



บทความพิเศษ

ภาวะเลือดออกง่ายหยุดยากกับงานทันตกรรม

อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์ พบ.

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

งานทันตกรรมในผู้ป่วยโรคเลือดออกง่ายหยุดยากต้องอาศัยความร่วมมือระหว่างทันตแพทย์และแพทย์ผู้รักษา กลไกการห้ามเลือดที่ผิดปกติเกี่ยวกับหลอดเลือด เกล็ดเลือด และปัจจัยการแข็งตัวของเลือดก่อให้เกิดอาการแสดงออกของภาวะเลือดออกง่ายที่แตกต่างกัน ดังนั้น การซักประวัติ ตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสม จะช่วยให้การวินิจฉัยสาเหตุภาวะเลือดออกง่ายหยุดยาก ซึ่งจะนำมาสู่การรักษาที่จำเพาะ รวมทั้งการให้ส่วนประกอบของเลือดทดแทน การรักษาเฉพาะที่ด้วย dental splint และกาวไฟบริน ช่วยลดภาวะเลือดออกและลดการให้ส่วนประกอบของเลือดในผู้ป่วย อย่างไรก็ตามกาวไฟบรินชนิดสำเร็จรูป เป็นสินค้าจากต่างประเทศที่มีราคาแพง เมื่อเปรียบเทียบกับกาวไฟบรินที่เตรียมจากโครโอปริซิปีเตทผงและธรีอมบิน (100 ยูนิต/มล.)

ดังนั้น dental splint และกาวไฟบริน เป็นการรักษาเฉพาะที่ในงานทันตกรรม ลดภาวะเลือดออก ลดการรับส่วนประกอบของเลือดในผู้ป่วยโรคเลือดออกง่ายหยุดยาก หรืออาจไม่ต้องใช้ส่วนประกอบของเลือดเลย

(ว. ทันต จุฬาฯ 2544;24:79-87)

บทนำ

ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกง่ายหยุดยากที่เป็นโรคทางพันธุกรรมและจากสาเหตุโรคต่างๆ ที่จำเป็นต้องได้รับการทำฟัน จะเป็นปัญหาต่อการทำหัตถการทางฟันต่างๆ ต้องอาศัยความร่วมมืออย่างใกล้ชิดระหว่างแพทย์ผู้รักษาและทันตแพทย์ เพื่อให้ผู้ป่วยมีกลไกการห้ามเลือดที่ปกติ หรืออยู่ในระดับที่ทำหัตถการทางฟันได้อย่างปลอดภัย โดยไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย

ร่างกายมีกลไกการห้ามเลือด¹ ควบคุมไม่ให้มีเลือดออกหรือเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด กลไกการห้ามเลือด

ประกอบด้วยหลอดเลือด เกล็ดเลือด และ coagulation factors ทำงานร่วมกันให้ร่างกายอยู่ในภาวะสมดุล coagulation factors แบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม คือ ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (procoagulant) ปัจจัยต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) และปัจจัยละลายลิ่มเลือด (fibrinolysis) กลไกการห้ามเลือดมีการทำงานร่วมกันคือ เมื่อมีบาดแผลเกิดขึ้น มีการฉีกขาดของหลอดเลือด หลอดเลือดจะหดตัวปิดรอยฉีกขาดนั้น เกล็ดเลือดถูกกระตุ้นให้เกาะกลุ่มกันเป็นก้อนเกล็ดเลือดเรียกว่า platelet plug อุดรอยฉีก

ขาดนั้น ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดจะถูกกระตุ้นต่อเนื่องกันเป็นลูกโซ่ ตั้งแต่แฟคเตอร์ XII จนถึง fibrinogen จนเกิดเป็นก้อนไฟบริน และรวมกับก้อนเกล็ดเลือด เรียกว่า fibrin-platelet plug ที่แข็งแรงอุดรอยฉีกขาดของหลอดเลือด ไม่ให้เลือดออกมากเกินไป และสามารถละลายลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นในเวลาต่อมาอย่างเหมาะสม

ภาวะเลือดออกง่ายหยุดยาก^{2,3}

ความผิดปกติของกลไกการห้ามเลือดที่ก่อให้เกิดอาการเลือดออกที่พบได้บ่อย มีดังนี้

ความผิดปกติของหลอดเลือด อาการเลือดออกไม่รุนแรง พบไม่บ่อย เช่น โรคลักปิดลักเปิด (scurvy) เกิดจากการขาดวิตามินซี ทำให้เกิดความผิดปกติของชั้นคอลลาเจนของหลอดเลือด มีอาการเลือดออกตามไรฟัน จุดเลือดออกเล็กๆ ที่ผิวหนัง ในรายที่รุนแรงจะมีเลือดออกได้เยื่อหุ้มกระดูก การรักษาคือให้วิตามินซีทดแทน และให้อาหารครบส่วน

ความผิดปกติของเกล็ดเลือด

ภาวะเกล็ดเลือดน้อยกว่าปกติ (thrombocytopenia) ค่าปกติของจำนวนเกล็ดเลือดเท่ากับ 200,000-400,000/มคล. โรคทางพันธุกรรมที่ทำให้การสร้างเกล็ดเลือดลดลง พบได้น้อยมาก ภาวะเกล็ดเลือดต่ำมักเกิดจากโรคต่างๆ เช่น idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), ภาวะไขกระดูกฝ่อ (aplastic anemia) หรือมะเร็งที่ลุกลามเข้าไขกระดูก เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว (acute leukemia)

ภาวะเกล็ดเลือดทำหน้าที่บกพร่อง (platelet dysfunction) โดยที่มีจำนวนเกล็ดเลือดปกติ เช่น

1) โรคเกล็ดเลือดทำหน้าที่ผิดปกติทางพันธุกรรม เช่น Glanzmann thrombasthenia, Bernard Soulier syndrome, storage pool/release defect และอื่นๆ พบได้ไม่บ่อย อาการเลือดออกไม่รุนแรงมาก

2) สาเหตุจากโรคต่างๆ เช่น acquired platelet dysfunction with eosinophilia (APDE) จะพบเกล็ดเลือดติดสีจางไม่เกาะกลุ่มกันและมีจำนวนแกรนูลภายในเกล็ดเลือดลดลง ภาวะ platelet dysfunction อาจเกิดจากการได้รับยาต่างๆ ได้แก่ แอสไพริน, non steroidal-anti-inflammatory drug (NSAID) เช่น indomethacin, dipyridamol ยาปฏิชีวนะ เช่น cephalosporin group นอกจากนี้ยังพบในโรคตับวาย โรคไตวาย

ที่มีภาวะยูรีเมีย มีสารต่างๆ คั่งในร่างกายที่ทำให้เกล็ดเลือดทำหน้าที่บกพร่อง

ความผิดปกติของ coagulation factors มักเกิดจากภาวะพร่องปัจจัยการแข็งตัวของเลือด โรคทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยคือ โรค von Willebrand's disease (von Willebrand's disease) มีอุบัติการณ์ร้อยละ 1 ของประชากร ส่วนใหญ่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant พบได้ทั้งชายและหญิง มีภาวะเลือดออกง่ายเนื่องจากภาวะพร่อง von Willebrand factor ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวกับการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด และเป็น carrier protein ของ factor VIII clotting activity อาการเลือดออกไม่รุนแรง ผู้ป่วยมักมีอาการจำเริญขนาดปานกลาง เลือดกำเดา ไม่มีเลือดออกในข้อในกล้ามเนื้อ

โรคเลือดออกง่ายทางพันธุกรรมที่มีอาการรุนแรง ได้แก่ โรคฮีโมฟีเลีย มีอุบัติการณ์ 1:13,000 ถึง 20,000 ของประชากร ชนิดที่พบได้บ่อยคือ โรคฮีโมฟีเลีย เอ เกิดจากภาวะพร่อง factor VIII clotting activity และโรคฮีโมฟีเลีย บี เกิดจากภาวะพร่อง factor IX clotting activity ผู้ป่วยมีระดับแฟคเตอร์ VIII หรือ IX เท่ากับ <1-25% ตามความรุนแรงของโรค (ค่าปกติ 50-150%) มีเลือดออกง่ายหยุดยากตั้งแต่วัยเด็ก มักมีอาการเลือดออกในข้อในกล้ามเนื้อ

การวินิจฉัยภาวะเลือดออกง่ายหยุดยาก

การซักประวัติ ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกง่ายหยุดยากแต่กำเนิด มักเกิดจากโรคทางพันธุกรรม ลักษณะการสืบทอดโรคทางพันธุกรรมจะช่วยในการวินิจฉัยโรค เช่น โรคฮีโมฟีเลีย เอ และ บี มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ sex linked recessive จึงเกิดโรคเฉพาะชาย หรือได้ประวัติญาติผู้ชายฝ่ายมารดาป่วยเป็นโรคด้วย หญิงเป็นผู้ที่มียีนแฝง ไม่มีอาการเลือดออกผิดปกติ แต่อาจพบผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติครอบครัวก็ได้เกิดจาก mutation ของยีนที่ควบคุมการสร้างแฟคเตอร์ในผู้ป่วยหรือมารดา ส่วนโรค von Willebrand's disease ส่วนใหญ่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant จึงพบได้ทั้งหญิงและชาย สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการเลือดออกง่ายจากสาเหตุโรคอื่น ๆ ก็มีอาการแสดงจำเพาะของโรค และที่สำคัญคือต้องซักประวัติการกินยาที่มีผลต่อกลไกการห้ามเลือด เช่น แอสไพริน, warfarin

นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกง่ายหยุดยาก มักมีอาการเลือดออกในร่างกายหลายตำแหน่ง เช่น เลือดกำเดา

ร่วมกับมีจ้ำเขียวตามแขนขา ถ้าเป็นชนิดรุนแรงมาก จะได้ประวัติเลือดออกเองโดยไม่ได้รับอุบัติเหตุ หรือได้รับอุบัติเหตุเพียงเล็กน้อยก็มีเลือดออกมาก เช่น บาดแผลขนาดเล็กๆ แต่มีเลือดออกมากและนาน ถ้าเป็นชนิดรุนแรงน้อย หากได้รับอุบัติเหตุหรือได้รับการผ่าตัด ถอนฟัน จะมีอาการเลือดออกมากกว่าคนปกติ

การทำหัตถการทางฟัน จะทำให้เกิดอาการเลือดออกมากผิดปกติในผู้ป่วยโรคเลือดออกง่ายหยุดยากทั้งชนิดรุนแรงมากและชนิดรุนแรงน้อย ดังนั้น ก่อนการทำหัตถการต่างๆ ต้องซักประวัติอาการเลือดออกง่ายหยุดยากในผู้ป่วยและประวัติครอบครัวโดยเฉพาะบิดามารดา หากสงสัยต้องส่งพบแพทย์เพื่อตรวจร่างกายและตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสมเพื่อการวินิจฉัยโรค และให้การรักษาผู้ป่วยก่อนการทำหัตถกรรมทางฟัน จะช่วยลดข้อแทรกซ้อนจากอาการเลือดออกมากผิดปกติจากการทำหัตถการ

การตรวจร่างกาย จากลักษณะของอาการเลือดออก จะช่วยแยกสาเหตุของเลือดออก เกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือด เกล็ดเลือดหรือปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ความผิดปกติของหลอดเลือดมักทำให้เกิดจุดเลือดออกที่ผิวหนังขนาดเล็กผ่านศูนย์กลาง 1-2 มม. เรียกว่า petechiae กดโดยรอบจุดเลือดออกแล้วจะไม่จางหายไป แตกต่างจากผื่น (rash) ซึ่งขณะที่กดโดยรอบจะจางหายไป หรือเป็นจ้ำเขียวตื้นๆ กดดูไม่เป็นไตแข็งข้างล่าง ถ้าเป็นความผิดปกติของเกล็ดเลือด มักทำให้เกิดจุดเลือดออกที่ผิวหนังขนาดปานกลาง เส้นผ่านศูนย์กลาง 2-5 มม. เรียกว่า purpuric spot หรือเป็นจ้ำเขียวขนาดปานกลาง กดดูเป็นไตแข็งเล็กน้อยขนาดเท่าเมล็ดถั่วเขียวหรือถั่วเหลือง นอกจากนี้ยังพบเลือดออกในเยื่อเมือก (mucous membrane) เช่น เลือดกำเดา เลือดออกตามไรฟัน เลือดออกในทางเดินอาหาร ทางเดินปัสสาวะ ระบุออกมากและนานกว่าปกติ ส่วนความผิดปกติของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดมักเกิดจ้ำเขียวขนาดใหญ่หรือเลือดออกในกล้ามเนื้อมีขนาดใหญ่เล็ก กดดูเป็นไตแข็งขนาดใหญ่ หรือมีเลือดออกในข้อ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Complete blood count ซีมาโตคริต และจำนวนเม็ดเลือดขาวปกติ ซีมาโตคริตอาจต่ำถ้ามีอาการเลือดออกมาก ต้องดูรูปร่าง และการติดสีของเกล็ดเลือดจากแผ่นกระจกสเมียร์เลือด

Bleeding time (BT) ผู้ที่มีจำนวนเกล็ดเลือดปกติและสงสัยว่ามีการทำงานของเกล็ดเลือดบกพร่องให้ตรวจ BT โดยใช้

cuff เครื่องวัดความดันโลหิตรัดที่แขน แล้วปรับความดันโลหิตให้อยู่คงที่ที่ 40 มม.ปรอทตลอดเวลาที่ทำการทดสอบ แล้วใช้ lancet หรือใช้ใบมีดเบอร์ 11 ที่ปลอดเชื้อเจาะหน้าแขนท่อนล่างข้างเดียวกันให้กว้าง 2 มม. ลึก 2 มม. จับเวลาตั้งแต่เลือดออกจนถึงเลือดหยุด ภาวะเกล็ดเลือดทำงานบกพร่อง (platelet dysfunction) เช่น ได้รับยาแอสไพรินมักมี BT ยาวกว่าปกติ ผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า 100,000/มคล. จะมี BT ยาวกว่าปกติ ดังนั้น จึงไม่ตรวจ BT ในผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำ

Coagulogram ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะพร่องปัจจัยการแข็งตัวของเลือด coagulogram ประกอบด้วย prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) และ thrombin time (TT) โดยการนำพลาสมาของผู้ป่วยมาทำปฏิกิริยากับสารบางอย่างในหลอดทดลองที่เลียนแบบปฏิกิริยาการแข็งตัวของเลือดในกลไกการห้ามเลือดในธรรมชาติ

- Prothrombin time (PT) ใช้ตรวจภาวะพร่อง fibrinogen, แฟคเตอร์ II, V, VII, X ค่าปกติ 50-150%, 11.5-14.5 วินาที หรือ INR (international normalized ratio) น้อยกว่า 1.3

- Activated partial thromboplastin time (APTT) ใช้ตรวจภาวะพร่อง fibrinogen, แฟคเตอร์ II ถึง XII ยกเว้น แฟคเตอร์ VII ค่าปกติ 30-38 วินาที

- Thrombin time (TT) ใช้ตรวจภาวะพร่องหรือทำหน้าที่ผิดปกติของ fibrinogen ค่าปกติ 9-12 นาที

การแปลผล coagulogram ผิดปกติที่พบได้บ่อยมีดังนี้

- APTT ยาวกว่าปกติแต่ PT และ TT ปกติ เกิดจากภาวะพร่องแฟคเตอร์ XII, XI, IX, VIII แต่พบภาวะพร่องแฟคเตอร์ VIII ในโรคฮีโมฟีเลีย เอ ได้บ่อยกว่าภาวะพร่องแฟคเตอร์ IX ในโรคฮีโมฟีเลีย บี

- PT ยาวกว่าปกติ แต่ APTT และ TT ปกติ เกิดจากภาวะพร่องแฟคเตอร์ VII

- PT และ APTT ยาวกว่าปกติ แต่ TT ปกติ อาจเกิดจากภาวะพร่องแฟคเตอร์ II, VII, IX, X เนื่องจากภาวะขาดวิตามินเค

การรักษาภาวะเลือดออกง่ายหยุดยาก

1. หยุดยาที่ก่อให้เกิดปัญหาเลือดออกง่าย เช่น แอสไพริน หยุดยาอย่างน้อย 5-7 วัน, ยา NSAID หยุดยาอย่างน้อย 3 วัน, ยา warfarin หยุดยาอย่างน้อย 5-7 วัน

ก่อนการทำหัตถการต่าง ๆ ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดขนาดใหญ่ ควรตรวจ BT ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินหรือ NSAID และตรวจ coagulogram โดยเฉพาะ PT ในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin หาก PT ยิ่งยาวกว่าปกติ ให้ฉีดวิตามินเค-1 ชนิด mixed micelle ขนาด 2-5 ม.ก. เข้าหลอดเลือดดำ

2. การให้ส่วนประกอบของเลือดทดแทน ในการทำหัตถการทางพัน เช่น ถอนฟัน ผ่าตัด มักเพิ่มระดับแฟคเตอร์ VIII หรือ IX ให้ถึง 40% ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ หรือ บี และให้ส่วนประกอบของเลือดซ้ำทุก 12 ชม. ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ และทุก 24 ชม. ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย บี หรือเพิ่มเกล็ดเลือดให้มีจำนวนเท่ากับ 60,000 ถึง 100,000/มคล. ด้วยเกล็ดเลือดเข้มข้นในผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำหรือเกล็ดเลือดทำงานบกพร่อง และให้ซ้ำทุก 3 วัน โดยติดตามจากอาการของผู้ป่วย จำนวนเกล็ดเลือดและ bleeding time ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของเกล็ดเลือดบกพร่อง

Fresh frozen plasma (FFP) มีปัจจัยการแข็งตัวของเลือดครบทุกชนิด ต้องเก็บในตู้แช่แข็ง -20° ซ. ให้ขนาด 10-20 ม.ล./ก.ก./ครั้ง จะเพิ่มปัจจัยการแข็งตัวของเลือดได้ 10-15%

Fresh dry plasma (FDP) เป็นพลาสมาสดผงที่จะละลายน้ำแล้วจะมีคุณสมบัติเหมือน FFP เก็บที่ตู้เย็น 4° ซ. ได้นาน 1 ปี ให้ขนาดเดียวกับ FFP

Aged plasma ไม่มี factor V และ VIII ให้ขนาดเดียวกับ FFP

Cryoprecipitate มี fibrinogen, factor VIII และ von Willebrand factor ใช้รักษาโรคฮีโมฟีเลีย เอ และโรควอนวิลลิ-แบรนต์ ขนาด 0.2 ฝูง/ก.ก./ครั้ง จะเพิ่มระดับ factor VIII 15-20% ในปัจจุบันศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทยสามารถผลิต lyophilized cryoprecipitate ผ่านความร้อน 60° ซ. นาน 72 ชม. สามารถทำลายเชื้อดักอัสเสบ เชื้อเอดส์ได้ในระดับหนึ่ง lyophilized cryoprecipitate หนึ่งขวดมีแฟคเตอร์ VIII 300±50 หน่วย การให้แฟคเตอร์ VIII 1 หน่วย/ก.ก. จะเพิ่มระดับแฟคเตอร์ VIII ในผู้ป่วยได้ 2%

Factor concentrate ผลิตจากต่างประเทศ มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูง เนื่องจากได้ผ่านกระบวนการฆ่าเชื้อโรคแล้ว ที่มีขายในประเทศไทย คือ factor VIII concentrate (Profilate, Alphanate) การให้ 1 หน่วย/ก.ก. เพิ่มแฟคเตอร์ VIII ให้ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ได้ 2% ส่วนการให้ 1 หน่วย/ก.ก. ของ prothrombin complex concentrate (Profilin) หรือ factor

IX concentrate (Alphanine) เพิ่มแฟคเตอร์ IX ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย บี ได้ 1%

Platelet concentrate 0.2-0.4 ฝูง/ก.ก./ครั้ง จะเพิ่มระดับเกล็ดเลือดได้ 20,000-40,000/มคล.

Recombinant activated factor VII (rFVIIa) เป็นส่วนประกอบของเลือดที่สังเคราะห์ด้วยวิธีอณูชีววิทยา มีประสิทธิภาพสูง แต่ราคาแพงมาก ๆ จัดเป็น universal hemostatic drug⁴ ที่สามารถหยุดอาการเลือดออกในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ และ บี ที่มีข้อแทรกซ้อนจากสารต้านแฟคเตอร์ (inhibitor) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ หรือเกล็ดเลือดทำงานบกพร่อง การทำงานของตับบกพร่อง มีรายงานการใช้ rFVIIa ในขนาด 20-200 มคก./ก.ก. ทุก 2-3 ชม. หรือให้ continuous infusion⁵ แต่ปัจจุบันมีรายงานการใช้ยาในขนาดสูงพอเพียง 1-2 ครั้ง สามารถหยุดอาการเลือดออกได้อย่างมีประสิทธิภาพ⁶

3. การรักษาจำเพาะด้วยยา

Desmopressin⁷ หรือ DDAVP (1-deamino 8D-arginine vasopressin) ใช้ในโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงน้อย (มีระดับแฟคเตอร์ VIII 5-25%) โรควอนวิลลิแบรนต์ ภาวะเกล็ดเลือดทำหน้าที่บกพร่อง เช่น โรคตับ ภาวะยูรีเมีย platelet dysfunction ชนิด storage pool/release defect

DDAVP ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (4 ไมโครกรัม/ม.ล.) ให้ขนาด 0.3 ไมโครกรัม/ก.ก. (สูงสุด 28 ไมโครกรัม) ละลายในน้ำเกลือ 0.9% จำนวน 15-20 ม.ล. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำซ้ำ ๆ ในเวลา 10-15 นาที ทำให้แฟคเตอร์ VIII และ von Willebrand factor ในผู้ป่วยเพิ่มขึ้น 3 เท่า ผลตอบสนองสูงสุดในเวลา 30-60 นาที

Antifibrinolytic agents ได้แก่ EACA (epsilon amino caproic acid) ใช้ในรายที่มี hyperfibrinolysis ขนาด 100 ม.ก./ก.ก./ครั้ง ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 6 ชม. หรือ tranexamic acid (transamin) มีทั้งชนิดรับประทานและชนิดฉีด ชนิดรับประทานให้ขนาด 10-25 ม.ก./ก.ก./ครั้ง ทุก 6-8 ชม. ชนิดฉีดให้ 10 ม.ก./ก.ก./ครั้ง ทุก 6 ชม. อาจให้ transamin ในรูปยาน้ำอมกั้วคอ โดยการละลายยา transamin ให้เป็น 5 ม.ก./ม.ล. ยา antifibrinolysis มีประโยชน์ช่วยลดภาวะเลือดออกจากการทำหัตถกรรมทางพัน⁸

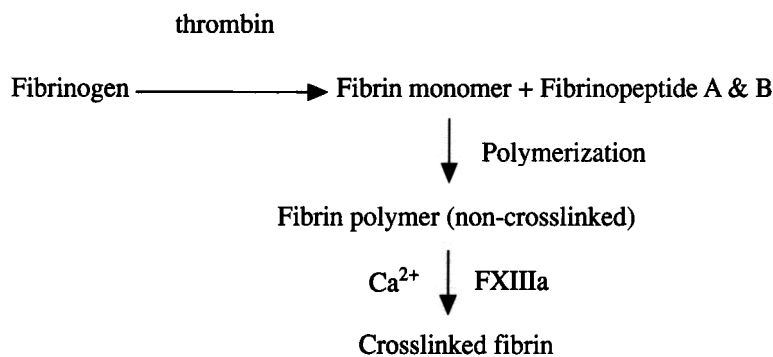
วิตามิน เค-1 ชนิด mixed micelle ให้ขนาด 2-5 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกจากการขาดวิตามิน เค หรือได้รับยา warfarin⁹

4. การรักษาเฉพาะที่¹⁰ การทำหัตถการทางฟันในผู้ป่วยโรคเลือดออกง่ายหยุดยาก ต้องทำด้วยเทคนิคที่ละมุน-ละม่อม ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อภายในช่องปากและเหงือก เริ่มตั้งแต่การฉีดยาชาใช้ pericemental anaesthetic injection แทนการฉีดยาชาที่กระดูกซี่โครง หลังการถอนฟันให้ทำความสะอาด socket ของช่องเหงือกที่ถอนฟันออกไปใส่ gel foam ในช่องดังกล่าว และอาจตามด้วยการเย็บด้วย chromic catgut No 000 ใช้ atraumatic needle ต่อมามีการพัฒนาเทคนิคการรักษาเฉพาะที่มากขึ้น ได้แก่

Dental splint ท.ญ.เจือจันทร์ คงศักดิ์¹¹ เป็นผู้ริเริ่มทำ dental splint จากแผ่นพลาสติกหรือ celluloid ด้วยเครื่อง Universal Thermoplastic Moulding Machine และใช้ dental splint ร่วมกับ periodontal paste หรือ COE pak ครอบฟันบนหรือฟันล่างภายหลังการทำฟัน ช่วยลดอาการเลือดออกและลดการให้ส่วนประกอบของเลือดแก่ผู้ป่วยเช่นให้ก่อนการทำฟัน และวันที่ 5-7 หลังการทำฟันเพื่อถอด splint ในระหว่างนั้นให้อาหารอ่อนเหลวแก่ผู้ป่วย หากมีอาการเลือดออก อาจให้ส่วนประกอบของเลือดเป็นครั้งคราว ซึ่ง ท.ญ.เจือจันทร์ คงศักดิ์ ได้รายงานการใช้ dental splint ดังกล่าวในปี พ.ศ. 2522 ที่คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ในผู้ป่วยโรคเลือดออกง่ายหยุดยาก จำนวน 291 ราย เป็นโรคฮีโมฟีเลียและโรควอนวิลลิแบรนด์ 119 ราย และมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากสาเหตุ

ต่าง ๆ อีก 172 ราย ปรากฏว่าได้ผลดี ลดภาวะเลือดออก และลดการรับส่วนประกอบของเลือดของผู้ป่วยได้อย่างชัดเจน นอกจากนี้ ทพ.ธิตี อิมเอิบสิน และ ทพ.มณฑล สุวรรณนฤกษ์¹² ได้รายงานการใช้ dental splint ดังกล่าวในผู้ป่วยโรคเลือดออกง่ายหยุดยากจำนวน 278 ราย เป็นโรคฮีโมฟีเลียและโรควอนวิลลิแบรนด์ 120 ราย มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากสาเหตุโรคต่าง ๆ อีก 158 ราย ในระหว่างปี พ.ศ. 2530 ถึง 2534 พบว่าได้ผลดีให้ส่วนประกอบของเลือดเพียง 2 ครั้ง คือ ก่อนการทำหัตถการและในวันที่ถอด splint

กาวไฟบริน (fibrin glue) กาวไฟบรินเป็นส่วนประกอบของเลือด ใช้สำหรับห้ามเลือดเฉพาะที่ เริ่มทำตั้งแต่สมัยสงครามโลกครั้งที่ 1 และ 2 โดยอาศัยกลไกการแข็งตัวของธรรมชาติ thrombin จะเปลี่ยน fibrinogen เป็น non-crosslinked fibrin ซึ่งไม่ stable และอาศัยฤทธิ์ของ factor XIIIa ร่วมกับแคลเซียม ทำให้กลายเป็น crosslinked fibrin ที่แข็งแรง (แผนภูมิที่ 1) นอกจากนี้ในพลาสมา ยังมี adhesive protein หลายชนิด เช่น fibronectin, thrombospondin, vitronectin และ von Willebrand factor ช่วยให้เกิด clot ได้ดี บริษัทฯ ได้ผลิตกาวไฟบรินสำเร็จรูปบรรจุในกระบอกฉีดยา 2 อัน เป็นส่วนประกอบของ fibrinogen และ thrombin ฉีดผ่าน Y connector ให้รวมกันบนแผล เกิดเป็นกาวไฟบรินเฉพาะที่



แผนภูมิที่ 1 กลไกของการเกิดกาวไฟบริน

Diagram 1 Mechanisms of fibrin formation

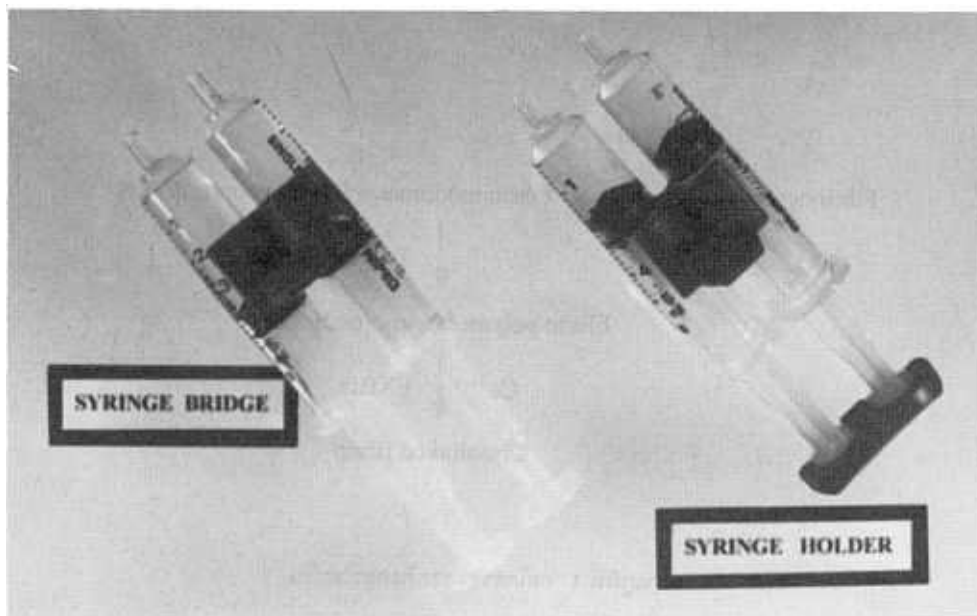
Prof. Uri Martinowitz ประเทศอิสราเอล เป็นผู้ริเริ่มการใช้ commercial fibrin glue ในการทำฟันโดยไม่ต้องให้ส่วนประกอบของเลือด^{13,14} ในประเทศไทย ทพ.มณฑล สุวรรณรักษ์ และคณะ¹⁵ ได้ริเริ่มการใช้ commercial fibrin glue เมื่อ พ.ศ. 2538 ใส่ใน socket ของฟันหลังการถอนฟัน ร่วมกับการใช้ dental splint ในผู้ป่วยโรคเลือดออกง่ายหยุดยากจำนวน 19 ราย เป็นโรคฮีโมฟีเลีย, โรควอนวิลลิแบรนด์, ภาวะพร่องแฟคเตอร์ VII, เกิดเลือดทำงานบกพร่องทางพันธุกรรม ภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากสาเหตุต่างๆ และผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพริน และ warfarin ที่ไม่สามารถหยุดยากก่อนการทำฟัน โดยทำการถอนฟัน 40 ซี่ ใช้กาวไฟบริน 0.5 ม.ล. ต่อฟัน 1 ซี่ โดยไม่ได้ให้ส่วนประกอบของเลือด ปรากฏว่ามีอาการเลือดออกเพียง 1 ราย จาก 40 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.5 ที่มีอาการเลือดออกหลังการถอนฟัน ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะ seizure disorder เกิดอาการชักหลังจากการทำฟัน 8 ชั่วโมง การชักของผู้ป่วยทำให้เกิดฟันกระแทกกระเทือนต่อตำแหน่งเหงือกที่เพิ่งถอนฟันออกไป นับว่ากาวไฟบรินช่วยลดการใช้ส่วนประกอบของเลือด และเป็นการรักษาเฉพาะที่ที่มีประโยชน์มาก

ต่อมา Prof. Uri Martinowitz ได้คิดวิธีผลิตกาวไฟบรินขึ้นใช้เอง¹⁶ และได้ถ่ายทอดเทคโนโลยีนี้มาให้กับประเทศไทย ภายใต้ความร่วมมือระหว่างรัฐบาลอิสราเอล องค์การฮีโมฟีเลีย

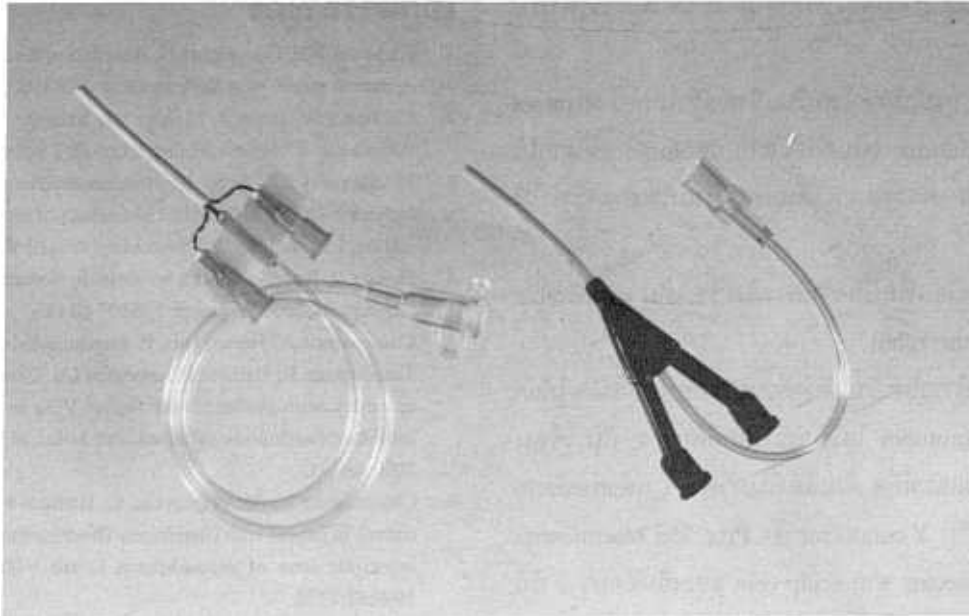
โลก และมหาวิทยาลัยมหิดล เมื่อ พ.ศ. 2539 กาวไฟบรินที่ผลิตขึ้นประกอบด้วยส่วนประกอบ 2 ชนิด ได้แก่

1) Fibrinogen เตรียมจาก frozen cryoprecipitate, fresh frozen plasma อาจเตรียมจากเลือดของผู้ป่วยเองก็ได้ ในปัจจุบันได้พัฒนามาใช้ lyophilized cryoprecipitate ที่เตรียมโดยศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย จาก quarantine plasma ได้ผ่านความร้อน 60° ซ นาน 72 ชม. สามารถทำลายเชื้อเอดส์และเชื้อตับอักเสบบีได้ในระดับหนึ่ง โดยผสม cryoprecipitate 4 ส่วนกับยา tranexamic acid 50 ม.ก./ม.ล. 1 ส่วน¹⁷ ส่วนผสมนี้นำมาเตรียมกาวไฟบรินได้ดี หยุดอาการเลือดออกเฉพาะที่ได้เป็นอย่างดีมีประสิทธิภาพ

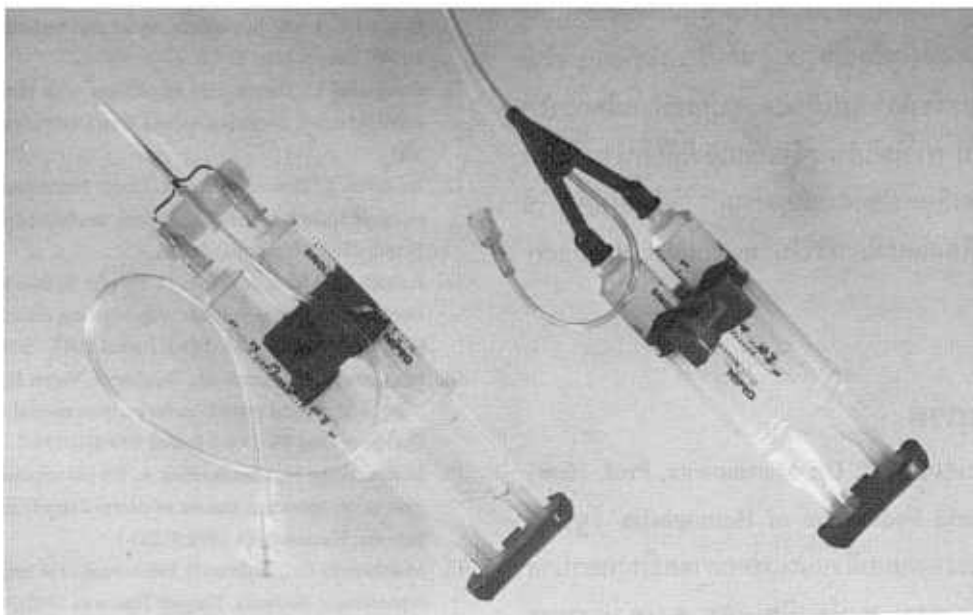
2) Thrombin เป็น human thrombin ที่ซื้อจากบริษัทต่างประเทศ ได้ผ่านขบวนการ solvent-detergent และ filtration ทำลายเชื้อโรคต่างๆ ได้ดี เนื่องจาก human thrombin มีราคาแพง ดังนั้นราคาของกาวไฟบรินที่ผลิตขึ้นเองก็ขึ้นกับจำนวน human thrombin ที่ใช้ ได้มีการศึกษาในหลอดทดลองและในผู้ป่วย พบว่า thrombin ขนาด 100 ยูนิต/ม.ล. สามารถใช้ในหัตถการที่ฟันได้ดี¹⁸ ไม่เกิดการแข็งตัวเร็วเกินไป เพราะถ้ากาวแข็งตัวเร็วเกินไป จะเกิดเป็นก้อนอุดด้านบนของช่องฟัน ในขณะที่ด้านในของช่องฟันมีเลือดออกได้



ภาพที่ 1 ขั้นตอนการประกอบอุปกรณ์ฉีดกาวไฟบริน ให้นำกระบอกฉีดยา 2 อัน เชื่อมต่อกันด้วยตัวเชื่อมและที่ยึด
Fig.1 Connecting two syringes by a syringe bridge and a syringe holder.



ภาพที่ 2 เปรียบเทียบ Y connector ชนิดสำเร็จรูป (รูปขวา) กับชนิดประดิษฐ์จาก scalp vein และเข็มฉีดยา 2 อัน (รูปซ้าย)
Fig.2 Comparison between commercial Y connector (right) and 'in-house' Y connector (left) made from two bent needles attached to a scalp vein.



ภาพที่ 3 อุปกรณ์การฉีดยาไฟบรินที่ประกอบเป็นชุด
Fig.3 Two complete sets of devices for applying fibrin glue.

นอกจากนี้มีการเติมสารหรือยาบางชนิดในกาวยาไฟริน ได้แก่

1) Calcium ช่วยให้กาวยาไฟรินแข็งตัวเร็วโดยใช้ 40 mmol/L ของ calcium chloride เป็นตัวละลาย thrombin แต่หากใช้ในการผ่าตัดสมอง ควรดการเติมแคลเซียมเพราะจะทำให้ผู้ป่วยชัก

2) Gentamicin เพื่อป้องกันการติดเชื้อ เติม gentamicin 1 ม.ก./ม.ล. ของ thrombin

ดังนั้น การใช้กาวยาไฟรินให้ส่วนผสมประกอบ 2 ชนิด ได้แก่ fibrinogen และ thrombin ใสในกระบอกฉีดยา 2 อัน เชื่อมติดกันด้วยตัวเชื่อมและที่ยึด ดังแสดงในภาพที่ 1 แล้วต่อปลายกระบอกฉีดยาเข้ากับ Y connector ซึ่ง Prof. Uri Martinowitz ได้ประดิษฐ์ Y connector จาก scalp vein และเข็มฉีดยา 2 อัน ที่นำมางอ และต่อปลายเข็มทั้ง 3 อันเข้ากับ three-lumen tube ดังแสดงในภาพที่ 2 และ 3 ตามลำดับ การฉีดกาวยาไฟรินสามารถใช้แรงฉีดจากมือ ซึ่งทันตแพทย์จะทำได้สะดวกในการทำหัตถการทางฟัน ส่วนศิษย์แพทย์นิยมต่อปลายสายยาง-พลาสติกของ scalp vein หรือ Y connector เข้ากับเครื่อง pump พิเศษ หรือ oxygen 10 ลิตร/นาที เพื่อฉีดพ่นกาวยาไฟรินเป็นละอองฝอยฉาบบนแผลผ่าตัด ปัจจุบันศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย จัดเตรียมกาวยาไฟรินและอุปกรณ์การฉีดกาวยาไฟรินเป็นชุดสำเร็จรูป กาวยาไฟรินเตรียมขึ้นเองได้ถูกนำมาใช้ในการทำฟันผู้ป่วยโรคเลือดออกง่ายหยุดยาก^{19,20} โดยไม่ต้องใช้ส่วนผสมของเลือดและมีการใช้ใน maxillofacial surgery พบว่าได้ผลดี

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณ Prof. Uri Martinowitz, Prof. Henri Horoszowski, World Federation of Hemophilia รัฐบาลอิสราเอล คณะบดีและรองคณะบดี คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ศ.นพ.บุญชอบ พงษ์พานิช และ ศ.นพ.ประพุทธศิริพันธุ์ ซึ่งให้การสนับสนุนโครงการถ่ายทอดเทคโนโลยีกาวยาไฟริน และขอขอบคุณ ศ.พญ.ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา แพทย์ พยาบาล บุคลากรทางการแพทย์ของ International Hemophilia Training Center-Bangkok ที่คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดีและศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย ที่มีส่วนร่วมสนับสนุนการศึกษาวิจัยต่างๆ เกี่ยวกับภาวะเลือดออกง่ายหยุดยาก

เอกสารอ้างอิง

- Hathaway WE, Goodnight SH. Disorders of hemostasis and thrombosis. A clinical guide. New York:McGraw-Hill 1993;307-53.
- Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW. Hemostasis and thrombosis. 2nd edition. Philadelphia: JB Lippincott, 1987:1-394.
- Montgomery RR, Scott JP. Hemostasis:Disease of the fluid phase. In:Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology of infancy and childhood. 4th edition. Philadelphia:WB Saunders, 1993;2:1605-50.
- Hedner U. NovoSeven as a universal hemostatic agent. Blood Coagul Fibrinolysis 2000;11 (suppl 1):S107-S111.
- Chuansumrit A, Isarangkura P, Angchaisuksiri P, Sri-Udomporn N, Tanpowpong K, Hathirat P, Jorgensen LN. Controlling acute bleeding episodes with recombinant factor VIIa in haemophiliacs with inhibitor:continuous infusion and bolus injection. Haemophilia 2000;6:61-5.
- Chuansumrit A, Sangkapreecha C, Hathirat P. Successful epistaxis control in patient with Glanzmann Thrombasthenia by increased bolus injection dose of recombinant factor VIIa. Thromb Haemost 1999;82:1778.
- Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, Capitanio A. 1-deamino 8D-arginine vasopressin:A new pharmacologic approach to the management of hemophilia and von Willebrand's disease. Lancet 1977;1:869-72.
- Sindet-pedersen S, Ramstom G, Bemvil S, Bloomback M. Hemostatic effect of tranexamic mouth wash in anticoagulants. N Engl J Med 1989;320:840-3.
- Maureen A, deVeber G. Pediatric thromboembolism and stroke protocols. Hamilton:B.C. Decker Inc. 1997;17-8.
- Evans BE. Local hemostatic agent and technics. Scand J Haematol 1984;33(suppl 40):417-22.
- Gongsakdi C. Dental care in patients with bleeding tendency using celluloid splint. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1979;10:298-300.
- Im-erbin T, Suwannuraks M. Local hemostatic technique using a celluloid splint in bleeding disorders. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1993;24(suppl 1):167-8.
- Rakocz M, Mazar A, Varon D, Spierer S, Blinder D, Martinowitz U. Dental extraction in patients with bleeding disorders. The use of fibrin glue. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993;75:280-2.
- Martinowitz U, Mazor AL, Taicher S, Varon D, Gitel SN, Ramot B, Rakocz M. Dental extraction for patients on oral anticoagulant therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990;70:274-7.
- Suwannuraks M, Chuansumrit A, Sri-Udomporn N. The use of fibrin glue as an operative sealant in dental extraction in bleeding disorder patients. Haemophilia 1999;5:280-7.
- Martinowitz U, Schulman S. Fibrin sealant in surgery of patients with a hemorrhagic diathesis. Thromb Haemost 1995;74:486-92.
- Chuansumrit A, Isarangkura P, Pakakasama, Wangruangsathit S, Tardong P, Hathirat P. The stability of fibrin glue. Thai J Hematol Transf Med 1997;7:231-4.
- Chuansumrit A, Martinowitz U, Wangruangsathit S, Kositchaiwat C, Suwannuraks M, Attanawanich S, et al. Stability of fibrin glue in body fluids. Rama Med J 2000;23:1-7.
- Suwannuraks M, Sri-Udomporn N, Isarangkura P, Chuansumrit A, Chaichareon P. The use of locally prepared fibrin glue in dental extractions of patients with bleeding disorders. Haemophilia 1998;4:302.
- Suwannuraks M, Santidamrongkul S, Chaichareon P. Fibrin glue combined with demineralized freeze-dried bone in preservation of alveolar ridge architecture after tooth extraction. Haemophilia 2000;6:410-1.

Managing bleeding disorders during dental procedures

Ampaiwan Chuansumrit, MD.

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok

Abstract

Dental procedures in patients with bleeding disorder can be successfully performed with the cooperation of dentists and physicians. Hemostatic disorders, involving endothelium, platelet and coagulation factors, induce different manifestations of bleeding episodes. History taking, physical examination and appropriate laboratory testings are essential for identifying the cause of bleeding disorders. Then, specific treatment or replacement therapy can be provided for maintaining the hemostasis during dental procedures. Importantly, the application of dental splints and fibrin glue is a helpful measure in ascertaining the local hemostasis. As a consequence, the replacement therapy can be minimized or omitted. Another considerable aspect is the cost of the commercial imported fibrin glue, which is rather expensive, compared to the 'in-house' preparation of lyophilized cryoprecipitate and 100 unit/ml of human thrombin.

In conclusion, the local measure of dental splints and fibrin glue will provide effective hemostasis during dental procedures in patients with bleeding disorders, as the replacement therapy is minimized or omitted.

(CU Dent J 2001;24:79-87)

Key words: bleeding disorder; dental procedure; local measurement.
