

นิพนธ์ต้นฉบับ

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำในหญิงตั้งครรภ์ที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

คมทราย สุวรรณโณ, กานติษฐ์ ประยงค์รัตน์, จันทราภา ศรีสวัสดิ์, วิชัย ประยูรวิวัฒน์, อภิชัย ลีละศิริ และ ดันตัย น้าเบญจพล

ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ : ในหญิงตั้งครรภ์ภาวะเกล็ดเลือดต่ำเกิดขึ้นประมาณร้อยละ 8 สาเหตุที่พบบ่อย คือ gestational thrombocytopenia รองลงมาได้แก่ preeclampsia/HELLP syndrome และ immune thrombocytopenia ตามลำดับ ซึ่งข้อมูลในประเทศไทยเกี่ยวกับเรื่องนี้ค่อนข้างจำกัด **วัตถุประสงค์ :** เพื่อศึกษาหญิงตั้งครรภ์ที่ตรวจพบว่ามีเกล็ดเลือดต่ำที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยศึกษาถึงสาเหตุ ปัจจัยเสี่ยงทางสูติกรรม ผลแทรกซ้อนและผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์ **วัสดุและวิธีการ :** เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังในหญิงตั้งครรภ์ 65 รายซึ่งมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ตั้งแต่ปี พ.ศ.2548-2553 **ผลการวิจัย :** สาเหตุหลักที่ทำให้เกิดเกล็ดเลือดต่ำในหญิงตั้งครรภ์ เกิดจาก gestational thrombocytopenia (ร้อยละ 56.9) สาเหตุอื่นๆ รองลงมาได้แก่ preeclampsia/HELLP syndrome (ร้อยละ 27.7) immune thrombocytopenia-ITP (ร้อยละ 7.7) การติดเชื้อ HIV ร้อยละ 3.1 และสาเหตุที่พบบ่อยไม่ได้แก่ disseminated intravascular coagulation (ร้อยละ 1.5) และ systemic lupus erythematosus (ร้อยละ 1.5) เมื่อระดับเกล็ดเลือด พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 72.3) มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำเล็กน้อย ($100-149 \times 10^9/L$) แต่ในกลุ่ม ITP มักมีเกล็ดเลือดต่ำรุนแรงเฉลี่ย $25 \times 10^9/L$ ($7-44 \times 10^9/L$) การตั้งครรภ์ในหญิงสูงอายุ (elderly pregnancy) เป็นปัจจัยเสี่ยงของการตั้งครรภ์ที่พบบ่อยที่สุด เมื่อขณะคลอด พบว่าผู้ป่วยส่วนมาก (ร้อยละ 58.5) มีเลือดออกเพียงเล็กน้อย (< 500 มิลลิลิตร) มีเพียง 2 รายจาก gestational thrombocytopenia ที่มีภาวะเลือดออกมากกว่า 1 ลิตร สาเหตุเกิดจากมดลูกไม่บีบตัว มีทารกแรกคลอดที่มี Apgar score น้อยกว่า 7 ที่ 1 นาที ร้อยละ 9.2 แต่ไม่มีทารกที่มี Apgar score น้อยกว่า 7 เลยเมื่อนาทีที่ 5 หลังคลอด ไม่มีทารกที่เสียชีวิตก่อนคลอดและหลังคลอด พบว่า preeclampsia/HELLP syndrome สัมพันธ์กับการเกิดทารกน้ำหนักแรกคลอดน้อย (ร้อยละ 47.4) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีผู้ป่วย 9 คนที่ได้รับส่วนประกอบของเลือด ซึ่งร้อยละ 80 อยู่ในกลุ่ม ITP **สรุป :** Gestational thrombocytopenia เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในหญิงตั้งครรภ์ที่มีเกล็ดเลือดต่ำ preeclampsia/HELLP syndrome สัมพันธ์กับการเกิดทารกแรกคลอดน้ำหนักน้อย และ ITP อาจมีเกล็ดเลือดต่ำรุนแรงและเป็นสาเหตุหลักที่ผู้ป่วยมักได้รับการรักษาโดยการให้ส่วนประกอบของเลือด

Key Words : ● เกล็ดเลือดต่ำ ● หญิงตั้งครรภ์ ● Gestational thrombocytopenia

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2554;21:243-51.

บทนำ

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) คือ ภาวะที่ระดับเกล็ดเลือดน้อยกว่า $150 \times 10^9/L$ ^{1,2} แบ่งได้เป็นภาวะเกล็ดเลือดต่ำเล็กน้อย (mild thrombocytopenia) เมื่อระดับเกล็ดเลือด $100-150 \times 10^9/L$ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำปานกลาง (moderate thrombocytopenia) เมื่อระดับเกล็ดเลือด $50-100 \times 10^9/L$ และภาวะเกล็ดเลือดต่ำรุนแรง (severe thrombocytopenia)

ได้รับต้นฉบับ 23 พฤษภาคม 2554 ให้ลงตีพิมพ์ 10 สิงหาคม 2554

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ จันทราภา ศรีสวัสดิ์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

email: ctrapasri@yahoo.co.th

เมื่อระดับเกล็ดเลือดน้อยกว่า $50 \times 10^9/L$ ³

ในหญิงตั้งครรภ์ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ เกิดขึ้นประมาณ ร้อยละ 8 ของการตั้งครรภ์⁴ และเมื่อแยกภาวะทางสูติศาสตร์และโรคทางอายุรกรรมออกไปจะเหลืออุบัติการณ์การเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำประมาณร้อยละ 5.1⁴

Gestational thrombocytopenia เป็นภาวะที่พบบ่อยที่สุดคิดเป็น 3 ใน 4 ของทั้งหมด รองลงมา ได้แก่ ความดันโลหิตสูงเนื่องจากการตั้งครรภ์ (hypertensive disorder) ร้อยละ 21¹ โรคครรภ์เป็นพิษระยะชัก (eclampsia) ร้อยละ 30⁴ โรคครรภ์เป็นพิษระยะก่อนชัก (preeclampsia) ร้อยละ 15-18⁴ กลุ่มอาการ hemolysis elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) ร้อยละ 4-12⁴ และ

โรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกัน (immune thrombocytopenia-ITP) ร้อยละ 4.1¹ ส่วนสาเหตุอื่นๆ ที่พบได้ค่อนข้างน้อย ได้แก่ โรคข้อและรูมาติสซั่ม เช่น โรค systemic lupus erythematosus (SLE) ภาวะลิ่มเลือดกระจายทั่วไปในหลอดเลือด (disseminated intravascular coagulation -DIC) โรคกลุ่มที่มีเกล็ดเลือดเกาะกลุ่มมากผิดปกติในร่างกาย (thrombotic thrombocytopenic purpura -TTP) โรคตับคั่งไขมัน (fatty liver) กลุ่มอาการที่มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันซึ่งทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือด (antiphospholipid syndrome) ภาวะติดเชื้อเอชไอวี และจากยา เช่น ยาปฏิชีวนะ (ampicillin, penicillin, rifampin) ยา aspirin ยาแก้ปวดกลุ่ม NSAIDS ยากันชัก (ยา phenytoin, valproic acid, carbamazepine) เป็นต้น¹

Gestational thrombocytopenia พบได้ ร้อยละ 5 ของหญิงตั้งครรภ์ และ พบมากกว่าร้อยละ 75 ของภาวะเกล็ดเลือดต่ำในหญิงตั้งครรภ์⁷ วินิจฉัยโดยการแยกสาเหตุอื่นๆ ออก โดยมีอาการดังต่อไปนี้ คือ⁶ (1) มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำเล็กน้อยถึงปานกลาง ส่วนมากระดับเกล็ดเลือดสูงกว่า $70 \times 10^9/L$ (2) มักไม่มีอาการ ไม่มีประวัติเลือดออกผิดปกติ (3) ไม่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำมาก่อนการตั้งครรภ์ (4) ระดับเกล็ดเลือดก่อนและช่วงต้นของการตั้งครรภ์อยู่ในเกณฑ์ปกติ (5) ระดับเกล็ดเลือดกลับสู่ค่าปกติภายใน 2-12 สัปดาห์หลังคลอด สาเหตุยังไม่ทราบแน่ชัด gestational thrombocytopenia ไม่เพิ่มความเสี่ยงทั้งต่อมารดาและทารก และไม่ต้องมีการรักษาเพิ่มเติมนอกจากการติดตามอาการและเจาะเลือดเป็นระยะๆ⁶

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำในภาวะความดันโลหิตสูงเนื่องจากการตั้งครรภ์ (pregnancy-induced hypertension) เกล็ดเลือดมักอยู่ในระดับต่ำปานกลางและมักไม่น้อยกว่า $20 \times 10^9/L$ ⁸ ภาวะเลือดออกพบได้ไม่บ่อย ยกเว้นว่ามีภาวะที่เกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดขนาดเล็กทั่วร่างกาย (DIC) และกลุ่มอาการ HELLP ร่วมกับ กลุ่มอาการ HELLP คือ การมีเม็ดเลือดแดงแตก เนื่องจากเม็ดเลือดแดงถูกตัดขาดเมื่อวิ่งผ่านลิ่มเลือด (microangiopathic hemolytic anemia) เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น (elevated liver enzymes) และภาวะเกล็ดเลือดต่ำ

ทารกคลอดก่อนกำหนด จากมารดาที่เป็นภาวะความดันโลหิตสูงเนื่องจากการตั้งครรภ์ เพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ และภาวะแทรกซ้อนจากการเกิดเลือดออก เช่น เลือดออกในทางเดินอาหาร เลือดออกใต้เยื่อหุ้มกระดูกของกะโหลกศีรษะ (cephalhematoma) เลือดออกใต้พังผืดของกะโหลกศีรษะ (subgaleal bleeding) และเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) ส่วนทารกที่คลอดครบกำหนดไม่เพิ่มปัจจัยเสี่ยงหรือมีภาวะแทรกซ้อนจากการเกิดเลือดออก แต่เพิ่มโอกาสเกิด

ทารกโตช้าในครรภ์ (intrauterine growth restriction)⁸ ถ้ามีภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากความดันโลหิตสูงจากการตั้งครรภ์หรือกลุ่มอาการ HELLP ควรรักษาโดยการยุติการตั้งครรภ์^{27,28}

เกล็ดเลือดต่ำจากภาวะเกล็ดเลือดถูกทำลาย โดยกลไกทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย (ITP) เกิดขึ้นร้อยละ 3 ในหญิงตั้งครรภ์^{1,6,9} ได้รับการสนใจมากขึ้นเนื่องจากสามารถทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำในทารกที่คลอดจากมารดาที่ป่วยเป็น ITP และมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง²³ ในการรักษาหญิงตั้งครรภ์ที่เป็น ITP ควรได้รับการดูแลทั้งมารดาและทารก ในมารดาที่มีเกล็ดเลือดต่ำควรได้รับการรักษาถ้ามีภาวะเลือดออกหรือกำลังจะเข้ารับการผ่าตัด เกล็ดเลือดที่ต่ำกว่า $20 \times 10^9/L$ สามารถเกิดเลือดออกเองได้²⁷ การรักษาผู้ป่วย ITP ได้แก่ การให้ยาสเตียรอยด์ การให้ยา IVIg ทางหลอดเลือดดำ การให้เกล็ดเลือด และการตัดม้าม

การศึกษาก่อนหน้านี้เพื่อดูผลลัพธ์จากการตั้งครรภ์ เช่น การศึกษาของ Burrows และ Kelton² เกี่ยวกับภาวะเกล็ดเลือดต่ำในหญิงตั้งครรภ์ 6,715 คน เป็นเวลา 3 ปี พบว่าภาวะเกล็ดเลือดต่ำพบได้ร้อยละ 7.6 โดยแบ่งออกเป็น สามกลุ่ม กลุ่มแรก เป็นกลุ่มใหญ่ที่สุด (ร้อยละ 65) เกิดจาก gestational thrombocytopenia กลุ่มที่สอง ร้อยละ 13.1 เป็นภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากภาวะแทรกซ้อนทางอายุรกรรมหรือภาวะแทรกซ้อนทางสูติกรรม เช่น เบาหวาน การคลอดก่อนกำหนด ซึ่งในสองกลุ่มนี้ ไม่พบภาวะเลือดออกมากหรือทารกที่มีเกล็ดเลือดต่ำกว่า $50 \times 10^9/L$ กลุ่มที่สาม (ร้อยละ 21) เกิดจากภาวะความดันโลหิตสูงจากการตั้งครรภ์และ ITP ซึ่งพบว่า มีทารก 2 คน (จาก 300 คน) มีเกล็ดเลือดต่ำกว่า $50 \times 10^9/L$ จากเลือดจากสายสะดือ แต่ไม่พบภาวะเลือดออกขณะคลอด²

จากการศึกษาแบบย้อนหลัง ของ Parnas และคณะ²⁹ เปรียบเทียบหญิงตั้งครรภ์ที่มีเกล็ดเลือดต่ำปานกลางถึงรุนแรง (เกล็ดเลือดน้อยกว่า $100 \times 10^9/L$) 199 คน เทียบกับหญิงตั้งครรภ์ปกติ 201 คน สาเหตุของการเกิดเกล็ดเลือดต่ำคล้ายคลึงกัน และเมื่อพิจารณาผลลัพธ์จากการตั้งครรภ์พบว่า ผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำ มีอัตราการเกิดการกระตุ้นการคลอด (labor induction) การคลอดก่อนกำหนด การเกิดรกลอกตัวก่อนกำหนด มากกว่าหญิงตั้งครรภ์ปกติที่ไม่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ และในเด็กที่คลอดจากมารดาที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำพบว่าเพิ่มอัตราการเกิด Apgar scores < 7 ที่ 5 นาที ทารกโตช้าในครรภ์ และทารกตายในครรภ์

ข้อมูลของหญิงตั้งครรภ์ที่มีเกล็ดเลือดต่ำในประเทศไทยค่อนข้างจำกัด ดังนั้นการศึกษานี้จึงศึกษาหญิงตั้งครรภ์ที่ตรวจพบว่ามีเกล็ดเลือดต่ำ ที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เพื่อดูถึงสาเหตุการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ปัจจัยเสี่ยงทางสูติกรรม ภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์หรือการคลอด

วัสดุและวิธีการ

เป็นการศึกษาหญิงตั้งครรภ์ ที่ตรวจพบว่ามีระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า $150 \times 10^9/L$ ตรวจโดยเครื่องนับเม็ดเลือดอัตโนมัติที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยคัดเลือกจากสมุดบันทึกคลอดที่ห้องคลอด ตั้งแต่ พ.ศ. 2548-2553 นำเลขเวชระเบียนผู้ป่วย เพื่อไปหาเวชระเบียนผู้ป่วยที่ต้องการ เมื่อได้เวชระเบียนผู้ป่วยเก็บข้อมูลที่จะนำมาวิเคราะห์ดังนี้ อายุ จำนวนครรภ์ อายุครรภ์ขณะคลอด ปริมาณเกล็ดเลือดที่ต่ำที่สุดก่อนคลอด สาเหตุการเกิดเกล็ดเลือดต่ำต่างๆ เช่น gestational thrombocytopenia ความดันโลหิตสูงเนื่องจากการตั้งครรภ์ (pregnancy-induced hypertension) กลุ่มอาการ HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) การติดเชื้อเอชไอวี ITP ยา และ โรคของไขกระดูก เป็นต้น

ปัจจัยเสี่ยงการตั้งครรภ์ (obstetrical risk factors) ได้แก่ ประวัติผ่าท้องคลอด เบาหวานในระยตั้งครรภ์ การตั้งครรภ์ในวัยรุ่น การตั้งครรภ์ในหญิงสูงอายุมากกว่า 35 ปี (elderly pregnancy) การตั้งครรภ์แฝดคู่หรือครรภ์แฝดสาม ทารกท่าก้น (breech presentation) ภาวะทารกโตช้าในครรภ์ (intrauterine growth restriction -IUGR)

ประเมินภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์หรือการคลอด เช่น การได้เลือดหรือส่วนประกอบของเลือด วิธีการคลอด (mode of delivery) ข้อบ่งชี้ของการผ่าท้องคลอด และ ปริมาณเลือดออกขณะคลอด

การประเมินสภาวะเด็กแรกคลอดโดยใช้ Apgar scores ที่ 1 และ 5 นาที น้ำหนักทารกแรกคลอด การตายคลอด (stillbirth), การตายในครรภ์ (intrapartum fetal death-IPD) และการตายหลังคลอด (post-partum neonatal death-PPD)

สถิติที่ใช้ในงานวิจัยเป็นสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน ค่าต่ำสุด และค่าสูงสุด ผลลัพธ์จากการตั้งครรภ์ตามสาเหตุของการเกิดเกล็ดเลือดต่ำ ใช้ Fisher exact test เพื่อศึกษาผลลัพธ์หรือภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์เมื่อ

เปรียบเทียบกับแต่ละสาเหตุการเกิด โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ p value น้อยกว่า 0.05

ผลการศึกษา

จากการศึกษาหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548-2553 พบว่ามีจำนวนทั้งหมด 65 ราย จากผู้ป่วยหญิงที่มาคลอดทั้งหมด 13,620 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.47 โดยสาเหตุที่พบบ่อยตามลำดับ ได้แก่ gestational thrombocytopenia 67 ราย (ร้อยละ 56.9) preeclampsia 18 ราย (ร้อยละ 27.7) immune thrombocytopenia (ITP) 5 ราย (ร้อยละ 7.7) การติดเชื้อเอชไอวี 2 ราย (ร้อยละ 3.1) hemolysis-elevated liver enzyme-low platelets (HELLP) syndrome, disseminated intravascular coagulation (DIC) จาก infective endocarditis และ systemic lupus erythematosus (SLE) อย่างละ 1 ราย (ร้อยละ 1.5 ในแต่ละโรค) ดังแสดงใน Table 1

ลักษณะของหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำพบว่า อายุเฉลี่ย 30 ปี (พิสัย 16-40 ปี) ผู้ป่วยส่วนมากเป็นครรภ์แรก 39 ราย (ร้อยละ 60) เมื่อดูระดับเกล็ดเลือด พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำเล็กน้อย ($100 - 149 \times 10^9/L$) 47 ราย (ร้อยละ 72.3) ผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำรุนแรง ($< 50 \times 10^9/L$) มีจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 9.2) โดยในกลุ่มนี้ 5 รายมีสาเหตุมาจาก immune thrombocytopenia และ อีก 1 รายเกิดจาก SLE อายุครรภ์ขณะคลอดพบว่า 40 ราย คิดเป็นร้อยละ 61.5 คลอดครบกำหนด มีผู้ป่วยที่คลอดก่อนกำหนด 18 ราย (ร้อยละ 27.7) ดังแสดงใน Table 2

ปัจจัยเสี่ยงของการตั้งครรภ์ของหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำพบว่า การตั้งครรภ์ในหญิงสูงอายุ (elderly pregnancy) เป็นภาวะที่พบบ่อยที่สุด 10 ราย (ร้อยละ 15.4) ดังแสดงใน Table 3

ในด้านภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์ (labor complication) พบว่าการคลอดก่อนกำหนด (preterm labor) พบได้ร้อยละ 27.7 (18 ราย) วิธีการคลอด เป็นการคลอดแบบปกติ (normal labor)

Table 1 Causes of thrombocytopenia in pregnancy (N = 65)

Causes	Number	Percent (%)
Gestational thrombocytopenia	37	56.9
Preeclampsia	18	27.7
Immune thrombocytopenia	5	7.7
HIV infection	2	3.1
Disseminated intravascular coagulation	1	1.5
HELLP syndrome*	1	1.5
Systemic lupus erythematosus	1	1.5

*HELLP = Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets

Table 2 Characteristics of pregnant women with thrombocytopenia (N = 65)

Characteristics	Number	Percent (%)
Parity		
1	39	60.0
2	10	15.4
3	7	10.8
4	9	13.8
Platelet count		
Mild (100-149 x 10 ⁹ /L)	47	72.3
Moderate (50-90 x 10 ⁹ /L)	12	18.5
Severe (<50 x 10 ⁹ /L)	6	9.2
Gestational age		
<37 weeks	18	27.7
37-39 weeks	40	61.5
40+ weeks	7	10.8

Table 3 Obstetric risk factors in pregnancy with thrombocytopenia (N=65)

Characteristics	Number	Percent (%)
Elderly pregnancy*	10	15.4
Teenage pregnancy**	4	6.2
Previous cesarean section	3	4.6
Twin	3	4.6
Breech presentation	2	3.1
Diabetes mellitus	2	3.1
Intrauterine growth retardation	1	1.5

*Pregnancy at the age over 35 years old; **Pregnancy at the age of 10-19 years old³⁰

36 ราย (ร้อยละ 53.7) คลอดแบบผ่าตัดคลอด (Cesarean section) 30 ราย (ร้อยละ 46.2) และ คลอดโดยใช้คีมช่วย (forceps assistance) 1 ราย ดังแสดงใน Table 4 โดยข้อบ่งชี้ของการผ่าตัดคลอด ได้แก่ การผิดสัดส่วนของขนาดทารกและอุ้งเชิงกราน (cephalopelvic disproportion) 11 ราย (ร้อยละ 36.7) รองลงมาได้แก่ severe preeclampsia 6 ราย (ร้อยละ 20) ทารกอยู่ในภาวะเครียด (fetal distress) 4 ราย (ร้อยละ 13.3) ดังแสดงใน Table 5

เมื่อพิจารณาจากการเสียเลือดขณะคลอด พบว่า ผู้ป่วยส่วนมากมีเลือดออกเพียงเล็กน้อย (< 500 มิลลิลิตร) 38 ราย (ร้อยละ 58.5) มีผู้ป่วยเพียง 2 ราย ที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง (มากกว่า 1,000 มิลลิลิตร) ซึ่งทั้งสองราย มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำจาก gestational thrombocytopenia และมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำเล็กน้อย (120 และ 130 x 10⁹/L) สาเหตุเกิดจากมดลูกหดตัวไม่ดี (uterine atony) และ 1 รายได้รับการรักษาโดยการตัดมดลูก

ทารกแรกคลอดจากผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ พบว่า ทารกส่วนใหญ่ (49 ราย คิดเป็นร้อยละ 72) มีน้ำหนักแรกคลอดในเกณฑ์ปกติ (2,500-4,000 กรัม) มีทารกแรกคลอดน้ำหนัก

น้อย (< 2,500 กรัม) 19 ราย (ร้อยละ 27.9) และมีทารกแรกคลอดที่มี Apgar score น้อยกว่า 7 ที่ 1 นาที 6 ราย แต่ไม่พบว่ามีทารกแรกคลอดที่มี Apgar score น้อยกว่า 7 ที่ 5 นาทีหลังคลอด มีผู้ป่วย 9 รายที่ได้รับการรักษาโดยการได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือด โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ เป็นผู้ป่วยเกล็ดเลือดต่ำจาก ITP (Table 6)

เมื่อแยกผลลัพธ์จากการตั้งครรภ์ตามสาเหตุของการเกิดเกล็ดเลือดต่ำ (Table 7) พบว่า preeclampsia/HELLP syndrome สัมพันธ์กับการเกิดทารกน้ำหนักแรกคลอดน้อย (ร้อยละ 47.4) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับสาเหตุจาก gestational thrombocytopenia (ร้อยละ 13.5) และ ITP (ร้อยละ 0) โดยมีค่า p-value เท่ากับ 0.008 การเกิดเลือดออกขณะคลอดไม่สัมพันธ์กับสาเหตุของการเกิดเกล็ดเลือดต่ำ และการเกิดเกล็ดเลือดต่ำจากภาวะ ITP สัมพันธ์กับการได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือด (ร้อยละ 80) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value เท่ากับ 0.001)

วิจารณ์

การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาเกี่ยว

Table 4 Labor complications (N=65)

Characteristics	Number	Percent (%)
Preterm labor	18	27.7
Mode of delivery		
Normal labor	36	52.3
Cesarean section	30	46.2
Forceps assistance	1	1.5
Apgar at 1 min <7	6	9.2
Apgar at 5 min <7	0	0.0
Blood transfusion	9	13.8
Platelet transfusion	6	9.2
Fresh frozen plasma	1	1.5
Packed red cells	5	7.7
Birth weight		
<2,500 g	19	27.9
2,500–4,000 g	49	72.1
>4,000 g	0	0
Blood loss		
<500 mL	38	58.5
500-1,000 mL	25	38.5
>1,000 mL	2	3.1

Table 5 Indications for Cesarean section (N=65)

Indications	Number	Percent (%)
Cephalo-pelvic disproportion (CPD)	11	36.7
Severe preeclampsia	6	20.0
Fetal distress	4	13.3
Uterine dysfunction	3	10.0
Failure induction	2	6.7
Previous Cesarean section	2	6.7
Twin (Vaginal/non-vaginal)	1	3.3
High HIV viral load (To decrease vertical transmission)	1	3.3

Table 6 Blood transfusion in various causes of thrombocytopenia

	Gestational thrombocytopenia (N=37)	Preeclampsia/ HELLP syndrome (N=19)	ITP (N=5)	Others
PRC only	2	1	0	0
Platelet only	0	0	4	0
FFP only	0	0	0	0
PRC and Platelet	0	1	0	0
PRC, Platelet and FFP	0	1	0	0
Total	2	3	4	0

PRC = Packed Red Cells; FFP = Fresh Frozen Plasma

Table 7 Outcomes of thrombocytopenia in pregnancy

	Gestational thrombocytopenia (N=37)		Preeclampsia/ HELLP syndrome (N=19)		ITP (N=5)		p-value
		%		%		%	
Median platelet (Range)	129 x 10 ⁹ /l (87-149 x 10 ⁹ /l)		124 x 10 ⁹ /l (61-149 x 10 ⁹ /l)		25 x 10 ⁹ /l (7-44 x 10 ⁹ /l)		
Gestational age							
<37 weeks	8	21.6	7	36.8	1	20	0.447
37-39 weeks	25	67.6	10	52.6	4	80	
40+ weeks	4	10.8	2	10.5	0	0	
Birth weight							
<2500 g	5	13.5	9	47.4	0	0	0.008
2,500-4,000 g	31	83.8	10	52.6	5	100	
>4,000 g	1	2.7	0	0.0	0	0	
Blood loss							
<500 mL	25	67.6	9	47.4	3	60	
500-1,000 mL	10	27.0	10	52.6	2	40	
>1,000 mL	2	5.4	0	0.0	0	0	0.511
Apgar at 1 min <7	3	8.1	2	10.5	1	20	0.699
Apgar at 5 min <7	0	0.0	0	0.0	0	0	1.00
Blood transfusion	2	5.4	3	15.8	4	80	0.001

กับปัจจัยเสี่ยงของการตั้งครรภ์ และภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์ในผู้หญิงตั้งครรภ์ที่มีเกล็ดเลือดต่ำ โดยสาเหตุส่วนใหญ่ที่ทำให้เกิดเกล็ดเลือดต่ำ เกิดจาก gestational thrombocytopenia (ร้อยละ 56.9) เช่นเดียวกับที่เคยมีรายงานในอดีต² สาเหตุอื่นๆ รองลงมาได้แก่ preeclampsia/HELLP syndrome, immune thrombocytopenia การติดเชื้อ เอชไอวี และสาเหตุที่พบไม่บ่อย ได้แก่ DIC และ SLE

เมื่อดูระดับเกล็ดเลือด พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำเล็กน้อย (100 -149 x 10⁹/L) พบ 47 ราย (ร้อยละ 72.3) ผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำรุนแรง (< 50 x 10⁹/L) มักมีสาเหตุมาจาก ITP อย่างไรก็ตามระดับเกล็ดเลือดไม่เกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์

การคลอดก่อนกำหนด (คลอดก่อนอายุครรภ์ 37 สัปดาห์) พบมากในผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำจากความดันโลหิตสูงจากการตั้งครรภ์หรือกลุ่มอาการ HELLP (preeclampsia/HELLP syndrome) พบได้มากถึงร้อยละ 36.8 ซึ่งไม่มากกว่าจากสาเหตุอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่สัมพันธ์กับการเกิดทารกแรกคลอดน้ำหนักน้อย (ร้อยละ 47.4) เมื่อเทียบกับสาเหตุอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อพิจารณาเกี่ยวกับเลือดออกในขณะคลอด มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 3.1 ที่มีภาวะเลือดออกรุนแรงซึ่งทั้งสองรายมีภาวะเกล็ด

เลือดต่ำเล็กน้อย (100 - 150 x 10⁹/L) ไม่ได้เป็นสาเหตุของภาวะเลือดออกนี้

ในกลุ่ม ITP ซึ่งมีระดับเกล็ดเลือดต่ำรุนแรง ระดับเกล็ดเลือดเฉลี่ย 25 x 10⁹/L (7-44 x 10⁹/L) แต่เมื่อพิจารณาเกี่ยวกับการเกิดเลือดออกในขณะคลอด พบว่าผู้ป่วยส่วนมาก (ร้อยละ 60) มีภาวะเลือดออกเพียงเล็กน้อย ไม่มีผู้ป่วยในกลุ่มนี้เลยที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง โดยในกลุ่มนี้ คลอดเอง 4 ราย (ร้อยละ 80) ผ่าตัดคลอด 1 ราย (ร้อยละ 20) แต่ผู้ป่วยในกลุ่มนี้สัมพันธ์กับการได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือด (ร้อยละ 80) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value เท่ากับ 0.001) ในทางปฏิบัติแล้วสูตินรีแพทย์มักต้องการระดับเกล็ดเลือดมากกว่า 50 x 10⁹/L ก่อนการทำหัตถการทางสูตินรีเวช แม้ว่าแนวทางในการให้เกล็ดเลือด จะพิจารณาให้เกล็ดเลือดในกรณีนี้ที่ เกล็ดเลือดน้อยกว่า 50 x 10⁹/L และกำลังจะผ่าตัดม้ามหรือผ่าตัดคลอดหรือการดมยาโดยการฉีดยาเข้าไขสันหลัง^{6,8,26} ในกรณีคลอดทางช่องคลอด จะพิจารณาให้เกล็ดเลือด เมื่อเกล็ดเลือดน้อยกว่า 20 x 10⁹/L^{11,18} แต่ในทางปฏิบัติแล้วสูตินรีแพทย์มักต้องการระดับเกล็ดเลือดมากกว่า 50 x 10⁹/L ก่อนการทำหัตถการทางสูตินรีเวชใดๆก็ตามทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับการรักษาด้วยการให้ผลิตภัณฑ์เลือด ในทางเวชปฏิบัติ จึงควรให้ยา เช่นสเตียรอยด์ในผู้ป่วย ITP ที่มีเกล็ดเลือดต่ำกว่า 50 x 10⁹/L ประมาณ 1 เดือนก่อนวันกำหนดคลอดเพื่อรักษาให้ระดับ

เกล็ดเลือดเพียงพอสำหรับการคลอด

ทารกแรกคลอดจากผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ พบว่า ทารกส่วนใหญ่ (ร้อยละ 72) มีน้ำหนักแรกคลอดในเกณฑ์ปกติ (2,500-4,000 กรัม) มีทารกแรกคลอดน้ำหนักน้อย (< 2,500 กรัม) 19 ราย (ร้อยละ 27.9) ส่วนมากพบว่าเกิดจาก ผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำจากความดันโลหิตสูงจากการตั้งครรภ์หรือกลุ่มอาการ HELLP (preeclampsia/HELLP syndrome) เช่นเดียวกับจากการศึกษาของ Parnas และคณะ²⁹ ซึ่งพบว่า preeclampsia/HELLP syndrome สัมพันธ์กับการเกิด ภาวะทารกโตช้าในครรภ์ (IUGR) ร้อยละ 20.5

เมื่อพิจารณาจาก Apgar score มีทารกแรกคลอดที่มี Apgar score น้อยกว่า 7 ที่ 1 นาที 1 ราย โดยไม่สัมพันธ์กับสาเหตุการเกิดเกล็ดเลือดต่ำในมารดาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการศึกษาของ Parnas และคณะ²⁹ ทารกแรกคลอดที่มี Apgar score น้อยกว่า 7 ที่ 1 นาทีพบร้อยละ 6.8 และส่วนมากพบในมารดาเกิดเกล็ดเลือดต่ำจากสาเหตุอื่นๆ เช่น DIC, TTP, antiphospholipid syndrome หรือ myeloproliferative neoplasm ซึ่งจากการศึกษาครั้งนี้ไม่มีทารกแรกคลอดที่มี Apgar score น้อยกว่า 7 ที่ 5 นาที

จากการศึกษาพบว่ามารดาที่มีเกล็ดเลือดต่ำจาก gestational thrombocytopenia มีผลลัพธ์การตั้งครรภ์ที่ดี เช่นเดียวกับการศึกษาของ Nagey และคณะ ที่ศึกษาหญิงตั้งครรภ์ 730 รายที่มีเกล็ดเลือดน้อยกว่า $150 \times 10^9/L$ พบว่าไม่มีทารกแรกคลอดที่มีเกล็ดเลือดต่ำกว่า $100 \times 10^9/L$ และไม่พบ ภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออก¹⁰ ดังนั้นภาวะเกล็ดเลือดต่ำระดับเล็กน้อยถึงปานกลางใน gestational thrombocytopenia ไม่ส่งผลต่อภาวะแทรกซ้อนต่อทารกในครรภ์ ทารกแรกคลอดและต่อมารดา และไม่ต้องการการรักษาเพิ่มเติมนอกจากการติดตามอาการและเจาะเลือดเป็นระยะๆ⁶ และในผู้ป่วย ITP ในการศึกษาพบว่า ไม่มีทารกแรกคลอดที่มีเลือดออกหรือภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์ทันทีหลังคลอดซึ่งอาจเป็นเพราะขนาดตัวอย่างน้อย โดยตามการศึกษาของ Samuels และคณะ¹⁸ รายงานการภาวะแทรกซ้อน จากทารก 278 ต่อทารก 1,000 รายที่เกิดจากมารดาที่เป็น ITP ได้แก่ ภาวะเลือดออกในโพรงสมอง (intraventricular hemorrhage) เลือดออกในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (hemopericardium) เลือดออกในทางเดินอาหาร (gastrointestinal bleeding) และเลือดออกในชั้นผิวหนังเป็นบริเวณกว้าง (extensive cutaneous manifestations of bleeding)

สรุป

สาเหตุหลักที่ทำให้เกล็ดเลือดต่ำในหญิงตั้งครรภ์ เกิดจาก gestational thrombocytopenia สาเหตุอื่นๆ รองลงมาได้แก่

preeclampsia/HELLP syndrome immune thrombocytopenia และ การติดเชื้อ เอชไอวี ผู้ป่วย gestational thrombocytopenia และ ITP มีผลลัพธ์จากการตั้งครรภ์ที่ดีทั้งในมารดาและในทารก ส่วนใน preeclampsia/HELLP syndrome สัมพันธ์กับการเกิดทารกแรกคลอดน้ำหนักน้อย (< 2,500 กรัม) และ ITP สัมพันธ์กับการรักษาโดยการได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือด

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ พันตรีหญิง เยวภา สุคนธ์รังษี หัวหน้าพยาบาลห้องคลอด และ ร้อยตรีหญิง วุฒินี มณีเชษฐา พยาบาลห้องคลอด โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า งานวิจัยนี้ได้รับทุนจากสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

เอกสารอ้างอิง

1. Shehata N, Burrows RF, Kelton JG. Gestational thrombocytopenia. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:327-34.
2. Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6,715 deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:731-4.
3. Magann EF, Martin JN Jr. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:532-50.
4. Sullivan CA, Martin JN Jr. Management of the obstetric patient with thrombocytopenia. *Clin Obstet Gynecol* 1995;38:521-34.
5. Cohen DL, Baglin TP. Assessment and management of immune thrombocytopenia in pregnancy and in neonates. *Arch Dis Childhood* 1995; 72: F71-F76.
6. Jeffrey A. Levy CPT. Thrombocytopenia in Pregnancy. *J Am Board Fam Pract* 2002;15:290-7.
7. Kam PC, Thompson SA, Liew AC. Thrombocytopenia in the parturient. *Anaesthesia* 2004;59:255-64.
8. Silver R, Berkowitz R, Bussell J. Thrombocytopenia in pregnancy. Practice bulletin, No 6. Chicago: American College of Obstetrics and Gynecology, 1999;15:290-7.
9. Burrows RF, Kelton GJ. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993;329:1463-6.
10. Nagey DS, Alger LS, Edelmann BB, Heyman MR, Pupkin MU, Crenshaw C Jr. Reacting appropriately to thrombocytopenia in pregnancy. *South Med J* 1986;79:1385-8.
11. Gabbe SG. Hematologic Complications of Pregnancy. In (Kristina M. Adams, Margaret Altemus, George J Annas, Ahmet Alexander Baschat, Leah R Battista, Richard L Berkowitz) *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies: 5th Ed. Elsevier (Florida) 2007:1044-49.*
12. Yeager AM, Zinkham WH. Varicella-associated thrombocytopenic: clues to the etiology of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Johns Hopkins Med J* 1980;146:270-4.
13. Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995;98:436-42.

14. Cines DB, Bussell JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005;106:2244-51.
15. Karapatzkin M, Porges RF, Karapatzkin S. Platelet counts in infants of women with autoimmune thrombocytopenia: effects of steroid administration to the mother. *N Engl J Med* 1981;305:936-9.
16. Burrows RF, Kelton JG. Low fetal risks in pregnancies associated with idiopathic thrombocytopenia purpura. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1147-50.
17. Noriega-Guerra L, Aviles-Miranda A, de la Cadena OA, et al. Pregnancy in patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:439-48.
18. Samuels P, Bussell JB, Braitman LE, et al. Estimation of the risk of thrombocytopenia in the offspring of pregnant women with presumed immune thrombocytopenia purpura. *N Engl J Med* 1990;323:229-35.
19. Scott JR, Cruikshank DR, Kochenour NK, et al. Fetal platelet counts in the obstetric management of immunologic thrombocytopenia purpura. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:495-99.
20. Moise KJ, Carpenter RJ, Cotton DB, et al. Percutaneous umbilical cord blood sampling in the evaluation of fetal platelet counts in pregnant patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Obstet Gynecol* 1989;160:346-50.
21. Kaplan C, Daffos F, Forstier F, et al. Fetal platelet counts in thrombocytopenic pregnancy. *Lancet* 1990;336:979-82.
22. Sciosia AL, Grannum PA, Copel JA, Hobbins JC. The use of percutaneous umbilical blood sampling in immune thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1066-8.
23. Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risks for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv* 1993;458:781-8.
24. Cohen YC, Dbulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000;160:1630-8.
25. Parks-wylie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-92.
26. Johnson JR, Samuels P. Review of autoimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:317-26.
27. Padden MO. HELLP syndrome: recognition and perinatal management. *Am Fam Physician* 1999;60:829-36,839.
28. Egerman RS, Sibai BM. HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:381-9.
29. Parnas M, Sheiner E, Vardi IS, Burstein E, Yermiah T, Levi I, Holcberg G, Yerushalmi R. Moderate to severe thrombocytopenia during pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2006;128:163-8.
30. WHO Department of Reproductive Health and Research. Adolescent Pregnancy: Issue in adolescent health and development. Geneva: WHO library, 2004.

Thrombocytopenia in Pregnancy at Phramongkutklao Hospital

Komsai Suwanno, Kannadit Prayongrat, Chantrapa Sriswadi, Wichai Prayoonwiwat,

Apichai Leelasiri, Tontanai Numbenjapol

Division of Hematology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital

Background : Thrombocytopenia occurs in approximately 8% of pregnant women. The most common cause is gestational thrombocytopenia (GT), followed by preeclampsia/HELLP syndrome and immune thrombocytopenic purpura (ITP), respectively. However, the data in Thailand is limited. **Objective :** To investigate the causes, obstetric risk factors, complications and outcomes of pregnancies complicated by thrombocytopenia. **Material and Method :** A retrospective descriptive study was performed in 65 pregnant women with thrombocytopenia (platelet count below $150 \times 10^9/L$) from January 2005 to April 2010. **Results :** The most common cause of thrombocytopenia is gestational thrombocytopenia (GT). Other etiologies are preeclampsia/HELLP syndrome (27.7%), immune thrombocytopenia (ITP, 7.7%) and HIV infection (3.1%). The less common causes are disseminated intravascular coagulation (DIC) and systemic lupus erythematosus (SLE) (1.5% each). Most of the patients (72.3%) have mild thrombocytopenia (platelet count $100-150 \times 10^9/L$). However, thrombocytopenia is more severe (mean $25 \times 10^9/L$; range $7-44 \times 10^9/L$) in ITP. Elderly pregnancy is the most common obstetric risk factor. Most of these cases (58.5%) have minimal blood loss (< 500 mL), while 2 patients with GT have massive blood loss ($> 1,000$ mL) due to uterine atony. For neonatal outcomes, 9.2% of neonates have Apgar score < 7 at 1 min, but none of them has Apgar score < 7 at 5 min. Neither intra-partum fetal death nor post-partum neonatal death occurs. Preeclampsia/HELLP syndrome is the most common (47.4%) cause of low birth weight ($< 2,500$ g). Nine patients required blood transfusion and 80% of them have ITP. **Conclusion :** Gestational thrombocytopenia is the most common cause of thrombocytopenia in pregnancy. Preeclampsia/HELLP syndrome is associated with a low birth weight. ITP may have severe thrombocytopenia and is the most common cause of transfusion requirement.

Key Words : ● Thrombocytopenia ● Pregnancy ● Gestational thrombocytopenia

J Hematol Transfus Med 2011;21:243-51.

