

Protein C and protein S deficiency in acute ischemic stroke

พญ.สุภาวีย์ แสงบุญ

สาขาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

Supawee Saengboon, M.D.

Division of hematology

Department of internal medicine

Faculty of medicine

Thammasat University

Corresponding author:

Supawee Saengboon, M.D.

Division of hematology

Department of internal medicine

Faculty of medicine

Thammasat University

E-mail: supawee.sp@gmail.com

Abstract

Hereditary protein C or protein S deficiency is associated with venous thromboembolism also increased risk of arterial thromboembolic events at a young age. In patients with thromboembolic disease, transient protein C and protein S deficiency occur due to consumption of both factors. Abnormal Protein C and protein S results determined within 24 hours of acute thromboembolic events need to be confirmed but a normal result effectively rules out deficiency with only one test. (*J Thai Stroke Soc.* 2016; 15 (3): 147-152.)

Keywords: protein C, protein S, ischemic stroke

บทนำ

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันเกิดได้ทั้งหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดง โดยพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันตาม Virchow's triad¹ ได้แก่ 1.การไหลเวียนเลือดช้า (Stasis of blood) 2.เซลล์บุหลอดเลือดถูกทำลาย (Endothelial injury) 3.ภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (hypercoagulable state หรือ thrombophilia) ซึ่งสาเหตุของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันเชื่อว่าเกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมกับปัจจัยของสิ่งแวดล้อม² ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ Virchow's triad ส่งผลให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันตามมา

ภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (hypercoagulable state หรือ thrombophilia) เป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ แบ่งได้เป็นภาวะการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติที่เป็นมาแต่กำเนิดและที่เป็นมาภายหลัง ภาวะการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติที่เป็นมาแต่กำเนิด ได้แก่ factor V Leiden, การกลายพันธุ์ของยีน prothrombin G20210A, ภาวะพร่องโปรตีนซี โปรตีนเอส และ antithrombin แต่พบว่าอุบัติการณ์เกิด factor V Leiden และการกลายพันธุ์ของยีน prothrombin G20210 A พบได้น้อยในประเทศไทยเมื่อเทียบกับชาวตะวันตก^{3,4} สาเหตุที่พบได้บ่อยในประเทศไทย ได้แก่ ภาวะพร่องโปรตีนซี โปรตีนเอส และ antithrombin⁵ โดยในที่นี้จะกล่าวถึงภาวะพร่องโปรตีนซีและโปรตีนเอส

ภาวะพร่องโปรตีนซีและโปรตีนเอส

โปรตีนซีเป็นสารต้านการแข็งตัวของเลือดตามธรรมชาติ ยีนที่ควบคุมการสร้างโปรตีนซีอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 2 บนแขนข้างยาวตำแหน่งที่ 13-14⁶ ซึ่งโปรตีนซีเป็น vitamin k dependent protein โดยจะถูก thrombin และ thrombomodulin complex กระตุ้นให้กลายเป็น activated protein C ทำหน้าที่ในการสลายปัจจัยในการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ Factor Va และ Factor VIIIa ให้กลายเป็น inactivated form ส่งผลให้มีการสร้าง thrombin ลดลง⁷ เมื่อมีภาวะพร่องโปรตีนซีจะส่งผลให้มีการเกิดลิ่มเลือดอุดตันมากขึ้น ภาวะพร่องโปรตีนซีแบ่งได้เป็น 2 ชนิด ได้แก่ ชนิดที่ 1 ระดับโปรตีนซี antigen และ activity มีค่าต่ำ ชนิดที่ 2 ระดับโปรตีนซี activity มีค่าต่ำ ส่วนระดับโปรตีนซี antigen ปกติ อาการแสดงของภาวะพร่องโปรตีนซีขึ้นอยู่กับว่าเป็นลักษณะแบบ homozygous หรือ heterozygous ในภาวะพร่องโปรตีนซีแบบ homozygous เกิดจากความผิดปกติของยีนที่สร้างโปรตีนซีทั้งสองข้างของโครโมโซม ทำให้ระดับโปรตีนซีมีระดับต่ำมาก อาการจะพบตั้งแต่แรกคลอด ผิวหนังพบลักษณะ purpura fulminans ร่วมกับ necrosis และพบภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ อาการรุนแรง อัตราตายเกือบทั้งหมดในรายที่ไม่ได้รับการรักษา⁶ ส่วนภาวะพร่องโปรตีนซีแบบ heterozygous เป็นความผิดปกติของยีนบนโครโมโซมเพียงหนึ่งข้าง ส่งผลให้ระดับโปรตีนซีมีมากกว่าแบบ homozygous ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการภาวะหลอดเลือดอุดตันในช่วงอายุ 25 ถึง 40 ปี⁶

โปรตีนเอสเป็น vitamin k dependent protein เช่นเดียวกับโปรตีนซี ยีนที่ควบคุมการสร้าง โปรตีนเอสอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 3⁸ โดยร้อยละ 40 ของโปรตีนเอสอยู่ในรูปอิสระ ส่วนที่เหลืออีกร้อยละ 60 อยู่ในรูปที่จับกับ transport protein ที่เรียกว่า C4b-binding protein (C4b-BP) โดยที่โปรตีนเอสในรูปแบบอิสระจะทำหน้าที่เป็นสารต้านการแข็งตัวของเลือดซึ่งเป็น cofactor กับ activated โปรตีนซีในการสลาย Factor Va และ Factor VIIIa ที่เป็นปัจจัยในการแข็งตัวของเลือด⁹ เมื่อมีภาวะพร่องโปรตีนเอสส่งผลให้มีความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน ภาวะพร่องโปรตีนเอสแบ่งได้เป็น 3 ชนิด ได้แก่ ชนิดที่ 1 ระดับ

โปรตีนเอส antigen ทั้งหมด โปรตีนเอสรูปแบบอิสระรวมถึง activity มีค่าต่ำทั้งหมด ชนิดที่ 2 ระดับโปรตีนเอส activity ต่ำเพียงอย่างเดียว ชนิดที่ 3 ระดับโปรตีนเอส antigen รูปแบบอิสระและ activity มีค่าต่ำ ส่วนระดับโปรตีนเอส antigen ทั้งหมดมีระดับปกติ⁸ อาการและการแสดงออกเช่นเดียวกับภาวะพร่องโปรตีนเอส

ความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน

ในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องโปรตีนซีและโปรตีนเอส พบว่ามีความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันมากขึ้น พบว่ามีอุบัติการณ์หลอดเลือดดำอุดตันครั้งแรกคิดเป็นร้อยละ 1.52 ถึง 1.90 ต่อปี เมื่อเทียบกับประชากรปกติ ซึ่งพบว่ามีอุบัติการณ์เพียงร้อยละ 0.1 ต่อปี และมีความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดดำอุดตันกลับเป็นซ้ำที่ 5 ปี และ 10 ปี คิดเป็นร้อยละ 40 และ 55 ในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องโปรตีนซีและโปรตีนเอสตามลำดับ¹⁰ นอกจากนี้มีการศึกษาจาก large family cohort study¹¹ พบว่าภาวะพร่องโปรตีนซีและโปรตีนเอสเป็นปัจจัยเสี่ยงการเกิดหลอดเลือดแดงอุดตันในผู้ป่วยที่น้อยกว่า 55 ปี ในการศึกษาพบว่ามีความเสี่ยงการหลอดเลือดแดงอุดตัน เพิ่มขึ้น 6.9 และ 4.6 เท่าในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องโปรตีนซีและโปรตีนเอสตามลำดับ

โปรตีนซีและโปรตีนเอสกับโรคหลอดเลือดสมอง

จากการศึกษาแบบ case-control ของ Tosiello และคณะ¹² ศึกษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองจำนวน 23 ราย อายุระหว่าง 17 ถึง 43 ปี ไม่พบมีผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องโปรตีนซีและโปรตีนเอส ส่วนการศึกษาของ De Lucia และคณะ¹³ ศึกษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองจำนวน 50 ราย อายุเฉลี่ย 65±13 ปีพบว่ามีผู้ป่วยภาวะพร่องโปรตีนซี กลุ่มผู้ป่วยร้อยละ 4 เทียบกับกลุ่มควบคุมร้อยละ 1 [OR 4.1(0.37-47), $p < 0.001$] และภาวะพร่องโปรตีนเอส กลุ่มผู้ป่วยร้อยละ 6 เทียบกับกลุ่มควบคุมร้อยละ 1 [OR 6.3(0.64-62), $p < 0.001$] และจากการศึกษาของ Mayer และคณะ¹⁴ ศึกษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองจำนวน 188 ราย อายุมากกว่า 40 ปี พบว่ามีภาวะพร่องโปรตีนเอส กลุ่มผู้ป่วยร้อยละ 21 เทียบกับกลุ่มควบคุมร้อยละ 20 [OR 1.2(0.5-2.2) $p = NS$] จาก case control study ทั้ง 3 การศึกษาพบว่ามี

ความชุกของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องโปรตีนซีและโปรตีนเอสอยู่ระหว่างร้อยละ 0-21

วิธีการตรวจเพื่อการวินิจฉัยภาวะพร่องโปรตีนซีและโปรตีนเอสจะใช้วิธีการตรวจคัดกรอง โดยวิธีการตรวจโปรตีนซีและโปรตีนเอส activity และตรวจหา antigen ตามมา แต่การตรวจหาระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอสขณะเกิดลิ่มเลือดอุดตันแบบฉับพลัน อาจทำให้เกิดผลบวกลงได้ เนื่องจากขณะที่เกิดลิ่มเลือดอุดตันอาจจะทำให้ภาวะพร่องโปรตีนซีและโปรตีนเอสแบบชั่วคราวได้ จากการศึกษา D'Angelo และคณะ¹⁵ พบว่าขณะการเกิดหลอดเลือดอุดตันทำให้มีการใช้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดและสารต้านการแข็งตัวตามธรรมชาติ ได้แก่ โปรตีนซีและโปรตีนเอส ทำให้การตรวจระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอสได้ค่าต่ำและมีการศึกษา¹⁴ ที่พบว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ตรวจพบระดับโปรตีนเอสในรูปอิสระอยู่ในระดับต่ำถึงร้อยละ 20 ซึ่งอุบัติการณ์การเกิดภาวะโปรตีนเอสแต่กำเนิดมีจำนวนน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษานี้ จากการศึกษา¹⁵ แสดงให้เห็นว่าการตรวจหาโปรตีนเอสในขณะการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอาจให้ผลบวกลงได้ ซึ่งนอกจากการใช้ไปของโปรตีนซีและโปรตีนเอสที่ส่งผลให้ระดับ protein ทั้งสองมีค่าต่ำลงแล้ว การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันจะทำให้ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของ C4b-binding protein (C4b-BP) เนื่องจากภาวะการอักเสบ และ acute phase reaction ส่งผลให้เกิดการลดลงของโปรตีนเอสในรูปแบบอิสระ¹⁶ ส่งผลให้การตรวจระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอสให้ผลบวกลงได้

ดังนั้น ขณะเกิดภาวะโรคหลอดเลือดสมองหรือหลอดเลือดอุดตันเมื่อตรวจพบระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอสที่ต่ำควรมีการตรวจซ้ำยืนยันอีกครั้งหลังอย่างน้อย 3 เดือน¹⁷ หลังเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันและขณะตรวจไม่มีอาการเจ็บป่วยอย่างอื่นร่วมด้วย แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาของ Leonard M และคณะ¹⁸ ผู้ป่วย 99 รายที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันโดยไม่ทราบสาเหตุ ได้มีการตรวจระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอสภายใน 24 ชั่วโมงและมีการตรวจซ้ำอีกครั้งหลังจากรักษาภาวะหลอดเลือดอุดตันอย่างน้อย 6 เดือน และหยุดยาละลายลิ่มเลือดอย่างน้อย 14 วัน พบว่าผู้ป่วย 99 รายที่ตรวจพบวาระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอสที่ปกติภายใน 24 ชั่วโมง ไม่พบค่าผิดปกติของโปรตีนซีและโปรตีน

เอสหลังจากการตรวจซ้ำ (95% CI 0-3.7%) จากการศึกษา¹⁸ พบว่าถ้าตรวจระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอสในภาวะหลอดเลือดอุดตันภายใน 24 ชั่วโมง และก่อนให้ยาละลายลิ่มเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ สามารถยืนยันได้ว่าระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอสอยู่ในระดับปกติจริง

ภาวะอื่นที่มีผลต่อระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอส

ภาวะการทำงานของตับบกพร่อง จากการศึกษาของ Mannucci PM และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคตับเรื้อรังมีระดับที่โปรตีนซีน้อยเมื่อเทียบกับคนปกติ โดยระดับของโปรตีนซีขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคตับ¹⁹ ถ้าความรุนแรงของโรคตับมาก ส่งผลให้ระดับโปรตีนซีลดลงต่ำมากตามด้วย และจากการศึกษาของ D'Angelo และคณะพบว่ามีโปรตีนเอส antigen รวมถึงการทำงานของโปรตีนเอสที่ลดลง¹⁵ ทั้งนี้เนื่องจากโปรตีนซีและโปรตีนเอสสร้างมาตับ ส่งผลให้มีระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอสที่ลดลง²⁰

ภาวะ disseminated intravascular coagulation (DIC) พบว่ามีการสร้าง thrombin มากขึ้น ทำให้มี thrombin-thrombomodulin complex ส่งผลให้ activated protein C เพิ่มมากขึ้น activated protein C ซึ่งไปสลาย factor Va และ factor VIIIa การเพิ่มขึ้น activated protein C เป็นกลไกที่ควบคุมไม่ให้มีการสร้าง thrombin ที่มากเกินไปและช่วยยับยั้งกระบวนการ DIC²¹ แต่จากการศึกษาของ Malar RA และคณะ โดยศึกษาในผู้ป่วย DIC พบว่าจะมีการลดลงของ activated protein C อย่างรวดเร็วเนื่องจากการใช้ไปของ activated protein C เพื่อใช้ควบคุมภาวะ thrombosis และค่อยๆกลับสู่ระดับปกติในรายที่ไม่เสียชีวิต²² นอกจากนี้ยังพบว่ามีการทำงานของโปรตีนเอสที่ลดลง เนื่องจากมี C4bBP เพิ่มขึ้นในภาวะ DIC อีกด้วย¹⁵

ภาวะตั้งครรภ์และในช่วงหลังคลอดพบว่าระดับโปรตีนซีลดลงประมาณร้อยละ 38±17.3 เมื่อเทียบกับหญิงที่ไม่ตั้งครรภ์²³ โดยที่กลไกการลดลงของระดับโปรตีนเอสขณะตั้งครรภ์ยังไม่ทราบชัดเจน อาจเกิดจากในขณะตั้งครรภ์มีการเพิ่มของ plasma volume ประมาณร้อยละ 50²⁴ ซึ่งอาจทำให้เกิด dilutional effect ของระดับโปรตีนเอส แต่อย่างไรก็ตามขณะตั้งครรภ์ plasma volume จะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ และจะคงที่ในช่วง 8 สัปดาห์

สุดท้ายก่อนคลอด²⁵ แต่ไม่พบว่าระดับโปรตีนเอสจะค่อยๆลดลงตาม plasma volume ที่เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ภาวะ dilutional effect จะกลับมาปกติภายใน 2 สัปดาห์ แต่พบว่าระดับโปรตีนเอสจะกลับสู่ระดับปกติ เมื่อหลังคลอดประมาณ 12 สัปดาห์ ดังนั้น dilutional effect อาจไม่ใช่ปัจจัยหลักในการลดลงของ โปรตีนเอสขณะตั้งครรภ์

oral contraceptive จากการศึกษา²⁶พบว่ามีการลดลงของ free protein S ร้อยละ 24 ในผู้ที่มีการใช้ oral contraceptive ซึ่งการลดลงของโปรตีนเอสเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน จากการใช้ oral contraceptive มีผลทำให้มีการสร้าง free protein S ลดลงในผู้ป่วยที่มีการใช้ oral contraceptive ร่วมกับมีภาวะการอักเสบจะมีความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันมากขึ้น

Vitamin K antagonists เช่น warfarin จะไปรบกวนการสร้างโปรตีนซีและโปรตีนเอส เนื่องจากโปรตีนซีและโปรตีนเอสเป็น vitamin K dependent factor ที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นเมื่อเทียบกับปัจจัยอื่น ส่งผลให้ระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอสลดลงอย่างรวดเร็วในผู้ป่วยที่มีการใช้ vitamin K antagonists ทำให้การตรวจระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอสมีค่าลดลงขณะมีการใช้ vitamin K antagonists²⁷ แต่ถ้าตรวจแล้วพบว่าโปรตีนซีและโปรตีนเอสอยู่ในระดับที่ปกติในขณะที่มีการใช้ vitamin K antagonists จะสามารถแยกภาวะพร่องโปรตีนซีและโปรตีนเอสออกไปได้

ตาราง: ภาวะที่สัมพันธ์กับการพร่องโปรตีนซีและโปรตีนเอส

	ภาวะที่สัมพันธ์กับการพร่องโปรตีนซีและโปรตีนเอส
โปรตีนซี	• Acute thrombosis • Liver disease • DIC • Pregnancy • Warfarin
โปรตีนเอส	• Acute thrombosis • Liver disease • DIC • Pregnancy • Warfarin • Inflammatory process • Contraceptives, hormone replacement therapy

สรุป

ภาวะพร่องโปรตีนซีและโปรตีนเอสแบบ homozygous อาการมักพบตั้งแต่แรกคลอด และมีความเสี่ยงเกิดลิ่มเลือดอุดตันและลิ่มเลือดแดงอุดตันในผู้ป่วยผู้ใหญ่ และอาจมีปัจจัยอื่นที่มีผลต่อการลดลงของระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอสรวมด้วยเป็นเหตุกระตุ้นให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันมากยิ่งขึ้น

แต่ในการตรวจระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอสผู้ป่วยที่มีภาวะที่มีลิ่มเลือดอุดตันหรือโรคหลอดเลือดสมองในช่วงแรกจะทำให้โปรตีนทั้งสองลดต่ำได้ นอกจากนี้ยังมีภาวะอื่นที่ทำให้ระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอสลดต่ำลงชั่วคราวได้ ซึ่งถ้าตรวจแล้วพบว่ามีภาวะพร่องโปรตีนซีและโปรตีนเอสควรมีการตรวจซ้ำเพื่อยืนยันการวินิจฉัยอีกครั้ง

เอกสารอ้างอิง

1. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *British journal of haematology*. 2008;143(2):180-90.
2. Brouwer JL, Veeger NJ, Kluin-Nelemans HC, van der Meer J. The pathogenesis of venous thromboembolism: evidence for multiple interrelated causes. *Annals of internal medicine*. 2006;145(11):807-15.
3. Chuansumrit A, Jarutwachirakul W, Sasanakul W, Rurghum S, Kadegasem P, Kitpoka P, et al. Absence of factor V Arg306--Thr and low factor V Arg306->Gly mutation prevalence in Thai blood donors. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 2004;35(2):450-2.
4. Angchaisuksiri P, Pingsuthiwong S, Aryuchai K, Busabaratana M, Sura T, Atichartakarn V, et al. Prevalence of the G1691A mutation in the factor V gene (factor V Leiden) and the G20210A prothrombin gene mutation in the Thai population. *American journal of hematology*. 2000;65(2):119-22.
5. Angchaisuksiri P, Atichartakarn V, Aryurachai K, Archararit N, Rachakom B, Atamasirikul K, et al. Risk factors of venous thromboembolism in Thai patients. *International journal of hematology*. 2007;86(5):397-402.
6. Knoebl PN. Severe congenital protein C deficiency: the use of protein C concentrates (human) as replacement therapy for life-threatening blood-clotting complications. *Biologics : targets & therapy*. 2008;2(2):285-96.
7. Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2008;14(6):1214-21.
8. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thromb J*. 2006;4:15.
9. ten Kate MK, van der Meer J. Protein S deficiency: a clinical perspective. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2008;14(6):1222-8.
10. Makris M. Thrombophilia: grading the risk. *Blood*. 2009;113(21):5038-9.
11. Mahmoodi BK, Brouwer JL, Veeger NJ, van der Meer J. Hereditary deficiency of protein C or protein S confers increased risk of arterial thromboembolic events at a young age: results from a large family cohort study. *Circulation*. 2008;118(16):1659-67.
12. Tosetto A, Ruggeri M, Castaman G, Rodeghiero F. Inherited abnormalities of blood coagulation in juvenile stroke. A case-control study. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 1997;8(7):397-402.
13. De Lucia D, d'Alessio D, Pezzella S, Maisto G, Di Mauro C, Marotta R, et al. A hypercoagulable state in activated protein C resistant patients with ischemic stroke. *International journal of clinical & laboratory research*. 1998;28(1):74-5.
14. Mayer SA, Sacco RL, Hurler-Jensen A, Shi T, Mohr JP. Free protein S deficiency in acute ischemic stroke. A case-control study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993;24(2):224-7.
15. D'Angelo A, Vigano-D'Angelo S, Esmon CT, Comp PC. Acquired deficiencies of protein S. Protein S activity during oral anticoagulation, in liver disease, and in disseminated intravascular coagulation. *Journal of Clinical Investigation*. 1988;81(5):1445-54.
16. Comp PC, Doray D, Patton D, Esmon CT. An abnormal plasma distribution of protein S occurs in functional protein S deficiency. *Blood*. 1986;67(2):504-8.
17. Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31(12):3067-78.
18. Minuk L, Lazo-Langner A, Kovacs J, Robbins M, Morrow B, Kovacs M. Normal levels of protein C and protein S tested in the acute phase of a venous thromboembolic event are not falsely elevated. *Thrombosis Journal*. 2010;8:10-.
19. Mannucci PM, Vigano S. Deficiencies of protein C, an inhibitor of blood coagulation. *Lancet (London, England)*. 1982;2(8296):463-7.
20. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, et al. Evidence

- of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2005;41(3):553-8.
21. Marlar RA, Kleiss AJ, Griffin JH. Mechanism of action of human activated protein C, a thrombin-dependent anticoagulant enzyme. *Blood*. 1982;59(5):1067-72.
22. Marlar RA, Endres-Brooks J, Miller C. Serial studies of protein C and its plasma inhibitor in patients with disseminated intravascular coagulation. *Blood*. 1985;66(1):59-63.
23. Comp PC, Thurnau GR, Welsh J, Esmon CT. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood*. 1986;68(4):881-5.
24. Rovinsky JJ, Jaffin H. CARDIOVASCULAR HEMODYNAMICS IN PREGNANCY. I. BLOOD AND PLASMA VOLUMES IN MULTIPLE PREGNANCY. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1965;93:1-15.
25. Hytten F. Blood volume changes in normal pregnancy. *Clinics in haematology*. 1985;14(3):601-12.
26. Boerger LM, Morris PC, Thurnau GR, Esmon CT, Comp PC. Oral contraceptives and gender affect protein S status. *Blood*. 1987;69(2):692-4.
27. Vigano D'Angelo S, Comp PC, Esmon CT, D'Angelo A. Relationship between protein C antigen and anticoagulant activity during oral anticoagulation and in selected disease states. *The Journal of clinical investigation*. 1986;77(2):416-25.

บทคัดย่อ

ภาวะพร่องโปรตีนซีและโปรตีนเอสมีความเสี่ยงทำให้เกิดลิ่มเลือดดำอุดตันและลิ่มเลือดแดงอุดตันในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 55 ปี แต่การตรวจระดับโปรตีนทั้งสองในช่วงที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันเฉียบพลันหรือในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองให้ผลตรวจเป็นบวกลวงได้ ฉะนั้น ในการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะพร่องโปรตีนซีและโปรตีนเอสควรมีการตรวจยืนยันอีกครั้งอย่างน้อย 3 เดือนหลังการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมอง แต่ถ้าตรวจพบว่าระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอส อยู่ในระดับปกติในช่วงที่มีลิ่มเลือดอุดตันไม่เกิน 24 ชั่วโมง อาจช่วยยืนยันได้ว่าระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอสอยู่ในระดับปกติจริง