

นิพนธ์ต้นฉบับ

ความสัมพันธ์ระหว่างค่า Activated Partial Thromboplastin Time กับระดับ Factor VIII Clotting Activity

พรรณพิศ สุพรหมจักร พ.บ.*, ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา พ.บ.**,

ผกายมาศ ปิณฑะดิษ วท.บ.***, อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์ พ.บ.**, พงษ์จันทร์ หัตถ์รัตน์ พ.บ.**

เรื่องย่อ ในการรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีอาการเลือดออกรุนแรงหรือได้รับการผ่าตัด แพทย์ผู้ดูแลจำเป็นต้องวัดระดับ FVIII : C เป็นระยะ ๆ เพื่อจะได้ให้ส่วนประกอบของเลือดได้ถูกต้อง โรงพยาบาลทั่วไปส่วนใหญ่ในประเทศไทยสามารถทำ coagulogram (aPTT,PT,TT) ได้ แต่การวัดระดับ FVIII : C ทำได้ในบางโรงพยาบาลเท่านั้น เนื่องจากการวัดระดับ FVIII : C ทำได้ยากกว่า เสียค่าใช้จ่ายสูง เสียเวลานานกว่าการทำ aPTT ผู้รายงานจึงได้ศึกษาความสัมพันธ์ของ aPTT และ FVIII : C ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย และพบว่า aPTT จะยาวกว่าปกติถ้าระดับ FVIII : C ต่ำกว่า 20% ของค่าปกติ และ aPTT กับ FVIII : C มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $Y = -24.4 (\log x) + 90.24$ ($Y = \text{aPTT}$ หน่วยเป็นวินาที, $X = \text{FVIII : C}$ หน่วยเป็นเปอร์เซ็นต์) โดยมีค่า r เท่ากับ -0.66 , $P < 0.00001$ ดังนั้นสามารถนำ aPTT มาประยุกต์ใช้แทนการวัดระดับ FVIII : C ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอ ได้

Abstract Correlation Between Activated Partial Thromboplastin Time and Factor VIII Clotting Activity

Phanphit Supromajakr M.D.*, Partraporon Isarangkura M.D.D.Sc.** , Pakaimas Pintadit B.Sc.***, Ampaiwan Chuansumrit M.D.** , Phongjan Hathirat M.D.**

*Division of Pediatrics, Charoenkungpracharak Hospital

Department of Pediatrics, *Research Center Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Bangkok 10400

Thai J Hematol Transf Med 1991 ; 1(4) : 411-416

In the replacement therapy for hemophilia A patients who have severe bleeding and required surgery, the factor VIII clotting activity (FVIII : C) should be frequently monitored. The aPTT is routinely performed in most of general hospitals in Thailand, but the assay for FVIII : C is not widely available. It is more difficult and time and budget are also more consumed. The correlation between activated partial thromboplastin time (aPTT) and FVIII : C was studied. The results showed that aPTT would prolonged if FVIII : C was less than 20% of normal activity. aPTT and FVIII : C had a statistical significant correlation by the formulation of $Y = -24.4 (\log x) + 90.24$ (Y represented aPTT report by second and X represented FVIII : C reported by percentage) with $r = -0.66$, $p < 0.00001$. In conclusion, aPTT was a useful alternative guideline to FVIII : C assay for monitoring FVIII : C in hemophiliac patients with bleeding episodes.

*หน่วยกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์, *ศูนย์วิจัย คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี กรุงเทพฯ 10400

โรคฮีโมฟีเลียเป็นโรคเลือดออกง่ายทางพันธุกรรมที่พบบ่อย ผู้ป่วยจะมีอาการเลือดออกง่ายตลอดชีวิต มีอุบัติการณ์ในประเทศไทย เท่ากับ 1 : 13,000¹ โรคฮีโมฟีเลียแบ่งออกเป็น 3 ชนิดคือ โรคฮีโมฟีเลีย เอ บี และ ซี โรคฮีโมฟีเลีย เอ พบได้บ่อยที่สุดคือประมาณร้อยละ 80-85 ของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียทั้งหมด² ผู้ป่วยขาดแฟคเตอร์ VIII clotting activity (FVIII : C) อาการที่พบบ่อยคือ เลือดออกในข้อ กล้ามเนื้อ หากไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้องและทันท่วงทีจะทำให้เกิดภาวะพิการถาวรได้ การตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบว่า venous clotting time (VCT), activated partial thromboplastin time (aPTT) ยาวกว่าปกติ และระดับ FVIII : C ต่ำกว่าปกติ การรักษาคือการให้พลาสมาสด, cryoprecipitate ในระหว่างการให้การรักษาด้วยส่วนประกอบของเลือด จำเป็นต้องวัดระดับ FVIII : C เป็นระยะๆ เพื่อจะได้ให้ส่วนประกอบของเลือดได้ถูกต้อง เนื่องจาก FVIII : C จากส่วนประกอบของเลือดที่เตรียมได้ในประเทศไทยคือพลาสมาสดหรือ cryoprecipitate จะเพิ่มระดับ FVIII : C ได้ไม่สูงมากนัก แม้ว่าในต่างประเทศสามารถผลิต FVIII concentrate ที่มีประสิทธิภาพเพิ่มระดับ FVIII : C ได้ดีมากก็ตาม แต่ก็มีความแพงมาก นอกจากนี้ FVIII : C ที่เข้าไปในร่างกายจะสลายตัวเร็วมีอายุเพียง 8-12 ชั่วโมงเท่านั้น ดังนั้นในการรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีปัญหาเลือดออกแพทย์จำเป็นต้องวัดระดับ FVIII : C เป็นระยะๆ เพื่อการคำนวณการให้ส่วนประกอบของเลือดได้ถูกต้อง

aPTT เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้บ่อยในการวินิจฉัยโรคสำหรับผู้ป่วยที่มาด้วยปัญหาเลือดออกเนื่องจากขาดสารแข็งตัวในเลือด และสามารถทำได้ในโรงพยาบาลทั่วไป ค่าใช้จ่ายไม่แพงเสียเวลาน้อย ไม่ต้องใช้เครื่องมือพิเศษ หรือเจ้าหน้าที่ชำนาญงานพิเศษ แต่การวัดระดับ FVIII : C ทำได้ยากกว่า ใช้เวลานานกว่า เสียค่าใช้จ่ายสูงกว่า และต้องการผู้ชำนาญงานด้านนี้โดยเฉพาะ จึงจำกัดการทำอยู่แต่

ในโรงพยาบาลที่เป็นโรงเรียนแพทย์และโรงพยาบาลใหญ่บางแห่งเท่านั้น แต่การตรวจวัด aPTT ทำได้ในโรงพยาบาลหลายแห่งทั้งในและนอกกรุงเทพฯ ผู้รายงานและคณะจึงได้ทำการศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างค่า aPTT และระดับ FVIII : C เพื่อนำมาประยุกต์ใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ โดยเฉพาะอย่างยิ่งรายที่มีเลือดออกรุนแรง หรือรายที่ต้องการทำการผ่าตัด

วิธีการศึกษา

1. **Subject** ศึกษาเลือดของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีอาการเลือดออก และจำเป็นต้องให้ส่วนประกอบของเลือด 171 รายการ ที่หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ และศูนย์วิจัย คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ตั้งแต่เดือนมกราคม 2524 ถึงเดือนธันวาคม 2529

ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ทุกรายไม่มีแอนติบอดีต่อแฟคเตอร์ VIII

2. วิธีการ

2.1 เจาะเลือดผู้ป่วย 5 มล. ใส่ในหลอดทดลองที่มี 3.8% sodium citrate เป็นสารกันเลือดแข็งในอัตราส่วน 9:1 นำไปปั่นด้วยเครื่องปั่น 3,500 รอบ/นาที และตรวจหาค่า aPTT และ FVIII : C ในเวลาไม่เกิน 4 ชั่วโมง หลังเจาะเลือด

2.2 Activated partial thromboplastin time (aPTT) ใช้วิธี standard method^{3,4} โดยใช้น้ำยา thrombofax ของ Ortho และใช้ kaolin เป็นสารกระตุ้น ค่าปกติของ aPTT อยู่ระหว่าง 35-52 วินาที

2.3 Factor VIII clotting activity (FVIII : C) assay ใช้วิธี one stage technique^{4,5} รายงานผลเป็นเปอร์เซ็นต์เทียบกับ standard plasma โดยถือว่า standard plasma 1 มล. มี FVIII : C 1 unit หรือเท่ากับ 100%

2.4 Standard plasma เตรียมจากผู้บริจาค

เลือด 10 คนที่มีค่า aPTT, PT และ TT ปกติ นำพลาสมามารวมกันแบ่งใส่หลอดทดลองเล็กๆ และ เก็บไว้ที่ตู้แช่แข็ง -60°C.

3. สถิติ
ใช้วิธี linear regression และค่า p น้อยกว่า 0.05 จึงจะถือว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 1 ระดับของ FVIII : C และ aPTT ของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ จำนวน 171 รายการ

	Number of specimens	FVIII : C (%) (mean ± 1 SD)	aPTT (sec) (mean ± 1 SD)
FVIII : C <10%	58	2.17 ± 2.4	89.88 ± 18
FVIII : C 10-20%	15	14.9 ± 3.1	61.57 ± 13.38
FVIII : C 21-30%	18	25.8 ± 3	52.85 ± 8.13
FVIII : C 31-40%	27	37.7 ± 2.4	49.89 ± 6.34
FVIII : C > 40%	53	71 ± 2.7	44.76 ± 5.64

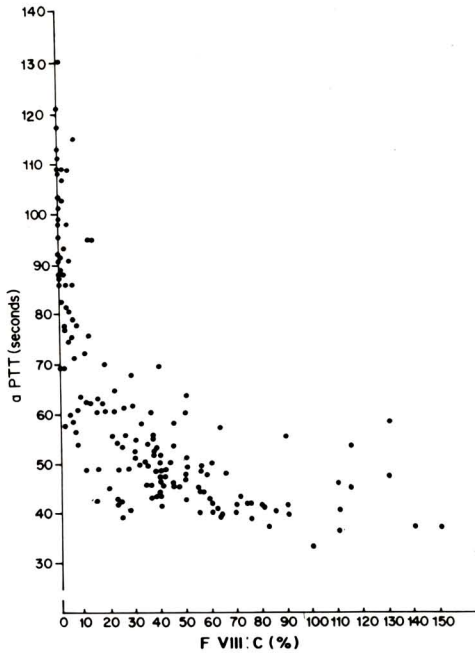
ผลการศึกษา

ระดับ FVIII : C และ aPTT ของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ จำนวน 171 รายการ แสดงในตาราง ที่ 1 ระดับ FVIII : C ต่ำกว่า 10% ระดับ FVIII : C อยู่ระหว่าง 10-20%, 21-30%, 31-40% และมากกว่า 40% จะมีค่า aPTT เฉลี่ยเท่ากับ 89.88 ± 18, 61.57 ± 13.38, 52.85 ± 8.13, 49.89 ± 6.34 และ 44.76 ± 5.64 วินาที (mean ± 1SD) ตามลำดับจากการศึกษาพบว่า

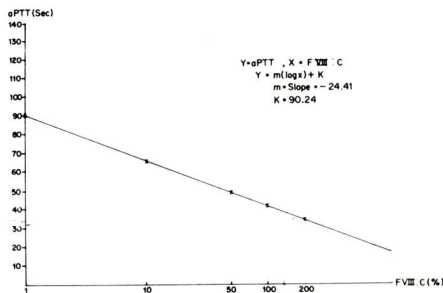
1. ผู้ป่วยที่มีระดับ FVIII : C ต่ำกว่า 10% จะให้ค่า aPTT ยาวกว่าปกติทุกราย
2. ผู้ป่วยที่มีค่า aPTT ยาวกว่า 70 วินาที จะมีระดับ FVIII : C ต่ำกว่า 10% คิดเป็นร้อยละ 94 ของผู้ป่วยทั้งหมด (47 จาก 50 ราย)
3. ผู้ป่วยที่มีระดับ FVIII : C 10-20% จะให้ค่า aPTT ยาวกว่าปกติร้อยละ 73.33 ของผู้ป่วยทั้งหมด (11 จาก 15 ราย) มีผู้ป่วยเพียง 4 รายจาก 15 ราย ที่ให้ค่า aPTT ปกติ คิดเป็นร้อยละ 26.67 ผู้ป่วยมีระดับ FVIII : C เท่ากับ 10%, 15%, 15%, 20%

ตามลำดับ

4. ผู้ป่วยที่มีระดับ FVIII : C 20-30% จะให้ค่า aPTT ยาวกว่าปกติร้อยละ 55.6 ของผู้ป่วยทั้งหมด (10 จาก 18 ราย) และปกติร้อยละ 45.4 (8 จาก 18 ราย)
 5. ผู้ป่วยที่มีระดับ FVIII : C เท่ากับ 30% จะให้ค่า aPTT ปกติ ร้อยละ 93.25 ของผู้ป่วยทั้งหมด (83 จาก 89 ราย) และมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 49.89 ± 6.34 วินาที (mean ± 1SD)
 6. ผู้ป่วยที่มีระดับ FVIII : C ต่ำกว่า 40% จะให้ค่า aPTT ยาวกว่า 60 วินาที ร้อยละ 97.4 ของผู้ป่วยทั้งหมด (68 จาก 70 ราย)
- กล่าวโดยสรุปว่าถ้าผู้ป่วยมีระดับ FVIII : C ต่ำกว่า 10% จะให้ค่า aPTT ยาวกว่าปกติ คือ มากกว่า 70 วินาที และถ้ามีระดับ FVIII : C ระหว่าง 10-20% ส่วนใหญ่จะให้ค่า aPTT ยาวกว่าปกติเช่นกัน แต่ถ้าระดับ FVIII : C ระหว่าง 20-30% ครึ่งหนึ่งให้ค่า aPTT ยาวกว่าปกติ และครึ่งหนึ่งให้ค่า aPTT ปกติ



รูปที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ของระดับ FVIII : C หน่วยเป็นเปอร์เซ็นต์ กับ aPTT หน่วยเป็นวินาที



รูปที่ 2 กราฟเส้นตรงแสดงความสัมพันธ์ของระดับ FVIII : C หน่วยเป็นเปอร์เซ็นต์ กับ aPTT หน่วยเป็นวินาที

จากการศึกษานี้จะเห็นว่า ค่า aPTT จะยาวกว่าปกติถ้ามีระดับ FVIII : C ต่ำกว่า 20% และถ้า FVIII : C อยู่ระหว่าง 20-30% จะให้ค่า aPTT

อยู่ใน gray zone ถ้า FVIII : C มากกว่า 30% ขึ้นไป จะให้ค่า aPTT ปกติเป็นส่วนใหญ่ และได้น้ำค่า aPTT และ FVIII : C มาคำนวณทางสถิติโดยวิธี linear regression พบว่า มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูป 1 และ 2) ดังแสดงในสมการต่อไปนี้ คือ

$$Y = m (\log X) + K$$

$$Y = \text{aPTT หน่วยเป็นวินาที}$$

$$X = \text{FVIII : C หน่วยเป็นเปอร์เซ็นต์}$$

$$m = \text{slope} = -24.4$$

$$K = \text{constant} = 90.24$$

โดยมีค่า $r = -0.66$ และ $p < 0.00001$

วิจารณ์

ในการดูแลผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ในระหว่างการให้ส่วนประกอบของเลือด โดยเฉพาะในรายที่มีเลือดออกรุนแรง รายที่ต้องรับการผ่าตัด หรือถอนฟัน แพทย์จำเป็นต้องวัดระดับ FVIII : C เพื่อช่วยในการคำนวณการให้ส่วนประกอบของเลือดแก่ผู้ป่วยได้อย่างถูกต้อง และมีประสิทธิภาพสูง แต่ห้องปฏิบัติการส่วนใหญ่ไม่สามารถวัดระดับ FVIII : C ได้ เนื่องจากทำได้ยากกว่า ใช้เวลานานกว่า เสียค่าใช้จ่ายสูงกว่า รวมทั้งต้องการผู้ชำนาญงานด้านนี้โดยเฉพาะ ห้องปฏิบัติการในโรงพยาบาลทั่วไปทั้งในและนอกกรุงเทพฯ จะทำได้แค่ coagulogram ซึ่งประกอบด้วย activated partial thromboplastin time, prothrombin time และ thrombin time เท่านั้น

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าสามารถใช้ค่า aPTT มาประยุกต์ใช้แทนการวัดระดับ FVIII : C เป็นเครื่องชี้บอกระดับ FVIII : C โดยทางอ้อม ในการรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีปัญหาเลือดออก เนื่องจากอุบัติเหตุ การถอนฟัน ผ่าตัด หรือกายภาพบำบัดว่าควรจะให้ส่วนประกอบของเลือดชนิดใด จำนวนเท่าไรอย่างน้อยเพียงใด ซึ่งไม่แตกต่างจากการศึกษาอื่นในต่างประเทศ

ค่า aPTT ยังสามารถบอกระดับ FVIII : C โดยประมาณในบางระดับได้ สามารถใช้วินิจฉัย และบอกความรุนแรงของโรคฮีโมฟีเลีย เอ ได้ จากการศึกษาค้นคว้าพบว่าถ้าค่า aPTT มากกว่า 70 วินาที ระดับ FVIII : C จะต่ำกว่า 10% ทุกราย และระดับ FVIII : C ต่ำกว่า 10% เป็นระดับที่ต่ำกว่าระดับ hemostatic ที่จะทำให้เกิดอาการเลือดออกได้ดังนั้น ต้องให้ส่วนประกอบของเลือดแก่ผู้ป่วยที่มีอาการเลือดออก นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่ไม่ทราบระดับ FVIII : C ก็สามารถคำนวณหาระดับ FVIII : C จากค่า aPTT โดยใช้สมการ $Y = -24.4 (\log X) + 90.24$ โดยที่ Y คือ ค่า aPTT ที่มีหน่วยเป็นวินาที และ X คือ ระดับ FVIII : C ที่มีหน่วยเป็นเปอร์เซ็นต์ หรือจะอ่านค่าจากกราฟที่ได้แสดงไว้ในรูปที่ 2 จะสะดวกกว่า และเสียเวลาน้อยกว่ามาก ซึ่งไม่แตกต่างจากรายงานในต่างประเทศ⁶

การศึกษาค้นคว้านี้จะสามารถนำไปประยุกต์ใช้สำหรับโรงพยาบาลทั่วไป ที่สามารถทำ aPTT ได้ โดยมีค่าปกติ aPTT ใกล้เคียงกับการศึกษานี้ คือ 35-52 วินาที ซึ่งจะเป็ประโยชน์ต่อการดูแลผู้ป่วยที่มีปัญหาเลือดออก โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคฮีโมฟีเลีย เอ ซึ่งมีการกระจายอยู่ทั่วประเทศไทย ให้ได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูง จากแพทย์ในโรงพยาบาลทั่วไปที่มีอยู่ในทุกจังหวัดของประเทศไทย เพื่อให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเหล่านี้ดีขึ้น สามารถใช้ชีวิตและทำประโยชน์ให้แก่สังคมได้ใกล้เคียงกับคนปกติ และเพื่อบรรลุมุ่งมั่นขององค์การอนามัยโลก และกระทรวงสาธารณสุขที่จะให้ประชากรมีสุขภาพดีถ้วนหน้า

สรุป

ได้ศึกษาความสัมพันธ์ของ aPTT กับระดับ FVIII : C จากเลือดของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ จำนวน 171 รายการ พบว่า aPTT และ FVIII : C มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในรูปสมการ

$Y = -24.4 (\log x) + 90.24$ โดยที่ค่า Y แทน aPTT หน่วยเป็นวินาที X แทนระดับ FVIII : C หน่วยเป็นเปอร์เซ็นต์ หรือจะอ่านค่า FVIII : C จากกราฟก็ได้ สามารถนำความรู้จากการศึกษานี้ไปประยุกต์ใช้ในโรงพยาบาลทั่วไปที่สามารถทำ aPTT ได้ และมีค่าปกติ aPTT ใกล้เคียงกับการศึกษานี้ คือ 35-52 วินาที ซึ่งจะมประโยชน์ในด้านการให้การวินิจฉัย และบอกความรุนแรงของโรคฮีโมฟีเลีย เอ รวมทั้งใช้ aPTT เป็นเครื่องชี้บอกระดับของ FVIII : C ใช้ในการคำนวณการให้ส่วนประกอบของเลือดแก่ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีปัญหาเลือดออกรุนแรง ที่ได้รับการถอนฟัน ภายภาพบำบัด หรือผ่าตัดได้ถูกต้อง และมีประสิทธิภาพ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ มูลนิธิอาชวาศ-ศิริวัฒน์ ที่ให้ทุนสนับสนุน คุณวีระศักดิ์ ศาสนกุล คุณวันเพ็ญ พันธางกูร เจ้าหน้าที่หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ ช่วยในการดูแลผู้ป่วย คุณสมพร สุขเสวบัณฑิต นักสถิติ ศูนย์วิจัย ช่วยคำนวณสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา, ผกายมาศ บดินทะ-ดิษ, พงษ์จันทร์ หัตถิรัตน์ และคณะ. การศึกษาอุบัติการณ์ของโรคเลือดออกง่ายพันธุกรรมในประชากรไทย. วชิรเวชสาร 1980; 24: 183-90.
2. ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา, พงษ์จันทร์ หัตถิรัตน์, พิมล เขียวศิลป์. ความผิดปกติในการทำให้เลือดหยุดออก. ใน: โลหิตวิทยาในเด็ก โครงการตำรา-ศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราช มหาวิทยาลัยมหิดล. กรุงเทพฯ 2521: 78-98.
3. Proctor RR, Rapaport SI The partial thromboplastin time with kaolin. A simple

- screening test for first stage plasma clotting factor deficiencies. *Am J Clin Pathol* 1961 ; 36 : 212-9.
4. สุคนธ์ วิสุทธิพันธ์, พรศรี ดันตินิกิติ. The activated thromboplastin time และ One stage factor VIII assay. ใน: การแข็งตัวของเลือดและการละลายลิ่มเลือด. โครงการตำราศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ ๒๕๒๕ : 114-5, 117-20.
 5. Hardisty RM and Macpherson JC. A one-stage factor VIII (antihæmophilic globulin) assay and its use on venous blood and capillary plasma. *Thromb Diath Haem* 1962 ; 7 : 215-28.
 6. Koepke JA, Durham, Chairman, "Partial thromboplastin time test proposed performance guidelines". *Thromb Haemost* 1986 ; 55 : 143-4.