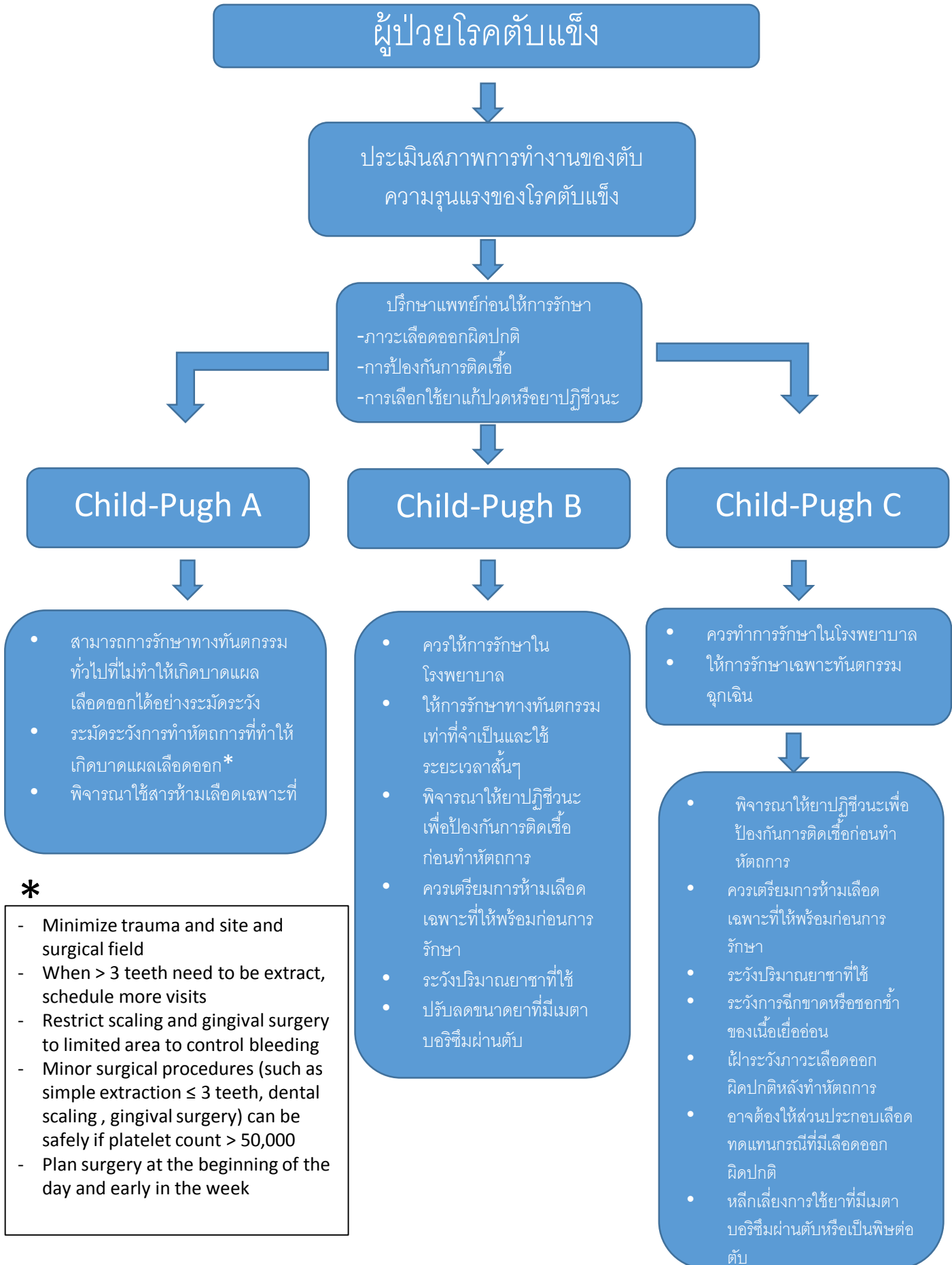


แผนภูมิการประเมินผู้ป่วยโรคตับแข็งเพื่อการรักษาทางทันตกรรม



- Minimize trauma and site and surgical field
- When > 3 teeth need to be extract, schedule more visits
- Restrict scaling and gingival surgery to limited area to control bleeding
- Minor surgical procedures (such as simple extraction ≤ 3 teeth, dental scaling , gingival surgery) can be safely if platelet count > 50,000
- Plan surgery at the beginning of the day and early in the week

การวางแผนการรักษาทางทันตกรรมในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับโรคตับแข็ง

ตับมีหน้าที่ที่สำคัญคือ ช่วยการสร้างโปรตีน สร้างน้ำย่อยอาหารเพื่อการดูดซึมไขมัน (น้ำดี) ช่วยสร้างสารภูมิคุ้มกันต้านทานโรค ช่วยสร้างสารเพื่อการแข็งตัวของเลือด และเป็นแหล่งสะสมน้ำตาลให้ร่างกายเพื่อนำมาใช้เมื่อน้ำตาลในเลือดต่ำ และกำจัดของเสียออกจากร่างกาย

โรคตับแข็ง (cirrhosis) เป็นโรคตับเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage liver disease) ที่เซลล์ตับจำนวนมากถูกทำลายอย่างถาวร เซลล์ตับถูกแทนที่ด้วย fibrous connective tissue ส่งผลให้โครงสร้างเนื้อเยื่อมีลักษณะเป็นปุ่ม (nodule formation) กลายเป็นเนื้อเยื่อพังผืดที่มีลักษณะแข็งกว่าปกติ รบกวนการทำงานและการไหลเวียนเลือดที่เข้าและออกตับ ทำให้เลือดไหลเวียนผ่านตับได้ไม่ดี การทำงานของตับลดลงเกิดภาวะแทรกซ้อนตามมา เช่นมีการเพิ่มแรงต้านทางการไหลเวียนเลือดที่ portal vein เมื่อมีแรงต้านมากๆ อาจทำให้เกิดภาวะ ความดันหลอดเลือดพอร์ทัลสูงขึ้น (portal hypertension) ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของพลาสมา ประกอบกับร่างกายมีระดับของอัลบูมินลดลง จากการสังเคราะห์โปรตีนได้ลดลง ทำให้ความดันออสโมติกลดลง เกิดการซึมผ่านของน้ำในช่องท้อง และความดันที่เพิ่มขึ้น ทำให้เกิด esophageal varices, abdominal varices, splenomegaly เกิดเลือดถูกทำลายมากขึ้นและมีการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดลดลง เกิดภาวะเลือดออกง่ายหยุดยากรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ และในกรณีที่มีอาการเลือดออกไม่มาก ผู้ป่วยจะมีภาวะซีด การหายของแผลช้า และเกิดการติดเชื้อง่าย หรืออาจเกิดภาวะ hepatic encephalopathy ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตของผู้ป่วย

สาเหตุ (etiology)

1. ไขมันพอกตับจากการดื่มสุรา (alcoholic liver disease)
2. การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบเรื้อรัง(chronic viral hepatitis)
3. โรคทางระบบภูมิคุ้มกัน (autoimmune hepatitis)
4. ความผิดปกติของเมตาบอลิซึม (Metabolic liver disease) เช่น ภาวะเหล็กเกิน (hemochromatosis) โรควิลสัน (Wilson's disease)
5. ยาและสารพิษ เช่น methotrexate, isoniazid, methyl dopa, retinol (vitamin A)
6. โรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่นภาวะหัวใจด้านขวาล้มเหลวเรื้อรัง (chronic right-sided failure)
7. โรคตับอักเสบเหตุไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มสุรา (Nonalcoholic steatohepatitis)

ลักษณะทางคลินิก

ผู้ป่วยตับแข็งอาจไม่มีอาการ หรือมีอาการน้อยมากและไม่จำเพาะกับโรค หรือมีอาการเนื่องจากภาวะแทรกซ้อน ทั้งนี้ขึ้นกับระยะของโรค ซึ่งอาการที่พบได้บ่อยได้แก่

1. **Systemic symptoms** เป็นอาการทางระบบของร่างกายซึ่งจะไม่จำเพาะกับโรคตับ เช่น อาการอ่อนเพลีย ผอมลง น้ำหนักลด เบื่ออาหาร มีไข้ต่ำๆ หรือบางรายอาจมีอุณหภูมิต่ำกว่าปกติ
2. ภาวะบวมทั่วร่างกาย (anasarca)
3. ดีซ่าน (Jaundice) อาการตาเหลือง ตัวเหลือง มักตรวจพบได้เมื่อ serum bilirubin มากกว่า 3 mg/dL
4. บริเวณหน้าอก คอและแผ่นหลังส่วนบน มีเส้นเลือดฝอยแตกแขนงเป็นหย่อมๆคล้ายกับใยแมงมุม (spider nevi) บริเวณฝ่ามือและปลายนิ้วมีสีแดงจัด (palmar erythema)
5. ท้องมาน (ascites) ผู้ป่วยจะรู้สึกท้องโตขึ้นเรื่อยๆ ในขณะที่ร่างกายส่วนอื่นผอมลง
6. หลอดเลือดบริเวณผิวหนังรอบสะดือขยายขนาด (caput medusae)
7. ตับโต (hepatomegaly) มีอาการแน่นใต้ชายโครงขวา หรือคลำก้อนใต้ใต้ชายโครงขวา หรือม้ามโต (splenomegaly) อาจมีอาการแน่นใต้ชายโครงซ้าย
8. อาการแสดงที่เกิดจากภาวะเลือดออกผิดปกติเช่น ecchymosis, petechial หรือ hematoma
9. Hepatic encephalopathy เป็นอาการทางสมอง ผู้ป่วยมีอาการสับสน ไม่ค่อยรู้ตัว การรับรู้เปลี่ยนแปลง

การดำเนินโรคตับแข็ง สามารถแบ่งได้เป็น 2 ระยะคือ

Compensated cirrhosis ในระยะนี้ผู้ป่วยยังมีเนื้อตับที่ดีเหลืออยู่ ผู้ป่วยระยะนี้ส่วนใหญ่ไม่แสดงอาการใดๆ ในรายที่เนื้อตับส่วนที่เหลือทำงานไม่เพียงพอ ผู้ป่วยอาจมีอาการ อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน เมื่อตรวจร่างกายอาจพบอาการแสดงของโรคตับเรื้อรัง เช่นฝ่ามือแดงผิดปกติ (palmar erythema) หรือมีจุดแดงที่หน้าอก (spider nevi)

Decompensated cirrhosis ระยะนี้ผู้ป่วยจะเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงที่ตับและอวัยวะอื่นๆอย่างชัดเจน ผู้ป่วยมักมีอาการ ดีซ่าน ท้องมาน น้ำหนักตัวลด กล้ามเนื้อลีบ มีความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อ อาจพบจุดเลือดออก จ้ำเลือดตามตัว เนื่องจากการลดการสังเคราะห์ coagulation factors อาจมีอาเจียนเป็นเลือดจากการแตกของเส้นเลือดชดที่หลอดอาหาร (esophageal varices) ซึ่งอาจช็อกและตายได้ ในระยะสุดท้ายเมื่อมีภาวะตับวายก็จะเกิดอาการทางสมอง (hepatic encephalopathy) มีอาการซึม เพ้อและไม่ค่อยรู้สึกรู้ตัว

การประเมินระดับความรุนแรง

ในผู้ป่วยโรคตับควรประเมินความรุนแรงของโรคเพื่อ บอกพยากรณ์โรค ตลอดจนป้องกันและรักษา ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น การประเมินความรุนแรง ของโรคตับแข็งโดยทั่วไปใช้ Modified Child-Turcotte-Pugh prognostic classification คำนวณจาก 5 parameters ได้แก่ encephalopathy, ascites, bilirubin, albumin และ prothrombin time โดยแบ่งเป็น 3 ระดับ ได้แก่ A (คะแนน 5-6), B (คะแนน 7-9) และ C (คะแนน 10-15)

ตารางที่ 1 Modified Child-Pugh score

Parameters	คะแนน		
	1 คะแนน	2 คะแนน	3 คะแนน
Serum bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	>3
Serum albumin (mg/dL)	>3.5	2.8-3.5	< 2.8
PT (second over control)	1-4	4-6	> 6
INR	<1.7	1.7-2.3	> 2.3
Ascites	ไม่มี	เล็กน้อยถึงปานกลาง	รุนแรง
Encephalopathy (grade)	ไม่มี	เล็กน้อยถึงปานกลาง	รุนแรง

เมื่อรวมคะแนนแล้วแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือ

Class A = 5-6 คะแนน เป็น well –compensated disease ซึ่งจะมีอัตราการรอดชีวิต 10-15 ปีหลังได้รับการวินิจฉัย

Class B = 7-9 คะแนน significant functional compromised (moderate operative risk)

Class C = 10-15 คะแนน เป็น decompensated disease (poor operative risk) มีอัตราการรอดชีวิตเพียง 1-3 ปี

นอกจาก Child –Pugh classification แล้วยังมีการแบ่งระดับความรุนแรงของโรคตับแข็งตามเกณฑ์ของ The newer Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) scoring system ได้รับการพัฒนาจาก Mayo score ซึ่งได้รับการยอมรับและใช้กันอย่างแพร่หลายในการประเมินความรุนแรงของโรคโดย the United Network for Organ Sharing (UNOS) สำหรับการเปลี่ยนถ่ายตับ โดย MELD score จะคำนวณตามสูตร ซึ่งจะต้องทราบผลทางห้องปฏิบัติการคือ serum creatinine, bilirubin และ international normalized ratio (INR)

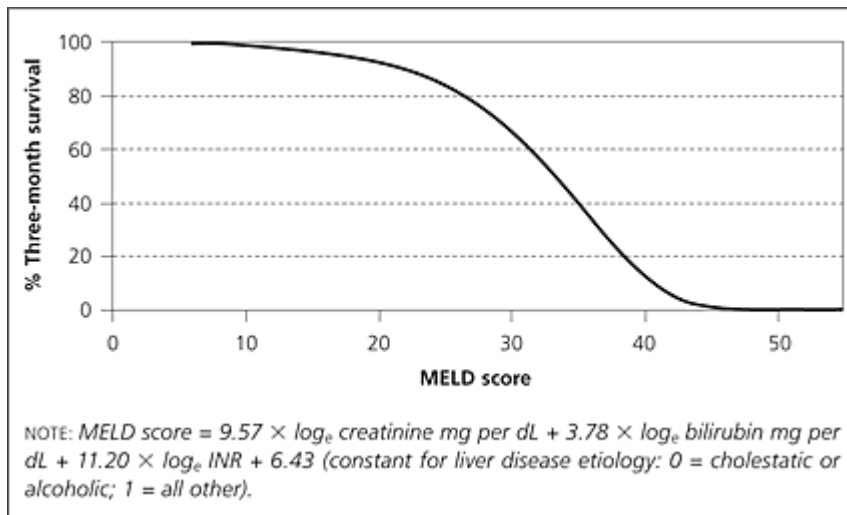
MELD score for liver transplantation

$$= 0.957 \times \text{Log}_e (\text{creatinine mg/dL}) + 0.378 \times \text{Log}_e (\text{bilirubin mg/dL}) + 1.120 \times \text{Log}_e (\text{INR}) + 0.643$$

หลังจากคำนวณแล้วให้นำค่าที่ได้คูณด้วย 10 แล้วปัดเศษให้เป็นจำนวนเต็ม ในการคำนวณค่าข้อมูลที่น้อยกว่า 1 ให้ใช้ค่า 1 แทน และระดับของ serum creatinine ที่มากกว่า 4 ให้ใช้ค่า 4 แทน

นอกจากนี้ MELD score ยังสามารถใช้สำหรับทำนายโอกาสรอดชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเลือดออกในทางเดินอาหารจาก varices ด้วยการใช้ TIPS(Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt)

ค่าที่ได้จะอยู่ระหว่าง 6-40 คะแนน ใช้ได้ดีในการทำนายอัตราการรอดชีวิตในระยะสามเดือน เช่นถ้าคำนวณได้ 40 โอกาสในการรอดชีวิตก็จะน้อยกว่าร้อยละ 20 ดังแสดงในรูป



การวางแผนการรักษาทางทันตกรรม

การประเมินผู้ป่วย

1. โดยการซักประวัติและตรวจร่างกาย เพื่อประเมินสภาพการทำงานของตับ ความรุนแรงและ ภาวะแทรกซ้อนของโรคตับแข็ง รวมทั้งการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ
2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็นสำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็ง
 - a. Complete blood count with differential
 - b. PT,PTT,INR
 - c. Liver function test
3. ปรีกษาอายุรแพทย์เพื่อร่วมประเมินความรุนแรงของโรคตับและกรณีที่สูงสั้ยว่ามีความเสี่ยงของการมีเลือดออก ผิดปกติหรือต้องทำ invasive dental procedure

ข้อควรระวัง

1. ภาวะเลือดออกผิดปกติ
2. การใช้ยาในการรักษาทางทันตกรรม
3. ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ

ภาวะเลือดออกผิดปกติ

เนื่องจากตับมีบทบาทสำคัญในกระบวนการห้ามเลือด โดยมีหน้าที่สร้างโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด (coagulation) และการสลายตัวของเลือด (fibrinolysis) ดังนั้นผู้ป่วยโรคตับ จึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกได้ง่าย เนื่องจากการสร้าง clotting factors I,II,V,VII,IX และ X ที่ลดลง การเกิดกระบวนการสลายลิ่มเลือดที่มากเกินไป รวมทั้งยังมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ได้เนื่องจาก ตับเป็นแหล่งสร้างฮอร์โมน thrombopoietin ที่จะไปกระตุ้นไขกระดูกให้สร้างเกล็ดเลือด ในผู้ป่วยโรคตับที่มีการสร้างฮอร์โมนนี้ลดลงส่งผลให้มีการสร้างเกล็ดเลือดลดลงตามไปด้วย นอกจากนี้ การที่มีภาวะ hypersplenism จากการมี portal hypertension ทำให้มีการทำลายเกล็ดเลือดมากกว่าปกติอีกด้วย

ดังนั้นควรมีการตรวจร่างกาย ซึ่งอาการที่อาจพบได้คือ การมีจ้ำเลือดตามตัว มีเลือดกำเดาไหล มีเลือดออกตามไรฟัน เป็นต้น ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น เช่น CBC, PT,PTT และ INR ก่อนที่จะทำการหัตถการที่ทำให้มีบาดแผลเลือดออก เพื่อประเมินความเสี่ยงและถ้าพบความผิดปกติควรรักษาแพทย์

ในการทำการหัตถการอาจต้องเตรียมสารทดแทนเช่น fresh frozen plasma, platelet concentration หรือยาต้านการสลายลิ่มเลือด (antifibrinolytic agent) และควรใช้การห้ามเลือดเฉพาะที่ (local hemostatic agents) ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้น ท้องมาน หรือผู้ป่วยที่จัดอยู่ใน Child-Pugh class B หรือ C

การใช้ยาในการรักษาทางทันตกรรม

การใช้ยาในผู้ป่วยโรคตับแข็ง มีหลายปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาสูงสุด เนื่องจากพยาธิสภาพของโรคตับแข็งส่งผลโดยตรงต่อการแปรสภาพของยา (metabolism) ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงผลทั้งทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) และเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) โดยปัจจัยพยาธิสภาพที่มีผลได้แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ปัจจัยทางพยาธิสภาพของโรคตับแข็งกับผลทางคลินิก

ปัจจัยทางพยาธิสภาพของโรค	ผลทางคลินิก
การไหลเวียนเลือดผ่านตับลดลง หรือกระบวนการ first pass extraction ลดลง	ระดับยาในเลือดสูงขึ้น
ระดับ albumin ในเลือดต่ำ	ยาจับโปรตีนตัวพาได้ลดลง (ระดับยาในรูป free drug สูงขึ้น)
ภาวะท้องมานหรือบวม	ค่าการกระจายตัว (volume of distribution) ของ hydrophilic drugs เพิ่มขึ้น
หลอดเลือดดำในทางเดินอาหารผิดปกติ	เพิ่มหรือลดการดูดซึมยา
กระบวนการแปรสภาพยาผ่าน CYP ลดลง	เพิ่มความเป็นพิษ
ความผิดปกติในการหลั่งน้ำดีหรือการขับสารที่ไตผิดปกติ	เพิ่มระดับยาในเลือด

ตารางที่ 3 ข้อแนะนำการใช้ยาบางกลุ่มในผู้ป่วยโรคตับ

เนื่องจากผู้ป่วยโรคตับจะมีการเปลี่ยนแปลงและการทำลายยาแตกต่างจากคนปกติซึ่งคาดการณ์ได้ยาก การใช้ยาจึงควรใช้อย่างระมัดระวัง หรืออาจมีการปรับลดขนาดของยา ตามตาราง

Drug	Metabolism	Recommendation
Acetaminophen	Extensive liver metabolism: glucoronidation and conjugation	ไม่ควรใช้เกิน 2 g/day
Amide local anesthetics (lidocaine, mepivacaine)	Liver metabolism around 90%	อาจทำให้ระดับยาในกระแสเลือดสูงขึ้น ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วย Child-Pugh C
Aspirin and NSAIDs	Hydroxylation and glucoronidation	ควรหลีกเลี่ยงเนื่องจากอาจเป็นปัจจัยส่งเสริมให้เกิดไตวายหรือทำให้เกิด GI bleeding
Codeine	Extensive liver metabolism (24-89%): glucoronidation	ควรหลีกเลี่ยงในกลุ่ม Child-Pugh C and cirrhosis อาจเป็นปัจจัยส่งเสริมให้เกิด encephalopathy ได้
Beta lactam antibiotics (penicillin, amoxicillin)	Partial liver metabolism	ใช้ได้อย่างปลอดภัยแต่ควร Monitor liver function
Clindamycin	Extensive liver metabolism: active metabolites(N-dimethylandsulfoxide)	Monitor liver function In Child-Pugh C increase interval doses or decrease dosing
Azithromycin	Liver metabolism around 35%	ใช้อย่างระมัดระวัง มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับมากขึ้น
Clarithromycin	Hydroxylation	ใช้อย่างระมัดระวัง มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับมากขึ้น
Metronidazole	Liver metabolism around 50%:oxydation	ใช้อย่างระมัดระวังและลดความถี่ลงเป็น 500 mg ทุก 12 ชั่วโมง

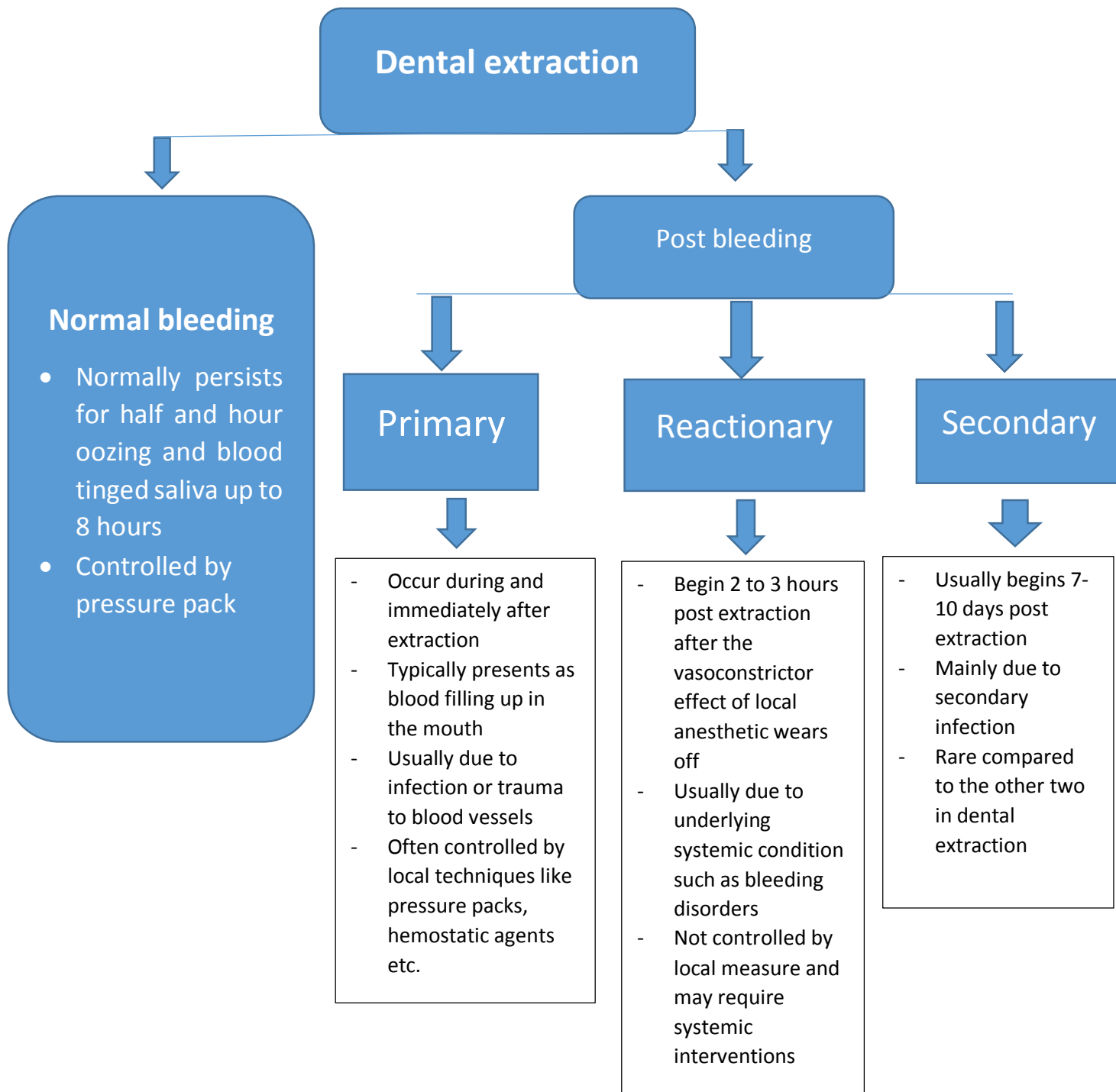
ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ

ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อได้มากเนื่องจากความสามารถในการกำจัดเชื้อลดลง ดังนั้นในกรณีที่ทำหัตถการที่ทำให้เกิดบาดแผลจึงควรพิจารณาให้ยาต้านจุลชีพเพื่อป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียโดยเฉพาะผู้ป่วยที่จัดอยู่ใน Child-Pugh B และ C

เอกสารอ้างอิง

1. Valerin MA, Napeñas JJ, Brennan MT, Fox PC, Lockhart PB. Modified Child-Pugh score as a marker for postoperative bleeding from invasive dental procedures. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2007;104(1):56–60.
2. DG, EK, LB, Garfunkel AA. A modern approach to prevention and treatment of oral bleeding in patients with hepatocellular disease. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1982;54(3):277–80.
3. Amarapurkar DN. Prescribing Medications in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. *International Journal of Hepatology*. 2011;2011:1–5.
4. Glick M. Medical considerations for dental care of patients with alcohol-related liver disease. *J Am Dent Assoc*. 1997Jan;128(1):61–70.
5. Haghighi AG, Finder RG, Bennett JD. Systemic Disease and Bleeding Disorders for the Oral and Maxillofacial Surgeon. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2016;28(4):461–71.
6. Hong C, Scobey M, Napenas J, Brennan M, Lockhart P. Dental postoperative bleeding complications in patients with suspected and documented liver disease. *Oral Diseases*. 2012;18(7):661–6.
7. Lieberman BL, Kennedy MK, Lorenzo DR, Reed LJ, Adamo AK, Cardo VA, et al. Control of Life-Threatening Head and Neck Hemorrhage After Dental Extractions: A Case Report. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;68(9):2311–9.
8. Marks PW. Hematologic Manifestations of Liver Disease. *Seminars in Hematology*. 2013;50(3):216–21.
9. Northup PG. Coagulation in Liver Disease: A Guide for the Clinician. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013Sep;11(9):1064–74.
10. Oral Surgical Treatment of Patients With Chronic Liver Disease: Assessments of Bleeding and Its Relationship With Thrombocytopenia and Blood Coagulation Parameters. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2017Jan;75(1):28–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2016.08.033>
11. Perdigão J, Mesquita K, Almeida P, Rocha T, Sousa F. Postoperative bleeding after dental extraction in the liver pretransplant patient. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2011;40(10):1048.
12. Periañez-Párraga L, Martínez-López I, Ventayol-Bosch P, Puigventós-Latorre F, Delgado-Sánchez O. Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2012;104(4):165–84.
13. Radmand R, Schilsky M, Jakab S, Khalaf M, Falace DA. Pre-liver transplant protocols in dentistry. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2013;115(4):426–30.
14. Valerin MA, Napeñas JJ, Brennan MT, Fox PC, Lockhart PB. Modified Child-Pugh score as a marker for postoperative bleeding from invasive dental procedures. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2007;104(1):56–60.
15. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver International*. 2016;

Bleeding possibilities after dental extraction



Prevention of the post extraction bleeding

1. Identification of the patients by detailed medical history, physical examination and laboratory investigation to ensure the condition of the patient is stable
2. Enhance the oral hygiene to avoid invasive dental treatments
3. Consultation with the hematologist
4. Do not perform surgery if platelets count is less than 50,000 platelets
5. Replacement therapy of coagulation factor deficit if necessary
6. Value the hospital admission for invasive dental surgery
7. Do not use ASA or NSAIDs for treatment of pain. Paracetamol is a safe alternative
8. Consultations in the morning, in order to resolve any complication during the day
9. Minimizes trauma and site of surgical field
10. When > 3 teeth need to be extracted, schedule more visits.

Treatment of post-extraction bleeding

1. Remove stitches
2. Clean the clot to identify the bleeding site
3. Local anesthesia with epinephrine
4. Pack socket gently with local hemostatic agents such as resorbable gelatin sponges or oxidizing cellulose, collagen sponge
5. Carefully suture the socket
6. Apply pressure to the socket(s) by using a gauze pad that the patient bites down on for 30 minutes or longer

7. Avoid pack socket with adrenaline because of cardiovascular effect and once the local effect has worn off it is not unusual to have a reactionary hemorrhage
8. Rinses with antifibrinolytic 4 times a day, 7 days if underlying systemic conditions such as thrombocytopenia or coagulopathy