

บทความพิเศษ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการทำงานของเกล็ดเลือด

Platelet Function Tests

นิศารัตน์ โอภาสเกียรติกุล

ภาควิชาพยาธิวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

เป็นที่ทราบกันดีว่าเกล็ดเลือด (platelet) เป็นปัจจัยที่มีความสำคัญในระบบการห้ามเลือดของร่างกาย ถ้ามีการลดต่ำลงของเกล็ดเลือด หรือมีความบกพร่องในการทำงานของเกล็ดเลือด ก็จะทำให้ผู้ป่วยเกิดปัญหาเลือดออกผิดปกติได้ สาเหตุที่พบส่วนใหญ่เป็นปัญหาเรื่องเกล็ดเลือดต่ำ ส่วนปัญหาเรื่องการบกพร่องในการทำงานของเกล็ดเลือดพบได้น้อยกว่า ในทางตรงข้าม ถ้าเกล็ดเลือดทำงานมากกว่าปกติก็เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันโดยเฉพาะหลอดเลือดแดงได้¹

ในประเทศไทย การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของเกล็ดเลือดมักจะทำในห้องปฏิบัติการเฉพาะเพียงไม่กี่แห่งเท่านั้น เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในการทำงานของเกล็ดเลือดมีไม่มากและวิธีการตรวจต้องการเครื่องมือเฉพาะที่ราคาแพงและค่อนข้างซับซ้อน แต่ในปัจจุบัน มีการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดชนิดที่ออกฤทธิ์แบบ GPIIb/IIIa-antagonist กันมากขึ้น ยานี้มีช่วงเกณฑ์การรักษาที่ค่อนข้างแคบ และผู้ป่วยแต่ละรายมีการตอบสนองต่อยาที่แตกต่างกัน มีรายงานหลายฉบับที่ชี้ให้เห็นความจำเป็นของการตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการทำงานของเกล็ดเลือดเพื่อใช้ในการควบคุมขนาดของยาให้เหมาะสม เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการได้รับยามากเกินไปหรือน้อยเกินไป² การตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการทำงานของเกล็ดเลือดจึงอาจมีที่ใช้มากขึ้น

ในที่นี้จะทบทวนข้อบ่งชี้ หลักการ วิธีการอย่างย่อ

และการแปลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของเกล็ดเลือดเท่าที่ทำได้ในปัจจุบัน

ความบกพร่องในการทำงานของเกล็ดเลือด

ก่อนที่จะกล่าวถึงการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วยวินิจฉัยความบกพร่องในการทำงานของเกล็ดเลือด จะขอทบทวนความผิดปกติที่เกิดจากความบกพร่องในการทำงานของเกล็ดเลือดย่อๆ ดังนี้

1. ความบกพร่องที่เป็นมาตั้งแต่กำเนิด (hereditary) ได้แก่ Thrombasthenia, Bernard-Soulier Syndrome และ Storage Pool disease ซึ่งเป็นโรคที่มีความผิดปกติของตัวเกล็ดเลือดเอง รวมทั้งโรค von Willebrand's disease ซึ่งเป็นโรคที่มีความผิดปกติของพลาสมาโปรตีนที่เกี่ยวข้องในการทำงานของเกล็ดเลือด โรคเหล่านี้พบได้ไม่บ่อย การตรวจการทำงานของเกล็ดเลือดมีความสำคัญมากในการช่วยวินิจฉัยโรค

2. ความบกพร่องที่เป็นภายหลัง (acquired) พบได้ในหลายภาวะ เช่น ไตวายเรื้อรัง โรคตับ myeloproliferative disorders, paraproteins, platelet dysfunction with eosinophilia, cardiopulmonary bypass เป็นต้น นอกจากนี้ การได้รับยาบางชนิด เช่น nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antibiotic บางตัว รวมทั้งยาต้านการทำงานของเกล็ดเลือด ก็ทำให้เกล็ดเลือดทำงานผิดปกติได้

ถ้าพบผู้ป่วยที่มีอาการเลือดออกผิดปกติที่เป็นมา

ตั้งแต่อายุน้อย และ/หรือ มีประวัติในครอบครัว การตรวจจำนวนเกล็ดเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ หรือต่ำกว่าปกติ ไม่มาก และการตรวจ coagulogram ให้ผลปกติ ให้นึกถึงภาวะบกพร่องในหน้าที่ของตัวเกล็ดเลือดที่เป็นมาตั้งแต่กำเนิด ซึ่งการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะช่วยในการวินิจฉัยโรคได้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วยวินิจฉัยความบกพร่องในการทำงานของเกล็ดเลือด

1. Bleeding Time

ข้อบ่งชี้ : ใช้สำหรับตรวจกรอง (screening) ในกรณีที่สงสัยว่าผู้ป่วยอาจมีความบกพร่องในการทำงานของเกล็ดเลือด โดยที่การตรวจจำนวนเกล็ดเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ หรือต่ำกว่าปกติไม่มาก

ปัจจุบัน การตรวจ bleeding time มี 2 แบบ ดังนี้

1.1 In vivo Bleeding Time

หลักการ เป็นการตรวจการทำงานของระบบ primary hemostasis โดยรวมซึ่งประกอบด้วย เกล็ดเลือด หลอดเลือดฝอย และพลาสมาโปรตีนเชื่อมโมเลกุล (adhesive plasma proteins) ซึ่งตัวที่สำคัญ คือ von Willebrand factor และ fibrinogen โดยทำให้เกิดแผลขนาดมาตรฐานที่ผิวหนังของผู้ป่วยและวัดเวลาตั้งแต่เลือดออกจนเลือดหยุด

วิธีการ มีหลายวิธี ที่นิยมใช้ในปัจจุบัน คือ Modified Ivy⁶ โดยรัดดันแขนด้วยเครื่องวัดความดันโลหิต และบีบให้เกิดความดัน 40 มม.ปรอท แล้วทำให้เกิดแผลบริเวณท้องแขนด้วยอุปกรณ์มาตรฐาน จับเวลาตั้งแต่เลือดเริ่มออก ชั้หยุดเลือดโดยผ้าก๊อชเป็นระยะๆ จนกว่าเลือดจะหยุด

การแปลผล ถ้าพบว่าค่า bleeding time นานกว่าปกติ แสดงว่าน่าจะมี ความบกพร่องในการทำงานของระบบ primary hemostasis ได้แก่ ความบกพร่องในการทำงานของเกล็ดเลือด หรือมีความผิดปกติของ connective tissue บางชนิด เช่น Ehler-Danlos

syndrome หรือมีการลดต่ำลงของ von Willebrand factor ซึ่งต้องทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นต่อไปเพื่อให้การวินิจฉัยโรค

นอกจากนี้ สามารถตรวจพบ prolonged bleeding time ได้ในผู้ป่วย severe hemophilia (20%) และในผู้ป่วย factor V deficiency (30%) รวมทั้งพบว่าผู้ที่มีค่า hematocrit น้อยกว่า 20% จะมี prolonged bleeding time โดยเมื่อให้เลือดแก่ผู้ป่วยที่ชืดเหล่านี้ ค่า bleeding time จะกลับมาเป็นปกติ

อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่า ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างค่าของ bleeding time กับ risk ของ bleeding หรือปริมาณของการเสียเลือดเนื่องจากหัตถการหรือการผ่าตัดต่างๆ⁷

1.2 In vitro Bleeding Time

หลักการและวิธีการ เป็นการตรวจการทำงานของเกล็ดเลือด และ von Willebrand factor ภายนอก ร่างกาย โดยใช้เครื่องมือเฉพาะ เช่น PFA 100 ของ Dade Berhing⁸ โดยนำ citrated blood มาผ่านใน artificial capillary และผ่าน filter aperture ที่เคลือบ collagen และ ADP หรือ epinephrine ไว้ เกล็ดเลือดเมื่อสัมผัสกับสารกระตุ้นจะเกิดการเกาะกลุ่มปิด aperture แล้ววัดค่า closure time

การแปลผล ถ้าพบว่า closure time นานกว่าปกติ แสดงว่าน่าจะมี ความบกพร่องในการทำงานของเกล็ดเลือด หรือมีการลดต่ำลงของ von Willebrand factor ซึ่งต้องทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นต่อไปเพื่อให้การวินิจฉัยโรค และมีรายงานว่า การตรวจ in vitro bleeding time โดยเครื่อง PFA-100 แสดงให้เห็นถึงการทำงานในด้าน platelet aggregation มากกว่า platelet adhesion⁹

มีรายงานว่า in vitro bleeding time มีความไว (sensitivity) ในการตรวจพบความผิดปกติของการทำงานของเกล็ดเลือดมากกว่า in vivo bleeding time และตรวจได้ง่ายกว่า รวมทั้งควบคุมมาตรฐานได้

มากกว่า¹⁰ แต่เครื่องมือนี้ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศทางแถบทวีปเอเชีย และ in vitro bleeding time ไม่สามารถตรวจพบความผิดปกติในกรณีที่เป็นโรคในกลุ่ม connective tissue diseases ได้

2. Platelet Aggregation and Agglutination Test

เป็นการตรวจการทำงานของเกล็ดเลือด โดยใส่สารที่สามารถกระตุ้นให้เกล็ดเลือดเกาะกลุ่ม (platelet aggregation) ซึ่งเกิดจากการที่ fibrinogen เชื่อมกับ receptor GPIIb/IIIa complex บนเกล็ดเลือด สารกระตุ้นเกล็ดเลือดที่ใช้บ่อย ได้แก่ ADP, collagen และ arachidonic acid นอกจากนี้ยังมีสารที่ทำให้เกล็ดเลือดเกาะกัน (platelet agglutination) คือ ristocetin ซึ่งจะกระตุ้นให้เกล็ดเลือดเกาะกันโดย von Willebrand factor เป็นตัวเชื่อมระหว่าง receptor GPIb/IX complex ของเกล็ดเลือด

ข้อบ่งชี้: ใช้สำหรับผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะมีภาวะความบกพร่องในการทำงานของเกล็ดเลือด

หลักการ ก่อนการใส่สารกระตุ้น เกล็ดเลือดอิสระจะกระจายอยู่ เมื่อเติมสารกระตุ้นเกล็ดเลือดลงไป จะเกิดการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดเป็นกลุ่มใหญ่ๆ ถ้าเกล็ดเลือดทำงานได้ตามปกติ เราสามารถวัดความแตกต่างที่เกิดขึ้นก่อนและหลังการใส่สารกระตุ้นเกล็ดเลือด โดยวัดเป็นการผ่านของแสง หรือการผ่านของกระแสไฟฟ้า หรือวัดจำนวนเกล็ดเลือดอิสระ

วิธีการ

- วัดการผ่านของแสง (Turbidimetric method)¹¹ ทำการปั่นแยก citrated blood ให้ได้ platelet rich plasma และทำการตรวจการทำงานของเกล็ดเลือดโดยใช้เครื่องวัดการผ่านของแสง โดยเมื่อมีการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด แสงจะผ่านได้มากขึ้น

- วัดการนำไฟฟ้า (Impedance measurement)¹² ทำการตรวจโดยใช้ platelet rich plasma หรือ whole blood ก็ได้ และวัดการนำไฟฟ้าบริเวณ

small gap ระหว่าง electrode 2 อัน โดยเมื่อเติมสารกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือด บริเวณ small gap ดังกล่าวจะมีเกล็ดเลือดมาเกาะ ทำให้ impedance บริเวณ electrode เพิ่มขึ้นทำให้การนำไฟฟ้าเปลี่ยนแปลงไป

- วัดจำนวนเกล็ดเลือดอิสระ โดยการใช้เครื่องนับเกล็ดเลือดอัตโนมัติ ทำการนับจำนวนเกล็ดเลือดอิสระก่อนและหลังการใส่สารกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือด ปัจจุบัน มีการนำเอาวิธีการนี้มาพัฒนาเป็นการตรวจการทำงานของเกล็ดเลือด เรียกว่า Plateletworks™ ซึ่งเป็นหลอดเก็บเลือดที่มี citrate และสารกระตุ้นการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (ADP, collagen) อยู่ด้วย เพื่อใช้ ณ จุดที่ดูแลผู้ป่วย (point of care) โดยรายงานเป็น % aggregation และพบว่าใช้งานได้ดี ทำได้ง่าย ผลการตรวจเชื่อถือได้ สามารถทดแทนการตรวจการทำงานของเกล็ดเลือดโดยเครื่อง aggregometer ได้ และสามารถนำมาใช้ในการควบคุมขนาดของยาต้านเกล็ดเลือดชนิด GPIIb/IIIa antagonist¹³

การแปลผล การตรวจ platelet aggregation and agglutination test มีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยภาวะที่มีความบกพร่องของเกล็ดเลือด ดังนี้

- **Thrombasthenia** เกล็ดเลือดของผู้ป่วยไม่มี receptor GPIIb/IIIa complex ทำให้ไม่เกิด platelet aggregation เมื่อเติมสาร ADP, collagen และ arachidonic acid แต่เกิด platelet agglutination เมื่อเติม ristocetin เนื่องจากมี receptor GPIb/IX complex ปกติ

- **Bernard-Soulier Syndrome** เกล็ดเลือดไม่มี receptor GPIb/IX complex ทำให้ไม่เกิด platelet agglutination เมื่อเติม ristocetin แต่เมื่อเติมสาร ADP, collagen และ arachidonic acid จะทำให้เกิด platelet aggregation ได้ตามปกติ เนื่องจากมี receptor GPIIb/IIIa complex ปกติ

- **Storage Pool Disease** มีความผิดปกติของสารใน platelet granules ดังนั้น เมื่อเติมสาร ADP

และ collagen ลงไป จะมีการตอบสนองที่น้อยกว่าปกติ โดยไม่พบ second phase of aggregation แต่เมื่อเติม arachidonic acid และ ristocetin ลงไป จะพบการตอบสนองที่ปกติ

- **Aspirin-like defect** มีความผิดปกติในการสร้าง thromboxane A₂ ดังนั้น เมื่อเติม arachidonic acid ลงไป จึงพบการตอบสนองที่น้อยกว่าปกติ

3. Flow Cytometric Analysis of Adhesion

Receptors

ข้อบ่งชี้ ใช้ในกรณีที่สงสัยว่าจะเป็น Thrombasthenia ที่ขาด receptor GP IIb/IIIa complex¹⁴ หรือสงสัยว่าจะเป็น Bernard-Soulier Syndrome ที่ขาด receptor GPIb/IX complex¹⁵

หลักการและวิธีการ นำเกล็ดเลือดมา incubated กับ fluorochrome-coupled antibodies ต่อ receptor GP IIb/IIIa และ GPIb/IX complex และนำไปตรวจโดยใช้เครื่อง flow cytometer

การแปลผล

- ถ้าขาด receptor GP IIb/IIIa complex แสดงว่าเป็นโรค Thrombasthenia
- ถ้าขาด receptor GPIb/IX complex แสดงว่าเป็นโรค Bernard-Soulier Syndrome

4. การตรวจหาสารที่อยู่ใน platelet granules¹⁶

ข้อบ่งชี้ : ใช้ในกรณีที่สงสัย Storage Pool Disease

หลักการและวิธีการ นำเกล็ดเลือดมาแช่แข็งและละลาย (freezing and thawing) หลายๆ ครั้ง แล้วทำการตรวจหาปริมาณ serotonin จาก delta granule โดยวิธี high pressure liquid chromatography และตรวจหาปริมาณ beta-thromboglobulin (β -TG) หรือ platelet factor 4 (PF-4) จาก alpha-granules ของเกล็ดเลือด โดยวิธี enzyme หรือ radioimmunoassay

นอกจากนี้ เราสามารถวัดการหลั่ง ATP จาก delta granule ของเกล็ดเลือด โดยใช้ lumi-aggregometer โดยการเติม luciferin-luciferase และวัดปริมาณ ATP

ที่เกิดขึ้นเมื่อใส่สารกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือด

การแปลผล ผู้ป่วยที่เป็น Storage Pool Disease จะพบผลการตรวจดังนี้

- type I จะมี serotonin, ATP ลดลง
- type II จะมี β -TG และ PF-4 ลดลง
- type III จะมีทั้ง serotonin, ATP, β -TG และ PF-4 ลดลง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาหลักฐานของการทำงานที่มากขึ้นกว่าปกติของเกล็ดเลือดที่เกิดขึ้นในร่างกาย (In vivo platelet activation)

ข้อบ่งชี้ : ปัจจุบัน ยังไม่มีข้อบ่งชี้ที่แน่นอนในการตรวจหาหลักฐานของการทำงานที่มากขึ้นกว่าปกติของเกล็ดเลือด ส่วนมากมักใช้ในการศึกษาวิจัยที่เกี่ยวข้องกับบทบาทของเกล็ดเลือดในภาวะต่างๆ และใช้ศึกษาติดตามผลการรักษา

1. การหาตรวจระดับ β -thromboglobulin (β -TG), Platelet factor 4 (PF-4) ในเลือด¹⁷

หลักการ β -TG และ PF-4 เป็น platelet specific protein ที่อยู่ใน alpha-granules ของเกล็ดเลือด ถ้าร่างกายมีการกระตุ้นเกล็ดเลือดมากกว่าปกติ จะตรวจพบ β -TG และ PF-4 สูงกว่าปกติในเลือด

วิธีการ ตรวจโดยวิธี enzyme immunoassay หรือ radioimmunoassay ก็ได้

การแปลผล ถ้าพบระดับ β -TG และ PF-4 สูงกว่าปกติในเลือด แสดงว่ามีภาวะ in vivo platelet activation ในการแปลผลต้องระมัดระวังการเจาะเลือด การใช้สารกันเลือดแข็งที่มีสารยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดผสมอยู่ และการปั่นแยก plasma ทำตามที่กำหนดอย่างเคร่งครัด เพราะเกล็ดเลือดอาจถูกกระตุ้นได้ง่ายภายนอก ร่างกาย และทำให้ระดับ β -TG และ PF-4 สูงกว่าปกติได้

2. การตรวจหาร่องรอยที่เกล็ดเลือดถูกกระตุ้นโดยวิธี Immunocytometry¹⁸

หลักการ เมื่อเกล็ดเลือดถูกกระตุ้น จะมีการ expression ของ neoantigen หลายตัว เช่น P-selectin (CD62p), CD 63, activated GPIIb/IIIa complex, ligand-induced binding site (LIBS) และ receptor-induced binding site (RIBS)

วิธีการ เติม immunolabelling ของ neoantigen ที่ต้องการตรวจ และตรวจหา activated platelet โดยการตรวจพบ specific fluorescence pattern

การแปลผล ทำโดยการบอกเป็น percentage ของ marker-positive platelets

เอกสารอ้างอิง

1. Miller JL. Blood platelet. In: Henry JB ed. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001:623-41.
2. Nicholson NS, Panzer-Knodle SG, Haas NF et al. Assessment of platelet function assays. *Am Heart J* 1998;135:S170-8.
3. Mascelli MA, Worley S, Veriabo NJ et al. Rapid assessment of platelet of platelet function with a modified whole-blood aggregometer in percutaneous transluminal coronary angioplasty patients receiving anti-GP IIb/IIIa therapy. *Circulation* 1997;96:3806-6
4. Holmes MB, Sobel BE, Schneider DJ. Variable response to inhibition of fibrinogen binding induced by tirofiban and eptifibatide in blood from healthy subjects. *Am J Cardiol* 1999;84:203-7.
5. Harrington RA, Kleiman NS, Granger CB et al. Relation between inhibition of platelet aggregation and clinical outcomes. *Am Heart J* 1998;136:S43-50.
6. Mielke CH. Template bleeding time: technical evaluation and comparison to other methods in normal adults. In: *Platelet function testing*. U.S. Department of Health, Education, and Welfare Publication No. (NIH) Washington DC, 1976:1078-87.
7. Lind SE. The bleeding time does not predict surgical bleeding. *Blood* 1991;77:2547-52.
8. Kundu S, Sio R, Mitu A, Ostgaard R. Evaluation of platelet function by PFA-100™. *Clin Chem* 1994;40:1827-8.
9. Watala C, Golanski J, Rozalski M, et al. Is platelet aggregation a more important contributor than platelet adhesion to the overall platelet-related primary haemostasis measured by PFA-100™ ? *Thrombosis Research* 2003;109:299-306.
10. Alshameeri RS, Mammen EF. Performance characteristics and clinical evaluation of an in vitro bleeding time device -Thrombostat 4000. *Thrombosis Research* 1995;79:275-87.
11. Born GVR. Quantitative investigation into the aggregation of blood platelet. *J Physiol* 1962;16:68-72
12. Cardinal DC, Flower RJ. The electronic aggregometer: a novel device for assessing platelet behavior in blood. *J Pharmacol Methods* 1980;3:135-53
13. Lau WC, Walker CT, Ogilby D, et al. Evaluation of a BED-SIDE platelet function assay : performance and clinical utility. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 2002; 5:33-42
14. Ginsberg MH, Frelinger AL, Lam SCT, et al. Analysis of platelet aggregation disorder base on flow analysis of membrane glycoprotein IIb/IIIa with conformation specific monoclonal antibodies. *Blood* 1990;76:2017-23.
15. Adelman B, Michelson AD, Handin RI, Ault KA. Evaluation of platelet glycoprotein Ib by fluorescence flow cytometry. *Blood* 1985;66:423-7
16. Heinrich Patscheke AR. Platelet function test. In: Thomas L, ed. *Clinical laboratory diagnosis*, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, Germany, 1998:595-7.
17. Heinrich Patscheke AR. Markers of in-vivo platelet activation. In: Thomas L, ed. *Clinical laboratory diagnosis*, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, Germany, 1998:597-9.
18. Abrams CS, Shattil SJ. Immunological detection of activated platelets in clinical disorders. *Thromb Haemostas* 1991;65:467-72.

CME Credit

จงเลือกข้อที่ถูกต้องที่สุดเพียงข้อเดียวลงในแบบส่งคำตอบ CME Credit ท้ายเล่ม

1. ผู้ป่วยต่อไปนี้ควรสังตรวจ bleeding time
 - A. ผู้ที่เป็นโรค Acute myocardial infarction
 - B. ผู้ที่กำลังรับประทานยากันเลือดแข็ง warfarin
 - C. ผู้ป่วยที่กำลังมี massive bleeding
 - D. ผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็น Thrombasthenia
2. สารต่อไปนี้สามารถทำให้เกิด platelet aggregation ได้
 - A. ristocetin
 - B. hirudin
 - C. collagen
 - D. warfarin
3. ผลการตรวจ platelet aggregation and agglutination test ของผู้ป่วยรายหนึ่งพบว่า เมื่อเติมสาร ADP, collagen และ arachidonic acid พบว่าเกิด platelet aggregation ที่ปกติ แต่เมื่อเติม ristocetin พบว่า ไม่มี platelet agglutination ผู้ป่วยรายนี้น่าจะเป็นโรค
 - A. Bernard-Soulier syndrome
 - B. Thrombasthenia
 - C. Aspirin-like defect
 - D. Storage pool disease
4. Platelet specific protein ได้แก่
 - A. ADP
 - B. Beta-thromboglobulin
 - C. Collagen
 - D. Epinephrine
5. การตรวจ in vivo bleeding time มีข้อดีกว่า in vitro bleeding time คือ
 - A. มีความไว (sensitivity) ในการตรวจพบความผิดปกติของการทำงานของเกล็ดเลือดมากกว่า
 - B. ควบคุมมาตรฐานได้ดีกว่า
 - C. สามารถตรวจพบความผิดปกติของ von Willebrand factor ได้ดีกว่า
 - D. สามารถตรวจพบความผิดปกติที่เกิดเนื่องจาก connective tissue disease ได้