

ความชุกของภาวะดีโดเมอร์สูง หลังจากหยุดการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด
ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ไทยที่เคยเป็นโรคลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำมาก่อน



นายปิติพงศ์ กิจรัตน์สกุล

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2556

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR) are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

PREVALENCE OF HIGH D-DIMER LEVEL AFTER STOPPING
ANTICOAGULANT THERAPY IN THAI ADULT PATIENTS WITH
PREVIOUS VENOUS THROMBOEMBOLISM

Mr. Pitiphong Kijrattanakul



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2013

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ความชุกของภาวะไตเสื่อมสูง หลังจากหยุดการรักษาด้วย
ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ไทยที่เคยเป็นโรค
ลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำมาก่อน

โดย

นายปิติพงศ์ กิจรัตน์กุล

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์พลภัทร โรจน์นรินทร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ไชยณ ภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์พลภัทร โรจน์นรินทร์)

.....กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ พันธุ์เทพ อังชัยสุขศิริ)

ปิติพงศ์ กิจรัตน์สกุล : ความชุกของภาวะดีไคเมอร์สูง หลังจากหยุดการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ไทยที่เคยเป็นโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำมาก่อน. (PREVALENCE OF HIGH D-DIMER LEVEL AFTER STOPPING ANTICOAGULANT THERAPY IN THAI ADULT PATIENTS WITH PREVIOUS VENOUS THROMBOEMBOLISM) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ศ.ดร. นพ.พลภัทร โรจนนครินทร์, 53 หน้า.

บทนำ: ระยะเวลาที่เหมาะสมในการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดภายหลังจากการเป็นโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำครั้งแรกโดยไม่มีปัจจัยกระตุ้นจำเป็นต้องประเมินระหว่างความเสี่ยงในการเกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำซ้ำกับความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในแต่ละบุคคล ในชาวตะวันตกพบว่าภาวะดีไคเมอร์สูงภายหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นเวลา 1 เดือน พบร้อยละ 37 และมีความสัมพันธ์กับอัตราการเกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำซ้ำที่จำเป็นต้องได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลเรื่องระดับดีไคเมอร์และอัตราการเกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำซ้ำภายหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดในประเทศไทย

วิธีการศึกษา : การวิจัยเชิงพรรณนาแบบไปข้างหน้า โดยศึกษาในกลุ่มผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำครั้งแรกทั้ง หลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตันที่ขาหรือลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงที่ปอด ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างน้อย 3 เดือน ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2556 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2556 โดยไม่รวมผู้ป่วยที่เป็นมะเร็ง การตรวจภาวะดีไคเมอร์ภายหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ 4 สัปดาห์ และ 12 สัปดาห์ การรวบรวมข้อมูลในแง่ ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ, ร้อยละระยะเวลาที่ INR ได้ตามเป้าหมาย, ภาวะเลือดแข็งตัวผิดปกติ, การเกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำซ้ำและภาวะแทรกซ้อนการเกิดภาวะเลือดออก

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 37 ราย ค่ามัธยฐานอายุ 49 ปี (พิสัยระหว่าง 21 ถึง 95 ปี) เป็นผู้ป่วยหญิง ร้อยละ 59.5 พบโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำครั้งแรกโดยไม่มีปัจจัยกระตุ้น ร้อยละ 59.5 ได้รับการวินิจฉัยเป็นหลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตันที่ขาและ ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงที่ปอด ร้อยละ 78.4 และ 10.8 ตามลำดับ ระยะเวลาในการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ 3 และ 6 เดือน เท่ากับ ร้อยละ 21.6 และ 78.4 ตามลำดับ ระยะเวลาที่ระดับค่าการแข็งตัวของเลือดอยู่ในเป้าหมายร้อยละ 61 ภาวะแทรกซ้อนเลือดออกร้อยละ 16.2 ความชุกของภาวะดีไคเมอร์สูง (> 500 นก/มล) หลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ร้อยละ 51.4 ความแตกต่างของภาวะดีไคเมอร์สูงที่ 1 และ 3 เดือน ภายหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดเท่ากับร้อยละ 21.4 จากข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย พบว่าการใช้ยาคุมกำเนิดขณะวินิจฉัยโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำมีความสัมพันธ์กับภาวะดีไคเมอร์ปกติหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.01$). ค่ามัธยฐานเวลาดิตตามภายหลังหยุดยาเท่ากับ 24 สัปดาห์ (พิสัยระหว่าง 11 ถึง 73 สัปดาห์) อัตราการเกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำซ้ำในผู้ป่วยภาวะดีไคเมอร์สูงกับปกติ เท่ากับร้อยละ 10.5 กับ ร้อยละ 0 ตามลำดับ ($p = 0.16$).

สรุปผลการศึกษา : ภาวะดีไคเมอร์สูงหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยไทยพบได้บ่อย การนำมาใช้ในการทำนายการเกิดโรคซ้ำยังคงต้องติดตามผลในระยะยาว

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ปีการศึกษา 2556

5574147730 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: VENOUS THROMBOEMBOLISM / ANTICOAGULANT / D-DIMER / THAILAND

PITIPHONG KIJRATTANAKUL: PREVALENCE OF HIGH D-DIMER LEVEL AFTER STOPPING ANTICOAGULANT THERAPY IN THAI ADULT PATIENTS WITH PREVIOUS VENOUS THROMBOEMBOLISM. ADVISOR: PROF. PONLAPAT ROJNUCKARIN, M.D., Ph.D., 53 pp.

Background: The optimal duration for anticoagulant therapy after the first episode of unprovoked venous thromboembolism (VTE) needs to weigh the recurrent risk against the bleeding risk in individual patient. In Caucasians, a high D-dimer level, measured at 1 month after stopping anticoagulant, is found in 37% and associated with a high VTE recurrent rate requiring long-term anticoagulation. However, there has been no data on the D-dimer levels and recurrent rate after stopping anticoagulants in Thailand.

Methods: We prospectively collected data on all patients with the first episode of proximal deep vein thrombosis (DVT) and/or pulmonary embolism (PE) receiving anticoagulant therapy for at least 3 months at King Chulalongkorn Memorial Hospital between January 2013 and December 2013 were enrolled. Patients with active cancer were excluded. The D-dimer levels at 4 and 12 weeks after discontinuation of anticoagulant therapy were determined. The data on VTE risk factors, the percentage of time within therapeutic of INR, thrombophilia profile (protein C, protein S, antithrombin levels and lupus anticoagulants), recurrent VTE and hemorrhagic complications were collected.

Results: There were 37 subjects participating in the study. The median age was 49 years, ranging from 21 to 95 years, and 59.5% of them were female. The VTEs were unprovoked in 59.5%. Twenty nine (78.4%) cases were DVT, followed by PE (10.8%) and DVT with PE (5.4%). The durations of anticoagulants were 3 and 6 months in 21.6% and 78.4%, respectively. The median time in therapeutic INR was 61%. Hemorrhagic complications were found in 16.2% (2 major bleedings, and 4 clinically relevant non-major bleedings). The prevalence of high D-dimer levels (≥ 500 ng/ml) at 4 weeks after stopping anticoagulants was 51.4%. The discrepancy of D-dimer levels at 1 and 3 months after stopping anticoagulant were found in 21.4%. Among patient characteristics, only contraceptive pill uses at the onset of VTE was significantly associated with normal D-dimer after stopping anticoagulant ($p = 0.01$). The median follow-up after stopping anticoagulants was 24 weeks, ranging from 11 to 73 weeks. The VTE recurrent rates were 10.5% vs. 0% for patients with high vs. normal D-dimer levels, respectively ($p = 0.16$).

Conclusion: The prevalence of an elevated D-dimer level after stopping anticoagulant therapy in Thai patients was high. Its predictive role remains to be determined using a longer follow-up time.

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2013

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย

1. ศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์ พลภัทร โรจน์นครินทร์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
2. คุณเบญจพร อัครวัฒน์
3. คณาจารย์สาขาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ ให้ข้อเสนอแนะและความคิดเห็นที่เป็นประโยชน์มากมาย
4. เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการทางโลหิตวิทยา
รวมทั้งบิดา มารดา ครูอาจารย์ ที่ช่วยอบรมสั่งสอนให้ข้าพเจ้ามีวันนี้



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ฏ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale).....	1
1.2 คำถามของการวิจัย (Research Questions).....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives).....	2
1.4 สมมติฐาน (Hypothesis).....	3
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework).....	3
1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ (Study processing).....	4
1.7 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Considerations).....	5
1.8 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation).....	5
1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefits and application).....	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
2.1 โรคหลอดเลือดดำอุดตัน	7
พยาธิสภาพการเกิดโรคหลอดเลือดดำอุดตัน	8
2.2 ระดับดีไดเมอร์ (D-dimer level).....	10
การตรวจวัดระดับ D-dimer.....	12
ปัจจัยที่มีผลต่อระดับดีไดเมอร์.....	13
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	16
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design).....	16
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology).....	16

3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational Definition).....	17
3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample Size Estimation)	18
3.5 การดำเนินการวิจัย (Study processing).....	19
3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection).....	20
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis).....	21
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	22
4.1 ข้อมูลพื้นฐาน.....	23
4.2 ผลการตรวจภาวะดีไคเมอร์สูงหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด	25
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุป ผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	28
5.1 อภิปรายผลการวิจัย.....	28
5.2 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	30
รายการอ้างอิง	31
ภาคผนวก.....	36
ภาคผนวก ก.....	37
ภาคผนวก ข.....	45
ภาคผนวก ค.....	51
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	53

สารบัญตาราง

หน้า

ตาราง 1 แสดงกลไกการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ ⁽³³⁾	9
ตาราง 2 แสดงความเสี่ยงรายปีในการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำในผู้ป่วยที่เคยมีภาวะหลอดเลือดดำอุดตันมาก่อน โดยแบ่งกลุ่มตามระดับ D-dimer หลังจากหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด ⁽²⁶⁾	13
ตาราง 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	24
ตาราง 4 แสดงข้อมูลของผู้ป่วยในกลุ่มภาวะตีโดเมอร์สูงเทียบกับปกติหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด 4 สัปดาห์	27

สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูปภาพ 1 แสดงการแบ่งตำแหน่งหลอดเลือดดำบริเวณขา.....	8
รูปภาพ 2 แนวทางการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ⁽²⁴⁾	10
รูปภาพ 3 การเกิดดีไดเมอร์ ⁽²⁵⁾	11
รูปภาพ 4 กระบวนการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาวิจัย	22



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิ 1 แสดงกรอบแนวคิดการวิจัย 3



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

DVT	Deep Vein Thrombosis
VTE	Venous Thromboembolism
LMWH	Low Molecular Weight Heparin
INR	International Normalized Ratio



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

โรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำเป็นความผิดปกติที่สามารถเกิดขึ้นกับหลอดเลือดดำทั่วร่างกาย โดยตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุด คือ หลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตันที่ขา (Deep vein thrombosis: DVT) ซึ่งอาจทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงที่ปอด (Pulmonary embolism)^(1, 2) เป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิตได้อย่างรวดเร็วก่อนที่จะวินิจฉัยและรักษาได้ทัน (Sudden death) นอกจากนี้ในระยะยาวยังทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนตามมา เช่น Postthrombotic syndrome และแผลที่ขาเรื้อรัง (Chronic venous ulcer) ภาวะความดันในปอดสูงจากลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงปอดเรื้อรัง (Chronic pulmonary thromboembolism)⁽²⁾ เป็นต้น

อุบัติการณ์ของโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำแตกต่างกันในแต่ละประเทศ โรคนี้เป็นโรคที่พบบ่อยมากในชาวตะวันตก โดยมีอุบัติการณ์สูงถึง 1 รายในประชากร 1000 คนต่อปีในประเทศทางตะวันตก^(3, 4) โดยพบว่าอุบัติการณ์ในชาวเอเชียต่ำกว่าชาวตะวันตก ในอดีตพบว่าอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดดำอุดตันในคนไทยต่ำกว่าชาวตะวันตกอย่างชัดเจน การศึกษาไปข้างหน้าเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการ (Symptomatic VTE) SMART study ในผู้ป่วยชาวเอเชียที่เข้ารับการผ่าตัดเปลี่ยนเข่าและสะโพกโดยไม่ได้รับการป้องกัน DVT รวม 2,420 ราย ซึ่งมีชาวไทย รวมอยู่ด้วย 444 ราย ในปี พ.ศ.2544-2545 พบอุบัติการณ์เกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันที่มีอาการ สูงถึงร้อยละ 2.8 ใน 1 เดือน โดยมีปัจจัยเสี่ยง คือ การมีประวัติ DVT มาก่อน มีโรคหัวใจวาย และมีเส้นเลือดขาด ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงเป็นประมาณ 27, 5 และ 3.6 เท่า ตามลำดับ ถ้าประมาณจากประสิทธิภาพของ low molecular weight heparin (LWMH) ในการป้องกัน DVT หลังผ่าตัดในชาวตะวันตก คือ ลดอุบัติการณ์การเกิด DVT ลงได้ร้อยละ 65 พบว่าจะต้องให้ยา LWMH ในผู้ป่วย 55 คน เพื่อป้องกันการเกิดหลอดเลือดดำที่มีอาการได้ 1 คน (Number needed to treat = 55)⁽⁵⁾ การศึกษาเบื้องต้นในผู้ป่วยศัลยกรรมทั่วไปและ ศัลยกรรมทางนรีเวชวิทยาที่มีอายุเกิน 40 ปี และ ได้รับการผ่าตัดนานเกิน 1 ชั่วโมงที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในปี พ.ศ.2552 พบว่าเกิด VTE ที่มีอาการ 11 ราย จากการผ่าตัด 1,408 ครั้ง คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 0.78 ดังนั้นในปัจจุบันอุบัติการณ์ของภาวะนี้ในคนไทยจึงไม่ได้ต่ำเหมือนในอดีต

การรักษาหลักของภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในปัจจุบัน คือ การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด มีวัตถุประสงค์ คือ การป้องกันการแข็งตัวเพิ่มขึ้นของลิ่มเลือด และป้องกันการกลับเป็นซ้ำทั้งในระยะแรกและระยะยาวโดยลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นจะค่อยๆสลายไปโดยการทำงานของระบบละลายลิ่ม

เลือด (Fibrinolytic system) โดยหวังผลลดอัตราการตาย จากการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดง ปอด และ ภาวะแทรกซ้อนระยะยาวที่สำคัญ คือ Post thrombotic syndrome

การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ระยะเวลาในการให้ยา warfarin ใน DVT ต้องชั่ง ั้ อัตราเสี่ยงของการเกิด DVT ซ้ำถ้าไม่ได้ยา เปรียบเทียบกับ อัตราเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกจากยา เนื่องจากโอกาสเกิดซ้ำจะสูงในช่วง 6 เดือนแรก แต่อัตราเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกจากยา warfarin จะ ึ่งที่ทุกปี โดยทั่วไปจึงแนะนำให้ใช้ warfarin เป็นเวลาประมาณ 6 เดือน อย่างไรก็ตามยังมีผู้ป่วยที่มี โรคกลับซ้ำได้หลังหยุดยา การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า ลักษณะของผู้ป่วยบางอย่างที่มีความเสี่ยงใน การเกิดโรคหลอดเลือดดำอุดตันกลับซ้ำ เช่น การตรวจระดับ D-dimer หลังจากหยุดยาประมาณ 7 สัปดาห์ อาจช่วยพยากรณ์การเกิดโรคหลอดเลือดดำอุดตันกลับซ้ำได้⁽⁶⁾ การศึกษาแบบ randomized controlled trial พบว่าผู้ป่วยที่มี D-dimer สูง หลังหยุด warfarin ไปแล้ว 1 เดือน การให้ warfarin ต่อไปสามารถป้องกันการเกิด DVT ซ้ำได้^(7, 8) แต่ยังไม่มีการศึกษาเหล่านี้ในผู้ป่วยไทย

การวิจัยนี้จึงเกิดขึ้นเพื่อศึกษาความชุกของภาวะ D-dimer สูงหลังจากหยุดการรักษาด้วยยา ้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยผู้ใหญ่ไทยที่เคยเป็นโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำมาก่อน โดย ีความมุ่งหมายให้สามารถนำมาใช้ประกอบในการกำหนดระยะเวลาที่ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วย ยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้ดียิ่งขึ้น

1.2 คำถามของการวิจัย (Research Questions)

คำถามหลัก(Primary research question)

ความชุกของการทดสอบ D-dimer ผิดปกติ ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่รักษาด้วยยา ้านการแข็งตัวของเลือดและหยุดการรักษาแล้วเป็นเวลา 4 สัปดาห์ เป็นเท่าไร

คำถามรอง (Secondary research question)

ผู้ป่วยที่ได้รับการทดสอบ D-dimer มีอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดดำอุดตันกลับซ้ำเป็น อย่างไรความชุกของการทดสอบ D-dimer ผิดปกติ ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่รักษาด้วยยา ้านการแข็งตัวของเลือดและหยุดการรักษา ณ วันที่หยุดการรักษา, เวลา 4 สัปดาห์ และเวลา 12 สัปดาห์หลังหยุดการรักษา เป็นเท่าไร ปัจจัยใดบ้างที่มีผลต่อการของการทดสอบ D-dimer ผิดปกติ ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดและหยุดการรักษา

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

1. เพื่อศึกษาความชุกของการทดสอบ D-dimer ผิดปกติ ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่ ักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดและหยุดการรักษาเป็นเวลา 4 สัปดาห์ เป็นเท่าไร

2. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดหลอดเลือดดำอุดตันกลับซ้ำเป็นอย่างไร ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดและหยุดการรักษาเป็นเวลา 4 สัปดาห์ แล้วได้รับการทดสอบ D-dimer

3. เพื่อศึกษาความชุกของการทดสอบ D-dimer ผิดปกติ ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดและหยุดการรักษา ณ วันที่หยุดการรักษา, เวลา 4 สัปดาห์ และเวลา 12 สัปดาห์หลังหยุดการรักษา เป็นเท่าไร

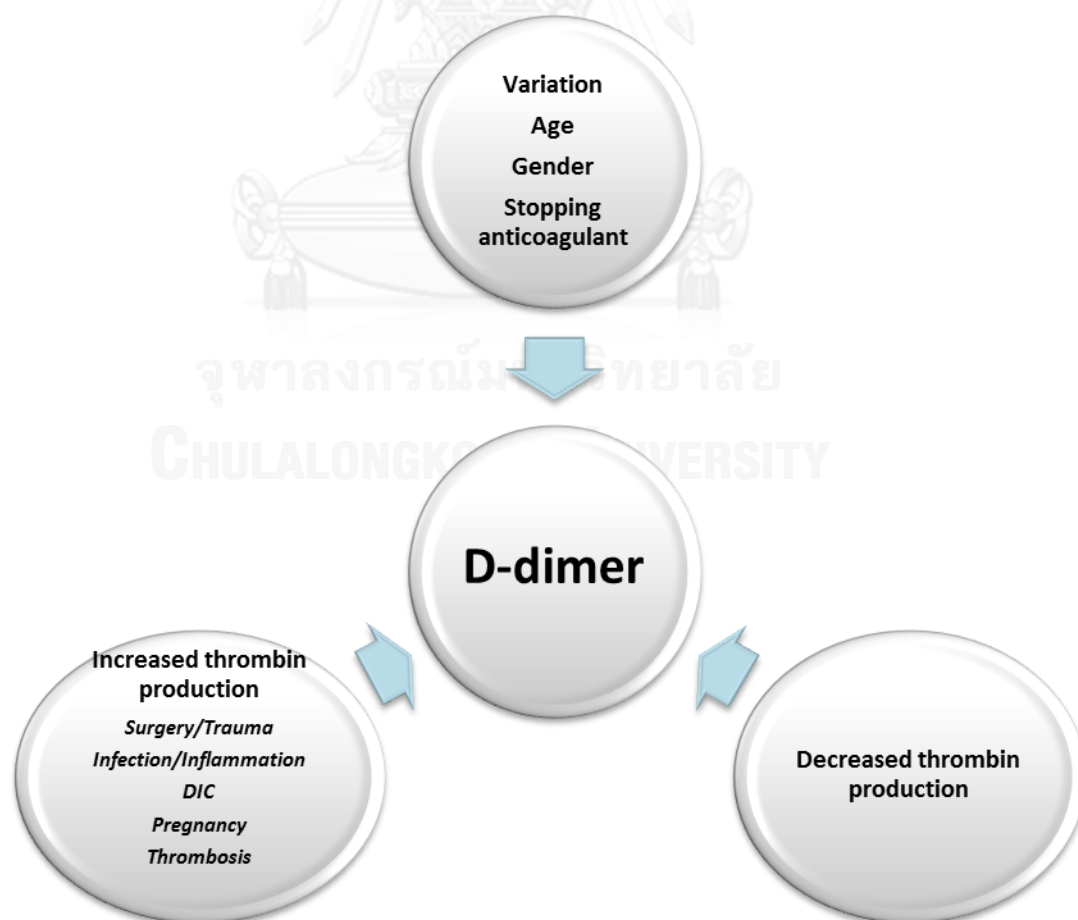
4. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการทดสอบ D-dimer ผิดปกติ ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตัน

1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

การทดสอบ D-dimer ผิดปกติในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดและหยุดการรักษาแล้วเป็นเวลา 4 สัปดาห์ มีความชุก เท่ากับร้อยละ 37⁽⁸⁾

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)

แผนภูมิ 1 แสดงกรอบแนวความคิดการวิจัย



1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ (Study processing)

- รวบรวมผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ที่มารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2556 ที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ เพื่อมาซักประวัติ ตรวจร่างกาย และรับทราบข้อมูลการวิจัย

- รวบรวมผู้ที่เข้าร่วมในการวิจัยทุกคนจะได้รับข้อมูลรายละเอียดของโครงการวิจัย โดยละเอียด และผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนต้องลงชื่อให้การยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent) ก่อนเริ่มทำการศึกษา

- บันทึกข้อมูลตามแบบฟอร์มบันทึกข้อมูล (ว.1)

- ระดับระดับ INR และระยะห่างการตรวจ INR ทุกครั้งของผู้ป่วยแต่ละรายจะถูกคำนวณเป็นร้อยละระยะเวลาที่ INR ได้ตามเป้าหมาย (Percent time in therapeutic INR range: TTR) โดย Rosendaal 's linear interpolation method ⁽³⁶⁾ แสดงตัวอย่างการคำนวณดังต่อไปนี้

ผู้ป่วยรายหนึ่ง มีการเจาะเลือดตรวจ INR 2 ครั้ง

Target INR=2.0-3.0

ครั้งแรก 30 มิ.ย.55 ตรวจระดับ INR =2.2

ครั้งที่สอง 10 ก.ค.55 ตรวจระดับ INR =3.2

ค่า INR เปลี่ยนแปลง 1.0 ภายใน 10 วัน โดยช่วงที่ INR ได้ตามเป้าหมายของผู้ป่วยรายนี้คือ 2.2 -> 3.0 = 0.8 ซึ่งอยากทราบว่าคิดเป็นกี่วัน ถ้าข้อตกลงคือให้การเปลี่ยนแปลงค่า INR เทียบกับจำนวนวันที่ผ่านไปเป็นแบบเส้นตรง เพราะฉะนั้นจากการเทียบบัญญัติไตรยางค์จะได้จำนวนวันที่อยู่ในช่วงการรักษา (days in therapeutic range) -> $0.8/1.0 \times 10 = 8$ วัน

Time INR in target range (%) = days in target range/ therapeutic days x 100

= $8/10 \times 100 = 80\%$

ถ้ามีหลายช่วง INR ก็คิดเช่นเดียวกันแล้วนำจำนวนวันที่อยู่ในช่วงการรักษามาบวกกันหารด้วยจำนวนวันทั้งหมด

*หมายเหตุ ถ้ามีการหยุดยา จะไม่นำจำนวนวันตั้งแต่วันแรกที่หยุดยาจนถึง 7 วันหลังเริ่มยาใหม่มาคิดคำนวณด้วย

- บันทึกวันเวลาที่ซักประวัติและตรวจร่างกายผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด แล้วหยุดการรักษาด้วยยาเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์
- ตรวจทดสอบภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติ (Thrombophilia testing)
- ตรวจ D-dimer ด้วยวิธี ELISA บันทึกผลการทดสอบ D-dimer ณ วันที่หยุดการรักษา ที่เวลา 4 สัปดาห์ ที่เวลา 12 สัปดาห์ เป็นเท่าไร
- บันทึกภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น (ถ้ามี)
- ติดตามการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันกลับซ้ำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดและหยุดการรักษาแล้ว (ถ้ามี)
- การวัดผลหลักคือ เปรียบเทียบค่า D-dimer ณ วันที่หยุดการรักษา ที่เวลา 4 สัปดาห์ของผู้ป่วย

1.7 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Considerations)

- ข้อมูลที่ได้จากการศึกษา รวมถึงประวัติที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย จะถูกเก็บรักษาเป็นความลับโดยคำนึงถึงสิทธิของผู้ป่วยเป็นสำคัญ และการนำเสนอผลวิจัยจะเป็นภาพรวมของการศึกษาทั้งหมด ไม่ได้เสนอข้อมูลเป็นรายบุคคล
- การเจาะเลือดเพื่อตรวจค่า INR เป็นไปตามวิธีและความถี่มาตรฐานของแต่ละกลุ่ม ซึ่งใช้ในการรักษาและตรวจติดตามผู้ป่วย
- ภาวะแทรกซ้อนจากการตรวจเลือดอาจเกิดการติดเชื้อ การเสียเลือด แก่ผู้ป่วยได้ อย่างไรก็ตามภาวะเหล่านี้เกิดน้อยมาก และผู้ป่วยจะได้รับทราบข้อมูลเหล่านี้

1.8 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

- การศึกษานี้ใช้การประมาณค่าอุบัติการณ์ของการทดสอบดีเดเมอร์ผิดปกติ ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดและหยุดการรักษาแล้วเป็นเวลา 4 สัปดาห์ เท่ากับร้อยละ 37 ซึ่งค่าอุบัติการณ์ที่แท้จริงต้องรอข้อมูลจากการศึกษาต่อไป

- ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่เข้าร่วมการศึกษา ได้หยุดการรักษาด้วยความสมัครใจของผู้ป่วย ไม่ได้เป็นผู้ป่วยที่ถูกส่งโดยอาศัยทฤษฎีความน่าจะเป็นเพราะฉะนั้นข้อมูลที่ได้จากการศึกษาอาจมีข้อจำกัดในการขยายผลไปยังประชากรเป้าหมาย

1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefits and application)

- ได้ข้อมูลของความชุกของการทดสอบ D-dimer ผิดปกติ ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดและหยุดการรักษาแล้วเป็นเวลา 4 สัปดาห์ อันจะนำไปสู่การนำผลการทดสอบ D-dimer เพื่อประกอบในการตัดสินใจหยุดการรักษาต้านการแข็งตัวของเลือด



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 โรคหลอดเลือดดำอุดตัน

โรคหลอดเลือดดำอุดตันเป็นภาวะที่พบบ่อยในประเทศตะวันตก โดยพบอุบัติการณ์ 43.7 – 192.0 ต่อประชากร 100,000 คนต่อปี^(4, 9-14) โดยอุบัติการณ์จะสูงขึ้นตามอายุ^(3, 4) สำหรับอุบัติการณ์ในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาในประชากรไทยทั่วไป แต่จากการศึกษาที่มีอยู่พบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดดำอุดตันในประเทศไทยในปัจจุบันสูงขึ้นกว่าในอดีตมาก

การศึกษาของ Chumnijarakij และคณะ⁽¹⁵⁾ ในปี พ.ศ. 2518 พบอุบัติการณ์ของภาวะหลอดเลือดดำอุดตันที่ขาหลังการผ่าตัดทางนรีเวชจากภาวะที่ไม่ใช่มะเร็งและภาวะที่เป็นมะเร็งเพียงร้อยละ 1.7 และ 3.8 ตามลำดับเมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลของมหาวิทยาลัย Oxford ซึ่งทำการศึกษาในผู้หญิงอังกฤษ พบอุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 12 และ 35 ตามลำดับ

การศึกษาของ Atichartakarn และคณะ⁽¹⁶⁾ ในปี พ.ศ. 2527-2529 พบอุบัติการณ์ของภาวะหลอดเลือดดำอุดตันหลังการผ่าตัดสะโพกเพียงร้อยละ 4 ซึ่งแตกต่างจากข้อมูลของชาวตะวันตก ซึ่งพบถึงร้อยละ 40-70

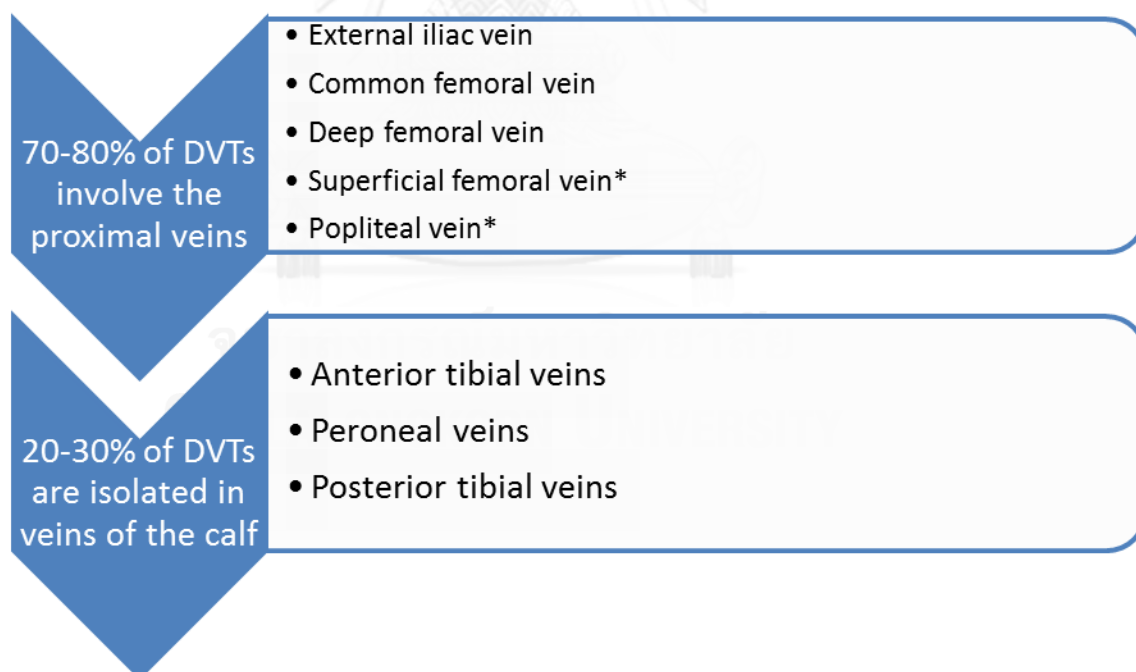
การศึกษาของ Chotanaphuti และคณะ^(17, 18) ในปี พ.ศ. 2545-2548 พบอุบัติการณ์ของภาวะหลอดเลือดดำอุดตันหลังการผ่าตัดกระดูกสะโพกหัก และข้อเข่าที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าสูงถึงร้อยละ 47.9 และ 61 ตามลำดับ

การศึกษา AIDA study⁽¹⁹⁾ ในผู้ป่วยชาวเอเชียที่ได้รับการเปลี่ยนข้อสะโพก ข้อเข่า และกระดูกสะโพกหัก ในปี พ.ศ. 2543-2546 จำนวน 407 คน ซึ่งมีชาวไทยจำนวน 31 คน พบอุบัติการณ์ของภาวะหลอดเลือดดำอุดตันที่ขาสูงถึงร้อยละ 41 แสดงให้เห็นว่าอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในปัจจุบันของประเทศไทยสูงเพิ่มขึ้นอย่างมาก เมื่อเทียบกับในอดีตและใกล้เคียงกับประเทศตะวันตก

พยาธิสภาพการเกิดโรคหลอดเลือดดำอุดตัน

พยาธิสภาพของลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นในหลอดเลือดดำประกอบด้วย ไฟบรินและเม็ดเลือดแดง เป็นส่วนใหญ่ โดยจะมีส่วนที่ประกอบด้วยเกล็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวบ้าง ลิ่มเลือดนี้ มักเริ่มในบริเวณที่มีการไหลเวียนของเลือดช้าหรือผิดปกติ เมื่อลิ่มเลือดเริ่มเกิดขึ้นแล้ว การขยายตัวขึ้น การสลายไปของลิ่มเลือดและการหลุดออกไปของลิ่มเลือดเป็น pulmonary emboli สำหรับกลไกการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ ได้มีการเสนอโดย Virchow⁽²⁰⁾ เมื่อปี พ.ศ.2396 ว่าประกอบด้วย องค์ประกอบ 3 อย่าง (Virchow triad) คือ การที่เลือดไม่ไหลเวียน (Stasis) ความผิดปกติของผนังหลอดเลือด (Vascular wall) และภาวะเลือดแข็งตัวง่าย (Hypercoagulability)

การดำเนินโรคของลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำ เริ่มจากลิ่มเลือดที่หลอดเลือดดำใต้เข่า (Calf vein thrombosis)⁽²¹⁾ โดย calf vein thrombosis มักไม่มีอาการ มักไม่หลุดไปเป็น pulmonary embolism และมักไม่กลับเป็นซ้ำ⁽²²⁾ แต่ประมาณร้อยละ 25 อาจลามไปเหนือเข่า (Proximal vein thrombosis) ได้ภายใน 1 สัปดาห์⁽²²⁾ ซึ่งภาวะลิ่มเลือดอุดตันเหนือเข่า (นับตั้งแต่หลอดเลือดดำ popliteal ขึ้นมา) มีความรุนแรงมากกว่า สามารถพบ PE ซึ่งมีอัตราการตายสูงกว่า DVT 2-3 เท่า⁽²³⁾ คือ ร้อยละ 0.4 เทียบกับร้อยละ 1.5 ที่ 1 ปี



รูปภาพ 1 แสดงการแบ่งตำแหน่งหลอดเลือดดำบริเวณขา

ตาราง 1 แสดงกลไกการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ⁽³³⁾

	Increased Baseline Propensity for Thrombosis	Acute Insult
Hypercoagulability	<p><i>Genetic</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Increased Coagulants <ul style="list-style-type: none"> - Prothrombin mutation G20210A Decreased anticoagulants <ul style="list-style-type: none"> -Antithrombin (AT) deficiency -Protein C deficiency -Protein S deficiency -Factor V Leiden <p><i>Acquired</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Malignancy -Hyperhomocysteinemia -Hormone Replacement Therapy/ Oral Contraceptives -Pregnancy (hormone-related) -Nephrotic syndrome (loss of AT) -Antiphospholipid syndrome -Increased levels of clotting factors 	<p><i>Increased coagulants</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Blood-borne tissue factor -Malignancy (Trousseau's syndrome) -Congestive heart failure (?) -Systemic infection (?) <p>Exogenous administration of clotting factors</p> <ul style="list-style-type: none"> - rVIIa -rVIII <p><i>Acute Loss of Anticoagulants</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Nephrotic syndrome (loss of AT) -Initial warfarin therapy without heparin
Direct Vessel Injury	<p><i>Direct vessel injury would most often represent an acute insult</i></p> <p>Examples of low-grade, chronic vessel injury that increase the baseline propensity for thrombosis may include:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Endothelial injury secondary to chemotherapy -Hyperhomocysteinemia -Vasculitis -Antiphospholipid syndrome 	<p><i>Intravascular catheters</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Trauma Surgery
Blood Stasis	<p>More commonly functioning as an acute insult precipitating thrombosis, rather than increasing the baseline propensity for thrombosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age -Obesity -Pregnancy (gradual immobility/stasis) -Sedentariness 	<ul style="list-style-type: none"> Hospitalization/bed ridden Pregnancy (stasis) Limb paralysis (e.g., stroke, plaster casts) Right heart failure Long-haul flights Vein compression (e.g., enlarged lymph node)

เมื่อได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดแล้ว DVT จะค่อยๆหายไปช้าๆ เมื่อติดตามเป็นระยะเวลานาน ผู้ป่วย DVT มีโอกาสโรคเป็นซ้ำประมาณร้อยละ 25-30 ในเวลา 10 ปี โดยโอกาสเป็นซ้ำจะสูงในช่วง 6-12 เดือนแรก การรักษาควรเริ่มด้วยยา heparin เนื่องจาก ออกฤทธิ์ได้ทันที เพื่อป้องกันการลุกลามเป็น PE ซึ่งอาจรุนแรงถึงตาย ในปี พ.ศ. 2555 American College of

Chest Physician แนะนำให้ใช้ low molecular weight heparin (LMWH) ทางใต้ผิวหนังวันละ 1 หรือ 2 ครั้ง เช่น Enoxaparin 1 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง หรือ Enoxaparin 1.5 มก./กก. วันละครั้ง หรืออาจให้ heparin ทางหลอดเลือด (80 ยูนิต/กก. ต่อด้วย 18 ยูนิต/กก./ชม.) เพื่อปรับให้ APTT ให้ยาวประมาณ 1.5-2 เท่า ของ control ก็ได้⁽²⁴⁾

ในระยะยาวยาที่ใช้รักษา Venous thromboembolism มากที่สุด คือ warfarin ซึ่งเป็นสารต้านวิตามินเค การเริ่มยา ควรเริ่มพร้อมกับ heparin เพราะ warfarin ต้องใช้เวลา 4-5 วัน จึงจะออกฤทธิ์เต็มที่ การเริ่มขนาดยา warfarin ใช้ขนาด 3-5 มก.ต่อวัน โดยผู้ป่วยแต่ละรายต้องการขนาดยา warfarin แตกต่างกันมากในการทำให้ INR อยู่ในระดับเป้าหมาย ระยะเวลาในการให้ยา warfarin ใน DVT ขึ้นกับอัตราการเสี่ยงของการเกิด DVT ซ้ำ เปรียบเทียบกับอัตราเสี่ยงของการเกิดเลือดออกจกจากยา เนื่องจากโอกาสเกิดซ้ำจะสูงในช่วง 6 เดือนแรก แต่อัตราเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกจกจากยา warfarin จะคงที่ทุกปี โดยทั่วไปจึงแนะนำให้ใช้ warfarin เป็นเวลาประมาณ 6 เดือน

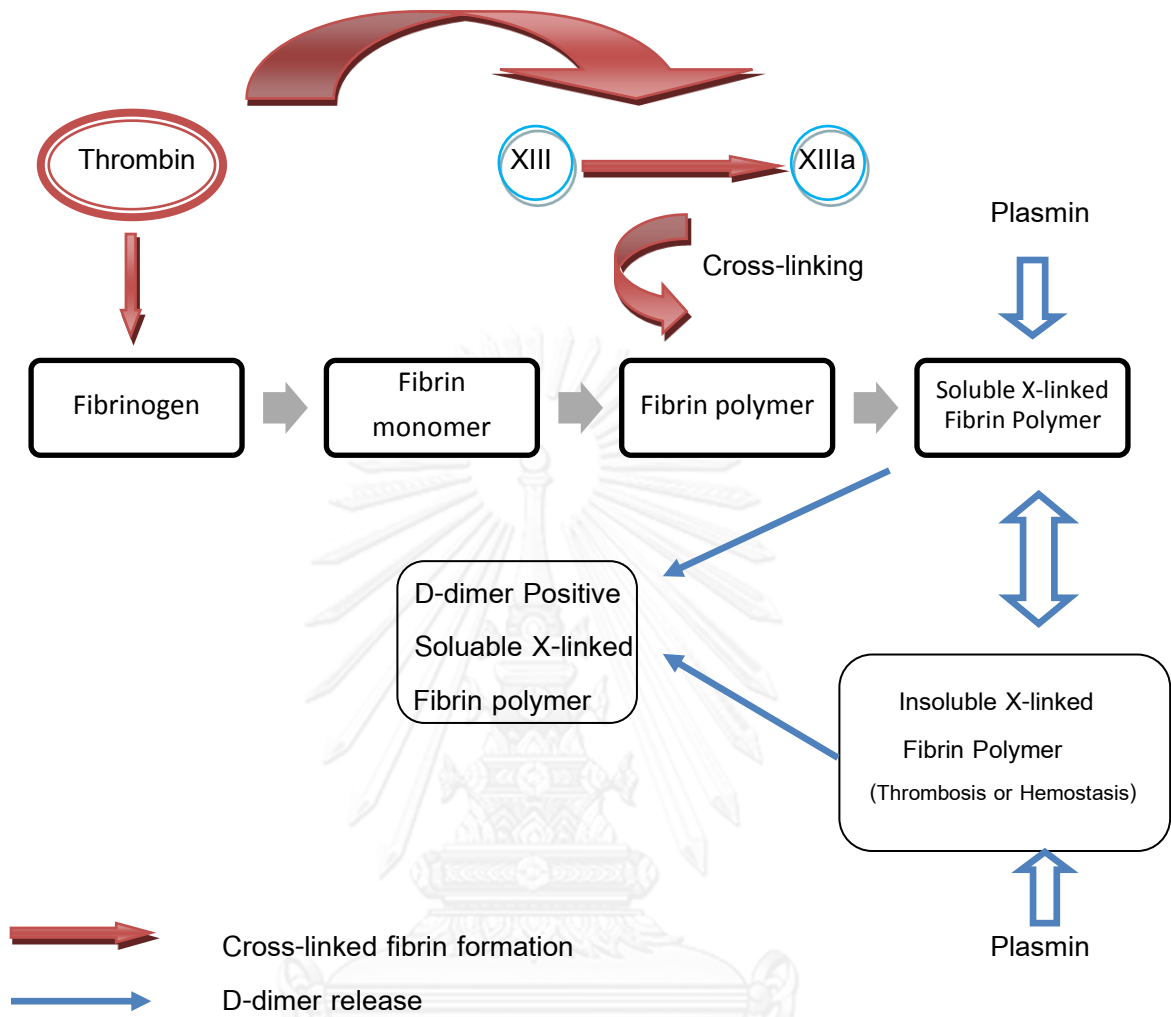
Initial 0-7 days	Long-term 7 days to 3 months	Extended 3 months to indefinite
Parenteral	Warfarin	

Parenteral: heparin or low molecular weight heparin

รูปภาพ 2 แนวทางการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด⁽²⁴⁾

2.2 ระดับดีไดเมอร์ (D-dimer level)

D-dimer เป็นส่วนของ cross-linked fibrin clot ที่เกิดจากการเชื่อม D domain ด้วย covalent bond โดยอาศัย FXIIIa โดยจะตรวจพบได้เมื่อมีการย่อยสลาย cross-linked fibrin clot โดย plasmin เนื่องจากไม่สามารถย่อยสลายพันธะระหว่าง D domain ทำให้ตรวจพบเป็น D-dimer⁽²⁵⁾



รูปภาพ 3 การเกิดดีไดเมอร์⁽²⁵⁾

การตรวจวัดระดับ D-dimer

ใช้การตรวจด้วย monoclonal antibody ต่อ epitope ของ D-dimer fragment มีวิธีการตรวจ 3 วิธี ได้แก่

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ซึ่งวิธีการตรวจโดยวิธีนี้ถือเป็นวิธีมาตรฐาน โดยหลักการ ELISA ซึ่งให้ผลซ้ำและค่าใช้จ่ายสูง ในปัจจุบันได้มีการใช้วิธีที่ทำให้มีการเพิ่มความไวและความสามารถในการตรวจหาให้เร็วขึ้น เช่น วิธี Nycocard D-dimer, Instant IA D-dimer และ Vidas D-dimer

Latex agglutination assay โดยใช้วิธี monoclonal antibody ต่อ D-dimer เคลือบบนผิวของ latex particles ซึ่งขึ้นกับระดับของ D-dimer ที่เพิ่มขึ้นในพลาสมาที่เพียงพอในการตรวจพบการเกิด agglutination ซึ่งเป็นการตรวจที่ให้ผลเร็วและราคาไม่แพง แต่วิธีนี้มีข้อด้อย คือ ความไวต่ำ ไม่เหมาะสมนำมาใช้ตรวจคัดกรอง

Whole blood agglutination assay โดยใช้ monoclonal antibody 2 ตัวที่เชื่อมกันเป็น bispecific antibody โดย Fab ด้านหนึ่งของ conjugated antibody จะจับกับ D-dimer epitope ส่วนอีกด้านหนึ่งจับกับเม็ดเลือดแดง ถ้ามี D-dimer สูงขึ้น จะเห็นมี agglutination ของเม็ดเลือดแดง ซึ่งเป็นการตรวจที่ใช้เลือดปริมาณน้อยและได้ผลเร็ว โดยความไวในการตรวจใกล้เคียงกับวิธี ELISA แต่วิธีนี้ขึ้นกับประสบการณ์ของผู้ตรวจในการแปลผลระหว่างผลการตรวจที่ปกติ และผลบวกอย่างอ่อน

โดยระดับ D-dimer อาจเพิ่มขึ้นในภาวะอื่น เช่น ภายหลังการผ่าตัด ภาวะเลือดออก อุบัติเหตุ โรคมะเร็ง การติดเชื้อในกระแสโลหิต จึงมีการใช้ในการพยากรณ์ผลต่อการวินิจฉัย DVT มากกว่า ซึ่งการเลือกใช้วิธีการตรวจใดขึ้นอยู่กับ ความไวของการวิธีการตรวจที่ใช้กับอุบัติการณ์ในการเกิด DVT ในประชากรที่ศึกษา โดยการเปรียบเทียบวิธีต่างๆ ได้แก่ ELISA and Fluorescence assay (ELFA), Microplate ELISA และ Automated quantitative turbidimetric assays มีความไวในการตรวจมากกว่าวิธี Whole blood agglutination assay เปรียบเทียบ ร้อยละ 95 กับ ร้อยละ 85 ตามลำดับ แต่ความจำเพาะต่ำกว่า เปรียบเทียบ ร้อยละ 50 กับร้อยละ 70 ตามลำดับ⁽²⁵⁾

ปัจจัยที่มีผลต่อระดับดีไดเมอร์

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับดีไดเมอร์กับโรคหลอดเลือดดำอุดตัน

การศึกษาของ Palareti และคณะ⁽⁸⁾ ในปีพ.ศ. 2549 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบก้าวไปข้างหน้า ในผู้ป่วย 608 ราย เป็นภาวะหลอดเลือดดำอุดตันครั้งแรกหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด โอกาสเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำหลังจากหยุดการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดร้อยละ 10.9 โดยพบว่ากลุ่มที่มีระดับ D-dimer ต่ำ จะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำหลังจากหยุดการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ร้อยละ 6.2 ส่วนในกลุ่มที่มีระดับ D-dimer สูง จะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำหลังจากหยุดการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ร้อยละ 15 ถ้าให้ warfarin ต่อ recurrence จะลดลงเป็น ร้อยละ 2.9 โดยความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกเท่ากับร้อยละ 2

การศึกษาของ Cosmi และคณะ⁽³⁰⁾ ในปี พ.ศ. 2553 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบก้าวไปข้างหน้า ในผู้ป่วย 355 ราย เป็นภาวะหลอดเลือดดำอุดตันครั้งแรกหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด ทำการตรวจระดับ D-dimer เป็นระยะ โดยเริ่มตรวจครั้งแรกที่วันที่หยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด ครั้งที่สอง 1 เดือนหลังหยุดยา หลังจากนั้นตรวจทุก 2 เดือน จนครบเวลา 1 ปี พบว่าการตรวจระดับ D-dimer ซ้ำ โดยเฉพาะในช่วง 3 เดือนแรกหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดดำอุดตันครั้งแรก ช่วยแสดงถึงความเสี่ยงในการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำที่แตกต่างกัน

โดยพบว่ากลุ่มที่มีระดับ D-dimer ต่ำหลังหยุดยา 1 เดือน ร้อยละ 68 (243 ราย) ซึ่งเมื่อติดตามแล้วพบว่าระดับ D-dimer สูงหลังหยุดยา 3 เดือนและอยู่ในเกณฑ์สูงต่อเนื่อง จะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำ ร้อยละ 14 ส่วนกลุ่มที่มีระดับ D-dimer ต่ำหลังหยุดยา 1 เดือน แล้วติดตามพบว่าระดับ D-dimer ยังคงต่ำหลังหยุดยา 3 เดือนและอยู่ในเกณฑ์ต่ำ ร้อยละ 66 จะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำร้อยละ 2.7

ตาราง 2 แสดงความเสี่ยงรายปีในการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำในผู้ป่วยที่เคยมีภาวะหลอดเลือดดำอุดตันมาก่อน โดยแบ่งกลุ่มตามระดับ D-dimer หลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด⁽²⁶⁾

การศึกษา (วิธีตรวจ D-dimer)	D-dimer cut off level (ng/mL)	Annualized VTE rate (95%CI)high D-dimer	Annualized VTE rate (95%CI)normal D-dimer
Palareti และคณะ, 2003 ⁽²⁷⁾ Vidas, ELISA	500	7.3 (4.3-10.3)	2.8 (1.0-4.5)
Eichinger และคณะ, 2003 ⁽²⁸⁾ Asserachrom (ELISA)	250	4.5 (3.4-5.6)	3.0 (1.5-4.4)

การศึกษา (วิธีตรวจ D-dimer)	D-dimer cut off level (ng/mL)	Annualized VTE rate (95%CI)high D-dimer	Annualized VTE rate (95%CI)normal D-dimer
Palareti และคณะ, 2006 ⁽⁸⁾ SimplyRed (Qualitative)	Qualitative (500)	10.9 (5.9-15.9)	4.4 (2.6-6.1)
Shrivastava และคณะ, 2006 ⁽⁶⁾ Liatest (Stago)	500	11.3 (0.0-24.1)	3.7 (0.0-8.7)
Tait และคณะ, 2007 Vidas (ELISA)	500	14.4 (7.2-21.1)	3.8 (0.1-7.6)
Baglin และคณะ, 2008 ⁽²⁹⁾ MDA (Liatest)	500	8.8 (5.2-12.2)	4.8 (1.5-8.1)
Poli และคณะ, 2008 IL-Test (Liatest)	250	10.8 (5.6-15.9)	3.8 (1.4-6.1)
Pooled		8.9 (5.6-11.9)	3.5 (2.7-4.3)

นอกจากนี้โอกาสการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำภายหลังจากหยุดการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดยังมีปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องอื่นๆ ได้แก่

ภาวะหลอดเลือดดำอุดตันเกิดขึ้นครั้งแรกโดยมีปัจจัยเสี่ยงชั่วคราวหรือไม่ เช่น ผ่าตัดใหญ่หรือภัยอันตรายหรือไม่⁽³¹⁻³³⁾ ถ้ามีปัจจัยเหล่านี้ และพ้นภาวะนี้ไปแล้ว พบว่าโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดเป็นซ้ำหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด ประมาณร้อยละ 3 ต่อปี แต่ในรายที่เกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันครั้งแรก ที่มีปัจจัยเสี่ยงคงอยู่ เช่น โรคมะเร็ง หรือ โดยไม่มีปัจจัยกระตุ้นใดๆ (unprovoked VTE) พบว่าโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดเป็นซ้ำหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด ประมาณร้อยละ 10 ต่อปี

ภาวะเลือดแข็งตัวผิดปกติที่เป็นมาแต่กำเนิด พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดเป็นซ้ำ โดยที่ Factor V Leiden และ Prothrombin mutation เป็นความผิดปกติที่พบบ่อยในชาวตะวันตก ในขณะที่พบน้อยมากในชาวเอเชีย โดยชาวเอเชียจะพบ Protein S, Protein C และ Antithrombin deficiency มากกว่า จากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดดำอุดตันพบว่า Protein S deficiency เป็นภาวะเลือดแข็งตัวผิดปกติที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทย สำหรับความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของภาวะหลอดเลือดดำอุดตันภายหลังจากหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด พบว่าการศึกษาร่วมใหญ่ภาวะเลือดแข็งตัวผิดปกติแต่กำเนิดโดยเฉพาะ Factor V Leiden และ Prothrombin mutation ไม่เพิ่มการกลับเป็นซ้ำ ในขณะที่ Protein S, Protein C และ Antithrombin deficiency พบว่าเพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำเล็กน้อย⁽³³⁾

ปัจจัยอื่นๆที่อาจเพิ่มโอกาสเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ เช่น เพศชาย, อายุที่มากขึ้น, ดัชนีมวลกาย โดยเพิ่มอัตราเสี่ยง 1.24 เท่าต่อดัชนีมวลกายที่เพิ่มขึ้นทุก 10 kg/m², มะเร็งโดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด, การใช้ยาคุมกำเนิดที่มีส่วนประกอบของ estrogen, การตรวจพบลิ่มเลือดอุดตันเหลืออยู่โดยการตรวจ compression ultrasonography หลังจากได้รับการรักษา, การใส่ vena cava filter และ antiphospholipid syndrome (APS) เป็นต้น⁽³³⁾

นอกจากนี้ยังมีการหลายการศึกษาที่นำปัจจัยต่างๆมาประเมินความเสี่ยงการเกิดการกลับเป็นซ้ำ เช่น

การศึกษาของ Eichinger และคณะ⁽³⁴⁾ ในปี พ.ศ. 2553 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบก้าวไปข้างหน้า ใน ผู้ป่วย 929 ราย เป็นภาวะหลอดเลือดดำอุดตันครั้งแรก ติดตามผู้ป่วย 43.3 เดือนหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด พบผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน 176 ราย คิดเป็นร้อยละ 18.9 เมื่อวิเคราะห์ข้อมูล พบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องคือ เพศชาย, ภาวะหลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตันที่ขา, ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงที่ปอด และ การเพิ่มขึ้นของระดับ D-dimer เกี่ยวข้องกับการกลับเป็นซ้ำของภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน

การศึกษาของ Tosetto และคณะ⁽³⁵⁾ ในปี พ.ศ. 2555 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบก้าวไปข้างหน้า ใน ผู้ป่วย 1,818 ราย เป็นภาวะหลอดเลือดดำอุดตันครั้งแรก ติดตามผู้ป่วย 22.4 เดือนหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด พบผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน 239 ราย เมื่อวิเคราะห์ข้อมูล พบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องคือ ตรวจพบการเพิ่มขึ้นของระดับ D-dimer มากกว่าหรือเท่ากับ 500 นาโนกรัม/มล. หลังหยุดยาประมาณ 30 วัน มาใช้ร่วมกับปัจจัยอื่น คือ อายุมากกว่า 50 ปี, เพศชาย และ การใช้ยาคุมกำเนิดในขณะที่เป็นภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในผู้หญิง มาใช้ในการทำนายการกลับเป็นซ้ำของภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน

การตัดสินใจระยะเวลาในการให้ warfarin จึงต้องประมวลจากหลายปัจจัยการเกิดโรคซ้ำ จะขึ้นกับการเกิดครั้งแรกเป็นเองหรือมีปัจจัยกระตุ้น ระยะเวลาในการให้ warfarin ความรุนแรงของภาวะหลอดเลือดดำอุดตันครั้งแรก ผลข้างเคียงจากยา compliance ของผู้ป่วย อาชีพและวิถีชีวิตที่เสี่ยงต่อการเกิดซ้ำและการตรวจ thrombophilia และ D-dimer

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

การศึกษาแบบ Prospective descriptive study เป็นการศึกษาไปข้างหน้า เพื่อศึกษาความชุกของการทดสอบดีไตเมอร์ ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด และหยุดการรักษาแล้วเป็นเวลา 4 สัปดาห์

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

ผู้ป่วยที่อายุเท่ากับหรือมากกว่า 18 ปี ที่มีประวัติโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดและหยุดการรักษาแล้วเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ที่มารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ประชากรตัวอย่าง (Study Population)

ผู้ป่วยที่อายุเท่ากับหรือมากกว่า 18 ปี ที่มีประวัติโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดและหยุดการรักษาแล้วเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ที่มารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2556

กฎเกณฑ์การคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

- 1) อายุเท่ากับหรือมากกว่า 18 ปี
- 2) วินิจฉัยภาวะหลอดเลือดดำอุดตันเกิดขึ้นครั้งแรก
- 3) มีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นเวลายาวอย่างน้อย 3 เดือน
- 4) ผู้ป่วยยินยอมเข้ารับการตรวจโดยลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

กฎเกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- 1) ผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัย มะเร็งที่อยู่ในระหว่างการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด หรือ การฉายแสง หรือ ในภาวะมีการแพร่กระจาย

- 2) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย Antiphospholipid syndrome
- 3) ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้อื่นในการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดในระยะยาว
- 4) ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง (liver impairment)
- 5) ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตวาย (renal failure)

3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational Definition)

- ภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (Venous thromboembolism: VTE) หมายถึง ภาวะที่หลอดเลือดดำมีการอุดตันจากลิ่มเลือด ซึ่งโรคที่เกิดขึ้นเป็นผลมาจากการมีปฏิสัมพันธ์ทางพันธุกรรม, สิ่งแวดล้อมและพฤติกรรมปัจจัยเสี่ยง โดยรูปแบบที่พบมากที่สุด ได้แก่ ภาวะหลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตันที่ขา (Deep vein thrombosis: DVT) และ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงที่ปอด (Pulmonary embolism: PE) นอกจากนี้ยังพบในหลอดเลือดดำที่อื่น
- ภาวะหลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตันที่ขา (Deep vein thrombosis: DVT) หมายถึง ภาวะที่หลอดเลือดดำส่วนลึกมีการอุดตันจากลิ่มเลือด โดยการตรวจ compression ultrasonography หรือ venography
- ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงที่ปอด (Pulmonary embolism: PE) โดยการตรวจวินิจฉัยด้วย clinical probability, ventilation-perfusion lung scan หรือ helical computed tomography, compression ultrasonography and D-dimer testing
- Major bleeding คือ ภาวะเลือดออกรุนแรง อันได้แก่ ภาวะเลือดออกของอวัยวะภายใน (ยกเว้นระบบทางเดินปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์), ภาวะเลือดออกที่ทำให้ระดับฮีโมโกลินลดลงเท่ากับหรือมากกว่า 2 g/dL หรือทำให้ต้องได้รับเลือดเท่ากับหรือมากกว่า 2 หน่วยหรือภาวะเลือดออกที่ทำให้เสียชีวิต[37]
- Minor bleeding คือ ภาวะเลือดออกที่ไม่ตรงนิยามของภาวะเลือดออกรุนแรง
- Clinically relevant non-major bleeding คือ ภาวะเลือดออกที่ไม่ตรงนิยามของภาวะเลือดออกรุนแรง ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับอาการทางคลินิกที่มีเลือดออกกับระดับของ ค่า INR เกินกว่าระดับเป้าหมายที่ INR 2-3
- Provoked venous thromboembolism คือ ภาวะที่หลอดเลือดดำมีการอุดตัน โดยมีปัจจัยกระตุ้นให้เกิด อันได้แก่ ภายหลังการผ่าตัดหรืออุบัติเหตุ การจำกัดการเคลื่อนไหว การ

นอนในโรงพยาบาลมากกว่า 3 วันก่อนเป็นภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน การตั้งครรภ์และภายหลังการตั้งครรภ์ การใช้ยาคุมกำเนิด การใส่สายในหลอดเลือดดำ

- Unprovoked venous thromboembolism คือ ภาวะที่หลอดเลือดดำมีการอุดตันโดยไม่มีปัจจัยกระตุ้นให้เกิด
- Post thrombotic syndrome (PTS) คือ กลุ่มอาการที่เกิดภายหลังการเกิดลิ่มเลือด ที่อาจนำไปสู่การเกิดแผลจากการทำงานผิดปกติของหลอดเลือดดำ ส่งผลกระทบที่เป็นภาวะแทรกซ้อนระยะยาว

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample Size Estimation)

คำนวณจำนวนตัวอย่างผู้ป่วยโดยใช้สูตร ดังนี้

$$n = [Z^2\alpha/2P(1-P)]/d^2$$

n = ขนาดตัวอย่าง (จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด)

P = ความชุกจากการทบทวนวรรณกรรม กำหนดให้เท่ากับ 37

α = ความผิดพลาดของสรุปลักษณะประชากรจากค่าสถิติของตัวอย่างกำหนดให้เป็น 0.05

Z = ระดับความเชื่อมั่น 95% จากตาราง Z มีค่าเท่ากับ 1.96

d = ค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ ซึ่งให้เท่ากับ 0.15

แทนค่าคำนวณจำนวนตัวอย่างผู้ป่วยโดยใช้สูตรข้างต้น ได้ ดังนี้

$$n = (1.96)^2(0.37)(0.63)/(0.15)^2$$

$$= 40$$

ดังนั้นคำนวณตัวอย่างได้จำนวนผู้ป่วย 40 คน

เนื่องจากยังไม่เคยมีการรายงานความชุกภาวะลิ่มเลือดอุดตันง่าย โดยการตรวจระดับ D-dimer ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดและหยุดการรักษา 4-6 สัปดาห์ ผู้วิจัยจึงได้นำความชุกการเกิดจากการศึกษาที่ผ่านมาต่างประเทศ ซึ่งพบร้อยละ 37⁽⁸⁾

3.5 การดำเนินการวิจัย (Study processing)

- รวบรวมผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ที่มารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2556 ที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ เพื่อมาซักประวัติ ตรวจร่างกาย และรับทราบข้อมูลการวิจัย
- ผู้ที่เข้าร่วมในการวิจัยทุกคนจะได้รับข้อมูลรายละเอียดของโครงการวิจัยโดยละเอียด และผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนต้องลงชื่อให้การยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent) ก่อนเริ่มทำการศึกษา
- บันทึกข้อมูลตามแบบฟอร์มบันทึกข้อมูล (ว.1)
- บันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยได้แก่ เพศ อายุ ภูมิภาค อาชีพ ประวัติการแพ้ยา โรคประจำตัว ประวัติการสูบบุหรี่ ดื่มสุรา ประวัติการเป็นมะเร็งในครอบครัว การใช้ยาและการคุมกำเนิด ปัจจัยที่พบว่าอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำ เช่น การใช้ยา estrogen
- ระดับ INR และระยะห่างการตรวจ INR ทุกครั้งของผู้ป่วยแต่ละรายจะถูกคำนวณเป็นร้อยละระยะเวลาที่ INR ได้ตามเป้าหมาย (Percent time in therapeutic INR range:TTR) โดย Rosendaal 's linear interpolation method (36) แสดงตัวอย่างการคำนวณดังต่อไปนี้

ผู้ป่วยรายหนึ่ง มีการเจาะเลือดตรวจ INR 2 ครั้ง

Target INR = 2.0-3.0

ครั้งแรก 30 มิ.ย.55 ตรวจระดับ INR = 2.2

ครั้งที่สอง 10 ก.ค.55 ตรวจระดับ INR = 3.2

ค่า INR เปลี่ยนแปลง 1.0 ภายใน 10 วัน โดยช่วงที่ INR ได้ตามเป้าหมายของผู้ป่วยรายนี้คือ 2.2 -> 3.0 = 0.8 ซึ่งอยากทราบว่าคิดเป็นกี่วัน ถ้าข้อตกลงคือให้การเปลี่ยนแปลงค่า INR เทียบกับจำนวนวันที่ผ่านไปเป็นแบบเส้นตรง เพราะฉะนั้นจากการเทียบบัญญัติไตรยางค์จะได้จำนวนวันที่อยู่ในช่วงการรักษา (Days in therapeutic range) -> $0.8/1.0 \times 10 = 8$ วัน

Time INR in target range (%) = days in target range/ therapeutic days x 100

= $8/10 \times 100 = 80\%$

ถ้ามีหลายช่วง INR ก็คิดเช่นเดียวกันแล้วนำจำนวนวันที่อยู่ในช่วงการรักษามาบวกกันหารด้วยจำนวนวันทั้งหมด

*หมายเหตุ ถ้ามีการหยุดยา จะไม่นำจำนวนวันตั้งแต่วันแรกที่หยุดยาจนถึง 7 วันหลังเริ่มยาใหม่มาคิดคำนวณผู้ป่วยรายหนึ่งมีการเจาะเลือดตรวจ INR 2 ครั้ง

- บันทึกวันเวลาที่ซั๊กประวัติและตรวจร่างกายผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด แล้วหยุดการรักษาด้วยยาเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์
- ตรวจทดสอบภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติ (Thrombophilia testing) ซึ่งได้แก่ Protein C, Protein S, Antithrombin, Lupus anticoagulant, Anticardiolipin (IgG, IgM) และ Anti β 2-glycoprotein I (IgG, IgM)
- วัดผลหลักคือ ตรวจ D-dimer ด้วยวิธี ELISA (Vidas D-Dimer Exclusion II assay, BioMérieux, SA)
- บันทึกผลการทดสอบ D-dimer ณ วันที่หยุดการรักษา ที่เวลา 4 สัปดาห์ ที่เวลา 12 สัปดาห์ เป็นเท่าไร โดยแบ่งเป็นกลุ่มค่าตีโดเมอร์สูง อ้างอิงที่ค่ามากกว่าเท่ากับ 500 ng/ml
- บันทึกภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น (ถ้ามี)
- ติดตามการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันกลับซ้ำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดและหยุดการรักษาแล้ว (ถ้ามี)

3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

ผู้วิจัยเป็นผู้บันทึกข้อมูลทั้งหมดตามแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลแบ่งเป็น

- ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ, เพศ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, โรคประจำตัวต่างๆ, ประวัติการดื่มสุราหรือสูบบุหรี่, ยา, อาหาร และสมุนไพรที่ใช้ร่วมด้วย
- ข้อมูลการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ วันเริ่มกินยา, ข้อบ่งชี้ในการให้ยา, ระยะเวลาของยา, target INR
- ข้อมูลผลการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ วันที่เจาะ INR, ค่า INR ทุกครั้ง
- ข้อมูลการเกิดภาวะแทรกซ้อน จำนวนครั้งที่เกิดภาวะเลือดออกหรือลิ่มเลือดออกหรือลิ่มเลือดอุดตัน ระยะเวลาอนโรงพยาบาล

โดยข้อมูลทั้งหมดได้จากผู้ป่วย, เวชระเบียนผู้ป่วยนอก และ ฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

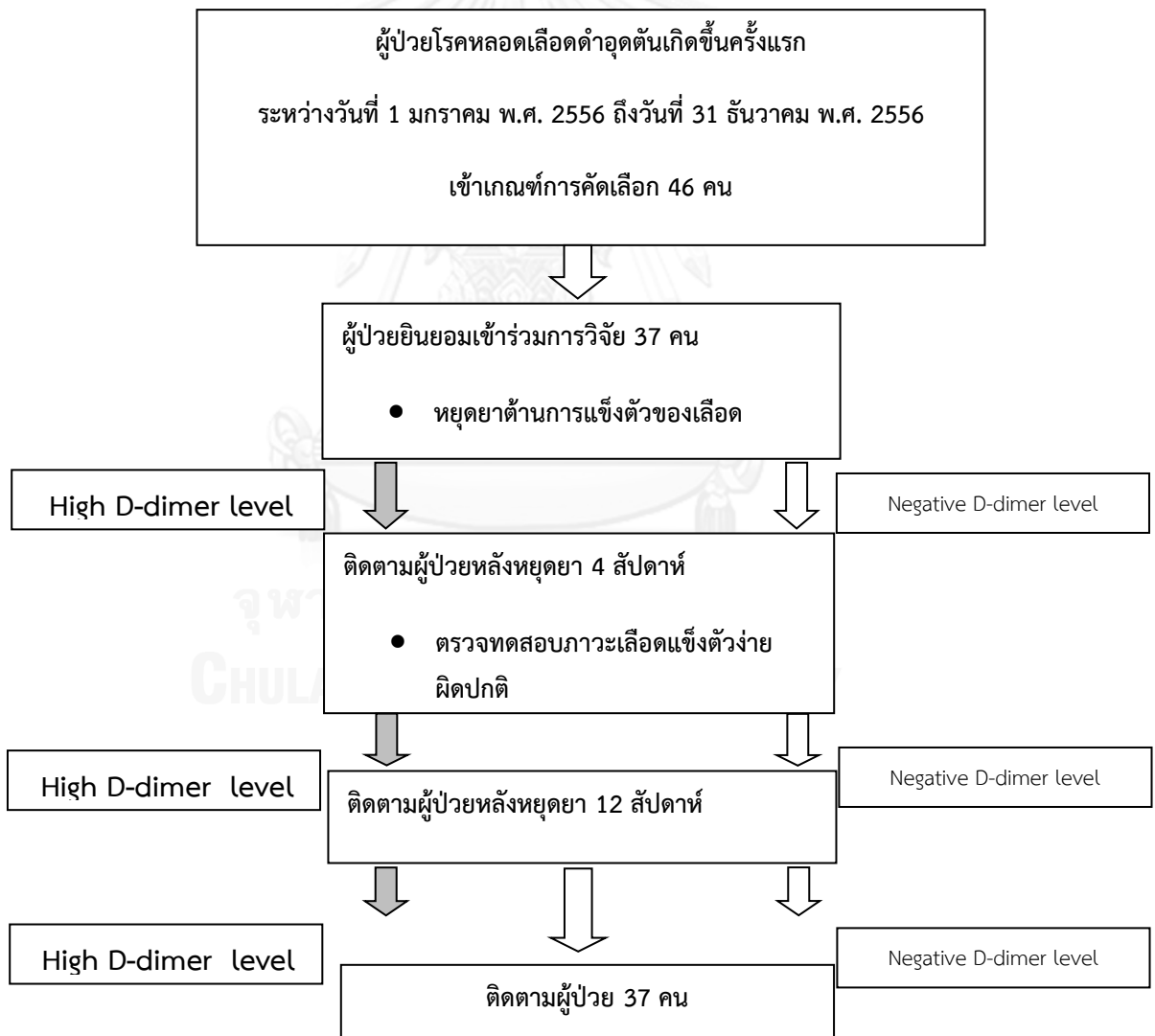
การทดสอบความแตกต่างของปัจจัยพื้นฐาน (Baseline characteristic) ของผู้ป่วยในกลุ่ม
โดยตัวแปรลักษณะเชิงคุณภาพจะได้รับการนับและนำเสนอโดยตารางแจกแจงความถี่และคำนวณ
เป็นเปอร์เซ็นต์ และใช้ตัวทดสอบสถิติแบบ Chi-square หรือ Fisher exact test ตัวแปรที่มีลักษณะ
เชิงปริมาณจะนำเสนอโดยค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานและใช้ตัวทดสอบสถิติแบบ
Independent sample t-test

ในการทดสอบทางสถิติทุกการทดสอบใช้ค่าความเชื่อมั่นที่ระดับ 95 % โดย p-value ที่
น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ (Statistical significance) และใช้โปรแกรม SPSS version
17 ช่วยในการวิเคราะห์

คำนวณค่าความชุก (Prevalence rate) และ ค่า Percent time in therapeutic INR
range

บทที่ 4 ผลการวิจัย

ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2556 มีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดดำอุดตันเกิดขึ้นครั้งแรกที่เข้ารับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทั้งในระบบผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในซึ่งเข้าเกณฑ์การคัดเลือก รวมทั้งหมด 46 คน โดยมีผู้ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย 37 คน คิดเป็นร้อยละ 80



รูปภาพ 4 กระบวนการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

4.1 ข้อมูลพื้นฐาน

จากการเก็บข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกตาม inclusion และ exclusion criteria ดังตารางที่ 3 เป็นจำนวนทั้งหมด 37 คน คิดเป็นผู้ป่วยชายทั้งหมด 15 คน (ร้อยละ 40.5) ผู้ป่วยหญิงทั้งหมด 22 คน (ร้อยละ 59.5) ค่ามัธยฐานอายุของผู้ป่วยเท่ากับ 49 ปี (พิสัยระหว่าง 21 ถึง 95 ปี) แยกตามกลุ่มอายุ เป็นกลุ่มอายุน้อย (18-44 ปี) 15 คน (ร้อยละ 40.5) กลุ่มวัยกลางคน (45-65 ปี) 8 คน (ร้อยละ 21.7) และกลุ่มผู้สูงอายุ (มากกว่า 65 ปี) 14 คน (ร้อยละ 37.8) ค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกาย (Body Mass Index; BMI) ของผู้ป่วยเท่ากับ 24.3 กิโลกรัมต่อตารางเมตร (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 5.3 กิโลกรัมต่อตารางเมตร)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคประจำตัว 30 คน (ร้อยละ 81) ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง มากที่สุดจำนวน 13 คน รองลงมา ได้แก่ กลุ่มโรคต่อมไร้ท่อ (เช่น โรคเบาหวาน) เป็นต้น ผู้ป่วยมีประวัติการใส่ยาคุมกำเนิด 5 คน (ร้อยละ 13.5) ผู้ป่วยมีประวัติภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติในครอบครัว 3 คน (ร้อยละ 8.1) ประวัติดื่มสุรา 6 คน (ร้อยละ 16.2) ประวัติสูบบุหรี่ 4 คน (ร้อยละ 10.8)

ผู้ป่วยที่เป็นโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำครั้งแรกโดยไม่มีปัจจัยกระตุ้นทั้งหมด 22 คน (ร้อยละ 59.5) ส่วนผู้ป่วยที่มีปัจจัยกระตุ้น 15 คน (ร้อยละ 40.5) ได้แก่ การจำกัดการเคลื่อนไหวจำนวน 7 คน (ร้อยละ 18.9) ภายหลังจากผ่าตัดหรืออุบัติเหตุ จำนวน 6 คน (ร้อยละ 16.2) การตั้งครุร์ จำนวน 1 คน (ร้อยละ 2.7) และ อื่นๆ จำนวน 1 คน (ร้อยละ 2.7) โดยโรคหลอดเลือดดำอุดตันแบ่งเป็น โรคหลอดเลือดชั้นลึกลงต้นที่ขา 29 คน (ร้อยละ 78.4) โรคลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงที่ปอด 4 คน (ร้อยละ 10.8) โรคหลอดเลือดชั้นลึกลงต้นที่ขา ร่วมกับโรคลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงที่ปอด 2 คน (ร้อยละ 5.4) และตำแหน่งอื่น 2 คน (ร้อยละ 5.4) โดยตำแหน่งหลอดเลือดชั้นลึกลงต้นที่ขาที่พบบ่อย คือ Superficial femoral vein และ popliteal vein

ค่ามัธยฐานเวลาตั้งแต่มีอาการจนได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด เท่ากับ 5 วัน (พิสัยระหว่าง 1 ถึง 20 วัน) โดยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วย low molecular weight heparin 34 คน (ร้อยละ 94.4) ค่ามัธยฐานเวลาในการให้ low molecular weight heparin เท่ากับ 5 วัน (พิสัยระหว่าง 4 ถึง 47 วัน) ส่วนผู้ป่วยที่แบ่งตามระยะเวลาในการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดทั้งหมด ระยะเวลา 3-6 เดือน จำนวน 8 คน (ร้อยละ 21.6) เวลามากกว่า 6 เดือนขึ้นไป จำนวน 29 คน (ร้อยละ 78.4) ระยะเวลาที่ระดับค่าการแข็งตัวของเลือดอยู่ในเป้าหมาย ร้อยละ 61 ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนเลือดออก 6 คน (ร้อยละ 16.2) เป็นภาวะเลือดออกรุนแรง 2 คน (ร้อยละ 5.4)

ในด้านปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำซ้ำ ผู้ป่วยที่มีการใช้ compressive stocking จำนวน 14 คน (ร้อยละ 37.8) การตรวจภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติพบ

ผู้ป่วยที่มี Protein S deficiency จำนวน 3 คน (ร้อยละ 8.1) ไม่พบภาวะ Protein C deficiency, Antithrombin deficiency ค่ามัธยฐานเวลาติดตามภายหลังหยุดยาเท่ากับ 24 สัปดาห์ (พิสัยระหว่าง 11 ถึง 73 สัปดาห์) ผู้ป่วยที่มี ภาวะ post thrombotic syndrome จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 35.1) อัตราการเกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำซ้ำ จำนวน 2 คน (ร้อยละ 5.4)

ตาราง 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	จำนวนรวมผู้ป่วย (37 ราย)
เพศ, ผู้หญิง (จำนวน, ร้อยละ)	22, 59.5%
ค่ามัธยฐานอายุ (median \pm IQR) (ปี)	49 \pm 37
- 18-44	15, 40.5%
- 45-65	8, 21.7%
- มากกว่า 65	14, 37.8%
ดัชนีมวลกาย (mean \pm SD)(kg/m ²)	24.3 \pm 5.3
โรคร่วม (จำนวน, ร้อยละ)	30, 81%
- โรคความดันโลหิตสูง	13, 35.1%
- โรคเบาหวาน	5, 13.5%
- โรคไขมันในเลือดสูง	7, 18.9%
ประวัติการใช้ยาคุมกำเนิด (จำนวน, ร้อยละ)	5, 13.5%
ปัจจัยกระตุ้นให้เกิดโรคลิ่มเลือดดำอุดตัน (จำนวน, ร้อยละ)	15, 40.5%
- การตั้งครรภ์	1, 2.7%
- ภายหลังการผ่าตัดหรืออุบัติเหตุ	6, 16.2%
- การจำกัดการเคลื่อนไหว	7, 18.9%
- อื่นๆ	1, 2.7%
Unprovoked VTE (จำนวน, ร้อยละ)	22, 59.5%
ประวัติภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติในครอบครัว (จำนวน, ร้อยละ)	3, 8.1%
ภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติ (จำนวน, ร้อยละ)	3, 8.1%
ตำแหน่งที่เกิดโรคลิ่มเลือดดำอุดตัน (จำนวน, ร้อยละ)	
- Proximal DVT, no PE	29, 78.4%
- DVT with PE	2, 5.4%
- Isolated PE	4, 10.8%
- Unusual site	2, 5.4%

ระยะเวลาการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (จำนวน, ร้อยละ)	
- 3-6 เดือน	8, 21.6%
- มากกว่า 6 เดือน	29, 78.4%
ระยะเวลาระดับค่าการแข็งตัวของเลือดอยู่ในเป้าหมาย	61%
ภาวะแทรกซ้อนการเกิดภาวะเลือดออก (จำนวน, ร้อยละ)	6, 16.2%
การเกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำซ้ำ (จำนวน, ร้อยละ)	2, 5.4%
Post thrombotic syndrome (จำนวน, ร้อยละ)	13, 35.1%
ค่ามัธยฐานเวลาในการติดตามการหยุดการรักษา (สัปดาห์)	24 (11-73)

4.2 ผลการตรวจภาวะดีไดเมอร์สูงหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาได้รับการตรวจระดับดีไดเมอร์โดยทำการตรวจวัดระดับดีไดเมอร์ 3 ครั้ง คือ วันที่หยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด, ที่ 1 เดือนหลังหยุด และที่ 3 เดือนหลังหยุด โดยการเจาะเลือดประมาณ 10 ซีซี ด้วยวิธีการปลอดเชื้อ เก็บในหลอดที่มีส่วนผสมของ 3.2% sodium citrate เป็นสารต้านการแข็งตัวของเลือด นำมาแยก plasma เพื่อนำมาทำการตรวจด้วยวิธี ELISA VIDAS D-Dimer Exclusion II assay (BioMérieux, SA) โดยการตรวจวัดระดับดีไดเมอร์ได้ตั้งแต่ 45 ถึง 10,000 ng/ml ซึ่งภาวะระดับดีไดเมอร์สูง คือ ระดับดีไดเมอร์มากกว่าหรือเท่ากับ 500 ng/ml ขึ้นไป ซึ่งมีการตรวจสอบควบคุมคุณภาพ ค่า inter observer validation and intra observer validation พบว่าค่า Coefficient of variation (CV) 2.4%

ผู้ป่วยที่ตรวจพบภาวะดีไดเมอร์สูงหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ จำนวน 19 คน จาก 37 คน คิดเป็นความชุกภาวะดีไดเมอร์สูงหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ ร้อยละ 51.4 (95%CI: 35%-67%) เมื่อติดตามต่อพบว่าความชุกของภาวะดีไดเมอร์สูงหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด 12 สัปดาห์ ร้อยละ 42.9 (95%CI: 25%-60%) ทั้งยังพบว่าความแตกต่างกันภาวะดีไดเมอร์ที่ 1 และ 3 เดือนภายหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดมีจำนวน 6 คน เท่ากับร้อยละ 21.4 โดยเป็นผู้ป่วยที่ตรวจพบค่าดีไดเมอร์สูงที่ 4 สัปดาห์แล้วปกติที่ 12 สัปดาห์มีจำนวน 4 คน ส่วนผู้ป่วยที่ตรวจค่าดีไดเมอร์ปกติที่ 4 สัปดาห์แล้วสูงขึ้นที่ 12 สัปดาห์ มีจำนวน 2 คน ส่วนผู้ป่วยที่มีค่าดีไดเมอร์สูงที่ 4 และ 12 สัปดาห์มีจำนวน 10 คน (ร้อยละ 35.7)

จากข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในเรื่อง อายุ เพศ โรคร่วม ภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติ การเกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำครั้งแรกโดยไม่มีปัจจัยกระตุ้นทั้งหมด ชนิดของโรคหลอดเลือดดำอุดตัน ระยะเวลาการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด

ยกเว้นพบว่าการใช้ยาคุมกำเนิดขณะวินิจฉัยโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ มีความสัมพันธ์กับภาวะดีโตเมอร์ปกติหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.01$) ดังตารางที่ 4

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มสัดส่วนผู้หญิงกับผู้ชายพอกัน โดยในกลุ่มภาวะดีโตเมอร์สูงมีผู้หญิงจำนวน 10 คน (ร้อยละ 52.6) ในกลุ่มภาวะดีโตเมอร์ปกติมีผู้หญิงจำนวน 12 คน (ร้อยละ 66.7) ($p = 0.39$) ค่ามัธยฐานอายุของผู้ป่วยในกลุ่มภาวะดีโตเมอร์สูงเท่ากับ 66 ปี ไม่แตกต่างกับอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่มภาวะดีโตเมอร์ปกติซึ่งเท่ากับ 46.5 ปี ($p = 0.29$) ค่ามัธยฐานดัชนีมวลกายของผู้ป่วยในกลุ่มภาวะดีโตเมอร์สูงเท่ากับ 23.8 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ไม่แตกต่างกับอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่มภาวะดีโตเมอร์ปกติซึ่งเท่ากับ 24.8 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ($p = 0.47$) โรคร่วมอันได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไ้มนในเลือดสูง พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

ในการศึกษาวิจัยนี้มีทั้งผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ยาคุมกำเนิด 5 คน ซึ่งพบว่าผู้ป่วยทั้งหมดหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ ตรวจพบภาวะดีโตเมอร์ปกติทั้งหมดซึ่งพบว่าความสัมพันธ์กับภาวะดีโตเมอร์ปกติหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.01$)

ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติ โดยในกลุ่มภาวะดีโตเมอร์สูงมีจำนวน 2 คน (ร้อยละ 10.5) ในกลุ่มภาวะดีโตเมอร์ปกติมีจำนวน 1 คน (ร้อยละ 5.5) ($p = 0.58$) โรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำครั้งแรกโดยไม่มีปัจจัยกระตุ้น อันได้แก่ การจำกัดการเคลื่อนไหว ภายหลังการผ่าตัดหรืออุบัติเหตุ การตั้งครรภ์ และ อื่นๆ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ($p = 0.25$)

ชนิดของโรคหลอดเลือดดำอุดตัน ที่พบมากที่สุดใผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มคือโรคหลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตันที่ขา โดยในกลุ่มภาวะดีโตเมอร์สูงเทียบกับกลุ่มภาวะดีโตเมอร์ปกติ เท่ากับร้อยละ 89.4 เทียบกับ 66.7 อื่นๆคือ โรคลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงที่ปอด, โรคหลอดเลือดชั้นลึกอุดตันที่ขา ร่วมกับโรคลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงที่ปอด โดยมีสัดส่วนไม่ต่างกันใผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

ระยะเวลาในการรักษาโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำที่ 3-6 เดือน, มากกว่า 6 เดือน พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเช่นกัน

ผู้ป่วยที่เกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำซ้ำเกิดใผู้ป่วยที่มีภาวะดีโตเมอร์สูง อัตราการเกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำซ้ำใผู้ป่วยภาวะดีโตเมอร์สูงกับปกติ เท่ากับร้อยละ 10.5 กับร้อยละ 0 ตามลำดับ ($p = 0.16$) โดยผู้ป่วยทั้ง 2 คนที่เกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำซ้ำเกิดใผู้ป่วยที่มีโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำครั้งแรกโดยไม่มีปัจจัยกระตุ้นทั้งหมดและได้รับการ

รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นระยะเวลา 6 เดือน ทั้งยังตรวจพบภาวะดีไดเมอร์สูงทั้งวันที่หยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดและ 1 เดือนภายหลังการหยุดยา โดยผู้ป่วยมีอายุ 30 ปี และ 38 ปี ตามลำดับ โดยผู้ป่วยรายหลัง ตรวจพบภาวะ Protein S deficiency ร่วมด้วย

อัตราการเกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำซ้ำในผู้ป่วยที่มีโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำครั้งแรกโดยไม่มีปัจจัยกระตุ้นเทียบกับมีปัจจัยกระตุ้นเท่ากับร้อยละ 9 กับ ร้อยละ 0 ตามลำดับ ($p = 0.23$)

ตาราง 4 แสดงข้อมูลของผู้ป่วยในกลุ่มภาวะดีไดเมอร์สูงเทียบกับปกติหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด 4 สัปดาห์

Characteristic	Number (%) of patients		
	High D-dimer n = 19 (%)	Normal D-dimer n = 18 (%)	P value
เพศ (จำนวน,ร้อยละ)			0.385
เพศหญิง	10 (52.6)	12 (66.7)	
ค่ามัธยฐานอายุ (median \pm IQR) (ปี)	66 \pm 41	46.5 \pm 27.3	0.287
ดัชนีมวลกาย (mean \pm SD)(kg/m ²)	23.8 \pm 5.3	24.8 \pm 7.4	0.468
Comorbidity			
Hypertension	8 (42.1)	5 (27.8)	0.362
Diabetes	2 (10.5)	3 (16.7)	0.585
Dyslipidemia	4 (21.1)	3 (16.7)	0.734
Oral contraceptive pill	0 (0)	5 (27.8)	0.010
Unprovoked VTE	13 (68.4)	9 (50)	0.254
ภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติ	2 (10.5)	1 (5.5)	0.580
Type of VTE			0.184
Proximal DVT, no PE	17 (89.4)	12 (66.7)	
DVT with PE	1 (5.3)	1 (5.5)	
Isolated PE	0	4 (22.2)	
Unusual site	1 (5.3)	1 (5.5)	
Duration of previous anticoagulant			0.518
3-6 months	3 (15.8)	5 (27.8)	
> 6 months	16 (84.2)	13 (72.2)	
Event of recurrent VTE	2 (10.5)	0 (0)	0.157

*Duration of previous anticoagulant = date of first anticoagulant to date of last anticoagulant

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุป ผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผลการวิจัย

จากผลการศึกษาวิจัย พบว่าผู้ป่วยผู้ใหญ่ไทยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหลอดเลือดดำอุดตัน แล้วตรวจพบภาวะดีไดเมอร์สูงหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ คิดเป็น ความชุกภาวะดีไดเมอร์สูง ร้อยละ 51.4 (95%CI: 35%-67%)

เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ในกลุ่ม Unprovoked venous thromboembolism พบความชุก ภาวะดีไดเมอร์สูง ร้อยละ 59.1 (95%CI: 39%-79%) เทียบกับความชุกจากการศึกษาที่ผ่านมาจาก ต่างประเทศซึ่งพบร้อยละ 37 (8) (95%CI: 33%-41%) และ ร้อยละ 26 (30) (95%CI: 21%-31%) ตามลำดับ

ความชุกของภาวะดีไดเมอร์สูงหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด 12 สัปดาห์ เป็นร้อยละ 42.9 (95%CI: 25%-60%) เทียบกับความชุกการเกิดจากการศึกษาที่ผ่านมาจากต่างประเทศซึ่งพบ ร้อยละ 14 (30) แสดงว่าภาวะดีไดเมอร์สูงหลังหยุด warfarin ในผู้ป่วยไทย พบมากกว่าชาวตะวันตก มีผู้ป่วยบางราย (ร้อยละ 21) ที่มีค่าดีไดเมอร์ลดลงที่ 12 สัปดาห์จากค่าที่สูงเมื่อ 4 สัปดาห์ ส่วนการ เปรียบเทียบใช้ค่าดีไดเมอร์ที่ 4 หรือ 12 สัปดาห์ในการพยากรณ์การเกิดหลอดเลือดอุดตันซ้ำในผู้ป่วย ไทยยังต้องรอการศึกษาต่อไป

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มพบว่าส่วนใหญ่ไม่มีความแตกต่างกัน ปัจจัยพื้นฐานที่ไม่ต่างกันได้แก่ อายุ เพศ โรคร่วม ภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติ การเกิดโรคลิ่มเลือด อุดตันในหลอดเลือดดำครั้งแรกโดยไม่มีปัจจัยกระตุ้นทั้งหมด ชนิดของโรคหลอดเลือดดำอุดตัน ระยะเวลาการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด

ส่วนปัจจัยที่ต่างกันคือ ประวัติการใช้ยาคุมกำเนิด จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มี ประวัติการใช้ยาคุมกำเนิดทั้งหมด ตรวจพบภาวะดีไดเมอร์ปกติหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับภาวะดีไดเมอร์สูง โดยมีจำนวนผู้ป่วยร้อยละ 27.8 กับ ร้อยละ 0 ตามลำดับ ผลความแตกต่างนี้ส่วนหนึ่งน่าจะอธิบายมาจากการเกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด ดำครั้งแรกในเพศหญิง เกิดภาวะ hypercoagulable state จากการใช้ยาคุมกำเนิด ที่ถือเป็นปัจจัย กระตุ้นชั่วคราว เมื่อได้ทำการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ร่วมกับการแก้ไขปัจจัยกระตุ้น ชั่วคราว ทำให้โอกาสเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำเกิดน้อยกว่า

อย่างไรก็ตามปัจจัยอื่นๆที่กระตุ้นให้เกิด เช่น การจำกัดการเคลื่อนไหว, ภายหลังจากผ่าตัดหรืออุบัติเหตุ, การตั้งครุฑ พบมากกว่าในกลุ่มที่ระดับดีโดเมอร์ปกติ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญซึ่งอาจเป็นเพราะขนาดตัวอย่างน้อย ส่วนกลุ่มที่ระดับดีโดเมอร์สูงมีแนวโน้มว่า อายุที่มากขึ้น อาจพบภาวะ hypercoagulable state มากกว่า แต่เนื่องจากจำนวนตัวอย่างน้อย อาจต้องมี sample size มากกว่านี้

การศึกษาวิจัยนี้กำหนดผลการศึกษาหลักเป็นความชุกภาวะดีโดเมอร์สูง หลังจากหยุดการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยผู้ใหญ่ไทยที่เคยเป็นโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำมาก่อน ขนาดตัวอย่างน้อยและมีระยะเวลาติดตามสั้นทำให้มีข้อจำกัดในการวิเคราะห์เปรียบเทียบภาวะดีโดเมอร์สูงเทียบกับดีโดเมอร์ปกติ ในการเกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำซ้ำ ในการศึกษาครั้งนี้เพียง 2 คนและเป็นผู้ป่วยในกลุ่มภาวะดีโดเมอร์สูง แสดงว่าดีโดเมอร์อาจช่วยในการพยากรณ์โรคได้ แต่ต้องรอผลการศึกษาจากขนาดตัวอย่างที่มากขึ้นและระยะเวลาติดตามที่นานขึ้น

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องก่อนหน้านี้ ได้เคยมีการศึกษาแบบ prospective, randomized control trial เรื่องภาวะหลอดเลือดดำอุดตันครั้งแรกหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด โอกาสเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำหลังจากหยุดการรักษา โดยพบว่ากลุ่มที่มีภาวะดีโดเมอร์ต่ำ จะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำหลังจากหยุดการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ร้อยละ 6.2 ส่วนในกลุ่มที่มีภาวะดีโดเมอร์สูง จะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำ ร้อยละ 15⁽⁸⁾

จากการศึกษาครั้งนี้ ผู้ป่วยในกลุ่มที่มีระดับดีโดเมอร์สูงเป็นกลุ่มที่เกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำซ้ำ อาจเป็นจาก

- 1) มีการตรวจติดตามผู้ป่วยภายหลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างใกล้ชิด
- 2) ผู้ป่วยได้รับความรู้ทำให้ตระหนักถึงความสำคัญของการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำหลังจากหยุดการรักษา รวมทั้งทราบการปฏิบัติตัวเมื่อสงสัยว่าอาจเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำ
- 3) สามารถสังเกตภาวะผิดปกติหรือภาวะแทรกซ้อนได้เร็วทำให้มาพบแพทย์เร็ว

ข้อจำกัดสำหรับโครงการศึกษาวิจัยนี้ได้แก่

- 1) อาจมีอคติจากการเลือกตัวอย่างประชากร (selection bias) เนื่องจากเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ มาติดตามการรักษาได้ เป็นผู้ป่วยที่มีความสนใจในสุขภาพมากกว่าผู้ป่วยทั่วไป

2) ปัจจัยที่ควรเก็บและวิเคราะห์เพิ่มเติมเพื่อให้ สามารถแปลผลโอกาสเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำหลังจากหยุดการรักษา เช่น การตรวจ residual thrombosis

3) เนื่องจากมีข้อจำกัดของระยะเวลาการศึกษา ทำให้การติดตามการรักษาค่อนข้างสั้น โอกาสเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำหลังจากหยุดการรักษา จึงอาจยังไม่เห็นความแตกต่างได้

5.2 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

ความชุกภาวะดีโดเมอร์สูงในผู้ป่วยผู้ใหญ่ไทยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหลอดเลือดดำอุดตัน หลังหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ คิดเป็น ร้อยละ 51.4 ซึ่งสูงใกล้เคียงกับความชุกการเกิดจากการศึกษาที่ผ่านมาจากต่างประเทศ

แนวทางการทำการศึกษาต่อไปในอนาคตเพื่อดูอุบัติการณ์ภาวะดีโดเมอร์สูง หลังจากหยุดการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยผู้ใหญ่ไทยที่เคยเป็นโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำมาก่อน ของประเทศไทย โดยใช้จำนวนผู้ป่วยในการศึกษาวิจัยมากขึ้น การติดตามหลังจากหยุดการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดนานขึ้น การวัดผลการศึกษาตัวช่วยพยากรณ์การเกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำซ้ำ

รายการอ้างอิง

1. Hyers TM. Venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1):1-14.
2. Chong LY, Fenu E, Stansby G, Hodgkinson S. Management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2012;344:e3979.
3. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913'. *Arch Intern Med.* 1997;157(15):1665-70.
4. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med.* 1992;232(2):155-60.
5. Leizorovicz A, Turpie AG, Cohen AT, Wong L, Yoo MC, Dans A. Epidemiology of venous thromboembolism in Asian patients undergoing major orthopedic surgery without thromboprophylaxis. The SMART study. *J Thromb Haemost.* 2005;3(1):28-34.
6. Shrivastava S, Ridker PM, Glynn RJ, Goldhaber SZ, Moll S, Bounameaux H, et al. D-dimer, factor VIII coagulant activity, low-intensity warfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2006;4(6):1208-14.
7. Palareti G, Cosmi B, Legnani C. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulant therapy. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13(5):393-7.
8. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006;355(17):1780-9.
9. Coon WW, Willis PW, 3rd, Keller JB. Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh community health study. *Circulation.* 1973;48(4):839-46.

10. Gillum RF. Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970-1985. *Am Heart J.* 1987;114(5):1262-4.
11. Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* 1991;151(5):933-8.
12. Kierkegaard A. Incidence of acute deep vein thrombosis in two districts. A phlebographic study. *Acta Chir Scand.* 1980;146(4):267-9.
13. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):585-93.
14. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med.* 2004;117(1):19-25.
15. Chumnijarakij T, Poshyachinda V. Postoperative thrombosis in Thai women. *Lancet.* 1975;1(7921):1357-8.
16. Atichartakarn V, Pathepchotiwong K, Keorochana S, Eurvilaichit C. Deep vein thrombosis after hip surgery among Thai. *Arch Intern Med.* 1988;148(6):1349-53.
17. Chotanaphuti T, Foojareonyos T, Panjapong S, Reumthantong A. Incidence of deep vein thrombosis in postoperative hip fracture patients in Phramongkutklao Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2005;88 Suppl 3:S159-63.
18. Chotanaphuti T, Ongnamthip P, Silpipat S, Foojareonyos T, Roschan S, Reumthantong A. The prevalence of thrombophilia and venous thromboembolism in total knee arthroplasty. *J Med Assoc Thai.* 2007;90(7):1342-7.
19. Piovella F, Wang CJ, Lu H, Lee K, Lee LH, Lee WC, et al. Deep-vein thrombosis rates after major orthopedic surgery in Asia. An epidemiological study based on

postoperative screening with centrally adjudicated bilateral venography. *J Thromb Haemost.* 2005;3(12):2664-70.

20. Virchow R. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin.* Frankfurt a.M.,: Verlag von Meidinger Sohn; 1856.

21. Cogo A, Lensing AW, Prandoni P, Hirsh J. Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis. Implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound. *Arch Intern Med.* 1993;153(24):2777-80.

22. Righini M, Paris S, Le Gal G, Laroche JP, Perrier A, Bounameaux H. Clinical relevance of distal deep vein thrombosis. Review of literature data. *Thromb Haemost.* 2006;95(1):56-64.

23. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA.* 1998;279(6):458-62.

24. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.

25. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood.* 2009;113(13):2878-87.

26. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Tait RC, Baglin T, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2008;149(7):481-90, W94.

27. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Valdres L, Lunghi B, Bernardi F, et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation.* 2003;108(3):313-8.

28. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA*. 2003;290(8):1071-4.
29. Baglin T, Palmer CR, Luddington R, Baglin C. Unprovoked recurrent venous thrombosis: prediction by D-dimer and clinical risk factors. *J Thromb Haemost*. 2008;6(4):577-82.
30. Cosmi B, Legnani C, Tositto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, et al. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood*. 2010;115(3):481-8.
31. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 2003;362(9383):523-6.
32. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*. 2005;293(19):2352-61.
33. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet*. 2010;376(9757):2032-9.
34. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation*. 2010;121(14):1630-6.
35. Tositto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost*. 2012;10(6):1019-25.
36. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69(3):236-9.

37. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(4):692-4





ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก

แบบบันทึกข้อมูล

Case record form

ลำดับที่	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	NO
วันที่	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	DATE
วันเกิด	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	BIRTHDATE
Part I.) Patient Demographic Data		
1.เพศ	<input type="checkbox"/> 01ชาย <input type="checkbox"/> 02หญิง	GENDER
2.อายุ	<input type="text"/> <input type="text"/> ปี	AGE
3.น้ำหนัก	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> กิโลกรัม	WEIGHT
4.ส่วนสูง	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> เซนติเมตร	HEIGHT
5.BMI	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> กิโลกรัมต่อตารางเมตร	BMI
6.เชื้อชาติ	<input type="checkbox"/> 01ไทย <input type="checkbox"/> 02ต่างชาติ ระบุ.....	NATION
7.ที่อยู่ปัจจุบัน	<input type="checkbox"/> 01กรุงเทพฯ <input type="checkbox"/> 02ต่างจังหวัด ระบุ.....	ADD
8.อาชีพ	<input type="checkbox"/> 01ข้าราชการ <input type="checkbox"/> 02ลูกจ้าง หรือ รับจ้าง <input type="checkbox"/> 03ประกอบธุรกิจส่วนตัว <input type="checkbox"/> 04อื่นๆ ระบุ	OCC
9.การแพ้ยา	<input type="checkbox"/> 01ไม่มี <input type="checkbox"/> 02มีระบุ.....	ALLER

10. ประวัติโรคประจำตัวของผู้ป่วย DISEASE
- 01 ไม่มี 02 HT 03 DM
- 04 CAD 05 PAD 06 CVA
- 07 COPD 08 Obesity 09 Dyslipidemia
- 10 อื่นๆ ระบุ.....
11. ยาใช้ประจำ 01 ไม่มี 02 มีระบุ..... MED
12. ประวัติการคุมกำเนิด 01 ไม่มี 02 มีระบุ..... PILL
13. ประวัติภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติในครอบครัว 01 ไม่มี 02 มี ระบุ..... FAMTHROM
14. ประวัติโรคมะเร็งในครอบครัว 01 ไม่มี 02 มี ระบุ..... FAMCA
15. การดื่มสุรา 01 ไม่มี 02 มีระบุ..... ALCOHOL
16. การสูบบุหรี่ 01 ไม่มี 02 มีระบุ..... SMOKING
17. ปัจจัยกระตุ้นให้เกิดโรคกล้ามเนื้อขาดเลือดดำ PROVOKED
- 01 การตั้งครรภ์ และ ภายหลังการตั้งครรภ์
- 02 ภายหลังการผ่าตัดและอุบัติเหตุ
- 03 การจำกัดการเคลื่อนไหว
- 04 อื่นๆ

Part II.) Clinical data

18.Diagnosis

Diagnosis Date / / DIAGDATE

- 01 Proximal deep vein thrombosis, no pulmonary embolism DIAG
- 02 Deep vein thrombosis with Pulmonary embolism
- 03 Isolated pulmonary embolism
- 04 Other

VTE site 01 Right 02 Left 03 Both 04 None DVTSITE

VTE location 01 Iliac vein 02 CFV 03 SFV DVTLOCATE

04 DFV 05 PV 06 Distal vein

07 Massive PE 08 Submassive PE 09 Other

Diagnosis Test Date / / DIAGTESTDATE

01 Ultrasonography (USG)

02 CTPA

03 VQscan

04 CTPA and USG

05 CTscan

06 other

19.Provoked

PROVOKED

01 Trauma, described

Percentage of time that INR within therapeutic range _____

Percentage of time that INR below therapeutic range _____

Percentage of time that INR above therapeutic range _____

22. Bleeding complication

BLEED

01 Yes, (Major or minor) specify.....

INR level =.....with clinical relevant bleeding

02 No

23. Compressive stocking use

COMPRESSIVE

01 Yes, duration.....months

02 No

Part III.) Study

24. Thrombophilia profile

THROMB

Date of thrombophilia profile		
Protein C deficiency (%)		
Protein S deficiency (%)		
Antithrombin deficiency (%)		
Lupus anticoagulant (U/mL)		
Anticardiolipin IgM/IgG (U/mL)		
Antibeta2 glycoprotein I Ab IgM/IgG (Ru/mL)		

- 01 Protein C deficiency
- 02 Protein S deficiency
- 03 Antithrombin deficiency
- 04 Lupus Anticoagulant
- 05 Anticardiolipin
- 06 Anti beta2 glycoprotein antibody

In order to state abnormal thrombophilia test, abnormal test must be presented 2 consecutive time in duration of 6 months apart

25.After stopping anticoagulant		STOP
Stop Date	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	DATESTOP
D-dimer	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ng/mL	DSTOP
Stop 4 weeks after	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	STOP4W
D-dimer	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ng/mL	DSTOP4W
Stop 12 weeks after	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	STOP12W
D-dimer	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ng/mL	DSTOP12W

26.Event of recurrent venous thromboembolism RECUREVENT

- 01 Yes
- 02 No

27.Recurrent venous thrombosis

Recurrent Diagnosis Date	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	RECURDIAGDATE
--------------------------	--	---------------

01 Proximal deep vein thrombosis, no pulmonary embolism RECURDIAG

02 Deep vein thrombosis with Pulmonary embolism

03 Isolated pulmonary embolism

04 Other

VTE site 01 Right 02 Left 03 Both 04 None DVTSITE

VTE location 01 Iliac vein 02 CFV 03 SFV DVTLOCATE

04 DFV 05 PV 06 Distal vein

07 Massive PE 08 Submassive PE 09 Other

Diagnosis Test Date / / DIAGTESTDATE

01 Ultrasonography (USG) DIAGTEST

02 CTPA

03 VQscan

04 CTPA and USG

05 CTscan

06 other

28.Total duration of follow up

Follow up Date / / FOLLOW

Duration Follow up days FOLLOWDAY

29.Complication COMPLICATE

Postthrombotic syndrome

Symptoms (0 none, 1 mild, 2 moderate, 3 severe)

01 Pain 02 Heaviness 03 Cramps

04 Pruritus 05 Paresthesia

Signs (0 none, 1 mild, 2 moderate, 3 severe)

01 Pretibial edema 02 Skin induration 03 Hyperpigmentation

04 DFV 05 PV 06 Distal vein

04 Venous ectasia 05 Redness 06 Pain during calf compression

03 Ulcer

Vilallta score

30.Clinical evaluation of recurrent VTE

CLINRECURVTE

01 Yes, specify.....

Further evaluate probability of recurrent with

02 No

ภาคผนวก ข

เอกสารข้อมูลสำหรับอาสาสมัครโครงการวิจัย(ว.2)

ชื่อโครงการวิจัยความชุกของภาวะตีโตเมอร์สูง หลังจากหยุดการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยผู้ใหญ่ไทยที่เคยเป็นโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำมาก่อน

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ นพ.ปิติพงศ์ กิจรัตน์สกุล

ที่อยู่ หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4

ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

เบอร์โทรศัพท์ 022564564, 0896914233

แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อ ศาสตราจารย์นายแพทย์พลภัทร โรจน์นครินทร์

ที่อยู่ หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4

ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

เบอร์โทรศัพท์ 022564564, 0859115211

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ เนื่องจากท่านมีอายุมากกว่า 18 ปี และเคยมีประวัติโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

ท่านที่มีประวัติโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด เป็นการป้องกันการแข็งตัวเพิ่มขึ้นของลิ่มเลือด และป้องกันการกลับเป็นซ้ำทั้งในระยะแรกและระยะยาว ซึ่งการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกจากราย จึงต้องมีการตรวจเลือด โดยหากพบระดับสารตีโดเมอร์สูง อาจมีโอกาสดังกล่าวเกิดขึ้นซ้ำสูง

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ การศึกษาความชุกของภาวะตีโดเมอร์สูง หลังจากหยุดการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยผู้ใหญ่ไทยที่เคยเป็นโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำมาก่อน โดยมีความมุ่งหมายให้สามารถนำมาใช้ประกอบในการกำหนดระยะเวลาที่ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้ดียิ่งขึ้น ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย คือ 40 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย เพื่อซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด พร้อมทั้งประเมินผลทางห้องปฏิบัติการต่างๆ จะมีการเจาะเลือดปริมาณ 10 ซีซี ตรวจนับเซลล์เม็ดเลือด การทำงานของไตและเกลือแร่ การทำงานของตับ และระดับตีโดเมอร์ เพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย คือ 4 สัปดาห์ หลังผู้ทำวิจัยทำการตรวจเลือดครั้งแรก เพื่อซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด พร้อมทั้งประเมินผลทางห้องปฏิบัติการ จะมีการเจาะเลือดอีกครั้ง ปริมาณ 10 ซีซี เพื่อนำไปตรวจระดับดีดีเอมอร์ และ ตรวจทดสอบภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติ หลังจากนั้นท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย คือ 12 สัปดาห์ หลังผู้ทำวิจัยทำการตรวจเลือดครั้งแรก เพื่อซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด พร้อมทั้งประเมินผลทางห้องปฏิบัติการ จะมีการเจาะเลือดอีกครั้ง ปริมาณ 5 ซีซี เพื่อนำไปตรวจระดับดีดีเอมอร์ เพื่อนำผลเปรียบเทียบกับ การตรวจเลือดทั้ง 2 ครั้งก่อนหน้านี้อย่างต่อเนื่องโดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือ 3 เดือน และมาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 3 ครั้ง โดยระยะเวลาที่อาสาสมัครแต่ละคนจะต้องอยู่ในโครงการคือ 3 เดือน

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่เสี่ยงจากการเจาะเลือด

ท่านมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ข้าจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไป หรือจะขอถอนตัวออกจากการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงหรืออาการข้างเคียงที่อาจได้รับการเข้าร่วมโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากแพทย์ผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

เมื่อท่านร่วมในการวิจัยครั้งนี้ ท่านจะได้รับการตรวจทดสอบภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติ โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย และอาจได้รับการวินิจฉัยภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติ ซึ่งทำให้ทราบผลการตรวจที่มีผลต่อการวางแผนการรักษาโรคหลอดเลือดดำอุดตัน และผู้วิจัยจะนำข้อมูลจากท่านมาวิเคราะห์เพื่อหาระดับสารดีเดเมอร์ ซึ่งอาจมีโอกาสดเกิดโรคหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำสูงขึ้น ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์โดยตรงจากการศึกษาวิจัยนี้ แต่ผลการศึกษาวิจัยจะนำไปใช้ประโยชน์กับผู้ป่วยในอนาคตต่อไป เพื่อหาแนวทางในการนำมาใช้ประกอบในการกำหนดระยะเวลาที่ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้ดียิ่งขึ้น

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้ละสิทธิทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใดๆหรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ นพ.ปิติพงศ์ กิจรัตน์กุล หมายเลข 0896914233 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับการตรวจระดับดีโตนีโมอร์ ในโครงการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย ส่วนค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และ ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด รวมทั้งค่าเสียเวลาและค่าเดินทางที่ท่านได้มาพบแพทย์ครั้งละ 300 บาท เป็นจำนวน 3 ครั้ง รวมทั้งสิ้น 900 บาท

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านเกิดโรคหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำ
- ท่านมีปัญหาเลือดออกรุนแรง

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทรศัพท์ 02-256-4564

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัยและท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

ภาคผนวก ค

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย(ว.3)

การวิจัยเรื่อง ความชุกของภาวะดีเดเมอร์สูง หลังจากหยุดการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยผู้ใหญ่ไทยที่เคยเป็นโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำมาก่อน

วันที่คำยินยอมวันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้านาย/นาง/นางสาว..... ที่อยู่

.....ได้อ่าน

รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่..... และ
ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยและแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลผลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นายแพทย์ ปิติพงศ์ กิจรัตน์ะกุล	
วัน เดือน ปีเกิด 24 ตุลาคม พ.ศ. 2524	จังหวัด กรุงเทพฯ
ประวัติการศึกษาและการทำงาน	
นิสิตแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2542-2548
แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น จังหวัด ขอนแก่น	2548-2549
แพทย์ใช้ทุนโรงพยาบาลโนนสัง จังหวัด หนองบัวลำภู	2549-2551
แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	2551-2554
แพทย์แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลสิรินธร จังหวัด ขอนแก่น	2555-2557
แพทย์ประจำบ้านต่อยอดอายุรศาสตร์ สาขาโลหิตวิทยา	2555-2557
ปริญญาและประกาศนียบัตร	
แพทยศาสตรบัณฑิต เกียรตินิยมอันดับสอง จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2548
วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ สาขาอายุรศาสตร์	2554
สมาชิกสมาคมวิชาชีพ	
สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย	
สมาชิกแพทยสมาคมแห่งประเทศไทย	
สมาชิกแพทยสภา	



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY