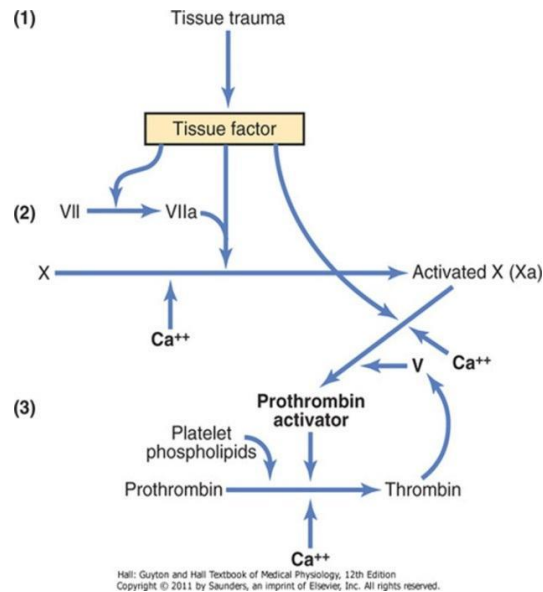


1. Formation of activated substance → Prothrombin activator or prothrombinase complex
2. Prothrombin → thrombin
3. Fibrinogen → fibrin

Prothrombin activator เปลี่ยน prothrombin → thrombin → key สำคัญ เปลี่ยน fibrinogen → fibrin และ thrombin ไปกระตุ้น fibrin-stabilizing factor (factor XIII) กระตุ้นให้ fibrin form เป็น meshwork ต่อไป

Prothrombinase complex ได้มาจาก 2 กระบวนการ คือ Extrinsic pathway และ intrinsic pathway

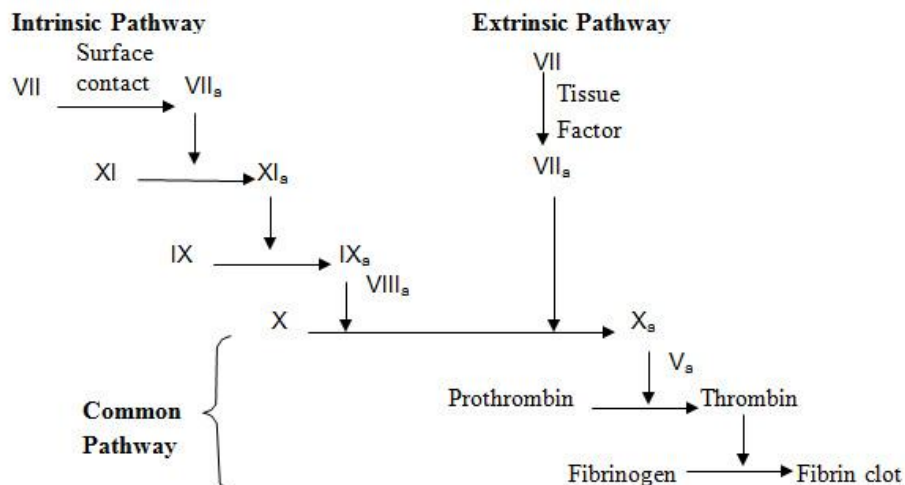
Extrinsic pathway



เริ่มกระบวนการเมื่อมี injury ต่อ vessel จะมีการปล่อย tissue factor (III) or tissue thromboplastin → factor VII → VIIa → กระตุ้น X → เข้า common pathway

X ร่วมกับ V, plt phospholipid, tissue factor = prothrombin activator → กระตุ้น prothrombin → thrombin

Intrinsic pathway



เริ่มกระบวนการเมื่อมี endothelial injury มีการ expose ของเลือดต่อ foreign body $\rightarrow$ XII $\rightarrow$ XI $\rightarrow$ IX
 $\rightarrow$ VIII $\rightarrow$ common pathway กระตุ้น X

จากการสังเกต Coagulation cascade $\rightarrow$ การขาด coagulation factor บางตัว เช่น XII, XI บางครั้งผู้ป่วยไม่มี clinical bleeding ไม่เหมือนการขาด IX ใน hemophilia จึงเกิดทฤษฎีใหม่ = Coagulation cell-based model

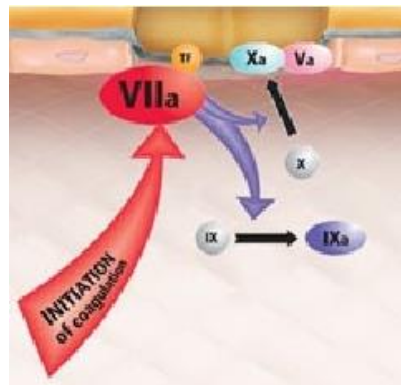
Coagulation cell-based model

- Initial interaction between TF & FVIIa on subendothelial cell surfaces (พวก fibroblast, monocyte)
 $\rightarrow$ small amount of thrombin
- small amount of thrombin generated during the amplification phase activated local platelet คือ thrombin จะไปกระตุ้น local plt ที่ adhered อยู่ และ coagulation factor ที่ circulate in serum
- thrombin burst results in the formation of a stable clot activated plt+coagulation factor ไปทำปฏิกิริยาบนผิวของ plt เกิดการสร้าง thrombin มากขึ้น แล้วเกิดการสร้าง fibrin

Cell-based model

- Initiation phase

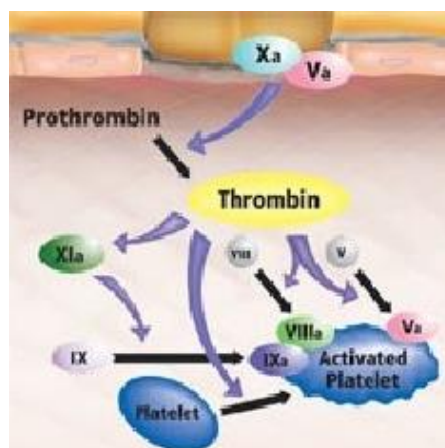
เมื่อมี endothelial injury $\rightarrow$ tissue factor barrier cells (fibroblast, monocyte) exposed to blood
 VII ในเลือดจะไปรวมตัวกับ TF (เป็น transmembrane protein) $\rightarrow$ กระตุ้น IX, X
 โดย $Xa + Va$ = prothrombinase complex เล็กๆ สร้าง thrombin



- Amplification phase

Thrombin ไปกระตุ้น Xla, VIII, V

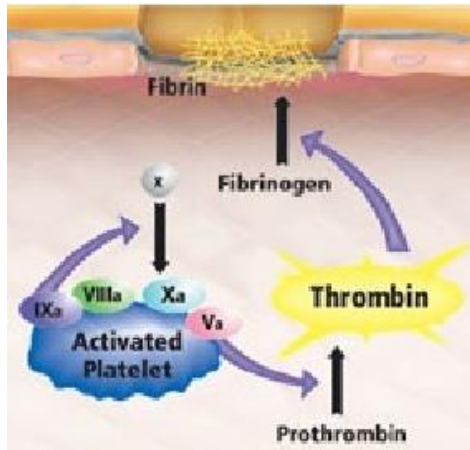
XI $\rightarrow$ กระตุ้น IX อีกทีหนึ่ง ทำให้เกิดการกระตุ้น plt และ กระตุ้น coagulation factor แล้วไปเกิดปฏิกิริยากันบนผิวของ plt



- Propagation phase

กระตุ้น X เป็นตัวสุดท้าย → prothrombinase complex (potent กว่าที่เกิดที่ tissue barrier cell) → กระตุ้นเกิดเป็น thrombin burst effect เปลี่ยน fibrinogen → fibrin

จาก cell based model ทำให้เห็นว่า ทั้ง intrinsic + extrinsic pathway มีความเกี่ยวข้องกันอยู่ โดย coagulation factor ที่จับอยู่บน plt มีความสำคัญต่อ thrombin genesis มากกว่า factor ที่ไม่ได้ action บนผิวของ plt Correlate กับการขาด VIII, IX ใน hemophilia ก่อให้เกิด clinical bleeding มากกว่า XI, XII



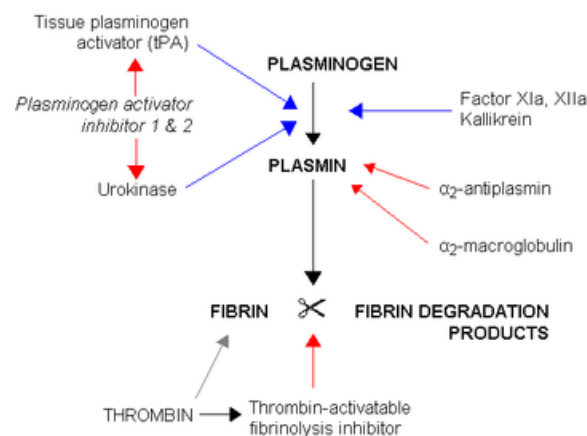
Fibrinolytic pathway = กลไกการสลาย blood clot

การป้องกันไม่ให้เกิด blood clot ที่มากเกินไปจนความจำเป็นและ recanalized injury vessels ให้ maintain distal perfusion ได้

ตัวสำคัญ

1. Plasma protein plasminogen + its active enzymatic form, plasmin
2. Plasminogen activators ส่วนมากสร้างจาก endothelial cell ส่วนน้อยสร้างจาก activated XI, XII
3. Plasmin inhibitor: alpha2 plasmin inh (ตัวสำคัญในการ neutralize plasmin)
4. Fibrin: substrate for plasmin

Fibrinolytic pathway



เริ่มจากการมี thrombin(จาก intrinsic + extrinsic pathway) กระตุ้น fibrinogen → fibrin แล้วมีการกระตุ้นผนังของ endothelial cell → กระตุ้น protein c แล้วทำงานร่วมกับ cofactor ที่สำคัญ คือ protein s

Protein c → endothelial cell ให้มีการผลิต tissue plasminogen activator → กระตุ้น plasminogen → plasmin แล้วจับกับ fibrin → degraded to fibrin degraded product

Hemostasis surgical thrombosis

Outline - Surgical thrombosis

- Thrombophilia

Hemostasis = balance between bleeding and clotting/thrombosis

Excessive thrombus formation

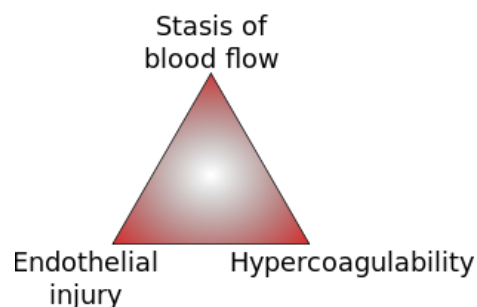
- ↑ Coagulation activation
- ↑ Coagulation factor
- ↑ Platelet activation
- ↓ Natural anticoagulants (protein c/s)
- ↓ Fibrinolytic activity

Arterial thrombosis - Coronary a thrombosis: MI
 - Carotid a thrombosis: stroke
 - Femoral a thrombosis: leg ischemia

Deep vein thrombosis (DVT)

Abnormal hemostasis

การผ่าตัดก็สามารถก่อให้เกิด thrombosis ได้ ขึ้นกับ ระยะเวลาผ่าตัด, immobility, level of hydration (dehydration → blood viscosity เพิ่มขึ้น → clot), sepsis or inflammation (กระตุ้น endothelial injury) → virchow triad กระตุ้นให้เกิด clot ได้



DVT incidence: General sx -> 6.9%, Hip sx 23%, total knee 7.6%

Risk factors of hypercoagulable state

ที่เจอบ่อย → natural anticoagulant ↓

- Antithrombin III
- Protein C
- Protein S

ตัวอย่าง

- Antithrombin deficiency

- AT = inhibit of thrombin, factor Xa, IXa, VIIa, XIa
- 1-2% cause of DVT
- มีผลทั้ง genetic + acquired

Acquired cause: liver disease, malignancy, sepsis, DIC, malnutrition, protein production or loss in nephrotic syndrome

- suspected in คนไข้ที่ได้ heparin แล้ว aPTT ไม่ prolong สักที หรือ ขณะที่ได้ heparin แล้วยังเกิด thrombosis ได้ (Heparin ออกฤทธิ์กับ AT III ทำให้เกิด coagulopathy)
- Dx : measurement level of AT antigen and activity
- Rx : FFP + heparin (ให้ FFP เพื่อให้มี protein AT ก่อน แล้วค่อยให้ heparin ออกฤทธิ์ได้)
- Protein C and S deficiency
- Protein C and S are vit K dependent factors, synthesis in liver
- Half life: 4-6 hours (protein C 4 hr)
- Genetic + acquired
- Acquired: liver failure, DIC, nephrotic syndrome
- 3-5% cause DVT
- Dx : measurement of protein C and S level + activity
- Rx : heparin, oral warfarin ถ้าเป็นมากอาจต้องให้ lifelong

Conclusion

- Thrombosis = imbalance of hemostasis
- Cause organ ischemia

Thrombophilia (hypercoagulable state)

Chronic hematological condition prone to thrombosis

- Cause → Congenital/acquired

Congenital: ATIII def, protein C/S def

Acquired: antiphospholipid syndrome, nephrotic syndrome

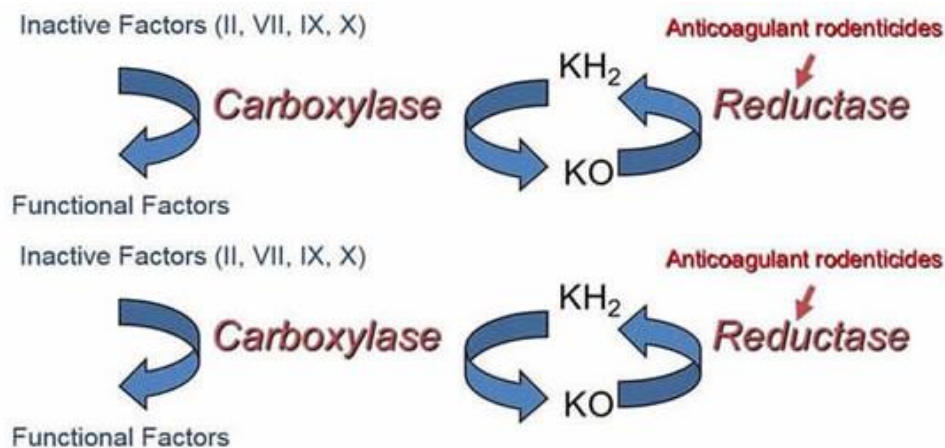
- When to screen
 - Early age of thrombosis (<45 year-old)
 - Recurrent thrombosis or at usual site เช่น mesentery, Hx of multiple abortion
 - Strong family Hx of DVT
 - Blood for screening must be taken before any coagulant use*

Antithrombotic therapy (medical treatment)

1. Anti-thrombotic drug การป้องกันไม่ให้เกิด clot
 - Anticoagulant
 - Antiplatelet
 2. Thrombolytic therapy การสลาย clot
 - Thrombolysis
- Anticoagulant
 - Indirect thrombin inhibitor
 - Factor Xa inhibitor
 - Coumadin
 - Direct thrombin inhibitor
 - Indirect thrombin inhibitor
 1. Heparin (unfractionated heparin - UFH)
 - AT III action: inactivate thrombin (IIa), Xa, IXa, XIa, XIIa
 - Size 5000-35000 D
 - Half life 1 hr -> ต้องให้ continuous หรือบ่อยครั้ง
 - Not pass placenta: คนท้อง ให้ได้
 - Monitor aPTT : bioavailability 40%, most bind with macrophage, protein, endothelium ซึ่งหากคนไข้โปรตีนต่ำ active form ก็จะมีมาก
 - Aim aPTT: 1.5 - 2.5 times the control (heparin level 0.2-0.4 u/ml)
 - Dose: 80 unit/kg bolus then drip 9-18 mg/kg/hr
 - Only coagulant drug with antidote ที่เชื่อถือได้: protamine
 - Side effects: hypersensitivity, alopecia, osteoporosis, thrombocytopenia (heparin induced thrombocytopenia - HIT)
 - HIT → มักเกิด day 3-5 → IgG against plt factor 4 → Ag-Ab complex → กระตุ้นให้เกิด thrombosis ร่วมกับมีการทำลาย plt ด้วย ทำให้ plt ต่ำ
 - Dx: day3 after heparin → plt <100000 or reduced >50% + serotonin release assay
 - Rx: stop heparin (include LMWH - 92% cross react), start direct thrombin inh + coumadin group
 - How when we stop for urgent sx - stop in 3 hr
 - Severe bleeding -> protamine: 1mg/ 100 u of UFH
(Effective anti factor IIa, partially anti factor Xa อาจต้อง add FFP เพิ่ม)
(Neutralize UFH > LMWH)

2. LMWH

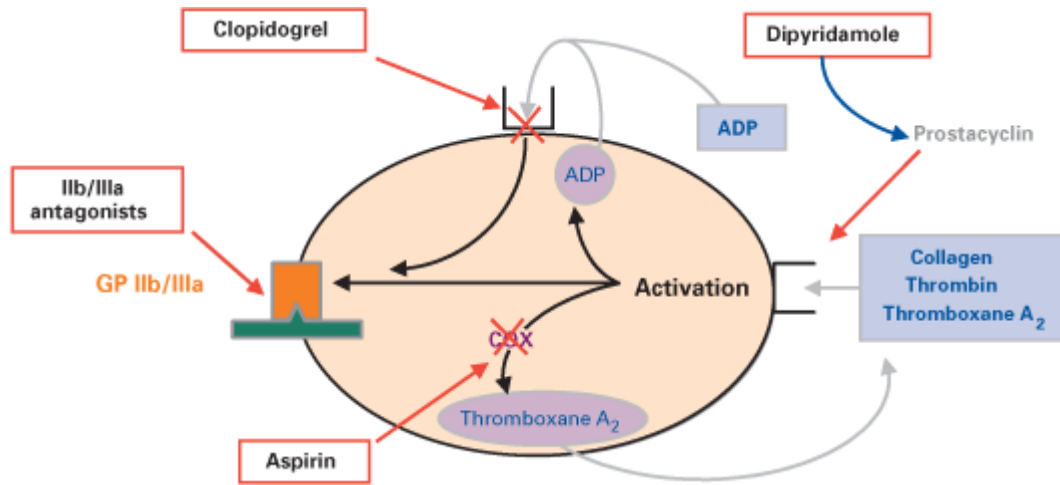
- Size 2000-8000 D
- Made from UFH by chemical/depolymerization
- Effect anti Xa > IIa (เนื่องจากการจะออกฤทธิ์ที่ II ต้องใช้สายที่ยาวกว่าการออกฤทธิ์ที่ X แต่ LMWH สายสั้นจึงออกฤทธิ์ไม่ดี)
- No monitoring needed (เนื่องจาก bioavailability >90% จึงเชื่อถือได้) แต่ในคนไข้ liver disease, renal disease, pregnancy, obesity bioavailability อาจไม่แน่นอน → If need monitoring use anti Xa level, not aPTT
- Half life: 4 hr → once or twice subcutaneous รักษาเป็น opd case ได้
- HIT and osteopenia less
- ข้อเสีย: expensive → enoxaparin (clexane), nadroparin (fraxiparine), tinzaparin (innohep)
- Anti factor Xa (เอา heparin มาตัด เหลือแค่ anti Xa)
 - Pentasaccharide: fondaparinux, pentathlon
 - Effect only factor X not II
 - Treatment dvt equal to LMWH (mattisse study)
 - Limited data cross react with HIT antibody แต่ในทางปฏิบัติ ถ้าผู้ป่วยมีภาวะ HIT ก็ใช้ fondaparinux ได้
- Vit K antagonist - coumarin
 - Coumadin, warfarin



- Vit K → KH₂ (cofactor สำคัญในการสร้าง clotting factor) แล้ว KH₂ → KO เมื่อเป็น KO → recycle เพื่อให้มี KH₂ เยอะตลอด
- Warfarin inhibit KO reductase ทำให้ไม่เกิด recycling → การสร้าง clotting factor ก็ลดลง
- Coumadin = 4-hydroxycoumarin compound
- Warfarin, acenocoumarin, phenprocoumon

- Inhibit Vit K dependent protein (II, VII, IX, X, protein C/S) ออกผลทั้ง clotting และ anticoagulant แต่ผลรวม = anticoagulant
 - Response variation → monitor PT (INR)
 - Half life: Factor II 72 hr needs 3-5 days overlap with heparin up to PT, INR at least 1.5
 - Caution in protein C/S deficiency: เมื่อให้ warfarin ระดับ protein C/S จะลดลงอย่างรวดเร็วเนื่องจาก half life สั้น (4hr) ทำให้เกิด thrombosis ขึ้นอย่างทันทีทันใดมากขึ้น และมักเกิดกับบริเวณที่มีเลือดมาเลี้ยงน้อย fatty area เช่น หน้าท้อง buttock → full thickness skin necrosis ดังนั้นช่วงแรกจึงควรให้ heparin เพื่อ overlap กันก่อน
 - Aim INR - DVT = 1.5-2.5
 - Mitral stenosis, AF = 2-3
 - Recurrent DVT = 3-4.5
 - Potentiation (ทำให้ฤทธิ์ warfarin สูงขึ้น), drug interaction มาก เช่น ให้ warfarin แล้วกลั้ว GI bleeding → ให้ cimetidine, omeprazole ยิ่งทำให้เลือดออก
 - Inhibition (ทำให้ฤทธิ์น้อย) : Food with high vit K, Azathioprine, barbiturate, rifampicin, sucralfate, carbamazepine, cholestyramine
 - Side effect : Pass placenta : teratogenic effect, intracranial hemorrhage
 - Bleeding: INR > 4.5 → 3 approach : stop warfarin, Vit K, FFP
แต่ให้แล้วก็มีข้อเสีย Vit K = Antidote ให้ไปแล้วทำให้มี Vit K มาก KH_2 มาก ทำให้ไม่เกิดการ recycling ทำให้ warfarin ที่จะให้ dose ต่อไป ออกฤทธิ์ได้ลดลง
 - Direct thrombin inhibitor → ออกฤทธิ์โดยตรงต่อ Factor II อย่างเดียว
 - Hirudin, Argatroban, Ximelagatran
- Ximelagatran (new)
- Prodrug is converted to melagatran
 - Binds to catalytic site of thrombin
 - No need for coagulation monitoring or dose adjustment
 - Act quickly after oral use → might replace heparin
 - Few drug-drug interaction
 - Some patients increase liver enzyme
 - Pass placenta, blood brain barrier
 - ล้ำสุดเพิ่งออกจากตลาดไป เนื่องจากเพิ่ม liver enzyme

- Antiplatelet
- Mechanism of antiplatelets



- Aspirin → ออกฤทธิ์ที่ COX (cyclooxygenase enzyme)
 - Clopidogrel → ออกฤทธิ์ที่ ADP
 - Cilostazol (Pletaal®) → ออกฤทธิ์ที่ phosphodiesterase
 - ASA ออกฤทธิ์น้อยกว่า clopidogrel
- หาก on clopidogrel อยู่ ห้ามผ่าตัดเด็ดขาด ควรหยุดอย่างน้อย 7-10 วัน
- ASA ควรหยุด 7 วัน

- Thrombolysis

- Streptokinase, urokinase, rTPA → TPA (tissue plasminogen activator)
 - Application : Acute limb ischemia, MI
- Vascular sx ใช้ thrombolysis ในห้องผ่าตัดได้ เช่น poor back flow → Streptokinase 150000 unit (low dose) local ช่วยเพิ่ม flow ตรงส่วน distal

Conclusion

- Antithrombotic therapy
 - Antiplatelet
 - Anticoagulant
 - Thrombolytic drug
- Bleeding complication must be aware
 - Arterial disease มักให้ ASA เนื่องจาก arterial disease มักเกิดจาก white clot ซึ่งมี plt เป็นส่วนประกอบมาก
 - DVT, cardiac clot มักให้ warfarin , heparin เนื่องจาก clotting factors เป็นส่วนประกอบมาก เรียกว่า red clot → warfarin, heparin

Blood transfusion

Principles of clinical transfusion

1. Transfusion is only one part of the patient 's management
2. Blood loss should be minimized to reduce the patient's need for transfusion โดยเฉพาะ elective surgery
3. The patient with acute blood loss should receive effective resuscitation (IV fluid, oxygen) while the need for transfusion is being assessed
4. The patient's hemoglobin value should not be the sole deciding factor in starting transfusion. The decision should be supported by the need to relieve clinical signs and symptoms and prevent significant morbidity or mortality
5. The clinician should be aware of the risks of transfusion-transmissible infections in the blood products that are available for the individual patient
6. Transfusion should be prescribed only when the benefited of the patients are likely to outweigh the risks

Indication for replacement of blood and its elements

1. General indication
 - Improvement in oxygen carrying capacity ขน o₂ จากปอดไปร่างกาย แล้วเอา co₂ จากร่างกายกลับมาปอดแล้วขับออกไป
 - Acute anemia: ควรให้เลือดเมื่อเสีย >20% ของเลือดในร่างกาย
 - Chronic anemia: Hb < 7 gm/dL
 - Volume replacement
Ex: adult healthy male
 - Acute blood loss 1000 ml
1st hr hct drop 3%
24 hr 5%
48 hr 6%
72 hr 8% (เข้าสู่ hemostasis)
 - In operation theatre → estimate blood loss
20% TBV → crystalloid solution
50% → plus PRC
>50% → plus plasma
 - Anemia & perioperative patient (study)
Hb >12 g/dl -> mortality rate 1.3%
Hb <6 g/dl -> mortality rate 33%
 - Replacement of clotting factor

Transfusion

Characteristics of blood and replacement therapy

- Blood
 - Oxygen transportation
 - CO₂ removal
 - Hemostatic components
 - Antibody
- Typing and cross matching
 - ABO Rh : Donor's RBC with recipient serum
 - Rh neg to Rh neg
 - Rh neg receiving Rh pos blood may need anti Rh antiserum ให้ได้ในบางกรณี
- Replacement therapy
 - ER
 - O Rh neg should not exceed 4 units
 - dextran interferes with group match
 - ควรเจาะเลือด matching, grouping ให้เรียบร้อยก่อน
- Blood group antibody
 - Natural antibody
 - Blood transfusion
 - Pregnancy แม่ Rh neg ลูก Rh pos แล้วทำให้แม่เกิด antibody ขึ้นมา
 - Transplantation
- Blood products
 1. Whole blood
 2. Red cells
 3. Platelet
 4. Plasma
 5. Cryoprecipitate
- Whole blood ปัจจุบันมีใช้น้อย
 - Blood 350/450 ml + anticoagulant 63 ml
 - Hb 12 g/dl, Hct 36%
 - ข้อเสีย: loss of functional plt, Factor V, VIII
 - Indication: active bleeding, exchange transfusion
 - สารป้องกันการแข็งตัวของเลือดที่ใส่ไป : CPD 21 days, CPDA-1 34 days, adsol 42 days
 - C = sodium citrate: bind with calcium ions
 - P = phosphate: supports metabolism of rbc
 - D = dextrose: maintains rbc membrane
 - A = adenine: provide energy source

- banked whole blood
rarely indicated, rarely available
low plt, low pH, high lactic level, high K, ammonia concentration
- Fresh whole blood
blood administered in 24 hr ใช้ในสนามรบที่มีปัญหาในการเก็บเลือด
ข้อดี : คนไข้ได้เลือดที่อุณหภูมิ 37°C และมี clotting factor ครบ ไม่ต้องเสี่ยง hypothermia, ไม่เปื้อนที่เก็บเลือด
ข้อเสีย : ติดเชื้อโรคจากคนบริจาคได้ เพราะไม่มีเวลา screen

Red cells

- Packed red cell
150-330 ml
Hb 20mg/dL, Hct 55-75%
Indication: acute or chronic symptomatic anemia, loss of rbc mass
- Leukocyte poor packed red cell (LPRC)
200-350 ml
Hct 50-70%
WBC < 1.2×10^9 cells/bag
ขั้นตอนการเอา wbc ออก แบ่งได้ 2 อย่าง
 1. Pre storage : ได้มาแล้วเอาออกเลย ข้อดี febrile reaction น้อย, cytokines ปลั่งออกมาน้อย
ข้อเสีย wbc ที่เอาออกไปแล้ว อาจทำให้เชื้อโรคที่อยู่ในถุงเจริญเติบโตได้
 2. Post storage : ค่อยเอาออกตอนจะให้เลือด
- Leukodepleted packed red cell (LDPRC)
200-350 ml
wbc < 5×10^6 cells/bag
- Single donor red cell (SDR)
Apheresis technique คนไข้เดินมา เข้าเครื่องบริจาคเลือดที่มีตัวกรองเอา PRC ออกมา
200 ml
Hct 57-60%
Red cells : 1 unit → hb 1 g/dl or hct 3% except SDR 1 unit → hb 2 or hct 6%
Indication for leukocyte-reduced red blood cell concentrations ให้ในคนไข้ transplantation
 1. Reduce risk of febrile nonhemolytic transfusion reaction (LPRC, LDPRC)
 2. Reduce risk of HLA alloimmunization (LDPRC)
 3. Reduce risk of CMV infection (LDPRC)

- Plasma

- FFP

150-330 ml

Normal plasma levels of stable clotting factors, albumin and immunoglobulin

FVIII > 0.7 u/ml

Indication

1. Replacement of multiple coagulation factor deficiency
Liver disease, warfarin overdose, massive transfusion
2. Disseminated intravascular coagulation (DIC)
3. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)

Use: 10-15 mL/kg

No crossmatching needed

-18 °C or colder for up to 1 year แต่หากละลายแล้ว ไม่ควรใช้เกิน ½ hr

- Cryoprecipitate

20 ml/u

F VIII, XIII, fibrinogen, von willebrand factor

Indication: Hemophilia A, von willebrand's disease, F XIII deficiency

Source of fibrinogen in DIC patient

- Cryoremoved plasma

ไม่ค่อยใช้

150 ml

Decreased F VIII, XIII, fibrinogen → Clotting factor ค่อนข้างต่ำ เป็นโปรตีน albumin ค่อนข้างเยอะ

- Platelet

1. Platelet concentration (PC)
2. Pooled- leukocyte poor platelet concentration (LPPC)
3. Single donor platelet concentrate (SDP)

- Platelet concentrate (PC)

50-60 ml

$$> 5.5 \times 10^{10} \text{ cell/bag}$$

- LPPC

4-6 units of PC

- SDP

Apheresis technique

ค่อนข้างดี เนื่องจากมาจากคนเดียว โอกาสติดเชื้อต่ำลง, febrile reaction ก็ค่อนข้างน้อย

250-350 ml

indication

- Treatment of bleeding
- thrombocytopenia, platelet function defect (on ASA, clopidogrel)
- Prevention of bleeding due to thrombocytopenia

- Threshold for prophylaxis
Chronic bone marrow failure (AA/MDS) → keep plt 5000
Lumbar puncture → keep plt 50000-80000
Major surgery (hepatectomy, heart-lung machine) → keep plt 100000
- use: 1 u of PC/10 kg
- up to 5 days หลังจากบริจาด

Time limits for infusion

	Start infusion	Complete infusion
Red cell	within 30 min	within 4 hr
Platelet	immediately	within 20 min
FFP	within 30 min	within 4 hr

Monitoring the transfused patient

1. For each unit of blood transfused
v/s q 15 min until stable after starting transfusion then q 1 hr during transfusion then 4 hr after complete transfusion
2. At each of these stages
 - patient's general appearance
 - temperature
 - pulse
 - BP
 - RR
 - fluid balance: IV, urine output

Elective surgery

- Type & screen ไม่ต้อง M/G → ดูแค่ blood group, Antibody screening
- Recommend for surgical procedures that require blood less than 10% of cases\

Autologous blood transfusion

1. Preoperative blood donation → คนไข้รู้อยู่แล้วว่าจะมี elective surgery ก็นัดให้คนไข้มาบริจาดเลือดก่อน
2. Acute normovolemic hemodilution
3. Blood salvage
 - Benefit : reduce risk of infectious disease transfusion
 - : reduce risk for febrile transfusion

- Preoperative blood donation
 - Elective surgery
 - Hb $\geq$ 11, age $<$ 60
 - Contraindication: severe cardiac disease, cancer
 - Notify blood bank before 2 weeks of surgery
 - 1 unit collected every 5 days or more and last unit must be donated no later than 72 hr before surgery
 - Oral iron supplement
 - Erythropoietin supplement
 - Acute normovolemic hemodilution
 - Hb $>$ 10 (at day of surgery)
 - Remove patient's blood immediately before surgery
 - replace with crystalloid (3 ml for blood 1 ml) or colloid (1 ml for blood 1 ml)
 - replace with crystalloid (3 ml for blood 1 ml) or colloid (1 ml for blood 1 ml)
 - reinfuse at the end of the procedure
- Blood salvage

เอาพวกเลือดที่ติดอยู่ตามผ้า gauze มากรองรวมกัน แล้วให้คนไข้กลับไปใหม่

Massive blood transfusion

- Massive blood loss
 - Loss of 1 blood volume within 24 hours *
 - Loss 50% of blood volume within 3 hours
 - Loss $>$ 150 ml/min
- Management
 - Volume resuscitation
 - Blood component therapy: FFP, plt, PRC ให้เพียงพอ
FFP 1 unit : PRC 1 unit
 - Pharmacological agents
 - Antifibrinolytic drug: tranexamic acid (transamine)
 - Recombinant factor VIIa: novo7
- Risks of massive transfusion
 - Hypothermia
 - Hypocalcemia
 - Hyperkalemia
 - Metabolic acidosis
 - Oliguria
 - DIC

Alternatives to transfusion

decreasing use of medication that result in perioperative bleeding : nsaid, asa, clopidogrel เช่น
นัดคนไข้มา elective surgery ก็เตรียม preop ก่อน

- Adverse effects of transfusion
 - Acute complications
 - Delayed complications
- Acute complications
 - Cat 1 : Mild reaction
 - Cat 2 : Moderately severe reaction
 - Cat 3 : Life-threatening reaction
- Category 1

Mild hypersensitivity: urticaria, rash

Management : slow rate of transfusion, cpm 0.1 mg/kg

Prevention : cpm + paracetamol before transfusion ถ้ารู้ว่าเคยมีประวัติแพ้
- Category 2

Moderately severe hypersensitivity: Fever, rigor, urticaria, flushing, restlessness

Management : stop transfusion, iv fluid, cpm, paracetamol, observe urine output

If clinical improvement → restart transfusion
- Category 3

*Immediately stop transfusion, ส่งเลือดกลับไปตรวจที่ blood bank

Transfusion associated lung injury (TRALI) จาก immune response ไปทำปฏิกิริยากับเนื้อปอดของผู้ป่วย

Fever, rigor, tachycardia, hypotension, pain or heat where infusion canula is sited

Within 5-10 ml after blood has been given

Management : stop transfusion, iv fluid, maintain vital signs, monitor urine output
- Delayed complication
- Transfusion- transmitted infection: hiv, cmv, syphilis : rare
- Delayed hemolytic reaction

Anemia, appear 5-10 days after transfusion

Management : observe

Method of administering blood

- Routine administration

5 ml/min (1st min) -> 10-20 ml/min -> 50 ml/min or free flow