รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ

ผลของการใช้ยาแอสไพรินในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย หลังการตัดม้าม

(The effectiveness of aspirin in severe thalassemia patients post splenectomy)

โดย รองศาสตราจารย์นงนุช สิระชัยนันท์

พฤษภาคม 2557

สัญญาเลขที่ MRG55

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ

ผลของการใช้ยาแอสไพรินในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย หลังการตัดม้าม

(The effectiveness of aspirin in severe thalassemia patients post splenectomy)

โดย รองศาสตราจารย์นงนุช สิระชัยนันท์

สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานเป็นของผู้วิจัย สกว.ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
สารบัญ	ก-ฉ
เอกสารแนบหมายเลข 1	
หน้าปก	
ปกรอง	
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
เอกสารแนบหมายเลข 2	
บทคัดย่อ	1-3
Abstract	4-5
เนื้อหางานวิจัย	
บทนำ	6
วัตถุประสงค์ของการวิจัย	10
วิธีการศึกษา	10
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	11
วิธีการรักษา	11
สถิติ	13
ผลการรักษา	13
บทวิจารณ์	29
ประโยชน์ที่คาดว่าจะนำไปใช้	32
เอกสารอ้างอิง	32
เอกสารแนบหมายเลข 3	
Output จากโครงการวิจัยที่ได้รับทุนจาก สกอ. และ สกว.	35
ภาคผนวก	

สารบัญแผนภาพ

เรื่อง		หน้า
แผนภาพที่ 1	แสดงวิธีการวิจัยเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม	12
แผนภาพที่ 2	แสดงวิธีการวิจัยกรณีมีภาวะดื้อยา aspirin	13

สารบัญตาราง

เรื่อง		หน้า
ตารางที่ 1	แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่มธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม จำนวน 24 ราย และธาลัสซีเมียที่ไม่ได้ตัดม้าม จำนวน 21 ราย	15
ตารางที่ 2	แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของค่ามัธยฐานการตรวจทางห้องปฏิบัติการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มประชากรที่ตอบสนองต่อยา aspirin จำนวน 17 รายก่อน และหลังได้รับยา aspirin ขนาด 2 มก./กก./วัน กลุ่มประชากรที่ดื้อยาทั้งหมดจำนวน 7 รายก่อน และหลังได้รับยา aspirin ขนาด 2 มก./กก./วัน และกลุ่มธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้ามจำนวน 21 ราย	17
ตารางที่ 3	แสดงถึงการเปรียบเทียบของค่ามัธยฐานการตรวจทางห้องปฏิบัติการในกลุ่มประชากรที่ตอบสนอง และดื้อยา aspirin หลังได้รับยา aspirin ขนาด 2 มก./กก./วัน	22
ตารางที่ 4	แสดงสรุปข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่มประชากรที่ตอบสนองและดื้อยา aspirin	23
ตารางที่ 5	แสดงการตรวจการแข็งตัวของเลือดหลังการให้ aspirin ขนาด 2 มก./กก./วัน เปรียบเทียบก่อน และหลังให้ยา aspirin ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม 24 ราย กับผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้าม 21 ราย	24
ตารางที่ 6	แสดงการตรวจการแข็งตัวของเลือดกลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามที่ตอบสนองต่อยา aspirin จำนวน 17 รายก่อนและหลังได้รับยา aspirin ขนาด 2 มก./กก./วัน กลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามที่ดื้อยาทั้งหมดจำนวน 7 รายก่อนและหลังได้รับยา aspirin ขนาด 2 มก./กก./วัน และกลุ่มธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้ามจำนวน 21 ราย	28
ตารางที่ 7	แสดงผลการศึกษานี้เปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น	30

สารบัญแผนภูมิ

เรื่อง		หน้า
แผนภูมิที่ 1	แสดงถึงค่า platelet aggregation test ต่อ arachinodic acid (%) เปรียบเทียบก่อน และหลังให้ยา aspirin ระหว่างกลุ่มธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามที่ตอบสนองต่อยาจำนวน 17 ราย กลุ่มที่มีภาวะดื้อยาจำนวน 7 ราย และกลุ่มธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้ามจำนวน 21 ราย	18
แผนภูมิที่ 2	แสดงถึงระดับ thromboxane B_2 ในเลือด (ไมโครกรัม/มล.) เปรียบเทียบก่อน และหลังให้ยา aspirin ระหว่างกลุ่มธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามที่ตอบสนองต่อยาจำนวน 17 ราย กลุ่มที่มีภาวะดื้อยาจำนวน 7 ราย และกลุ่มธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้ามจำนวน 21 ราย	19
แผนภูมิที่ 3	แสดงถึงระดับ thromboxane B_2 ในปัสสาวะ (ไมโครกรัม/มล.) เปรียบเทียบก่อน และหลังให้ยา aspirin ระหว่างกลุ่มธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามที่ตอบสนองต่อยาจำนวน 17 ราย กลุ่มที่มีภาวะดื้อยาจำนวน 7 ราย และกลุ่มธาลัสซีเมียที่ไม่ได้ตัดม้ามจำนวน 21 ราย	20
แผนภูมิที่ 4	แสดงถึงการทำ bleeding time (วินาที) เปรียบเทียบก่อนและหลังให้ยา aspirin ระหว่างกลุ่มที่ธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามตอบสนองต่อยาจำนวน 17 ราย และกลุ่มที่มีภาวะดื้อยาจำนวน 7 ราย	21

สารบัญแผนภูมิ (ต่อ)

เรื่อง		หน้า
แผนภูมิที่ 5	แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับ thrombin antithrombin (ไมโครกรัม/ล.) เปรียบเทียบก่อน และหลังให้ยา aspirin ขนาด 2 มก./กก./วัน ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม 24 รายและผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้าม 21 ราย	25
แผนภูมิที่ 6	แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับ prothrombin fragment (พิโคโมล/ล.) เปรียบเทียบก่อน และหลังให้ยา aspirin ขนาด 2 มก./กก./วัน ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม 24 ราย และผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้าม 21 ราย	26
แผนภูมิที่ 7	แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับ D-dimer (ไมโครกรัม/ล.) เปรียบเทียบก่อน และหลังให้ยา aspirin ขนาด 2 มก./กก./วัน ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม 24 ราย และผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้าม 21 ราย	27

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอแสดงความขอบคุณ แพทย์ พยาบาล เจ้าหน้าที่ สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กลุ่มผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่ได้รับยาแอสไพริน ผู้ปกครองทุกท่าน และสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) (This research project was support by supported by Thailand Research Fund) ที่ทำให้โครงการวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ MRG55

ชื่อโครงการ ผลของการใช้ยาแอสไพรินในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียหลังการตัดม้าม

ชื่อนักวิจัย รองศาสตราจารย์นงนุช สิระชัยนันท์
สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail address nongnuch.sir@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ 2 ปี

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของ aspirin resistance ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย หลังการตัดม้าม
2. เพื่อศึกษาผลการเปลี่ยนแปลงของตัวบ่งชี้การแข็งตัวของเลือด และการทำงานของเกล็ดเลือด ได้แก่ bleeding time, thrombin antithrombin complex, prothrombin fragment และ D-dimer ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียหลังการตัดม้าม เปรียบเทียบก่อน และหลังให้ยา aspirin

วิธีการศึกษา

การศึกษาแบบ prospective cohort ประชากรที่ศึกษา แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มผู้ป่วยที่ตัดม้าม คือกลุ่มผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็นธาลัสซีเมียที่มีอาการรุนแรง ได้รับการตัดม้าม และเคยมีภาวะเกล็ดเลือดสูงมากกว่า 800,000/ลบ.มม. และกลุ่มผู้ป่วยควบคุม คัดจากกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นธาลัสซีเมียไม่ตัดม้ามที่รุนแรงที่ได้รับเลือดเป็นประจำ หลังจากนั้นจึงเก็บเลือด และปัสสาวะก่อนและหลังให้รับประทานยา aspirin เริ่มต้น 2 มก./กก./วันเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ในกลุ่มธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม และกลุ่มผู้ป่วยควบคุม โดยมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการได้แก่ bleeding time, CBC, platelet aggregation test ต่อ arachinodic acid, ระดับ thromboxane B_2 ในเลือด และปัสสาวะ, ระดับ thrombin-antithrombin complex (TAT), ระดับ prothrombin fragment (F1+2) และระดับ D-dimer ภาวะดื้อยา aspirin พิจารณาจากการตอบสนองของการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดที่ > 20% หลังได้รับการกระตุ้นด้วย arachinodic acid ในกลุ่มที่ดื้อยาจะมีการเพิ่มขนาดยาเป็น 4 มก./กก./วัน และ 300 มก./วัน ตามลำดับ พร้อมทั้งตรวจทางห้องปฏิบัติการทุกครั้ง

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยเข้าร่วมทั้งสิ้น 46 ราย แบ่งเป็นกลุ่มธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม 25 ราย โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin อยู่แล้วก่อนการศึกษา 24 ราย และผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยา aspirin มาก่อน 1 ราย พบว่ามีผู้ป่วยที่กินยาไม่สม่ำเสมอและขาดการตรวจติดตาม 1 ราย และกลุ่มธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้าม 21 ราย ทั้งนี้ อายุ เพศ ชนิดของธาลัสซีเมีย ความเข้มข้นเลือด ของกลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามและไม่ตัดม้าม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นระดับเกล็ดเลือด ระดับ thromboxane B_2 ในเลือด และระดับ D-dimer ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตัดม้าม ที่มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในกลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม 24 ราย ผู้ป่วยจำนวน 23 รายหยุดยา aspirin นาน 2-4 สัปดาห์ หลังจากนั้นจะได้รับยา aspirin ในขนาด 2 มก./กก./วัน หรือค่าเฉลี่ยราว 97.0±28.6 มก./วัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม 17 ราย ตอบสนองหลังได้ยา aspirin และผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม 7 ราย ไม่ตอบสนองต่อ aspirin ในขนาด 2 มก./กก./วัน พบภาวะดื้อยาคิดเป็นร้อยละ 29.2 ระดับ thromboxane B_2 ในเลือด [46.2 (8.7-262.3) ไมโครกรัม/มล.] มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ตอบสนองต่อ aspirin (p<0.001) และมีค่าลดลงจนใกล้เคียงกับกลุ่มที่ไม่ได้ตัดม้าม [4.8 (1.6-137.3) ไมโครกรัม/มล.] อย่างไรก็ตามไม่พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของระดับ thromboxane B_2 ในปัสสาวะ และ bleeding time อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในกลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามที่ดื้อยา aspirin 7 ราย ไม่พบว่ามีการลดระดับของ thromboxane B_2 ในเลือด และปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้มีการเพิ่มยา aspirin เป็น 4 มก./วัน หรือโดยเฉลี่ย 179.0±73.4 มก./วัน พบว่ามีผู้ป่วยที่ตอบสนองเพิ่ม 3 ราย และ 1 ราย ที่มีเลือดออกในทางเดินอาหารจากหลอดเลือดดำที่ตับอุดตัน (portal vein thrombosis) และในกลุ่มที่ดื้อยาที่เหลืออีก 3 รายได้มีการเพิ่มขนาดยาเป็น 300 มก./วัน เท่าขนาดยาในผู้ใหญ่ พบว่ามีผู้ป่วยที่ตอบสนอง 1 ราย

ส่วนการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของภาวะการแข็งตัวของเลือดหลังการให้ aspirin ขนาด 2 มก./กก. นั้นพบว่ามีการลดลงของระดับ thrombin-antithrombin complex (TAT) (7.2±4.0 และ 5.3±1.9 ไมโครกรัม/ล.) และ D-dimer (326.0 (77.2-3,640.6) และ 243.2 (47.9-1,254.4) นาโนกรัม/ล.) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p=0.036 และ 0.037 ตามลำดับ แต่ D-dimer ยังคงมีค่าสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่ได้ตัดม้าม และเมื่อเปรียบเทียบภาวะการแข็งตัวของเลือดหลังการให้ aspirin ขนาด 2 มก./กก. ในกลุ่มที่ตอบสนอง และกลุ่มที่ดื้อยา ไม่พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของระดับ TAT [5.5 (3.2-9.3) และ 4.8 (2.8-59.7)] ไมโครกรัม/ล., ระดับ F1+2 [74.3 (40.8-191.2) และ 59.0 (34.8-103.0)] พิโคโมล/ล. และระดับ D-dimer [239.5 (47.9-563.6) และ 503.0 (149.0-1,254.1)] ไมโครกรัม/ล. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p=0.21, 0.23 และ 0.17 ตามลำดับ

ข้อสรุปและวิจารณ์ผลการทดลอง

พบอุบัติการณ์การเกิดการดื้อ aspirin ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามถึงร้อยละ 29.2 กลไกการเกิด aspirin resistance ในผู้ป่วยกลุ่มนี้น่าจะเกิดจากการที่ผู้ป่วยมีเกล็ดเลือดปริมาณมากกว่าปกติ และเกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นมากกว่าปกติ จากที่ตรวจพบระดับ thromboxane B_2 ในกลุ่มที่ตัดม้ามเทียบกับกลุ่มควบคุม ในกลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามระดับ thromboxane B_2 ในเลือดลดลงแสดงถึงการตอบสนองต่อ aspirin และ aspirin สามารถลดเรื่องการเกิดการแข็งตัวของเลือดได้โดยแสดงจากระดับ TAT และ D-dimer ที่ลดลง

ข้อเสนอแนะสำหรับงานวิจัยในอนาคต

ควรการศึกษาเพิ่มเติมถึงปัจจัยเสี่ยงในการเกิดการดื้อ aspirin นอกเหนือจากปัจจัยที่ได้ศึกษาไปแล้ว เช่น glycoprotein IIIa polymorphism ต่อไป

คำหลัก: ธาลัสซีเมียหลังตัดม้าม แอสไพริน การดื้อยา

Abstract

Project Code: MRG55

Project Title: The effectiveness of aspirin in severe thalassemia patients post splenectomy

Investigator: Associate Prof. Nongnuch Sirachainan, M.D.
Division of Hematology/Oncology, Departtment of Pediatrics
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

E-mail address nongnuch.sir@mahidol.ac.th

Project Period: 2 years

Objectives

1. To determine the incidence of aspirin resistance in post-splenectomized thalassemia patients.
2. To compare platelet function, thromboxane B_2 and coagulation markers levels in splenectomized thalassemia patients, before and after receiving aspirin.

Materials and methods

Severe thalassemia patients who were splenectomized and platelet counts $\geq$800,000/cumm and non-splenectomized patients were informed to enroll to the study. Blood was collected from both groups at the time of enrollment and at 4 weeks after taking aspirin (2 mg/kg/day) in splenectomized group. Laboratory tests included bleeding time, complete blood count (CBC), platelet aggregation test to arachinodic acid, serum and urine thromboxane B_2, thrombin-antithrombin complex (TAT), prothrombin fragment (F1+2) and D-dimer. Aspirin resistance was determined by platelet aggregation to arachinodic acid >20%. Patients who do not response to aspirin, the doses of aspirin were increased to 4 mg/kg/day and 300 mg/day, sequentially. All the blood tests were repeated.

Results

Total of 46 patients, 25 patients were in splenectomized group, whom 24 patients received aspirin before enrollment, only 1 patient lost follow up and 21 patients were in non-splenectomized group. Age, gender, ferritin, Hct, types of thalassemia were

not significantly different between the 2 groups except for higher platelet count, serum thromboxane B_2 and D-dimer in splenectomized group. At 2 mg/kg/day of aspirin (97.0±28.6 mg/day), 71.8% (17/24) of patients were responded to aspirin, 29.2% (7/24) of patients had aspirin resistance. In aspirin response group, serum thromboxane B_2 significantly decreased to that in non-splenectomized group (46.2 (8.7-262.3) vs 4.8 (1.6-137.3) mcg/mL, $p<0.001$). However, no significantly differences were found for urine thromboxane B_2 and bleeding time. In contrast to the resistance group, no significant changes were found for serum and urine thormboxane B_2. After increasing aspirin to 4 mg/kg/day (179.0±73.4 mg/day) in aspirin resistance group, 3/7 responded to the treatment and one patient developed upper GI bleeding from esophageal varices. At 300 mg of aspirin, 2/3 responded to the treatment. Coagulation markers were studied in splenectomized patients before and after 2 mg/kg/day of aspirin. TAT (7.2±4.0 vs 5.3±1.9 mcg/L, $p=0.036$) and D-dimer [326.0 (77.2-3,640.6) vs 243.2 (47.9-1,254.4) ng/mL, $p=0.037$] levels were significantly decreased after aspirin even though D-dimer level was still significantly higher when compared to that in non-splenectomized group. No significant changes of TAT, F1+2 and D-dimer between responsive and resistant splenectomized patients group after 2 mg/kg/day of aspirin. TAT [5.5 (3.2-9.3) vs 4.8 (2.8-59.7) mcg/L, $p=0.21$], F1+2 [74.3 (40.8-191.2) vs 59.0 (34.8-103.0) pmol/L, $p=0.23$] and D-dimer [239.5 (47.9-563.6) vs 503.0 (149.0-1,254.4) mcg/L, $p=0.17$]

Conclusion

The incidence of aspirin resistance in this population was 29.2%. The mechanisms of aspirin resistance in post-splenectomized thalassemia patients are due to thrombocytosis and increased platelet activation. Aspirin can reduce serum thromboxane B_2 and hypercoagulable state demonstrated by decreased levels of TAT and D-dimer. Further study to identify the risk factors of aspirin resistance is required.

Suggestion for the future research

The mechanism of aspirin resistance other than thrombocytosis and increased platelet activation, such as glycoprotein IIIa polymorphism should be studied

Keywords: post-splenectomized thalassemia patients, aspirin, aspirin resistance

บทนำ

โรคธาลัสซีเมียพบได้ในหลายประเทศทั่วโลกพบมากแถบเมดิเตอเรเนียน และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ในประเทศไทยมีผู้ป่วยด้วยโรคนี้ราวร้อยละ 1 ของประชากรโดยพบว่าเป็นพาหะของโรคประมาณร้อยละ 40-50[1-2] มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive โรคนี้เกิดจากการสร้างโกลบินสาย β หรือสาย α ที่ลดลง ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตก และถูกทำลายที่ reticuloendothelial system ความผิดปกติของการสร้าง β โกลบินเรียกว่า β thalassemia โรค β thalassemia ที่พบบ่อยคือ HbE/β thalassemia disease และ β thalassemia major disease ซึ่งมักมีอาการรุนแรงมาก ความผิดปกติของการสร้าง α โกลบินที่พบบ่อยคือ HbH disease แต่อาการไม่รุนแรง

ผลข้างเคียงของโรคธาลัสซีเมีย

ผลข้างเคียงของโรคธาลัสซีเมีย[2] ได้แก่

1. ซีด อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย ตาเหลือง ตัวเหลือง
2. เจริญเติบโตช้า มีการเปลี่ยนแปลงของใบหน้า และกระดูกพรุน
3. ความผิดปกติของฮอร์โมน ได้แก่ hypopituitarism, hypothyroidism, hypoparathyroidism, delayed puberty, testicular หรือ ovarian failure และ diabetes mellitus
4. สีผิวคล้ำ
5. หัวใจ อาจมีภาวะหัวใจโตจากภาวะเหล็กเกิน (iron overload)
6. ตับ และม้ามโตจากการที่มี extramedullary hematopoiesis เพิ่มขึ้น
7. ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ และ/หรือหลอดเลือดแดง

การรักษา

การรักษาโรคธาลัสซีเมียอย่างเหมาะสมจะช่วยลดการเกิดผลข้างเคียงของโรคลง ควรประกอบด้วย[2]

1. การให้ pack red cell (PRC) อย่างสม่ำเสมอ เพื่อให้ค่า hemoglobin (Hb) ก่อนรับเลือดใกล้เคียง 9-10 กรัม/ดล. การให้เลือดอย่างสม่ำเสมอจะทำให้ภาวะตับ และม้ามโตน้อยลง
2. การให้วิตามินเสริมเพื่อช่วยในการสร้างเม็ดเลือด ได้แก่ โฟลิค และวิตามินรวม
3. ให้ยาขับเหล็กเมื่อระดับ ferritin มากกว่า 1,000 นาโนกรัม/มล.
4. ติดตามดูแลเรื่องการเจริญเติบโต การเปลี่ยนแปลงเมื่อเข้าวัยรุ่น มวลกระดูก และให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยที่มีปัญหา hypogonadism

5. เฝ้าระวังผลข้างเคียงของการได้รับยาขับเหล็ก เช่น ตรวจตา และการได้ยินปีละครั้ง และการติดเชื้อที่ได้รับจากการให้เลือด ได้แก่ anti HIV, HBsAg และ anti HCV ปีละ 1-2 ครั้ง

6. การรักษาด้วยวิธีปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต (stem cell transplantation) ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงโดยเฉพาะในผู้ป่วย β thalassemia major หรือ HbE/β thalassemia disease ทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคได้ แต่การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตสามารถทำได้เฉพาะในผู้ป่วยที่มีผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดที่เข้ากันได้

ข้อบ่งชี้ในการตัดม้าม

ผู้ป่วยที่ได้รับการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอจะเป็นการป้องกันการเกิดภาวะม้ามโตได้ อย่างไรก็ดีมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่จำเป็นต้องได้รับการตัดม้าม โดยมีข้อบ่งชี้ดังนี้[3]

1. ม้ามขนาดใหญ่มากทำให้มีอาการอึดอัดแน่นท้อง หรืออาจจะเกิดปัญหาม้ามแตกได้
2. มีภาวะ hypersplenism ทำให้เกิดเม็ดเลือดขาวต่ำ และ/หรือมีเกล็ดเลือดต่ำ
3. ได้รับเลือดเกิน 180-250 มล./กก./ปี

การดูแลผู้ป่วยหลังการตัดม้าม

1. การป้องกันการติดเชื้อ ผู้ป่วยหลังการตัดม้ามจะมีโอกาสติดเชื้อที่เป็น encapsulated bacteria เช่น *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* และ *Neisseria meningitides* มากขึ้น ดังนั้นผู้ป่วยควรได้รับวัคซีนชนิด pneumococcal vaccine อย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อน และ 3-5 ปีหลังการตัดม้าม และควรได้รับวัคซีนชนิด haemophilus influenza vaccine ก่อนการตัดม้ามด้วย

2. ให้ยาต้านเกล็ดเลือด หลังตัดม้ามจะพบว่ามีเกล็ดเลือดสูงขึ้น ผู้ป่วยจึงควรได้รับยาต้านเกล็ดเลือด เมื่อเกล็ดเลือด > 800,000/ลบ.มม.

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยธาลัสซีเมียและผลกระทบหลังการตัดม้าม

ในปี พ.ศ.2515 เริ่มมีรายงานถึงอุบัติการณ์ของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยโรค β thalassemia ในประเทศกรีซ โดยพบว่ามีอุบัติการณ์ของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในสมองแบบชั่วคราว (transient ischemic attack) สูงถึงร้อยละ 20 และมีการอุดตันในหลอดเลือดแดงในสมอง (stroke) ราวร้อยละ 1.1-5.2[4] ในผู้ป่วยที่มีการตัดม้ามจะพบว่ามีภาวะลิ่มเลือดอุดตันสูงถึงร้อยละ 29[5] โดยพบมีรายงานในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามในผู้ใหญ่ พบภาวะลิ่มเลือดอุดตันชนิด deep vein thrombosis ร้อยละ 33.4 การอุดตันในหลอดเลือดแดงในสมอง (stroke) ร้อยละ 17.4 หลอดเลือดดำที่ตับอุดตัน (portal vein thrombosis) ร้อยละ 16 และลิ่มเลือดในเส้นเลือดแดงในปอด (pulmonary embolism) ร้อยละ 11.6[6-7]

กลไกการเกิดโรค

ความผิดปกติของสมดุลเลือดที่มีรายงานว่าผิดปกติในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียคือ

1. ความผิดปกติของโครงสร้างผิวเซลล์ของเม็ดเลือดแดง โดยมีรายงานการศึกษาที่พบว่าในผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีการแสดงออกของผิวเม็ดเลือดแดงที่ปกติอยู่ชั้นใน (phosphate-dylserine และ phosphatidylethanolamine) ออกมาชั้นนอก phosphatidylserine และ phosphatidylethanolamine มีประจุเป็นลบ และมีคุณสมบัติในการกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือด การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยยืนยันความผิดปกตินี้คือการวัด annexin V ที่จับกับประจุลบ[8-11]

2. ความผิดปกติของการทำงาน และจำนวนของเกล็ดเลือด ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียพบว่ามีจำนวนของเกล็ดเลือดสูงประมาณร้อยละ 35 โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการตัดม้ามจะพบว่ามีเกล็ดเลือดเพิ่มสูงขึ้นร้อยละ 71 เมื่อกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือดในหลอดเลือดพบว่ามีการตอบสนองที่ลดลงต่อสารกระตุ้น เช่น ADP, epinephrine และ collagen[12] และมีการลดลงของอายุของเกล็ดเลือด[13] ซึ่งเกิดจากการที่เกล็ดเลือดถูกกระตุ้นการทำงานเพิ่มขึ้นในร่างกายเมื่อนำมาตรวจในห้องปฏิบัติการจึงดูเหมือนมีการทำงานที่ลดลง การกระตุ้นการทำงานที่เพิ่มขึ้นสามารถพิสูจน์ได้จากมีการเพิ่มขึ้นของ thromboxane A_2 และ prostacyclin ซึ่งเป็น metabolite หลังจากเกล็ดเลือดถูกกระตุ้น พบว่าสูงขึ้นในปัสสาวะ[8, 14-16]

3. การเปลี่ยนแปลงของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด มีการศึกษาพบว่ามีการลดลงของ prothrombin และ anticoagulation proteins ซึ่งประกอบไปด้วย protein C, protein S และ antithrombin โดยมีรายงานความผิดปกติทั้งในผู้ใหญ่ และเด็กที่เป็นโรคธาลัสซีเมียโดยยังไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน แต่เชื่อว่าน่าจะเกิดจากการใช้ไปในปฏิกิริยาการแข็งตัวของเลือด[8]

4. การเพิ่มขึ้นของปัจจัยบ่งชี้ของการแข็งตัวของเลือด ปัจจัยบ่งชี้ว่าในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียมีการกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดอย่างเรื้อรังคือการตรวจพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ thrombin antithrombin complex (TAT), prothrombin fragment (F1+2), fibrinopeptide A และ D-dimer โดยเฉพาะในกลุ่มโรคธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามไปแล้ว[8,17-18,19]

การใช้ยา aspirin เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน

Acetylsalicylic acid (aspirin) เป็นยาต้านเกล็ดเลือดที่มีใช้มากที่สุด ทำให้เกล็ดเลือดทำงานลดลงโดยหยุดยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดโดยยับยั้ง cyclooxygenase 1 ทำให้ arachinodic acid ถูกเปลี่ยนเป็น prostaglandin ไม่ได้ ทำให้ thromboxane A_2 และ B_2 ลดลง ทำให้เกล็ดเลือดทำงานผิดปกติตลอดอายุของเกล็ดเลือด ขนาดของยาที่ใช้ในการต้านเกล็ดเลือดคือ 1-5 มก./กก./วัน[20] aspirin ถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็ก และถูก metabolized ที่ตับโดย conjugated กับ glycine เป็น salicyluric acid หลังจากนั้นจะถูกขับออกทางไต จากการศึกษาพบว่าร้อยละ

52 ของผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม และได้รับยา aspirin มีการเกิดลิ่มเลือดอุดตันลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา aspirin[6]

ผลข้างเคียงของยา aspirin

1. Bleeding เป็นผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือพบประมาณร้อยละ 6.8 ส่วนใหญ่เป็นเลือดออกที่ไม่รุนแรง และพบเลือดออกรุนแรงเพียงร้อยละ 0.5 โดยรายงานส่วนใหญ่เป็นในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 70 ปี

2. Gastrointestinal irritation พบประมาณร้อยละ 2-10 ในกรณีที่ได้ยาในขนาดสูง ควรรับประทานหลังอาหารทันที หรือดื่มน้ำประมาณ 1 แก้วหลังรับประทานยา ในผู้ป่วยที่มีอาการมาก ควรได้รับยาลดกรดร่วมด้วย

3. Anaphylactoid reactions พบประมาณร้อยละ 0.3 ผู้ป่วยมีอาการ angioedema, laryngeal edema, acute bronchospasm อาการมักเกิดขึ้นภายในระยะเวลาเป็นนาที หรือชั่วโมงหลังรับประทานยา

4. Hepatotoxicity aspirin อาจทำให้เกิด reversible hepatotoxicity ได้ โดยตรวจพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ hepatic enzymes และ bilirubin โดยทั่วไป hepatotoxicity นั้นมักไม่รุนแรง และเกี่ยวข้องกับขนาดยาของ aspirin ที่ใช้

5. Reye's syndrome มักเกิดร่วมกับการติดเชื้อไวรัส หรือ varicella พบในเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี จึงแนะนำให้หยุดยา aspirin ถ้าผู้ป่วยมีอาการไข้หวัดหรือติดเชื้อ varicella

6. Drug allergy การแพ้ยาแบบ anaphylaxis หรือ Stevens-Johnson syndrome นั้นพบได้น้อย แต่อาจพบ maculopapular rash, pruritus, purpura และ urticaria

การดื้อต่อยา aspirin (aspirin resistance หรือ aspirin insensitivity)

คำนิยามของ aspirin resistance หมายถึงการที่ยาไม่สามารถหยุดยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดได้จากการตรวจ platelet aggregation test โดยใช้สารกระตุ้น arachinodic acid, epinephrine, adenosine diphosphate และ collagen หรือวิธีการตรวจด้วย platelet function analyzer (PFA-100)[21] จากการศึกษาที่ผ่านมาในผู้ป่วยโรคหัวใจ โรคลิ่มเลือดอุดตันในผู้ใหญ่พบภาวะ aspirin resistance ราวร้อยละ 2-56[22-23] สาเหตุของภาวะ aspirin resistance ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่อาจมีความเกี่ยวข้องกับ การเพิ่มระดับ cyclooxygenase 2 (COX-2) ผ่านทาง cytokine ทำให้มีการสร้าง thromboxane A_2 เพิ่มขึ้น นอกจากนี้อาจมีความเกี่ยวข้องกับ glycoprotein IIIa polymorphism อีกทั้งปริมาณเกล็ดเลือดที่สร้าง และทำลายมากขึ้นทำให้เกล็ดเลือดมีการเกาะกลุ่มกันมากขึ้น นอกจากนี้ภาวะ oxidative stress อาจทำให้มีการเพิ่มของ thromboxane A_2 ได้ด้วย[24] เนื่องจากผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียมีความเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตันสูง การป้องกันจึงมีความจำเป็นโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ตัดม้าม ยา aspirin เป็นยาต้านเกล็ด

เลือดที่ใช้ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่อย่างไรก็ดียังไม่เคยมีการศึกษาถึงประสิทธิผลของยาในการต้านการทำงานของเกล็ดเลือด และเปลี่ยนแปลงโปรตีนที่บ่งบอกการกระตุ้นของการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของ aspirin resistance ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียหลังการตัดม้าม
2. เพื่อศึกษาผลการเปลี่ยนแปลงของตัวบ่งชี้การแข็งตัวของเลือด และการทำงานของเกล็ดเลือด ได้แก่ bleeding time, thrombin antithrombin complex, prothrombin fragment และ D-dimer ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียหลังการตัดม้าม เปรียบเทียบก่อน และหลังให้ยา aspirin

วิธีการศึกษา

แบบแผนการวิจัย

Prospective cohort study

ลักษณะประชากร/ตัวอย่างที่ทำการศึกษา

แบ่งเป็นกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษา และกลุ่มควบคุม โดยกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษา

เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยเด็ก และวัยรุ่นอายุ $\leq$ 23 ปีที่วินิจฉัยว่าเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิด β thalassemia major และ HbE/β disease โดยวิธี hemoglobin typing หรือการตรวจทาง DNA ที่ได้รับการตัดม้าม และเคยมีการบันทึกว่ามีเกล็ดเลือด >800,000/ลบ.มม.
2. ผู้ปกครองลงนามในใบยินยอมทำร่วมวิจัย

เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่มีโรคอื่นร่วมด้วย เช่น immune hemolytic anemia, infection และ inflammatory disease ที่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ coagulation markers
2. ผู้ปกครองปฏิเสธการเข้าร่วมวิจัย

กลุ่มควบคุม คือผู้ป่วยเด็ก และวัยรุ่นอายุ $\leq$ 23 ปี ที่วินิจฉัยว่าเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิด β thalassemia major และ HbE/β disease โดยวิธี hemoglobin typing หรือการตรวจทาง DNA ผู้ป่วยไม่ได้รับการตัดม้ามและได้รับเลือดเป็นประจำทุก 3-4 สัปดาห์

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

หลังผู้ป่วย หรือผู้ปกครองลงนามยินยอมเข้าร่วมวิจัย ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังนี้

1. Bleeding time ใช้วิธี Modified Ivy method
2. Platelet aggregation study โดยใช้สารกระตุ้น arachinodic acid ด้วยเครื่อง PACK 4 วิธี aggregometer
3. เก็บเลือดในหลอดที่มี sodium citrate จำนวน 15 มล. และ clot blood จำนวน 5 มล. ปั่นเก็บ 3,000 รอบต่อนาที 10 นาที เพื่อเก็บ plasma และ serum และเก็บปัสสาวะจำนวน 5 มล. ปั่น 1,000 รอบต่อนาที 10 นาที เก็บไว้ที่ -20°ซ เพื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการดังนี้

3.1 TAT ด้วยเทคนิค enzyme immunoassay (Enzygnost® TAT micro บริษัท Siemens) โดยใช้เครื่อง ELISA reader

3.2 F1+2 ด้วยเทคนิค enzyme immunoassay (Enzygnost®F 1+2 monoclonal บริษัท Siemens) โดยใช้เครื่อง ELISA reader

3.3 D-dimer ด้วยเทคนิค enzyme-linked fluorescence assay โดยใช้เครื่อง Automated VIDAS

3.4 Urine และ serum thromboxane B_2 ด้วยเทคนิค enzyme immunoassay (Parameter™ บริษัท R&D Systems)

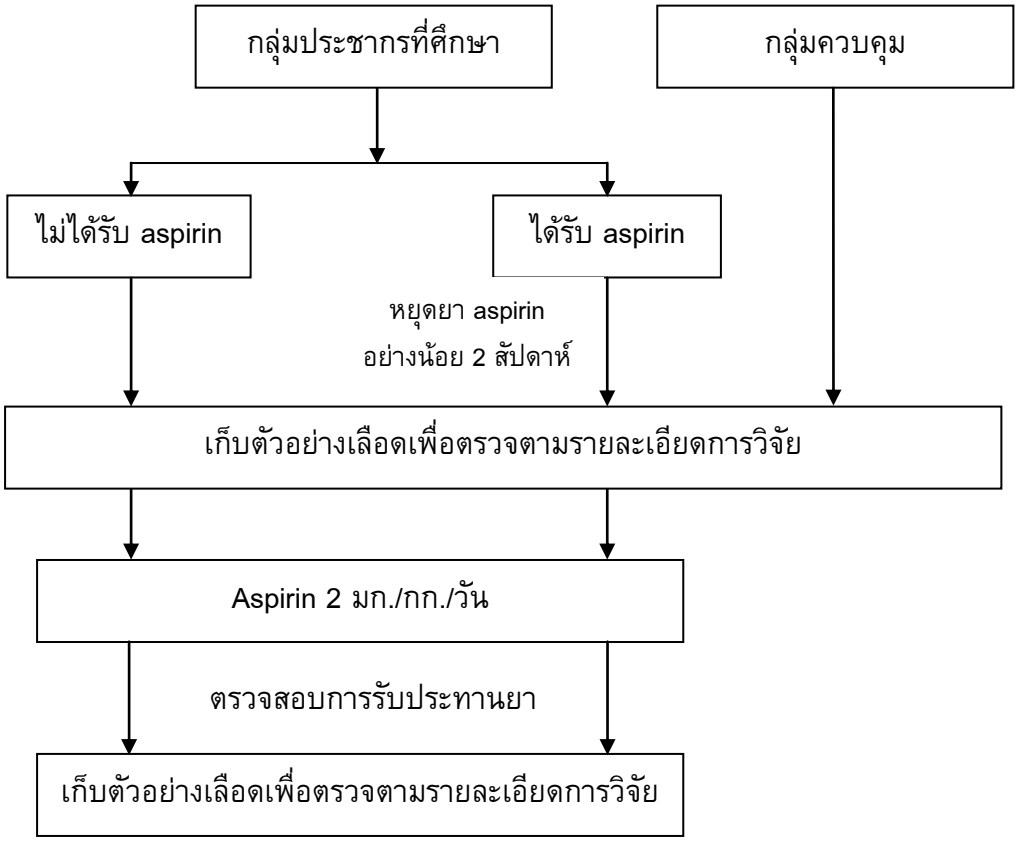
วิธีการศึกษา

1. กลุ่มประชากรที่ศึกษาจะได้รับการตรวจเลือด และปัสสาวะก่อนการรับยา aspirin และหลังได้รับยา aspirin 4 สัปดาห์ เริ่มต้น aspirin ที่ขนาด 2-4 มก./กก./วัน โดยใช้ยา aspirin ขนาดเม็ดละ 81 มก. และ 300 มก. แบ่งตามขนาดยาที่คำนวณได้ความร่วมมือในการรับประทานยาจะถูกตรวจโดยการนับเม็ดยาที่เหลือ
2. ผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin อยู่แล้ว และยินดีเข้าร่วมงานวิจัย จะได้รับคำแนะนำให้หยุดยา aspirin นานอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ก่อนเข้าร่วมการวิจัย
3. กลุ่มประชากรที่ศึกษาจะได้รับการตรวจต่างๆ ก่อน และหลังการรับยา aspirin ได้แก่ bleeding time, การวัดระดับ platelet aggregation test ต่อ arachinodic acid, ระดับ TAT, ระดับ F1+2 และระดับ D-dimer ในเลือด และการวัดระดับ thromboxane B_2 ในเลือด และปัสสาวะ โดยกลุ่มที่มีภาวะดื้อต่อยา aspirin หรือ aspirin resistance พิจารณาจากการตอบสนองของการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดที่มากกว่า 20% หลังได้รับการกระตุ้นด้วย arachinodic acid

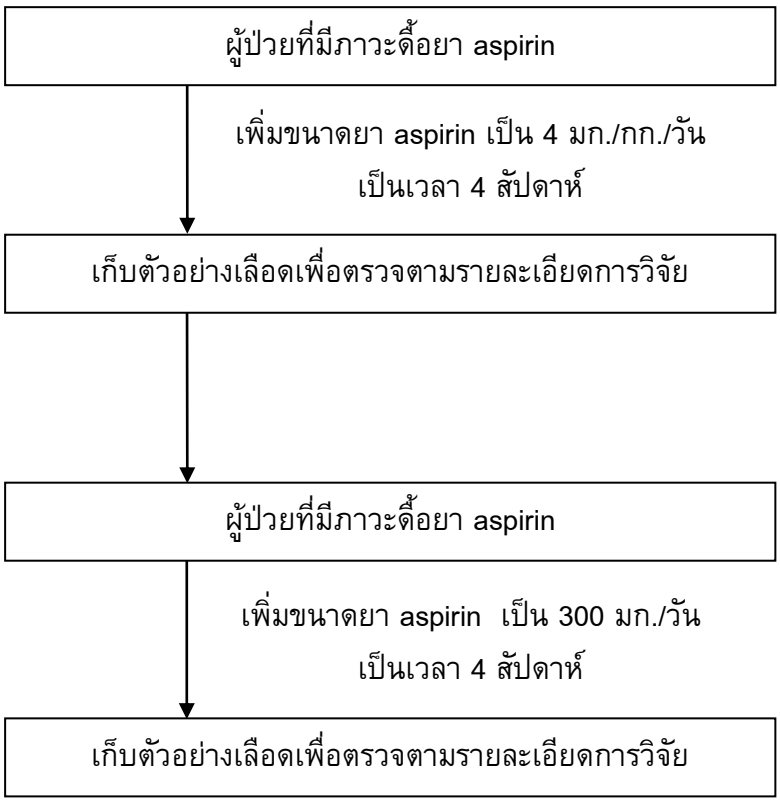
4. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะดื้อต่อยา aspirin จะมีการเพิ่มขนาดยา aspirin เป็น 4 มก./กก./วัน และ 300 มก.ตามลำดับ และมีการตรวจเลือด และปัสสาวะหลังการเปลี่ยนขนาดยาทุกครั้ง ภาวะแทรกซ้อนหลังการกินยาจะถูกบันทึกไว้

5. ในกลุ่มควบคุมจะได้รับการตรวจต่างๆ ได้แก่ การวัดระดับ platelet aggregation test ต่อ arachinodic acid, ระดับ TAT, ระดับ F1+2 และระดับ D-dimer ในเลือด และการวัดระดับ thromboxane B_2 ในเลือด และปัสสาวะ เพื่อเป็นค่าเปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรที่ศึกษา

แผนภาพที่ 1 แสดงวิธีการวิจัยเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม



แผนภาพที่ 2 แสดงวิธีการวิจัยกรณีมีภาวะดื้อยา aspirin



สถิติที่ใช้ในการศึกษา

เก็บข้อมูลที่ได้โดยใช้โปรแกรม SPSS แจกแจงข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วย โดยใช้ค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน การเปรียบเทียบค่าตัวแปรก่อน และหลังให้ aspirin ใช้ Student-test, Mann-Witney U test และ Wilcoxon signed-rank test

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลทั่วไป ในผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียรุนแรงที่ตัดม้ามและไม่ตัดม้ามที่เข้ารับการรักษาในคลินิกโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ที่มีอายุตั้งแต่ 4 ถึง 23 ปี ระหว่างเดือนธันวาคม พ.ศ.2554 มีนาคม พ.ศ.2556 จำนวน 46 รายเข้าร่วมในโครงการวิจัย แบ่งเป็นผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามจำนวน 25 ราย โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin อยู่แล้ว 24 ราย และผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยา aspirin มาก่อน 1 ราย พบว่ามีผู้ป่วยที่กินยาไม่สม่ำเสมอ และขาดการตรวจติดตาม 1 ราย เหลือ 24 ราย และผู้ป่วยกลุ่มควบคุมคือผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่ไม่ตัดม้ามจำนวน 21 ราย

กลุ่มประชากรที่ศึกษา มีข้อมูลทั่วไปดังนี้อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ 15.7±4.1 ปี เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดเบต้า (β) ทั้งหมด โดยเป็น HbE/β 8 ราย และ β-thalassemia major 16 ราย ค่าความเข้มข้นเลือดเฉลี่ยร้อยละ 26.1, จำนวนเกล็ดเลือดเฉลี่ย 776,600.0/ลบ.มม., ค่าเฉลี่ย geometric ferritin เท่ากับ 1,584.9 นาโนกรัม/มล., อายุเฉลี่ยที่ตัดม้ามเท่ากับ 6.7±2.9 ปี, ค่ามัธยฐาน serum thromboxane B_2 เท่ากับ 46.2 ไมโครกรัม/ล., ค่ามัธยฐาน urine thromboxane B_2 เท่ากับ 35.7 ไมโครกรัม/ล., ค่ามัธยฐาน TAT เท่ากับ 6.4 ไมโครกรัม/ล., ค่ามัธยฐาน F1+2 เท่ากับ 88.0 พิโคโมล/ล. และค่ามัธยฐาน D-dimer เท่ากับ 326.0 ไมโครกรัม/ล.

กลุ่มควบคุม มีข้อมูลทั่วไปดังนี้อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มควบคุมเท่ากับ 14.3±3.2 ปี เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดเบต้า (β) ทั้งหมด โดยเป็น HbE/β 18 ราย และ β-thalassemia major 3 ราย, ค่าความเข้มข้นเลือดเฉลี่ยร้อยละ 27.4, จำนวนเกล็ดเลือดเฉลี่ย 267,300.0/ลบ.มม., ค่าเฉลี่ย geometric ferritin เท่ากับ 1,000.0 นาโนกรัม/มล., ค่ามัธยฐาน serum thromboxane B_2 เท่ากับ 4.3 ไมโครกรัม/ล., ค่ามัธยฐาน urine thromboxane B_2 เท่ากับ 24.0 ไมโครกรัม/ล., ค่ามัธยฐาน TAT เท่ากับ 4.8 ไมโครกรัม/ล., ค่ามัธยฐาน F1+2 เท่ากับ 78.1 พิโคโมล/ล. และค่ามัธยฐาน D-dimer เท่ากับ 102.7 ไมโครกรัม/ล.

จากข้อมูลพื้นฐานของทั้ง 2 กลุ่ม อายุ, เพศ, ชนิดของธาลัสซีเมีย, ความเข้มข้นเลือด, ระดับ ferritin, ระดับ urine thromboxane B_2, ระดับ TAT และระดับ F1+2 ของกลุ่มประชากรที่ศึกษา และกลุ่มควบคุม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นระดับเกล็ดเลือด, ระดับ serum thromboxane B_2 และระดับ D-dimer ในกลุ่มประชากรที่ศึกษาที่มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ดังแสดงในตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่มธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม จำนวน 24 ราย และธาลัสซีเมียที่ไม่ได้ตัดม้าม จำนวน 21 ราย

ข้อมูลทั่วไป	ธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม (จำนวน 24 ราย)	ธาลัสซีเมียที่ไม่ได้ตัดม้าม (จำนวน 21 ราย)	*P*-value
อายุเฉลี่ย (SD)* (ปี)	15.7 (4.1)	14.3 (3.2)	0.21
เพศ, จำนวน (เปอร์เซนต์)			
ชาย	11 (45.8)	16 (76.2)	0.08
หญิง	13 (54.2)	5 (23.8)	
ชนิดของธาลัสซีเมีย, จำนวน (เปอร์เซนต์)			
HbE/β	16 (66.7)	18 (85.7)	0.14
β-thalassemia major	8 (33.3)	3 (14.3)	
ความเข้มข้นเลือดเฉลี่ย (SD)* (เปอร์เซนต์)	26.1 (2.0)	27.4 (3.4)	0.16
จำนวนเกล็ดเลือดเฉลี่ย (SD)* ($x10^3$/ลบ.มม.)	776.6 (172.2)	267.3 (93.3)	<0.001
Geometric mean ferritin (SD)* (นาโนกรัม/มล.)	1,584.9 (7.9)	1,000.0 (3.2)	0.25
อายุเฉลี่ยที่ตัดม้าม (SD)* (ปี)	6.7 (2.9)		
Serum thromboxane B_2 (range)# (ไมโครกรัม/ล.)	46.2 (8.8-262.3)	4.3 (0.3-21.2)	<0.001
Urine thromboxane B_2 (range)# (ไมโครกรัม/ล.)	35.7 (8.6-66.5)	24.0 (66.2-164.6)	0.08
Thrombin-antithrombin complex (range)# (ไมโครกรัม/ล.)	6.4 (3.3-20.2)	4.8 (2.8-59.7)	0.08
Prothrombin fragment (range)# (พิโคโมล/ล.)	88.0 (34.8-5,518.8)	78.1 (30.2-684.4)	0.20
D-dimer (range)# (ไมโครกรัม/ล.)	326.0 (77.2-3,640.6)	102.7 (66.2-164.6)	<0.001

หมายเหตุ *ค่าเฉลี่ย, #ค่ากลางมัธยฐาน

2. การศึกษาการตอบสนองต่อยา aspirin

ผู้ป่วย 24 รายได้รับการรักษาด้วยยา aspirin เบื้องต้นในขนาดเฉลี่ย 2.1±0.27 มก./กก./วัน (97.0±28.6 มก./วัน) ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจเลือด และปัสสาวะเพื่อวัดค่า bleeding time, ระดับ platelet aggregation test ต่อ arachinodic acid, TAT, F1+2 และ D-dimer ก่อนและ 4 สัปดาห์หลังได้ aspirin พบผู้ป่วย 17/24 ราย ตอบสนองต่อยา aspirin โดยสามารถลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดหลังกระตุ้นด้วย arachinodic acid ได้ ผู้ป่วย 7/24 ราย ไม่สามารถลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดหลังกระตุ้นด้วย arachinodic acid ดังนั้นอุบัติการณ์ของการดื้อยา aspirin ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามได้ร้อยละ 29.2 คือ 7 ใน 24 ราย ผู้ป่วย 7 รายได้รับการรักษาด้วย aspirin ที่เพิ่มขนาดประมาณ 2 เท่าของขนาดยาเดิม โดยมีขนาดยาเฉลี่ย 4.2±0.6 มก./กก./วัน หรือโดยเฉลี่ย 179.0±73.4 มก./วัน พบว่า 3/7 รายตอบสนองต่อยา ผู้ป่วย 1 รายที่มีเลือดออกในทางเดินอาหาร และภายหลังตรวจพบ หลอดเลือดดำบริเวณหลอดอาหารโป่ง (esophageal varices) จากหลอดเลือดดำที่ตับอุดตัน (portal hypertension) ซึ่งวินิจฉัยด้วยวิธีอัลตราซาวด์และเอกซ์เรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง จึงหยุดยา aspirin และในกลุ่มที่ดื้อยาที่เหลืออีก 3 รายได้มีการเพิ่มขนาดยาเป็น 300 มก./วัน เท่าขนาดยาในผู้ใหญ่ พบว่ามีผู้ป่วยที่ตอบสนอง 1 ราย ยังมีภาวะดื้อยาอีก 2 ราย เนื่องจากมีทั้งกลุ่มประชากรที่ตอบสนองและดื้อยา aspirin จึงพิจารณาแบ่งกลุ่มประชากรที่ศึกษาเป็น 2 กลุ่มตามการตอบสนองต่อยา aspirin ที่ขนาด 2 มก./กก./วัน คือ

2.1 กลุ่มที่ตอบสนองต่อยา aspirin (aspirin responsive) (จำนวน 17 ราย)

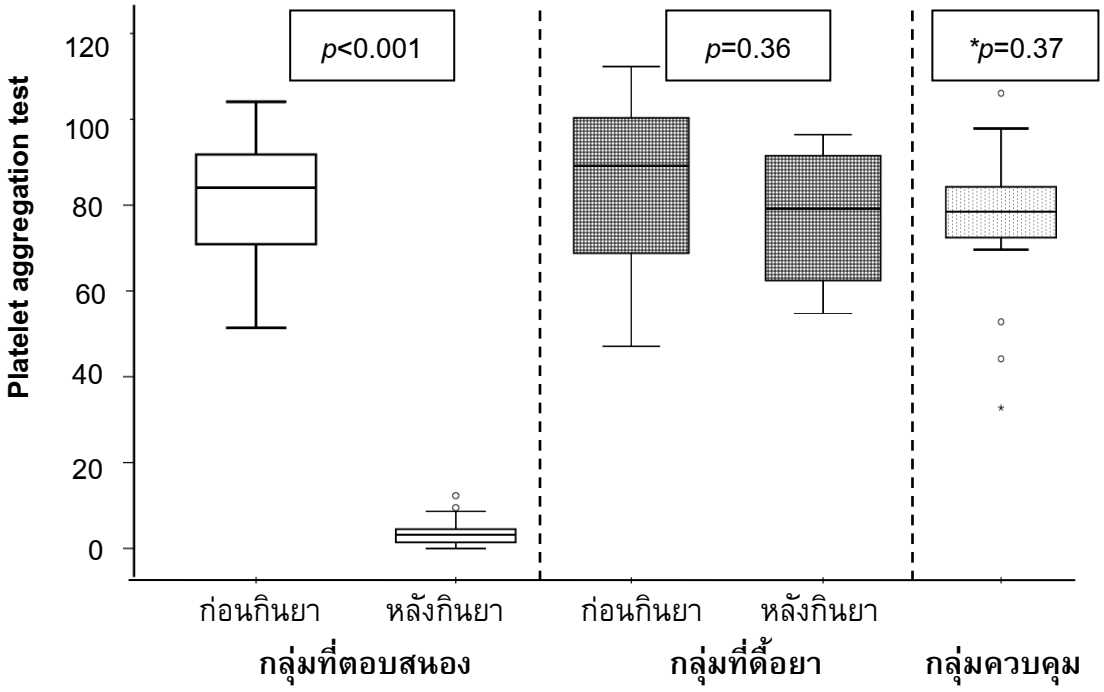
2.2 กลุ่มที่มีภาวะดื้อยา aspirin (aspirin resistance) (จำนวน 7 ราย) อีกทั้งเปรียบเทียบกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ กับกลุ่มควบคุมได้ผลดังนี้

ตารางที่ 2 แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของค่ามัธยฐานการตรวจทางห้องปฏิบัติการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มประชากรที่ตอบสนองต่อยา aspirin จำนวน 17 รายก่อน และหลังได้รับยา aspirin ขนาด 2 มก./กก./วัน กลุ่มประชากรที่ดื้อยาทั้งหมดจำนวน 7 รายก่อน และหลังได้รับยา aspirin ขนาด 2 มก./กก./วัน และกลุ่มธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้ามจำนวน 21 ราย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	กลุ่มธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามที่ตอบสนอง (17 ราย)			กลุ่มธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามที่ดื้อยา (7 ราย)			กลุ่มควบคุม (21 ราย)	
	ก่อนได้รับยา aspirin	หลังได้รับยา aspirin	*P*-value	ก่อนได้รับยา aspirin	หลังได้รับยา aspirin	*P*-value		*P*-value*
Platelet aggregation test (range) (เปอร์เซนต์)	84.1 (51.4-104.1)	3.2 (0.0-12.3)	<0.001	89.5 (51.4-104.1)	79.5 (55.0-98.6)	0.74	78.4 (32.7-121.4)	<0.001
Bleeding time (range) (วินาที)	266.0 (120.0-530.0)	318.0 (197.0-475.0)	0.86	300.0 (120.0-530.0)	275.0 (195.0-426.0)	0.87	-	-
Serum thromboxane B_2 (range) (ไมโครกรัม/ล.)	52.6 (8.8-174.6)	4.0 (1.6-7.3)	<0.001	37.9 (8.8-174.6)	82.4 (13.4-137.3)	0.36	4.3 (0.3-21.2)	0.37
Urine thromboxane B_2 (range) (ไมโครกรัม/ล.)	35.1 (8.6-66.5)	28.4 (12.7-89.0)	0.84	43.6 (8.6-66.5)	27.0 (9.1-61.0)	0.54	24.0 (66.2-164.6)	0.22

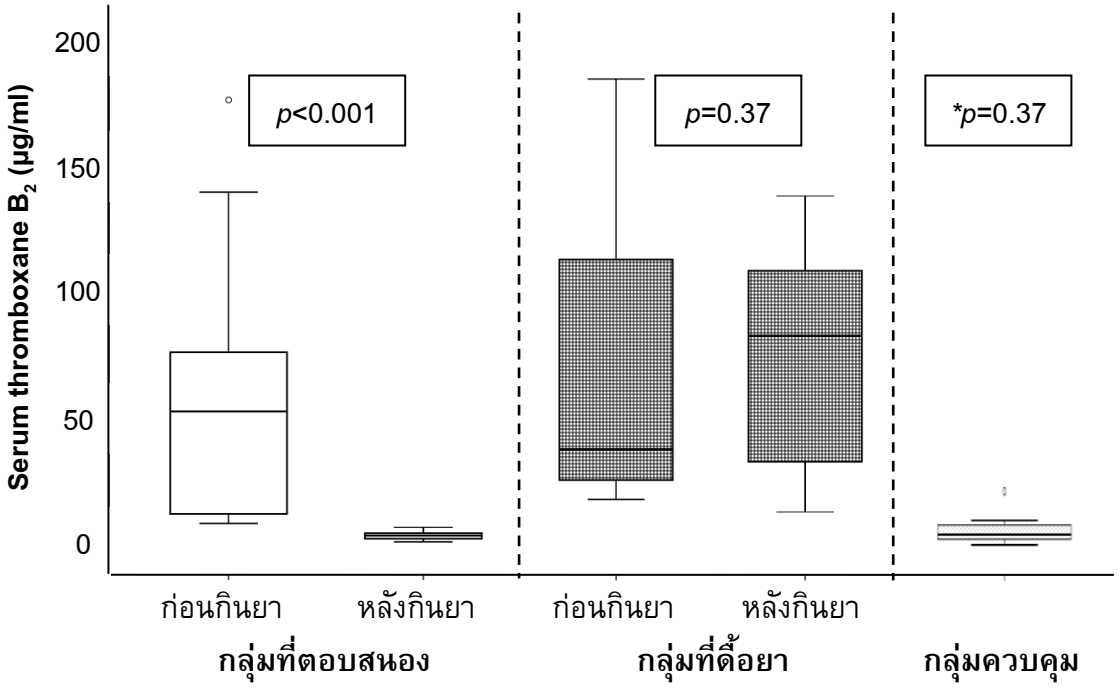
**P*-value ของการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยกลุ่มธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามที่ตอบสนองหลังได้รับยา aspirin เปรียบเทียบกับกลุ่มธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้าม

แผนภูมิที่ 1 แสดงถึงค่า platelet aggregation test ต่อ arachinodic acid (%) เปรียบเทียบก่อน และหลังให้ยา aspirin ระหว่างกลุ่มธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามที่ตอบสนองต่อยาจำนวน 17 ราย กลุ่มที่มีภาวะดื้อยาจำนวน 7 ราย และกลุ่มธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้ามจำนวน 21 ราย



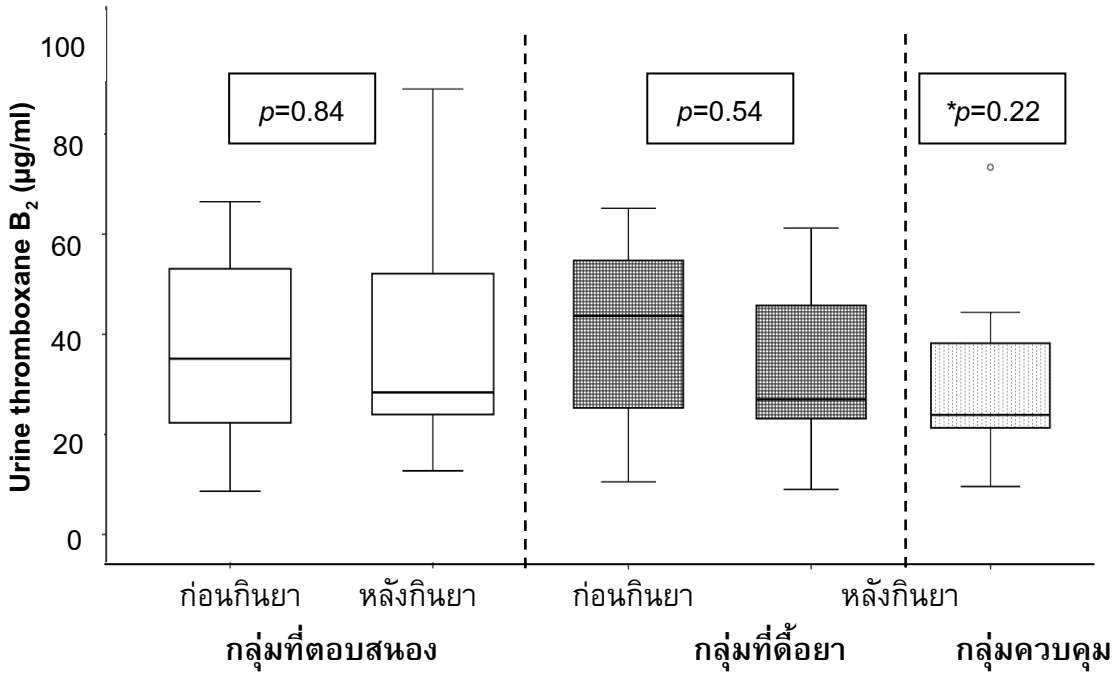
**P*-value ของการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยกลุ่มธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามที่ตอบสนองหลังได้รับยา aspirin เปรียบเทียบกับกลุ่มธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้าม

แผนภูมิที่ 2 แสดงถึงระดับ thromboxane B_2 ในเลือด (ไมโครกรัม/มล.) เปรียบเทียบก่อน และหลังให้ยา aspirin ระหว่างกลุ่มธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามที่ตอบสนองต่อยาจำนวน 17 ราย กลุ่มที่มีภาวะดื้อยาจำนวน 7 ราย และกลุ่มธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้ามจำนวน 21 ราย



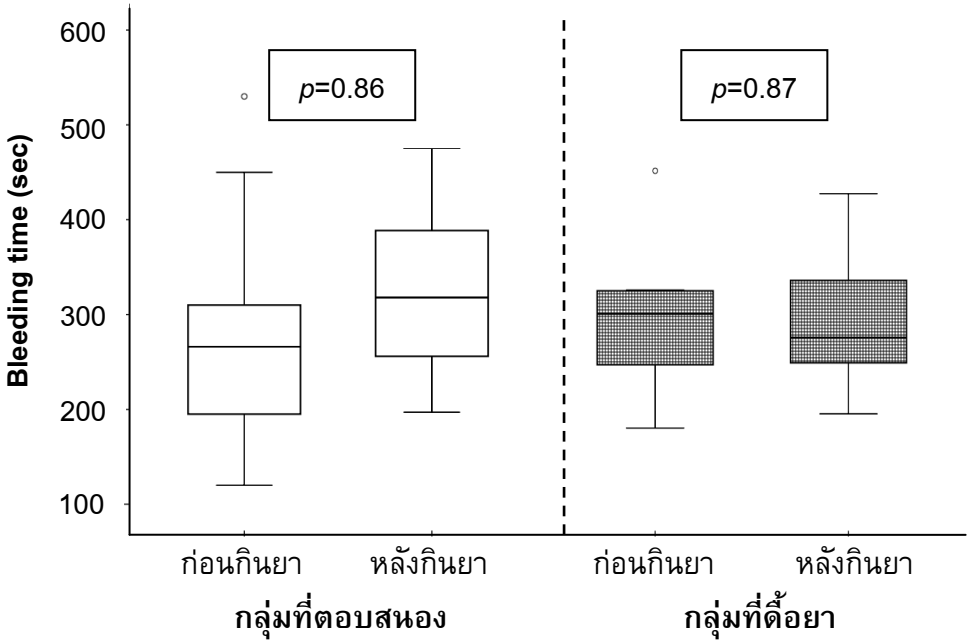
**P*-value ของการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยกลุ่มธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามที่ตอบสนองหลังได้รับยา aspirin เปรียบเทียบกับกลุ่มธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้าม

แผนภูมิที่ 3 แสดงถึงระดับ thromboxane B_2 ในปัสสาวะ (ไมโครกรัม/มล.) เปรียบเทียบก่อนและหลังให้ยา aspirin ระหว่างกลุ่มธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามที่ตอบสนองต่อยาจำนวน 17 ราย กลุ่มที่มีภาวะดื้อยาจำนวน 7 ราย และกลุ่มธาลัสซีเมียที่ไม่ได้ตัดม้ามจำนวน 21 ราย



**P*-value ของการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยกลุ่มธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามที่ตอบสนองหลังได้รับยา aspirin เปรียบเทียบกับกลุ่มธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้าม

แผนภูมิที่ 4 แสดงถึงการทำ bleeding time (วินาที) เปรียบเทียบก่อน และหลังให้ยา aspirin ระหว่างกลุ่มที่ธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามตอบสนองต่อยาจำนวน 17 ราย และกลุ่มที่มีภาวะดื้อยา จำนวน 7 ราย



เมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มที่ตอบสนองต่อ aspirin จำนวน 17 ราย พบว่าค่า platelet aggregation test ต่อ arachinodic acid, ระดับ thromboxane B_2 ในเลือดมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังได้รับยา aspirin แต่พบว่าระดับ thromboxane B_2 ในปัสสาวะมีค่าลดลง และ bleeding time เพิ่มขึ้นหลังได้รับยา aspirin แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (แผนภูมิที่ 1-4, ตารางที่ 2)

เมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มที่มีภาวะดื้อยา aspirin จำนวน 7 ราย พบว่าค่า platelet aggregation test ต่อ arachinodic acid, ระดับ thromboxane B_2 ในเลือด และปัสสาวะ และ bleeding time ไม่มีความแตกต่างกับหลังให้ยา aspirin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (แผนภูมิที่ 1-4, ตารางที่ 2)

เมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มตอบสนอง aspirin กับกลุ่มธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้ามพบว่าค่า platelet aggregation test ต่อ arachinodic acid มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ระดับ thromboxane B_2ในเลือด และปัสสาวะ และ bleeding time ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (แผนภูมิที่ 1-4, ตารางที่ 2)

ตารางที่ 3 แสดงถึงการเปรียบเทียบของค่ามัธยฐานการตรวจทางห้องปฏิบัติการในกลุ่มประชากรที่ตอบสนอง และดื้อยา aspirin หลังได้รับยา aspirin ขนาด 2 มก./กก./วัน

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	กลุ่มที่ตอบสนอง (จำนวน 17 ราย)	กลุ่มที่ดื้อยา (จำนวน 7ราย)	*P*-value
Platelet aggregation test (range) (เปอร์เซนต์)	3.2 (0.0-12.3)	79.5 (55.0-98.6)	<0.001
Bleeding time (range) (วินาที)	318.0 (197.0-475.0)	275.0 (195.0-426.0)	0.31
Serum thromboxane B_2 (range) (ไมโครกรัม/ล.)	4.0 (1.6-7.3)	82.4 (13.4-137.3)	<0.001
Urine thromboxane B_2 (range) (ไมโครกรัม/ล.)	28.4 (12.7-89.0)	27.0 (9.1-61.0)	0.90

เมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มตอบสนองจำนวน 17 ราย และดื้อยา aspirin จำนวน 7 ราย พบว่าหลังได้รับยา aspirin ค่า platelet aggregation test ต่อ arachinodic acid และระดับ thromboxane B_2 ในเลือดมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ระดับ thromboxane B_2 ในปัสสาวะ และ bleeding time ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

เมื่อพิจารณาข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มประชากรที่ตอบสนอง และดื้อยา aspirin ได้ผลดังนี้

ตารางที่ 4 แสดงสรุปข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่มประชากรที่ตอบสนอง และดื้อยา aspirin

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มตอบสนอง (จำนวน 17 ราย)	กลุ่มดื้อยา (จำนวน 7 ราย)	*P*-value
อายุเฉลี่ย (SD)* (ปี)	15.8 (3.6)	15.4 (5.4)	0.49
เพศ, จำนวน (เปอร์เซนต์)			0.20
ชาย	7 (41.2)	4 (57.0)	
หญิง	10 (58.8)	3 (43.0)	
ความเข้มข้นเลือด (SD)* (%)	26.5 (2.4)	25.6 (1.4)	0.42
จำนวนเกล็ดเลือดเฉลี่ย (SD)* ($x10^3$/ลบ.มม.)	796.6 (185.5)	728.0 (134.2)	0.49
Geometric mean ferritin (SD)* (นาโนกรัม/มล.)	3.1 (0.1)	3.4 (0.2)	0.13

หมายเหตุ * ค่าเฉลี่ย

เมื่อศึกษาถึงปัจจัยที่มีความแตกต่างกันในกลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามที่ตอบสนองและดื้อยา aspirin พบว่า อายุ, เพศ, ความเข้มข้นเลือด จำนวนเกล็ดเลือด และค่า ferritin ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูลพื้นฐาน ในกลุ่มตอบสนอง และกลุ่มที่ดื้อยา aspirin (ตารางที่ 4)

3. ผลการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของภาวะการแข็งตัวของเลือดหลังการให้ aspirin

พิจารณาภาวะการแข็งตัวของเลือดจากระดับ TAT, F1+2 และ D-dimer เปรียบเทียบก่อน และหลังให้ยา aspirin ขนาด 2 มก./กก./วัน ในกลุ่มธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามจำนวน 24 ราย และกลุ่มธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้าม จำนวน 21 ราย

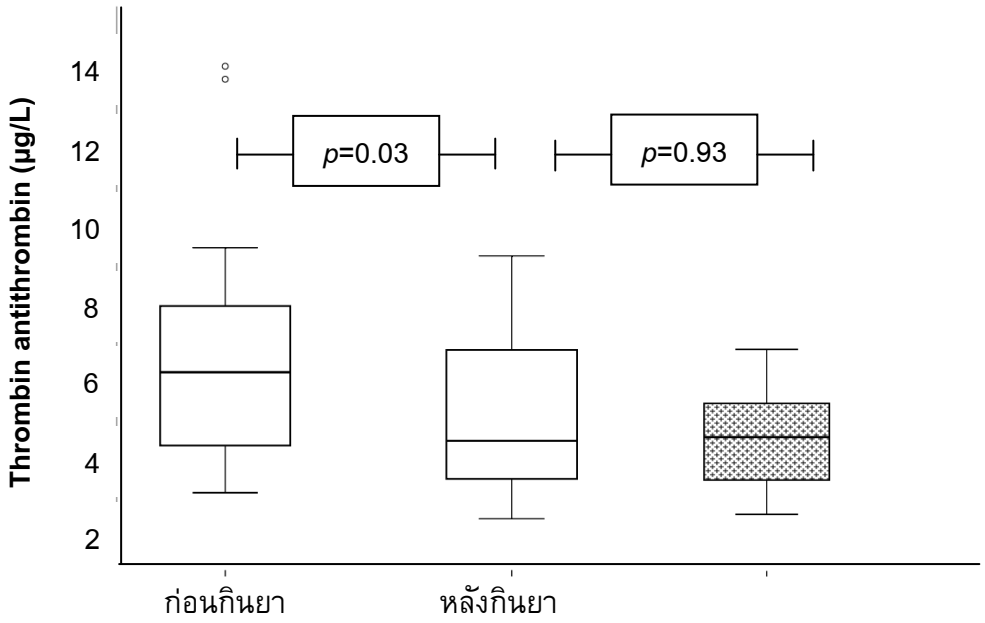
ตารางที่ 5 แสดงการตรวจการแข็งตัวของเลือดหลังการให้ aspirin ขนาด 2 มก./กก./วัน เปรียบเทียบก่อน และหลังให้ยา aspirin ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม 24 ราย กับผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้าม 21 ราย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม		*P*-value*	ธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้าม (21 ราย)	*P*-value#
	ก่อนได้รับยา aspirin (24 ราย)	หลังได้รับยา aspirin (24 ราย)			
Thrombin-antithrombin complex (range) (ไมโครกรัม/ล.)	6.4 (3.3-20.2)	4.6 (2.6-9.3)	0.03	4.8 (2.8-59.7)	0.93
Prothrombin fragment (range) (พิโคโมล/ล.)	88.0 (34.8-5,518.8)	73.0 (34.8-191.2)	0.10	78.1 (30.2-684.4)	0.74
D-dimer (range) (ไมโครกรัม/ล.)	326.0 (77.2-3,640.6)	243.2 (47.9-1,254.4)	0.006	102.7 (66.2-164.6)	<0.001

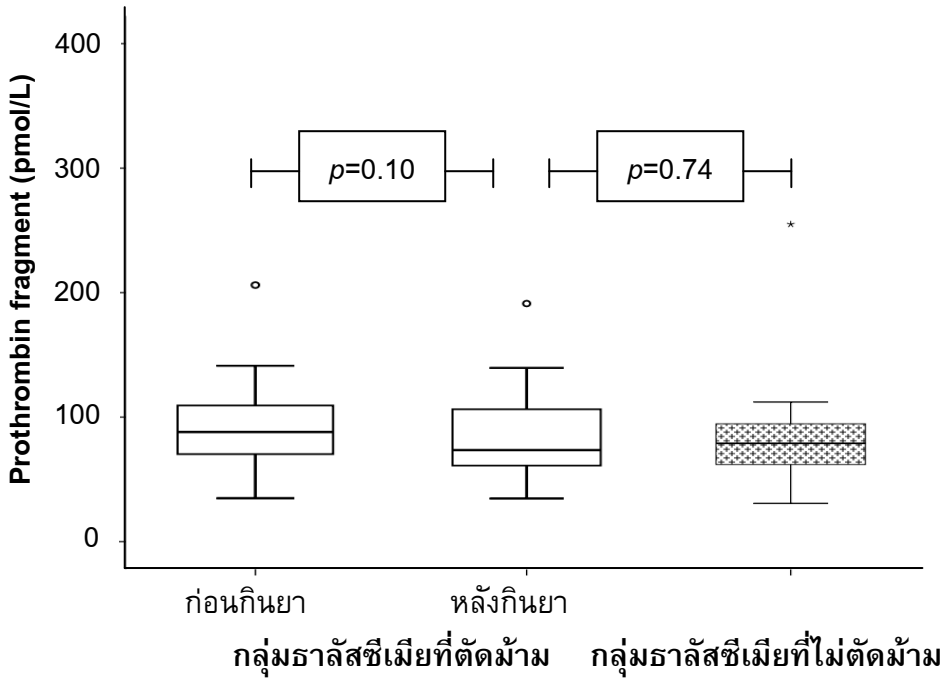
*เปรียบเทียบการตรวจการแข็งตัวของเลือดก่อน และหลังการให้ aspirin ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม

#เปรียบเทียบการตรวจการแข็งตัวของเลือดหลังการให้ aspirin ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม และผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้าม

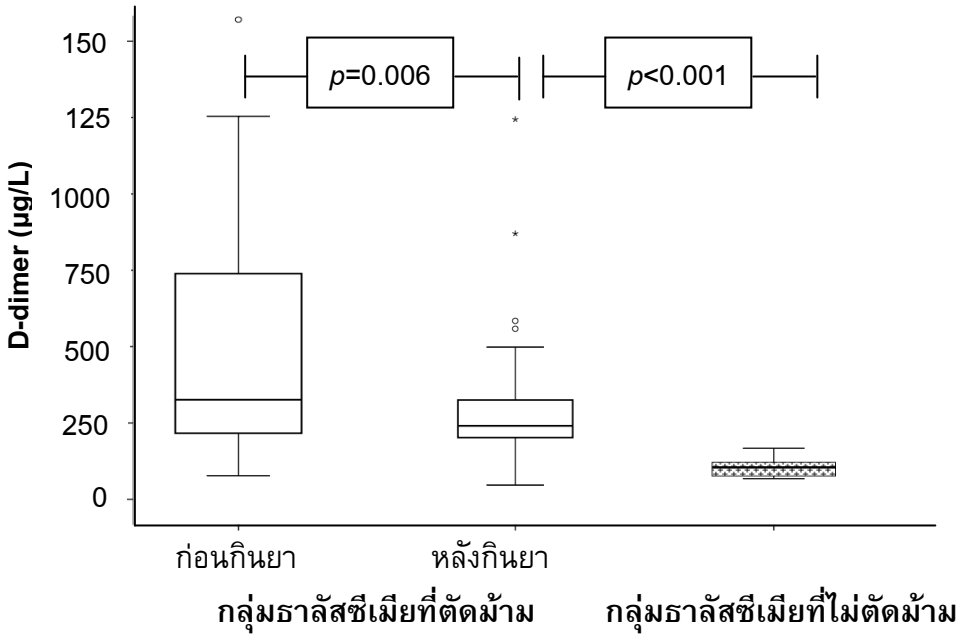
แผนภูมิที่ 5 แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับ thrombin antithrombin (ไมโครกรัม/ล.) เปรียบเทียบก่อน และหลังให้ยา aspirin ขนาด 2 มก./กก./วัน ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม 24 รายและผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้าม 21 ราย



แผนภูมิที่ 6 แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับ prothrombin fragment (พิโคโมล/ล.) เปรียบเทียบก่อน และหลังให้ยา aspirin ขนาด 2 มก./กก./วัน ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม 24 ราย และผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้าม 21 ราย



แผนภูมิที่ 7 แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับ D-dimer (ไมโครกรัม/ล.) เปรียบเทียบก่อน และหลังให้ยา aspirin ขนาด 2 มก./กก./วัน ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม 24 ราย และผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้าม 21 ราย



พบว่ามีการลดลงของระดับ TAT หลังให้ยา aspirin ในกลุ่มธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามจำนวน 24 รายโดยสามารถลดระดับ TAT ได้จนมีค่าใกล้เคียงกับกลุ่มธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้ามจำนวน 21 ราย (แผนภูมิที่ 5, ตารางที่ 5)

พบว่าระดับ F1+2 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามจำนวน 24 รายหลังให้ยา aspirin และกลุ่มธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้ามจำนวน 21 ราย (แผนภูมิที่ 6, ตารางที่ 5)

เมื่อเปรียบเทียบระดับ D dimer ของผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามจำนวน 24 รายหลังให้ยา aspirin พบว่ามีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังมีระดับสูงกว่ากลุ่มธาลัสซีเมียไม่ได้ตัดม้ามจำนวน 21 รายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (แผนภูมิที่ 7, ตารางที่ 5)

ดังนั้นผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามหลังได้ aspirin ขนาด 2 มก./กก./วัน มีระดับ TAT และ F1+2 ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่ตัดม้ามอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ D-dimer ยังมีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ตัดม้ามอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 6 แสดงการตรวจการแข็งตัวของเลือดกลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามที่ตอบสนองต่อยา aspirin จำนวน 17 รายก่อนและหลังได้รับยา aspirin ขนาด 2 มก./กก./วัน กลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามที่ดื้อยาทั้งหมดจำนวน 7 รายก่อน และหลังได้รับยา aspirin ขนาด 2 มก./กก./วัน และกลุ่มธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้ามจำนวน 21 ราย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	กลุ่มธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามที่ตอบสนอง (17 ราย)			กลุ่มธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามที่ดื้อยา (7 ราย)			กลุ่มควบคุม (21 ราย)		***P*-value[#]**
	ก่อนได้รับยา aspirin	หลังได้รับยา aspirin	***P*-value**	ก่อนได้รับยา aspirin	หลังได้รับยา aspirin	***P*-value**		***P*-value[*]**	
Thrombin-antithrombin complex (range) (ไมโครกรัม/ล.)	6.2 (3.6-14.2)	5.5 (3.2-9.3)	0.31	7.0 (3.3-20.2)	3.6 (2.6-7.6)	0.13	4.8 (2.8-59.7)	0.56	0.21
Prothrombin fragment (range) (พิโคโมล/ล.)	90.0 (34.8-258.5)	74.3 (40.8-191.2)	0.26	75.5 (48.5-5,518.8)	59.0 (34.8-103.0)	0.26	78.1 (30.2-684.4)	0.79	0.13
D-dimer (range) (ไมโครกรัม/ล.)	254.1 (77.2)	239.5 (47.9-563.6)	0.39	708.2 (245.0-2,615.9)	503 (149.0-1,254.4)	0.46	102.7 (66.2-164.6)	<0.001	0.17

[*] *P*-value ของการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยกลุ่มธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามที่ตอบสนองหลังได้รับยา aspirin เปรียบเทียบกับกลุ่มธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้าม

[#] *P*-value ของการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยกลุ่มธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามหลังได้รับยา aspirin เปรียบเทียบกลุ่มที่ตอบสนอง และกลุ่มที่ดื้อยา

เมื่อเปรียบเทียบการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยา aspirin 17 ราย และผู้ป่วยที่ดื้อยา 7 ราย พบว่าระดับ TAT และ F1+2 ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในกลุ่มที่ตอบสนองจำนวน 17 ราย และดื้อยาจำนวน 7 ราย หลังให้ยา aspirin ขนาด 2 มก./กก./วัน รวมถึงกลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่ได้ตัดม้ามจำนวน 21 ราย (ตารางที่ 6)

พบว่าระดับ D-dimer ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามมีค่าสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้ามในกลุ่มที่ตอบสนองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแม้ว่าจะได้ aspirin ขนาด 2 มก./กก./วัน แล้วก็ตาม

เมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามที่ตอบสนอง และดื้อยา aspirin หลังได้รับยา aspirin ขนาด 2 มก./กก./วัน พบว่าระดับ TAT, F1+2 และ D-dimer ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 6)

บทวิจารณ์

ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามพบว่ามีภาวะลิ่มเลือดอุดตันมากขึ้นจากการที่มีเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติ และจำนวนเกล็ดเลือดที่เพิ่มขึ้น aspirin จึงเป็นยาที่แนะนำในผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดสูงเพื่อลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ซึ่งเป็นกลไกหนึ่งที่ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันผิดปกติ จากการศึกษาที่ผ่านมายังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา aspirin ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีเพียงการศึกษาในผู้ใหญ่ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจขาดเลือด[26] โรคลิ่มเลือดอุดตัน[27] และโรคสมองขาดเลือด[26] ซึ่งพบอัตราการเกิดภาวะดื้อยาถึงร้อยละ 2-56 หลังได้รับการรักษาด้วยยา aspirin ในขนาด 100-325 มก./วัน นานประมาณ 7-14 วัน[23, 26-27] จากการตรวจด้วยวิธีต่างๆ ได้แก่ platelet aggregation test ต่อ collagen, ADP, epinephrine หรือ arachidonic acid และการตรวจ platelet aggregation test ด้วยเครื่อง Platelet function analysis 100 (PFA 100)[23, 26-27]

จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วย 7 จาก 24 รายไม่ตอบสนองหลังได้ยา aspirin ในขนาด 2 มก./กก./วัน หรือ ค่าเฉลี่ยราว 97.0±28.6 มก./วัน นาน 4 สัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ 29.2 โดยใช้เกณฑ์การตรวจ platelet aggregation test ต่อ arachidonic acid ที่มากกว่า 20% หลังได้รับการกระตุ้นถือว่ามีภาวะดื้อยา หากเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมาในผู้ใหญ่โรคหัวใจที่ตรวจการทำงานของเกล็ดเลือดด้วยวิธีเดียวกัน[26] พบว่าการศึกษานี้มีอุบัติการณ์มากกว่า ทั้งนี้อาจเกิดจากอายุ ความแตกต่างของขนาดยา การที่มีระดับเกล็ดเลือดที่สูง รวมทั้งถูกกระตุ้นมากกว่าปกติในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 7 แสดงผลการศึกษานี้เปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น

ข้อมูล	การศึกษาโดย Gum, et al, 2003	การศึกษานี้
กลุ่มผู้ป่วย	ผู้ป่วยโรคหัวใจ จำนวน 326 ราย (ดื้อ aspirin 17 ราย)	ผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม จำนวน 24 ราย (ดื้อ aspirin 7 ราย)
อายุ (ปี) (กลุ่มที่ดื้อ aspirin)	59.0±15.0	15.4±5.4
เกล็ดเลือด ($x10^3$/ลบ.มม.) (กลุ่มที่ดื้อ aspirin)	223.0±69.0	728.0±134.2
รูปแบบการศึกษา	Prospective cohort study	Prospective cohort study
ขนาดยา aspirin	325 มก./วัน, 7 วัน	2 มก./กก./วัน เฉลี่ย 97.0±28.6 มก./วัน, 4 สัปดาห์
การตรวจภาวะดื้อยา aspirin	aggregation test ต่อ arachidonic acid >20%	aggregation test ต่อ arachidonic acid >20%
อุบัติการณ์ของภาวะดื้อยา aspirin (ร้อยละ)	5.2	29.2

การประเมินการทำงานของเกล็ดเลือดหลังให้ยา aspirin พบว่ากลุ่มที่ตอบสนองจะมีระดับthromboxane B_2 ในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และมีค่าลดลงจนใกล้เคียงกับกลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้าม แสดงถึงว่า aspirin สามารถหยุดยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดโดยยับยั้ง cyclooxygenase-1 ทำให้ arachinodic acid ถูกเปลี่ยนเป็น prostaglandin ไม่ได้ ทำให้ thromboxane A_2 และ B_2 ลดลง แต่ทั้งนี้ไม่พบว่ามีความแตกต่างของระดับ thromboxane B_2 ในปัสสาวะหลังให้ยา aspirin ถึงแม้ว่าการศึกษานี้เป็นการตรวจปัสสาวะแบบสุ่มจากปัสสาวะในตอนเช้าเหมือนกันในผู้ป่วยทุกราย แต่พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 25 มีค่าความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะน้อยกว่า 1.020 ดังนั้นการตรวจปัสสาวะเพื่อดูการตอบสนองต่อยา aspirin จึงไม่ใช่วิธีที่ดี การศึกษาต่อไปถึงค่า thromboxane B_2 ในปัสสาวะ จึงควรเปรียบเทียบกับค่า creatinine ในปัสสาวะด้วย ซึ่งอาจได้ค่าที่ถูกต้องแม่นยำกว่า

การตรวจด้วย bleeding time พบว่าในกลุ่มที่ตอบสนองมี bleeding time ที่สั้นลงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นการตรวจด้วย bleeding time จึงไม่สามารถบอกถึงประสิทธิภาพของ aspirin ได้

ในการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของภาวะการแข็งตัวของเลือดหลังการให้ aspirin ขนาด 2 มก./กก. พบว่ามีการลดลงของระดับ TAT และ D-dimer อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังให้ยา aspirin โดยสามารถลดระดับ TAT ได้จนระดับใกล้เคียงกับกลุ่มธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้าม แต่ D-dimer ยังมีค่าสูงกว่ากลุ่มธาลัสซีเมียที่ไม่ได้ตัดม้ามอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแสดงถึงว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามมีภาวะการแข็งตัวของเลือดที่มากกว่ากลุ่มที่ไม่ตัดม้าม แม้ว่าจะได้รับยา aspirin แล้ว ซึ่งสาเหตุเป็นจากเกล็ดเลือดที่เพิ่มขึ้น ประกอบกับโครงสร้างเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติ ซึ่งล้วนมีผลต่อการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือด จากการลดลงของระดับ TAT และ D-dimer ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามหลังได้ยา aspirin แสดงว่า aspirin นอกจากจะมีผลต่อเกล็ดเลือดโดยตรงแล้ว ยังทำให้มีการลดลงของการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือด และการเกิดไฟบรินอีกด้วย แต่เมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มที่ตอบสนองต่อยา aspirin จำนวน 17 ราย และดื้อยา aspirin จำนวน 7 ราย ไม่พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้อาจเกิดจากจำนวนผู้ป่วยในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มมีจำนวนน้อยจึงไม่เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้ป่วยที่มีปัญหา aspirin resistance จำนวน 7 รายหลังเพิ่มยา พบว่าสามารถตอบสนองเพิ่มขึ้นจากการตรวจด้วย platelet aggregation test ต่อ arachinodic acid ได้ มีเพียง 2 รายที่ได้รับ aspirin เท่าขนาดของผู้ใหญ่แล้วคือ 300 มก./วันแล้วยังมีภาวะดื้อยาอยู่ หรือในรายที่มีเลือดออกในทางเดินอาหาร หลังจากเปลี่ยนยาเป็น clopidrogel ซึ่งเป็นยาที่ยับยั้ง ADP receptor บนเกล็ดเลือด สามารถต้านการทำงานของเกล็ดเลือดได้เช่นกัน การตอบสนองหลังการเพิ่มยาสอดคล้องกับการศึกษาของ Roller[28] ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีปัญหาลิ่มเลือดอุดตัน

การเกิดลิ่มเลือดอุดตันพบว่า 1 รายวินิจฉัยว่าเป็นภาวะหลอดเลือดดำตับอุดตัน (portal vein thrombosis) ตรวจร่างกายพบว่าม้ามมีขนาดโตมากและได้รับเลือดจำนวน 180 มล./กก./ปี จึงปรึกษาศัลยแพทย์เพื่อพิจารณาตัดม้าม ได้ตรวจวิธีอัลตราซาวด์และเอกซ์เรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง พบหลอดเลือดดำตับอุดตัน (portal vein thrombosis) หลังจากตัดม้าม พบว่าผู้ป่วยมีปัญหาเลือดออกในทางเดินอาหาร ตรวจด้วยวิธีส่องกล้องทางเดินอาหาร พบเส้นเลือดดำโป่งบริเวณหลอดอาหาร จึงวินิจฉัยเป็นความดันระบบหลอดเลือดดำพอร์ทอลสูง (portal hypertension)

สาเหตุในการเกิดภาวะดื้อยา aspirin ในผู้ป่วยกลุ่มนี้นั้น อาจเกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรมเช่น cyclooxygenase-1 polymorphisms การที่มีจำนวนเกล็ดเลือดที่มีการสร้างใหม่และทำลายมากกว่าปกติจากการตัดม้าม หรือมีการสร้าง thromboxane A_2 มาจากแหล่งอื่นนอกเหนือจากเกล็ดเลือด ซึ่งควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป[25]

ประโยชน์ที่คาดว่าจะนำไปใช้

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาอุบัติการณ์การเกิดภาวะดื้อยา aspirin ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม ที่พบอุบัติการณ์ถึงร้อยละ 29.2 ดังนั้นผู้ป่วยในกลุ่มนี้ทุกรายที่ได้รับ aspirin ควรมีการตรวจการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดด้วย arachinodic acid ทุกรายเสมอ เนื่องจากมีอุบัติการณ์ของการดื้อยาที่สูง

เอกสารอ้างอิง

1. Greenberg PL, Gordeuk V, Issaragrisil S, Siritanaratkul N, Fucharoen S, Ribeiro RC. Major hematologic diseases in the developing world- new aspects of diagnosis and management of thalassemia, malarial anemia, and acute leukemia. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2001; 2001:479-98.
2. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. N Engl J Med 2005;353:1135-46.
3. The thalassemia international federation. Guidelines for the clinical management of thalassaemia 2008:116-31
4. Logothetis J, Constantoulakis M, Economidou J, Stefanis C, Hakas P, Augoustaki O, et al. Thalassemia major (homozygous beta-thalassemia). A survey of 138 cases with emphasis on neurologic and muscular aspects.Neurology 1972;22:294-304.
5. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G, Mannucci AP. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassemia intermidea. Br J Haematol 2000;111:467-73.
6. Taher A, Ismaeel H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz EA, et al. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. Thromb Haemost 2006;96:488-91
7. Taher A, Musallam KM, Karimi M, El-beshlawy A, Belhoul K, Daar S, et al. Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia. J Thromb Haemost 2010;8:2152-8.
8. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. Blood 2002;99:36-43.
9. Borenstain-Ben Yasher V, Barenholz Y, Hy-Am E, Rachmilewitz EA, Eldor A. Phosphatidylserine in the outer leaflet of red blood cells from beta-thalassemia

patients may explain the chronic hypercoagulable state and thrombotic episodes. Am J Hematol 1993;44: 63-5.

10. Chen S, Eldor A, Barshtein G, Zhang S, Goldfarb A, Rachmilewitz E, et al. Enhanced aggregability of red blood cells of beta-thalassemia major patients. Am J Physiol 1996;270:H1951-6.
11. Atichartakarn V, Angchaisuksiri P, Aryurachai K, Onpun S, Chuncharunee S, Thakkinstian A, et al. Relationship between hypercoagulable state and erythrocyte phosphatidylserine exposure in splenectomized haemoglobin E/beta-thalassaemic patients. Br J Haematol 2002;118:893-8.
12. Eldor A, Lellouche F, Goldfarb A, Rachmilewitz EA, Maclouf J. In vivo platelet activation in beta-thalassemia major reflected by increased platelet-thromboxane urinary metabolites. Blood 1991;77:1749-53.
13. Eldor A, Krausz Y, Atlan H, Snyder D, Goldfarb A, Hy-Am E, et al. Platelet survival in patients with beta-thalassemia. Am J Hematol 1989;32:94-9.
14. Eldor A. Abnormal platelet functions in beta thalassemia. Scand J Haematol 1978;20:447-52.
15. Eldor A, Maclouf J, Lellouche F, Ben-Yashar V, Barenholz Y, Durst R, et al. A chronic hypercoagulable state and life-long platelet activation in beta thalassemia major. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1993;24 Suppl1:92-5.
16. Ruf A, Pick M, Deutsch V, Patscheke H, Goldfarb A, Rachmilewitz EA, et al. In-vivo platelet activation correlates with red cell anionic phospholipid exposure in patients with beta-thalassemia major. Br J Haematol 1997;98:51-6.
17. Eldor A, Durst R, Hy-Am E, Goldfarb A, Gillis S, Rachmilewitz EA, et al. A chronic hypercoagulable state in patients with beta-thalassemia major is already present in childhood. Br J Haematol 1999;107:739-46.
18. Helley D, Eldor A, Girot R, Ducrocq R, Guillin MC, Bezeaud A. Increased procoagulant activity of red blood cells from patients with homozygous sickle cell disease and beta-thalassemia. Thromb Haemost 1996;76:322-7.
19. Angchaisuksiri P, Atichartakarn V, Aryurachai K, Archararit N, Chuncharunee S, Tiraganjana A, et al. Hemostatic and thrombotic markers in patients with hemoglobin E/beta-thalassemia disease. Am J Hemato 2007;82:1001-4.

20. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Boder C, Caterina RD, Charbonnier B, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. Eur Heart J 2004;25:166-81.
21. Greer DM. Aspirin and antiplatelet agent resistance: implications for prevention of secondary stroke. CNS Drugs 2010;24:1027-40.
22. Pignatelli P, Di Santo S, Barilla F, Gaudio C, Violi F. Multiple anti-atherosclerotic treatments impair aspirin compliance: effects on aspirin resistance. J Thromb Haemost 2008; 6:1832-4.
23. Sanderson S, Emery J, Baglin T, Kinmonth AL. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications. Ann Intern Med 2005;142:370-80.
24. Howard PA. Aspirin resistance. Ann Pharmacother 2002;36:1620-4.
25. Floyd CN, Ferro A. Mechanism of aspirin resistance. Pharmacol Ther. Epub 2013 Aug 29.
26. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2003;41:961-5.
27. Mueller MR, Salat A, Stangl P, Murabito M, Pulaki S, Boehm D, et al. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. Thromb Haemost 1997;78:1003-7.
28. Roller RE, Dorr A, Ulrich S, Pilger E. Effect of aspirin treatment in patients with peripheral arterial disease monitored with platelet function analyzer PFA-100. Blood Coagul Fibrinolysis 2002;13:277-81.

Output จากโครงการวิจัยที่ได้รับทุนจาก สกอ. และ สกว.

1. **ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ** (ระบุชื่อผู้แต่ง ชื่อเรื่อง ชื่อวารสาร ปี เล่มที่ เลขที่ และหน้า)

   ยังไม่มี

2. **การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์**
   - เชิงพาณิชย์ (มีการนำไปผลิต/ขาย/ก่อให้เกิดรายได้ หรือมีการนำไปประยุกต์ใช้โดยภาคธุรกิจ/บุคคลทั่วไป)
   - เชิงนโยบาย **ปรับการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin โดยจะมีการตรวจ platelet aggregation test to arachinodic acid หลังรับประทานยา และปรับยาในแต่ละบุคคล** (มีการกำหนดนโยบายอิงงานวิจัย/เกิดมาตรการใหม่/เปลี่ยนแปลงระเบียบข้อบังคับหรือวิธีทำงาน)
   - เชิงสาธารณะ (มีเครือข่ายความร่วมมือ/สร้างกระแสความสนใจในวงกว้าง)
   - เชิงวิชาการ **สร้างนักวิจัยใหม่ ได้แก่ พญ. ปิยะธิดา วิจารณ์** (มีการพัฒนาการเรียนการสอน/สร้างนักวิจัยใหม่) **(ภาคผนวก)**

3. **อื่น ๆ** (เช่น ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการในประเทศ การเสนอผลงานในที่ประชุมวิชาการ หนังสือ การจดสิทธิบัตร)

   3.1 เสนอผลงานในที่ประชุมราชวิทยาลัยกุมาร แห่งประเทศไทย วันที่ 24 เมษายน 2557 โรงแรมดุสิตธานี พัทยา จ. ชลบุรี

   3.2 เสนอผลงานที่การประชุมประจำปี คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี วันที่ 2 พฤษภาคม 2557 ที่อาคารเรียนและปฏิบัติการด้านการแพทย์ และโรงเรียนพยาบาลรามาธิบดี ห้อง 910 A ชั้น 9 คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี