

Grand Round

เกร็ดเลือดในเวชปฏิบัติทั่วไป

เผด็จศรี วัฒนานุกูล*

สีปสันต์ มหาสันทนะ*

นิภา สุวรรณเวตา**

Watananukul P, Mahasandana S, Suwanwela N. Platelet in clinical medicine. Chula Med J 1984; 28(2) : 205-213

Platelet is a very small cell but give the most important part in hemostatic mechanism; initiate the primary hemostatic plug which is a provision of procoagulant activity. Diseases created by platelet are secondary to hypofunction itself, decrease in number and even hyperfunction. Any abnormality of platelet can cause bleeding tendency and/or occlusion of small arteries.

ศรีสุดา สีตปรีชา

บรรณาธิการ

Sitprija S. editor

* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลราชวิถี

เพลทเลตเป็นเซลล์เม็ดเลือดที่ไม่มีนิวเคลียส ขนาดเล็กที่สุดในจำพวกเม็ดเลือดทั้งหลายเส้นผ่าศูนย์กลาง 2-4 ไมครอน รูปกลมแบนหรือรูปไข่ พบครั้งแรกโดยชาวฝรั่งเศสในปี ค.ศ. 1842 สร้างขึ้นโดยเมกกา-คาริโอไซท์ในไขกระดูก มีจำนวนประมาณ 150,000-400,000 ต่อ ล.บ.มม. ในกระแสเลือด มีจำนวนเพียง 65% ของจำนวนทั้งหมด อีก 35% อยู่ในม้าม

Subcellular structure จากอิเล็กตรอน ไมโครสโคป พบว่าเพลทเลตมีส่วนประกอบที่สำคัญ คือ

1. Surface membrane เป็น glyco-protein หรือ acid mucopolysaccharides
2. Microtubules เป็นเส้นยาว ๆ รอบเซลล์ใกล้ membrane ทำหน้าที่ยึดโครงร่างของเพลทเลตไว้
3. Surface connecting system เป็นส่วนของ membrane ที่ยื่นเข้าไปในเซลล์ติดต่อกันระหว่างภายในและภายนอกเซลล์
4. Mitochondria เป็น organelle เล็กๆ รูปกลมหรือรี ทำหน้าที่ให้พลังงานสำหรับเมตาบอลิซึมของเพลทเลต
5. Glycogen particles เป็นจุดดำเล็กๆ กระจายทั่วไปในเซลล์ ทำหน้าที่เหมือน glycogen ในเซลล์อื่น ๆ คือมี glycolysis และ

เป็น metabolic pathway ที่สำคัญซึ่งให้พลังงานเก็บไว้ในรูปของ Adenosine triphosphate

6. Granules ในเพลทเลตนั้นมี 2 ชนิด คือ Dense และ α - granules ซึ่งเก็บสารสำคัญหลายอย่าง และจะปล่อยสารเหล่านั้นออกมาเมื่อเพลทเลตมี aggregation สารที่ปล่อยออกมาจาก Dense granules คือ Adenosine diphosphate (ADP), Ca^{++} และ 5 hydroxy-tryptanine (5-HT) สารที่ปล่อยออกมาจาก α -granules คือ vascular permeability factor, antiplasmin, antiheparin, antibacterial factor, chemotactic factor, cell growth factor และ β -thromboglobulin

หน้าที่ เพลทเลตทำหน้าที่ที่สำคัญตามลำดับต่อไปนี้ คือ

1. Hemostasis
 2. Participation in coagulation
 3. Storage และ Transportation อาหารไปเลี้ยง endothelial cell ของหลอดเลือด
 4. Phagocytosis
 5. สร้างสารต่าง ๆ จาก Dense และ α -Granules
 6. สร้าง Prostaglandins
- หน้าที่ที่สำคัญที่สุดของเพลทเลต คือ Hemostasis เป็นกลไกการห้ามเลือด ทำให้

เลือดหยุดในเวลาจำกัดเมื่อมีเลือดออก และ
ให้เลือดไหลวนเวียนภายในวงจรปิดของเส้น
เลือดได้โดยไม่เกิดการอุดตัน กลไกที่ต้องการ
ปัจจัยต่าง ๆ ตามขั้นตอนดังนี้ คือ

1. Platelet adhesion to exposed collagen คือ เพลทเลตจะมาจับเกาะติดกับ collagen fibre ของเส้นเลือดเมื่อมีการฉีกขาดของผนังหลอดเลือด
2. Platelet aggregation คือเพลทเลตจะจับประสานกันเอง
3. Release reaction of platelet หลังจากเกิด aggregation แล้ว เพลทเลตจะปล่อยสารต่าง ๆ ออกมาจาก granule ที่สำคัญ คือ ADP, 5-HT, Thromboxane เป็นต้น สารเหล่านี้จะช่วยส่งเสริมให้เพลทเลตจับกลุ่มกันแน่นมากขึ้นเป็น irreversible aggregation
4. Fibrin formation โดยอาศัย Thrombin เปลี่ยน fibrinogen เป็น fibrin มาช่วยประสานทำให้เกิด fibrin clot ขึ้น
5. Clot retraction เกิดจากพลังงานของ Adenosine triphosphate ทำให้ Thrombosthenin และ fibrin clot หดตัวอุดรอยรั่วของเส้นเลือด

การทดสอบหน้าที่ การทดสอบหน้าที่ของเพลทเลตนั้นมีความจำเป็นมากในผู้ป่วยที่มักมีปัญหาเลือดออกผิดปกติ เช่น พรายัย

จุดเลือดหรือจ้ำเลือด เลือดกำเดาออก เลือดออกตามไรฟัน การทดสอบนี้มีอยู่หลายทางคือ

1. การนับจำนวนเพลทเลตในกระแสเลือด ปกติจะมีจำนวน 150,000-400,000 ต่อล.บ.มม.
2. การตรวจ Bleeding time ปกติจะไม่เกิน 7 นาที
3. Tourniquet test ปกติจะพบจุดเลือดไม่เกิน 10 จุดใน 1 ตารางนิ้ว
4. การดูเพลทเลตในสเมียร์ พอจะบอกถึงจำนวนของเพลทเลตได้ว่ามีเพียงพอหรือไม่ และอาจจะบอกถึงคุณภาพผิดปกติหรือไม่ในบางโรค เช่น Acquired platelet dysfunction associated with eosinophilia
5. Clot retraction เป็นการตรวจคุณภาพของเพลทเลตอีกอย่างหนึ่ง
6. การศึกษาเกี่ยวกับอัตราการเกิดของเพลทเลตโดยดูการสร้างของ megakaryocyte ว่าผิดปกติหรือไม่
7. ศึกษาเกี่ยวกับอายุของเพลทเลต (platelet survival)
8. Platelet adhesion และ aggregation test ซึ่งเป็นการตรวจคุณสมบัติของเพลทเลตโดยเฉพาะ

9. Platelet released function เช่น PF_3 , Thromboxane B_2 , B-thromboglobulin, Prostacyclin เป็นต้น

พยาธิสภาพจากการที่เกล็ดเลือดทำหน้าที่มากขึ้น เนื่องจากเกล็ดเลือดเป็นเซลล์ที่หลั่งสารต่าง ๆ ออกมามากหลังจาก aggregation สารเหล่านี้มีทั้งคุณสมบัติ ทำให้เกิด Hemostasis เลือดหยุดไหล เช่น ADP, vascular permeability factor, antiheparin เป็นต้น แต่ถ้าเกล็ดเลือดเกิดมี aggregation มากเกินไปจากสารเหล่านี้ก็จะทำให้เกิดโทษ คือ หลอดเลือดอุดตัน และสารบางอย่าง เช่น 5-HT ถ้าหลั่งออกมามากจะทำให้เกิด migraine จากเหตุดังกล่าวจะพบโรคดังต่อไปนี้

1. Atherosclerosis
2. Cerebrovascular disease โดยเฉพาะ Transient ischemic attack
3. Coronary heart disease
4. Migraine
5. Microvascular disease
6. Hemodialysis—shunt clot
7. Foreign surfaces exposed to blood
 - Extracorporeal circulation
 - Organ transplantation

— Prosthetic heart valve

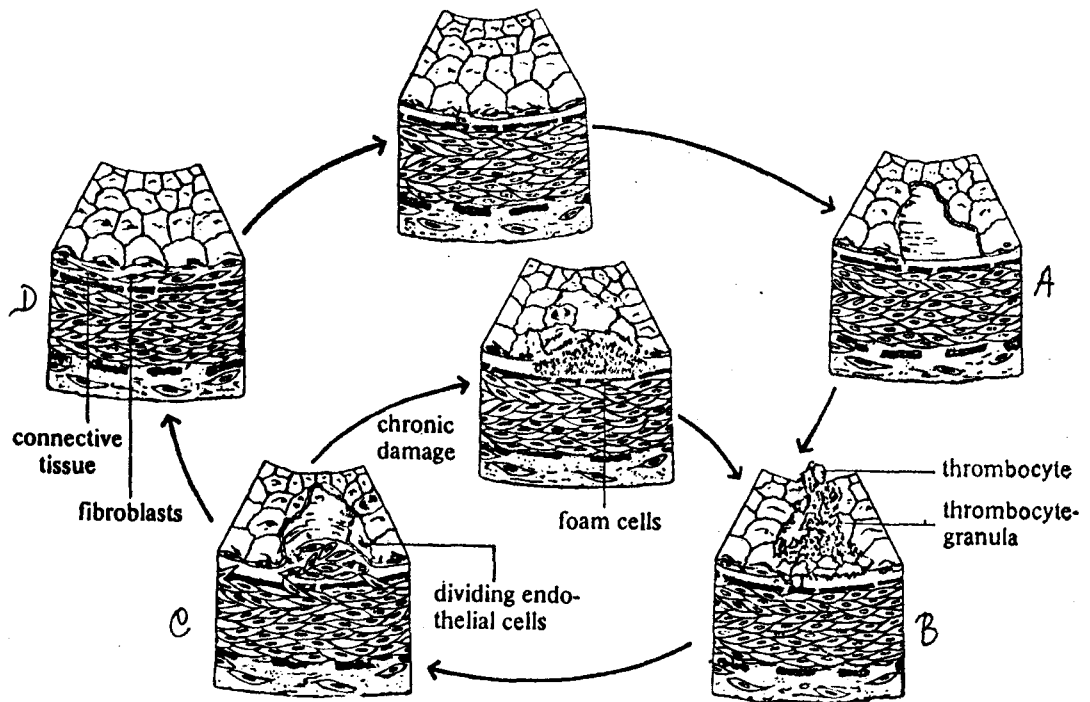
— Arterial graft

8. Venous thrombosis

9. Eclampsia

สำหรับปัญหาของข้อ 6 และ 7 นั้นมี foreign surface เกิดขึ้นในร่างกาย เกล็ดเลือดต้องถูก activate และทำให้เกิด aggregation ได้ทันทีทำให้มีการอุดตันขึ้น ส่วน venous thrombosis นั้นทาง coagulation factor มีส่วนสำคัญในการทำให้เกิดขึ้นมากกว่าเกล็ดเลือดสำหรับโรคอื่น ๆ นั้นเกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดจากเกล็ดเลือดทროมโบหรือไวท์ทროมโบมากกว่า ซึ่งถ้าเกิดขึ้นซ้ำ ๆ ในหลอดเลือดเดียวกันอาจเป็นต้นเหตุของ atherosclerosis ได้

ภายหลังปี ค.ศ. 1966 มีการศึกษาและทราบว่าเกล็ดเลือดเป็นตัวการสำคัญในการทำให้เกิด atherosclerosis มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับ culture fibroblasts และ arterial smooth muscle cells ว่าถ้าขาดเกล็ดเลือดใน culture media จะทำให้เซลล์เหล่านี้ไม่เจริญเติบโต เพราะเกล็ดเลือดจะให้สารสำคัญในการกระตุ้นการเจริญเติบโตและการแบ่งตัวของเซลล์ ได้มีการทดลองในสัตว์โดยตั้งต้นให้ endothelial cells ของหลอดเลือดแดงมี injury ด้วยการใส่ balloon catheter หรือ indwelling catheter จะเกิดมีการเปลี่ยนแปลงขึ้นดังแสดงในภาพที่ 1



ภาพที่ 1 การเกิด arteriosclerosis : endothelial lesion-thrombocyte adhesion-proliferation of smooth muscle cells-fat deposition

เมื่อเกิด injury ต่อ endothelial cells จะทำให้เกิด desquamation (A) ซึ่งนำไปสู่ platelet adhesion, aggregation และ release (B) ตามด้วย smooth muscle cell proliferation และ connective tissue formation (C) ถ้า injury นั้นเป็นเพียงครั้งเดียว การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นก็จะค่อย ๆ หายไปในที่สุด (D) แต่ถ้า injury นั้นเกิดขึ้นซ้ำ ๆ ก็จะมี lipid มาสะสมอยู่ในชั้นที่มี smooth muscle cell proliferation บางครั้งอาจมี calcification ซึ่งเป็นลักษณะการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด

อย่างถาวร ซึ่งจะนำไปสู่โรคแทรกซ้อนภายหลัง เช่น thromboembolism หรือ infarction

สาเหตุการเปลี่ยนแปลงของ endothelial cells ดังที่กล่าวมาแล้วนั้น นอกจาก mechanical injury แล้วยังพบได้ใน

1. Biochemical trauma เช่น ให้ อาหารที่มี homocystine มาก ๆ ในลิง เป็น เวลาอย่างน้อย 3 เดือน
2. การให้อาหารที่มี cholesterol สูงใน ลิง ในระยะเวลา 9-18 เดือน
3. Immune injury

4. พวกที่มี shear stress ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงนาน ๆ

หลักฐานที่สนับสนุนความสำคัญของเพลทเลตต่อการเกิดพยาธิสภาพของผนังหลอดเลือด คือการให้ dipyridamole หรือ platelet antiserum จะไม่มี smooth muscle cell proliferation เกิดขึ้นเลย เพราะ platelet aggregation จะไม่เกิดขึ้นหรือเกิดขึ้นน้อยกว่าปกติ ด้วยเหตุผลดังกล่าวในผู้สูงอายุที่มี atherosclerosis อยู่แล้วและเสี่ยงต่อการเกิดการอุดตันของหลอดเลือดในสมองหรือกล้ามเนื้อหัวใจตาย แพทย์จึงนิยมใช้ยาพวก platelet suppressant เป็นประจำ เช่นยา aspirin, dipyridamole, sulfinpyrazone

พยาธิสภาพจากการที่เพลทเลตทำหน้าที่น้อยลง ปัญหาเรื่องเลือดออกง่าย ซึ่งอาจจะเกิดจากจำนวนเพลทเลตต่ำหรือเพลทเลตจำนวน

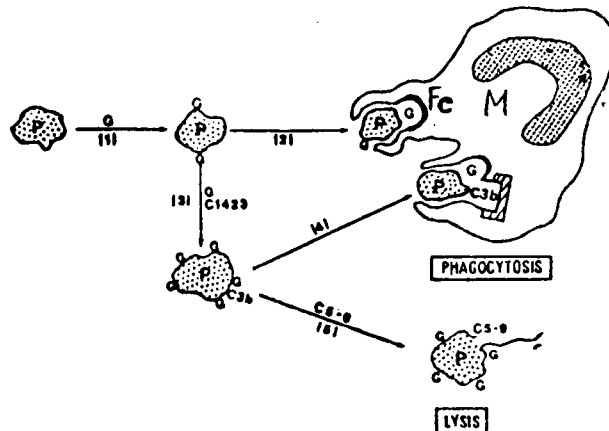
ปกติแต่คุณภาพในการห้ามเลือดน้อยลง

การลดปริมาณของเพลทเลต สาเหตุของเพลทเลตต่ำนั้นมีหลายประการ แต่สาเหตุที่สำคัญและพบได้ค่อนข้างบ่อย คือ Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)

ITP เป็นโรคซึ่งมีเพลทเลตต่ำจาก circulating antiplatelet antibody ทำให้มีการทำลายเพลทเลตมากขึ้นโดย macrophage ใน reticuloendothelial system โรคนี้พบในหญิงมากกว่าชายในอัตราส่วน 3-4 : 1 อายุระหว่าง 20-40 ปี กลไกการทำลายของเพลทเลตนั้นแสดงเป็นขั้นตอนดังในภาพที่ 2

การทำลายของเพลทเลตใน ITP เป็นผลมาจาก

1. binding ของ antiplatelet antibody ต่อ platelet associated antigen ซึ่งอาจจะมี complement ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้



ภาพที่ 2 กลไกการทำลายเพลทเลต P = Platelet, G = IgG antibody, M = macrophage

2. platelet phagocytosis ที่ Fc receptor โดย macrophage โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ม้าม

3. เมื่อมี IgG binding มากขึ้นจะเกิด IgG doublet คือมี IgG 2 โมเลกุลติดอยู่ที่ antigen site ใกล้เคียงกันทำให้มี complement activation จะทำให้มี fixation ของ C_{3b} ที่ platelet surface และเกิด phagocytosis ที่ Fc และ C_{3b} receptor sites

4. ในรายที่รุนแรงจะมี lysis ของ platelet โดย complement ได้

เนื่องจากเกล็ดเลือดถูกทำลายมาก ร่างกายจึงปรับให้การสร้างเกล็ดเลือดมากกว่าปกติ 1.9—8.8 เท่า (เฉลี่ย 4.9)

อาการเลือดออกที่ผู้ป่วยมาหาแพทย์นั้นก็คือ พรายยา จำเลือด เลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาออก บ่อยครั้งที่มาด้วยเรื่องประจำเดือนออกมากกว่าปกติ ในรายที่รุนแรงอาจจะมีเลือดออกทางเดินอาหาร บัสสาวะเป็นเลือด เลือดออกในตา และที่รุนแรงก็คือมีเลือดออกในสมอง

การรักษา ให้สเตียรอยด์ Prednisolone 1—2 มก./1 กก. ของน้ำหนักตัว ถ้าอาการไม่ดีขึ้นทำการตัดม้ามออก และหลังจากนั้นให้สเตียรอยด์หรือเปลี่ยนเป็น immunosuppressant อย่างอื่น

จากการติดตามผู้ป่วย ITP 9 รายที่ตัดม้ามออก พบว่า ก่อนตัดม้ามจำนวนเกล็ดเลือด 12,000—19,000/ลบ.มม. หลังตัดม้ามออก 1—10 วัน (เฉลี่ย 3.8 วัน) จำนวนเกล็ดเลือดมากกว่า 100,000/ลบ.มม. และจะมีจำนวนปกติภายใน 5—30 วัน (เฉลี่ย 10.2 วัน)

เนื่องจาก ITP เป็นโรคซึ่งพบได้ในวัยเจริญพันธุ์และมักพบในผู้ป่วยหญิง จึงทำให้เกิดปัญหาซับซ้อนในหญิงที่เป็น ITP และตั้งครรภ์ เช่น แท้งบุตรมากกว่าปกติ รกคลอดตัวก่อนกำหนด ภาวะพิษแห่งครรภ์มากขึ้น มารดาตกเลือดหลังคลอดมากกว่าปกติ อัตราตายของทารกเพิ่มขึ้น จากการรวบรวมรายงานมารดาทั้งหมด 933 ราย พบว่ามารดาตกเลือดมากหลังคลอด 49.3% อัตราตายของมารดา 0.8% ส่วนเด็กมีอาการเลือดออกเนื่องจากเกล็ดเลือดต่ำ 284 ราย และ 129 รายถึงแก่กรรม

การลดคุณภาพของเกล็ดเลือด พบได้ทั้งตั้งแต่กำเนิดและเกิดขึ้นในภายหลัง ส่วนมากที่พบบ่อยก็คือผลจากยาหรือสารเคมี และโรคบางอย่าง

โรคที่เป็นมาแต่กำเนิด

1. มีการผิดปกติของเกล็ดเลือดเมมเบรน มีอยู่ 2 ชนิดคือ

1.1 Glanzman's thrombasthenia

มี membrane glycoprotein II b และ III a ลดลง จึงทำให้ aggregation ได้น้อยกว่าปกติ ส่วนมากผู้ป่วยพวกนี้อาจมีอาการเลือดออกเล็กน้อยหรือไม่มีอาการเลือดออกก็ได้ โรคนี้ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive

1.2 Bernard - Soulier disease

มี membrane glycoprotein I b และ I s ลดลง ขนาดของเกล็ดเลือดใหญ่ขึ้น บางตัวมีเส้นผ่าศูนย์กลางถึง 20 ไมครอน มีแกรนูลหยาบ และมี vacuole อาการเลือดออกอาจปรากฏตั้งแต่หลังคลอด บางรายอาจรุนแรงถึงชีวิต โรคนี้ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive

2. มีการผิดปกติในการหลั่งสารของเกล็ดเลือด ซึ่งมีสาเหตุใหญ่ ๆ 2 จำพวกด้วยกัน คือ

2.1 Storage pool deficiency เช่น

ขาด dense granule หรือ α -granule หรือขาดทั้งสองอย่าง ทำให้สารที่จะหลั่งจาก granule ดังกล่าวลดลง เป็นผลให้ aggregation น้อยกว่าปกติ

2.2 Primary defect in platelet secretion

คือมีความผิดปกติที่การหลั่งสารโดยตรง เช่น cyclo-oxygenase deficiency, defect in mobilization of thromboxane A_2 และ calcium เป็นต้น ความผิดปกตินี้อาจจะพบร่วมกับการขาด factor VIII หรือ von Willebrand's disease ก็ได้

โรคที่เกิดขึ้นภายหลัง

มีสาเหตุหลายประการที่ทำให้คุณสมบัติของเกล็ดเลือดผิดปกติ อาจจะมีผลต่อเมมเบรนเพิ่ม cyclic AMP, contraction ลดลง การสร้างสารต่าง ๆ น้อยลง หรือหน้าที่ทาง aggregation น้อยกว่าปกติ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการเลือดออกได้ง่าย

สรุป เกล็ดเลือดเป็นเม็ดเลือดที่มีบทบาทสำคัญในการห้ามเลือด มีพยาธิสภาพหลายอย่างเกิดจากการผิดปกติของเกล็ดเลือดในแง่ปริมาณหรือคุณภาพ มีอาการเลือดออกง่ายหรือมี อาการหลอดเลือดอุดตันขึ้น การได้ศึกษากลไกของหน้าที่ของเกล็ดเลือดจะมีส่วนช่วยในการบำบัดและการป้องกันพยาธิสภาพเหล่านั้นได้.

อ้างอิง

1. French JE : Blood platelets : morphological studies on their properties and life cycle. Br J Hematol 1967 ; 13 : 595
2. Behnke O : Electronmicroscopic observations on the membrane systems of the rat blood platelet. Anat Rec 1967 ; 158 : 121
3. Born GVR : Platelet function and thrombosis. Adv Exp med Biol 1972 ; 34 : 6
4. Karpatkin S : Autoimmune thrombocytopenic purpura. Blood 1980 ; 56 : 329
5. McMillian R, Toni P, Mason D : The demonstration of antibody binding to platelet-associated antigens in patients with immune thrombocytopenic purpura. Blood 1980 ; 56 : 993.
6. Branchog I, Kutti S, Weinfeld A : Platelet survival and platelet production on ITP. Br J Hematol 1974 ; 27 : 127
7. Alan T Norden, Jacques P caen : The different glucoproteins adnormalities in thrombosthenic and Bernard-Soulier Platelets. Seminar in Haemat 1979 ; 16 : 235
8. Dowling SV, Muntz RH, D'Seuza S, Ekert H : Platelet release abnormality associated with a variant of von Willebrand's disease. Blood 1976 ; 47 : 265
9. Rajah SM, Penny A : Aspirin and bleeding time. Lancet 1978 ; 2 : 1104
10. Moncada S, Korbut R : Dipyridamole and other phosphodiesterases inhibitors act as antithrombotic agents by potentiating endogenous prostacyclin. Lancet 1978 ; 1 : 1286