

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดจากยา มีผลทำให้เกิดภูมิคุ้มกันต้านทานต่อเกล็ดเลือด :
พยาธิกำเนิด และการจัดการ

Drug-induced Immune Thrombocytopenia: Pathogenesis and Management

ปาริชาติ พุ่มขจร และ พงศ์ศักดิ์ รัตนชัยกุลโสภณ*

ภาควิชาวิทยาศาสตร์ชีวภาพ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี จ. อุบลราชธานี 34190

*Email: rattanaichaikunsopon@yahoo.com

บทคัดย่อ

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดจากยา มีผลทำให้เกิดภูมิคุ้มกันต้านทานต่อเกล็ดเลือด (DITP) สามารถเกิดจากยาได้หลายชนิด แม้ว่าผู้ป่วย DITP ส่วนใหญ่มีอาการไม่รุนแรง แต่ในบางรายก็อาจมีอาการเลือดออกอย่างรุนแรงจนถึงขั้นเสียชีวิตได้ โดยปกติภาวะ DITP มักเกิดขึ้นภายใน 1 หรือ 2 สัปดาห์หลังจากผู้ป่วยได้รับยาที่เป็นสาเหตุเป็นครั้งแรก หรือเกิดขึ้นทันทีหลังจากผู้ป่วยที่มีประวัติว่าเคยได้รับยานั้นแบบไม่ต่อเนื่องมาก่อนได้รับยา กลไกการทำให้เกิด DITP ก่อนข้างซับซ้อน สามารถแบ่งออกได้เป็น 5 กลไกที่แตกต่างกัน ผลที่ได้คือร่างกายถูกกระตุ้นให้สร้างแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเกล็ดเลือด และทำให้เกล็ดเลือดถูกทำลาย การหายจากภาวะ DITP เกิดขึ้นได้ภายใน 1 ถึง 2 วันหลังจากหยุดใช้ยา และสามารถหายขาดได้ภายในหนึ่งสัปดาห์ แอนติบอดีที่จำเพาะต่อเกล็ดเลือดที่ถูกสร้างขึ้นมานั้นอาจยังคงอยู่ในร่างกายได้เป็นเวลานาน และสามารถตรวจได้หลายวิธี ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่แพทย์จะต้องตรวจหายาที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะ DITP และแนะนำผู้ป่วยให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาดังกล่าว

คำสำคัญ : ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดจากยา แอนติบอดีต่อเกล็ดเลือด

Abstract

Drug-induced immune thrombocytopenia (DITP) can be caused by a wide range of medications. Although many cases of DITP are mild, some are characterized by life-threatening bleeding symptoms. Typically, DITP occurs 1 or 2 weeks after beginning a new drug or suddenly after a single dose when a drug has previously been taken intermittently. The pathogenesis of DITP is complex in that at least five different mechanisms have been proposed by which drug-induced antibodies can promote platelet destruction. Recovery from DITP usually begins within 1 to 2 days of discontinuing the causative drug and is typically complete within a week. Drug-dependent antibodies can persist for many years and can be detected by many different methods. Therefore, it is important that the drug etiology be confirmed and the drug be avoided thereafter.

Keywords: Thrombocytopenia: Drug-induced immune thrombocytopenia: Drug-dependent antibody

บทนำ

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) เป็นผลข้างเคียงที่พบได้จากการได้รับยาบางอย่าง และมียาหลายชนิดที่ให้ผลข้างเคียงดังกล่าว นอกจากนี้ยังมียาบางชนิด (เช่น ยาที่ใช้ในเคมีบำบัด

(chemotherapy) และยาที่ใช้ควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน เป็นต้น) มีคุณสมบัติในการกดการสร้างเซลล์เม็ดเลือดทุกชนิดในร่างกายรวมทั้งการสร้างเกล็ดเลือดด้วย และยาบางชนิดไปยับยั้งการสร้างเซลล์ที่ทำหน้าที่สร้างเกล็ดเลือดโดยตรง คือ

megakaryocytes ยาเหล่านี้ล้วนส่งผลให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำได้ทั้งสิ้น อย่างไรก็ตามยังมียาอีกกลุ่มหนึ่งที่ไปทำให้จำนวนเกล็ดเลือดลดลงโดยกระตุ้นให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายสร้างแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือด ดังนั้นยาเหล่านี้จึงเป็นยาที่ทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำโดยอาศัยกลไกทางภูมิคุ้มกัน หรือเรียกว่า immune mechanisms ผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือดลดลงอย่างเฉียบพลันภายในเวลา 1 หรือ 2 สัปดาห์หลังจากได้รับยาชนิดที่ร่างกายไม่เคยได้รับมาก่อน น่าจะเป็นไปได้ว่าภาวะเกล็ดเลือดต่ำมีสาเหตุมาจาก เกล็ดเลือดถูกทำลายโดยแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเกล็ดเลือดซึ่งร่างกายสร้างขึ้นหลังจากได้รับยาที่เป็นสาเหตุ

ความหมายและอาการของภาวะเกล็ดเลือดต่ำ

Drug-induced thrombocytopenia (DIT) คือ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดจากการใช้ยาบางชนิด นับเป็นปัญหาหนึ่งที่สำคัญทางการแพทย์ การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ คือ เมื่อมีเกล็ดเลือดน้อยกว่า 150,000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (ซึ่งค่าปกติของเกล็ดเลือดควรอยู่ในช่วงตั้งแต่ 150,000 ถึง 450,000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) อาการที่พบในผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้คือ มีเลือดออกมากผิดปกติ บางรายที่มีเกล็ดเลือดต่ำมาก หากไม่ได้รับการรักษา อย่างทันท่วงที อาจเกิดอาการเลือดออกจนเสียชีวิตได้ อาการเลือดออก (bleeding symptoms) จากเกล็ดเลือดต่ำมักพบได้บ่อยที่ผิวหนัง โดยเห็นเป็นจุดเลือดออก (petechial hemorrhages) หรือเห็นเป็นจ้ำเลือดออก (ecchymoses) บางคนอาจพบว่า มีเลือดออกที่บริเวณเยื่อเมือกในโพรงจมูก และในช่องปาก ทำให้เกิดอาการเลือดกำเดาไหล และเลือดออกตามไรฟัน เป็นต้น และหากมีบาดแผลเลือดออก จะมีอาการเลือดออกมากและนาน เลือดหยุดยากกว่าปกติ ในหญิงที่มีประจำเดือนอาจพบอาการประจำเดือนออกมากผิดปกติ นอกจากนี้ผู้ป่วยบางราย (ที่มีเกล็ดเลือดต่ำกว่า 20,000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) อาจพบว่ามีอาการเลือดออกในท่อทางเดินปัสสาวะและท่อทางเดินอาหาร จนทำให้ปัสสาวะมีสีผิดปกติคล้ายมีเลือดปน หรืออุจจาระมีเลือดปนทำให้อุจจาระมีสีดำ เป็นต้น

ยาที่ทำให้เกิดภาวะ DIT

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดจากการได้รับยามีรายงานมาก่อนหน้านี้ประมาณ 140 ปี โดยพบว่ายาที่เป็นสาเหตุคือ quinine ซึ่งใช้ในการรักษาโรคมาลาเรีย ต่อมาพบว่ามียาอีกหลาย ๆ ชนิดที่ทำให้เกิดภาวะดังกล่าวได้ ได้แก่ (1) ยาในกลุ่ม platelet inhibitor เช่น ticlopidine และ clopidogrel (2) ยาในกลุ่ม antiepileptic agent เช่น valproate (3) ยาในกลุ่ม cardiac agent เช่น amrinone (4) ยาปฏิชีวนะบางชนิด เช่น linezolid (5) monoclonal antibody บางชนิด เช่น infliximab (anti-tumor necrosis factor- α antibody), efilizumab (anti-CD11a antibody) และ rituximab (anti-CD20 antibody) (ตารางที่ 1) [1] นอกจากยาแล้วยังมีรายงานด้วยว่าภาวะ DIT อาจเกิดได้จากการกินอาหาร เครื่องดื่ม หรือเครื่องเทศบางชนิด [2] ทั้งนี้ความรุนแรงในการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำจะแตกต่างกันไปขึ้นกับชนิดของยาหรือสารที่เป็นสาเหตุ

จากการศึกษาช่วงเวลาในการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ในผู้ป่วยพบว่า ผู้ป่วยจะต้องได้รับยาที่เป็นสาเหตุกระตุ้นให้เกิดภาวะดังกล่าวก่อนแสดงอาการเกล็ดเลือดต่ำประมาณ 1 สัปดาห์ หรืออาจได้รับยาดังกล่าวมาก่อนหน้าแบบเป็นช่วง ๆ หรือไม่ต่อเนื่องมาระยะเวลาหนึ่งก่อนที่จะแสดงอาการ อาการที่พบก่อนหน้าที่จะมีอาการเลือดออก ได้แก่ ปวดศีรษะ เป็นไข้ หนาวสั่น คลื่นไส้และอาเจียน เป็นต้น หากหยุดการรับยาที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ อาการจะหายไปภายใน 1-2 วัน และจำนวนเกล็ดเลือดจะกลับมาอยู่ในระดับปกติภายในหนึ่งสัปดาห์ อย่างไรก็ตามภาวะ DIT พบได้ไม่บ่อยนัก แต่จะพบได้บ่อยในคนบางกลุ่ม เช่น เด็ก ผู้ป่วยที่เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล และผู้สูงอายุ เป็นต้น

สาเหตุที่ยาไปทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำอาจแบ่งได้ เป็น 2 สาเหตุใหญ่ ๆ คือ (1) ยาไปมีผลทำให้มีการสร้างเกล็ดเลือดน้อยลง เช่น ยาไปกีดขวางการสร้างเกล็ดเลือดจากไขกระดูก เป็นต้น หรือ (2) ยาไปกระตุ้นให้เกิดการทำลายเกล็ดเลือด แล้วส่งผลให้เกล็ดเลือดถูกทำลาย ซึ่งต้นเหตุของการทำลายเกล็ดเลือด

มักพบบ่อยว่าเกิดจากการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน จึงเรียกภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ที่เกิดจากการทำลายเกล็ดเลือดโดยระบบภูมิคุ้มกันนี้ว่า drug-induced immune thrombocytopenia (DITP) [3] และในบทความนี้จะขอกล่าวถึงรายละเอียดเฉพาะ DITP เท่านั้น

กลไกการเกิดภาวะ DITP

การเกิดภาวะ DITP มีส่วนคล้ายกับการเกิดการแพ้ยาอยู่อย่างหนึ่งคือ เมื่อเทียบกับจำนวนคนที่ใช้ยาทั้งหมดแล้ว มีคนเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่จะแสดงอาการหรือเกิดปัญหาจากยาดังกล่าว กลไกหลักของการเกิดภาวะ DITP คือ ยาไปกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีซึ่งสามารถจับกับเกล็ดเลือดได้ แล้วส่งผลให้เกล็ดเลือดถูกทำลาย ทั้งนี้การเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำด้วยกลไกนี้จะต้องมียาอยู่ในร่างกายด้วยตลอดเวลา โดยตำแหน่งที่แอนติบอดีไปจับคือ ไกลโคโปรตีนที่มีชื่อว่า GPIIb/IIIa หรือ GPIb/IX complexes ซึ่งเป็น receptor สำหรับไฟบริโนเจน (fibrinogen) หรือ von Willebrand factor ที่ปรากฏอยู่บนผิวของเกล็ดเลือดตามลำดับ [4, 5] สำหรับกลไกที่แอนติบอดีไปทำให้เกิดการเกิดภาวะ DITP อาจเป็นไปได้หลายลักษณะหรือหลายวิธี ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิดของยาที่เป็นสาเหตุ (ตารางที่ 2)

Hapten-induced antibody

ยาทำหน้าที่เป็น แอสเพน (hapten) เนื่องจากยาเป็นสารซึ่งมีโมเลกุลเล็ก ลำพังตัวยาเองจะไม่สามารถกระตุ้นร่างกายให้สร้างแอนติบอดีที่จำเพาะต่อยาได้ (โดยทั่วไปสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลในช่วง 2-5 กิโลดาลตันไม่สามารถกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้) อาจกล่าวได้ว่ายาขาดคุณสมบัติ immunogenicity แต่การที่ยาสามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีที่จำเพาะต่อยาได้นั้น เนื่องจากยาไปรวมกับโปรตีนบางอย่าง เรียกโปรตีนที่รวมกับยาแล้วทำให้ร่างกายสามารถสร้างแอนติบอดีต่อยานั้นได้ว่าโปรตีนพาหะ (carrier protein) หรืออาจกล่าวได้ว่าโปรตีนพาหะช่วยทำให้ยามีคุณสมบัติ immunogenicity หรือกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ แอนติบอดีที่สร้างขึ้นนี้อาจมีทั้งที่จำเพาะ

ต่อยาและจำเพาะต่อโปรตีนพาหะ ยาที่มีรายงานว่ามีความสมบัติเป็นแอสเพนและสามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีด้วยวิธีที่กล่าวมานี้ได้แก่ penicillin และ penicillin derivatives อย่างไรก็ตามยากลุ่มนี้มักทำให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีไปทำลายเม็ดเลือดแดงจนทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง (immune hemolytic anemia) ได้บ่อยกว่าการทำให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีไปทำลายเกล็ดเลือดจนทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำหรือภาวะ DITP [6]

Drug-dependent antibody

ยาไปกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีโดยตรง แอนติบอดีที่เกิดขึ้นมักพบว่ามีความจำเพาะต่อเอพิโทป (epitope) หรือตำแหน่งบนเกล็ดเลือดที่ต่างกันได้หลากหลายตำแหน่ง เอพิโทปที่พบบ่อยว่ามีการสร้างแอนติบอดีจำเพาะเกิดขึ้นและเกี่ยวข้องกับ การเกิดภาวะ DITP คือ ไกลโคโปรตีน GPIb/IX, GPV และ GPIIb/IIIa นอกจากนี้ยังพบว่ามีการสร้างแอนติบอดีที่จำเพาะต่อ platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) ด้วย ทั้งนี้แอนติบอดีจะสร้างก็ต่อเมื่อยังมียาอยู่ในร่างกายเท่านั้น จึงเรียกแอนติบอดีที่ถูกสร้างขึ้นด้วยกลไกนี้ว่า drug-dependent antibody (DDAbs) และที่น่าสนใจก็คือ แอนติบอดีที่พบในผู้ป่วยแต่ละรายมักมีความจำเพาะต่อเอพิโทปใดเอพิโทปหนึ่งเท่านั้น ยาที่พบบ่อยว่าทำให้เกิดภาวะ DITP ด้วยกลไกนี้คือ quinine และ quinidine และยาปฏิชีวนะในกลุ่ม sulfonamide เป็นต้น [3]

การสร้างแอนติบอดีต่อเอพิโทปซึ่งเป็นโครงสร้างส่วนหนึ่งของเกล็ดเลือดนั้นเชื่อว่าอาจเกิดจากยาไปจับกับโครงสร้างเหล่านี้ แล้วส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างบางอย่างของไกลโคโปรตีนที่อยู่บนผิวของเกล็ดเลือดกลายเป็นเอพิโทปใหม่ เรียกว่า compound epitope [4, 7] จึงทำให้โครงสร้างดังกล่าวนั้นสามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีที่จำเพาะเกิดขึ้นได้ นอกจากนี้ยังเป็นไปได้ว่ายาอาจไปมีผลทำให้แอนติบอดีที่มีอยู่แล้วในร่างกายเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างที่บริเวณ antibody binding site (Fab) จนสามารถจับกับไกลโคโปรตีนบางชนิดที่

อยู่บนผิวของเกล็ดเลือดได้ [8] อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะ DITP ที่เกิดจากการได้รับยา quinine สามารถตรวจพบแอนติบอดีที่จำเพาะต่อยา quinine โดยตรงได้ด้วย [8]

GP1Ib/IIla inhibitors

ยามีคุณสมบัติเป็นตัวยับยั้ง (inhibitors) โดยยาสามารถไปจับกับไกลโคโปรตีน GP1Ib/IIla complex (หรือ α IIb/ β 3 integrin) ซึ่งอยู่บนเกล็ดเลือดแล้วยับยั้งหรือขัดขวางไม่ให้ไฟบริโนเจนจับกับที่รับดังกล่าว ส่งผลให้เกล็ดเลือดไม่สามารถเกาะกลุ่ม (platelet-platelet aggregation) และไม่สามารถสร้างลิ่มเลือดหรือ thrombus เมื่อเกิดแผลหรือมีการฉีกขาดของหลอดเลือด ดังนั้นจึงทำให้เกิดภาวะ

DITP ยาที่มีคุณสมบัติตามที่กล่าวมานี้ ได้แก่ tirofiban, eptifibatide และ abciximab เป็นต้น

tirofiban และ eptifibatide เป็นยาสังเคราะห์ที่มีโครงสร้าง arginylglycylaspartic acid อยู่ในใน ซึ่งโครงสร้างดังกล่าวประกอบด้วยมีกรดอะมิโนสามชนิดคือ Arginine-Glycine-Aspartic acid เรียงต่อกัน (Arg-Gly-Asp หรือเรียกว่า RGD) โดยโครงสร้าง RGD ที่อยู่ในยาสามารถจับกับ GP1Ib/IIla บนเกล็ดเลือดได้ [3] ส่วน abciximab คือ โครงสร้างในส่วน Fab ของอิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin) ซึ่งเป็น chimeric human-mouse monoclonal antibody (7E3) ที่จำเพาะต่อ GP1Ila บนเกล็ดเลือด [9]

ตารางที่ 1 ยาที่มีส่วนกระตุ้นให้เกิด drug-induced thrombocytopenia (DIT) [1]

Drug Category	Drugs Implicated in Five or More Reports	Other Drugs
Heparin	Unfractionated heparin, low-molecular weight heparin	-
Cinchona alkaloids	Quinine, quinidine	-
Platelet inhibitors	Abciximab, eptifibatide, tirofiban	-
Antirheumatic agents	Gold salts	D-penicillamine
Animicrobial agents	Linezolid, rifampin, sulfonamide, vancomycin	
Sedatives and anticonvulsant agents	Carbamazepine, phenytoin, valproic acid	Diazepam
Histamine-receptor antagonists	Cimetidine	Ranitidine
Analgesic agents	Acetaminophen, diclofenac, naproxen	Ibuprofen
Diuretic agents	Chlorothiazide	Hydrochlorothiazide
Chemotherapeutic and immunosuppressant agents	Fludarabine, oxaliplatin	Cyclosporine, rituximab

ตารางที่ 2 กลไกการเกิด drug-induced immune thrombocytopenia (DITP) [3]

Type	Mechanisms	Examples
Hapten-induced antibody	Drug forms covalent linkage to membrane glycoprotein and acts as a hapten to induce a drug-dependent antibody response.	Penicillin and penicillin derivatives?
Drug-dependent antibody	Drug binds to site on membrane glycoprotein and forms a "compound" epitope or induces a conformational change elsewhere in the molecule for which the antibody is specific. The immunogen can be a drug metabolite.	Quinidine, quinine, NSAIDs, various antibiotics, sedatives, anticonvulsants, many others

ตารางที่ 2 (ต่อ) กลไกการเกิด drug-induced immune thrombocytopenia (DITP) [3]

Type	Mechanisms	Examples
GPIIb/IIIa inhibitors		
Ligand mimetic	Drug reacts with the RGD recognition sequence on (GPIIb/IIIa) and induces a conformational change elsewhere in the integrin complex that is recognized by antibody?	Tirofiban eptifibatide, roxifiban, others
Drug-specific antibody	Drug (chimeric Fab fragment) induces antibody-specific for murine sequences that control specificity for GPIIb/IIIa.	Abciximab
Drug-induced autoantibody	Drug perturbs the immune response in such a way that drug-independent antibodies specific for a cell membrane GP are produced.	Gold salts, procaine amide
Immune complex	Drug reacts with a normal protein (PF4) and reconfigures it to form an immunogenic complex; antibody binds to this complex and forms an immune complex; the immune complex activates platelets via Fc receptor.	Heparin

การเกิดภาวะ DITP ภายในเวลาไม่กี่ชั่วโมง หลังได้รับยาเหล่านี้เป็นครั้งแรก ทำให้เชื่อว่ากลไกการเกิดภาวะ DITP ของยาในกลุ่ม GPIIb/IIIa inhibitors ไม่ได้เกิดจากการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน (nonimmune factors) อย่างไรก็ตามมีผู้รายงานว่ภาวะ DITP ที่เกิดจากยา tirofiban และ eptifibatide มีสาเหตุมาจากผู้ป่วยสร้างแอนติบอดีจำเพาะต่อ GPIIb/IIIa บนเกล็ดเลือด ซึ่งการสร้างแอนติบอดีดังกล่าวน่าจะเกิดจากยาไปจับกับ GPIIb/IIIa แล้วส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโมเลกุลของ GPIIb/IIIa (conformational change) จนสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้เกิดการตอบสนองและสร้างแอนติบอดีต่อโครงสร้างดังกล่าวได้ แต่ทั้งนี้ผู้ป่วยจะต้องเคยได้รับยานี้มาก่อน และยาได้กระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีไว้ก่อนแล้ว ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยได้รับยาเดิมอีกในภายหลังจึงทำให้เกิดภาวะ DITP ได้อย่างรวดเร็วหรือเฉียบพลัน [10] นอกจากนี้ยังอาจเป็นไปได้ด้วยว่าแอนติบอดีต่อ GPIIb/IIIa เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติ (naturally occurring antibody) ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยบางรายที่ไม่มีประวัติว่าเคยได้รับยา tirofiban และ eptifibatide มาก่อนเลย [10] การเกิดแอนติบอดีต่อ GPIIb/IIIa ซึ่งเกิดขึ้นเองตามธรรมชาตินี้ นับเป็นเรื่องที่น่าสนใจและยังไม่สามารถหาคำอธิบายได้ว่าเพราะเหตุใดจึงเป็นเช่นนั้น

ภาวะ DITP อย่างเฉียบพลันหรือหลังจากได้รับยาเพียงไม่กี่ชั่วโมงในผู้ที่ได้รับยา abciximab ก็เชื่อว่าเกิดจากกลไกเดียวกันกับยา tirofiban และ eptifibatide โดย Fab ของยา abciximab ไปจับกับ GPIIb/IIIa บนเกล็ดเลือด แล้วยับยั้งไฟบริโนเจนไม่ให้มาจับกับ GPIIb/IIIa ส่งผลให้เกิดภาวะ DITP ซึ่งพบได้ทั้งในผู้ที่ได้รับยานี้เป็นครั้งแรก (พบได้ 1-2%) หรือผู้ที่ได้รับยานี้ในครั้งต่อ ๆ มา (พบได้สูงถึง 10%) ส่วนในรายที่มีภาวะ DITP เกิดขึ้นอย่างช้า ๆ ภายหลังจากได้รับยานี้ น่าจะเป็นเพราะยานี้สามารถเกาะอยู่บนเกล็ดเลือดได้นานหลายสัปดาห์ ส่งผลให้เกล็ดเลือดถูกทำลายโดยแอนติบอดีที่ถูกสร้างขึ้นใหม่ภายหลังจากเกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน [3] นอกจากนี้ยังมีข้อเสนอที่อาจเป็นไปได้ว่าแอนติบอดีจากผู้ป่วยที่เกิดภาวะ DITP เนื่องจากการรับยา abciximab น่าจะไปจับกับเอพิโทปซึ่งเป็นโปรตีนที่มาจากหนู (murine sequence epitope) ซึ่งอยู่ในโมเลกุลยาดังกล่าว (เนื่องจาก abciximab เป็น chimeric human/mouse Fab fragment) หรืออาจไปจับกับเอพิโทปซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ GPIIb/IIIa หลังจากที่ยาไปจับกับได้ ในขณะที่แอนติบอดีที่พบในคนปกติที่ได้รับยาแต่ไม่เกิดภาวะ DITP กลับไปจับกับเอพิโทปซึ่งเป็นโปรตีนจากคน (human sequence epitope) ซึ่งอยู่ในโมเลกุลยา [11]

Drug-induced autoantibody

นอกจากยาจะไปกระตุ้นให้สร้าง DDAbs ตามที่กล่าวมาข้างต้นแล้ว ในผู้ป่วยบางรายยารักษาโรคบางชนิดสามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีต่อตัวเอง เรียกว่า ออโตแอนติบอดี (autoantibody) ซึ่งเป็นแอนติบอดีที่มีความจำเพาะต่อเอพิโทปซึ่งอยู่บนเซลล์/เนื้อเยื่อหรือส่วนประกอบของร่างกายตนเอง อย่างไรก็ตามออโตแอนติบอดีที่เกิดขึ้นเหล่านี้มักอยู่ในร่างกายไม่นาน มีผู้ป่วยน้อยรายที่ออโตแอนติบอดีคงอยู่ในร่างกายได้เป็นระยะเวลาอันยาวนานนำไปสู่โรคเกล็ดเลือดต่ำชนิดเรื้อรังเรียกว่า autoimmune thrombocytopenic purpura (AITP) [3] ยาที่มีกลไกกระตุ้นให้ร่างกายสร้างออโตแอนติบอดีต่อตัวเอง ได้แก่ gold salt, procaine amide และ α - และ β -interferon เป็นต้น [12] อย่างไรก็ตามกลไกการเกิดออโตแอนติบอดีจากการรับยาเหล่านี้ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่สมมติฐานหนึ่งที่น่าจะเป็นไปได้คือ ยาไปทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของไกลโค-โปรตีนที่ผิวของเกล็ดเลือด ทำให้ไกลโคโปรตีนที่ผิวของเกล็ดเลือดกลายเป็นแอนติเจนชนิดใหม่เรียกว่า neoantigen ซึ่งแอนติเจนดังกล่าวจะผ่านกระบวนการ antigen processing โดย antigen-present cells (ได้แก่ dendritic cells และ macrophages เป็นต้น) ทำให้เกิดเอพิโทปชนิดพิเศษที่เรียกว่า cryptic epitope ซึ่งเป็นสาเหตุให้ร่างกายสร้างออโตแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเกล็ดเลือด [13] จากการทดลองในสัตว์พบว่าไอออนโลหะหนักบางชนิด เช่น Hg^{++} และ Au^{+++} สามารถทำให้เกิด cryptic epitope และเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยที่เป็นโรครูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) ซึ่งได้รับการรักษาด้วย gold salt และมีการสร้างออโตแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือด ซึ่งนำไปสู่อาการเกล็ดเลือดต่ำนั้นน่าจะเกิดจากกลไกนี้ [14]

Immune Complex

อีกสมมติฐานหนึ่งที่น่าจะเป็นไปได้ในการทำให้เกิดภาวะ DITP หลังจากที่ได้รับยา คือแอนติบอดีที่ถูกกระตุ้นให้สร้างขึ้นมาหลังจากได้รับยานั้นสามารถจับกับยาที่มีอยู่ในร่างกายโดยตรง กลายเป็นโครงสร้างที่

เรียกว่า immune complex เมื่อ immune complex เหล่านี้บังเอิญไปเกาะอยู่บนผิวของเกล็ดเลือดจะด้วยเหตุผลใดก็ตาม ก็สามารถเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดการแตกสลายของเกล็ดเลือดได้ อย่างไรก็ตามสมมติฐานนี้ยังไม่มีการทดลองหรืองานวิจัยที่สนับสนุนหรือรองรับ เนื่องจากพบว่า DDAbs จะจับกับผิวของเกล็ดเลือดโดยอาศัย Fab fragment ไม่ใช่ Fc fragment [3]

อย่างไรก็ดี กลไกการทำลายเกล็ดเลือดโดย immune complex นี้ พบว่าเกิดขึ้นจริงในผู้ที่มีเกล็ดเลือดต่ำจากการได้รับยา heparin หรือเรียกว่า heparin-induced thrombocytopenia (HITP) ซึ่งภาวะนี้แตกต่างจากภาวะ DITP ที่เกิดจากกลไกอื่น ๆ ที่ได้กล่าวมาก่อนหน้านี้ คือ แอนติบอดีที่พบในผู้ที่อยู่ในภาวะ HITP เป็นแอนติบอดีที่จำเพาะต่อโมเลกุลที่เกิดจากการจับกันระหว่างสารซึ่งหลังออกมาจากเกล็ดเลือด เรียกว่า platelet factor 4 (PF4 หรือ CXCL4) กับ heparin กลายเป็นองค์ประกอบขนาดใหญ่เรียกว่า complex จากนั้น complex ดังกล่าวจะไปจับกับ Fc receptor (Fc gamma RIIA receptor) ซึ่งอยู่บนผิวของเกล็ดเลือด แล้วกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือด (platelet activation) มากกว่าที่จะไปทำลายเกล็ดเลือด [15]

การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

การวินิจฉัยภาวะ DITP ต้องอาศัยการสังเกตและประสบการณ์ของแพทย์ผู้วินิจฉัย ผู้ป่วยภาวะ DITP ส่วนใหญ่ไม่ต้องการการรักษา หากทราบยาที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดเกล็ดเลือดต่ำจากการซักประวัติผู้ป่วย และให้ผู้ป่วย หยุดยาดังกล่าว อาการเกล็ดเลือดต่ำก็จะหายไปเอง อีกทั้งปริมาณเกล็ดเลือดก็สามารถกลับมาอยู่ในระดับปกติได้เอง แต่บางครั้งการซักประวัติก็ไม่อาจหาสาเหตุที่แท้จริงได้ เนื่องจากนอกจากยาแล้วสารสมุนไพรบางชนิดที่เป็นส่วนผสมในอาหารและเครื่องดื่มสามารถทำให้เกิดภาวะ DITP ได้เช่นกัน

การตรวจภาวะเกล็ดเลือดต่ำทำได้โดยวิธี complete blood count และนับจำนวนเกล็ดเลือด หรือเจาะไขกระดูกมาตรวจนับจำนวน megakaryocyte

ส่วนการตรวจหาแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือดเป็นวิธีหนึ่งที่ช่วยยืนยันว่าเกล็ดเลือดต่ำนั้นเป็นผลจากยาไปกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง แอนติบอดีต่อเกล็ดเลือดในร่างกายจริง วิธีการตรวจมีหลายวิธี ได้แก่ platelet immunofluorescence test (โดยการใช้สารเรืองแสงติดกับโมเลกุล anti-IgG เพื่อใช้ตรวจหาอิมมูโนโกลบูลินที่จับอยู่กับเกล็ดเลือด หรืออาจใช้สารกัมมันตรังสีแทนสารเรืองแสงก็ได้), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), flow cytometry และ immunoprecipitation-Western blotting (IP-WB) เป็นต้น [16] อย่างไรก็ตามปัจจัยที่ควรคำนึงถึงในกรณี que ที่ตรวจไม่พบแอนติบอดีดังกล่าวคือ ความสามารถในการละลายน้ำ หรือของเหลวที่ใช้เป็นตัวทำละลายของยาบางชนิดอาจไม่ดี ยาบางชนิดอาจต้องผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึมของร่างกายก่อนจึงจะอยู่ในรูปแบบ (form) ที่เหมาะสมต่อการทำให้เกิดภาวะ DITP [3]

การรักษาและการพยากรณ์โรค

ผู้ป่วยภาวะ DITP ส่วนใหญ่มักมีอาการจุดเลือดออกหรือจ้ำเลือดออกตามผิวหนังแต่ไม่จำเป็นต้องรักษา เพียงแค่หยุดยาก็เป็นสาเหตุ หากไม่แน่ใจว่ายาใดเป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะ DITP ควรหยุดยาทุกชนิดไว้ก่อน หากจำเป็นต้องใช้ยานั้นจริง ๆ ควรเลี่ยงไปใช้ยาตัวอื่นที่มีสรรพคุณเทียบเคียงแต่มีองค์ประกอบทางเคมีที่แตกต่างกัน ในรายที่มีเกล็ดเลือดต่ำมากและผู้ป่วยมีอาการ "wet purpura" ซึ่งหมายถึง มีจุดจ้ำเลือดขนาดใหญ่ (ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 0.5 เซนติเมตร) ตามร่างกาย ร่วมกับมีเลือดออกตามเยื่อต่าง ๆ (เช่น เลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาไหล เป็นต้น) ควรได้รับการรักษาด้วยวิธีการให้เกล็ดเลือด (platelet transfusion) มิฉะนั้นผู้ป่วยอาจเสียชีวิตเนื่องจากมีเลือดออกในสมองและในปอดได้ [1] ในเบื้องต้นเมื่อพบว่าผู้ป่วยมีเกล็ดเลือดต่ำ แพทย์มักให้ยา corticosteroids ซึ่งมักจะไม่ได้ผลถ้าเกล็ดเลือดต่ำนั้นเกิดเนื่องจากภาวะ DITP นอกจากนี้อาจรักษาด้วยการให้ intravenous immune globulin หรือทำ plasma exchange ในราย

ที่มีอาการเกล็ดเลือดต่ำแบบเฉียบพลัน [1] อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยสองวิธีหลังนี้ก็ยังไม่แน่นอน

สรุป

ภาวะ DITP เป็นปัญหาทางการแพทย์ปัญหาหนึ่งที่น่าสนใจและมักจะถูกมองข้าม ยาที่เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะ DITP มีอยู่หลายกลุ่ม และกลไกการทำให้เกิดภาวะดังกล่าวก็แตกต่างกันไป เช่น ยาทำหน้าที่เป็นแอนติเจน (เช่น penicillin) ยากระตุ้นให้เกิดการสร้างแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือด ที่เรียกว่า drug-dependent platelet antibody (เช่น quinine) fiban-dependent antibody (เช่น tirofiban) ยาเป็น monoclonal antibody สามารถไปจับกับโครงสร้างบางอย่างบนเกล็ดเลือด (เช่น abciximab) ยากระตุ้นให้เกิดการสร้าง autoantibody (เช่น gold salt) และยาจับกับแอนติบอดีเป็น immune complex (เช่น heparin) เป็นต้น การซักประวัติผู้ป่วยร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นวิธีที่ช่วยในการตรวจวินิจฉัยภาวะ DITP และหายาที่เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะดังกล่าว การตรวจวินิจฉัยในเบื้องต้นได้แก่ การตรวจระดับเกล็ดเลือด ตรวจจุดเลือดออกตามผิวหนัง และอาการเลือดออกตามเนื้อเยื่ออื่น ๆ ที่ร่างกาย อาการเกล็ดเลือดต่ำมักพบภายใน 1 หรือ 2 สัปดาห์หลังจากได้รับยาที่คาดว่าจะเป็สาเหตุเป็นครั้งแรก หรือภายในเวลาไม่กี่ชั่วโมงสำหรับยาบางชนิด (เช่น tirofiban และ abciximab) หรืออาจเกิดขึ้นทันทีภายหลังจากที่ได้รับยาที่เป็นสาเหตุ แต่ร่างกายเคยได้รับยานั้นมาก่อน การรักษาภาวะ DITP ทำได้โดยการหยุดยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุทันที การให้เกล็ดเลือด หรือการรักษาตามอาการอื่น ๆ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของอาการเลือดออกของผู้ป่วย วิธีการตรวจหาแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือดนับเป็นอีกวิธีหนึ่งที่ช่วยยืนยันว่าเกล็ดเลือดต่ำเกิดจากยาและเป็น DITP จริง เช่น flow cytometry แต่วิธีการตรวจดังกล่าวจำเป็นต้องอาศัยห้องปฏิบัติการที่ทันสมัยและผู้เชี่ยวชาญ

เอกสารอ้างอิง

- [1] Aster, R.H. and Bougie, D.W. 2007. "Drug-induced immune thrombocytopenia". **The New England Journal of Medicine**. 357 (6): 580-587.
- [2] Royer, D.J., George, J.N. and Terrell, D.R. 2010. "Thrombocytopenia as an adverse effect of complementary and alternative medicines, herbal remedies, nutritional supplements, foods, and beverages". **European Journal of Haematology**. 84 (5): 421-429.
- [3] Visentin, G.P. and Liu, C.Y. 2007. "Drug induced thrombocytopenia". **Hematology-Oncology Clinics of North America**. 21 (4): 685-696.
- [4] Visentin, G.P., Newman, P.J. and Aster, R.H. 1991. "Characteristics of quinine- and quinidine-induced antibodies specific for platelet glycoproteins IIb and IIIa". **Blood**. 77 (12): 2668-2676.
- [5] Asvadi, P., Ahmadi, Z. and Chong, B.H. 2003. "Drug-induced thrombocytopenia: localization of the binding site of GPIIb-specific quinine-dependent antibodies". **Blood**. 102 (5): 1670-1677.
- [6] Salamon, D.J., Nusbacher, J., Stroupe, T., Wilson, J.H. and Hanrahan, J.B. 1984. "Red cell and platelet-bound IgG penicillin antibodies in a patient with thrombocytopenia". **Transfusion**. 24 (5): 395-398.
- [7] Burgess, J.K., Lopez, J.A., Berndt, M.C., Dawes, I., Chesterman, C.N. and Chong, B.H. 1998. "Quinine-dependent antibodies bind a restricted set of epitopes on the glycoprotein Ib-IX complex: characterization of the epitopes". **Blood**. 92 (7): 2366-2373.
- [8] Bougie, D.W., Wilker, P.R. and Aster, R.H. 2006. Patients with quinine-induced immune thrombocytopenia have both "drug-dependent" and "drug-specific" antibodies". **Blood**. 108 (3): 922-927.
- [9] Aster, R.H. 2005. "Immune thrombocytopenia caused by glycoprotein IIb/IIIa inhibitors". **Chest**. 127 (2 suppl): 53S-59S.
- [10] Bougie, D.W., Wilker, P.R., Wuitschick, E.D., Curtis, B.R., Malik, M., Levine, S. and Lind, R.N. 2002. "Acute thrombocytopenia after treatment with tirofiban or eptifibatid is associated with antibodies specific for ligand-occupied GPIIb/IIIa". **Blood**. 100 (6): 2071-2076.
- [11] Curtis, B.R., Divgi, A., Garrity, M. and Aster, R.H. 2004. "Delayed thrombocytopenia after treatment with abciximab: a distinct clinical entity associated with the immune response to drug". **Journal of Thrombosis and Haemostasis**. 2 (6): 985-992.
- [12] Aster, R.H. 2005. "Drug-induced immune cytopenias". **Toxicology**. 209 (2): 149-153.
- [13] Lanzavecchia, A. 1995. "How can cryptic epitopes trigger autoimmunity". **Journal of Experimental Medicine**. 181 (6): 1945-1948.
- [14] Griem, P., Panthel, K., Kalbacher, H. and Gleichmann, E. 1996. "Alteration of a model antigen by Au(III) leads to T cell sensitization to cryptic peptides". **European Journal of Immunology**. 26 (2): 279-287.

- [15] Kelton, J.G., Smith, J.W., Warkentin, T.E., Hayward, C.P., Denomme, G.A. and Horsewood, P. 1994. "Immunoglobulin G from patients with heparin-induced thrombocytopenia binds to a complex of heparin and platelet factor 4". **Blood**. 83 (11): 3232-3239.
- [16] McFarland, J.G. 1993. Laboratory investigation of drug-induced immune thrombo-cytopenias. **Transfusion Medicine Reviews**. 7 (4): 275-287.