ORIGINAL ARTICLE
Health science clinical research • Volume 36
January - June 2021

The Efficiency of UPAC Deep Freezer in the Production of Cryoprecipitate from Regional Blood Centre 9th Phitsanulok, Thai Red Cross Society

[1]Janejira Insawang, [2]Surachedt Onseng, [2]Nichapat Sangsorat,
[2]Namon Chaiyasit, [3]Uraiwan Boonjan
Regional Blood Centre 9th Phitsanulok, Thai Red Cross Society

ABSTRACT

Objective : To study the efficiency of Deep freezer eutectic plate brand The Cool model DF 160 (UPAC deep freezer) in the production of Cryoprecipitate (CRYO) from CRYO quality test results analysis prepared by the Regional Blood Centre 9th Phitsanulok, Thai Red Cross Society compared to the standards of the American Association of Blood Banks (AABB).

Methods : This is a retrospective, descriptive study on the results of FVIII and fibrinogen content in 120 units of CRYO prepared by UPAC deep freezer from the Regional Blood Centre 9th Phitsanulok between April 2015 and March 2019, during a four-years period. Sampling the CRYO produced in 6 units/3 months and studies of FVIII and fibrinogen content compared to AABB standards were performed by the National Blood Centre, Thai Red Cross Society. Documented data was evaluated using descriptive statistics and statistical analysis was performed by one sample T-test, independent T-test, ANOVA and Scheffe's method with significant at 0.05.

Results : CRYO 96 units of first month test found that average FVIII and fibrinogen content in CRYO produced passed through standard criteria of AABB equal to 100 and 100 percent, with an average and standard deviation (range) equal to 132.63±20.96 (89.39-204.29) IU/units and 558.59±179.99 (223.86-958.95) mg/units, respectively. According to the grouping among the samples, the average FVIII content in CRYO such as CRYO volume ($p < 0.001$) and donors ABO blood group ($p = 0.013$) were differences statistically significant. The average fibrinogen content in CRYO such as CRYO volume ($p < 0.001$) and donor gender ($p = 0.001$) were differences statistically significant. CRYO 24 units of last month test found that the average FVIII content in CRYO produced passed through standard criteria of AABB equal to 100 percent, with an average and standard deviation (range) equal to 110.88±17.64 (82.06-154.44) IU/units, found that the average FVIII content in last month test CRYO was lower than the first month test CRYO. They were statistically significant ($p = 0.001$), but all passed the standard.

Conclusion : The efficient UPAC deep freezer can be used to produce CRYO quality that is not inferior to the international standard of FVIII and fibrinogen content. However, that quantity may vary. Considering factors such as CRYO volume, ABO blood group, and donor gender, that may affect CRYO quality. Such data may be used as a guideline for the development of production in order to obtain the high quality standard CRYO for further use. The UPAC deep freezer will reduce produce CRYO costs of expensive equipment and less place, appropriate for an organization with limited area.

Keywords : Cryoprecipitate, UPAC deep freezer, Factor VIII, Fibrinogen

Contact : *Janejira Insawang*
Address : *Regional Blood Centre 9th Phitsanulok, Thai Red Cross Society*
138/1 Phra Ong Dam Road, Nai Mueang, Mueang district, Phitsanulok, 65000
E-mail : *janejira.i@redcross.or.th*

การศึกษาประสิทธิภาพตู้แช่แข็ง UPAC deep freezer ในการผลิต Cryoprecipitate ของภาคบริการโลหิตแห่งชาติที่ 9 จังหวัดพิษณุโลก สภากาชาดไทย

[1]เจนจิรา อินสว่าง, [2]สุรเชษฎ์ อ่อนเส็ง, [2]ณิชาภัทร แสงโสรัตน์,
[2]ณมน ไชยสิทธิ์, [3]อุไรวรรณ บุญจันทร์
ภาคบริการโลหิตแห่งชาติที่ 9 จังหวัดพิษณุโลก สภากาชาดไทย

บทนำ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาประสิทธิภาพตู้แช่แข็ง Deep freezer eutectic plate ยี่ห้อ The Cool รุ่น DF 160 (UPAC deep freezer) ในการผลิต Cryoprecipitate (CRYO) จากการวิเคราะห์ผลตรวจคุณภาพ CRYO ที่ผลิตของภาคบริการโลหิตแห่งชาติที่ 9 จังหวัดพิษณุโลก สภากาชาดไทย เปรียบเทียบกับมาตรฐานของ American Association of Blood Banks (AABB)

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง จากผลตรวจคุณภาพ CRYO จำนวน 120 ยูนิต ที่ผลิตจากตู้แช่แข็ง UPAC deep freezer ของภาคบริการโลหิตแห่งชาติที่ 9 จ.พิษณุโลก ระหว่างเดือนเมษายน พ.ศ. 2558 ถึงมีนาคม พ.ศ.2562 ย้อนหลัง 4 ปี โดยการสุ่มตัวอย่าง CRYO ที่ผลิตส่งตรวจคุณภาพที่ฝ่ายควบคุมคุณภาพศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทยเปรียบเทียบกับเกณฑ์มาตรฐานของ AABB วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา และสถิติ one sample T-test, independent T-test, ANOVA และ Scheffe's method กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ผลการศึกษา : CRYO ที่ตรวจวัดภายใน 1 เดือนหลังบริจาคโลหิต จำนวน 96 ยูนิต พบค่าปริมาณ FVIII และ fibrinogen ให้ผลผ่านเกณฑ์มาตรฐานของ AABB เท่ากับร้อยละ 100.00 และ 100.00 ตามลำดับ โดยมีค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (พิสัย) เท่ากับ 132.63±20.96 (89.39-204.29) หน่วยต่อยูนิต และ 558.59±179.99 (223.86-958.95) มิลลิกรัมต่อยูนิต ตามลำดับ โดยจากการแบ่งกลุ่มในระหว่างกลุ่มตัวอย่างพบค่าเฉลี่ยปริมาณ FVIII มีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ปริมาตร CRYO มากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิลิตร ($p<0.001$) และหมู่โลหิตระบบ ABO ($p= 0.013$) ส่วนค่าเฉลี่ยปริมาณ fibrinogen มีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ปริมาตร CRYO มากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิลิตร ($p < 0.001$) และเพศผู้บริจาค ($p =0.001$) ส่วนใน CRYO ที่ตรวจวัดภายใน 1 เดือนก่อนหมดอายุ จำนวน 24 ยูนิต พบค่าปริมาณ FVIII ให้ผลผ่านเกณฑ์มาตรฐานของ AABB เท่ากับร้อยละ 100.00 โดยมีค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (พิสัย) เท่ากับ 110.88±17.64 (82.06-154.44) หน่วยต่อยูนิต และพบค่าเฉลี่ยปริมาณ FVIII ต่ำกว่า CRYO ที่ตรวจวัดภายใน 1 เดือนหลังบริจาคโลหิต อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.001$) แต่ทั้งหมดมีค่าผ่านเกณฑ์มาตรฐาน

สรุปและข้อเสนอแนะ : ตู้แช่แข็ง UPAC deep freezer มีประสิทธิภาพสามารถใช้ในการผลิต CRYO ที่มีคุณภาพไม่ด้อยไปกว่ามาตรฐานที่กำหนดของปริมาณ FVIII และ fibrinogen ในระดับสากล อย่างไรก็ตามปริมาณดังกล่าวอาจแตกต่างกันออกไปเมื่อพิจารณาจากกลุ่มของปัจจัย ได้แก่ ปริมาตร CRYO หมู่โลหิตในระบบ ABO และเพศผู้บริจาคที่อาจมีผลต่อคุณภาพ CRYO ข้อมูลดังกล่าวอาจใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาการผลิตเพื่อให้ได้ CRYO ที่มีคุณภาพตามมาตรฐานสำหรับรักษาผู้ป่วย ซึ่งการใช้ตู้แช่แข็ง UPAC deep freezer จะช่วยลดต้นทุนการผลิตจากเครื่องมือราคาแพงและใช้พื้นที่น้อยเหมาะกับหน่วยงานที่มีพื้นที่จำกัด

คำสำคัญ : ไครโอปรีซิพิเตท, ตู้แช่แข็ง UPAC, แฟคเตอร์ 8, ไฟบริโนเจน

ติดต่อ : *เจนจิรา อินสว่าง*
สถานที่ติดต่อ : *ภาคบริการโลหิตแห่งชาติที่ 9 จังหวัดพิษณุโลก สภากาชาดไทย*
138/1 ถ.พระองค์ดำ ต.ในเมือง อ.เมือง จ.พิษณุโลก 65000
อีเมล์ : *janejira.i@redcross.or.th*

บทนำ

ในปี ค.ศ. 1964 Judith Graham Pool ได้ค้นพบ cryoprecipitated antihemophilic factor (AHF) หรือ cryoprecipitated AHF (CRYO-AHF) หรือเรียกว่า cryoprecipitate (CRYO) และได้พัฒนาวิธีการตรวจปริมาณ factor VIII (FVIII) ด้วยหลักการ two-stage assay[1,2] CRYO เป็นส่วนประกอบโลหิตที่ประกอบด้วยตะกอนโปรตีนเข้มข้น (cryoglobulin) ที่ได้จากการละลายพลาสมาสดแช่แข็ง (fresh frozen plasma; FFP) ปั่นแล้วบีบแยกส่วนพลาสมาเหนือตะกอน (cryo-removed plasma; CRP) ออก CRYO มีส่วนประกอบสำคัญ คือ FVIII, von Willebrand factor (vWF), fibrinogen, factor XIII (FXIII) และ fibronectin[1, 3] สำหรับรักษาผู้ป่วยภาวะขาด FVIII (hemophilia A) ผู้ป่วยที่ขาด von Willebrand factor และภาวะ hypofibrinogenemia อีกทั้งใช้ในกรณีทดแทน fibrinogen ในภาวะ dysfibrinogenemia จากสาเหตุต่างๆ วิธีการใช้ CRYO ต้องนำมาละลายที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส และผสมกับน้ำเกลือปราศจากเชื้อก่อนนำไปให้ผู้ป่วย[4, 5] ข้อกำหนดคุณภาพ CRYO 1 ยูนิต (1 ถุง) ตามมาตรฐานของ American Association of Blood Banks (AABB) ต้องมีความเข้มข้นของ FVIII ไม่ต่ำกว่า 80 หน่วยต่อยูนิต (IU/unit) ในตัวอย่างสุ่มตรวจภายใน 1 เดือนหลังบริจาคโลหิต (first month test) ความถี่อย่างน้อย 6 ยูนิตต่อ 3 เดือนกับตัวอย่างสุ่มตรวจภายใน 1 เดือนก่อนหมดอายุ (last month test) ความถี่อย่างน้อย 6 ยูนิตต่อ 12 เดือน และ fibrinogen ไม่ต่ำกว่า 150 มิลลิกรัมต่อยูนิต (mg/unit) โดยตรวจเฉพาะในตัวอย่าง first month test ความถี่อย่างน้อย 6 ยูนิตต่อ 3 เดือนหรือสุ่มตรวจคุณภาพอย่างน้อยร้อยละ 0.5-1 ของยอดผลิต[1] และทุกถุงต้องผ่านการตรวจ ABO group, RhD Typing, HIV-1/2, HBsAg, anti-HCV และ syphilis[1,6,7]

การผลิต CRYO ทำโดยนำพลาสมาสดที่แยกจากโลหิตครบส่วนไปแช่แข็งเตรียมเป็น FFP ด้วย alcohol bath หรือ dry ice หรือ blast freezer หรือ deep freezer หรือวิธีอื่นๆ ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียสหรือต่ำกว่าสำหรับให้พลาสมาแข็งตัว โดยในขั้นตอนการแช่แข็งนี้จะต้องเลือกวิธีการที่ทำให้พลาสมาแข็งตัวให้เร็วที่สุดเพื่อรักษาปริมาณ FVIII ที่มีคุณสมบัติสลายตัวเมื่ออุณหภูมิสูง (heat labile factor) และถือเป็นตัวชี้วัดคุณภาพที่สำคัญ แล้วจึงนำ FFP มาทำให้ละลาย (thaw) ในตู้เย็นหรือห้องเย็นค้างคืน (overnight) หรือในอ่างน้ำหมุนวน (circulating water bath) หรือใช้ไมโครเวฟ หรือวิธีอื่นๆ ที่อุณหภูมิ 1-6 องศาเซลเซียสหรืออุณหภูมิอื่นสำหรับละลายพลาสมา เมื่อ FFP ละลายแล้วนำไปปั่นแยกด้วยเครื่องปั่นแยกส่วนประกอบโลหิตชนิดควบคุมอุณหภูมิ (refrigerated centrifuge) ที่อุณหภูมิ 1-6 องศาเซลเซียสทันที ทำการแยกพลาสมาส่วนเกินออกให้เหลือพลาสมาในถุงประมาณ 10-20 มิลลิลิตรแล้วทำการแช่แข็ง CRYO แบบเย็นจัดที่อุณหภูมิ -40 องศาเซลเซียสหรือต่ำกว่าอย่างน้อย 30 นาทีก่อนย้ายไปเก็บรักษาที่อุณหภูมิต่ำกว่า -18 องศาเซลเซียส จะมีอายุใช้งานภายใน 12 เดือน หลังบริจาคโลหิตและขนส่งในสภาพแช่แข็งที่อุณหภูมิเดียวกัน[1,3,8]

การผลิต CRYO ของศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย กรุงเทพฯ จะใช้เครื่องแช่แข็ง blast freezer ที่อุณหภูมิ -40 ถึง -50 องศาเซลเซียส สำหรับเตรียม FFP และมีการใช้ freezing bath ที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส ในการแช่แข็ง CRYO แต่เครื่องมือดังกล่าวมีราคาสูงที่ภาคบริการโลหิตแห่งชาติที่ 9 จังหวัดพิษณุโลกไม่มีเครื่องมือใช้งาน และจากการศึกษาของ Bejrachandra S[9] พบว่าการแช่แข็งพลาสมาสำหรับผลิต CRYO ด้วยตู้แช่แข็ง freezer ที่ผลิตในประเทศไทยกับตู้แช่ Instacool freezer จากต่างประเทศได้ปริมาณ FVIII และ fibrinogen ตามมาตรฐานและไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และยังมีรายงานของ Kasper CK[10] ที่พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณ FVIII หรือ fibrinogen ใน CRYO มีหลายปัจจัย ได้แก่ การเขย่าโลหิตขณะเจาะเก็บ เวลาก่อนปั่นโลหิต ปริมาตรพลาสมา เวลาก่อนปั่นพลาสมาหลังละลาย เวลาการเก็บพลาสมาแช่แข็งหรือ CRYO คณะผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาประสิทธิภาพตู้แช่แข็ง UPAC deep freezer ในการผลิต CRYO จากการวิเคราะห์ผลตรวจคุณภาพ CRYO ที่ผลิต และทำการควบคุมปัจจัยอื่นที่อาจเกี่ยวของกับคุณภาพ CRYO

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพตู้แช่แข็ง UPAC deep freezer ในการผลิต Cryoprecipitate (CRYO) จากการวิเคราะห์ผลตรวจคุณภาพ CRYO ที่ผลิตของภาคบริการโลหิตแห่งชาติที่ 9 จังหวัดพิษณุโลก เปรียบเทียบกับมาตรฐานของ American Association of Blood Banks (AABB)

วิธีการศึกษา

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนกลับในการวิเคราะห์ผลตรวจคุณภาพ CRYO ที่ผลิตจากตู้แช่แข็ง Deep freezer eutectic plate ยี่ห้อ The Cool รุ่น DF 160 (UPAC deep freezer) ของภาคบริการโลหิตแห่งชาติที่ 9 จังหวัดพิษณุโลก อายุการใช้งาน 1 ปี นับจากปี พ.ศ.2558 ที่ผลิตและจัดจำหน่ายโดยบริษัท The Cool Insured Co., Ltd, Thailand มีความจุ 522 ลิตร ขนาด (กว้างxลึกxสูง) เท่ากับ 67x87x203 เซนติเมตร ช่วงอุณหภูมิใช้งานระหว่าง -20 ถึง -42 องศาเซลเซียส มีชั้นภายใน 21 ชั้น มีช่องใส่ถาดสำหรับแช่พลาสมาปริมาตร 200-350 มิลลิลิตรต่อยูนิตวางในแนวราบ 10-15 ยูนิตต่อถาด จำนวน 22 ถาด หรือประมาณ 220-330 ยูนิตต่อตู้ สามารถทำให้พลาสมาแข็งตัวได้อย่างสมบูรณ์ภายใน 1-4 ชั่วโมงหลังแช่ (ระยะเวลาขึ้นอยู่กับปริมาณพลาสมาที่นำไปแช่) ตู้แช่แข็งมีระบบติดตามอุณหภูมิ (temperature monitoring system; TMS) ส่งสัญญาณแจ้งเตือนผู้ใช้งานผ่านระบบแอปพลิเคชั่นในโทรศัพท์สมาร์ทโฟนเมื่อตู้แช่แข็งทำอุณหภูมิผิดปกติ มีการสอบเทียบอย่างน้อย 9 จุดภายในตู้ที่อุณหภูมิ - 40 องศาเซลเซียสปีละ 1 ครั้ง มีการบำรุงรักษาโดยการละลายน้ำแข็ง ทำความสะอาดภายในและภายนอกอย่างน้อยเดือนละ 1 ครั้ง และมีช่างบริษัทเจ้าของตู้แช่เข้าตรวจสอบระบบการทำงานเครื่องอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง ประชากร คือ CRYO ที่ผลิตระหว่างเดือนเมษายน พ.ศ. 2558 ถึงเดือนมีนาคม พ.ศ.2562 (ย้อนหลัง 4 ปี) จำนวน 19,105 ยูนิต กลุ่มตัวอย่าง คือ CRYO ที่ถูกสุ่มตัวอย่างส่งตรวจคุณภาพตามความถี่และจำนวนที่มาตรฐาน AABB กำหนด คือ first month test 6 ยูนิต/3 เดือน และ last month test 6 ยูนิต/12 เดือน หรือสุ่มตรวจคุณภาพอย่างน้อยร้อยละ 0.5-1 ของยอดผลิต ได้จำนวนทั้งสิ้น 120 ยูนิต หรือคิดเป็นร้อยละ 0.63 (120/19,105) ของยอดผลิต โดยแบ่งเป็น กลุ่ม first month test จำนวน 96 ยูนิต และกลุ่ม last month test จำนวน 24 ยูนิต การตรวจคุณภาพตัวอย่าง CRYO กลุ่ม first month test ตรวจในหัวข้อ label, appearance, leakage, volume (ปริมาตรตะกอน CRYO ได้จากการชั่งน้ำหนักทั้งถุงหักลบน้ำหนักถุงเปล่า ได้เป็นน้ำหนักสุทธิของ CRYO หน่วยกรัม แล้วหารด้วยค่าความหนาแน่นของ CRYO ที่มีค่า 1.030 หน่วยกรัมต่อมิลลิลิตร (g/ml) จะได้เป็นปริมาตรของ CRYO หน่วยมิลลิลิตร), FVIII และ fibrinogen (FVIII ใช้หลักการ One-stage clotting assay และ fibrinogen ใช้หลักการ Clauss assay, ด้วยเครื่อง CA 500: Sysmex, Japan) ภายใน 1 เดือนหลังบริจาคโลหิต ส่วนกลุ่ม last month test ตรวจในทุกหัวข้อ (ยกเว้น fibrinogen) ภายใน 1 เดือนก่อนหมดอายุ (เดือนที่ 12 หลังบริจาคโลหิต) ดังแสดงใน Figure 1 โดยส่งตรวจคุณภาพที่ห้องปฏิบัติการฝ่ายควบคุมคุณภาพ ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย (Accreditation No.413/57, ISO 15189: 2012/ISO 15190: 2003) ในการขนส่งใช้น้ำแข็งแห้ง 4-6 กิโลกรัมสำหรับ CRYO 6 ยูนิต และควบคุมอุณหภูมิให้ต่ำกว่า -25 องศาเซลเซียสตลอดการขนส่งในเวลาไม่เกิน 24 ชั่วโมง[1,3,6]

วิธีการผลิต CRYO

โลหิตครบส่วนจากผู้บริจาคโลหิตที่ผ่านการคัดกรองและเก็บตามมาตรฐานของศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย ขณะบริจาคโลหิตไหลสม่ำเสมอ ถุงโลหิตถูกเขย่าตลอดเวลา ใช้เวลาไม่เกิน 15 นาทีทุกยูนิต รับบริจาคทั้งภายในอาคารและหน่วยเคลื่อนที่ของภาคบริการโลหิตแห่งชาติที่ 9 จังหวัดพิษณุโลก ปริมาตรโลหิต 405-495 มิลลิลิตร ในถุง quadruple bag (Kawasumi Laboratories Co., Ltd, Thailand) นำมาปั่นด้วยเครื่องปั่นแยกส่วนประกอบโลหิตชนิดควบคุมอุณหภูมิ Heraeus Cryofuge 6000i (Thermo Scientific, Germany) ความเร็ว 3,400 รอบต่อนาที (3,838×g) นาน 12 นาที ที่อุณหภูมิ 20-24 องศาเซลเซียส ภายใน 8 ชั่วโมงหลังบริจาค และบีบแยกพลาสมาออกทันทีหลังปั่นโดยเครื่องบีบกึ่งอัตโนมัติ (KAWASUMI KL 520) แล้วนำ fresh plasma (FA) ที่มีปริมาตรไม่น้อยกว่า 200 มิลลิลิตร ไปแช่แข็งด้วยตู้ UPAC deep freezer (The Cool Insured Co., Ltd, Thailand) ที่อุณหภูมิ -40 องศาเซลเซียส สำหรับเตรียมเป็น fresh frozen plasma (FFP) ใช้เวลาแช่แข็งประมาณ 18–24 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำ FFP ไปทำการละลายในห้องแช่เย็น (Rivacold (Northern) Co., Ltd., Thailand) ที่มีอุณหภูมิ 1–6 องศาเซลเซียส ใช้เวลาประมาณ 18–24 ชั่วโมง

(slow-thaw)[11] แล้วปั่นแยกด้วยความเร็ว 3,920 รอบต่อนาที (4430×g) นาน 10 นาที ที่อุณหภูมิ 1 องศาเซลเซียส นำมาแขวนแยกตะกอน CRYO ออกจาก cryo-removed plasma (CRP) ภายในห้องที่ควบคุมอุณหภูมิไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส ทำการผนึกสายแยกด้วยเครื่องผนึกสายถุง (pilot tube sealer; PTS) แล้วนำ CRYO กลับไปแช่แข็งด้วยตู้ UPAC deep freezer ทันที ที่อุณหภูมิ -40 องศาเซลเซียสประมาณ 30-60 นาที ทำการบรรจุใส่ถุงและเก็บรักษาในห้องแช่แข็ง (Rivacold (Northern) Co., Ltd., Thailand) ที่อุณหภูมิ -30 องศาเซลเซียส โดยระยะเวลาตั้งแต่นำ FFP ที่ละลายออกจากห้องแช่เย็นจนถึงนำ CRYO กลับไปแช่แข็งไม่เกิน 60 นาที ก่อนสุ่มส่งตรวจคุณภาพหรือจ่ายให้โรงพยาบาลในเขตให้บริการต่อไป ดังแสดงใน Figure 1

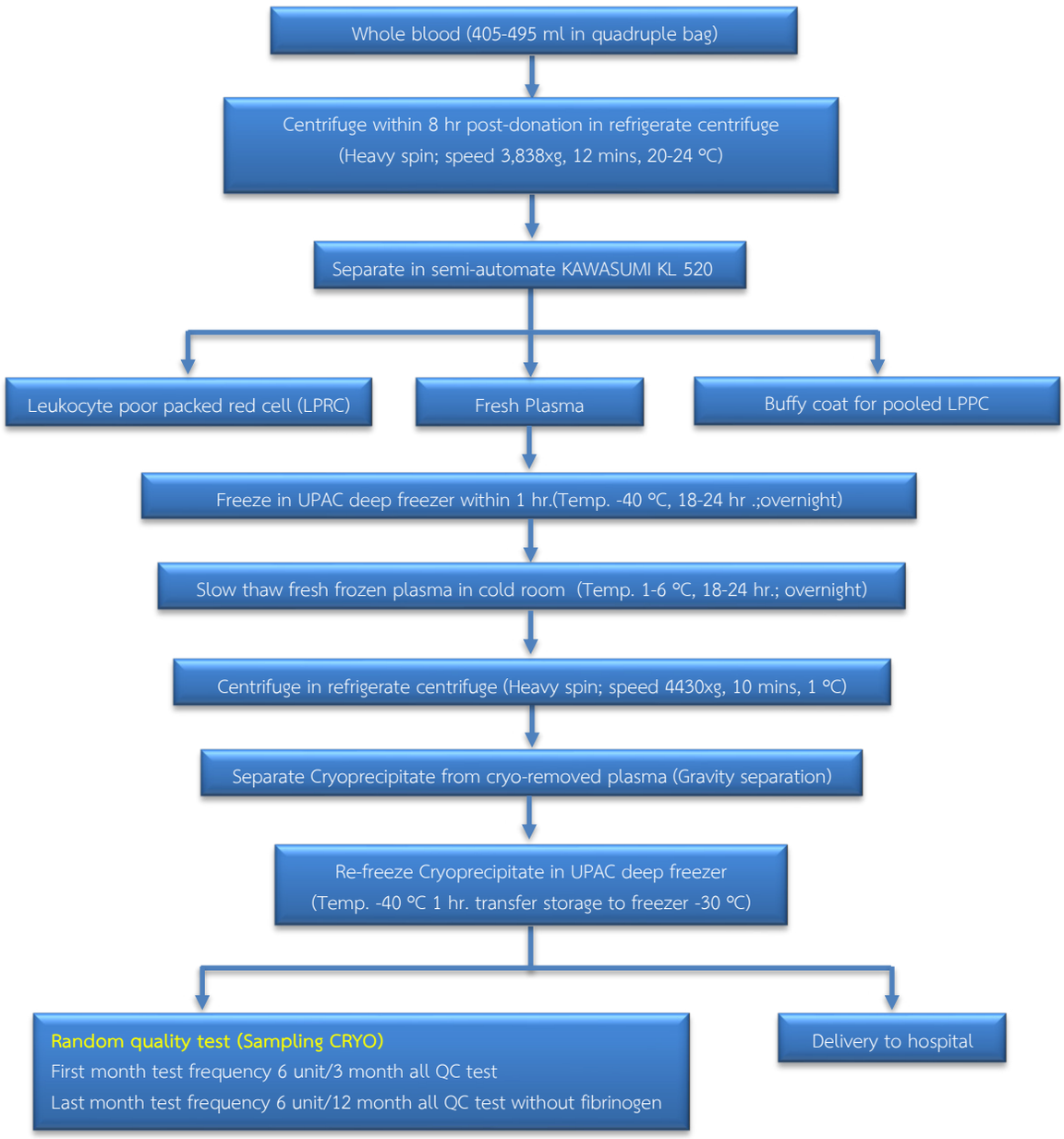

Figure 1

An Algorithm for Cryoprecipitate Preparation by buffy coat method and Quality control test are label, appearance, leakage, volume, FVIII and fibrinogen in Regional Blood Centre 9th Phitsanulok, Thai Red Cross Society

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

ทำการทดสอบการกระจายของข้อมูล (Normality Test) โดยสถิติ Kolmogorov-Smirnov test แล้ววิเคราะห์หาค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และพิสัยของคุณภาพ CRYO ในหัวข้อ ปริมาตร CRYO ปริมาณ FVIII และ fibrinogen หาค่าร้อยละ CRYO ที่ผ่านเกณฑ์มาตรฐานของ AABB (%Passed) และการทดสอบค่าเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบกับเกณฑ์มาตรฐานของ AABB ด้วยสถิติ One Sample t-test รวมทั้งหาความแตกต่างค่าเฉลี่ย ปริมาตร CRYO ปริมาณ FVIII และ fibrinogen ระหว่างกลุ่ม first month test กับกลุ่ม last month test โดยสถิติ Independent Sample t-test และหาความแตกต่างค่าเฉลี่ยปริมาณ FVIII และ fibrinogen ใน CRYO ของกลุ่มตัวอย่างแต่ละกลุ่ม แบ่งตามเพศ หมู่โลหิต สถานที่บริจาค และปริมาตร CRYO เปรียบเทียบกลุ่มตัวอย่างที่มี 2 กลุ่ม โดยสถิติ Independent Sample t-test และกลุ่มตัวอย่างที่มี 3 กลุ่มขึ้นไป โดยสถิติ F-test (One-way ANOVA) แล้วทดสอบความแตกต่างรายคู่ โดยสถิติ Scheffe's method กำหนดให้ p-value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ ด้วยโปรแกรม SPSS version 17

ผลการศึกษา

ผลการตรวจคุณภาพ CRYO ที่ผลิตจากตู้แช่แข็ง UPAC deep freezer ที่ภาคบริการโลหิตแห่งชาติที่ 9 จังหวัดพิษณุโลกระหว่างเดือนเมษายน พ.ศ. 2558 ถึงเดือนมีนาคม พ.ศ. 2562 จากยอดผลิตจำนวน 19,105 ยูนิต สุ่มตัวอย่างส่งตรวจคุณภาพได้จำนวนทั้งสิ้น 120 ยูนิต หรือคิดเป็นร้อยละ 0.63 (120/19,105) ของยอดผลิต พบข้อมูลด้านคุณสมบัติผู้บริจาคโลหิตแสดงเป็นจำนวน (ร้อยละ) ดังนี้ แบ่งเป็น CRYO ที่เตรียมจากพลาสมาของเพศชาย จำนวน 46 ราย (38.3) และหญิง จำนวน 74 ราย (61.7) แบ่งเป็นการบริจาคภายในภาคบริการโลหิตแห่งชาติ จำนวน 77 ราย (64.2) และหน่วยเคลื่อนที่ จำนวน 43 ราย (35.8) แบ่งเป็น CRYO ที่เตรียมจากพลาสมาของผู้บริจาคหมู่โลหิต A จำนวน 20 ราย (16.7) หมู่โลหิต B จำนวน 43 ราย (35.8) หมู่โลหิต O จำนวน 46 ราย (38.3) และหมู่โลหิต AB จำนวน 11 ราย (9.2) และด้านคุณลักษณะการผลิตที่อาจมีผลต่อคุณภาพ CRYO ได้แสดงค่ากลางของข้อมูลและพิสัยใน ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Characteristics of various production factors which may affect CRYO quality (n=120)

Characteristics	Mean±SD	Range
Age (years)	28.5±7.9	19-60
Number of donations (times)	7±10	2-55
Before freeze plasma time (minutes)	175±132	30-440
Whole blood volume without anticoagulant (ml)	449±42	415-483
Plasma storage time (days)	6.7±4.9	2-18
Plasma volume (ml)	256.61±18.35	221-318
CRYO storage time (days)	11.8±8.9	1-35
CRYO Volume (ml)	9.63±2.54	5.26-20.72

ผลการตรวจคุณภาพ CRYO ที่ผลิตจากตู้แช่แข็ง UPAC deep freezer ที่สุ่มตัวอย่างส่งตรวจคุณภาพจำนวนทั้งสิ้น 120 ยูนิต พบว่า ผลการวิเคราะห์ค่าร้อยละ CRYO ที่ผ่านเกณฑ์มาตรฐานของ AABB (%Passed) ในหัวข้อ ปริมาณ FVIII และ fibrinogen เท่ากับ 100.00 (120/120) และ 100.00 (96/96) ตามลำดับ จากเกณฑ์มาตรฐานของ AABB ที่กำหนดว่าต้องผ่านร้อยละ 100 ซึ่งพบว่าผ่านเกณฑ์ทั้งหมดที่ส่งตรวจคุณภาพ โดยผลการวิเคราะห์ค่าปริมาณ FVIII และ fibrinogen ใน CRYO พบว่า มีค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (พิสัย) เท่ากับ 130.34±21.63 (82.06-204.29) หน่วยต่อยูนิต และ 558.59±179.99 (223.86-958.95) มิลลิกรัมต่อยูนิต ตามลำดับ และยังพบว่า มีค่าเฉลี่ยสูงกว่าเกณฑ์มาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ปริมาณ FVIII ($p< 0.05$) และปริมาณ fibrinogen ($p<0.05$) ดังแสดงใน ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 Factor VIII and fibrinogen content in sampling CRYO compared with AABB standards

Characteristics	AABB standards		Sampling CRYO		
	Parameter	Criteria (%)	Mean±SD (Range)	Percent passed (%)	Final result
Factor VIII (IU/unit) (N=120)	≥ 80	100.00	130.34±21.63* (82.06-204.29)	100.00	Pass
Fibrinogen (mg/unit) (N=96)	≥ 150	100.00	558.59±179.99* (223.86-958.95)	100.00	Pass

***One sample T-test indicates statistical significance (< 0.05)**

ผลการตรวจคุณภาพ CRYO ที่ผลิตจากตู้แช่แข็ง UPAC deep freezer ที่สุ่มตัวอย่างส่งตรวจคุณภาพได้จำนวนทั้งสิ้น 120 ยูนิต แบ่งเป็น CRYO กลุ่ม first month test จำนวน 96 ยูนิต คิดเป็นร้อยละ 80.0 และกลุ่ม last month test จำนวน 24 ยูนิต คิดเป็นร้อยละ 20.0 พบว่า ผลการวิเคราะห์ค่าร้อยละ CRYO ที่ผ่านเกณฑ์มาตรฐานของ NBC-TRC หรือ AABB (%Passed) ในหัวข้อ label, appearance, leakage, volume (ml), FVIII (IU/unit) และ fibrinogen (mg/unit) ในกลุ่ม first month test เท่ากับ 100, 100, 100, 97.91, 100, และ 100 ตามลำดับ ส่วนในกลุ่ม last month test เท่ากับ 100, 100, 100, 100, 100, และ 100 ตามลำดับ โดยมีค่าเฉลี่ยปริมาตร CRYO เท่ากับ 9.48±2.34 มิลลิลิตร และ 9.13±1.56 มิลลิลิตร ตามลำดับ และพบว่า ค่าเฉลี่ยปริมาตร CRYO ทั้ง 2 กลุ่มมีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.537$) ส่วนค่าเฉลี่ยปริมาณ FVIII เท่ากับ 132.63±20.96 (89.39-204.29) หน่วยต่อยูนิต และ 110.88±17.64 (82.06-154.44) หน่วยต่อยูนิต ตามลำดับ และพบว่า ค่าเฉลี่ยปริมาณ FVIII ทั้ง 2 กลุ่มมีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$) โดยพบกลุ่ม first month test มีค่าสูงกว่ากลุ่ม last month test แต่ยังมีค่าผ่านเกณฑ์มาตรฐานของ AABB ทั้งหมด ดังแสดงใน ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 Factor VIII and fibrinogen content in sampling CRYO compared first month test and last month test

Characteristics	Standard parameters	Criteria (%)	Sampling CRYO		
			First month (N=96)	Last month (N=24)	p-value
Label	Clear, Correct, Complete[a]	% passed	100	100	
Appearance	No Abnormal color, Visible clot[a]	% passed	100	100	
Leakage	No leakage in any part of container[a]	% passed	100	100	
Volume (ml)	< 15[a]	% passed	97.91	100	
		Mean±SD	9.48±2.34	9.13±1.56	0.537
Factor VIII (IU/U)	≥ 80[b]	% passed	100	100	
		Mean±SD	132.63±20.96	110.88±17.64	0.001[c]
Fibrinogen (mg/U)	≥ 150[b]	% passed	100	Not test	
		Mean±SD	558.59±179.99	Not test	Not test

[a]National Blood Centre Thai Red Cross Society (NBC-TRC) standards, [b]American Association of Blood Banks (AABB) standards, [c]Independent Sample T-test indicates statistical significance ($p < 0.05$)

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล CRYO ที่ตรวจปริมาณ FVIII และ fibrinogen ทั้งหมด 96 ยูนิต (เฉพาะกลุ่ม first month test) แสดงเป็นจำนวน (ร้อยละ) ดังนี้ แบ่งเป็น CRYO ที่เตรียมจากพลาสมาของเพศชาย จำนวน 39 ราย (40.6) และหญิง จำนวน 57 ราย (59.4) แบ่งเป็นการบริจาคภายในภาคบริการโลหิตแห่งชาติ จำนวน 57 ราย (59.4) และหน่วยเคลื่อนที่ จำนวน 39 ราย (40.6) แบ่งเป็น CRYO ที่เตรียมจากพลาสมาของผู้บริจาคหมู่โลหิต A จำนวน 17 ราย (17.7) หมู่โลหิต B จำนวน 36 ราย (37.5) หมู่โลหิต O จำนวน 34 ราย (35.4) และหมู่โลหิต AB จำนวน 9 ราย (9.4) แบ่งเป็น CRYO ที่มีปริมาตรน้อยกว่า 10 มิลลิลิตร จำนวน 59 ยูนิต (61.4) และมากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิลิตร จำนวน 37 ยูนิต (38.6) เมื่อวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยปริมาณ FVIII และ fibrinogen ใน CRYO จากการแบ่งกลุ่มตัวอย่าง พบว่า ค่าเฉลี่ยปริมาณ FVIII มีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ปริมาตร CRYO ($p< 0.001$) และหมู่โลหิต ($p= 0.013$) โดยปริมาตร CRYO พบว่าปริมาตรที่มากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิลิตร มีปริมาณ FVIII สูงกว่าปริมาตรที่น้อยกว่า 10 มิลลิลิตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p <0.001$) ในหมู่โลหิตพบว่าหมู่โลหิต B มีปริมาณ FVIII สูงสุด ตามด้วยหมู่โลหิต AB หมู่โลหิต O และหมู่โลหิต A และพบเพียงหมู่โลหิต B มีปริมาณ FVIII สูงกว่าหมู่โลหิต A อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.040$) เท่านั้น แต่ไม่พบความแตกต่าง ($p >0.05$) ของปริมาณ FVIII ใน CRYO ระหว่างสถานที่บริจาค และเพศผู้บริจาค ส่วนค่าเฉลี่ยปริมาณ fibrinogen มีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ปริมาตร CRYO ($p < 0.001$) และเพศผู้บริจาค ($p= 0.001$) โดยปริมาตร CRYO พบว่าปริมาตรที่มากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิลิตร มีปริมาณ fibrinogen สูงกว่าปริมาตรที่น้อยกว่า 10 มิลลิลิตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) ส่วนเพศพบว่าเพศหญิงมีปริมาณ fibrinogen สูงกว่าเพศชาย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$) แต่ไม่พบความแตกต่าง ($p>0.05$) ของปริมาณ fibrinogen ใน CRYO ระหว่างสถานที่บริจาคและหมู่โลหิต ดังแสดงใน ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 The means difference of Factor VIII and fibrinogen content in sampling CRYO caused by various factors (n=96)

Characteristics	Number (%)	Factor VIII (IU/U)		Fibrinogen (mg/U)	
		Mean±SD	p-value	Mean±SD	p-value
Sex					
Male	39 (40.6)	125.55± 22.15	0.060	457.29±137.35	0.001*
Female	57 (59.4)	133.36±20.89		623.94±174.66	
Donation place					
In host	57 (59.4)	128.84±24.27	0.322	549.97±164.73	0.542
Mobile unit	39 (40.6)	133.03±15.82		572.51±203.74	
ABO Blood group					
Gr. A	17 (17.7)	121.72±19.22**	0.013*	548.67±184.48	0.742
Gr. B	36 (37.5)	138.46±25.39**		525.96±184.40	
Gr. O	34 (35.4)	126.30±18.57		573.88±179.194	
Gr. AB	9 (9.4)	131.69±8.64		540.76±162.89	
CRYO volume (ml)					
<10	59 (61.4)	123.18±6.73	<0.001*	470.93±136.30	<0.001*
≥10	37 (38.6)	141.74±23.74		689.01±157.41	

* Independent Sample t-test or F-test (One-way ANOVA) indicates statistical significance ($p< 0.05$), ** Scheffe's method indicates statistical significance ($p< 0.05$)

อภิปรายผล

จากการศึกษาคุณภาพ CRYO ของภาคบริการโลหิตแห่งชาติที่ 9 จังหวัดพิษณุโลกที่ผลิตจากตู้แช่แข็ง UPAC deep freezer พบว่า ค่าปริมาณ FVIII และ fibrinogen ใน CRYO ผ่านเกณฑ์มาตรฐานของ AABB ร้อยละ 100 และพบปริมาณ FVIII ใน CRYO ที่ตรวจวัดภายใน 1 เดือนหลังบริจาคโลหิตสูงกว่าที่ตรวจวัดภายใน 1 เดือนก่อนหมดอายุ แต่ทั้งหมดมีค่าผ่านเกณฑ์มาตรฐาน แสดงให้เห็นว่า ตู้แช่แข็ง UPAC deep freezer มีประสิทธิภาพสามารถใช้ในการผลิต CRYO ที่มีคุณภาพไม่ด้อยไปกว่ามาตรฐานที่กำหนดของปริมาณ FVIII และ fibrinogen ในระดับสากล และวิธีการผลิต CRYO ที่ใช้อยู่ ในปัจจุบันเป็นวิธีการที่ได้มาตรฐาน โดยปริมาณ FVIII และ fibrinogen เท่ากับ 130.34±21.63 หน่วยต่อยูนิต และ 558.59±179.99 มิลลิกรัมต่อยูนิต ตามลำดับ และพบปริมาณ FVIII ใน CRYO ที่ตรวจวัดภายใน 1 เดือนหลังบริจาคโลหิตและตรวจวัดภายใน 1 เดือนก่อนหมดอายุ เท่ากับ 132.63±20.96 หน่วยต่อยูนิต และ 110.88±17.64 หน่วยต่อยูนิต ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่ามาตรฐานของ AABB[1] ที่กำหนดให้ต้องมีปริมาณ FVIII ไม่ต่ำกว่า 80 หน่วยต่อยูนิต ปริมาณ fibrinogen ไม่ต่ำกว่า 150 มิลลิกรัมต่อยูนิต และพบค่าปริมาณ FVIII และ fibrinogen ใกล้เคียงกับการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาของ Caudill JS[12] ที่พบเท่ากับ 133±37 หน่วยต่อยูนิต และ 319±76 มิลลิกรัมต่อยูนิต ตามลำดับ และการศึกษาในประเทศไทยของ Bejrachandra S[13] ที่พบเท่ากับ 139±43 หน่วยต่อยูนิต และ 200±80 มิลลิกรัมต่อยูนิต ตามลำดับ ส่วนปริมาณ fibrinogen พบว่ามีค่าค่อนข้างสูงกว่าทั้ง 2 การศึกษา อาจเนื่องจากมีความแตกต่างกันของวิธีการผลิต โดยปริมาตร CRYO ส่วนใหญ่ในการศึกษานี้มีค่าค่อนข้างต่ำเท่ากับ 9.63±2.54 มิลลิลิตร ใกล้เคียงการศึกษาของ Caudill JS[12] และของ Cardigan R[14] ที่พบปริมาตร CRYO เท่ากับ 8.80±2.61 มิลลิลิตร และ 9.26±3.59 มิลลิลิตร ตามลำดับ อาจเนื่องจากวิธีการผลิต CRYO นี้ผู้วิจัยประยุกต์ใช้ตู้แช่แข็ง UPAC deep freezer แทนเครื่องแช่แข็ง blast freezer และ freezing bath อาจทำให้ได้ปริมาตรตะกอน CRYO น้อยลงได้ ดังรายงาน Omidkhoda A[15] ที่พบว่าการแช่แข็งพลาสมาใน blast (rapid) freezer ทำให้ปริมาตรตะกอน CRYO ปริมาณ FVIII และ fibrinogen สูงกว่าการแช่แข็งใน deep freezer อย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตามวิธีการแช่แข็งดังกล่าวที่ผู้วิจัยใช้เป็นวิธีที่ Bejrachandra S[9] รายงานว่า การแช่แข็งพลาสมาสำหรับผลิต CRYO ด้วยตู้แช่แข็ง freezer ที่ผลิตในประเทศไทยได้ปริมาณ FVIII และ fibrinogen ตามมาตรฐาน โดยตู้แช่แข็ง UPAC deep freezer ในการผลิต CRYO ดังกล่าวจะช่วยลดต้นทุนการผลิตจากการซื้อเครื่องมือราคาแพงเนื่องจากผลิตในประเทศไทยทำให้มีราคาถูกกว่าที่ซื้อจากต่างประเทศ วิธีใช้งานง่ายทำอุณหภูมิได้ถึง – 40 องศาเซลเซียสหรือต่ำกว่าในบางรุ่น มีถาดใส่พลาสมาในช่องแช่แข็งแบ่งเป็นชั้นมากกว่า 20 ชั้น สามารถวางพลาสมาแช่แข็งในแนวราบทำให้พลาสมาแข็งตัวสม่ำเสมอทั่วทั้งถุงภายใน 1-4 ชั่วโมงและแช่พลาสมาได้มากถึง 220-330 ยูนิตต่อตู้ อีกทั้งตู้แช่แข็งแบบทรงตั้งมีขนาดเล็กไม่เปลืองพื้นที่ในการจัดวางมาก เหมาะสมกับภาคบริการโลหิตหรือโรงพยาบาลที่มีพื้นที่ค่อนข้างจำกัด

เมื่อวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยปริมาณ FVIII และ fibrinogen ใน CRYO จากการแบ่งกลุ่มตัวอย่างพบค่าเฉลี่ยปริมาณ FVIII มีค่าต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ปริมาตร CRYO และหมู่โลหิตผู้บริจาค ส่วนค่าเฉลี่ยปริมาณ fibrinogen มีค่าต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ปริมาตร CRYO และเพศผู้บริจาคโลหิต และยังพบปริมาณ FVIII ใน CRYO ที่ตรวจวัดภายใน 1 เดือนหลังบริจาคโลหิตสูงกว่าที่ตรวจวัดภายใน 1 เดือนก่อนหมดอายุอย่างมีนัยสำคัญ สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา ได้แก่ ปริมาตรตะกอน CRYO[16,17] CRYO ที่เตรียมจากผู้บริจาคหมู่โลหิตต่างกัน[13,16-18] ระยะเวลาการเก็บพลาสมาแช่แข็งหรือ CRYO[10] มีผลกับปริมาณ FVIII และ/หรือ fibrinogen ใน CRYO แต่การศึกษานี้ยังพบว่า CRYO จากผู้บริจาคโลหิตเพศหญิงมีปริมาณ fibrinogen สูงกว่าใน CRYO จากผู้บริจาคโลหิตเพศชายอีกด้วย ซึ่งอาจเป็นข้อมูลที่แตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมา โดยพบปริมาตร CRYO ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิลิตร มีปริมาณ FVIII สูงกว่าปริมาตรที่น้อยกว่า 10 มิลลิลิตร อาจเนื่องจาก FVIII มีคุณสมบัติตกตะกอนที่อุณหภูมิต่ำเมื่อนำพลาสมาที่ละลายแล้วไปปั่นที่อุณหภูมิดังกล่าวจะทำให้ FVIII หรือ fibrinogen จำนวนมากไปรวมตัวกับโปรตีนอื่นในตะกอน สอดคล้องกับ Bettigole RE[17] ที่รายงานว่า ปริมาตร CRYO ที่สูงจะมีค่าเฉลี่ย FVIII สูงตามไปด้วย และพบหมู่โลหิตในระบบ ABO ของผู้บริจาคมีปริมาณ FVIII ใน CRYO ที่ต่างกันและพบหมู่โลหิต B สูงสุด ตามด้วยหมู่โลหิต AB หมู่โลหิต O และหมู่โลหิต A ตามลำดับ แต่การศึกษานี้พบเพียงหมู่โลหิต B สูงกว่าหมู่โลหิต A อย่างมีนัยสำคัญ สอดคล้องกับรายงานที่ผ่านมาที่ว่า CRYO จากหมู่โลหิตในระบบ ABO แต่ละหมู่จะมีปริมาณ FVIII ที่ต่างกัน ดังรายงานของ Hoffman M[16] ที่พบว่า หมู่โลหิต B และหมู่โลหิต A มีปริมาณ FVIII สูงกว่าหมู่โลหิต O และ Philip J[18] ที่พบว่า หมู่โลหิต AB มีปริมาณ FVIII สูงกว่าหมู่อื่นๆ ส่วน Bejrachandra S[13] ที่รายงานว่า หมู่โลหิต O มีปริมาณ FVIII ต่ำกว่าหมู่อื่นๆ

จะเห็นว่าลำดับปริมาณ FVIII ในแต่ละหมู่โลหิตยังมีข้อมูลที่หลากหลายและบางส่วนขัดแย้งกับการศึกษานี้ อาจเนื่องจากการศึกษานี้มีจำนวนตัวอย่างในแต่ละหมู่ที่ไม่เท่ากันและบางหมู่โลหิตมีน้อยมาก ส่วนของระยะเวลาการเก็บ CRYO ก่อนทำการตรวจคุณภาพ พบว่ากลุ่ม first month test มีปริมาณ FVIII สูงกว่ากลุ่ม last month test สอดคล้องกับ Kasper CK[10] ที่รายงานว่า ระยะเวลาเก็บ CRYO ไว้นานเกินไปจะส่งผลให้ปริมาณ FVIII ลดลงได้ แต่การศึกษานี้ยังพบว่า CRYO ในกลุ่ม last month test ยังมีปริมาณ FVIII ผ่านเกณฑ์ของ AABB ทั้งหมด แสดงว่าวิธีการผลิตและเก็บรักษา CRYO ที่ใช้อยู่ในปัจจุบันเป็นวิธีที่ได้มาตรฐานระดับสากล โดยจากผลการตรวจคุณภาพ CRYO แม้การเก็บรักษาก่อนนำไปให้ผู้ป่วยจะเวลาผ่านไปจนใกล้หมดอายุก็ไม่ได้ทำให้คุณภาพลดต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐานที่กำหนด ในส่วนเพศของผู้บริจาคโลหิตพบว่า CRYO ที่เตรียมจากพลาสมาของเพศหญิงมีปริมาณ fibrinogen สูงกว่าเพศชาย ซึ่งแตกต่างกับ Weisert O[19] และของ Tarallo P[20] ที่รายงานว่า ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของระดับ fibrinogen ระหว่างเพศในทุกกลุ่มอายุ แต่ทั้งสองงานวิจัยดังกล่าวเป็นการศึกษาในตัวอย่างโลหิตไม่ใช่ในตัวอย่าง CRYO ซึ่งผู้วิจัยคาดว่าอาจมีปัจจัยอื่นในเพศหญิงที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มหรือรักษาปริมาณ fibrinogen ใน CRYO ได้ดีกว่าเพศชาย

การศึกษานี้มีผลการศึกษาบางส่วนขัดแย้งกับรายงานที่ผ่านมาอาจเนื่องจากเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังที่มีข้อจำกัดในจำนวนตัวอย่าง CRYO ที่สุ่มส่งตรวจคุณภาพมีจำนวนน้อยเพียงร้อยละ 0.63 จากยอดผลิตทั้งหมด แต่เป็นการสุ่มตรวจในงานประจำจำนวนและความถี่ตามเกณฑ์มาตรฐานของ AABB และเป็นการสุ่มแบบความน่าจะเป็นเท่ากันทำให้ไม่สามารถควบคุมจำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่มปัจจัยให้เท่ากันได้ ทำให้บางปัจจัยมีจำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่มแตกต่างกันมาก เช่น ปัจจัยในด้านเพศที่กลุ่มเพศหญิงมีจำนวนสูงกว่าเพศชาย จำนวนกลุ่มตัวอย่างในแต่ละหมู่โลหิตที่มีจำนวนแตกต่างกันมาก หรือวันที่ตรวจคุณภาพกลุ่ม first month test มีจำนวนตัวอย่างสูงกว่ากลุ่ม last month test ถึงเกือบ 5 เท่า รวมทั้งในกลุ่ม last month test ที่ไม่ได้ทำการตรวจปริมาณ fibrinogen ในงานประจำอีกด้วย ดังนั้นอาจต้องมีการเก็บข้อมูลเพิ่มเติมและศึกษาเพิ่มเติมต่อไป อีกทั้งการศึกษานี้เป็นการวิเคราะห์ผลตรวจคุณภาพ CRYO ที่ได้จากการผลิตและส่งตรวจคุณภาพในงานประจำย้อนหลังไป 4 ปี ไม่สามารถทำการวิเคราะห์ข้อมูลส่วนบุคคลของผู้บริจาคโลหิตอันได้แก่ น้ำหนัก ส่วนสูง ความดันโลหิต ปริมาณฮีโมโกลบิน และข้อมูลสุขภาพของผู้บริจาคโลหิต อีกทั้งยังมีข้อจำกัดในการสืบค้นข้อมูลดังกล่าวกลับไปถึงตัวผู้บริจาคที่ทำได้ค่อนข้างยากจากระบบสารสนเทศที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน และไม่ได้มีการตรวจปริมาณ FVIII หรือ fibrinogen ในผู้บริจาคแต่ละรายเพื่อใช้มาเป็นตัวควบคุมและเปรียบเทียบแต่ในการรับบริจาคโลหิตใช้วิธีคัดเลือกผู้บริจาคตามเกณฑ์มาตรฐาน การเจาะเก็บโลหิตบริจาค การปั่นแยกส่วนประกอบโลหิต การผลิต CRYO การสุ่มตรวจคุณภาพ และการตรวจคุณภาพรวมทั้งได้ทำการควบคุมปัจจัยอื่นที่อาจเกี่ยวของกับคุณภาพ CRYO โดยการปฏิบัติตามระเบียบและวิธีการปฏิบัติงานของศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทยทั้งหมด

จากผลการศึกษาประสิทธิภาพตู้แช่แข็ง UPAC deep freezer ในการผลิต CRYO พบปริมาณ FVIII และ fibrinogen ใน CRYO อาจแตกต่างกันออกไปเมื่อพิจารณาจากกลุ่มของปัจจัย ได้แก่ ปริมาตร CRYO หมู่โลหิตในระบบ ABO และเพศผู้บริจาคโลหิตนั้น ข้อมูลดังกล่าวอาจใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาการผลิตเพื่อให้ได้ CRYO ที่มีคุณภาพตามมาตรฐานสำหรับรักษาผู้ป่วย และจะเห็นได้ว่าในการผลิต CRYO ยังมีอีกหลายขั้นตอนและหลายปัจจัยที่มีผลต่อคุณภาพ ดังนั้นควรระวังและคำนึงถึงการผลิต CRYO ในทุกขั้นตอนตั้งแต่การรับบริจาคโลหิตที่ได้คุณภาพ ปั่นแยกโลหิตและแช่แข็งพลาสมาตามเวลา แช่แข็งและละลายพลาสมาด้วยวิธีที่ได้มาตรฐาน ปั่นและแยก CRYO ทันทีหลังละลาย เก็บรักษาและขนส่งในสภาวะที่เหมาะสม รวมถึงเครื่องมืออุปกรณ์ที่ใช้ควรผ่านการสอบเทียบและบำรุงรักษาให้พร้อมใช้ตลอดเวลา อีกทั้งการใช้ตู้แช่แข็ง UPAC deep freezer แทนเครื่องแช่แข็ง blast freezer และ freezing bath ทำให้ CRYO ที่ผลิตได้ทั้งหมดมีคุณภาพไม่ด้อยกว่ามาตรฐานระดับสากล โดยการใช้ตู้แช่แข็ง UPAC deep freezer ที่ผลิตในประเทศไทยช่วยลดต้นทุนการผลิตจากการซื้อเครื่องมือราคาแพง รวมไปถึงช่วยลดสถานที่ที่ใช้วางเครื่องมือขนาดใหญ่ ซึ่งเหมาะสมกับภาคบริการโลหิตหรือโรงพยาบาลที่มีพื้นที่ค่อนข้างจำกัด อีกทั้งยังส่งผลทำให้ภาคบริการโลหิตแห่งชาติที่ 9 จังหวัดพิษณุโลกมีผลิตภัณฑ์โลหิตชนิด CRYO สำรองให้โรงพยาบาลในเขตให้บริการ ได้แก่ จังหวัดพิษณุโลก อุตรดิตถ์ เพชรบูรณ์ พิจิตร แพร่ น่าน และจังหวัดใกล้เคียง สามารถเบิกใช้สำหรับการรักษาผู้ป่วยในระยะเวลาที่สมควรตามจำนวนที่เหมาะสมและเกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยสูงสุด

สรุป

ตู้แช่แข็ง UPAC deep freezer มีประสิทธิภาพสามารถใช้ในการผลิต CRYO ที่มีคุณภาพไม่ด้อยไปกว่ามาตรฐานที่กำหนดของปริมาณ FVIII และ fibrinogen ในระดับสากล อย่างไรก็ตามปริมาณดังกล่าวอาจแตกต่างกันออกไป เมื่อพิจารณาจากกลุ่มของปัจจัยได้แก่ ปริมาตร CRYO หมู่โลหิตในระบบ ABO และเพศผู้บริจาคที่อาจมีผลต่อคุณภาพ CRYO ข้อมูลดังกล่าวอาจใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาการผลิตเพื่อให้ได้ CRYO ที่มีคุณภาพตามมาตรฐานสำหรับรักษาผู้ป่วยในเขตบริการของภาคบริการโลหิตแห่งชาติที่ 9 จังหวัดพิษณุโลก อีกทั้งการใช้ตู้แช่แข็ง UPAC deep freezer ผลิต CRYO จะช่วยลดต้นทุนการผลิตจากการซื้อเครื่องมือราคาแพง รวมไปถึงช่วยลดสถานที่ที่ใช้วางเครื่องมือขนาดใหญ่ ซึ่งเหมาะสมกับภาคบริการโลหิตหรือโรงพยาบาลที่มีพื้นที่ค่อนข้างจำกัด

ข้อเสนอแนะ

1. ควรเลือกตู้แช่แข็ง UPAC deep freezer ตามขนาด ยี่ห้อและรุ่นให้เหมาะสมกับลักษณะและปริมาณการผลิต FFP หรือ CRYO เพื่อให้สามารถควบคุมคุณภาพการผลิตและเกิดความคุ้มทุนมากที่สุด

2. ควรควบคุมปัจจัยที่มีผลต่อคุณภาพ CRYO ในทุกขั้นตอนการผลิตจนถึงนำไปเติมให้ผู้ป่วย โดยควรเลือกพลาสมาจากผู้บริจาคหมู่โลหิต B จากผู้บริจาคเพศหญิง และไม่ควรนำพลาสมาที่มีอายุการเก็บรักษาใกล้หมดอายุมาผลิต CRYO

3. ควรศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของตะกอน CRYO เพิ่มเติม เนื่องจากมีผลต่อการเพิ่มของทั้งปริมาณ FVIII และ fibrinogen ซึ่งถือเป็นตัวชี้วัดคุณภาพที่สำคัญของผลิตภัณฑ์

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณรองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงดุจใจ ชัยวานิชศิริ ผู้อำนวยการศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย ที่ให้โอกาสผู้วิจัยได้ทำการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ฝ่ายควบคุมคุณภาพ ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการตรวจคุณภาพโลหิตและส่วนประกอบโลหิตด้วยดีตลอดมา รวมทั้งเจ้าหน้าที่ภาคบริการโลหิตแห่งชาติที่ 9 จังหวัดพิษณุโลกทุกท่าน ที่ให้ความร่วมมือและอำนวยความสะดวกแก่ผู้ทำวิจัยเป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Brecher ME, Leger RM, Linden IV. Technical manual. 16th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks; 2008.
2. Kasper CK. Judith graham pool and the discovery of cryoprecipitate. Hemophilia. 2012;18:833–5.
3. Council of Europe. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 14th ed. Strasbourg Cedex: Council of Europe; 2008.
4. Nascimento B, Goodnough LT and Lev JH. Cryoprecipitate therapy. Br J Anaesthesia. 2014;113(6):922–34
5. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. Br J Haematol. 2004;126:11–28.
6. National Blood Centre, Thai Red Cross Society. Standards for blood banks and transfusion services. 4st ed. Bangkok: Udom suksa; 2015.
7. Dhingra N. Screening donated blood for transfusion transmissible infections. World Health Organization; 2010. p. 24-31.
8. Sparrow RL, Greening DW, Simpson RJ. A protocol for the preparation of cryoprecipitate and cryodepleted plasma. Meth Mol Biol. 2011;728:259-65.
9. Bejrachandra S, O'Charoen R, Opartkiattikul N, Siriboonrit U, Kaewkamol K, Sombatnimitsakul S, et al. As sessment of cryoprecipitate preparation by two freezing techiques: InstaCool freezer and freezer. Thai J Hematol Transfus Med. 1992;2(3):303-11.

10. Kasper CK, Myhre BA, McDonald JD, Nakasako Y, Feinstein DI. Determinants of factor VIII recovery in cryo precipitate. Transfu-sion. 1975;15:312-22.
11. Kang EP. An improved thaw-siphon method for the cryoprecipitate preparation. Vox Sang. 1980;38:172-7.
12. Caudill JS, Nichols WL, Plumhoff EA, Schulte SL, Winters JL, Gastineau DA, et al. Comparison of coagulation factor XIII content and concentration in cryoprecipitate and fresh-frozen plasma. Transfusion. 2009;49:765–70.
13. Bejrachandra S, Chandanayingyong D, Visudhiphan S, Tumliang S, Kaewkamol K, Siribunrit U. Factor VIII, factor IX and fibrinogen content in cryoprecipitate, fresh plasma and cryoprecipitate-removed plasma. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1993;24 (Suppl 1):162-4.
14. Cardigan R, Philpot K, Cookson P, Luddington R. Thrombin generation and clot formation in methylene blue-treated plasma and cryoprecipitate. Transfusion. 2009;49:696–703.
15. Omidkhoda A, Tabatabaei MR, Atarodi K, Karimi K, Froushani AR, Pourfathollan AA. A comparative study of the effects of temperature, time and factor VIII assay type on factor VIII activity in cryoprecipitate in Iran. Blood Transfus. 2011;9:394-9.
16. Hoffman M, Koepke JA, Widmann FK. Fibrinogen content of low-volume cryoprecipitate. Transfusion 1987;27:356-8.
17. Bettigole RE, Tourbaf K, Robson EB, Schultz M. The effect of cryoprecipitate volume on factor VIII content. Transfusion. 1974;14:598-601.
18. Philip J, Kumarage S, Chatterjee T, Kumar S, Mallhi R. The possible advantages of cryoprecipitate prepared from fresh frozen plasma from blood stored for 24 hours. Lab Med Spring. 2014;45:111-5.
19. Weisert O, Jeremic M. Plasma fibrinogen levels in 1,016 regular blood donors. Vox Sang. 1974;27:176-85.25.
20. Tarallo P, Henny J, Gueguen R, Siest G. Reference limits of plasma fibrinogen. Clin Chem Clin Biochem. 1992;30:745-51.