

บทความพิเศษ

Acquired Disorders of Platelet Function (Part I)

วีระศักดิ์ นาวารวงศ์

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

เกร็ดเลือดมีบทบาทสำคัญมากในระบบการห้ามเลือด (hemostasis) ความบกพร่องในหน้าที่ของเกร็ดเลือดจะนำไปสู่ปัญหาเลือดออกผิดปกติหรือการเกิดการอุดตันของหลอดเลือด (thrombotic disorders) ได้ ความบกพร่องของเกร็ดเลือดอาจเป็นมาแต่กำเนิด (inherited) หรือเกิดขึ้นภายหลัง (acquired) ก็ได้ ซึ่งสาเหตุหลังพบได้บ่อยกว่า แสดงว่าเกร็ดเลือดมีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงของสิ่งแวดล้อมที่เกิดขึ้นภายนอกเกร็ดเลือด รวมทั้งความบกพร่องต่างๆ ภายในตัวเกร็ดเลือดเองจากความผิดปกติที่เซลล์ตั้งต้นสร้างเกร็ดเลือด การทำหน้าที่ของเกร็ดเลือดที่เปลี่ยนแปลงไปใน acquired disorders เกิดจากสาเหตุต่างๆ มากมาย สำหรับสาเหตุความบกพร่องของกลไกในระดับโมเลกุล (molecular mechanism) นั้นไม่สามารถระบุได้ชัดเจนเหมือนในกลุ่ม inherited disorders of platelet function ส่วนใหญ่ของความบกพร่องในกลไกเหล่านี้ยังไม่ทราบชัดเจน บางครั้งความผิดปกติอาจเกิดจากหลายๆ กลไกรวมๆ กัน ในบางกรณีอาจไม่สามารถระบุได้ชัดว่าความผิดปกติอยู่ที่ตัวเกร็ดเลือดเองหรือเกิดจากความผิดปกติด้านสารนำภายในร่างกายหรือด้านหลอดเลือด (humoral or vascular abnormality) ที่มีผลยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือด

สำหรับแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยที่มีปัญหาความบกพร่องในหน้าที่ของเกร็ดเลือดแบบ acquired นั้น ควรจะบอกได้รับต้นฉบับ 14 พฤศจิกายน 2548 ให้ลงตีพิมพ์ 31 มกราคม 2549 ต้องการสำเนาต้นฉบับกรุณาติดต่อ นพ.วีระศักดิ์ นาวารวงศ์ หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50002

ได้ว่าความผิดปกติในหน้าที่ของเกร็ดเลือดเหล่านี้จะมีความสำคัญทางคลินิกหรือไม่? ทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติอย่างรุนแรงซึ่งคุกคามต่อชีวิตผู้ป่วยหรือไม่? อย่างไรก็ดี ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในหน้าที่ของเกร็ดเลือดที่เหมือนๆ กัน ความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติอาจจะมีมากหรือน้อยต่างกันได้ จึงเป็นการยากสำหรับแพทย์ที่ดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ ยกตัวอย่างให้เห็นชัดจาก ความแตกต่างกันในปัญหาเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องในหน้าที่ของเกร็ดเลือดที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม เช่น Bernard-Soulier syndrome ซึ่งมีความผิดปกติหรือขาด glycoprotein Ib-IX-V (GPIb-IX-V) ทำให้เกร็ดเลือดไม่สามารถมี adhesion ได้ และ Glanzmann thrombasthenia ที่มีความผิดปกติหรือขาด GP IIb-IIIa ทำให้เกร็ดเลือดไม่สามารถมี aggregation ได้¹³ แม้ทั้งสองโรคจะมีความบกพร่องอย่างมากในการเกิด platelet thrombus แต่ในทางคลินิกความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติจะมีความแตกต่างกันอย่างมาก ซึ่งจะมีตั้งแต่อาการไม่รุนแรงจนกระทั่งอาการรุนแรงถึงแก่ชีวิต แม้ในระหว่างผู้ป่วยโรคเดียวกันที่มี mutation แบบเดียวกัน ก็ยังมีปัญหาเลือดออกผิดปกติที่มีความรุนแรงต่างกัน ปรากฏการณ์ต่างๆ เหล่านี้แสดงให้เห็นว่าระบบกลไกการห้ามเลือดนั้นมีความสลับซับซ้อนและมีมากเกินไป (redundancy) รวมทั้งสภาพทางพันธุกรรมและสภาพแวดล้อมที่มักจะมีการเปลี่ยนแปลงได้เสมอที่จะส่งผลต่ออาการและอาการแสดงของผู้ป่วย สำหรับเกร็ดเลือดมีบทบาทต่อกลไกการห้ามเลือดในขอบเขตความปลอดภัย

(safety margin) ที่ค่อนข้างกว้างมาก จะเห็นได้จากการที่ผู้ป่วยจะมีเลือดออกเกิดเอง (spontaneous) ก็ต่อเมื่อระดับเกร็ดเลือดต่ำกว่ามากกว่า 10,000/ μ L หรือต่ำกว่าร้อยละ 5 ของระดับเกร็ดเลือดปกติ⁴

Acquired platelet dysfunction นั้นแม้จะพบได้บ่อย แต่อุบัติการณ์การเกิดเลือดออกผิดปกติพบน้อยกว่า และมีความรุนแรงน้อยกว่าในกลุ่ม inherited การทำนายการเกิดปัญหาเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยเหล่านี้ทำได้ยากกว่า โดยทั่วไปปัญหาเลือดออกผิดปกติจะเกิดก็ต่อเมื่อผู้ป่วยได้รับบาดเจ็บหรือเข้ารับการผ่าตัด หรือมีความบกพร่องในกลไกการห้ามเลือดอื่น ๆ ร่วมด้วย ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ได้มีประวัติเลือดออกผิดปกติมาก่อนในอดีต ก็ยังเป็นอาการที่ช่วยทำนายความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติในอนาคต ทั้งนี้เนื่องจากใน acquired platelet dysfunction ความผิดปกติในหน้าที่เกร็ดเลือดมักจะตรวจพบบ่อยในห้องปฏิบัติการ เช่น bleeding time ยาวกว่าปกติ หรือมีความบกพร่องของเกร็ดเลือดด้าน platelet aggregation โดยไม่พบภาวะเลือดออกผิดปกติทางคลินิกเลย ซึ่งความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการจะมีความสัมพันธ์ไม่แน่นอนกับความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติ เหตุผลคือ 1) การตรวจ bleeding time จะตรวจการห้ามเลือดของแผลเล็กๆ จำกัดเฉพาะบริเวณผิวหนังเท่านั้น ซึ่งไม่แน่ว่าจะทำนายภาวะเลือดออกผิดปกติที่เกิดจากการผ่าตัดใหญ่ได้ 2) ความแตกต่างกันในการตรวจสอบแต่ละวิธี 3) การตรวจหน้าที่ของเกร็ดเลือดที่ตรวจใน ex vivo ไม่ได้ประเมินถึงสารต่างๆ ที่หลังจาก endothelium ที่มีผลต่อหน้าที่ของเกร็ดเลือดภายในหลอดเลือด เช่น สาร nitric oxide, prostacyclin เป็นต้น 4) การตรวจการ aggregation ของเกร็ดเลือด ไม่สามารถนำเอาองค์ประกอบด้าน blood flow ซึ่งเป็นปัจจัยหลักที่สำคัญในหน้าที่ของเกร็ดเลือด in vivo มาเกี่ยวข้องด้วย⁵ ดังนั้นปัญหาทางด้านการประเมินทางคลินิกของความผิดปกติเหล่านี้ คือ ปัญหาด้านความยากลำบากในการ standardization และการ

แปลผลการตรวจที่สำคัญคือ bleeding time และ platelet aggregometry การตรวจวัดหน้าที่ของเกร็ดเลือดจะมีประโยชน์ในแง่การวินิจฉัยว่ามีความบกพร่องในหน้าที่ของเกร็ดเลือดมากกว่า จะสามารถทำนายความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติ^{6,7}

แม้ว่าจะมีข้อจำกัดต่างๆ ดังกล่าวข้างต้น การตรวจพบว่าเกร็ดเลือดทำหน้าที่บกพร่องจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการก็อาจเป็นสิ่งเตือนให้แพทย์ทราบว่าผู้ป่วยมีโอกาสที่จะมีปัญหาเลือดออกผิดปกติเมื่อกลไกการห้ามเลือดของผู้ป่วยถูกทดสอบ เช่น กรณีเข้ารับการผ่าตัดหรือได้รับบาดเจ็บ เป็นต้น แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหาเลือดออกผิดปกติ การตรวจสอบหน้าที่ของเกร็ดเลือดจะช่วยบอกได้ว่าความผิดปกติอยู่ที่เกร็ดเลือดหรือไม่? และมีความผิดปกติที่ระดับใด?

Classification of acquired disorders of platelet function⁵

ภาวะ acquired disorders of platelet function สามารถแบ่งออกได้ โดยอาศัยสาเหตุที่ทำให้เกร็ดเลือดทำงานบกพร่องเป็น 2 ชนิด (ตารางที่ 1) คือ

ตารางที่ 1 สาเหตุของโรคที่ทำให้เกร็ดเลือดบกพร่องหน้าที่⁵

Intrinsic disorders

Chronic myeloproliferative disorders
Acute leukemias and myelodysplastic syndromes

Extrinsic disorders

Chronic renal failure
Drugs that affect platelet function
Foods and food additives: ω 3-fatty acids, vitamin E, ethanol
Cardiopulmonary bypass
Antiplatelet antibodies
Liver diseases
Dysproteinemias

1. ความผิดปกติภายในตัวเม็ดเลือด เช่น ผู้ป่วย chronic myeloproliferative disorders, acute leukemia, myelodysplastic syndrome เป็นต้น
2. ความผิดปกติจากปัจจัยภายนอกที่มีผลต่อเม็ดเลือด เช่น โรคไต ยา antibody ต่อเม็ดเลือด เป็นต้น

Chronic myeloproliferative disorders

Chronic myeloproliferative disorders ประกอบด้วยโรค polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia และ myelofibrosis with myeloid metaplasia ซึ่งจะพบความบกพร่องในคุณภาพของเม็ดเลือดทำให้เกิดปัญหาทั้งเลือดออกง่ายผิดปกติและ thrombosis^{8,11} โรคเหล่านี้เป็น clonal disorders มีความผิดปกติที่ระดับ hemopoietic stem cell จึงทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้มีความผิดปกติของเซลล์เม็ดเลือดทุกชนิด เช่น โรค PV ซึ่งมีเม็ดเลือดแดงสูงกว่าปกติ จะมีระดับเม็ดเลือดที่สูงกว่าปกติและมีความบกพร่องในหน้าที่ร่วมด้วย เป็นต้น

จากการศึกษาภาวะเลือดออกผิดปกติและภาวะ thrombosis ในผู้ป่วย PV ของ European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia (ECLAP) Study¹² พบว่า 633 (38.4%) ของผู้ป่วย 1,638 ราย มีประวัติ thrombosis ที่หลอดเลือดแดงสามในสี่ของผู้ป่วยและหลอดเลือดดำหนึ่งในสี่ของผู้ป่วยตามลำดับ สำหรับปัจจัยที่เสี่ยงต่อการเกิด thrombosis คือ อายุมากกว่า 60 ปี มีประวัติของ thrombosis มาก่อน¹³ และความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ เป็นโรคเบาหวาน เป็นโรคหัวใจล้มเหลว⁵ สำหรับอุบัติการณ์ของภาวะ thrombosis และภาวะเลือดออกผิดปกติในโรค essential thrombocythemia ทั้งหมด 21 trial พบว่าร้อยละ 9 ถึงร้อยละ 84 เกิด thrombosis ในขณะที่วินิจฉัยโรค และร้อยละ 3.9 ถึงร้อยละ 63 พบภาวะเลือดออกผิดปกติ¹⁴

พยาธิสภาพกำเนิดของภาวะเลือดออกผิดปกติและ thrombosis

เม็ดเลือดผู้ป่วย chronic myeloproliferative disorders จะมีทั้งขนาดเล็กและใหญ่กว่าปกติ อาจมีรูปร่างผิดปกติ และจำนวน granule ลดลง จากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์หรือกล้อง electron microscope¹⁵ platelet survival จะลดลงในโรค essential thrombocythemia¹⁶ เม็ดเลือดของผู้ป่วย myeloproliferative disorders จะมีความผิดปกติทั้งด้านหน้าที่ และด้านชีวเคมีหลายอย่าง ที่พบผิดปกติบ่อยคือ platelet aggregation และ secretion ลดลงเมื่อกระตุ้นด้วย epinephrine ADP หรือ collagen¹⁷ สาเหตุของความผิดปกตินี้ไม่ได้เป็นเพราะระดับเม็ดเลือดที่สูงขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากการทำหน้าที่ของเม็ดเลือดผู้ป่วย reactive thrombocytosis ยังกปกติ¹⁸ ผู้ป่วย chronic myeloproliferative disorders จะพบความบกพร่องในหน้าที่ของเม็ดเลือดที่เกิดจากภายในตัวเม็ดเลือดเอง มากมาย แต่ความสำคัญทางคลินิกไม่ชัดเจน ตำแหน่งความบกพร่องที่มีรายงานคือ

1. ความผิดปกติของ platelet membrane เช่น GP Ib และ IIb/IIIa complex ลดลง¹⁹ การที่ GP Ib/IX ลดลง ทำให้เกิดลักษณะผิดปกติเป็น acquired Bernard-Soulier syndrome²⁰, α adrenergic receptor ลดลง²⁰ ทำให้การตอบสนองต่อ epinephrine ลดลงหรือหายไป^{20,21} เม็ดเลือดตอบสนองต่อ thromboxane A₂ (TXA₂) ลดลง^{22,23} มีรายงานความผิดปกติของ platelet procoagulant activity²⁴ การปล่อย arachidonic acid จาก platelet membrane ลดลงหลังจากได้รับการกระตุ้น ทำให้เม็ดเลือดของผู้ป่วย chronic myeloproliferative disorders มี aggregation และ secretion ลดลง²⁵⁻²⁷
2. เกิด acquired storage pool deficiency โดยส่วนประกอบภายใน dense bodies^{26,28,29} และที่ α Granule ลดลง³⁰

3. ความผิดปกติของ arachidonic acid metabolism เช่นการสร้าง malondialdehyde (MDA) ลดลง³¹ cyclo-oxygenase activity ลดลง³² lipoxygenase activity ลดลง^{33,34}

4. พบความผิดปกติของ Ca²⁺ mobilization³⁵⁻³⁹ เป็นต้น

ในกรณีที่ระดับเกร็ดเลือดสูงมากๆ เกิน $1.5 \times 10^6/L$ อาจเป็นสาเหตุให้เกิด acquired von Willebrand disease ได้ เนื่องจาก multimer ขนาดใหญ่ของ von Willebrand factor ไปเกาะบนเกร็ดเลือดหมด จึงทำให้ปริมาณของ von Willebrand factor ในเลือดลดลง⁴⁰⁻⁴² ความผิดปกตินี้จะสัมพันธ์ผกผันกับระดับเกร็ดเลือดและความผิดปกติของ von Willebrand factor จะหายไปหลังจากระดับเกร็ดเลือดลดลง⁴³

ผู้ป่วย chronic myeloproliferative disorders บางรายมี bleeding time นานกว่าปกติ แต่แม้ว่าค่า bleeding time จะปกติ ผู้ป่วยเหล่านี้ก็อาจจะมีเลือดออกผิดปกติได้ ในบางรายงานพบว่าระดับของเกร็ดเลือดที่สูงขึ้นจะไม่ค่อยมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติ หรือภาวะ thrombosis แต่เมื่อระดับเกร็ดเลือดต่ำกว่า $1,000,000/\mu L$ จะไม่พบภาวะเลือดออกผิดปกติที่เกิดขึ้นเอง 5 ส่วนผู้ป่วย PV ที่มีระดับ hematocrit สูงมากๆ และมี whole blood viscosity เพิ่มขึ้นจะเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกมากผิดปกติเมื่อได้รับการผ่าตัด 11

โดยสรุปแล้วความบกพร่องของเกร็ดเลือดที่พบในผู้ป่วย chronic myeloproliferative disorders มีดังนี้

1. ความผิดปกติในหน้าที่ของเกร็ดเลือดเหล่านี้ไม่จำเพาะสำหรับ chronic myeloproliferative disorders ชนิดใดชนิดหนึ่ง
2. ไม่พบความผิดปกติในหน้าที่ของเกร็ดเลือดชนิดไหนที่สามารถทำนายความเสี่ยงต่อภาวะเลือดผิดปกติ หรือภาวะ thrombosis ได้
3. อุบัติการณ์ของความบกพร่องในหน้าที่ของเกร็ดเลือดเหล่านี้จะแตกต่างกันในแต่ละรายงาน

ลักษณะอาการทางคลินิก

ภาวะเลือดออกผิดปกติพบได้หนึ่งในสามของผู้ป่วย chronic myeloproliferative disorders และทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตถึงร้อยละ 10 ส่วนภาวะ thrombosis พบได้หนึ่งในสามทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตร้อยละ 15 ถึง 40⁸ ส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยจะมีอาการเลือดออกผิดปกติหรือภาวะ thrombosis อย่างใดอย่างหนึ่ง แต่ผู้ป่วยบางรายอาจพบภาวะแทรกซ้อนทั้งสองอย่าง⁴⁴ สำหรับภาวะเลือดออกผิดปกติ พบบ่อยบริเวณผิวหนังหรือเยื่อต่างๆ โดยเฉพาะที่กระเพาะอาหาร ทางเดินปัสสาวะ ส่วน deep hematoma, hemarthrosis, retroperitoneal hemorrhage พบได้ไม่บ่อย^{44,45} ความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกเองจะไม่พบเมื่อระดับเกร็ดเลือดต่ำกว่า $1,000,000/\mu L$ ⁵

ภาวะ thrombosis พบได้ทั้งที่หลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ สำหรับหลอดเลือดดำมักพบในบริเวณที่พบอุบัติการณ์การเกิด thrombosis ไม่บ่อย เช่นบริเวณ splenic, hepatic, portal และ mesenteric vein^{8,46,47} นอกจากนี้ยังสามารถพบ deep vein thrombosis และ pulmonary embolism ได้ ส่วน thrombosis ในหลอดเลือดแดงพบได้ที่ peripheral artery, coronary artery และ cerebral vessels⁸⁻¹¹ ผู้ป่วย chronic myeloproliferative disorders อาจมาพบแพทย์ด้วยอาการ hepatic vein thrombosis หรือ portal vein thrombosis เป็นอาการแรกพบโดยเฉพาะในโรค PV⁴⁵ ส่วนผู้ป่วยที่มาด้วยอาการของ Budd-Chiari syndrome และ portal vein thrombosis มักตรวจพบว่ามิสาเหตุจาก chronic myeloproliferative disorders เป็นส่วนใหญ่^{8,48} นอกจากนี้ chronic myeloproliferative disorders ยังพบร่วมกับอาการที่เกิดจากพยาธิสภาพของเส้นเลือดแดงเส้นเล็กๆ (microcirculatory artery) เป็นผลให้เกิดภาวะ erythromelalgia และอาการทางระบบประสาทได้ ผู้ป่วยที่เกิด erythromelalgia จะมีอาการร้อนอย่างไฟลน (burning) รุนแรง หรืออาการปวดตุบๆ

บริเวณเท้า ร่วมกับอาการ warmth และมี erythema สาเหตุ เนื่องจากมี thrombosis ของ digital artery⁴⁹ ภาวะ erythromelalgia พบบ่อยในโรค essential thrombocythemia และ polycythemia vera⁴⁹ ซึ่งพบ บริเวณหลอดเลือดแดงที่แขนและขาในผู้ป่วยเหล่านี้ยังคงได้ปกติ⁴⁵ ยาแอสไพรินสามารถบรรเทาอาการ erythromelalgia ได้^{8,10,49} และทำให้ platelet survival ที่สั้นลงจะกลับปกติ⁵⁰ แสดงว่าเกร็ดเลือดมีบทบาทสำคัญ ในการเกิด erythromelalgia ส่วนอาการทางระบบประสาทที่พบบ่อยคือ ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ อาการขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemia) อาการชัก อาการ monocular blindness เป็นต้นและอาการเหล่านี้จะหายไปหลังจากได้ยา aspirin⁵¹

ปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะ thrombosis ที่พบในผู้ป่วย essential thrombocythemia คือ อายุมากขึ้น เคยมีประวัติ thrombosis มาก่อน ภาวะ thrombocytosis ที่ควบคุมได้ไม่ดี มีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ต่อโรคเส้นเลือดหัวใจ การเกิด colony ของ megakaryocyte ขึ้นเองโดยไม่มีตัวกระตุ้น^{10,11,14,52-55} ส่วนระดับเกร็ดเลือดที่สูงมาก^{14,52,53,56} หรือการตอบสนองของเกร็ดเลือดที่ผิดปกติ in vitro^{52,53,57} จะไม่สัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อภาวะ thrombosis ในผู้ป่วย chronic myeloproliferative disorders⁴⁵ ส่วนระดับของ erythrocytosis ที่สูงขึ้นในโรค polycythemia vera จะสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิด thrombosis ทั้งนี้เนื่องจากปัจจัยทางด้าน hemorrheologic factor ที่เกิดร่วมกับระดับเม็ดเลือดแดงที่เพิ่มขึ้นในเลือด⁵⁸ และจากการศึกษาถึงผลกระทบของภาวะเลือดออกผิดปกติ และการเกิด thrombosis พบว่า life expectancy ของผู้ป่วย essential thrombocythemia จะปกติ⁵⁹

Acute leukemia and Myelodysplastic syndromes

สาเหตุที่เลือดออกผิดปกติในโรค acute leukemia และ myelodysplastic syndrome เกิดจากภาวะเกร็ด

เลือดต่ำเป็นส่วนใหญ่ แต่ความผิดปกติในหน้าที่ของเกร็ดเลือดที่พบได้ใน acute myeloid leukemia ก็มีความสำคัญในทางคลินิก ใน acute myeloid leukemia เกร็ดเลือดจะมีขนาดใหญ่กว่าปกติ และรูปร่างผิดปกติ และมีจำนวนของ granule ฝ้าน้อยแตกต่างกันไป พบว่าเกร็ดเลือดจะมี aggregation และการปล่อย serotonin ลดลง เมื่อกระตุ้นด้วย ADP epinephrine และ collagen รวมทั้งพบความผิดปกติด้าน platelet procoagulant activity⁴⁴ ความผิดปกติเชื่อว่าเกิดจาก acquired storage pool deficiency หรือความบกพร่องในกระบวนการกระตุ้นเกร็ดเลือด^{60,61} สาเหตุเกิดจากความผิดปกติภายในตัวเกร็ดเลือดเอง เนื่องจากสร้างจาก megakaryocytes ที่มีต้นกำเนิดจาก leukemic stem cell

ส่วนใน myelodysplastic syndrome พบว่าการ aggregation ของเกร็ดเลือดบกพร่อง รวมทั้ง glass bead retention มักพบร่วมกับ hypolobulated megakaryocytes และ 5q-syndrome⁶² จากการศึกษา electron photomicrograph ไขกระดูกของผู้ป่วย myelodysplastic syndrome จะพบ micromegakaryocytes มี hypolobulation และ hypogranularity^{63,66} ความผิดปกติที่รูปร่างของ megakaryocytes แสดงว่ามี ความบกพร่องที่ thrombopoiesis ด้วย เมื่อศึกษาถึง ultrastructure ของเกร็ดเลือดพบว่าจะมีขนาดแตกต่างกัน canalicular system มีการขยายตัวขึ้น และมีการลดลงของ marginal microtubule ที่ไม่สมบูรณ์ในโครงสร้าง^{61,67} พบ granular dysplasia ซึ่งเป็นลักษณะความผิดปกติที่เด่นชัด⁶⁸⁻⁷¹ โดยจะมีจำนวน granule ลดลงอย่างมาก มี giant granules ส่วนการประเมินหน้าที่ของเกร็ดเลือดทำได้ยากเนื่องจากผู้ป่วยมักจะมีเกร็ดเลือดต่ำร่วมด้วย พบว่า bleeding time อาจยาวกว่าที่ควรจะเป็นที่เกร็ดเลือดต่ำในระดับหนึ่ง นอกจากนี้อาจพบความบกพร่องของการ aggregation ของเกร็ดเลือดร่วมด้วย^{61,72,73}

Uremia

ภาวะเลือดออกผิดปกติถือได้ว่าเป็นภาวะแทรกซ้อนรุนแรงที่พบได้ทั้ง acute และ chronic renal failure⁷⁴ ในยุคก่อนที่จะมีการทำ dialysis ภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังพบได้มากถึงร้อยละ 50 และเป็นสาเหตุการตายถึงร้อยละ 30⁷⁵ ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังพบภาวะเลือดออกเอง ที่บริเวณผิวหนัง ทางเดินอาหาร และทางเดินปัสสาวะ⁷⁶ ภาวะเลือดออกผิดปกติ มีตั้งแต่ ecchymosis เลือดดำเคาไหล เลือดออกบริเวณเหงือก และบริเวณรอยเจาะเลือด ตลอดจนเลือดออกภายในทางเดินอาหารอย่างรุนแรง⁷⁷ แต่ถ้าศึกษาเฉพาะภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารที่ไม่รุนแรงมากนักอาจพบได้บ่อยกว่า⁷⁸ จากการศึกษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่เข้ารับการรักษาภาวะอาหารเนื่องจากเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนนั้น สามารถจะให้การวินิจฉัยจากความผิดปกติทางกายวิภาคที่พบถึงร้อยละ 90 โดยจะพบ angiodysplasia บ่อยที่สุด นอกจากนี้ยังพบสาเหตุอื่นๆ เช่น gastric ulcer, duodenal ulcer, erosive esophagitis, gastritis หรือ duodenitis⁷⁹ ถือได้ว่าภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตได้บ่อย⁷⁹ จากการผ่าสังเกตพบว่าภาวะเลือดออกเอง ที่รุนแรงที่เกิดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังพบได้ไม่บ่อย⁵ ส่วนรายงานผู้ป่วยที่มีเลือดออกเองรุนแรงแสดงว่าผู้ป่วยเหล่านี้ น่าจะมีความบกพร่องในกลไกการห้ามเลือดอื่นๆ ร่วมด้วย สำหรับภาวะเลือดออกที่บริเวณต่างๆ ที่มีรายงานคือ subdural hematoma, subarachnoid hemorrhage บริเวณ pericardium และ pleural space บริเวณ anterior chamber ของลูกตา⁸⁰ ถ้าพิจารณาลักษณะเลือดออกในผู้ป่วยเหล่านี้ จะพบว่าเป็น hematoma ที่อวัยวะภายใน ซึ่งบ่งบอกว่าน่าจะเกิดจากความผิดปกติในด้านการแข็งตัวของเลือดมากกว่าจะเป็นจากความผิดปกติของเกร็ดเลือดซึ่งมักจะเป็นลักษณะของ mucocutaneous bleeding มากกว่าซึ่งสาเหตุอาจเกิดจาก heparin ที่ให้

ขณะทำ hemodialysis ก็เป็นไปได้⁵

สรุปว่าผู้ป่วย uremia มีความบกพร่องในกลไกการห้ามเลือดปฐมภูมิ เกิดจากความผิดปกติในหน้าที่ของเกร็ดเลือด⁸¹ รายงานต่างๆ ที่เกี่ยวกับเรื่องภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วย uremia มักจะเป็นความบกพร่องในหน้าที่ของเกร็ดเลือดที่ตรวจพบทางห้องปฏิบัติการเช่น bleeding time ที่ นานกว่าปกติ หรือ platelet aggregation ที่ผิดปกติ มากกว่าภาวะเลือดออกผิดปกติที่เกิดขึ้นจริงๆ ทางคลินิกในผู้ป่วย uremia⁸² แต่ความผิดปกติในหน้าที่ของเกร็ดเลือดเหล่านี้ ไม่สามารถจะทำนายความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติได้

สำหรับปัญหาเลือดออกผิดปกติหลังทำหัตถการ จากการศึกษาผู้ป่วย 1,000 ราย ที่ได้รับการทำ percutaneous renal biopsy ที่ Mayo clinic พบว่าผู้ป่วย 69 ราย มีถ่ายปัสสาวะเป็นเลือด ในจำนวนนี้ มีถึง 50 รายที่เลือดสามารถหยุดเองภายใน 2 วัน ส่วนผู้ป่วยที่จำเป็นต้องรับเลือดมี 2 ราย พบ perirenal hematoma 14 ราย และจำเป็นต้องเข้ารับการผ่าตัด 2 ราย⁸³ จากการทบทวนวารสารและรวบรวมผู้ป่วยที่ทำ percutaneous renal biopsy จำนวน 14,000 ราย พบว่าอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง เช่น ภาวะเลือดออกที่รุนแรงถึงแก่ชีวิต พบน้อยกว่าร้อยละ 0.384 แต่อุบัติการณ์ของ perinephric hematoma ขนาดเล็กๆ พบจากการตรวจ computerized tomography มีสูงถึงร้อยละ 85 ถึง 90⁸⁵⁻⁸⁷ ซึ่งไม่ใช่เรื่องแปลกที่ภาวะแทรกซ้อนนี้มักพบเสมอในการตัดชิ้นเนื้อของอวัยวะที่รับเลือดมากกว่าร้อยละ 20 ของ cardiac output⁵ ในกรณีที่มีปัญหาเลือดออกผิดปกติควรมองหาสาเหตุความบกพร่องที่กลไกการห้ามเลือดอื่นๆ ด้วย เช่น ภาวะเกร็ดเลือดต่ำ ภาวะความผิดปกติของระบบการแข็งตัวของเลือดด้วย⁸⁸ สำหรับรายที่มีเลือดออกมากและจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาผ่าตัดมักจะมีสาเหตุอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น ภาวะความดันโลหิตสูง⁸³ หรือการที่เข็มตัดชิ้นเนื้อ ตัดเนื้อบริเวณไตหรือม้าม เป็นแผลเหวอะหวะ⁸⁹ หรือเกิดจาก

ความพิการ (anomaly) ของหลอดเลือดที่เลี้ยงไต การได้รับยา heparin หรือมี amyloid ที่ไต เป็นต้น⁹⁰

Pathogenesis of platelet dysfunction

เป็นที่ทราบกันว่าภาวะเลือดออกผิดปกติพบได้บ่อยในผู้ป่วย uremia ความผิดปกติในหน้าที่ของเกร็ดเลือดและความบกพร่องในกระบวนการ platelet-endothelial interaction เป็นสาเหตุที่สำคัญที่ทำให้เลือดออกง่ายกว่าปกติ แม้ว่าจะมีรายงานถึงความผิดปกติของเกร็ดเลือดมากมายในผู้ป่วย uremia แต่พยาธิสภาพกำเนิดของความบกพร่องในกลไกการห้ามเลือดยังไม่ทราบแน่ชัด⁹¹

Uremic toxin

การทำ dialysis สามารถลดภาวะเลือดออกผิดปกติทางคลินิกที่พบในผู้ป่วย renal failure ได้ แสดงว่า uremic toxin น่าจะเป็นตัวการสำคัญที่ทำให้เกิดความบกพร่องในกลไกการห้ามเลือด ทำให้เลือดออกง่าย แต่การทำ dialysis ก็ไม่สามารถแก้ไขความผิดปกติในหน้าที่ของเกร็ดเลือด และ bleeding time ที่นานกว่าปกติให้กลับมาเป็นปกติได้ทุกราย แม้บางรายจะสามารถแก้ไขได้แต่ก็ไม่สมบูรณ์เมื่อ uremic toxin หลายตัวที่เชื่อว่าชะงัดขวางการทำงานที่ของกลไกการห้ามเลือดในระยะปฐมภูมิ (primary hemostasis) เช่น urea, guanidinosuccinic acid, phenolic acid, middle molecule สำหรับ urea อาจไม่ใช่เป็น toxin ที่สำคัญนักเนื่องจากไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ blood urea nitrogen (BUN) ในเลือด กับ bleeding time ในผู้ป่วย renal failure⁹² ส่วนสาร guanidinosuccinic acid นั้น พบว่าสามารถยับยั้ง platelet และ ADP-induced platelet procoagulant activation ในบางรายงาน^{93,94} แต่ก็มีรายงานว่าไม่สามารถยับยั้ง platelet aggregation ที่เกิดจาก agonist ต่างๆ เช่น ADP, epinephrine หรือ collagen หรือยับยั้ง platelet procoagulant activity แม้ว่าจะเติมสาร guanidinosuccinic acid in vitro ในระดับความเข้มข้นของสารที่สูงกว่าที่พบในเลือดของผู้ป่วย severe uremia ก็

ตาม^{95,96} นอกจากนี้ยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของ guanidinosuccinic acid ในเลือดกับ bleeding time⁹⁷ แต่จากหลักฐานในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ พบว่า guanidinosuccinic acid จะมีโครงสร้างคล้ายกับ L-arginine ซึ่งเป็นตัวตั้งต้นของสาร nitric oxide (NO) ซึ่งสาร guanidinosuccinic acid สามารถเหนี่ยวนำให้หลอดเลือดสร้าง NO เพิ่มขึ้น ทำให้เกิด vasodilatation และยับยั้งการกระตุ้นเกร็ดเลือดได้⁹⁸ ส่วน phenol และ phenolic acid ถือว่าเป็น uremic toxin เช่นกัน เนื่องจากสามารถ dialyze ออกได้ และเมื่อเติมลงไป platelet-rich plasma สามารถยับยั้ง platelet aggregation และ release reaction ที่กระตุ้นโดย ADP, epinephrine และ thrombin^{99,100} ส่วน uremic middle molecule ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุล 500 ถึง 3,000 dalton สามารถยับยั้งการปลดปล่อย serotonin จากเกร็ดเลือด และยับยั้ง platelet aggregation ที่ถูกกระตุ้นด้วย ADP, epinephrine และ collagen^{101,102}

ความบกพร่องของกลไกการห้ามเลือดในผู้ป่วย uremia

แม้ว่าจะมีหลักฐานต่างๆ มากมายที่แสดงให้เห็นว่าความบกพร่องในกลไกการห้ามเลือดที่พบใน uremia เกี่ยวข้องกับความผิดปกติในองค์ประกอบหลายๆ อย่างใน primary hemostasis แต่ก็ไม่สามารถชี้ชัดออกมาได้ว่าเป็นกลไกใดกลไกหนึ่งโดยเฉพาะ แต่จากหลายๆ การศึกษาพอจะแบ่งออกได้ดังนี้คือ ความบกพร่องในหน้าที่และ metabolism ของเกร็ดเลือด ความบกพร่องของ vascular endothelial cell metabolism ความบกพร่องของ platelet vessel wall interaction และภาวะโลหิตจางที่พบใน renal failure (ตารางที่ 2)

1. ความบกพร่องของ platelet function and metabolism

1.1 ความบกพร่องใน platelet aggregation และ release reaction

ตารางที่ 2 Possible hemostatic defects in uremia¹⁰³

Defects of platelet function and metabolism
- Abnormal aggregability
- Decreased thromboxane A ₂ production
- Abnormal intracellular calcium mobilization
- Increased intracellular camp, Cgmp
Defects of vascular endothelial cell metabolism
- Increased PGI ₂ (prostacyclin) release
- Increased nitric oxide release
Defects of platelet-vessel wall interaction
- Decreased platelet adhesion
- Decreased von Willebrand factor activity
Anemia of renal failure

มีการศึกษามากมายที่รายงานถึงความบกพร่องใน platelet aggregation ต่อ ADP epinephrine และ collagen¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ ความบกพร่องของการเกาะของ fibrinogen กับเกร็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นด้วย ADP¹⁰⁷ ความบกพร่องในการเกาะกับ receptor นั้นเชื่อว่าไม่ได้เกิดจากการ expression ของ receptor ที่เปลี่ยนไป ทั้งนี้เพราะจำนวน GPIIb/IIIa complex บนผนังของเกร็ดเลือดมีจำนวนปกติ ดังนั้นความบกพร่องในการเกาะกับ receptor เชื่อว่าเกิดจากสารพิษที่ครั่งค้างอยู่ในเลือดซึ่งสามารถ dialyze ออกได้^{108,109} มีรายงานหนึ่งพบว่าความบกพร่องของ platelet aggregation ที่ถูกกระตุ้นโดย collagen จะมีความสัมพันธ์ผกผันกับค่า bleeding time แต่จะไม่สัมพันธ์กับภาวะเลือดออกผิดปกติทางคลินิก⁹² ในบางรายงานพบว่า platelet aggregation ในผู้ป่วย uremia ปกติหรือเพิ่มขึ้น¹¹⁰⁻¹¹³ นอกจากนี้ยังพบว่าหลังทำ dialysis การ aggregation ของ platelet จะพบทั้งที่ลดลง^{106,109,114} และที่แย่ง^{114,115} ทั้งนี้การแย่งอาจเนื่องจากการ dialysis นั้นไม่เพียงแต่กำจัดด้วยยังการทำงานของเกร็ดเลือด แต่การที่เกร็ดเลือดสัมผัสกับ dialysis membrane ขณะทำ dialysis จะทำให้เกร็ด

เลือดถูกกระตุ้นในเวลาเดียวกัน⁸⁸ การทำ dialysis จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในหน้าที่ของเกร็ดเลือด เช่น การทำ hemodialysis ทำให้ bleeding time ยาวขึ้น และการตอบสนองต่อตัว agonist in vitro ลดลง¹¹⁶

1.2 การสร้าง thromboxane A₂ ลดลง

การที่ระดับ thromboxane A₂ ลดลง เมื่อเกร็ดเลือดถูกกระตุ้นด้วย ADP, collagen, thrombin และ arachidonic acid แสดงถึงว่ามีความบกพร่องในการสังเคราะห์ prostaglandin ของเกร็ดเลือดที่ระดับ cyclo-oxygenase อาจเป็นที่เหนือหรือ ต่ำกว่าระดับนี้ก็ได้^{117,118} ส่วนการสร้าง thromboxane A₂ จะปกติ เมื่อกระตุ้นด้วย arachidonic acid และ thromboxane A₂ analogue (U-46619)^{119,120} ผลการศึกษาคั้งนี้แสดงว่าความบกพร่องน่าจะอยู่ที่ตำแหน่งการปล่อยสาร arachidonic acid จากเกร็ดเลือด⁸⁸ และสามารถแก้ไขได้ด้วย dialysis แสดงว่าต้องเกิดจากปัจจัยที่อยู่ในพลาสมาของผู้ป่วย^{106,118,120}

1.3 ระดับ cAMP, cGMP ในเซลล์เพิ่มขึ้น

ระดับ cAMP ในเกร็ดเลือดจะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วย renal failure¹²¹ การเพิ่มขึ้นของ cAMP นี้สามารถจะยับยั้งการสร้าง thromboxane A₂ และ calcium mobilization ตลอดจน aggregation และ secretion เนื่องจาก cAMP เป็นสารยับยั้ง secondary messenger ภายในของเกร็ดเลือด¹⁰³ Nitric oxide (NO) ซึ่งพบว่าเพิ่มขึ้นใน uremia¹²² จะกระตุ้น guanylate cyclase ทำให้ระดับ cGMP เพิ่มขึ้นเกิดการยับยั้ง adhesion และ aggregation ของเกร็ดเลือด⁹¹

2. ความบกพร่องของ vascular endothelial cell metabolism

2.1 การเพิ่มขึ้นของ PGI₂

พบว่าหลอดเลือดจะสร้าง PGI₂ เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย severe renal failure และในหนูที่ไตถูกตัดออกทั้ง 2 ข้าง¹⁰³ พบว่าผนังหลอดเลือดของผู้ป่วย uremia จะปล่อยสาร PGI₂ เพิ่มขึ้น¹²³ ทั้งนี้เกิดเนื่องจากใน

พลาสมาของผู้ป่วย uremia มีสารกระตุ้น PGI_2 อย่างมาก¹⁰³ ความสำคัญในทางคลินิกยังไม่ชัดเจน ทั้งนี้เนื่องจากเราไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ PGI_2 กับ bleeding time ในผู้ป่วย renal failure และการให้ยา aspirin ที่ยับยั้ง การสังเคราะห์ PGI_2 แทนที่จะทำให้ bleeding time สั้นลงแต่กลับนานมากขึ้น และเมื่อให้ยา estrogen แก่ไขความผิดปกติของ bleeding time ในหนูที่เป็น uremia ก็ไม่มีผลต่อการสร้าง PGI_2 ¹²⁴ ระดับ PGI_2 ที่เพิ่มขึ้นจะกระตุ้น adenylyl cyclase ทำให้ระดับ cAMP เพิ่มขึ้น¹⁰³

2.2 Nitric oxide ถูกปล่อยออกมามากขึ้น

Nitric oxide หรือ endothelium-derived relaxing factor สร้างจาก endothelial cell และเกร็ดเลือด สามารถยับยั้ง platelet aggregation ได้ ผู้ป่วย uremia จะมีระดับ L-arginine ซึ่งเป็น precursor ของ nitric oxide และ cGMP ซึ่งเป็น secondary messenger ของ NO เพิ่มขึ้น และการสังเคราะห์ NO ของเกร็ดเลือดเพิ่มขึ้น สันนิษฐานบทบาทของ NO ใน uremic bleeding^{95,125} และยังพบว่า ผู้ป่วย uremia จะมีระดับ NO ในลมหายใจออกสูง¹²⁶ นอกจากนี้ พลาสมาของผู้ป่วย uremia ยังสามารถกระตุ้นการสร้าง NO จาก endothelial cell ได้¹²² การศึกษาที่สนับสนุนกลไกนี้ พบว่าเมื่ออาสาสมัครสูดดม nitric oxide จะพบว่า bleeding time ยาวขึ้นและหลังจากฉีด NO inhibitor แล้ว bleeding time จะสั้นลง⁷⁶

3. ความบกพร่องของ platelet-vessel wall interaction

3.1 Platelet adhesion ลดลง

จากหลายๆ รายงานพบว่าเกร็ดเลือดผู้ป่วย uremia ไม่สามารถเกาะและแผ่ออก (spread) บนผิวของ subendothelium ได้^{127,128} บางรายงานพบว่า adhesion ของเกร็ดเลือดใน uremia จะเท่ากับ control platelet แต่ต้องใช้เวลาใช้ vWF มากกว่าปกติ เพื่อจะรักษาระดับ adhesion ไว้ สาเหตุอาจเกิดจากความบกพร่องที่ตัว

เกร็ดเลือด หรือตัวรับยั้งใน plasma ผู้ป่วย uremia¹²⁵ จากการศึกษพบว่าจำนวน platelet GPIIb/IX receptor จะมีความสัมพันธ์ผกผันกับค่า serum creatinine¹²⁹ ดังนั้นสาเหตุน่าจะเกิดจากความผิดปกติในตัวรับยั้งที่พบใน plasma ผู้ป่วย uremia¹³⁰ มีการศึกษาพบว่าเกร็ดเลือดผู้ป่วย uremia จะมี interaction กับ subendothelial ลดลง¹²⁵ และเมื่อระดับ vWF ในผู้ป่วย uremia เพิ่มขึ้นจะสามารถแก้ไขความบกพร่องดังกล่าวได้¹²⁸

3.2 von Willebrand factor activity ลดลง

จากการศึกษาถึง vWF ในผู้ป่วย uremia พบว่ามีระดับ low molecular weight multimer ของ vWF เพิ่มขึ้น¹³¹ ส่วน vWF ชนิด largest multimer ลดลงหรือหายไป¹³² เนื่องจาก largest multimer form ของ vWF มีบทบาทสำคัญใน platelet-vessel wall interaction การค้นพบครั้งนี้ แสดงให้เห็นว่า สาเหตุที่สำคัญคือ ความบกพร่องที่ platelet-vessel wall interaction⁹¹ ซึ่งสนับสนุนโดยที่ค่า bleeding time ในผู้ป่วย uremia สั้นลง เมื่อระดับ vWF ในพลาสมา เพิ่มขึ้นหลังจากได้รับ DDAVP¹³³

4. ภาวะโลหิตจาง

พบว่าความรุนแรงของภาวะโลหิตจางจะสัมพันธ์กับ bleeding time ที่ยาวขึ้น^{110,134} การแก้ไขภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย renal failure ด้วยการเติมเม็ดเลือดแดง¹³⁸ หรือให้ recombinant erythropoietin¹³⁶ จะลดภาวะเลือดออกผิดปกติทางคลินิก และทำให้ bleeding time สั้นลงได้ พบว่าระดับของ hematocrit ที่จะทำให้ bleeding time ปกติ คืออยู่ระหว่างร้อยละ 27 ถึง 32¹³⁵ พบว่าเม็ดเลือดแดงมีบทบาทในการส่งเสริมด้านกลไกการห้ามเลือดได้หลายทางคือ^{137,138} เม็ดเลือดแดงจะช่วยในกระบวนการ platelet vascular interaction โดยที่เม็ดเลือดแดงจะไหลเวียนอยู่ในส่วนกลางของหลอดเลือดและเมียดเกร็ดเลือดให้ออกไปอยู่บริเวณ endothelial surface ทำให้เกร็ดเลือดสามารถปฏิบัติหน้าที่ได้อย่างทันที่วงที่ เมื่อมีการฉีกขาดของ endothelium

นอกจากนี้ส่วนหนึ่งของเม็ดเลือดแดงยังมีสาร ADP อยู่ สามารถกระตุ้นเกร็ดเลือดได้ สามารถยับยั้ง PGI_2 ของเกร็ดเลือดได้ และฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดงยังสามารถจับ NO ส่งเสริมการเกิด thrombin จากการเผยตัว (exposure) ของ procoagulant membrane phospholipids เป็นต้น

Cardiopulmonary bypass surgery

แม้ว่า การทำ cardiopulmonary bypass จะทำให้ระดับปัจจัยการแข็งตัวของเลือดลดลง และทำให้ fibrinolytic activity เพิ่มขึ้น แต่ความผิดปกติในการทำงานของเกร็ดเลือด ก็เป็นสิ่งที่พบเห็นเป็นประจำในผู้ป่วยเหล่านี้ โดยอาจพบวาระดับเกร็ดเลือดที่ต่ำลง และการเสียหายของเกร็ดเลือดพบได้ในผู้ป่วยที่ทำการผ่าตัด bypass เกือบทุกรายที่ใช้ bubble หรือ membrane oxygenator¹³⁹ ค่า bleeding time จะนานกว่าปกติเกินกว่าค่าที่ควรจะเป็นสำหรับเกร็ดเลือดที่ต่ำในระดับนั้นๆ การ aggregation ของเกร็ดเลือดลดลง การตอบสนองต่อ ristocetin ของเกร็ดเลือดลดลง ปริมาณสารที่พบใน α -granule หรือ dense granule ลดลง¹³⁹ ความผิดปกติในหน้าที่ของเกร็ดเลือด จะมากหรือน้อย ขึ้นกับระยะเวลาที่ทำการผ่าตัด^{140,141} ถ้าการผ่าตัดไม่ซับซ้อนมาก หน้าที่ของเกร็ดเลือดจะกลับคืนปกติภายใน 1 ชั่วโมง¹⁴⁰ แต่อาจนานกว่านี้ในผู้ป่วยบางราย¹⁴² โดยทั่วไป หน้าที่ของเกร็ดเลือดจะกลับคืนปกติใน 2 ถึง 24 ชั่วโมง¹⁴³ แม้ว่าจะพบความบกพร่องในกลไกการห้ามเลือด แต่ปัญหาเลือดออกมากกว่าปกติหลังผ่าตัด ก็พบเพียงร้อยละ 5 ของผู้ป่วย ในจำนวนนี้ภาวะเลือดออกมากผิดปกติเกิดจากสาเหตุทางคัลยกรรม ร้อยละ 50 และที่เหลือเกิดจากความบกพร่องในหน้าที่ของเกร็ดเลือดและภาวะ hyperfibrinolysis เป็นส่วนใหญ่¹⁴⁴

กลไกที่ทำให้เกร็ดเลือดเสียหายที่เกิดจาก platelet activation และ fragmentation^{141,144} เนื่องจากภาวะ hypothermia การสัมผัสกับผิวสังเคราะห์ ที่มี fibrino-

gen ปกคลุมอยู่ การสัมผัสกับ blood-air interface การที่เกร็ดเลือดถูกทำลายขณะดูดซับเลือด การสัมผัสกับ thrombin, plasmin, ADP หรือ complement เป็นต้น¹⁴⁵⁻¹⁴⁸ นอกจากนี้ ยาที่ใช้ในระหว่างทำการผ่าตัด เช่น heparin, protamine และ aspirin รวมทั้ง fibrin degradation product จะทำให้หน้าที่ของเกร็ดเลือดเสียไป¹⁴⁹⁻¹⁵¹

ในการรักษาภาวะเลือดออกมากในผู้ป่วยเหล่านี้ อาจใช้ยา DDAVP ซึ่งมีผลการศึกษาซึ่งที่ได้ผลลดการเสียเลือดระหว่างผ่าตัดและไม่ได้ผล^{152,153} การให้ยา anti-fibrinolytics เช่น tranexamic acid และ ϵ -aminocaproic acid สามารถลดการเสียเลือดจากการผ่าตัดได้^{154,155} ส่วนการใช้ aprotinin (trasylo) ซึ่งเป็น serine protease inhibitor สามารถป้องกันการ activation โดย thrombin, plasmin และ protease อื่นๆ ที่เกิดขึ้นขณะทำ cardiopulmonary bypass สามารถลดการเสียเลือดหลังผ่าตัดได้¹⁵⁶ ดีกว่า ϵ -aminocaproic acid หรือ DDAVP และได้ผลพอๆ กับ transamin

Antiplatelet antibodies

ในโรค ITP, SLE, ภาวะ platelet alloimmunization จะมี immunoglobulin เกาะรอบๆ เกร็ดเลือด ทั้งที่เป็นการจำเพาะหรือไม่จำเพาะก็ตาม ซึ่งจะขัดขวางการทำหน้าที่ของเกร็ดเลือด ทำให้เกิดปัญหาเลือดออกผิดปกติ ในกรณีโรค ITP จะพบว่า bleeding time ยาวเกินกว่าระดับเกร็ดเลือดที่ต่ำลง แสดงว่า antibody ที่เกาะรอบๆ เกร็ดเลือด รบกวนการทำหน้าที่ของเกร็ดเลือด ซึ่งในผู้ป่วยบางราย แม้ว่าจะระดับเกร็ดเลือดจะมากเกิน 50,000/uL แต่ผู้ป่วยก็มีเลือดออกที่ผิวหนังและเยื่อ มีรายงานการศึกษาในผู้ป่วย ITP พบว่า มีความบกพร่องในหน้าที่ของเกร็ดเลือด โดยพบว่า aggregation ของเกร็ดเลือดต่อ ADP, epinephrine หรือ collagen เสียไป^{157,158} รวมทั้งในผู้ป่วย SLE ด้วย มักพบ aggregation ของเกร็ดเลือดที่ตอบสนองต่อ agonist ลดลง^{159,160}

กลไกของการที่เกร็ดเลือด ทำหน้าที่ผิดปกติไป เชื่อว่า autoantibody หรือ alloantibody จะขัดขวางการทำงานของ antigen ที่เป็นเป้าหมาย โดยขัดขวางการทำหน้าที่ของ GPIIb-IIIa ทำให้เกิดอาการคล้าย Glanzmann thrombasthenia¹⁶¹⁻¹⁶³ มีรายงานความบกพร่องในหน้าที่ของ GPIb ในผู้ป่วย severe refractory thrombocytopenia คล้ายๆ กับผู้ป่วย Bernard-Soulier syndrome¹⁶⁴ นอกจากนี้ ยังพบว่า autoantibody สามารถรบกวนหน้าที่ของ GPIa ด้วย¹⁶⁵

Liver disease

ผู้ป่วยโรคตับมีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติจากสาเหตุต่างๆหลายอย่าง ความผิดปกติทางกายวิภาค เช่น esophageal varices, gastritis, hemorrhoids เป็นต้น ทำให้เลือดออกในทางเดินอาหารได้ ภาวะ hypersplenism ที่เกิดจาก portal hypertension อาจทำให้เกิดปัญหาเกร็ดเลือดต่ำ¹⁶⁶ ความผิดปกติทางด้านการแข็งตัวของเลือดและระบบลายลิมเลือดซึ่งเกิดจากการสังเคราะห์ ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดลดลง ภาวะ dysfibrinogenemia ภาวะ DIC เป็นต้น¹⁶⁷ ความบกพร่องในหน้าที่ของเกร็ดเลือดก็เป็นสาเหตุ ทำให้ผู้ป่วยโรคตับมีปัญหาเลือดออกผิดปกติ¹⁶⁸ พบว่าในผู้ป่วย cirrhosis จะมี bleeding time นานกว่าปกติ แม้ว่าความบกพร่องทางปัจจัยการแข็งตัวของเลือดจะไม่มีมาก¹⁶⁹ ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังไม่ว่าจะเกิดจากสาเหตุใดจะมี bleeding time ที่นานกว่าปกติ และมี aggregation ของเกร็ดเลือดลดลง รวมทั้ง procoagulant activity ลดลง^{170,171} ความบกพร่องในหน้าที่ของเกร็ดเลือดจะสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคตับ มีการศึกษาพบว่า bleeding time จะสัมพันธ์กับระดับ bilirubin ในเลือดที่เพิ่มขึ้น ผลการศึกษาด้าน platelet aggregation ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังจะแตกต่างกันในแต่ละรายงาน และไม่พบความผิดปกติที่เป็นลักษณะเฉพาะ¹⁰³

สาเหตุของความผิดปกติในหน้าที่ของเกร็ดเลือดอาจเกิดจากภาวะ polyclonal hypergamma globulinemia

ที่พบในโรคตับซึ่ง immunoglobulin ที่เพิ่มสูงขึ้นจะจับกับเกร็ดเลือด ทำให้เกร็ดเลือดเสียหายที่ไป การเปลี่ยนแปลงของส่วนประกอบของไขมันที่ผนังของเกร็ดเลือด ซึ่งพบวาระดับ arachidonic acid ลดลง เป็นผลให้เกร็ดเลือดเสียหายที่ได้ ระดับ fibrin หรือ fibrinogen degradation products (FDP) ที่พบสูงในตับ สามารถยับยั้งการ aggregation ของเกร็ดเลือด นอกจากนี้การสังเคราะห์ fibrinogen ที่ผิดปกติ เช่น ภาวะ acquired dysfibrinogenemia ในผู้ป่วยตับวาย สามารถป้องกันการปฏิสัมพันธ์ (interaction) ของเกร็ดเลือด¹⁰³ นอกจากนี้ภาวะ hypofibrinogenemia จะทำให้เกิดการ aggregation ของเกร็ดเลือดบกพร่อง แต่มักจะพบในผู้ป่วยที่โรคตับรุนแรงมากเนื่องจากระดับความเข้มข้นของ fibrinogen ในเลือดมีมากกว่าที่จำเป็นสำหรับใช้ในการกระบวนการ aggregation ถึง 15 เท่า¹⁷² อย่างไรก็ตามสาเหตุต่างๆ ที่กล่าวไว้ข้างต้นไม่มีสาเหตุหนึ่งที่สามารถระบุได้ว่าเป็นสาเหตุทำให้เกร็ดเลือดทำหน้าที่ผิดปกติโดยตรง¹⁰³

Dysproteinemia

ความผิดปกติในหน้าที่ของเกร็ดเลือดพบได้ประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วย IgA myeloma หรือ Waldenstrom macroglobulinemia ร้อยละ 15 ของผู้ป่วย IgG myeloma และพบบ้าง บางครั้งในผู้ป่วย monoclonal gammopathy with undetermined significance¹⁷³ สำหรับปัญหาความบกพร่องในกลไกการห้ามเลือด ในผู้ป่วยเหล่านี้ อาจเกิดจาก hyperviscosity syndrome¹⁷⁴, heparin-like coagulation inhibitor¹⁷⁵ ปัญหาแทรกซ้อนจาก amyloidosis เช่น acquired factor X deficiency¹⁷⁶ หรือ amyloid angiopathy¹⁷⁷ ความบกพร่องเหล่านี้ ผู้ป่วยบางรายอาจพบความผิดปกติของการตรวจการห้องปฏิบัติการ เช่น thrombin time ผิดปกติ แต่ไม่พบภาวะเลือดออกผิดปกติทางคลินิก¹⁷⁸

มีรายงานความผิดปกติของ bleeding time platelet

adhesion platelet aggregation และ platelet procoagulant activity ในผู้ป่วย paraproteinemia โดยจะมี bleeding time นานกว่าปกติพบ ความผิดปกติของ platelet adhesion และ aggregation แต่ความผิดปกติเหล่านี้ไม่สามารถทำนายความเสี่ยงต่อการมีเลือดออกผิดปกติในทางคลินิกได้¹⁷⁹ ความบกพร่องในหน้าที่ของเกร็ดเลือดจะสัมพันธ์กับระดับ paraprotein ในเลือด และการทำ plasmapheresis สามารถแก้ไขภาวะความบกพร่องต่างๆเหล่านี้ได้¹⁷⁹ ความบกพร่องในหน้าที่ของเกร็ดเลือดใน ผู้ป่วยที่มีเลือดออกอย่างรุนแรงนั้น เกิดจาก paraprotein ไปเกาะที่ GP IIIa ทำให้เกิดภาวะความผิดปกติที่คล้าย thrombasthenia¹⁸⁰ และเกาะบริเวณ GPIIb/IX เกิดภาวะ acquired von Willebrand disease คล้ายกับ type II vWD ซึ่งพบได้ในโรค Waldenstrom's macroglobulinemia และ monoclonal gammopathy อื่นๆ¹⁸¹ ผู้ป่วยบางรายระดับ VWF ในพลาสมาจะลดลงบางราย multimer ขนาดใหญ่จะขาดหายไป เชื่อว่า myeloma protein จะปฏิสัมพันธ์กับ VWF ทำให้ VWF ถูกเร่งกำจัดจากพลาสมามากขึ้น⁵ มีรายงานพบ autoantibody ต่อ A₁ และ A₃ domain ของ VWF ในผู้ป่วย multiple myeloma ทำให้การปฏิสัมพันธ์ระหว่าง VWF กับ GPIIb เกิดความบกพร่อง¹⁸²

เอกสารอ้างอิง

- Lopez JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, Berndt MC. Bernard-Soulier syndrome. *Blood* 1998;91:4397-418.
- George JN, Caen JP, Nurden AT. Glanzmann's thrombasthenia. *The spectrum of clinical disease.* *Blood* 1990;75:1383-95.
- Coller BS, Seligsohn U, Peretz H, Newman PJ. Glanzmann thrombasthenia. *New insights from an historical perspective.* *Semin Hematol* 1994;31:301-11.
- Slichter SJ, Harker LA. *Thrombocytopenia: Mechanisms and management of defects in platelet production.* *Clin Haematol* 1978;7:523-39.
- Lopez JA, Thiagarajan P. *Acquired disorders of platelet function.* In: Hoffmann R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE eds. *Hematology: Basic principles and practice.* 4th ed. Churchill Livingstone 2005:2347-69.
- Rodgers RPC, Levin J. *A critical reappraisal of the bleeding time.* *Semin Thromb Hemost* 1990;16:1.
- Lind SE. *The bleeding time does not predict surgical bleeding.* *Blood* 1991;77:3547.
- Schafer AI. *Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders.* *Blood.* 1984;64:1-12.
- Wehmeier A, Sudhoff T, Meierkord F. *Relation of platelet abnormalities to thrombosis and hemorrhage in chronic myeloproliferative disorders.* *Semin Thromb Hemost* 1997;23:391-402.
- Ravandi-Kashani F, Schafer AI. *Microvascular disturbances, thrombosis, and bleeding in thrombocytopenia: current concepts and perspectives.* *Semin Thromb Hemost* 1997;23:479-88.
- Landolfi R, Marchioli R, Patrono C. *Mechanisms of bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders.* *Thromb Haemost* 1997;78:617-21.
- Landolfi R, Marchioli R. *European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP): a randomized trial.* *Semin Thromb Hemost.* 1997;23:473-8.
- Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, et al. *Incidence and risk factors for thrombotic complications in an historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia.* *J Clin Oncol* 1990;8:556-62.
- Barbui T, Barosi G, Grossi A, et al. *Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation.* *Haematologica* 2004;89:215-32.
- Maldonado JE, Pintado T, Pierre RV. *Dysplastic platelets and circulating megakaryocytes in chronic myeloproliferative diseases I. The platelets: ultrastructure and peroxidase reaction.* *Blood* 1974;43:797-809.
- Bautista AP, Buckler PW, Towler HM, Dawson AA, Bennett B. *Measurement of platelet life-span in*

- normal subjects and patients with myeloproliferative disease with indium oxine labelled platelets. *Br J Haematol* 1984;58:679-87.
17. Schafer AI. Essential thrombocythemia. *Prog Hemost Thromb* 1991;10:69-96.
 18. Ginsburg AD. Platelet function in patients with high platelet counts. *Ann Intern Med* 1975;82:506-11.
 19. Mazzucato M, Marco LD, Angelis VD, Roai DD, Bizzaro N, Casonato A. Platelet membrane abnormalities in myeloproliferative disorders: decrease in glycoprotein Ib and IIb/IIIa complex is associated with deficient receptor function. *Br J Haematol* 1989;73:369-74.
 20. Berndt MC, Kabral A, Grimsley P, et al. An acquired Bernard-Soulier-like platelet defect associated with juvenile myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1988;68:97-101.
 21. Swart SS, Pearson D, Wood JK, Barnett DB. Functional significance of the platelet alpha receptor: Studies in patients with myeloproliferative disorders. *Thrombo Res* 1984;33:531.
 22. Okuma M, Takayama H, Uchino H. Subnormal response to thromboxane A_2 in a patient with chronic myeloid leukemia. *Br J Haematol* 1982;51:469.
 23. Ushikubi F, Okuma M, Kanaji K, et al. Haemorrhagic thrombocytopeny with platelet thromboxane A_2 receptor abnormality. Defective signal transduction with normal binding activity. *Thrombo Haemsta* 1987;57:158.
 24. Semararo N, Cortelapio S, Cohtcci M, Barbu T. A hitherto undescribed effect of platelet coagulant activity in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Thromb Res* 1979;16:795-802.
 25. Jubilir SJ, Russell F, Faillacourt R, Deykin D. Platelet arachdonic acid metabolism and platelet function in ten patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 1980;56:728.
 26. Pareti FI, Gugliotta L, Mannuci L, Guarini A, Munauci PM. Biochemical and metabolic aspects of platelet dysfunction in chronic myeloproliferative disorders. *Thromb Haemostas* 1982;47:84.
 27. Castaldi PA, Berndt MC, Booth W, Gregory C, Bull H, Greaves M. Evidence for a platelet membrane defect in the myeloproliferative syndromes. *Thromb Res* 1982;27:601-9.
 28. Caranobe C, Sie P, Nouvel C, Laurent G, Pris J, Boneu B. Platelets in myeloproliferative disorders II. Serotonin uptake and storage. Correlations with mepacrine labelled dense bodies and with platelet density. *Scand J Haematol* 1980;25:289-95.
 29. Russell NH, Salmon J, Keenan JP, Bellingham AJ. Platelet adenine nucleotides and arachidonic acid metabolism in the myeloproliferative disorders. *Thromb Res* 1981;22:389-97.
 30. Boughton BJ, Allington MJ, King A. Platelet plasma thromboglobulin in myeloproliferative syndromes and secondary thrombocytosis. *Br J Haematol* 1978;40:125-32.
 31. Keenan JP, Wharton J, Shephard AJN, Bellingham AJ. Defective platelet lipid peroxidation in myeloproliferative disorders: a possible defect of prostaglandin synthesis. *Br J Haematol* 1977;35:275-83.
 32. Okuma M. Platelet function and its disorders - some aspects from the arachidonic acid metabolism. *Acta Hematol Jpn* 1984;47:1542-55.
 33. Okuma M, Uchino H. Altered arachidonate metabolism by platelets in patients with myeloproliferative disorders. *Blood* 1979;54:1258-71.
 34. Schafer AI. Deficiency of platelet lipoxyganase activity in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 1982;306:381-6.
 35. Fujimoto T, Fujimura K, Kuramoto A. Measurement of platelet ionized calcium in patients with myeloproliferative disorders by Acquorin method. *Thromb Haemostas* 1987;58:479.
 36. Baker RI, Manoharan A. Platelet function in myeloproliferative disorders: characterization and sequential studies show multiple platelet abnormalities and change with time. *Eur J Haematol* 1988;40:267-72.
 37. Fujimoto T, Fujimura K, Kuramoto A. Low intracellular calcium concentration in platelets after stimulation in patients with myeloproliferative disorders. *Acta Haematol Jpn* 1989;52:118-25.
 38. Fujimoto T, Fujimura K, Kuramoto A. Abnormal Ca^{2+}

- homeostasis in platelets of patients with myeloproliferative disorders: low levels of Ca²⁺ influx and efflux across the plasma membrane and increased Ca²⁺ accumulation into the dense tubular system. *Thromb Res* 1989;53:99-108.
39. Ushikubi F, Okuma M, Ishibashi T, Narumiya S, Uchino H. Deficient elevation of the cytoplasmic calcium ion concentration by epinephrine in epinephrine-insensitive platelets of patients with myeloproliferative disorders. *Am J Hematol* 1990;33:96-100.
40. van Genderen PJ, Leenknecht H, Michiels JJ. The paradox of bleeding and thrombosis in thrombocytopenia. Is von Willebrand factor the link? *Semin Thromb Hemost* 1997;23:385-9.
41. van Genderen PJ, Leenknecht H, Michiels JJ, Budde U. Acquired von Willebrand disease in myeloproliferative disorders. *Leuk Lymphoma* 1996;22(Suppl 1):79-82.
42. van Genderen PJ, Budde U, Michiels JJ, et al. The reduction of large von Willebrand factor multimers in plasma in essential thrombocythaemia is related to the platelet count. *Br J Haematol* 1996;93:962-5.
43. Budde U, van Genderen PJ. Acquired von willebrand disease in patients with high platelet counts. *Semin Thromb Haemostat* 1997;23:4253.
44. Shattil SJ, Abrams CS, Bennett JS. Acquired qualitative platelet disorders due to diseases, drugs and, foods. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ. *William Hematology*. 6th ed. 2000:1583-602.
45. Rao KA. Acquired qualitative platelet defects. In: Colman Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George J, eds. *Hemostasis and Thrombosis: basic principles and clinical practice*. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins 2001:905-20.
46. Murphy S. Thrombocytosis and thrombocytopenia *Clin Hematol* 1983;12:89.
47. Mitchell MC, Boinott JK, Kaufman S, et al. Budd-Chiari syndrome: Etiology, diagnosis, and management *Medicine* 1982;61:199.
48. De Stefano Y, Teofih L, Leone G, Michiels JJ. Spontaneous erythroid colony formation as the clue to underlying myeloproliferative disorder in patients with Budd-Chiari syndrome or portal vein thrombosis *Semin Thromb Hemostat* 1997;23:411.
49. van Generen PJ, Michiels JJ. Erythromelalgia: pathognomonic microvascular microtic complication in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Thromb Hemostat* 1997;23:357.
50. van Generen PJ, Michiels JJ, van Strik R, Lindemans J, van Vliet HH. Platelet consumption in thrombocytopenia complicated by erythromelalgia: reversal by aspirin. *Thromb Hemostat* 1995;73:210.
51. Koudstaal PJ, Koudstaal A. Neurologic and visual symptoms in essential thrombocythemia: efficacy of Low dose aspirin *Semin Thromb Hemost Cortelazzo S, Viero P, Finazzi O, D'Emilio A Rodeghiero F, Barbui T. Incidence and risk factor for thrombotic complication. J Clin Oncol* 1990;8:556.
52. Tefferi A, Hoagland HC. Issues in the diagnosis and management of essential thrombocythemia. *Mayo Clin Proc* 1994;69:651.
53. Colombi M, Raclaelli F, Zocchi L, Maiolo AT. Thrombotic and hemorrhagic complications in essential thrombocythemia. A retrospective study of 103 patients. *Cancer* 1991;67:2926.
54. Lahuerta-Palacios JJ, Bornstein R, Fernandez-Deborra FJ, Gutierrez-Rivas E, Ortiz MC, Larregla S, Calandre L, Montero-Castillo J. Controlled and uncontrolled thrombocytosis. Its clinical role in essential thrombocythemia. *Cancer* 1988;61:1207-1.
55. Juvonen E, Ikkala E, Oksanen K, Ruutu T. Megakaryocyte and erythroid colony formation in essential thrombocythaemia and reactive thrombocytosis: diagnostic value and correlation to complications. *Br J Haematol* 1993;83:192-7.
56. Wehmeier A, Daum I, Jamin H, Schneider W. Incidence and clinical risk factors for bleeding and thrombotic complications in myeloproliferative disorders: A retrospective analysis of 260 patients. *Ann Hematol* 1991;63:101.
57. Fenaux P, Simon M, Caulier MT, Lai JL, Goudemand J, Bauters F. Clinical course of essential thrombocytopenia in 147 cases. *Cancer* 1990;66:549-56.
58. Pearson TC. Hemorheologic considerations in the

- pathogenesis of vascular occlusive events in polycythemia vera semin. *Thromb Hemost* 1997;23:433
59. Rozman C, Giralt M, Feliu E, Rubio D, Cortes MT. Life expectancy of patients with chronic nonleukemic myeloproliferative disorders. *Cancer* 1991;67:2658-63.
 60. Sultan Y, Caen JP. Platelet dysfunction in preleukemic states and in various types of leukemia. *Ann NY Acad Sci* 1972;201:300.
 61. Cowan DH, Graham RR Jr, Baunach D. The platelet defect in leukemia, platelet ultrastructure, adenine nucleotide metabolism and the release reaction. *J Clin Invest* 1975;56:188.
 62. Lintula R, Rasi V, Ikkala E, et al. Platelet function in preleukaemia. *Scand J Haematol* 1981;26:65-71.
 63. Thiele J, Quitmann H, Wagner S, Fischer R. Dysmegakaryopoiesis in myelodysplastic syndromes (MDS): an immunomorphometric study of bone marrow trephine biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1991;44:300-5.
 64. Tricot G, DeWolf-Peeters C, Hendrickx B, Verwilghen RL. Bone marrow histology in myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1984;57:423-30.
 65. Kuriyama K, Tomonaga M, Matsuo T, et al. Diagnostic significance of detecting pseudo-Pelger-Huet anomalies and micro-megakaryocytes in myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1986;63:665-9.
 66. Wong KF, Chan JK. Are "dysplastic" and hypogranular megakaryocytes specific markers for myelodysplastic syndrome? *Br J Haematol* 1991;77:509-14.
 67. Widell S, Hast R. Balloon-like platelets in myelodysplastic syndromes-a feature of dysmegakaryopoiesis? *Leuk Res* 1987;11:747-52.
 68. Gerrard JM, McNichol A. Platelet storage pool deficiency, leukemia, and myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma* 1992;8:277-81.
 69. Maldonado JE, Pierre RV. The platelets in preleukemia and myelomonocytic leukemia: ultrastructural cytochemistry and cytogenetics. *Mayo Clin Proc* 1975b;50:573-87.
 70. Pintado T, Maldonado JE. Ultrastructure of platelet aggregation in refractory anemia and myelomonocytic leukemia II. Individual platelet abnormalities: thrombasthenia-like platelets, surface defects, and dissociation phenomena. *Mayo Clin Proc* 1976;51:443-51.
 71. Maldonado JE. Platelet granulopathy: a new morphologic feature in preleukemia and myelomonocytic leukemia: light microscopy and ultrastructural morphology and cytochemistry. *Mayo Clin Proc* 1976;51:452-62.
 72. Pamphilon DH, Aparicio SR, Roberts BE, et al. The myelodysplastic syndromes-q study of hemostatic function and platelet ultrastructure. *Scand J Haematol* 1984;33:486-91.
 73. Stuart JJ, Lewis JC. Platelet aggregation and electron microscopic studies of platelets in preleukemia. *Arch Pathol Lab Med* 1982;106:458-61.
 74. Remuzzi G. Bleeding disorders in uremia: pathophysiology and treatment. *Adv Nephrol* 1989;18:171.
 75. Rao AK. Uremic platelets. *Lancet* 1986;1:913.
 76. Wegert AL, Schafer AI. Uremic bleeding: pathogenesis and therapy. *Am J Med sci* 1998;316:94
 77. Rath CE, Mailliard JA, Schreiner GE. Bleeding tendency in uremia. *N Engl J Med* 1957;257:808-11.
 78. Rosenblatt SG, Drake S, Fadem S, Welch R, Lifschitz MD. Gastrointestinal blood loss with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1982;1:232-6.
 79. Zuckerman GR, Cornette GL, Clouse RE, Harter HR. Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure. *Ann Intern Med* 1985;102:588-92.
 80. George JN, Shattil SJ. The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function. *N Engl J Med* 1991;324:27-39.
 81. Remuzzi G. Bleeding in renal failure. *Lancet* 1988;1:1205-8.
 82. Sagripanti A, Barsotti G. Bleeding and thrombosis in chronic uremia. *Nephron* 1997;75:125-39.
 83. Diaz-Buxo JA, Donadio JV Jr. Complications of percutaneous renal biopsy. An analysis of 1,000 consecutive biopsies. *Clin Nephrol* 1975;4:223-7.
 84. Parrish AE. Complication of percutaneous renal biopsy; a review of 37 years of experience. *Clin Nephrol* 1992;38:135-41.
 85. Rosenbaum R, Hoffsten PE, Stanley RJ, Klahr S. Use

- of computerized tomography to diagnose complications of percutaneous renal biopsy. *Kidney Int* 1978;14: 87-92.
86. Ginsburg JC, Fransman SL, Singer MA, Cohanin M, Morrin PA. Use of computerized tomography to evaluate bleeding after renal biopsy. *Nephron*. 1980; 26:240-3.
87. Ralls PW, Barakos JA, Kaptein EM, Friedman PE, Fouladian G, Boswell WD, Halls J, Massry SG. Renal biopsy-related hemorrhage: frequency and comparison of CT and sonography. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11:1031-4.
88. Joist JH, George J. Hemostatic abnormalities in liver and renal disease. In: Colman Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George J, eds. *Hemostasis and Thrombosis: basic principles and clinical practice*. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins 2001:955-74.
89. Schreiner GF. The nephrotic syndrome. In: Strauss MB, Welt LG, eds. *Diseases of the Kidney*. Boston: Little Brown 1963:335-85.
90. Ciba Foundation Symposium: Renal Biopsy. Boston Little Brown 1961.
91. Fuse I. Disorders of platelet function. *Critical reviews in oncol/Hematol* 1996;22:1-25.
92. Steiner RW, Coggins C, Carvalho ACA. Bleeding time in uremia. A useful test to assess clinical bleeding. *Am J Hematol* 1979;7:107.
93. Horowitz HI, Cohen BD, Martinez P, Papayoanou MF. Defective ADP-induced platelet factor 3 activation in uremia. *Blood* 1967;30:331-40.
94. Horowitz HI, Stein IM, Cohen BD, White JG. Further studies on the platelet-inhibitory effect of guanidinosuccinic acid and its role in uremic bleeding. *Am J Med* 1970;49:336-45.
95. Noris M, Benigni A, Boccardo P, Aiello S, Gaspari F, Todeschini M, Figliuzzi M, Remuzzi G. Enhanced nitric oxide synthesis in uremia: implications for platelet dysfunction and dialysis hypotension. *Kidney Int*. 1993;44:445-50.
96. Jerushalmy Z, Skoza L, Zucker MB, Grant R. Inhibition by guanidine-compounds of platelet aggregation induced by adenosine diphosphate. *Biochem Pharmacol* 1966;15:1791.
97. Dobbstein H, Adel HH, Schmidt M, et al. [Guanidinosuccinic acid and uremia 1. Clinical studies]. *Klin Wochenschr* 1971;39:348.
98. Noris M, Remuzzi G. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies? *Blood* 1999;94: 2569-74.
99. Rabiner SF, Molinas F. The role of phenol and phenolic acids on the thrombocytopeny and defective platelet aggregation of patients with renal failure. *Am Med* 1970;49:346
100. Molinas FC. Inhibition by phenol phenolic acids of platelet release reaction. *Thromb Diath Haemorrh* 1973;30:333.
101. Lindsay RM, Dennis BN, Bergstroem JC, et al. Platelet function as an assay for uremic toxins. *Artif Organs* 1981;4:82.
102. Pales JL, Lopez A, Asenio A, et al. Inhibitory effect of peak 2-4 of uremic middle molecules on platelet aggregation. *Eur J Haematol* 1987;39:197.
103. Schafer AI. Acquired disorders of platelet function. In: Loscalzo J, Schafer AI, ed. *Thrombosis and Hemorrhage*. 3th ed. Lippincott Williams and Wilkins 2003:525-38.
104. Castaldi PA, Rozemberg MC, Stewart JH. The bleeding disorder of uraemia: a qualitative platelet defect. 1966;*Lancet* ii:66-9.
105. Evans EP, Branch RA, Bloom AL. A clinical and experimental study of platelet function in chronic renal failure. *J Clin Pathol* 1972;25:745-53.
106. Di Minno G, Martinez J, McKean M, DC La Rosa J, Burke JF, Murphy S. Platelet dysfunction in uraemia: multifaceted defect partially corrected by dialysis. *Am J Med* 1985;79:552-9.
107. DiMinno G, Cerbone A, Usberti M et al. Platelet dysfunction in uremia II. Correction by arachidonic acid of the impaired exposure of fibrinogen receptors by adenosine diphosphate or collagen. *J Lab Clin Med* 1986;108:246-52.
108. Gawaz MP, Dobos G, Spath M, Schollmeyer P, Gurland HJ, Mujais SK. Impaired function of platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:36-46.
109. Benigni A, Boccardo P, Galbusera M, et al. Reversible

- activation defect of the platelet glycoprotein IIb/IIIa complex in uremia. *Am J Kidney Dis* 1993;22:668.
110. Gordge MP, Faint RW, Rylance PB, Neild GH. Platelet function and the bleeding time in progressive renal failure. *Thromb Haemost* 1988;60:83-7.
 111. Ballard HS, Marcus AJ. Primary and secondary platelet aggregation in uraemia. *Scand J Haematol* 1972;9:198.
 112. Rylance PB, Gordge MP, Weston MJ. Platelet function is enhanced, not reduced, in uremia. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1985;22:946.
 113. Moosa A, Greaves M, Brown CB, MacNeil S. Elevated platelet-free calcium in uraemia. *Br J Haematol* 1990;74:300-5.
 114. Remuzzi G, Benigni A, Dodesini P, Schieppati A, Gotti E, Livio M, Mecca G, Donati B, de Gaetano G. Platelet function in patients on maintenance hemodialysis: depressed or enhanced? *Clin Nephrol* 1982;17:60-3.
 115. Sreedhara R, Itagaki I, Lynn B, Hakim RM. Defective platelet aggregation in uremia is transiently worsened by hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1995;25:555-63.
 116. Sloand JA, Sloand EM. Studies on platelet membrane glycoproteins and platelet function during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:799-803.
 117. Remuzzi G, Benigni A, Dodesini P, Schieppati A, Livio M, De Gaetano G, Day SS, Smith WL, Pinca E, Patrignani P, Patrono C. Reduced platelet thromboxane formation in uremia. Evidence for a functional cyclooxygenase defect. *J Clin Invest* 1983;71:762-8.
 118. Winter M, Frampton G, Bennett A, Machin SJ, Cameron JS. Synthesis of thromboxane B2 in uraemia and the effects of dialysis. *Thromb Res* 1983;30:265-72.
 119. Smith MC, Dunn MJ. Impaired platelet thromboxane production in renal failure. *Nephron* 1981;29:133-7.
 120. Bloom A, Greaves M, Preston FE, Brown CB. Evidence against a platelet cyclooxygenase defect in uraemic subjects on chronic haemodialysis. *Br J Haematol* 1986;62:143-9.
 121. Vlachoyannis J, Schoeppe W. Adenylate cyclase activity and cAMP content of human platelets in uraemia. *Eur J Clin Invest* 1982;12:379-81.
 122. Remuzzi G, Perico N, Zoja C, et al. Role of endothelium-derived nitric oxide in the bleeding tendency of uremia. *J Clin Invest* 1990;86:1768.
 123. Remuzzi G, Cavenaghi AE, Mecca G, et al. Prostacyclin-like activity and bleeding in renal failure. *Lancet* 1977;2:1195-7.
 124. Zoja C, Vigano G, Bergamelli A, et al. Prolonged bleeding time and increased vascular prostacyclin in rats with chronic renal failure: effects of conjugated estrogens. *J Lab Clin Md* 1988;112:380-6.
 125. Castillo R, Lozano T, Escolar G, Revert L, Lopez J, Ordinas A. Defective platelet adhesion on vessel subendothelium in uremic patients. *Blood* 1986;68:337-42.
 126. Matsumoto A, Hirata Y, Kakoki M, Nagata D, Momomura S, Sugimoto T, Tagawa H, Omata M. Increased excretion of nitric oxide in exhaled air of patients with chronic renal failure. *Clin Sci (Lond)* 1999;96:67-74.
 127. Escolar G, Cases A, Bastida E, et al. Uremic platelets have a functional defect affecting the interaction of von Willebrand factor with glycoprotein IIb-IIIa. *Blood* 1990;76:1336-40.
 128. Zwaginga JJ, Ijsseldijk JW, Beeser-Visser N, et al. High von Willebrand factor concentration compensates a relative adhesion defect in uremic blood. *Blood* 1990;75:1498-508.
 129. Salvati F, Liani M. Role of platelet surface receptor abnormalities in the bleeding and thrombotic diathesis of uremic patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs* 2001;24:131-5.
 130. Zwaginga JJ, Ijsseldijk MJ, de Groot PG, Vos J, de Bos Kuil RL, Sixma JJ. Defects in platelet adhesion and aggregate formation in uremic bleeding disorder can be attributed to factors in plasma. *Arterioscler Thromb* 1991;11:733-44.
 131. Winter M, Seghatchian MJ, Cameron JS. An abnormal factor VIII molecule in uremia? *Lancet* 1983;1:1112
 132. Galnick HR, McKeown LP, Williams SB, Shaffer BC. Plasma and platelet von Willebrand's factor defects

- in uremia. *Am J Med* 1988;85:806-10.
133. Mannucci PM, Remuzzi G, Pusiaeri F, et al. Desamino-D arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med* 1983;308: 8-12.
 134. Eberst, ME, Berkowitz, LR. Hemostasis in renal disease: Pathophysiology and management. *Am J Med* 1994;96:168.
 135. Livio M, Gotti E, Marchesi D, et al. Uraemic bleeding: role of anaemia and beneficial effect of red cell transfusions. *Lancet* 1982;2:1013-5.
 136. Moia M, Mannucci PM, Vizzotto L, et al. Improvement in the haemostatic defect of uraemia after treatment with recombinant human erythropoietin. *Lancet* 1987;1227-9.
 137. Andrews DA, Low PS. Role of red blood cells in thrombosis. *Curr Opin Hematol* 1999;6:76-82.
 138. Peyrou V, Lormeau JC, Herault JP, et al. Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole blood. *Thromb Haemost* 1999;81:400-6.
 139. Kestin AS, Valeri CR, Khuri SF, et al. The platelet function defect of cardiopulmonary bypass. *Blood* 1993;82:107-17.
 140. Harker LA, Malpass TW, Branson HE, et al. Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha-granule release. *Blood* 1980;56:824-34.
 141. George JN, Pickett EB, Saucerman S, et al. Platelet surface glycoproteins. Studies on resting and activated platelets and platelet membrane microparticles in normal subjects, and observations in patients during adult respiratory distress syndrome and cardiac surgery. *J Clin Invest* 1986;78:340-8.
 142. Holloway DS, Summaria L, Sandesara J, et al. Decreased platelet number and function and increased fibrinolysis contribute to postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass patients. *Thromb Haemost* 1988;59:62-7.
 143. Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1990;76:1680.
 144. Abrams CS, Ellison N, Budzynski AZ, Shattil S. Direct detection of activated platelets and platelet-derived microparticles in humans. *Blood* 1986;75:340.
 145. Lindon JN, McManama, Kushner L. Does the conformation of adsorbed fibrinogen dictate platelet interactions with artificial surfaces? *Blood* 1986;68:355.
 146. Bachmann F, McKenna R, Cole ER, Najafi H. The hemostatic mechanism after open heart surgery: I. Studies on plasma coagulation factors and fibrinolysis in 512 patients after extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;70:76.
 147. Gluszko P, Ricinski B, Musial J, et al. Fibrinogen receptors in platelet adhesion to surfaces of extracorporeal circuit. *Am J Physiol* 1987;252:H615.
 148. van den Dungen JJ, Karliczek GF, Brenken U, et al. Clinical study of blood trauma during perfusion with membrane and bubble oxygenators. *Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83:108.
 149. Khuri SF, Valeri CR, Loscalzo J, et al. Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass [comments]. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1008.
 150. Kestin AS, Valeri CR, Khuri SF, et al. The platelet function defect of cardiopulmonary bypass. *Blood* 1993;82:107.
 151. Weksler BB, Pett SB, Alonso D, et al. Differential inhibition of aspirin of vascular prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. *N Engl J Med* 1983;308:800.
 152. Hackmann T, Gascoyne RD, Naiman SC, Grove GH, Burchill LD, Jamieson WR, Sheps SB, Schechter MT, Townsend GE. A trial of desmopressin (1-desamino-8-D-arginine vasopressin) to reduce blood loss in uncomplicated cardiac surgery. *N Engl J Med* 1989;321:1437-43.
 153. Seear MD, Wadsworth LD, Rodgers PC, et al. The effect desmopressin acetate (DDAVP) on postoperative blood loss after cardiac operation in children (comments). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:217.
 154. Pinosky ML, Kennedy DJ, Fishman RL et al. Tranexamic acid reduce bleeding after cardiopulmonary bypass when compared to epsilon amino caproic

- acid and placebo *J Cardiac Surg* 1997;12:330.
155. Penta de Peppo A, Pierri MD, Scafuri A et al. Intraoperative antifibrinolysis and blood-saving techniques in cardiac surgery: perioperative trial of 3 antifibrinolytic drugs *Tex Heart Inst J* 1995;22:231.
 156. Peters DC, Noble S. Aprotinin: An update of its pharmacology and therapeutic use in open heart surgery and coronary artery bypass surgery. *Drugs* 1999;57:233-60.
 157. Clancy R, Jenkins E, Firkin B. Qualitative platelet abnormalities in idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1972;286:622-6.
 158. Heyns AD, Fraser J, Retief FP. Platelet aggregation in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Clin Pathol* 1978;31:1239-43.
 159. Regan MG, Lackner H, Karpatkin S. Platelet function and coagulation profile in lupus erythematosus: Studies in 50 patients. *Ann Intern Med* 1974; 81: 462-8.
 160. Dorsch CA, Meyerhoff J. Mechanisms of abnormal platelet aggregation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:966-73.
 161. van Leeuwen EF, Leeksa OC, van Mourik JA, et al. Effect of the binding of anti-Zwa antibodies on platelet function. *Vox Sang* 1984;47:280-9.
 162. Meyer M, Kirchmaier CM, Schirmer A, et al. Acquired disorder of platelet function associated with autoantibodies against membrane glycoprotein IIb-IIIa complex-1. *Glycoprotein analysis. Thromb Haemost* 1991;65:491-6.
 163. Spangenberg P, Kirchmaier CM, Schirmer A, et al. Functional studies on platelets of a patient with an acquired disorder of platelet function associated with autoantibodies against membrane glycoprotein IIb/IIIa complex. *Thromb Res* 1993;69:435-42
 164. Devine DV, Currie MS, Rosse WF, Greenberg CS. Pseudo-Bernard-Soulier syndrome: Thrombocytopenia caused by autoantibody to platelet glycoprotein Ib. *Blood* 1987;70:428-31.
 165. Deckmyn H, Chew SL, Vermylen J. Lack of platelet response to collagen associated with an autoantibody against glycoprotein Ia: A novel cause of acquired qualitative platelet dysfunction. *Thromb Haemost* 1990;64:74-9.
 166. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in liver disease. *Can J Gastroenterol* 2000;14(Suppl D): 60D-66D.
 167. Mammen EF. Coagulation abnormalities in liver disease [Review]. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6:1247-57.
 168. Glassman AB. Platelet abnormalities in hepatobiliary diseases. *Ann Clin Lab Sci* 1990;20:119-22.
 169. Blake JC, Sprengers D, Grech P, et al. Bleeding time in individuals with hepatic cirrhosis. *Br Med J* 1990;301:12-5.
 170. Krauss JS, Jonah MH. Platelet dysfunction (thrombocytopathy) in extro hepatic biliary obstruction. *South Med J* 1982;75:506.
 171. Hillbom M, Muuronen A, Neiman J. Liver disease and platelet function in alcoholics. *Br Med J* 1987; 295:581.
 172. Bennett JS, Vilaire G. Exposure of platelet fibrinogen receptors by ADP and epinephrine. *J Clin Invest* 1979;64:1393-401.
 173. Lackner H, Hunt V, Zucker MB, Pearson J. Abnormal fibrin ultrastructure, polymerization, and clot retraction in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1970;18:625-36.
 174. Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:467-71.
 175. Palmer RN, Rick ME, Rick PD, et al. Circulating heparan sulfate anticoagulant in a patient with a fatal bleeding disorder. *N Engl J Med* 1984;310: 1696-9.
 176. Furie B, Greene E, Furie BC. Syndrome of acquired factor X deficiency and systemic amyloidosis in vivo studies of the metabolic fate of factor X. *N Engl J Med* 1977;297:81-5.
 177. Rapoport M, Yona R, Kaufman S, et al. Unusual bleeding manifestations of amyloidosis in patients with multiple myeloma. *Clin Lab Haematol* 1994;16: 349.
 178. Lackner H, Hunt V, Zucker MB, Pearson J. Abnormal fibrin ultrastructure, polymerization, and clot retraction

- in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1970;18:625-36.
179. Robert F, Mignucci M, McCurdy SA, et al. Hemostatic abnormalities associated with monoclonal gammopathies. *Am J Med Sci* 1993;306:359-66.
180. DiMinno G, Coraggio F, Cerbone AM, et al. A myeloma paraprotein with specificity for platelet glycoprotein IIIa in an individual with a fatal bleeding disorder. *J Clin Invest* 1986;77:157-64.
181. Michiels JJ, van Vliet HH. Acquired von Willebrand disease in monoclonal gammopathies: effectiveness of high-dose intravenous gammaglobulin. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999;5:152-7.
182. Mohri H, Hisanaga S, Mishima A, et al. Autoantibody inhibits binding of von Willebrand factor to glycoprotein Ib and collagen in multiple myeloma: recognition site present on the A₁ loop and A₃ domains of von Willebrand factor. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9:91-7.