Chương 4
ĐÔNG MÁU - TRUYỀN MÁU

Tony Chang, MD, Elizabeth Donegan, MD
Người dịch: BS Phan Thị Minh Tâm

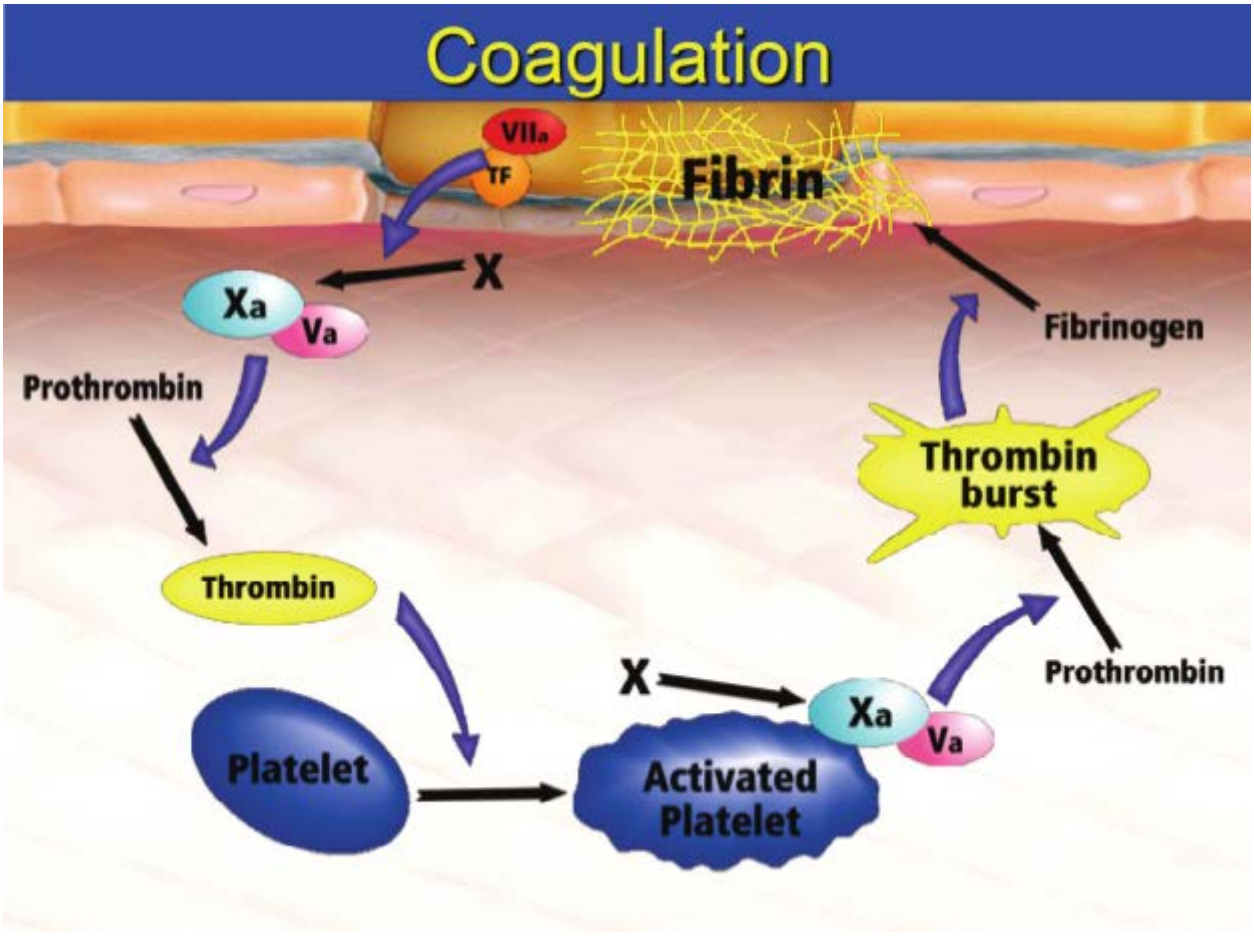
Việc truyền máu và các sản phẩm máu của người này cho người khác để ngăn chặn hoặc phòng ngừa chảy máu, cung cấp đủ oxy, và ngăn ngừa tử vong do chảy máu đã cứu được hàng triệu người. Tuy nhiên, việc thực hành truyền máu vẫn là vấn đề ở trẻ em. Trong thế kỷ 20, việc truyền máu được thực hành tương đối an toàn và thường xuyên, dù thiếu các hướng dẫn truyền máu dựa trên các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, tiền cứu. Hầu hết các thực hành truyền máu dựa trên quy ước và thuận tiện. Sự hiểu biết về quá trình cầm máu, thực hành truyền máu an toàn, xét nghiệm máu và các sản phẩm máu thích hợp, cũng như hậu quả của truyền máu tiếp tục được xem xét. Sự hiểu biết về những nguyên tắc này rất quan trọng đối với các nhà gây mê, vì khoảng một nửa số bệnh nhân cần truyền máu trong bệnh viện là do bác sĩ gây mê quyết định. Nếu không có các kiến thức này, thực hành truyền máu thường dẫn đến hậu quả xấu.

Chương này sẽ thảo luận về các kiến thức hiện hành về cầm máu, các xét nghiệm giúp quyết định thành phần hay sản phẩm máu nào cần truyền và khi nào truyền. Bao gồm cách thực hành truyền máu ở trẻ em hiện nay, cách lấy máu làm xét nghiệm, chuẩn bị, xét nghiệm máu và các thành phần máu trong phòng thí nghiệm.

SỰ ĐÔNG MÁU

Hiện nay quá trình cầm máu được hiểu là một quá trình phức tạp xảy ra nhằm kiểm soát sự chảy máu và ngăn ngừa cục máu đông bất thường. Đông máu là một chuỗi sự kiện bắt đầu trên bề mặt tế bào nội mạc, trong lớp giữa nội mạc (subendothelium) và trên tiểu cầu (**Hình 4-1**).

Hình 4-1: Sự đông máu



Tổng quan về đông máu: Sự đông máu được kích hoạt khi lớp nội mạc bị phá vỡ và máu tiếp xúc với yếu tố mô (TF). TF kích hoạt lần lượt yếu tố VII rồi yếu tố X kích hoạt, X kết hợp với yếu tố V, tạo thành phức hợp prothombinase. Sự khuếch đại thêm xảy ra tương tác trên bề mặt tiểu cầu dẫn đến sự bùng nổ của thrombin, làm xúc tác để hình thành fibrin.

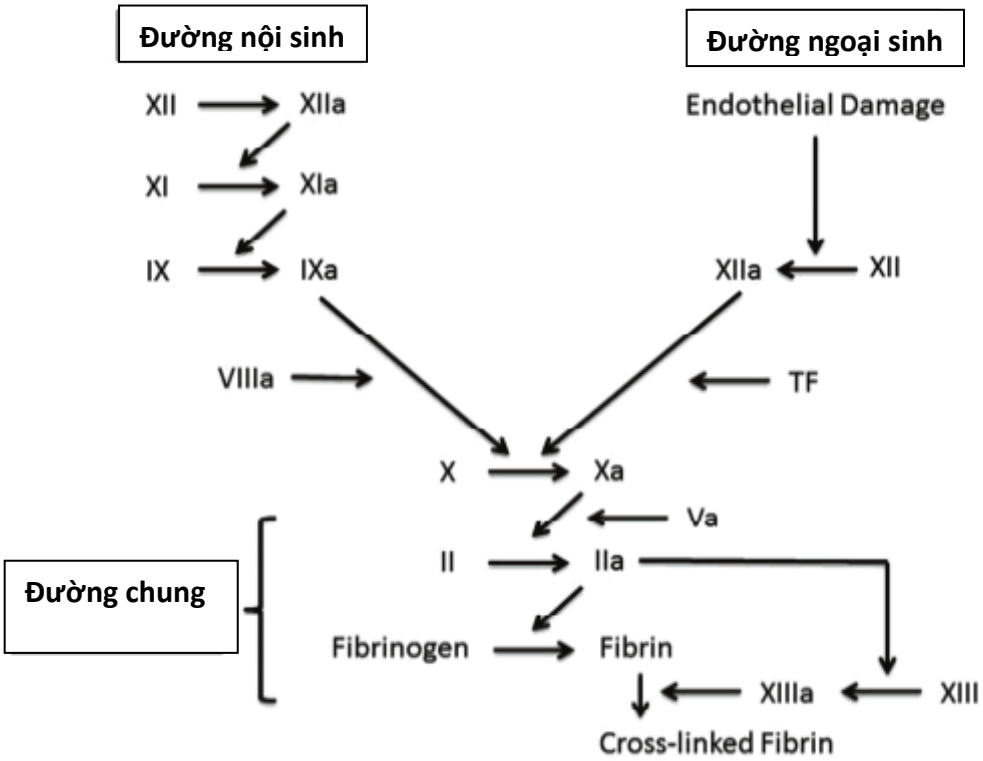
Sau khi thành mạch bị tổn thương, việc kiểm soát và đông máu diễn ra theo 2 bước: đông máu nguyên phát và thứ phát.

- Đông máu nguyên phát: gồm 4 pha (1) co mạch tại nơi mạch máu bị tổn thương, (2) yếu tố von Willebrand (vWF) điều hòa sự kết dính tiểu cầu dưới tác dụng của TF (3) hoạt hóa tiểu cầu (4) kết dính tiểu cầu.
- Đông máu thứ phát: hoạt hóa serine proteases và các đồng yếu tố trên lớp nội mạc và phospholipids bề mặt tiểu cầu để hình thành liên kết fibrin và ổn định nút tiểu cầu.

Quá trình đông máu

Trong những năm 1960, người ta cho rằng sự đông máu là kết quả của việc kích hoạt từng bước (dòng thác) hoặc của các yếu tố đông máu nội sinh (trong lòng mạch) hoặc ngoại sinh (ngoài lòng mạch) **(Bảng 4-1)** dẫn đến con đường chung để hình thành fibrin **(hình 4-2)**. Thời gian prothrombin (PT) dùng để đánh giá đường đông máu ngoại sinh, thời gian prothrombin từng phần (PTT) đánh giá đường đông máu nội sinh và thời gian thrombin (TT) là đường đông máu chung. Cục máu đông ổn định được hình thành với sự hiện diện của tiểu cầu đã hoạt hóa và tụ tại nơi chảy máu. Các xét nghiệm này, thêm vào các xét nghiệm hemoglobin/hematocrit và tiểu cầu đếm sẽ có ích trong việc xác định nhu cầu truyền máu và các sản phẩm máu.

Hình 4-2: Đường đông máu nội và ngoại sinh



Đường đông máu cổ điển: đường đông máu nội sinh (trái), ngoại sinh (phải) và đường chung: Tham khảo bảng 4-1 để biết các yếu tố đông máu.

Bảng 4-1: Các yếu tố đông máu

Số	Tên
I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Yếu tố mô
IV	Calcium
V	Yếu tố không ổn định / proaccelerin
VII	Yếu tố ổn định /proconvertin
VIII	Yếu tố Antihemophilic
IX	Yếu tố Christmas Yếu tố Stuart
XI	Tiền thân thromboplastin huyết tương **XII** Yếu tố Hageman
XIII	Yếu tố ổn định Fibrin

Xét nghiệm đông máu

Xét nghiệm PT (prothrombin time): đánh giá đông máu ngoại sinh và đường chung (các yếu tố I, II, V, VII, X) **(Hình 4-2)**. Do thuốc thử ở mỗi phòng thí nghiệm có khác nhau nên kết quả thay đổi trong phạm vi tham khảo bình thường, *chỉ số INR (International normalized ratio)* được dùng để chuẩn hóa kết quả. Đó là tỷ số giữa PT của bệnh nhân với một mẫu kiểm soát bình thường được nâng lên chỉ số nhạy cảm quốc tế, với giá trị được quy cho yếu tố mô để kích hoạt đông máu. Xét nghiệm PT dùng để theo dõi điều trị warfarin (ngăn ngừa cục máu đông). PT có thể kéo dài trong các bệnh lý: bệnh gan, đông máu nội mạch rải rác (DIC), thiếu vit K, thiếu các yếu tố I, II, V, X.

Xét nghiệm PTT (partial thromboplastin time) hay aPTT (activated partial thromboplastin time): đánh giá đông máu nội sinh và đường chung (các yếu tố I, II, V, X, VIII, IX, XI, XII) **(Hình 4-2)**. PTT dùng theo dõi điều trị heparin không phân đoạn. Heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH) phải được theo dõi bằng anti - Xa. Thiếu các yếu tố đông máu nhẹ có thể mức PTT vẫn bình thường. Phải thiếu hơn 40 % các yếu tố đông máu thì PTT mới kéo dài. PTT có thể kéo dài trong các bệnh gan, bệnh Von Willebrand, đông máu nội mạch rải rác (DIC), hemophilie A (I, II, V, VIII), hemophilie B (IX) và thiếu yếu tố X, XI. Thuốc chống đông máu Lupus (LA), là chất ức chế không đặc hiệu, có thể làm PTT kéo dài. Xét nghiệm PTT nhạy cảm với thuốc chống đông máu Lupus hoặc làm loãng xét nghiệm nọc rắn viper Russell nên thực hiện nếu nghi ngờ PTT kéo dài do LA. Các nghiên cứu hỗn hợp cũng có thể dùng để phân biệt giữa thiếu hụt yếu tố đông máu và các chất ức chế không đặc hiệu, bằng cách trộn huyết tương bình thường với mẫu PTT kéo dài của bệnh nhân. Nếu kết quả vẫn kéo dài, có thể do chất ức chế không đặc hiệu, và cần các nghiên cứu khác.

Xét nghiệm TT (thrombin time) hay TCT (thrombin clotting time) dùng đánh giá đông máu giai đoạn fibrinogen, bằng cách đo thời gian hình thành cục máu sau khi thrombin được bổ sung vào huyết tương. Xét nghiệm này rất nhạy cảm với heparin, thuốc tiêu sợi huyết (fibrinolytic) và kháng tiêu sợi huyết. TCT kéo dài có thể do ảnh hưởng heparin, thiếu hay rối loạn chức năng fibrinogen, các sản phẩm thoái giáng fibrin hay do thiếu yếu tố VIII. Xanh methylene trung hòa tác dụng heparin, thường dùng để xác định xem có lẫn heparin trong mẫu máu thử không mà gây kéo dài TT. Xét nghiệm chức năng fibrinogen thay thế cho xét nghiệm này. Suy dinh dưỡng, bệnh gan, đông máu nội mạch rải rác, và thuốc tiêu sợi huyết có thể góp phần hạ thấp fibrinogen. Fibrinogen là pha cấp tính phản ứng lại và tăng mức không đặc hiệu.

Mẫu máu xét nghiệm: PT, PTT, và TT được thu thập trong ống chứa citrate Na để giữ calcium và duy trì pH huyết tương. Ống nghiệm này được quay ly tâm để loại phospholipids tiểu cầu. Lượng calcium và phospholipid chuẩn được bổ sung vào huyết tương để thử nghiệm ở 37^oC. Chất chống đông trong ống thử có thể nhiều gây kéo dài xét nghiệm này. Tỉ lệ lý tưởng giữa máu và chất chống đông là 9:1.

Xét nghiệm ACT (Activated clotting time hay activated coagulation time) dùng để theo dõi tác dụng của thuốc kháng đông trong mổ, như trong các phẫu thuật cần thuốc kháng đông, chạy tuần hoàn ngoài cơ thể (CPB: cardiopulmonary bypass), chạy phổi nhân tạo (ECMO: extracorporal membrane oxygenation), phẫu thuật mạch máu. Thường dùng hơn là theo dõi heparin không phân đoạn, nhưng cũng để dùng theo dõi các thuốc kháng đông khác như thuốc ức chế thrombin trực tiếp. Mẫu máu mới được cho vào ống chứa chất hoạt hóa bề mặt. Chất hoạt hóa có thể là celite, glass hay kaolin. Chúng bắt đầu quá trình đông máu qua đường nội sinh tạo cục máu đông sau khi mẫu thử được làm ấm. Kết quả có trong vài giây, nhanh hơn PTT. Để theo dõi tác dụng của heparin thì xét nghiệm PTT không đủ vì PTT rất nhạy cảm với liều cao heparin mà liều này gây ra đông máu còn lại không hoàn toàn. Các yếu tố có thể ảnh hưởng tới kết quả ACT là nhiệt độ, chứng giảm tiểu cầu hoặc bất thường chất lượng tiểu cầu, thuốc ức chế tiểu cầu, thuốc kháng đông, thiếu yếu tố đông máu, pha loãng máu và thiếu antithrombin. Ranh giới của ACT đạt tới trước quá trình đông máu. Sau khi heparin hóa, lấy một mẫu thử ACT khác để đảm bảo kháng đông đủ trong phẫu thuật. Kết quả ACT đích trong 480 giây thường dùng để bắt đầu chạy ttuần hoàn ngoài cơ thể. Mẫu thử ACT kế tiếp để xác định xem có cần thêm heparin để duy trì mức ACT mong muốn trong phẫu thuật không. Xét nghiệm ACT không tương quan với mức heparin. Những xét nghiệm này thì kém chính xác hơn PTT và khuynh hướng sử dụng nó tồn tại giữa bệnh nhân và đáp ứng với heparin.

Tiểu cầu đếm là một phần của xét nghiệm công thức máu. Chứng giảm tiểu cầu (thrombocytopenia) được định nghĩa khi tiểu cầu < 150 x 10^3/µl. Bệnh nhân có số lượng tiểu cầu > 50 x 103 / µL thường không có triệu chứng, trừ khi trải qua các thủ thuật phẫu thuật lớn có nguy cơ

chảy máu hoặc nếu có chấn thương nặng. Khi tiểu cầu < 10 x 10^3/µl thì tăng nguy cơ chảy máu tự nhiên, ban xuất huyết và vết bầm tự nhiên. Số lượng tiểu cầu < 5 x 10^3 / µL được coi là tình trạng khẩn cấp về huyết học, có nguy cơ xuất huyết tự nhiên trầm trọng (xuất huyết nội sọ, niêm mạc, tiêu hóa). Nguyên nhân xuất huyết giảm tiểu cầu có thể là: tăng tiêu thụ tiểu cầu, giảm sản xuất tiểu cầu và tích tụ tiểu cầu ở lách. Tăng tiêu thụ tiểu cầu có thể do miễn dịch trung gian (vô căn, tự miễn, do thuốc), hoạt hóa tiểu cầu (DIC, hội chứng tán huyết uré, ban xuất huyết, viêm ruột hoại tử) hay phá hủy cơ học. Giảm sản xuất tiểu cầu có thể do nhiễm trùng, tim bẩm sinh tím, suy tủy, suy dinh dưỡng hay chứng tạo tiểu cầu bất toàn. Tích tụ tiểu cầu ở lách có thể do bệnh gan, von Willebrand (type 2B, type tiểu cầu), và cường lách do sốt rét hay bệnh khác.

Thời gian máu chảy (TS hay BT bleeding time): là một xét nghiệm máu cổ điển dùng để xác định thiếu tiểu cầu chức năng và rối loạn giai đoạn cầm máu nguyên phát. Hiện nay, xét nghiệm này hiếm khi được sử dụng vì có nhiều thử nghiệm đáng tin cậy, toàn diện và ít xâm lấn hơn. Kỹ thuật là chích kim vào vùng trước cánh tay quan sát máu chảy cho tới khi ngừng, đo trong khoảng 30 giây. Phương pháp Ivy: đặt 1 túi đo huyết áp ở cánh tay và bơm tới 40 mmHg. Rạch da 1cm sâu 1mm trên cánh tay, thấm máu mỗi 30 giây. Bình thường TS < 9 phút. TS kéo dài trong các bệnh: Von Willebrand, chứng nhược tiểu cầu (thromboasthenia) Glanzmann, bệnh Bernard-Soulier, rối loạn mô liên kết, xuất huyết giảm tiểu cầu, các thuốc ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu, suy gan, tăng ure máu và giảm fibrinogen máu. Không làm xét nghiệm TS khi tiểu cầu đếm < 100 x 10^3/µl và trẻ < 3 tuổi không hợp tác. Xét nghiệm này ban đầu thực hiện như xét nghiệm tầm soát và không đủ để chẩn đoán các bệnh lý đặc biệt.

Xét nghiệm kết dính tiểu cầu dùng để xác định sự hiện diện của những bất thường tiểu cầu nội sinh bằng cách xem xét các cụm tiểu cầu khi tiếp xúc với thuốc chủ vận tiểu cầu. Mẫu máu được cho vào ống citrate và ly tâm để thu được huyết tương giàu tiểu cầu rồi đặt trong cuvette để ở giữa nguồn sáng chiếu liên tục. Sau khi chất kết dính tiểu cầu cho vào, tiểu cầu bắt đầu kết cụm và cần nhiều ánh sáng mới chiếu qua được mẫu thử mà được nhận biết qua ảnh chụp tế bào. Các chất kết dính tiểu cầu (collagen, epinephrine, và thrombin) tác động qua trung gian adenosine diphosphate (ADP) do tiểu cầu kích hoạt phóng thích ra.

Giảm kết dính collagen và epinephrine xảy ra trong mẫu máu của bệnh nhân uống aspirin, thuốc kháng viêm. Sự kết dính thrombin bất thường xảy ra ở bệnh nhân bị thiếu tiểu cầu nội sinh (bệnh Bernard – Soulier, khiếm khuyết dự trữ tiểu cầu). Việc thêm vào ADP ngoại sinh sẽ gây kết dính tiểu cầu trực tiếp. Ở bệnh nhân nhược tiểu cầu Glanzmann khi cho ADP ngoại sinh vào thì không kết dính tiểu cầu được. Bệnh von Willebrand có tiểu cầu bình thường nên khi thêm vào chất ristocetin sẽ gây kết dính tiểu cầu.

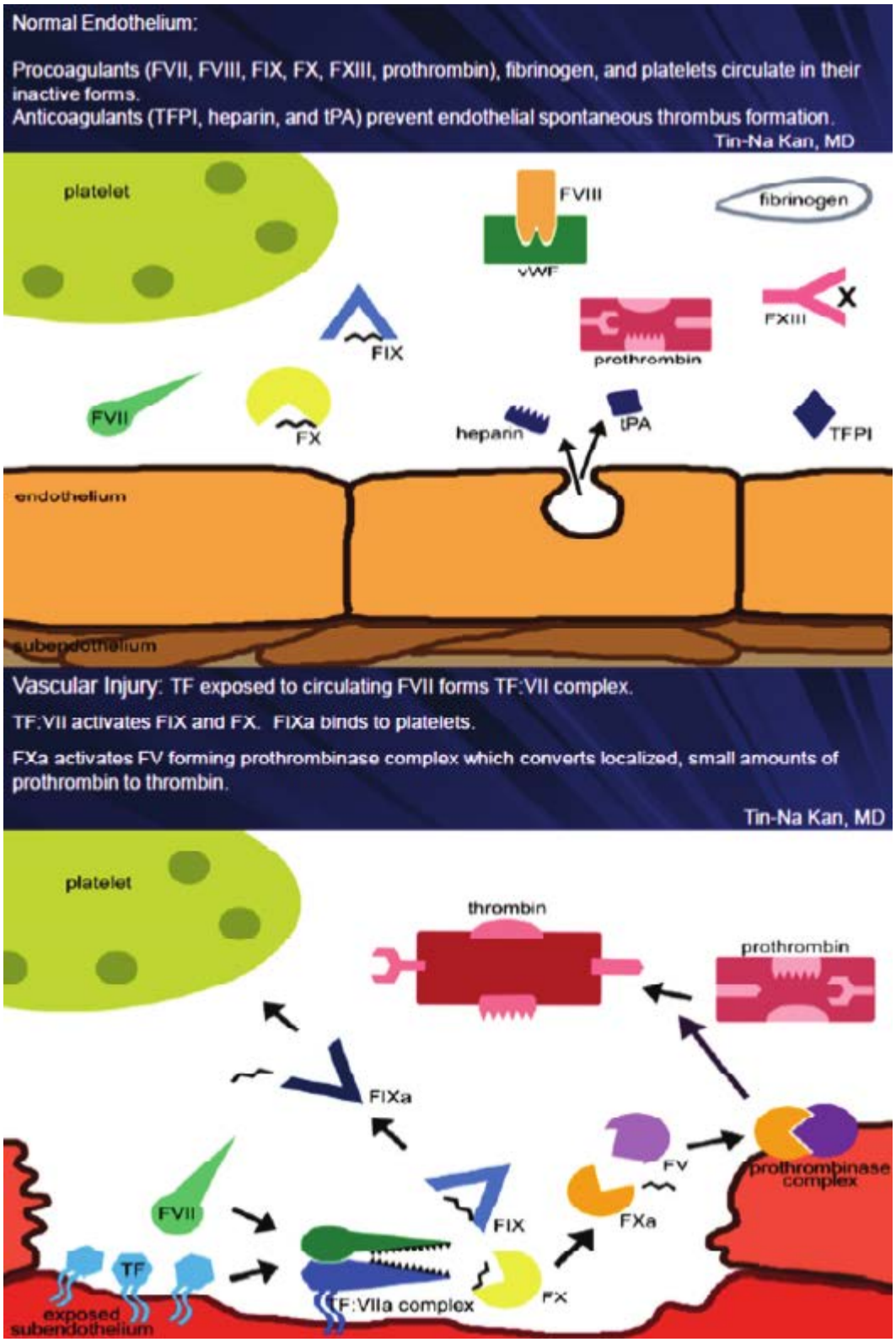
Xét nghiệm này nhạy với tiểu cầu đếm, hàm lượng mỡ máu, nhiệt độ, pH, hàm lượng fibrinogen và chất kháng đông. Bệnh nhân ure máu cao hoặc suy gan có thể bị rối loạn chảy máu phức tạp mà có thể gồm rối loạn chức năng tiểu cầu.

Xét nghiệm chức năng tiểu cầu (PFA) là đo độ kết dính tiểu cầu trong giai đoạn cầm máu đầu tiên. Nó tùy thuộc chức năng tiểu cầu, số lượng, yếu tố Willebrand và hematocrit. Chất kháng đông trong máu di chuyển xuyên qua màng có chất collagen và epinephrine hoặc ADP với một tốc độ mà kích thích các mao mạch nhỏ. Tiểu cầu bám vào màng này và bít màng dần. Thời gian tạo tắc nghẽn hoàn toàn liên quan tới thời gian kết thúc. Xét nghiệm này có giá trị dự báo *âm tính* cao về rối loạn chức năng tiểu cầu nếu thời gian kết thúc màng có collagen/epinephrine bình thường. Nếu giá trị kéo dài, thử nghiệm collagen/ADP được làm tự động. Nếu thời gian kết thúc bình thường thì rối loạn chức năng tiểu cầu là do aspirin. Nếu cả hai giá trị kéo dài sẽ gặp ở bệnh nhân thiếu máu, chứng giảm tiểu cầu hay khiếm khuyết chức năng tiểu cầu khác, như là bệnh von Willebrand, suy thận, bệnh Bernard-Soulier hay nhược tiểu cầu Glanzmann, mà ta cần khảo sát tiếp.

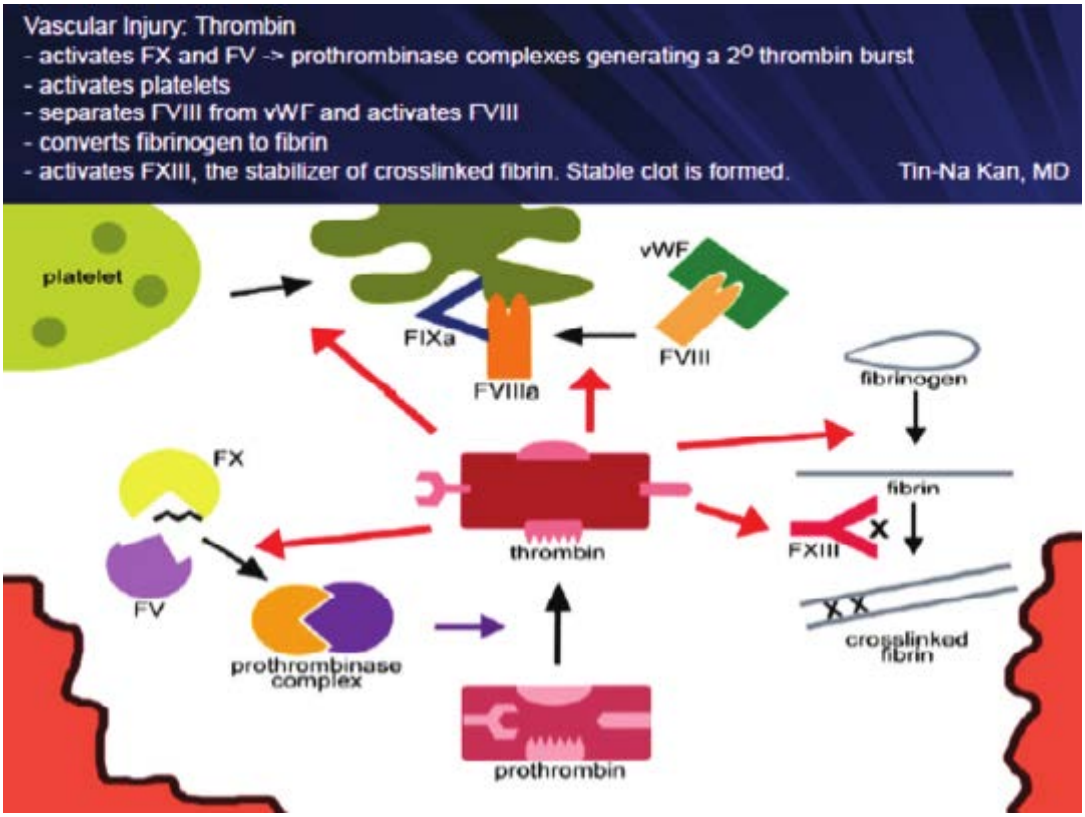
Thromboelastography (TEG) là phương pháp đánh giá độ quánh và đàn hồi của sự đông máu. Cho mẫu máu vào trong ống nghiệm. Đặt một que kim loại dao động vào ống nghiệm ngay khi cục máu đông bắt đầu hình thành. Máy sẽ quay ống nghiệm và khi fibrin và tiểu cầu kết dính lại, nó bắt đầu dính với ống nghiệm. Dây xoắn gắn nối với que kim loại để đo độ mạnh cục máu đông. Phân giải cục máu đông sẽ biết nguyên nhân làm giảm độ mạnh cục máu đông. *Rotational thromboelastometry (ROTEM)* là 1 dạng của xét nghiệm này trong đó có một sensor quay và dao động với một sensor quang học.

Đáp ứng sinh lý với sự chảy máu bắt đầu với lớp nội mạc tổn thương và tiếp xúc với yếu tố mô (TF) trong lòng mạch. Thành mạch co lại, tiểu cầu kết tụ lại nơi thành mạch tổn thương và hoạt hóa, phóng thích ra các hạt bào tương hình thành nút tiểu cầu nguyên thủy không ổn định. Tiếp theo là quá trình đông máu với 3 giai đoạn để hình thành nút fibrin: TF là yếu tố đông máu hoạt động đầu tiên, rồi khuyếch đại các yếu tố đông máu hoạt hóa, và sự lan truyền thrombin trên bề mặt tiểu cầu hoạt hóa.

Hình 4-3a: Đông máu tại mô



Hình 4-3b: Đông máu tại mô



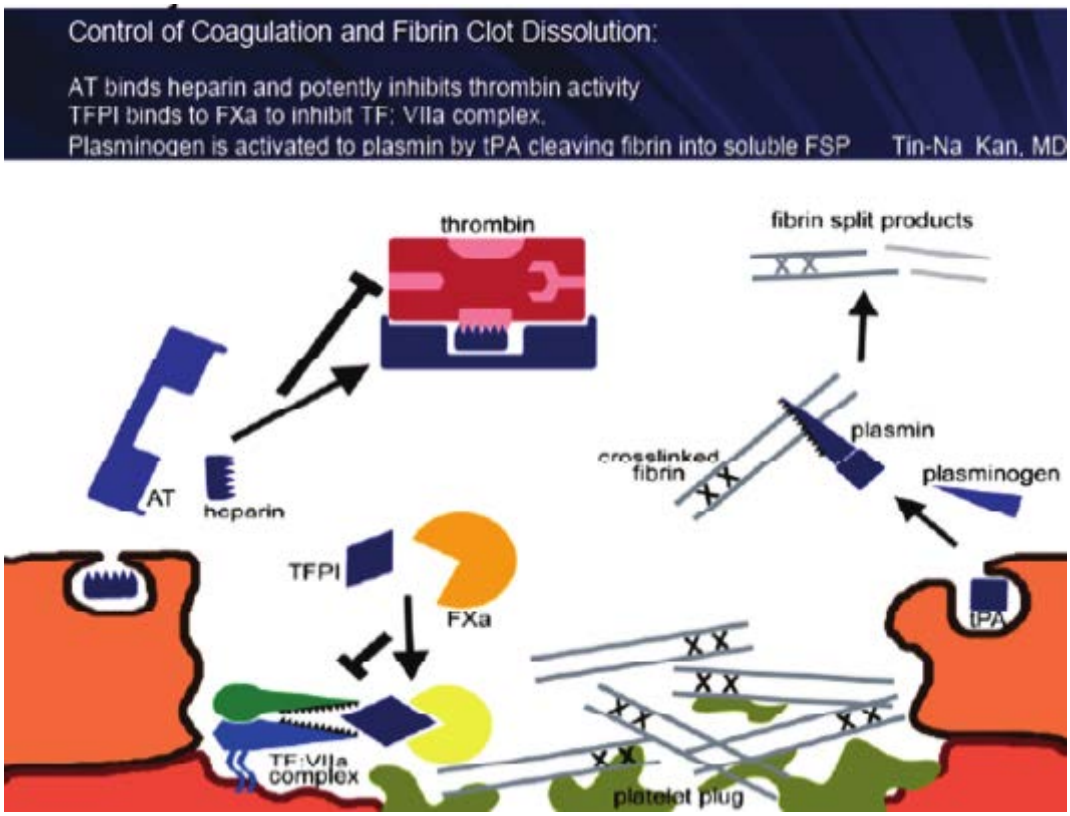
Xem bài ở trên để biết thêm chi tiết. Yếu tố von Willebrand; TFPI (tissue factor pathway inhibitor): chất ức chế đường dẫn yếu tố mô; tPA (tissue plasminogen activator):chất hoạt hóa plasminogen mô.

Thành mạch tiếp xúc với TF hoạt hóa 1 lượng nhỏ yếu tố VII tại chỗ thành liên kết TF – VIIa (**hình 4-3a**), phức hợp này hoạt hóa yếu tố X và IX thành yếu tố Xa và IXa. Yếu tố Xa hoạt hóa kết hợp với yếu tố V thành Va. Phức hợp Xa – Va nhờ prothrombinase xúc tác biến đổi một lượng nhỏ prothrombin thành thrombin (pha đông máu đầu). Thrombin này hoạt hóa tiểu cầu tại chỗ làm thay đổi bề mặt màng tiểu cầu và phóng thích ra hạt bào tương (ADP và serotonin, vWF và yếu tố V), gây ra những thay đổi hình dạng tiểu cầu và màng tiểu cầu sẻ phơi bày các thụ thể ở bề mặt. Thrombin qua cơ chế phản hồi dương, hoạt hóa thêm yếu tố V, VIII, XI và tiểu cầu (pha khuyếch đại). Pha nhân lên tiếp tục kết hợp yếu tố IXa với VIIIa thành phức hợp tenase. Tenase sẽ hoạt hóa yếu tố X thành Xa mà kết hợp lần nữa với yếu tố Va hình thành lượng lớn phức hợp prothrombinase và kết cục tạo thành lượng lớn thrombin *(bùng nổ thrombin)* (**hình 4-3b**).

Pha đông máu thứ hai tiếp tục trên bề mặt tiểu cầu gắn fibrinogen với các thụ thể bề mặt tiểu cầu dẫn tới tách thrombin khỏi fibrinogen thành fibrin. Một lượng lớn tiểu cầu bị bẫy và hoạt hóa để tạo thành nút đơn (monomer) fibrin không ổn định. Yếu tố XIII hoạt hóa liên kết và làm ổn định nút đơn fibrin này, mà nó không thể đảo ngược hợp chất (polymer) được. Thrombin cũng hoạt hóa yếu tố XIII và chất ức chế thrombin hoạt hóa hình thành cục máu ổn định). Thrombin tham gia quá trình điều hòa – xuống bằng phức hợp throbomodulin, mà hoạt hóa protein C và protein S (yếu tố phụ của protein C), bất hoạt yếu tố V và VIII. Thrombin trong tuần hoàn bị antithrombin làm bất hoạt.

Tiêu sợi huyết

Hình 4-4: Tiêu sợi huyết



Chất ức chế đường dẫn yếu tố mô; tPA (tissue plasminogen activator) chất hoạt hóa plasminogen mô.

Bình thường plasmin trong tuần hoàn ở dưới dạng plasminogen (thể không hoạt động). Tế bào nội mạc tiết ra chất ức chế hoạt động plasminogen type 1 để ức chế hoạt động của plasminogen. Khi nội mạc tổn thương ban đầu sẽ tiết chất hoạt hóa plasminogen mô thành plasmin bằng cách kích thích sự phân chia plasminogen (**hình 4-4**). Plasmin thoái giáng liên kết với fibrin thành D-dimer và sản phẩm fibrin thoái giáng, mà cả hai ức chế thrombin. Từ đó chất hoạt hóa plasminogen mô cũng kết hợp với fibrin hình thành nên plasmin.

Plasmin tuần hoàn được điều hòa bằng chất ức chế mạnh hơn (gấp 100 lần) alpha2 – antiplasmin. Sự tiêu sợi huyết còn gặp trong phẫu thuật, chấn thương bởi sự phóng thích chất phản ứng lại pha cấp mà hạn chế tiêu sợi huyết.

Sự cầm máu

Các protein tiền đông máu và kháng đông được tạo thành từ trong tử cung. Hầu hết các protein này đạt đến mức bình thường như người lớn sau sáu tháng tuổi. Một số đạt đến mức như người lớn vào tuổi thanh thiếu niên. Những khác biệt này có thể làm phức tạp việc chẩn đoán chính xác rối loạn đông máu trong thời thơ ấu và có thể ảnh hưởng đến việc theo dõi điều trị chống đông máu. Sự khác biệt về mức protein đông máu, so với mức người lớn, có thể không quan trọng đối với tình trạng cầm máu. Một số protein đông máu, như TF và thrombomodulin, rất quan trọng trong sự phát triển mạch máu, phản ứng viêm và chữa lành vết thương.

Các yếu tố đông máu không đi qua nhau thai. Gan thai nhi bắt đầu sản sinh ra các yếu tố đông máu lúc 5 tuần tuổi, có thể đo được, mặc dù thấp, mức huyết tương ở thai 20 tuần. Bào thai sản sinh ra protein C và fibrinogen sẽ thay đổi thành dạng protein C và fibrinogen người lớn khi sinh ra. Chỉ các protein tiền đông máu ở mức bình thường như người lớn là fibrinogen, yếu tố V, và VIII khi sinh. Các yếu tố phụ thuộc vitamin K (II, VII, IX, và X) và các yếu tố tiếp xúc (XI, XII, prekallikrein) đạt 50% giá trị bình thường của người lớn. Khoảng 6 tháng tuổi, giá trị gần với các giá trị bình thường của người lớn, nhưng trung bình hầu hết các yếu tố đông máu thấp hơn 20% so với mức trung bình của người lớn, mãi cho đến tuổi thanh thiếu niên. Yếu tố VIII bình thường lúc sinh và nồng độ vWF tăng cho đến ba tháng tuổi.

Các yếu tố phụ thuộc vitamin K và các yếu tố tiếp xúc thì thấp như yếu tố V, VIII và Fibrinogen giữa tuần 19 và 30 tuần thai làm kết quả PT, PTT và TT kéo dài.

Chất chống đông máu antithrombin (AT) và yếu tố phụ heparin II (HCII) ở mức 50% giá trị bình thường của người lớn khi sinh, đạt giá trị ở mức người lớn lúc ba tháng tuổi. Protein C và S ít hơn 50% giá trị bình thường của người lớn khi sinh và đạt đến mức người lớn vào sáu tháng tuổi. Mặt khác, giá trị macrogloblin α-2 chống đông máu cao hơn mức người lớn khi sinh và gấp đôi người lớn lúc sáu tháng tuổi, về mức bình thường như người lớn lúc 30 tháng.

Sự tạo máu

Sự sản sinh tế bào máu (hematopoiesis) là một quá trình tự đổi mới liên tục. Tuổi thọ của các tế bào máu trưởng thành thì ngắn. Tuổi thọ trung bình của hồng cầu trưởng thành là 110 - 120 ngày, bạch cầu trung tính 5 - 6 ngày, và tiểu cầu 5 - 9 ngày. Một số tế bào lympho ghi nhớ tồn tại trong nhiều năm, nhưng phần lớn các tế bào lympho lưu hành tồn tại trong nhiều tuần. Các tế bào gốc tạo máu bổ sung tiền chất và các nguyên bào máu trong suốt cuộc đời.

Ban đầu, các tế bào gốc tạo máu xuất hiện trong túi phôi ở thai 4 tuần; rồi các nguyên bào máu di chuyển đến gan thai nhi để phát triển và trưởng thành. Các tế bào gốc sau này được sản xuất

trong động mạch chủ - tuyến sinh dục - trung thận, các mạch máu lớn, và nhau thai. Các nguyên bào máu trong gan thai nhi di chuyển đến tuyến ức, lá lách, và sau đó đến tủy xương, nơi chúng trưởng thành dưới ảnh hưởng của yếu tố tăng trưởng tạo máu đa dạng và các yếu tố sao chép. Sự tạo máu ngoài phôi sẽ dừng lại khoảng 10 - 12 tuần thai. Từ 20 - 24 tuần tuổi thai, sự tạo máu xảy ra, chủ yếu ở gan thai nhi. Sự tạo máu ở tủy tăng dần trong tam cá nguyệt thứ hai của thai kỳ khi quá trình tạo máu ở gan giảm đi.

Việc sản xuất hemoglobin hồng cầu diễn ra qua nhiều hình thức khác nhau, bắt đầu từ các dạng phôi thai (Gower-1, Gower-2, Hb Portland) đến hemoglobin thai, và cuối cùng phát triển thành Hb dạng người lớn (Hbg A và Hbg A2) trong giai đoạn sơ sinh. Phần lớn hemoglobin, là một protein chuỗi bốn có chứa bốn đơn vị sắt và bốn chuỗi globin (protein), cuối cùng sẽ hoàn thiện thành hai chuỗi α và hai chuỗi β trong tủy xương. Hemoglobin phôi thai và thai nhi có ái lực oxy cao hơn hemoglobin A. Ái lực cao này của hemoglobin tạo điều kiện cho việc cung cấp oxy qua nhau thai.

Sự tạo tiểu cầu

Cuối cùng nguyên bào megakaryocyte sẽ thành tế bào megakaryocyte tại tủy xương, dưới ảnh hưởng của thrombopoietin. Megakaryocytes được nhân đôi mà không có sự phân chia tế bào (sự sao chép bên trong). Khi tế bào megakaryocyte trưởng thành, các chân giả (pseudopod) tế bào chất được hình thành. Những pseudopod này ban đầu có màng dày, mỏng đi khi trưởng thành. Khi trưởng thành, các mảnh pseudopod tế bào chất được phóng thích dưới dạng các tiểu cầu. Nói chung, tiểu cầu tuần hoàn trong máu là kết quả của sự phóng thích tiểu cầu megakaryocyte sớm để đáp ứng với sự giảm tiểu cầu.

TRUYỀN MÁU

Máu được truyền dựa trên nhóm máu. Việc phân bố các nhóm máu khác nhau trên thế giới. Hồng cầu có kháng nguyên bề mặt mà kháng thể có thể hình thành. Có hơn 400 kháng nguyên hồng cầu được biết đến và 30 trong số các kháng nguyên này có tầm quan trọng lớn. Việc truyền các kháng nguyên hồng cầu người hiến cho người nhận không có kháng nguyên có thể tạo ra phản ứng kháng thể. Mỗi kháng nguyên được điều khiển bởi một gien. Một gien được di truyền từ mỗi cha mẹ. Yếu tố quyết định kháng nguyên của một nhóm hồng cầu được tạo ra bởi các gien tương ứng (allele) tại một vị trí gien đơn hoặc tại một vị trí gắn liền với nhau mà trao đổi chéo là rất hiếm. Đối với bất kỳ kháng nguyên nào của nhóm máu, một gien tương ứng đơn có mặt tại một vị trí, trừ các kháng nguyên khác. Các kháng nguyên trên hồng cầu thường được xác định bởi kiểu hình sau khi lẫn vào hồng cầu với kháng huyết thanh đặc hiệu (antisera) và sự kết dính hồng cầu xuất hiện. Số lượng các kháng nguyên đối với mỗi hồng cầu và khả năng tạo ra phản ứng miễn dịch thay đổi từ kháng nguyên đến kháng nguyên.

Nhóm máu ABO và yếu tố Rhesus (Rh)

Hai hệ thống kháng nguyên hồng cầu quan trọng nhất là nhóm máu ABO và yếu tố Rh. Hai nhóm kháng nguyên này là nhóm gây miễn dịch nhiều nhất và nói chung là tạo phản ứng kháng thể thường xuyên và mạnh nhất cho người tiếp xúc với kháng nguyên. Truyền máu không tương hợp cho người có cơ địa nhạy cảm (trước đây đã tiếp xúc với kháng nguyên và sản xuất kháng thể IgG) có thể dẫn đến sự hình thành kháng thể và gây phản ứng tán huyết sau đó.

Nhóm máu ABO bao gồm các nhóm máu A, B, AB và O và mọi người đều thuộc một trong các nhóm máu này.

Nhóm A và B đại diện cho các kháng nguyên carbohydrate gắn với glycoprotein bề mặt và với lipid màng trên bề mặt hồng cầu và bề mặt nội mạc được kiểm soát bởi các enzyme transferase tiếp hợp hoặc với N-acetylglucosamine (A) hoặc với galactose (B) thành fructose tận cùng trên carbohydrate gốc bởi gen H mã hóa cho transferaza fucosyl. Sự vắng mặt của gen H (hh) rất hiếm và có kiểu hình gọi là O_h hoặc Bombay, dẫn đến chuẩn anti-H cao và không thêm vào carbohydrate A hoặc B bất chấp sự có mặt của gien A hoặc B.

Nhóm O thì vắng mặt cả hai gen A và B. Do đó, không có carbohydrate A cũng không carbohydrate B trên hồng cầu hoặc tế bào nội mạc.

Nhóm máu AB có cả hai kháng nguyên. Có các phân nhóm của các kháng nguyên A và B, hầu hết là hiếm gặp, với sự khác nhau giữa các phân nhóm định lượng, nghĩa là với số lượng các vị trí kháng nguyên bề mặt. Các biến thể yếu của nhóm A có thể khó phát hiện với kháng huyết thanh thường quy. Kháng thể nhóm A và B là "tự nhiên" xảy ra, có nghĩa là chúng được cho là bị kích thích bởi vi khuẩn đường ruột thông thường và protein thực vật, protein động vật hơn là truyền máu. Kháng thể A và B phát triển khi không có kháng nguyên trong 3 - 6 tháng đầu đời, cao nhất ở tuổi 5 đến 10 và giảm theo tuổi và một số trường hợp suy giảm miễn dịch.

Yếu tố Rh là hệ thống quan trọng thứ hai của nhóm máu. Kháng thể kháng Rh là nguyên nhân hàng đầu gây ra bệnh tán huyết ở trẻ sơ sinh và là nguyên nhân quan trọng gây ra các phản ứng tán huyết khi truyền máu (hemolytic transfusion). Có hơn 40 kháng nguyên trong nhóm này. Các kháng nguyên được di truyền như là một phức hợp gien với ba sản phẩm, một bộ đồng đẳng (condominant) từ mỗi cha mẹ. Có hai danh pháp cho hệ thống Rh: Fisher-Race và Weiner. Hệ thống Fisher-Race hiện đang được sử dụng phổ biến hơn. Trong hệ thống đó, có năm kháng nguyên phổ biến là: C, c, E, e, D (đã xác định không có d). Các kháng nguyên khác trong hệ thống này là những biến thể nhỏ. Người mà Rh âm tính (Rh^-) là những người không có D. Người Rh^+ có kháng nguyên D. Người có Rh^- không phổ biến trên thế giới nhưng chiếm khoảng 15% người da trắng. Những người có dạng D thấp hơn (ít kháng nguyên hơn trên màng hồng cầu) gọi là D^u. Việc truyền máu cho người Rh^- với hồng cầu dương với D^u có thể gây ra phản ứng.

Nhóm Kháng nguyên hồng cầu quan trọng khác

Trong số các kháng nguyên và nhóm kháng nguyên hồng cầu còn lại, bốn nhóm hồng cầu thường gây tán huyết khi truyền máu là Kell, Duffy, Kidd và MNS. Những phản ứng tán huyết này thường xuất hiện chậm, được phát hiện vì không gia tăng hemoglobin / hematocrit như dự kiến sau khi truyền máu. Đối với một kháng nguyên hồng cầu để kích thích sản xuất kháng thể sau khi truyền máu, kháng nguyên phải vừa có tính miễn dịch vừa phổ biến. Nếu một kháng nguyên có tính miễn dịch cao nhưng có tỷ lệ thấp, nó không thể truyền. Các kháng thể tán huyết là kháng thể IgG và hoạt động ở 37^0C. Sự tán huyết rất hiếm xảy ra với kháng thể IgM (phản ứng lạnh).

Kháng nguyên hệ thống Kell thường liên quan đến các phản ứng tán huyết chậm. Được mô tả như là cặp gien tương ứng K và k (thường xuyên hơn), hiện có hai cặp gien tương ứng bổ sung và nhiều biến thể xác định. Kháng nguyên Kell có tính miễn dịch cao. Một trong 20 người nhận được máu K^+ sẽ có kháng thể. Các kháng thể với Kell gây ra phản ứng tán huyết sau truyền máu, bệnh tán huyết ở trẻ sơ sinh, và đôi khi thiếu máu tán huyết. Thiếu kiểu hình McLeod Kx, tiền thân của kháng nguyên Kell, dẫn đến biểu hiện thiếu k. Những người có kiểu hình McLeod có bất thường hồng cầu và thần kinh cơ. Kiểu hình này có liên quan đến bệnh u hạt mạn tính. *Kháng nguyên hệ thống Duffy* (Fy^a, Fy^b) là trội với Fy^a, thường xuyên liên quan đến phản ứng tán huyết chậm. Kiểu hình Fy^{a-b-}, thường gặp ở người châu Phi, có khả năng chống lại sốt rét do nhiễm Plasmodium vivax (không phải P. falciparium) vì các kháng nguyên Duffy tạo thuận lợi xâm nhập vào các cảm thụ quan ký sinh trùng. *Hệ thống Kidd* bao gồm bốn kiểu gen: JK^{a+b-}, JK^{a-b+}, JK^{a+b+}, và JK^{a-b-} (tìm thấy ở nhóm người quần đảo Thái Bình Dương).

Xét nghiệm trước khi truyền máu

"Nhóm máu và xét nghiệm": thử nghiệm cho cả nhóm máu và kháng thể hồng cầu của người nhận. nhận máu trước khi truyền máu không khẩn cấp. Điều này được thực hiện bằng cách trộn hồng cầu người nhận với các thuốc thử anti-A, anti-B và anti-D. Khi mẫu thử bị ngưng kết là có sự hiện diện của kháng nguyên trên bề mặt hồng cầu. Nhóm máu được xác nhận bằng cách trộn thuốc thử hồng cầu A, B hoặc D với huyết thanh hoặc huyết tương người nhận. Khả năng tán huyết do truyền máu là khoảng 1: 1000 đơn vị truyền.

Tìm kháng thể

Huyết thanh hoặc huyết tương của người nhận được tìm kháng thể, ngoài kháng thể A, B hoặc D, bằng cách trộn huyết thanh người nhận với một bộ ba hồng cầu O, chứa các

Nhóm máu

Phải xác định nhóm ABO và yếu tố Rh của người có thể
kháng nguyên hồng cầu phổ biến nhất. Phức hợp kháng nguyên-kháng thể hình thành hoặc
sau khi tán huyết hoặc sau

khi kết dính. Xét nghiệm có thể hoàn thành với test antiglobulin gián tiếp (IDAT) tìm sự kết dính. Nếu một trong các tế bào sàng lọc phản ứng, thì một bảng kháng nguyên hồng cầu được sử dụng để xác định kháng thể, làm trì hoãn xét nghiệm phản ứng chéo. Trong phòng xét nghiệm nếu không có ba bảng kháng nguyên và bảng nhận kháng thể, thì một cách thay thế là test cả hồng cầu người cho và người nhận bằng cách sử dụng kháng thể huyết thanh thị trường (anti-sera) với kháng thể hồng cầu chung đơn độc (ổn định hơn hồng cầu) như kháng thể Kell, Duffy, Kidd để giảm khả năng nhạy cảm kháng thể.

Phản ứng chéo

Trước khi truyền hồng cầu lắng, tế bào hồng cầu từ đơn vị máu truyền này được pha trộn và ủ với huyết thanh hoặc huyết tương của người nhận, đó là làm phản ứng chéo. Để hoàn thành phản ứng chéo sẽ phụ thuộc vào nguồn máu sẵn có và tình trạng người nhận. Đơn giản nhất, phản ứng chéo có thể thực hiện ở cạnh giường bệnh nhân bằng cách dùng một tấm kính hoặc tấm gốm sạch. Trong các ống thử giàu dưỡng chất hơn, hồng cầu được rửa và ủ với các chất thử khác nhau, sẽ thúc đẩy sự tương tác giữa kháng nguyên và kháng thể và sự gắn kết của bổ thể. Máu dùng làm phản ứng chéo phải được thu thập không quá ba ngày trước ngày truyền máu dự kiến, trừ khi chắc chắn bệnh nhân không mang thai hoặc đã truyền máu trong vòng ba tháng trước đó. Cách thực hiện phản ứng chéo thay đổi tùy tình huống và các nguồn máu sẵn có. Trong trường hợp khẩn cấp, truyền hồng cầu lắng O^- hoặc hồng cầu lắng cùng nhóm với bệnh nhân ("type cụ thể") và phản ứng chéo được thực hiện sau đó. Cách làm phản ứng chéo đơn giản nhất nhưng ít nhạy cảm nhất là trộn hồng cầu người cho với huyết thanh/huyết tương người nhận trên tấm kính và quan sát sự kết dính. Thường dùng ống chứa máu người cho có nước muối sinh lý, trộn với huyết thanh/huyết tương người nhận và quan sát có sự tán huyết hay kết dính ở nhiệt độ phòng, sau khi để ở 37^oC và sau khi bổ sung globulin antihuman. Các thuốc thử khác nhau (albumin, nước muối ion thấp, polyethylene glycol…) có thể được thêm vào để tăng cường phản ứng.

Bảng 4-2: Tương hợp ABO

Hồng cầu người cho	**Nhóm máu người nhận**
O	**O, A, B, AB**
A	**A,AB (B và O có anti-A)**
B	**B, AB (A và O có anti-B)**
AB	**AB (A, B, O, có anti-A hoặc B hoặc cả hai)**

Nói chung, hồng cầu người cho cùng loại với người nhận là truyền được. Tuy nhiên, không nhất thiết hồng cầu người cho phải cùng nhóm máu người nhận miễn là các nhóm máu phải tương thích với nhau. Ví dụ, nhóm máu O không có kháng nguyên A và không B có thể truyền bất kỳ người nhóm máu nào. Vì lý do này, hồng cầu O được xem là người cho phổ biến miễn là phản ứng chéo thuận với kháng thể hồng cầu khác. Người nhận máu A có thể nhận được hồng cầu A hoặc O. Người nhận máu B có thể nhận được hồng cầu B hoặc O và người nhận AB có thể nhận được hồng cầu O hoặc AB, mà tương hợp phản ứng chéo (**Bảng 4-2**).

Thử nghiệm tương hợp cho trẻ dưới 4 tháng tuổi

Hồng cầu trẻ sơ sinh phải được xét nghiệm nhóm máu ABO và Rh trước khi truyền máu. Huyết thanh / huyết tương của trẻ sơ sinh hoặc của mẹ có thể được dùng để phát hiện các kháng thể bất ngờ và phản ứng chéo. Không cần xét nghiệm kháng thể trong huyết thanh / huyết tương trẻ sơ sinh khi truyền hồng cầu O. Trong trường hợp không có kháng thể bất ngờ, không cần làm phản ứng chéo hồng cầu người cho. Lặp lại xét nghiệm cho trẻ sơ sinh có thể được loại bỏ trong thời gian khi trẻ nằm viện.

Kiểm tra mẫu thử, quay ly tâm, và thử phản ứng chéo trên máy tính

Đa số các túi hồng cầu lắng tương hợp ABO thì phản ứng chéo thuận, với điều kiện bệnh nhân không mang thai hoặc truyền máu trước đó. Phần lớn các phản ứng tán huyết là do truyền máu không tương hợp ABO từ các lỗi ghi chép, chẳng hạn như mẫu máu người nhận bị dán tên không chính xác hoặc xác định sai người nhận vào thời điểm truyền máu.

Nhiều khoa huyết học yêu cầu làm hai test ABO riêng biệt trước khi phát máu, các thành phần của máu cho khoa lâm sàng. Một mẫu thu thập vào thời điểm làm nhóm máu " Type and Screen " và một mẫu thứ hai hoặc từ các test ABO trước trong cùng một Ngân hàng Máu hoặc test mẫu thứ hai (ví dụ "mẫu kiểm tra"). Cách này giúp giảm đáng kể các phản ứng tán huyết nặng. Khoa huyết học có thể sử dụng phản ứng chéo "quay vòng" tức thời cho người nhận không có các kháng thể quan trọng lưu hành hiện tại hoặc trước đây. Ống nghiệm đựng dung dịch muối sinh lý, hồng cầu người cho và huyết thanh / huyết tương người nhận để ở nhiệt độ phòng và sau đó quay ly tâm ống nghiệm ngay. Phương pháp này dùng để phát hiện sự không tương hợp ABO.

Thử phản ứng chéo trên máy tính là quan sát phản ứng tương hợp giữa máu người cho với máu người nhận, nhóm ABO và yếu tố Rh trên các thiết bị điện tử. Người nhận không có kháng thể đặc hiệu lâm sàng qua xét nghiệm hoặc hỏi bệnh sử và không truyền máu gần đây thì phù hợp với test phản ứng chéo trên máy tính. Tuy nhiên, một số yêu cầu nghiêm ngặt về tính năng của hệ thống máy tính là bắt buộc. Việc thực hành này ngày càng phổ biến tại các trung tâm truyền máu huyết học lớn với các chương trình máy tính tiên tiến trong phòng thí nghiệm và viện truyền máu.

Bảng 4-3: Phản ứngtruyền máu

Phản ứng truyền máu		
HC	**BC**	**Proteins HT**
Tức thì (nội mạch)	Run	Dị ứng
Trễ (ngoại mạch)	TRALI (truyền máu, sản phẩm máu)	Phản vệ (IgA, khác)
	Phản ứng vật chủ - mô ghép	
	Đồng miễn dịch	

Mặc dù việc truyền máu ngày càng an toàn, nhưng phản ứng với máu truyền vẫn còn tiếp diễn. Mỗi lần truyền máu phải theo dõi dấu hiệu sinh tồn trong và sau khi truyền (mỗi 30 phút trong khi truyền và 30 phút sau khi truyền máu). Nếu có phản ứng phải báo cáo cho khoa huyết học và viện truyền máu xem xét.

Phản ứng truyền máu hoặc là qua trung gian miễn dịch hoặc không qua trung gian miễn dịch. Phản ứng có thể do kháng thể người nhận với hồng cầu người cho, phản ứng với bạch cầu, tiểu cầu hoặc huyết tương. Các phản ứng có thể phòng ngừa là nhiễm trùng do các thành phần máu bị lây nhiễm (tiểu cầu thường xảy ra nhất) và tình trạng quá tải (truyền máu gây quá tải tim (transfusion associated cardiac overload: TACO). Nhiễm trùng và TACO là những phản ứng tiêu cực thường gặp nhất của truyền máu.

Phản ứng hồng cầu

Phản ứng tán huyết sau khi truyền máu có thể xảy ra ngay lập tức hoặc chậm trễ. Phản ứng tức thời xảy ra trong lòng mạch và do kháng thể IgG người nhận tiếp xúc với hồng cầu người cho. Phản ứng này gây tử vong ở 10% số ca truyền máu không tương hợp ABO, và thường xảy ra sau khi truyền số lượng lớn máu không tương hợp do lỗi sai thông tin bệnh nhân. Sai lầm về thông tin bệnh nhân có thể là nhãn mẫu máu của bệnh nhân gửi làm phản ứng chéo bị sai hoặc không khớp với tên trên đơn vị máu, hoặc máu được chuyển cho người nhận vào thời điểm truyền máu được bắt đầu. Các phản ứng tán huyết tức thì xảy ra khoảng < 0,02% số ca truyền máu. Sốt, lạnh run, và nóng rát tại điểm tiêm truyền là báo hiệu phản ứng. Tụt huyết áp, khó thở, đôi khi đau lưng hoặc đau khớp, và sau đó là tiểu máu. Những phản ứng này có thể dẫn đến trụy tim mạch, đông máu nội mạch rải rác (DIC) và suy thận. Việc truyền máu nên được dừng lại ngay khi có dấu hiệu đầu tiên của phản ứng tán huyết. Giữ bịch máu còn lại và lấy mẫu máu, mẫu nước tiểu của bệnh nhân gửi đi xét nghiệm. Đơn vị máu được kiểm tra xem có bị nhiễm khuẩn, làm lại phản ứng chéo, và làm test Coombs trực tiếp. Nếu xảy ra phản ứng tán huyết, kháng thể người nhận sẽ bao phủ hồng cầu người cho vừa truyền. Anti - Ig được bổ sung vào hồng cầu người nhận. Sau khi ủ, sự kết dính

hồng cầu xảy ra trong test Coombs trực tiếp dương. Mẫu máu người nhận có thể được kiểm tra haptoglobin, được làm sạch từ máu bị tán huyết, và nước tiểu của bệnh nhân sẽ dương tính với hemoglobin tự do.

Phản ứng tán huyết chậm ngoài thành mạch là xảy ra ở gan và lá lách; sau khi truyền máu 3 – 10 ngày. Người nhận nghi ngờ bị phản ứng tán huyết bị sốt hoặc không sốt nhưng không tăng hemoglobin tương ứng sau khi truyền máu. Phản ứng này được phát hiện với test Coombs trực tiếp dương tính và nồng độ bilirubin tăng cao. Đó là kết quả của miễn dịch ban đầu đối với kháng nguyên hồng cầu hoặc do đáp ứng hồi ức của người nhận có nhạy cảm trước đó với mức kháng thể mà chưa phát hiện được tại thời điểm xét nghiệm trước khi truyền máu. Những phản ứng này xảy ra 1 / 6000 lần truyền máu nhưng thường không phát hiện được.

Hồng cầu bịch máu có thể bị phá huỷ do làm ấm bịch máu quá hoặc do quá trình trữ lạnh hoặc do truyền máu nhanh qua kim truyền có đường kính nhỏ. Điều này dẫn đến tăng kali máu, truyền máu mà không tăng hematocrit như dự kiến, và tiểu máu.

Phản ứng bạch cầu

Có nhiều dạng phản ứng bạch cầu và những phản ứng với các bạch cầu sản xuất ra cytokine trong đơn vị máu trữ. Tần suất phản ứng bạch cầu có hại và sự lan truyền các bạch cầu kết hợp với virus, như cytomegalovirus, điều này giảm đáng kể khi truyền máu giảm bạch cầu (bạch cầu được loại bỏ) tại thời điểm lấy máu hoặc tại thời điểm truyền máu. Phản ứng bạch cầu phổ biến nhất là run không do tán huyết (FNHTR), xảy ra trong 1 - 2% trường hợp truyền máu, truyền tiểu cầu mà không loại bỏ bạch cầu. Những phản ứng này được đặc trưng bởi sốt (> 1^oC) 30 - 60 phút sau khi truyền máu và thường kèm theo ớn lạnh. Các phản ứng nói chung là tự hạn chế với các cơn sốt từ 38 đến 39^oC và phải phân biệt với sốt liên quan đến phản ứng tán huyết do truyền máu. Nếu bịch máu nhiễm khuẩn thường gây sốt cao (> 40^oC) và lạnh run. Chỉ 1/8 người nhận sẽ có phản ứng sốt lặp lại sau truyền máu. Những phản ứng này thường gặp nhất ở những người nhận được truyền máu nhiều lần và ở những phụ nữ sanh nở nhiều mà bạch cầu nhạy cảm trong các lần mang thai trước. Người nhận có phản ứng sốt tái phát có thể được điều trị thuốc hạ sốt.

Tổn thương tích phổi cấp tính (TRALI) do truyền máu: phù phổi khởi phát nhanh trong 24 - 48 giờ. TRALI thường gây tử vong. Kháng thể kháng bạch cầu cao, thường là trong huyết tương của người cho với bạch cầu người nhận, bạch cầu bị kết dính được lọc qua phổi và nằm trong các mao mạch phổi. Kết quả là kích hoạt bổ thể làm tổn thương nội mạc, máu chảy vào các phế nang, và phù phổi. Kháng thể bạch cầu người nhận với bạch cầu người cho cũng có thể gây TRALI. Tất cả huyết tương chứa các thành phần máu đều liên quan đến TRALI, nhưng huyết tương tươi đông lạnh (FFP) thường liên quan nhiều nhất. Vì lý do đó, đã có một sự thay đổi hướng tới chỉ sử dụng huyết

tương người nam để sản xuất FFP, để giảm tỷ lệ TRALI ở Châu Âu và Hoa Kỳ. Người đã mang thai cho máu có thể tạo kháng thể bạch cầu và kháng thể HLA với bạch cầu của bào thai. Những phụ nữ nhiều lần mang thai thường liên quan đến các trường hợp TRALI.

Bệnh mô ghép kháng vật chủ do truyền máu (TA-GVHD) là một dạng phản ứng nặng giữa máu cho và người nhận (GVHD) gây tử vong nhanh sau khi truyền các tế bào lympho tương thích - hapto HLA giữa những người thân cấp một. Cho máu – nhận máu giữa người thân cấp một thì máu cho được chiếu xạ tia gamma (25 Gy tại phần giữa túi máu và > 15 Gy chung quanh), ức chế sự phát sinh nguyên bào lympho T và mô ghép. Sự chiếu xạ làm tổn thương màng hồng cầu và hậu quả là tăng kali huyết tương theo thời gian và giảm khả năng sống hồng cầu sau khi truyền. Vì lý do này, các đơn vị máu chiếu xạ chỉ được trữ trong 28 ngày kể từ ngày chiếu xạ. Thông thường máu được chiếu xạ phải truyền ngay. Ngày hết hạn của bịch tiểu cầu, không bị ảnh hưởng vì tiểu cầu có thể kháng với chiếu xạ. Phản ứng mô ghép kháng vật chủ (TA-GVHD) cũng có thể xảy ra ở một số bệnh nhân suy giảm miễn dịch khi truyền máu đã xạ trị trước. Nếu cần truyền máu trong tử cung hay cho trẻ sơ sinh < 1500 gram, trẻ bị suy giảm miễn dịch bẩm sinh nặng (rối loạn miễn dịch tế bào bẩm sinh, trẻ ghép tủy xương hoặc ghép tế bào tiền thân, điều trị ung thư máu, bệnh Hodgkin hoặc bệnh nhân ung thư đang được hóa trị) thì dùng máu chiếu xạ để ngăn ngừa phản ứng mô ghép kháng vật chủ.

Cytomegalovirus (CMV): trẻ có huyết thanh CMV âm tính mà có nguy cơ nhiễm CMV nặng nên được truyền máu CMV âm tính. Người nhiễm CMV tiềm ẩn sẽ có bạch cầu nhiễm CMV với những giai đoạn tái kích hoạt. Nhiễm CMV trên người khỏe mạnh ít biểu hiện lâm sàng, nhưng nhiễm CMV có thể là nghiêm trọng và thậm chí gây tử vong ở những người bị suy giảm miễn dịch. Truyền máu liên quan đến lây truyền CMV thường do những người hiến máu lành mạnh nhiễm CMV mà không có triệu chứng, đã có kháng thể CMV chuyên biệt. Mặc dù không hoàn hảo, nhưng truyền máu đã được lọc bạch cầu (< 5 x 10^6 BC) hoặc máu CMV âm tính thì hiếm khi lây truyền CMV. Các sản phẩm máu được đông lạnh trước thì không lây truyền CMV. Nếu cần truyền máu trong tử cung hay cho trẻ sanh non < 1500 gram, trẻ bị suy giảm miễn dịch bẩm sinh nặng, AIDS, trẻ ghép tủy xương hoặc ghép tế bào tiền thân, người nhận cơ quan ghép, cũng như bệnh nhân ung thư đang được hóa trị, thì nên truyền máu CMV âm tính.

Phản ứng dị ứng

Phản ứng dị ứng là loại phản ứng truyền máu thường xảy ra nhất với tần suất 1 - 3% người nhận các thành phần huyết tương. Phản ứng dị ứng thường gặp với truyền tiểu cầu (3,7%) hơn là truyền hồng cầu (0,15%). Hầu hết các phản ứng bao gồm phát ban, ngứa, và hồng ban. Tuy nhiên, những phản ứng này có thể gây co thắt phế quản và hiếm khi là phản ứng phản vệ. Khi phản ứng dị ứng được phát hiện, nên ngừng truyền máu cho đến khi xác định mức độ nghiêm trọng của phản ứng. Phản ứng nhẹ thì đáp ứng với thuốc kháng histamine. Việc truyền máu có thể được tiếp tục khi các

biểu hiện giảm đi. Giảm lượng huyết tương truyền hoặc dùng hồng cầu rửa, tiểu cầu rửa cho bệnh nhân bị dị ứng tái phát mà không đáp ứng với thuốc kháng histamin. Các thành phần máu rửa có hiệu quả trong việc phòng ngừa các phản ứng hơn là giảm thể tích huyết tương, thì lượng hồng cầu truyền bị giảm và chất lượng của tiểu cầu có thể thay đổi. Không có bằng chứng cho thấy việc điều trị dự phòng thuốc kháng histamine sẽ ngăn ngừa được các phản ứng dị ứng.

Protein huyết tương thường là nguyên nhân gây ra phản ứng dị ứng và hiếm khi gây quá mẫn. Các phản ứng này được mô tả lần đầu tiên khi máu của người cho bình thường được truyền cho bệnh nhân thiếu IgA với anti - IgA và sau đó là những bệnh nhân thiếu haptoglobin tạo ra kháng thể haptoglobin chuyên biệt. Điều này cũng xảy ra ở những bệnh nhân có biến thể phân lớp và cùng loại, tức là những người đã được truyền máu và hình thành kháng thể. Có sự khác biệt chủng tộc về tần suất thiếu IgA và haptoglobin. Tần suất thiếu haptoglobin là 1/1.000 – 1/4.000 ở Đông Á và Đông Nam Á nhưng rất hiếm gặp ở người châu Phi, châu Âu và người châu Á ở phương Tây hoặc Đông. Mặt khác, tần suất thiếu IgA ở Châu Âu là 1/2.500 và ở Nhật Bản là 1/30.000. Phản ứng phản vệ cũng được mô tả ở những người thiếu hụt bổ thể C4 và yếu tố IX ở bệnh nhân hemophilia với chất ức chế yếu tố IX.

Phản ứng phản vệ do hóa chất ít gặp hơn và được mô tả khi dùng xanh methylene cho vào FFP để làm bất hoạt virus. Cũng có báo cáo là phản ứng phản vệ xảy ra do người cho máu dị ứng thức ăn, như đậu phộng, rồi truyền cho người nhạy cảm. Phản ứng phản vệ do hóa chất được mô tả không liên quan đến IgG hoặc IgE. *Cơ chế dị ứng độc lập* gây ra bởi các biến thể đáp ứng sinh học (BRMS), như các cytokine và chemokine viêm tích tụ trong máu lưu trữ, có thể gây phản ứng dị ứng. Việc truyền thụ động các chất này từ máu người cho bị dị ứng, trong một trường hợp dị ứng với cepholthin và trường hợp khác là đậu phộng.

Hai xét nghiệm được sử dụng để xác định phản ứng dị ứng. Tăng mức tryptase huyết thanh cho thấy dưỡng bào hoạt động và bị mất hạt trong dị ứng và trong phản ứng phản vệ thể nặng hơn. Xét nghiệm kế là đo *hoạt tính bạch cầu ái kiềm* với thuốc truyền để phát hiện phản ứng dị ứng. Trong thử nghiệm này, máu của bệnh nhân được ủ với chất nghi ngờ gây dị ứng, kiểm tra sự điều chỉnh tăng lên của các marker kích hoạt bạch cầu ái kiềm, CD63 và CD203c, bằng cách sử dụng cytometry dòng chảy.

Sự đồng miễn dịch

Kháng thể người nhận có thể được hình thành sau khi truyền hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu. Kháng thể hồng cầu làm phức tạp test phản ứng chéo, làm tăng chi phí và trì hoãn cung cấp máu. Kháng thể bạch cầu là nguyên nhân của tổn thương phổi cấp do truyền máu (TRALI). HLA và kháng thể tiểu cầu đặc hiệu ở người nhận tiểu cầu nhanh chóng tiêu hủy các tiểu cầu vừa truyền làm cho một số bệnh nhân rơi vào tình trạng nguy hiểm vì bị xuất huyết nghiêm trọng. Các yếu tố xác định sự hình thành kháng thể chưa được rõ.

Sự khác biệt kháng nguyên giữa người cho và người nhận, số lần truyền máu, khuynh hướng di truyền và tình trạng viêm tiềm tàng có thể là điều quan trọng.

Kháng thể hình thành với kháng nguyên hồng cầu không thường gặp ở đa số và ước tính xảy ra với tần suất 0,5 - 1,5% người. Những kháng thể này được hình thành trong lúc mang thai hoặc sau khi truyền hồng cầu. Khi sử dụng các phương pháp nhạy cảm để phát hiện kháng thể, thì 8,4% bệnh nhân nhận trung bình ba đơn vị hồng cầu sản sinh các đồng kháng thể. Ngược lại, những người bị các bệnh như bệnh hồng cầu hình liềm (SCD) hoặc một số thể thalassemia, có thể cần truyền máu suốt đời, thì tỷ lệ đồng kháng thể cao hơn (18 - 76%), sẽ gặp khó khăn và chậm trễ trong việc tìm được máu tương thích. Nhiều chiến lược đề ra đang được sử dụng để hạn chế tỷ lệ đồng miễn dịch hồng cầu ở những bệnh nhân này. Ngoài tương hợp nhóm máu ABO và D, tương hợp kiểu hình hồng cầu hạn chế và truyền máu người cho tương tự như máu C, E và K dẫn đến 5 - 14,5% bệnh nhân hình thành đồng kháng thể. Kháng thể C, E và K bao gồm 2/3 các kháng thể tìm thấy trong bệnh hồng cầu hình liềm. Tương hợp hồng cầu với các kháng nguyên C, E và K có thể gặp ở 7% bệnh nhân được truyền máu sản sinh ra đồng kháng thể.

Các kháng thể hình thành với kháng nguyên bạch cầu ở người (HLA) là nguyên nhân của một số phản ứng truyền máu khác nhau: run không do tán huyết (FNHTRs), tổn thương phổi cấp do truyền máu (TRALI), và bệnh mô ghép kháng vật chủ do truyền máu (TA-GVHD) (xem ở trên).

Sự đề kháng với truyền tiểu cầu ngẫu nhiên xảy ra ở 30 - 50% bệnh nhân phụ thuộc tiểu cầu. Sự đề kháng tiểu cầu qua trung gian miễn dịch chủ yếu là do các kháng thể HLA bậc I và đôi khi do kháng thể đặc hiệu kháng tiểu cầu hoặc kháng thể ABO có độ chuẩn cao. Các yếu tố không miễn dịch có thể góp phần làm giảm tiểu cầu đáng kể sau khi truyền, chẳng hạn như tiểu cầu bị bảo quản kém, nhiễm khuẩn huyết, đông máu nội mạch rải rác (DIC), và một số thuốc như amphotericin B và ciprofloxacin. Giảm bạch cầu máu người cho, tốt nhất thực hiện tại thời điểm lấy máu (nhưng cũng có thể được thực hiện trước khi truyền) sẽ làm giảm đồng miễn dịch và phản ứng bạch cầu bất lợi.

Chứng giảm tiểu cầu đồng miễn dịch sơ sinh (NAIT), mặc dù không phải là phản ứng truyền máu, mà là do đồng miễn dịch của mẹ chống lại kháng nguyên tiểu cầu được di truyền từ cha được coi là tương tự như kháng thể hồng cầu trong *bệnh huyết tán sơ sinh (HDFN)*. Trái với bệnh huyết tán sơ sinh, chứng giảm tiểu cầu đồng miễn dịch sơ sinh có thể xảy ra với lần đầu mang thai. Kháng thể IgG được truyền qua nhau đến bào thai gây hủy tiểu cầu bào thai. 80% kháng thể này chống lại kháng nguyên tiểu cầu-1a (HPA-1a). Ở châu Á, kháng nguyên HPA-1a rất hiếm và kháng nguyên HPA-4b là nguyên nhân phổ biến nhất gây chứng giảm tiểu cầu đồng miễn dịch sơ sinh. Khoảng 20% trẻ sinh ra từ mẹ có HPA-1a sẽ bị giảm tiểu cầu trầm trọng và biểu hiện lâm sàng các dấu hiệu chảy máu, chẳng hạn như chấm, ban xuất huyết, hoặc xuất huyết niêm mạc. Nguy cơ xuất huyết nội sọ là 1 - 14% trẻ bệnh nặng. Kháng thể của mẹ sẽ biến mất sau sinh 1 - 3 tuần. Chứng giảm tiểu cầu đồng miễn dịch sơ sinh có thể được điều trị trong thai bằng cách truyền tĩnh mạch IgG và dexamethasone cho mẹ; hoặc truyền tĩnh mạch IgG và / hoặc truyền tiểu cầu cho trẻ sơ sinh.

Sự điều hòa miễn dịch thông qua bạch cầu từ việc truyền máu thì chưa hiểu được và không rõ cơ chế tạo ra. Truyền máu trước khi ghép thận làm giảm khả năng loại bỏ mô ghép và có lợi cho phụ

nữ phá thai nhiều lần. Mặc dù còn nhiều bàn cãi, nhưng truyền máu được cho là giảm khả năng sống còn ở bệnh nhân bị ung thư và tăng nguy cơ nhiễm trùng cho bệnh nhân chịu phẫu thuật lớn ở bụng, tim và chỉnh hình.

Nhiễm trùng do truyền máu

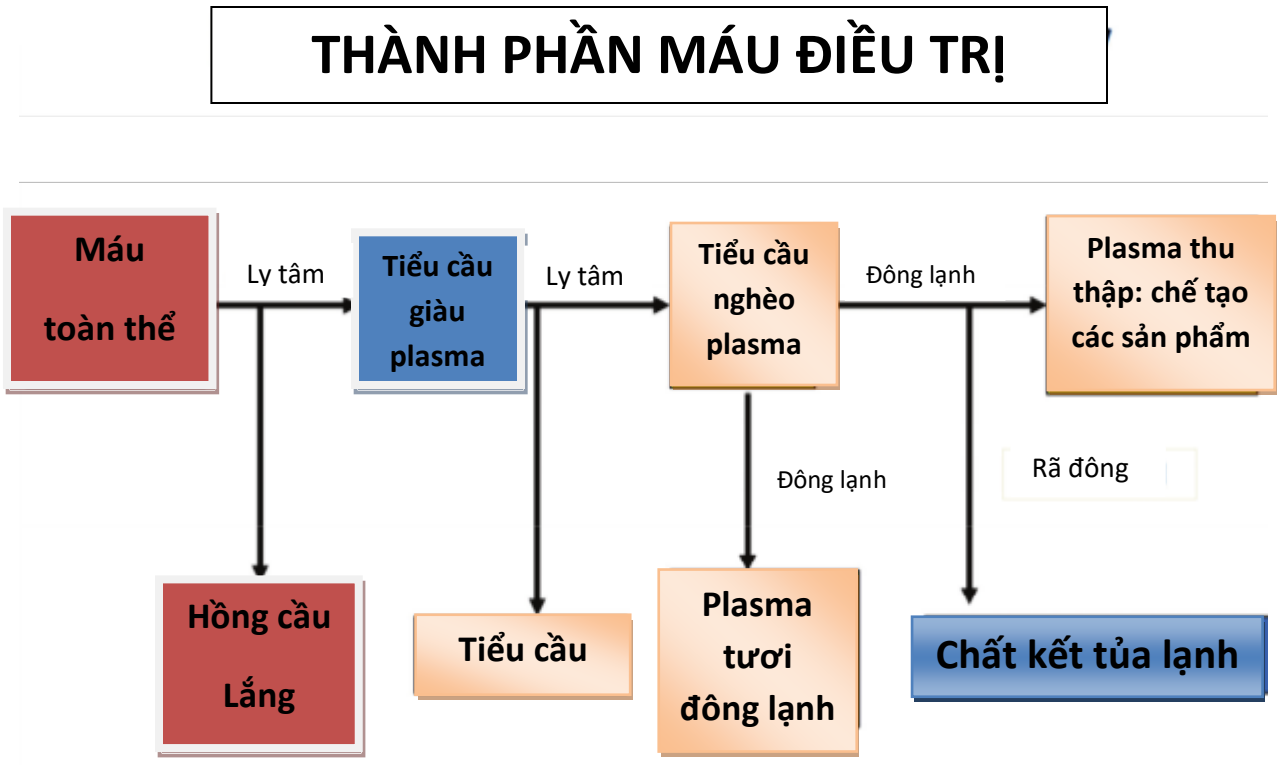
Dù đã có những tiến bộ lớn trong việc cải thiện độ an toàn trong truyền máu. Nhưng nguy cơ lây nhiễm vẫn là một mối đe dọa đối với người nhận máu và ta phải luôn cảnh giác trong thực hành truyền máu. Nguy cơ nhiễm trùng có thể thay đổi theo mùa đối với một số dòng vi khuẩn, như virus West Nile, babesiosis và Dengue; theo phân bố địa lý đối với các vi khuẩn khác như HIV, HTLV, viêm gan siêu vi và bệnh Chagas hoặc do các phương pháp lấy máu, chế biến và lưu trữ, như đa phần các ca lây nhiễm. Đã có nhiều cải tiến trong thực hành truyền máu an toàn qua xét nghiệm bệnh giang mai máu cho từ cuối những năm 1930, thu thập máu trong các túi plastic, lưu trữ máu và các thành phần máu khác trong kho lạnh, trừ tiểu cầu; cải tiến xét nghiệm của người hiến tặng và áp dụng rộng rãi các test cho máu thu thập được. Việc đáp ứng chậm đối với test viêm gan và lây truyền HIV qua máu và các sản phẩm máu dẫn đến tình trạng quá mẫn với việc truyền bệnh qua máu truyền. Tuy nhiên, tại thời điểm này, chi phí của việc áp dụng một số lượng xét nghiệm ngày càng tăng đã cân bằng, với giảm lợi ích những xét nghiệm này đã là một vấn đề.

Rõ ràng, lợi ích cần được cân bằng với rủi ro. Tối thiểu thì tổ chức Y tế Thế giới (WHO) khuyến cáo tất cả đơn vị máu phải được sàng lọc kháng thể kháng nguyên HIV-1 và HIV-2 hoặc kháng thể đơn độc, kháng nguyên bề mặt viêm gan B, kháng thể kháng nguyên viêm gan C hoặc kháng thể đơn độc và xét nghiệm bệnh giang mai (kháng thể T pallidum). Cũng nên thu thập máu từ tình nguyện viên, người không phải trả tiền cho xét nghiệm, tốt nhất là từ những người thường xuyên cho máu, là người ít có khả năng truyền bệnh. Các xét nghiệm sàng lọc khác như sốt rét, bệnh Chagas hoặc HTLV phải dựa trên chứng cứ dịch tễ tại địa phương.

Tại Hoa Kỳ đã tiến hành một số xét nghiệm sàng lọc khác nhau, tùy thuộc vào tác nhân truyền bệnh và nguy cơ lây lan. Một mẫu thử từ mỗi người cho máu được tập hợp thành từng đợt để xét nghiệm HIV 1, HIV 2, viêm gan B và axit nucleic của siêu vi viêm gan C. Xét nghiệm axit nucleic cá nhân đối với virus West Nile, một bệnh nhiễm trùng theo mùa, được kích hoạt dựa trên sự kiểm tra hồ bơi. Xét nghiệm kháng thể đặc hiệu được sử dụng cho mỗi lần cho máu là HTLV-I , HTLV- II, viêm gan B, viêm gan C, HIV-1, HIV-2 và giang mai.

Thử nghiệm kháng nguyên được sử dụng cho kháng nguyên bề mặt viêm gan B. Phơi nhiễm theo địa lý, dựa trên bệnh sử của người cho, làm trì hoãn tạm thời lấy máu người cho đối với bệnh sốt rét nhưng có thể không xác định được như trường hợp bệnh bò điên Creutzfeldt-Jacob. Xét nghiệm người cho một lần trong đời đối với T. cruzi và đôi khi là đối với kháng thể cytomegalovirus.

Hình 4-5: Sản phẩm máu để diều trị



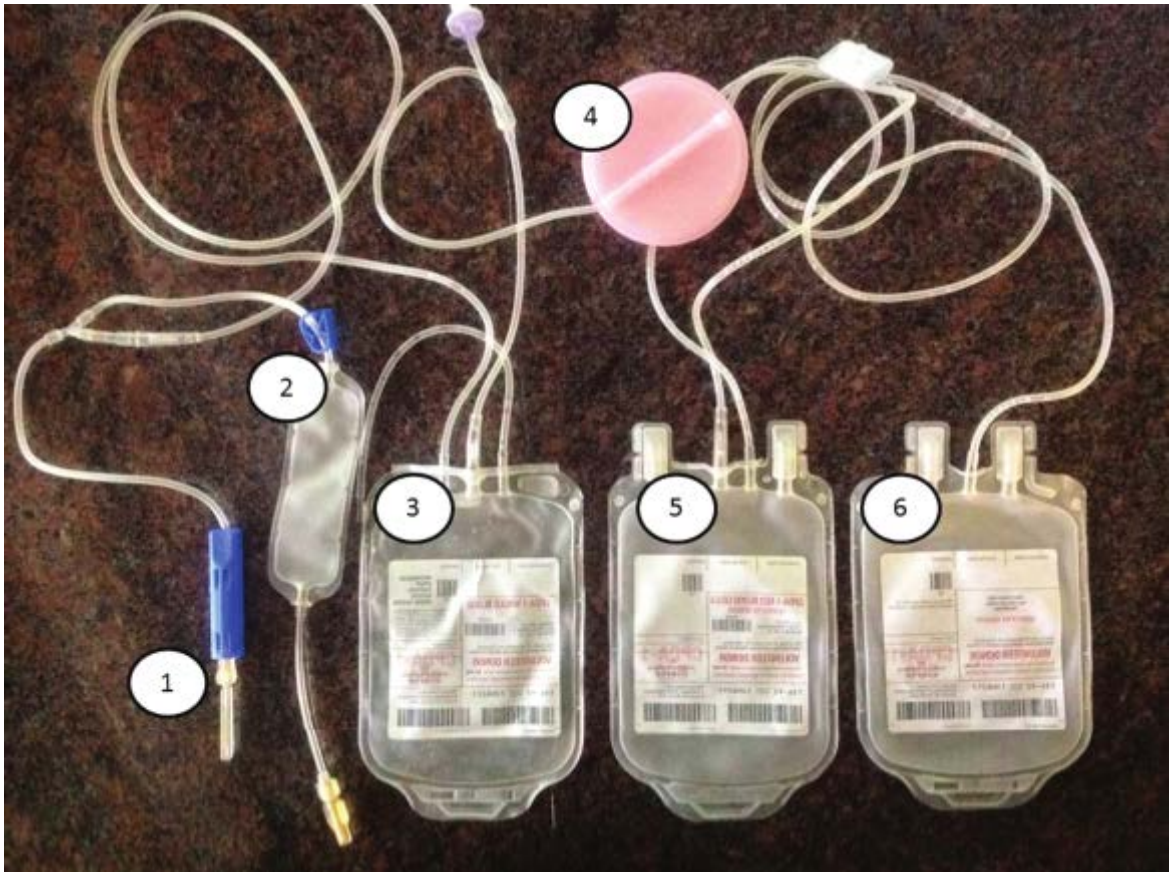
Tổng quan về quá trình tách máu

Lấy máu và truyền máu

Sử dụng kỹ thuật vô trùng, máu toàn phần được thu thập trong một hệ thống khép kín từ kim chích đến một túi đựng vô trùng có chứa chất bảo quản. Hệ thống thu thập có một số túi vệ tinh gắn sẵn, tùy thuộc vào lượng máu và các thành phần máu yêu cầu (**hình 4-1a**). Nói chung, túi chứa máu chính có dung tích 500ml với một lượng chất bảo quản phù hợp, đòi hỏi người cho máu phải cân nặng ít nhất 50kg, vì không thể thu thập hơn 10% lượng máu của người hiến tặng cùng một lúc. Hệ thống túi chứa nhỏ hơn (như 250 ml hoặc 350 ml) với lượng chất bảo quản giảm tương ứng dành cho người hiến máu có trọng lượng dưới 50kg.

Mỗi đơn vị máu toàn phần có thể được truyền hoàn toàn hoặc tách ra. Một đơn vị máu toàn phần có thể chia thành các túi hồng cầu lắng, túi tiểu cầu đậm đặc và hoặc là một đơn vị FFP hoặc chất kết tủa lạnh. Bằng cách sử dụng hệ thống thu gom thích hợp, chất kết tủa lạnh được sử dụng sau khi rã đông chậm, ly tâm và sau đó thải bỏ hoặc chế tạo các sản phẩm khác (huyết tương hồi phục).

Hình 4-1a: Hệ thống thu thập hồng cầu, plasma tươi đông lạnh hay chất kết tủa lạnh



1. Kim chích 16G
2. Túi phụ lấy 10ml máu kiểm tra bệnh truyền nhiễm
3. Túi chính lấy máu chứa chất kháng đông CPDA-1(máu toàn phần)
4. Bộ lọc bạch cầu
5. Túi vệ tinh chúa hồng cầu lắng đã lọc bạch cầu
6. Túi vệ tinh chứa plasma tươi đông lạnh đã lọc bạch cầu

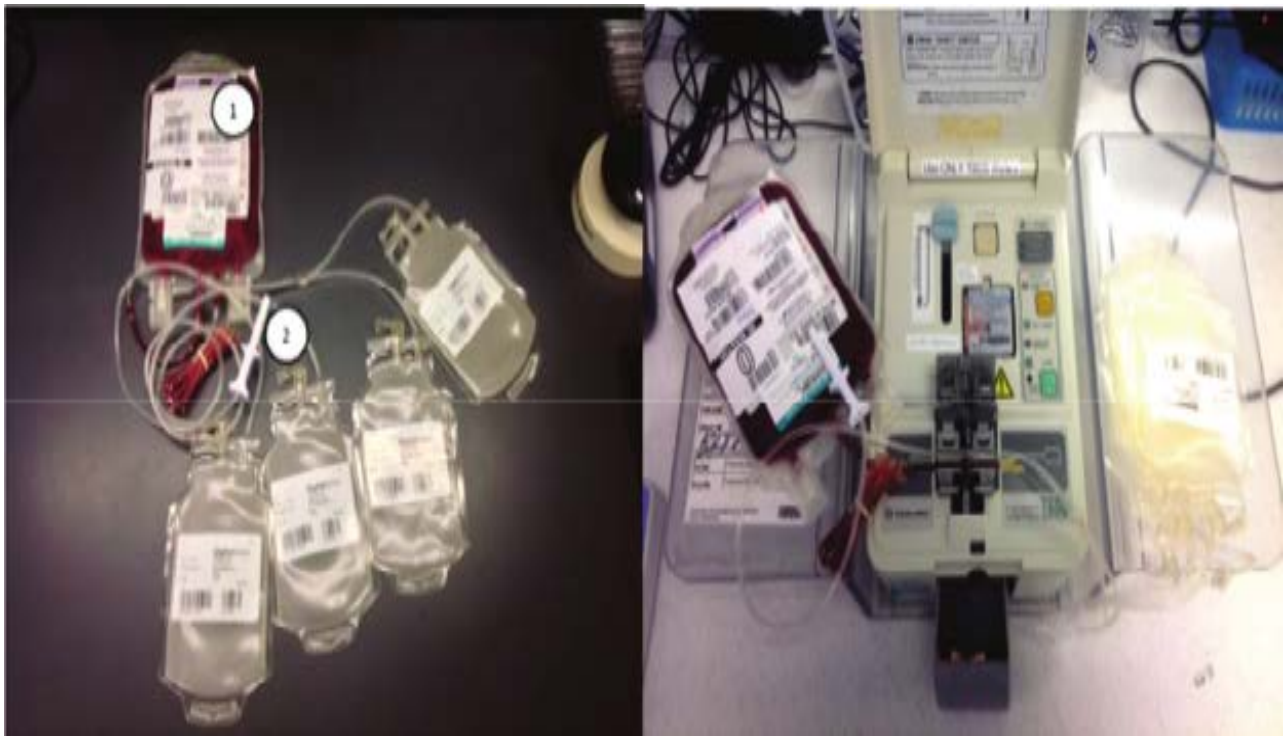
Việc sử dụng truyền máu toàn phần sẽ không được khuyến khích bởi viện huyết học truyền máu có thể tách các thành phần máu ra; khi máu trữ lạnh, tiểu cầu bị bất hoạt trong vòng 24 - 48 giờ và các yếu tố đông máu bắt đầu giảm. Sau một tuần, 50% yếu tố V và VIII bị mất trong huyết tương trữ lạnh. Hồng cầu lắng trong túi trữ (pRBCs) được treo lơ lửng trong FFP đã rã đông khi cần thiết truyền máu trao đổi.

Hồng huyết cầu

Sau khi máu toàn phần được ly tâm, lớp huyết tương giàu tiểu cầu được thu vào một túi phụ, còn hồng cầu chứa trong túi thu chính (**hình 4-5**). Các ống được niêm phong và túi hồng cầu lắng được trữ lạnh. Hồng cầu nên được lưu trữ ở 1^0C. Thời hạn sử dụng phụ thuộc vào chất bảo quản và các dung dịch thêm vào. Citrate – phosphate - dextrose (CPD) và citrate – phosphate – dextrose - dextrose (CP2D) được dùng như thuốc chống đông cho phép lưu trữ máu trong 21 ngày (70% khả năng sống sót hồng cầu ở người nhận sau 24 giờ). Citrate – phosphate – dextrose - adenine (CPDA) có thể kéo dài thời hạn sử dụng đến 35 ngày. Dung dịch adenine saline (AS) có thể làm tăng tuổi thọ lên 42 ngày. Khi chuyển phát hồng cầu nên duy trì nhiệt độ từ 1 - 10^0C. Hồng cầu chỉ nên truyền với dung dịch muối đẳng trương hoặc plasmalyte. Không nên sử dụng Lactate Ringer (LR) và dung dịch nhược trương, như Dextrose 5% và dung dịch muối 0.45% như là chất vận chuyển để truyền máu. Truyền hồng cầu phải qua một bộ lọc có kích thước tối thiểu là 170 - 200 micron.

Một lượng nhỏ hồng cầu được truyền trong tử cung hay truyền máu lập lại cho trẻ sơ sinh cũng gây ra những khó khăn đặc biệt. Vì hồng cầu được truyền thường là hồng cầu O^-, CMV âm tính và được chiếu xạ. Thông thường chỉ truyền 10 -15 ml hồng cầu. Việc nhận máu của nhiều người hiến tặng là không có lợi và cần bảo đảm vô trùng đơn vị máu mỗi khi truyền. Nhiều chiến lược đang được sử dụng. Tại các bệnh viện nhi lớn với nhiều trẻ sơ sinh cần truyền máu, người ta chia một đơn vị hồng cầu lắng thành bốn đến sáu túi máu nhỏ để truyền cho trẻ mỗi lần. Nếu chia đơn vị hồng cầu lắng vệ tinh thành các túi máu nhỏ bằng cách đâm kim (**Ảnh 4-1b**), thì máu này chỉ sử dụng trong 24 giờ. Tuy nhiên, nếu dùng một thiết bị kín vô trùng để rút máu (**Hình 4-1c**), thì các túi máu vệ tinh sẽ hết hạn cùng ngày với đơn vị hồng cầu lắng. Như vậy một đơn vị hồng cầu lắng sẽ dùng cho nhiều trẻ sơ sinh. Ở các bệnh viện khác dùng ống tiêm, rút máu từ đơn vị hồng cầu lắng được lọc qua dây truyền có bộ lọc hay vào lúc truyền máu tại khoa chăm sóc tích cực sơ sinh. Trong quá khứ, truyền máu "người cho tại giường" đã được sử dụng, nhưng bây giờ nguy cơ nhiễm trùng với kỹ thuật này thì quá cao. Tuy nhiên, ở một số nước nghèo thì cách này vẫn được sử dụng như một nguồn máu, đặc biệt trong trường hợp khẩn cấp. Máu này có nồng độ các yếu tố đông máu và tiểu cầu cao hơn.

Hình 4-1b và 4-1c: Túi máu vệ tinh dành cho trẻ sơ sinh



Hình 5-1b

1. *Túi hồng cầu lắng vệ tinh*
2. *Đầu nhọn nối với 4 túi vệ tinh*

Hình 5-1c
Thiết bị rút máu vô trùng

Truyền hồng cầu giúp tăng khả năng vận chuyển oxy ở những bệnh nhân bị thiếu máu do nhiễm trùng (sốt rét, sốt dengue) có hoặc không có suy dinh dưỡng nặng, các rối loạn hemoglobin bẩm sinh (bệnh hồng cầu hình liềm, thalassemia, các bệnh hemoglobin khác), thiếu sắt hoặc mất máu cấp tính. Nên tránh truyền máu trong những trường hợp không thật cần thiết, khi có các điều trị phù hợp khác, chẳng hạn như uống sắt vì thiếu sắt.
Dựa trên kết quả hemoglobin/hematocrit của trẻ, các dấu hiệu/triệu chứng thiếu máu và sự mất máu nhanh chóng là có chỉ định truyền máu. Nói chung, ở trẻ khỏe mạnh, mất máu cấp hơn 15 - 20% thể tích máu thì truyền máu bắt đầu. Thường thì trẻ chịu đựng được với hemoglobin (Hb) 6 – 7 g/dl. Xanh xao, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, và tình trạng tri giác là các hướng dẫn để truyền máu khi kết quả hemoglobin không đáng tin cậy. Trẻ bị bệnh tim bẩm sinh tím có thể đòi hỏi nồng độ hemoglobin cao hơn. Các nghiên cứu ở khoa chăm sóc tích cực nhi cho thấy mức hemoglobin 7 g/dl ở trẻ bệnh nặng ổn định, bao gồm trẻ em có dị tật tim không tím, thì mới cần truyền máu. Chỉ định truyền máu nên hạn chế được lặp lại ở bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết và sau các phẫu thuật tổng quát, phẫu thuật tim với kết quả tương tự. Trẻ bị tim bẩm sinh tím cần mức hemoglobin cao hơn là 9 g/dl. Trẻ thiếu máu mãn tính, như thiếu máu tán huyết do sốt rét, có thể chịu được mức Hb 4,5 – 5 g/dl hoặc thấp hơn trước khi cần truyền máu.

Mức hemoglobin cho trẻ trong khoa hồi sức sơ sinh cần truyền máu sẽ tùy thuộc vào tuổi và tình trạng lâm sàng của trẻ (cần hô hấp hỗ trợ hoặc thở máy, huyết động không ổn định và cần thuốc vận mạch, đang bị chảy máu, bất thường tim mạch). Hầu hết các hướng dẫn được dựa trên ý kiến của chuyên gia chứ không phải các nghiên cứu lâm sàng. Cần cân nhắc nguy cơ và lợi ích trước khi truyền máu.

Truyền hồng cầu rửa hay máu được làm giảm kali có thể được chỉ định ở những bệnh nhân cần chạy phổi nhân tạo (ECMO), tuần hoàn ngoài cơ thể (CPB), hoặc những trẻ có chức năng thận kém, cho đến khi giải quyết được chứng tăng kali máu của trẻ. Sử dụng dung dịch muối 0,9% rửa hồng cầu, loại bỏ các protein và chất điện giải không mong muốn. Hồng cầu rửa có thể được dùng ở trẻ bị phản ứng phản vệ hoặc phản ứng nặng không giải thích được với lần truyền máu trước. Thời hạn sử dụng của hồng cầu rửa là 24 giờ. Việc rửa hồng cầu cũng làm tổn thương hồng cầu. Khoảng 1/3 số hồng cầu bị mất trong quá trình rửa.

Sự gia tăng hemoglobin/hematocrit sau truyền máu rất khó xác định và một số phương pháp được sử dụng để biết mức tăng lên. Ba phương pháp phổ biến là:

1) Truyền 10 - 15ml hồng cầu lắng/kg trọng lượng cơ thể làm tăng 3 g/dl hemoglobin
2) Dựa vào công thức tính *lượng máu mất tối đa cho phép truyền máu* (MABL).

Lượng Hồng cầu lắng truyền = Thể tích máu toàn phần x (Hb mong muốn - Hb thực tế) / Hb túi hồng cầu lắng.

Thể tích máu toàn phần: Trẻ sơ sinh thiếu tháng: 90 – 100 ml/kg; sơ sinh đủ tháng: 80 – 90 ml/kg; 6 tháng - 2 tuổi: 80 ml/kg; > 2 tuổi: 70 ml/kg

3) Lượng hồng cầu lắng truyền = 4,8 x trọng lượng (kg) x số Hb (gm/dl) mong muốn tăng

Tiểu cầu

Trong máu toàn phần, tiểu cầu đậm đặc được tách từ huyết tương giàu tiểu cầu không được trữ dưới 20°C và được truyền trong vòng 8 giờ sau khi lấy (**Hình 4-5**). Túi chứa huyết tương giàu tiểu cầu được ly tâm và các tiểu cầu được rút qua túi thứ hai. Tiểu cầu từ nhiều nguồn (pool) có thể được thu thập tại trung tâm truyền máu huyết học, trước khi phát cho bệnh nhân. Các tiểu cầu apheresis (từ máy chiết tách tế bào) thu được từ một người hiến tặng, sẽ giới hạn phơi nhiễm với nhiều người cho, giảm khả năng xảy ra đồng miễn dịch và lây bệnh truyền nhiễm. Một đơn vị tiểu cầu pheresis có sáu đơn vị tiểu cầu đậm đặc. Bịch tiểu cầu này thường được chia thành hai ($3x\ 10^{11}$ tiểu cầu) để truyền cho trẻ em. Sự vô trùng trong khâu lấy tiểu cầu là rất quan trọng, vì có nguy cơ lây nhiễm cao. Tiểu cầu chỉ có thể được lưu trữ trong 5 ngày ở 20 - 24^0C, và chúng phải được lắc liên tục.

Việc truyền tiểu cầu dự phòng có thể được xem xét đối với trẻ sơ sinh ổn định khi số lượng tiểu cầu < 30.000 và trẻ sơ sinh non tháng không ổn định khi tiểu cầu < 50,000. Truyền tiểu cầu dự phòng ở trẻ đủ tháng dưới 4 tháng tuổi khi tiểu cầu < 20,000 và trẻ trên 4 tháng tuổi khi tiểu cầu < 10.000. Bệnh nhân phẫu thuật chương trình có nguy cơ chảy máu với tiểu cầu < 50,000 được truyền tiểu cầu dự phòng. Truyền tiểu cầu 10 - 15 ml/kg ở trẻ sơ sinh làm lượng tiểu cầu tăng 6×10^3. Phản ứng chéo và tương hợp nhóm máu ABO thường không cần thiết trước khi truyền tiểu

cầu, tuy nhiên việc truyền tiểu cầu cho những bệnh nhân có cùng nhóm ABO thì có lợi hơn. Truyền tiểu cầu mà không có kết quả cho thấy khả năng kháng trị. Tiểu cầu phù hợp HLA hoặc phù hợp chéo có thể được sử dụng trong trường hợp này. Hồng cầu có thể còn sót lại trong các đơn vị tiểu cầu, đặc biệt khi sử dụng tiểu cầu tách từ máu toàn phần.

Truyền tiểu cầu được chỉ định cho các bệnh nhân đang bị chảy máu mà tiểu cầu đếm < 50.000. Nếu bệnh nhân có bất thường về chất lượng tiểu cầu, có thể truyền tiểu cầu mà không cần làm xét nghiệm tiểu cầu đếm. Trong các tình huống đặc biệt hơn, chẳng hạn như chảy máu lan tỏa liên quan đến chạy tuần hoàn ngoài cơ thể (CPB) hoặc phổi nhân tạo (ECMO), có thể cần phải truyền tiểu cầu nếu tiểu cầu đếm < 100.000.

Tiểu cầu được truyền có tương hợp nhóm máu nhưng không cần phải làm phản ứng chéo. Càng tương hợp nhóm máu, thì thời gian tiểu cầu lưu hành trong máu bệnh nhân càng lâu. Tiểu cầu đậm đặc có thể bị "giảm thể tích" (vì loại bỏ phần lớn huyết tương) được truyền cho các bệnh nhân mà quá tải là vấn đề. Tiểu cầu có thể được "rửa" để loại bỏ bạch cầu và cytokine tích tụ trong quá trình lưu trữ cũng như các chemokine, để giảm phản ứng run không do tán huyết sau truyền (FNHTR) khi mà chưa lọc được bạch cầu trước đó. Tuy nhiên, tiểu cầu bị hao hụt đi khi rửa, và phải được truyền trong vòng 24 giờ sau rửa. Tiểu cầu phải được truyền qua bộ lọc.

Huyết tương tươi đông lạnh (FFP)

Có thể thu được *huyết tương tươi đông lạnh (FFP)* từ máu toàn phần sau khi thu lấy tiểu cầu từ huyết tương giàu tiểu cầu này (**hình 4-5**). Kế tiếp, huyết tương được trữ đông ở -18^{0}C trong vòng 8 giờ và có thể lưu trữ trong vòng một năm. Khi cần thiết phải truyền, FFP được làm ấm ở nhiệt độ 30 - 37^{0}C. Huyết tương được rã đông này được lưu trữ ở 1 - 6^{0}C trong 24 giờ. Nếu không được truyền, nó có thể được trữ đông lại và sử dụng trong ngày sau (FFP-24).

Truyền FFP để cung cấp các yếu tố đông máu cho bệnh nhân chảy máu khi PT/PTT cao gấp 1,5 lần so bình thường. Điều này cho thấy, yếu tố đông máu của bệnh nhân bị giảm dưới 30% bình thường, đây là điểm mà hiện tượng chảy máu có thể xảy ra cho dù tiểu cầu ở mức bình thường. Xét nghiệm INR, được phát triển để chuẩn hóa các test đo PT trong phòng thí nghiệm sử dụng thromboplastin mô có độ bền khác nhau, xấp xỉ khoảng này trong phạm vi lâm sàng thông thường đối với PT. Điều quan trọng là INR của chính huyết tương tươi đông lạnh là khoảng 1,2 - 1,5

Khi bệnh nhân lên chương trình phẫu thuật xâm lấn mà INR > 1,5 - 2,0, thì FFP có thể được xem xét truyền ở bệnh nhân này, hoặc khi INR > 1,5 ở bệnh nhân chảy máu trầm trọng. FFP cũng được chỉ định ở những bệnh nhân quá liều warfarin, chịu phẫu thuật lớn hoặc thủ thuật xâm lấn. Các chỉ định khác bao gồm những bệnh nhân bị ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura) đang được truyền máu hoặc trao đổi huyết tương, protein C, protein S, thiếu antithrombin (AT) với đề kháng heparin, thuốc ức chế C1 esterase hoặc thiếu yếu tố đơn lẻ khác (ngoại trừ yếu tố IX - không có hiệu quả tương đối) khi các sản phẩm không có sẵn và bệnh nhân đang chảy máu. FFP cũng có thể được sử dụng để điều trị chảy máu thứ phát do thiếu vitamin K. Không nên sử dụng FFP để tăng khối lượng tuần hoàn hoặc cho bệnh nhân bị ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn (ITP: Idiopathic thrombocytopenic purpura). FFP phải được truyền qua bộ lọc (150 - 170 micron). Liều FFP khoảng 10 – 15 ml/kg ở trẻ em.

Chất kết tủa lạnh

Chất kết tủa lạnh là nguồn chứa yếu tố VIII, fibrinogen, yếu tố von Willebrand (vWF), yếu tố XIII, và fibronectin. Chất kết tủa lạnh được kiểm soát để chứa ít nhất 80 IU yếu tố VIII và > 150mg fibrinogen trên một đơn vị đậm đặc. Sau khi rã đông FFP ở 4^{o}C, một thể tích nhỏ chất kết tủa màu trắng sữa được hình thành, cho ly tâm và loại bỏ lớp huyết tương bề mặt (bây giờ gọi là huyết tương thu lại). Nó thường được gộp lại từ nhiều đơn vị trước khi được lưu trữ. Chất kết tủa lạnh có thể được lưu trữ trong một năm ở -18^{0}C. Sau khi rã đông ở 30 - 37^{0}C, nó có thể giữ trong sáu giờ ở 20 - 24^{0}C.

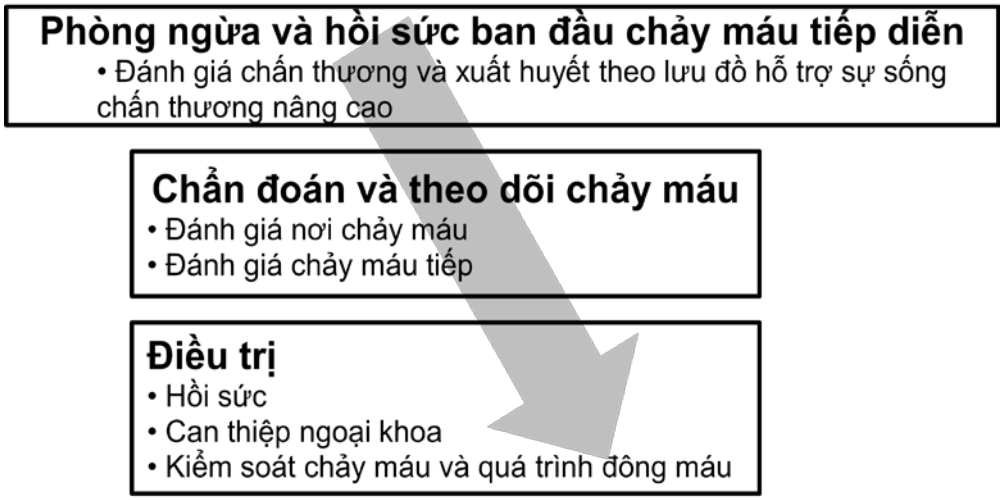
Đầu tiên chất kết tủa lạnh được xem như là nguồn của yếu tố VIII và được sử dụng cho trẻ nhỏ, người không thể dung nạp khối lượng lớn huyết tương tươi đông lạnh, nó được sử dụng trong phòng mổ như là một nguồn fibrinogen, khi không có sẵn fibrinogen đậm đặc. Lượng fibrinogen trong một đơn vị tuả lạnh tương đương với lượng fibrinogen chứa trong một đơn vị FFP mà nó được tạo ra. Chất kết tủa lạnh được chỉ định cho các cuộc mổ xâm lấn mà fibrinogen < 100 mg/dl, hoặc cho những bệnh nhân bị rối loạn chất lượng fibrinogen gây chảy máu lan tỏa hoặc trải qua một cuộc mổ dự kiến mất máu. Nó cũng có thể được sử dụng trong bệnh von Willebrand hoặc thiếu yếu tố VIII khi đang chảy máu; nó cũng có thể được sử dụng cho các bệnh nhân không đáp ứng với điều trị DDAVP hoặc các yếu tố đông máu. Chất kết tủa lạnh có thể được truyền mà không cần làm test tương hợp, mặc dù nhiều nhân viên y tế thích làm test này. Liều truyền chất kết tủa lạnh là một đơn vị/10 kg trọng lượng ở trẻ em.

Hồi sức Chảy máu cấp trong phẫu thuật và chấn thương

Chảy máu lượng lớn do chấn thương hoặc phẫu thuật cấp tính, có thể gây sốc giảm thể tích và giảm cung lượng tim, kết quả cuối cùng là giảm cung cấp oxy đến các cơ quan đích. Toan chuyển hóa, phản ứng viêm, triệu chứng giảm thể tích tuần hoàn và tụt huyết áp sẽ xảy ra. Hạ thân nhiệt thường gặp khi hồi sức cấp cứu bệnh, đặc biệt là trong các tình huống chấn thương, do phơi bày cơ thể ra môi trường, không sưởi ấm dịch truyền và rối loạn cơ chế điều nhiệt. Rối loạn đông máu cấp do sốc, giảm thể tích và pha loãng máu xảy ra sau đó. Sự kết hợp toan chuyển hóa, hạ thân nhiệt, và rối loạn đông máu tạo thành "bộ ba chết người", do đó cần phải xử trí nhanh chóng và tích cực. Việc xử trí chảy máu đầu tiên là phẫu thuật cầm máu và bù dịch.

Xử trí đầu tiên khi chảy máu (**Hình 4-6**), là đặt đường truyền dung dịch tinh thể với kim lớn, trong khi cố tránh pha loãng máu, có thể làm giảm khả năng vận chuyển oxy, cung cấp oxy và các yếu tố đông máu. Mẫu máu nên được gửi đi làm nhóm máu, xét nghiệm, và phản ứng chéo khi thời gian cho phép. Nếu bệnh nhân cần truyền máu cấp, chọn máu O^- mà không cần xét nghiệm. Nếu không có máu O^-, loại máu đặc hiệu có thể được truyền trong các tình huống tối khẩn. Phản ứng chéo nên được thực hiện đầu tiên khi có máu. *Tham khảo số liệu truyền hemoglobin/hematocrit ở trên.*

Hình 4-6: Phác đồ xử trí chảy máu cấp do chấn thương



Phác đồ chung để đánh giá và điều trị bệnh nhân chấn thương: Mỗi bước là một phần của sự liên tục, có thể được thực hiện đồng thời trong khi hồi sức.

Phác đồ truyền máu khối lượng lớn

Ở một số bệnh viện, có phác đồ truyền máu lượng lớn (MTP) và được tiến hành ngay khi có bệnh nhân chảy máu lượng lớn. Truyền máu lượng lớn đã được định nghĩa theo nhiều cách trong y văn, nhưng định nghĩa chung ở người lớn là truyền 10 đơn vị máu trong 24 giờ hoặc thay thế một thể tích máu. Trong nhi khoa, truyền máu lượng lớn là truyền máu > 40 ml/kg trong 24 giờ. Các nguyên

tắc truyền máu lượng lớn liên quan đến hoạt động bác sĩ lâm sàng. Nhóm máu và các xét nghiệm và mẫu máu thứ hai thường được yêu cầu. Truyền ngay máu O^- mà không cần làm phản ứng chéo. "Gói" truyền máu lượng lớn bao gồm các bịch hồng cầu lắng đã làm phản ứng chéo, FFP, và tiểu cầu. Đôi khi cũng bao gồm chất kết tủa lạnh. Trong một số phác đồ nhi khoa, các gói này được dựa trên trọng lượng trẻ. Ngân hàng máu phải gần khoa lâm sàng để xác định nhu cầu và cung cấp "gói" các sản phẩm máu này. Quy trình này được ngưng theo phán đoán của bác sĩ lâm sàng.
Việc truyền hồng cầu lắng, FFP và tiểu cầu theo tỷ lệ tương tự máu toàn phần để ngăn ngừa pha loãng yếu tố đông máu. Tỷ lệ lý tưởng của hồng cầu lắng và FFP còn đang tranh cãi. Tỷ lệ phổ biến từ 1 : 1 đến 1 : 2,4 đã được sử dụng và chứng minh là cải thiện kết quả trong những nghiên cứu hồi cứu ở người lớn. Dữ liệu truyền máu lượng lớn ở trẻ em thì ít hơn và cần phải nghiên cứu thêm để xác nhận trong nhóm bệnh nhân này. Calcium bị hao hụt do citrate trong túi máu trữ. Lý tưởng thì cần xét nghiệm thường quy, bao gồm khí máu, công thức máu, kali, calci, PT / PTT, fibrinogen, và thromboelastography, để hướng dẫn truyền máu.

Lọc bạch cầu

Hầu hết các thành phần máu truyền ở Hoa Kỳ đều được lọc bạch cầu. Quy luật ở Châu Âu là phải giảm bạch cầu trong sản phẩm máu truyền. Giảm bạch cầu làm giảm tỷ lệ phản ứng run không do tán huyết sau truyền máu (FNHTR), giảm truyền CMV cho bệnh nhân có nguy cơ, và đồng miễn dịch với kháng nguyên bạch cầu. Hàm lượng bạch cầu trong máu toàn phần là khoảng 10^9 trong đơn vị máu cho của người lớn. Khoảng 90% bạch cầu bị phân đoạn với hồng cầu.

Người ta đề nghị giảm bớt bạch cầu trong mỗi thành phần máu là còn < 5 x 10^6 bạch cầu. Hàm lượng bạch cầu sót lại đối với bịch tiểu cầu < 8,3 x 10^5 / đơn vị. FFP không yêu cầu giảm bạch cầu, vì hàm lượng bạch cầu còn lại thấp hơn giới hạn yêu cầu. Điều này được thực hiện chủ yếu thông qua bộ lọc và bạch cầu bị hấp thu vào bộ lọc. Việc lọc bạch cầu phải diễn ra trong một hệ thống kín có nối với bộ lọc và ống vô trùng. Tất cả các sản phẩm máu nên được lọc bạch cầu trong vòng năm ngày kể từ ngày lấy máu và trước khi lưu trữ để đảm bảo kiểm soát chất lượng và chuẩn hóa quy trình này. Có thể lọc bạch cầu ngay khi truyền các sản phẩm máu nếu có bộ lọc thích hợp, nhưng điều này có thể gây hạ huyết áp, vì máu truyền qua bộ lọc bạch cầu rất chậm. Các bộ lọc tiểu cầu không thể hoán đổi với các bộ lọc hồng cầu, do sự khác biệt trong thiết kế. Hệ thống lọc hiện đại có kích thước lỗ có < 10 micron. Tất cả các sản phẩm máu nên được truyền qua ít nhất, một bộ lọc lỗ lớn (170 - 260 micron).

Hạn chế phơi nhiễm

Điều quan trọng là hạn chế phơi nhiễm với người cho trong truyền máu nhi khoa, nếu có thể. Một chiến lược bao gồm các nguồn cho máu giới hạn rõ ràng, được cho làm các xét nghiệm tầm soát trước đó và sẵn sàng hiến máu khi bệnh nhi có nhu cầu cụ thể. Một chiến lược khác là chia một đơn vị máu người lớn thành các đơn vị vệ tinh nhỏ hơn theo cách vô trùng.

Các thành phần máu chiếu xạ

Điều quan trọng cần lưu ý rằng các sản phẩm máu đã lọc bạch cầu cũng không thể ngăn ngừa bệnh mô ghép kháng vật chủ. Các thành phần máu chiếu xạ là cần thiết. Các ứng viên cho các sản phẩm máu chiếu xạ bao gồm trẻ < 6 tháng tuổi, tất cả bệnh nhi với bệnh lý ác tính, truyền máu sơ sinh, người nhận các thành phần máu từ người cho là thân nhân bậc một, điều trị ức chế tủy, các ứng viên cho ghép tủy hoặc ghép tế bào gốc từ máu ngoại vi, và hội chứng suy giảm miễn dịch bẩm sinh. Sự chiếu xạ thêm vào chi phí cho sản phẩm máu và làm thay đổi chuyển hóa hồng cầu, gây ra mất kali nhanh chóng, tăng hemoglobin huyết tương tự do và rút ngắn đời sống của hồng cầu.

Thiếu IgA

Những bệnh nhân thiếu IgA cần cân nhắc đặc biệt khi nhận tiểu cầu; nên nhận tiểu cầu và FFP từ những người hiến tặng thiếu IgA. Vì trong thành phần tiểu cầu, huyết tương tươi đông lạnh người cho có kháng thể kháng IgA. Những bệnh nhân này có thể nhận hồng cầu rửa, nhưng hồng cầu bị đông lạnh bằng deglycerolized được ưa thích hơn bệnh nhân này.

Các thành phần máu có CMV âm tính

Một lượng nhỏ các bạch cầu đơn nhân trong máu người cho chứa virus CMV. Các thành phần máu có CMV âm tính được sử dụng cho các bệnh nhân có huyết thanh âm tính CMV, người không có khả năng miễn dịch, bao gồm trẻ < 6 tháng tuổi, những người suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc mắc phải, và các ứng viên cấy ghép tạng, ghép tủy, hoặc người nhận mô ghép CMV âm tính.

Cân nhắc về truyền máu đặc biệt: Các rối loạn di truyền cầm máu

Hỏi kỹ bệnh sử đầy đủ là nền tảng đánh giá nguy cơ chảy máu/đông máu. Một rối loạn có thể xác định từ bệnh sử gia đình. Hemophilia A (thiếu yếu tố VIII) và bệnh hemophilia B (thiếu yếu tố IX) là các rối loạn liên quan đến giới tính xảy ra ở trẻ trai của các bà mẹ mang gien đột biến. Sự di truyền nhiễm sắc thể trội xảy ra với bệnh von Willebrand. Điều quan trọng là phải chắc chắn rằng chảy máu là tự phát, kéo dài, hay sau chấn thương. Dường như chảy máu tự phát xảy ra trong các chứng rối loạn chảy máu nghiêm trọng hơn, chẳng hạn như bệnh huyết hữu hemophilia hoặc bệnh von Willebrand. Các rối loạn chảy máu nhẹ hơn như các yếu tố bị thiếu trung bình, thiếu yếu tố XI hoặc XII, có thể xuất hiện sau phẫu thuật hoặc sau chấn thương. Chảy máu do thiếu yếu tố XIII thường xảy ra 24 - 48 giờ sau mổ. Vị trí chảy máu có thể giúp xác định nguyên nhân. Xuất huyết niêm mạc, bầm tím hoặc chấm xuất huyết thường xảy ra với rối loạn tiểu cầu di truyền. Hemophilia thường gây chảy máu tự nhiên ở khớp, đặc biệt là khuỷu tay và đầu gối.

Rối loạn tiền đông máu: rối loạn tiểu cầu bẩm sinh

Tiểu cầu có thể bị bất thường về số lượng (định lượng) hoặc chức năng (định tính). Các rối loạn này có thể bẩm sinh hoặc mắc phải. Các bất thường tiểu cầu bẩm sinh rất hiếm. Bệnh von Willebrand (VWF) và không có fibrinogen máu, ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu, thường gặp hơn nhưng là bất thường các yếu tố (xem dưới) chứ không phải là bất thường tiểu cầu.

Bất thường số lượng tiểu cầu mắc phải là có lượng tiểu cầu thấp nhưng chức năng tiểu cầu bình thường, thì thường gặp hơn và do hoặc giảm sản xuất từ tủy mà nguyên nhân là nhiễm virus (HIV,

virus EB, CMV, viêm gan B), thiếu tiểu cầu tự miễn, hoặc sau truyền máu, tăng tiêu thụ tiểu cầu do tổn thương nội mạc, như sốt Rocky Mountain, bệnh viêm não mô cầu, hội chứng HELLP ở phụ nữ mang thai, hoặc trong vi tuần hoàn thận, như trong hội chứng urê tan huyết. Tiểu cầu cũng có thể bị giữ trong lá lách, mà bình thường chứa một phần ba lượng tiểu cầu.

Các bất thường tiểu cầu nội tại bao gồm hội chứng Bernard-Soulier, chứng nhược tiểu cầu Glanzmann, và các rối loạn dự trữ. Trong hội chứng Bernard-Soulier có sự vắng mặt của thụ thể bề mặt tiểu cầu GP 1b mà yếu tố von Willebrand gắn kết, ức chế sự kết hợp dưới nội mạc. Những bệnh nhân này giảm tiểu cầu nhẹ, tiểu cầu khổng lồ, và thời gian chảy máu kéo dài. Tiểu cầu không kết hợp với ristocetin. Chứng nhược tiểu cầu Glanzmann là rối loạn nhiễm sắc thể lặn, trong đó có sự vắng vị trí kết hợp tiểu cầu GP IIb - IIIa đối với fibrinogen. Bệnh nhân với chứng nhược tiểu cầu bị xuất huyết niêm mạc nghiêm trọng và xuất huyết sau phẫu thuật. Truyền tiểu cầu giúp ngừng chảy máu. Thời gian chảy máu rất dài và tiểu cầu không kết hợp với các kích thích sinh lý (ADP, collagen, epinephrine, thrombin). Rối loạn lưu trữ tiểu cầu là rối loạn bài tiết hạt tiểu cầu. Chảy máu nhẹ và bệnh nhân dễ bị bầm tím, thỉnh thoảng chảy máu niêm mạc, và chảy máu sau phẫu thuật. Tiểu cầu có thể bị thiếu lớp hạt dày đặc (giảm dự trữ ADP), các hạt alpha (thrombospondin, yếu tố V, "hội chứng tiểu cầu màu xám"), thiếu chất tổng hợp thromboxane A2 (cyclooxygenase hoặc tổng hợp thromboxan) hoặc thiếu hụt chức năng thromboxane A2 (khiếm khuyết thụ thể bề mặt màng cho thromboxan A2). Những bệnh nhân này có tiểu cầu bình thường, thời gian chảy máu kéo dài vừa phải và sự kết tập tiểu cầu thông thường do ristocetin gây ra nhưng sự kết hợp kém hoặc vắng mặt khi tiếp xúc với collagen, epinephrine và nồng độ thấp ADP.

Bảng 4-4: Rối loạn tiền đông máu: Thiếu yếu tố bẩm sinh

Các loại von Willebrand	
I	Giảm vWF (80% trường hợp)
II a	vWF bất thường có ít vWF bình thường
II b	vWF bất thường Thiếu hụt glycoprotein Ib tiểu cầu Giảm tiểu cầu
III	Thiếu vWF và yếu tố VIII
***Platelet type**	Tăng sự thiếu hụt tiểu cầu

Yếu tố von Willebrand (VWF), là phân tử multimer giúp ổn định yếu tố VIII lưu thông trong máu và liên kết các tiểu cầu với nhau và đi đến nội mạc. Rối loạn chảy máu phổ biến nhất là khi thiếu VWF. Có ba thể thiếu hụt: giảm multimer bình thường (80% trường hợp), bất thường multimers, và thiếu multimers. VWF được tổng hợp trong lớp nội mạc, như là yếu tố VIII. Chảy máu nhẹ đến trung bình có thể điều trị với desmopressin (DDAVP), giúp phóng thích VWF từ nội mạc. VWF nội mạc được phóng thích trong vòng 30 đến 60 phút. Tổng hợp VWF nội mạc cần sáu giờ. Các loại tiểu cầu VWF (IIb và loại tiểu cầu) không được điều trị bằng DDAVP bởi vì tăng VWF bất thường sẽ làm giảm số lượng tiểu cầu. Loại III VWF không được điều trị bằng DDAVP, vì thiếu VWF hoàn toàn. Các phương pháp điều trị khác bao gồm yếu tố VIII đậm đặc (Alphanate, Humate-P), huyết tương đông lạnh tươi, và chất tủa lạnh. Bề mặt niêm mạc giàu chất tiêu sợi huyết. Do đó, các thuốc kháng tiêu sợi huyết, chẳng hạn như acid epsilon aminocaproic (EACA) và acid tranexamic (mạnh hơn EACA 10 lần) là những chất bổ sung hữu ích để điều trị chảy máu niêm mạc khác. Các thuốc kháng tiêu sợi huyết chống chỉ định trong các giai đoạn tiểu máu do liên quan tới tắc nghẽn đường tiểu.

Hai chứng rối loạn đông máu thông thường nhất là bệnh hemophilia A (thiếu yếu tố VIII) và bệnh hemophilia B (bệnh Christmas hoặc thiếu yếu tố IX). Cả hai đều là rối loạn bẩm sinh liên quan đến nhiễm sắc thể X xảy ra ở 1 / 5.000 nam giới (80 - 85% là hemophilia A và 10% là hemophilia B). Hemophilia nặng (yếu tố VIII hoặc IX < 1% mức bình thường), trung bình (1-5% ở mức bình thường) hoặc nhẹ (> 5% mức bình thường). Các bệnh nhân bị hemophilia nặng chảy máu khi chấn thương nhẹ, không rõ rệt, bệnh nhân bị hemophilia trung bình chảy máu sau khi bị thương nhẹ đến trung bình, trong khi đó những bệnh nhân bị hemophilia nhẹ chảy máu sau khi chấn thương nặng hoặc phẫu thuật. Người bình thường có 100% hoặc 100 đơn vị yếu tố / ml huyết tương.

Bệnh nhân bị hemophilia nặng được điều trị dự phòng bằng truyền yếu tố đông máu đậm đặc nhằm ngăn ngừa chảy máu tự nhiên và di chứng mãn tính. Chấn thương hoặc chảy máu nhẹ đến vừa phải được điều trị với đầy đủ yếu tố sẽ làm tăng nồng độ các yếu tố huyết tương lên 40% bình thường. Đối với các trường hợp chảy máu nghiêm trọng hoặc phẫu thuật lớn, cần nâng lên đến 100% bình thường và được duy trì ở mức 80 - 100% một thời gian sau phẫu thuật. Một số bệnh nhân bị hemophilia A nhẹ bị chảy máu nhẹ đến vừa phải được điều trị với DDAVP. Các đợt chảy máu nặng không được kiểm soát bằng DDAVP. DDAVP không có ích trong điều trị hemophilia A nặng hoặc trong điều trị bất kỳ dạng hemophilia B nào. Thay thế các yếu tố trong điều trị bệnh huyết hữu thì hoặc là huyết tương đậm đặc tinh khiết cao, hoặc là các yếu tố tái tổ hợp. Mỗi đơn vị yếu tố VIII đậm đặc làm tăng nồng độ yếu tố VIII trong huyết tương tới 2% với thời gian bán hủy từ 10 đến 12 giờ. Mức tăng của yếu tố VIII trong huyết tương mong muốn được tính bằng: tăng mong muốn (U / dl) x kg thể trọng x 0,5 với liều lặp lại mỗi 12 giờ. Đối với yếu tố IX đậm đặc, mỗi đơn vị làm tăng nồng độ của yếu tố IX trong huyết tương tới 1% do sự phân bố ngoài mạch tăng lên; thời gian bán hủy của nó là 18- 24 giờ. Yếu tố IX tái tổ hợp ở trẻ thường cao hơn 1,2 - 1,4 lần người lớn do thể tích phân phối ở trẻ em cao hơn. Mức tăng nồng độ yếu tố IX mong muốn trong huyết tương được tính bằng: tăng mong muốn (U / dl) x kg thể

trọng x 1.2 với liều lặp lại mỗi 24 giờ. Lý tưởng là nên theo dõi nồng độ yếu tố trong quá trình

điều trị khi do đáp ứng của từng cá nhân và sản phẩm có thể thay đổi. Acid epsilon aminocaproic (EACA) hoặc acid tranexamic có thể tăng cầm máu niêm mạc.

Một số bệnh huyết hữu (20 - 30% hemophilia A, 1 - 4% hemophilia B) hình thành chất ức chế, nghĩa là các chất này trung hòa các đồng kháng thể thành yếu tố cô đặc. Tập hợp các bệnh nhân hemophilia B có các chất ức chế có thể bị phản ứng phản vệ. Tăng liều điều trị bằng yếu tố đậm đặc có thể điều trị thành công bệnh nhân có chất ức chế thấp. Chảy máu trong bệnh hemophilia A mà có nhiều chất ức chế được điều trị bằng cách truyền liên tục các yếu tố đậm đặc hoặc các chất như yếu tố VIIa, phức hợp prothrombin hoạt tính đậm đặc (thuốc ức chế yếu tố VIII, FEIBA). Các bệnh nhân hemophilia B đang chảy máu mà có chất ức chế có thể điều trị bằng các yếu tố tái tổ hợp VIIa hoặc phức hợp prothrombin đậm đặc (chống chỉ định ở bệnh nhân có sốc phản vệ). Sự dung nạp miễn dịch đã đạt được ở một số bệnh nhân sử dụng liều cao yếu tố đậm đặc, truyền globulin miễn dịch, ức chế miễn dịch và kết dính miễn dịch ngoài cơ thể.

Thiếu các yếu tố đông máu khác thì hiếm và có hoặc không liên quan đến chảy máu. Sự thiếu hụt fibrinogen, prothrombin, các yếu tố V, V/VIII, VII, X, XI và XIII có thể có dấu hiệu lâm sàng và di truyền theo nhiễm sắc thể lặn. Các thiếu sót này có thể biểu hiện qua việc chảy máu niêm mạc hoặc không mong muốn và đôi khi chảy máu đe doạ tính mạng trong quá trình phẫu thuật. Xét nghiệm định lượng yếu tố đặc hiệu có hoặc không thể dự đoán mức độ nghiêm trọng hoặc tần suất chảy máu lâm sàng, đặc biệt là với thiếu yếu tố VII và XI. Truyền các yếu tố đặc hiệu đậm đặc, nếu có sẵn, trong gian đoạn chảy máu hoặc khi có nguy cơ chảy máu cao (phẫu thuật) để giảm thiểu nguy cơ lây nhiễm sau truyền.

Thiếu các yếu tố XII, prekallikrein, hoặc kininogen cao phân tử, không có tác dụng lên việc cầm máu nhưng có thể bảo vệ khỏi sự hình thành huyết khối động mạch.

Rối loạn đông máu: rối loạn tăng đông bẩm sinh

Chứng huyết khối di truyền là một nhóm rối loạn, mà có nhiều khả năng hình thành hoặc cục máu đông trong tĩnh mạch hoặc động mạch. Chúng bao gồm một nhóm các đột biến có liên quan đến chất tiền đông (yếu tố V Leiden, yếu tố II, yếu tố VII), chất chống đông tự nhiên (antithrombin, protein C, protein S), các chất ức chế tiêu sợi huyết (thuốc ức chế hoạt động plasminogen-1) hoặc các đột biến khác (thiếu methylene tetrahydrofolate reductase - MMTHFR). Tất cả những thiếu sót này đều có khuynh hướng bị đông máu bất thường.

Antithrombin, một chất ức chế protease serine, ưu tiên liên kết và trung hòa các vị trí hoạt động của thrombin, Xa, IXa, XIa ức chế đông máu. Hoạt tính Antithrombin được tăng cường đáng kể (gấp 100 lần) bằng heparin. Heparin bất hoạt khi không có antithrombin (kháng heparin). Sự phóng thích cục bộ của 4 yếu tố tiểu cầu từ sự ly giải tiểu cầu kích hoạt cũng ức chế antithrombin. Thiếu antithrombin dẫn đến sự chuyển đổi thrombin không bị ức chế của fibrinogen thành fibrin và gây thuyên tắc mạch. Thiếu antithrombin (AT) đồng hợp tử là không phù hợp với cuộc sống. Thiếu antithrombin dị hợp tử, tỉ lệ 1/2.000, thường không có triệu chứng, nhưng thuyên tắc tự nhiên và xảy thai thường xuyên có thể xảy ra.

Protein C và Protein S cùng hoạt động và cần vitamin K để có tác dụng chống đông máu. Cả protein C và protein S đều được sản xuất trong gan ở dạng không hoạt động. Khi được kích hoạt,

protein C trung hòa Va và VIIIa. Protein C cũng được cho là tham gia vào việc kích hoạt tiêu sợi huyết. Protein S thúc đẩy tiến trình này. Sự thiếu hụt protein C hoặc protein S đồng hợp tử được cho là không phù hợp với cuộc sống và sự thiếu hụt dị hợp tử có khuynh hướng tạo khối thuyên tắc. Yếu tố V Leiden (8% dân da trắng) kháng với protein C hoạt hóa.

Có lẽ bệnh huyết khối di truyền phổ biến nhất, đặc biệt là người có nguồn gốc Bắc Âu, có khả năng đề kháng với protein C hoạt hóa (kháng APC) do một đột biến đơn axit amin trên yếu tố V dẫn đến chứng huyết khối tắc nghẽn tái phát vô căn, đặc biệt khi kèm các yếu tố khác, như phẫu thuật, mang thai, uống thuốc ngừa thai, hoặc bất động lâu ngày.

Các rối loạn hồng cầu đòi hỏi truyền máu lập lại

Trong *bệnh hồng cầu hình liềm (SCD)*, hai phân tử β globin của hemoglobin (có hai α và hai β globins) đều có sự thay thế acid amino acid đơn (valine cho acid glutamic). Sự thay thế này dẫn đến trùng hợp hemoglobin trên quá trình khử oxy. Hồng cầu bị mất nước và khử oxy đi qua vi tuần hoàn. Hemoglobin sau đó trùng hợp bẫy bạch cầu và tiểu cầu, phá hủy nội mạc và tắc mạch máu nhỏ. Bệnh nhân tồn tại hemoglobin bào thai thì bệnh ít nghiêm trọng hơn. Những tình huống làm bệnh hồng cầu hình liềm xấu đi như: thiếu máu nặng, đột quỵ, cơn đau ngực cấp tính và hiếm khi hội chứng tăng tán huyết.

Truyền máu mạn tính thường được sử dụng để giảm tỷ lệ mắc các biến chứng này. Tuy nhiên, các biến chứng của điều trị truyền máu mãn tính có thể xảy ra gồm: phản ứng truyền máu, nhiễm trùng do truyền máu, đồng miễn dịch hồng cầu, tán huyết chậm và thừa sắt. Tỷ lệ đồng miễn dịch hồng cầu cao (25% so với 0,5 - 5,5% trong dân số nói chung) là do sự khác biệt về chủng tộc giữa người cho và người nhận, dẫn đến sự không tương xứng giữa kháng nguyên hồng cầu người cho và người nhận, phản ứng viêm, đáp ứng miễn dịch, số lần truyền máu, và tuổi khi truyền máu đầu tiên. Nhiều chiến lược hiện đang được dùng để hạn chế hình thành kháng thể và trì hoãn tán huyết. Một số bệnh viện thì test tương hợp kiểu hình hồng cầu được sử dụng cho máu truyền hoặc vào trước mỗi lần truyền máu hoặc sau khi hình thành kháng thể hồng cầu đầu tiên. Tương hợp kháng nguyên giới hạn được thực hiện với C, E, và K. Tương hợp kháng nguyên hồng cầu mở rộng thường đòi hỏi bổ sung các chất Duffy, Kidd và MNS. Tuy nhiên, kháng thể có thể hình thành với gien tương ứng biến thể Rh và/hoặc các kháng nguyên hồng cầu không phổ biến. Sự phân bố kháng nguyên hồng cầu phụ thuộc vào dân số và ảnh hưởng đến tính đặc hiệu của đồng kháng thể. Ví dụ, ở châu Á, sự phổ biến của kháng nguyên K là thấp và đồng kháng thể anti-K không phổ biến. Để so sánh, các kháng thể MNS anti - Mi^a/Mur được tìm thấy ở 31% bệnh nhân thalassemia Trung Quốc truyền máu mạn tính với đồng kháng thể.

Phản ứng truyền máu chậm được ước tính xảy ra ở 5% bệnh nhân hồng cầu hình liềm (SCD) truyền máu. Những phản ứng này thường xảy ra từ hai ngày đến hai tuần sau khi truyền máu và có hoặc không kèm theo kháng thể có thể đo được hoặc dương tính DAT. *Hội chứng cường tán huyết* không thường gặp nhưng là một biến chứng nghiêm trọng sau khi truyền máu; hematocrit sau khi truyền máu thì thấp hơn trước khi truyền máu. Mặc dù chưa hiểu rõ, hội chứng cường tán huyết được cho là do sự tán huyết của hồng cầu tự thân, sự ức chế sản sinh hồng cầu, hoặc kích

hoạt đại thực bào.

Những người có đặc điểm tế bào hình liềm (một bất thường β globin) không gặp những biến chứng như những người bệnh hồng cầu hình liềm. Người có HbSC và $HbSb^0$ (β thalassemia

không có chuỗi beta bình thường) có thể gặp những biến chứng tương tự những người bệnh hồng cầu hình liềm. Bệnh nhân có $HbSb^+$, trong đó một số chuỗi beta bình thường được sản xuất, không gặp các biến chứng của bệnh hồng cầu hình liềm.

Truyền máu mạn tính thường là cần thiết để điều trị thể nặng của ß thalassemia, ß thalassemia thể nặng và hemoglobin E-β thalassemia (HbE-βthal). HbE-βthal là tương đối phổ biến ở một số vùng của Ấn Độ, Bangladesh, Myanmar và Đông Nam Á.

Tài liệu tham khảo

1. Roseff SD. Pediatric Transfusion, A Physician's Handbook. Amer Assn of Blood Banks; 2009.
2. Kumar R, Carcao M. Inherited abnormalities of coagulation: hemophilia, von Willebrand disease, and beyond. Pediatr Clin North Am. 2013;60:1419-41.
3. Treml A, King KE. Red blood cell alloimmunization: lessons from sickle cell disease. Transfusion. 2013;53:692-5.
4. Wong EC. Blood banking/immunohematology: special relevance to pediatric patients. Pediatr Clin North Am. 2013;60:1541-68.
5. Hirayama F. Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment. Br J Haematol. 2013;160:434-44.
6. Quinn CT. Sickle cell disease in childhood: from newborn screening through transition to adult medical care. Pediatr Clin North Am. 2013;60:1363-81.
7. Zalpuri S, Middelburg RA, Schonewille H, et al. Intensive red blood cell transfusions and risk of alloimmunization. Transfusion. 2014;54:278-84.
8. Chou ST, Jackson T, Vege S, Smith-Whitley K, Friedman DF, Westhoff CM. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. Blood. 2013;122:1062-71.
9. Sandler SG, Vassallo RR. Anaphylactic transfusion reactions. Transfusion. 2011;51:2265-6.
10. Chou ST. Transfusion therapy for sickle cell disease: a balancing act. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:439-46.
11. Fernández KS, de Alarcón PA. Development of the hematopoietic system and disorders of hematopoiesis that present during infancy and early childhood. Pediatr Clin North Am. 2013;60:1273-89.
12. Vichinsky E, Neumayr L, Trimble S, et al. Transfusion complications in thalassemia patients: a report from the Centers for Disease Control and Prevention. Transfusion. 2013;1-10.

13. Cheng CK, Lee CK, Lin CK. Clinically significant red blood cell antibodies in chronically transfused patients: a survey of Chinese thalassemia major patients and literature review. Transfusion. 2012;52:2220-4.

14. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. Blood. 2010;115:4331-6.

15. Jaffray J, Young G. Developmental hemostasis: clinical implications from the fetus to the adolescent. Pediatr Clin North Am. 2013;60:1407-17.

16. Brown CJ, Navarrete CV. Clinical relevance of the HLA system in blood transfusion. Vox Sang. 2011;101:93-105.

17. Consolini DM. Thrombocytopenia in infants and children. Pediatr Rev. 2011;32:135-49.

18. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Pre-Storage Leukocyte Reduction of Whole Blood and Blood Components Intended for Transfusion. September 2012.

19. Smith CE, Bauer AM, Pivalizza EG, Tanaka K, et al. Massive Transfusion Protocol (MTP) for Hemorrhagic Shock. ASA Committee on Blood Management. 2011.

20. Parker RI. Transfusion in critically ill children: indications, risks, and challenges. Crit Care Med. 2014;42:675-90.