

IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA ในสตรีตั้งครรภ์

ต้องตา อุชชิน

รพ. เจ้าพระยายมราช

ประวัติความเป็นมา

ในปี ค.ศ. 1950 Harringtons และคณะ¹ ได้สังเกตพบว่ามารดาที่เป็น Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) ไม่ว่าจะผู้ป่วยจะอยู่ในระยะ Active หรือ Remission ก็ตาม จะคลอดทารกที่เกิด Transient thrombocytopenia และเขายังทดลองให้ Plasma จากผู้ป่วยไปยังคนปกติด้วย พบว่าผู้ที่ได้รับเลือดเหล่านี้จะกลายเป็น Thrombocytopenia ด้วย แต่จะหายได้เองภายใน 4-6 วัน ต่อมาในปี ค.ศ. 1965 Shulman และคณะ ได้รายงานผลการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่ามีสารชนิดหนึ่งที่เป็นตัวทำลายเกล็ดเลือด และสารนั้นมีคุณสมบัติหลายอย่างเหมือนกับ Antibody ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม 7S Gammaglobulin fraction ใน Serum และจะเกาะติดกับเกล็ดเลือดได้ ซึ่งเป็น Species specific และสามารถทำลายได้ทั้ง Autologous และ Homologous platelet

ITP จะพบได้ในสตรีอายุระหว่าง 20-40 ปี พบมากที่สุดอายุ 20 ปี^{2,3} จะเห็นได้ว่าโรคนี้พบได้บ่อยในสตรีกลุ่มวัยเจริญพันธุ์ และพบได้ในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย ประมาณ 2-4 : 1^{4,5} จึงทำให้พบโรคนี้ได้ในสตรีขณะตั้งครรภ์ได้บ่อย โดยปกติจำนวนเกล็ดเลือดในสตรีตั้งครรภ์จะไม่เปลี่ยนแปลงและจะลดลงเพียงเล็กน้อยเมื่อครรภ์ใกล้ครบกำหนด⁶⁻⁸ การตั้งครรภ์ยังมีผลทำให้ ITP กำเริบ (Exacerbation) ได้ด้วย หรืออาจเพิ่มอัตราการสูญเสียทารกมากขึ้นเพียงไรหรือไม่ ยังไม่เป็นที่แน่ชัดในปัจจุบัน โดยเฉพาะยังหาตัวที่จะทำนายผล Fetal outcome ที่

แน่นอนไม่ได้ จึงเป็นการยากต่อการวางแผนให้การรักษาขณะเจ็บครรภ์คลอด แต่ข้อมูลส่วนใหญ่ในปัจจุบันทำให้เชื่อว่าผลต่อทารกในครรภ์ขณะคลอดค่อนข้างดี จึงทำให้นโยบายการรักษาเปลี่ยนแปลงไป ดังจะได้กล่าวถึงต่อไป

พยาธิสรีรวิทยา

ITP เป็นโรคออโตอิมมูนที่พบได้บ่อยมากในสตรีตั้งครรภ์ เกิดจากร่างกายสร้างแอนติบอดีต่อต้านเกล็ดเลือดของตัวเอง ซึ่งแอนติบอดีชนิด IgG ไปจับตัวกับ Platelet glycoproteins Ib, IIb และ IIIa¹ ซึ่งมีผลทำให้เกล็ดเลือดถูกทำลายโดยเร็ว โดยระบบ Reticuloendothelial system (RE system) โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ม้าม ดังนั้นการตัดม้ามจึงทำให้ผู้ป่วย ITP จำนวนมากสามารถหายจากโรคได้ และนอกจากนี้ยังมีการทำลายได้ที่อวัยวะอื่น ๆ อีกเช่น ตับ และม้าม ส่วนการสร้างแอนติบอดีนั้นส่วนใหญ่จะสร้างมาจากม้ามและรองลงมาคือที่ตับ^{1,4}

โรคนี้ทำให้อายุของเกล็ดเลือดสั้นลงเนื่องจากมีแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือด และเมื่อไปรวมตัวจับกับเกล็ดเลือดแล้ว จะถูกระบบ RE system ทำลาย ซึ่ง RE system ประกอบไปด้วย^{3,6,7-9}

Spleen เพิ่มการผลิตแอนติบอดี และเพิ่มการทำลายเกล็ดเลือด

Liver เพิ่มการผลิตแอนติบอดี และเพิ่ม Phagocytic activity

Bone marrow เพิ่มการทำลายของเกล็ดเลือด

ส่วนกลไกที่มีการผลิตแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นยังไม่ทราบ โรคนี้มีการผลิต IgG ต่อผนังเกล็ดเลือดเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของโรค Autoimmune ในช่วงวัยเจริญพันธุ์ ซึ่งพบมากในช่วง 1st และ 2nd trimester และมีความแปรปรวนมากของจำนวนเกล็ดเลือดในสตรีตั้งครรภ์ ทำให้วินิจฉัยได้ยาก แต่ก็มีอุบัติการณ์มากกว่าคนปกติ ซึ่งขณะตั้งครรภ์พบได้ถึงร้อยละ 3-4^{6,7}

เนื่องจากกรณี Receptors ของ Fc segment ของ IgG ดังนั้น IgG จึงสามารถผ่านรกไปยังทารกได้ ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำได้ในทารกแรกคลอด (Neonatal thrombocytopenia) และอาจทำให้เกิด Neonatal hemorrhage ได้ จึงทำให้มีการศึกษาถึงโรคนี้มากขึ้นในระยะไม่กี่ปีมานี้ และมีการถกเถียงกันถึงการวางแผนการรักษา โดยเฉพาะระหว่างเจ็บครรภ์คลอด และวิธีการคลอด เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวต่อทารกที่จะคลอดออกมา

ปริมาณของเกล็ดเลือดระหว่างตั้งครรภ์

จำนวนเกล็ดเลือดในสตรีตั้งครรภ์จะมีค่าอยู่ระหว่าง 150,000-400,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร แต่ปกติในระยะไตรมาสที่สาม มักจะมี Hemodilution, Increase utilization, Placenta trapping จึงมักพบอุบัติการณ์ของ ITP เพิ่มขึ้น^{6,7,9} ถึงแม้โดยมากที่ครรภ์ครบกำหนดมักจะมีจำนวนเกล็ดเลือดมากกว่า 150,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร แต่ก็มีส่วนน้อยที่จะมีเกล็ดเลือดน้อยกว่า 150,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ได้โดยที่ไม่มีพยาธิสภาพใด ๆ เลยก็ได้

อาการและอาการแสดง

อาการที่พบคือ Petechiae, Ecchymosis, Bruise, Bleeding per gum, Hypermenorrhea, GI bleeding โดยเฉพาะ Intracranial hemorrhage (จะมีเลือดออกในสมองเมื่อจำนวนเกล็ดเลือดมีจำนวนน้อยกว่า 10,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) สตรีส่วนใหญ่จะมาพบแพทย์ด้วย

Menorrhagia และหากมีจ้ำเลือดตามตัวมักจะมีเกล็ดเลือดต่ำกว่า 30,000-50,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

การแบ่งชนิดโดยใช้ระยะเวลา (Chronicity) และปริมาณเกล็ดเลือด (Amount of platelet) คือ⁹

1. ชนิดเฉียบพลัน (Acute form) พบได้ในเด็กหรือตามหลังการติดเชื้อไวรัส 2-3 สัปดาห์ เป็นในหญิงและชายด้วยสัดส่วนเท่า ๆ กัน 1 : 1 แบบเฉียบพลันนี้มักจะเป็นไม่รุนแรง 7-28% ของเด็กจะเปลี่ยนเป็นแบบเรื้อรัง และส่วนใหญ่จะหายได้เอง

2. ชนิดเรื้อรัง (Chronic form) พบในผู้ใหญ่ เป็น Insidious onset, Multiple episode, Relapse และเป็นตลอดชีวิต มีระยะหายได้เป็นช่วง ๆ (Remission) โดยขณะที่เป็น (Active form) จะมีเกล็ดเลือดต่ำ หรือมีจ้ำเลือด แต่ระยะหายจะไม่มีจ้ำเลือด พบในหญิง : ชาย = 4.1 : 2

3. การแบ่งตามระดับความรุนแรงโดยดูจากปริมาณเกล็ดเลือด คือ

Mild	- เกล็ดเลือดระหว่าง 100,000-150,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร
Moderate	- เกล็ดเลือดระหว่าง 50,000-100,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร
Severe	- เกล็ดเลือดน้อยกว่า 50,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

เป็นที่ทราบกันดีว่าหากมารดาอยู่ในระยะ Remission ก็ยังคงมีระดับ PaIg G (Platelet associated immunoglobulin G) ซึ่งทำให้เกิด Neonatal thrombocytopenia ซึ่ง O'Reilly และ Taber's ได้รายงานว่าพบ Neonatal thrombocytopenia ในสตรีตั้งครรภ์ที่เป็น ITP สูงได้ถึง 44%¹

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Investigation)

Complete blood count, PT, PTT, Bleeding time, Antiplatelet antibody (ซึ่งส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะตรวจพบได้), PaIg G (Platelet associated immunoglobulin

G), หากไม่แน่ใจในการวินิจฉัยจากประวัติและตรวจร่างกาย จำเป็นต้องทำ Sternal bone-marrow aspiration โดยแพทย์ทางโลหิตวิทยา ซึ่งจะพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ Megakaryocytes, การตรวจอย่างอื่นเพิ่มเติมอาจรวมไปถึง Hepato-renal function จะต้องอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ผลของการตั้งครรภ์ต่อ ITP

การตั้งครรภ์ไม่มีผลใด ๆ ต่อการดำเนินโรคของ ITP มีบางรายงานที่แสดงให้เห็นว่ามีการลดลงของจำนวนเกล็ดเลือดแต่ก็ลดลงเล็กน้อยเท่านั้น อัตราป่วยของมารดา ระหว่างตั้งครรภ์นั้นต่ำมาก O'Reilly และ Taber ได้ รายงานการศึกษาว่ามีอัตราการตายของมารดา 4% ตั้งแต่ก่อนปี ค.ศ. 1976 จนถึงปี 1976 โดยมีการตายล่าสุดในปี 1951 ซึ่งจัดว่าน้อยมากและไม่มีรายงานการเสียชีวิตใน ระยะเวลาว่า 20 ปีที่ผ่านมา^{1,3,10}

ผลของ ITP ต่อการตั้งครรภ์

ส่วนใหญ่สตรีตั้งครรภ์ไม่ค่อยมีปัญหารุนแรง แต่ ITP จะมีผลทำให้เกิดผลเสียกับทารกมากกว่า ซึ่งไม่ได้เป็นผลโดยตรงจากภาวะเกล็ดเลือดต่ำของมารดาแต่เป็นผลจาก IgG ของมารดาที่ผ่านรกไปสู่ทารกทำให้เกิด Neonatal thrombocytopenia สตรีจำนวนมากมีการเสียเลือดระหว่างการคลอดและทั้งหมดนั้นมิมีผลมาจากจำนวนเกล็ดเลือดต่ำมาก (น้อยกว่า 30,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) เป็นที่แน่ชัดว่า ITP มีผลเสียทั้งต่อมารดาและทารก แต่ไม่ได้รุนแรงมากเหมือนดังที่เคยเข้าใจในอดีต อย่างไรก็ตาม ปัญหาของ ITP ในสตรีตั้งครรภ์มีความซับซ้อน ผู้ป่วยควรได้รับการดูแลรักษาจากแพทย์ที่มีประสบการณ์

ความรุนแรงของการป่วยของมารดานั้นมีหลายระดับ เช่น การมีเลือดออกมากของมารดา ซึ่งเกิดจาก Postpartum hemorrhage จาก Placental site แต่ก็ไม่มีปัญหามากนักเพราะมักจะควบคุมการเสียเลือดได้ดี โดยเลือดที่ออกจาก Decidua นั้นจะมีกระบวนการหยุดเลือด โดยการหดตัวของมดลูก ส่วนตำแหน่งที่จะเสียเลือด

และควรระมัดระวังมากที่สุดคือ เลือดออกจากแผลที่ทำให้เกิดการคลอด เช่น ฝีเย็บ ซึ่งบางครั้งจะต้องให้ Platelet concentrated เพื่อช่วยหยุดเลือด อุบัติการณ์โดยรวมของการตกเลือดหลังคลอดในสตรีที่เป็น ITP ที่ตกเลือดหลังคลอดมีรายงานไว้คือ 5-25%^{1,2,5,10} ฉะนั้นจะต้องมีความประณีตบรรจงต่อเทคนิคของหัตถการในการคลอดเป็นสำคัญที่สามารถป้องกันการตกเลือดหลังคลอดได้ หากมีข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ต่อการทำหัตถการในการคลอด และผู้ป่วยมีเกล็ดเลือดต่ำ (< 50,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) ควรจ้อง Platelet concentrated ไว้ให้เมื่อมีความจำเป็นด้วย

ITP เพิ่มการเสียเลือดขณะคลอด เมื่อเกล็ดเลือดน้อยกว่า 50,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ส่วนการแท้ง พบว่าไม่เพิ่มอุบัติการณ์เสียเลือด และไม่พบว่ามี Abruptio หรือ Placenta previa เพิ่มขึ้นกว่าครรภ์ปกติ

แอนติบอดีต้านเกล็ดเลือดสามารถผ่านรกไปยังทารกได้ และทำให้เกล็ดเลือดของทารกต่ำได้ด้วย มีรายงานว่าหนึ่งในสามของมารดาที่เป็น ITP หรือรังมีทารกที่มีเกล็ดเลือดต่ำและการรักษาด้วยสเตียรอยด์ในมารดาก็มิได้ทำให้ความเสี่ยงของทารกในการเกิดเกล็ดเลือดต่ำลดลงเลย

การวินิจฉัย

ตารางแสดง Criteria ในการวินิจฉัย Idiopathic thrombocytopenic purpura

Normal blood count except for thrombocytopenia
Increased platelet volume
Normal Bone Marrow with adequate or increased megakaryocyte
Normal RBC and WBC morphology
Normal clotting studies except for those affected by thrombocytopenia
No Hepato-splenomegaly
No other obvious caused for thrombocytopenia

การวินิจฉัยใช้เกณฑ์ของจำนวนเกล็ดเลือดปริมาณที่ต่ำกว่า 150,000^{9,11,12} หรือ 100,000^{7,12} ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ซึ่งอาจจะใช้ค่าในการวินิจฉัยไม่เท่ากันในมาตรฐานของแต่ละสถาบัน และต้องพยายามหาสาเหตุอื่นที่อาจเพิ่มการทำลายเกล็ดเลือด เช่น โรคครรภเป็นพิษ, Systemic lupus erythematosus, Dengue hemorrhagic fever, DIC, Aplastic anemia, Leukemia หรือจากยาบางชนิด ถ้าหาสาเหตุอื่นไม่พบ จึงจะวินิจฉัยได้ว่าเป็น ITP และจำเป็นจะต้องทำการเจาะไขกระดูกศึกษาดูเพื่อการวินิจฉัยเสมอ^{1-3,6-9,11}

เชื่อว่ากลไกการเกิดโรคนั้นเกิดจากการที่ร่างกายสร้าง Antiplatelet antibody ขึ้นที่ตับและม้าม และเมื่อ Antiplatelet antibody จับตัวกับเกล็ดเลือดจะพาไปทำลายที่ RE system คือที่ม้าม ตับ ไชกระดูก และ Antibody ดังกล่าวเป็น IgG ซึ่งสามารถผ่านรกไปยังทารกในครรภ์ได้ จึงอาจทำให้เกิดภาวะ Transient thrombocytopenia ต่อทารกในครรภ์ได้ชั่วคราวขณะอยู่ในครรภ์และหลังคลอด^{7-8,12-13}

สิ่งที่สำคัญคือจะต้องพยายามวินิจฉัยโรค ITP ให้ได้ก่อนคลอด เพราะเนื่องจากโรคนี้อาจทำให้เกิด Neonatal thrombocytopenia และ Neonatal Hemorrhage เพราะแพทย์สามารถลดความเสี่ยงเหล่านี้ได้หากวินิจฉัยได้แต่เนิ่น ๆ จะช่วยในการวางแผนการรักษา ตัดสินใจเลือกวิธีการคลอดให้เหมาะสมต่อไป

การดูแลรักษา

การดูแลรักษาในระยะก่อนคลอด

Corticosteroid

หลักการรักษา ITP ในผู้ป่วยมักไม่ยุ่งยาก แต่ต้องอาศัยความร่วมมือในการรักษาของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ 2 สาขา คือ สูติแพทย์ และอายุรแพทย์ทางโลหิตวิทยา ปกติแล้วโรคนี้นิไม่หายขาด จะเป็นแค่การควบคุมอาการไม่ให้กำเริบเท่านั้น โดยมากมักจะเลือกใช้ Corticosteroids ในรูปของ Prednisolone รับประทานเป็นอันดับแรก

ในขนาด 1-1.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน^{1,12} โดยจะไปลดการทำลายเกล็ดเลือด และลดการสังเคราะห์ของ IgG ซึ่งทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาได้ถึงร้อยละ 70-90¹² จะเริ่มให้การรักษาเมื่อเกล็ดเลือดมีจำนวนต่ำกว่า 50,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร หรือเมื่อมีอาการเลือดออกผิดปกติและไม่จำเป็นต้องรักษาจนเกล็ดเลือดมีจำนวนปกติ แต่จะเพิ่มจำนวนเกล็ดเลือดให้มีจำนวนมากกว่า 100,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรก็เพียงพอ^{1,2,12}

เกล็ดเลือดจะเพิ่มจำนวนขึ้นได้มักจะใช้เวลาประมาณ 1-2 สัปดาห์ ก็จะค่อย ๆ ลดขนาดยาลงในช่วง 4-6 สัปดาห์ หลังจากเริ่มได้รับยา ปรับลงจนได้ขนาดที่ต่ำที่สุดที่สามารถจะควบคุมอาการของโรคได้ ซึ่งไม่ควรจะใช้เวลาในการปรับขนาดยาเกิน 6-8 เดือน เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนของ Corticosteroid (เช่น ความดันโลหิตสูง น้ำตาลในเลือดสูง กระดูกผุ)¹² สำหรับผู้ป่วยตั้งครรภนั้นใช้ Corticosteroid ได้ในกรณีที่ทำเป็น ถึงแม้เคยมีรายงานว่า การให้ Corticosteroid ในไตรมาสแรกอาจมีผลเพิ่มอุบัติการณ์ของเพดานโหว่แก่ทารก แต่การศึกษาจำนวนมากพบว่า ความเสี่ยงนี้มีเพียงเล็กน้อยเท่านั้นและยังไม่มีรายงานในมนุษย์^{7,12}

ผู้ป่วยตั้งครรภที่อายุครรภ์ใกล้ครบกำหนดคลอด โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน 2-3 สัปดาห์สุดท้าย มักจะต้องเพิ่มขนาดของยา Corticosteroid เพื่อเพิ่มระดับเกล็ดเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ที่ปลอดภัยสำหรับการคลอด^{2,8,9,12} และการใช้ยา Steroid stress dose (เช่น Hydrocortisone 100 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 8 ชั่วโมง) จำเป็นต้องให้ในผู้ป่วยที่ได้รับยามาเป็นเวลานานกว่า 3 เดือนก่อนคลอด และควรที่จะลดขนาดของยานี้ลงให้เร็วที่สุดหลังคลอด¹²

Intravenous immunoglobulin (IVIg) high dose

สำหรับผู้ป่วยรายใดที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดย Corticosteroid ภายใน 4-6 สัปดาห์นั้นและมีอาการรุนแรง หรือมีเกล็ดเลือดจำนวนต่ำมาก ปัจจุบันมีการพิจารณาเลือกใช้ Intravenous Immunoglobulin high

dose¹⁴⁻¹⁵ หรือทำ Splenectomy ต่อไป^{1,7-9,11-12} โดยในอดีตนั้นเรามักจะต้องให้การรักษาด้วย Splenectomy เลย ซึ่งเป็นการเพิ่มอัตราการรอดชีพและอัตราการตายของมารดาและทารกในครรภ์ เพราะการใช้ IVIg high dose ก็เป็นการรักษาที่ทำให้ผู้ป่วย Remission ได้สูงถึงร้อยละ 75-80^{1,7-8,12} ขนาดที่ใช้คือ 400 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน เป็นเวลา 5 วัน ซึ่งจะสามารถตอบสนองต่อการรักษาทันที และมีผลการรักษาอยู่ได้นาน จึงสามารถเลื่อนเวลาการผ่าตัดออกไปได้จนกว่าผู้ป่วยจะคลอลดเสียก่อน ซึ่งปลอดภัยกว่า แต่เนื่องจากยานี้มีราคาแพง จึงยังไม่เป็นที่นิยมใช้กัน แต่ปัจจุบันในประเทศไทยแคนาดาได้เริ่มให้ในสตรีตั้งครรภ์ตั้งแต่ 36 สัปดาห์จนคลอล

การตัดม้าม (Splenectomy)

เลือกใช้ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดย Corticosteroids เป็นการกำจัดเอาแหล่งผลิต Antibody และแหล่งทำลายเกล็ดเลือดโดยตรง ได้ผลการรักษาถึง 50-85%^{9,12-13} ถึงแม้การตัดม้ามจะทำให้เกิดระยะสงบได้ และผู้ป่วยจะมีปริมาณเกล็ดเลือดเป็นปกติก็ตาม แต่ไม่สามารถลดการผลิต PaIgG ที่มีจำนวนมากได้ การตัดม้ามนับเป็นวิธีหนึ่งที่ได้ผลในการรักษา ITP โดยเฉพาะอย่างยิ่งในไตรมาสที่สอง ผู้ป่วยจำนวนมากที่ตัดม้ามแล้วมีระยะสงบ (Remission) ของโรคในระยะยาว หรือหายขาดได้ แต่การตัดสินใจผ่าตัดระหว่างตั้งครรภ์ ควรพิจารณาเฉพาะในรายที่ไม่สามารถควบคุมได้ด้วยยาแล้ว เพราะการผ่าตัดย่อมเพิ่มความเสี่ยงแก่ทั้งมารดาและทารก และได้มีผู้แนะนำให้ใช้ Polyvalent pneumococcal vaccine, Hemophilus influenza type B, Meningococcal vaccines ก่อนผ่าตัด 2 สัปดาห์ เพราะผู้ป่วยหลังผ่าตัดจะมีภูมิคุ้มกันต่ำได้ หลังจากผ่าตัดแล้วมีผู้ป่วยจำนวนน้อยมากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา²

กลไกที่เชื่อว่าช่วยในการรักษา คือ ลดจำนวน Macrophage, ลดการสร้าง IgG, กำจัดแหล่งทำลายเกล็ดเลือดซึ่งเป็นแหล่งที่ใหญ่ที่สุดในร่างกาย^{2,6,7}

Immunosuppressive therapy

โดยทั่วไปวิธีนี้มักจะสงวนไว้ใช้สำหรับผู้ป่วยที่ต่อเนื่องการรักษาโดย Corticosteroids หรือ Splenectomy หรือทั้งสองวิธีแล้วเท่านั้น และยาตัวแรกที่เราควรเลือกใช้ก่อนคือ Azathioprine ส่วนตัวอื่น ๆ คือ Cyclophosphamide, Vinca alkaloids จะตอบสนองต่อการรักษา 20-55%^{1,7-9,12} ซึ่งในขณะที่ตั้งครรภ์ควรเลือกใช้ Azathioprine เพราะปลอดภัยที่สุด แต่อย่างไรก็ตามจะต้องเลือกใช้ใบในรายที่จำเป็นจริง ๆ เพราะมีผลข้างเคียงต่อทั้งมารดาและทารกสูงมาก และต้อง Counseling ต่อผู้ป่วยให้ดีกว่า

Danazol

Ahn และคณะ รายงานผลการรักษาในผู้ป่วย 22 รายที่รักษาด้วย Danazol หลังจากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย Corticosteroids และ Splenectomy ขนาดยาที่ใช้คือ 200 mg 2-4 ครั้งต่อวัน ตอบสนองต่อการรักษาได้ 68% และอยู่ในระยะสงบได้ 50% เนื่องจากผลทาง Androgenic hormone จึงไม่ควรเลือกใช้ในสตรีที่มีทารกเพศหญิง

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำในทารกแรกเกิดของมารดาที่เป็น ITP

สำหรับภาวะ Thrombocytopenia ในทารกที่มารดาเป็นโรคเลือดชนิด ITP หรือ จำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า 50,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร นั้นเป็นภาวะที่พบได้ตั้งแต่ในครรภ์จนถึงแรกคลอด พบได้ร้อยละ 10-20 แต่จะเป็นเพียงระยะชั่วคราวเท่านั้นเนื่องจาก Antibody IgG สามารถผ่านรกได้ และหลังคลอดทารกก็สามารถหายเป็นปกติได้ หลังจาก IgG ในทารกหายไป ซึ่งมักพบว่าทารกมีเกล็ดเลือดต่ำมากอยู่ประมาณ 4-6 วันหลังคลอด หลังจากนั้นก็จะค่อย ๆ มีจำนวนเพิ่มขึ้นเป็นปกติภายในเวลา 1-2 เดือนหลังคลอด¹⁵ แต่มีรายงานว่าอาจเป็นอยู่ได้นานถึง 16 สัปดาห์¹⁶ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำในทารกนี้หายได้เองไม่ต้องให้การรักษาใด ๆ หากไม่มีการแสดงอะไร แต่ภาวะนี้อาจก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิตได้

เพราะอาจเกิดเลือดออกผิดปกติในสมอง (Intracerebral hemorrhage) ที่เกิดจากการที่ศีรษะทารกผ่านช่องคลอดลงมาขณะคลอด ดังนั้นการประเมินจำนวนเกล็ดเลือดของทารก และการเลือกวิธีการคลอดที่เหมาะสม จึงมีความสำคัญต่อการดูแลผู้ป่วยโรคนี้อย่างมาก^{2,17}

ได้มีการพยายามศึกษาเพื่อหาความสัมพันธ์ของโรค ITP ของมารดา และจำนวนเกล็ดเลือดของทารกขณะคลอด พบว่าจำนวนเกล็ดเลือดของมารดาที่เป็นโรคนี การควบคุมโรคด้วยยา Corticosteroid การผ่าตัด Splenectomy และ Maternal platelet associated immunoglobulin G (Palg G) ไม่สามารถช่วยพยากรณ์การเกิดภาวะ Thrombocytopenia หรือจำนวนเกล็ดเลือดของทารกก่อนคลอดได้เลย^{1,7,8,18-20} และพบว่า Maternal circulating platelet antibody น่าจะพยากรณ์ภาวะดังกล่าวได้^{1,8,20-22} แต่ก็มีการศึกษาที่รายงานผลแตกต่างกันออกไปอีกเช่นกัน¹⁹ จึงยังไม่สามารถหาตัวทำนายจำนวนเกล็ดเลือดทารกได้

ในอดีตการพยากรณ์และการตรวจหาภาวะ Thrombocytopenia ในทารกขณะอยู่ในครรภ์ไม่สามารถทำได้ และจากการที่เราไม่สามารถหาตัวพยากรณ์ภาวะของทารกจากภาวะต่าง ๆ ของมารดาได้เลย จึงทำให้มีผู้เสนอว่าให้ผ่าตัดคลอดทารกทางหน้าท้องแก่ผู้ป่วยทุกราย โดยเฉพาะในมารดาที่มีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า 100,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร เพื่อลดอันตรายต่อทารกจากการคลอดทางช่องคลอด หรือแม้แต่ในรายที่รักษาด้วยการผ่าตัดม้ามแล้วควบคุมโรคได้ดี มีเกล็ดเลือดสูงกว่า 100,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ยังคลอดทารกที่มีภาวะ Thrombocytopenia ได้²⁴⁻²⁵ ซึ่งแสดงว่าภาวะการกำเริบของโรคของมารดาไม่สามารถทำนายผลหรือพยากรณ์ภาวะของ Thrombocytopenia ของทารกที่จะคลอดได้

การดูแลรักษาในระยะคลอด

ปัจจัยที่ช่วยตัดสินใจในการเลือกวิธีการคลอด

ในปัจจุบันวิธีการป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดจากการคลอดของทารกนั้น พบว่าสามารถทำได้โดยการ

ตรวจจำนวนเกล็ดเลือดของทารกโดยตรงจะแม่นยำที่สุดซึ่งสามารถทำได้ 2 วิธีด้วยกันคือ^{10-11,17,23}

1. Fetal scalp blood sampling (FSS) Platelet count หรือการเจาะเลือดจากผนังศีรษะทารกเพื่อนับจำนวนเกล็ดเลือด จะทำได้ก็ต่อเมื่อผู้ป่วยเข้าระยะคลอดและมีปากมดลูกเปิด และถุงน้ำคร่ำแตกแล้ว ซึ่งมีข้อเสียคือทำให้การตัดสินใจเลือกวิธีการคลอดนั้นช้ากว่าการประเมินด้วยวิธี Percutaneous umbilical artery blood sampling (PUBS) เพราะผู้ป่วยต้องมีการเจ็บครรภ์แล้ว และผู้ป่วยมักจะเป็นกลุ่มที่มาห้องคลอดในเวลาฉุกเฉิน ซึ่งความพร้อมของทีมบุคลากรอาจไม่เต็มที่เท่าที่ควร

2. Percutaneous umbilical artery blood sampling (PUBS) หรือการทำ Cordocentesis โดยใช้ Ultrasound ช่วยหา Umbilical vessels ซึ่งจะประเมินในขณะอายุครรภ์ใกล้ครบกำหนด ประมาณ 2-3 สัปดาห์หรือก่อนคลอดทันที หากสถาบันนั้นมีเครื่องมือและความพร้อมของบุคลากร แต่ต้องอาศัยบุคลากรที่มีความชำนาญมาก แต่มีข้อดีคือสามารถประเมินได้โดยผู้ป่วยไม่ต้องอยู่ในระยะเจ็บครรภ์คลอด เมื่อประเมินจำนวนเกล็ดเลือดของทารกแล้ว สามารถรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาลก่อน เพื่อเตรียมปรับขนาดยาและเตรียมผู้ป่วยก่อนคลอดเพื่อให้มีระดับของเกล็ดเลือดในระดับที่ปลอดภัย แล้วจึงค่อยพิจารณาเลือกวิธีการคลอดที่เหมาะสม ซึ่งจะเป็นการปลอดภัยกว่า

จากทั้งสองวิธีดังกล่าวข้างต้น เราสามารถทราบถึงปริมาณเกล็ดเลือดของทารกได้ และทำให้เราสามารถตัดสินใจเลือกวิธีการคลอดที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยเพื่อที่จะไม่ให้เกิดอันตรายต่อทารก คือหากมารดาสามารถควบคุมโรคให้มีเกล็ดเลือดอยู่ในระดับปกติได้ ให้เลือกคลอดปกติในรายที่ไม่มีภาวะเกล็ดเลือดของทารกต่ำ และจะผ่าตัดคลอดตามข้อบ่งชี้ทางสูติศาสตร์เท่านั้น ส่วนในรายที่เกิดเกล็ดเลือดของทารกต่ำจึงจะเลือกการคลอดโดยการผ่าตัดคลอดเพื่อป้องกันการมีเลือดออกในสมองของทารกที่คลอดทางช่องคลอด

ในอดีต เคยมีผู้เสนอให้ทำการผ่าตัดคลอดในทุกๆ

ที่มารดาเป็น ITP นั้น ไม่สามารถหาตัวที่สามารถพยากรณ์ภาวะเกล็ดเลือดของทารกได้ แต่ในปัจจุบันเราสามารถประเมินจำนวนเกล็ดเลือดของทารกได้แล้วดังวิธีดังกล่าวข้างต้น และยังมีข้อมูลสนับสนุนว่าการผ่าตัดทำคลอดทางหน้าท้องในผู้ป่วยบางรายนอกจากจะไม่ได้ลดอันตรายต่อทารกแล้ว ยังอาจเพิ่มภาวะแทรกซ้อนแก่ผู้ป่วยมากขึ้นอีกด้วย จึงไม่แนะนำให้ทำผ่าตัดคลอดทางหน้าท้องแก่ผู้ป่วย ITP ทุกรายอีกต่อไป^{5,8,11,18,26-27} หากจะทำเฉพาะรายที่มารดามีเกล็ดเลือดปกติและทารกมีเกล็ดเลือดต่ำเท่านั้น หากผู้ป่วยรายใดพิจารณาเลือกการผ่าตัดคลอดแล้ว ควรเตรียมเลือดชนิด Whole blood และ Platelet concentrated ให้พร้อมก่อนเข้าผ่าตัด และพิจารณาให้เมื่อมีข้อบ่งชี้หรือจำเป็นจริง ๆ เท่านั้น เพราะการให้เกล็ดเลือดอาจทำให้เกิดการทำลายเกล็ดเลือดมากขึ้นและกระตุ้นให้เกิด Antibody มากขึ้นอีก^{12,3,9,12,13}

ในระยะหลังมานี้มีรายงานการศึกษาหลายรายงานที่แสดงให้เห็นว่า ไม่ว่าจะมารดาจะสามารถควบคุมโรคได้ดีหรือไม่ก็ตาม หรือจะมีจำนวนเกล็ดเลือดปกติหรือต่ำอย่างไรก็ตาม จำนวนทารกที่คลอดและมี Mortality มีจำนวนน้อยมากทั้งในกลุ่มที่ควบคุมโรคได้และไม่ได้ คือประมาณร้อยละ 5-6 และมีเลือดออกในสมองนั้นเพียงร้อยละ 1 เท่านั้น^{10,17,24,28} ซึ่งแสดงให้เห็นว่าสตรีตั้งครรภ์ที่เป็น ITP โดยมากมักจะมี Fetal outcome ที่ดี ดังนั้นหากไม่จำเป็นหรือมีข้อบ่งชี้ใด ๆ แล้วก็น่าจะพิจารณาให้คลอดทางช่องคลอดจะเป็นการดีที่สุด ถึงแม้ในรายที่ควบคุมโรคได้ไม่ดีก็ตาม แต่เนื่องจากข้อมูลในขณะนี้ยังไม่มีความพอที่จะสนับสนุนเหตุผลดังกล่าว จึงพิจารณาผ่าตัดคลอดเมื่อมีข้อบ่งชี้ทางสูติศาสตร์ หรือไม่ทราบภาวะเกล็ดเลือดของทารก โดยมารดาต้องอยู่ในภาวะที่ควบคุมโรคได้^{12,18, 26,27}

ส่วนในรายที่มารดามีภาวะเลือดออกผิดปกติ มีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า 50,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (Active disease) แล้วใช้ยาไม่สามารถควบคุมอาการได้ หรือผู้ป่วยที่ไม่ทราบมาก่อนว่าเป็นโรค ITP อยู่ก่อนหรือไม่เคยได้รับการรักษา ไม่ทราบสภาวะของโรคขณะใกล้

คลอด ไม่สามารถจะทำการผ่าตัดคลอดได้ ก็เสนอแนะว่าให้คลอดทางช่องคลอดจะดีที่สุด เพราะดังที่กล่าวมาแล้วคือ Morbidity และ Mortality ของทารกนั้นเกิดขึ้นน้อยมาก^{12,118,23,26,27}

หลักในการ Management ในผู้ป่วย ITP ประกอบด้วย

1. Counseling มารดาให้เข้าใจถึง Fetal mortality ของ Cordocentesis ที่จะเกิดได้ร้อยละ 1 และความแม่นยำของ Fetal scalp sampling ร้อยละ 50-75 และ Severe hemorrhage ของทารกที่ไม่สามารถทำนายได้ถึงแม้ทารกจะมีเกล็ดเลือดมากกว่า 50,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรก็ตาม แต่อย่างไรก็ตาม Poor fetal outcome จะมีน้อยมาก
2. ทั้ง Fetal scalp sampling และ Percutaneous umbilical blood sampling ไม่สามารถจะแสดงถึงจำนวนที่แท้จริงของ Platelet ของทารกได้อย่างสมบูรณ์ ถึงแม้จะใช้ Platelet antibody ช่วยในการทำนายก็ตาม
3. มารดานั้นมีโอกาสเกิดปัญหาเรื่องเลือดออกผิดปกติและภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ อยู่แล้วซึ่งประกอบกับ Fetal outcome ส่วนใหญ่ดี จึงควรที่ลดการคลอดโดยการผ่าตัดให้น้อยที่สุด
4. การตัดสินใจเลือกวิธีการคลอดนั้นขึ้นอยู่กับความยินยอมของผู้ป่วยและความชำนาญของสูติแพทย์ และความพร้อมของสถานบริการต่าง ๆ

การคุมกำเนิดในสตรี ITP

สำหรับวิธีการคุมกำเนิดในผู้ป่วยหลังคลอด จะเลือกการทำมันดีที่ดีที่สุด เพราะถึงแม้โดยทฤษฎีแล้วอาจเป็นไปได้ว่าผลของการรับประทานฮอร์โมนเอสโตรเจนทำให้การดำเนินโรคเลวลงได้ เช่นเดียวกับขณะตั้งครรภ์ แต่ไม่เป็นที่ยืนยันและไม่ได้ประสบปัญหาทางคลินิก ยาเม็ดคุมกำเนิดยังทำให้ปัญหาเลือดออกทางช่องคลอดน้อยลงอีกด้วย จึงอาจเลือกยาเม็ดคุมกำเนิดได้ในรายที่ยังไม่พร้อมทำมัน

ส่วนห้วงอนามัยควรหลีกเลี่ยงเพราะเสี่ยงต่อการเสียเลือดหรือเลือดออกกระปริดกระปรอยและติดเชื้อง่าย^๑

แผนการรักษาผู้ป่วยที่เป็น ITP ในระยะเจ็บครรภ์คลอดโดยสรุปคือ

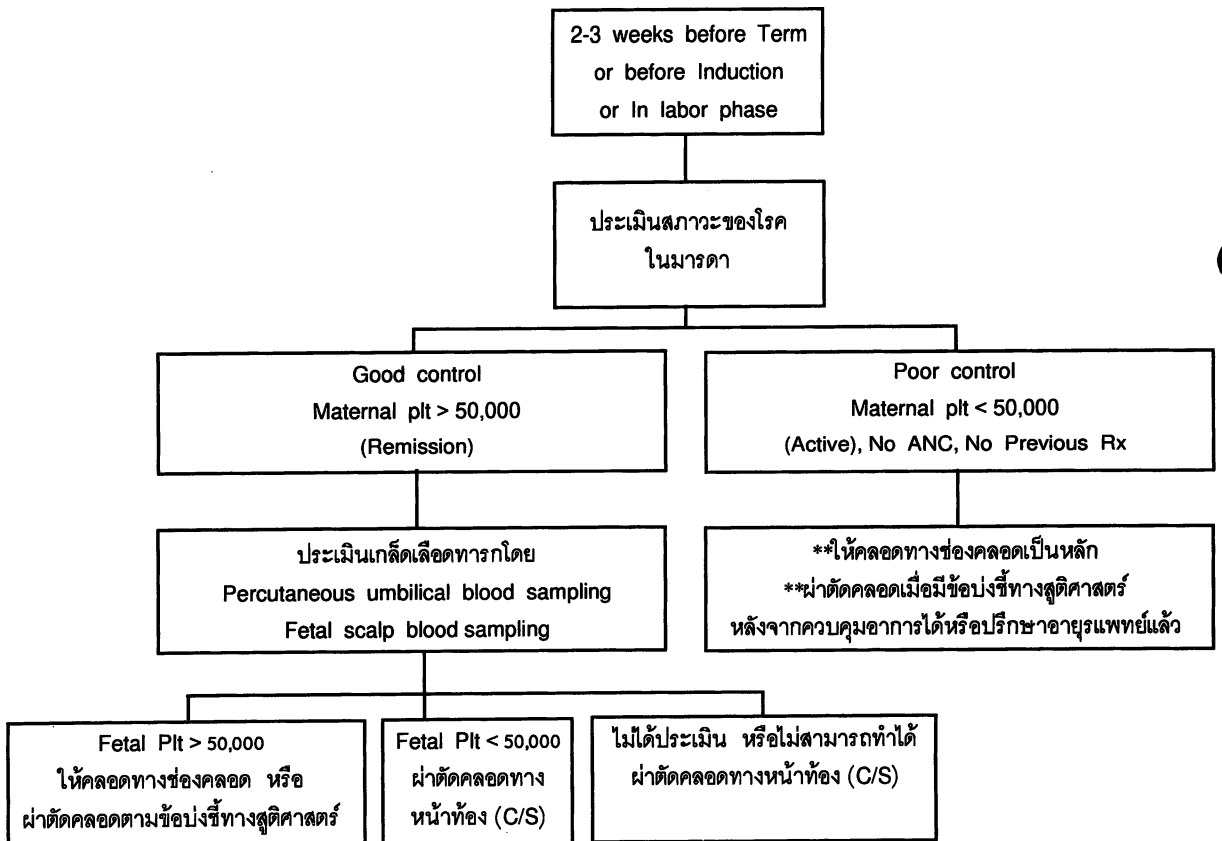
1. ประเมินสุขภาพมารดาในเรื่องสภาวะของโรคว่า Active หรือ Remission และจำนวนเกล็ดเลือด ว่ามากกว่า 50,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร พร้อมกับประเมินภาวะทางสูติศาสตร์ของมารดา เช่น ขนาดเชิงกราน ขนาดทารก เพื่อดูว่ามีภาวะ CPD หรือไม่ เมื่ออายุครรภ์ 38-40 สัปดาห์
2. ประเมินภาวะ Thrombocytopenia (คือจำนวนเกล็ดเลือดของทารกน้อยกว่า 50,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) ของทารกเมื่ออายุครรภ์ 38-40 สัปดาห์ โดย Per-

cutaneous umbilical arterial blood sampling

หากมารดาอยู่ในภาวะสงบ (Remission)

- 2.1 หากเกล็ดเลือดของทารกจำนวนปกติดี ไม่มีภาวะ CPD ให้คลอดปกติเมื่อเจ็บครรภ์ หรือผ่าตัดคลอดตามข้อบ่งชี้ทางสูติศาสตร์
 - 2.2 หากเกล็ดเลือดของทารกต่ำ หรือมีภาวะ Thrombocytopenia ให้พิจารณาคลอดโดยการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง
 - 2.3 หากไม่สามารถประเมินสภาวะของทารกได้ทันก่อนคลอดหรือเจ็บครรภ์ หรือไม่มีความพร้อมของสถาบันในการประเมินภาวะทารกได้ ให้ผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง
3. **ทั้งนี้หากมารดาอยู่ในภาวะ Active of disease** ไม่ทราบว่าเป็นมาก่อน ไม่ได้ฝากครรภ์ ไม่สามารถควบคุมโรคไม่ได้ หรือไม่ได้รับการรักษามาก่อน และอยู่ในระยะ

สรุปแผนการรักษาผู้ป่วย ITP ในสตรีตั้งครรภ์ในระยะคลอด



ใกล้คลอด ให้ปรึกษาอายุรแพทย์เพื่อควบคุมโรคให้พร้อมที่จะทำการรักษาต่อไปทั้งโดยคลอดปกติและผ่าตัดคลอด โดยเฉพาะเมื่อจะต้องผ่าตัดคลอด แต่ไม่สามารถควบคุมโรคหรือปรึกษาได้ทัน ควรที่พิจารณาถึงความปลอดภัยของมารดาเป็นหลัก คือคลอดทางช่องคลอด เพราะมีรายงานระยะหลัง ๆ หลายรายงานที่พบว่าถึงแม้มารดาจะควบคุมโรคได้ไม่มีดี ทารกที่คลอดโดยการคลอดทางช่องคลอด พบว่ามี Morbidity ของทารกน้อยในมารดาเหล่านี้ และหากจำเป็นในภาวะ Fetal distress ก็ตาม ผู้เขียนเห็นว่าสมควรพิจารณาถึงความปลอดภัยของมารดาเป็นหลัก เพราะหากผ่าตัดไปโดยสภาวะของมารดาไม่พร้อมมีการตกเลือดมาก อาจทำให้มีการสูญเสียชีวิตของมารดาได้

เอกสารอ้างอิง

- Kagan R, Laros RK. Immune thrombocytopenia. Clin Obstet Gynecol 1983 ; 26 : 537-44.
- Sullivan CA, Martin JN. Management of the obstetric patient with thrombocytopenia : Immunologic conditions associated with thrombocytopenia. Clin Obstet Gynecol 1995 ; 38 : 528-31.
- Harrington WJ, Minnich V, Arimura G. The automimune thrombocytopenia. Prog Hematol 1956 ; 1 : 166-7.
- Shulman NR, Marder VJ, Weinrach RS. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenic in idiopathic purpura : Physiologic serology and the studies. Ann NY Acad Sci 1965 ; 124 : 499-42.
- Giacoa GP, Azubuike K. Autoimmune diseases in pregnancy : their effect on the fetus and newborn. Obstet Gynecol Surv 1991 ; 46 : 723-32.
- Wintrobe MM. Clinical Hematology. 7th ed. Philadelphia : Lea & Febiger, 1974 : 1071-5.
- Cunningham FG, McDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. Williams Obstetrics. 19th ed. Connecticut : Appleton & Lange, 1993 : 1171-200.
- ธีระ ทองสง. ความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือดและเกล็ดเลือด. ใน : ธีระ ทองสง, จตุพล ศรีสมบูรณ์, บรรณาธิการ. ภาวะแทรกซ้อนทางอายุรศาสตร์ในสตรีตั้งครรภ์. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ : พี.บี. ฟอเรน บู้คส์ เซนเตอร์, 2536 : 163-86.
- Kelton JG, Cruickshang M. Hematologic disorders of pregnancy. In : Burrow GN, Ferris TF, eds. Medical Complications During Pregnancy. 3rd ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1988 : 65-94
- Bussel JB. Immune thrombocytopenia in pregnancy : autoimmune and alloimmune. Journal of Reproductive immunology 1997 ; 37 : 35-61.
- Nagey DA, Alger LS, Edelman BB, Heyman MR, Pupkin MJ, Crenshaw CJ. Reacting appropriately to thrombocytopenia in pregnancy. South Med J 1986 ; 79 : 1385-8.
- Sullivan CA, Martin JN. Management of the obstetric patient with thrombocytopenia. Clin Obstet Gynecol 1995 ; 38 : 521-34.
- Anderson HM. Maternal hematologic disorders. In : Creasy RK, Resnik R, eds. Maternal-Fetal Medicine : Principles and Practice. 2th ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1989 : 890-924.
- Rose VL, Gordon LI. Case report : Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy : Successful management with immunoglobulin infusion. JAMA 1985 ; 254 : 2626-8.
- Gounder MP, Baker D, Saletan S, Monheit AG, Hultin MB, Collier BS. Case report : Intravenous gammaglobulin therapy in the management of a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura and a warm autoimmune erythrocyte panagglutinin during

- pregnancy. *Obstet Gynecol* 1986 ; 67 : 741-6.
16. Letsky E. Hematologic disorders. In : Barron WM, Lindheimer MD, eds. *Medical Disorders During Pregnancy*. St. Louis : C.V. Mosby, 1991 : 303-6.
 17. Sainio S, Joutsu L, Jarvenpaa AL, Kekomaki R, Koistinen E, Riikonen S. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998 ; 77 : 272-7.
 18. Burrows RF, Kelton JG. Low fetal risks in pregnancies associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 1990 ; 163 : 1147-50.
 19. Moutet A, Fromont P, Farcet JP. Pregnancy in women with immune thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 1990 ; 150 : 2141-5.
 20. Cines DB, Dusak B, Tomaski A, Mennuti M, Schreiber AD. Immune thrombocytopenic purpura and pregnancy. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 826-31.
 21. Kelton JG. Management of the pregnancy patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1983 ; 99 : 796-800.
 22. Donner M, Aronson S, Holmberg L, Olofson P. Corticosteroid treatment of maternal ITP and risk of neonatal thrombocytopenia. *Acta Paediatr Scand* 1987 ; 76 : 369-71.
 23. Garmel SH, Craigo SD, Morin LM, Crowley JM, D'Alton ME. The role of percutaneous umbilical blood sampling in the management of immune thrombocytopenic purpura. *Prenatal Diagnosis* 1995 ; 15 : 439-45.
 24. Samuels P, Bussel JB, Braitman LE, Tomaski A, Druzinn ML, Mennuti MT, et al. Estimation of the risk of thrombocytopenia in the offspring of pregnant women with presumed immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 229-35.
 25. McCrae KR, Samuels P, Schreiber AD. Pregnancy-associated thrombocytopenia : Pathogenesis and management. *Blood* 1992 ; 80 : 2697-714.
 26. Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura : assessing the risks for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv* 1993 ; 48 : 781-8.
 27. Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia at delivery : a Prospective survey of 6,715 deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1990 ; 162 : 731-4.
 28. Burrows RF, Kelton JG. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 142-5.