

เอกสารคำสอน นพท./นศพ. ชั้นปีที่ 4

วิชาสุขภาพและโรคของทารกแรกเกิดถึงวัยรุ่น วพม.กม.๕๐๑

Coagulation Disorders in Children

ชาญชัย ไตรวารีย์

บทนำ (background)

การเกิดภาวะเลือดออกง่ายจากการแข็งตัวของเลือด(coagulation disorders) เกิดจากความผิดปกติของระบบการห้ามเลือด ที่ทำงานน้อยเกินไป ร่างกายจึงต้องมีระบบที่ซับซ้อน เพื่อควบคุมให้การห้ามเลือดเกิดขึ้น ภาวะเลือดออกในเด็กเหล่านี้มักทำให้บิดามารดาผู้ปกครองกังวลใจ ดังนั้นผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการประเมินและการตรวจเบื้องต้นทางห้องปฏิบัติการและนำมาสู่การวินิจฉัยและการรักษาที่ถูกต้องและเหมาะสมต่อไป

สาเหตุภาวะเลือดออกง่ายจากการแข็งตัวของเลือด(coagulation disorders) มีได้ทั้งที่เกิดจากโรคเลือดออกง่ายทางพันธุกรรมและการพร่องของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่เกิดขึ้นภายหลัง เช่น จาก โรค ตับและไต เป็นต้น อย่างไรก็ตามในบทความนี้จะขอกล่าวถึงกลุ่มโรคเลือดออกง่ายทางพันธุกรรมที่พบได้ในเด็ก ประกอบด้วย vWD, hemophilia, factor V, VII, XIII deficiency ตามลำดับ

พยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology)

ระบบการห้ามเลือด ประกอบด้วย 2 ระยะ¹ โดยในระยะที่ 1 (primary hemostasis) จะขึ้นกับการทำงานของเกล็ดเลือด หลอดเลือดและโปรตีนที่เรียกว่า vWF (von willebrand factor) เป็นสำคัญ โดยเกล็ดเลือดจะเข้าไปยึดติดกับ subendothelial ตรงตำแหน่ง glycoprotein Ib (platelet adhesion) เกิดเป็น platelet plug ทำให้เลือดหยุดได้ (immediate bleeding) สำหรับในระยะที่ 2 (secondary hemostasis) จะเกิดการกระตุ้นปัจจัยการแข็งตัวของเลือดตามลำดับ จนเกิดเส้นใย fibrin แล้ว มีการเชื่อมโยงของ fibrin ในลิ่มเลือด (cross – linking) โดย factor XIIIa ทำให้ลิ่มเลือดมีความแข็งแรงขึ้นอีก และมีการกระตุ้นระบบละลายลิ่มเลือด (fibrinolysis)²โดยในบทความนี้จะแยกตามกลุ่มโรคที่มีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดในแต่ละชนิด

vWD (von willebrand disease)³

โรควอนวิลลิแบรนด์เป็นโรคเลือดออกผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบบ่อยที่สุดในปัจจุบันพบอุบัติการณ์ของผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรนด์ เท่ากับร้อยละ 1 ของประชากรทั่วไป เนื่องจากโรคนี้นถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominance ทำให้พบผู้ป่วยหลายคนในครอบครัว และพบผู้ป่วยได้

ทั้งผู้ชายและผู้หญิง แต่ในเวชปฏิบัติกลับพบผู้ป่วยน้อยมาก เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ (มากกว่าร้อยละ 80) เป็นโรคชนิดไม่รุนแรง ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้มาพบแพทย์

อาการและอาการแสดง (clinical manifestation)

ผู้ป่วยส่วนมากมักมาพบแพทย์เมื่อเป็นวัยรุ่น โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยเพศหญิงเนื่องจากปัญหาที่มีเลือดประจำเดือนออกมากผิดปกติ หรือมาพบแพทย์เพราะโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก เพราะเสียเลือดต่อเนื่องมานาน อาการเลือดออกผิดปกติมักเกิดจากเกล็ดเลือดไม่ทำงานดังนั้นอาการเลือดออกจึงมีลักษณะที่เกิดจากความผิดปกติในการห้ามเลือดชนิดปฐมภูมิ (primary hemostasis) แต่จะตรวจพบมี aPTT prolonged ร่วมด้วยเนื่องจาก vWF จะไปจับกับแฟคเตอร์ VIII ทำให้เมื่อมี vWF ลดลง จึงทำให้ แฟคเตอร์ VIII ลดลงตามไปด้วยจึงทำให้มี aPTT prolonged โดยยังคงมีลักษณะอาการแบบชนิดปฐมภูมิ ได้แก่ เลือดกำเดาออก เลือดออกตามไรฟัน ประจำเดือนออกมากและนานกว่าปกติ และจำเี่ยวตามแขนขาและลำตัว เป็นต้น

การวินิจฉัยโรค (diagnosis)

1. Complete blood counts ส่วนมากจะไม่พบความผิดปกติ ยกเว้น โรคอวนวิลลิแบรนต์ type 2B ที่พบเกล็ดเลือดต่ำได้ เนื่องจากความผิดปกติที่ A1 domain ที่มีความสามารถจับเกล็ดเลือดมากเกินไป และทำให้เกล็ดเลือดเกาะกลุ่มกัน นอกจากนี้อาจตรวจพบภาวะโลหิตจางเนื่องจากการขาดธาตุเหล็กหากมีเลือดออกเรื้อรังมานาน
2. การตรวจการแข็งตัวของเลือด การตรวจทางห้องปฏิบัติการตรวจ coagulogram จะมี APTT ยาวกว่าปกติ แต่มี PT และ TT ปกติ และตรวจยืนยันด้วยการวัดระดับ factor VIII clotting activity (FVIII: C), von Willebrand's factor antigen, ristocetin cofactor จะต่ำกว่าปกติ⁴

การรักษา (management)

1. การรักษาเมื่อมีอาการเลือดออกหรือป้องกันอาการเลือดออกจากการทำหัตถการต่างๆ เช่น การผ่าตัด การถอนฟัน แนะนำให้ใช้ยา DDAVP ⁵ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ให้ขนาด 0.3 มก./กก. (สูงสุด 28 มก.) ละลายในน้ำเกลือ 0.9% 15-20 มล. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆ ในเวลา 10-15 นาที ผลตอบสนองสูงสุด 30-60 นาที โดยออกฤทธิ์ต่อหลอดเลือดโดยตรง ยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์แน่นอน ให้ซ้ำทุก 12-24 ชั่วโมง ผู้ป่วยที่ได้รับ DDAVP หลายครั้ง มี

รายงานว่า การตอบสนองต่อยาในครั้งหลังจะได้ผลไม่ดีเท่าครั้งแรก ต้องหยุดใช้ยา 24-72 ชั่วโมง ก่อนที่จะเริ่มให้ยาครั้งต่อไป

2. ในผู้ป่วยที่ไม่ได้การตอบสนองต่อการให้ DDAVP ให้พิจารณาให้ factor VIII concentrate with von Willebrand factor) ที่ได้มาจากมนุษย์ ห้ามใช้กลุ่ม recombinant product เนื่องจากไม่มี von Willebrand factor นอกจากนี้ยังพิจารณาให้ส่วนประกอบของเลือด ได้แก่ cryoprecipitate โดยให้เพิ่มระดับ factor VIII ตามความรุนแรงของอาการเลือดออก โดยในกรณีผ่าตัดเล็กหรือ ถอนฟัน ควรให้ factor VIII concentrate with von Willebrand factor 30-40 ยูนิต/กก.วันละครั้ง และ 50-60 ยูนิต/กก.วันละครั้ง ในกรณีผ่าตัดใหญ่ และสามารถให้ซ้ำได้ทุก 18-24 ชม.จนกว่าอาการเลือดออกดีขึ้น

Hemophilia (ฮีโมฟีเลีย)

โรคฮีโมฟีเลียเป็นโรคเลือดออกง่ายหยุดยากทางพันธุกรรม โดยเกิดโรคเฉพาะในชาย เนื่องจากมีความผิดปกติบนโครโมโซม X ทำให้เกิดภาวะขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่เรียกว่า “แฟคเตอร์ “ ทำให้ผู้ป่วยมีความบกพร่องในกลไกการแข็งตัวของเลือด จึงเกิดอาการเลือดออกง่ายหยุดยาก โดยพบได้ 2 ชนิดคือโรคฮีโมฟีเลีย เอ เกิดจากร่างกายขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่เรียกว่า แฟคเตอร์ VIII และฮีโมฟีเลีย บี เกิดจากร่างกายขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่เรียกว่า แฟคเตอร์ IX โดยอุบัติการณ์ของโรคฮีโมฟีเลียที่พบโดยมีอุบัติการณ์ 1 : 5,000 สำหรับโรคฮีโมฟีเลีย เอ และ 1 : 25,000 สำหรับโรคฮีโมฟีเลีย บี โดยในประเทศไทยคาดการณ์ว่าน่าจะมีผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ประมาณ 7,000 ราย

สาเหตุของโรคฮีโมฟีเลีย A เกิดจากความผิดปกติของ gene ซึ่งมีหน้าที่ควบคุมการสร้างแฟคเตอร์ VIII ทำให้สร้างโปรตีนเหล่านี้ไม่ได้หรือสร้างได้น้อยมาก ความผิดปกติของ F 8 ยีน ที่พบในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย A มีหลายชนิด แต่ชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดคือชนิด inversions ใน intron 22 ซึ่งพบประมาณร้อยละ 40 ของผู้ป่วย ซึ่งผู้ป่วยจะมีอาการรุนแรง นอกจากนั้นจะเกิดจากสาเหตุ gene deletions, gene insertions และ point mutations ตามลำดับโดยทั้งนี้พบว่า 1/3 ของผู้ป่วยจะไม่มีประวัติครอบครัวที่ป่วยเป็นโรคฮีโมฟีเลีย เอ

อาการและอาการแสดง (clinical manifestation)

สำหรับผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย มักจะมีเลือดออกง่ายออกนานและหยุดยาก แต่ปัญหาที่สำคัญของผู้ป่วยเหล่านี้ที่พบได้บ่อยคือ ภาวะเลือดออกในข้อ โดยอาการแสดงในช่วงเฉียบพลัน (acute) ประกอบด้วย อาการบวม หรือความรู้สึกตึงๆ ในข้อรวมถึงการเคลื่อนไหวของข้อลดลง สำหรับในผู้ป่วยที่มีเลือดออก

ในข้อหลายครั้งอาจจะทำให้เกิด ภาวะที่มีการหนาตัวของเยื่อ synovium จนกลายเป็นภาวะอักเสบเรื้อรังของเยื่อ synovium (chronic synovitis) ทำให้มีผลให้เกิดการทำลายผิวข้อ และทำให้เกิดการฝ่อลีบและอ่อนแรงของกล้ามเนื้อรอบข้อ และจากการที่ข้อเคลื่อนไหวได้น้อยลงก็จะทำให้เกิดลักษณะของอาการข้อติด (contractures) ตามมาสำหรับในรายที่มีเลือดออกในข้อซ้ำๆ กันหลายครั้งในข้อเดิม อาจจะทำให้เกิดภาวะ pseudotumor ได้ โดยสาเหตุที่สำคัญในการเกิด hemophilic arthropathy คือเมื่อมีเลือดออก ซ้ำๆ ในข้อทำให้ มีการสร้างเอมไซม์ออกมาทำลายกระดูกอ่อน (cartilage) และทำให้มีความผิดปกติของ bone resorption และ ossification ซึ่งส่งผลให้มีข้อผิดรูปและข้อพิการ (joint deformation) ได้ อย่างไรก็ตามอาการเลือดออกในข้อเหล่านี้จะไม่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต แต่ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียบางราย อาจมีอาการเลือดออกในสมองเกิดขึ้นเองหรือหลังได้รับอุบัติเหตุทำให้ผู้ป่วยส่วนหนึ่งเสียชีวิต ผู้ป่วยรอดชีวิตบางรายมีอาการแทรกซ้อน เช่น ชัก อัมพาต เป็นต้น นอกจากนั้นยังพบได้ในภาวะที่มีเลือดออกในช่องปากจนทำให้เกิดการอุดตันทางเดินหายใจจนผู้ป่วยเสียชีวิตได้เช่นกัน

สำหรับความรุนแรงของอาการเลือดออกขึ้นกับระดับปัจจัยการแข็งตัวของเลือด กล่าวคือ ถ้ามีชนิดรุนแรงน้อย (mild form) จะมีระดับแฟคเตอร์ V III หรือ IX 5-30% ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอาการเลือดออกมากเมื่อได้รับอุบัติเหตุที่รุนแรงหรือเมื่อได้รับการผ่าตัด ชนิดรุนแรงปานกลาง (moderate form) จะมีระดับแฟคเตอร์ V III หรือ IX 1-5% ซึ่งผู้ป่วยบางราย จะมีอาการเลือดออกในข้อหรือในกล้ามเนื้อเองได้หลังได้รับอุบัติเหตุที่เล็กน้อย และ ชนิดรุนแรงมาก (severe form) ในกลุ่มนี้จะมีระดับแฟคเตอร์ V III หรือ IX น้อยกว่า 1% ผู้ป่วยจะมีอาการเลือดออกในข้อหรือกล้ามเนื้อเกิดขึ้นได้เองโดยไม่ได้รับอุบัติเหตุ ถ้าไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้องก็อาจทำให้เกิดข้อพิการได้

การวินิจฉัยโรค (diagnosis)

การตรวจการแข็งตัวของเลือด การตรวจทางห้องปฏิบัติการตรวจ coagulogram จะมี APTT ยาวกว่าปกติ แต่มี PT และ TT ปกติ และตรวจยืนยันด้วยการวัดระดับแฟคเตอร์ VIII/IX clotting activity (FVIII/IX : C), จะต่ำกว่า 30%

การรักษา (management)

ประกอบด้วย

1. การรักษาเมื่อมีอาการเลือดออกชัดเจนในโรงพยาบาล (treatment on demand) ด้วยส่วนประกอบของเลือด ได้แก่ FFP, cryo-removed plasma ในกรณีฮีโมฟีเลีย บี และ cryoprecipitate ถ้าได้รับฮีโมฟีเลีย เอ โดย เวลาจะใช้ให้ละลาย cryoprecipitate แต่ละถุงด้วย normal saline 10

- มล. และติดตามตรวจระดับ serum protein หากมีระดับสูงถึง 9 ก./ดล. อาจพบผลแทรกซ้อนจากความดันโลหิตสูงจึงควรพิจารณาให้ยาขับปัสสาวะแก่ผู้ป่วย โดยให้เพิ่มระดับ factor VIII/IX ตามความรุนแรงของอาการเลือดออก (ตารางที่ 1) และให้ซ้ำตาม half-life ของ factor กล่าวคือ โรคฮีโมฟีเลีย เอ ให้ทุก 12 ชม. และโรคฮีโมฟีเลีย บี ให้ทุก 24 ชม.
2. การรักษา prophylactic therapy⁷ตามหลักการ คือ การให้ แพลคเตอร์ V III อย่างสม่ำเสมอ ในผู้ป่วยกลุ่ม severe เพื่อที่จะรักษาระดับ FVIII ให้มากกว่า 1-5% เพื่อลดการเกิด spontaneous bleeding และป้องกันการเกิด joint damage โดยข้อดีของการรักษาแบบ prophylaxis ได้แก่ ลดจำนวนการเกิด bleeding และป้องกันการเกิด joint damage ทำให้คนไข้สามารถมีชีวิตทางสังคมได้อย่างปกติ และไม่ต้องขาดงานหรือขาดเรียน โดย prophylaxis มีอยู่ 2 แบบ คือ แบบ primary prophylaxis (การป้องกันอาการเลือดออกในข้อก่อนที่จะมีเลือดออกในข้อหรือหลังจากมีเลือดออกในข้อ 1 ครั้ง) โดยปกติจะเริ่มในเด็กอายุ น้อยกว่า 3 ปี โดยจะทำการรักษาในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย ชนิดรุนแรงมาก สำหรับอีกวิธีหนึ่งเรียกว่า secondary prophylaxis (เป็นการป้องกันอาการเลือดออกในข้อหลังจากผู้ป่วยมีปัญหาเลือดออกในข้อหลายครั้งแล้ว) โดยส่วนใหญ่จะใช้ในผู้ป่วยที่มี target joint (มีเลือดออกในข้อเดิมบ่อยๆ) หรือไม่สามารถไปผ่าตัดตัดเปลี่ยนข้อได้ (synovectomy or joint replacement) โดยขนาดของแพลคเตอร์เข้มข้นที่ใช้ใน prophylactic therapy จะใช้ขนาด 25-40 ยูนิต / กก. 3 ครั้งต่อสัปดาห์ เพื่อให้ระดับของแพลคเตอร์ V III มากกว่า 1-5 %

ตารางที่ 1 การให้ แพคเตอร์เข้มข้นในการรักษาผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย

ชนิดของอาการเลือดออก	ระดับปัจจัยการแข็งตัวของหลอดเลือด (%)	
	จุดเริ่มต้น	ระดับต่ำสุดที่ยอมรับได้
1. หัตถการทางทันตกรรม	20 – 30	-
2. เลือดออกในกล้ามเนื้อขนาดใหญ่และเลือดออกในข้อ	40 – 60	20 – 30 (นาน 3 – 5 วัน)
3. ผ่าตัดขนาดเล็กถึงปานกลาง เช่น ผ่าตัดไส้ติ่ง อักเสบ, เลือดออกในสมอง, ปัสสาวะเป็นเลือด, ทางเดินอาหาร, ลำคอ, อวัยวะสำคัญ และกล้ามเนื้อ iliopsoas	80 – 100	40 – 50 (นาน 7-10 วัน)
4. ผ่าตัดขนาดใหญ่ เช่น ผ่าตัดข้อ หรือผ่าตัดสมอง	80 – 100	40 – 50 (นาน 1 – 2 สัปดาห์) หรือจนแผลหาย

Hereditary factor V deficiency

เป็นโรคที่มีรายงานประมาณ 150 ราย อุบัติการณ์ 1 ใน 1 ล้าน โดยไม่พบความสัมพันธ์กับเชื้อชาติหรือเพศ มีถ่ายทอดแบบ autosomal recessive ยีนที่ควบคุม แพคเตอร์ V อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 1 โดย แพคเตอร์ V ที่อยู่ในพลาสมาจะสังเคราะห์จากเซลล์ตับ ประมาณ 80% และในเกล็ดเลือดอีก 20% ของร่างกาย ในการทำงาน แพคเตอร์ V จะต้องถูกกระตุ้นด้วย thrombin หรือ แพคเตอร์ Xa เป็น cofactor สำหรับการเปลี่ยน prothrombin ไปเป็น thrombin ภาวะเลือดออกในการขาด แพคเตอร์ V เกิดจากการขาด activity ของทั้งพลาสมาและเกล็ดเลือด

อาการและอาการแสดง (clinical manifestation)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่อาการไม่รุนแรงมากอาจจะมีจ้ำเลือดตามผิวหนัง^๘ (bruising) เลือดกำเดาไหลบ่อย มีประจำเดือนออกมาก เลือดออกมากหลังคลอด ผู้ป่วยที่ขาดแพคเตอร์ V ชนิดรุนแรงเมื่อระดับ แพคเตอร์ V น้อยกว่า 1% โดยอาจพบเลือดออกในเนื้อเยื่อและกล้ามเนื้อ (hematoma) ในข้อ พบเลือดออกในสมองในทารกได้บ้าง

การวินิจฉัยโรค (diagnosis)

จะพบว่า PT และ APTT มีค่ายาวกว่าปกติโดยมี TT การวินิจฉัยที่แน่นอนต้องอาศัยการวัดระดับแฟคเตอร์ V activity

การรักษา (management)

การรักษาประกอบด้วยทำให้แฟคเตอร์ทดแทน (replacement therapy) ในระยะเฉียบพลันเพิ่มระดับ แฟคเตอร์ V เพื่อหยุดอาการเลือดออก ประกอบด้วย

1. FFP (fresh frozen plasma) ใช้เป็นหลักในการรักษาเมื่อมีปัญหาเลือดออก ในปัจจุบันยังไม่มีแฟคเตอร์ V เข้มข้น (F V concentrate)
2. ระดับในการรักษาให้เลือดหยุดในภาวะเลือดออกเล็กน้อยและปานกลางเท่ากับ 25% โดยการใช้ FFP 15-20 มล./กก. ตามด้วย 10 มล./กก. ทุก 12 ชั่วโมง

Hereditary factor VII deficiency

ภาวะพร่องแฟคเตอร์ VII แต่กำเนิด พบได้ไม่บ่อยมีอุบัติการณ์ 1 ต่อประชากร 500,000 คน มีถ่ายทอดแบบ autosomal recessive trait โดยกลุ่มที่เป็น homozygous จะมีอาการเลือดออกผิดปกติและ heterozygous จะไม่มีอาการ โดยยีนที่ควบคุม แฟคเตอร์ VII อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 13 มีการกระตุ้นการทำงานผ่าน tissue factor กลายเป็น แฟคเตอร์ VII a (active form) จึงจะกระตุ้นแฟคเตอร์ X/ IX ตามลำดับ

อาการและอาการแสดง (clinical manifestation)

ในกลุ่มที่มีอาการแสดงตั้งแต่ระยะทารกแรกเกิด ซึ่งสามารถพบได้ประมาณ⁹ 16% ของผู้ป่วยมักจะมาด้วยมีอาการเลือดออกรุนแรงในสมองโดย มักมีระดับ แฟคเตอร์ VII:C <1-5 % โดยที่ถ้าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยช้าหรือได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสมมักจะเสียชีวิตหรือมีความพิการทางสมองตามมา สำหรับในกลุ่มที่แสดงอาการเมื่อโตขึ้นคือผู้ป่วยมีระดับ แฟคเตอร์ VII:C ประมาณ 5-10% ผู้ป่วยอาจมีอาการเลือดออก เช่น จำเขียว เลือดออกมากหลังถอนฟัน หรือไม่มีอาการใดๆแต่ตรวจพบว่า PT ที่ยาวกว่าปกติ

การวินิจฉัยโรค (diagnosis)

จะพบว่า PT มีค่ายาวกว่าปกติตัวเดียว โดยมี TT และ APTT ปกติ การวินิจฉัยที่แน่นอนต้องอาศัยการวัดระดับแฟคเตอร์ VII activity

การรักษา (Management)

การรักษาประกอบด้วย การให้แฟคเตอร์ทดแทน (replacement therapy) ในระยะเฉียบพลัน เพิ่มระดับแฟคเตอร์ VII เพื่อหยุดอาการเลือดออกหรือเพื่อป้องกันอาการเลือดออกหรือเพื่อป้องกันอาการเลือดออกจากการการทำหัตถการต่างๆ ประกอบด้วย

1. FFP ใช้เป็นหลักในการรักษาเมื่อมีปัญหาเลือดออก โดยต้องให้ในขนาด 20 มล./กก. ต่อด้วย 10 มล./กก. ทุก 6 ชม. เนื่องจาก แฟคเตอร์ VII มี half-life 2-4 ชม. เท่านั้น ซึ่งมักจะพบปัญหาตามมาคือ volume overload เนื่องจากจะทำให้การทำงานของไตบกพร่องตามมา แต่ในบางครั้งอาจให้ FFP ให้แบบ continuous infusion ในเวลา 4 ชม. ที่อุณหภูมิห้องได้ เนื่องจาก แฟคเตอร์ VII ไม่ใช่ labile factor ซึ่งต่างกับ แฟคเตอร์ VIII
2. recombinant factor VIIa (rF Va concentrate) ¹⁰ ในปัจจุบันมี recombinant factor VIIa ให้ในขนาด 20-30 มคก./กก. ทุก 6 ชม. นาน 7 วัน มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาภาวะเลือดออก ทำให้การรักษาง่ายขึ้นมาก แต่มีราคาแพงมากจึงควรสงวนใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อจำกัดเนื่องจาก volume overload หรือในกรณีที่ผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดเพื่อเอาก้อนเลือดในสมองออก การให้ rFVIIa สามารถควบคุมกลไกการห้ามเลือดได้เป็นอย่างดี จะช่วยให้ผู้ป่วยมีความพิการทางสมองน้อยกว่าการรักษาแบบประคับประคองเท่านั้น อย่างไรก็ตามควรปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเป็นรายๆไป

Hereditary factor XIII deficiency

เป็นโรคเลือดออกง่ายหยุดยากที่พบได้น้อย ปัจจุบันมีรายงานทั่วโลกประมาณ¹¹200 ราย โดยมีอุบัติการณ์ 1 ในหลายล้านคน มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive โดยกลุ่มที่เป็น heterozygote จะไม่มีปัญหาเลือดออก โดยมียีนที่ควบคุม¹² subunit A อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 6 ส่วนยีน subunit B อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 1 ตามลำดับ

อาการและอาการแสดง (clinical manifestation)

ลักษณะเฉพาะของ hereditary F XIII deficiency คือการมีเลือดออกจากแผลตัดสายสะดือ (umbilical stump bleeding) อาจมีเลือดออกในสมอง เนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue) เกิด pseudotumor (hemorrhagic cyst) พบการแท้งบุตรโดยไม่ทราบสาเหตุ ส่วนมากภาวะเลือดออก มักจะเกิดเมื่อ

ได้รับการกระทบกระเทือน นอกจากเลือดออกในสมองซึ่งเกิดได้เอง (พบได้น้อยกว่า 25% ของผู้ป่วย) ภาวะเลือดออกขณะกำลังผ่าตัดพบไม่มากแต่พบภายหลังผ่าตัดมากกว่า การหายของแผลจะช้ากว่าปกติ (poor wound healing) ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะอีกอย่างหนึ่งของโรค

การวินิจฉัยโรค (diagnosis)

จะพบว่ามี การตรวจคัดกรองการแข็งตัวของเลือด PT, APTT, TT อยู่ในเกณฑ์ปกติ ดังนั้นจึงต้องทดสอบวัดระดับ F XIII อาศัยหลักการละลาย cross-linked fibrin ใน 5M urea หรือกรดอินทรีย์ชนิดอ่อน (weak organic acid) โดยจะพบว่า ลิ้มเลือดในคนไข้ F XIII deficiency จะสลายตัวอย่างรวดเร็วขณะที่คนปกติจะละลายในสารละลายดังกล่าวหลังจาก 24 ชม.ไปแล้ว เรียก การทดสอบนี้ว่า urea solubility test

การรักษา (management)

เนื่องจาก แฟคเตอร์ XIII มี half-life 8-12 วัน และระดับที่ทำให้เลือดแข็งตัวต้องการน้อยมากเพียง 5% ก็เพียงพอในการป้องกันเลือดออก จึงแนะนำการให้ทดแทนด้วย cryoprecipitate 1 ยูนิต./น้ำหนัก 5 กก. ทุก 1-2 สัปดาห์¹³ และป้องกันการเกิดเลือดออกในสมองโดยให้ ทุก 4-6 สัปดาห์ ทั้งนี้ได้รวบรวมค่า half life ของแฟคเตอร์ต่างๆ และชนิดของส่วนประกอบของเลือดที่ต้องใช้ในโรคเลือดออกง่ายหยุดยากแต่ละชนิด ตามรายละเอียดในตาราง ที่ 2

ตารางที่ 2 ส่วนประกอบของเลือดและค่า half-life ของ แฟคเตอร์ต่าง ๆ

Factor	Half-life	Product
FVIII	8 hours	FVIII Concentrates
FIX	12-24 hours	FIX Concentrates
FXI	52 hours	Fresh Frozen Plasma
FVII	3-6 hours	Fresh Frozen Plasma
FX	40 hours	Fresh Frozen Plasma
FV	12-36 hours	Fresh Frozen Plasma
FII	72 hours	Fresh Frozen Plasma
Fibrinogen	48-96 hours	Cryoprecipitate
FXIII	8-12 days	Cryoprecipitate

เอกสารอ้างอิง

1. Hvas AM. Platelet Function in Thrombosis and Hemostasis. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(3):183-4.
2. Acharya SS. and Sarangi SN. Disorders of Coagulation. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Sixth edition ed. Sandiego, CA: Elsevier's Science&Technology; 2016. p. 279-333.
3. Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(21):2067-80.
4. James PD, Lillicrap D. von Willebrand disease: clinical and laboratory lessons learned from the large von Willebrand disease studies. *American journal of hematology*. 2012;87 Suppl 1:S4-11.
5. Ben-Ami T, Revel-Vilk S. The use of DDAVP in children with bleeding disorders. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60 Suppl 1:S41-3.
6. Nascimento B, Goodnough LT, Levy JH. Cryoprecipitate therapy. *British journal of anaesthesia*. 2014.
7. Qu Y, Nie X, Yang Z, Yin H, Pang Y, Dong P, et al. The prevalence of hemophilia in mainland China: a systematic review and meta-analysis. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 2014;45(2):455-66.
8. Sanklecha MU, Sundaresan S, Charde V. Factor v deficiency: a subtle presentation. *Indian journal of pediatrics*. 2014;81(3):283-4.
9. Traivaree C, Monsereenusorn C, Meekaewkunchorn A, Laoyookhong P, Suwansingh S, Boonyawat B. Genotype and phenotype correlation in intracranial hemorrhage in neonatal factor VII deficiency among Thai children. *Appl Clin Genet*. 2017;10:37-41.
10. Mariani G, Konkle BA, Ingerslev J. Congenital factor VII deficiency: therapy with recombinant activated factor VII -- a critical appraisal. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2006;12(1):19-27.
11. Shetty S, Shelar T, Mirgal D, Nawadkar V, Pinto P, Shabhag S, et al. Rare coagulation factor deficiencies: a countrywide screening data from India. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2014;20(4):575-81.
12. Tahlan A, Ahluwalia J. Factor XIII: congenital deficiency factor XIII, acquired deficiency, factor XIII A-subunit, and factor XIII B-subunit. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2014;138(2):278-81.

13. Odame JE, Chan AK, Wu JK, Breakey VR. Factor XIII deficiency management: a review of the literature. Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis. 2014;25(3):199-205.