

## การวางแผนการรักษาทางทันตกรรมในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มเกิดเลือดออกผิดปกติ

กิจธนศักดิ์ เชียงเงินธัญกุล\*

### บทคัดย่อ

การรักษาทางทันตกรรมมีโอกาสทำให้เกิดเลือดออก โดยทั่วไปสามารถห้ามเลือดได้และไม่เป็นอันตราย แต่ในผู้ที่มีความเสี่ยง เช่น มีโรคประจำตัว รับประทานยาที่มีผลทำให้เกิดเลือดออกง่าย จะมีแนวโน้มเกิดเลือดออกผิดปกติมากขึ้น ดังนั้น ทันตแพทย์จึงควรประเมินผู้ป่วยและหัตถการอย่างรอบคอบ บทความนี้เป็นการทบทวนเกี่ยวกับกระบวนการหยุดเลือด ภาวะเลือดออกผิดปกติที่พบได้บ่อย การตรวจเบื้องต้น การวางแผนการรักษาทางทันตกรรมตามสาเหตุ และวัสดุห้ามเลือด ซึ่งทันตแพทย์สามารถนำไปประยุกต์ใช้ทางคลินิกได้ตามความเหมาะสม

**คำสำคัญ:** เลือดออกผิดปกติ การรักษาทางทันตกรรม

---

\*ทันตแพทย์, โรงพยาบาลศุภศิริศิริสวัสดิ์ 80 หมู่ 3 ต.ด่านแม่ฉลวย อ.ศรีสวัสดิ์ จ.กาญจนบุรี 71250

# Dental Treatment Planning for Patients with Bleeding Tendency

Kittanat Chiang-ngernthanyakun\*

## Abstract

Dental procedure may cause bleeding while hemostasis is usually achieved in healthy people. Patients with some underlying diseases or even antithrombotic drugs are likely to have bleeding problems. Thus, dental practitioners should evaluate the patients' status and the operation carefully. This article provides the views of hemostatic process, common bleeding disorders, fundamental approaches to the patients, dental treatment planning and hemostatic agents. All of these should be useful for appropriate clinical application in general practice.

**Key words:** bleeding disorder, dental treatment

---

\*Dentist, Suksirisrisawat Hospital 80 Moo 3 Dan Mae Chalaeb, Si Sawat, Kanchanaburi 71250, Thailand.

## บทนำ

ในช่องปากมีลักษณะที่เอื้อต่อการเกิดเลือดออกง่าย ได้แก่ มีหลอดเลือดซึ่งแตกแขนงมาก เช่น หลอดเลือดแดงลิ้นกาว (lingual artery) หลอดเลือดแดงเฟเชียล (facial artery) หลอดเลือดแดงแม็กซิลลา (maxillary artery) [1] มีบริเวณที่มักเคลื่อนไหวตลอดเวลา ได้แก่ ฟันช่องปาก เพดานอ่อน ลิ้น ทำให้รบกวนการหายใจของบาดแผล เยื่อบุผิวในช่องปากมีการเกิดคอร์นิฟิเคชัน (cornification) น้อยหรือไม่สมบูรณ์ ทำให้มีโอกาสฉีกขาดได้ง่ายกว่าผิวหนัง [2] รวมทั้งน้ำลายและเลือดจากเยื่อเยื่อชั้นหลังถอนฟันมีสมบัติสลายไฟบริน [3] การรักษาทางทันตกรรม เช่น ขูดหินน้ำลายเกลารากฟัน บำรุงฟันใต้เหงือก มีผลทำอันตรายต่อเนื้อเยื่ออ่อนได้ ส่วนแผลถอนฟันมักปล่อยไว้โดยไม่ต้องเย็บ โดยมีการสร้างเนื้อเยื่อแกรนูเลชัน (granulation tissue) จากส่วนล่างขึ้นมาเรียกว่า การหายแบบทุติยภูมิ (second intention) ซึ่งใช้เวลาค่อนข้างนาน [4] ในขณะที่การรักษาทางศัลยกรรมอื่น ๆ เช่น ผ่าตัดฟันคุด ศัลยกรรมปลายราก ศัลยกรรมปริทันต์ ยังมีความเสี่ยงเกิดเลือดออกมากขึ้น หากผู้ป่วยมีอาการ อากาการแสดง โรคหรือยาที่ทำให้เกิดเลือดออกง่ายร่วมด้วยแล้วแม้เกิดความผิดปกติเพียงเล็กน้อยอาจเกิดภาวะเลือดออกง่ายหรือหยุดยากได้มากกว่าบาดแผลบริเวณอื่นของร่างกาย ในบางครั้งอาจต้องเย็บแผลหรือใช้วัสดุห้ามเลือดร่วมด้วย [4, 5]

**กระบวนการหยุดเลือด ประกอบด้วย 4 ขั้นตอน ดังนี้**

### 1. กระบวนการหยุดเลือดปฐมภูมิ (primary hemostasis)

เมื่อหลอดเลือดฉีกขาดจะเกิดการหดตัวโดยอัตโนมัติของหลอดเลือด (reflex vasoconstriction) จากกล้ามเนื้อเรียบเพื่อลดปริมาณเลือดภายในหลอดเลือดที่ได้รับบาดเจ็บนั้นและมีการเปิดออก (exposure) ของชั้นใต้เยื่อบุผิวหลอดเลือด (subendothelial layer) ทำให้เกล็ดเลือดมาเกาะ (platelet adhesion) ในบริเวณดังกล่าวผ่านทางตัวรับไกลโคโปรตีน (glycoprotein: GP) บนเกล็ดเลือดซึ่งไปจับกับโมเลกุลที่ทำหน้าที่ยึดติดกับเซลล์ (cell-adhesion molecule) บนชั้นใต้เยื่อบุผิว

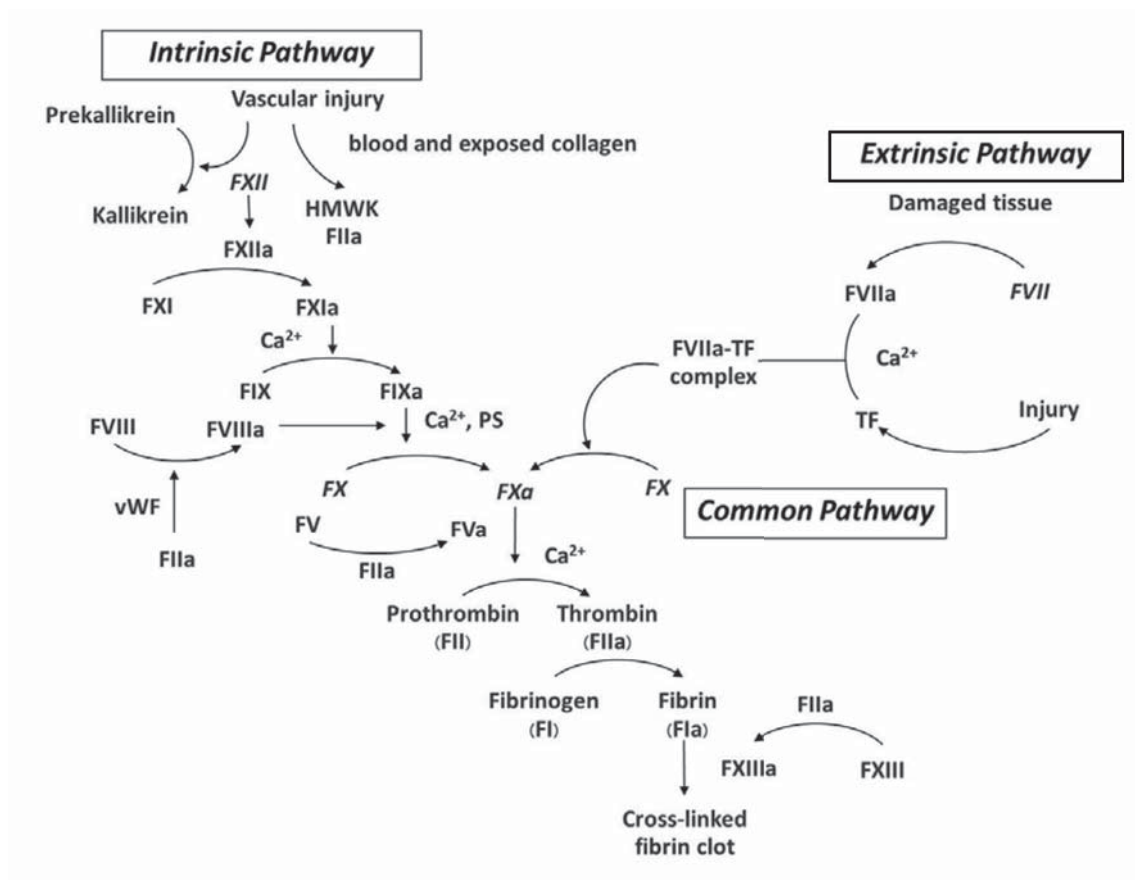
หลอดเลือด เช่น ไกลโคโปรตีน Ib/IX จับกับปัจจัยวอน วิลลีแบรนด์ (von Willebrand factor) ไกลโคโปรตีน Ia/IIa จับกับคอลลาเจน เป็นต้น โดยผลจากการจับกันนี้ทำให้เกิดเลือดถูกกระตุ้น (platelet activation) โดยเปลี่ยนแปลงรูปร่างให้มีส่วนยื่นเรียกว่า เท้าเทียม (pseudopod) เพื่อเพิ่มพื้นที่ผิวและส่งเสริมการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดมากขึ้น นอกจากนี้ยังมีการหลั่งสาร เช่น อะดีโนซีนไดฟอสเฟต (adenosinediphosphate: ADP) ทروมบ็อกเซน เอทู (thromboxane A<sub>2</sub>: TXA<sub>2</sub>) แคลเซียมไอออน (Ca<sup>2+</sup>) ไปกระตุ้นเกล็ดเลือดมากขึ้น ทำให้เกิดการรวมตัวกันของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) ผ่านทางโปรตีนไฟบริโนเจน (fibrinogen) ในขณะที่ปัจจัยวอน วิลลีแบรนด์จับกับไกลโคโปรตีน IIb/IIIa บนผิวเกล็ดเลือดเกิดเป็นก้อนเกล็ดเลือด (platelet plug) มาอุดบริเวณแผล [6, 7] กระบวนการนี้มีความสำคัญในการห้ามเลือดโดยเฉพาะในหลอดเลือดขนาดเล็ก เช่น หลอดเลือดแดงฝอย หลอดเลือดแดงเล็ก และหลอดเลือดดำเล็ก แต่อาจไม่เพียงพอในหลอดเลือดขนาดใหญ่ [7] อีกทั้งก้อนเกล็ดเลือดที่เกิดขึ้นยังไม่แข็งแรงเพียงพอจึงจำเป็นต้องมีการสร้างลิ่มเลือด (blood clot) ที่แข็งแรงจากกระบวนการหยุดเลือดทุติยภูมิร่วมด้วย

### 2. กระบวนการหยุดเลือดทุติยภูมิ (secondary hemostasis)

กระบวนการหยุดเลือดทุติยภูมิ เป็นการสร้างลิ่มเลือดหรือไฟบริน (fibrin) อย่างเป็นลำดับขั้น (coagulation cascade) ผ่านปัจจัยสร้างลิ่มเลือด (factor) โดยมีกระบวนการสร้างลิ่มเลือด ใน 2 วิธี คือ วิธีภายนอก ระบบเลือด (extrinsic pathway) เริ่มจากเนื้อเยื่อที่ได้รับบาดเจ็บหลังปัจจัยจากเนื้อเยื่อ (tissue factor: TF) คือ ติซซุ ทรอมาโบพลาสติน (tissue thromboplastin) หรือปัจจัย III ไปจับกับปัจจัย VIIa เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างกัน ส่วนวิถีภายในระบบเลือด (intrinsic pathway) เกิดขึ้นเมื่อมีการสัมผัสระหว่างเลือดกับพื้นผิวที่มีประจุลบ เช่น คอลลาเจน จนเกิดการเปลี่ยนแปลงของปัจจัยสัมผัส (contact factor) คือ คาลลิเครอิน (kallikrein) และไคนิโนเจนน้ำหนักรโมเลกุลสูง (high molecular

weight kinogen: HMWK) เพื่อไปกระตุ้นให้ปัจจัยเฮจแมน (Hageman factor) หรือปัจจัย XII ให้เปลี่ยนเป็นปัจจัย XIIa แล้วทำงานร่วมกับทรอมบิน (thrombin) หรือปัจจัย IIa ไปกระตุ้นปัจจัย XI เกิดเป็นปัจจัย XIa เพื่อเปลี่ยนปัจจัย IX ให้เป็นปัจจัย IXa ไปทำงานร่วมกับแคลเซียมไอออนและฟอสโฟลิพิด (phospholipid) เพื่อกระตุ้นปัจจัย X ให้เป็นปัจจัย Xa ซึ่งสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างปัจจัย III-VIIa จากวิถีภายนอกระบบเลือดยัง

สามารถกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงจากปัจจัย X ให้เป็นปัจจัย Xa ได้เช่นกันจึงเรียกวิถีการกระตุ้นปัจจัย X นี้ว่าวิถีร่วม (common pathway) ซึ่งปัจจัย Xa รวมทั้งปัจจัย Va ยังกระตุ้นโปรทรอมบินหรือปัจจัย II ให้เปลี่ยนเป็นทรอมบินเพื่อเปลี่ยนไฟบริโนเจนให้เป็นไฟบรินโดยทรอมบินที่เกิดขึ้นยังมีบทบาทกระตุ้นปัจจัย XI VIII และ V ให้เกิดเป็นปัจจัย XIa VIIIa Va ช่างต้นได้อีกด้วย (รูปที่ 1) [7-9]



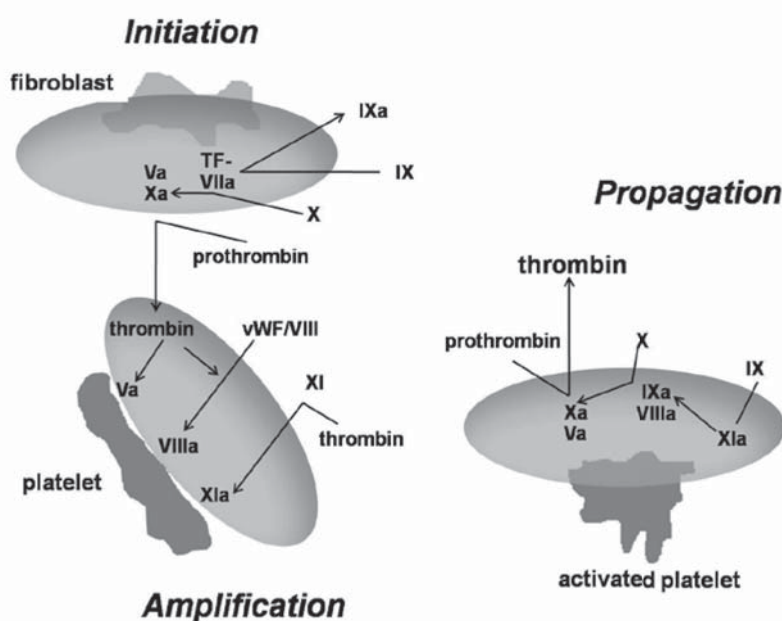
รูปที่ 1 กลไกการสร้างลิ่มเลือดอย่างเป็นลำดับขั้น  
Figure 1 cascade-coagulation pathway.

อย่างไรก็ตาม ยังมีสมมติฐานแบบจำลองเซลล์เชิงประจักษ์ (cell-based model) ได้รับการเสนอขึ้นเพื่ออธิบายกลไกการหยุดเลือดที่น่าจะเกิดขึ้นจริงในร่างกาย (*in vivo*) ประกอบด้วย 3 ระยะหลัก ได้แก่ ระยะเริ่มต้น (initiation) เกิดขึ้นบนทิวซิวแฟกเตอร์-แบริงเซลล์ (tissue factor(TF)-bearing cell) เช่น เซลล์

ไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) เริ่มจากปัจจัยจากเนื้อเยื่อจับกับปัจจัย VIIa จนเกิดสารเชิงซ้อนระหว่างกันขึ้นมากมายเพื่อกระตุ้นปัจจัย IX และปัจจัย X เกิดเป็นปัจจัย IXa และทรอมบินจำนวนหนึ่งแล้วออกจากพื้นผิวของทิวซิวแฟกเตอร์-แบริงเซลล์มายังเกล็ดเลือดเพื่อเข้าสู่ระยะขยายสัญญาณ (amplification) ซึ่งทรอมบิน

ที่เกิดขึ้นยังกระตุ้นตัวรับบนเกล็ดเลือดให้ปล่อยแกรนูล (granule) ที่ภายในมีสารตั้งต้นเกิดลิ้มเลือด กระตุ้นการหลั่งปัจจัยวอน วิลลีเบรนต์ สร้างปัจจัย Va VIIIa XIa ได้อย่างมาก จากนั้นเข้าสู่ระยะแพร่ขยาย (propagation) เกิดขึ้นโดยการกระตุ้นของปัจจัยต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นมากมาย เพื่อให้เกิดเป็นปัจจัย Xa ทำงานร่วมกับปัจจัย Va และ แคลเซียมไอออนเพื่อสร้างเป็นทรอมบินซึ่งจะเปลี่ยนไฟบริโนเจนให้เป็นไฟบริโนอย่างต่อเนื่อง (รูปที่ 2) จะเห็น

ได้ว่า กลไกตามแบบจำลองนี้ไม่ได้พึ่งพาปัจจัยสัมผัสจึงสามารถอธิบายเหตุผลสำหรับผู้ป่วยที่ขาดปัจจัยสัมผัส แต่ไม่มีปัญหาเลือดออก และอธิบายกรณีโรคฮีโมฟีเลียซึ่งขาดปัจจัย VIII และ IX ว่าเหตุใดจึงมีความผิดปกติในกระบวนการหยุดเลือดซึ่งแบบจำลองการสร้างลิ้มเลือดตามลำดับขั้นไม่สามารถอธิบายปรากฏการณ์เหล่านี้ได้ [10]



รูปที่ 2 แบบจำลองเซลล์เชิงประจักษ์การสร้างไฟบริน

Figure 2 Cell-based model of fibrin formation.

Hoffman M, Monroe III DM. A Cell-based Model of Hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 958–65. Fig. 2, A cell-based model of coagulation; p 959. (Adapted with permission)

### 3. การรักษาเสถียรภาพของไฟบริน (Fibrin clot stabilization)

เกิดขึ้นโดยทรอมบินกระตุ้นปัจจัย XIII ให้เป็นปัจจัย XIIIa เพื่อเร่งปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันทำให้เกิดพันธะโควาเลนต์เชื่อมขวาง (cross-linking) ระหว่างสายโซ่จะเชื่อมต่อกันเป็นสายโซ่ของไฟบรินที่ไม่ละลายและเพื่อรักษาเสถียรภาพของไฟบรินไว้

### 4. การสลายไฟบริน (Fibrinolysis)

การสลายไฟบรินเป็นกระบวนการควบคุมสมดุลการเกิดลิ้มเลือดให้อยู่ในปริมาณที่เหมาะสมโดยอาศัยเอนไซม์พลาสมิน (plasmin) เริ่มจากการกระตุ้นของทิสซูปลาสมีโนเจน แอกติเวเตอร์ (tissue plasminogen activator- t-PA) ซึ่งสังเคราะห์จากเซลล์เอนโดทีเลียมเพื่อเปลี่ยนโปรตีนพลาสมีโนเจน (plasminogen) ที่สร้าง

จากตับให้เป็นพลาสมิน (plasmin) เพื่อสลายลิ่มไฟบริน นอกจากนี้ยูโรไคเนส (urokinase) และปัจจัยสัมผัส คือ คาลลิเครอินและ ไคโนโนเจนยังสามารถกระตุ้นพลาสมิโนเจนในการสลายไฟบรินได้อีกด้วย หน่วยเล็กที่สุดจากการสลายตัวเรียกว่า ดี-โดเมอร์ (D-dimer) [8, 9]

### ภาวะเลือดออกผิดปกติที่พบบ่อย

มีโรคหรือภาวะหลายประเภททำให้เกิดเลือดออกผิดปกติ (ตารางที่ 1) ภาวะสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการรักษาทางทันตกรรมที่ควรรู้ ได้แก่

### ความผิดปกติของเกล็ดเลือด

ความผิดปกติของเกล็ดเลือดแบ่งเป็น ภาวะเกล็ดเลือดต่ำและเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติดังนี้

#### 1. ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ หมายถึง มีจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 150,000/mm<sup>3</sup> เกิดจาก

##### 1.1 การสร้างเกล็ดเลือดลดลง สาเหตุ

มักเกิดจาก

- ไชกระดูกฝ่อ (bone marrow aplasia) หรือได้รับยาที่กดไขกระดูก เช่น ยาต้านมะเร็ง รวมทั้งมะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งไขกระดูก มะเร็งต่อมน้ำเหลือง เนื่องจากมีภาวะพร่องเม็ดเลือดทุกชนิด (pancytopenia) จึงมีโลหิตจาง ซีด เลือดหยุดยากและติดเชื้อง่าย

- โรคไต เนื่องจากไตสร้างฮอโรโมน ทรอมโบโปอีทิน (thrombopoietin) ซึ่งกระตุ้นเซลล์ เมกะคาริโอไซต์ (megakaryocyte) ให้แบ่งเป็นเกล็ดเลือด ความผิดปกติของไตจึงทำให้จำนวนเกล็ดเลือดลดลง

- ขาดสารอาหาร เช่น วิตามินบี 12 กรดโฟลิก [11-13]

##### 1.2 เกล็ดเลือดถูกทำลายมากขึ้น สาเหตุ

มักเกิดจาก

- โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง: ไอทีพี (Immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: ITP) หรือโรคที่มีเลือดออกชั้นใต้ผิวหนัง มีเกล็ดเลือดต่ำโดยไม่ทราบสาเหตุ เป็นโรคมุมคุ้มกัน

ต่อต้านตนเอง พบได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ [14] ลักษณะทางคลินิกคล้ายกับผู้ที่มีความผิดปกติของเกล็ดเลือดทั่วไป คือ มีจุดเลือดออก เลือดออกชั้นเยื่อเมือก รวมถึงเยื่อเมือกช่องปาก เลือดกำเดาไหลง่าย [14, 15]

- ซิสเต็มิก ลูปัส อิริธีมาโทรัส: เอสแอลอี (systemic lupus erythematosus: SLE) เป็นโรคมุมคุ้มกันต่อต้านตนเอง ลักษณะทางคลินิกพบผื่นผีเสื้อ (butterfly (malar) rash) ผื่นร่วง ข้ออักเสบ ซีดจากเลือดจางเกล็ดเลือดต่ำ ภาวะไตวายเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิต ลักษณะในช่องปากที่พบได้คือ เหงือกอักเสบหลุดลอก (desquamative gingivitis) รอยโรคเยื่อเมือกหลุดลอก (erosive mucosal erosion) ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์จึงมีโอกาสติดเชื้อง่าย [16]

- ภาวะเกล็ดเลือดต่ำเหนี่ยวนำจาก เฮพาริน : ฮิต (heparin-induced thrombocytopenia: HIT) เป็นปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันต่อยาเฮพารินและปัจจัยเกล็ดเลือด 4 (platelet factor: PF 4) เกิดการสร้างลิ่มเลือดมากขึ้นทำให้เกล็ดเลือดลดลง มักพบกรณีที่ได้รับเฮพารินมาตรฐาน (unfractionated heparin: UFH) มากกว่าเฮพารินน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (low molecular weight heparin: LMWH) [17]

- ติดเชื้อเอชไอวี (HIV) อาจเกิดร่วมกับภาวะไอทีพี ตับอักเสบ มีผลทำลายองค์ประกอบของเลือด

- ภาวะอื่น ๆ เช่น เกล็ดเลือดมารวมตัวที่ม้าม (sequestration) ในผู้ป่วยม้ามโต (splenomegaly) หรือได้รับการถ่ายเลือดมากเกินไปทำให้เกล็ดเลือดถูกเจือจาง [18]

#### 2. ภาวะเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ (thrombocytopathia) สาเหตุเกิดจาก

2.1 ได้รับยาดับเกล็ดเลือด (antiplatelet drug) เป็นสาเหตุที่พบบ่อย มักใช้เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนรุนแรงของหลอดเลือด เช่น เกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดโรคหลอดเลือดสมอง กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด [19] ยาดับเกล็ดเลือดที่ใช้มากที่สุดคือ



แอสไพริน (Aspirin) เป็นยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่ สเตียรอยด์ (NSAID) มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ไซโคลออกซีจีเนส (cyclooxygenase) ทำให้เกล็ดเลือดไม่รวมตัวกันอย่างถาวรโดยฤทธิ์ของยายังคงอยู่นาน ทั่วชีวิตของเกล็ดเลือดที่ไปจับประมาณ 14 วันนอกจากนี้ ยังมียาต้านเกล็ดเลือดชนิดอื่น เช่น โคลพิโดเกรล (clopidogrel: Plavix®) ทีโคลพิดีน (ticlopidine: Ticlid®) พรากลูเกรล (prasugrel: Effient®) แพทย์อาจสั่งจ่าย เพียงชนิดเดียว (monotherapy) หรือร่วมกับชนิดอื่น (dual therapy) ได้ [20]

**2.2 ความผิดปกติของไต** มักเป็นผลจาก โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน เอสแอลอี เป็นต้น ลักษณะทางคลินิก เช่น ความดันโลหิตสูง ผิวหนังมีสีคล้ำ มีจ้ำเลือดตามร่างกายภาวะซีด การรับรู้รสชาติแปลกไป (metallic bad taste) [21] ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมักมีปัญหา เลือดออกง่ายเนื่องจากภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากการมีเลือด ในปัสสาวะ (uremia) และผลจากปฏิกิริยาระหว่างเลือด กับเยื่อเทียม (artificial membrane) จากการฟอกเลือด (hemodialysis) ส่วนภาวะเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ มีสาเหตุจากการเปลี่ยนแปลงสารเคมีที่ใช้กระตุ้น เกล็ดเลือดรวมทั้งปฏิกิริยาระหว่างเกล็ดเลือดกับผนัง หลอดเลือดที่เปลี่ยนไป นอกจากนี้ในการฟอกเลือดโดย ใช้เฮพารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดจึงทำให้เกิด ความผิดปกติในการสร้างลิ่มเลือดจนเป็นสาเหตุของ เลือดหยุดยากได้ [21, 22]

**2.3 โรคหรือกลุ่มอาการที่ถ่ายทอดทาง พันธุกรรม** เช่น กลานซ์มานน์ทรอมบาสทีเนีย (Glanzmann thrombasthenia) เป็นความผิดปกติโกลโคโปรตีน ชัดขวางปฏิกิริยาระหว่างเกล็ดเลือดและการสร้างลิ่มเลือด กลุ่มอาการอื่นที่พบน้อย เช่น กลุ่มอาการเบอร์นาร์ดี-โซเลียร์ (Bernard-Soulier syndrome) หรือ กลุ่มอาการ เซบาสเตียน (Sebastian syndrome) ที่มีเกล็ดเลือด ขนาดใหญ่ (giant platelet) แต่เกล็ดเลือดน้อยและ ทำหน้าที่บกพร่อง เป็นต้น [23]

**ความผิดปกติในการสร้างลิ่มเลือด** แบ่งเป็น กลุ่มที่เป็น มาแต่กำเนิดและเกิดขึ้นภายหลัง ดังนี้

### 1. โรคที่เป็นมาแต่กำเนิด ที่สำคัญ คือ

**1.1 โรคฮีโมฟีเลีย (hemophilia)** เป็น ความผิดปกติที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม แบ่งเป็น

- ฮีโมฟีเลีย เอ (hemophilia A) ถ่ายทอดทางโครโมโซมเพศเอ็กซ์ (x-linked recessive) พบประมาณร้อยละ 85 ของโรคฮีโมฟีเลียทั้งหมด ทำให้เกิดความบกพร่องของปัจจัย VIII

- ฮีโมฟีเลีย บี (hemophilia B) ถ่ายทอดทางโครโมโซมเพศเอ็กซ์ (x-linked recessive) พบได้น้อยเป็นความผิดปกติที่ขาดปัจจัย IX

- ฮีโมฟีเลีย ซี (hemophilia C) ถ่ายทอดทางโครโมโซมร่างกายชนิดเด่น (autosomal dominant) พบได้น้อยมากเป็นความผิดปกติที่ขาด ปัจจัย XI

ความรุนแรงของโรคฮีโมฟีเลีย เอ แบ่งตาม ร้อยละการทำหน้าที่ของปัจจัย (factor percentage) ดังนี้ (ค่าปกติมากกว่าร้อยละ 50)

- ระดับรุนแรง (severe) มีร้อยละการทำหน้าที่ของปัจจัย < 1 จะเกิดเลือดออกได้เอง เลือด ออกในข้อ

- ระดับปานกลาง (moderate) มี ร้อยละการทำหน้าที่ของปัจจัย 2-5 อาจเกิดเลือดออก ได้เอง เป็นครั้งคราว เกิดเลือดออกง่ายเมื่อถูกกระทบ กระเทือน

- ระดับน้อย (mild) มีร้อยละการทำ หน้าที่ของปัจจัย 6-40 ไม่เกิดเลือดออกเอง จะเกิด เลือดออกได้มากหรือเกิดเลือดออกภายหลังอุบัติเหตุ ผ่าตัด หรือถอนฟัน [23, 24]

**1.2 โรควอน วิลลีแบรนต์ (von Willebrand's disease: vWD)** เป็นโรคที่ถ่ายทอดผ่านทางโครโมโซม ร่างกายชนิดเด่น เกิดจากความผิดปกติหรือภาวะพร่อง ปัจจัยวอน วิลลีแบรนต์ซึ่งสังเคราะห์จากเซลล์เยื่อบุ ผนังหลอดเลือดและเมกะคาริโอไซต์ ทำหน้าที่เชื่อม เกล็ดเลือดกับคอลลาเจนในชั้นใต้เยื่อบุผนังหลอดเลือด

รวมทั้งโมเลกุลพาหะ (carrier molecule) ให้จับกับปัจจัย VIII ดังนั้น ภาวะพร่องปัจจัย von Willebrand จึงทำให้เกิดเลือดรวมกลุ่มกันน้อยลงและปัจจัย VIII ทำงานผิดปกติ ลักษณะทางคลินิก คือ เกิดจ้ำเลือดออกในชั้นผิวหนัง เลือดออกที่เหงือก เลือดกำเดาไหลง่าย ประจำเดือนมากกว่าปกติ (menorrhagia) ในรายที่มีความรุนแรง ลักษณะทางคลินิกจะคล้ายกับโรคฮีโมฟีเลีย

[5, 23-25]

## 2. ภาวะที่เกิดขึ้นภายหลัง ที่สำคัญ คือ

**2.1 โรคตับ** ตับเป็นอวัยวะที่ดูดซึมวิตามินที่ละลายในไขมันซึ่งรวมถึงวิตามินเค ที่เป็นสารสำคัญในการสังเคราะห์ปัจจัยสร้างลิ่มเลือด (vitamin K-dependent factor) ซึ่งการดื่มสุราเป็นประจำทำให้เกิดโรคตับอักเสบจากสุรา (alcoholic hepatitis) โดยจะดำเนินไปเป็นโรคตับแข็ง (liver cirrhosis) ได้ภาวะทั้งสองนี้ทำให้เซลล์พาเร็นโคมา (parenchyma) ถูกทำลายเป็นผลให้ตับทำหน้าที่ได้ลดลงจึงทำให้เกิดเลือดออกง่าย [26] ผู้ที่เริ่มมีความผิดปกติของตับมักยังไม่แสดงอาการ หากมีปัญหาของตับอย่างเห็นได้ชัดจะพบลักษณะทางคลินิก คือ ตัวเหลือง ท้องมาน ชีต ตับโต ซึ่งการตรวจร่างกายจะช่วยคัดกรองความเสี่ยงเกิดเลือดออกได้ในเบื้องต้น [27]

## 2.2 รับประทานการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants)

- **เฮพาริน (Heparin)** มักใช้ในการรักษาหรือป้องกันหัวใจขาดเลือด ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำและลิ่มเลือดอุดตันในปอด ออกฤทธิ์เป็นตัวเร่งแก่แอนติทรอมบินทรี (antithrombin III catalyst) ยับยั้งการทำงานของปัจจัยสร้างลิ่มเลือด II Xa Xa Xia XIa โดยเฉพาะทรอมบิน [28] ถ้าใช้ปริมาณมากจะยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้ เฮพารินแบ่งเป็น 2 ประเภท ได้แก่ เฮพารินมาตรฐาน มักใช้ในผู้ป่วยที่รับการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) มีครึ่งอายุ 1-2 ชั่วโมง หมดฤทธิ์ใน 6 ชั่วโมงและเฮพารินน้ำหนักโมเลกุลต่ำมีครึ่งอายุ 2-4 ชั่วโมง เช่น อีนอกซาพาริน (enoxaparin) มีลักษณะเด่นจากเฮพาริน

มาตรฐานคือ มีผลข้างเคียงน้อยกว่า ออกฤทธิ์ได้นาน นอกจากนี้สมาคมโรคหัวใจแห่งสหรัฐอเมริกา (AHA) ยังแนะนำให้ใช้ในการปรับยา (bridging) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา วาร์ฟาริน และจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด ยาต้านฤทธิ์ของเฮพารินคือ โพรทามีนซัลเฟต (protamine sulfate) [28, 29]

- **วาร์ฟาริน (Warfarin)** (ชื่อการค้า Coumadin® Orfarin®) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้อย่างแพร่หลาย ออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดโดยยับยั้งกระบวนการสร้างปัจจัยสร้างลิ่มเลือดที่ขึ้นกับวิตามินเค ได้แก่ ปัจจัย II VII IX และ X ทำให้เกิดเลือดออกได้มากขึ้น วาร์ฟารินมีสมบัติเด่น คือ มีชีวประสิทธิผล (bioavailability) สูง ดัชนีการรักษา (therapeutic index) แคบ สามารถทำนายระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยาจนเห็นผลในการรักษา (onset) ได้ การใช้วาร์ฟารินต้องระมัดระวังการเกิดเลือดออกง่าย จึงจำเป็นต้องติดตามค่าไอเอ็นอาร์ (INR) อย่างต่อเนื่อง [30, 31]

- **ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (Direct oral anticoagulant: DOAC)** เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ออกฤทธิ์แบบเจาะจงมากขึ้น [32] มีระดับยาในเลือดที่ให้ผลรักษาโดยไม่เกิดอันตราย (therapeutic window) มากขึ้น ซ้ำยังคล้ายกับกรณีของยา วาร์ฟาริน แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ ตัวยับยั้งทรอมบินโดยตรง (direct oral factor IIa-inhibitor) ได้แก่ ดาบิกาเทรน อีเท็กซิลเลต (dabigatran etexilate) อีกประเภทคือ ตัวยับยั้งปัจจัย Xa โดยตรง (oral direct factor Xa-inhibitors) ได้แก่ ริวาร็อกซาเบน (rivaroxaban) เอพิซาเบน (apixaban) อีโดกซาเบน (edoxabann) ยากลุ่มนี้มีข้อดี คือ ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจง คาดการณ์ผลการรักษาได้ [33] ยาต้านฤทธิ์ดาบิกาเทรน คือ ไอदारูซิซูแมบ (idarucizumab) ซึ่งองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาให้การยอมรับ (FDA approval) ส่วนแอนเด็กซานเนต แอลฟา (andexanet alfa) เป็นยาต้านฤทธิ์ของตัวต้านปัจจัย Xa [34] การพิจารณาความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกและความจำเป็นของการหยุดยาเหมือนกับกรณีผู้ป่วยที่ได้รับยา วาร์ฟาริน โดยไม่



จำเป็นต้องเฝ้าระวังค่าไอเอ็นอาร์ [33] อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาที่แนะนำให้ประเมินแนวโน้มเกิดเลือดออก ในเบื้องต้นด้วยค่าเอพีทีที (aPTT) ในผู้ป่วยที่ได้รับ ดาบิกาเทรน [35, 36]

### ความผิดปกติของหลอดเลือด

ความผิดปกติของหลอดเลือดมักมีลักษณะทางคลินิก คือ มีจุดเลือดออก เลือดออกตามไรฟัน ความผิดปกติที่พบ เช่น โรคลักปิดลักเปิด (scurvy) เกิดจากขาดวิตามินซีซึ่งเป็นวิตามินที่ช่วยบำรุงหลอดเลือด โรคทางพันธุกรรมชนิดหลอดเลือดฝอยขยายตัวเหตุเลือดออกที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (hereditary hemorrhagic telangiectasia) หรือที่เรียกว่า กลุ่มอาการออสเลอร์-รองดู เวเบอร์ (Osler-Rendu-Weber syndrome) พบหลอดเลือดแดงขนาดเล็กและหลอดเลือดฝอยขยาย

ตัวและเปราะ เลือดกำเดาไหลง่าย ในช่องปากพบ หลอดเลือดขยาย (telangiectasia) ที่ริมฝีปาก ลิ้น [37, 38] ส่วนความผิดปกติของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันจากคอลลาเจนประเภทที่ 3 พบในกลุ่มอาการอีเลอร์-ดานลอส (Ehler-Danlos syndrome) ทำให้หลอดเลือดอ่อนแอและแตกง่าย [38]

### สาเหตุเฉพาะที่

ปัจจัยเฉพาะที่เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อย ได้แก่ บาดแผลชอกช้ำ เนื้อเยื่ออักเสบ ติดเชื้อ มีรอยโรคซึ่งเนื้อเยื่อแกรนูเลชันมากโดยเฉพาะโรคปริทันต์อักเสบ บริเวณที่ทำให้เกิดการอยู่ในตำแหน่งที่มีเลือดมาเลี้ยงมาก ทำให้เกิดการเป็นบริเวณกว้าง ลึก มีเนื้องอก เป็นต้น โดยทั่วไปสามารถประเมินเบื้องต้นได้จากลักษณะทางคลินิกและภาพรังสี

### ตารางที่ 1 โรคหรือสภาวะที่ทำให้เกิดเลือดออกง่าย

Table 1. Common bleeding disorders.

<b>Coagulation disorders</b>	<b>Congenital:</b> Hemophilia, vWD <b>Acquired:</b> liver disease, vitamin K deficiency, renal failure, Warfarin use, long-term antibiotic use, DIC [23-33]
<b>Platelet disorders</b>	<b>Quantitative disorder (thrombocytopenia)</b> Immune-mediated: ITP, drug-induced, collagen vascular disease, sarcoidosis, SLE, HIV, splenomegaly, post-transfusion purpura, idiopathic Non-immune-mediated: DIC, Heparin-induced thrombocytopenia HIT, microangiopathic hemolytic anemia, leukemia, lymphoma, myeloma, myelofibrosis, TTP [11-18] <b>Qualitative disorders (thrombocytopathia)</b> Congenital: Glanzmannthrombasthenia, vWD Acquired: drug-induced (e.g. NSAID, quinidine), liver disease, alcoholism [19-23]
<b>Vascular disorders</b>	Scurvy, purpura, hereditary hemorrhagic telangiectasia, Ehler-Danlos syndrome, Osler-Rendu-Weber syndrome [37, 38]
<b>Fibrinolytic defects</b>	Streptokinase therapy, DIC [23]

Abbreviation: vWD: von Willebrand's disease, DIC: Disseminated Intravascular Coagulation, ITP: Immune (idiopathic) Thrombocytopenic Purpura, SLE: Systemic Lupus Erythematosus, HIV: Human Immunodeficiency Virus, HIT: Heparin-induced Thrombocytopenia, TTP: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

## การตรวจเบื้องต้นในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มเกิดเลือดออกผิดปกติ

### การสัมภาษณ์ประวัติ

มีจุดประสงค์เพื่อคัดกรองเบื้องต้นว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงเกิดเลือดออกง่ายหรือหยุดยากเพียงใด เพื่อที่จะวางแผนการตรวจรักษาอย่างเหมาะสมต่อไป แนวทางการสัมภาษณ์ประวัติ เช่น [39]

1. ผู้ป่วยมีโรคประจำตัว เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคตับ ฮีโมฟีเลีย มะเร็งเม็ดเลือดขาว ไตวาย โรคหัวใจวาย มีประวัติโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) หรือปลุกถ่ายอวัยวะหรือไม่ เนื่องจากโรคเหล่านี้มีโอกาสทำให้เกิดเลือดออกง่ายมากกว่าโรคอื่น ๆ ถ้ามีและอยู่ในระยะควบคุมไม่ดีควรปรึกษาแพทย์ก่อน [40]

2. ได้รับยาที่ต้านเกล็ดเลือด ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAID) หรือยาปฏิชีวนะใด ๆ เป็นเวลานานหรือไม่ เนื่องจากมีผลต่อกระบวนการหยุดเลือด

3. เคยมีบาดแผลหรือได้รับการถอนฟันมาก่อนแล้วเมื่อใด มีปัญหาหรือภาวะแทรกซ้อนที่เลือดหยุดยากหรือไม่ อย่างไร หากมีปัญหาแสดงว่าผู้ป่วยอาจมีความผิดปกติแอบแฝงอยู่หรือไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำอย่างเคร่งครัด

4. มีประวัติเลือดออกง่าย เช่น เลือดกำเดาไหล เลือดออกตามไรฟัน เลือดออกเองโดยไม่มีสาเหตุ หรือมีจ้ำเลือดที่ผิวหนังเมื่อถูกกระแทกไม่แรงหรือไม่ ซึ่งหากมีปัญหา มักเป็นความผิดปกติของเกล็ดเลือดและหลอดเลือด [41]

5. เคยรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อหยุดเลือดจากบาดแผลใด ๆ หรือไม่ อย่างไร หากเคยรักษาแสดงว่าผู้ป่วยมีความผิดปกติในกระบวนการหยุดเลือด กรณีนี้ทันตแพทย์ควรปรึกษาแพทย์เกี่ยวกับสถานะทางการแพทย์ (medical status) และเตรียมผู้ป่วยก่อนการรักษาทางศัลยกรรม

6. เคยได้รับการถ่ายเลือดหรือไม่ เนื่องจากอาจทำให้ความเข้มข้นของเกล็ดเลือดลดลง

7. มีญาติหรือพี่น้องที่มีปัญหาเลือดออกง่ายหยุดยากหรือไม่ เนื่องจากโรคบางชนิดถ่ายทอดทางพันธุกรรม เช่น ฮีโมฟีเลีย โลหิตจาง [39]

## การตรวจร่างกาย

การตรวจร่างกายมีความสำคัญในการประเมินโอกาสเกิดเลือดออกง่าย เนื่องจากความผิดปกติของกระบวนการหยุดเลือดมักแสดงออกในลักษณะทางคลินิกที่สามารถสังเกตหรือตรวจพบได้ง่าย ประกอบด้วย

1. **ความดันโลหิต** หากความดันโลหิตไม่เกิน 140/90 mmHg สามารถให้การรักษาได้ตามปกติ หากอยู่ในช่วง 140-180/<100 mmHg ควรให้ผู้ป่วยพัก คลายกังวล 10-15 นาทีแล้ววัดความดันโลหิตซ้ำ หากความดันโลหิตลดลงสามารถให้การรักษาโดยเพิ่มความระมัดระวังมากขึ้น หากความดันโลหิตยังสูงอยู่ควรปรึกษาแพทย์ และ/หรือให้การบำบัดกรณีฉุกเฉิน ความดันโลหิตที่น้อยกว่า 180/110 mmHg สามารถให้การรักษาได้โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงเกิดเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ (adverse perioperative outcome) ส่วนความดันโลหิตสูงชนิดไวท์ โค้ท (white coat hypertension) ควรให้ผู้ป่วยพัก คลายกังวล วัดความดันโลหิตซ้ำ และควรให้ผู้ป่วยพบแพทย์ด้วยเนื่องจากมีโอกาสเริ่มเป็นโรคความดันโลหิตสูงได้ [42] อย่างไรก็ตาม การตัดสินใจให้การรักษายังควรประเมินสภาพผู้ป่วยโดยรวมและความยากง่ายของหัตถการร่วมด้วย

2. **เยื่อบุเปลือกตาด้านใน** (conjunctiva) สังเกตสีของหลอดเลือดแดง จุดเลือดออก (petechiae) ประเมินภาวะซีด

3. **ผิวหนัง** เยื่อบุผิวตรวจลักษณะของจุดเลือดออก (petechia, purpura) จ้ำเลือด (ecchymosis) ประเมินความผิดปกติของการสร้างลิ่มเลือด ประวัติเลือดกำเดาไหลบ่อยหรือผู้สูงอายุที่มีลักษณะเลือดออกที่เรียกว่า ซีโนล์ เพอร์พูรา (senile purpura) เป็นความผิดปกติของหลอดเลือด [39] การทำงานของเกล็ดเลือดหรือขาดสารอาหาร ส่วนลักษณะตัวเหลือง (jaundice) ลักษณะคล้ายแมงมุม (spider nevi) พบได้ในโรคตับแข็ง

4. **คอ** ตรวจลักษณะหลอดเลือดดำจุกูลาร์โป่ง (distention of jugular vein) พบได้ในโรคหัวใจวาย คล้ำต่อมไทรอยด์ หากพบต่อมไทรอยด์โตเป็นลักษณะทางคลินิกในภาวะต่อมไทรอยด์เป็นพิษ ผู้ป่วยมักมีความดันโลหิตสูงทำให้มีโอกาสเกิดเลือดออกได้มาก [5, 39]

5. **ข้อ** หากพบเลือดออกในข้อ (hemarthrosis) มักเป็นความผิดปกติของกระบวนการสร้างลิ่มเลือด พบได้ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลียรุนแรง [43]

6. **ตับ** โดยการคลำตับ หากตับโต (hepatomegaly) จะมีอาการแน่นหรือคลำได้ก้อนใต้ชายโครงด้านขวา หรือมีลักษณะท้องมาน (ascites) แสดงว่าตับสูญเสียการทำงานไปมากแล้ว จึงมีผลลดการสังเคราะห์ปัจจัยสร้างลิ่มเลือด หากมีอาการแน่นหรือคลำได้ก้อนใต้ชายโครงด้านซ้ายมักเป็นลักษณะม้ามโต (splenomegaly) ซึ่งเป็นผลให้เกล็ดเลือดถูกทำลายมากขึ้นผู้ป่วย มีโอกาสเกิดเลือดออกได้ง่าย [27]

7. **รอยโรคในช่องปาก** เช่น เหงือกอักเสบ บวมแดงมากมักเกิดจากสาเหตุเฉพาะที่ เลือดออกตามไรฟันเกิดจากขาดวิตามินซี

**การตรวจทางห้องปฏิบัติการ**

การตรวจทางห้องปฏิบัติการมีจุดประสงค์เพื่อประเมินการเกิดเลือดออกในระดับสรีรวิทยาการแข็งตัวของเลือด สภาวะที่ควรส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการรักษาทางทันตกรรม เช่น โรคโลหิตจาง โรคมะเร็ง

ได้รับยาเคมีบำบัด ยาต้านมะเร็ง เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความผิดปกติได้ทั้งเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือดร่วมด้วย [11, 12] ส่วนผู้ที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น วาร์ฟาริน ต้องระวังการเสียเลือดเป็นอย่างมาก จึงจำเป็นต้องตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนให้การรักษาทางศัลยกรรม [44]

การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count-CBC) เป็นการตรวจเบื้องต้นที่สะดวกให้ผลเร็ว การตรวจที่เกี่ยวข้องกับการประเมินภาวะเลือดออกคือ จำนวนเกล็ดเลือด (platelet count) ซึ่งค่าปกติอยู่ที่ 150,000-400,000 /mm<sup>3</sup> หากมีค่าระหว่าง 20,000 – 50,000 /mm<sup>3</sup> มีแนวโน้มเกิดเลือดออกง่าย หากต่ำกว่า 20,000 mm<sup>3</sup> [5, 13] มีโอกาสเกิดเลือดออกเอง (spontaneous bleeding) ส่วนการตรวจความเข้มข้นของเลือดหรือฮีมาโทคริต (hematocrit: Hct) หรือปริมาตรเซลล์อัดแน่น (packed cell volume: PCV) เป็นการหาปริมาณเม็ดเลือดแดงในเลือดเพื่อบอกภาวะซีดหรือขาดเลือด นอกจากนี้ยังมีการตรวจที่จำเป็นต่อการประเมินกระบวนการหยุดเลือด เช่น พีที (PT) ไอเอ็นอาร์ (INR) เอพีทีที (aPTT) [11] (ตารางที่ 2)

**ตารางที่ 2** ค่าทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญสำหรับประเมินกระบวนการหยุดเลือด [11]

**Table 2 Laboratory tests for hemostasis evaluation. [11]**

ค่า	วัตถุประสงค์	ค่าปกติ	สภาวะที่ทำให้ค่ามากขึ้น
Prothombin Time (PT)	ประเมินเวลาที่ใช้สร้างทროมบินผ่านทางปัจจัย II V VII X ใน วิถีภายนอกและไฟบริโนเจน	12-15 วินาที	ได้รับยา วาร์ฟาริน โรคตับ ภาวะพร่องวิตามินเค DIC*
International Normalized Ratio (INR)	ประเมินวิถีภายนอกและวิถีร่วม	1.0 (0.8 – 1.2)	ได้รับยา วาร์ฟาริน โรคตับ ภาวะพร่องวิตามินเค DIC*
Activated Partial Thromboplastin Time (APTT)	ประเมินปัจจัย I II V VIII IX X XI XII	25 – 35 วินาที	ได้รับยา เฮพาริน โรคตับ ฮีโมฟีเลีย ภาวะพร่องวิตามินเค DIC*
Thrombin Time (TT)	ประเมินความสามารถในการเปลี่ยนไฟบริโนเจนเป็นไฟบริน	10-15 วินาที	ได้รับยา เฮพาริน โรคตับ DIC*
Bleeding Time	ประเมินการทำงานของเกล็ดเลือดและคุณภาพของหลอดเลือดฝอย	2 – 9 นาที ขึ้นกับวิธีที่ใช้	มีความผิดปกติของเกล็ดเลือด ฟังก์ชันหลอดเลือดและไฟบริโนเจน ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด โรควอน วิลลีแบรนต์

\*DIC-Disseminated Intravascular Coagulation หรือ ภาวะลิ่มเลือดกระจายทั่วไปในหลอดเลือด

ในทางปฏิบัติ การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ จะพิจารณาร่วมกับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย ความรุนแรงของโรคและเหตุการณ์ที่จะทำโดยส่งตรวจตามความจำเป็น เนื่องจากในระยะที่มีความผิดปกติไม่มาก มักมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอยู่ในเกณฑ์ปกติ เหตุการณ์ที่มีความเสี่ยงเกิดเลือดออกไม่มากจึงอาจไม่จำเป็นต้องส่งตรวจก่อน เช่น ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ที่ควบคุมโรคประจำตัวได้ดี เหตุการณ์มีโอกาสเกิดเลือดออกไม่มาก สามารถให้การรักษาด้วยความระมัดระวังได้อย่างปลอดภัย ในขณะที่ผู้ป่วยตับแข็งที่มีอาการตัวเหลือง ท้องมาน แสดงว่าโรคมีความรุนแรง จำเป็นต้องส่งตรวจเพื่อประเมินก่อนให้การรักษา ส่วนผู้ที่มีลักษณะทางคลินิกที่น่าจะเป็นผลจากความผิดปกติของกระบวนการแข็งตัวของเลือด เช่น มีจ้ำเลือด จุดเลือดออกตาม

ร่างกาย หรือแม้แต่เลือดออกหลังเหตุการณ์ที่ไม่ได้เกิดจากสาเหตุเฉพาะที่เป็นข้อพิจารณาที่ควรได้รับการตรวจห้องปฏิบัติการด้วยเช่นกัน

**การวางแผนการรักษาทางทันตกรรม**

**การวางแผนการรักษาทางทันตกรรมตามสาเหตุของการเกิดเลือดออกผิดปกติ**

ทันตแพทย์ควรมีการวางแผนการรักษาที่เหมาะสมตามสาเหตุที่พบได้บ่อย ได้แก่ สาเหตุเฉพาะที่ ความผิดปกติของเกล็ดเลือด ความผิดปกติของการสร้างลิ่มเลือด ความผิดปกติของหลอดเลือด ความผิดปกติของตับ ไต (ตารางที่ 3) รวมทั้งเมื่อได้รับยาต้านเกล็ดเลือดและยาต้านการแข็งตัวของเลือด เพื่อจะได้ให้การดูแลรักษาอย่างปลอดภัยหรือลดโอกาสเกิดปัญหาต่าง ๆ ให้น้อยที่สุด

**ตารางที่ 3 สาเหตุการเกิดเลือดออกผิดปกติและการวางแผนการรักษาทางทันตกรรม**

**Table 3 Causes of bleeding disorders and dental treatment planning.**

สาเหตุ	การวางแผนการรักษา
<p><b>สาเหตุเฉพาะที่</b> ได้แก่</p> <p>แผลถอนฟันมีความชอกช้ำ เนื้อเยื่ออักเสบหรือติดเชื้อ</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) กำจัดสิ่งที่เป็นสาเหตุ เช่น เศษฟัน เนื้อเยื่อแกรนูเลชัน หินน้ำลาย</li> <li>2) ใช้ผ้าก๊อชซุบยาชาที่มีเอพิเนฟรินเข้มข้นไม่เกิน 1:100,000 กดบริเวณแผลให้หนึ่งประมาณ 15 นาที</li> <li>3) เย็บแผลด้วยวิธีเย็บธรรมดา (simple interrupted suture) รูปเลขแปด (figure-of-eight suture) หรือเย็บซ้อน (mattress suture) [4]</li> <li>4) หากใช้วิธีกลแล้วเลือดไม่หยุดอาจจำเป็นต้องใช้วัสดุที่ช่วยห้ามเลือดร่วมด้วย [5]</li> </ol>
<p><b>ความผิดปกติของเกล็ดเลือด</b> ได้แก่</p> <p>ภาวะเกล็ดเลือดน้อยหรือทำหน้าที่บกพร่อง</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) สัมภาษณ์ประวัติโดยละเอียด ควรตรวจจำนวนและการทำงานของเกล็ดเลือดหรือปรึกษาแพทย์ร่วมด้วยในกรณีโรครุนแรง เช่น มะเร็งเม็ดเลือด ไชกระดูก</li> <li>2) ในภาวะเกล็ดเลือดต่ำ หากทำศัลยกรรมเล็กในช่องปาก ต้องให้เกล็ดเลือดเข้มข้นทดแทนจนกว่าจะเข้าสู่ภาวะปกติ (ไม่ต่ำกว่า 50,000/<math>\mu</math>L)</li> <li>3) ในเหตุการณ์ที่ยาก ใช้เวลานาน ควรตรวจระยะเวลาเลือดออก</li> <li>4) ให้ยาปฏิชีวนะในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ เช่น โรคมะเร็งเม็ดเลือด ไชกระดูก แอสแอลอี [12, 45, 46]</li> </ol>
<p><b>ความผิดปกติของหลอดเลือด</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) กรณีสงสัยหรือมีความผิดปกติชัดเจน ควรปรึกษาแพทย์</li> <li>2) เตรียมอุปกรณ์ช่วยห้ามเลือด เช่น เครื่องจี้ไฟฟ้า (electrocautery) เครื่องดูดน้ำลายแรงสูง รวมทั้งวัสดุช่วยห้ามเลือด</li> <li>3) การเย็บแผลมีผลทำให้เนื้อเยื่อฉีกขาดง่าย จึงควรหลีกเลี่ยง</li> <li>4) ควรเลี่ยงศัลยกรรมในผู้ป่วยกลุ่มอาการอีเลอร์ ดานลอส เนื่องจากมีโอกาสเกิดเลือดออกไม่หยุด [5, 37]</li> </ol>

สาเหตุ	การวางแผนการรักษา
<p><b>ความผิดปกติของการสร้างลิ่มเลือด</b> ได้แก่ โรคฮีโมฟีเลีย เอ และ โรควอน วิลลี-แบรนต์ มีแนวปฏิบัติเช่นเดียวกัน</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) โรคฮีโมฟีเลียระดับไม่รุนแรง สามารถให้การรักษาทันทีในสถานพยาบาลปฐมภูมิได้โดยเตรียมวัสดุช่วยห้ามเลือดให้พร้อม</li> <li>2) โรคฮีโมฟีเลียระดับปานกลางและรุนแรง ต้องปรึกษาแพทย์ก่อน ตรวจระดับปัจจัย VIII เอพีทีที เวลาเกิดเลือดออก และพิจารณาการให้ปัจจัยทดแทน (replacement therapy)</li> <li>3) ปรึกษาแพทย์ให้ปัจจัยทดแทน เช่น พลาสมาสดแช่แข็ง (fresh frozen plasma) ไครโอพรีซิพิเตต (cryoprecipitate) ปัจจัยวอน วิลลีแบรนต์หรือยา เช่น เดสโมเพรสซิน (desmopressin-DDAVP)</li> <li>4) กรณีฉีดยาเฉพาะที่ด้านแก้ม ฉีดเข้าพาลิลลาร์ ฉีดเข้าเอ็นยิดปริทันต์ ไม่จำเป็น ต้องให้ปัจจัยทดแทนในผู้ใหญ่ ส่วนการฉีดสกัดเส้นประสาทหรือฉีดเฉพาะที่ด้านลิ้น จำเป็นต้องให้ปัจจัยทดแทน เนื่องจากมีโอกาสทำให้หลอดเลือดฉีกขาดจนเกิดเลือดออกและก้อนเลือดขังได้ [47]</li> <li>5) ให้อาปฏิชีวนะหลังทำศัลยกรรมร่วมด้วยเนื่องจากแผลหายช้า มีโอกาสติดเชื้อง่าย</li> <li>6) บ้วนปากด้วยน้ำยาบ้วนปากที่มีกรดทรานซามิกเข้มข้น 5% ซึ่งเป็นสารต้านการสลายตัวของไฟบริน ทุก 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 7-10 วัน เพื่อลดการเกิดเลือดออกหลังหัตถการ</li> <li>7) เลี่ยงการจ่ายยาที่มีผลทำให้เกิดเลือดออกง่าย เช่น ยาต้านอักเสบทที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ [11, 23, 24, 46, 48]</li> </ol>
<p><b>ความผิดปกติของตับ</b> มีผลต่อการสร้างปัจจัย II VII IX X และ XI ตับแข็งทำให้มีปัญหาในการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือด กดไขกระดูกและภาวะพร่องโฟเลต (folate deficiency) ทำให้มีเกล็ดเลือดต่ำ</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) ตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด การทำงานของตับ ค่าพีที ระยะเวลาเกิดเลือดออก ไอเอ็นอาร์</li> <li>2) ผู้ป่วยตับอักเสบจากสุราไม่ควรทำศัลยกรรมช่องปากยกเว้นกรณีฉุกเฉินและปรึกษาแพทย์ก่อน ผู้ที่ดื่มสุรานักควรตรวจการทำงานของตับเพื่อประเมินสภาวะของโรคก่อนการรักษาทันที</li> <li>3) ให้อาปฏิชีวนะในรายที่มีความผิดปกติเด่นชัด มีแนวโน้มที่ตับเกิดความวิการ โรคตับระยะปานกลางและรุนแรง</li> <li>4) หัตถการที่ใช้เวลานาน ควรเตรียมวัสดุห้ามเลือดเฉพาะที่ วิตามินเค เกล็ดเลือด พลาสมาสดแช่แข็ง [46, 49]</li> </ol>
<p><b>ความผิดปกติของไต</b> ทำให้ สร้างเกล็ดเลือด และการรวมกลุ่มของเกล็ดน้อยลดลง ปริมาณปัจจัยเกล็ดเลือด III หรือท롬บ็อกเซน (thromboxane) ลดลง ทำให้สร้างท롬บิโนโลฮิตจาง และมีโอกาสติดเชื้อง่าย</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) ทบทวนภาวะของผู้ป่วย หากอยู่ในระยะรุนแรงตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด เกล็ดเลือด การทำงานของไต</li> <li>2) กรณีได้รับเฮพารินในการฟอกเลือด ควรอย่างน้อย 6-12 ชั่วโมงเพื่อให้เฮพารินหมดฤทธิ์ไป หากมีเฮพารินมากหรือตกค้าง สามารถฉีดโพรทามีน ซัลเฟตเพื่อแก้ฤทธิ์เฮพารินได้</li> <li>3) ให้อาปฏิชีวนะในผู้ที่โรคดำเนินไปมากหรือหลังปลูกถ่ายไตเนื่องจากระบบภูมิคุ้มกันทำหน้าที่ลดลง</li> <li>4) การจ่ายยาใด ๆ ต้องพิจารณาขนาด (dose) และช่วงเวลาให้ยา (interval) ให้เหมาะสมกับภาวะโรคในปัจจุบัน</li> <li>5) ระมัดระวังเสี่ยงวัดความดันโลหิตในด้านที่มีทางเปิดสำหรับล้างไต (vascular access) [5, 21, 50]</li> </ol>

### การวางแผนการรักษาทางทันตกรรมในผู้ที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดและยาต้านการแข็งตัวของเลือด

1. กรณีมารับการรักษาทันตกรรมที่ไม่รุกราน (non-invasive procedure) หรือคัลยกรรมเล็กไม่ต้องหยุดยา ก่อนเพราะมีความเสี่ยงเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดหรืออวัยวะสำคัญจนเป็นอันตรายถึงชีวิต [23, 51]

2. ประเมินความเสี่ยงเกิดเลือดออกก่อนเริ่มให้การรักษา โดยทั่วไปการถอนฟันไม่เกิน 3 ซี่ [49] เจาะระบายหนอง บูรณะฟันได้ขอบเหงือก เกลารากฟัน มีความเสี่ยงเกิดเลือดออกน้อย หากหัตถการที่จะเกิดบาดแผลขนาดใหญ่ควรปรึกษาแพทย์ก่อน

### ระดับความเสี่ยงของหัตถการต่อการเกิดเลือดไหลไม่หยุดหลังได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด

1) ความเสี่ยงน้อยมาก เช่น ฉีดยาชาโดยใช้กระบอกฉีดแบบดูดกลับ (aspirate) ได้ ตรวจอวัยวะปริทันต์พื้นฐาน ขูดหินน้ำลายเหนือเหงือก บูรณะฟัน ขอบเหนือเหงือก รักษาคลองรากฟันโดยไม่ใช้วิธีคัลยกรรมงานทันตกรรมประดิษฐ์ เปลี่ยนเครื่องมือจัดฟัน

2) ความเสี่ยงน้อย เช่น ถอนฟันไม่เกิน 3 ซี่ ที่แผลขนาดเล็กไม่ใหญ่มากนัก การเจาะระบายหนองภายในช่องปากวัดความลึกร่องเหงือก เกลารากฟัน บูรณะฟัน ขอบใต้เหงือก

3) มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น เช่น ถอนฟันมากกว่า 3 ซี่ หรือถอนฟันที่แผลมีขนาดใหญ่ คัลยกรรมที่มีการเปิดแผ่นเหงือก [52]

3. กรณีได้รับยารักษาหัวใจ ต้องมีผลค่าไอเอ็นอาร์ทุกครั้ง ซึ่งไม่ควรเกิน 3.5 [31, 53] และไม่ควรถ่ายยาต้านจุลชีพเป็นเวลานาน เนื่องจากมีอันตรกิริยา (drug interaction) ในกระบวนการเมตาบอลิซึมของยารักษาหัวใจ [54, 55]

4. กรณีได้รับยาต้านเชื้อรา ห้ามใช้อิโทรโคนาโซล (itraconazole) โวริโคนาโซล (voriconazole) รวมทั้งยากดภูมิคุ้มกัน เช่น ไซโคลสปอริน (cyclosporin) ทาโคลิมุส (tracolimus) เนื่องจากเพิ่มการออกฤทธิ์ของยาต้านการแข็งตัวของเลือด ส่วนฟลูโคนาโซล (fluconazole) สามารถใช้ได้ด้วยความระมัดระวังเป็นพิเศษ [56]

5. เอพิซาเบน และโรวาร็อกซาเบน ห้ามใช้ร่วมกับอิโทรโคนาโซล โวริโคนาโซล [56]

6. หลีกเลี่ยงจ่ายยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์เป็นระยะเวลานานซึ่งจะทำให้เกิดเลือดหยุดยากยิ่งขึ้น

7. เตรียมวัสดุห้ามเลือดหรืออุปกรณ์เย็บแผลให้พร้อม ให้คำแนะนำผู้ป่วยหลังหัตถการอย่างละเอียด [51, 56]

การศึกษาหลายฉบับแสดงให้เห็นถึงแนวทางการรักษาทางทันตกรรมในผู้ที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดและยาต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น การศึกษาไปข้างหน้า (prospective study) ของ Madan และคณะ [57] ในผู้ป่วย 51 คน และฟันที่ถอน 51 ซี่ ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินโดยไม่หยุดก่อนการถอนฟันสามารถห้ามเลือดได้ด้วยแรงกดและเย็บแผล มีเพียง 1 คนที่เกิดเลือดออกมากกว่าหัตถการแต่สามารถห้ามเลือดได้ด้วยไฟรคริลัมเข้มข้น 1% (feracrylum) ร่วมกับแรงกดอีก 10 นาที สอดคล้องกับการศึกษาของ Sanchez-Palomino และคณะ [58] ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับโคลพิโดเกรลทั้งหมด 32 คน ห้ามเลือดด้วยแรงกด เย็บแผล และผ้าก๊อชซุบกรดทรานซามิกพบว่าไม่เกิดเลือดออกหลังถอนฟัน ในขณะที่การศึกษาของ Cardona-Tortajada [52] และคณะในผู้ป่วย 155 คน จำนวนฟันที่ถอน 222 ซี่ เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพริน โคลพิโดเกรล ไทรฟลูซอล (trifusal) และทีโคพิดีนอย่างใดอย่างหนึ่ง (monotherapy) โดยมี 134 คนยังคงได้รับยาอย่างต่อเนื่อง ส่วนอีก 21 คน ได้รับพิจารณาให้หยุดยา ก่อนการรักษา หลังถอนฟันห้ามเลือดโดยใช้แรงกดและเจลลาติน แมทริกซ์ (Gelatamp®) พบว่ามีจำนวน 26 คน เกิดปัญหาเลือดออกหลังหัตถการผ่านไป 24 ชั่วโมง โดยมี 20 คน ที่สามารถห้ามเลือดได้โดยใช้แรงกดจากผ้าก๊อช อีก 4 คน เลือดหยุดได้เอง และมี 1 คน ที่ได้รับการดูแลฉุกเฉิน

การศึกษาแบบสุ่มและมิกซ์กลุ่มควบคุม (randomized control trial: RCT) ของ Evan และคณะ [59] ในผู้ป่วยจำนวน 57 คน ที่ไม่หยุดยารักษาหัวใจ มีค่าไอเอ็นอาร์เฉลี่ย 2.5 และจำนวน 52 คน ที่หยุดยารักษาหัวใจ มีค่าไอเอ็นอาร์เฉลี่ย 1.6 หลังถอนฟันห้ามเลือดด้วยแรงกด เซอจิจเซล (Surgicel®) และเย็บแผล พบว่ากลุ่มที่ไม่



หยุดยาเกิดเลือดออกหลังหัตถการมากกว่ากลุ่มที่หยุดยาอย่างไม่มีนัยสำคัญ คือ จำนวน 15 และ 7 คนตามลำดับ ส่วนการศึกษาของ Morimoto และคณะ [60] ในผู้ที่ได้รับวาร์ฟาริน 134 คน (161 ครั้ง (visit)) เป็นวาร์ฟารินร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด 49 คน (52 ครั้ง) และยาต้านเกล็ดเลือดอย่างเดียว 87 คน (93 ครั้ง) ค่าไอเอ็นอาร์อยู่ในช่วง 1.5-3.7 พื้นที่หัตถการทั้งหมด 513 ซี่ห้ามเลือดด้วยแรงกด อ็อกซิโดสเซลลูโลส (oxidized cellulose) และเย็บแผลพบว่าเกิดเลือดออกหลังหัตถการ 11 คน ในกลุ่มที่ได้รับวาร์ฟาริน 7 ครั้ง (4.4%) กลุ่มที่ได้รับวาร์ฟารินร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด 2 ครั้ง และกลุ่มที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดอย่างเดียว 2 ครั้ง ซึ่งสามารถหยุดเลือดได้ด้วยวิธีเฉพาะที่ได้แก่ แรงกด อ็อกซิโดสเซลลูโลส เย็บเฟือก (splint) หรือเครื่องจีไฟฟ้า จะเห็นได้ว่า การรักษาทางศัลยกรรมช่องปากที่เป็นศัลยกรรมเล็ก สามารถให้การรักษาได้โดยไม่ต้องหยุดยาก่อนร่วมกับการห้ามเลือดอย่างเหมาะสม

#### การห้ามเลือดขณะรักษา

ทันตแพทย์ต้องประเมินหาแหล่งของเลือดออกว่ามาจากที่ใดจึงจะห้ามเลือดได้ถูกต้อง ดังนี้

1. จากเนื้อเยื่ออ่อน มักเกิดจากเนื้อเยื่อที่อักเสบ ฉีกขาด ดังนั้นการใช้แรงกด ยาชาเฉพาะที่ที่มีสารบิซหลดเลือดจะช่วยห้ามเลือดได้ในเบื้องต้น การเย็บแผลเป็นการทำให้ขอบเนื้อเยื่อเข้ามาใกล้กันและรักษาลิ่มเลือดให้อยู่ในเบ้าฟันได้

2. จากกระดูกเบ้าฟัน พบได้บ่อยห้ามเลือดได้ด้วยแรงกด วัสดุช่วยห้ามเลือด เช่น เจลโฟม เซอจีเซล ซีฟิ่งปิดกระดูก

3. จากหลอดเลือด หากเป็นหลอดเลือดขนาดเล็กสามารถใช้เครื่องจีไฟฟ้าเพื่อห้ามเลือดได้ แต่ระมัดระวังใช้เท่าที่จำเป็นเนื่องจากความร้อนอาจทำให้เนื้อเยื่อตายมากเกินไป หากเป็นหลอดเลือดขนาดใหญ่ใช้วิธีผูก (ligation) [61]

หากเลือดไหลมากหรือไหลไม่หยุด ต้องสังเกตการเปลี่ยนแปลงของผู้ป่วย เช่น วัดสัญญาณชีพสังเกตการหายใจ ชักถามอาการเป็นระยะ มีอาการหน้ามืด เวียนศีรษะร่วมด้วยหรือไม่ เป็นต้น เพื่อประเมินสภาพ

ร่างกายโดยรวม และวางแผนส่งต่อไปรับการรักษาที่เหมาะสมและทันเวลา

#### การป้องกันภาวะเลือดออกหลังหัตถการ

1. นัดทำหัตถการในช่วงเช้า เพื่อจะได้มีเวลาติดตามผลการรักษาและแก้ไขปัญหาที่เกิดขึ้นได้สะดวกยิ่งขึ้น

2. การห้ามเลือดอย่างเหมาะสม โดยตรวจดูลักษณะบาดแผลไม่ให้มีเศษเนื้อเยื่อ เศษกระดูก เนื้อเยื่อแกรนูเลชัน หินน้ำลายตกค้าง ก่อนจำหน่ายผู้ป่วยออกจากคลินิกต้องมั่นใจว่าไม่เกิดเลือดออกมากและเร็ว (active bleeding)

3. จ่ายยาที่ไม่มีผลทำให้เกิดเลือดออก เช่น พาราเซตามอล กรณีจะใช้ยาแก้ปวดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์สามารถใช้ได้ในระยะเวลานั้น

4. ให้คำแนะนำผู้ป่วยในการดูแลบาดแผลอย่างเคร่งครัด เช่น กัดผ้าก๊อชต่อเนื่อง 1 ชั่วโมง เพื่อให้เลือดหยุดไหล หากยังมีซึมออกมาให้เปลี่ยนผืนใหม่แล้วกัดต่ออีก 1 ชั่วโมงให้ตรงตำแหน่งและแน่น ห้ามบ้วนเลือด บ้วนน้ำลายในช่วงวันแรกเย็บแผล เพราะจะทำให้ลิ่มเลือดหลุดได้ งดดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ และสูบบุหรี่ งดยาที่กำลังกินหนัก บ้วนปากเบา ๆ ด้วยน้ำเกลือหรือน้ำสะอาด รักษาอนามัยช่องปากให้สะอาด [61, 62]

#### การตรวจติดตามผล

ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงจะเกิดเลือดออกหลังหัตถการควรติดตามอย่างใกล้ชิด เช่น 24 ชั่วโมงแรก 2 วัน หรือ 5 วัน หากเกิดปัญหาต้องรีบแก้ไขและเน้นย้ำให้ผู้ป่วยปฏิบัติตามคำแนะนำอย่างเคร่งครัด

#### ภาวะเลือดออกหลังหัตถการ

ภาวะเลือดออกหลังหัตถการแบ่งตามระยะเวลา คือ ภาวะเลือดออกปฐมภูมิ (primary hemorrhage) เกิดขึ้นระหว่างทำหัตถการเลือดออก ชนิดรีแอกชันนารี (reactionary hemorrhage) เกิดขึ้นหลังทำหัตถการ 2-3 ชั่วโมง เนื่องจากการหดตัวของหลอดเลือดสิ้นสุดลง ส่วนการ เลือดออกทุติยภูมิ (secondary hemorrhage)

เกิดขึ้นได้ถึงในช่วงประมาณ 14 วัน หลังหัตถการ มีสาเหตุจากการติดเชื้อมากที่สุด สาเหตุอื่น เช่น มีการกระทบกระเทือนบาดแผล ลิ่มเลือดหลุด มีความดันโลหิตเพิ่มขึ้น [61, 62]

### วัสดุช่วยห้ามเลือด (Hemostatic agents)

วัสดุช่วยห้ามเลือดแบ่งเป็น 2 ประเภทตามลักษณะการช่วยห้ามเลือด ได้แก่ วัสดุพาสซีฟ (passive agent) เป็นวัสดุที่ทำหน้าที่เป็นโครงร่างให้เกล็ดเลือดมาเกาะกลุ่มเพื่อสร้างลิ่มเลือดต่อไป มักใช้เป็นวัสดุห้ามเลือดพื้นฐาน มีสมบัติขยายตัวได้เมื่อสัมผัสกับเลือดจึงมีแรงกดและปิดบาดแผลได้ อีกประเภทหนึ่ง คือ วัสดุแอกทีฟ (active agent) เป็นวัสดุที่มีกลไกเกี่ยวข้องกับการสร้างลิ่มเลือดโดยตรงหรือเหนี่ยวนำให้เกิดลิ่มเลือดจริง [61] วัสดุห้ามเลือดที่ใช้ในงานศัลยกรรมช่องปากที่ควรรู้ ได้แก่

#### 1. เจลาติน แมทริกซ์ (Gelatin matrix)

ชื่อการค้า เช่น เจลโฟม (Gelfoam®) เซอจีโฟม (Surgifoam®) เป็นฟองน้ำเจลาติน (gelatin sponge) ทำหน้าที่เป็นแกน (scaffold) ให้ไฟบรินมาเกาะ สามารถดูดน้ำได้ถึง 40 เท่าเมื่อสัมผัสกับเลือดทำให้ขยายขนาดเกิดแรงกดบาดแผลสามารถใช้แบบแห้งหรือชุบน้ำเกลือหรือทอมนบินโดยไม่ใช้แรงกดวัสดุลงในเบ้าฟัน นิยมใช้ในแผลถอนฟันผ่าฟันคุดหรือเลือดออกจากหลอดเลือดขนาดเล็กไม่ละลายน้ำแต่ละลายตัวได้ภายใน 4-6 สัปดาห์ ไม่มีผลรบกวนการหายของบาดแผล [63] แต่ไม่ควรใช้ในงานที่กรีดผ่านผิวหนังหรือใต้แผ่นเหงือกโดยตรงเนื่องจากขัดขวางการหายของเยื่อเมือก กรณีที่มีการติดเชื้อรุนแรงอาจทำให้แบคทีเรียมาสะสมบนวัสดุจนทำให้เกิดหนองได้ อาการไม่พึงประสงค์ (adverse reaction) เช่น ปฏิกริยาต่อสิ่งภายนอกในร่างกาย (foreign body reaction) ก้อนเลือดขัง หรือติดเชื้อ [64]

#### 2. เซลลูโลส (Cellulose)

ชื่อการค้า เช่น เซอจีเซล (Surgicel®) สารพวกเซลลูโลสที่ถูกออกซิไดส์ (oxidized regenerated cellulose) เมื่อละลายตัวเกิดเป็นกรดเซลลูซอิก (cellulosic acid) ทำปฏิกิริยากับฮีโมโกลบินเกิดเป็นลิ่มเลือดเทียมกดบาดแผล ด้วยความเป็นกรดจึงเชื่อว่าอาจมีผลต้าน

จุลชีพมากกว่าสารอื่น [65] นิยมใช้ห้ามเลือดในงานถอนฟัน ผ่าฟันคุด เลือดออกจากหลอดเลือดแดงเล็ก หลอดเลือดฝอย หลอดเลือดดำเล็ก สลายตัวได้ภายใน 4-8 สัปดาห์ [63, 65] ใช้งานแบบแห้งโดยไม่ต้องผสมน้ำเกลือหรือทอมนบิน ไม่ควรใช้ในบริเวณพื้นที่ปิด (closed space) เนื่องจากจะได้รับผลจากการขยายตัวของวัสดุ [62] ไม่ควรใช้เมื่อกระดูกแตกหักเพราะขัดขวางการเกิดการซ่อมสร้างกระดูก (bone regeneration) และไม่เหมาะกับการห้ามเลือดจากหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ อาการไม่พึงประสงค์ เช่น การสร้างถุงหุ้ม (encapsulation) อาจทำให้แผลหายช้าหากมีวัสดุเหลือมากเกินไป รบกวนการรับรู้ความรู้สึกชั่วคราวแกรนูโลมา (granuloma) [66]

แอคเซล (Actcel®) ทำจากเซลลูโลสในลักษณะคล้ายกับเซอจีเซล เมื่อสัมผัสกับเลือดจะขยายตัวได้ 3-4 เท่าและเปลี่ยนสถานะเป็นเจลในทันทีออกฤทธิ์โดยส่งเสริมให้เกล็ดเลือดรวมกลุ่มกันและรักษาเสถียรภาพของลิ่มเลือดได้ดี สลายตัวอย่างสมบูรณ์ภายใน 1-2 สัปดาห์ ผลิตภัณฑ์สุดท้ายจากการสลายตัวเป็นพวกกลูโคสและน้ำ จึงไม่รบกวนการหายของบาดแผลใช้ห้ามเลือดจากแผลเปิด (open wound) และช่องว่างในร่างกาย (body cavities) เช่น ช่องปาก คอหอย เป็นต้น งานผ่าฟันกรามล่างซึ่งที่สามคุดโดยเชื่อว่าช่วยป้องกันภาวะกระดูกเบ้าฟันแห้ง (dry socket) ศัลยกรรมกระดูกขากรรไกร [66]

เจลิตาเซล (Gelitacel®) เป็นก๊อชห้ามเลือดจากเซลลูโลสที่ละลายตัวได้และถูกออกซิไดซ์ ออกฤทธิ์เร็ว มีลักษณะชีวเคมีที่ทำให้สลายตัวได้เร็ว คือ ประมาณ 96 ชั่วโมง มีราคาสูงกว่าเซอจีเซล [66, 67]

#### 3. โพลซีล (Floesel)

โพลซีล เป็นตัวผนึก (sealant) สำหรับห้ามเลือดมีองค์ประกอบ คือ เจลาตินแกรนูโลจากวัวและทอมนบินที่ได้จากมนุษย์ เมื่อสัมผัสกับเลือดจะขยายตัวประมาณร้อยละ 10-20 มีสถานะที่ไหลได้จึงไหลแผ่เข้าไปในแผลได้แม้มีรูปร่างไม่สม่ำเสมอ (irregular wound) ทอมนบินที่เป็นองค์ประกอบยังกระตุ้นการสร้างไฟบรินได้ สลายตัวได้ภายใน 6-8 สัปดาห์ [66, 67] มักใช้ในงานผ่าตัดใหญ่ของศัลยกรรมช่องปาก อย่างไรก็ตาม เนื่องจากวัสดุนี้ มีองค์ประกอบเป็นทอมนบินที่ได้จากพลาสมามนุษย์ จึงมีโอกาสส่งผ่านเชื้อจากคนสู่คนได้ นอกจากนี้ไม่ควรใช้

ในผู้ที่แพ้ผลิตภัณฑ์ที่ทำจากวัว อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้ คือเลือดจาง หัวใจเต้นผิดปกติ หลอดเลือดแดงถูกอุดกั้น มีไข้ บวม [68]

#### 4. สารพนักไฟบริน (Fibrin sealant)

สารพนักไฟบรินประกอบด้วยไฟบรินเจน (ปัจจัย Ia) ปัจจัยเสริมเสถียรภาพของไฟบริน (fibrin-stabilizing factor) ทรอมบิน (ปัจจัย IIa) และอะโปรทีนิน (aprotinin) รวมเป็นเจลไฟบรินที่บริเวณแผล [69] มักใช้เป็นวัสดุเสริมในศัลยกรรมปลูกกระดูก ยกพื้นโพรงอากาศ (sinus lift) ใช้ห้ามเลือดในผู้ป่วยที่พร่องไฟบรินเจนหรือได้รับยาเฮพาริน นอกจากช่วยห้ามเลือดแล้วยังส่งเสริมกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่และกระบวนการหายของบาดแผลอีกด้วย ชื่อการค้าได้แก่ ทิสซีล (Tisseel®) และฮีมาซีล (Hemaseel®) [67, 70]

กาไฟบริน (Fibrin glue) ผลิตจากส่วนประกอบของเลือด ได้แก่ ไฟบรินเจนและทรอมบินอยู่ต่างภาชนะบรรจุกันเมื่อใช้จึงนำมาผสมเพื่อให้เกิดเป็นไฟบรินใส่ลงในบาดแผล เหมาะสำหรับผู้ที่เลือดออกง่ายหยุดยากและเกล็ดเลือดต่ำ สามารถห้ามเลือดเฉพาะที่ได้ดีในประเทศไทยเตรียมโดยศูนย์บริการโลหิตสภากาชาดไทย และต้องเก็บในตู้แช่แข็ง [5]

ข้อควรระวังในการใช้วัสดุนี้ คือ ไม่ให้ชั้นสารพนักหนาเกินไป เนื่องจากขัดขวางการสร้างหลอดเลือดใหม่และเกิดเนื้อเยื่อตายได้ [67]

#### 5. สารยึดติดกับเนื้อเยื่อ (Tissue adhesives)

**ไซยาโนอะคริเลต (cyanoacrylate)** ประกอบด้วยมอนอเมอร์อะคริเลตที่มีหมู่ไซยาโนเกิดปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันกับน้ำและหมู่เอมีนในโปรตีนเกิดเป็นพันธะที่แข็งแรงกับขอบแผลและจะหลุดลอกไประหว่างการหายของบาดแผล โครงสร้างของสารมีทั้งแบบสายโซ่สั้นซึ่งบ่มตัวได้เร็ว แข็งแรงแต่เปราะง่าย มีแนวโน้มแยกออกชื่อการค้า คือ ฮิสโตเอคริล (Histoacryl®) ส่วนชนิดสายโซ่ยาวใช้เวลาบ่มตัวนาน มีความยืดหยุ่นสูง ชื่อการค้าคือ เดอมาบอนด์ (Dermabond®) เซอจีซีล (Surgiseal®) [67, 70]

ไซยาโนอะคริเลตเหมาะสำหรับพนักแผลขนาดเล็ก บริเวณศีรษะและคอ เช่น แผลฉีกขาด (laceration) แผลจากการลงมีดบนผิวหนัง (cutaneous incision)

[65, 69, 71] ห้ามใช้ในแผลติดเชื้อ ผู้ที่ภูมิคุ้มกันต่ำ มีประวัติแพ้ไซยาโนอะคริเลตและพอร์มาลดีไฮด์ [72]

#### กลุ่มพอลิยูรีเทน (polyurethane adhesives)

มีหมู่ไฮดรอกซิลไซยาเนตทำปฏิกิริยากับหมู่ไฮดรอกซิลและเอมีนในเนื้อเยื่อ เป็นสารที่ใช้ในแผ่นเยื่อสำหรับขบวนการโคอะไลซิส วัสดุฝังในเต้านม วัสดุที่เกี่ยวข้องกับศัลยกรรมหัวใจ แต่เมื่อนำมาใช้ในรูปแบบสารยึดติดเนื้อเยื่อพบว่า มีข้อจำกัดด้านความเป็นพิษต่อเซลล์ ต่อมามีการพัฒนาวัสดุให้ยึดติดกับแผลชั้นลึก มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพมากขึ้น ใช้กำจัดปริมาตรสูญเปล่า (dead space) ป้องกันก้อนเลือดขังและน้ำคั่งใต้ผิว (seroma) รวมทั้งใช้ในกรณีศัลยกรรมเพื่อความสวยงาม [71]

#### พอลิเอทิลีน ไกลคอล ไฮโดรเจล (polyethyleneglycol hydrogel)

ชื่อการค้า โคซีล (Coseal®) ประกอบด้วยพอลิเอทิลีนไกลคอล 2 รูป และก่อตัวเป็นไฮโดรเจลแมทริกซ์ [71] สามารถขยายขนาดได้อย่างน้อย 4 เท่าจากขนาดเดิม เมื่อใส่ในบาดแผลใช้ในศัลยกรรมหลอดเลือด ทางเดินปัสสาวะ และยังพบว่ามีผลดีในการซ่อมแซมการรั่วซึมของน้ำหล่อเลี้ยงสมองและไขสันหลังมักไม่ทำให้เกิดการติดเชื้อหรืออักเสบเนื่องจากวัสดุมีแนวโน้มขยายตัวอย่างต่อเนื่องจึงควรเลี่ยงใช้ในบริเวณที่ใกล้กับโครงสร้างสำคัญ [65, 67, 71]

#### 6. ไคโตซาน (Chitosan)

ไคโตซานประกอบด้วยพอลิแซ็กคาไรด์จากโคตินของเปลือกกุ้งซึ่งมีประจุไฟฟ้าบวกไปจับกับประจุไฟฟ้าลบของเซลล์เม็ดเลือดแดงเกิดเป็นลิ่มเลือดเทียมที่มีความหนืดปิดปากแผลจึงเหมาะกับผู้ป่วยที่มีปัญหาการแข็งตัวของเลือดหรือได้รับยาต้านลิ่มเลือด นอกจากนี้ยังพบว่าไม่เกิดอาการแพ้ในผู้ที่ไวต่อสัตว์ทะเลเปลือกแข็ง [65, 67]

#### เฮมคอน (HemCon® Medical Technologies)

เป็นวัสดุปิดปากแผลที่ส่งเสริมให้กระบวนการแข็งตัวของเลือดเกิดขึ้นได้ภายใน 1 นาที มีการนำมาใช้นอกโรงพยาบาลเพื่อห้ามเลือดในกรณีสงครามหรืออุบัติเหตุ จากการศึกษานี้ของ Malmquist และคณะ พบว่าบาดแผลร้อยละ 32 ที่ปิดด้วยเฮมคอนมีการหายที่ดีกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [73]

### 7. ขี้ผึ้งปิดกระดูก (Bone wax)

ขี้ผึ้งปิดกระดูกทำมาจากไขผึ้งและพาราฟฟิน ไม่ได้มีกลไกโดยตรงกับกระบวนการหยุดเลือด แต่ช่วยบีบกด (tamponade effect) ช่องว่างหลอดเลือดภายในกระดูกโปร่ง (vascular space within cancellous bone) [74] ใช้ห้ามเลือดจากกระดูกแต่ไม่นิยมใช้กับแผลถอนฟัน เนื่องจากไม่ละลายตัวและถูกดูดซึมให้หมดไปได้ ทั้งยังสร้างเนื้อเยื่อแกรนูโลมาเป็นเหตุให้แผลหายช้าและอาจเพิ่มโอกาสติดเชื้อได้จึงควรหลีกเลี่ยงใช้งานในเบ้าฟันที่จะผ่าตัดฝังรากฟันเทียมและใช้ปริมาณเท่าที่จำเป็น [66, 75]

### 8. ออสทีน (Ostene)

ออสทีนเป็นวัสดุอุดกัน (occlusive agent) เช่นเดียวกับขี้ผึ้งเคลือบกระดูก องค์ประกอบเป็นโคพอลิเมอร์ของอัลคิลีนออกไซด์ (alkylene copolymer) ที่ละลายน้ำได้ ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ในการห้ามเลือดจากกระดูกในศัลยกรรมกะโหลกศีรษะและไขสันหลัง มีข้อได้เปรียบกว่าขี้ผึ้งเคลือบกระดูก คือ ลดการเกิดการอักเสบและติดเชื้อ ละลายตัวภายใน 48 ชั่วโมง [67]

### 9. โค-แพ็ก (Coe-pak)

โค-แพ็กเป็นวัสดุปิดแผลปริทันต์ที่ไม่มียูจีนอล (non-eugenol) ช่วยห้ามเลือดบริเวณเหงือกและคอฟันได้ดี การใช้งานควรระมัดระวังปิดแผลให้กระชับสนิทไม่ให้กดสบกระแทก มิเช่นนั้นจะทำให้เกิดการกระแทกเฉพาะที่อีกทั้งขณะลอกวัสดุต้องทำอย่างนุ่มนวลเพราะจะทำให้เกิดเลือดออกอีกได้ [5]

### 10. ทรอมบิน (Thrombin)

ทรอมบินทำหน้าที่เปลี่ยนไฟบริโนเจนให้เป็นไฟบริน เหมาะสำหรับใช้ห้ามเลือดจากหลอดเลือดฝอยหรือหลอดเลือดดำขนาดเล็ก บรรจุภัณฑ์ในขวด มีลักษณะเป็นผง อาจใช้ร่วมกับเจลโฟมกรณีเกิดเลือดออกอย่างรุนแรงแต่ไม่ควรใช้ร่วมกับเฮมิจีเซลเนื่องจากกรดซัลฟิวริกของทรอมบิน [61] ไม่ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หรือใช้กับกรณีเกิดการบาดเจ็บต่อหลอดเลือดขนาดใหญ่ เนื่องจากผลของทรอมบินจะทำให้เกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดมากจนเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ [66]

### 11. สารต้านการสลายไฟบริน (Antifibrinolytic agent) ได้แก่

เอปซิลอน อะมิโน คาโปรอิก แอซิด หรือ อีเอซีเอ (Epsilon-amino-caproic acid: EACA) ชื่อการค้า อะไมการ์ (Amicar®) เป็นผลิตผลจากการสังเคราะห์กรดอะมิโนไลซีน เช่นเดียวกับกรดทรานซามิก (tranexamic acid) มีสมบัติแย่งที่จับกับสเตรปโตไคเนส (streptokinase) และยูโรไคเนส ทำให้ไม่เกิดพลาสมีนไปสลายลิ่มเลือด [69]

กรดทรานซามิก ชื่อการค้า ทรานซามิน (Transamin®) เป็นผลิตผล (by-product) จากการสังเคราะห์กรดอะมิโนไลซีน มีทั้งรูปแบบฉีด รับประทาน และน้ำยาบ้วนปากในรูปสารละลาย 5% ซึ่งให้ผลดีในการช่วยหยุดเลือดหลังศัลยกรรมช่องปากในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย และโรควอน วิลลีแบรนต์ [31, 48, 69] นอกจากนี้ The British Committee for Standards in Hematology Guidelines (BCSH) แนะนำให้ใช้น้ำยาบ้วนปากกรดทรานซามิกในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดชนิดได้มา เช่น รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดได้มา เช่น รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด [76]

### บทวิจารณ์และสรุป

ผู้ป่วยที่มีแนวโน้มเกิดเลือดออกผิดปกติ ได้แก่ ผู้ที่มีโรคทางระบบเกี่ยวกับการทำงานของเลือด หลอดเลือดโต ไชกระดูก มีพฤติกรรมเสี่ยง เช่น ดื่มสุราเป็นประจำ หรือผู้ที่ได้รับยาต้านลิ่มเลือด เมื่อมารักษาทางทันตกรรมจำเป็นต้องสัมผัสภาวะประวัติดังกล่าวโดยเฉพาอย่างยิ่งประวัติถอนฟัน การได้รับยาที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือด ตรวจร่างกายจุดเลือดออก เป็ลือกตา ตรวจค่าทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น การประเมินเลือดออกง่ายสามารถสังเกตได้ในช่องปาก เช่น เนื้อเยื่ออักเสบมาก อวัยวะที่จะทำหัตถการเคลื่อนไหวง่ายทั้งนี้ในงานศัลยกรรมช่องปากเล็กมักไม่จำเป็นต้องหยุดยาด้านเกล็ดเลือดและยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดมาก่อนเนื่องจากการหยุดยาเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดซึ่งเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ โรคทางระบบบางชนิด เช่น ฮีโมฟีเลีย วอน วิลลีแบรนต์ ควรปรึกษาแพทย์ก่อนทำศัลยกรรมในช่องปาก เตรียม

ส่วนประกอบของเลือดทดแทนก่อนการรักษา ขั้นตอนการรักษาในผู้ป่วยทุกคนควรกระทำด้วยความนุ่มนวล เพื่อลดโอกาสทำอันตรายต่อน้ำเยื่อ รั่วซึมระว่างการฉีดยาชาโดยควรใช้กระบอกฉีดยาที่ดูดกลับได้ ลดความกังวลต่อผู้ป่วยและเตรียมวัสดุห้ามเลือดไว้ให้พร้อม รวมทั้งเน้นย้ำให้ผู้ป่วยปฏิบัติตามคำแนะนำหลังทำหัตถการอย่างเคร่งครัด

#### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ อ.ทพ.กิตติวัตร กิตติเรืองพัชร อาจารย์ประจำภาควิชาศัลยศาสตร์และเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่กรุณาให้คำปรึกษาประกอบการเรียบเรียงบทความนี้

#### เอกสารอ้างอิง

1. Flanagan D. Important arterial supply of the mandible, control of an arterial hemorrhage, and report of a hemorrhagic incident. *J Oral Implantol* 2003; 29(4): 166-173.
2. Bragulla HH, Homberger DG. Structure and functions of keratin proteins in simple, stratified, keratinized and cornified epithelia. *J Anat* 2009; 214(4): 516-559.
3. Basso FG, Annichino-Bizzacchi JM, de Souza Medina S, Boer CC, Pizzigatti Corre ME. Oral health plays a role on oral fibrinolytic Activity. *Ann Pediatr Child Health* 2017; 5(1): 1123-1129.
4. Minozzi F, Bollero P, Unfer V, Dolci A, Galli M. The sutures in dentistry. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13(3): 217-226.
5. Sastravaha P. Bleeding Disorders. In: Waikukul A, Punwoothikom J, Changsirivanathamrong W, editors. *Dental Treatment Planning for Patient with Systemic Diseases*. 3<sup>rd</sup>ed. Bangkok: Holistic Publishing; 2012. P 341-378
6. Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, Reitsma PH. New Fundamentals in Hemostasis. *Physiol Rev* 2013; 93(1): 327-358.

7. Tselepis AD, Gerotziapas G, Andrikopoulos G, Anninos H, Vardas P. Mechanism of platelet activation and Modification of Response to Antiplatelet Agents. *Hellenic J Cardiol* 2011; 52: 128-140.
8. Dahlback B. Blood coagulation. *Lancet* 2000; 355(9215): 1627-1632.
9. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008; 359(9): 938-949.
10. Hoffman M, Monroe DM 3<sup>rd</sup>. A Cell-based Model of Hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85(6): 958-965.
11. Delati MH, Kudsi Z, Koussayer LT, Dalati MF, Mawla MF. Bleeding disorders seen in the dental practice. *Dent Update* 2012; 39(4): 266-270.
12. Gupta A, Epstein JB, Cabay RJ. Bleeding disorders of importance in dental care and related patient management. *J Can Dent Assoc*. 2007; 73(1): 77-83.
13. Gauer RL, Braun MM. Thrombocytopenia. *Am Fam Physician* 2012; 85(6): 612-622.
14. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg LJ, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117(16): 4190-4207.
15. Stasis R, Provan D. Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in Adults. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(4): 504-522.
16. Albilila JB, Clokie C M.L., Sándor G K.B. Systemic Lupus Erythematosus: A Review for Dentists. *JCDA* 2007; 73(9): 823-828.
17. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2015; 373: 252-261.



18. Weinreb NJ, Rosenbloom BE. Splenomegaly, hypersplenism, and hereditary disorders with splenomegaly. *Open Journal of Genetics* 2013; 3: 24-43.
19. Yip S. Antiplatelet Agents for Stroke Prevention. *Neurotherapeutics* 2011; 8(3): 475-487.
20. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res* 2003; 110(5-6): 255-258.
21. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80(6): 572-586.
22. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet Dysfunction in Renal Failure. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30(5): 579-589.
23. Israels S, Schwetz N, Boyar R, McNicol A. Bleeding Disorders: Characterization, Dental Considerations and Management. *J Can Dent Assoc* 2006; 72(9): 827.
24. Anderson JA, Brewer A, Creagh D, Hook S, Mainwaring J, McKernan A, et al. Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders. *Br Dent J* 2013; 215(10): 497-504.
25. Leebeek FW, Eikenboon JC. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2016; 375(21): 2067-2080.
26. Cohen JI, Nagy LE. Pathogenesis of alcoholic liver disease: interactions between parenchymal and non-parenchymal cells. *J Dig Dis* 2011; 12(1): 3-9.
27. Amini M, Runyon BA. Alcoholic hepatitis 2010: A clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2010; 16(39): 4905-4912.
28. Krishnaswamy A, Lincoff AM, Cannon CP. The Use and Limitations of Unfractionated Heparin. *Crit Pathw Cardiol* 2010; 9(1): 35-40.
29. Gray E, Mulloy B, Barrowcliffe TW. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost* 2008; 99(5): 807-18.
30. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(9): 1633-1652.
31. Becker DE. Antithrombotic Drugs: Pharmacology and Implications for Dental Practice. *Anesth Prog* 2013; 60(2): 72-80.
32. Lanau N, Mareque J, Giner L, Zabalza M. Direct oral anticoagulants and its implications in dentistry. A review of literature. *J Clin Exp Dent* 2017; 9(11): e1346-1354.
33. Schwarb H, Tsakiris DA. New Direct Oral Anticoagulants (DOAC) and Their Use Today. *Dent J* 2016; 4(5): 1-11.
34. Tummala R, Kavtaradze A, Gupta A, Ghosh RK. Specific antidotes against direct oral anticoagulants: A comprehensive review of clinical trials data. *Int J Cardiol* 2016; 214: 292-298.
35. Morimoto Y, Yokoe C, Imai Y, Sugihara M, Futatsuki T. Tooth extraction in patients taking nonvitamin K antagonist oral anticoagulants. *J Dent Sci* 2016; 11(1): 59-64.
36. Breik O, Cheng A, Sambrook P, Goss A. Protocol in managing oral surgical patients taking dabigatran. *Aust Dent J* 2014; 59(3): 296-301.
37. teVeldhuis EC, teVeldhuis AH, van Dijk FS, Kwee ML, van Hagen JM, Baart JA, et al. Rendu-Osler-Weber disease: update of medical and dental considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: 38-41.



38. Paepe AD, Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers–Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. *Br J Haematol* 2004; 127: 491–500.
39. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: A standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited disorder. *J Thromb Haemost* 2010; 8(9): 2063-2065.
40. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31(7): 1281-1357.
41. Karnath BM. Easy Bruising and Bleeding in the Adult Patient: A Sign of Underlying Disease. *Hosp Physician* 2005; 35-39.
42. Southerland JH, Gill DG, Gangula PR, Halpern LR, Cardona CY, Mouton CP. Dental management in patients with hypertension: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dent* 2016; 8: 111-120.
43. Melchiorre D, Manetti M, Matucci-Cerinic M. Pathophysiology of Hemophilic Arthropathy. *J Clin Med* 2017; 6(7): 1-8.
44. Jeffer A, Bragg L. Practical tips for warfarin dosing and monitoring. *Cleve Clin J Med* 2003; 70(4): 361-371.
45. Vaisman B, Medina AC, Ramirez G. Dental treatment for children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report of two cases. *Int J Paediatr Dent* 2004; 14(5): 355-362.
46. Nizarali N, Rafique S. Special Care Dentistry: Part 3. Dental management of patients with medical conditions causing acquired bleeding disorders. *Dent Update* 2013; 40(10): 805-808, 810-812.
47. Brewer A, Correa ME. Guidelines for Dental Treatment of Patients with Inherited Bleeding Disorders. Canada: World Federation of Hemophilia; 2006.
48. Morimoto Y, Yoshioka A, Sugimoto M, Imai Y, Kirita T. Haemostatic management of intraoral bleeding in patients with von Willebrand disease. *Oral Dis* 2005; 11(4): 243-248.
49. Greenwood M, Meechan JG. General medicine and surgery for dental practitioners. Part 5: Liver disease. *Br Dent J* 2003; 195(2): 71-73.
50. Álamo SM, Esteve CG, Sarrión Pérez MG. Dental considerations for the patient with renal disease. *J Clin Exp Dent* 2011; 3(2): e112-119.
51. Wahl MJ, Pinto A, Kilham J, Lalla RV. Dental surgery in anticoagulated patients-stop the interruption. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015; 119(2): 136-157.
52. Cardona-Tortajada F, Sainz-Gómez E, Figuerido-Garmendia J, de Robles-Adsuar AL, Morte-Casabó A, Giner-Muñoz F, et al. Dental extractions in patients on antiplatelet therapy. A study conducted by the Oral Health Department of the Navarre Health Service (Spain). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14(11): e588-592.
53. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S. Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30(6): 518-521.

54. Ghaswalla PK, Harpe SE, Tassone D, Slattum PW. Warfarin–Antibiotic Interactions in Older Adults of an Outpatient Anticoagulation Clinic. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012; 10(6): 352-360.
55. Goodchild JH, Donaldson M. A clinically significant drug interaction between warfarin and amoxicillin resulting in persistent postoperative bleeding in a dental patient. *Gen Dent*. 2013; 61(4): 50-54.
56. Fawole A, Daw HA, Crowther MA. Practical management of bleeding due to the anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Cleve Clin J Med* 2013; 80(7): 443-551.
57. Madan GA, Madan SG, Madan G, Madan AD. Minor Oral Surgery Without Stopping Daily Low-Dose Aspirin Therapy: A Study of 51 Patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(9): 1262-1265.
58. Sánchez-Palomino P, Sánchez-Cobo P, Rodríguez-Archilla A, González-Ja-ranay M, Moreu G, Calvo-Guirado JL, et al. Dental extraction in patients receiving dual antiplatelet therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015; 20(5): e616-620.
59. Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, Price G, Snooks H, Sugar AW. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002; 40(3): 248-252.
60. Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K. Hemostatic Management of Tooth Extractions in Patients on Oral Antithrombotic Therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(1): 51-57.
61. McCormick NJ, Moore UJ, Meechan JG. Haemostasis Part 1: The Management of Post-Extraction Haemorrhage. *Dent Update* 2014; 41(4): 294-296.
62. Czembirek C, Poeschl WP, Eder-Czembirek C, Fischer MB, Perisanidis C, Jesch P. et al. Causes and timing of delayed bleeding after oral surgery. *Clin Oral Investig* 2014; 18(6): 1655-1661.
63. Kamoh A, Swantek J. Hemostasis in oral surgery. *Dent Clin North Am* 2012; 56(1): 17-23.
64. Schreiber MA, Neveleff DJ. Achieving hemostasis with topical hemostats: Making clinically and economically appropriate decisions in the surgical and trauma settings. *AORN J* 2011; 94(5): S1-20.
65. Vezeau PJ. Topical Hemostatic Agents: What the Oral and Maxillofacial Surgeon Needs to Know. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2016; 28(4): 523-532.
66. Kumar MP S. Local Hemostatic agents in the Management of Bleeding in Oral Surgery. *Asian J Pharm Clin Res* 2016; 9(3): 35-41.
67. Ogle OE, Swantek J, Kamoh A. Hemostatic agents. *Dent Clin North Am* 2011; 55(3): 433-439.
68. Spotnitz WD, Burks S. Hemostats, sealants, and adhesives: Components of the surgical toolbox. *Transfusion* 2008; 48(7): 1502-1516.
69. Scarano A, Murmura G, Di Cerbo A, Palmieri B, Pinchi V, Mavriqi L, et al. Anti-Hemorrhagic Agents in Oral and Dental Practice: An Update. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013; 26(4): 847-854.
70. Achneck HE, Sileshi B, Jamiolkowski RM, Albala DM, Shapiro ML, Lawson JH. A comprehensive review of topical hemostatic agents: Efficacy and recommendations for use. *Ann Surg* 2010; 251(2): 217-228.

71. Buckley MJ, Beckman EJ. Adhesive use in oral and maxillofacial surgery. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2010; 22(1): 195-199.

72. Singer AJ, Thode Jr HC. A review of the literature on octylcyanoacrylate tissue adhesive. Am J Surg 2004; 187(2): 238-248.

73. Malmquist JP, Clemens SC, Oien HJ, Wilson SL. Hemostasis of Oral Surgery Wounds With The HemCon Dental Dressing. J Oral Maxillofac Surg 2008; 66(6): 1177-1183.

74. Gibbs L, Kakis A, Weinstein P, Conte JE Jr. Bone Wax as a Risk Factor for Surgical-Site Infection Following Neurospinal Surgery. Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25(4): 346-348.

75. Ria B, Wates E, Ria S. A Review of Haemostasis Following Minor Oral Surgery Procedures. J Dent Health Oral Disord Ther 2017; 7(1): 00231. DOI: 10.15406/jdhodt.2017.07.00231

76. Perry DJ, Noakes TJ, Helliwell PS. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. Br Dent J 2007; 203(7): 389-393.

**ติดต่อบทความ :**

ทันตแพทย์ กิจฉวีรัตน์ เชียงเงินธัญกุล  
โรงพยาบาลศุภศรีศรีสวัสดิ์ 80 หมู่ 3  
ต.ด่านแม่แฉลบ อ.ศรีสวัสดิ์ จ.กาญจนบุรี 71250  
โทรศัพท์ 034-597-111 ต่อ 108  
จดหมายอิเล็กทรอนิกส์ kittanutks@gmail.com

**Corresponding author:**

Dr.Kittanat Chiang-ngernthanyakun  
Suksirisawat Hospital 80 Moo 3 Mae Chalaeb,  
Si Sawat, Kanchanaburi 71250, Thailand  
Tel: 034-597-111 Ext.108  
E-mail: kittanutks@gmail.com