15

Bleeding Disorders: from Primary to Tertiary Care

ดารินทร์ ซอโสตถิกุล
สุภานัน เลาหสุรโยธิน

บทนำ

อาการเลือดออกผิดปกติหรือเลือดออกง่าย (bleeding disorder) เป็นปัญหาที่ผู้ปกครองพาเด็กมาพบแพทย์ได้บ่อยโดยอาการและอาการแสดงของเลือดออกผิดปกติมีได้หลายอย่าง ได้แก่ จุดเลือดออก (petechiae), จ้ำเขียว (ecchymosis), เลือดกำเดา (epistaxis), เลือดออกในข้อ (hemarthrosis), เลือดออกในกล้ามเนื้อ (muscular bleeding), อาเจียนเป็นเลือดสด และถ่ายอุจจาระเป็นเลือดสด จึงมีความจำเป็นต้องแยกว่าอาการดังกล่าวนั้นเกิดจากความผิดปกติเฉพาะที่ (local bleeding) เช่น แผลที่กระเพาะอาหาร หรือเกิดจากความผิดปกติของกลไกการห้ามเลือด (hemostasis)[1,2] ได้แก่ ความผิดปกติของผนังหลอดเลือด, ความผิดปกติของปริมาณและการทำหน้าที่ของเกล็ดเลือด และความผิดปกติของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่มีสาเหตุจากโรคทางพันธุกรรม เช่น โรคฮีโมฟีเลีย หรือโรคอื่น ๆ ที่เกิดขึ้นภายหลัง เช่น โรคไข้เลือดออก ดังนั้นแพทย์ควรซักประวัติอย่างละเอียด ตรวจร่างกายที่ครบถ้วน และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นเพื่อช่วยในการวินิจฉัยภาวะเลือดออกผิดปกติได้อย่างถูกต้อง และให้การรักษาได้อย่างรวดเร็ว[3-7]

การซักประวัติ

การซักประวัติอย่างละเอียดจะมีประโยชน์มากในการวินิจฉัยโรคในกลุ่มเลือดออกผิดปกติในเด็ก โดยอาศัยประวัติตั้งแต่ อายุที่เริ่มมีอาการ, ตำแหน่งที่เลือดออก, ความรุนแรงของภาวะเลือดออก, ประวัติการผ่าตัดและการถอนฟันในอดีต, ประวัติโรคประจำตัวและการใช้ยา รวมถึงประวัติเลือดออกผิดปกติในครอบครัว

ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติ ได้แก่ ผู้ป่วยมีปัญหาเลือดออกเอง, มีเลือดออกมากกว่าหนึ่งแห่ง หรือหลายอวัยวะพร้อมกัน, มีอาการเลือดออกที่มากเกินกว่าภยันตรายที่ได้รับ, มีเลือดออกมากเมื่อได้รับการผ่าตัด, เลือดออกหลังจากถอนฟันที่นานมากกว่า 24 ชั่วโมง, มีเลือดกำเดาที่ไหลนานมากกว่า 15 นาที และ/หรือเลือดกำเดาไหลบ่อยมากกว่าหนึ่งครั้งต่อสัปดาห์ หรือมีประวัติประจำเดือนในวัยรุ่นหญิงที่นานมากกว่า 7 วัน, มีลิ่มเลือด หรือต้องเปลี่ยนผ้าอนามัยบ่อยกว่าทุก 2 ชั่วโมง

อายุที่เริ่มมีอาการเลือดออก โรคเลือดออกง่ายทางพันธุกรรมจะมีอาการเลือดออกง่ายหยุดยาก เป็น ๆ หาย ๆ ตั้งแต่เด็ก ถ้าเป็นชนิดรุนแรงมากจะมีประวัติเลือดออกเอง (spontaneous hemorrhage) หรือได้รับอุบัติเหตุเล็กน้อยก็มีเลือดออกมากตั้งแต่วัยเด็ก ถ้าเป็นชนิดรุนแรงน้อยจะมีเลือดออกเฉพาะเวลาได้รับภยันตราย, การผ่าตัด หรือการถอนฟัน เช่น มีประวัติเลือดออกทางสายสะดือและหยุดยากในวัยทารกแรกเกิด หรือมีแผลหายช้า ทำให้คิดถึงภาวะพร่องแฟคเตอร์สิบสาม (factor XIII deficiency) หรือภาวะพร่องไฟบริโนเจน (afibrinogenemia)

ตำแหน่งที่เลือดออก หากมีเลือดออกในตำแหน่งของร่างกายที่ไม่เสี่ยงต่อการกระทบกระแทก เช่น บริเวณลำตัว, ใบหน้า, คอ เป็นต้น มีเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร, ปัสสาวะเป็นเลือด และ ปริมาณของเลือดที่ออกมากกว่าความรุนแรงของภยันตรายที่ได้รับ จะต้องสงสัยว่า ผู้ป่วยมีปัญหาเลือดออกผิดปกติ

ประวัติผ่าตัดในอดีต หากมีปัญหาเลือดออกมากหลังการผ่าตัดจนต้องได้รับเลือดทดแทน หรือมีเลือดออกภายหลังการผ่าตัดนานมากกว่า 24 ชั่วโมง โดยเฉพาะหากเป็นการผ่าตัดเล็ก เช่น การขลิบ (circumcision), การผ่าตัดต่อมทอนซิล และการถอนฟัน แสดงว่าผู้ป่วยน่าจะมีปัญหาเลือดออกผิดปกติ

ประวัติรับประทานยาบางชนิด โดยยาบางชนิดอาจมีผลทำให้เกล็ดเลือดทำหน้าที่ผิดปกติ (platelet dysfunction) เช่น แอสไพริน (aspirin), non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ยาบางชนิดอาจมีผลทำให้การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ เช่น warfarin, ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOACs) หรือการใช้ยาปฏิชีวนะเป็นเวลานานก่อให้เกิดภาวะพร่องวิตามินเค (vitamin K deficiency)

ประวัติโรคประจำตัวบางโรคที่อาจมีภาวะเลือดออกร่วมด้วย เช่น โรคตับเรื้อรัง (chronic liver disease), โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) หรือโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (collagen vascular disease)

ประวัติของอาการอื่น ๆ ที่เกิดร่วมกับการมีเลือดออกผิดปกติ เช่น หากพบมีเลือดออกผิดปกติร่วมกับไข้, น้ำหนักตัวลด, ก้อนที่คอหรือรักแร้, เลือดจาง, เพลีย หรือปวดกระดูก ช่วยให้คิดถึงโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน (acute leukemia)

ประวัติครอบครัว ควรถามประวัติเลือดออกผิดปกติของคนในครอบครัวเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคเลือดออกง่ายทางพันธุกรรม เช่น ประวัติการผ่าตัด, การถอนฟัน, เลือดออกผิดปกติตามที่ต่าง ๆ และประวัติการตกเลือดหลังคลอดบุตร นอกจากนั้นการถามประวัติครอบครัวยังสามารถบอกลักษณะการสืบทอดของโรคทางพันธุกรรม เช่น โรคฮีโมฟีเลียถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบลักษณะด้อยบนโครโมโซม X (x-linked recessive) เกิดโรคเฉพาะผู้ชาย จะ

ได้ประวัติการเป็นโรคเฉพาะญาติผู้ชายฝ่ายมารดา สำหรับผู้หญิงที่มียีนแฝงมักไม่มีอาการเลือดออกผิดปกติ นอกจากนี้ โรคเลือดออกง่ายทางพันธุกรรมร้อยละ 70 เท่านั้นที่ได้ประวัติโรคเลือดออกง่ายในครอบครัว อีกร้อยละ 30 เกิดจากการกลายพันธุ์ใหม่ของยีน (novel mutation) โดยไม่มีประวัติในครอบครัวมาก่อน ส่วนโรควอนวิลลิแบรนด์ (von Willebrand disease, vWD) โรคนี้ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่นบนออโตโซม (autosomal dominant) เป็นได้ทั้งผู้หญิงและผู้ชาย

การตรวจร่างกาย

การตรวจร่างกายอย่างละเอียดทุกระบบมีความสำคัญในการหาสาเหตุของภาวะเลือดออกผิดปกติ และควรเน้นการตรวจร่างกายบางอย่างที่ช่วยในการวินิจฉัย เช่น

การตรวจบริเวณโพรงจมูกอย่างละเอียดในผู้ป่วยเด็กที่มีเลือดกำเดาไหล หากตรวจพบว่า ในโพรงจมูกมีหลอดเลือดที่ผิดปกติหรือแผลเรื้อรัง สาเหตุของเลือดออกน่าจะเกิดจากความผิดปกติเฉพาะที่มากกว่าภาวะเลือดออกง่าย

การตรวจลักษณะของเลือดออกบริเวณผิวหนัง การตรวจพบจุดเลือดออกสีแดง (petechiae) ขนาด 1-2 มม. เกิดจากเลือดออกใต้ผิวหนังจากหลอดเลือดฝอยเล็ก (capillary bleeding) และการตรวจพบจ้ำเลือดขนาดมากกว่า 3 มม. (ecchymosis) ที่บริเวณชั้นใต้ผิวหนังส่วนบน มักเกิดจากความผิดปกติของผนังหลอดเลือดหรือเกล็ดเลือด พบได้ทั้งปริมาณเกล็ดเลือดลดลง (thrombocytopenia) และการทำงานของเกล็ดเลือดผิดปกติ (platelet dysfunction) สำหรับผู้ป่วยที่มีเลือดออกผิดปกติจากภาวะพร่องปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (coagulopathy) จะพบเลือดออกที่ผิวหนังขนาดใหญ่ (large deep ecchymosis), พบก้อนเลือดใต้ผิวหนังชั้นลึก (hematoma), มีเลือดออกในกล้ามเนื้อ (muscular bleeding) หรือมีเลือดออกในข้อ นอกจากนี้หากตรวจพบลักษณะผิวหนังที่บาง (loose skin), มีรอยแผลเป็นผิดปกติ (abnormal scars) ร่วมกับมีข้อหลวม (joint laxity) คิดถึงโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (collagen vascular disease) เช่น Ehlers-Danlos syndrome หากตรวจพบลักษณะของหลอดเลือดฝอยผิดปกติ (telangiectasias) หลายตำแหน่ง โดยตำแหน่งที่พบบ่อย ได้แก่ ใต้ลิ้น, ใบหน้า, หน้าอก และขา เป็นต้น จะคิดถึงโรคในกลุ่ม hereditary hemorrhagic telangiectasia เช่น Osler-Weber-Rendu disease หากพบลักษณะผื่นนูนสีแดงกระจายที่ข้อเท้าและสะโพกทั้งสองข้าง, กดไม่จาง ร่วมกับมีอาการปวดท้องและปวดข้อ จะทำให้คิดถึงโรค Henoch-Schönlein purpura (HSP)

การตรวจระบบช่องท้องและต่อมน้ำเหลือง หากตรวจพบผู้ป่วยมีต่อมน้ำเหลืองโตร่วมกับตับม้ามโต และมีจุดเลือดออกตามตัว ควรนึกถึงโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันหรือโรคมะเร็งของต่อมน้ำเหลือง

การตรวจหาความผิดปกติของร่างกายแต่กำเนิดและความผิดปกติของกระดูกและข้อ อาจช่วยวินิจฉัยสาเหตุของภาวะเลือดออกผิดปกติ เช่น การตรวจพบความผิดปกติของนิ้วโป้งหรือกระดูก radius ของแขน ร่วมกับเกล็ดเลือดต่ำ ทำให้คิดถึงโรค thrombocytopenia with absent radius syndrome (TAR syndrome) หรือ Fanconi anemia

ได้ สำหรับผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรง อาจตรวจพบลักษณะข้อบวมและติดแบบเรื้อรัง (chronic arthropathy) ซึ่งเป็นผลจากการมีเลือดออกในข้อซ้ำ ๆ โดยเฉพาะข้อเข่า, ข้อศอก และข้อเท้า

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Complete blood count (CBC) เพื่อดูจำนวนเกล็ดเลือด รวมทั้งการดูสเมียร์เลือด, รูปร่างเม็ดเลือดแดง, เม็ดเลือดขาว, รูปร่างและการติดสีของเกล็ดเลือด การดูสเมียร์เลือดจะสามารถวินิจฉัยโรคบางชนิด เช่น พบ atypical lymphocyte เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัส, พบเกล็ดเลือดติดสีจางและแกรนูลน้อย (large pale stained platelet) ร่วมกับเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิลเพิ่มขึ้น (eosinophilia) ในโรค acquired platelet dysfunction with eosinophilia (APDE) และพบเกล็ดเลือดมีขนาดใหญ่ (giant platelet) ในโรค Bernard-Soulier syndrome

Bleeding time (BT) ทำในรายที่สงสัยว่ามีความผิดปกติของหลอดเลือดหรือเกล็ดเลือด พบค่า BT จะยาวเมื่อมีปริมาณเกล็ดเลือดต่ำหรือการทำงานของเกล็ดเลือดผิดปกติ ในปัจจุบันอาจใช้การส่ง platelet function analyzer (PFA-100/200) ช่วยในการตรวจวิเคราะห์กระบวนการห้ามเลือดที่เกิดขึ้นในร่างกายจากเกล็ดเลือดแทนการตรวจ BT เนื่องจากมีความไว (ร้อยละ 94.9) และความจำเพาะ (ร้อยละ 88.8) ที่ดีกว่า[8] และไม่ได้ขึ้นกับผู้ปฏิบัติ (operator dependent) เหมือนใน BT โดยถ้าค่าที่ได้ (cut-off closure time; CT) ของ collagen; Col/Epinephrin; EPI มากกว่า 170 วินาที หรือ Col/adenosine diphosphate; ADP มากกว่า 150 วินาที ถือว่ามีความผิดปกติของการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด

Coagulogram ใช้ในรายที่สงสัยภาวะพร่องปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (coagulation defect) ประกอบด้วยการตรวจดังต่อไปนี้

1. Activated partial thromboplastin time (aPTT) ใช้ตรวจภาวะพร่องของแฟกเตอร์ที่อยู่ใน intrinsic และ common pathway ค่าปกติ 30.3-39 วินาที[9] ค่า aPTT จะปกติถ้าระดับ factor VIII เท่ากับหรือมากกว่าร้อยละ 25-30
2. Prothrombin time (PT) ใช้ตรวจภาวะพร่องของแฟกเตอร์ที่อยู่ใน extrinsic และ common pathway ค่าปกติ 10.1-13.2 วินาที หรือ INR (international normalized ratio) น้อยกว่า 1.3[9]
3. Thrombin time (TT) ใช้ตรวจภาวะพร่องหรือการทำหน้าที่ผิดปกติของไฟบริโนเจน (hypofibrinogenemia) ค่าปกติ 9-11 วินาที[9] ถ้าระดับ fibrinogen ต่ำกว่า 100 มก./ดล. หรือการทำหน้าที่ของ fibrinogen บกพร่อง (dysfibrinogenemia) จะพบว่า ทั้ง TT, PT และ aPTT ยาวกว่าปกติ

การวินิจฉัยแยกโรค

เมื่อพบผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติ ควรทำการวินิจฉัยแยกโรคเพื่อหาสาเหตุ และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัย โดยสามารถแบ่งประเภทของภาวะเลือดออกผิดปกติได้หลายแบบ คือ

1. แยกตามสาเหตุของภาวะเลือดออกผิดปกติที่เป็นมาแต่กำเนิดหรือเกิดขึ้นภายหลัง โดยอาศัยประวัติ, ระยะเวลาที่เริ่มเป็น และประวัติในครอบครัวที่มีเลือดออกง่าย

2. แยกตามความผิดปกติของกลไกของการห้ามเลือด โดยมีรายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 1

   2.1 กลไกการห้ามเลือดปฐมภูมิ (primary hemostatic defect) เป็นความผิดปกติของหลอดเลือดหรือเกล็ดเลือด

   2.2 กลไกการห้ามเลือดทุติยภูมิ (secondary hemostatic defect) เป็นความผิดปกติของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด

ตารางที่ 1 การแยกภาวะเลือดออกง่ายตามความผิดปกติของกลไกการห้ามเลือด

	Primary hemostatic defect	Secondary hemostatic defect
ความผิดปกติ	หลอดเลือดและเกล็ดเลือด	ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด
ตำแหน่งที่เลือดออก	ผิวหนัง เยื่อบุ	กล้ามเนื้อ, ในข้อ, เนื้อเยื่อชั้นลึก
อาการแสดง	จุดเลือดเล็ก ๆ ขนาด 1-3 มม. (petechiae), จ้ำเขียวตื้น ๆ (small ecchymosis)	เลือดออกใต้ผิวหนังชั้นลึก (hematoma), เลือดออกในกล้ามเนื้อ (muscular bleeding), เลือดออกในข้อ
เวลาที่เลือดออก	ทันที	หลังจากได้รับอันตรายหลายชั่วโมง
การตอบสนองต่อการกด	เลือดหยุดทันที	เลือดไม่หยุด

ผู้ป่วยแต่ละรายที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติจะได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นที่เหมาะสมและจำเป็นขึ้นอยู่กับความผิดปกติกลไกการห้ามเลือด และสาเหตุที่เป็นได้ ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1

1. ผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีความผิดปกติของกลไกการห้ามเลือดปฐมภูมิ จะได้รับการตรวจ CBC โดยดูจำนวนของเกล็ดเลือด รวมทั้งดูขนาดและการย้อมติดสีของเกล็ดเลือดร่วมด้วย โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ

1.1 กลุ่มที่มีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำ แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ

กลุ่มที่มีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำอย่างเดียว (isolated thrombocytopenia) ได้แก่ กลุ่มโรคที่เกล็ดเลือดต่ำจากการถูกทำลาย เช่น immune thrombocytopenic purpura (ITP) หรือกลุ่มโรคเกิดจากการสร้างจากไขกระดูกได้น้อยลง เช่น TAR syndrome

กลุ่มที่มีจำนวนเม็ดเลือดต่ำลงหลายชนิด (pancytopenia) มักเกิดจากการสร้างเม็ดเลือดในไขกระดูกลดลง เช่น โรคไขกระดูกฝ่อ (aplastic anemia), มีเซลล์ผิดปกติแทรกอยู่ในไขกระดูก เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน หรือมีการทำลายของเม็ดเลือดแดงและเกล็ดเลือด เช่น ภาวะ disseminated intravascular coagulation (DIC)

เมื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นในทั้งสองกลุ่มนี้แล้ว อาจต้องมีการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อช่วยในการยืนยันการวินิจฉัย โดยขึ้นกับโรค/ภาวะที่คิดถึง

1.2 กลุ่มที่มีจำนวนเกล็ดเลือดปกติ การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ควรทำต่อ คือ BT

ถ้าผล BT ยาวกว่าปกติ ให้นึกถึงกลุ่มที่มีการทำงานของเกล็ดเลือดผิดปกติ ผู้ป่วยที่มีประวัติตั้งแต่อายุน้อย ร่วมกับมีประวัติเลือดออกง่ายในครอบครัว ทำให้คิดถึงในกลุ่มโรค hereditary platelet dysfunction เช่น Bernard-Soulier syndrome จะพบเกล็ดเลือดต่ำร่วมกับขนาดของเกล็ดเลือดขนาดใหญ่กว่าปกติ, โรค Glanzmann's thrombasthenia จำนวนเกล็ดเลือดและขนาดของเกล็ดเลือดปกติ แต่มีการทำงานของเกล็ดเลือดที่ผิดปกติ เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอน ควรส่งทำ platelet function test เพิ่มเติม

ถ้าผล BT ปกติ ให้นึกถึงโรคในกลุ่มที่มีความผิดปกติของหลอดเลือด พบได้ทั้งที่เป็นมาแต่กำเนิด เช่น Ehlers-Danlos syndrome และเกิดขึ้นภายหลัง เช่น โรคลักปิดลักเปิด (scurvy) ที่เกิดจากการพร่องวิตามินซี

2. ผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีความผิดปกติของกลไกการห้ามเลือดทุติยภูมิ (secondary hemostatic defect) ควรได้รับการตรวจ coagulogram ทั้ง aPTT, PT และ TT โดยแบ่งตวามผิดปกติออกเป็น 4 กลุ่ม ดังนี้

2.1 aPTT ยาวอย่างเดียว (isolated prolonged aPTT) พบในโรคฮีโมฟิเลีย (hemophilia), โรควอนวิลลิแบรนด์, ภาวะมีภูมิต้านทานต่อแฟคเตอร์แปด (acquired autoantibody against factor VIIl) หรือการได้รับยา heparin ที่มากเกินไป

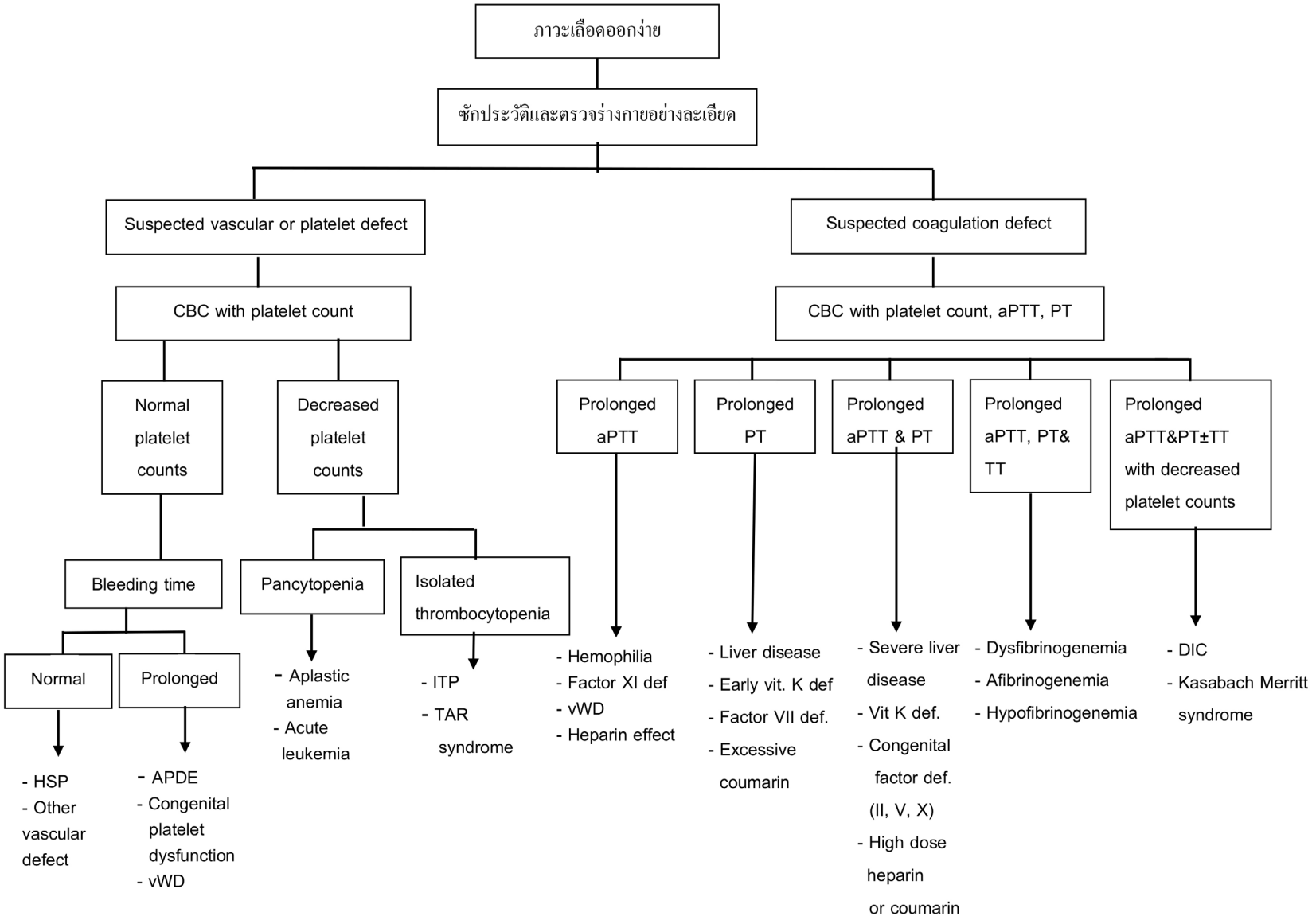
2.2 PT ยาวอย่างเดียว (isolated prolonged PT) พบในภาวะพร่องวิตามินเคในระยะเริ่มแรก (early vitamin K deficiency), โรคขาดแฟคเตอร์เจ็ดแต่กำเนิด (congenital factor VII deficiency) หรือการได้รับยา coumarin มากเกินไป

2.3 aPTT และ PT ยาวทั้งคู่ (prolonged aPTT and PT) พบในโรคขาดแฟคเตอร์ด้าน common pathway เช่น congenital factor II, V, X deficiency หรือภาวะหรือโรคที่มีการขาดแฟคเตอร์หลายชนิด เช่น โรคตับเรื้อรัง และภาวะพร่องวิตามินเคในทารก (idiopathic vitamin K deficiency in infancy; IVKDI) หรือเรียกว่า acquired prothombin complex deficiency (APCD) โดยพบอาการเลือดออกง่ายในทารกอายุน้อยกว่า 2 เดือน aPTT และ PT ยาวทั้งคู่ ร่วมกับเกล็ดเลือดต่ำ พบในภาวะ DIC ผู้ป่วยบางรายมี TT ยาวกว่าปกติด้วย

2.4 aPTT, PT และ TT ยาวทุกตัว พบในภาวะ dysfibrinogenemia, hypofibrinogenemia และ afibrinogenemia

สำหรับการยืนยันการวินิจฉัยโรค (definite diagnosis) จะต้องมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม ดังนี้

- การตรวจระดับ factor VIII และ IX clotting activity ในรายที่คิดถึงโรคฮีโมฟีเลียเอและบี ตามลำดับ
- การตรวจระดับ vWF antigen, vWF activity, factor VIII assay และ multimeric analysis of vWF ในรายที่คิดถึงโรควอนวิลลิแบรนด์



HSP, Henoch-Schönlein purpura; APDE, acquired platelet dysfunction with eosinophilia; VWD, von Willebrand disease; ITP, immune thrombocytopenic purpura; TAR, thrombocytopenia with absent radii syndrome; DIC, disseminated intravascular coagulopathy

แผนภูมิที่ 1 การวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3-8)

- การตรวจ liver function test ในรายที่คิดถึงโรคตับ

- การตรวจปริมาณของ fibrinogen, fibrin degradation products (FDP) หรือ D-dimer ในรายที่คิดถึงภาวะ DIC

- การตรวจหา prothrombin induced by vitamin K absence-II (PIVKA II) ในซีรั่มหรือพลาสมา หรือให้วิตามินเครักษา (therapeutic trial) เพื่อช่วยในการวินิจฉัยภาวะพร่องวิตามินเค

- การตรวจหา factor XIII activity ในรายที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติ เช่น เลือดออกในสมอง แต่ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการปกติทั้ง CBC, BT และ coagulogram

- การตรวจยืนยันการวินิจฉัยโรคในกลุ่มพันธุกรรมสามารถทำได้โดยการทดสอบทางพันธุกรรม (genetic testing) ได้แก่ whole exome sequencing (WES) และ whole genome sequencing (WGS) เป็นต้น

แนวทางการรักษาเบื้องต้น[10,11]

การรักษาขึ้นกับสาเหตุของผู้ป่วย โดยแบ่งเป็น 4 วิธี ดังนี้

1. การรักษาเฉพาะที่ (local treatment) โดยเฉพาะเวลามีบาดแผล รีบเช็ดล้างบาดแผลให้สะอาดแล้วกดตรงบาดแผลด้วยผ้าก๊อซแห้งสะอาด เป็นวิธีที่ได้ผลดีมาก ถ้ามีการฉีกขาดของหลอดเลือดให้เย็บผูกหลอดเลือด หรือในกรณีที่มีเลือดออกตามเยื่อบุหรือทำฟัน ให้ใช้ adrenalin, gel foam, fibrin glue หรือ tranexamic acid ถ้าเลือดออกในชั้นกล้ามเนื้อหรือเลือดออกในข้อ วันแรกควรประคบด้วยผ้าขนหนูชุบน้ำเย็นหรือเจลประคบเย็น ครั้งละ 15-30 นาที ทุก 1-2 ชั่วโมง เพื่อช่วยให้เลือดหยุด

2. การรักษาเพื่อทดแทน (replacement therapy)[12-19] การให้ส่วนประกอบของเลือด รวมถึงแฟคเตอร์ชนิดต่าง ๆ ตามสาเหตุของโรค (ดังแสดงในตารางที่ 2) เช่น

- Cryoprecipitate ในโรคฮีโมฟีเลียเอ, โรควอนวิลลิแบรนด์, ภาวะที่มี fibrinogen ต่ำหรือผิดปกติ

- Fresh frozen plasma (FFP) ใช้ในโรคฮีโมฟีเลียบี, coagulopathy จากภาวะ DIC, IVKDI, โรคตับ และการเปลี่ยนถ่ายพลาสมาในโรค thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) หรือ hemolytic uremic syndrome (HUS)

- Platelet concentrate ในกรณีที่มีเกล็ดเลือดต่ำร่วมกับภาวะเลือดออกง่าย

- Factor concentrate ได้แก่ factor VIII concentrate, prothrombin complex concentrate (PCC) หรือ factor IX complex และ factor IX concentrate ขึ้นกับโรคของผู้ป่วย

3. การรักษาด้วยยา

- Antifibrinolytic agents เช่น tranexamic acid ใช้ห้ามเลือดได้ดีในกรณีเลือดออกที่เยื่อบุ (mucous membrane bleeding) แต่มีข้อห้ามในกรณีที่มีเลือดออกในทางเดินปัสสาวะ (hematuria) เพราะอาจเกิดลิ่มเลือด

ตารางที่ 2 การรักษาภาวะเลือดออกผิดปกติโดยการทดแทนด้วยส่วนประกอบของเลือด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 12,14,17)

ส่วนประกอบของเลือด	ขนาดที่ใช้	ผลเลือดที่เพิ่มขึ้น
Packed red cells	10 มล./กก.	Hematocrit 3-10%
FFP, FDP	10 มล./กก.	Factor 15-20%
Cryoprecipitate	0.2 ยูนิต/กก.	Factor VIII 15-20%, fibrinogen 80-100 มก./ดล.
Platelet concentrate	0.2 ยูนิต/กก.	เกล็ดเลือด 20,000-40,000/ไมโครลิตร
Factor VIII concentrate	1 ยูนิต/กก.	factor VIII:C 2%
Factor IX concentrate หรือ PCC	1 ยูนิต/กก.	factor IX:C 1%

FFP, fresh frozen plasma; FDP, freeze dry plasma; PCC, prothrombin complex concentrate

อุดกั้นในทางเดินปัสสาวะ มีทั้งชนิดฉีด ให้ขนาด 10 มก./กก./ครั้ง ทุก 6 ชั่วโมง และชนิดรับประทาน ขนาด 20-25 มก./กก./ครั้ง วันละ 3-4 ครั้ง อาจใช้ 5% solution ของยา tranexamic acid (250 มก.ในน้ำกลั่น 50 มล.) อมกลั้วคอวันละ 4 ครั้งในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในช่องปากหรือได้รับการทำฟัน

- Desmopressin หรือ DDAVP (1-deamino-8-D-arginine vasopressin) ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีปัญหาเลือดออกง่าย เช่น โรคฮีโมฟีเลียเอชนิดรุนแรงน้อย (มีระดับแฟคเตอร์ร้อยละ 5-40), โรควอนวิลลิแบรนด์ type 1[20] และภาวะเกล็ดเลือดทำหน้าที่ผิดปกติ เช่น โรคตับ ภาวะไตวายที่มีภาวะยูรีเมีย โรคเกล็ดเลือดทำงานบกพร่องบางชนิด DDAVP ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (ความเข้มข้น 4 ไมโครกรัม/มล.) ให้ขนาด 0.3 ไมโครกรัม/มล. ละลายในน้ำเกลือ 0.9% 15-20 มล. ขนาดสูงสุดไม่เกิน 20 ไมโครกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ ในเวลา 10-15 นาที ผลตอบสนองสูงสุด 30-60 นาที โดยมี FVIII:C, vWF เพิ่มขึ้น 3 เท่า และออกฤทธิ์ต่อหลอดเลือดโดยตรง ยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ที่ชัดเจน ผู้ป่วยที่ได้รับ DDAVP หลายครั้ง มีรายงานว่า การตอบสนองต่อยาในครั้งหลังจะได้ผลไม่ดีเท่าครั้งแรก ต้องหยุดใช้ยา 24-72 ชั่วโมง ก่อนที่จะเริ่มให้ยาครั้งต่อไป นอกจากนี้ DDAVP ยังมีฤทธิ์เพิ่มการละลายลิ่มเลือด ควรให้ยา antifibrinolysis ร่วมด้วย

- วิตามินเค ปัจจุบันมีการให้แก่ทารกแรกเกิดทุกราย โดยฉีดเข้ากล้าม 1 มก. เพื่อป้องกันภาวะพร่องวิตามินเคในทารก และยังใช้ในรายที่ขาดวิตามินเค, APCD, warfarin overdose หรือร่างกายต้องการเพิ่มขึ้น โดยฉีดเข้ากล้ามหรือเข้าหลอดเลือดดำ 1-3 วัน ขนาดที่ใช้ในทารก 1-2 มก., ในเด็ก 2-5 มก. และในผู้ใหญ่ 5-10 มก.

- Heparin หรือ low molecular weight heparin (LMWH) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ DIC ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือมีปัญหาหลอดเลือดอุดกั้นตามอวัยวะต่าง ๆ

- Corticosteroid จะใช้ในรายที่มีเลือดออกรุนแรงจากโรค ITP จะช่วยให้หลอดเลือดแข็งแรงขึ้น, ลดการสร้างของภูมิคุ้มกัน, ลดการทำลายของเกล็ดเลือด จึงสามารถลดอาการเลือดออกได้ ขนาด corticosteroid ที่มีการใช้อยู่ในปัจจุบัน[21-23] ได้แก่ prednisolone ขนาด 1-2 มก./กก./วัน เป็นเวลา 10-14 วัน และค่อย ๆ ลดขนาดยาลงจนหยุดภายใน 3 สัปดาห์, prednisolone ขนาด 4 มก./กก./วัน นาน 7 วัน แล้วค่อย ๆ ลดขนาดยาลง หรือให้ methyl-prednislone ขนาด 30 มก./กก./วัน เป็นเวลา 3 วัน

- Intravenous immunoglobulin (IVIG) ชนิด non-modified Fc portion โดย IVIG จะบดบัง Fc portion ทำให้ไม่ถูกทำลายโดย reticuloendothelial system นอกจากนี้ IVIG ยังมีผลต่อภูมิคุ้มกันที่จะจับกับเกล็ดเลือด IVIG สามารถเพิ่มจำนวนเกล็ดเลือดภายใน 24 ชั่วโมงหลังการรักษาได้เร็วกว่า corticosteroid แต่ผลการรักษาในระยะยาวของ IVIG และ corticosteroid ในการเพิ่มเกล็ดเลือดไม่มีความแตกต่างกัน[23] เนื่องจาก IVIG มีราคาแพง จึงนำมาใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีเลือดออกรุนแรงและมีอันตรายถึงชีวิต ขนาดของ IVIG ที่ใช้มีตั้งแต่ 0.8-1 กรัม/กก./วัน ครั้งเดียว หรือ 2 วันติดต่อกัน เกล็ดเลือดจะเพิ่มขึ้นใน 24-48 ชั่วโมงต่อมา ได้ผลดีร้อยละ 75 ของผู้ป่วยเด็กที่เป็น newly diagnosed ITP[22-25]

4. การรักษาทั่วไป (general care) เช่น หลีกเลี่ยงอุบัติเหตุ, ดูแลรักษาตรวจฟันเป็นประจำ, แนะนำการเล่นกีฬาที่ไม่กระทบกระแทก และอาชีพที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วย นอกจากนั้นผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติยังควรได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคต่าง ๆ ได้เช่นเดียวกับเด็กปกติ แต่ให้ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous) แทนการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ใช้เข็มเล็กที่คมและกดบริเวณที่ฉีดนาน 10-15 นาที ในรายที่เป็นโรคทางพันธุกรรม ให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์แก่ผู้ป่วยและครอบครัว รวมทั้งการตรวจหาผู้ที่มียีนแฝงและแนะนำทางเลือกที่จะไม่มีลูกเป็นโรค

เอกสารอ้างอิง

1. Sierra C, Moreno M, Garcia-Ruiz JC. The pathophysiology of hemostasis. Blood Coagul Fibrinolysis 2022; 33(suppl1): S1-S2.
2. Rodriguez V, Warad D. Pediatric coagulation disorders. Pediatr Rev 2016; 37: 279-91.
3. Scott JP. Bleeding and Thrombosis. In: Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS, editors. Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunder; 2004. p.909-28.
4. ดารินทร์ ซอโสตถิกุล, ปัญญา เสกสรรค์. Hereditary Hemostatic and Thrombotic Disorders In Children. จุฬากุมารเวชสาร 2545; 3: 6-13.
5. Lusher JM. Clinical and Laboratory Approach to the Patient with Bleeding. In: Nathan DG, Oski SH, editors. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood 6th ed. Philadelphia: WB Saunder; 2003. p.1515-26.
6. Grabowski EF, Corrigan JJ. Hemostasis: General considerations. In: Miller DK, Baehner RL, editors. Blood diseases of infancy and childhood. St. Louis: Mosby; 1996. p.849-63.
7. Allen GA, Glader B. Approach to the bleeding child. Pediatr Clin N Am 2002; 49: 1239-56.

8. Mammen EF, Comp PC, Gosselin R, et al. PFA-100 system: A new method for assessment of platelet dysfunction. Semin Thromb Hemost 1998; 24: 195-202.
9. Sosothikul D, Seksarn P, Lusher JM. Pediatric reference values for molecular markers in hemostasis. J Pediatr Oncol 2007; 29: 19-22.
10. ปัญญา เสกสรรค์, ดารินทร์ ซอโสตถิกุล. Bleeding Tendency. ใน: วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์, วรนุช จงศรีสวัสดิ์, พรรณทิพา ฉัตรชาตรี, จิตลัดดา ดีโรจนวงค์, นวลจันทร์ ปราบพาล บรรณาธิการ. ปัญหาที่พบบ่อยในเด็ก แนวทางการดูแลรักษา. กรุงเทพฯ: บริษัท เท็กซ์ และเจอร์นัล พับลิเคชั่น; 2545. หน้า 69-71.
11. ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา. แนวทางทั่วไปในการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกง่าย. ใน: พงษ์จันทร์ หัตถีรัตน์, อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา. บรรณาธิการ. โลหิตวิทยาในเด็ก. ฉบับเรียบเรียงใหม่ ครั้งที่ 3. กรุงเทพฯ: ชัยเจริญ; 2538. หน้า 177-205.
12. Hellstern P, Muntean W, Schramm W, et al. Practical guidelines for the clinical use of plasma. Thromb Res 2002; 107: S53-7.
13. Muntean W. Fresh frozen plasma in the pediatric age group and in congenital coagulation factor deficiency. Thromb Res 2002; 107: S29-32.
14. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the tranfusion of plasma and platelets. Blood Transfus 2009; 7: 132-50.
15. Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Appraisal of the evidence for the clinical use of FFP and plasma fractions. Best Pract Res Clin Haematol 2006; 19: 67-82.
16. Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2009; 145: 24-33.
17. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2003; 122: 10-23.
18. Callum JL, Karkouti K, Lin Y. Cryoprecipitate: The current state of knowledge.Transfus Med Rev 2009; 23: 177-88.
19. Michael M, Elliott EJ, Craig JC, et al. Interventions for HUS and TTP: A systemic review of randomized controlled trials. Am J Kidney Dis 2009; 53: 259-72.
20. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Blood Adv 2021; 5: 301-25.
21. Buchanan GR, Holtkamp CA. Prednisolone therapy in children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura: A randomized clinical trial. Am J Pediatr Hematol Oncol 1984; 6: 355-61.
22. George JN, Hoolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996; 88: 3-40.
23. Blanchette VS, Imbach P, Andrew M, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D and oral prednisolone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. Lancet 1994; 344: 703-6.
24. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv 2019; 3: 3780-817.
25. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv 2019; 3: 3829-66.