

## บทความพิเศษ

# การหาสาเหตุของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในผู้ใหญ่

ยิ่งยง ชินธรรมมิตร

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

หลอดเลือดอุดตันแบ่งเป็นหลอดเลือดแดง และหลอดเลือดดำ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด (thromboembolism, TE) ส่วนน้อยเป็นอย่างอื่นเช่น ลม (air embolism) น้ำคร่ำ (amniotic fluid embolism) ไขมัน (fat embolism) เป็นต้น ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะ TE เท่านั้น

Virchow แบ่งสาเหตุของ TE เป็นสามกลุ่ม<sup>1</sup> คือ

1. ภาวะเลือดไหลเวียนช้า (stasis of blood flow) เช่น การไม่ขยับ (immobilization) จากนอนไม่รู้สึกตัว อัมพาต ใส่เฝือก ภาวะหัวใจวาย เส้นเลือดอุดตัน หลอดเลือดตีบจากมีก้อนกดทับ หลอดเลือด เป็นต้น

2. โรคของเยื่อหลอดเลือด (endothelial damage) ซึ่งอาจเกิดจากการผ่าตัดหลอดเลือด การใส่สายสวนหลอดเลือด ยาเคมีบำบัด หลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) การติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นต้น

3. เลือดแข็งตัวง่าย (hypercoagulability) ซึ่งอาจเกิดจากความผิดปกติของเกล็ดเลือด ความหนืดของเลือด ความผิดปกติของสารห้ามเลือด (coagulation factor) และสารต้านเลือดแข็งตัว (anticoagulant)

### หลอดเลือดแดงอุดตัน

ตำแหน่งหลอดเลือดแดงอุดตันที่พบบ่อยคือ หลอดเลือดหัวใจ โคโรนารี หลอดเลือดสมอง และหลอดเลือดของแขนและขา โดยสาเหตุของหลอดเลือดแดงอุดตัน ส่วนใหญ่เกิดจากหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) หรือภาวะหัวใจเอเทรียมลิ้นหัวใจ (atrial fibrillation, AF) ส่วนน้อยเกิดจากหลอดเลือดอักเสบ เลือดหนืด โรคของลิ้นหัวใจซีกซ้ายอักเสบ (endocarditis) เนื้องอกเยื่อหัวใจซีกซ้าย (เช่น atrial myxoma) การติดเชื้อบางชนิดที่หลอดเลือดแดง (เช่น *Pythium insidiosum* ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย<sup>2</sup>) หรือในบางรายเชื่อว่าอาจเกิดจากลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำที่ขา หลุดลอยไปยังหัวใจห้องบนด้านขวาแล้วผ่านช่องระหว่างหัวใจห้องบน (patent foramen ovale, PFO) เข้าไปสู่หัวใจห้องบนด้านซ้ายแล้วลอยต่อไปอุดตันหลอดเลือดแดงในสมอง (paradoxical embolism) ซึ่งยังเป็นที่ยกเถียงว่าสัมพันธ์กันหรือไม่<sup>3</sup>

### แนวการสืบค้นหาสาเหตุโรคหลอดเลือดแดงอุดตัน มีดังนี้

1. ทบทวนปัจจัยเสี่ยงของหลอดเลือดแข็ง<sup>4</sup> ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง บุหรี่ อายุมากกว่า 45 ปีในเพศชาย มากกว่า 55 ปีในเพศหญิง ภาวะอ้วน

2. หากไม่พบปัจจัยเสี่ยงข้อ 1 จึงส่งตรวจหาสาเหตุที่พบบ่อย โดยอาศัยลักษณะทางคลินิกประกอบ

2.1 CBC เพื่อช่วยในการวินิจฉัยกลุ่มโรค myeloproliferative neoplasm (MPN) (เช่น polycythemia vera, essential thrombocythemia), paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) รวมทั้งดูสเปียร์เลือดมองหา rouleaux formation, cryoglobulin deposits

2.2 การตรวจทางระบบหัวใจ ได้แก่ ECG, echocardiography เพื่อตรวจหา AF, endocarditis (ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง อาจมี marantic endocarditis ร่วมด้วยได้), atrial myxoma, left ventricular thrombus, PFO

2.3 Antinuclear antibody (ANA) ถ้ามีอาการสงสัยโรคกลุ่มอโตอิมมูน

2.4 Serum globulin เพื่อตรวจหาหลักฐานของโรค Waldenström macroglobulinemia, cryoglobulinemia หากสงสัยจึงค่อยส่งการตรวจที่จำเพาะเพิ่ม เช่น serum protein electrophoresis, serum immunofixation

2.5 Antiphospholipid antibody (aPL) ได้แก่ lupus anticoagulant, anticardiolipin antibody (IgG, IgM), anti-Beta2-glycoprotein-I antibody (IgG, IgM) ซึ่งถ้าผลตรวจชนิดใดเป็นบวกต้องส่งตรวจชนิดนั้นซ้ำอีกครั้งห่างจากครั้งแรกอย่างน้อย 12 สัปดาห์ เพราะอาจเป็นผลบวกชั่วคราวซึ่งไม่จำเพาะ

2.6 Angiography อาจช่วยในการวินิจฉัย arterial dissection และ vasculitis โดยอาจมีหรือไม่มีอาการของ vasculitis ในระบบอื่นๆ ร่วมด้วย ทั้งนี้การติดเชื้อบางอย่างอาจสัมพันธ์กับหลอดเลือดสมองอักเสบเช่น ซิฟิลิส herpes zoster เป็นต้น<sup>5</sup>

2.7 ประวัติการใช้สารเสพติด<sup>6</sup> หรือยากกลุ่ม sympathomimetic drug เช่นยาลดน้ำหนัก หรือสมุนไพรที่มีส่วนประกอบของ ephedra<sup>5</sup>

2.8 ประวัติปวดศีรษะไมเกรน โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่มีอาการนำ (aura) เพิ่มความเสี่ยงของ stroke สมองเท่า และถ้าเป็นเพศหญิงที่กินยาคุมกำเนิดร่วมด้วยจะเพิ่มความเสี่ยงเป็นแปดเท่า<sup>5</sup>

ทั้งนี้ไม่แนะนำให้ส่งตรวจ antithrombin (AT), protein C (PC), protein S (PS) เพราะภาวะขาด (deficiency, def) สารต้านเลือดแข็งตัวเหล่านี้พบน้อยมากในโรคหลอดเลือดแดงอุดตัน และเชื่อว่าไม่เป็นสาเหตุของการอุดตันด้วย ทั้งนี้มีการศึกษาเกี่ยวกับการตรวจหา thrombophilia ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงสมองอุดตันที่เกิดตอนอายุน้อย (อายุเฉลี่ย 43 ปีและไม่เกิน 50 ปี) ที่ประเทศเดนมาร์ก<sup>7</sup> พบ AT def, PC def, PS def น้อยมากคือ 0%, 0.001%, 0.004% ตามลำดับ และมีเพียง lupus anticoagulant ที่มีแนวโน้มสัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดแดงสมองอุดตัน (odds ratio [OR], 2.7; 95%CI: 0.8-9.2) โดยพบปัจจัยเสี่ยงต่อหลอดเลือดแข็ง เช่น ความดันโลหิตสูง คอเลสเตอรอลสูง และสูบบุหรี่ได้บ่อยกว่า (ร้อยละ 35-50)

สำหรับ factor V Leiden (FVL) และ prothrombin gene mutation (FII20210A) พบน้อยมากในคนไทยและคนไทย<sup>8,9</sup> และมักไม่เป็นสาเหตุของหลอดเลือดแดงอุดตัน จึงไม่แนะนำให้ส่งตรวจ

**หลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือด (Venous thromboembolism, VTE)**

ตำแหน่งอุดตันที่พบบ่อยคือ หลอดเลือดดำลึก (deep vein thrombosis, DVT) ที่ขา และหลอดเลือดแดงที่ปอด (pulmonary embolism, PE) ซึ่งสองตำแหน่งนี้เรียกเป็น usual site โดยส่วน

**Table 1** Causes of provoked VTE

Surgery, perioperative period	Central venous catheter
Trauma, fracture	Inferior vena cava filter
Prolonged immobilization	Chemotherapy e.g. L-asparaginase, thalidomide
Long-distance travel	Myeloproliferative neoplasm (MPN)
Hormone therapy	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)
Pregnancy, postpartum	Inflammatory or rheumatologic disease
Known malignancy	Nephrotic syndrome

**Table 2** Causes of thrombophilia

Hereditary thrombophilia	Acquired thrombophilia
Antithrombin deficiency	Malignancy
Protein C deficiency	Antiphospholipid syndrome
Protein S deficiency	สาเหตุของ provoked VTE (Table 1)
Factor V Leiden	
Prothrombin gene 20210 A/G mutation	

น้อยพบที่หลอดเลือดดำที่อื่น (unusual site) เช่น แขน สมอง (cerebral venous sinus thrombosis, CVST), ช่องท้อง (splanchnic vein thrombosis, SVT) ได้แก่ mesenteric vein, splenic vein, portal vein, hepatic vein, เรตินา (retinal vein) เป็นต้น

ในทางคลินิก เรามักแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มที่มีปัจจัยกระตุ้น (provoked VTE) (Table 1) และกลุ่มที่ไม่มีปัจจัยกระตุ้น (unprovoked VTE) ซึ่งสาเหตุของ VTE มักเกิดจาก venous stasis และ hypercoagulability โดยแบ่งสาเหตุเป็นสองกลุ่มคือ สาเหตุทางกรรมพันธุ์ (hereditary thrombophilia) และสาเหตุที่เกิดขึ้นภายหลัง (acquired thrombophilia) (Table 2) ในปัจจุบันเชื่อว่า VTE เกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน เมื่อผลรวมสาเหตุถึงจุดเริ่มกระตุ้นให้เกิดลิ่มเลือด VTE ก็จะเกิดขึ้น ดังนั้นผู้ป่วยหลายรายอาจมีสาเหตุหลายอย่างร่วมกันเช่น PS def + pregnancy, ยาคุมกำเนิด + เข้าเฝือกขา เป็นต้น

**แนวการสืบค้นหาสาเหตุของ usual-site VTE มีดังนี้**

1. ถ้ามีสาเหตุกระตุ้นใน Table 1 อยู่แล้ว โดยทั่วไปไม่แนะนำให้ตรวจหาสาเหตุใดเพิ่มเติมเพราะ provoked VTE โดยทั่วไปให้ยาด้านเลือดแข็งตัวนาน 3 เดือนเท่านั้น (ยกเว้นสาเหตุกระตุ้นยังคงอยู่) และโอกาสเป็น VTE ซ้ำน้อยมากโดยเฉพาะอย่างยิ่ง VTE หลังการผ่าตัดหรือคลอดบุตร<sup>10</sup> ดังนั้นไม่ว่าผลตรวจหาสาเหตุจะพบความผิดปกติใดๆ ก็ไม่เปลี่ยนแนวทางการรักษา

2. ถ้าเป็น unprovoked VTE ให้มองหา acquired thrombophilia จากข้อมูลทางคลินิก

**2.1 Malignancy ชักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด**

หากพบความผิดปกติใดให้ตรวจเพิ่มเติมจากสิ่งนั้นต่อไป เช่นคลำพบก้อนที่เต้านมให้ส่งตรวจ mammography, breast ultrasonography เป็นต้น หากไม่พบความผิดปกติใดแนะนำให้ตรวจคัดกรองหามะเร็งตามเพศและวัยนั้นๆ เช่น CXR, pap smear, stool occult blood, PSA เป็นต้นไม่จำเป็นต้องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องอกและช่องท้องทุกราย<sup>11</sup>

2.2 Antiphospholipid syndrome (APS) แนะนำให้ส่งตรวจ aPL ในกรณีผู้ป่วยมีโรคออโตอิมมูนอยู่ หรือมีอายุน้อยกว่า 50 ปี หรือมีประวัติแท้งบุตรโดยไม่มีสาเหตุหลายครั้ง<sup>12</sup> และถ้าผลตรวจชนิดใดเป็นบวกต้องส่งตรวจชนิดนั้นซ้ำอีกครั้งห่างจากครั้งแรกอย่างน้อย 12 สัปดาห์

2.3 ถ้าตรวจ CBC พบเกล็ดเลือดต่ำ ให้สงสัย APS, malignancy (ซึ่ง thrombocytopenia อาจเกิดจาก bone marrow involvement, secondary immune thrombocytopenia, disseminated intravascular coagulation), heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis (HITT), PNH

3. การตรวจหา hereditary thrombophilia ให้พิจารณาประโยชน์และโทษของการตรวจก่อนโดยแพทย์ต้องอธิบายต่อผู้ป่วยและครอบครัวผู้ป่วย แล้วจึงร่วมกันตัดสินใจ (pretest counseling) ทั้งนี้ข้อมูลในปัจจุบันมีดังนี้

3.1 จากการศึกษานี้ในฝรั่งเศสพบว่าการตรวจพบ hereditary thrombophilia ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันส่วนใหญ่ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงการรักษาใดๆ<sup>13</sup>

3.2 การส่งตรวจหา inherited thrombophilia ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันครั้งแรกไม่ลดอัตราการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำ<sup>14</sup>

3.3 จากการศึกษาที่ประเทศเนเธอร์แลนด์<sup>15</sup> พบว่าอัตราการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำในผู้ที่ตรวจพบ hereditary thrombophilia [incidence rate (IR) = 28/1,000 patient-years; 95%CI: 22-36] ไม่แตกต่างกับผู้ที่ตรวจไม่พบ [hazard ratio (HR), 1.4; 95%CI: 0.9-2.2] ทั้งนี้เมื่อวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่มี PC def, PS def หรือ AT def พบว่าอัตราการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำเพิ่มขึ้นเล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ [IR = 45/1,000 patient-years (95%CI: 19-88); HR, 1.8; 95%CI: 0.9-3.8] และพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับไฟบริโนเจนสูงมากกว่า 4.1 g/L มีอัตราการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำเพิ่มขึ้นเล็กน้อย (HR, 1.7; 95%CI: 1.1-2.8)

3.4 มีการศึกษาร่วมกันหลายประเทศในทวีปยุโรป โดยติดตามผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดดำอุดตันและตรวจพบ hereditary thrombo-

philia ด้วย<sup>16</sup> พบอัตราการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำสูงในเพศชายที่มี PC def, PS def หรือ AT def (IR ประมาณร้อยละ 11 ต่อปี) และในเพศหญิงที่มี AT def (IR = 9.5% ต่อปี) ซึ่งการกินยาต้านลิ่มเลือดระยะยาวสามารถลดอัตราการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำได้อย่างชัดเจน

3.5 มีการศึกษาหนึ่งจากประเทศออสเตรียในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่ตรวจไม่พบ thrombophilia พบว่าการมีประวัติโรคหลอดเลือดดำอุดตันในครอบครัวไม่เพิ่มโอกาสเกิดหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติโรคหลอดเลือดดำอุดตันในครอบครัว<sup>17</sup> ดังนั้นการมีประวัติโรคหลอดเลือดดำอุดตันในครอบครัวไม่ช่วยทำนายโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่ตรวจไม่พบ thrombophilia

3.6 การตรวจหา hereditary thrombophilia มีราคาแพง ผลตรวจอาจมีความผิดพลาดได้ และต้องตรวจยืนยันอีกครั้ง ถ้าผลตรวจครั้งแรกผิดปกติ ทั้งนี้เคยมีรายงานพบว่าการส่งตรวจหา thrombophilia อย่างไม่เหมาะสมบ่อยมาก ทั้งในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงสมองอุดตันและหลอดเลือดดำอุดตัน<sup>18,19</sup> ดังนั้นผู้ส่งตรวจควรมีความรู้เกี่ยวกับ ภาวะรบกวนผลตรวจ (Table 3) การเลือกส่งตรวจ เวลาส่งตรวจที่เหมาะสม และการแปลผล

3.7 หากผลตรวจพบความผิดปกติทางกรรมพันธุ์ อาจมีผลต่อการทำประกันสุขภาพหรือประกันชีวิตในอนาคต เช่นค่าเบี้ยประกันสูงขึ้น บริษัทประกันปฏิเสธ เป็นต้น และอาจทำให้เกิดความกังวลต่อญาติของผู้ป่วยว่าตนอาจมีความผิดปกติทางกรรมพันธุ์ด้วยทำให้เกิดความเข้าใจผิดได้ เช่น ไม่ยอมแต่งงาน ไม่ยอมตั้งครรภ์ เพราะกลัวเป็น VTE หรือกลัวลูกจะมีความผิดปกติ เป็นต้น

3.8 ความชุกของการตรวจพบ deficiency ของ AT, PC หรือ PS ขึ้นกับอายุที่มีอาการ VTE ครั้งแรก โดยอายุน้อยจะมีความชุกสูงกว่าอายุมากโดยถ้าอายุมากกว่า 50 ปี ความชุกจะน้อยกว่าร้อยละ 5 ในขณะที่อายุน้อยกว่า 50 ปีความชุกจะมากกว่าร้อยละ 5 ดังนั้นไม่ควรส่งตรวจในผู้ป่วยที่มีอาการของ VTE ครั้งแรกเมื่ออายุมากกว่า 50 ปี<sup>20</sup>

4. ถ้าแพทย์และผู้ป่วยตกลงวางแผนกินยาต้านเลือดแข็งตัวตลอดไประยะยาวอยู่แล้วไม่ว่าผลตรวจจะเป็นอย่างไร เช่น near-fatal PE, recurrent unprovoked VTE, ผู้ป่วยต้องการกินยาต่อเนื่องมากกว่าหยุดยาเพราะกลัวการกลับเป็น VTE ซ้ำและยอมรับการกินยาระยะยาวเนื่องจากมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากยาต้านเลือดแข็งตัวน้อย เป็นต้น ในกรณีเหล่านี้ไม่แนะนำให้ส่งตรวจ เพราะไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วย เปลืองเงินค่าตรวจ และอาจทำให้เกิดความกังวลโดยไม่จำเป็นต่อผู้ป่วยและครอบครัวของผู้ป่วย

**Table 3** Factors affecting tests for thrombophilia<sup>21</sup>

Thrombophilic test	Confounding factors
Antithrombin activity	Can be lower in acute thrombosis, neonatal period, pregnancy, liver disease, DIC, nephrotic syndrome, major surgery, L-asparaginase, heparin; Can be falsely negative with factor Xa inhibitor (factor Xa-based assay), thrombin inhibitor (thrombin-based assay)
Protein C activity	Can be lower in neonatal period, liver disease, DIC, chemotherapy (cyclophosphamide, methotrexate, 5-FU combination), inflammation, acute thrombosis, warfarin, L-asparaginase; Can be falsely negative with DOAC (clot-based assay)
Free protein S antigen	Can be lower in neonatal period, pregnancy, liver disease, DIC, acute thrombosis, warfarin, L-asparaginase, estrogen, HIV; Women have a lower normal value than men
Lupus anticoagulant	False-positive result possible with heparin (if serum level > 1 U/mL), warfarin (if INR > 3.5), DOAC

DIC, disseminated intravascular coagulation; FU, fluorouracil; DOAC, direct oral anticoagulant

5. ถ้าแพทย์และผู้ป่วยตกลงวางแผนหยุดยาต้านเลือดแข็งตัวแน่นอน ไม่ว่าจะผลตรวจจะเป็นอย่างไร เช่น มีผลข้างเคียงจากยาต้านเลือดแข็งตัวมาก หรือมีความเสี่ยงเลือดออกสูง เป็นต้น ในกรณีนี้ไม่แนะนำให้ส่งตรวจเช่นกัน

6. ถ้าผู้ป่วยต้องการสืบค้นหาสาเหตุจริงๆ หรือผลตรวจอาจมีผลต่อการตัดสินใจว่าจะกินหรือหยุดยาต้านเลือดแข็งตัว แนะนำให้ส่งตรวจคัดกรองคือ AT activity, PC activity, free PS antigen โดยต้องมีระบบการเก็บเลือดที่ถูกต้อง การส่งเลือดไปห้องแลปอย่างเหมาะสม และห้องแลปมีมาตรฐานดูแลคุณภาพการตรวจที่ดี เพื่อมั่นใจในผลการตรวจ สำหรับ factor V Leiden และ prothrombin gene 20210A/G mutation ไม่แนะนำให้ส่งตรวจในคนไทยเพราะพบน้อยมาก

#### ข้อควรระวังในการส่งตรวจหา hereditary thrombophilia

1. หากผู้ป่วยมีภาวะรบกวนค่า AT, PC, PS ดัง Table 3 ควรรอให้ภาวะเหล่านั้นหมดไปก่อน

2. ไม่แนะนำให้ส่งตรวจตอน acute thrombosis เพราะอาจทำให้ค่าต่ำได้ (acquired deficiency) แต่หากมีการส่งตรวจตอน acute thrombosis แล้วผลปกติ แสดงว่าปกติจริง

3. ไม่แนะนำให้ส่งตรวจขณะที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านเลือดแข็งตัว ควรหยุดยา heparin อย่างน้อย 7 วันหรือยา warfarin อย่างน้อย 2-4 สัปดาห์ก่อนส่งตรวจ

4. แนะนำให้ส่งตรวจ coagulogram (PT, APTT) ร่วมด้วยทุกครั้ง เพื่อแน่ใจว่าไม่มีปัจจัยอื่นรบกวน

5. หากไม่สามารถตรวจได้ภายใน 4 ชั่วโมง ควรรีบปั่นแยกพลาสมาและแช่แข็งไว้ที่อย่างน้อย -20°C และรีบส่งตรวจต่อไป

6. หากผลตรวจพบระดับต่ำกว่าปกติหลายค่าเช่น PC, PS ต่ำทั้งคู่ ให้ตรวจสอบว่ามี acquired deficiency (Table 3) หรือไม่ เพราะมีโอกาสน้อยที่ผู้ป่วยจะเป็น hereditary thrombophilia หลายชนิดพร้อมกัน

7. ต้องตรวจยืนยันอีกครั้งถ้าผลตรวจครั้งแรกพบค่าต่ำกว่าปกติ

สำหรับกรณีที่ยืนยันแล้วว่าผู้ป่วยมี AT def, PC def หรือ PS def จริง ญาติผู้ป่วยจำเป็นต้องมาตรวจหาด้วยหรือไม่ แพทย์ควรอธิบายผลดีและผลเสียของการตรวจแก่ญาติผู้ป่วย และร่วมตัดสินใจต่อไป ผลดีอาจมีในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น AT def ซึ่งหากญาติตรวจพบว่าเป็นพาหะ AT def เช่นกัน ควรเลี่ยงการกินยาเอสโตรเจน และหากตั้งครรภ์หรือผ่าตัดควรฉีดยากลุ่ม heparin ป้องกันลิ่มเลือดด้วย ผลเสียคือ หากตรวจพบว่าเป็นพาหะ อาจทำให้กังวลเกินไป ทั้งๆ ที่อาจไม่เกิดอาการผิดปกติใดๆ ตามมาเลยตลอดชีวิต อีกทั้งอาจมีผลต่อการทำประกันสุขภาพหรือประกันชีวิตได้

#### สำหรับ unusual-site VTE ให้มองหาสาเหตุเจาะจงบางอย่างดังนี้

- Splanchnic vein thrombosis: การผ่าตัดช่องท้อง ตับแข็ง มะเร็งตับ ตับอ่อนอักเสบ MPN (ให้พิจารณาส่งตรวจ JAK2V617F mutation), paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, APS



- Cerebral venous sinus thrombosis: ยาคุมกำเนิด L-asparaginase, APS, hereditary thrombophilia

**สำหรับผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดอุดตันทั้งหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ อาจเกิดจากสาเหตุดังนี้**

- Antiphospholipid syndrome
- Myeloproliferative neoplasm
- Malignancy ที่มี marantic endocarditis ร่วมด้วย
- Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis
- Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
- VTE ที่มี PFO ร่วมด้วยทำให้เกิด paradoxical embolism
- ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงทั้งหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำอุดตันร่วมกัน เช่น ผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง สูบบุหรี่ ทกล้มข้อสะโพกหัก เป็นต้น

**เอกสารอ้างอิง**

1. Virchow R. Phlogose and ThromboseimGefäßsystem; GesammelteAbhandlungenzurwissenschaftlichenMedicin. Staatsdruckerei, Frankfurt, 1856.
2. Krajaejun T, Sathapatayavongs B, Prachartam R, Nitiyanant P, Leelachaikul P, Wanachiwanawin W, et al. Clinical and epidemiological analysis of human pythiosis in Thailand. *Clin Infect Dis.* 2006;43:569-76.
3. Homma S, Messé SR, Rundek T, Sun YP, Franke J, Davidson K, et al. Patent foramen ovale. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:15086.
4. Pletcher MJ, Moran AE. Cardiovascular risk assessment. *Med Clin North Am.* 2017;101:673-88.
5. Cucchiara BL. Evaluation and management of stroke. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:293-301.
6. Fonseca AC, Ferro JM. Drug abuse and stroke. *Curr Neurol-Neurosci Rep.* 2013;13:325.
7. Pahus SH, Hansen AT, Hvas AM. Thrombophilia testing in young patients with ischemic stroke. *Thromb Res.* 2016;137:108-12.
8. Shi C, Kang X, Wang Y, Zhou Y. The coagulation factor V Leiden, MTHFR C677T variant and eNOS 4ab polymorphism in young Chinese population with ischemic stroke. *Clin Chim Acta.* 2008;396:7-9.
9. Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls. *Thromb Haemost.* 2009;102:360-70.
10. Baglin T, Luddington M, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet.* 2003;362:523-6.
11. Marc Carrier, Alejandro Lazo-Langner, Sudeep Shivakumar, Vicky Tagalakis, Ryan Zarychanski, Susan Solymoss, et al. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2015;373:697-704.
12. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1737-40.
13. Allain JS, Gueret P, Le Gallou T, Cazalets C, Lescoat A, Jego P. Hereditary thrombophilia testing and its therapeutic impact on venous thromboembolism disease: Results from a retrospective single-center study of 162 patients. *Rev Med Interne.* 2016;37:661-6.
14. Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJ, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1474-7.
15. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA.* 2005;293:2352-61.
16. Vossen CY, Walker ID, Svensson P, Souto JC, Scharrer I, Preston FE, et al. Recurrence rate after a first venous thrombosis in patients with familial thrombophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1992-7.
17. Hron G, Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, et al. Family history for venous thromboembolism and the risk for recurrence. *Am J Med.* 2006;119:50-3.
18. Kim K, Cox N, Witt DM. Stroke diagnosis associated with thrombophilia testing overutilization. *Thromb Res.* 2017;157:139-41.
19. Tientadakul P, Chinthamittr Y, Sanpakit K, Wongwanit C, Nilanont Y. Inappropriate use of protein C, protein S, and anti-thrombin testing for hereditary thrombophilia screening: an experience from a large university hospital. *Int J Hematol.* 2011;33:593-600.
20. Weingarz L, Schwonberg J, Schindewolf M, Hecking C, Wolf Z, Erbe M, et al. Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous thromboembolism: results from the MAISTHRO registry. *Br J Haematol.* 2013;163:655-65.
21. Rendon P, Burnett AE, Zimmerberg-Helms J, Goot T, Streiff MB. Optimizing diagnostic testing for venous thromboembolism. *Cleve Clin J Med.* 2017;84:545-54.

