

บทความพิเศษ

แนวโน้มของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำลึกในประเทศไทย

สุคนธ์ วิสุทธิพันธ์

สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

เป็นที่ทราบกันทั่วไปว่า deep vein thrombosis (DVT) เป็นปัญหาสำคัญของชาวผิวขาว (Caucasian) และ venous thromboembolism (VTE) เป็นสาเหตุการตายที่สำคัญมากของคนกลุ่มนี้ในสหรัฐอเมริกา ประมาณว่ามีผู้ป่วยเป็น deep vein thrombosis ถึงปีละ 600,000 คน และถึงแก่กรรมจาก pulmonary embolism อาจสูงถึงปีละ 200,000 คน¹⁻³ นอกจากนี้เป็นปัญหาสำคัญหลังการผ่าตัดด้วย กล่าวคือหลังการผ่าตัด general surgery การตรวจ phlebography อาจพบ DVT สูงถึง 30% และในกลุ่มการผ่าตัดกระดูก อาจพบถึง 40-50% หรือสูงกว่า และผู้ป่วยที่เกิด DVT หลังการผ่าตัดเหล่านี้จะเกิด pulmonary embolism ได้ ซึ่งพบว่า 1-2% จะเป็น fatal pulmonary embolism เป็นที่น่าสนใจเป็นอย่างยิ่งที่ภาวะ DVT รวมทั้ง VTE โดยเฉพาะ pulmonary embolism (PE) รวมทั้ง DVT หลังการผ่าตัดต่างๆ พบเป็นปัญหาน้อยมากในชาวเอเชีย แอฟริกา (Negro) รวมทั้งชนพื้นเมืองชาวออสเตรเลีย อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่น่าสนใจคือ การศึกษา VTE จาก autopsy ในคนอายุเกิน 40 ปีขึ้นไป ในชาวแอฟริกัน นิโกรที่อุแกนดา พบ 2% ในขณะที่ชาวเมืองเซนต์หลุยส์ สหรัฐอเมริกา พบ VTE ในอเมริกันนิโกรถึง 22% เกือบเท่ากับคนผิวขาว ซึ่งพบ 24% จึงเห็นได้ว่าเชื้อชาติ (eth-

nic factor) อาจไม่เป็นปัจจัยหลักในการกำหนดความชุกของโรคต่างๆ เสมอไป สภาพแวดล้อมมีอิทธิพลทำให้เกิดการเปลี่ยนได้ ในปัจจุบันเป็นยุคโลกาภิวัตน์ โลกของเราแคบลง ข้อมูลข่าวสารกระจายไปได้อย่างทั่วถึง เกิดการเลียนแบบวิธีการ ความเป็นอยู่ต่างๆ แม้แต่วัฒนธรรม ประเพณี ตามประเทศที่ทั่วไปยอมรับว่าเจริญหรือศิวิไลซ์คือประเทศในทวีปยุโรปและสหรัฐอเมริกา ซึ่งอาจเกิดผลเสียได้ หากการเลียนแบบไม่ได้พิจารณาถึงผลกระทบสำหรับประเทศไทยเรา ทุกคนต้องยอมรับว่าพวกเรามักเลียนแบบหรือทำตามผู้อื่นได้ค่อนข้างง่ายและรวดเร็ว จะเห็นได้ว่าสภาพความเป็นอยู่อาหารการกินในปัจจุบันได้เปลี่ยนแปลงไปตามซีกโลกตะวันตกมากขึ้น อุบัติการณ์การเกิดโรคบางโรค เช่น HIV ได้แพร่มาถึงประเทศไทยรวดเร็วมาก ฉะนั้นอุบัติการณ์การเกิดโรคอื่นๆ รวมทั้ง DVT ซึ่งพบน้อยในคนไทย มีโอกาสเพิ่มขึ้นได้ และโดยเฉพาะปัญหาการเกิด DVT หลังการผ่าตัด การคลอด จึงสมควรได้มีมุมมอง ข้อคิดในด้านนี้ บทความนี้จะได้ทบทวนภาวะ DVT ในบางด้านของระบาดวิทยา อุบัติการณ์และความชุกที่พบในคนไทย เพื่อให้พบพวกเราได้ ข้อมูลไปคิดพิจารณาว่าแนวโน้มของ DVT ในคนไทยต่อไปในอนาคตจะเป็นอย่างไร

Deep vein thrombosis¹⁻³

ภาวะ DVT คือพยาธิสภาพที่เกิดมีลิ่มเลือด (thrombus) อุดตันในหลอดเลือดดำชั้นลึกของร่างกาย เช่นเดียวกับเกิดการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง DVT

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 15 ธันวาคม 2541 และให้ตีพิมพ์เมื่อ 20 ธันวาคม 2541
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ศ.พญ.สุคนธ์ วิสุทธิพันธ์ สาขาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล แขวงพารณก เขต บางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700

สามารถเกิดได้ในคนปกติ (spontaneous occurrence) ทั้งชาย หญิง หรือแม้แต่ในเด็ก หรือเกิดร่วมกับการเป็นโรคหรือการเกิดพยาธิสภาพบางประการต่อร่างกาย หรือการเปลี่ยนแปลงของร่างกาย รวมทั้งการใช้ยาบางประเภท ได้แก่ การเป็นมะเร็งชนิดต่างๆ หัวใจล้มเหลว เป็นอัมพาต หลังการผ่าตัด การตั้งครรภ์ การคลอด คนอ้วน (obesity) การใช้ยากลุ่ม estrogen การเกิดอุบัติเหตุ โรคเบาหวาน รวมทั้งการสูบบุหรี่ ดื่มสุรา เป็นต้น DVT ที่เกิดขึ้นนี้ นอกจากจะทำให้เกิดพยาธิสภาพเฉพาะที่ คือ บวมและปวดมากแล้ว ลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นสามารถหลุดไหลไปตามกระแสเลือด (venous thromboembolism) ไปทำให้เกิดพยาธิสภาพในส่วนอื่นของร่างกายโดยเฉพาะที่ปอด (pulmonary embolism) ซึ่งบ่อยครั้งทำให้เกิดพยาธิสภาพรุนแรงถึงแก่ชีวิต และบางครั้งเป็นพยาธิสภาพที่ทำให้เกิดการเสียชีวิตอย่างกะทันหัน (death without warning) ได้ จึงจัดเป็นปัญหาฉุกเฉินที่แพทย์ทั่วไปต้องรู้ และสามารถบริหารจัดการรักษาผู้ป่วยได้อย่างทันที่ และมีประสิทธิภาพ สำหรับตรงตำแหน่งที่เกิด DVT นั้น จะเกิดปัญหาบวมและปวด แม้ไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้องก็จะค่อยๆ หายไปเองได้ แต่หลายปีต่อมาจะเกิดภาวะแทรกซ้อนของ DVT คือ chronic venous insufficiency syndrome ขึ้นสร้างความลำบากยุ่งยากเป็นระยะต่อไป

การเกิด thrombosis^{4,5} :

Thrombus เป็นสภาวะการเกิดลิ่มเลือดที่เป็นพยาธิสภาพร่างกาย

- **ในหลอดเลือดแดง (artery):** การเกิดลิ่มเลือดเริ่มจากการเกิดพยาธิสภาพชั้น endothelium ลอกหลุด ขึ้น subintimal collagen ลัมผัสกับกระแสเลือด เกร็ดเลือดจึงมาเกาะติด (adhesion) ที่ตำแหน่งดังกล่าวแล้วเกิดการรวมกลุ่มระหว่างเกร็ดเลือด (aggregation) เกิด "white thrombus" ขึ้นตามมาด้วยการเกิด fibrin และมีเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวรวมเข้าไปในลิ่มเลือด

- **ในหลอดเลือดดำ (vein):** การเกิดลิ่มเลือด ซึ่ง

มักเริ่มเกิดที่ valve pocket ของหลอดเลือดดำ การขยายขนาดของลิ่มเลือดจะไปในทิศทางของการไหลของเลือด เช่นเดียวกับลิ่มเลือดในหลอดเลือดแดง thrombus ในหลอดเลือดดำ เกิดได้ในหลอดเลือดดำทั่วไปรวมทั้งซีกขวาของหัวใจ แต่เกิดบ่อยในส่วนขาตั้งแต่ iliac veins ไปถึง calf veins

การศึกษา venous thrombi จำนวน 50 thrombi ที่เกิดใหม่ใน femoral veins พบว่าลิ่มเลือดนั้นๆ เกิดบน intact endothelial layer และจุดเริ่มต้นของ thrombus ไม่พบเกร็ดเลือดหรือพบจำนวนน้อยมาก ส่วนเริ่มของ thrombus จะประกอบด้วยเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวแทรกอยู่ในสายของ fibrin คือ "red thrombus" บ่งชี้ว่าเกร็ดเลือดมีบทบาทน้อยในการเริ่มต้นของการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำ ต่างจากในหลอดเลือดแดง

การเกิด venous thrombosis : การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดนั้นยังยึดถือตาม hypothesis ของ Virchow "Virchow Triad" ซึ่งได้บันทึกไว้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1862 (หนังสือบางเล่มเป็น ค.ศ. 1860 หรือ 1856) ปัจจัยนำสำคัญ (predisposing factors) ในการเกิด thrombosis คือ Virchow Triad นั้น ประกอบด้วย

1. Vessel injury

2. Blood stasis

3. Hypercoagulability of the blood

ในปัจจุบันความรู้เกี่ยวกับหลอดเลือด และ coagulability ของเลือด ได้เพิ่มขึ้นมากมาย ทำให้เกิดความเข้าใจในกลไกการเกิดลิ่มเลือดมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม จุดเริ่มของการเกิดลิ่มเลือดว่าเริ่มต้นขึ้นอย่างไรนั้น ก็ยังไม่มีการอธิบายที่ชัดเจน กล่าวคือกลุ่มผู้ป่วย inherited thrombophilia เช่นขาด clotting inhibitors ตัวใดตัวหนึ่งก็มิได้เกิด DVT ทุกราย และบุคคลนั้นที่เกิดเป็น DVT แม้บางรายมีแนวโน้มจะเกิดซ้ำ แต่บางคนก็เกิดเพียงครั้งเดียว เป็นต้น

- **หลอดเลือด (vessel wall)^{6,7} :** ปัจจุบันจากการ

ศึกษาต่างๆ ได้ทราบว่า พังชั้นต่างๆ ของหลอดเลือดมีบทบาทสำคัญมากในการไหลเวียนของเลือดและกลไกการห้ามเลือดของร่างกาย (hemostatic mechanism) และโดยเฉพาะชั้น endothelial layer พบว่า สามารถสังเคราะห์สารชนิดต่างๆ ซึ่งมีฤทธิ์ทั้งห้ามการเกิดลิ่มเลือดละลายลิ่มเลือด ช่วยในการเกิดลิ่มเลือด และทำให้หลอดเลือดขยายตัวและหดตัวด้วย ดังสรุปไว้ใน ตารางที่ 1

และสารเหล่านี้ไม่เพียงแต่จะมีบทบาทใน hemostatic mechanism ของร่างกายเท่านั้น ยังมีฤทธิ์ในด้านอื่นๆ คือ inflammation immune response รวมทั้งมีบทบาทในการเกิดพยาธิสภาพหลายประการของร่างกายด้วย เช่น nitric oxide (NO) ซึ่งมีบทบาทสำคัญเกี่ยวข้องกับ pulmonary hypertension atherosclerosis เป็นต้น อย่างไรก็ตามสารที่มีฤทธิ์แตกต่างกันจาก endo-

ตารางที่ 1 สารที่สร้างจาก endothelial cell

สารจาก endothelial cells	Functions
1. Nitric oxide (NO) or Endothelial derived relaxing factor (EDRE) Prostacyclin (PGI ₂) Endothelin-1 Endothelial derived growth factor (EDGR)	Vasodilatation Vasodilatation Inhibit platelet aggregation Vasodilatation Smooth muscle cells proliferation
2. vWF (von Willebrand factor) Factor III (tissue factor) Factor V Platelet activating factor (PAF) Thrombospondin Fibronectin Plasminogen activator inhibitor (PAI)	Platelet adhesion binding F VIII Extrinsic coagulation Binding with factor Xa Platelet aggregation Platelet interaction Adhesive protein - platelet Inhibit fibrinolysis
3. Heparan sulfate Protein S Tissue plasminogen activator (t-PA) Thrombomodulin	as heparin Cofactor to protein C-inhibitor Plasmin generation - clot lysis Binding to thrombin-activates protein C
4. Interleukin-1, 6, 8 Low molecular weight cytokine Colony stimulating factors : G-CSF GM-CSF,M-CSF Tumor necrosis factor (TNF) lymphotoxin Others	 To cells and vascular wall

1: to vascular wall 2: Promoted clot formation 3: Delayed clot formation

thelial cell เหล่านี้ได้ถูกหลั่งออกมาพร้อมกันอย่างพอเหมาะยั้ง ทำให้เลือดคงความเป็นของเหลวอยู่ในระบบไหลเวียนของเรา จึงมีคนกล่าวไว้ว่าการทำงานของ endothelial cell นั้นเสมือนเป็นวงดนตรี “endothelial cells orchestration” มีความแตกต่างของเครื่องดนตรี แต่เมื่อร่วมเล่นไปพร้อมกันไพเราะน่าฟัง

บทบาทของหลอดเลือดต่อการเกิด venous thrombi ดังได้กล่าวแล้วข้างต้น การศึกษา thrombi ที่เกิดใหม่ๆ พบว่าเกิดบน endothelial layer ที่ปกติ ซึ่ง endothelial layer ที่ intact นั้นเกร็ดเลือดจะไม่เกาะติด อย่างไรก็ตามพบว่าบริเวณ venous valve cusps มีออกซิเจนมาเลี้ยงน้อย ออกซิเจนส่วนใหญ่ได้จากกระแสเลือด ฉะนั้นจึงมีผู้ให้ความเห็นว่า การเกิด hypoxic injury อาจทำให้หลอดเลือดดำบริเวณนั้นสูญเสีย non-thrombogenicity ได้ โดยไม่พบ anatomical damage แต่เป็นผลทำให้เกิด thrombus ขึ้น

● **Coagulability ของเลือด** : Virchow's triad ข้อนี้ในปัจจุบันมีข้อมูลกว้างขวางเพิ่มขึ้นมาก ได้เข้าใจว่าโรคหรือภาวะต่างๆ เช่น การตั้งครรภ์ การผ่าตัด solid cancers, autoimmune diseases, estrogen, etc ซึ่งสามารถส่งเสริมให้เกิด DVT นั้น พบมีการเปลี่ยนแปลงในเลือด สามารถตรวจสอบได้ว่าเกิด “hypercoagulable* stage” คือพบหลักฐานการกระตุ้นปัจจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดลิ่มเลือด โดยการวัดสารที่เป็น maker ของการกระตุ้นดังกล่าวนี้ได้ชัดเจนกว่าแต่ก่อน ได้แก่ D-dimer, fibrinopeptide A, platelet factor 4, prothrombin fragment 1+2 และ activated protein C เป็นต้น ซึ่งแต่เดิมการวัด คือวัดปริมาณปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่เพิ่มขึ้น หรือวัด half-life ของปัจจัยนั้นๆ ฉะนั้นความรู้นี้อาจนำมาซึ่งการวินิจฉัยที่เร็วขึ้น และ

การรักษาป้องกัน DVT และ VTE ที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น

นอกจากนี้ในกลุ่มผู้ป่วย DVT ที่เกิดเป็น spontaneous และกลุ่มที่ปัจจุบันเรียกว่า “thrombophilia”^{8,9} ซึ่งหมายถึง สภาวะที่มีแนวโน้มจะเกิด recurrent VTE ปัจจุบันก็สามารถอธิบายได้อีกระดับหนึ่งคือ พบว่าผู้ป่วยเหล่านี้มักเกิด DVT ในขณะอายุน้อยและจะพบความผิดปกติของ physiologic anticoagulant ในผู้ป่วย ได้แก่ พบมีภาวะพร่อง antithrombin III, protein C, protein S รวมทั้ง factor V Leiden

กลุ่มนี้อาจได้ประวัติในครอบครัว เพราะสืบทอดได้ทางพันธุกรรม “inherited thrombophilia” การตรวจเลือดของคนกลุ่มนี้ได้ผลการตรวจบ่งชี้ว่ามีการกระตุ้น coagulation process คือพบ fragemnt 1+2, fibrinopeptide A สูงกว่าคนปกติ อย่างไรก็ตาม พบว่าเพียง 50% ของคนเหล่านี้ เกิด thrombotic events นอกจากนี้ภาวะ thrombophilia อาจเกิดจากความผิดปกติอื่นๆ อีก ได้แก่ การมีปริมาณ plasminogen น้อยกว่าปกติ หรือมี molecule ที่ผิดปกติหรือพบร่วมกับ endothelial cell หลัง tissue-plasminogen activator (t-PA) น้อยไปหรือหลัง plasminogen activator inhibitor-1 เพิ่มขึ้น หรือร่วมกับ hyperhomocysteinemia นอกจากนี้ภาวะ acquired anticoagulant ซึ่งเป็นที่สนใจกันในปัจจุบันอย่างกว้างขวาง คือ lupus anticoagulant หรือกลุ่ม “antiphospholipid syndrome”¹⁰ ก็เป็นผลให้เกิดภาวะ thrombophilia

อย่างไรก็ตามการพบภาวะ hypercoagulability ก็ดี ภาวะ thrombophilia ก็ดี สามารถอธิบายการเกิด DVT ได้ส่วนหนึ่งเท่านั้น ต้องมีปัจจัยอื่นที่จะเป็นส่วนร่วมส่งเสริมให้คนเหล่านี้เกิด DVT ซึ่งต้องติดตามผลการศึกษาค้นคว้าต่อไป

พบว่า DVT นั้น เกิดได้ในหลอดเลือดดำชั้นลึกได้ทั่วร่างกาย แต่พบบ่อยในหลอดเลือดดำที่ขา ซึ่งบางรายงานให้ความชุกสูงถึง 98% ต่างกับ DVT ของหลอดเลือดดำ

*Hypercoagulability: being defined biochemically as an imbalance in coagulation cascade due to the pathological activation of the corresponding enzymes, with no clinical sign of thrombosis

ที่แขนพบน้อยเพียง 1-2%¹¹ ความแตกต่างนี้ มีการตรวจพบที่สนใจ คือพบว่าหลอดเลือดดำที่แขนมี t-PA activity สูงกว่าที่ขาถึง 3 เท่า น่าจะเป็นปัจจัยช่วยป้องกันที่สำคัญทำให้เกิด DVT ของแขนน้อยลง แต่ในปัจจุบัน DVT ที่แขนจะพบมากขึ้น เนื่องจากการทำหัตถการต่างๆ อาจเรียก catheter-related DVT

● **Blood stasis:** มีผลทำให้เกิด venous thrombosis และ VTE นั้นเป็นที่ทราบกันทั่วไป พบได้ในผู้ป่วย หัวใจล้มเหลว เป็นอัมพาต และ bed-ridden อื่นๆ การไหลเวียนของเลือดช้าลง มีผู้อธิบายว่า ภาวะ stasis ทำให้เลือดที่ไหลวนอยู่บริเวณ valve cusps ของหลอดเลือดดำได้สัมผัสระหว่างกันนานที่จะมีผลให้เกิดการเกาะรวมกลุ่มของเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกร็ดเลือดโดยเฉพาะเม็ดเลือดขาวเมื่อเกิด stasis จะพบเม็ดเลือดขาวเกาะที่ผนังของหลอดเลือด ในขณะเดียวกันปัจจัยการแข็งตัวของเลือด บางปัจจัยก็อาจถูกกระตุ้นในกระแสเลือด เช่น factor Xa และ thrombin เหล่านี้ปกติจะถูกกำจัดโดย RE-cells ยักรวมอยู่ในบริเวณนั้น ทั้ง ADP ถูกหลั่งจากเม็ดเลือดต่างๆ ดังกล่าว inhibitors ต่างๆ เข้าร่วมในบริเวณดังกล่าวได้น้อยลง เหล่านี้ปกติจะถูกกำจัดโดย RE-cells ยักรวมอยู่ในบริเวณนั้น ทั้ง ADP ถูกหลั่งจากเม็ดเลือดต่างๆ ดังกล่าว inhibitors ต่างๆ เข้าร่วมในบริเวณดังกล่าวได้น้อยลง เหล่านี้น่าจะช่วยส่งเสริมให้เกิด thrombosis

การเกิด venous thromboembolism :

VTE ส่วนใหญ่เกิดจาก DVT ของขาเป็นสำคัญ การศึกษาพบว่า 50% ของ DVT ที่ขาจะเกิด PE ได้แต่บางรายไม่มีการ สำหรับ VTE จาก DVT ของแขนซึ่งพบน้อย และเป็นเหตุของ PE น้อยด้วย พบว่าขนาดของ emboli นั้นขึ้นอยู่กับขนาดของหลอดเลือดดำที่เกิด DVT เคยมีผู้รายงานขนาดของ emboli ที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางถึง 2.5 ซม. และยาวถึง 50 ซม. emboli ขนาดใหญ่เหล่านี้มักจะไปติดที่ bifurcation ของหลอดเลือด โดยเฉพาะที่ bifurcation of pulmonary artery เป็น

สาเหตุสำคัญของการเกิด sudden death ได้

การศึกษาทางพยาธิสภาพของ thromboembolus⁵ ที่เกิดใหม่ๆ จะพบเห็น fibrin เป็นเส้นแทรกด้วยกลุ่มเม็ดเลือดแดง เกร็ดเลือด บ่งชี้ว่าเป็น thrombus ที่เกิดตอนเริ่มแรก ก่อน embolus ที่หลุดมานั้นกว่าจะ organized ติดกับหลอดเลือดจะใช้เวลาหลายวัน ซึ่งการพบเช่นนี้บ่งชี้ว่า embolus ที่พบนี้ไม่ทำให้ผู้ป่วยถึงแก่กรรม

Multiple emboli จะเป็นปรากฏการณ์ที่เกิดได้บ่อย เป็น emboli ขนาดเล็กๆ เชื่อว่าเกิดในหลอดเลือดดำขนาดเล็ก เช่นที่ช่อง deep collection veins ของต้นขา periprostatic และ paraovarian plexuses เป็นต้น หรือ เป็นเศษของ thrombus จากหลอดเลือดดำใหญ่ที่แตกหลุดไประหว่างการเกิด process ของ canalization โดย thrombus จะถูกสลายไปบางส่วนจาก fibrinolytic activity ของหลอดเลือด หรือเป็น thromboembolus ขนาดใหญ่ แต่ไปแตกเป็นชิ้นเล็กเมื่อผ่านหัวใจในผู้ป่วยโรคตีบทางราย

พยาธิสภาพของเนื้องอกจากภาวะ VTE⁵ พบว่า VTE ทั่วไปซึ่งมีขนาดเล็กๆ มักไม่ทำให้เกิดพยาธิสภาพถาวร เพราะเลือดยังไหลแทรกผ่านระหว่าง embolus กับผนังของหลอดเลือดไปสู่เนื้องอกเพียง 10-15% ที่จะเกิด necrosis ของเนื้องอกเนื่องจาก embolus ไปอุดกั้นเลือดมาเลี้ยงเนื้องอกไม่ได้ พบว่าในระยะแรกเริ่มตรงตำแหน่งที่เกิด embolus จะเกิดมีเลือดออก (hemorrhage) ในเนื้องอกเป็นรูป conical หรือ wedge-shape ขยายไปถึง pleura เนื่องจากมีเลือดคั่งมากอย่างรวดเร็วใน bronchial artery หากไม่เกิด tissue necrosis คือมีเลือดไปเลี้ยงเนื้องอกได้บ้างเลือดที่ออกจะสลายไปโดยเร็ว เหลือเพียงเซลล์ macrophage ที่มี hemosiderin laden อยู่ใน alveoli และ embolus นั้นๆ ก็จะถูกจำกัดสลายไปค่อนข้างเร็ว ในเวลาเพียงไม่กี่วัน แต่ถ้า embolus ทำให้เกิดการอุดตัน เลือดไหลผ่านไม่ได้เนื่องจาก embolus ขนาดใหญ่หรือเกิด thrombus เพิ่มขึ้นใน 1-2 วัน เนื้องอกที่เกิด infarction จะแข็งแยกจาก

เนื้อปอดตีรอบๆ ได้อย่างชัดเจน พบมี process ของ inflammation เกิดขึ้น พบ polymorph เข้ามามากมาย เกิด fibrosis สูญเสียสภาพเนื้อปอดที่ดีไปอย่างถาวร

DVT: racial และ geographic variability^{1,12}

อัตราการเกิด DVT และ VTE : เป็นที่ทราบและยอมรับกันทั่วไปว่า ภาวะ DVT ที่เกิดในผู้ป่วยทั่วไป หรือ เกิดหลังการผ่าตัดนั้นพบบ่อยและเป็นปัญหาสำคัญของ คนผิวขาว และภาวะ PE นั้นถือว่าเป็นสาเหตุการตายเป็น อันดับแรกๆ เหล่านี้จะแตกต่างจากชนชาติ ชาวเอเชีย แอฟริกา รวมทั้งชนพื้นเมืองประเทศออสเตรเลีย ซึ่งเชื่อว่าพบ DVT น้อย และ PE ไม่ใช่สาเหตุการตายที่พบบ่อย อย่างไรก็ตาม การจะเปรียบเทียบอุบัติการณ์ของ DVT และ VTE เพื่อให้เห็นความแตกต่างระหว่างชนชาติต่างๆ ดังกล่าวนั้น พบว่าข้อมูลค่อนข้างจำกัดมาก ข้อมูลส่วนมาก จะเป็นการรวบรวมผู้ป่วยจากแต่ละสถาบัน หากผู้รายงาน สนใจอาจได้จำนวนมากขึ้น เป็นต้น นอกจากนี้ ภาวะ DVT และ VTE โดยเฉพาะ PE นั้น มีความจำกัดในการ วินิจฉัยให้ถูกต้อง บางรายงานประมาณว่า 75% ของ ผู้ป่วยที่มีอาการสงสัย DVT หรือ PE ไม่ได้เป็นจริง และ ภาวะ DVT นั้นบางครั้งผู้ป่วยอาจไม่ได้มารับการรักษา เพราะโรคทุเลาเองได้ ทำให้ยากสำหรับบางประเทศที่จะ ทราบอุบัติการณ์ที่แท้จริง ข้อมูลในด้านอุบัติการณ์ใน ประชากรที่แท้จริงของภาวะ DVT และ PE ทั่วไปค่อนข้างจำกัด และมักจะเป็นการรวบรวมโดยอาศัยอาการ ทางคลินิกเป็นหลัก ซึ่งอาจไม่ตรง ทัวไปจะอ้างอิงการ รายงานจากสหรัฐอเมริกาเป็นหลัก ซึ่งได้จากการศึกษา รวบรวมผู้ป่วย แล้วคำนวณขยายเป็นอุบัติการณ์ของโรค ได้อุบัติการณ์ในประชากร คือเกิด PE ครั้งแรก 170,000 คนต่อปี และเกิด PE ซ้ำ 90,000 คนต่อปี และอุบัติการณ์ในประชากรของ DVT ที่วินิจฉัยได้ทางคลินิกถึง 250,000 คนต่อปี สำหรับในอิสตัสมีอุบัติการณ์ของ DVT 48 ใน 100,000 คนต่อปี

Pulmonary embolism จากการศึกษา autopsy :

พบมีรายงานไม่น้อยแต่มีความจำกัดถึงความน่าเชื่อถือ

ถือพอควร เพราะข้อมูลขึ้นกับอัตราการทำ autopsy ของ สถาบันนั้นๆ อายุของผู้ป่วยความสมบูรณ์ครบถ้วนของ การตรวจ ในสหรัฐอเมริกา มีรายงานถึง PE เป็นสาเหตุ ตายโดยตรงหรือเป็นปัจจัยสำคัญ 140,000-200,000 คน ต่อปี จาก autopsy พบ PE ในปริมาณที่มีความสำคัญ 7.4-15.2% ต่อปี แต่ถ้าเป็นรายงานจากแต่ละสถาบันพบ PE สูงถึง 24% การศึกษา autopsy จากประเทศทาง ยุโรป อังกฤษ มีรายงานสาเหตุการตายจาก PE ใน ประชากรเพิ่มขึ้นจากเดิม 15-19 คนต่อล้านในปี 1841-1845 เป็น 94 คนต่อล้านในปี 1966 ส่วนการตรวจ autopsy จากอังกฤษ 8-10% ในปี 1963 จากเมือง Prague เชคโกสโลวาเกีย พบ 14% จากเมือง Yalta รัฐ Crimea รัสเซียพบ 2% เท่าๆ กับจากอิตาลี ซึ่งมี รายงานเมื่อเร็วนี้พบ 316 รายจาก 11,000 รายหรือ 2.9%¹³ ที่น่าสนใจคือจากเมือง Malmö¹⁴ สวีเดน ซึ่งมี อัตราการทำ autopsy สูงถึง 90% ระหว่างปี 1951-1980 พบ PE 1,274 รายจาก 5,477 ราย (23.6%) และ การศึกษาเพิ่มเติมในปี 1987 พบ PE 260 ราย (26.3%) ไม่แตกต่างกัน แต่ไม่มีรายงานต่อประชากรทั้งหมด สำหรับจากออสเตรเลีย มีรายงานอัตราจาก PE 6.8-9.2 ต่อแสนคน เท่าๆ กับจากประเทศอังกฤษ

สำหรับรายงานการพบ PE ในชนชาติอื่นๆ¹ จากการ ศึกษา autopsy มีดังนี้คือ จากอูแกนดา แอฟริกา พบ 2% ประเทศทางเอเชีย คือญี่ปุ่น ฮองกง สิงคโปร์ (คน จีนและอินเดีย) พบ 0.8% 1.89% และ 0.08% ตาม ลำดับ สำหรับประเทศไทยมีรายงานจาก รพ.ศิริราช¹⁵ และ รพ.รามธิบดี¹⁶ พบ 0.41% และ 0.24% ตามลำดับ สำหรับการตรวจพบที่บ่งชี้ว่า PE เป็นสาเหตุการตายโดยตรงนั้นพบจากฮองกง สิงคโปร์ และ รพ.รามธิบดี พบ 0.87% 0.049% และ 0.081% ตามลำดับ ตามข้อมูลดังกล่าวนี้เห็นว่าในกลุ่มชาวเอเชียอาจรวมแอฟริกา อาจยอมรับได้ว่า PE พบน้อยและไม่ใช่อุบัติการณ์ที่สำคัญเช่น ที่พบในคนผิวดำ อย่างไรก็ตามรายงานจากฮองกงให้ ความเห็นว่า อัตราการพบ PE สูงกว่าแต่ก่อนอาจเป็น

ปัญหาสำคัญของคนจีนในฮ่องกงต่อไปข้างหน้า เพราะสภาพความเป็นอยู่ของคนฮ่องกงเปลี่ยนแปลงไปมาก

Post-operative DVT พบในคนผิขาวมากกว่าชนชาติอื่นๆ :

การศึกษาการเกิด DVT หลังการผ่าตัด จะเป็นข้อมูลที่สามารถนำมาเปรียบเทียบกันได้มากกว่าข้อมูลในด้านอื่นๆ ดังสรุปในตารางที่ 2 เป็นผลการศึกษาในผู้ใหญ่ ในเด็กพบมีปัญหาน้อยจะได้กล่าวถึงต่อไป พบว่า postoperative DVT ที่มีรายงานในคนผิขาวนั้น ส่วนมากเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด general surgery คือการผ่าตัดช่องท้อง pelvic cavity และทาง orthopedic โดยเฉพาะผ่าตัด hip joint ซึ่งพบอัตราการเกิด DVT สูงถึงเกิน 50% ของผู้เข้ารับการผ่าตัด การผ่าตัดอื่นๆ ไม่พบรายงานการศึกษาหาอุบัติการณ์เกิด DVT โดยเฉพาะการผ่าตัด open heart surgery จากการ review ผู้ป่วยจำนวน 10,638 คนที่รับการผ่าตัด ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกที่ต้องให้การรักษาด้วย heparin โดยพบ DVT 77 ราย (0.7%) ซึ่งเกิด PE 41 ราย คือผู้ป่วยแสดงอาการของ DVT 52 ราย อีก 25 ราย แสดงอาการเฉพาะ PE ซึ่งถึงแก่กรรม 6 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้รับยา heparin อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่เกิด postoperative DVT โดยทั่วไปถูกประเมินว่า ประมาณ 50% จะเกิด PE และพบว่าเกิดมาจาก DVT บริเวณขา และ pelvic cavity เป็นสำคัญ จากแขนอาจเกิดได้บ้าง ที่มีความสำคัญมากคือ 1-2% ของผู้ป่วยจะเป็น "fatal PE" ฉะนั้นในต่างประเทศเหล่านั้น จึงให้ยา anticoagulant แก่ผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดเพื่อป้องกัน PE

สำหรับประเทศทางแถบเอเชียรวมทั้งประเทศไทย พบอัตราการเกิด DVT หลังการผ่าตัดได้ไม่น้อย แม้จะไม่สูงเท่ากลุ่มคนผิขาว แม้ผู้ป่วยยังน้อยรายที่แสดงอาการของภาวะ DVT โดยส่วนใหญ่จะยังไม่มีการแสดงของ DVT ก็ตาม แต่สำหรับเราซึ่งเป็นแพทย์ จำเป็นต้องตระหนักว่าได้เกิด DVT ในผู้ป่วยจำนวนหนึ่งแล้ว ฉะนั้นอันตรายจากการเกิด PE มีแนวโน้มจะเกิดได้ เป็น

เรื่องที่ควรเอาใจใส่ศึกษาวิเคราะห์กันต่อไป เพื่อความปลอดภัยต่อผู้ป่วย สำหรับอัตราการเกิด postoperative DVT ในคนนิโกรนั้นน่าสนใจที่ Sudan มีอัตราเท่าๆ กับในเอเชีย แต่จากเมือง Capetown พบ Capetown coloured และ Bantu รวมทั้งชาว Indian ที่นั่นพบภาวะ DVT สูงและเท่าๆ ที่พบในคนผิขาวที่เมืองนั้น (ตารางที่ 2)

สำหรับในเด็ก¹⁷ การเกิด post-operative DVT และ PE ไม่เคยปรากฏจากรายงาน ก่อนปี 1969 ถ้าพบจะรวมกับการใส่ catheter เข้าหลอดเลือด อย่างไรก็ตามระยะหลังมีรายงานว่าพบ DVT ได้บ้าง รายงานจาก Liverpool การผ่าตัดแก้ไข scoliosis และตามด้วยการทำ halo-femoral traction ในผู้ป่วยเด็ก 54 ราย เป็นหญิง 38 ราย ชาย 16 ราย อายุ 5.5 ถึง 16.5 ปี พบ DVT หลังการผ่าตัด 2 ราย (3.7%) เป็นเด็กหญิงทั้งสองราย อายุ 14 และ 16 ปี ประเทศทางแถบเอเชีย แอฟริกายังไม่พบรายงาน **DVT และ VTE ร่วมกับการตั้งครรภ์และการคลอด¹⁸ :**

มีรายงานว่าอัตราเสี่ยงต่อการเกิด DVT และ PE ในหญิงตั้งครรภ์และหลังคลอดที่ไม่ได้รับยา contraceptive pill สูงกว่าหญิงไม่ตั้งครรภ์ ถึง 5.5 เท่า คือพบ 5.9 ต่อ 1,000 รายในหญิงตั้งครรภ์ รายงานในชาว Finnish พบ VTE 10.7 ต่อ 1,000 ราย หลังการคลอดปกติและพบ 22.1 ต่อ 1,000 รายที่คลอดโดย caesarean section สำหรับอัตราตายจาก PE มีรายงานว่าพบ 1-2 ต่อ 100,000 ราย

อย่างไรก็ตามข้อมูลในด้าน DVT ร่วมกับการตั้งครรภ์จากประเทศอื่นๆ มีความจำกัด อาจเป็นไปได้ว่าในปัจจุบันยังไม่เป็นปัญหาหรือเกิดเพียงประปราย มีรายงานการวิเคราะห์ในหญิงไทยพบน้อยมาก เมื่อเปรียบเทียบกับรายงานจาก Mayo Clinic ซึ่งจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป

DVT และ VTE ในคนไทย :

เป็นที่ทราบกันมานานแล้วว่า ภาวะ DVT และ VTE พบน้อยในคนไทย เมื่อก่อนปี พ.ศ.2505 นักศึกษาแพทย์

ตารางที่ 2 อุบัติการณ์ของการเกิด postoperative DVT ในคนเอเชียและแอฟริกา เปรียบเทียบกับคนผิวขาว

ผู้รายงาน	เชื้อชาติ	การผ่าตัด	จำนวนผู้ป่วย		
			ทั้งหมด	แสดงอาการ ของ DVT	ตรวจพบ DVT ด้วยวิธีพิเศษ*
ปราโมทย์ พรพิบูลย์และคณะ จพศท 65:52,1982 จพศท 67:377,1984	ไทย	Abdominal	21	ไม่มีอาการ	3 - ร้อยละ 14.3
	ไทย	Abdominal	74	ไม่มีอาการ	9 - ร้อยละ 12.1
เจิมศรี ชำนิการกิจและคณะ Lancet 1:1357, 1975	ไทย	Abd.Hystect.	117	ไม่มีอาการ	2 - ร้อยละ 1.7
	ไทย	Pelvic Surg	52	ไม่มีอาการ	2 - ร้อยละ 3.8
วิชัย อติชาตการและคณะ Arch Intern Med 148:1349,1988	ไทย	hip	50	ไม่มีอาการ	2 - ร้อยละ 4.0 **
	มาเลเซีย	Abdominal	68	3	8 - ร้อยละ 11.7
Cunningham et al Br J Surg 61:482,1974	ญี่ปุ่น	Abdominal	256	8	19 - ร้อยละ 15.3
Inada et al. Amer J Surg 145:775,1983	จีนฮ่องกง	Gen.Surg.	150	ไม่มีอาการ	4 - ร้อยละ 2.6
Nandi et al. Br J Surg 67:251,1980		Gen.Surg.	220	11	17 - ร้อยละ 7.7
Cheng et al. Amer J Surg 153:302,1987	ไต้หวัน	Hip	134	12	78 - ร้อยละ 5.8
Nillius et al. Br J Surg 66:324,1979	สวีเดน	Major,M.Surg.	203	30	62 - ร้อยละ 30.5
Kakkar et al Amer J Surg 120:527,1970	อังกฤษ	Gen.Surg.	75	2	9 - ร้อยละ 12.0
William OB et al Brit Med J 1:517,1973	ออสเตรเลีย	Hip	223	Not mention	107-ร้อยละ 48.0
Sikorki JM et al J Bone Jt Surg 63:171,1981	ซูดาน แอฟริกา	Abdominal, TUR	100	3	12 - ร้อยละ 12.0
Hassan MA et al Brit M J 1:515,1973		Gen.Surg.	50	Not mention	24 - ร้อยละ 48.0 ***
Joffe SN et al (capetown) Brit J Surg 61:982,1974	ผิวขาว		50		28 - ร้อยละ 56.0
Delaria et al Chest 99:280, 1991	ผิวดำ อินเดีย	Open Heart	10638	52	7 - ร้อยละ 0.7

* I-labelled Fibrinogen ** Venogram *** I labelled fibrinogen and US and Venogra

จะไม่มีบทเรียนเรื่องนี้ในชั้นเรียน การเกิด DVT หลังการผ่าตัดใหญ่ต่างๆ ไม่มีการกล่าวถึง แม้ในปัจจุบันคัลล-แพทย์บางท่านอาจจะคำนึงถึงและพิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) เพื่อป้องกัน DVT หลังการผ่าตัดในผู้ป่วยบางรายที่เคยมีประวัติเป็น DVT มาก่อนบ้าง แต่ก็ยังมีได้เป็นปัญหาสำคัญที่ต้องระมัดระวัง หรือนำเข้าเป็นบทเรียนหลักในการฝึกอบรมแพทย์เฉพาะทาง เช่นเดียวกันในการตั้งครุฑและหลังคลอดก็ยังไม่มี การกล่าวเน้นในเรื่องดังกล่าวนี้

การรายงานผู้ป่วย

พบว่ามีการรายงาน ภาวะ DVT และ VTE ในคนไทยให้ คำนึงได้พอควร แสดงว่าวงการแพทย์ไทยได้ให้ความสนใจเกี่ยวกับภาวะนี้ไม่น้อย ชัน แยมบุญเรือง¹⁹ ได้รายงาน ผู้ป่วย 1 ราย ในปี พ.ศ. 2509 เป็นชาวนาไทยอายุ 60 ปี มารับการรักษาเรื่องขาชาวยุบมๆ ยุบๆ รว 1 เดือน การวินิจฉัยโรคครั้งแรกนึกถึงโรคเท้าช้าง แต่ไม่พบตัว ฟิลาเรีย ในวันที่ 22 หลังอยู่โรงพยาบาล เกิดอาการเจ็บ หน้าอกซ้ายอย่างรุนแรง หอบเหนื่อย หายใจ 40 ครั้งต่อนาที พังได้ยินเสียงปรัวะเปรี๊ยะที่ปอดกลีบล่างซ้าย และพบเอ็กซเรย์ปอดผิดปกติในตำแหน่งเดียวกัน ECG ปกติ ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นอินฟาร์คของปอดซ้าย ได้ให้ การรักษาโดยฉีดยาเฮปารินเข้าหลอดเลือดดำ 2 ครั้ง ขนาดยา 10,000 และ 5,000 ยูนิตตามลำดับแล้ว รับประทานยาคุมามิดิน หลังการรักษา 3 วัน อาการหอบ เหนื่อยทุเลาซาซาซาซาซาซาซา กลับบ้านได้หลังอยู่โรงพยาบาล 50 วัน ผู้ป่วยรายนี้อาจนับว่าเป็นรายแรกที่เกิด DVT และ VTE ก่อนข้างข้างข้างที่ได้รับการรายงานไว้ใน ประเทศไทย บัญญัติ ปริชญานนท์ และคณะ²⁰ ในปี พ.ศ. 2515 รายงานผู้ป่วยเกิดภาวะ ทรอมโบ-เอมโบลีสม์ของ หลอดเลือดพัลโมนารี 4 ราย ซึ่งการวินิจฉัยโรคได้ยืนยัน จากการทำพัลโมนารีแองจิโอแกรม และผู้ป่วย 1 รายมีอาการแสดงของ DVT ร่วมด้วย ทุกรายอาการทุเลาหลัง การรักษา

อย่างไรก็ตาม ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2499 น.อ.ตระกูล

ถาวรเวช²¹ รายงานผู้ป่วย 49 ราย อายุ 40-60 ปี ได้รับการ การวินิจฉัยว่าเป็น postthrombotic syndrome และ ได้รับการผ่าตัดผูก superficial femoral และ long และ short saphenous veins ผู้ป่วยเหล่านี้มาโรงพยาบาลด้วยเรื่องต่อไปก็คือแผลเรื้อรัง ขาบวม varicose vein และ phlebitis ดังกล่าวนี จะเห็นว่าคนไทยก็เกิด ภาวะ DVT ไม่น้อยเป็นไปได้ว่าผู้ป่วย DVT จำนวนหนึ่ง อาจไม่ได้มารับการรักษาเนื่องจากภาวะ DVT นั้น สามารถทุเลาเองได้ แล้วจึงมารับการรักษาในอีกหลาย ปีต่อมาเรื่อง postthrombotic syndrome หรือ chronic venous insufficiency syndrome ประดิษฐ์ ตันสุรรัตน์²² ในปี พ.ศ. 2507 ได้รายงานผู้ป่วย 1 ราย เป็น superficial thrombophlebitis ชนิดที่พบได้น้อย มาก คือ Mandor's disease เป็น "subacute subcutaneous trunculitis of the anterolateral thoracic wall" ถ้าเป็นในผู้หญิงจะดูคล้ายมะเร็งของเต้านม ผู้ป่วย รายนี้เป็นหญิงอายุ 43 ปี เจ็บบริเวณนมซ้าย คลำได้เป็น ลำแข็งๆ ขรุขระขนาด 3-4 มม บริเวณ 2 ข้างของหัวนม (nipple) ลำแข็งนี้เคลื่อนไหวได้บ้าง ยกแขนซ้ายขึ้นจะตึง ให้หนังนมเกิดเป็นรอยบุ๋มตามเส้นแข็ง คล้ายมะเร็งที่ลาม ไปตามหลอดเลือดหรือหลอดน้ำเหลือง ได้ยาปฏิชีวนะ อาการไม่ทุเลา อาการต่างๆ ได้ค่อยๆ ทุเลา หลัง 7 สัปดาห์และเข้าสู่ภาวะปกติ หลัง 11 สัปดาห์ของโรค ผู้ป่วยปฏิเสธการทำการตัดชิ้นเนื้อ (biopsy) มาตรวจ จึง ไม่ได้รับการยืนยันการวินิจฉัยโรคจากการเปลี่ยนแปลง ทางพยาธิวิทยา

ภาวะ DVT ในเด็กปกติพบน้อยมาก ก็ได้พบในเด็ก ไทย โดย จุฬารัตน์ มหาสันทนะ และคณะ²³ เป็นเด็ก หญิงไทยคลอดที่โรงพยาบาลภูมิภาคว มีน้ำหนักตัวน้อย เพียง 1,870 กรัม เลี้ยงด้วยนมมารดา เมื่ออายุได้ 10 วัน เกิด subcutaneous hemorrhage และ necrotic skin ที่บริเวณหนังศีรษะและหน้าท้องส่วนล่าง ได้รับการ รักษาด้วย heparin อาการทุเลาบ้าง เมื่อหยุด heparin อาการกลับมากขึ้น จึงส่งมา รพ.ศิริราชเมื่ออายุ 3

เดือน มีน้ำหนักตัว 3,900 กรัม การตรวจค้นพบว่าเป็น homozygous protein S deficiency และการรักษาผู้ป่วยที่ได้ผลดี คือการให้ยา coumadin รับประทานร่วมกับ การให้ fresh frozen plasma 10 มล.ต่อน้ำหนักตัว 1 กก.ทุก 4 วัน ผู้ป่วยรายนี้นับเป็น "inherited thrombophilia" รายแรกของประเทศไทย

อุบัติการณ์การเกิด DVT ในคนไทย

ภุมรา ตาละลักษณ¹⁵ ได้ศึกษาวิเคราะห์รายงานผู้ป่วยที่รับไว้รักษาใน รพ.ศิริราชระหว่างปี ค.ศ. 1960-1969 เป็นเวลา 10 ปี มีจำนวน 354,946 รายพบเป็น venous thrombosis 95 ราย คิดเป็น 0.03% และ 28 ราย จาก 95 รายนี้ วินิจฉัยว่าเป็น PE วิสัย อติชาติการ และคณะ²⁴ ได้วิเคราะห์รายงานผู้ป่วยเช่นกัน จาก รพ.รามธิบดี ระหว่างปี ค.ศ. 1972-1984 เวลา 13 ปี มีจำนวน 145,465 ฉบับ พบการวินิจฉัยว่าเป็น DVT 83 รายซึ่ง 72 รายได้รับการทำ venogram สนับสนุนการวินิจฉัยโรค คิดเป็น 0.05% และผู้ป่วยจำนวน 7 ราย มีอาการบ่งชี้ว่าเกิด PE 6 ราย ผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 30 ปี และ 6 รายเกิดเป็น spontaneous ไม่ปรากฏโรคหรือภาวะเสี่ยงใดๆ ส่วนโรคหรือปัจจัยเสี่ยงที่พบ ได้แก่ malignancy ถึง 18 ราย และ 7 ใน 18 รายนี้ เป็นมะเร็งของตับ น่าสนใจคือพบ postoperative DVT ถึง 7 ราย อุบัติเหตุ 3 ราย ร่วมกับการเข้าหาคุมกำเนิด 3 รายผู้ป่วยที่เหลือ 23 ราย เป็นโรคอื่นๆ คือ โรค SLE, CVA, nephrotic syndrome และ CHF เป็นต้น

ภาวะ DVT กับการตั้งครรภ์และการคลอด :

เดิมศรี ชำนิการกิจ²⁵ รายงานการศึกษาวิเคราะห์รายงานผู้ป่วยที่ได้รับการคลอดจาก รพ.จุฬาลงกรณ์ระหว่างปี ค.ศ. 1970-1971 และจาก รพ.ศิริราช ระหว่างปี ค.ศ. 1965-1968 รวมรายงานจำนวน 41,056 ฉบับ พบภาวะ DVT เพียง 2 ราย คิดเป็น 0.5 ต่อ 10,000 deliveries 1 ราย พบ DVT วันที่ 2 หลังคลอดโดย vacuum extraction อีก 1 ราย เกิดวันที่ 3 หลังการคลอดโดย caesarean section และรายนี้มีประวัติการ

เกิด DVT ใน trimester แรกของการตั้งครรภ์ด้วย สำหรับภาวะ PE พบ 3 ราย คิดเป็น 0.7 ต่อ 10,000 deliveries โดย 2 ราย เกิดหลัง caesarean section ซึ่ง 1 รายเกิด PE ซ้ำแม่ให้ heparin ต้องทำการผูก inferior vena cava รายที่ 3 มี severe preeclampsia คลอดโดย low forceps และเกิด PE วันรุ่งขึ้น ผู้ป่วย 1 ราย เกิด superficial venous thrombophlebitis ในวันที่ 5 หลังคลอดโดย caesarean section และอีก 1 ราย เกิด cerebral thrombosis วันรุ่งขึ้นหลังคลอด และทุเลาเป็นปกติโดยเร็ว ผู้ศึกษาฯได้เปรียบเทียบกับอุบัติการณ์จาก Mayo Clinic ซึ่งมีผู้เข้ารับการคลอด 28,869 คน เกิด DVT 47 ราย และ PE 10 ราย คิดเป็น 16.3 และ 3.5 ต่อ 10,000 deliveries ตามลำดับสูงกว่าที่พบในคนไทยมาก นอกจากนี้ยังพบเกิด superficial thrombophlebitis อีกถึง 341 ราย

ภาวะ DVT หลังการผ่าตัด : (ดังแสดงใน ตารางที่ 2)

อุบัติการณ์การเกิด DVT หลังการผ่าตัด ทางด้านรีเวชวิทยา เดิมศรี ชำนิการกิจ²⁶ ศึกษาจากผู้ป่วย 117 ราย ที่เข้ารับการผ่าตัดทำ abdominal hysterectomy สำหรับ benign conditions และ อีก 52 ราย ได้รับการผ่าตัดรักษา malignant conditions ของ ovary, uterus และ cervix การวินิจฉัย DVT โดยการวัด ¹²⁵I-labelled fibrinogen ที่ 4-6 ชั่วโมงหลังการผ่าตัดแล้ว วัดวันเว้นวันจนถึง 7 วันหลังการผ่าตัด ผลการตรวจพบว่าเกิด DVT ในกลุ่ม benign conditions 2 จาก 117 ราย คิดเป็น 1.7% และกลุ่ม malignant conditions 2 จาก 52 ราย คิดเป็น 3.8% ผู้ป่วยทั้ง 4 รายไม่มีอาการแสดงของ DVT เลย เมื่อเปรียบเทียบกับ การผ่าตัดที่คล้ายกัน ที่ Oxford พบ DVT 12 และ 35% ตามลำดับ และยังพบ PE ด้วย 1.7% และ 8.1% ตามลำดับด้วย

สำหรับอุบัติการณ์ของ DVT หลังการผ่าตัด general surgery ปราโมทย์ พรพิบูลย์ และคณะศึกษาในผู้ป่วยอายุเกิน 45 ปี ที่รับการผ่าตัดใหญ่ abdominal surgery

โดยการวัด ¹²⁵I-labelled fibrinogen จำนวน 21 ราย²⁷ และผู้ป่วยอายุ 41-81 ปี อีก 74 ราย (28) ตรวจพบการเกิด DVT 3 ราย (14.3%) และ 9 ราย (12.1%) ตามลำดับ ในผู้ป่วยกลุ่มกลังเป็น malignant conditions 43 ราย ซึ่ง 6 ราย ตรวจพบภาวะ DVT อย่างไรก็ดีตามไม่มีผู้ป่วยรายใดมีอาการของ DVT เลย

การผ่าตัดทาง orthopedic วิชช อดิชาติการและคณะ²⁹ ศึกษาผู้ป่วยรักษารับการผ่าตัด hip surgery จำนวน 50 ราย พร้อมทั้งการศึกษา coagulogram ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการทำ venography ในขาข้างที่ผ่าตัด ในวันที่ 7 ถึง 10 หลังการผ่าตัดพบ evidence ของ DVT ในผู้ป่วย 2 ราย คิดเป็น 4% 1 ราย เป็นหญิงอายุ 88 ปี พบ DVT ใน tibial short saphenous และ femoral vein อีกรายเป็นชายอายุ 59 ปี พบ thrombosis ใน peroneal vein ทั้ง 2 รายไม่มีอาการแสดงของ DVT ทางคลินิก ผล coagulogram หลังการผ่าตัด พบการเปลี่ยนแปลงบ้างแต่ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ ยกเว้นค่า FDP พบว่า สูงขึ้นหลังการผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญ คณะผู้รายงานให้ความเห็นว่าในคนไทย การรักษาเพื่อป้องกันภาวะ DVT หลังการผ่าตัดยังไม่มีความจำเป็น ไชยรัตน์เพิ่มพิกุล และคณะ³⁰ ศึกษาในผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนเข่าระหว่างปี ค.ศ. 1995-1998 จำนวน 40 ราย พบ DVT ใน distal veins 24 ราย และใน proximal vein 4 ราย แต่ไม่พบอาการแสดงของ DVT เลย ฉะนั้นอุบัติการณ์การเกิด DVT หลังการผ่าตัดที่ได้รับการศึกษา จากการเปรียบเทียบที่แสดงในตารางที่ 2 พบในคนไทยน้อยกว่าคนผิวขาวชัดเจน และผู้ป่วยที่พบ DVT ทุกรายไม่มีอาการแสดงของ DVT เลย

ผู้ป่วย DVT ของตึกอานันท์ราช^{31,22}

เนื่องจากที่ Colorado General Hospital Colorado University ที่ผู้เขียนได้มีโอกาสไปศึกษาระหว่างปี พ.ศ. 2507-2512 มีความสนใจภาวะ intravascular

thrombosis กันมาก Prof. Kurt N von Kaulla นอกจากดูแลรักษาผู้ป่วยแล้ว ยังทำงานวิจัยศึกษาด้าน fibrinolysis รวมทั้งศึกษาหา synthetic compounds หวังจะใช้รักษาละลาย thrombus ในภาวะ thrombosis และ VTE อีกด้วย และให้ผู้เขียนทำวิทยานิพนธ์ เรื่อง Mechanism of Activation of Fibrinolysis เมื่อถูกถามถึงเรื่องนี้ ได้เรียนท่านว่ายังไม่เคยเห็นผู้ป่วย DVT และได้ทราบว่าในประเทศไทยพบน้อยมาก ในขณะนั้นจบการศึกษามาได้ 2 ปี แล้ว จึงตั้งใจไว้ว่าเมื่อกลับมาทำงานต้องพยายามวินิจฉัยภาวะ DVT ให้ได้

เมื่อได้กลับมาปฏิบัติงานเมื่อปลายปี พ.ศ. 2512 ก่อนข้างประหลาดใจที่ได้พบว่าผู้ป่วย DVT ในบ้านเราพบได้ไม่ยากเลย อีกทั้งโชคดีเป็นอย่างยิ่ง ที่ นพ.นรา แวศร และ นพ.สาโรช วรธนพฤษ์ ภาควิชารังสีวิทยา ก็เพิ่งกลับจากต่างประเทศ สามารถทำ ascending venography ได้ และอาจารย์ทั้งสองท่านสนใจภาวะนี้ด้วยกัน พบระหว่างเดือนมกราคม 2514 ถึง เดือน สิงหาคม 2515 พบผู้ป่วย DVT ที่ได้ยืนยันการวินิจฉัยด้วยการตรวจ venogram ถึง 31 ราย และพบ superficial thrombophlebitis อีก 4 ราย ได้นำข้อมูลที่ได้ไปเสนอในการประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมแพทย์แห่งประเทศไทย ที่อำเภอหัวหิน จังหวัดประจวบคีรีขันธ์ ในวันที่ 15 ธันวาคม 2515 ด้วย ผู้ป่วย DVT 31 รายนั้น พบในผู้ป่วย solid tumors 10 ราย ซึ่ง 5 ราย เป็นมะเร็งของตับไม่พบ postoperative DVT

การรวบรวมผู้ป่วยต่อเนื่องมาถึงปี 2533 มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 98 ราย (ตารางที่ 3) อายุ 14-85 ปี เป็นชาย 54 ราย หญิง 44 ราย เป็น mesenteric vein thrombosis 2 ราย เป็นหญิงอายุ 31 ปี และชายอายุ 32 ปี ปวดท้องรุนแรงและได้รับการผ่าตัด ที่น่าสนใจคือพบ venous gangrene (phlegmasia cerulea dolens) ถึง 11 ราย ซึ่งร่วมกับ malignancies 8 ราย เป็นที่ขา 9 ราย ที่แขน 1 ราย ส่วนผู้ป่วย DVT 85 ราย เป็นที่ขา 83 ราย ที่แขน 2 ราย เกิด spontaneous 25

*สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ตารางที่ 3 ผู้ป่วย DVT ของสาขาวิชาโลหิตวิทยา (ตึกอำนวยการ) พ.ศ.2513-2533

	จำนวนคน
ผู้ป่วยทั้งหมด	98
Venous gangrene (Phlegmasia cerulea dolens)	11
Spontaneous mesenteric vein thrombosis	2
DVT	85
<i>Spontaneous DVT (no systemic disease)</i>	25
No abnormal history & finding	13
Family DVT (2 female, 2 young male)	4
DVT & PE (2 young male with PE → DVT)	6
Antithrombin III deficiency	1
Abnormal lipoprotein-type 2 B	1
Associated diseases -DVT	60
Cancers (hepatoma 6)	14
Postoperative	4
Postpartum	2
Postfracture	1
DVT & bleeding (DIC)	1
Other medical diseases	27
(2 Hepatic coma, 1 CHF, 7 SLE, 3 NS (1 young male),	
5 CVA (1M-PE), 5 infections, 4 DM	
Hematologic diseases	7
(2 ITP, 1 PV, 1 AIHA, 1 PNH, 2 β -thalassemia Hb E)	
young = below 25 years old	

ราย ร่วมกับโรคต่างๆ 60 ราย พบผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 30 ปี 10 ราย ซึ่ง 2 ราย เป็นชาย เริ่มด้วย PE ก่อนและถึงแก่กรรมกะทันหัน สันนิษฐานว่าจาก massive PE หลังการรักษา 6 เดือน และ 8 ปี สำหรับ DVT ของ subclavian vein 1 ราย เป็นหญิงอายุ 24 ปี เป็น β -thalassemia hemoglobin E disease มี ประวัติยกแขนสูงนานนับชั่วโมง ผู้ป่วยรายนี้ต่อมาเกิดเป็นโรคเบาหวาน พบ postoperative DVT 4 ราย postpartum DVT 2 ราย antithrombin III activity ต่ำ 1

ราย เป็นชายอายุ 38 ปีมี recurrent DVT และพบผู้ป่วย มี chronic disseminated intravascular coagulation 1 ราย เป็นชายอายุ 66 ปีมีอาการแสดงของ DVT ชัดเจน พร้อมทั้งมีปัญหาเลือดออก พบ ecchymosis ที่มีรอยช้ำและต้นขาขวาเกร็ดเลือด 70,000 ตัว/ลบ.มม. พบมี hypofibrinogenemia fibrinogen กลับสู่ปกติ หลังการรักษาประมาณ 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยเกิด static ulcer ในเวลา 1 เดือนต่อมา แผลไม่หายสนิทเลย แม้ได้รับการผ่าตัด และผู้ป่วยถึงแก่กรรมจาก dissec-

tion aneurysm ของ abdominal aorta รวมเวลารักษาติดต่อกันนานปี 9 ปี ที่น่าสนใจคือ มีผู้ป่วยหญิง 3 ราย เป็น DVT นำมาก่อน ต่อมาประมาณปีเศษ 2 ราย อายุ 21 และ 30 ปี เป็น SLE และ 1 ราย อายุ 60 ปีเศษ เป็น polycythemia vera (PV) ผู้ป่วยส่วนที่เหลือไม่ได้บันทึกโรค

จนถึงปัจจุบัน (พ.ศ. 2541) สาขาวิชาโลหิตวิทยา ตึกอานนทราช ได้รับรักษาดูแลรักษาผู้ป่วย DVT ที่ได้บันทึกไว้รวมทั้งหมด 246 ราย

สำหรับสถิติผู้ป่วย DVT และ PE จากแผนกเวชระเบียน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล จากปี พ.ศ. 2513 ถึง 2539 ซึ่งอาจจำแนกจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะ DVT และ PE ออกเป็น 3 ระยะเวลา คือ 7 ปีแรก พ.ศ. 2513-2519 10 ปีที่สอง พ.ศ. 2520-2529 และ 10 ปีที่สาม คือ พ.ศ. 2530-2539 พบมีจำนวนผู้ป่วย DVT 35 ราย 54 ราย และ 338 ราย ตามลำดับ และพบจำนวนผู้ป่วย PE 14 ราย 84 ราย และ 206 รายตามลำดับ จะเห็นได้ว่าจำนวนผู้ป่วยมากขึ้นในระยะสิบปีหลัง (สองระยะแรกข้อมูลไม่ครบทีเดียว)

การวิเคราะห์ภาวะ DVT ใน autopsies:

จากการรวบรวมผลการตรวจ autopsies ในปี ค.ศ. 1960-1969 ของภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล¹⁵ พบ arterial และ venous thrombosis รวมกันเป็นจำนวน 200 รายจาก 7,499 autopsies คิดเป็น 2.6% เฉพาะ venous thrombosis พบ 56 รายซึ่งในจำนวนนี้เป็น pulmonary embolism และ infarction 21 ราย คิดเป็น 0.41% และพบ purpural thrombosis และ embolism 1 รายด้วย จาก รพ.รามาริบัติ¹⁶ ระหว่างปี ค.ศ. 1968-1986 ได้ตรวจ autopsy จำนวน 4,896 ราย พบ pulmonary embolism 12 ราย คิดเป็น 0.24% และพบว่า 2 ราย มี DVT ร่วมด้วย และพบหลักฐานที่สามารถชี้ชัดว่า pulmonary embolism เป็นสาเหตุของการตายโดยตรงในผู้ป่วย 4 รายด้วย

จากการรวบรวมข้อมูลที่ได้รับการรายงานในวารสาร

ของคนไทยดังกล่าวข้างต้น จะเห็นได้ว่าคนไทยเรามีปัญหา DVT และ VTE ในทุกสภาวะ แม้จะมีจำนวนไม่มากนักน่าตกใจ ก็น่าจะเป็นข้อมูลให้พวกเราได้นึกถึง เมื่อได้พบผู้ป่วย อันเป็นประโยชน์แก่ผู้ป่วยเป็นอย่างมาก

อุบัติการณ์การเกิด DVT และ VTE แตกต่างกันระหว่างเชื้อชาติ ประเทศ : มีเหตุผล ?

ความแตกต่างของอุบัติการณ์ของ DVT และ VTE ระหว่างเชื้อชาติ คงจะยากที่จะได้เหตุผลหรือข้อมูลมาอธิบายให้ชัดเจน ต้องการการศึกษาต่อไปอีก พบว่าภาวะ DVT นั้น จะมีปัจจัยเสี่ยงมากมาย ในคนเดียวกันตั้งแต่เกิดมา แม้ไม่ได้เจ็บป่วยอะไร การเกิดเป็นเพศหญิง หรือมี blood group A อ้วน (obesity) เมื่อมีอายุมากขึ้น ชนิดของอาหารที่รับประทาน ก็ได้เพิ่มปัจจัยเสี่ยงให้ตัวเองต่อการเกิด DVT เสียแล้ว อย่างไรก็ตามในความแตกต่างระหว่างเชื้อชาตินั้น ได้มีการศึกษาเพื่อหาคำอธิบายที่สำคัญคือ

Fibrinolytic activity : พบว่าคนผิวขาว หรือ Whites มีระดับ fibrinolytic activity ต่ำกว่าชาวเอเชีย แอฟริกา และ ชาว New Guinea อย่างมีนัยสำคัญ ดังสรุปในตารางที่ 4 ผู้รายงานทุกคนให้ข้อคิดเห็นว่า fibrinolytic activity ที่สูงในชนชาติเหล่านี้ น่าจะช่วยป้องกันให้เกิดภาวะ thrombosis รวมทั้ง DVT น้อยลง นอกจากนี้ยังพบว่าระดับ fibrinogen และ prothrombin ยังต่ำกว่าคนผิวขาวด้วยอย่างไรก็ตาม ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น การที่ชาวแอฟริกันโกร คือ Bantu เกิดภาวะ PE 2% ในขณะที่อเมริกันโกรที่ St. Louis เกิดสูงถึง 22% เท่าๆ กับคนผิวขาว เป็นเรื่องที่ต้องศึกษากันต่อไปเช่นกัน

Inherited thrombophilia⁸

พบว่าความผิดปกติในกลไกการห้ามเลือดของร่างกายหลายประการที่เชื่อว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิด DVT และ VTE และมักจะมี recurrent ของโรคด้วยการขาด antithrombin III, protein C, protein S ซึ่งพบสืบทอดทางพันธุกรรมด้วย และความผิดปกติอื่น

ตารางที่ 4 เชื้อชาติที่มี fibrinolytic activity (FA) สูง เมื่อเปรียบเทียบกับคนผิวขาว (white-W) อย่างมีนัยสำคัญ

รายงาน	เชื้อชาติ ที่มี FA สูง	FA Lysis time-min	จำนวนคน
Mersky C et al	African	336.0	53
Br Med J 1960;1:219.	(Bantu)	W 624.0	52
Franz RC et al	Africans	79.4±11.7	16
Lancet 1961;1:195.	Indians	131.4±32.1*	7
		W 152±14.4	10
Goldrick RB	New Quineans	183.6±62.4	40
Aust Ann Med 1961;10:20.		W 634.8 -	40
Visudhiphan et al	Thais	167±66.8	88
Amer J Clin Nutr 1985;35:1452.		W 254±126.7	55

* not significant different from whites

ที่ร่วมกับการเกิด DVT คือ dysfibrinogenemia abnormal plasminogen defect ของ tissue-plasminogen activator (t-PA) และพบ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) สูงกว่าปกติ รวมทั้งการขาด tissue factor pathway inhibitor (TFPI)

สำหรับภาวะการขาด protein C นั้น นอกจากมีปริมาณลดลงแล้วยังเกิดจากสาเหตุอื่นได้อีก protein C เป็น inhibitor ของ F VIIIa และ F Va การออกฤทธิ์ของ protein C นั้น จะออกฤทธิ์ได้ต้องมี activation ของ coagulation pathway เกิด thrombin ขึ้น thrombin เป็น enzyme ที่มีประสิทธิภาพในการย่อยสลาย fibrinogen ให้เป็น fibrin ได้สูงมาก สารจาก endothelial cells คือ thrombomodulin ซึ่งจะจับ thrombin ได้ดีมากเป็น thrombin-thrombomodulin complex ซึ่งจะออกฤทธิ์สลาย fibrinogen ต่อไปไม่ได้ แต่ complex นี้ กลับมีฤทธิ์กระตุ้น protein C ให้ออกฤทธิ์เป็น inhibitor ของ F VIIIa และ F Va ดังกล่าว

แล้ว โดยมี protein S เป็น cofactor การขาด protein C พบว่าจะทำให้เกิด recurrent DVT ได้ตั้งแต่อายุน้อย การศึกษาต่อมาได้พบว่า กลุ่มคนส่วนหนึ่งนั้น ที่พบว่าขาด protein C แต่แท้จริงพบว่า protein C ออกฤทธิ์ไม่ได้ เป็นลักษณะที่เรียกว่า molecule ของ factor V มี amino acid เปลี่ยนแปลงไป ทำให้ protein C ห้ามฤทธิ์ของ factor V ไม่ได้ เรียก factor V นี้ว่า factor V Leiden^{33,34} เพราะพบรายงานจาก Leiden University ประเทศ Netherland เป็นครั้งแรก factor V Leiden นี้ ยังสามารถออกฤทธิ์ใน coagulation pathway ได้ ปกติการศึกษาพบว่าในกลุ่มผู้ป่วย DVT และ VTE นั้น ประมาณ 25% พบร่วมกับมี factor V Leiden สำหรับ factor V Leiden นั้น ที่น่าสนใจคือ รายงานจากประเทศกลุ่มยุโรป พบว่านอกจากคนผิวขาว อาจกล่าวได้ว่าแทบไม่พบ factor V Leiden ในชนชาติอื่นโดยเฉพาะชาวเอเชีย^{32,35} และการศึกษาต่อมาจากฮ่องกง³⁶ ญี่ปุ่น³⁷ และไต้หวัน³⁸ ก็ยังไม่พบ factor V Leiden จึงน่าจะเป็น

ปัจจัยสำคัญที่ทำให้อุบัติการณ์ของ DVT พบน้อยว่าอย่างไรก็ตามการศึกษาในด้านอื่นๆ ของ inherited thrombophlebitis นี้จากกลุ่มประเทศแถบเอเชีย แอฟริกา ยังมีจำกัด มีรายงานการขาด antithrombin III, protein C, protein S ในคนจีนฮ่องกง³⁹ และปัจจุบันพบว่าความผิดปกติในอนุของ factor V นั้นมีแบบอื่นนอกจาก F V Leiden⁴⁰ ฉะนั้นความรู้ทางด้านนี้ยังต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

Nutrition :

ความสัมพันธ์ทางด้านอาหารการกินนั้น ถูกเน้นไปสัมพันธ์กับเรื่อง arterial thrombosis กลไกการเกิด atherosclerosis กันมาก โดยเฉพาะอาหารกลุ่มไขมัน ได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวางถ้ามองความสัมพันธ์ด้านอาหารการกิน กับการเกิด DVT ก็อาจหาความสัมพันธ์ได้ส่วนหนึ่ง คือ ปริมาณการบริโภค เป็นที่ชัดเจนว่า obesity นั้น ส่วนหนึ่งเกิดจากการบริโภคเกิน มีรายงานพบว่า obesity^{2,12} เสี่ยงต่อการเกิด PE 1.5-2 เท่าของคนทั่วไป พบ PE หลังการผ่าตัดเพิ่มขึ้น 2 เท่า และพบว่าคน obesity นั้นมี fibrinolytic activity น้อยกว่าคนทั่วไปด้วย

อย่างไรก็ตาม เรื่องอาหารก็ไม่ควรถูกมองข้าม เนื่องจาก อาหารบางชนิดทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในกลไกการห้ามเลือดของร่างกาย โดยเฉพาะ fibrinolytic system ซึ่งหากรับประทานนี้ถูกกระตุ้นให้สูงได้ตลอดเวลา น่าจะมีประโยชน์ในการป้องกันภาวะ DVT ได้ พบการรับประทานอาหาร low fat จะมี fibrinolytic activity สูงขึ้น อาหารที่มีรายงานว่า เพิ่ม fibrinolytic activity ได้อย่างมีนัยสำคัญ คือ peper chilli^{35,41} onion garlic^{36,42} เรื่องพริกและกระเทียมนั้น เป็นการศึกษาในคนไทยสำหรับพริก พบว่ารับประทานซ้ำในเวลาใกล้เคียงกัน ก็กระตุ้น fibrinolytic activity ให้สูงขึ้นได้อีก ซึ่งคนที่รับประทานอาหารเหล่านี้มาก โดยเฉพาะพริก ได้แก่อิตาลี คนผิวดำ และคนไทย ดังได้กล่าวไปแล้วมีอุบัติการณ์ของ DVT ต่ำ ชาวอิตาลี ก็พบมีอุบัติการณ์ไม่สูง

มาก เมื่อเปรียบเทียบกับคนผิวประเทศอื่นๆ

วิธีการวินิจฉัยภาวะ DVT และ PE^{2,43,44}

เรื่องการวินิจฉัยภาวะ DVT และ PE นั้น แม้ในปัจจุบันก็ยังเป็นเรื่องที่ยังต้องการปรับปรุงเพื่อให้การวินิจฉัยได้แม่นยำมากยิ่งขึ้นต่อไป แม้ในปัจจุบันเครื่องมือช่วยการวินิจฉัยได้พัฒนาขึ้นมาเป็นอย่างมากแล้วก็ตาม ทั้งนี้เนื่องจากระบบหลอดเลือดดำที่ขาและ pelvic cavity นั้นซับซ้อนมากทีเดียว ฉะนั้นจึงเป็นปัจจัยสำคัญที่อาจทำให้จำนวนผู้ป่วย โดยเฉพาะในประเทศที่ยังไม่ร่ำรวยซึ่งอยู่ในกลุ่มประเทศเอเชียและแอฟริกา ต้องอาศัยเครื่องมือจากประเทศอื่นๆ มีอุบัติการณ์ของ DVT และ VTE ต่ำกว่าที่เป็นจริงได้

ในการทำ autopsy ก็เช่นเดียวกัน นอกจากปริมาณอัตราการได้ตรวจ autopsy แล้ว วิธีการความละเอียดถี่ถ้วน รอบคอบ ในการหา thrombosis ในหลอดเลือดจากส่วนต่างๆ ของร่างกายให้ได้อย่างทั่วถึง เป็นปัจจัยสำคัญที่เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปไปว่า คือปัญหาของการศึกษาอุบัติการณ์ของ DVT และ PE

วิจารณ์

จะเห็นได้ว่า ภาวะหรือโรค DVT ในคนไทยพบได้ไม่น้อยเลย และในด้านระบาดวิทยาของโรคก็ได้พบร่วมกับโรคและสภาวะต่างๆ คล้ายที่ได้มีรายงานในกลุ่มผิวขาว กล่าวคือ พบเกิดขึ้นเอง พบหลังคลอด หลังการผ่าตัด หลังอุบัติเหตุ ร่วมกับโรคต่างๆ ได้แก่ โรคมะเร็ง nephrotic syndrome SLE อัมพาต เบาหวาน การติดเชื้อ และ varicose vein เป็นต้น แม้ภาวะ inherited thrombophilia ก็ได้พบ คือพบผู้ป่วยเด็กมีปัญหา thrombosis รุนแรงจาก protein S deficiency ชนิด homozygous²³ ซึ่งทำให้สามารถได้ว่าจะมียืนผิดปกติแฝงอยู่ในคนไทย พบผู้ป่วยมี antithrombin III ต่ำ เป็นต้น และแม้ thrombosis ชนิดที่ทั่วไปยอมรับว่าพบน้อยมาก เช่น Mador's disease²² ก็ยังพบในคนไทย ฉะนั้นหากจะกล่าวว่าสมัยก่อนคนไทยเกิดภาวะ DVT

น้อย สมัยนี้เป็นมากขึ้นก็อาจไม่ถูกต้องทีเดียว เพราะ รายงานของ น.อ.ตระกูล ถาวรเวช²¹ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2499 พบ ผู้ป่วยจำนวนถึง 49 ราย ที่ได้วินิจฉัยว่าเป็น post-thrombotic syndrome บางรายยังมีอาการแสดงของ phlebitis มี varicose vein ยังพบผู้ป่วยมีแผลเรื้อรัง ขาอักเสบวม แสดงว่าผู้ป่วยจำนวนนี้ส่วนหนึ่งต้องเกิด DVT มาก่อน เมื่อหลายๆ ปีมาแล้ว จึงได้เกิดภาวะ chronic venous insufficiency ตามมา

เป็นที่ทราบและยอมรับว่า โรค DVT นั้น หากไม่เกิด VTE มิได้มีอันตรายถึงแก่ชีวิต โรคจะทุเลาลงเอาได้จากการรักษาตัวเองของร่างกาย คือเกิด collateral circulation recanalization อาการบวมปวดต่างๆ ก็ทุเลาลงไปได้เอง แล้วเกิดภาวะ chronic venous insufficiency ตามมา ฉะนั้นการที่กล่าวกันมากแต่เก่าก่อนว่า DVT พบ น้อยมากในคนไทยนั้น เหตุผลประการแรกที่น่าจะกล่าวโทษได้คือ ในประเทศไทยเราเน้นการแพทย์แผนปัจจุบัน ได้เริ่มมาร้อยกว่าปีแล้วก็ตาม แต่เมื่อสมัยก่อนๆ ยังไม่ถึงประชาชนโดยทั่วไป เท่าระยะหลังๆ ถึงปัจจุบัน โรคที่เยียวยาเองได้ ประชาชนก็ช่วยตัวเองไปก่อน จึงอาจมีผลให้โรคบางโรคมีอุบัติการณ์ต่ำในสมัยก่อน มาเพิ่มขึ้นในระยะหลัง รวมทั้งภาวะ DVT ประการต่อมาแพทย์เราอาจยอมรับและเชื่อถือข้อมูลที่ได้ออกเล่ารับช่วงกันมากกว่าโรคนี้พบน้อย ก็เชื่อไปเลยว่าคงจะเป็นความจริง เมื่อพบผู้ป่วยก็อาจไม่นึกถึง เช่นผู้ป่วยคนแรกที่มีรายงานว่าเกิด DVT และ PE เมื่อปี 2509¹⁹ การวินิจฉัยโรคของผู้ป่วยครั้งแรก นึกถึงโรคเท้าช้าง ซึ่งเป็นโรคที่ในเวลานั้นคนสนใจกันมาก ประชาชนทั่วไปก็รู้จักโรคเท้าช้างกันเป็นอย่างดีทั่วถึง เหล่านี้น่าจะเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้อุบัติการณ์ของภาวะ DVT ในสมัยก่อนจัดเป็นโรคที่พบน้อย (rare disease) ได้และที่สำคัญอีกประการคือการบันทึกข้อมูลของแพทย์รักษาผู้ป่วยและโดยเฉพาะรายงานผู้ป่วยในโรงพยาบาลรักษาความครบถ้วน จึงนับเป็นปัจจัยอีกประการหนึ่งที่ทำให้สถิติต่างๆ น้อยลงกว่าที่ควรเป็น

ในระยะต่อมาเมื่อได้พบผู้ป่วย DVT ได้ทำการ

รายงานบันทึกไว้¹⁹⁻²⁹ แพทย์ทั่วไปได้รับทราบ เป็นสิ่งที่ทำให้เกิดประโยชน์อย่างยิ่ง ช่วยส่งเสริมให้เกิดความสนใจตามมาอย่างกว้าง ทำให้เกิดผลดีนานาประการ นอกจากผู้ป่วยจะได้รับการรักษาที่ดีขึ้นแล้ว ก็ทำให้เกิดการพัฒนาการในด้านต่างๆ ตามมา การมียาที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น การมีเครื่องมือต่างๆ ที่ช่วยการวินิจฉัยโรคให้แม่นยำมากขึ้น เกิดการศึกษาค้นคว้าวิจัย ได้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์อันจะนำไปปรับปรุงการรักษาและโดยเฉพาะการป้องกันเป็นประโยชน์แก่ผู้ป่วยต่อไป

ในปัจจุบัน ภาวะ DVT และ VTE นั้น แพทย์เราได้สนใจกันมากขึ้น ได้มีการศึกษาในด้านการดูแลผู้ป่วยในการตั้งครก การคลอด²⁵ จากการตรวจ autopsy^{15,16} หลังการผ่าตัด²⁶⁻³⁰ แม้จะยังไม่ได้ศึกษากันมากและกว้างขวางเท่าประเทศทางซีกโลกตะวันตก แต่ก็ได้ศึกษาแล้วนับว่าเป็นประโยชน์อย่างยิ่ง โดยเฉพาะ DVT ที่เกี่ยวข้องกับการคลอดและหลังการผ่าตัด เป็นเรื่องที่ทุกคนควรให้ความสนใจ เพราะพบว่าเกิดในคนไทย แม้อุบัติการณ์ดูไม่มากและผู้ป่วยยังไม่แสดงอาการของโรคยังดูไม่น่าตกใจ แต่ควรได้มีการศึกษาซ้ำและต่อไป และควรทำการตรวจวัดและติดตามผู้ป่วยหลังการผ่าตัด หรือการคลอดให้นานกว่าที่ได้ศึกษากันมาแล้ว ขณะนี้การพัฒนาการในด้านการวินิจฉัยได้ดีขึ้นกว่าแต่ก่อน อุบัติการณ์ของการพบโรคเปลี่ยนแปลงได้ พบว่าการผ่าตัดทาง orthopedic รายงานเดิม²⁹ พบเพียง 4% แต่การศึกษาเมื่อเร็วๆ นี้ ได้พบมากขึ้นที่ calf vein คือพบสูงถึง 24 ราย³⁰ จึงเป็นเรื่องควรติดตาม ควรศึกษาเพิ่มเติมให้ได้ข้อมูลใหม่จะเป็นประโยชน์ยิ่งเพราะในต่างประเทศมีอัตราตายจาก massive PE ประมาณ 1-2% ซึ่งนับว่าเป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง อาจเป็นปัญหาของเราในเวลาต่อไป

อย่างไรก็ตาม แม้พบว่าในคนไทยจะพบข้อได้เปรียบบางประการที่อาจช่วยป้องกันภาวะ DVT และ VTE คือคนไทยมีระดับ fibrinolytic activity สูง⁴¹ อาหารหลายชนิดที่พวกเราบริโภคเป็นประจำวัน ทำให้ fibrinolytic

activity เพิ่มขึ้นได้⁴¹⁻⁴² เช่น พริก หอม กระเทียม แตงกวา ช่วยป้องกันได้ในระดับหนึ่งเท่านั้น ดังได้กล่าวมาแล้ว การเข้าสู่ยุคโลกาภิวัตน์นี้ เป็นเรื่องที่เราต้องพิจารณาไตร่ตรอง การทำตามประเทศที่เขาพัฒนาแล้ว บางครั้งถ้าเราได้เลือกสรรแต่สิ่งที่ดี ทำตามไปหมด อาจมีผลเสียได้ โดยเฉพาะเรื่องอาหารการกิน เด็กไทยในปัจจุบันแม้ในต่างจังหวัดก็เข้าสู่ครบประทานอาหารที่ทั่วไปเรียก fast food ต่างๆ แถบประเทศตะวันตกกันมากขึ้น ทั้งอาหารของไทยเราก็พยายามทำให้ enriched มากขึ้น เช่น ขนมครกไข่นกกระทา เด็กบางคนรับประทานครั้งละ 20-30 ชิ้น เป็นต้น และภาวะแวดล้อมและอื่นๆ ก็เปลี่ยนไปมาก คนไทยหนึ่งในรถยนต์นานขึ้น ใช้เครื่องอำนวยความสะดวกมากขึ้น พบเด็กน้ำหนักเกินก็มีมากขึ้น ซึ่งแน่นอนเมื่อเติบโตเป็นผู้ใหญ่ปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ย่อมเพิ่มขึ้นกว่าคนรุ่นก่อน ทั้งนี้จากข้อมูลที่กล่าวแล้ว^{1,12} ว่า ethnic factor หรือปัญหาเชื้อชาติ อาจไม่ใช่เป็นพื้นฐานสำคัญในความแตกต่างของอุบัติการณ์ของโรค เช่น คนผิวดำที่ไปเติบโตในประเทศสหรัฐอเมริกา ก็พบอุบัติการณ์เกิด PE สูงมากเท่าคนผิวขาวในเมืองเดียวกันหรือคนผิวดำที่เมือง Cape-town มีอุบัติการณ์การเกิด postoperative DVT เท่าๆ กับคนผิวขาวที่นั่นต่างกับคนผิวดำที่เมืองซิดนีย์ ยังมีอุบัติการณ์ไม่สูง พบเท่าๆ กับชาวเอเชีย (ดูตารางที่ 2) ภาวะแวดล้อมบางประการต้องมีความสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลง ฉะนั้นคนไทยเราต้องตระหนักถึงข้อนี้ในคนไทยรุ่นต่อไป

ในด้าน inherited thrombophilia เราได้พบผู้ป่วย homozygous protein S deficiency²³ ดังกล่าวอาจบ่งชี้ว่าคนไทยควรจะยีนผิดปกติแฝงได้ อย่างไรก็ดีตามเรายังไม่มีข้อมูลในด้านนี้ ต้องการการศึกษาต่อไปเป็นอย่างยิ่ง เพราะนอกจากจะได้ข้อมูลยังช่วยในการพัฒนาการรักษา และช่วยการป้องกันโรคได้ด้วย

การรวบรวมจำนวนผู้ป่วยจากตารางที่ 3 สาขาวิชาโลหิตวิทยา ตึกอานันทราช มีจำนวนผู้ป่วย DVT จาก พ.ศ. 2513 ถึง 2533 จำนวน 98 ราย แต่ในช่วงเวลา

ตั้งแต่ พ.ศ. 2533 ถึง 2541 มีจำนวนผู้ป่วยที่ส่งมาปรึกษาถึง 148 ราย ทั้งสถิติของผู้ป่วยในของ รพ. ศิริราชในระยะสิบปีหลัง ก็เพิ่มสูงกว่าในระยะแรกๆ ชัดเจน สามารถเป็นข้อมูลได้ส่วนหนึ่งว่า ภาวะ DVT และ VTE ได้เพิ่มมากขึ้นในคนไทย ร่วมกับข้อมูลที่ได้มีรายงานในคนไทย ซึ่งทำการรวบรวมมาดังกล่าวทั้งหมดนี้ คงจะได้ฝากไว้ให้แพทย์เราได้ตระหนักถึงภาวะนี้ สนใจ เรียนรู้ ติดตาม ศึกษาข้อมูล รวมทั้งค้นคว้าวิจัย ทั้งนี้โดยมุ่งเน้นที่จะให้เป็นประโยชน์แก่ผู้ป่วย เพื่อการรักษา การป้องกันที่ดีมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้นต่อไป

สรุป

ได้รวบรวมเอกสารข้อมูลเกี่ยวกับการเกิด DVT และ VTE ในคนไทย ชาวเอเชีย ชาวแอฟริกา และคนผิวขาวทั่วไป ในด้านต่างๆ ทั้งจากสถิติจะเห็นว่าคนไทยปัจจุบันพบภาวะ DVT และ VTE มากขึ้น และที่สำคัญคือ DVT ที่เกิดขึ้นหลังการผ่าตัด แม้ในขณะนี้ยังไม่ได้เป็นปัญหาทางคลินิก แต่จากการตรวจพิเศษ ได้พบ DVT หลังผ่าตัดเกิดในผู้ป่วยแล้ว โดยเฉพาะหลังการผ่าตัด abdominal surgery ในคนอายุเกิน 40 ปี ขึ้นไปพบถึง 12-14% ส่วนการผ่าตัดทาง orthopedic แม้พบ DVT จากการตรวจพิเศษในน้อยราย แต่พบแนวโน้มว่าได้เกิดมากขึ้น โดยเฉพาะใน calf veins จึงเป็นเรื่องที่จะต้องให้ความสนใจติดตาม พร้อมกันได้แสดงข้อคิดเห็น มุมมองต่อไปข้างหน้า รวมทั้งข้อเสนอแนะ แนวทางในการศึกษาวิจัย ค้นคว้าหาข้อมูลเพิ่มเติม โดยเฉพาะสาเหตุและอุบัติการณ์ของภาวะ thrombophilia ในคนไทย หรือทำการศึกษาซ้ำให้ได้ข้อมูลใหม่ เพื่อทำการเปรียบเทียบ เช่น ที่เกี่ยวข้องกับการตั้งครรภ์และการคลอด ทั้งนี้เพื่อประโยชน์ในการพัฒนาการรักษาและการป้องกันโรค DVT และ VTE ในคนไทยให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้นต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ในโอกาสนี้ผู้เขียน ขอแสดงความขอบคุณในมุทิตาจิต

ของสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ที่ให้เขียนบทความ เนื่องในโอกาสที่เกษียณอายุราชการ ผู้เขียนรู้สึกเป็นเกียรติและยินดีเป็นอย่างยิ่ง การเลือกเขียนเกี่ยวกับเรื่อง DVT ในคนไทย เพราะเป็นเรื่องที่อยู่ในความสนใจมาตั้งแต่เริ่มต้นเข้ารับราชการ ในปลายปี พ.ศ. 2512 และมีประสบการณ์ว่า ภาวะ DVT นั้น พบในคนไทยได้ไม่น้อยเลย และพบมีผู้ป่วยถึงแก่กรรมจากการเกิดภาวะ massive pulmonary embolism ด้วย และหลายครั้งพบในคนอายุน้อยๆ หวังว่าบทความนี้ คงเป็นประโยชน์ให้แพทย์รุ่นหลังให้ความสนใจในภาวะนี้มากขึ้น

ขอขอบคุณ คุณสมร ตุ่มเลี้ยง คุณจินตนา เตชะรักพงษ์ และ คุณจิรินทร์ ต่ายคำ สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุศาสตร์ และแผนกเวชระเบียน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ที่รวบรวมและช่วยกรุณาค้นสถิติผู้ป่วย ทำให้บทความมีความชัดเจนสมบูรณ์ ขอขอบคุณคุณโสภา นุ่มเจริญ สำนักงานภาควิชาอายุศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ที่ช่วยพิมพ์ต้นฉบับ

เอกสารอ้างอิง

1. Coon WW. Epidemiology of venous thromboembolism. *Ann surg* 1977;149.
2. Weimann EE, Salzman EW. Deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994;331:1630.
3. Mulder DS. Chronic venous insufficiency syndrome: Etiology, pathogenesis and treatment. In : Venous thromboembolic disorders. Leclerc JB, ed. Lea & Febiger Publisher, 1996 Chapter 6.
4. Lowe LW. Venous thrombosis and embolism. *J Bone Joint Surg* 1981;63:155.
5. RS Fraser. Pathologic characteristics of venous thromboembolism. In : Venous thromboembolic disorders. Leclerc JB, ed. Lea & Febiger publisher, 1991, Chapter 3.
6. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulation function of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27.
7. a. Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease. *N*

- Engl J Med* 1995;333:251.
- b. Savage COS. The biology of the glomerulus : Endothelial cells *Kidney Internat* 1994;45:314.
8. Mannucci PM, Tripodi A. Mechanisms, makers and management of hypercoagulable stage. *Haemostasis* 1996;26:1.
9. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996;335:1816.
10. Lockshin MD. Answers to the antiphospholipid antibody syndrome? *N Engl J Med* 1995;332:1025.
11. Monreal M, Lafoz E, Ruiz J, Valls R, Alastre A. Upper-extremity deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A prospective study. *Chest* 1991;99:280.
12. Paltiel O. Epidemiology of venous thromboembolism. In : Venous thromboembolic disorders. Leclerc JR, ed. Lea & Febiger Publisher, 1991;Chapter 11.
13. Siragusa S, Piovella F, Barone M, Beltrametti C. Venous thromboembolism : Epidemiology and risk factors. *Minerva Cardioangiologica* 1996;44:581.
14. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by neoropsy over 30 years. *Br Med J* 1991;302:709.
15. Talaak P. Thromboembolism in Thailand : Incidence, coagulogram and its significance in therapeutic implication and prognosis. *J Med Ass Thailand* 1976; 59:6.
16. Vathesatogkit P, Saenghirunvattana S, Nitiyanant P. Autopsy proven cases of pulmonary thromboembolism 18 years study at Ramathibodi Hospital. *J Med Ass Thailand* 1989;72:271.
17. Leslic IJ, Dorgan JC, Bentley G, Balloway RW. A prospective study of deep vein thrombosis of leg in children on Halo-femoral Traction. *J Bone Joint Surg* 1981;63:168.
18. Aaro LA, Juergens JL. Thrombophlebitis and pulmonary embolism as complication of pregnancy. *Med Clin North Am* 1974;58:829.
19. ชื่น แยมบุญเรือง. อินฟาร์คของปอดจากการอักเสบอุดตันของหลอดเลือดดำที่ขา. รายงานผู้ป่วย 1 ราย วิทยาสารเสนารักษ์ 2509;19:313.
20. บัญญัติ ปริชาณันท์ ประพาฬ ยงใจยุทธ วรวิทย์ วงศ์ทองศรี เน้น ทรวงษ์. ทромโบ-เอมโบลีสม์ของหลอดเลือดดำในนารี.

- จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2515;17:73.
21. Thavaravej T. Post-thrombotic syndrome of the lower extremity. The Royal Thai Air Force Medical Gazette 1956;5:391.
 22. ประดิษฐ์ ตัดสุรัตน์. หลอดเลือดดำอักเสบแข็งคล้ายเชือก. รายงานผู้ป่วย 1 ราย สารศิริราช 2507;17:345.
 23. Mahasandana C, Suvatte V, Chaunsumrit A, Marlar RA, Manco-Johnson JM, Jacobson LJ, Hathaway WE. Homozygous protein S deficiency in an infant with purpura fulminans. J Pediatr 1990;117:750.
 24. Atichartakarn V, Songsiridej N, Jootar S. Incidence and risk factors of deep vein thrombosis among Thai patients-their implications on patients management. J Med Ass Thailand 1988;71:232.
 25. Chumnijarakit T. Incidence of postpartum thromboembolism in Thai women: Comparison with Western experience. J Med Ass Thailand 1974;57:592.
 26. Chmnijarakit T, Poshyachinda. Postoperative thrombosis in Thai women. Lancet 1975;1:1357.
 27. Phornphibulaya P, Buranapong P, Ruksawin N, Viranuvatti J, Plehachinda R, Vaeusorn Limwongse K. The incidence of postoperative deep vein thrombosis: A preliminary report. J Med Ass Thailand 1982;65:52.
 28. Phornphibulaya P, Buranapong P, Ruksawin N, Viranuvatti J. The incidence of postoperative deep vein thrombosis in Thais. J Med Ass Thailand 1984; 67:377.
 29. Atichartakarn V, Pathepchotiwong K, Keorochana S, Eurvilaichit C. Deep vein thrombosis after hip surgery among Thai. Arch Intern Med 1988;148:1349.
 30. ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล อารีกัด ไซติวิจิตร และคณะ. อุบัติการณ์ของ deep thrombosis ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเปลี่ยนเข่า 40 ราย. (in preparation พ.ศ. 2541).
 31. สุนทร วิสุทธิพันธ์. ภาวะหลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตัน. คลินิก 2530;3:385.
 32. สุนทร วิสุทธิพันธ์, ธีระ ฤทธะระกุล. ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำชั้นลึก. คลินิก 2539;12:546.
 33. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden thrombophilia study. Lancet 1993;342:1503.
 34. Hillarp A, Zoller B, Dahevack B. Activated protein C resistance as a basis for venous thrombosis. Am J Med 1996;101:534.
 35. Rees DC Cox M Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. Lancet 1995;346:1133.
 36. Chan LC, Bourke C, Lam CK, Liu HW, Brookes S, Jenkins V, Pasi J. Lack of activated protein C resistance in healthy Hong Kong Chinese blood donors - correlation with absence of Arg 506-glu mutation of factor V gene. Thromb Haemost 1996;75:522.
 37. Zama T, Murata M, Ono F, Watanabe K, Watanabe R, Moriki T, Yokoyama K, Tokuhira M, Ikeda Y. Low prevalence of activated protein C resistance and coagulation factor V Arg 506 to gln mutation among Japanese patients with various forms of thrombosis, and normal individual. Internat. J Haematol 1996; 65:71.
 38. Ho CH. Prevalence of activated protein C resistance in the Chinese population. Thromb Res 1997;88:409.
 39. Liu HW Kwong YL, Bourke C, Lam CK, Lie AKW, Wei D. High incidence of thrombophilia detected in Chinese patients with venous thrombosis. Thromb Haemast 1994;71:416.
 40. Williamson D, Brown K, Luddington R, Baglin C, Baglin T. Factor V Cambridge : a nes mutation (Arg 306→Thr) associated with resistance to activated protein C. Blood 1998;91:1140.
 41. Visudhiphan S, Poolsuppassit S, Piboonnukarintr O. The relationship between high fibrinolytic activity and daily capsicum in Thais. Am J Clin Nutr 1982;35:1452.
 42. เมื่อกศรี วัฒนานุกูล ชานินทร์ อินทรกำราชชัย ศรีนุช คุณประยูร สุภากรณ์ รตานนท์ เบ็ญพร อิงคะวัฒน์ กนกทิพย์ ภักดีบำรุง. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2531;32:149.
 43. Croman JJ. Venous thromboembolic disease: The role of US. Radiology 1993;186:619.
 44. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR et al. Comparison of the accuracy of impedance plethysmography and compression ultrasonography in out patients with clinically suspected deep vein thrombosis. Thromb Haemost 1995;76:1423



นตฺถิ โลเก อนินทิตฺ
คนไม่ถูกนินทาไม่มีในโลก

Never is there a person who is not blamed