

## ภาวะหลอดเลือดดำในสมองอุดตันเนื่องจากภาวะพร่องโปรตีนซีหรือโปรตีนเอส: รายงานผู้ป่วย 6 รายและทบทวนวารสารทางการแพทย์

พาวุฒิ เมฆวิชัย พ.บ.\*

สมชาย อินทรศิริพงษ์, พ.บ.\*\*

ปัจจุบันมีการค้นพบสาเหตุใหม่ๆ ของภาวะหลอดเลือดดำในสมองอุดตันเพิ่มขึ้น ภาวะพร่องโปรตีนซี (Protein C) หรือโปรตีนเอส (Protein S) จัดเป็นสาเหตุอย่างหนึ่งของภาวะนี้ ในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับข้อมูลทางคลินิกของภาวะหลอดเลือดดำในสมองอุดตันเนื่องจากภาวะพร่องโปรตีนซีหรือโปรตีนเอส

ผู้เขียนได้รายงานผู้ป่วย 6 รายที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดดำในสมองอุดตันเนื่องจากภาวะพร่องโปรตีนซีหรือโปรตีนเอสและทบทวนรายงานจากวารสารต่างๆ เพื่อเปรียบเทียบข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดดำในสมองอุดตันเนื่องจากสาเหตุต่างๆ กับจากภาวะพร่องโปรตีนซีหรือโปรตีนเอส พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทั้งในด้านข้อมูลพื้นฐาน เช่น เพศอายุ ปัจจัยเสี่ยง อาการ และอาการแสดง ผลการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดนั้น ได้ผลดีในทั้งสองกลุ่ม

**คำสำคัญ:** ภาวะหลอดเลือดดำในสมองอุดตัน ภาวะพร่องโปรตีนซีหรือโปรตีนเอส

**Abstract:** Cerebral Venous Thrombosis due to Protein C or Protein S Deficiency: Report of Six Cases and Literature Review

Pawut Mekawichai, M.D.\*

Somchai Insiripong, M.D.\*\*

\* Neurology Unit, Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima

\*\* Hematology Unit, Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital Nakhon Ratchasima

*Nakhon Ratch Med Bull 2010; 34: 193-99.*

\* หน่วยประสาทวิทยา กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

\*\* หน่วยโลหิตวิทยา กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

In the present day the novel risk factors for developing cerebral venous thrombosis have been found. The inherited prothrombotic diseases such as protein C or protein S deficiency are the causes of this condition. In Thai population, the clinical data of this condition due to protein C or protein S deficiency have never been investigated. The author had reported six cases of cerebral venous thrombosis due to protein C or protein S deficiency at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital. The literatures were reviewed to compare the clinical data of cerebral venous thrombosis from any cause and from protein C or protein S deficiency. The baseline characteristics such as age, sex and risk factors, symptoms and signs were not different between patients with and without protein C or protein S deficiency. The good outcomes of the treatment with anticoagulant were found in both groups.

**Keyword:** cerebral venous thrombosis, Protein C deficiency, Protein S deficiency

## ภูมิหลัง

ภาวะหลอดเลือดดำในสมองอุดตัน (cerebral venous thrombosis) เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยแต่มีความสำคัญเนื่องจากถ้าไม่ได้รับการรักษาอย่างถูกต้องแล้วสามารถเกิดความพิการหรือเสียชีวิตได้ถึงร้อยละ 5.5-30<sup>(1)</sup> สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะนี้มีหลายสาเหตุเช่น อุบัติเหตุทางศีรษะ การติดเชื้อในสมอง การตั้งครรภ์และการคลอด การใช้ยาบางชนิด เช่น ยาเม็ดคุมกำเนิด ยาเคมีบำบัด โรคทางระบบภูมิคุ้มกันเช่น SLE, inflammatory bowel disease และโรคทางพันธุกรรมประเภท inherited prothrombotic disease<sup>(2)</sup> แต่อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 20-25 เกิดภาวะนี้โดยไม่ทราบสาเหตุ<sup>(1)</sup>

โรคกลุ่ม inherited prothrombotic disease ที่เป็นสาเหตุของภาวะหลอดเลือดดำในสมองอุดตันคือ Factor V Leiden mutation, ภาวะพร่องโปรตีนซี, ภาวะพร่องโปรตีนเอสและภาวะพร่อง antithrombin III (AT III) ซึ่งพบว่าเป็นสาเหตุของภาวะหลอดเลือดดำในสมองอุดตันร้อยละ 2-6<sup>(3)</sup> สำหรับผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดดำในสมองอุดตันในประเทศไทยมีการศึกษาพบว่ามีความพร่องโปรตีนซี ร้อยละ 2.3 ภาวะพร่องโปรตีนเอส พบร้อยละ 3.9 และไม่พบภาวะพร่อง AT III<sup>(4)</sup> แต่ยังไม่มีการศึกษาในด้านของข้อมูลทางคลินิกว่าแตกต่างจากภาวะหลอดเลือดดำในสมองอุดตันจากสาเหตุอื่นอย่างไร

บทความนี้ได้ทำการรวบรวมผู้ป่วยจำนวน 6 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นหลอดเลือดดำในสมองอุดตันเนื่องจากภาวะพร่องโปรตีนซีและ/หรือโปรตีนเอส ในกลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาสารคามราชสีมา เพื่อทำการเปรียบเทียบข้อมูลทางคลินิกระหว่างผู้ป่วยหลอดเลือดดำในสมองอุดตันเนื่องจากภาวะพร่องโปรตีนซีและ/หรือ โปรตีนเอสกับหลอดเลือดดำในสมองอุดตันจากสาเหตุอื่น ๆ

## รายงานผู้ป่วย

**รายที่ 1:** ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 37 ปี รับตัวเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากมีอาการอ่อนแรงแขนและขาข้างซ้ายมากขึ้นเรื่อย ๆ เป็นเวลา 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยเคยตั้งครรภ์ 2 ครั้ง ครั้งสุดท้ายเมื่อ 15 ปีก่อน มีประวัติแท้งบุตร 1 ครั้ง เมื่อ 22 ปีก่อน ไม่เคยมีประวัติหลอดเลือดดำอุดตัน ปัจจุบันคุมกำเนิดด้วยยาเม็ดคุมกำเนิด

ผลการตรวจเอกซเรย์สมองด้วยวิธี magnetic resonance imaging (MRI) และ magnetic resonance venography (MRV) พบหลอดเลือดดำในสมองอุดตันที่ตำแหน่งของ superior sagittal sinus

ผลการตรวจเลือดพบระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอส มีค่า 57 percent activity (ค่าปกติ 67-141 percent

activity) และ 0 percent activity (ค่าปกติ 80-128 percent activity) ตามลำดับ ส่วนระดับ AT III อยู่ในเกณฑ์ปกติ

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น superior sagittal sinus thrombosis เนื่องจากภาวะพร่องโปรตีนซีและโปรตีนเอส ได้รับการรักษาด้วย low molecular weight heparin (LMWH) และ warfarin ผู้ป่วยได้รับการตรวจระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอสในเลือดซ้ำที่ 0 เดือนต่อมา พบว่ามีค่าเท่ากับ 15 และ 24 percent activity ตามลำดับ modified Rankin scale (MRS) ที่ 6 เดือนหลังจากเกิดอาการได้เท่ากับ 1 (มีความพิการหลงเหลืออยู่แต่สามารถประกอบอาชีพหรือทำกิจวัตรประจำวันได้ด้วยตนเอง) ปัจจุบันผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย warfarin 5.5 มิลลิกรัมต่อวัน

**รายที่ 2:** ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 39 ปี รับตัวเข้ารักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากมีอาการ ปวดศีรษะ และชักเกร็งเมื่อ 2 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล หลังชักผู้ป่วยไม่รู้สึกตัวและมีแขนและขาข้างซ้ายอ่อนแรง ผู้ป่วยเคยตั้งครรภ์ 2 ครั้งเมื่อ 20 และ 18 ปีก่อน ไม่เคยมีประวัติแท้งบุตร ไม่เคยมีประวัติหลอดเลือดดำอุดตัน ปัจจุบันผู้ป่วยคุมกำเนิดด้วยยาเม็ดคุมกำเนิด

ผลการตรวจเอกซเรย์สมองด้วยวิธี MRI และ MRV พบหลอดเลือดดำในสมองอุดตันที่ตำแหน่งของ superior sagittal sinus และ transverse sinus และพบว่ามีภาวะ hemorrhagic transforms ในตำแหน่งที่อุดตัน

ผลการตรวจเลือดพบระดับโปรตีนเอส มีค่า 7 percent activity ส่วนระดับโปรตีนซี และ AT III อยู่ในเกณฑ์ปกติ

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น superior sagittal sinus และ transverse sinus thrombosis เนื่องจากภาวะพร่องโปรตีนเอส และได้รับการรักษาด้วย LMWH, warfarin และ sodium valproate ประเมิน MRS ที่ 6 เดือนหลังจากเกิดอาการได้เท่ากับ 0 (ไม่มีความพิการ) ปัจจุบันผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย warfarin 5 มิลลิกรัมต่อวัน และ sodium valproate 200 มิลลิกรัมต่อวัน

**รายที่ 3:** ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 21 ปี รับตัวเข้ารักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากมีอาการชักเกร็ง 4 ครั้งในระยะเวลา 1 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยเคยตั้งครรภ์ 2 ครั้ง ครั้งสุดท้ายเมื่อ 3 ปีก่อน ไม่เคยมีประวัติแท้งบุตร ปัจจุบันผู้ป่วยคุมกำเนิดด้วยยาเม็ดคุมกำเนิด ผู้ป่วยมีประวัติหลอดเลือดดำอุดตันที่ขาซ้ายเมื่อ 4 ปีก่อนและได้รับการรักษาโดย warfarin เป็นระยะเวลา 3 เดือนจนอาการเป็นปกติแพทย์จึงให้หยุดยา

ผลการตรวจเอกซเรย์สมองด้วยวิธี MRI และ MRV พบหลอดเลือดดำในสมองอุดตันที่ตำแหน่งของ dural sinus และ cortical vein

ผลการตรวจเลือดพบว่าระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอสต่ำกว่าปกติ โดยมีค่าเท่ากับ 40 percent activity และ 0 percent activity ตามลำดับ ส่วนระดับ AT III อยู่ในเกณฑ์ปกติ

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น dural sinus และ cortical vein thrombosis เนื่องจากภาวะพร่องโปรตีนซีและโปรตีนเอส ได้รับการรักษาด้วย LMWH, warfarin และ phenytoin ผู้ป่วยได้รับการตรวจระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอสในเลือดซ้ำที่ 6 เดือนต่อมา พบว่ามีค่าเท่ากับ 16 percent activity และ 46 percent activity ตามลำดับ ประเมิน MRS ที่ 6 เดือนหลังจากเกิดอาการได้เท่ากับ 0 ปัจจุบันผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย warfarin 5 มิลลิกรัมต่อวัน และ phenytoin 100 มิลลิกรัมต่อวัน

**รายที่ 4:** ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 35 ปี รับตัวเข้ารักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากมีอาการปวดศีรษะนาน 5 วัน และชักเกร็งเมื่อ 2 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาลหลังชักผู้ป่วยมีแขนและขาข้างซ้ายอ่อนแรง ผู้ป่วยเคยตั้งครรภ์ 1 ครั้งเมื่อ 4 ปีก่อน ไม่เคยมีประวัติแท้งบุตร ไม่เคยมีประวัติหลอดเลือดดำอุดตัน ปัจจุบันผู้ป่วยคุมกำเนิดด้วยยาเม็ดคุมกำเนิด

ผลการตรวจเอกซเรย์สมองด้วยวิธี MRI และ MRV พบหลอดเลือดดำในสมองอุดตันที่ตำแหน่งของ

superior sagittal sinus และพบว่ามีภาวะ hemorrhagic transforms ในตำแหน่งที่อุดตัน

ผลการตรวจเลือดพบว่าระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอสต่ำกว่าปกติ โดยมีค่าเท่ากับ 33 percent activity และ 24 percent activity ตามลำดับ ส่วนระดับ AT III อยู่ในเกณฑ์ปกติ

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น superior sagittal sinus thrombosis เนื่องจากภาวะพร่องโปรตีนซีและโปรตีนเอส ได้รับการรักษาด้วย LMWH และ warfarin ผู้ป่วยได้รับการตรวจระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอสในเลือดซ้ำที่ 12 เดือนต่อมา พบว่ามีค่าเท่ากับ 28 percent activity และ 29 percent activity ตามลำดับ ประเมินMRS ที่ 6 เดือนหลังจากเกิดอาการ ได้เท่ากับ 0 ปัจจุบันผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย warfarin 6 มิลลิกรัมต่อวัน

**รายที่ 5:** ผู้ป่วยชายไทยคู่อายุ 31 ปีรับตัวเข้ารักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากมีอาการชักเกร็งเมื่อ 30 นาที ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยไม่เคยมีประวัติหลอดเลือดดำอุดตันมาก่อน

ผลการตรวจเอกซเรย์สมองด้วยวิธี MRI และ MRV พบหลอดเลือดดำในสมองอุดตันที่ตำแหน่งของ superior sagittal sinus และ transverse sinus และพบว่ามีภาวะ hemorrhagic transforms ในตำแหน่งที่อุดตัน

ผลการตรวจเลือดพบว่าระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอสต่ำกว่าปกติ โดยมีค่าเท่ากับ 44 percent activity และ 46 percent activity ตามลำดับ ส่วนระดับ AT III อยู่ในเกณฑ์ปกติ

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น superior sagittal sinus และ transverse sinus thrombosis เนื่องจากภาวะพร่องโปรตีนซีและโปรตีนเอส ได้รับการรักษาด้วย LMWH, warfarin และ phenytoin ประเมิน MRS ที่ 3 เดือนหลังจากเกิดอาการ ได้เท่ากับ 1 ปัจจุบันผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย warfarin 4.5 มิลลิกรัมและphenytoin 100 มิลลิกรัมต่อวัน

**รายที่ 6:** ผู้ป่วยหญิงไทยโตอายุ 32 ปีรับตัวเข้ารักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากมีอาการชักเกร็งเมื่อ 1 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล หลังชักผู้ป่วยไม่รู้สึกรู้ตัวและมีแขนและขาข้างซ้ายอ่อนแรง ผู้ป่วยไม่เคยตั้งครรภ์ไม่เคยใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด แต่เคยมีประวัติหลอดเลือดดำอุดตันที่ mesenteric vein และ splenic vein เมื่อ 1 ปีก่อน ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดที่โรงพยาบาลเอกชน หลังผ่าตัดผู้ป่วยไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด

ผลการตรวจเอกซเรย์สมองด้วยวิธี MRI และ MRV พบหลอดเลือดดำในสมองอุดตันที่ตำแหน่งของ superior sagittal sinus

ผลการตรวจเลือดพบว่าระดับโปรตีนเอสต่ำกว่าปกติ โดยมีค่าเท่ากับ 14 percent activity ส่วนระดับโปรตีนซีและ AT III อยู่ในเกณฑ์ปกติ

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น superior sagittal sinus thrombosis เนื่องจากภาวะพร่องโปรตีนเอสและได้รับการรักษาด้วย LMWH, warfarin และ phenytoin ผู้ป่วยได้รับการตรวจระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอสในเลือดซ้ำที่ 12 เดือนต่อมา พบว่ามีค่าเท่ากับ 17 percent activity และ 24 percent activity ตามลำดับ ประเมินMRS ที่ 6 เดือนหลังจากเกิดอาการ ได้เท่ากับ 1 ปัจจุบันผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย warfarin 4.5 มิลลิกรัมและphenytoin 100 มิลลิกรัมต่อวัน

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้งหมดแสดงดังตารางที่ 1 และ 2 ตามลำดับ

## วิจารณ์

ภาวะ Inherited prothrombotic disease ที่พบบ่อยในชาวตะวันตกคือ Factor V Leiden mutation ซึ่งพบได้ร้อยละ 1.0-2.0 ของประชากรทั่วไป<sup>(5)</sup> ข้อมูลนี้แตกต่างกับชาวเอเชียที่พบภาวะพร่องโปรตีนซี, ภาวะพร่องโปรตีนเอสและ ภาวะพร่อง AT III ได้มากกว่า โดย

**ตารางที่ 1** ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย

ผู้ป่วยรายที่	1	2	3	4	5	6
เพศ	หญิง	หญิง	หญิง	หญิง	ชาย	หญิง
อายุ (ปี)	37	39	21	35	31	32
ตำแหน่งที่อุดตัน SSS	SSS+TS	DS	SSS	SSS+TS	SSS	
อาการนำ						
- อ่อนแรง	+	+	-	-	-	+
- ชัก	-	+	+	+	+	+
- ปวดศีรษะ	-	+	-	+	-	-
Hemorrhagic transform	ไม่มี	มี	ไม่มี	มี	มี	ไม่มี
ตั้งครรภ์ครั้งสุดท้าย(ปี)	15	18	3	4		
จำนวนครั้งที่ตั้งครรภ์	2	2	2	1		0
ประวัติการแท้งบุตร	มี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี		ไม่มี
เคยมีหลอดเลือดดำอุดตัน	ไม่มี	ไม่มี	มี*	ไม่มี	ไม่มี	มี**
ยาเม็ดคุมกำเนิด	ใช้	ใช้	ใช้	ใช้		ไม่ใช้
MRS ที่ 6 เดือนหลังเกิดอาการ	1	0	0	0	0	1

SSS = superior sagittal sinus, TS = transverse sinus, DS = dural sinus, MRS = modified Rankin's scale, \*deep vein thrombosis, \*\*splenic vein และ mesenteric vein thrombosis

พบว่ามียาจนถึงร้อยละ 30.0 ในผู้ป่วยหลอดเลือดดำอุดตันชาวจีน<sup>(6)</sup> (เปรียบเทียบกับร้อยละ 7.0 ในผู้ป่วยหลอดเลือดดำอุดตันจากชาวตะวันตก)<sup>(7)</sup> ส่วนในประเทศไทยมีการศึกษาในผู้ป่วยโรคเลือดจำนวน 352 ราย พบภาวะพร่องโปรตีนเอส ร้อยละ 3.7 ภาวะพร่องโปรตีนซี ร้อยละ 0.3 แต่ไม่พบภาวะพร่อง AT III<sup>(8)</sup>

โปรตีนซีและโปรตีนเอสเป็น vitamin K dependent factor มีการสังเคราะห์ที่ตับ ในภาวะปกติโปรตีนซี จะอยู่ในรูปแบบที่ไม่ถูกกระตุ้น (inactive form) จะทำงานเมื่อถูกกระตุ้นจาก thrombin ส่วน โปรตีนเอส นั้นเป็น cofactor ของโปรตีนซีในการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ factor V และ factor VIII ในกระบวนการ

**ตารางที่ 2** ระดับโปรตีนซี, โปรตีนเอส และ antithrombin III ของผู้ป่วยขณะเกิดอาการและขณะติดตามการรักษา

ผู้ป่วยรายที่	1	2	3	4	5	6
ระดับขณะเกิดอาการ (percent activity)						
โปรตีนซี	57	74	40	33	44	81
โปรตีนเอส	0	7	0	34	46	14
Antithrombin III	83	82	79	95	119	128
ระดับขณะติดตามผู้ป่วยที่ระยะเวลาต่าง ๆ หลังจากเกิดอาการ (percent activity)	10 เดือน	24 เดือน	6 เดือน	12 เดือน		12 เดือน
โปรตีนซี	15	-	26	28	-	17
โปรตีนเอส	24	37	46	29	-	24
Antithrombin III	-	-	121	-	-	-

ค่าปกติของโปรตีนซี = 67-141% activity, โปรตีนเอส = 80-128% activity และ antithrombin III = 61-127% activity

แข็งตัวของเลือด ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของสารยับยั้งการแข็งตัวของเลือดเหล่านี้จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในหลอดเลือดดำ (venous thrombosis) เช่น หลอดเลือดดำที่ขาอุดตัน (deep vein thrombosis) ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism) และภาวะหลอดเลือดดำในสมองอุดตัน ภาวะพร่องโปรตีนซีหรือโปรตีนเอสส่วนมากเกิดจากสาเหตุทางพันธุกรรม มีการถ่ายทอดแบบ autosomal dominant ความผิดปกติที่พบส่วนมากเป็นแบบ heterozygous โดยสามารถพบได้ร้อยละ 2.0 ของผู้ป่วยหลอดเลือดดำอุดตัน โดยมากจะเกิดลิ่มเลือดอุดตันในช่วงอายุก่อน 45 ปี<sup>(7)</sup> และมีการอุดตันของหลอดเลือดในตำแหน่งที่ผิดปกติเช่น mesenteric vein และหลอดเลือดดำในสมอง มีความสัมพันธ์กับการแท้งบุตร<sup>(9)</sup> ถ้ามีการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดในผู้ป่วยเหล่านี้จะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะหลอดเลือดดำในสมองอุดตันมากกว่าประชากรทั่วไปถึง 10 เท่า โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงปีแรกของการใช้ยา<sup>(10)</sup> แต่ถ้าความผิดปกติเป็นแบบ homozygous ผู้ป่วยจะเกิดลิ่มเลือดอุดตันตั้งแต่วัยขวบปีแรก

โปรตีนเอสในร่างกายจะอยู่ใน 2 รูปแบบคือ รูปแบบอิสระ (free form) และรูปแบบที่จับกับ Complement Regulatory 4b Binding Protein (C4BP) เฉพาะในรูปแบบอิสระเท่านั้นที่สามารถทำงานเป็น cofactor ของโปรตีนซีได้<sup>(11)</sup>

ภาวะพร่องโปรตีนเอสแบ่งเป็น 3 แบบ คือ แบบที่ 1 เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด (ประมาณ 2 ใน 3) โดยจะมีปริมาณของโปรตีนเอสทั้งรูปแบบอิสระและรูปแบบที่จับกับ C4BP ลดลง (ปริมาณรวมของโปรตีนเอสต่ำ) แบบที่ 3 พร่องลงมา (ประมาณ 1 ใน 3) โดยปริมาณรวมของโปรตีนเอสปกติ แต่โปรตีนเอสในรูปแบบอิสระซึ่งเป็นรูปแบบที่ทำงานได้นั้นจะลดลง แบบที่ 2 เป็นชนิดที่พบน้อยมาก โดยปริมาณรวมของโปรตีนเอสปกติ แต่มีการทำงานผิดปกติ ส่วนภาวะพร่องโปรตีนซีแบ่งเป็น 2 แบบคือ แบบที่ 1 ปริมาณของโปรตีนซีต่ำและ

แบบที่ 2 ปริมาณของโปรตีนซีปกติ แต่การทำงานผิดปกติ<sup>(11)</sup>

การวินิจฉัยภาวะพร่องโปรตีนซีและโปรตีนเอสทางห้องปฏิบัติการทำได้โดยการวัดระดับโปรตีนซีและโปรตีนเอสแอนติเจนในกระแสเลือดโดยวิธี ELISA ซึ่งจะเป็นการตรวจปริมาณของโปรตีนเอส ทั้งในรูปแบบอิสระและรูปแบบที่จับกับ C4BP แล้วรายงานผลในรูปแบบ percent activity วิธีนี้ไม่สามารถวัดค่าโปรตีนเอสในรูปแบบอิสระเพียงอย่างเดียวได้ ส่วนการทำงานของทั้งโปรตีนซีและโปรตีนเอสต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเพาะ ดังนั้นจึงวินิจฉัยภาวะพร่องโปรตีนซีและโปรตีนเอสได้เฉพาะแบบที่ 1 เท่านั้น<sup>(12)</sup>

เมื่อทำการเปรียบเทียบข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยหลอดเลือดดำในสมองอุดตันจากภาวะพร่องโปรตีนซีหรือโปรตีนเอส กับผู้ป่วยหลอดเลือดดำในสมองอุดตันทั่วไปจากการศึกษาทั้งในประเทศไทย และจากต่างประเทศ<sup>(13)</sup> พบว่าช่วงอายุของผู้ป่วยหลอดเลือดดำในสมองอุดตันทั่วไปอยู่ระหว่าง 36-39 ปี และพบในเพศหญิงมากกว่าในเพศชายในอัตราส่วน 2-3 ต่อ 1 ซึ่งข้อมูลพื้นฐานข้างต้นนั้นไม่แตกต่างจากผู้ป่วยหลอดเลือดดำในสมองอุดตันจากภาวะพร่องโปรตีนซีหรือโปรตีนเอส ในรายงานนี้ที่พบผู้ป่วยในช่วงอายุ 30-39 ปี 5 ราย ใน 6 ราย และเป็นเพศหญิง 5 ราย ใน 6 ราย ปัจจัยเสี่ยงที่พบมากที่สุดจากทั้งสองการศึกษาคือการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด โดยพบร้อยละ 22.9 จากการศึกษาในประเทศไทย และร้อยละ 54.3 จากการศึกษาในต่างประเทศ ส่วนในรายงานนี้มีการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดในผู้ป่วยหญิง 4 จาก 5 ราย

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยในรายงานนี้ที่พบได้มากที่สุดสามอันดับแรกคือ อาการปวดศีรษะ อาการชักและอาการอ่อนแรง ซึ่งเหมือนกับข้อมูลจากการศึกษาในอดีตเช่นกัน ตำแหน่งของหลอดเลือดดำในสมองที่อุดตันมากที่สุดของผู้ป่วยในรายงานนี้คือ superior sagittal sinus ซึ่งแตกต่างกับข้อมูลจากต่าง

ประเทศที่พบที่ตำแหน่ง transverse sinus มากที่สุด (ร้อยละ 85.9) แต่คล้ายกับข้อมูลจากประเทศไทยที่พบมากที่สุดที่ตำแหน่ง superior sagittal sinus (ร้อยละ 74.7) ส่วนการเกิด hemorrhagic transforms นั้นเกิดได้ประมาณร้อยละ 37.0-39.0 เปรียบเทียบกับที่พบในผู้ป่วย 3 จาก 6 ราย

ผู้ป่วยร้อยละ 75.0-83.0 ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด(ในรายงานนี้ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด) เมื่อทำการประเมินผู้ป่วยโดยใช้MRS ที่6เดือนหลังได้รับการรักษาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 73.0-86.0 มีMRS อยู่ในช่วง 0-2 ซึ่งแสดงถึงผลการรักษาที่ดีเช่นเดียวกับผู้ป่วยในรายงานนี้มีผู้ป่วยเสียชีวิตร้อยละ 8.2 จากการศึกษาในประเทศไทย และร้อยละ 6.8 จากการศึกษาในต่างประเทศ สาเหตุการเสียชีวิตที่พบบ่อยได้แก่ภาวะสมองบวม (brain edema และ brain herniation) และภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ส่วนในรายงานนี้ยังไม่พบผู้ป่วยเสียชีวิต

จากการเปรียบเทียบข้อมูลของผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดดำในสมองอุดตันจากภาวะพร่องโปรตีนซีหรือโปรตีนเอสกับจากสาเหตุอื่นๆ ซึ่งค้นพบว่าไม่มีความแตกต่างกันทั้งในด้านข้อมูลพื้นฐาน อาการ อาการแสดง และการดำเนินโรค การศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากกว่านี้เป็นสิ่งจำเป็น เพราะถึงแม้ว่าภาวะพร่องโปรตีนซีหรือโปรตีนเอสนั้นพบได้ไม่บ่อยในประเทศไทย แต่ก็ยังเป็นสาเหตุที่สำคัญสาเหตุหนึ่งของผู้ป่วยหลอดเลือดดำในสมองอุดตัน ข้อมูลทางคลินิกที่เพิ่มขึ้นจะทำให้แพทย์ดูแลผู้ป่วยเหล่านี้ได้ดีขึ้น

## เอกสารอ้างอิง

1. Ameri A, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. *Neurol Clin* 1992; 10: 87-111.
2. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinus. *N Engl J Med* 2005; 352: 1791-8.

3. Masuhr F, Mehraein S, Einhaupl K. Cerebral venous and sinus thrombosis. *J Neurol* 2004; 251: 11-23.
4. Pongvarin N, Prayoonwiwat N, Ratanakorn D, Towanabut, Tantirittisak S, Suwanwela N, et al. Thai Venous Stroke Prognostic Score. *J Med Assoc Thai* 2009; 92: 1413-22.
5. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133-4.
6. Liu HW, Kwong YL, Bourke C. High incidence of thrombophilia detected in Chinese patients with venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1994; 71: 416-9.
7. Zoller B, Berntsdotter A, Garcia de Frutos P, Dahlback B. Resistance to activated protein C as an additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein S. *Blood* 1995; 85: 3518-23.
8. Akkawat B, Rojnuckarin P. Protein S Deficiency is Common in a Healthy Thai Population. *J Med Assoc Thai* 2005; 88(Suppl 4): S249-S254.
9. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, Zanardi S, Hilsman MV, Girolami A, et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin III, protein C and protein S deficient women. *Thromb Haemost* 1996; 75: 387-8.
10. Vandenbroucke JP, Rosing J, Kitty WM, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptive and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1527-35.
11. Rezende SM, Simmonds RE, Lane DA. Coagulation, inflammation, and apoptosis: different roles for protein S and the protein S-C4b binding protein complex. *Blood*. 2004; 103: 1192-201.
12. Goodwin AJ, Rosendaal FR, Kottke-Marchant K, Bovill EG. A review of the technical, diagnostic, and epidemiologic considerations for protein S assays. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1349-66.
13. Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis: Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004; 35: 664-70.