

การศึกษาระดับค่างค์ประกอบในการแข่งตัวของเลือดในหัวใจห้องซ้ายบนและในหลอดเลือดส่วน
ปลายในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว



นายโชติช่วง ทินกร ณ อยุธยา

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.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2560

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Level of Clotting Factors in left atrium and peripheral vein in patient with atrial
fibrillation

Mr. Choutchung Tinakorn Na Ayudhya



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 2017

Copyright of Chulalongkorn University



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาระดับค่าองค์ประกอบในการแข็งตัวของเลือดใน
หัวใจห้องซ้ายบนและในหลอดเลือดส่วนปลายในผู้ป่วยที่มี
ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวั

โดย

นายโชติช่วง ทินกร ณ อยุธยา

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สุพจน์ ศรีมหาโชตะ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สุพจน์ ศรีมหาโชตะ)

..... กรรมการ

(อาจารย์ แพทย์หญิงจูนิตา พัชรตระกูล) วิทยาลัย

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(นายแพทย์จิราณัติ ชลธิ์สุภชัย)

โชติช่วง ทินกร ณ อยุธยา : การศึกษาระดับค่าองค์ประกอบในการแข็งตัวของเลือดในหัวใจห้องซ้ายบนและในหลอดเลือดส่วนปลายในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้ว (Level of Clotting Factors in left atrium and peripheral vein in patient with atrial fibrillation) อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ. นพ.สุพจน์ ศรีมหาโชตะ, หน้า.

ที่มา : ภาวะแทรกซ้อนของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้วที่สำคัญคือภาวะเส้นเลือดสมองตีบ ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดที่มากขึ้น โดยยังไม่มีการศึกษาในประเทศไทย และยังไม่มีการศึกษาที่นำวิธีการตรวจปริมาณและระยะเวลาในการสร้าง thrombin มาใช้เพื่อประเมินการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือด

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาค่าขององค์ประกอบในการแข็งตัวของเลือดในหัวใจห้องซ้ายบนและในหลอดเลือดดำส่วนปลายในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้ว เทียบกับผู้ที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้ว

วิธีการศึกษา : ศึกษาค่าขององค์ประกอบในการแข็งตัวของเลือด โดยการวัดผลผลิตของการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือด ร่วมกับ Thrombin generation test ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้วที่จะมาทำหัตถการในหัวใจห้องซ้ายบนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผลการศึกษา : มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 35 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้วทั้งสิ้น 14 ราย และผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้วทั้งสิ้น 21 ราย ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้วมีการเพิ่มขึ้นของ Fibrinogen, vWF antigen และ D-dimer ทั้งตัวอย่างจากหัวใจห้องซ้ายบนและหลอดเลือดดำส่วนปลาย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้ว แต่การตรวจ Thrombin generation test ไม่พบความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม นอกจากนี้ยังไม่พบความแตกต่างระหว่างตัวอย่างจากหัวใจห้องซ้ายบนเมื่อเทียบกับในหลอดเลือดดำส่วนปลายในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้ว

สรุป: ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้วนั้น มีการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดที่มากขึ้น โดยอาศัยการวัดการเพิ่มขึ้นของ Fibrinogen, vWF antigen และ D-dimer โดยเพิ่มขึ้นอย่างไม่แตกต่างกันทั้งตัวอย่างจากหัวใจห้องซ้ายบนและในหลอดเลือดดำส่วนปลาย แสดงถึงการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดที่มากขึ้นทั่วทั้งร่างกาย แต่ไม่สามารถตรวจได้โดยอาศัย Thrombin generation test

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาหลัก

ปีการศึกษา 2560

5974057230 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: ATRIAL FIBRILLATION / THROMBIN GENERATION TEST / LEFT ATRIUM / FEMORAL VEIN / FIBRINOGEN / D-DIMER

CHOUTCHUNG TINAKORN NA AYUDHYA: Level of Clotting Factors in left atrium and peripheral vein in patient with atrial fibrillation. ADVISOR: ASSOC. PROF.SUPHOT SRIMAHACHOTA, M.D., pp.

Background: It used to believe that systemic thromboembolism in patient with atrial fibrillation occurred because of increment in activation of coagulation cascade leading to hypercoagulable state. Currently, there was no data about hypercoagulable state in Thai patient with atrial fibrillation.

Objective: To determine hypercoagulable state in patient with atrial fibrillation using clotting factors and thrombin generation test both in left atrium and femoral vein.

Material and Method: This is a case control observational study which enroll patient with and without atrial fibrillation who are scheduled for procedure which involve left atrium. Hypercoagulable state was measured using Fibrinogen, vWF antigen, D-dimer and thrombin generation test in both left atrium and femoral vein.

Results: A total of 35 patients were enrolled in this study. 14 patients had atrial fibrillation. We observed a significantly increased in levels of Fibrinogen, vWF antigen and D-dimer in patient with atrial fibrillation both in left atrium and femoral vein. There was no significant different between left atrium and femoral vein. However, thrombin generation test failed to demonstrate difference in hypercoagulable state.

Conclusion: There was a hypercoagulable state in patient with atrial fibrillation both in left atrium and femoral vein suggestive of systemic process by measuring levels of Fibrinogen, vWF antigen and D-dimer. However, thrombin generation test could not be used to detect hypercoagulable state in patient with atrial fibrillation.

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2017

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถลุล่วงได้เป็นอย่างดีเนื่องจากความเมตตากรุณาและความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก รศ. พิเศษ นพ. สุพจน์ ศรีมหาโชตะ ผู้ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ท่านได้ให้ความอนุเคราะห์และให้คำแนะนำปรึกษาอย่างดียิ่งเสมอมา ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบพระคุณผู้ปวยทุกท่าน ที่ให้ความร่วมมือในการทำการวิจัยเป็นอย่างดี ทั้งในด้านการเก็บข้อมูล และการเก็บตัวอย่าง ซึ่งนำมาสู่ผลการศึกษาในครั้งนี้

สุดท้ายนี้กราบขอบพระคุณบิดามารดาและครอบครัวที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดมา



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง แผนภูมิ และ รูปภาพ	1
บทที่ 1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา (Background and rationale).....	2
1.1 คำถามของการวิจัย (RESEARCH QUESTION).....	5
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (OBJECTIVES)	5
1.3 ข้อตกลงเบื้องต้น (ASSUMPTION)	5
1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (CONCEPTUAL FRAMEWORK).....	6
1.5 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	6
1.6 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical consideration)	8
1.7 ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation).....	8
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application).....	8
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	9
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	13
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design).....	13
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology).....	13
3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (OPERATIONAL DEFINITION)	15
3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง และ เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample techniques).....	18
3.5 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	20
3.6 การรวบรวมข้อมูล.....	21

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (DATA ANALYSIS).....	21
บทที่ 4 ผลวิเคราะห์ข้อมูล.....	22
4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา	22
4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	24
4.3 ข้อมูลที่ได้จากการศึกษา	28
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	36
5.1 อภิปรายผล	36
5.2 สรุปผลการศึกษา	39
5.3 เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้.....	40
5.4 ข้อดีของการศึกษา	40
5.5 ข้อด้อยของการศึกษา.....	41
5.6 ข้อเสนอแนะ	41
.....	42
รายการอ้างอิง	42
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	47

สารบัญตาราง แผนภูมิ และ รูปภาพ

ตารางที่ 1 ตารางค่า CHA ₂ DS ₂ -VAsc score.....	16
ตารางที่ 2 ตารางเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานของประชากรที่เข้าศึกษา	27
ตารางที่ 3 ตารางแสดงผลการตรวจการแข็งตัวของเลือดจากหัวใจห้องซ้ายบน	29
ตารางที่ 4 ตารางแสดงผลการตรวจการแข็งตัวของเลือดจากหลอดเลือดดำส่วนปลาย	32
ตารางที่ 5 ตารางแสดงผลการตรวจการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้น พรีว.....	34
แผนภูมิที่ 1 สัดส่วนของประชากร.....	23
แผนภูมิที่ 2 สัดส่วนของประชากรที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวแบ่งตามชนิดของ ภาวะ หัวใจเต้นผิดจังหวะ.....	24
แผนภูมิที่ 3 สัดส่วนของประชากรที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวแบ่งตามชนิดของ หัตถการ	25
แผนภูมิที่ 4 สัดส่วนของประชากรที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวแบ่งตามชนิดของ หัตถการ	26
รูปที่ 1 กรอบแนวคิดในการวิจัย	6
รูปที่ 2 โครงร่างของงานวิจัย	23
รูปที่ 3 กราฟการสร้างทอมนบิน	39

บทที่ 1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา (Background and rationale)

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว (Atrial fibrillation) เป็นภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ที่เกิดจากการเต้นของหัวใจห้องบนที่เร็วกว่า 350 ครั้งต่อนาทีซึ่งทำให้เกิดความไม่สัมพันธ์ระหว่างการเต้นของหัวใจห้องบนและห้องล่าง ภาวะนี้พบอุบัติการณ์ได้สูง จากการศึกษาเมื่อปี พ.ศ. 2553 พบว่ามีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วในประชากรชายทั่วโลกถึง 20.9 ล้านคน และในประชากรหญิงทั่วโลกถึง 12.6 ล้านคน โดยอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว จะพบมากขึ้นตามอายุที่มากขึ้น¹ จากการศึกษาของประชากรในประเทศเนเธอร์แลนด์ ที่มีอายุ 55 ปีขึ้นไป เพื่อค้นหาอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว ซึ่งได้กลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 6808 ราย พบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วถึงร้อยละ 5.5 โดยในประชากรที่มีอายุระหว่าง 55-59 ปี พบอุบัติการณ์เกิดที่ร้อยละ 0.7 แต่ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 85 ปีนั้น พบอุบัติการณ์เกิดถึงร้อยละ 17.8² นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงอุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วในประชากรไทย ในผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ประกอบด้วยกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 1277 ราย พบว่ามีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วอยู่ที่ร้อยละ 1.9 โดยอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วนั้นสูงขึ้นตามอายุที่มากขึ้น โดยพบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วที่ร้อยละ 1.5, 2.2 และ 2.8 ในประชากรที่มีอายุระหว่าง 65-74, 75-84 และ 85 ปีขึ้นไปตามลำดับ³

การเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วนั้นมีความสำคัญทางคลินิก เนื่องจากมีการศึกษาก่อนหน้านี้ซึ่งพบว่าการเพิ่มขึ้นของอัตราการเสียชีวิตถึง 2 เท่า ในผู้หญิง และ 1.5 เท่าในผู้ชาย ในผู้ที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว เมื่อเทียบกับประชากรกลุ่มเดียวกันที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว⁴ นอกจากการเพิ่มอัตราการเสียชีวิตแล้วนั้น การเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วยังเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบ (Ischemic stroke) โดยมีการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วที่ได้รับ การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดแล้วนั้น ยังมีโอกาสเกิดเส้นเลือดสมองตีบถึงร้อยละ 1.5 ต่อปี⁵ นอกจากนี้จะมีโอกาสในการเกิดเส้นเลือดสมองตีบแล้วยังเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว (Congestive heart failure) ถึง 2.98 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด

สั้นพรีว⁶ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่แสดงว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวนั้นมีคุณภาพชีวิตที่ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มีความผิดปกติของหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวอีกด้วย⁷

ได้มีการประมาณการค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว ซึ่งพบว่าในประเทศอังกฤษ ค่าใช้จ่ายที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวนั้นอยู่ที่ประมาณร้อยละ 1 ของค่าใช้จ่ายที่ใช้ในการรักษาพยาบาลทั้งหมดในประเทศอังกฤษ ซึ่งเทียบเท่ากับ 244 ล้านปอนด์⁸ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งพบว่าค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีความผิดปกติของหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวนั้น สูงกว่าถึงปีละ 8,705 เหรียญสหรัฐ ซึ่งคิดเป็นค่าใช้จ่ายโดยรวมที่ประมาณ 6 ถึง 26 ล้านเหรียญสหรัฐต่อปี โดยค่าใช้จ่ายส่วนใหญ่จะถูกใช้ไปกับการดูแลภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นเนื่องจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว เช่น ภาวะเส้นเลือดสมองตีบ และการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว เป็นต้น⁷ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีจรรยาบรรณค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวในประเทศไทย

เนื่องจากสาเหตุหลักของการเสียชีวิตและภาวะทุพพลภาพ (Morbidity and Mortality) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวนั้นเกิดจากภาวะเส้นเลือดในสมองตีบ (Ischemic stroke)^{4, 5} ในปัจจุบันจึงได้มีการศึกษาถึงปัจจัยในการทำนายความเสี่ยงของการเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว ซึ่งพบว่า อายุที่มากกว่า 65 ปี, ความดันโลหิตสูง (Hypertension), ภาวะหัวใจล้มเหลว (Congestive heart failure), โรคเบาหวาน (Diabetes mellitus), ภาวะหลอดเลือดส่วนปลายอุดตัน (Peripheral artery disease) และประวัติของภาวะเส้นเลือดสมองตีบ (Previous ischemic stroke) เป็นปัจจัยสำคัญ ในการบอกถึงความเสี่ยงของการเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว^{9, 10} เกิดเป็นสูตรในการทำนายความเสี่ยงของการเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว (CHA₂DS₂-VASc score) โดยโอกาสการเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบจะเพิ่มขึ้นตามคะแนนที่มากขึ้น¹¹ ในผู้ป่วยที่มี CHA₂DS₂-VASc score สูงกว่าหรือเท่ากับ 1 ในเพศชายและ 2 ในเพศหญิง ถือว่าเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเส้นเลือดในสมองตีบ และเป็นข้อบ่งชี้ของการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulants)¹² แม้ว่าในปัจจุบันจะสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวได้ โดยการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดทั้งชนิด Vitamin K antagonist (Warfarin) และ Novel Oral Anticoagulants (NOACs)^{9, 13, 14} แต่อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวยังมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบถึงร้อยละ 1.5 ต่อปีแม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดแล้ว⁵

ในปัจจุบันเชื่อว่าสาเหตุหนึ่งของการเกิดภาวะเส้นเลือดในสมองตีบในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีเว้นั้น เกิดจากลิ่มเลือดขนาดเล็กที่เกิดขึ้นในหัวใจห้องซ้ายบน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในบริเวณของรยางค์หัวใจห้องซ้ายบน (Left atrial appendage) ที่หลุดไปยังหลอดเลือดสมอง ซึ่งนำมาสู่การเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบชนิดลิ่มเลือดอุดตัน (Embolic stroke) นอกจากนี้ยังมีสาเหตุอื่นๆ เช่น โรคหลอดเลือดแดงแข็ง (Atherosclerotic disease) เป็นต้น ซึ่งพบได้มากขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีเว¹⁵⁻¹⁷

แต่อย่างไรก็ดียังไม่มีความชัดเจนถึงกลไกที่ชัดเจนในการเกิดลิ่มเลือดในหัวใจห้องซ้ายบนในผู้ป่วยที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีเว ซึ่งมีโอกาสพบลิ่มเลือดในหัวใจห้องซ้ายบนได้ถึงร้อยละ 9.8 ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีเว¹⁸ โดยในปัจจุบันเชื่อว่าการเกิดลิ่มเลือดในหัวใจห้องซ้ายบนในผู้ป่วยที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีเวนั้นเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ไม่ว่าจะเป็นการกระตุ้นเกล็ดเลือดและการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดที่มากกว่าปกติในหัวใจห้องซ้ายบน (Hypercoagulable state) การลดการบีบตัวของหัวใจห้องซ้ายบน (Hypo-contractility) และการกระตุ้นเยื่อภายในผนังหัวใจห้องบน (Endothelial damage)¹⁹ ซึ่งทั้งหมดนำมาสู่การเกิดลิ่มเลือดในหัวใจห้องซ้ายบน ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีเว

แม้ว่าในปัจจุบันจะมีแนวทางการรักษาที่ชัดเจนโดยการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulant) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีเวเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบ ไม่ว่าจะเป็น Vitamin K antagonist (Warfarin) หรือ Novel Oral Anticoagulants (NOACs)¹²⁻¹⁴ อย่างไรก็ตามการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดนั้น นำมาสู่การเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การเสียเลือด (Bleeding events) ซึ่งนำมาสู่การหยุดใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด^{20, 21} ดังนั้นการเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่จะได้รับประโยชน์จากได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด โดยที่ไม่เพิ่มอุบัติการณ์การเสียเลือดจึงมีความจำเป็น เพื่อที่จะทำให้การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเกิดประโยชน์สูงสุดในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีเว โดยที่ไม่ทำให้เกิดโทษมากขึ้น

1.1 คำถามของการวิจัย (RESEARCH QUESTION)

คำถามหลัก (PRIMARY RESEARCH QUESTION)

ความแตกต่างของค่าขององค์ประกอบในการแข็งตัวของเลือดในหัวใจห้องซ้ายบนในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วเทียบกับผู้ที่ไม่มีความผิดปกติของหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วเป็นเช่นไร?

คำถามรอง (SECONDARY RESEARCH QUESTION)

ความแตกต่างของค่าขององค์ประกอบในการแข็งตัวของเลือดในหัวใจห้องซ้ายบน กับในหลอดเลือดส่วนปลายในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วเป็นเช่นไร?

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (OBJECTIVES)

- เพื่อศึกษาค่าขององค์ประกอบในการแข็งตัวของเลือดในหัวใจห้องซ้ายบนในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว เทียบกับผู้ที่ไม่มีความผิดปกติของหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว
- เพื่อศึกษาความแตกต่างของค่าขององค์ประกอบในการแข็งตัวของเลือดในหัวใจห้องซ้ายบนเทียบกับในหลอดเลือดส่วนปลายในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว

1.3 ข้อตกลงเบื้องต้น (ASSUMPTION)

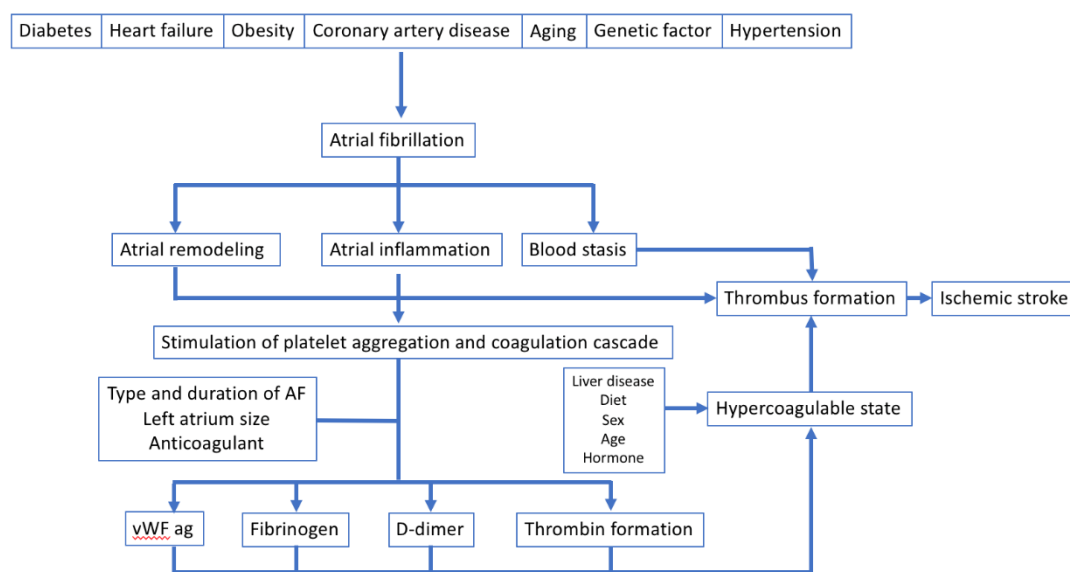
ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว (atrial fibrillation) ที่เข้าร่วมการวิจัย ต้องได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว (atrial fibrillation) จากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG 12 leads) หรือ Holter's monitoring

ภาวะการแข็งตัวของเลือดที่มากขึ้นสามารถตรวจได้จากการพบผลจากการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดที่มากขึ้น หรือการเปลี่ยนแปลงของ Thrombin generation test ดังต่อไปนี้

- Fibrinogen: มีการเพิ่มขึ้นของระดับ Fibrinogen
- vWF antigen: มีการเพิ่มขึ้นของระดับ vWF antigen
- D-dimer: มีการเพิ่มขึ้นของระดับ D-dimer
- Lag time: ระยะเวลาของ Lag time ลดลง
- Peak thrombin generation: มีจุดสูงสุดของการสร้างทรอมบินที่มากขึ้น

- Time to peak thrombin: ระยะเวลาของ Time to peak thrombin ลดลง
- Velocity index: มีความเร็วสูงสุดของการสร้าง thrombin เพิ่มขึ้น
- Endogenous thrombin potential: มีปริมาณการสร้าง thrombin มากขึ้น

1.4. กรอบแนวความคิดในการวิจัย (CONCEPTUAL FRAMEWORK)



รูปที่ 1 กรอบแนวคิดในการวิจัย

1.5. ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

- ค้นหาผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการทำหัตถการในหัวใจห้องซ้ายบนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่เข้าได้กับกฎเกณฑ์ที่คัดเลือกเข้ามาทำการศึกษา (Inclusion criteria) เช่น การปิดรูยางค์หัวใจห้องซ้ายบนด้วยอุปกรณ์ (LAA occluder insertion), การจี้หัวใจ (RF ablation), การขยายลิ้นหัวใจ ไมทรัลด้วยบอลูน (PTMC) หรือ การปิดผนังหัวใจห้องบนด้วยอุปกรณ์ (ASD/PFO closure) ระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2560 ถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2561

- ในวันที่ผู้ป่วยมาอนโรงพยาบาลเพื่อทำหัตถการในหัวใจห้องซ้ายบนตามข้อบ่งชี้ของตัวโรค จะมีการอธิบายถึงขั้นตอนการทำหัตถการ ความเสี่ยงของการทำหัตถการ หลังจากนั้นจึงอธิบายเกี่ยวกับการศึกษาและการเก็บตัวอย่างจากคนไข้ รวมทั้งขอความยินยอมโดยการกรอกใบยินยอมด้วยความสมัครใจ (inform consent) จากคนไข้

- เมื่อผู้ป่วยถึงห้องสวนหัวใจ (Cardiac catheterization laboratory) จะได้รับการทำหัตถการตามปกติ แต่จะมีการเก็บตัวอย่างเลือดระหว่างการทำหัตถการทั้งสิ้น 2 ครั้ง

ครั้งที่ 1 เก็บเลือดหลังจากที่ใส่สายในเส้นเลือดดำบริเวณขาหนีบ (Femoral vein) โดยใช้เข็มฉีดยาขนาด 20 ml จำนวน 1 เข็ม เก็บเลือดทั้งสิ้น 20 ml โดยจะแบ่งใส่หลอดเลือดสีฟ้า (Sodium Citrate tube) จำนวน 5 หลอด หลอดละ 4 ml อย่างระมัดระวัง ครั้งที่ 2 หลังจากใส่สายเข้าไปในหัวใจห้องซ้ายบน (Left atrium) ซึ่งเป็นไปตามขั้นตอนปกติของการทำหัตถการนั้นๆ จะเก็บเลือดครั้งที่ 2 โดยใช้เข็มฉีดยาขนาด 20 ml จำนวน 1 เข็ม เก็บเลือดทั้งสิ้น 20 ml โดยจะแบ่งใส่หลอดเลือดสีฟ้า (Sodium Citrate tube) จำนวน 5 หลอด หลอดละ 4 ml อย่างระมัดระวัง ก่อนให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

- การเก็บตัวอย่างทั้ง 2 ครั้งนั้น ไม่ได้มีความจำเป็นต้องทำหัตถการอื่นๆเพิ่มเติม นอกเหนือจากที่ทำตามปกติ และคาดว่าจะใช้เวลาเพิ่มเติมมากกว่าปกติประมาณ 2-3 นาทีเท่านั้น โดยไม่ได้ทำให้ความเสี่ยงของการทำหัตถการเพิ่มขึ้นแต่อย่างใด
- หลังจากได้ตัวอย่างแล้วจะมีการนำส่งถึงห้องปฏิบัติการภายในเวลา 4 ชั่วโมง ที่ อุณหภูมิห้องโดยผู้ทำวิจัยเป็นผู้นำส่งด้วยตนเอง เพื่อนำไปวิเคราะห์ผลต่อไป โดยจะทำการวิเคราะห์ห้องค์ประกอบในการแข็งตัวของเลือดทั้งในด้านที่มากขึ้น ได้แก่ ผลิตผลจากการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือด (Fibrinogen, vWF antigen, D-dimer) และการตรวจปริมาณและระยะเวลาในการสร้าง ทромบิน โดยอาศัย Thrombin generation test และในด้านที่ลดลง ได้แก่ Prothrombin time, International normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (aPTT) และ Thrombin time
- การตรวจผลิตผลจากการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือด ซึ่งประกอบด้วย Fibrinogen, vWF antigen และ D-dimer และการตรวจองค์ประกอบในการแข็งตัวของเลือดที่ลดลง ซึ่งประกอบด้วย Prothrombin time (PT), International normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (apTT) และ Thrombin time (TT) จะทำการตรวจวิเคราะห์ ภายในวันที่น่าส่งตัวอย่าง แต่ตัวอย่างสำหรับการตรวจ Thrombin generation test นั้นจะถูกปั่นเพื่อแยกเก็บเป็นพลาสมาที่มีเกร็ดเลือดน้อย (Platelet poor plasma) โดยจะถูกเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส ก่อนที่จะถูกนำมาวิเคราะห์พร้อมกันหลังจากเก็บตัวอย่างครบถ้วนหรือสิ้นสุดระยะเวลาการทำวิจัย

1.6. ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical consideration)

งานวิจัยนี้มีการเก็บเลือดจากผู้ป่วยเพื่อนำไปวิเคราะห์เพิ่มเติม ทำให้ผู้ป่วยต้องเสียเลือดเพิ่มขึ้นจากปกติ คิดเป็นปริมาณทั้งสิ้น 40 ml ซึ่งจัดว่าเป็นปริมาณที่ค่อนข้างน้อยและไม่ได้ทำให้เกิดผลเสียในทางคลินิก และไม่ได้ทำให้ผู้ป่วยต้องทำหัตถการเพิ่มขึ้น หรือมีความเสี่ยงจากการทำหัตถการเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการทำหัตถการปกติ แม้ว่าอาจจะเพิ่มระยะเวลาในการทำหัตถการจากปกติบ้าง แต่ก็เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยเท่านั้น ในแง่ของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Heparin) นั้น โดยปกติก็จะให้ภายหลังจากที่สามารถใส่สายสวนในหัวใจห้องซ้ายบนได้ก่อนเท่านั้น ซึ่งการเก็บตัวอย่างจากการวิจัยนี้ก็ไม่ได้ทำให้ระยะเวลาในการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดเปลี่ยนแปลงไปมาก นอกจากนี้ข้อมูลทั้งหมดของผู้ป่วยทุกราย และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้งหมด จะถูกเก็บเป็นความลับและไม่มีการเปิดเผยชื่อของผู้ป่วยเพื่อเป็นไปตามหลักสิทธิของผู้ป่วย การวิจัยนี้คาดว่าจะทำให้เข้าใจถึงกลไกการเกิดลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีเว็ทมากขึ้น

1.7. ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation)

ข้อจำกัดของการวิจัย คือ ปริมาณผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องทำหัตถการในหัวใจห้องซ้ายบน ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์นั้นมีปริมาณไม่มาก ทั้งที่มีและไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีเว็ท ทำให้อาจต้องใช้ระยะเวลาค่อนข้างนาน ถึงจะสามารถเก็บข้อมูลได้ครบถ้วน นอกจากนี้ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าการแข็งตัวของเลือด ในกลุ่มประชากรที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีเว็ทเทียบกับกลุ่มประชากรปกติ และยังไม่มามีค่ามาตรฐาน (Standard values) สำหรับการตรวจปริมาณและระยะเวลาการสร้าง thrombin โดยวิธี Thrombin generation test

1.8. ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)

เพื่อให้เข้าใจถึงกลไกการเกิดลิ่มเลือดหัวใจห้องซ้ายบน และการเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีเว็ท และช่วยยืนยันทฤษฎีในปัจจุบันที่เชื่อว่าการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดที่มากขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีเว็ท นอกจากนี้ยังเป็นวิจัยแรกที่น่าการตรวจปริมาณและระยะเวลาในการสร้าง thrombin โดยวิธี Thrombin generation test มาใช้เพื่อศึกษาการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยไทยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีเว็ท ทำให้มีความชำนาญและความเข้าใจในการตรวจ Thrombin generation test มากขึ้น

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การเกิดลิ่มเลือดในหัวใจห้องซ้ายบน (Left atrium thrombus) ซึ่งเป็นต้นเหตุสำคัญของการเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบ (Ischemic stroke) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวั้นั้น เกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ไม่ว่าจะเป็นการกระตุ้นเกล็ดเลือดและการแข็งตัวของเลือดที่มากกว่าปกติในหัวใจห้องซ้ายบน (Hypercoagulable state) การลดการบีบตัวของหัวใจห้องซ้ายบน (Hypo-contractility) และการกระตุ้นเยื่อภายในผนังหัวใจห้องบน (Endothelial damage)¹⁹ โดยในแต่ละปัจจัยก็จะมีวิธีการตรวจสอบที่แตกต่างกัน ยกตัวอย่างเช่น การลดการบีบตัวของหัวใจห้องซ้ายบน (Hypo-contractility) นั้นสามารถตรวจสอบได้โดยการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงหรือ อัลตราซาวด์หัวใจ (Echocardiogram) ซึ่งมีการศึกษาที่แสดงว่าขนาดของหัวใจห้องซ้ายบน (LAVI) ที่โตกว่าปกติจากการตรวจอัลตราซาวด์หัวใจ (Echocardiogram) นั้นเพิ่มโอกาสการเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบถึง 1.3-2.4 เท่า¹⁵ นอกจากขนาดของหัวใจห้องซ้ายบนแล้ว การตรวจพบความผิดปกติของการบีบตัวของรยางค์หัวใจห้องซ้ายบน (Left atrial appendage dysfunction) จากการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ไม่ว่าจะเป็น ภาวะเลือดหมุนวนในหัวใจห้องบน (Spontaneous echo contrast) หรือความเร็วในการบีบตัวของรยางค์หัวใจห้องซ้ายบน ที่น้อยกว่า 20 เซนติเมตรต่อวินาทีนั้น เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบถึง 2.6 เท่า²²

ภาวะการกระตุ้นเกล็ดเลือดและการแข็งตัวของเลือดที่มากกว่าปกติในหัวใจห้องซ้ายบน (Hypercoagulable state) และการกระตุ้นเยื่อภายในผนังหัวใจห้องบน (Endothelial damage) ก็มีการศึกษาเช่นเดียวกันกับการตรวจอัลตราซาวด์หัวใจ (Echocardiogram) เพื่อพยายามหาปัจจัยเสี่ยงในการทำนายโอกาสการเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบ (Ischemic stroke) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว โดยเชื่อว่าภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว ทำให้เกิดการเคลื่อนตัวของเลือดที่ช้ากว่าปกติในหัวใจห้องซ้ายบน (Blood stasis) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรยางค์หัวใจห้องซ้ายบน (Left atrial appendage) ร่วมกับการกระตุ้นเยื่อภายในผนังหัวใจห้องบน นำมาสู่การกระตุ้นของเกล็ดเลือดและการแข็งตัวของเลือดตามมา²³ มีการศึกษาที่แสดงว่า ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว ร่วมกับมีลิ่มเลือดในหัวใจห้องซ้ายบน (Left atrial thrombus) สามารถตรวจพบการเพิ่มขึ้นของ Platelet factor 4 และ Beta-thromboglobulin ซึ่งเป็นปัจจัยที่บ่งถึงการกระตุ้นของเกร็ดเลือด และมีการเพิ่มขึ้นของ Thrombin-antithrombin III complex, Prothrombin และ D-dimer ซึ่งเป็นปัจจัยที่บ่งถึงการ

กระตุ้นของการแข็งตัวของเลือด จากการตรวจเลือดจากหลอดเลือดดำ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว แต่ไม่มีลิ้มเลือดในหัวใจห้องซ้ายบน²⁴ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่แสดงว่าการกระตุ้นของการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว ร่วมกับมีลิ้นหัวใจไมทรัลตีบนั้น พบมากกว่าในหัวใจห้องซ้ายบน เทียบกับในบริเวณอื่นๆ โดยพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ Thrombin-antithrombin III complex ในหัวใจห้องซ้ายบนมากกว่าในหัวใจห้องขวาบนหรือในหลอดเลือดดำ ซึ่งบ่งชี้ว่ามีการกระตุ้นของการแข็งตัวของเลือดมากกว่าในหัวใจห้องซ้ายบน²⁵ แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่ให้ผลไม่เป็นไปในทางเดียวกัน โดยพบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวร่วมกับมีลิ้นหัวใจไมทรัลตีบนั้นมีการเพิ่มขึ้นของการกระตุ้นของการแข็งตัวของเลือด โดยมีระดับของ D-dimer, Fibrinogen และ vWF ที่เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มีความผิดปกติของหัวใจห้องซ้ายบนเมื่อเปรียบเทียบกับหัวใจห้องขวาบนและในหลอดเลือดดำ²⁶ มีอีกการศึกษาซึ่งวัดค่าการกระตุ้นของการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจไมทรัลตีบที่ได้รับการขยายลิ้นหัวใจไมทรัลตีบด้วยบอลลูน (percutaneous mitral balloon valvuloplasty) ซึ่งมีผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวร่วมด้วย ซึ่งพบว่าระดับของ Fibrinogen และ antithrombin III สูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจไมทรัลตีบทั้งในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวและผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีลิ้นหัวใจไมทรัลตีบ โดยในผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวจะมีค่าที่สูงกว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว และมีความแตกต่างระหว่างผลที่วัดจากหัวใจห้องซ้ายบนกับในหลอดเลือดดำ ซึ่งบ่งชี้ว่านอกจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวแล้ว ยังมีภาวะอื่นๆที่กระตุ้นให้เกิดการแข็งตัวของเลือดด้วย เช่น ภาวะลิ้นหัวใจไมทรัลตีบ เป็นต้น²⁷ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่ยืนยันถึงภาวะการแข็งตัวของเลือดที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว โดยการกระตุ้นให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวเป็นเวลา 15 นาทีแล้วจึงทำการวัดค่าการแข็งตัวของเลือดเปรียบเทียบกับก่อนการกระตุ้น โดยพบว่าหลังจากที่เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวแล้ว มีการเพิ่มขึ้นของค่าการแข็งตัวของเลือดอย่างมีนัยสำคัญ โดยอาศัยการวัด Thrombin-antithrombin III complex ซึ่งเพิ่มจาก 8.5 ng/ml เป็น 33.2 ng/ml ($p=0.003$) ซึ่งนอกจากจะช่วยยืนยันถึงการแข็งตัวของเลือดที่เพิ่มขึ้นในภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวแล้ว ยังบอกว่าการเปลี่ยนแปลงนี้เกิดขึ้นภายในเวลาไม่นานหลังจากที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว²⁸

การตรวจระยะเวลาการสร้าง thrombin (Thrombin generation time) เป็นวิธีหนึ่งที่สามารถใช้ในการตรวจสอบภาวะการแข็งตัวของเลือดที่มากกว่าปกติ (Hypercoagulable state) โดยอาศัยการตรวจวิเคราะห์การแข็งตัวของเลือดทั้งระบบ²⁹ การตรวจระยะเวลาการสร้าง thrombin

สามารถทำได้โดยการนำพลาสมามากระตุ้นด้วย Tissue factors ที่มีความเข้มข้นต่ำ และฟอสโฟไลปิด (Phospholipids) เพื่อให้เกิดการสร้าง thrombin ขึ้นโดยผ่านทาง การกระตุ้นโปรตีน ซี (Protein C) โดยสามารถแสดงผลเป็นปริมาณการสร้าง thrombin เทียบกับระยะเวลาที่ใช้ในการสร้าง thrombin

30

มีการศึกษาถึงการตรวจระยะเวลาการสร้าง thrombin เพื่อใช้ในการบ่งถึงภาวะการกระตุ้นของการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว โดยพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการกระตุ้นให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว นั้น มีการเพิ่มขึ้นของระยะเวลาการสร้าง thrombin อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ใช่ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว และการเพิ่มขึ้นนั้นพบเฉพาะในหัวใจห้องซ้ายและขวาบนเท่านั้น ซึ่งไม่พบการเพิ่มขึ้นของระยะเวลาการสร้าง thrombin ในหลอดเลือดดำ ซึ่งช่วยยืนยันว่าภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว นั้นมีการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดจริง โดยเกิดขึ้นเฉพาะในหัวใจเท่านั้น³¹

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่นำการตรวจระยะเวลาการสร้าง thrombin (Thrombin generation test) มาใช้ในการค้นหาภาวะการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดที่มากขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอย่างฉับพลัน (Acute myocardial infarction) เทียบกับผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง (Chronic stable angina) ซึ่งพบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอย่างฉับพลัน มีการเพิ่มขึ้นของการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดจากการตรวจโดย Thrombin generation test โดยพบการลดลงของ Lag time, Time to peak thrombin และการเพิ่มขึ้นของ Peak thrombin generation และ Velocity index ซึ่งตรงกับทฤษฎีก่อนหน้านี้ว่ามีการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดที่มากขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอย่างฉับพลัน³²

ยังมีการศึกษาที่นำการตรวจระยะเวลาการสร้าง thrombin (Thrombin generation test) มาใช้กับผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิด Vitamin K antagonist เพื่อที่จะประเมินประสิทธิภาพของยาต้านการแข็งตัวของเลือด ซึ่งพบว่าการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดนั้นเปลี่ยนแปลงไป โดยมีการเปลี่ยนแปลงมากกว่าระดับของ International normalized ratio (INR) ซึ่งใช้ในการวัดผลของ ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิด Vitamin K antagonist แต่เนื่องจากยังไม่มีค่ามาตรฐานของการตรวจ Thrombin generation test การศึกษานี้จึงสรุปได้เพียงว่ายาต้านการแข็งตัวของเลือดนั้นส่งผลต่อการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดโดยการตรวจ Thrombin generation test³³

แม้ว่าการตรวจระยะเวลาการสร้าง thrombin (Thrombin generation test) จะเป็นการตรวจที่น่าเชื่อถือในแง่ของการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดนั้น เนื่องจากการตรวจการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดทั้งระบบ แต่ในปัจจุบันยังไม่ได้รับการนำมาใช้อย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะการ

นำมาใช้ทางคลินิกเนื่องจากมีวิธีการตรวจที่หลากหลาย ยังไม่มีค่ามาตรฐาน และมีความคลาดเคลื่อนจากการวัดค่อนข้างมาก มีการศึกษาที่นำการตรวจ Thrombin generation test ในแต่ละสถาบันมาเปรียบเทียบกับ โดยใช้ตัวอย่างเดียวกัน ซึ่งพบว่าใน 5 สถาบันมีค่าการประเมินความเชื่อมั่นระหว่างสถาบัน (Inter-center coefficient of variability) อยู่ที่ร้อยละ 62 มีค่าเฉลี่ยของปริมาณการสร้างทรอมบิน (Endogenous thrombin potential) อยู่ที่ 768 ถึง 2594 nM IIa จึงเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้การใช้ Thrombin generation test ยังไม่ได้รับความนิยมทางคลินิกเท่าที่ควร³⁴

จะเห็นได้ว่าจากข้อมูลทีกล่าวมา แม้ว่าการศึกษาก่อนหน้านี้จะแสดงว่าภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวั้นั้น ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดที่มากขึ้น แต่ยังคงมีความขัดแย้งถึงตำแหน่งที่มีการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือด ร่วมกับยังไม่มีการศึกษาที่อาศัยการตรวจระยะเวลาการสร้างทรอมบินในการบ่งชี้ถึงภาวะการแข็งตัวของเลือดที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวในประชากรไทย จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้



บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

การวิจัยโดยการสังเกตแบบมีกลุ่มควบคุม (Case control observational study)

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

3.2.1 ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

ประชากร (Population)

ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) ในโรงพยาบาล
จุฬาลงกรณ์

ตัวอย่างประชากร (Sample population)

ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) ในโรงพยาบาล
จุฬาลงกรณ์ ที่ได้รับการทำหัตถการในหัวใจห้องซ้ายบน เช่น LAA occluder insertion, RF
ablation, PTMC และ ASD/PFO closure

ประชากรกลุ่มเปรียบเทียบ (Control population)

ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) ในโรงพยาบาล
จุฬาลงกรณ์ ที่ได้รับการทำหัตถการในหัวใจห้องซ้ายบน เช่น RF ablation, PTMC และ ASD/PFO
closure

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

- กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion Criteria) สำหรับกลุ่มตัวอย่าง
- ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการทำหัตถการในหัวใจห้องซ้ายบนที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด
สั่นพลิ้ว เช่น LAA occluder insertion, RF ablation, PTMC หรือ ASD/PFO
closure ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2560 ถึง 31
มีนาคม พ.ศ. 2561
- อายุมากกว่า 18 ปี
- ได้รับการตรวจอัลตราซาวด์หัวใจ (Echocardiogram) ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดย
อายุรแพทย์โรคหัวใจภายในระยะเวลา 1 ปี

- ในกรณีที่ผู้ป่วยได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด จะต้องทำการหยุดยาก่อนเป็นระยะเวลา ดังต่อไปนี้
 - Warfarin หยุดยาก่อนเข้าศึกษา 5 วัน
 - Enoxaparin หยุดยาก่อนเข้าศึกษา 24 ชั่วโมง
 - NOACs (Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban) หยุดยาก่อนเข้าศึกษา 2-3 วัน ขึ้นกับค่าการทำงานของไตของผู้ป่วย

- **กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria) สำหรับกลุ่ม
เปรียบเทียบ**

- ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการทำหัตถการในหัวใจห้องซ้ายบนที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ชนิดสั้นพรีว เช่น RF ablation, PTMC หรือ ASD/PFO closure ในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2560 ถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2561
- อายุมากกว่า 18 ปี
- ได้รับการตรวจอัลตราซาวด์หัวใจ (Echocardiogram) ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดย อายุรแพทย์โรคหัวใจภายในระยะเวลา 1 ปี
- ในกรณีที่ผู้ป่วยได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด จะต้องทำการหยุดยาก่อนเป็นระยะเวลา ดังต่อไปนี้
 - Warfarin หยุดยาก่อนเข้าศึกษา 5 วัน
 - Enoxaparin หยุดยาก่อนเข้าศึกษา 24 ชั่วโมง
 - NOACs (Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban) หยุดยาก่อนเข้าศึกษา 2-3 วัน ขึ้นกับค่าการทำงานของไตของผู้ป่วย

- **กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา (Exclusion criteria) ทั้งกลุ่ม
ตัวอย่างและกลุ่มเปรียบเทียบ**

- ผู้ป่วยที่มีปัญหาต้านการแข็งตัวของเลือดจากสาเหตุอื่นๆ เช่น Protein c deficiency, Protein S deficiency, Anti-Thrombin III, Anti-phospholipid syndrome เป็นต้น
- ผู้ป่วยที่มีค่าการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติในวันที่เข้าศึกษา (INR > 1.2 หรือ aPTT > 1.2 เท่าของค่าปกติ)
- ไม่สามารถเก็บตัวอย่างได้ครบถ้วน

- มีลิ่มเลือดในหัวใจห้องซ้ายบนในวันที่ทำหัตถการ (LA thrombus)
- เคยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม

3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (OPERATIONAL DEFINITION)

- **ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation)**
ภาวะหัวใจห้องบนเต้นเร็วกว่า 350 ครั้ง/นาที โดยส่งผลให้หัวใจห้องล่างเต้นไม่ตรงจังหวะ ซึ่งในการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจจะไม่เห็นลักษณะ p wave ชัดเจน วินิจฉัยโดยการตรวจ EKG 12 leads หรือจากการตรวจ Holter's monitoring โดยแบ่งกลุ่มย่อยเป็น
 - ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้วชนิดอัตราหัวใจเต้นเร็วชั่วคราว (Paroxysmal AF) คือผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้วซึ่งสามารถเปลี่ยนกลับมาเป็นภาวะหัวใจเต้นตรงจังหวะได้ หรือผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้วซึ่งมีระยะเวลาน้อยกว่า 7 วัน
 - ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้วเรื้อรัง (Chronic atrial fibrillation) คือผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้วที่ระยะเวลามากกว่า 7 วัน
- การประเมินโอกาสการเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้วโดยใช้ CHA₂DS₂-VASc score ซึ่งประกอบด้วย

ตารางที่ 1 ตารางค่า CHA₂DS₂-VASC score

Parameter	Score
ภาวะน้ำท่วมปอด	1
ความดันโลหิตสูง	1
อายุ 65-74 ปี	1
โรคเบาหวาน	1
ภาวะเส้นเลือดสมองตีบ	2
ภาวะเส้นเลือดส่วนปลายตีบ	1
อายุ 75 ปีขึ้นไป	2
เพศหญิง	1

โดยผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นหรือยาวที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบคือผู้ที่คำนวณแล้วได้คะแนนมากกว่า 1 ในเพศชาย และ 2 ในเพศหญิง

- การประเมินขนาดของหัวใจห้องซ้ายบนจากการตรวจอัลตราซาวด์หัวใจ สามารถประเมินได้จากการวัดขนาดหัวใจห้องซ้ายบน โดยการวัด 2 ครั้งในแนวตั้งฉากกัน คือในแนว Apical 4 chamber และ Apical 2 chamber โดยจะรายงานผลเป็นปริมาตรของหัวใจห้องซ้ายบนเทียบกับบริเวณผิวกาย หรือ Left atrial volume index (LAVI) โดยมีหน่วยเป็น mL/m^2 ซึ่งสามารถแบ่งขนาดตามคำแนะนำจากสมาคมอัลตราซาวด์หัวใจได้ดังต่อไปนี้³⁵
- ปกติ LAVI < 34 mL/m^2
- โตเล็กน้อย LAVI = 34-36 mL/m^2

- โตปานกลาง LAVI = 37-39 ml/m²
- โตมาก LAVI \geq 40 ml/m²
- **การประเมินการหมุนวนของเลือดในหัวใจห้องซ้ายบนจากการตรวจอัลตราซาวด์หัวใจ (Spontaneous echo contrast)**
คือ การตรวจพบการหมุนวนของเลือดภายในหัวใจห้องซ้ายบนโดยจะมีลักษณะคล้ายหมอกควันหมุนวนไปมาในหัวใจห้องซ้ายบน³⁶
- **การทดสอบการสร้าง thrombin (Thrombin generation test)**
เป็นวิธีวัดคุณสมบัติของพลาสมาที่จะสามารถสร้าง thrombin ให้เกิดขึ้นในหลอดทดลอง โดยนำพลาสมาปั่นแยก 2 ครั้ง (Double centrifugation) คือ 3,000 รอบ/นาที นาน 15 นาที และ 13,000 รอบ/นาที นาน 6 นาที ให้ได้ เป็นพลาสมาที่มีเกล็ดเลือดน้อย (Platelet poor plasma; PPP) แล้วนำ PPP ที่ได้ 80 μ L มาทำปฏิกิริยากับสารตั้งต้นที่ให้ผลิตภัณฑ์สามารถตรวจวัดปริมาณสัญญาณเรืองแสง (Fluorogenic substrate, Z-Gly-Gly-Arg-AMC HCl, Bachem®, Switzerland) ในเครื่องทดสอบอัตโนมัติ (Calibrated automated thrombogram (CAT system)) กระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาด้วย Recombinant TF ความเข้มข้น 1.25 pM ร่วมกับฟอสโฟลิพิดสังเคราะห์ 1 μ M และ Recombinant soluble thrombomodulin 1 nM ให้เกิดปฏิกิริยาสร้างเป็นกราฟแสดงปริมาณ thrombin ที่เกิดขึ้น หลังถูกกระตุ้นเทียบกับเวลา โดยโปรแกรมวิเคราะห์สำเร็จรูป Thromboscope® (Coramed Technologies, Illinois, USA) สามารถวิเคราะห์ตัวแปร (Parameters) ต่างๆ ได้จากกราฟ ได้แก่
 - Lag phase (หรือ Lag time) คือ ช่วงเวลาจากเริ่มปฏิกิริยาจน thrombin เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว (Thrombin burst) (หน่วย: นาที (min))
 - Peak thrombin generation คือ จุดสูงสุดของปริมาณการสร้าง thrombin (Peak thrombin) (หน่วย: นาโนโมล thrombin (nM IIa))
 - Time to peak thrombin คือ ระยะเวลาจากเริ่มปฏิกิริยาจนถึงจุดสูงสุดของปริมาณ thrombin (หน่วย: นาที (min))

- Velocity index คือ ความเร็วสูงสุดของการสร้าง thrombin ตั้งแต่ Thrombin burst จนถึง Peak thrombin (Propagation phase) (หน่วย: นาโนโมล/นาที (nM/min))

- Endogenous thrombin potential คือ ปริมาณ thrombin ที่สร้าง โดยรวมทั้งปฏิกิริยาการทดสอบ วัด จากพื้นที่ใต้กราฟ (Area under the curve; AUC) (หน่วย: นาโนโมล thrombin (nM IIa))

การทดสอบการสร้าง thrombin นั้นจะทำการวิเคราะห์เมื่อเก็บตัวอย่างได้ครบถ้วน โดยทำการวิเคราะห์โดยเจ้าหน้าที่ผู้เชี่ยวชาญด้านการแข็งตัวของเลือด ภายในห้องปฏิบัติการโลหิตวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

- Clotting factors

- D-dimer (หน่วย: $\mu\text{g/L}$) เป็นผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการสลายไฟบริน (Fibrin degradation product) วัดจาก พลาสมาที่มีเกล็ดเลือดน้อย (Platelet poor plasma; PPP) ด้วยวิธี Enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA) ที่มีความไวสูง (High sensitivity) โดยใช้เครื่องทดสอบอัตโนมัติ (Automated) (VIDAS® D- Dimer Exclusion™ II, BioMérieux, France)
- Fibrinogen (หน่วย: g/L) ใช้วิธีทดสอบเพื่อวัดปริมาณของ Fibrinogen (Factor I) ใน PPP มากกระตุ้นให้เกิด ลิ่มเลือดด้วย thrombin ด้วยวิธีของ Von A. Clauss โดยใช้เครื่องทดสอบอัตโนมัติ (Automated)
- vWF antigen (vWF:Ag) (หน่วย: IU/dL) เป็นแอนติเจนของ vWF วัดเชิงปริมาณ (Quantitative) จาก PPP ด้วยวิธี Enzyme-linked fluorescence assay (ELFA) โดยใช้เครื่องทดสอบอัตโนมัติ (Automated) (VIDAS® vWF, BioMérieux, France)

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง และ เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample techniques)

Target population คือ ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ชนิดสั้นพรีว (atrial fibrillation) ที่จะต้องทำหัตถการในหัวใจห้องซ้ายบนได้แก่ LAA occluder insertion, RF

ablation, PTMC หรือ ASD/PFO closure ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2560 ถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2561

Sample population คือ ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ชนิดสั่นพริ้ว (atrial fibrillation) จะต้องทำหัตถการในหัวใจห้องซ้ายบนได้แก่ LAA occluder insertion, RF ablation, PTMC หรือ ASD/PFO closure ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2560 ถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2561

ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาที่เปรียบเทียบการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วโดยการตรวจด้วยวิธี Thrombin generation time กับผู้ที่ไม่มีความผิดปกติของหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว ในเบื้องต้นใช้สูตรคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการศึกษาเชิงพรรณนา (Descriptive study) กรณีไม่ทราบจำนวนประชากรของ William Cochran

$$n_{Cochran} = \frac{Z_{\alpha/2}^2 \times P(1-P)}{\sigma^2}$$

$Z_{\alpha/2}$ คือ ค่ามาตรฐานใต้โค้งปกติสำหรับ α error แบบ two-tailed ที่ความเชื่อมั่นของการวิเคราะห์ร้อยละ 95 (95% Confidence interval; 95% CI) มีค่าเท่ากับ 1.96

P คือ โอกาสการตรวจพบภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว อนุมานจากอุบัติการณ์ของ การเกิดลิ่มเลือดในหัวใจห้องซ้ายบนในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว ซึ่งเท่ากับ ร้อยละ 9.8

σ คือ ค่าความคาดเคลื่อนที่ยอมรับได้สัมพัทธ์ (Relative acceptable error) ที่ร้อยละ 10-20 แทนค่าในสูตรจะได้

$$n_{Cochran} = [(1.96)^2 \times 0.098(1-0.098)] / (0.1)^2 = 33.9$$

จะได้กลุ่มตัวอย่างเท่ากับ 34 ราย และเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอีก 34 ราย รวมทั้งสิ้น 68 ราย

3.5 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

- ค้นหาผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการทำหัตถการในหัวใจห้องซ้ายบนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่เข้าได้กับเกณฑ์ที่คัดเลือกเข้ามาทำการรักษา (Inclusion criteria) เช่น การปิดรยางค์หัวใจห้องซ้ายบนด้วยอุปกรณ์ (LAA occluder insertion), การจี้ฟ้าหัวใจ (RF ablation), การขยายลิ้นหัวใจไมทรัลด้วยบอลูน (PTMC) หรือ การปิดผนังหัวใจห้องบนด้วยอุปกรณ์ (ASD/PFO closure) ระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2560 ถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2561

- ในวันที่ผู้ป่วยมาอนโรงพยาบาลเพื่อทำหัตถการในหัวใจห้องซ้ายบนตามข้อบ่งชี้ของตัวโรค จะมีการอธิบายถึงขั้นตอนการทำหัตถการ ความเสี่ยงของการทำหัตถการ หลังจากนั้นจึงอธิบายเกี่ยวกับการศึกษาและการเก็บตัวอย่างจากคนไข้ รวมทั้งขอ.ใบยินยอมด้วยความสมัครใจ (inform consent) จากคนไข้

- เมื่อผู้ป่วยถึงห้องสวนหัวใจ (Cardiac catheterization laboratory) จะได้รับการทำหัตถการตามปกติ แต่จะมีการเก็บตัวอย่างเลือดระหว่างการทำหัตถการทั้งสิ้น 2 ครั้ง

ครั้งที่ 1 เก็บเลือดหลังจากที่ใส่สายในเส้นเลือดดำบริเวณขาหนีบ (Femoral vein) โดยใช้เข็มฉีดยาขนาด 20 ml จำนวน 1 เข็ม เก็บเลือดทั้งสิ้น 20 ml โดยจะแบ่งใส่หลอดเลือดสีฟ้า (Sodium Citrate tube) จำนวน 5 หลอด หลอดละ 4 ml อย่างระมัดระวัง
ครั้งที่ 2 หลังจากใส่สายเข้าไปในหัวใจห้องซ้ายบน (Left atrium) ซึ่งเป็นไปตามขั้นตอนปกติของการทำหัตถการนั้นๆ จะเก็บเลือดครั้งที่ 2 โดยใช้เข็มฉีดยาขนาด 20 ml จำนวน 1 เข็ม เก็บเลือดทั้งสิ้น 20 ml โดยจะแบ่งใส่หลอดเลือดสีฟ้า (Sodium Citrate tube) จำนวน 5 หลอด หลอดละ 4 ml อย่างระมัดระวัง ก่อนให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

- การเก็บตัวอย่างทั้ง 2 ครั้งนั้น ไม่ได้มีความจำเป็นต้องทำหัตถการอื่นๆเพิ่มเติม นอกเหนือจากที่ทำตามปกติ และคาดว่าจะใช้เวลาเพิ่มเติมมากกว่าปกติประมาณ 2-3 นาทีเท่านั้น โดยไม่ได้ทำให้ความเสี่ยงของการทำหัตถการเพิ่มขึ้นแต่อย่างใด

- หลังจากได้ตัวอย่างแล้วจะมีการนำส่งถึงห้องปฏิบัติการภายในเวลา 4 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้องโดยผู้ทำวิจัยเป็นผู้นำส่งด้วยตนเอง เพื่อนำไปวิเคราะห์ผลต่อไป โดยจะทำการวิเคราะห์ห้องค์ประกอบในการแข็งตัวของเลือดทั้งในด้านที่มากขึ้น ได้แก่ ผลผลิตจากการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือด (Fibrinogen, vWF antigen, D-dimer) และการตรวจปริมาณและระยะเวลาในการสร้าง ทромบิน โดยอาศัย Thrombin generation test และในด้านที่ลดลง ได้แก่

Prothrombin time, International normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (aPTT) และ Thrombin time

- การตรวจผลิตผลจากการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือด ซึ่งประกอบด้วย Fibrinogen, vWF antigen และ D-dimer และการตรวจองค์ประกอบในการแข็งตัวของเลือดที่ลดลง ซึ่งประกอบด้วย Prothrombin time (PT), International normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (apTT) และ Thrombin time (TT) จะทำการตรวจวิเคราะห์ภายในวันที่นำส่งตัวอย่าง แต่ตัวอย่างสำหรับการตรวจ Thrombin generation test นั้นจะถูกปั่นเพื่อแยกเก็บเป็นพลาสมาที่มีเกร็ดเลือดน้อย (Platelet poor plasma) โดยจะถูกเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส ก่อนที่จะถูกนำมาวิเคราะห์พร้อมกันหลังจากเก็บตัวอย่างครบถ้วนหรือสิ้นสุดระยะเวลาการทำวิจัย

3.6 การรวบรวมข้อมูล

เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียน และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ลงในแบบฟอร์มการวิจัย
ผู้เก็บข้อมูล และผู้บันทึกข้อมูล คือผู้ดำเนินการวิจัย

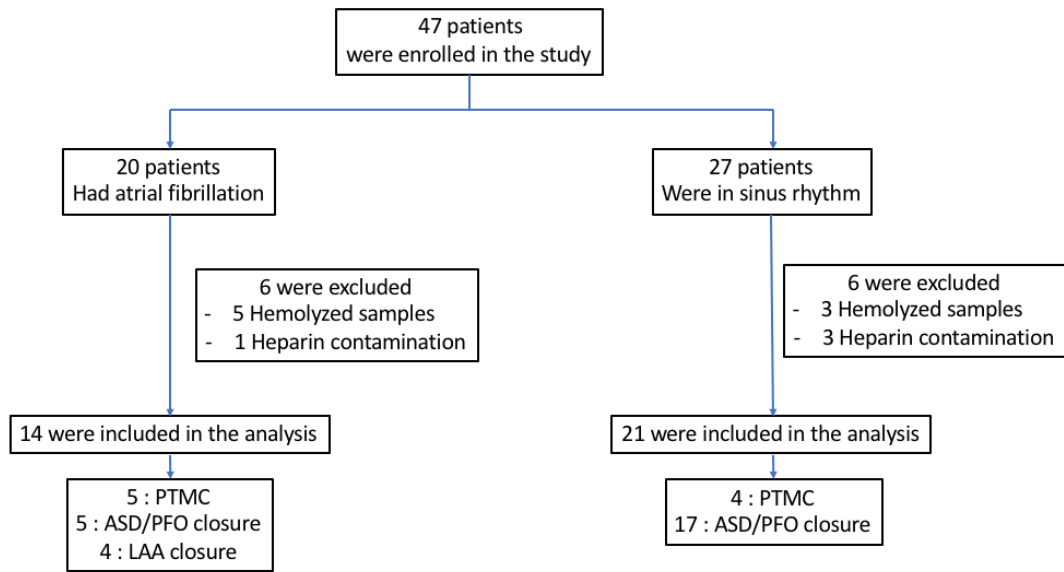
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (DATA ANALYSIS)

- ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ เช่น เพศ, โรคประจำตัว, ข้อมูลการใช้ยา แสดงข้อมูลเป็นจำนวนและร้อยละ (percentage)
- ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ เช่น อายุ ถ้าที่มีการแจกแจงปกติ แสดงข้อมูลด้วยค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) , ถ้ามีการแจกแจงแบบไม่ปกติ จะแสดงข้อมูลด้วย Median (Interquartile range)
- ทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม โดยใช้วิธีการทางสถิติในการวิเคราะห์ด้วย Chi-square test และ Pair and unpaired T-test
- ผู้วิจัยทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 22 และ Microsoft Excel

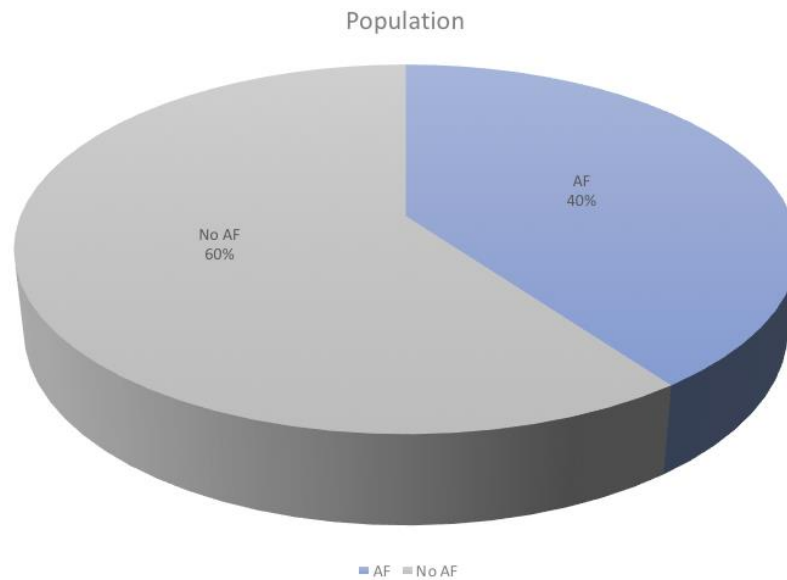
บทที่ 4 ผลวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา

ในระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2560 ถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2561 นั้น มีผู้ป่วยที่เข้ารับการทำการหัตถการในหัวใจห้องซ้ายบนที่เข้าได้กับเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (inclusion criteria) ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทั้งสิ้น 47 คน โดยผู้ป่วยทุกคนได้ให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย จากผู้ป่วยทั้งสิ้น 47 คนนั้น ประกอบด้วย ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว จำนวน 20 คน และ ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว จำนวน 27 คน แต่มีผู้ป่วยจำนวน 12 คนที่ถูกตัดออกจากงานวิจัย และไม่ได้นำข้อมูลมาใช้ในการวิจัยเนื่องจากมีปัญหาจากการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อนำมาใช้ในการวิจัย โดยจัดอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว จำนวน 6 คน และ ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว จำนวน 6 คน คิดเป็นร้อยละ 25 จากผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้ากับเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา โดยสาเหตุที่ตัวอย่างเลือดมีปัญหาเกิดจาก การปนเปื้อนจากยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Heparin) จำนวน 4 ราย และการสลายตัวของตัวอย่างเลือด จำนวน 8 ราย คงเหลือจำนวนผู้ป่วยสุดท้ายที่นำมาวิเคราะห์ในงานวิจัยทั้งสิ้น 35 คน ดังที่แสดงในรูปภาพที่ 2 โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์ในงานวิจัยนี้ประกอบด้วย ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว จำนวน 14 คน และผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวจำนวน 21คน ดังที่แสดงในแผนภูมิที่ 1



รูปที่ 2 โครงร่างของงานวิจัย



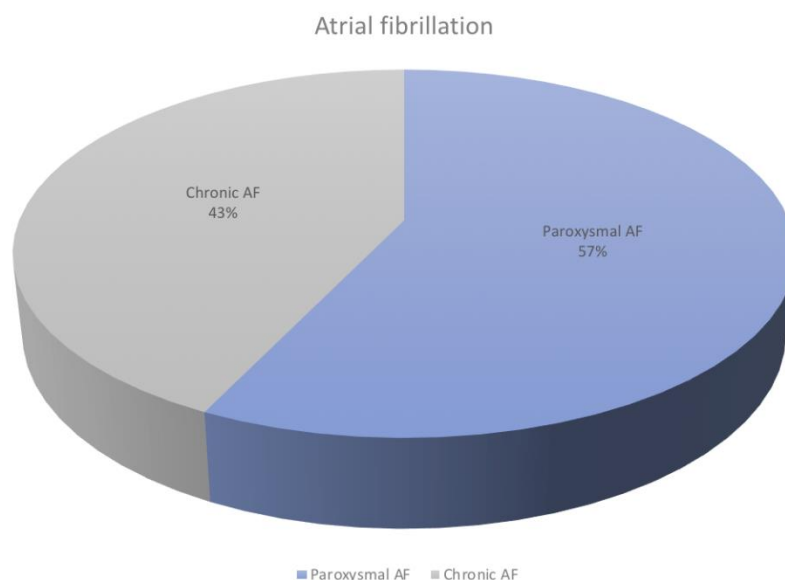
แผนภูมิที่ 1 สัดส่วนของประชากร

4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

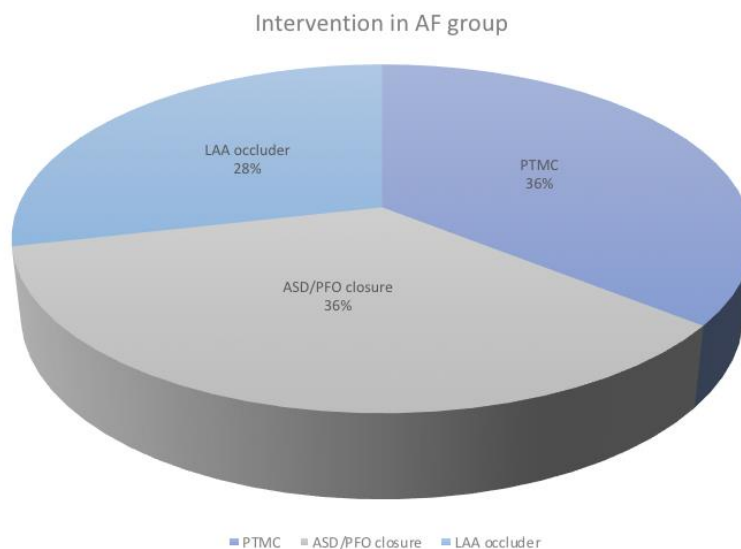
จากการวิจัยสามารถแบ่งกลุ่มประชากรออกเป็น 2 กลุ่ม ดังต่อไปนี้

กลุ่มผู้ป่วยที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว

กลุ่มผู้ป่วยที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว มีจำนวนทั้งสิ้น 14 ราย เป็นเพศชายทั้งสิ้น 6 คน คิดเป็นร้อยละ 42 อายุเฉลี่ยอยู่ที่ 61 ปี สำหรับชนิดของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วนั้น แบ่งเป็น ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วเรื้อรัง (Chronic AF) จำนวน 6 คน คิดเป็นร้อยละ 43 และ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วชนิดอัตราหัวใจเต้นเร็วชั่วขณะ (Paroxysmal AF) จำนวน 8 คน คิดเป็นร้อยละ 57 ดังที่แสดงในแผนภูมิที่ 2 โดยเมื่อแบ่งตามชนิดของหัตถการนั้น พบว่ามีผู้ป่วยได้รับการทำการขยายลิ้นหัวใจไมทรัลด้วยบอลลูน (PTMC) จำนวน 5 คน คิดเป็นร้อยละ 36 ผู้ป่วยได้รับการปิดรูรั่วในหัวใจห้องบน (ASD closure) จำนวน 5 คน คิดเป็นร้อยละ 36 และผู้ป่วยที่ได้รับการปิด LAA occluder จำนวน 4 คน คิดเป็นร้อยละ 28 ดังที่แสดงในแผนภูมิที่ 3 โดยมีผู้ที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วระหว่างทำการเก็บตัวอย่างทั้งสิ้น 8 คน คิดเป็นร้อยละ 57



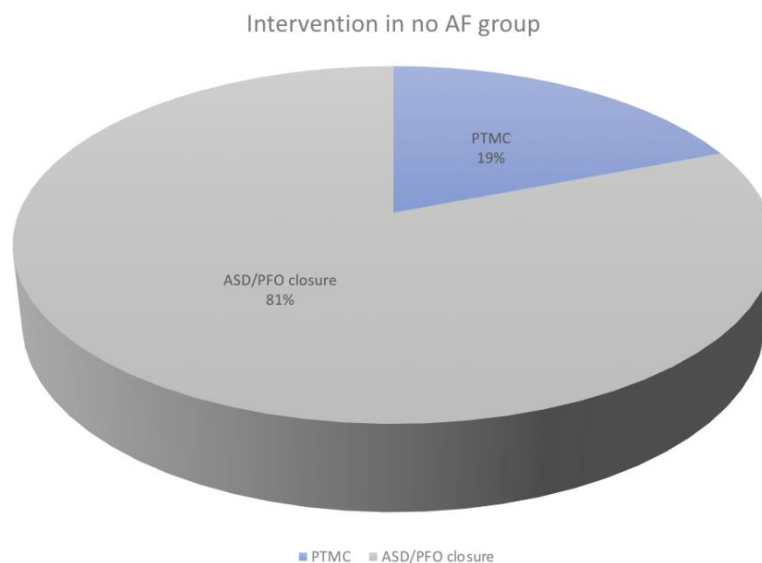
แผนภูมิที่ 2 สัดส่วนของประชากรที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วแบ่งตามชนิดของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ



แผนภูมิที่ 3 สัดส่วนของประชากรที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีเวแบ่งตามชนิดของหัตถการ

กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีเว

กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีเว มีจำนวนทั้งสิ้น 21 คนเป็นเพศชายทั้งสิ้น 7 คน คิดเป็นร้อยละ 33 อายุเฉลี่ยอยู่ที่ 41 ปี โดยเมื่อแบ่งตามชนิดของหัตถการนั้น พบว่ามีผู้ป่วยได้รับการทำการขยายลิ้นหัวใจไมทรัลด้วยบอลลูน (PTMC) จำนวน 4 คน คิดเป็นร้อยละ 19 และผู้ป่วยได้รับการปิดรูรั่วในหัวใจห้องบน (ASD closure) จำนวน 17 คน คิดเป็นร้อยละ 81 ดังที่แสดงในแผนภูมิที่ 4



แผนภูมิที่ 4 ลัดส่วนของประชากรที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีแ่งตามชนิดของหัตถการ

การเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนั้นแสดงอยู่ในตารางที่ 2 เมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มจะพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีแ่งนั้นมีอายุเฉลี่ยที่มากกว่าอยู่ที่ 61.29 ± 16.31 ปี เทียบกับในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีแ่งซึ่งมีอายุเฉลี่ยที่ 41 ± 16.82 ปี (p value = 0.001) และมีขนาดของหัวใจห้องซ้ายบนที่ใหญ่กว่าจากการตรวจอัลตราซาวด์หัวใจ (Echocardiogram) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีแ่ง ซึ่งเท่ากับ 44.5 (40,67) ตารางเซนติเมตร เมื่อเทียบกับในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีแ่ง ซึ่งเท่ากับ 26 (19,36) ตารางเซนติเมตร (p value = <0.001) ในส่วนของหัตถการนั้นพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีแ่งมีการใส่อุปกรณ์เพื่อปิด LAA มากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีแ่ง คิดเป็นผู้ป่วย 4 ต่อ 0 ราย (p value = 0.019) แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีแ่งมีการใส่อุปกรณ์เพื่อปิดผนังกันหัวใจห้องบน (ASD/PFO closure) มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีแ่ง คิดเป็นผู้ป่วย 17 ต่อ 5 ราย (p value = 0.012) ส่วนการขยายลิ้นหัวใจไมทรัลด้วยบอลลูนนั้นไม่มีความแตกต่างกันระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม

ตารางที่ 2 ตารางเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานของประชากรที่เข้าศึกษา

Variables	AF (n=14)	No AF (n=21)	p-value
Sex			
Male	6 (42.9%)	7 (33.3%)	0.724
Female	8 (57.1%)	14 (66.7%)	0.724
Age	61.29 ± 16.31	41 ± 16.82	0.001*
Type of AF			
- Paroxysmal	8 (57.1%)		
- Chronic	6 (42.9%)		
- At procedure time	8 (57.1%)		
CHADsvASc2 score			
- 0	4 (28.6%)		
- 1	4 (28.6%)		
- ≥2	6 (42.9%)		
Procedure			
PTMC	5 (35.7%)	4 (19%)	0.432
ASD/PFO Closure	5 (35.7%)	17 (81%)	0.012*
LAA occluder insertion	4 (28.6%)	0 (0%)	0.019*
Mitral stenosis	5 (35.7%)	4 (19%)	0.432
Anticoagulation	9 (64.3%)	0 (0%)	<0.001*
LA size			
Normal	1 (7.1%)	12 (57.1%)	0.004*
Mild	1 (7.1%)	3 (14.3%)	0.635
Moderate	1 (7.1%)	2 (9.5%)	1.000
Severe	11 (78.6%)	4 (19%)	0.001*
LAVI (ML/m ²)			
Mean ± SD	54.5 ± 24.39	31.38 ± 17.08	<0.001*
Median (IQR)	44.5 (40, 67)	26 (19, 36)	<0.001*
SEC in LA	3 (21.4%)	1 (4.8%)	0.279

Values presented as frequency (%), mean \pm SD. or median (IQR). P-value corresponds to Fischer's exact test and Independent t test or Mann-Whitney U test.

4.3 ข้อมูลที่ได้จากการศึกษา

ในการศึกษานี้ได้มีการเก็บตัวอย่างจาก 2 กลุ่มตัวอย่างคือ กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวและกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว โดยในแต่ละกลุ่มตัวอย่างนั้นมีการเก็บตัวอย่างจากหัวใจห้องซ้ายบนและในหลอดเลือดดำ ซึ่งสามารถนำมาวิเคราะห์เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มได้ 3 รูปแบบดังต่อไปนี้

การเปรียบเทียบกลุ่มตัวอย่างจากหัวใจห้องซ้ายบนระหว่างผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว

จากการศึกษาพบว่า ตัวอย่างที่ได้จากหัวใจห้องซ้ายบนในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวแล้ว ไม่มีความแตกต่างในแง่ของการแข็งตัวของเลือดที่น้อยกว่าปกติ (Coagulopathy) โดยอาศัยการวัด Prothrombin time ซึ่งเท่ากับ 12.59 ± 0.8 วินาทีในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว เทียบกับ 12.2 ± 0.97 วินาที ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว (p value = 0.219) การวัด International normalized ratio (INR) ซึ่งเท่ากับ 1.11 ± 0.07 ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว เทียบกับ 1.06 ± 0.06 ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว (p value = 0.061) การวัด activated partial thromboplastin time (aPTT) ซึ่งเท่ากับ 25.68 ± 3.66 วินาทีในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว เทียบกับ 26.05 ± 2.32 วินาที ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว (p value = 0.717) และการวัด Thrombin time (TT) ซึ่งเท่ากับ 17.94 ± 4 วินาทีในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว เทียบกับ 16.59 ± 2.11 วินาที ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว (p value = 0.201) แต่ในการตรวจหาภาวะการแข็งตัวของเลือดที่มากกว่าปกติ (Hypercoagulable state) พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ Fibrinogen อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว ซึ่งเท่ากับ 3.37 ± 0.92 g/L เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว ซึ่งเท่ากับ 2.54 ± 0.65 g/L (p value = 0.003) และมีการเพิ่มขึ้นของ vWF antigen อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว ซึ่งเท่ากับ 202.14 ± 75.83 IU/dl เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว ซึ่งเท่ากับ 115.29 ± 46.13

IU/dl (p value=0.001) นอกจากนี้เมื่อทำการตรวจวัดโดยใช้ค่า D-dimer พบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วมีค่า D-dimer ที่มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเท่ากับ $645.5 \mu\text{g/L}$ (380, 1108 : median and interquartile range) เทียบกับ $247 \mu\text{g/L}$ (173, 415) (p value = 0.020) แต่จากการตรวจโดยวิธี Thrombin generation test พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการสร้าง thrombin ทั้งในแง่ของระยะเวลาและปริมาณของการสร้าง thrombin ระหว่างผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว ซึ่งสามารถวัดได้โดย Lag time ซึ่งเท่ากับ 7.55 ± 1.85 นาทีในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว เทียบกับ 7.05 ± 0.99 นาทีในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว (p value = 0.313) Endogenous thrombin potential (ETP) ซึ่งเท่ากับ $1420.79 \pm 529.57 \text{ nM IIa}$ ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว เทียบกับ $1664.24 \pm 234.65 \text{ nM IIa}$ ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว (p value = 0.125) Peak thrombin generation ซึ่งเท่ากับ $195.58 \pm 73.91 \text{ nM IIa}$ ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว เทียบกับ $207.98 \pm 38.69 \text{ nM IIa}$ ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว (p value = 0.571) Time to peak thrombin generation ซึ่งเท่ากับ 11.28 ± 1.96 นาทีในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว เทียบกับ 11.04 ± 1.41 นาทีในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว (p value = 0.679) และ Velocity index time ซึ่งเท่ากับ $55.41 \pm 26.83 \text{ nM/min}$ ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว เทียบกับ $54.8 \pm 16.47 \text{ nM/min}$ ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว (p value = 0.934) ดังที่แสดงในตารางที่ 3

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3 ตารางแสดงผลการตรวจการแข็งตัวของเลือดจากหัวใจห้องซ้ายบน

Left atrium	AF (n=14)		No AF (n=21)		p-value
	Mean \pm SD.	Median (IQR)	Mean \pm SD.	Median (IQR)	t test
PT	12.59 \pm 0.8	12.65 (12.1, 13.1)	12.2 \pm 0.97	12.1 (11.7, 12.6)	0.219
INR	1.11 \pm 0.07	1.11 (1.04, 1.16)	1.06 \pm 0.06	1.05 (1.04, 1.09)	0.061
aPTT	25.68 \pm 3.66	25 (22.7, 27.8)	26.05 \pm 2.32	25.7 (24.5, 28)	0.717

Left atrium	AF (n=14)		No AF (n=21)		p-value t test
	Mean \pm SD.	Median (IQR)	Mean \pm SD.	Median (IQR)	
TT	17.94 \pm 4	16.95 (16.2, 18.5)	16.59 \pm 2.11	15.9 (15.1, 17.1)	0.201
Fibrinogen	3.37 \pm 0.92	3.24 (2.6, 4.14)	2.54 \pm 0.65	2.5 (1.83, 3.12)	0.003*
vWf	202.14 \pm 75.83	185.5 (133, 262)	115.29 \pm 46.13	101 (93, 115)	0.001*
D-dimer	885.93 \pm 900.31	645.5 (380, 1108)	519.9 \pm 796.78	247 (173, 415)	0.215
Lag time	7.55 \pm 1.85	7.25 (6.67, 7.67)	7.05 \pm 0.99	7 (6.17, 7.83)	0.313
ETP	1420.79 \pm 529.57	1293.53 (1046.43, 1859.52)	1664.24 \pm 234.65	1727.82 (1504.89, 1817.23)	0.125
Peak thrombin generation	195.58 \pm 73.91	183.75 (129.64, 259.48)	207.98 \pm 38.69	210.48 (190.77, 236.02)	0.571
time to peak thrombin	11.28 \pm 1.96	10.42 (10.11, 11.5)	11.04 \pm 1.41	11 (9.89, 11.83)	0.679
Velocity index	55.41 \pm 26.83	50.58 (35.36, 70.77)	54.8 \pm 16.47	56.98 (46.52, 64.37)	0.934

การเปรียบเทียบกลุ่มตัวอย่างจากหลอดเลือดดำส่วนปลายระหว่างผู้ป่วยที่มีและไม่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว

จากการศึกษาพบว่า ตัวอย่างที่ได้จากหลอดเลือดดำส่วนปลายในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวแล้ว ไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของการแข็งตัวของเลือดที่น้อยกว่าปกติ (Coagulopathy) โดยอาศัยการวัด Prothrombin time ซึ่งเท่ากับ 12.5 ± 0.76 วินาทีในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว เทียบกับ 12.0 ± 0.57 วินาที ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว (p value = 0.066) การวัด International normalized ratio (INR) ซึ่งเท่ากับ 1.1 ± 0.07 ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว เทียบกับ 1.06 ± 0.05 ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว (p value = 0.091) การวัด activated partial thromboplastin time (aPTT) ซึ่งเท่ากับ 25.9 ± 4.57 วินาทีในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว เทียบกับ 26.26 ± 2.15 วินาที ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว (p value = 0.175) และการวัด Thrombin time (TT) ซึ่งเท่ากับ 18.27 ± 3.22 วินาทีในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว เทียบกับ 17.96 ± 2.43 วินาที ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว (p value = 0.748) แต่ในการตรวจหาภาวะการแข็งตัวของเลือดที่มากกว่าปกติ (Hypercoagulable state) พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ Fibrinogen อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว ซึ่งเท่ากับ 3.26 ± 1.48 g/L เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว ซึ่งเท่ากับ 2.58 ± 0.64 g/L (p value = 0.02) และมีการเพิ่มขึ้นของ vWF antigen อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว ซึ่งเท่ากับ 199.86 ± 74.53 IU/dl เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว ซึ่งเท่ากับ 114.57 ± 45.62 IU/dl (p value=0.001) นอกจากนี้เมื่อทำการตรวจวัดโดยใช้ค่า d-dimer พบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวมีค่า d-dimer ที่มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเท่ากับ $819 \mu\text{g/L}$ (370, 1158 : median and interquartile range) เทียบกับ $262 \mu\text{g/L}$ (165, 426) (p value = 0.002) แต่จากการตรวจโดยวิธี Thrombin generation test พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการสร้างทรอมบินทั้งในแง่ของระยะเวลาและปริมาณของการสร้างทรอมบินระหว่างผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว ซึ่งสามารถวัดได้โดย Lag time ซึ่งเท่ากับ 6.74 ± 0.93 นาทีในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว เทียบกับ 6.48 ± 0.81 นาทีในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีว (p value = 0.375) Endogenous thrombin potential (ETP) ซึ่งเท่ากับ 1444.82 ± 579.04 nM IIa ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิด

้จหะชนิดสั้นพริ้ว เทียบกับ 1766.36 ± 379.06 nM IIa ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพริ้ว (p value = 0.082) Peak thrombin generation ซึ่งเท่ากับ 206.97 ± 84.69 nM IIa ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพริ้ว เทียบกับ 225.95 ± 53.73 nM IIa ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพริ้ว (p value = 0.422) Time to peak thrombin generation ซึ่งเท่ากับ 10.47 ± 1.24 นาทีในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพริ้ว เทียบกับ 10.4 ± 1.12 นาทีในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพริ้ว (p value = 0.867) และ Velocity index time ซึ่งเท่ากับ 61.06 ± 30.51 nM/min ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพริ้ว เทียบกับ 59.92 ± 19.51 nM/min ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพริ้ว (p value = 0.894) ดังที่แสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ตารางแสดงผลการตรวจการแข็งตัวของเลือดจากหลอดเลือดดำส่วนปลาย

Femoral vein	AF (n=14)		No AF (n=21)		p-value t test
	Mean \pm SD.	Median (IQR)	Mean \pm SD.	Median (IQR)	
PT	12.5 ± 0.76	12.65 (11.8, 12.9)	12 ± 0.57	11.9 (11.7, 12.4)	0.066
INR	1.1 ± 0.07	1.1 (1.04, 1.15)	1.06 ± 0.05	1.06 (1.04, 1.07)	0.090
PTT	25.9 ± 4.57	25.2 (22.5, 26.1)	26.26 ± 2.15	26.2 (24.9, 26.6)	0.754
TT	18.27 ± 3.22	16.9 (16.3, 20.1)	17.96 ± 2.43	17.4 (16, 19.9)	0.748
Fibrinogen	3.26 ± 1.48	3.29 (2.67, 4.22)	2.58 ± 0.64	2.54 (2.09, 3.1)	0.020*
vWf	199.86 ± 74.53	186 (128, 262)	114.57 ± 45.62	104 (85, 117)	0.001*
D-dimer	1208.43 ± 1369.83	819 (370, 1158)	524.05 ± 827.33	262 (165, 426)	0.074
Lag time	6.74 ± 0.93	6.62 (6.33, 7.22)	6.48 ± 0.81	6.33 (5.93, 6.67)	0.375

Femoral vein	AF (n=14)		No AF (n=21)		p-value t test
	Mean \pm SD.	Median (IQR)	Mean \pm SD.	Median (IQR)	
ETP	1444.82 \pm 579.04	1465.58 (987.52, 1997.78)	1766.36 \pm 379.06	1766.43 (1518.45, 2043.26)	0.082
Peak thrombin generation	206.97 \pm 84.69	206.26 (147.85, 270.8)	225.95 \pm 53.73	235.99 (194.28, 258.18)	0.422
time to peak thrombin	10.47 \pm 1.24	10.03 (9.67, 10.67)	10.4 \pm 1.12	10.22 (9.67, 10.67)	0.867
Velocity index	61.06 \pm 30.51	62.92 (42.65, 73.86)	59.92 \pm 19.51	63.05 (48.07, 70.17)	0.894

การเปรียบเทียบกลุ่มตัวอย่างในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีระหว่างหัวใจห้องซ้ายบนและหลอดเลือดดำส่วนปลาย

จากการศึกษาพบว่า ตัวอย่างที่ได้จากหัวใจห้องซ้ายบนในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีเมื่อเทียบกับตัวอย่างที่ได้จากหลอดเลือดดำส่วนปลายนั้น ไม่มีความแตกต่างในแง่ของการแข็งตัวของเลือดที่น้อยกว่าปกติ (Coagulopathy) โดยอาศัยการวัด Prothrombin time ซึ่งเท่ากับ 12.5 ± 0.8 วินาทีในหัวใจห้องซ้ายบน เทียบกับ 12.5 ± 0.76 วินาทีในหลอดเลือดดำส่วนปลาย (p value = 0.293) การวัด International normalized ratio (INR) ซึ่งเท่ากับ 1.1 ± 0.07 ในหัวใจห้องซ้ายบน เทียบกับ 1.1 ± 0.07 ในหลอดเลือดดำส่วนปลาย (p value = 0.317) การวัด activated partial thromboplastin time (aPTT) ซึ่งเท่ากับ 25.68 ± 3.66 วินาทีในหัวใจห้องซ้ายบน เทียบกับ 25.9 ± 4.57 วินาทีในหลอดเลือดดำส่วนปลาย (p value = 0.7) และการวัด Thrombin time (TT) ซึ่งเท่ากับ 17.94 ± 4 วินาทีในหัวใจห้องซ้ายบน เทียบกับ 18.27 ± 3.22 วินาที ในหลอดเลือดดำส่วนปลาย (p value = 0.802) และไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการตรวจหาภาวะการแข็งตัวของเลือดที่มากกว่าปกติ (Hypercoagulable state) ซึ่งวัดจาก Fibrinogen โดยในหัวใจห้องซ้ายบนเท่ากับ 3.37 ± 0.92 g/L เมื่อเทียบกับในหลอดเลือดดำส่วนปลาย ซึ่งเท่ากับ 3.26 ± 1.48 g/L (p value = 0.329) และระดับของ vWF

antigen ก็ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยในหัวใจห้องซ้ายบนเท่ากับ 202.14 ± 75.83 IU/dl เทียบกับในหลอดเลือดดำส่วนปลาย ซึ่งเท่ากับ 199.86 ± 74.53 IU/dl (p value=0.329) การตรวจวัดโดยใช้ค่า D-dimer ก็ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างตัวอย่างจากหัวใจห้องซ้ายบนเทียบกับจากหลอดเลือดดำส่วนปลายเช่นเดียวกัน ซึ่งเท่ากับ $885.93 \pm 900.31 \mu\text{g/L}$ ในหัวใจห้องซ้ายบน เทียบกับ $1208.43 \pm 1369.83 \mu\text{g/L}$ ในหลอดเลือดดำส่วนปลาย (p value = 0.338) แต่จากการตรวจวัดโดยวิธี Thrombin generation test พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อทำการตรวจด้วย Lag time เท่านั้น โดยLag time จากตัวอย่างในหัวใจห้องซ้ายบนเท่ากับ 7.55 ± 1.85 วินาที เทียบกับจากหลอดเลือดดำส่วนปลาย ซึ่งเท่ากับ 6.74 ± 0.93 วินาที (p value = 0.04) แต่สำหรับการตรวจวัดอื่นนั้น ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างตัวอย่างจากหัวใจห้องซ้ายบนและในหลอดเลือดดำส่วนปลาย ไม่ว่าจะเป็น Endogenous thrombin potential (ETP) ซึ่งเท่ากับ 1420.79 ± 529.57 nM IIa ในหัวใจห้องซ้ายบน เทียบกับ 1444.82 ± 579.04 nM IIa ในหลอดเลือดดำส่วนปลาย (p value = 0.69) Peak thrombin generation ซึ่งเท่ากับ 195.58 ± 73.91 nM IIa ในหัวใจห้องซ้ายบน เทียบกับ 206.97 ± 84.69 nM IIa ในหลอดเลือดดำส่วนปลาย (p value = 0.417) Time to peak thrombin generation ซึ่งเท่ากับ 11.28 ± 1.96 นาทีในหัวใจห้องซ้ายบน เทียบกับ 10.47 ± 1.24 นาทีในหลอดเลือดดำส่วนปลาย (p value = 0.106) และ Velocity index time ซึ่งเท่ากับ 55.41 ± 26.83 nM/min ในหัวใจห้องซ้ายบน เทียบกับ 61.06 ± 30.51 nM/min ในหลอดเลือดดำส่วนปลาย (p value = 0.303) ดังที่แสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ตารางแสดงผลการตรวจการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวั

	AF (n=14)		Delta (95%CI.)	p-value
	Left atrium Mean \pm SD.	Femoral vein Mean \pm SD.		
PT	12.59 \pm 0.8	12.5 \pm 0.76	0.09 (-0.09, 0.28)	0.293
INR	1.11 \pm 0.07	1.1 \pm 0.07	0.01 (-0.01, 0.03)	0.317
PTT	25.68 \pm 3.66	25.9 \pm 4.57	-0.22 (-1.43, 0.99)	0.7
TT	17.94 \pm 4	18.27 \pm 3.22	-0.33 (-3.11, 2.45)	0.802
Fibrinogen	3.37 \pm 0.92	3.26 \pm 1.48	-8.55 (-26.79, 9.68)	0.329
vWf	202.14 \pm 75.83	199.86 \pm 74.53	2.29 (-9.35, 13.92)	0.678

	AF (n=14)		Delta (95%CI.)	p-value
	Left atrium Mean \pm SD.	Femoral vein Mean \pm SD.		
D-dimer	885.93 \pm 900.31	1208.43 \pm 1369.83	-322.5 (-1022.91, 377.91)	0.338
Lag time	7.55 \pm 1.85	6.74 \pm 0.93	0.8 (0.04, 1.56)	0.04*
ETP	1420.79 \pm 529.57	1444.82 \pm 579.04	-24.03 (-151.31, 103.25)	0.69
Peak thrombin generation	195.58 \pm 73.91	206.97 \pm 84.69	-11.4 (-40.74, 17.95)	0.417
time to peak thrombin	11.28 \pm 1.96	10.47 \pm 1.24	0.81 (-0.2, 1.81)	0.106
Velocity index	55.41 \pm 26.83	61.06 \pm 30.51	-5.65 (-17.03, 5.73)	0.303

บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

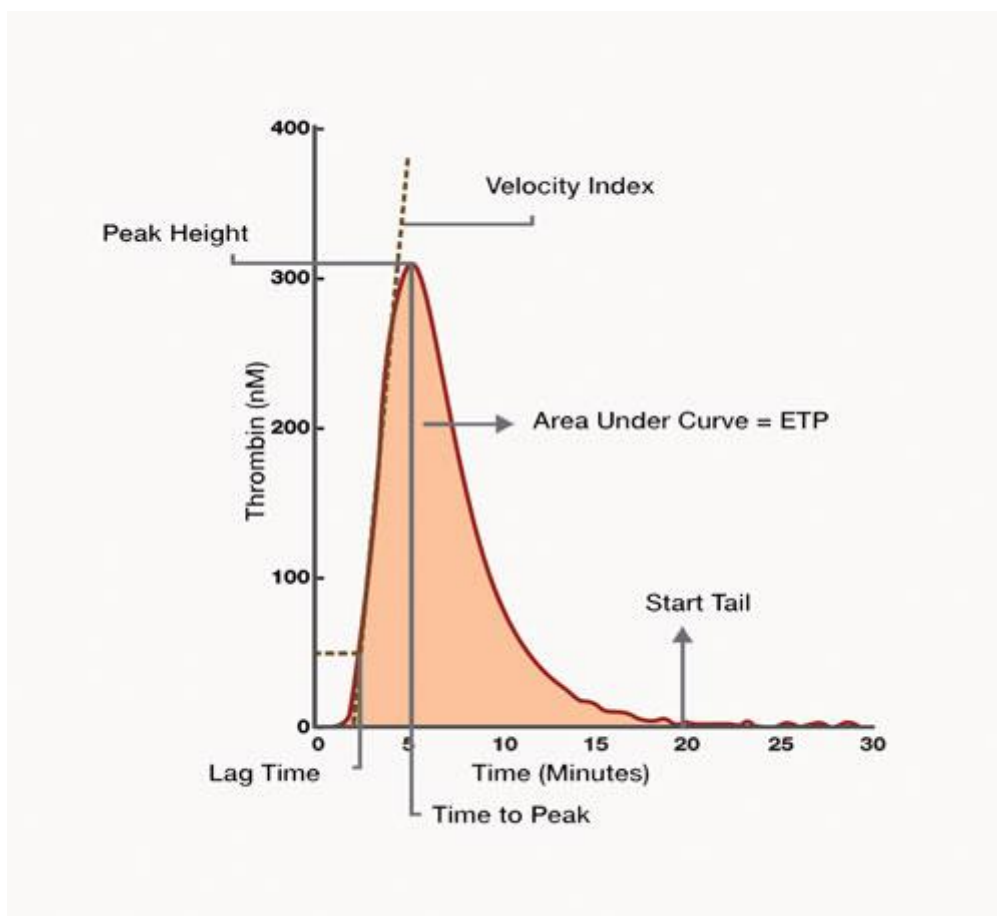
จากการศึกษานี้พบว่าภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วนั้น มีส่วนกระตุ้นให้เกิดการแข็งตัวของเลือดที่มากขึ้นกว่าภาวะปกติ (Hypercoagulable state) ซึ่งอาจนำมาสู่การเพิ่มโอกาสการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่บริเวณตำแหน่งต่าง ๆ (Systemic embolism) และการเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบ (ischemic stroke) โดยการเกิดภาวะการแข็งตัวของเลือดที่มากขึ้นกว่าปกตินั้น สามารถวัดได้จากการเพิ่มขึ้นของผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการกระตุ้นของกลไกการแข็งตัวของเลือด ไม่ว่าจะเป็น Fibrinogen, vWF antigen และ D-dimer โดยจากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วนั้นมีการเพิ่มขึ้นของผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการกระตุ้นของกลไกการแข็งตัวของเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว โดยตรวจพบการเพิ่มขึ้นของผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการกระตุ้นของกลไกการแข็งตัวของเลือดทั้งจากตัวอย่างในหัวใจห้องซ้ายบนและในหลอดเลือดดำส่วนปลาย โดยในหัวใจห้องซ้ายบนตรวจพบระดับ Fibrinogen ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว เท่ากับ 3.37 ± 0.92 g/L เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว ซึ่งเท่ากับ 2.54 ± 0.65 g/L (p value = 0.003) vWF antigen ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วเท่ากับ 202.14 ± 75.83 IU/dl เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว ซึ่งเท่ากับ 115.29 ± 46.13 IU/dl (p value=0.001) และ d-dimer ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วเท่ากับ 645.5 μ g/L (380, 1108 : median and interquartile range) เทียบกับในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว ซึ่งเท่ากับ 247 μ g/L (173, 415) p value = 0.020 ซึ่งผลที่ได้จากตัวอย่างในหัวใจห้องซ้ายบนก็เป็นไปในทางเดียวกันกับตัวอย่างที่ได้จากหลอดเลือดดำส่วนปลาย โดยในหลอดเลือดดำส่วนปลายตรวจพบระดับ Fibrinogen ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว เท่ากับ 3.26 ± 1.48 g/L เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว ซึ่งเท่ากับ 2.58 ± 0.64 g/L (p value = 0.02) vWF antigen ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วเท่ากับ 199.86 ± 74.53 IU/dl เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว ซึ่งเท่ากับ 114.57 ± 45.62 IU/dl (p value=0.001) และ d-dimer ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วเท่ากับ 819 μ g/L (370, 1158 : median and interquartile range) เทียบกับในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว ซึ่งเท่ากับ 262 μ g/L (165, 426) p value = 0.002 ซึ่งช่วยยืนยันว่าการเกิดภาวะการแข็งตัวของเลือดที่มากขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วนั้น ไม่ได้เกิดขึ้นเฉพาะในหัวใจห้องซ้ายบนเท่านั้น

แต่สามารถตรวจพบได้ทั่วร่างกาย โดยสามารถยืนยันได้จากการไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการกระตุ้นของกลไกการแข็งตัวของเลือด ระหว่างตัวอย่างจากหัวใจห้องซ้ายบนและจากหลอดเลือดส่วนปลาย โดย Fibrinogen ในหัวใจห้องซ้ายบนเท่ากับ 3.37 ± 0.92 g/L เทียบกับในหลอดเลือดดำส่วนปลาย ซึ่งเท่ากับ 3.26 ± 1.48 g/L (p value = 0.329) vWF antigen ในหัวใจห้องซ้ายบนเท่ากับ 202.14 ± 75.83 IU/dl เทียบกับในหลอดเลือดดำส่วนปลาย ซึ่งเท่ากับ 199.86 ± 74.53 IU/dl (p value=0.329) และ D-dimer ในหัวใจห้องซ้ายบนเท่ากับ 885.93 ± 900.31 μ g/L เทียบกับในหลอดเลือดดำส่วนปลายซึ่งเท่ากับ 1208.43 ± 1369.83 μ g/L (p value = 0.338)

อย่างไรก็ตามเมื่อใช้การตรวจ Thrombin generation test เพื่อใช้ทดสอบหาภาวะการแข็งตัวของเลือดที่มากขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวักกลับพบว่า ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการตรวจ Thrombin generation test ระหว่างผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวักกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวัก ทั้งจากตัวอย่างที่ได้จากหัวใจห้องซ้ายบน และจากหลอดเลือดดำส่วนปลาย ไม่ว่าจะเป็ปริมาณการสร้าง thrombin ซึ่งสามารถวัดได้จากพื้นที่ใต้กราฟของกราฟการสร้าง thrombin (Thrombogram) ดังที่แสดงในรูปที่ 3 รายงานผลเป็น Endogenous thrombin potential หรือ ETP และ จุดสูงสุดของปริมาณการสร้าง thrombin (Peak thrombin generation) ซึ่งวัดจากความสูงที่สุดของกราฟการสร้าง thrombin รวมถึงระยะเวลาในการสร้าง thrombin ซึ่งสามารถวัดได้จาก Lag time ซึ่งคือช่วงเวลาจากเริ่มปฏิกิริยาจน thrombin เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว และ Time to peak thrombin ซึ่งคือระยะเวลาจากเริ่มปฏิกิริยาจนถึงจุดสูงสุดของปริมาณ thrombin โดยการศึกษาไม่สามารถแสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวักมีการสร้าง thrombin ที่มากกว่า หรือรวดเร็ว กว่า ซึ่งแปลมาจากการที่ไม่สามารถตรวจพบ Endogenous thrombin potential ที่มากกว่า, peak thrombin generation ที่มากกว่า, Lag time ที่สั้นกว่า และ Time to peak thrombin ที่สั้นกว่า ซึ่งการตรวจพบความแตกต่างเหล่านี้จะบ่งบอกถึงภาวะการแข็งตัวของเลือดที่เพิ่มขึ้นจากการตรวจ Thrombin generation test

แม้ว่าการตรวจ thrombin generation test ซึ่งเป็นการตรวจการแข็งตัวของเลือดทั้งระบบนั้น น่าจะมีความไวมากกว่าการตรวจผลผลิตจากการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือด ดังที่ได้มีการศึกษาก่อนหน้านั้น²⁹ การศึกษานี้กลับไม่สามารถตรวจพบภาวะการแข็งตัวของเลือดที่มากขึ้นในผู้ป่วยที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีวักจากการตรวจ Thrombin generation test แต่สามารถตรวจพบจากการเพิ่มขึ้นของผลผลิตของการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดที่เพิ่มขึ้น ได้แก่ Fibrinogen, vWF antigen และ d-dimer ซึ่งอาจเกิดจากข้อจำกัดของการตรวจ Thrombin

generation test โดยในปัจจุบันในประเทศไทยยังไม่มีการชุดตรวจ Thrombin generation test แบบสำเร็จรูป (Automated test) ทำให้ผลของการตรวจอาจมีความคลาดเคลื่อนได้มาก รวมถึงยังไม่มีค่ามาตรฐานในการแปลผลอีกด้วย อีกหนึ่งปัจจัยที่อาจจะส่งผลคือการเจ็บป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดหรือ เฮปาริน (Heparin) มีการศึกษาก่อนหน้านี้ที่แสดงให้เห็นว่าการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดนั้นส่งผลต่อการตรวจและการแปลผล thrombin generation test³³ แม้ว่าทางผู้วิจัยได้ออกแบบการศึกษาให้มีการเก็บตัวอย่างก่อนที่จะมีการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแก่ผู้ป่วย และมีการตรวจสอบการเจ็บป่วยของยาต้านการแข็งตัวของเลือดโดยการตรวจค่าการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ Prothrombin time, activated partial thromboplastin time และ thrombin time ซึ่งแม้ว่าจะไม่พบว่ามีการแข็งตัวของเลือดที่น้อยกว่าปกติจากตัวอย่างที่ส่งตรวจ การเก็บเลือดจากสายสวนทั้งจากหลอดเลือดดำส่วนปลายและจากหัวใจห้องซ้ายบนก็อาจถูกเจ็บป่วยโดยยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่อยู่ภายในสายสวนได้ ซึ่งอาจส่งผลให้ไม่พบความแตกต่างจากการตรวจด้วยวิธี Thrombin generation test ได้ สาเหตุสุดท้ายคือในกรณีที่มีการตรวจ Thrombin generation test มีความไวที่น้อยกว่าการตรวจผลิตผลจากการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือด อาจทำให้เกิดผลลบลงได้ เนื่องจากการศึกษานี้ไม่สามารถเก็บกลุ่มตัวอย่างได้เท่ากับที่คาดการณ์ไว้ในตอนแรก จากข้อจำกัดในแง่ของระยะเวลาและมีตัวอย่างที่ไม่สามารถนำมาใช้วิเคราะห์ผลได้ ดังสาเหตุที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น



รูปที่ 3 กราฟการสร้างทรอมบิน

5.2 สรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้ช่วยยืนยันภาวะการแข็งตัวของเลือดที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว โดยภาวะการแข็งตัวของเลือดที่เพิ่มขึ้นนั้นสามารถตรวจพบได้ทั้งจากหลอดเลือดดำส่วนปลายและในหัวใจห้องซ้ายบน ซึ่งบ่งชี้ว่าภาวะการแข็งตัวของเลือดที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วนั้นเกิดขึ้นทั่วทั้งร่างกาย มากกว่าที่จะเกิดขึ้นเฉพาะในหัวใจห้องซ้ายบน

ภาวะการแข็งตัวของเลือดที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วสามารถตรวจได้จากการตรวจพบผลิตภัณฑ์ของการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดที่มากขึ้น ไม่ว่าจะเป็น Fibrinogen, vWF antigen และ d-dimer แต่ไม่สามารถตรวจได้จากการตรวจโดยวิธี Thrombin generation test สำหรับในแง่ความสัมพันธ์ทางคลินิกระหว่างภาวะการแข็งตัวของเลือดที่เพิ่ม

ขึ้นกับโอกาสและความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน หรือภาวะเส้นเลือดสมองตีบนั้นคงต้องอาศัยการศึกษาวิจัยต่อไป

5.3 เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่ทำการศึกษาระยะการแข็งตัวของเลือดที่มากขึ้นกว่าปกติในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว ร่วมกับการเปรียบเทียบระหว่างตัวอย่างจากหัวใจห้องซ้ายบนและหลอดเลือดดำส่วนปลาย อย่างไรก็ตามผลจากการศึกษาก็น่าสนใจ ในทางเดียวกันกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในต่างประเทศที่พบว่ามีการแข็งตัวของเลือดที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว มีการศึกษาจากประเทศอังกฤษเมื่อปี พ.ศ. 2540 พบว่าในผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจไมทรัลตีบร่วมกับมีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วนั้น มีการเพิ่มขึ้นของการแข็งตัวของเลือด โดยประเมินจากการเพิ่มขึ้นของ Thrombin-antithrombin III complex, Prothrombin, D-dimer และ vWF antigen โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วที่มีลิ่มเลือดในหัวใจห้องซ้ายบนร่วมด้วย²⁴ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาจากประเทศ สหรัฐอเมริกา ซึ่งได้ศึกษาถึงภาวะการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจไมทรัลตีบร่วมกับมีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว ก็ได้ผลไปในทางเดียวกัน คือตรวจพบการเพิ่มขึ้นของ Fibrinogen, vWF antigen และ d-dimer ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจไมทรัลตีบร่วมกับมีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว เมื่อเทียบกับกลุ่มตัวอย่างที่ไม่มีลิ้นหัวใจไมทรัลตีบและไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ²⁶

5.4 ข้อดีของการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ทำการศึกษาถึงภาวะการแข็งตัวของเลือดที่มากขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว ในประเทศไทย นอกจากนี้ยังมีการเก็บตัวอย่างทั้งจากหลอดเลือดดำส่วนปลายและหัวใจห้องซ้ายบน เพื่อทำการพิสูจน์ถึงผลที่เกิดขึ้นจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้วต่อภาวะการแข็งตัวของเลือดว่ามีผลกระทบทั่วทั้งร่างกายไม่ได้เกิดขึ้นเฉพาะในหัวใจห้องซ้ายบนเท่านั้น นอกจากนี้ยังมีการใช้การตรวจ Thrombin generation test ซึ่งเป็น การตรวจทั้งปริมาณและระยะเวลาในการสร้างทรอมบิน ซึ่งสามารถตรวจการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดทั้งระบบ ซึ่งเป็นการตรวจที่ค่อนข้างใหม่ และยังไม่ได้นำมาใช้อย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะในประเทศไทย

5.5 ข้อดีของการศึกษา

อย่างที่ได้อธิบายมาแล้วว่า การตรวจ Thrombin generation test เป็นการตรวจที่ค่อนข้างใหม่ และยังไม่ได้นำมาใช้อย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะในประเทศไทย ทำให้ยังไม่มีมาตรฐานการตรวจแบบอัตโนมัติ และยังไม่มีความมาตรฐานในการเปรียบเทียบ ทำให้ผลที่ได้จากการตรวจอาจมีความคลาดเคลื่อนได้ค่อนข้างมากเทียบกับการตรวจวิธีอื่น รวมถึงการเก็บตัวอย่างจากสายทางหลอดเลือดดำและหัวใจห้องซ้ายบน ซึ่งมีโอกาสปนเปื้อนด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Heparin) ทำให้ผลที่ได้อาจมีความคลาดเคลื่อนได้บ้าง โดยเฉพาะอย่างยิ่งกับวิธีการตรวจที่มีความไวค่อนข้างสูง นอกจากนี้การที่ไม่สามารถเก็บตัวอย่างได้เท่ากับที่ประมาณไว้ในตอนแรก เนื่องจากปริมาณคนไข้ที่มาทำหัตถการน้อยที่คาดไว้ ระยะเวลาที่จำกัด และมีตัวอย่างที่ไม่สามารถนำมาใช้วิเคราะห์ผลได้มากกว่าที่คาดการณ์ไว้ อาจทำให้เกิดผลลบลวง (False negative) เนื่องจากมี Power ไม่เพียงพอได้

5.6 ข้อเสนอแนะ

แม้ว่าการศึกษานี้จะสามารถยืนยันภาวะการแข็งตัวของเลือดที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีเว้นั้น เนื่องจากจำนวนคนไข้และตัวอย่างค่อนข้างน้อยทำให้ไม่สามารถนำมาประเมินร่วมกับอาการทางคลินิกได้ ไม่ว่าจะประเมินภาวะเส้นเลือดสมองตีบ หรือลิ่มเลือดอุดตัน เนื่องจากอุปสรรคการเกิดโรคค่อนข้างน้อย ถึงอย่างไรก็ตามการศึกษานี้จัดเป็นงานวิจัยนำร่องเพื่อที่จะค้นหาผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด เพื่อที่จะนำมาใช้ร่วมในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบ หรือลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพรีเว้นเพิ่มเติมจากการใช้เพียงประวัติของผู้ป่วยเพียงเท่านั้นในปัจจุบัน

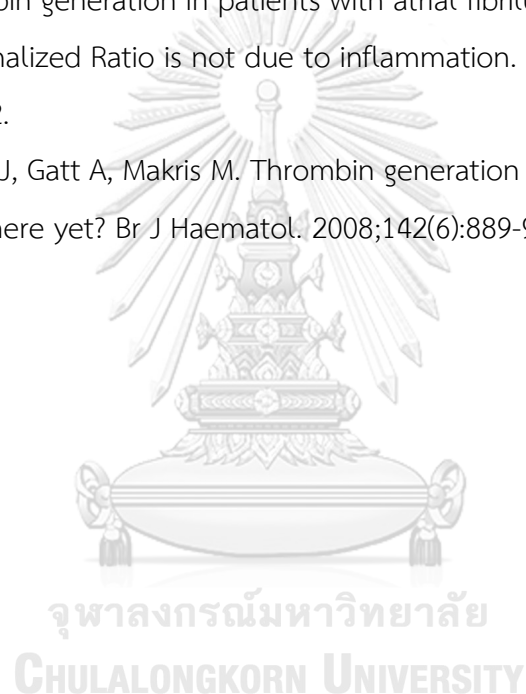
รายการอ้างอิง

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.
2. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949-53.
3. Phrommintikul A, Detnuntarat P, Prasertwitayakij N, Wongcharoen W. Prevalence of atrial fibrillation in Thai elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(3):270-3.
4. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-52.
5. Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Kuck KH, Vardas P, et al. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Am Heart J*. 2013;166(3):442-8.
6. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*. 1995;98(5):476-84.
7. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(3):313-20.
8. Stewart S. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*. 2004;90(3):286-92.
9. Lip GY, Skjoth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(14):1385-94.

10. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285(22):2864-70.
11. Shariff N, Aleem A, Singh M, Y ZL, S JS. AF and Venous Thromboembolism - Pathophysiology, Risk Assessment and CHADS-VASc score. *J Atr Fibrillation*. 2012;5(3):649.
12. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.
13. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
14. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67.
15. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke*. 2016;47(3):895-900.
16. Thijs V, Butcher K. Challenges and misconceptions in the aetiology and management of atrial fibrillation-related strokes. *Eur J Intern Med*. 2015;26(7):461-7.
17. Hughes M, Lip GY, Guideline Development Group NCGfMoAFiP, Secondary Care NfH, Clinical E. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost*. 2008;99(2):295-304.
18. Di Minno MN, Ambrosino P, Dello Russo A, Casella M, Tremoli E, Tondo C. Prevalence of left atrial thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis of the literature. *Thromb Haemost*. 2016;115(3):663-77.
19. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation*. 2011;124(20):2264-74.

20. Frankel DS, Parker SE, Rosenfeld LE, Gorelick PB. HRS/NSA 2014 Survey of Atrial Fibrillation and Stroke: Gaps in Knowledge and Perspective, Opportunities for Improvement. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(8):1691-700.
21. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(6):624-31.
22. Bansal M, Kasliwal RR. Echocardiography for left atrial appendage structure and function. *Indian Heart J.* 2012;64(5):469-75.
23. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet.* 2009;373(9658):155-66.
24. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, Davies JA. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart.* 1997;77(5):407-11.
25. Yamamoto K, Ikeda U, Shimada K. A hypercoagulable state in the left atrium of patients with mitral stenosis. *N Engl J Med.* 1993;328(14):1043-4.
26. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Goldsmith I, Lip GY. Indexes of hypercoagulability measured in peripheral blood reflect levels in intracardiac blood in patients with atrial fibrillation secondary to mitral stenosis. *Am J Cardiol.* 1999;83(8):1206-9.
27. Boyaci A, Topaloglu S, Yilmaz S, Yanik O, Ozdemir O, Demir AD, et al. Regional left atrial coagulation and fibrinolytic activities in patients with mitral stenosis. *Jpn Heart J.* 2004;45(5):779-88.
28. Akar JG, Jeske W, Wilber DJ. Acute onset human atrial fibrillation is associated with local cardiac platelet activation and endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(18):1790-3.
29. Lance MD. A general review of major global coagulation assays: thrombelastography, thrombin generation test and clot waveform analysis. *Thromb J.* 2015;13:1.
30. Berntorp E, Salvagno GL. Standardization and clinical utility of thrombin-generation assays. *Semin Thromb Hemost.* 2008;34(7):670-82.

31. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(8):852-60.
32. Orbe J, Zudaire M, Serrano R, Coma-Canella I, Martinez de Sizarrondo S, Rodriguez JA, et al. Increased thrombin generation after acute versus chronic coronary disease as assessed by the thrombin generation test. *Thromb Haemost.* 2008;99(2):382-7.
33. Gatt A, van Veen JJ, Bowyer A, Woolley AM, Cooper P, Kitchen S, et al. Wide variation in thrombin generation in patients with atrial fibrillation and therapeutic International Normalized Ratio is not due to inflammation. *Br J Haematol.* 2008;142(6):946-52.
34. van Veen JJ, Gatt A, Makris M. Thrombin generation testing in routine clinical practice: are we there yet? *Br J Haematol.* 2008;142(6):889-903.





ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นาย โชติช่วง ทินกร ณ ออยุธยา

วันเดือนปีเกิด 30 พฤษภาคม พ.ศ. 2529

สถานภาพ โสด

ตำแหน่งทางการศึกษาปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรกรรมหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

พ.ศ. 2535-2547 ประถมและมัธยมศึกษา โรงเรียนเซนต์ดอมินิก

พ.ศ. 2547-2553 นิสิตคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2553-2556 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ สังกัด กระทรวงสาธารณสุข โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

พ.ศ. 2556-2559 แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2559-ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรกรรมหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปริญญาและประกาศนียบัตร

ปริญญาตรีแพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับหนึ่ง)

วุฒิปัตรผู้มีความชำนาญประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์