



30 JAN 1991

PHARMACOLOGICAL MODULATION

OF

THALASSEMIA PLATELET

MEDIATORS AND FUNCTIONS

อภินันท์นาการ

๑๓๓

วิภา ชาติทิกุล

VIPA CHAIPATIKUL

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF  
THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF  
MASTER OF SCIENCE  
(PHARMACOLOGY)

IN

FACULTY OF GRADUATE STUDIES

MAHIDOL UNIVERSITY

1990

16513

**ชื่อวิทยานิพนธ์** การควบคุมสารสื่อและการทำงานของ  
 เกร็ดเลือดในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

**ผู้วิจัย** วิภา ชัยผาดิกุล

**ปริญญา** วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (เภสัชวิทยา)

**คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์** อุดม จันทราวัชรศิริ Ph.D.  
 สุกัญจน์ ฟูเจริญ พบ.  
 โกวิท พัฒนปัญญาสัตย์ Ph.D.

**วันที่สำเร็จการศึกษา** 14 พฤษภาคม พ.ศ.2533

**บทคัดย่อ**

การวิจัยนี้ศึกษาถึงความผิดปกติของเกร็ดเลือดในผู้ป่วยธาลัสซีเมียเพศชายรายหนึ่งที่ตัดม้ามแล้ว ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาผู้ป่วยเป็นกลุ่มมาก่อนนั้นยากแก่การเข้าใจถึงความผิดปกตินี้ เนื่องจากความหลากหลายและความแตกต่างกันมากของความรุนแรงในกลุ่มโรคธาลัสซีเมียยากต่อการควบคุมความแปรปรวนที่เกิดขึ้นมากในการศึกษาผู้ป่วยเป็นกลุ่ม การศึกษานี้ใช้เลือกผสมกับสารละลายโซเดียมซีเตรท อัตราส่วน 9:1 บรรจุในหลอดแก้วเคลือบซิลิโคนเลือดที่ถูกเจือจางลงครึ่งหนึ่งด้วยน้ำเกลือใช้ทดสอบการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดทางไฟฟ้า จำนวนเกร็ดเลือดในเลือด (WB) และพลาสมาที่มีเกร็ดเลือดมาก (PRP) อ่านจากเครื่องเทคนิคคอน เอชวัน และ คูลเตอร์ทรอมโบไซท์ เคาน์เตอร์ FS-Platelet Count Ratio คือ อัตราส่วนของจำนวนเกร็ดเลือดใน PRP ชนิด F-WB PRP ที่ได้จากการปั่นแยกเลือดที่เจาะได้ทันทีต่อจำนวนเกร็ดเลือดใน PRP ชนิด S-WB PRP ที่ได้จากการปั่นแยกเลือดที่ตั้งทิ้งให้แยกชั้นก่อนการปั่น ค่า FS-Platelet Count Ratio เป็นดัชนีบอกความคงตัวของเกร็ดเลือด การหลังสาร ATP จากเกร็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นวัดจาก chemiluminescent light ที่ปล่อยออกมาจากปฏิกิริยา

## ควบคุมของ ATP และ firefly luciferase

การศึกษานี้พบว่าเลือดผู้ป่วยรายนี้อยู่ในภาวะไวต่อการตอบสนองเมื่อกระตุ้นด้วยแรงกลหรือสารเคมีอย่างรุนแรงจากการวัดการเกาะกลุ่มทางไฟฟ้า ค่าดัชนีความคงตัวที่ต่ำกว่าของคนปกติสนับสนุนว่าเกร็ดเลือดผู้ป่วยมีความคงตัวต่ำ แต่ค่าการเกาะกลุ่มใน PRP ชนิด S-WB PRP สูงกว่า F-WB PRP ซึ่งชี้ให้เห็นว่าการปนเปื้อนของเม็ดเลือดแดงและเศษเซลล์ เป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดผลเช่นนั้น ยาไดฟัยริดาโมล 50 มก. ยับยั้งการหลั่งสาร ATP อย่างชัดเจนหลังการให้ยา 1 ชั่วโมง และหมดฤทธิ์ยาภายใน 24 ชั่วโมง ความคงตัวของเกร็ดเลือดดีขึ้นเมื่อได้รับยาขนาด 50 มก. หรือ 100 มก. ต่อวัน ติดต่อกันนาน 2 เดือน และผลของยาต่อความคงตัวหรือการหลั่งสาร ATP ลดลงเมื่อหยุดการให้ยา

ผลครั้งนี้แสดงถึงพยาธิสภาพของเกร็ดเลือดผู้ป่วยธาลัสซีเมียซึ่งน่าจะเกิดจากการถูกกระตุ้นหรือทำลายอย่างต่อเนื่องโดยสารสื่อที่เกิดต่อเนื่องจากสภาวะที่เม็ดเลือดแดงมีอายุสั้น การสร้างเม็ดเลือดแดงที่ขาดประสิทธิภาพและการมีเหล็กมากเกินไปในเนื้อเยื่อ ผลเฉียบพลันของไดฟัยริดาโมลต่อเกร็ดเลือดซึ่งแสดงให้เห็นว่าสารื่อน่าจะมีบทบาทควบคุมสภาวะทางพยาธิสภาพต่างๆ ของเกร็ดเลือด ขบวนการทางพยาธิสภาพถูกควบคุมหลังการรักษาด้วยยาไดฟัยริดาโมลเป็นระยะเวลานาน จึงสรุปได้ว่ากลไกการควบคุมสารหลังอาจเป็นกลไกขั้นต้นของความผิดปกติของเกร็ดเลือด เมื่อควบคุมกลไกดังกล่าวได้จึงสามารถควบคุมการขยายผลร้ายที่อาจเกิดขึ้นได้ ด้วยเหตุผลข้างต้นยาไดฟัยริดาโมล และยาต้านการเกิดลิ่มเลือดจึงน่าจะได้รับการทดลองทางคลินิกในผู้ป่วยธาลัสซีเมียต่อไป

**THESIS TITLE** Pharmacological modulation of  
thalassemia platelet mediators  
and functions

**NAME** Vipa Chaipatikul

**DEGREE** Master of Science (pharmacology)

**THESIS SUPERVISORY COMMITTEE** Udom Chantharaksri, Ph.D.  
Suthat Fucharoen, M.D.  
Kovit Pattanapanyasat, Ph.D.

**DATE OF GRADUATION** 14 May B.E.2533 (1990)

**ABSTRACT**

The defects that occurred to the platelets in a splenectomized thalassemia patient (NiT) were closely followed in this study. This represents an effort to avoid the uncontrollable variation of data derived from studies with groups of subjects, in which the "thalassemia syndrome" represents a wide spectrum of pathological defects. Blood samples were taken into siliconized-glass tubes containing sodium citrate (9:1). Impedance aggregation was performed in the half diluted whole blood with normal saline. Platelet counts in the

whole blood and in the platelet rich plasma were respectively readed from the Technicon H-1 and Coulter-thrombocyte counters. The ratio of platelet counts in the freshly prepared PRP (F-WB PRP) to that in the PRP from 2-hour settled blood(S-WB PRP) was recorded as **FS-Platelet Count Ratio** , representing the "integrity index" of platelets. Conventional optical aggregation was performed in both F-WB PRP and S-WB PRP with a Born-type aggregometer. The release of ATP from the activated platelets was simultaneously monitored of the emitted chemiluminescent light from the coupling reaction of ATP and firefly luciferase. It was found that splenectomized thalassemia blood was in hyperaggregated state . Spontaneous aggregation frequently occurred following mechanical stimulation and the responsiveness of the whole blood to ADP stimulation was greatly enhanced in the impedance method . The fragility of platelets in splenectomized thalassemia blood was further supported by the lower value of **FS-Platelet Count Ratio**. In addition, the lesser extent of optical aggregation in F-WB PRP was in contrast with that of the S-WB PRP suggesting that contaminations of RBCs, debris cells and microaggregated platelets in the F-WB PRP might be the likely responsible factors.

Blood samples taken following an ingestion of 50 mg dipyridamole (1-hour after) started to show a number of changes that occurred to some detectable parameters.