

Original article

ภาวะเลือดแข็งตัวง่ายกว่าปกติในผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดฉบับพินที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

*รองพงส์ โพธิ์ละ

**กมล แก้วกิตติรงค์

ภูมิหลัง

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดฉบับพินเป็นภาวะฉุกเฉินทางอายุรศาสตร์ ที่สามารถทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือเกิดทุพพลภาพได้ การแข็งตัวของเลือดผิดปกติมีบทบาทในพยาธิกำเนิดของภาวะลิ่มเลือดอุดตัน การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาผลของการตรวจหาภาวะการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดฉบับพิน และผลต่อการรักษาผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วิธีวิจัย

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง โดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วยภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดฉบับพิน ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2545 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2551 โดยผู้ป่วยที่มีสาเหตุของภาวะลิ่มเลือดอุดตันชัดเจน เช่น โรคมะเร็ง โรค autoimmune disease การไม่เคลื่อนไหวหรือหลังผ่าตัด เป็นต้น ได้ถูกคัดออกจากการศึกษานี้

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยทั้งหมด 42 ราย เป็นผู้ชาย 18 ราย ผู้หญิง 24 ราย อายุของผู้ป่วยอยู่ในช่วงระหว่าง 16-82 ปี อายุเฉลี่ยเท่ากับ 46.79 ± 16.67 ปี มีการตรวจระดับ protein C function, protein C antigen, protein S free antigen, antithrombin, anticardiolipin IgG, anticardiolipin IgM, lupus anticoagulant, homocysteine, factor V leiden, activated protein C (APC) resistance และ d-

* แพทย์ประจำบ้าน

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

dimer ในผู้ป่วย 31, 3, 29, 19, 35, 35, 30, 22, 5, 4 และ 17 ราย (ร้อยละ 73.81 ร้อยละ 7.14 ร้อยละ 69.48 ร้อยละ 45.24 ร้อยละ 83.33 ร้อยละ 83.33 ร้อยละ 71.43 ร้อยละ 52.38 ร้อยละ 11.90 ร้อยละ 9.52 และร้อยละ 40.48) ตามลำดับ ซึ่งพบความผิดปกติ 8, 3, 7, 1, 5, 1, 3, 5, 0, 0 และ 15 ราย (ร้อยละ 25.81 ร้อยละ 100 ร้อยละ 24.14 ร้อยละ 5.26 ร้อยละ 14.29 ร้อยละ 2.86 ร้อยละ 10 ร้อยละ 22.73 ร้อยละ 0 ร้อยละ 0 และร้อยละ 88.24)ตามลำดับ ระหว่างติดตามการรักษา ผู้ป่วย 11 ราย (ร้อยละ 26.19) ตรวจพบปัจจัยเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน โดยพบ protein C deficiency 3 ราย protein S deficiency 3 ราย antiphospholipid syndrome 3 ราย และ มะเร็ง 2 ราย ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดที่พบปัจจัยเสี่ยงได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดตลอดชีวิต ผู้ป่วยอีก 31 ราย (ร้อยละ 73.81) ไม่พบสาเหตุ ในผู้ป่วยที่ไม่พบสาเหตุ ผู้ป่วยจำนวน 10 ราย (ร้อยละ 32.36) ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดตลอดชีวิต การเกิดซ้ำของภาวะลิ่มเลือดอุดตัน พบในผู้ป่วย 10 ราย (5 ราย ใน thrombophilia group และ 5 ราย ใน idiopathic group)

บทสรุป

จากการศึกษานี้ ภาวะ protein C deficiency, protein S deficiency และ antiphospholipid syndrome เป็นสาเหตุของการอุดตันหลอดเลือดปอดที่พบบ่อยที่สุด อย่างไรก็ตามการตรวจหาภาวะการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยหลอดเลือดปอดอุดตันจำเป็นต้องได้รับการประเมินในการศึกษาแบบไปข้างหน้าที่ใหญ่กว่านี้ เนื่องจากผลการตรวจให้ผลบวกล่วงหน้ามากเกินไป

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดเฉียบพลัน หรือ acute pulmonary embolism เป็นภาวะฉุกเฉินทางอายุรศาสตร์ที่พบได้ค่อนข้างบ่อย เป็นภาวะที่ยาก

ในการวินิจฉัยและหาสาเหตุ อุบัติการณ์ของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดเฉียบพลัน ในสหรัฐอเมริกา มีถึง 1 ครั้ง ต่อผู้ป่วย 1,000 รายต่อปี และเป็นสาเหตุการตายของผู้ป่วยประมาณ 300,000 รายต่อปี¹

ในประเทศไทย การศึกษาอุบัติการณ์ของโรคนี้นั้นยังไม่แน่นอน และมีรายงานน้อยกว่าในต่างประเทศ การวินิจฉัยโดยใช้อาการทางคลินิกนั้นไม่แน่นอน และเป็นโรคที่มีอัตราตายสูง รายงานอัตราการตายในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดเฉียบพลันถึงร้อยละ 8.4–10² จากการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่า ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดเฉียบพลัน ได้แก่ การที่เคยเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดมาแล้ว (previous thromboembolism) พบร้อยละ 28.7 รองลงมา ได้แก่ การ immobilization ร้อยละ 20.8 ผู้ป่วยร้อยละ 12.9 ไม่พบปัจจัยเสี่ยงใดเลย และร้อยละ 9.9 พบว่ามีมะเร็งร่วมด้วยขณะวินิจฉัย การหาสาเหตุที่เกี่ยวข้องของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดเฉียบพลัน เพื่อป้องกันการเกิดซ้ำ มีความสำคัญ

ในปี ค.ศ. 1856 Virchow และคณะ^{3,4} ได้นำเสนอว่า ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันมีดังนี้

1. การไหลเวียนของเลือดดำที่ช้าลง (venous stasis)

- 1.1 Immobilization
- 1.2 Limb paralysis (stroke, plaster cast, spinal cord injury)
- 1.3 Heart failure
- 1.4 Varicose vein/chronic venous Insufficiency

2. การบาดเจ็บของเซลล์บุหลอดเลือด (endothelial injury)

- 2.1 Direct vessel injury
 - 2.1.1 Surgery

2.1.2 Central venous catheter	ประเทศ ได้แก่ factor V leiden, hyperhomocysteinemia และ prothrombin mutation (ที่ตำแหน่ง G20210A) ^{6,7}
2.1.3 Trauma	
2.2 Indirect vessel injury	
2.2.1 Chemotherapy	สำหรับในประเทศไทย การศึกษาภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติ ในผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดฉบับแปลนยังมีจำกัด การตรวจหาภาวะการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่ไม่พบปัจจัยเสี่ยงใดเลยอาจเป็นทางหนึ่งในการหาสาเหตุของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดได้ จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ เพื่อ
2.2.2 Vasculitis	ดูผลของการตรวจหาภาวะการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ลักษณะของผู้ป่วย รวมถึงการติดตามผลการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ในระยะยาว ซึ่งอาจมีประโยชน์ในแง่การศึกษาเรื่องความคุ้มค่าของการส่งตรวจหาภาวะการแข็งตัวของเลือดต่อไป
2.2.3 Sepsis	
2.2.4 Hyperhomocysteinemia	
3. การที่เลือดแข็งตัวได้ง่ายกว่าปกติ (hypercoagulability or thrombophilia)	ประชากร และวิธีดำเนินการวิจัย (population and method)
3.1 จากพันธุกรรม (hereditary)	คำถามการวิจัย (research questions)
3.1.1 Factor V leiden	คำถามหลัก (primary research question)
3.1.2 Prothrombin gene mutation	ผลของการตรวจหาการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าภาวะปกติ ในผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดฉบับแปลนเป็นอย่างไรบ้าง
3.1.3 Antithrombin deficiency	คำถามรอง (secondary research questions)
3.1.4 Protein C deficiency	ลักษณะของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจหาการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าภาวะปกติ ในผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดฉบับแปลนเป็นอย่างไร
3.1.5 Proetin S deficiency	การตรวจหาการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าภาวะปกติ มีผลต่อการรักษาผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันในระยะยาวอย่างไร
3.2 เกิดขึ้นภายหลัง (acquired)	วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objectives)
3.2.1 Malignancy	1. เพื่อศึกษาผลของการตรวจหาการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าภาวะปกติ ในผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตัน
3.2.2 Hormone replacement therapy	
3.2.3 Anticardiolipin antibodies	
3.2.4 Nephrotic syndrome	
3.2.5 Increased levels of clotting factors VIII	
การแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าภาวะปกติ (thrombophilia) เป็นความผิดปกติของระบบการแข็งตัวของเลือด (hemostasis) ในการตอบสนองต่อการบาดเจ็บของหลอดเลือด ทำให้มีโอกาสดังกล่าวเกิดขึ้นและเกิดการอุดตันของหลอดเลือด (thrombosis) ทำให้เกิดผลเสียต่ออวัยวะนั้นๆ การศึกษาในต่างประเทศ พบว่าการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติ พบได้ประมาณร้อยละ 30-50 ของผู้ป่วยที่มาด้วยลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ ^{4,5} สาเหตุส่วนใหญ่ในผู้ป่วยต่าง	

ต้นฉบับพลัน

2. เพื่อศึกษาลักษณะของผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันระดับต้นที่มีผลการตรวจหาภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ

3. เพื่อศึกษาผลการรักษาระยะยาวของผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันทั้งที่มีผลการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ และปกติ

รูปแบบการวิจัย (research design)

การศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective descriptive study) โดยทำการทบทวนข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยในที่มีลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างปี พ.ศ. 2545-2551 และได้รับการส่งตรวจหาภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าภาวะปกติ โดยการสืบค้นจากรหัส ICD-10 (I26.0 และ I26.9) ในการสรุปเวชระเบียนผู้ป่วยใน และทบทวนข้อมูลติดตามการรักษาจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก

ระเบียบวิธีวิจัย (research methodology)

ทบทวนข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยในที่มีลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอด ขณะรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2545-30 มิถุนายน พ.ศ. 2551 และทบทวนข้อมูลติดตามการรักษาจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก

ประชากรเป้าหมาย

1. ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยใน ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2545 ถึง เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2551 ที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป และได้รับการลงรหัสวินิจฉัยก่อนออกจากโรงพยาบาลตามระบบ ICD-10 เป็น รหัส I26.0 pulmonary emboli with corpulmonale หรือ รหัส I26.9 pulmonary emboli without corpulmonale ในหัวข้อหนึ่งหัวข้อใดต่อไปนี้
การวินิจฉัยหลัก (principle diagnosis) หรือ การวินิจฉัยโรคร่วม (comorbidity) หรือ

ภาวะแทรกซ้อน (complication)

และ

2. ได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ หาการแข็งตัวของเลือด ที่สามารถส่งตรวจได้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้แก่ protein C, protein S, anti-thrombin, anticardiolipin, lupus anticoagulant, homocysteine และ factor V leiden

กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากศึกษา (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยโรคลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดฉบับพลันที่มีโรคประจำตัวหรือสาเหตุอื่นอยู่ก่อนแล้วและสามารถอธิบายการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดได้ เช่น มะเร็ง HIV, autoimmune disease, immobilization เกิดหลังการผ่าตัด เป็นต้น

การสังเกตและการวัด (observation and measurement)

โดยการใช้แบบเก็บข้อมูล เพื่อเก็บข้อมูลและตัวแปรต่างๆ ที่ใช้ในการศึกษา

การรวบรวมข้อมูล (data collection)

1. ข้อมูลพื้นฐานของประชากร ได้แก่ ชื่อนามสกุล hospital number (H.N.) admission number (A.N.) จำนวนวันที่นอนโรงพยาบาล (length of stay) เพศ อายุ อาชีพ โรคประจำตัว

2. ข้อมูลอาการและอาการแสดงที่ตรวจพบ

3. ข้อมูลการตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัย ได้แก่ การตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดปอด (computed tomogram ของ pulmonary artery, CTPA) และ/หรือ ventilation (V)/perfusion (Q) scan

4. ข้อมูลการตรวจ และผลการตรวจหาภาวะการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ protein C, protein S, antithrombin, anticardiolipin, lupus anticoagulant, homocysteine และ factor V leiden

5. ข้อมูลการรักษา ยาที่ได้รับ

6. ข้อมูลการตรวจติดตามการรักษา

การวิเคราะห์ข้อมูล (data analysis)

ข้อมูลที่ได้จะถูกวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา นำเสนอข้อมูลต่อเนื่องในรูปของค่าเฉลี่ยเลขคณิต (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) สำหรับข้อมูลจำนวนนับจะนำเสนอในรูปอัตราส่วนร้อยละ และแผนภูมิแท่ง

ผลการศึกษา (results)

ข้อมูลพื้นฐานของประชากร

จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 42 ราย เป็น ผู้ป่วยชาย 18 ราย (ร้อยละ 42.86) ผู้ป่วยหญิง 24 ราย (ร้อยละ 57.14) คิดเป็น อัตราส่วนชายต่อหญิง ได้แก่ 1:1.33 ส่วนใหญ่ประกอบอาชีพรับจ้าง (ร้อยละ 47.62) รองลงมา ได้แก่ แม่บ้าน (ร้อยละ 14.29) รัฐวิสาหกิจ และรับราชการ (ร้อยละ 7.14) ธุรกิจส่วนตัว (ร้อยละ

4.76) และอาชีพอื่นๆ (รวมถึงพระและนักเรียน) (ร้อยละ 26.19) (ตารางที่ 1) ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 46.79 (± 16.67) ปี โดยผู้ป่วยที่มีอายุน้อยที่สุด 16 ปี มากที่สุด 82 ปี จำนวนวันที่นอนในโรงพยาบาลเฉลี่ย 14.48 (± 12.38) วัน น้อยที่สุด 1 วัน มากที่สุด 60 วัน

โรคประจำตัวที่พบบ่อย ได้แก่ ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 21.43) เบาหวานชนิดที่ 2 (ร้อยละ 14.29) โรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือด (ร้อยละ 9.52) โรคไขมันในเส้นเลือดสูง (ร้อยละ 7.14) โรคไตเรื้อรัง (ร้อยละ 4.76) โรคประจำตัวอื่นๆ ที่พบด้วย เช่น โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคหลอดเลือดสมอง โรคเลือดธาลัสซีเมีย โรคลมชัก โรคเกาต์ เป็นต้น ผู้ป่วยจำนวน 16 ราย (ร้อยละ 38.10) ไม่พบโรคประจำตัวร่วมด้วยเลย (ตารางที่ 1) นอกจากนี้ มีผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 9.52) ได้รับยาแอสไพรินอยู่

ตารางที่ 1. แสดงข้อมูลทางระบาดวิทยาในผู้ป่วยทั้งหมด 42 ราย ที่มีลิ้มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดฉบับแปลน

	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ผู้ป่วยรวม	42	100
เพศ		
ชาย	18	42.86
หญิง	24	57.14
อาชีพ		
รับจ้าง	20	47.62
แม่บ้าน	6	14.29
ข้าราชการ/รัฐวิสาหกิจ	3	7.14
ธุรกิจส่วนตัว	2	4.76
อื่น ๆ	11	26.29
Underlying diseases		
Hypertension	9	21.43
Diabetes mellitus	6	14.29
Coronary arterial disease	4	9.52
Dyslipidemia	3	7.14
Chronic kidney disease	2	4.76
Chronic obstructive pulmonary disease	1	2.38
Old ischemic stroke	1	2.38
No underlying diseases	16	38.10

อาการ อาการแสดง และผลการตรวจทางรังสี (ตารางที่ 2) 16.67) และไอเป็นเลือด (hemoptysis) (ร้อยละ 9.52) ผู้ป่วยมักจะมาโรงพยาบาลในเวลาเฉลี่ย

อาการนำที่นำผู้ป่วยมาโรงพยาบาล ได้แก่ 5.90±8.52 วัน ผู้ป่วย ร้อยละ 47.62 มาโรงพยาบาล อาการเหนื่อย (dyspnea) (ร้อยละ 58.10) เจ็บหน้าอก (ร้อยละ 21.43) อาการวูบ (syncope) (ร้อยละ 16.67) ร่วมกับ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2. แสดงอาการ อาการแสดง และผลตรวจทางรังสีของผู้ป่วย

อาการ	จำนวน (ร้อยละ)	อาการแสดง	จำนวน (ร้อยละ)
Dyspnea	37 (88.10)	Tachypnea (RR > 20 นาที)	26 (61.90)
Chest pain – Pleuritic	9 (21.43)	Tachycardia (HR >100 นาที)	16 (38.10)
– Non pleuritic	9 (21.43)	Hypotension (BP < 90/60 นาที)	3 (7.14)
Syncope	7 (16.67)	Fever (BT ≥ 38.0 °C)	1 (2.38)
Cough	6 (14.29)	Lung sound	
Palpitation	6 (14.29)	Normal	33 (78.57)
Hemoptysis	4 (9.53)	Crackles	6 (14.29)
Edema	3 (7.14)	Decreased breath sounds	2 (4.76)
Diaphoresis	3 (7.14)	Rhonchi/wheezing	1 (2.38)
		Heart sound	
Oxygen saturation <90%	14 (33.33)	Normal	35 (83.33)
		Increased P2	4 (9.52)
D-dimer		RV heaving	1 (2.38)
Not done	25 (59.52)	Murmur	4 (9.52)
Done	17 (40.48)	Legs	
Negative	2 (11.76)	Normal	27 (64.29)
Positive	15 (88.24)	Suspected DVT	15 (35.71)
การตรวจทางรังสีวิทยา		จำนวน (ร้อยละ)	
CT of pulmonary artery		29 (69.05)	
V/Q scan		17 (40.47)	
Low probability		1 (5.88)	
Intermediate probability		4 (23.53)	
High probability		12 (70.59)	
Doppler ultrasonogram: lower extremities			
Done		12 (28.57)	
Positive		8 (66.67)	
Angiogram		0 (0)	

RR: respiratory rate, HR: heart rate, BP: blood pressure, BT: body temperature, DVT: deep vein thrombosis, RV: right ventricle, V/Q: ventilation/perfusion, CT: computed tomogram

ความผิดปกติของสัญญาณชีพ ที่พบบ่อย ได้แก่ หายใจเร็ว (tachypnea) (ร้อยละ 61.9) หัวใจเต้นเร็ว (ร้อยละ 38.10) ผู้ป่วยส่วนน้อยเท่านั้นที่มีไข้หรือความดันโลหิตต่ำตั้งแต่แรกเริ่ม จากการตรวจร่างกายพบระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบหายใจ และการตรวจหาเพื่อภาวะหลอดเลือดดำอุดตันที่ขา (deep vein thrombosis) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีการตรวจร่างกายปกติ โดยที่สามารถพบอาการแสดงของหลอดเลือดดำอุดตันที่ขาได้ร้อยละ 35.7

ผู้ป่วยร้อยละ 33.33 มีค่าความอิ่มตัวของออกซิเจน (oxygen saturation) <90% มีการส่งตรวจ D-dimer ในผู้ป่วย 17 ราย ซึ่งมีค่าผิดปกติในผู้ป่วย 15 ราย (ร้อยละ 88.24) การตรวจทางรังสีเพื่อวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดฉบับแปล (ตารางที่ 2) มีการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของหลอดเลือดแดงปอดในผู้ป่วย 29 ราย (ร้อยละ 69.05), V/Q scan 17 ราย (ร้อยละ 40.47) นอกจากนี้มีการส่งตรวจ doppler ultrasonogram ของขาสองข้างในผู้ป่วย 17 ราย พบว่ามีภาวะอุดตันของหลอดเลือดขา (deep vein thrombosis) 8 ราย

การตรวจภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติ (thrombophilia) รูปที่ 1

ตารางที่ 3. แสดงจำนวนที่ส่งตรวจและจำนวนความผิดปกติที่พบจากการตรวจการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติ

Test (normal value)	Tested (N)	Abnormal (N,%)	Test (normal value)	Tested (N)	Abnormal (N,%)
Protein C function(70-140%)	31	8 (25.81)	Anticardiolipin IgG (<10 GPL/มล.)	35	5 (14.29)
Protein C antigen (65-165%)	3	3 (100)	Anticardiolipin IgM (<7 MPL/มล.)	35	1 (2.86)
Protein S free antigen (53-124%)	29	7 (24.14)	Lupus anticoagulant (negative)	30	3 (10.00)
Antithrombin (75-125%)	19	1 (5.26)	Factor V leiden	5	0 (0.00)
Homocysteine (5-15 ไมโครโมล/ล.)	22	5 (22.73)	APC resistance ratio (0.76-1.20)	4	0 (0.00)

APC: activated protein C, 1 GPL: 1 ไมโครกรัมของ affinity-purified IgG anticardiolipin antibody (ACA) จาก original index serum, 1 MPL: 1 ไมโครกรัมของ affinity-purified IgM ACA จาก original index serum, APC resistance ratio: aPTT with APC/aPTT without APC

ผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดฉบับแปลได้รับการตรวจ anticardiolipin antibodies, protein C function, lupus anticoagulant และ protein S free antigen มากที่สุด ตามลำดับ โดยค่าผิดปกติของการตรวจหาภาวะการแข็งตัวของเลือดที่พบบ่อยที่สุด 3 อันดับแรก ได้แก่ ความผิดปกติของ protein C, homocysteine และ protein S ตามลำดับ (ตารางที่ 3)

หลังจากการตรวจติดตามผู้ป่วย สามารถวินิจฉัยโรคที่น่าจะเป็นสาเหตุของลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดฉบับแปลได้ในผู้ป่วย 11 ราย (ร้อยละ 28.19) ซึ่งสาเหตุที่พบ ได้แก่

1. Protein C deficiency 3 ราย
2. Protein S deficiency 3 ราย
3. Antiphospholipid syndrome 3 ราย
4. โรคมะเร็ง 2 ราย ได้แก่ hepatocellular carcinoma 1 ราย และ non-small cell lung cancer 1 ราย

การรักษาและผลการติดตามผู้ป่วย

การรักษาในช่วงแรกthatผู้ป่วยได้รับ แสดงดัง

ในการติดตามระยะยาว ผู้ป่วยทุกคนได้รับ

การรักษาด้วย oral vitamin K antagonist (warfarin) ไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย low-molecular weight heparin ระยะเวลาของการรักษาด้วย warfarin แสดงในรูปที่ 2

การรักษาในระยะยาวในผู้ป่วยที่พบสาเหตุของลิ่มเลือดอุดตันปอดฉับพลัน พบว่าผู้ป่วย 10 ราย มีแผนการให้การรักษาด้วย warfarin ในระยะยาว โดยผู้ป่วย 1 ราย ในกลุ่ม protein S deficiency สามารถพิจารณาหยุด warfarin ได้หลังจากการรักษา 18 เดือน

ในขณะที่ติดตามการรักษาผู้ป่วยจำนวน 9 ราย (ร้อยละ 21.43) มีการเกิดลิ่มเลือดอุดตันซ้ำ (recurrent deep vein thrombosis/pulmonary embolism) ผู้ป่วยมี recurrent DVT จำนวน 5 ราย recurrent PE จำนวน 4 ราย ซึ่งผู้ป่วยจำนวน 4 รายจาก 10 ราย เป็นผู้ป่วยที่พบสาเหตุจาก thrombophilia ประกอบด้วย protein C deficiency 1 ราย protein S deficiency 2 ราย และ antiphospholipid syndrome 1 ราย

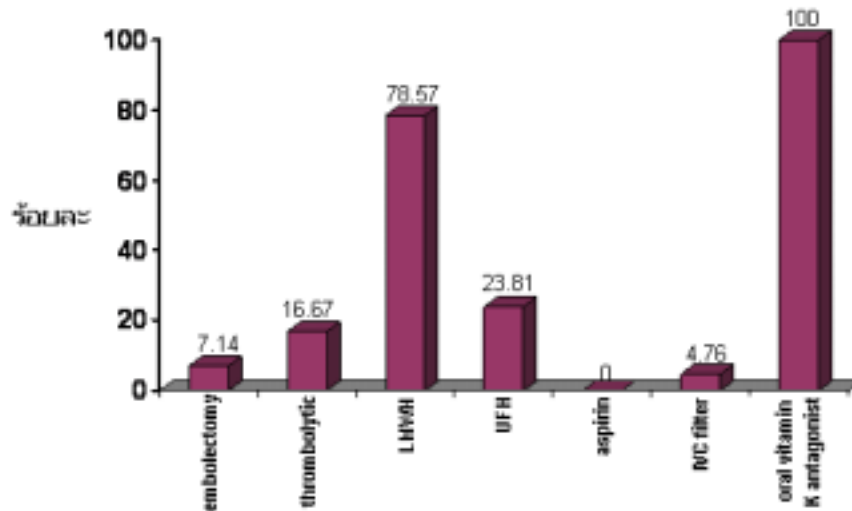
ภาวะแทรกซ้อนที่พบ ได้แก่ เลือดออกจำนวน 4 ราย ประกอบด้วยไอเป็นเลือด เลือดออกจากริดสีดวงทวาร เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น และก้อนมะเร็งตับแตก (ruptured hepatoma) ประเภทละ 1 ราย ผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 7.14) ในเวลาต่อมาได้รับการวินิจฉัย chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) สาเหตุการตายของผู้ป่วยจำนวน 3 ราย ได้แก่ congestive heart failure, ruptured hepatoma และจากตัวโรคเอง fatal pulmonary embolism

อภิปรายผลการศึกษา (discussion)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังเชิงพรรณนา (retrospective descriptive study) ของผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดฉับพลัน ที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยการทบทวนข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วย ระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2545-30 มิถุนายน พ.ศ. 2551 การศึกษาคัดผู้ป่วยที่

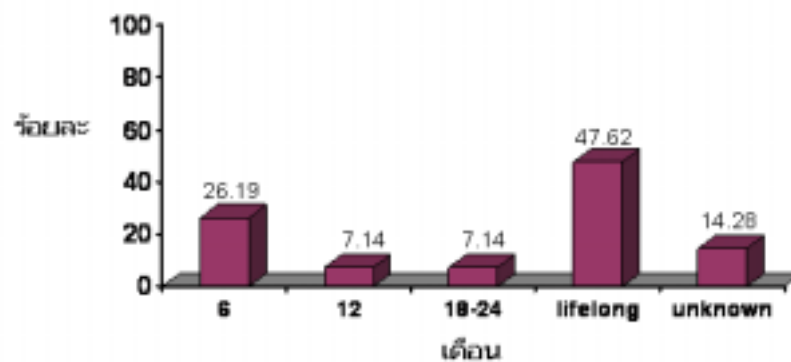
พบปัจจัยเสี่ยงอย่างชัดเจนของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดฉับพลันออก รวมจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้นได้ 42 ราย เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาลักษณะผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดฉับพลัน ในประเทศไทยก่อนหน้านี้⁸ พบว่า อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในการศึกษานี้ มีอายุน้อยกว่าในการศึกษาก่อนๆ (46 ปี เทียบกับ 50-53 ปี) แต่ลักษณะอื่นๆ ของผู้ป่วยเป็นไปในทางเดียวกัน ได้แก่ เป็นผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย อาการและอาการแสดงที่พบบ่อยได้แก่ dyspnea, tachypnea, tachycardia และอาการเจ็บหน้าอก (ซึ่งไม่จำเป็นต้องเป็น pleuritic chest pain ก็ได้) ผู้ป่วยส่วนน้อยเท่านั้นที่มีไข้ และความดันโลหิตต่ำกว่าปกติ การตรวจร่างกายของปอดและหัวใจมักจะปกติ นอกจากนี้การตรวจพบอาการและอาการแสดงของ deep vein thrombosis ของขาพบได้ค่อนข้างบ่อย (ร้อยละ 28.6-47.4)⁸ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาในต่างประเทศ ที่พบว่า ร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วย pulmonary embolism มาด้วยอาการ shock และผู้ป่วยประมาณร้อยละ 25 ที่มาด้วย symptomatic pulmonary embolism จะมีอาการของ deep vein thrombosis ร่วมด้วย⁹

ในการตรวจทางรังสีวิทยา ไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่ได้รับการตรวจโดยวิธี pulmonary angiogram ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัยภาวะนี้ ทั้งนี้เนื่องจากปัจจุบันมีวิธีอื่นที่สามารถตรวจวินิจฉัยที่มีประสิทธิภาพสูงในการวินิจฉัยโรคและมีความเสี่ยงน้อยกว่า เช่น การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของหลอดเลือดแดงปอด และการตรวจ ventilation-perfusion lung scan นอกจากนี้พบว่า มีผู้ป่วย 2 ราย ซึ่ง D-dimer ให้ผลลบ การให้ผลลบจาก D-dimer นั้นถ้าอาการทางคลินิกยังสงสัยมาก ก็ยังมีโอกาสที่จะเป็นจาก pulmonary embolism ได้ และอาจเป็นจากวิธีการตรวจ D-dimer ในอดีต ไม่ใช่ ELISA method (ผู้ป่วยทั้ง 2 รายเข้ารับรักษาในปี พ.ศ. 2547 ซึ่ง D-dimer โดยเทคนิค ELISA เริ่มใช้ในโรงพยาบาล

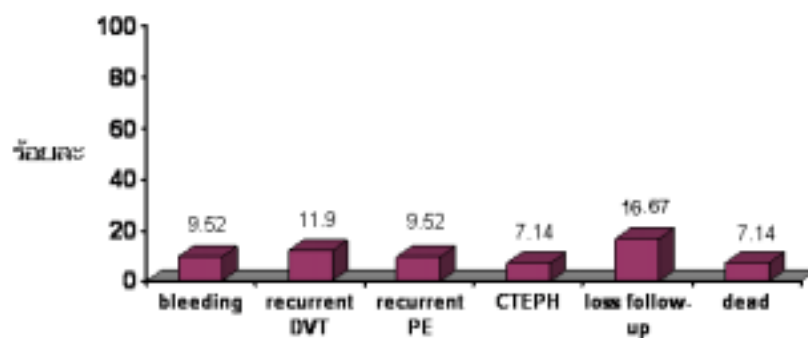


รูปที่ 1. แสดงการรักษาช่วงแรกของผู้ป่วยที่ได้รับในโรงพยาบาล

LMWH: low molecular weight heparin, UFH: unfractionated heparin, IVC: inferior vena cava



รูปที่ 2. แสดงระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับ oral vitamin K antagonist



รูปที่ 3. แสดงผลการตรวจติดตามผู้ป่วย pulmonary embolism ในระยะยาว

DVT: deep vein thrombosis, PE: pulmonary embolism, CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension

จุฬาลงกรณ์ เมื่อปี พ.ศ. 2549)

การตรวจภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าภาวะปกติ ได้ผลคล้ายกับการศึกษาในผู้ป่วย venous thromboembolism อื่นๆ ในประเทศไทย^{11,12} โดยพบว่ามีความ protein S deficiency, protein C deficiency และ antiphospholipid syndrome โดยไม่พบภาวะ factor V leiden และ prothrombin gene mutation เลย นอกจากนี้ การตรวจติดตามทำให้พบว่าผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว เป็นสาเหตุของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำอยู่ thrombophilia และ underlying malignancy เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิด venous thromboembolism ในผู้ป่วยชาวเอเชีย¹⁰

จากการศึกษาในโรงพยาบาลรามารัตน์¹¹ ก็ได้ผลในทางเดียวกัน โดยเป็นการศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ venous thromboembolism ในผู้ป่วย 105 ราย พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 12.3 เป็น protein S deficiency ร้อยละ 10.4 เป็น antiphospholipid syndrome ร้อยละ 8.9 เป็น protein C deficiency ร้อยละ 5.3 เป็น hyperhomocysteinemia และ antithrombin deficiency ร้อยละ 4.7 ไม่พบภาวะ factor V leiden และ prothrombin gene mutation เลย เช่นเดียวกัน

แต่การศึกษาความชุกของภาวะการแข็งตัวของเลือด และภาวะการเกิดลิ่มเลือดแข็งตัวในหลอดเลือดดำในการผ่าตัดข้อเข่าเทียมที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า¹² พบภาวะ antithrombin deficiency มากเป็นอันดับหนึ่ง จากการศึกษาผู้ป่วย 100 ราย โดยพบภาวะ protein S deficiency และ protein C deficiency รองลงมาตามลำดับ

นอกจากนี้ผลการตรวจหาภาวะ thrombophilia ในระยะจับพลันพบว่ามีความผิดปกติของผลการตรวจค่อนข้างมาก ซึ่งเมื่อตรวจติดตามต่อมาแล้วไม่พบความผิดปกตินั้น เป็นสาเหตุทำให้การตรวจมีผลบวก

ลวงค่อนข้างมาก อธิบายเนื่องจากในช่วงที่มี acute thrombosis หรือการได้รับยา anticoagulant ไปแล้วจะทำให้ระดับของ antithrombin, protein C และ protein S activity ลดลง¹³ เพราะฉะนั้นการตรวจติดตามหลังการหยุดยา warfarin 2-3 สัปดาห์จึงมีความจำเป็นในการวินิจฉัยภาวะ thrombophilia ดังกล่าว

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วย heparin ทั้ง standard และ low-molecular weight heparin ซึ่งเป็นไปตามแนวทางการรักษา¹⁴ ในการรักษาระยะยาวผู้ป่วยทุกคนได้รับยา warfarin โดยในกลุ่มผู้ป่วย thrombophilia แพทย์มีแนวโน้มที่จะสั่งยาให้ผู้ป่วยตลอดชีวิต และในกลุ่ม idiopathic แพทย์มักจะสั่งยาให้อย่างน้อย 6 เดือน โดยในทั้งสองกลุ่ม มีจำนวนผู้ป่วยที่มี recurrent DVT/PE พอๆ กัน

อัตราการตายของผู้ป่วยจากการเกิด fatal pulmonary embolism ในการศึกษาที่ค่อนข้างน้อย (1 ใน 42 ราย) เมื่อเทียบกับการศึกษาอื่นๆ ซึ่งอธิบายได้จากจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษาค่อนข้างน้อย อายุเฉลี่ยที่น้อยกว่าและความรุนแรงของ embolism เอง ซึ่งพบว่าการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ความดันโลหิตต่ำน้อยกว่าสำหรับการเกิด CTEPH เกิดในอัตราที่เท่าๆกับการศึกษาก่อนหน้านี้

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ เนื่องจากเป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังทำให้เกิดปัญหาเกี่ยวกับการเก็บข้อมูลที่เป็นตัวแปรต่างๆ ที่ต้องใช้ในงานวิจัยไม่ครบ และการลงบันทึกในเวชระเบียนซึ่งข้อมูลสูญหาย และบางส่วนไม่ได้ถูกเก็บในระบบอิเล็กทรอนิกส์ นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดในการแปลผลการวัดค่าการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยระยะจับพลัน และบางรายได้รับสารต้านการแข็งตัวของเลือดไปแล้ว

โดยสรุป การศึกษานี้ทำให้ทราบถึงข้อมูลผลของการส่งตรวจหาภาวะการแข็งตัวของเลือด ภาวะ protein C deficiency, protein S deficiency และ

antiphospholipid syndrome เป็นสาเหตุของการอุดตันหลอดเลือดปอดที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอดฉบับแปลที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ที่ไม่มีสาเหตุอื่นอธิบายได้ อย่างไรก็ตาม การตรวจหาภาวะการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยหลอดเลือดอุดตันฉบับแปลควรได้รับการประเมินในการศึกษาแบบไปข้างหน้าที่มีจำนวนผู้ป่วยมากขึ้นกว่านี้ เนื่องจากผลการตรวจให้ผลบวกล่วงหน้าค่อนข้างมาก

เอกสารอ้างอิง (References)

- Victor F Tapson. Acute Pulmonary Embolism. N Eng J Med 2008;358:1037-52.
- Palwatichai A, Gaewtam-Manugul P, Apiratpracha W, Clinical and laboratory findings with pulmonary embolism in Phramongkutklao Hospital. J Med Assoc Thai 2000;83:1463-70.
- Virchow R. Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem: Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin. Frankfurt, Germany: Staatsdruckerei, 1856.
- Geno J Merli. Pathophysiology of Venous Thrombosis and the Diagnosis of Deep Vein Thrombosis-Pulmonary Embolism in the Elderly. Cardiol Clin 2008;26:203-19.
- Saskia M, and Astrid van Hylckama Vlieg. Does thrombophilia testing help in clinical management of patients? Br J Haematol 2008;143:321-35.
- Perry SL, and Ortel TL. Clinical and laboratory evaluation of thrombophilia. Clin Chest Med 2003;24:153-70.
- Hylton V Joffe, and Samuel Z Goldhaber. Laboratory thrombophilia and venous thromboembolism. Vasc Med 2002;7:93-102.
- Sompradeekul S, and Ittimakin S. Clinical Characteristics and Outcomes of Thai Patients with Acute Pulmonary Embolism. J Med Assoc Thai 2007;90:59-67.
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. Circulation 2003;107:122-130.
- Tan KK, Koh WP, and Chao AK. Risk factors and presentation of deep vein thrombosis among Asian patients: a hospital-based case control study in Singapore. Ann Vasc Surg 2007;21:490-5.
- Angchaisuksiri P, Atichartakam V, and Aryurachai K, et al. Risk factors of venous thromboembolism in Thai patients. Int J Hematol 2007;86:397-402.
- Chotanaphuti T, Ongnamthip P, and Silpipat S, et al. The Prevalence of Thrombophilia and Venous Thromboembolism in Total Knee Arthroplasty. J Med Assoc Thai. 90:1342-7.
- พันธุ์เทพ อังชัยสุขสิทธิ์. Approach to Thrombosis, ใน: พันธุ์เทพ อังชัยสุขสิทธิ์, บรรณาธิการ. ตำราโรคลิ่มเลือดอุดตันและเลือดออกง่ายในผู้ใหญ่ Thrombosis and Bleeding Disorders in Adults. กรุงเทพมหานคร: ชัยเจริญ, 2551:1-20.
- The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur J Cardiol 2008;29:2276-315.