

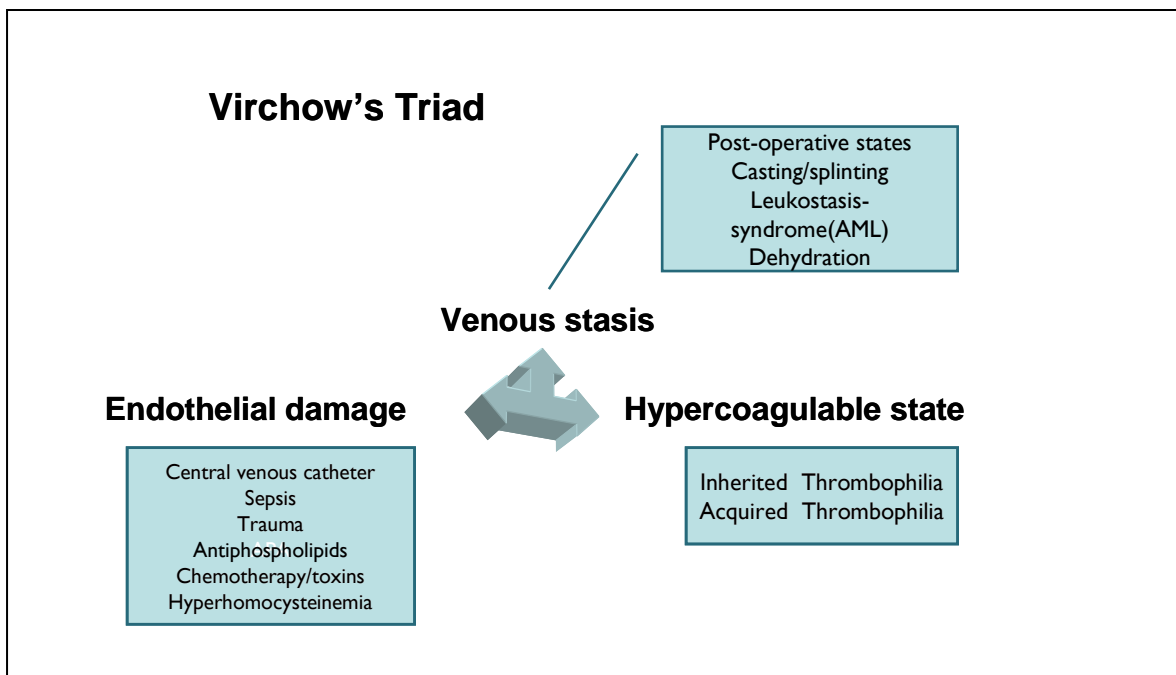
# Updated in Pediatric Thrombophilia

คารินทร์ โชตติกุล

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเด็ก เป็นภาวะที่พบได้บ่อยขึ้นในปัจจุบัน เนื่องจากมีการพัฒนาการในการดูแลผู้ป่วยระยะวิกฤตที่คืบหน้าและการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการที่แม่นยำและรวดเร็วขึ้น สาเหตุของภาวะลิ่มเลือดอุดตัน เกิดจากความผิดปกติของผนังหลอดเลือด (Endothelial damage) เช่น การใส่สายสวนทางหลอดเลือด การติดเชื้อในกระแสเลือด การให้ยาเคมีบำบัด หรือภาวะ antiphospholipids ระบบไหลเวียนเลือดดำในร่างกายผิดปกติ (Venous stasis) เช่น การใส่ฝีกเป็นเวลานาน ภาวะที่มีเม็ดเลือดขาวสูงมาก หรือภาวะการนำน้ำ และภาวะเลือดแข็งตัวเร็วกว่าปกติ (Hypercoagulable state) ที่เกิดจากสาเหตุทางพันธุกรรม (inherited thrombophilia) และเกิดจากสาเหตุภายหลัง (acquired thrombophilia)

รูปภาพที่ 1 สาเหตุของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเด็ก



ช่วงอายุที่พบภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้บ่อย 2 ช่วงอายุ คือ เด็กแรกเกิด และ วัยรุ่น เด็กแรกเกิดจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะนี้สูงที่สุด อุบัติการณ์ประมาณ 0.51 ต่อเด็กแรกเกิด 10,000 คน เนื่องจากระดับของสารต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น antithrombin (AT), protein C และ protein S ที่ต่ำ และระบบการละลายลิ่มเลือด (Fibrinolytic activity) ที่ทำงานได้ยังไม่สมบูรณ์ เนื่องจากระดับของ Plasminogen ในเลือดต่ำกว่าในผู้ใหญ่ และ ขนาดของเส้นเลือดเล็ก รวมทั้งระดับของฮีมาโตคริตในเลือดสูง ช่วงวัยรุ่นจะพบบ่อย เนื่องจากมีหลายภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันได้ง่ายขึ้น เช่น การสูบบุหรี่ การตั้งครรภ์ การมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น หรือภาวะอ้วน และการรับประทานยาคุมกำเนิด<sup>(1)</sup>

ปัจจัยที่ส่งเสริมทำให้เกิดภาวะปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะนี้ ส่วนใหญ่ ร้อยละ 90-95 เกิดจากโรค หรือ ภาวะที่เกิดขึ้นภายหลังที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน<sup>(2)</sup>

### ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่เป็นภายหลัง (Acquired risk factors)

**Central venous catheters** การใส่สายสวนเข้าในหลอดเลือดดำเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเด็ก โดยพบว่าเป็นสาเหตุของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในเด็กแรกเกิดถึงร้อยละ 90 และมากกว่าร้อยละ 60 ในเด็กโต ส่วนในผู้ใหญ่พบเพียงร้อยละ 2 เด็กที่เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่เป็นมาทั้งร่างกาย มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนในภายหลังรวมทั้งภาวะ post-thrombotic syndrome ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่พบในเด็กแรกเกิดมักพบที่ส่วนบนของร่างกาย (upper venous system) ถ้ามีลิ่มเลือดแพร่กระจายไปที่หัวใจ หรือหลอดเลือดดำใหญ่ (superior vena cava) จะทำให้มีหน้าและคอบวม ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง การใส่สายสวนเข้าทางหลอดเลือดดำที่สายสะดือ (umbilical venous catheters) มีความสัมพันธ์กับการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำใหญ่ในช่องท้อง (inferior vena cava) และหลอดเลือดดำที่ตับ (portal vein) โดยพบความสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ใส่สายสวน โดยโอกาสเกิดลิ่มเลือดอุดตันจะเพิ่มขึ้นตามระยะเวลาที่ใส่สายสวนนาน

### Antiphospholipid antibodies แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ

(1) Lupus anticoagulant ซึ่งทำให้มี prolonged phospholipids-dependent clotting assays เช่น aPTT จะยาวขึ้น

(2) Anticardiolipin antibodies กลไกของการเกิด antiphospholipid antibodies และภาวะลิ่มเลือดอุดตันยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากการที่สาร phospholipids ไปทำลายเยื่อผนังหลอดเลือด (endothelium) กระตุ้นให้เกิดการสร้างสารต้าน (antibodies) ซึ่งมักเป็นชนิด IgG ต่อมาเกิดการกระตุ้นเกร็ดเลือด (platelets activation) รวมทั้งมีการยับยั้งการทำงานของสารต้านการแข็งตัวของเลือด คือ protein C และ AT ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตัน พบว่าภาวะนี้มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในเด็ก แต่ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ

**Autoimmune disease** ผู้ป่วยโรคแพ้ภูมิตนเอง (Autoimmune disease) เช่น inflammatory bowel disease และ Bechet's disease มีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันสูงขึ้น โดยไม่ทราบกลไกการเกิดที่แน่นอน ในผู้ป่วยโรค systemic lupus erythematosus (SLE) เชื่อว่าเกิดจากการขาดสารต้านการแข็งตัวของเลือด คือ tissue factor pathway inhibitor (TFPI)

**Malignancy** โรคมะเร็งและการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเด็ก ยาเคมีบำบัดที่มีผลให้เกิดภาวะนี้ เช่น L-asparaginase ซึ่งเป็นยาที่ใช้รักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว (acute lymphoblastic leukemia) โดยมีผลทำให้ AT-III ลดลงทำให้มีการสร้าง thrombin เพิ่มขึ้น นอกจากนี้หากพบว่าผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งที่มี inherited prothrombotic disorders ร่วมกับการใส่สายสวนทางหลอดเลือดดำ และผู้ป่วยต้องนอนนานๆ ส่งผลให้มีโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันเพิ่มขึ้น

**Nephrotic syndrome** ผู้ป่วยโรคนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ผู้ป่วยเด็กพบความเสี่ยงต่ำกว่าในผู้ใหญ่คือพบเพียงร้อยละ 28 ของผู้ป่วย ตำแหน่งที่เกิดลิ่มเลือดอุดตันที่พบบ่อย ได้แก่ หลอดเลือดดำที่ไต (renal veins) แต่อาจเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงได้ ส่วนใหญ่มักเกิดเร็วภายใน 3 เดือนหลังการวินิจฉัยโรคนี้ สาเหตุเกิดจากมีการเพิ่มขึ้นของ coagulation protein เช่น fibrinogen และ factor VIII และมีการเสียสารต้านการแข็งตัวของเลือดทางไต โดยเฉพาะอย่างยิ่ง AT ร่วมกับการลดลงของ factor XII ปัจจัยอื่นที่ส่งเสริมภาวะนี้ ได้แก่ ภาวะเลือดหนืด (hyperviscosity) หรือ การรักษาด้วยยาขับปัสสาวะ และภาวะขาดน้ำ

**Oral contraceptives/pregnancy** การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดที่มีส่วนประกอบของเอสโตรเจนทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันสูงขึ้น 4 เท่า โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความผิดปกติอื่นที่ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันได้ง่าย พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ factor V Leiden mutation และ Prothrombin 20210A mutation จะมีความเสี่ยงสูงกว่าปกติถึง 35 เท่า และ 16 เท่า ตามลำดับ ความเสี่ยงของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันกับการตั้งครรภ์สูงขึ้น 5 เท่า สาเหตุเกิดจากขณะตั้งครรภ์ ระดับของ von Willebrand factor, factor V, factor VIII และ fibrinogen เพิ่มขึ้น ระดับของ protein S ลดลง มีการยับยั้งขบวนการสลายลิ่มเลือดโดยมีระดับของ plasminogen activator inhibitor ลดลง ส่วนใหญ่มักเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำที่อยู่ลึก (deep vein thrombosis) และมักเกิดที่ขา และมีโอกาสเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่เส้นเลือดในปอดได้ (pulmonary embolism)

**Infection** การติดเชื้อบางชนิดเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน เช่น การติดเชื้อ varicella zoster ทั่วโลกเกิดจากมีการสร้างสารต้านต่อ protein S (antiprotein S antibodies) ทำให้ร่างกายขาด protein S ชั่วคราว อาจเกิดภาวะที่มีการแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือดทั่วร่างกาย (disseminated intravascular coagulation และ purpura fulminans) นอกจากนี้ การติดเชื้อเอชไอวี (human immunodeficiency virus) ทำให้เกิด antiphospholipid antibodies ที่ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันได้

ตารางที่ 1 โรค หรือ ภาวะที่เกิดขึ้นภายหลังที่ทำให้มีความผิดปกติทางด้าน thrombophilia<sup>(3)</sup>

<b>Acute thrombosis</b>
Low protein S
Low protein C
Low antithrombin
<b>Infection</b>
Antiphospholipid antibodies
<b>Inflammation</b>
Elevated factor VIII
Low free protein S
Elevated Lp(a)
<b>Nephrotic syndrome</b>
Low protein C
Low protein S
Elevated Lp(a)
<b>Complex congenital heart disease (single ventricle)</b>
Low protein S
Low protein C
Low antithrombin
<b>Asparaginase (acute lymphoblastic leukemia)</b>
Low antithrombin
<b>Liver disease</b>
Low protein S
Low protein C
Low antithrombin
<b>Warfarin therapy</b>
Low protein S
Low protein C
<b>Heparin therapy</b>
Low antithrombin
<b>Nutritional deficiency</b>
Elevated homocysteine
<b>Pregnancy</b>
Low protein S

ส่วนน้อย ร้อยละ 5-10 เกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรมที่เป็นมาแต่กำเนิด ควรคิดถึงภาวะนี้ในเด็กที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หาสาเหตุที่เป็นปัจจัยเสี่ยงไม่พบ หรือมีประวัติการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในครอบครัว มีการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่เป็นซ้ำในตำแหน่งที่ไม่ปกติ มีประวัติการแท้งหรือตายคลอดในครอบครัว สาเหตุของ inherited prothrombotic disorders ทั่วโลกส่วนใหญ่เกิดจาก mutation ของ factor V gene (factor V Leiden mutation) หรือ prothrombin gene (prothrombin 20210A) สาเหตุอื่น ได้แก่ การขาดสารต้านการแข็งตัวของเลือด คือ antithrombin, protein C และ protein S ภาวะที่มี homocysteine สูง (hyperhomocysteinemia) และ dysfibrinogenemia โดยความเสี่ยงจะสูงขึ้น หากพบว่ามีหลายปัจจัยเสี่ยงร่วมกัน ความผิดปกติอื่นที่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการ

เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน แต่น้อยกว่าภาวะที่กล่าวไปข้างต้น ได้แก่ ความผิดปกติของ plasminogen และ การขาด heparin cofactor-2, การเพิ่มขึ้นของ lipoprotein (a) และ factor VIII

**Factor V Leiden mutation** เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เป็นสาเหตุของภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ที่พบบ่อยที่สุดในคนผิวขาว กลไกการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน เกิดจาก factor V มีภาวะดื้อต่อการยับยั้งการทำงานโดย protein C (activated protein C resistance) แต่ภาวะนี้พบได้น้อยในคนแอฟริกันและเอเชีย พบภาวะลิ่มเลือดอุดตันสูงกว่าคนปกติ 5-10 เท่า ใน heterozygous factor V leiden mutation และเพิ่มสูงขึ้นเป็น 50- 80 เท่า ใน homozygous factor V leiden mutation เกิดได้ทั้งในหลอดเลือดแดงและดำ

**Prothrombin 20210A mutation** เป็นความผิดปกติที่พบเป็นอันดับ 2 รองจาก factor V Leiden mutation พบได้ร้อยละ 2-3 ในคนผิวขาว เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน prothrombin ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันประมาณ 3 เท่า โดยกลไกเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ prothrombin ทำให้เกิด thrombin เพิ่มขึ้น มีการเกิดลิ่มเลือดเพิ่มขึ้น เนื่องจากความผิดปกตินี้ทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ไม่รุนแรง จึงมักแสดงอาการในวัยผู้ใหญ่ (อายุ 20-30 ปี) มากกว่าในเด็ก

**Antithrombin (AT) deficiency** เป็นภาวะที่ร่างกายขาดสารต้านการแข็งตัวของเลือด AT เป็น glycoprotein serine protease inhibitor สร้างจากตับ และเป็น vitamin K-dependent protein ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ thrombin, factor Xa, IXa และ XIa อุบัติการณ์พบประมาณร้อยละ 0.2-0.5 ภาวะ homozygous deficiency อาจทำให้ทารกเสียชีวิตตั้งแต่ในครรภ์ หรือมีภาวะลิ่มเลือดอุดตันรุนแรงทั่วร่างกายตั้งแต่แรกคลอด ที่เรียกว่า neonatal purpura fulminans ภาวะ heterozygous deficiency มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันสูงกว่าเด็กปกติ 10 เท่า ภาวะที่ร่างกายขาด antithrombin แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ

-Type I AT deficiency เป็นความผิดปกติทางปริมาณ (Quantitative defect) เกิดจากการลดลงของการสร้างและมีการทำงานที่ลดลงของ AT

-Type II AT deficiency เป็นความผิดปกติในการทำงานของ AT (Qualitative defect) โดยที่ปริมาณปกติ

**Protein C deficiency** protein C เป็น vitamin K-dependent plasma glycoprotein และเป็นสารต้านการแข็งตัวของเลือด ภาวะปกติ protein C จะอยู่ในรูปของ inactivated form (inactivated plasma zymogen) และถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูป activated protein C โดย thrombomodulin ที่สร้างจาก endothelium และ activated protein C ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ factor Va และ factor VIIIa โดยมี protein S เป็น co-factor ภาวะที่ร่างกายขาด protein C มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant และแบ่งเป็น 2 ชนิด คือ

-Type I Protein C deficiency (classic type) เป็นความผิดปกติที่การสร้าง protein C ลดลง และการทำงานลดลง (Quantitative defect)

-Type II Protein C deficiency เป็นความผิดปกติในการทำงานของ protein C (Qualitative defect) โดยที่ปริมาณ protein C antigen ปกติ เป็นภาวะที่พบได้น้อยกว่า

อุบัติการณ์ของการเกิด heterozygous protein C deficiency พบได้ร้อยละ 0.2 homozygous หรือ compound heterozygous protein c deficiency จะมีอาการรุนแรง มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันรุนแรงทั่วร่างกายตั้งแต่แรกคลอด (neonatal purpura fulminans) โดยจะเกิดลิ่มเลือดอุดตันทั้งในหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดง และมีอัตราการเป็นซ้ำสูง

**Protein S deficiency** protein S เป็น vitamin K-dependent natural anticoagulant เช่นเดียวกับ protein C มี 2 รูปแบบ คือประมาณร้อยละ 40 อยู่ในรูปอิสระ (free active form) และร้อยละ 60 เป็น inactive bound form ซึ่งจับกับ C4b binding protein หน้าที่ของ protein S คือเป็น co-factor ของ activated protein C ในการยับยั้งการทำงานของ factor Va และ factor VIIIa ภาวะที่ร่างกายขาด protein S มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant และแบ่งเป็น 2 ชนิด คือ

- Type I Protein S deficiency เป็นความผิดปกติทางปริมาณของ protein S (Quantitative defect)

- Type II Protein S deficiency เป็นความผิดปกติในการทำงานของ protein S (Qualitative defect)

อาการแสดงของ Heterozygous protein S deficiency ไม่สามารถแยกได้จาก protein C deficiency พบภาวะลิ่มเลือดอุดตันทั้งในหลอดเลือดดำและแดง พบมากในช่วงเด็กโต หรือผู้ใหญ่ ส่วน homozygous หรือ compound heterozygous protein S deficiency จะมีอาการรุนแรง มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันรุนแรงทั่วร่างกายตั้งแต่แรกคลอด (neonatal purpura fulminans)

**Hyperhomocysteinemia** เกิดจากการขาด enzyme cystathionine B-synthase หรือ polymorphism ของยีน MTHFR (methylene tetrahydrofolate reductase) ซึ่ง MTHFR เป็น enzyme ที่เปลี่ยน homocysteine เป็น methionine การขาด enzyme ทั้ง 2 ตัวนี้ เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะ hyperhomocysteinemia ความผิดปกติดังกล่าวก่อให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงและโรคหลอดเลือดสมองในเด็ก นอกจากนั้น ระดับของ homocysteine จะเพิ่มสูงขึ้นในภาวะที่ร่างกายขาด folate, วิตามินบี 6 และบี 12 ด้วย

**Lipoprotein (a)** ระดับของ lipoprotein (a) ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดแข็ง (atherosclerotic disease) โดย lipoprotein (a) มีหน้าที่ยับยั้งขบวนการละลายลิ่มเลือด โดยการแข่งกับ plasminogen ที่จับกับ fibrin การที่ระดับของ lipoprotein (a) สูง จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเด็ก

**Factor VIII** พบว่าร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันมีระดับของ factor VIII ที่สูงกว่าปกติ (มากกว่า 1,500 IU/L) โดยพบว่าระดับของ factor VIII ที่สูงกว่า 1,500 IU/L จะมีโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันสูงกว่าระดับ factor VIII ต่ำกว่า 1,000 IU/L ประมาณ 6 เท่า และมีโอกาสเป็นซ้ำสูง แต่ยังไม่ทราบกลไกแน่ชัดที่ทำให้ระดับของ factor VIII เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

**Dysfibrinogenemia** เป็นภาวะที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ที่พบได้น้อย โดยพบว่ามี การจับที่ผิดปกติระหว่าง thrombin และ fibrin ก่อให้เกิดความผิดปกติของการเปลี่ยน fibrinogen เป็น fibrin ส่วนภาวะลิ่มเลือดอุดตันพบได้เพียงร้อยละ 20 ของผู้ป่วยโรคนี้ ภาวะ homozygous dysfibrinogenemia เป็นภาวะที่พบได้น้อยมาก ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองในเด็ก หรือ มีการอุดตันของเส้นเลือดในท้อง และการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลังการผ่าตัด เช่น factor V Leiden mutation, prothrombin 20210A mutation หรือ ภาวะที่ร่างกายสร้างสารต้านการแข็งตัวของเลือดได้น้อยกว่าปกติ (protein C, protein S หรือ antithrombin deficiency) หรือ ภาวะที่มี homocysteine สูง (hyperhomocysteinemia) และ dysfibrinogenemia ความผิดปกติอื่นที่พบว่ามีเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน แต่น้อยกว่าภาวะที่กล่าวไปข้างต้น ได้แก่ ความผิดปกติของ plasminogen และ การขาด heparin cofactor-2 การเพิ่มขึ้นของ lipoprotein (a) และ factor VIII<sup>(1)</sup> เนื่องจากขบวนการแข็งตัวของเลือดในเด็กยังพัฒนาไม่สมบูรณ์ ดังนั้นการแปลผลทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับ Inherited thrombophilia จำเป็นต้องอาศัยค่าปกติในแต่ละช่วงอายุของเด็กไทยในการแปลผล แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ค่าปกติของ Inherited thrombophilia ในเด็กไทยแต่ละช่วงอายุ เปรียบเทียบกับผู้ใหญ่<sup>(4)</sup>

Test	Children				Adults (n = 30)
	Ages < 1 yr (n = 18)	Ages 1-5 yr (n = 30)	Ages 6-10 yr (n = 38)	Ages 11-16 yr (n = 41)	
<b>Protein C Activity (%)</b>					
Mean	75.6**	101.6*	103.9*	118.2	120.7
Range	(31.4-119.8)	(65.2-138.0)	(61.3-146.5)	(77-159.4)	(75.3-166.1)
<b>Protein C Antigen (%)</b>					
Mean	63.0*	81.8	82	89.1	90.7
Range	(28.4-97.6)	(53.2-110.4)	(53.2-110.8)	(63.3-114.9)	(56.1-125.3)
<b>Total Protein S (%)</b>					
Mean	93.9*	113.7	113.3	115.2	115.3
Range	(50.1-137.7)	(69.5-157.9)	(58.7-167.9)	(70.6-159.8)	(67.9-162.7)
<b>Free Protein S (%)</b>					
Mean	94.1	97.5	95.9	107.6	110.4
Range	(58.1-130.1)	(46.3-148.7)	(47.9-143.9)	(66.6-148.6)	(53.4-167.4)
<b>Antithrombin (%)</b>					
Mean	94.6*	108.5	105.1	104.2	103.8
Range	(75.2-114.0)	(87.3-129.7)	(89.3-120.9)	(85.6-122.8)	(82.2-125.4)
<b>Homocysteine(μmol/L)</b>					
Mean	5.6**	5.8**	6.1**	8.5*	9.9
Range	(1.8-9.4)	(2.8-8.8)	(3.1-9.1)	(3.5-13.5)	(4.9-14.9)

\*\* p < 0.001 and \* p < 0.05 compared with adults by analysis of variance test with additional Dunnett-test

จากผลการศึกษาที่หาความสัมพันธ์ระหว่าง ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เป็นมาแต่กำเนิด (Inherited thrombophilia) กับการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเด็ก ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ Systematic review and Meta-Analysis โดย Dr. Young และ คณะ<sup>(5)</sup> ในปี พศ 2551พบว่า เด็กที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เป็นมาแต่กำเนิดจะมีโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันเป็นครั้งแรก (first venous thromboembolism) เพิ่มขึ้นตั้งแต่ 2.63 ถึง 8.89 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มเด็กปกติ แสดงรายละเอียดในตารางที่ 3



ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เป็นมาแต่กำเนิด (Inherited thrombophilia) กับการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเด็กเป็นครั้งแรก (first venous thromboembolism)

Genetic Traits	Patients/Controls	OR (95%CI)
Protein C deficiency	1079/1979	7.75 (4.48-13.38) <0.0001
Protein S deficiency	1075/1979	5.77(3.07-10.85) < 0.0001
Antithrombin deficiency	1072/1979	8.73(3.12-24.42) < 0.0001
Factor V Leiden	1430/2623	3.56 (2.57-4.93) < 0.0001
Prothrombin 20210	916/1673	2.63 (1.61-4.29) <0.001
Lipoprotein(a)	589/1441	4.50 (3.19-6.35) < 0.001
≥2 genetic traits	965/1625	8.89 (3.43-23.06) <0.0001

**การตรวจทางห้องปฏิบัติการด้านความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เป็นมาแต่กำเนิดสำหรับภาวะลิ่มเลือดอุดตัน**

ควรตรวจหาสาเหตุทางพันธุกรรมที่เป็นมาแต่กำเนิดของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในกรณีต่อไปนี้<sup>(6)</sup>

- มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันโดยไม่มีปัจจัยส่งเสริม หรือ โรคอื่นๆในเด็ก
- ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่เป็นซ้ำ
- ลิ่มเลือดอุดตันในตำแหน่งที่ไม่ปกติ
- มีลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 30 ปี
- มีประวัติลิ่มเลือดอุดตันในครอบครัว
- มีประวัติแท้งซ้ำ (recurrent abortion)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการทางพันธุกรรมที่เป็นมาแต่กำเนิด (Inherited thrombophilias) แบ่งเป็น 2 ระดับ<sup>(3)</sup> คือ

**ระดับที่ 1** เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานสำหรับผู้ป่วยดังกล่าวข้างต้น ได้แก่

- Antithrombin III
- Protein C activity
- Free and total protein S Ag

- Factor V Leiden and/or functional activated protein C resistance assay
- Prothrombin gene mutation
- MTHFR T677T and/or homocysteine level
- Lipoprotein (a)
- Lupus anticoagulant
- Anticardiolipin Ab
- Factor VIII

ระดับที่ 2 เป็นการตรวจเพิ่มเติมในกรณีที่ผลการตรวจในระดับที่ 1 อยู่ในเกณฑ์ปกติ และสำหรับผู้ป่วยที่เป็นซ้ำ หรือมีประวัติลิ่มเลือดอุดตันในครอบครัว

- Factor IX, XI
- Dysfibrinogenemia evaluation: fibrinogen activity & antigen, thrombin time, FDP

#### **การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ (New Antiticoagulant therapy) ในเด็ก<sup>(7)</sup>**

ในปัจจุบัน ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่นิยมใช้รักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเด็กมี 3 ชนิด ได้แก่ Heparin มี 2 รูปแบบ ได้แก่ Unfractionate Heparin (UFH) และ Low molecular weight heparin (LMWH) และ ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน เช่น warfarin ซึ่งยาดังกล่าวมีข้อจำกัดบางอย่างในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเด็ก ดังนี้

UFH เป็นสาร acidic glycosaminoglycan ทำหน้าที่ต้านการแข็งตัวของเลือดโดยการเร่งการทำงานของ AT-III และมีความแตกต่างด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ในแต่ละบุคคล ทำให้ยากที่จะคาดการณ์ผลการตอบสนองของยา ข้อจำกัดของการออกฤทธิ์ยานี้ในเด็กเล็ก เนื่องจากเด็กที่อายุน้อยกว่า 6 เดือน จะมีระดับของ AT-III ต่ำเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ นอกจากนี้ยังพบว่าระดับของ AT-III ในช่วงเด็กอายุ 6 เดือน จะมีการเปลี่ยนแปลงอยู่เสมอโดยมีระดับเพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว ก่อให้เกิดปัญหาในการปรับยาให้อยู่ในระดับรักษา (therapeutic level) ได้ยาก

LMWH ทำหน้าที่เร่งการทำงานของ AT-III ทำให้ยับยั้ง factor Xa มีข้อดีเหนือกว่า UFH เนื่องจากทราบเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่แน่นอน ทำให้ไม่ต้องตรวจเลือดบ่อย แต่มีข้อจำกัดในเด็ก คือ การบริหารยาต้องฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละ 2 ครั้ง และเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 6 เดือน มีระดับของ AT-III ต่ำ การตอบสนองยาได้ผลไม่ดี

Warfarin ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ vitamin-K epoxide reductase และ vitamin-K reductase มีผลต่อปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่เป็น vitamin K dependent คือ factor II, factor VII, factor IX และ factor X และปัจจัยต้านการแข็งตัวของเลือดที่เป็น vitamin K dependent natural anticoagulant คือ protein C, protein S และ protein Z ควรระวังการให้ยากลุ่มนี้กับเด็กทารกที่อายุน้อยกว่า 1 เดือน เนื่องจากเด็กกลุ่มนี้มี vitamin k ในร่างกายน้อย จึงมีความเสี่ยง

ต่อการเกิดเลือดออกสูง และมีข้อจำกัดในการใช้ในเด็กเนื่องจากรูปแบบยาเป็นเม็ด หากให้โดยการละลายน้ำทำให้ผลของยาได้ปริมาณไม่เท่ากันในแต่ละครั้ง ซึ่งทำให้การบริหารยาในเด็กเล็กทำได้ยาก นอกจากนี้ในเด็กบางครั้งจำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะทำให้มีผลกระทบต่อ metabolism ของยา นี้ ดังนั้นจึงมีการพัฒนาตัวใหม่ซึ่งมีข้อดีเหนือกว่ายาเดิมที่ใช้ในปัจจุบัน ได้แก่

1. Short-acting anticoagulants ได้แก่ direct thrombin inhibitors (DTI) เช่น Bivalirudin, Argatroban
2. Long-acting anticoagulants ได้แก่ selective anti-factor Xa inhibitor เช่น Fondaparinux (ดังแสดงในตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 Pharmacologic properties of new anticoagulants<sup>(7)</sup>

Medication	Metabolism	Half-life	Dosing	Monitoring
Argatroban	100% liver	45 min	0.75 µg/kg/min	1.5 x 3 baseline PTT
Bivalirudin	75% proteolysis 25% renal	25 min	0.125 mg/kg bolus 0.125 mg/kg/hr	1.5-2.5 x baseline PTT
Fondaparinux	100% renal	18 hrs	0.1 mg/kg once daily	0.5-1 mg/L 4 hours post-dose

Direct thrombin inhibitor (DTI) มีข้อดีเหนือกว่า Heparin<sup>(7)</sup> คือ

1. DTI มีหน้าที่จับและยับยั้ง thrombin โดยตรง ซึ่งไม่มีปัญหาในเด็กเล็กที่มีระดับ AT-III ต่ำ
2. DTI ไม่จับกับ plasma protein เหมือนใน heparin ส่งผลให้การพยากรณ์ระดับการรักษาให้อยู่ใน therapeutic level ได้ดีกว่า
3. ภาวะเลือดออกเกิดน้อยกว่า เมื่อเทียบขนาดของ anticoagulant effect ที่เท่ากัน
4. DTI ไม่ก่อให้เกิดภาวะ heparin induced thrombocytopenia (HIT)
5. DTI ยับยั้งทั้งในส่วนของ (lot-bound และ circulating thrombin) แต่ heparin จะยับยั้งเฉพาะส่วนของ circulating thrombin ส่งผลให้ DTI มีประสิทธิภาพในการยับยั้ง thrombin ได้ดีกว่า

ผลการศึกษาแบบ Pilot study ของยา Bivalirudin<sup>(8)</sup> ในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันทางหลอดเลือดดำและแดงในเด็กอายุน้อยกว่า 6 เดือน จำนวน 16 ราย พบว่า 3/16 ราย คิดเป็นร้อยละ 37.5 มีการสลایลิ่มเลือดได้หมดภายใน 48-72 ชั่วโมง และ 3/16 ราย คิดเป็นร้อยละ 37.5 มีการสลایลิ่มเลือดได้บางส่วน และมีการศึกษาในเรื่องของความปลอดภัยของยาพบเพียง 2/16 คิดเป็นร้อยละ 12.5 ปัสสาวะเป็นเลือด และหลังจากลดระดับยาลงอาการดังกล่าวหายไป และอีกการศึกษาที่ใช่ยา Argatroban<sup>(9)</sup> ในเด็กที่เกิดภาวะ HIT หรือไม่สามารถใช้ยา heparin ได้ จำนวน 18

ราย อายุตั้งแต่แรกเกิดจนถึง 16 ปี โดยเด็กทั้งหมดนี้รักษาอยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤต พบว่า 2/18 คิดเป็นร้อยละ 11.1 เกิดภาวะ thrombotic events ในขณะที่ใช้ Argatroban ในการรักษาภาวะ HIT แต่โดยทั่วไป ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่มีภาวะ HIT จะเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้เองถ้าไม่ได้รับการรักษา ซึ่งไม่ได้เกิดจากผลข้างเคียงของยา และทางด้านความปลอดภัยของยา พบ 2/18 คิดเป็นร้อยละ 11.1 เกิดภาวะเลือดออกจนเสียชีวิต

Selective anti-factor Xa inhibitor มีข้อดีเหนือกว่า LMWH<sup>(7,10)</sup> คือ

1. มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาว สามารถบริหารยาวันละครั้ง
2. ยาตัวนี้ไม่จับโดยตรงกับเซลล์ ไม่ก่อให้เกิดภาวะ HIT และอัตราการเกิดภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) ลดลงเมื่อเทียบกับ LMWH

แต่มีข้อจำกัดของยาตัวนี้คือ ไม่มีสารต้านฤทธิ์ (antidote) ของยาตัวนี้ และขณะนี้กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาการใช้ยา Fondaparinux ในเด็กกลุ่มใหญ่เพื่อหาขนาดที่เหมาะสม

## เอกสารอ้างอิง

1. Hoppe C, Matsunaga A. Pediatric thrombosis. *Pediatr Clin North Am* 2002;49(6):1257-83.
2. Andrew M, David M, Adam M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994;83(5):1251-57.
3. Raffini L. Thrombophilia in children: Who to Test, How, When, and Why? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:228-35.
4. Sosothikul D, Kittikalayawong Y, Seksarn P, et al. Age-related reference values of ADAMTS-13, TFPI, homocysteine and natural anticoagulants (Abstract). Poster presentation at American society of Pediatric hematology/oncology annual meeting 2007.
5. Young G, Albisetti M, Bonduel M, et al. Impact of Inherited Thrombophilia on Venous Thromboembolism in Children. *Circulation* 2008;118:1373-82.
6. พัชรนภา จงอัจฉริยกุล, อัจจิมา อิศสระ, คารินทร์ ซอโสตถิกุล. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเด็กแรกเกิด. *วารสารกุมารเวชศาสตร์* 2549;45:153-161.
7. Young G. New Anticoagulants in Children. *Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:245-50.
8. Young G, Tarantino MD, Wohrly J, et al. Pilot dose-finding and safety of bivalirudin in infants < 6 months of age with thrombosis. *J Thromb Hemost* 2007;5:1654-59.
9. Young G, Boshkov L, Prospective study of direct thrombin inhibition with argatroban in pediatric patients requiring non heparin anticoagulation (abstract). *Blood* 2007;110.
10. Mason AR, McBurney PG, Fuller MP, et al. Successful use of fondaparinux as an alternative anticoagulant in a 2 month old infant. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1985-7.