



## โรควอนวิลลีแบรนต์ กับปัญหาทางทันตกรรม

พูนสุข ปรีชาพานิช ท.บ., ส.ม.

งานทันตกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

### บทคัดย่อ

โรควอนวิลลีแบรนต์ (von Willebrand's Disease) เป็นโรคเลือดออกผิดปกติที่เป็นมาแต่กำเนิด ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบออโตโซมอล โดมิแนนท์ (autosomal dominant) เกิดในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของวอนวิลลีแบรนต์แฟคเตอร์ และไปทำให้มีความผิดปกติของแฟคเตอร์ 8 แอนติฮีโมฟิลิค กลอบบูลิน (antihemophilic globulin) และมีความผิดปกติในหน้าที่ของเกร็ดเลือด ในโรคนี้อาจมีจำนวนเกร็ดเลือดและการแข็งตัวของลิ่มเลือดปกติ แต่ระยะเวลาเลือดออกจะยาวนานกว่าปกติ ดังนั้นการทำฟันจะต้องทำด้วยความระมัดระวัง โดยเฉพาะการถอนฟันหรือขูดหินปูน จำเป็นจะต้องทำการรักษาร่วมกับแพทย์ทางโลหิตวิทยา แก้ไขปัญหาทางการแพทย์ ก่อนการให้การรักษาทันตกรรมเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออกผิดปกติ ในบทความนี้ได้รายงานผู้ป่วย 2 รายที่เป็นโรควอนวิลลีแบรนต์ร่วมกับการรักษาทันตกรรม

(ว ก็นต จุฬฯ 2546; 26:85-93)

**คำสำคัญ :** โรคเลือด โรควอนวิลลีแบรนต์ การรักษาทันตกรรม

### บทนำ

โรควอนวิลลีแบรนต์ (von Willebrand's disease) เป็นโรคเลือดออกผิดปกติทางพันธุกรรม ซึ่งรายงานเป็นครั้งแรกโดยแพทย์ชาวเยอรมัน ชื่อ Erik von Willebrand ในปี ค.ศ. 1926<sup>1</sup> ซึ่งเป็นโรคที่พบบ่อยรองจากฮีโมฟีเลียเอ (hemophilia A) โดยรายงานเกี่ยวกับเด็กผู้หญิงที่มีเลือดออกจากรูจมูกเยื่อเมือก (mucous membrane) มีระยะเวลาเลือดออก (bleeding time) ยาวนานกว่าปกติ จำนวนเกร็ดเลือด (platelet) ปกติ การแข็งตัวของเลือดดำ (venous clotting time VCT) ปกติ มีลิ่มเลือดหดตัว (clot retraction) ปกติ และพบความผิดปกตินี้ในญาติพี่น้องด้วย<sup>2</sup> โรคนี้อาจมีความผิดปกติของวอนวิลลีแบรนต์แฟคเตอร์ (von Willebrand factor), Factor VIII related

ristocetin cofactor (F VIII R : WF) ร่วมกับการมี Factor VIII related antigen (F VIII R : Ag) และ Factor VIII Clotting activity (F VIII : C) ต่ำกว่าปกติด้วย<sup>3</sup>

วอนวิลลีแบรนต์แฟคเตอร์เป็นโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญในการห้ามเลือดสองประการ<sup>4,5</sup>

1. ช่วยการเกาะติดของเกร็ดเลือดต่อเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ในบริเวณที่มีการฉีกขาดของหลอดเลือด โดยวอนวิลลีแบรนต์แฟคเตอร์ทำหน้าที่เหมือนสะพานเชื่อมเกร็ดเลือดกับเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน

2. วอนวิลลีแบรนต์แฟคเตอร์ในเลือด จะจับกับแฟคเตอร์ 8 เพื่อปกป้องไม่ให้แฟคเตอร์ 8 ถูกทำลายเร็วเกินไป

## ชนิดของโรควอนวิลลีแบรินด์

โรคนี้แบ่งตามลักษณะความผิดปกติทางอนุพันธุศาสตร์ได้ 3 ชนิด<sup>6,7</sup> ได้แก่

**Type 1 (Quantitative defects)** มีลักษณะถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็น autosomal dominant โดยความผิดปกติของยีนที่พบเป็นสาเหตุมักเป็นการแห้วหายไของยีน (gene deletions) หรือ nonsense mutation และ framshift mutation ทำให้การสร้างวอนวิลลีแบรินด์แฟคเตอร์ลดลง แต่คุณภาพของวอนวิลลีแบรินด์แฟคเตอร์ปกติ

**Type 2 (Qualitative defects)** มีลักษณะถ่ายทอดทางพันธุกรรมเช่นเดียวกับ Type 1 แต่ความผิดปกติของยีน มักมีการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์ในบางตำแหน่ง (point mutation) ทำให้ร่างกายสร้างวอนวิลลีแบรินด์แฟคเตอร์ที่มีคุณภาพผิดไปจากเดิม (mutant von Willebrand factors) ซึ่งทำให้เกิดอาการทางคลินิก และการตรวจทางห้องปฏิบัติการแตกต่างกันไป ซึ่งแบ่งได้เป็น 4 กลุ่มย่อย คือ กลุ่ม 2A, 2B, 2M, และ 2N

กลุ่ม 2A วอนวิลลีแบรินด์แฟคเตอร์ ถูกย่อยสลายง่ายขึ้นเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนในตำแหน่งของ proteolysis หรือเกิดความผิดปกติในขบวนการ polymerization มีผลทำให้ขาดวอนวิลลีแบรินด์แฟคเตอร์ multimer ทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ

กลุ่ม 2B เกิดวอนวิลลีแบรินด์แฟคเตอร์ จับกับเกร็ดเลือดได้มากขึ้น (spontaneous binding) เนื่องจากมีความผิดปกติของกรดอะมิโนในตำแหน่ง binding site กับเกร็ดเลือด ทำให้จำนวนเกร็ดเลือดต่ำลง และมีเลือดออกผิดปกติ

กลุ่ม 2M มีความผิดปกติของกรดอะมิโนในตำแหน่ง binding site กับเกร็ดเลือดเช่นเดียวกับกลุ่ม 2B แต่ทำให้วอนวิลลีแบรินด์แฟคเตอร์จับกับเกร็ดเลือดไม่ได้ จึงทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ

กลุ่ม 2N มีความผิดปกติของกรดอะมิโนในตำแหน่ง D-domain ของวอนวิลลีแบรินด์แฟคเตอร์ซึ่งเป็น binding site ของแฟคเตอร์ 8 ทำให้แฟคเตอร์ 8 ในเลือดถูกทำลายเร็วกว่าปกติ จึงทำให้ระดับแฟคเตอร์ 8 ต่ำมาก (ต่ำกว่าร้อยละ 10) คล้ายโรคฮีโมฟีเลีย<sup>8</sup>

**Type 3** ในกลุ่มนี้จะมีอาการเลือดออกผิดปกติรุนแรง ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการสร้าง วอนวิลลีแบรินด์

แฟคเตอร์ทั้งสองข้างของโครโมโซมซึ่งอาจเป็นความผิดปกติของอนุพันธุศาสตร์ชนิดเดียวกัน (homozygous) หรือชนิดต่างกัน (compound heterozygous) โดยลักษณะอาจเป็นการขาดหายไของยีน (large gene deletion) หรือ non-sense และ framshift mutation ทำให้ร่างกายไม่สามารถสร้างแฟคเตอร์ 8 หรือสร้างได้น้อยมาก ทำให้เกิดอาการเลือดออกผิดปกติรุนแรง คล้ายโรคฮีโมฟีเลีย เช่น เลือดออกในข้อและกล้ามเนื้อ เป็นต้น

## ลักษณะทางคลินิก<sup>9</sup>

พบได้ทั้งชายและหญิง เด็กและผู้ใหญ่ ในเด็กส่วนใหญ่จะมีอาการจำเขียวตามตัว แขนขาเป็น ๆ หาย ๆ และมีเลือดกำเดาออก อาการเลือดออกผิดปกติมีได้หลายแบบแตกต่างกันไปในแต่ละครอบครัว ในบางรายความรุนแรงของการมีเลือดออกผิดปกติของคนในครอบครัวเดียวกันอาจมีความแตกต่างกัน บางคนเป็นมากบางคนเป็นน้อย แม้แต่ในคนเดียวกันบางช่วงเวลาอาจมีเลือดออกมาก บางช่วงอาจออกน้อยไม่แน่นอน อาการเลือดออกผิดปกติส่วนใหญ่จะพบตั้งแต่ในเด็ก และมีข้อสังเกตว่า เมื่อเด็กโตขึ้นเป็นผู้ใหญ่ อาการเลือดออกผิดปกติ นั้น จะค่อย ๆ น้อยลงไปด้วย ส่วนใหญ่ของเด็กที่เป็นโรคนี้จะเป็นชนิดที่มีความผิดปกติทางอนุพันธุศาสตร์ต่างกัน ซึ่งอาการจะไม่รุนแรงมากนัก แต่ในเด็กที่มีความผิดปกติทางอนุพันธุศาสตร์ชนิดเดียวกัน (homozygous) จะมีอาการรุนแรงคล้าย ๆ เด็กที่เป็นฮีโมฟีเลียได้

สรุปสาเหตุที่ทำให้มีเลือดออกผิดปกติเกิดจาก

1. ความผิดปกติของแอนติฮีโมฟีลิก กลอบบูลินต่ำกว่าปกติ
2. ผ่นังเส้นเลือดฝอยผิดปกติ
3. มีความผิดปกติในหน้าที่ของเกร็ดเลือด

## ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. เม็ดเลือดทุกชนิดอยู่ในเกณฑ์ปกติ เกร็ดเลือดมีจำนวนและรูปร่างปกติ
2. ระยะเวลาเลือดออก ยาวนานกว่าปกติ<sup>8</sup>
3. การกลายเป็นลิ่มเลือด (blood clot coagulation)

VCT	มีค่าปกติหรือผิดปกติในบางราย
PTT	ยาวนานกว่าปกติ
PT	มีค่าปกติ
TT	ค่าปกติ

4. หน้าที่ของเกร็ดเลือด (platelet function)

การยึดติดของเกร็ดเลือดมีค่าผิดปกติ

การรวมตัวของเกร็ดเลือดต่อ ADP, Thrombin 66 -

2 Collagen อยู่ในเกณฑ์ปกติ

การรวมตัวของเกร็ดเลือด ต่อ ristocetin มีความ

ผิดปกติ (abnormal platelet aggregation to ristocetin)

5. ระดับแฟกเตอร์ต่าง ๆ

Factor VIII C Clotting activity (F VIII : C)

ต่ำกว่าปกติ

Factor VIII Related antigen (F VIII : Ag)

ต่ำกว่าปกติ

Factor VIII Related ristocetin cofactor ( F VIII :

WF) ต่ำกว่าปกติ

**การวินิจฉัยแยกโรค (Differential diagnosis)**

ต้องวินิจฉัยแยกโรคจากโรคต่อไปนี้<sup>3</sup>

1. Battered child syndrome เด็กในกลุ่มนี้มักเป็นเด็กเล็ก มีจ้ำเลือดตามตัวหลายแห่งสาเหตุเกิดจากการถูกทำร้ายหรือทำโทษ บางรายอาจถึงชีวิต การตรวจทางห้องปฏิบัติการจะไม่พบความผิดปกติ การซักประวัติและสังเกตความสัมพันธ์ของพ่อแม่หรือผู้ปกครองเด็กจะช่วยการวินิจฉัยได้

2. Factitious purpura มักพบในเด็กโตโดยมีจ้ำเลือดตามตัว แขนขาหลายแห่ง ร่องรอยของจ้ำเลือดอาจเกิดจากการกัด การดูด การขีดข่วน เป็นต้น ซึ่งรอยเหล่านี้เกิดจากการทำร้ายตนเอง พบในเด็กไทยน้อย

3. Acquired platelet dysfunction with eosinophilia (APDE) พบได้ทั้งเด็กหญิงและเด็กชาย อายุประมาณ 4-8 ปี มีจ้ำเลือดตามตัวและแขนขา เป็น ๆ หาย ๆ จ้ำเลือดที่เกิดขึ้นมักอยู่ในชั้นตื้น ๆ ไม่ค่อยพบจุดเลือดออก มีเลือดกำเดาออกคล้ายเด็กที่เป็นโรควอนวิลลีแบรนต์

4. โรคฮีโมโอฟิลีเซีย พบส่วนใหญ่ในผู้ชาย ในผู้หญิงพบน้อยมาก ซึ่งต่างจาก โรควอนวิลลีแบรนต์ ที่พบได้ทั้งในผู้หญิงและผู้ชาย และการมีเลือดออกมากน้อยขึ้นอยู่กับระดับของ FVIII:C ในพลาสมา ส่วนในผู้ป่วยฮีโมโอฟิลีเซียจะมีอาการเลือดออกในข้อ มีจ้ำเลือดตามตัวและแขนขา จ้ำเลือดจะอยู่ลึก บางรายมีเลือดกำเดาออกแต่พบได้น้อย ไม่ค่อยพบความแตกต่างกันมากสำหรับคนที่อยู่ในครอบครัวเดียวกัน นอกจากนั้น

ในผู้ป่วยฮีโมโอฟิลีเซียมีความผิดปกติแบบ X-linked recessive และสามารถแยกได้จากผลการตรวจทางด้านห้องปฏิบัติการ

5. Acquired von Willebrand's disease เป็นกลุ่มอาการที่มีลักษณะคล้าย ๆ กับโรควอนวิลลีแบรนต์ แต่เกิดขึ้นภายหลังไม่ได้เป็นมาแต่กำเนิด และครอบครัวไม่มีประวัติเป็นโรคนี้มาก่อน อาการที่เกิดมักจะเกิดร่วมกับโรคอื่น ๆ เช่น SLE (Systemic lupus erythematosus), lymphoma, angiodysplasia เป็นโรคที่ทำให้การเกาะติดของเกร็ดเลือดกับหลอดเลือดผิดปกติ คนที่เป็นโรคนี้จะพบว่าระดับ F VIII : C และ F VIII R : Ag ต่ำกว่าปกติ บางรายอาจตรวจพบว่ามี IgG antibody ต่อ F VIII R : WF หรือมีความผิดปกติในโครงสร้างของ F VIII R : Ag คนที่เป็นโรคนี้จะสนองต่อการให้ Cryoprecipitate เพียงชั่วคราว แล้วจะกลับผิดปกติเหมือนเดิม อาการที่เกิดจะมีความรุนแรงไม่มาก มีอาการคล้ายกับผู้ป่วยโรควอนวิลลีแบรนต์แบบที่ 1 และ 2

**การวินิจฉัยโรค (Diagnosis)**

โดยอาศัยประวัติการมีเลือดออกผิดปกติในครอบครัวแบบ autosomal dominant ซึ่งพบได้ทั้งเด็กชายและหญิง จะเป็นจ้ำเขียวตามตัว แขน ขา เป็น ๆ หาย ๆ และมีเลือดกำเดาออกและตรวจทางห้องปฏิบัติการ รูปร่างและจำนวนของเกร็ดเลือดจะพบว่าปกติ แต่ระยะเวลาเลือดออก (Bleeding time) ยาวนานกว่าปกติ มี PTT ยาวนานกว่าปกติ ก็สามารถวินิจฉัยได้ว่าเป็นโรควอนวิลลีแบรนต์ แต่ว่าจะตรวจให้สมบูรณ์ยิ่งขึ้นก็ควรตรวจดูการยึดติดของเกร็ดเลือด และการรวมตัวของเกร็ดเลือดต่อ Ristocetin จะพบว่ามีความผิดปกติทั้งสองอย่าง นอกจากนั้นในคนที่เป็โรควอนวิลลีแบรนต์ จะพบว่า

1. รูปร่างของเกร็ดเลือด ปกติ
2. จำนวนฮีโอฟิลินในเลือด ปกติ
3. PTT ยาวนานกว่าปกติ (ปกติประมาณ 35 - 50 วินาที)
4. การรวมตัวของเกร็ดเลือดต่อสารต่าง ๆ (platelet aggregation)<sup>6</sup>

ADP	ปกติ
Thrombin	ปกติ
Collagen	ปกติ
Ristocetin	ผิดปกติ

## การรักษาทางการแพทย์<sup>9,10</sup>

การรักษาขึ้นกับชนิดของโรควอนวิลลีแบรินด์ และอาการเลือดออกผิดปกติเป็นหลักปัญหาที่สำคัญ คือชนิดของโรค ที่มีปัญหาเลือดออกผิดปกติรุนแรงมีน้อยกว่าฮีโมฟีเลียมาก แนวทางการรักษาที่ได้มาตรฐาน คือ การรักษาจนกระทั่งปัญหาเลือดออกเป็นปกติ

การให้สารสังเคราะห์ที่เป็นอนุพันธ์ของ 'antidiuretic hormone' ซึ่งนำมาใช้ครั้งแรกในโรคฮีโมฟีเลียและโรควอนวิลลีแบรินด์ ในปี ค.ศ. 1977 มีฤทธิ์ที่ไม่ทำให้เกิดเส้นเลือดหดตัว ไม่เพิ่มความดันโลหิต กลไก คือการไปกระตุ้นการหลั่ง F VIII และวอนวิลลีแบรินด์ แพคเตอร์จาก endothelium ทำให้มีวอนวิลลีแบรินด์แพคเตอร์สูงขึ้น สารสังเคราะห์ตัวนี้คือ Desmopressin (1 - deamino - 8 - D - arginine Vaso-pressin หรือ DDAVP)

การใช้ยาตัวนี้ได้ผลดีในโรควอนวิลลีแบรินด์ Type 1, Type 2A และ Type 2N ใน Type 3 ใช้ไม่ได้ผล Type 2B, 2N ห้ามใช้ เพราะวอนวิลลีแบรินด์แพคเตอร์ที่ผิดปกติจะจับเกร็ดเลือดทำให้เกร็ดเลือดต่ำลง

## ขนาดยา DDAVP ที่ใช้

**ยาฉีด** ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ขนาด 0.3 ไมโครกรัม ต่อกิโลกรัม (1 หลอด = 4 ไมโครกรัม) นาน 15- 20 นาที ทำให้วอนวิลลีแบรินด์ แพคเตอร์และระดับ F VIII : C สูงขึ้นกว่าระดับเดิม 3-5 เท่า และคงอยู่นาน 5-8 ชั่วโมง สำหรับแพคเตอร์ VIII และ 8-10 ชั่วโมง สำหรับวอนวิลลีแบรินด์ แพคเตอร์

**ยาพ่นจมูก** 300 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม ซึ่งมีขนาดสูงกว่าที่ใช้ในโรคเบาจิต แต่ยาที่อยู่ในรูปนี้ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

### ข้อควรระวังในการใช้ยา

1. ยาอาจทำให้เกิดภาวะน้ำคั่ง (Water intoxication) ควรตรวจระดับโซเดียมในเลือดเป็นระยะ ๆ
2. ผู้ป่วยใหม่ที่ต้องการให้ DDAVP ควรตรวจระดับ F VIII และ วอนวิลลีแบรินด์แพคเตอร์หลังให้ยาว่าได้ผลหรือไม่ เพราะบางรายก็ใช้ไม่ได้ผล
3. การให้ DDAVP ซ้ำ ๆ ในระยะเวลาอันสั้น จะทำให้ F VIII และ วอนวิลลีแบรินด์ แพคเตอร์เพิ่มขึ้นไม่มากเท่าที่ควร (Tachyphylaxis) เพราะต้องรอเวลาให้ endothelium สร้างและเก็บสะสม F VIII และ วอนวิลลีแบรินด์ แพคเตอร์ขึ้นใหม่
4. ผู้ป่วยอาจมีอาการใจสั่นหน้าแดงขณะให้ยาได้

ตารางเพิ่มระดับ F VIII ตามลักษณะงานที่ทำ<sup>12</sup> คือ

ลักษณะงาน	ขนาด F VIII : C ที่ใช้ ยูนิต/กิโลกรัม	จำนวนครั้งที่ให้	เป้าหมาย
เลือดออกเอง (spontaneous bleeding)	20-30	1 ครั้ง	รักษาระดับ F VIII : C มากกว่า 30 ยูนิต/เดซิลิตร
การถอนฟันขูดหินปูน	20-30	1 ครั้ง	รักษาระดับ F VIII :C มากกว่า 30 ยูนิต/เดซิลิตร นานอย่างน้อย 12 ชั่วโมง
การผ่าตัดเล็ก	30-50	จำนวนครั้ง หรือวันเว้นวัน	รักษาระดับ F VIII : C มากกว่า 30 ยูนิต/เดซิลิตร จนกว่าแผลจะหาย
การผ่าตัดใหญ่	40-60	วันละครั้ง	รักษาระดับ F VIII : C มากกว่า 50 ยูนิต/เดซิลิตร จนกว่าแผลจะหาย

**การให้ วอนวิลลีแบรนต์ แพคเตอร์ทดแทน<sup>11</sup>**

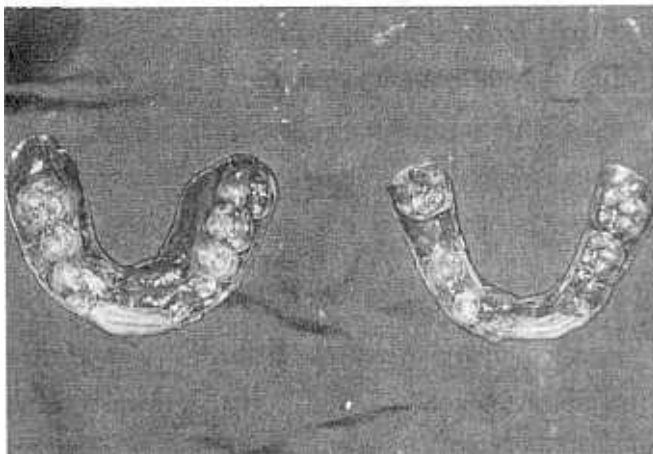
ผู้ป่วย Type 2B Type 3 และ Type 1 ที่ต้องการรักษาเป็นเวลานานการให้ DDAVP ไม่ได้ผล จำเป็นต้องให้วอนวิลลีแบรนต์แพคเตอร์ทดแทน เลือดที่ให้คือ Cryoprecipitate หรือ F VIII Concentrate หลังให้ Cryoprecipitate 10 ยูนิต/กิโลกรัม ทุก 12-24 ชั่วโมง ติดต่อกันนาน 48 - 72 ชั่วโมง และติดตามดูระดับ F VIII : C หลังการให้เลือดพบว่าได้ผลดี

**การรักษาอื่น ๆ**

ใช้ยาต้านการสลายลิ่มเลือด (antifibrinolytic agents) ที่ใช้ คือ Tranexamic acid ใช้ในขนาด 25 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม/ ครั้ง แบ่งให้ 2 - 3 ครั้งต่อวัน ในรูปแบบยาเม็ดละ 250 มิลลิกรัม ส่วนยาฉีด หลอดละ 250 มิลลิกรัม/ 5 มิลลิลิตร

**การรักษาทางทันตกรรม**

การถอนฟันและขูดหินปูน จำเป็นจะต้องปรึกษาร่วมกับแพทย์ทางโลหิตวิทยาคุมผลเลือดและให้แพทย์เตรียมแพคเตอร์



รูปที่ 1 เฝือกพลาสติกสำหรับใส่ป้องกันเลือดออกหลังการถอนฟันหรือขูดหินปูน

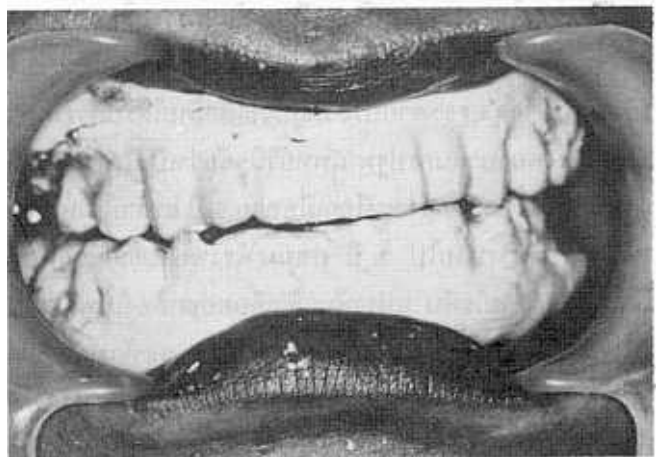
Fig. 1 Plastic splint for bleeding prevention after extraction or scaling

**สิ่งที่ควรระมัดระวังในการรักษา**

**การฉีดยา**

ใช้วิธีอินฟิลเตรชัน (infiltration) ฉีดรอบๆ ฟัน (peridental) หรือฉีดเข้าเนื้อเยื่อประสาทฟัน (pulp) ถ้าจะฉีดโดยวิธีเข้าประสาท (block) ควรมีระดับปัจจัยเลือดขาดแคลน (factor coverage) ประมาณ 30 - 60%

ที่ขาดทดแทนเพื่อเตรียมผู้ป่วยให้พร้อมก่อนให้การรักษาทางทันตกรรม ส่วนการอุดฟันไม่จำเป็นต้องให้เลือดทดแทนก่อน เพียงแต่ต้องทำด้วยความระมัดระวัง มิให้เกิดการกระทบกระแทกต่อเหงือกและเนื้อเยื่อในช่องปากซึ่งจะทำให้เกิดการฟกช้ำของเนื้อเยื่อซึ่งจะทำให้มีเลือดออกได้ การรักษาทางทันตกรรมรวมทั้งการถ่ายภาพรังสี ต้องทำด้วยความระมัดระวังจำเป็นต้องป้องกันมิให้เกิดเลือดคั่ง (hematoma) ควรมีการป้องกันโดยการให้คำแนะนำเกี่ยวกับสุขภาพในช่องปากและฟันแปรงฟันที่ถูกต้อง การปิดอุดหลุมช่องฟัน (pit fissure sealant) และฟลูออไรด์เพื่อป้องกันฟันผูด้านบดเคี้ยว นอกจากนี้การถอนฟันและขูดหินปูน จำเป็นจะต้องใช้เฝือก (splint) ขนาดแผลภายหลังทำศัลยกรรม เพื่อเป็นแรงกดทับในการห้ามเลือด เฝือกที่ใช้ (รูปที่1) ทำด้วยพลาสติก ใช้ร่วมกับ Coe pack เพื่อยึดติดกับฟันและเหงือก (รูปที่2) แต่ต้องไม่ทำอันตรายแก่ฟันและเหงือกและไม่ขัดขวางต่อการบดเคี้ยว



รูปที่ 2 เฝือกพลาสติกขณะใส่อยู่ปากยึดอยู่ด้วย coe pack

Fig. 2 Plastic splint in position fixed with coe pack.

**การห้ามเลือดเฉพาะที่**

ใส่เฝือกพลาสติก ยึดด้วยยาปิดแผลปริทันต์ (periodontal pack) หรือ electrocautery หรือยาห้ามเลือด (hemostatic agent)

**การป้องกันการติดเชื้อ**

ควรใช้ยาปฏิชีวนะ (antibiotics) เป็นเวลา 1 สัปดาห์ และแนะนำให้ผู้ป่วยทำความสะอาด โดยใช้แปรงสีฟันที่มี

ขนแปรงนิ่ม หรือใช้ผ้าก๊อชชุบน้ำเช็ดทำความสะอาด ให้ผู้ป่วย ใช้ยาบ้วนปาก คลอเฮกซิดีน(chlohexidine) 1-2 สัปดาห์ หรือ จนกว่าแผลจะหาย

**ข้อควรระวัง** จำเป็นต้องหยุดยา Aspirin, NSAIDS (non-steroid antiinflammatory drugs) ก่อนและระหว่างการรักษา ทางทันตกรรม

**การติดตามผลการรักษา**

วันรุ่งขึ้นนัดผู้ป่วยมาดู เรื่องปัญหาเลือดออก ถ้าหากว่ายังมีเลือดออก ให้ปรึกษาแพทย์ทางโลหิตวิทยา เพื่อให้ แพ็คเตอร์ที่ขาดทดแทนต่อ แต่ส่วนมากวันรุ่งขึ้นมักจะไม่ มีปัญหาเรื่องเลือดออก หลังจากนั้น 5-7 วัน นัดผู้ป่วยมาเอา เฝือกออก ถ้าในรายที่มีเลือดออกจากบริเวณที่ถอนฟัน ให้ใช้ ผ้าก๊อชชุบน้ำแอดรีนารีนกัดไว้ 1-2 ชั่วโมง และ ให้ยาห้ามเลือด ทานต่อไปอีก 2-3 สัปดาห์ หลังจากนั้นนัดมาดู 1 เดือนซึ่ง ส่วนใหญ่พบว่าแผลหายเรียบร้อยดี

**รายงานผู้ป่วยรายที่ 1**

ด.ญ. ไทย อายุ 8 ปี มาที่งานทันตกรรม โรงพยาบาล ศิริราช ผู้ป่วยมาจากจังหวัดกาญจนบุรี มีเลือดออกจากเหงือก บริเวณ ซี่ #74,75 จากประวัติผู้ป่วยเด็กเคยได้รับการรักษา มาจากโรงพยาบาลนครปฐม แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นโรควอนวิลลี แบนด์ มีเลือดออกจากเหงือกเมื่ออายุ 5 ปี แพทย์ได้ให้เลือด หลังจากอาการหายไป 2 ปี ก่อนมาโรงพยาบาล 2 เดือน มีเลือดออกตามไรฟัน แปรงฟันแล้วเลือดออกต้องให้พลาสมา ที่โรงพยาบาลนครปฐม มาแล้ว 5 ครั้ง สุดท้ายก่อนมา โรงพยาบาลศิริราช ต้องให้เลือดอีก ญาติได้ซื้อยา DDAVP สำหรับฟันจุมูก ใช้ฟันทุก 8 ชั่วโมง แต่อาการไม่ทุเลา ยังมี เลือดออกตามไรฟันอีก จึงมาที่งานทันตกรรม โรงพยาบาลศิริราช เมื่อตรวจในช่องปากแล้วจำเป็นต้องถอนฟัน ส่งปรึกษา กุมารแพทย์ทางโลหิตวิทยาเพื่อรับผู้เป็นผู้ป่วยใน เพื่อจะให้ แพ็คเตอร์ทดแทนก่อนถอนฟัน

**ผลการตรวจสภาพร่างกายทั่วไป**

เด็กไม่ซีด ไม่บวม ไม่มีจ้ำเลือดออกตามตัว ต่อมทอนซิลเหลือง ไม่โต

วัด BP ได้ 107/79 mmHg

เจาะเลือดหา Coagulogram

CBC. ได้ Hb 5.9 Hct 20.9 WBC 14,600

N 80 L16 M4 plt 297,000 PT 14.1

PTT 47.7 WBL 0.1 RBL 0.1

**การรักษา**

วันที่ 1 แพทย์ให้ Cryoprecipitate 5 Unit

PRC 180 ml

Transamin (250 mg) มีอละ 1 เม็ด วันละ 4 ครั้ง

Vit. C (100 mg) มีอละ 1 เม็ด 3 เวลา

FeSO<sub>4</sub> มีอละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง

วันที่ 2 หลังให้แพ็คเตอร์ทดแทน เลือดหยุดไหล ให้ Cryoprecipitate 4 Unit, ยาห้ามเลือด, Vit.C, FeSO<sub>4</sub> ยาปฏิชีวนะ ให้เหมือนวันแรก

วันที่ 3 ให้ Cryoprecipitate 4 Unit ชูดหินปูน ถอนฟัน #74,75 และใส่เฝือกยึดด้วย coe pack ปิดทับให้ผู้ป่วยไป ตรวจดูจนไม่มีเลือดออก แนะนำผู้ป่วยให้แปรงฟันและ ทำความสะอาดในช่องปากด้วยแปรงขนอ่อน

วันที่ 4 ดูแผลที่ปิดด้วยเฝือก ไม่มีเลือดออก ไม่ต้อง ให้เลือดแล้ว แต่ให้ยาปฏิชีวนะต่อ จนครบ 7 วัน

หลังถอนฟัน 5 วัน มาเอาเฝือกออก แผลยังหายไม่สนิท แต่ไม่มีเลือดออก ใส่เฝือกปิดทับเฉพาะบริเวณที่ถอนฟันต่ออีก 1 สัปดาห์ ให้แปรงฟันด้วยแปรงนิ่ม ๆ และถูกวิธี นัดมาดูแผล เมื่อครบ 1 เดือน แผลหายดีไม่มีปัญหาเรื่องเลือดออก แนะนำ การทำความสะอาดภายในช่องปากเพื่อป้องโรคเหงือกอักเสบ

**ผู้ป่วยรายที่ 2**

ผู้ป่วยหญิงไทย คู่ อายุ 34 ปี แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นโรค วอนวิลลีแบนด์ ถูกส่งมาที่งานทันตกรรม โรงพยาบาลศิริราช เนื่องจากมีอาการปวดฟันบนขวา

**ประวัติทางการแพทย์**

มีประวัติเลือดออกผิดปกติมาตั้งแต่เป็นเด็ก เคยมีตบด ถอนฟันและชูดหินปูนเลือดออกนานมากผิดปกติและหยุดยาก มีจ้ำเลือด มีจ้ำเขียวข้างง่ายเมื่อถูกกระทบเบา ๆ แต่ไม่มี ประวัติเลือดออกบริเวณอื่น ๆ นอกจากมีประวัติเลือดออกตาม ขอบเหงือกมาตั้งแต่เป็นเด็ก เวลาแปรงฟันถ้าแปรงแรง ๆ เลือด จะไม่หยุดต้องกัดผ้าก๊อชประมาณครึ่งชั่วโมงเลือดจึงหยุด และ เมื่ออายุ 8-9 ขวบ ถอนฟันเลือดออกไม่หยุดต้องกลับไปหา หมอในวันรุ่งขึ้นเพื่อรักษาให้เลือดหยุด มีประวัติเลือดออกง่าย ในครอบครัว แม่ พี่ชายแม่ 2 คน ตา มีประวัติเลือดออกง่าย

ยาซึ่งเป็นญาติกับตา และน้องชายพ่อมีประวัติเลือดออกง่าย แต่พ่อ น้องชายและพี่ชาย ไม่มีประวัติเลือดออกง่าย

**การตรวจสภาพในช่องปาก**

พบว่าฟันซี่ 14 มีฟันผุทะลุโพรงประสาทฟัน จากภาพถ่ายรังสีพบว่า มีเงาดำที่ปลายราก ผู้ป่วยมีอาการปวดหลายครั้งแล้ว เป็น ๆ หาย ๆ ไม่กล้าถอนฟัน เพราะเคยมีประวัติเลือดหยุดยากหลังการขูดหินปูน และถอนฟัน ในปากบริเวณอื่นมีฟันผุหลายซี่ มีหินปูนโดยทั่วไปและมีมากที่บริเวณฟันหน้าล่างด้านลิ้น มีเหงือกอักเสบและบวมบางตำแหน่ง บริเวณกระพุ้งแก้มและลิ้นไม่มีแผลหรือรอยจำเลือด

พิมพ์ปากทั้งฟันบนและล่างเพื่อเตรียมทำฝือกพลาสติกใส่หลังถอนฟันและขูดหินปูน

ส่งปรึกษาแพทย์ทางโลหิตวิทยา เพื่อเตรียมให้วอนวิลลีแบรินด์แฟคเตอร์ทดแทน ก่อนขูดหินปูนและถอนฟัน

**การรักษาทางแพทย์**

แพทย์ส่งตรวจเพิ่มเติมดังนี้

1. CBC
2. Coagulogram, F VIII Level
3. Platelet function test
4. VWF antigen
5. VWE clotting activity

ผลตรวจดังนี้คือ

platelet count	339,000
PT	122 วินาที (ปกติ 10-15 วินาที)
PTT	49.8 วินาที (ปกติ 33-42 วินาที)
Bleeding time	มากกว่า 20 นาที (ปกติ 0-6 นาที)

แพทย์ให้การรักษาดังนี้

1. ให้ยา DDAVP (0.3 mg/kg/dose)
2. ให้ยาห้ามเลือด (Transamine 250 mg) มีอละ 2 เม็ด

วันละ 3 เวลา 7 วัน

3. ให้ยาปฏิชีวนะ (Ampicillin 500 mg) มีอละ 1 แคปซูล

วันละ 4 เวลา 7 วัน

**การรักษาทางทันตกรรม**

1. ขูดหินปูน ถอนฟันและใส่ฝือก
2. นัดผู้ป่วยมาดูวันรุ่งขึ้น ไม่มีเลือดออก
3. นัดผู้ป่วยมาเอาฝือกออกเมื่อครบ 7 วัน แผลดี ไม่มี

เลือดออกจากแผลแต่ยังคงให้ยาห้ามเลือดต่อจนครบ 2 สัปดาห์ แนะนำให้แปรงฟันด้วยแปรงที่มีขนแปรงนิ่ม

4. นัดผู้ป่วยมาดูแผลเมื่อครบ 1 เดือน แผลดีไม่มีปัญหาเรื่องเลือดออก

5. อุดฟัน ซึ่งการทำไม่จำเป็นต้องให้วอนวิลลีแบรินด์แฟคเตอร์ที่ขาดทดแทน เพียงแต่ต้องทำด้วยความระมัดระวังไม่ให้เครื่องมือโดนเหงือก และเนื้อเยื่อในช่องปาก

**วิจารณ์**

การรักษาผู้ป่วยที่มีประวัติเลือดออกง่ายและหยุดยาก ผิดปกติ จำเป็นต้องปรึกษาแพทย์ทางโลหิตวิทยาเพื่อให้ได้การวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องก่อน เพื่อจะได้เตรียมผู้ป่วยให้พร้อมก่อนก่อนให้การรักษาทางทันตกรรม การถอนฟัน และขูดหินปูนในผู้ป่วยโรควอนวิลลีแบรินด์ที่เป็นเด็กและผู้ใหญ่ วิธีการรักษาไม่ได้แตกต่างกัน แต่การใช้ฝือก (splint) หลังการถอนฟันในเด็กเพื่อช่วยให้ลิ้มเลือดที่ปิดปากแผลคงอยู่ในสภาพเดิม และลดอันตรายที่จะเกิดการกระทบกระเทือน อันเป็นสาเหตุให้ลิ้มเลือดหลุด มักจะมีปัญหา เนื่องจากเด็กเกิดความรำคาญ เพราะการสบของฟันจะสูงกว่าปกติ (ประมาณ 1-2 มม.) เด็กจะดึงเครื่องมือออก บางรายหลังจากกลับไปตึกที่พักรักษาในจะดึงออกทันที หรือบางรายดึงออกในวันรุ่งขึ้น จึงทำให้แผลหายช้า และต้องให้วอนวิลลีแบรินด์แฟคเตอร์ที่ขาดทดแทนนานวันกว่าในผู้ใหญ่ ที่สามารถใส่เครื่องมือไว้จนครบสัปดาห์

การให้ยาต้านการสลายลิ้มเลือดในระหว่างการถอนฟันที่ใช้กันในปัจจุบันนี้ คือกรดทรานเอกซามิก (Tranexamic acid) ซึ่งมีฤทธิ์ห้ามการละลายตัวของไฟบริน เพื่อลดหรือป้องกันการมีเลือดออก และลดการทดแทนปัจจัยที่ทำให้เกิดลิ้มเลือดระหว่างการถอนฟัน นอกจากนี้อาจใช้สารห้ามเลือดเฉพาะที่<sup>11</sup> โดยให้สารต้านการละลายไฟบริน เพื่อช่วยลดอาการเลือดออกภายหลังถอนฟัน สารห้ามเลือดเฉพาะที่ได้แก่ ทรอมบิน (Thrombin) ออกฤทธิ์ต่อไฟบรินในเจนให้กลายเป็นไฟบริน ซึ่งเป็นระยะสุดท้ายของการเกิดเป็นลิ้มเลือด เจลโฟม (Gel Foam) เป็นสารสกัดจากเจลาติน (gelatine) ของผิวหนังสัตว์ ออกฤทธิ์ช่วยให้เกร็ดเลือดสลายตัวให้ทรอมโบพลาสติน (Thromboplastin) กระตุ้นให้เกิดทรอมบิน เซอร์จิจเซล (Surgicel) เป็นสารออกซิโคไซด์ เซลลูโลส ช่วยเน้นเสมือนเป็นก้อนลิ้มเลือดเทียม การรักษาโรควอนวิลลีแบรินด์ ในปัจจุบันนี้มีมาตรฐานของยา DDAVP หรือแฟคเตอร์ที่ขาดทดแทน (F VIII) ไปใน

ทางเดียวกัน ซึ่งการรักษาจะให้ผลดี จะต้องมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับพันธุกรรมและอาการทางคลินิกของโรควอนวิลเล็แบรนต์แต่ละชนิด<sup>12</sup>

### สรุป

การรักษาผู้ป่วย ถ้าเป็นผู้ป่วยใหม่มาทำฟัน ไม่ทราบมาก่อนว่าเป็นโรควอนวิลเล็แบรนต์ จำเป็นจะต้องซักประวัติเกี่ยวกับปัญหาเรื่องเลือดออกหยุดยากกว่าปกติ ประวัติของครอบครัว และต้องปรึกษาแพทย์ทางโลหิตวิทยาเพื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องว่าเป็นโรควอนวิลเล็แบรนต์ จะได้ให้การรักษาทางการแพทย์ได้ถูกต้อง เพื่อเตรียมป้องกันการมีเลือดออกผิดปกติ และให้การรักษาทางทันตกรรมได้โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อน

### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ธีระ ฤชตระกูล หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ช่วยดูแลผู้ป่วยและให้คำแนะนำในการเตรียมบทความนี้

### เอกสารอ้างอิง

1. von Willebrand EA. Hereditar Pseudoheemophili Fin Lakaesallsk Handl. 1926; 67 : 7-12.
2. Hilgartner MW, Mc Millan CW. von Willebrand's Disease In: Miller DR, Pearson HA, Baehner RL and Mc Millan CW. Eds. Smith's Blood Disease of Infancy and Childhood. 4<sup>th</sup> edition. The CV Mosby Company, Saint Louis, USA. 1978 ; 730-739.
3. วิชัย เหล่าสมบัติ : โรค von Willebrand ในเด็ก Songkla Med J. 1983; 1(3) : 170-176
4. Rodeghiero F, Castaman G and Dini E. Epidemiological Investigation of the Prevalence of von Willebrand's Disease. Blood. 1987; 69: 454-459.
5. Werner EJ, Brobxsion EH, Tucker EL, Girovx DS, Shults J and Abshire TC. Prevalence of von Willebrand Disease in Children: a Multiethnic Study. J Pediatr 1993 ; 123: 893-898.
6. Sadler JE, Matsushita T, Dong Z et al. Molecular Mechanism and Classification of von Willebrand Disease. Thromb. Haemost. 1995; 74 : 161-166.
7. Ginsberg D. Molecular Genetics of von Willebrand Disease. Thromb.Haemost. 1999; 82 : 585-591.
8. Tuley EA, Gaucher C, Jorieux S, et al. Expression of von Willebrand Factor "Normandy" an Autosomal Mutation that Mimics Hemophilia A. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991; 88 : 6377-6381.
9. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the Treatment of Bleeding Disorders: The First 20 Years. Blood. 1997; 90 : 2515-2521.
10. ธีระ ฤชตระกูล. Recent Advanced Treatment of von Willebrand Disease หนังสือการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 26 สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย "Therapeutic Modalities in Hematologic Disease, State of the Art." พ.ศ. 2546;118-125.
11. Mannucci PM. Biochemical Characteristics of Therapeutic Plasma Concentrates Used in the Treatment of von Willebrand Disease. Heamostasis. 1994 ; 24 : 285-288.
12. Mannucci PM. How I Treat Patient with von Willebrand Disease. Blood. 2001; 97: 1915-1919.



# von Willebrand's disease and dental problems

Poonsuk Prechapanich D.D.S., M.P.H.

Dental Department, Siriraj Hospital, Faculty of Medicine-Siriraj Hospital Mahidol University.

---

## Abstract

von Willebrand's disease is the bleeding disorder that genetically transmitted by autosomal dominant by patients with von Willebrand factor abnormalities leading to abnormalities in factor VIII, antihemophilic globulin-AHG and platelet dysfunction. This hereditary disease had normal platelet count and normal clotting time but prolonged bleeding time. In this condition dental procedures especially extraction and scaling should carefully manage under medical correction by heamatologist to prevent bleeding complication. In this article, two cases of von Willebrand's disease with dental treatment were reported.

(CU Dent J 2003;26:85-93)

*Key words: Blood disease; Dental treatment; von Willebrand disease*

---