

ผู้ป่วยโรค von Willebrand's disease และการตอบสนองต่อ DDAVP

อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, นงนุช สิริชัยนันท์, สมพร หวังเรืองสฤติชัย, สามารถ ภคขมา, สุกัญญา พงษ์เจริญ*, พกายมาศ ปิ่นทะคิช*, และ พงษ์จันทร์ หัตถิรัตน์

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์, ศูนย์วิจัย*, คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี, มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ: วัตถุประสงค์ : 1. เพื่อศึกษาอาการทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัยโรค von Willebrand's disease 2. เพื่อศึกษาและเปรียบเทียบการตอบสนองต่อยา 1-deamino 8D-arginine vasopressin (DDAVP) ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดและพ่นจมูกในผู้ป่วยโรค von Willebrand's disease **วิธีการศึกษา :** ผู้ป่วยที่ได้รับการเก็บข้อมูลทางสถิติและตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยโรค ผู้ป่วยจะได้รับยา DDAVP ชนิดฉีดขนาด 0.3 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ และ/หรือ DDAVP ชนิดพ่นจมูก 150-300 มก./ครั้ง ตรวจ bleeding time และ RIPA ก่อนและหลังให้ยา 1 ชั่วโมง เก็บเลือดก่อนและหลังให้ยา 1,6 และ/หรือ 24 ชั่วโมง เพื่อตรวจระดับ F VIII:C, vWF:Ag และ ristocetin cofactor activity **ผลการศึกษา :** ผู้ป่วยทั้งหมด 24 ราย อาการเลือดออกที่พบได้มากที่สุดคือ จ้ำเขียวที่ผิวหนังร้อยละ 41.7 รองลงมาคือมีเลือดกำเดาไหลร้อยละ 37.5 โดยเริ่มแสดงอาการครั้งแรกอายุ 2 ปี มีผู้ป่วยเพียง 17 รายคิดเป็นร้อยละ 70.8 มีประวัติเลือดออกง่ายในครอบครัวสามารถแบ่งผู้ป่วย 24 รายเป็น vWD type I, 22 ราย, type II และ III อย่างละ 1 ราย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบความผิดปกติดังนี้ F VIII:C = 41.5%, APTT = 44.7%, bleeding time = 67.6 %, vWF:Ag = 73.2%, RIPA = 78.6% และ RCoF activity = 94.1% ผู้ป่วย 15 รายได้รับยา DDAVP ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือด พบว่าสามารถเพิ่มระดับของ F VIII:C, vWF:Ag และ RCoF activity ได้สูงสุด 3.63, 2.79 และ 2.60 เท่าตามลำดับที่ 1 ชั่วโมงหลังได้รับยาและในผู้ป่วยกลุ่มนี้ 8 ราย ได้รับยาชนิดพ่นจมูกในเวลาต่อมา โดยพบว่าสามารถเพิ่มระดับของ F VIII:C, vWF:Ag และ RCoF activity ได้สูงสุด 2.74, 2.19 และ 1.95 เท่าตามลำดับที่ 1 ชั่วโมงหลังได้รับยา และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับระดับก่อนได้รับยา ยกเว้น RCoF activity ในผู้ป่วยที่ได้ยา DDAVP ชนิดพ่นจมูก ($p < 0.05$) แต่การเพิ่มขึ้นของ F VIII:C, vWF:Ag และ RCoF activity ระหว่างชนิดฉีดและชนิดพ่นจมูกไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ **สรุป :** การวินิจฉัยโรค von Willebrand's disease ต้องอาศัยประวัติและอาการทางคลินิกตลอดจนการตรวจทางห้องปฏิบัติการซึ่งพบว่า RCoF activity เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ดีที่สุดในการวินิจฉัย การตอบสนองต่อยา DDAVP ไม่ว่าจะเป็นชนิดฉีดหรือชนิดพ่นจมูกมีประสิทธิภาพในการเพิ่ม F VIII:C, vWF:Ag และ RCoF activity ได้ดี

Key Words: • DDAVP • von Willebrand's disease

วารสารโลหิตวิทยา และเวชศาสตร์บริการโลหิต 2540;7:235-43.

von Willebrand's Disease and Its Response to DDAVP

Ampaiwan Chuansumrit, Nongnuch Sirachainan, Somporn Wangruangsathi,
Samart Pakakasama, Sukunya Chotsupphakarn*, Pakaimas Pintadit*, Phongjan Hathirath.

Department of Pediatrics, Research Center*, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract: Objectives: 1. The descriptive analysis of the clinical manifestations and the evaluation of the diagnostic laboratory testings 2. The comparison between the efficiency of intravenous and intranasal 1-deamino 8D-arginine vasopressin (DDAVP) among Thai patients with vWD. **Study design:** The clinical manifestations and the laboratory testings among Thai patients with vWD were analyzed. Then, 0.3 µg/kg and/or 150-300 µg of DDAVP were subsequently given. Blood was drawn for the measurement of factor VIII clotting activity (F VIII:C), von Willebrand factor antigen (vWF:Ag) and ristocetin cofactor (RCoF) activity before and at 1,6 and/or 24 hours after the administration of DDAVP. In addition, the bleeding time and ristocetin induced platelet aggregation (RIPA) was checked before and 1 hour after the medication. **Result:** Twenty four cases with vWD were included. The two most common bleeding symptoms were ecchymosis (41.7%) and epistaxis (37.5%) which were manifested as early as 2 years old. Although vWD is mostly inherited by autosomal dominance, only 17 cases(70.8%) had a family history of bleeding disorder. The patients could be classified as type I, 22 cases; type II and type III, one each. Consequently, the percent of positive laboratory testing for the diagnosis of vWD was as followed : F VIII:C = 41.5%, APTT = 44.7%, bleeding time = 67.6%, vWF:Ag = 73.2%, RIPA = 78.6% and RCoF activity = 94.1%. Fifteen patients received intravenous DDAVP, the levels of F VIII:C, vWF:Ag and RCoF activity reached the maximum increment of 3.63, 2.79 and 2.60 times, respectively one hour after the medication. Subsequently, 8 out of 15 cases also received intranasal DDAVP, the levels of F VIII:C,vWF:Ag and RCoF activity reached the maximum increment of 2.74, 2.19 and 1.95 times, respectively one hour after the medication. These levels were significantly higher than the pretreatment level ($p < 0.05$) except RCoF activity via intranasal route. However the levels of intravenous route were not significantly higher than those of the intranasal route. **Conclusion:** The diagnosis of vWD depends primarily upon the manifestation of the bleeding disorder and laboratory testings. The most sensitive test was RCoF activity. DDAVP either by intravenous or intranasal route effectively increases the levels of F VIII:C, vWF:Ag and RCoF activity.

Key Words: • DDAVP • von Willebrand's disease

Thai J Hematol Transf Med 1997;7:235-43.

- ได้รับต้นฉบับเมื่อ 14 มกราคม 2541 พิจารณาให้ตีพิมพ์เมื่อ 30 มกราคม 2541
- ติดต่อขอคำเอนาต้นฉบับได้ที่ ศ.พญ. อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์ หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี ถ.พระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โรควอนวิลลิแบรนด์ (vWD) เป็นโรคเลือดออกง่ายหยุดยากที่รายงานครั้งแรกโดยแพทย์ชาวฟินแลนด์ Professor Erik Adolf von Willebrand¹ เมื่อ พ.ศ. 2469 เป็นโรคที่พบได้บ่อยมีอุบัติการณ์ร้อยละ 1 ของประชากรในยุโรปและสหรัฐอเมริกา² พบได้ทั้งชายและหญิง ผู้ป่วยมักมีจ้ำเขียวตามลำตัว เลือดกำเดา เลือดออกในทางเดินอาหาร หรือ ระดูมากผิดปกติ บางรายมีประวัติเลือดออกง่ายจากการถอนฟัน ผ่าตัด หรือหัตถการต่างๆ อาการเลือดออกอาจมีน้อยมาก ถึงรุนแรงปานกลาง ผู้ป่วยน้อยรายที่มีเลือดออกในข้อ หรือมีจำนวนเกร็ดเลือดต่ำร่วมด้วย เนื่องจากอาการเลือดออกไม่รุนแรง จึงมีผู้ป่วยจำนวนมากที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้อง

vWD เกิดจากภาวะพร่อง von Willebrand factor (vWF) หรือมีสูตรโครงสร้างผิดปกติ ทำให้ vWF ทำหน้าที่บกพร่อง และมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมส่วนใหญ่เป็นแบบ autosomal dominant ส่วนน้อยเป็นแบบ double heterozygote หรือ autosomal recessive นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยบางรายที่เกิดขึ้นได้เองโดยไม่มีประวัติครอบครัวนำมาก่อน²⁻⁴ ยีนที่ควบคุมการสังเคราะห์ vWF อยู่บนแขนข้างสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 12 ความผิดปกติของ vWF เกิดจากความผิดปกติของยีนและขั้นตอนการทำงานของยีนในการสร้างโปรตีนหน้าที่สำคัญของ vWF คือเป็นตัวเชื่อมให้เกร็ดเลือดมายึดติดกับเซลล์เยื่อหลอดเลือด (platelet adhesion) และทำหน้าที่เป็น carrier protein ของ F VIII:C ซึ่งมีฤทธิ์เกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด ทำให้ F VIII:C อยู่ในเลือดได้นานขึ้น

การวินิจฉัยโรคขึ้นอยู่กับประวัติเลือดออกง่ายหยุดยากในผู้ป่วยและครอบครัว ต้องอาศัยการตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการได้แก่ bleeding time, activated partial thromboplastin time (APTT), ระดับ factor VIII clotting activity (F VIII:C), von Willebrand factor antigen (vWF:Ag), ristocetin induced platelet aggregation (RIPA) และ ristocetin cofactor activity (RCoF activity)

อย่างไรก็ตาม vWD เป็นโรคที่มีอาการแสดงและการตรวจทางห้องปฏิบัติการแตกต่างกันมากในผู้ป่วยแต่ละราย ทำให้การวินิจฉัยโรคได้ยากในผู้ป่วยที่มีอาการน้อย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยคนเดียวกันอาจแตกต่างกัน ดังนั้นการวินิจฉัยโรคอาจต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการซ้ำๆ หลายๆ ครั้ง

การศึกษานี้ได้รายงานข้อมูลทั่วไปและอาการแสดงของผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรนด์ และเปรียบเทียบการตอบสนองต่อยา DDAVP ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำและชนิดพ่นจมูกในผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรนด์

วิธีการศึกษา

ผู้ป่วย ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรควอนวิลลิแบรนด์จำนวน 24 ราย อายุ 1-38 ปี ที่มารับการรักษาที่หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี จะได้รับการเก็บข้อมูลอาการทางคลินิกและประวัติครอบครัว และผู้ป่วยจะได้รับยา 1-deamino 8D-arginine vasopressin (DDAVP) ชนิดฉีดและ/หรือชนิดพ่นจมูกในขณะที่ผู้ป่วยสบายดี และไม่ได้รับยา aspirin, warfarin หรือยาอื่นๆ

วิธีการ

1. ผู้ป่วยหรือผู้ปกครองที่มีความยินยอมจะได้รับยา DDAVP ขนาด 0.3 ไมโครกรัม/กก. เจือจางด้วย 0.9% NSS 15-20 มล. ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำช้าๆ เป็นเวลานาน 15 นาที หรือ DDAVP ชนิดพ่นจมูกขนาด 150 ไมโครกรัม /puff พ่น 1 ครั้ง ในผู้ป่วยที่หนัก < 50 กก. และ 2 ครั้งในผู้ป่วยที่หนัก > 50 กก.

2. การประเมินประสิทธิภาพของ DDAVP โดยการเก็บเลือดตรวจระดับของแฟกเตอร์ F VIII:C, vWF:Ag, RCoF activity ก่อนและหลังให้ยาเป็นเวลา 1, 6 ชั่วโมง และ/หรือ 24 ชั่วโมง ตรวจ bleeding time และ RIPA ก่อนและหลังให้ยา 1 ชั่วโมง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. Bleeding time ใช้ Ivy method⁵ กรู๊ปเลือดใช้วิธีทำ serum grouping และ cell grouping ตามวิธีมาตรฐาน

2. การเจาะเลือดจากหลอดเลือดดำด้วยวิธี 2-syringe technique ใส่ใน 0.1M buffer citrate อัตราส่วน 9:1 แขน้ำแข็งทันที บั่นแยกพลาสมาชนิด platelet-poor plasma ด้วยเครื่องปั่นแยก 3,000 รอบ/นาที นาน 10 นาที เพื่อการตรวจ

2.1 F VIII:C ด้วยวิธี one - stage method⁶ ภายใน 4 ชั่วโมงหลังเจาะเลือด และใช้ factor deficient plasma จากบริษัท Stago

2.2 von Willebrand factor antigen ด้วยวิธี ELISA⁷ จากพลาสมาที่เก็บแช่แข็ง -60 °ซ และใช้ polyclonal antihuman von Willebrand factor จากบริษัท Behring

2.3 Ristocetin cofactor activity ด้วยวิธี macroscopic tube method⁸ จากพลาสมาที่เก็บแช่แข็ง -60 °ซ ในรายที่มีระดับต่ำกว่า 20 % จะตรวจด้วยวิธี aggregometer⁹ จากพลาสมาอีกหนึ่งตัวอย่างที่เก็บแช่แข็ง -60 °ซ.

3. บั่นแยกพลาสมาชนิด platelet-rich plasma จากเลือดใส่ใน 0.1 M buffer citrate ใน

อัตราส่วน 9:1 แต่ไม่แช่แข็ง ด้วยเครื่องปั่นแยก 1,000 รอบ/นาที นาน 10 นาที และตรวจ RIPA ด้วยเครื่อง aggregometer⁹

Plasma half-life ของ F VIII¹⁰

คำนวณ plasma half-life ของ F VIII ด้วยสูตร $C(t) = Ae^{-kt}$ โดยที่ C เป็นระดับของ F VIII, t เป็นเวลา, A เป็น zero time intercept ของกราฟ, k เป็น elimination rate constant และ half-life เท่ากับ $(\ln 2)/k$

สถิติ

เปรียบเทียบความสัมพันธ์ด้วย correlation coefficient และ Chi-square test เปรียบเทียบความแตกต่างของระดับแฟคเตอร์ด้วย ANOVA และเปรียบเทียบความไวของการตรวจทางห้องปฏิบัติการด้วย comparison of proportion ค่า p ที่น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น vWD ทั้งหมด 24 ราย เป็นชาย 14 ราย หญิง 10 ราย อยู่ในช่วงอายุ 1-38 ปี อายุเฉลี่ย median 8 ปี mean±SD 11.05±

ตารางที่ 1 แสดงอาการเลือดออกของผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรนด์ 24 ราย

อาการแสดง	ครั้ง	%
จำเขียวตามตัว	10	31.25
เลือดกำเดาออกบ่อย	9	37.50
เลือดออกหลังหัตถการ เช่น ถอนฟัน, ฉีดวัคซีน	4	16.67
เลือดออกตามไรฟัน	3	12.50
ประจำเดือนมากกว่าปกติ	3	12.50
เลือดออกหลังอุบัติเหตุ	2	8.33
ตกเลือดหลังคลอด	1	4.17

ตารางที่ 2 แสดงการจำแนกผู้ป่วยตามชนิดของโรควอนวิลลิแบรนด์

ชนิด	จำนวนทั้งหมด (ราย)	%	BT Prolong		ค่าเฉลี่ยของ F VIII:C (%)	ค่าเฉลี่ยของ vWF:Ag (%)	ค่าเฉลี่ยของ RIPA (%)	ค่าเฉลี่ยของ RCoF activity (%)
			ราย	%				
Type I	22/24	91.7	15/21	71.4	39.8	35.7	30.96	16.2
Type II	1/24	4.2	1/1	100	130	>200	12.5	<10
Type III	1/24	4.2	1/1	100	2.5	4.5	8.2	<10

10.19 ปี ผู้ป่วยมีอาการเลือดออกได้แก่จ้ำเขียวที่ผิวหนังร้อยละ 41.7 เลือดกำเดาออกบ่อยร้อยละ 37.5 เลือดออกหลังทำหัตถการร้อยละ 16.7 เลือดออกตามไรฟันร้อยละ 12.5 ประจำเดือนมากกว่าปกติร้อยละ 12.5 เลือดออกหลังอุบัติเหตุร้อยละ 8.3 ตกเลือดหลังคลอดบุตรร้อยละ 4.2 (ตารางที่ 1) แสดงอาการเลือดออกครั้งแรกอายุเฉลี่ย (mean) เท่ากับ 2 ปี 1 เดือน และ 17 รายมีประวัติเลือดออกบ่อยในครอบครัวคิดเป็นร้อยละ 70.8

การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าเป็น vWD

type I, 22 รายคิดเป็นร้อยละ 91.7, vWD type II, 1 รายคิดเป็นร้อยละ 4.2 และ vWD type III, 1 รายคิดเป็นร้อยละ 4.2 ในผู้ป่วย vWD มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติแตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีต่างๆ เพื่อการวินิจฉัยโรควอนวิลลิแบรนด์ สามารถพบความผิดปกติคิดเป็นร้อยละได้ดังนี้ คือ F VIII:C เท่ากับ 41.5%, APTT เท่ากับ 44.7%, bleeding time เท่ากับ 67.6%, vWF:Ag เท่ากับ 73.2%, RIPA เท่ากับ 78.6% และ RCoF activity เท่ากับ 94.1% ดังแสดงในตาราง

ตารางที่ 3 แสดงความไวของการทดสอบที่ผิดปกติในการวินิจฉัยโรควอนวิลลิแบรนด์

การทดสอบ	%
Factor VIII clotting activity	41.5
Activated partial thromboplastin time	44.7
Bleeding time	67.6
von Willebrand factor antigen	73.2
Ristocetin induced platelet aggregation	78.6
Ristocetin cofactor activity	94.1

ที่ 3 เมื่อเปรียบเทียบทางสถิติด้วยวิธี comparison of proportion พบว่า RCoF activity ให้ผลบวกสูงที่สุด รองลงมาคือ RIPA และ vWF:Ag ส่วนกรุปเลือดก็มีความแตกต่างกัน ผู้ป่วย 18 รายที่ได้รับการตรวจกรุปเลือด มีเลือดกรุป O 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 55.5, กรุป A 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.6, กรุป B 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 33.3, กรุป AB 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.5

ได้ทำการตรวจค่า APTT ในผู้ป่วย 24 ราย ทั้งสิ้น 38 ครั้งพบว่า APTT ผิดปกติ 17 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 44.7 APTT ที่ผิดปกติจะมี F VIII:C ต่ำกว่า 30% ร้อยละ 76.5 เมื่อนำค่า APTT และ F VIII:C มาคำนวณทางสถิติพบว่า correlation coefficient พบว่าเท่ากับ -0.71 ค่า p value เท่ากับ 0.0003, R-squared เท่ากับ 0.51 ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กันจริงตามสมการ $APTT = 51.57 - 0.71 F VIII:C$ และ

chi-square test พบว่าถ้า F VIII:C น้อยกว่าหรือเท่ากับ 30% ค่า APTT จะผิดปกติ (>38 วินาที) โดยมีค่า p value < 0.001

การตอบสนองต่อยา DDAVP

ผู้ป่วย 15 ราย ได้รับการทดสอบการตอบสนองต่อ DDAVP ชนิดฉีดในขนาด 0.3 ไมโครกรัม/กก. เป็นชาย 10 ราย หญิง 5 ราย และผู้ป่วย 8 รายได้รับการทดสอบการตอบสนองต่อ DDAVP ชนิดพ่นจมูก ในขนาด 150-300 ไมโครกรัม จำนวน 8 รายเป็นชาย 5 ราย หญิง 3 ราย ประเมินประสิทธิภาพของ DDAVP โดยการเก็บเลือดตรวจระดับของ F VIII:C, vWF: Ag, RCoF activity ก่อนและหลังให้ยา 1, 6 และ/หรือ 24 ชั่วโมง ตรวจ bleeding time และ RIPA ก่อนและหลังให้ยา 1 ชั่วโมง นำค่าที่ได้ทั้งหมดมาเปรียบเทียบ

ตารางที่ 4 แสดงการตอบสนองของ DDAVP ชนิดฉีด ในผู้ป่วยทอนซิลลิแบรินดจำนวน 15 ราย

ผู้ป่วยรายที่	ชนิด vWD	BT (min.)		F VIII:C %				vWF:Ag %				RCof activity (%)				RIPA (%)			Max Response FVIII:C (%)		Max Response vWF:Ag (%)		Max Response RCof activity (%)		
		0	1'	0	1	6	24	0	1	5	24	0	1	5	24	0	1	เท่า	ชน.ที่	เท่า	ชน.ที่	เท่า	ชน.ที่	เท่า	
																			ชน.ที่	เท่า	ชน.ที่	เท่า	ชน.ที่	เท่า	
1	I	>15'	2'48"	9	40	17	14.5	12.5	29.5	18	12	-	-	-	-	-	-	-	1	3.4	1	1.36	-	-	
2	I	>15'	>15'	50	>200	71	40	46	150	172	46	9.5	42.5	21.5	5	-	-	-	1	3	1	2.26	1	3.47	
3	I	4	-	22.5	160	85	45	23	100	65	34.5	<10	23	<10	<10	6.7	20.7	2.09	1	6.11	1	3.35	1	1.3	
4	I	5'30"	-	22	80	30	24	31	91	67	28.5	<10	<10	<10	<10	4.8	10.8	1.25	1	2.64	1	1.94	1	0	
5	I	>15'	>15'	30.5	104	-	-	33.5	123.5	96	-	6	29	13.5	-	-	-	-	1	2.41	1	2.69	1	3.83	
6	I	4'	-	37.5	135	69	-	55	117	115	-	14.5	105	16	-	-	-	-	1	2.6	1	1.12	1	6.24	
7	I	>15'	>15'	63	149	62	53	17	84	59	25	<10	<10	<10	<10	10	34.4	2.44	1	1.36	1	3.94	1	0	
8	I	-	-	192	245	113	122	50	66	54	50	43	90	-	-	18.2	27.6	0.52	1	0.27	1	0.32	1	1.09	
9	I	1'	-	97	182	97	35	20	47	46	16	30	44	46	8	94.1	95.4	0.01	1	0.88	1	1.35	6	0.53	
10	I	>15'	>15'	51	214	64	22	46	170	90	34	<10	28	12	<10	7.2	81.3	10.29	1	3.2	1	2.7	2	1.8	
11	I	7'40"	5'	104	172	173	-	97	140	190	-	59	90	90	-	-	-	-	6	0.66	6	0.96	1	0.53	
12	I	5'25"	-	194	436	200	-	62	195	134	-	80	144	144	-	-	-	-	1	1.25	1	2.15	1	0.18	
13	I	15'	10'5"	22	250	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	10.36	-	-	-	-	
14	II	>15'	>15'	130	190	-	-	>200	280	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.46	1	0.4	-	-	
15	III	>15'	-	2	3	3.8	-	2	3.15	1.5	-	<10	12	<10	-	8.2	6.3	0	6	0.9	1	0.58	1	0.2	
																		$\bar{x}=2.37$			$\bar{x}=2.63$		$\bar{x}=1.79$		$\bar{x}=1.6$

กับค่าที่ได้ก่อนให้ยาและเปรียบเทียบการตอบสนองของวิธีการให้ยาทั้งสองชนิด

ตารางที่ 4 แสดงการตอบสนองต่อ DDAVP ชนิดฉีดจะเห็นว่าหลังให้ DDAVP สามารถเพิ่ม F VIII:C ในผู้ป่วย vWD type I ได้ถึง hemostatic level (>25%) โดยที่สามารถเพิ่มได้ 0.27 – 6.11 เท่า เฉลี่ย 2.93 เท่า ในผู้ป่วย vWD type II และ III พบว่าการตอบสนองต่อยาน้อยกว่าผู้ป่วย vWD type I โดยสามารถเพิ่มได้ 0.46 และ 0.9 เท่า ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยโดยรวมทั้งหมดเท่ากับ 2.63 เท่า สำหรับ vWF: Ag ในผู้ป่วย vWD type I สามารถเพิ่มระดับ vWF:Ag ได้ 0.32 – 3.94 เท่า เฉลี่ย 2 เท่า ในผู้ป่วย vWD type II และ III ได้ 0.4, 0.58 เท่า ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยทั้งหมดเท่ากับ 1.79 เท่า ส่วนระดับ RCoF activity สามารถเพิ่มในผู้ป่วย vWD type I อยู่ในช่วง 0–6.24 เท่า ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.72 เท่า ในผู้ป่วย vWD type III เท่ากับ 0.2 เท่า ค่าเฉลี่ยทั้งหมดเท่ากับ 1.6 เท่า ผู้ป่วย 7 รายได้ทำ

การตรวจ RIPA พบว่าผู้ป่วย vWD type I สามารถเพิ่มระดับของ RIPA เท่ากับ 2.77 เท่า และไม่เพิ่มขึ้นใน type III เฉลี่ย 2.37 เท่า แต่มีผู้ป่วยเพียงรายเดียวที่มี RIPA กลับมาเป็นปกติ (>60%) การเพิ่มขึ้นของ F VIII:C, vWF:Ag และ RCoF activity ส่วนใหญ่มีระดับสูงสุดที่ 1 ชั่วโมงหลังได้รับยา นอกจากนี้ได้คำนวณหา median half-life ของ FVIII ที่เพิ่มขึ้นพบว่า FVIII:C เท่ากับ 7.8 ชม. $\pm$ 3 และ vWF 5.8 ชม. $\pm$ 12.8 ส่วนการตรวจ bleeding time นั้นได้ตรวจในผู้ป่วยก่อนให้ยา 11 ราย พบว่าผู้ป่วย 8 รายมี bleeding time ยาวกว่าค่าปกติ หลังการให้ยา 1 ชั่วโมง สามารถทำให้ bleeding time สั้นลงได้ จำนวน 3 ใน 8 รายคิดเป็นร้อยละ 37.5 มี bleeding time กลับเป็นปกติ (<7 นาที)

ตารางที่ 5 แสดงการตอบสนองต่อ DDAVP ชนิดพ่นขนาด 150–300 ไมโครกรัม ในผู้ป่วย 8 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วย vWD type I ที่เคยได้รับการทดสอบการตอบสนองต่อยาชนิดฉีดแล้ว ขนาดยาที่ใช้เฉลี่ย

ตารางที่ 5 แสดงอาการตอบสนอง DDAVP ชนิดพ่นจมูกในผู้ป่วยวอนวิลลิแบรินส์ จำนวน 8 ราย

ผู้ป่วย รายที่	ขนาดยา (µg/kg)	BT (min.)		F VIII:C (%)			vWF:Ag (%)			RCoF activity (%)			RIPA (%)			Max Response FVIII:C (%)		Max Response vWF:Ag (%)		Max Response Roof activity (%)	
		0	1"	0	1	6	0	1	6	0	1	6	0	1	เท่า	ชม. ที่	เท่า	ชม. ที่	เท่า	ชม. ที่	เท่า
1	4.5	8'45"	3'45"	14	60	30	16	31	25	<10	15	13	-	-	-	1	3.29	1	0.94	1	0.5
2	5.2	3'30"	-	33	85	80	32	56	43	<10	22	<10	8.7	6.9	0.79	1	1.58	1	0.75	1	1.2
3	5.66	10'	3'20"	50	60	62	30.5	38.5	-	<10	21	<10	-	-	-	6	0.24	1	0.28	1	1.1
4	6.7	6.7	3'42"	45	160	55	32	113	76	<10	25	13	-	-	-	1	2.56	1	2.53	1	1.5
5	6.5	11'30"	4'	72	68	55	40.5	82	77	<10	22	<10	-	-	-	1	0	1	1.02	1	1.2
6	4.9	>15'	3'30"	65	>200	140	68	240	131.5	<10	24	22	13.3	7.3	0.55	1	2.08	1	2.53	1	1.4
9	5.8	1"	-	40	>200	45	18.5	39	30	30	58	58	-	-	-	1	4	1	1.11	1	0.93
10	5.2	7"	4'45"	52	60	65	44	53	61	<10	<10	<10	-	-	-	6	0.25	6	0.39	1	0
																$\bar{x} = 1.4$		$\bar{x} = 1.96$		$\bar{x} = 0.78$	

เท่ากับ 5.6 ไมโครกรัม/กก. สามารถเพิ่มระดับของสารต่างๆ ในเลือดได้สูงที่สุดส่วนใหญ่ที่ 1 ชั่วโมง โดยสามารถเพิ่ม F VIII:C เฉลี่ย 1.4 เท่า, vWF:Ag ได้เฉลี่ย 0.96 เท่าและ RCoF activity ได้เฉลี่ย 0.78 เท่า ผู้ป่วย 2 รายได้ตรวจ RIPA พบว่าไม่สามารถเพิ่มระดับ RIPA ได้ ผู้ป่วยทั้งหมด 8 ราย ได้ตรวจ bleeding time ก่อนการทดสอบและหลังการทดสอบ 1 ชั่วโมง พบว่า 5 ใน 8 รายมี bleeding time กลับมาปกติ (< 7 นาที)

เมื่อเปรียบเทียบการตอบสนองต่อยาชนิดฉีดและชนิดพ่นจมูกในผู้ป่วย 8 รายพบว่าสามารถเพิ่มระดับ F VIII:C ที่ 1 ชั่วโมงได้ 3.0 และ 1.72 เท่าตามลำดับ, ที่ 6 ชั่วโมงได้ 0.84 และ 0.54 เท่าตามลำดับ, vWF:Ag ที่ 1 ชั่วโมงได้ 2.10 และ 1.17 เท่าตามลำดับ, ที่ 6 ชั่วโมงได้ 1.20 และ 0.73 เท่าตามลำดับ, RCoF activity ที่ 1 ชั่วโมงได้ 2.44 และ 0.98 เท่าตามลำดับและที่ 6 ชั่วโมงได้ 0.35 และ 0.34 เท่าตามลำดับ และคำนวณทางสถิติโดยใช้ ANOVA ปรากฏว่าการเพิ่มขึ้นของ F VIII:C, vWF:Ag และ RCoF activity ของชนิดฉีดและพ่นจมูกในผู้ป่วยจำนวน 8 ราย พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ค่า p value เท่ากับ 0.36, 0.57 และ 0.53 ตามลำดับ และการเพิ่มขึ้นของ F VIII:C, vWF:Ag และ RCoF activity ที่ 1 และ 6 ชั่วโมงหลังได้รับยา DDAVP ไม่ว่าชนิดฉีดหรือชนิดพ่นจมูกในผู้ป่วย type I พบว่ามีความแตกต่างกับก่อนได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p ค่า <0.05 ที่ 1 ชั่วโมง ยกเว้น RCoF activity ในผู้ป่วยที่ได้ DDAVP ชนิดพ่นจมูก

ประโยชน์ทางคลินิก

ผู้ป่วยที่ได้รับการทดสอบการตอบสนองต่อ DDAVP 15 ราย ผู้ป่วยรายที่ 2 มีเลือดกำเดาไหลไม่หยุดต้องรับไว้ในโรงพยาบาลทั้งสิ้น 10 ครั้ง หลังจากได้รับการรักษาเฉพาะที่โดยการ packing ด้วย adrenalin และให้ transamine ยังไม่หยุดจึงได้รับยา DDAVP ชนิดฉีดขนาด 0.3 มก./กก.พบว่าตอบสนองดีสามารถหยุดอาการเลือดออกได้ ผู้ป่วยรายที่ 3 ได้

รับการทำฟันด้วย fibrin glue ห้ามเลือดเฉพาะที่ แต่ยังมีเลือดซึมบริเวณที่อุดไว้จึงให้ DDAVP ชนิดฉีดขนาด 0.3 มก./กก.พบว่าสามารถแก้ไขภาวะเลือดออกได้ ผู้ป่วยรายที่ 5 ได้ใช้ DDAVP ชนิดฉีดขนาด 0.3 มก./กก. ก่อนและหลังในการรักษารากฟันและถอนฟันพบว่าได้ผลดี ไม่มีอาการเลือดออกมากผิดปกติ

วิจารณ์

การศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น vWD จำนวน 24 ราย พบว่าอาการแสดงของผู้ป่วยมาด้วยเลือดกำเดาออกบ่อยพบมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 40 รองลงมาคือจ้ำเขียวตามตัว ร้อยละ 35 เลือดออกตามไรฟันและเลือดออกหลังการทำหัตถการร้อยละ 15 เท่ากัน เมื่อเปรียบเทียบกับรายงานอื่น¹¹ พบว่าอาการแสดงที่พบบ่อยที่สุดคือเลือดกำเดาออกบ่อย ร้อยละ 62 รองลงมาคือเลือดออกหลังทำหัตถการ เช่น ถอนฟัน ร้อยละ 52 และประจำเดือนมามากกว่าปกติ ร้อยละ 49

ในจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 18 ราย ที่ได้รับการตรวจกรุ๊ปเลือดพบว่าเลือดกรุ๊ป O มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 55.5 รองลงมาคือ กรุ๊ป B ร้อยละ 33.3 เมื่อเปรียบเทียบกับรายงานอื่น¹² พบผู้ป่วยเลือดกรุ๊ป O ร้อยละ 70-80 การที่ผู้ป่วยเลือดกรุ๊ป O มีระดับของ vWF:Ag ต่ำกว่าเลือดกรุ๊ปอื่นๆ อาจจะทำให้มีการตรวจพบอาการผิดปกติในผู้ป่วยและให้การวินิจฉัยได้มากกว่าเลือดกรุ๊ปอื่นๆ

เมื่อวิเคราะห์การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อใช้ในการวินิจฉัยโรคควอนวิลลิแบรนด์พบความไวแตกต่างกันดังนี้ F VIII:C เท่ากับ 41.5%, APTT เท่ากับ 44.7%, bleeding time เท่ากับ 67.6%, vWF:Ag เท่ากับ 73.2%, RIPA เท่ากับ 78.6% และ RCoF activity เท่ากับ 94.1% ดังนั้น RCoF activity ยังคงเป็นวิธีการตรวจที่ดีที่สุดในการวินิจฉัยโรคควอนวิลลิแบรนด์¹³ แต่การตรวจด้วยวิธี macroscopic tube method นี้จะได้ค่าที่ถูกต้องเมื่อ RCoF activity มากกว่า 20% ค่าที่น้อยกว่านี้ จะไม่สามารถบอกระดับ

ของ RCoF activity ได้ถูกต้องเนื่องจากการดูการเกาะกลุ่มด้วยตาเปล่าและในกรณีที่ RCoF activity < 20% ควรตรวจด้วยวิธี aggregometer จะสามารถบอกระดับของ RCoF activity ได้ถูกต้องและแม่นยำกว่า

การตรวจ coagulogram เป็นการตรวจที่ทำได้ในโรงพยาบาลทั่วไปและใช้ในการวินิจฉัยโรคเลือดออกง่ายทางพันธุกรรมหลายชนิด แต่ APTT จะผิดปกติในผู้ป่วย vWD ที่มี F VIII:C ต่ำกว่า 30% ซึ่งระดับ F VIII:C จะแปรผันตามระดับของ vWF ของผู้ป่วย vWD ดังนั้นการใช้ค่า APTT เพียงอย่างเดียวจึงอาจทำให้การวินิจฉัยผิดพลาดได้

ส่วนการตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยใช้ RIPA จะพบว่าผิดปกติเมื่อระดับ vWF:Ag ในเกร็ดเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 30% และความเข้มข้นของ ristocetin ที่ใช้ในการตรวจทางห้องปฏิบัติการก็มีความสำคัญ แนะนำให้ใช้ความเข้มข้นเท่ากับ 1.2 mg/mL หรือน้อยกว่า ความเข้มข้นระดับนี้จะมีความไวในการวินิจฉัย vWD ได้ดีกว่าความเข้มข้น 1.5 mg/mL ที่เคยใช้กันทั่วไป¹⁴ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีอาการเลือดออกที่สงสัยโรควอนวิลลิแบรนด์จำเป็นต้องได้รับการตรวจซ้ำหลายครั้งโดยแนะนำให้ตรวจอย่างน้อย 2 ครั้ง

ผู้ป่วยทั้งหมด 15 ราย ได้ทำการศึกษาการตอบสนองต่อยา DDAVP ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดขนาดยาที่ใช้โดยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดเท่ากับ 0.3 ไมโครกรัม/กก. ซึ่งเคยได้รับการศึกษาแล้วว่าสามารถเพิ่มระดับสารต่างๆ ได้ผลดี¹⁵ ผลการศึกษาพบว่าสามารถเพิ่มระดับของ F VIII:C, vWF:Ag และ RCoF activity ได้สูงสุดเท่ากับ 3.63 เท่า, 2.79 เท่า และ 2.6 เท่า ตามลำดับ โดยที่เวลาที่ตอบสนองสูงสุดส่วนใหญ่ที่ 1 ชั่วโมง และกลับสู่ระดับเดิมที่ 24 ชั่วโมง ในผู้ป่วย vWD type I มีการตอบสนองต่อยาได้ดีกว่า vWD type II และ III และพบว่าไม่แตกต่างจากรายงานอื่นในต่างประเทศ สามารถเพิ่มระดับ F VIII:C ได้ 3-5 เท่า ระยะเวลาตอบสนองสูงสุดที่ 1/2-1 ชั่วโมง¹⁶⁻¹⁸ นอกจากนี้ half-life ของ F VIII:C ก็ไม่

แตกต่างจากรายงานอื่น ซึ่งเท่ากับ 3-5 ชม.¹⁹ แต่ vWF มี half-life สั้นกว่ารายงานอื่น 8-10 ชม.¹⁹ ควรจะมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อให้ได้ข้อมูลมากกว่านี้

สำหรับการตอบสนองต่อยา DDAVP ชนิดพ่นจมูก จากการศึกษาที่ใช้ขนาดยาเฉลี่ย 5.6 ไมโครกรัม/กก. ซึ่งมากกว่าการศึกษาอื่นเล็กน้อยซึ่งใช้ขนาดยาประมาณ 3-5 ไมโครกรัม/กก. ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ใหญ่และเด็กโต โดยที่สามารถเพิ่มระดับของ F VIII:C, vWF:Ag, RCoF activity ได้ 1.4, 0.96 และ 0.78 เท่าตามลำดับ และพบว่าไม่แตกต่างจากรายงานอื่นในต่างประเทศซึ่งสามารถเพิ่มระดับ F VIII:C, vWF:Ag และ RCoF activity ได้ 1.5-2 เท่า²⁰

เมื่อเปรียบเทียบการตอบสนองยาชนิดฉีดกับชนิดพ่นจมูกทางสถิติ โดยแยกการเปรียบเทียบ F VIII:C, vWF:Ag และ RCoF activity ที่ 1 และ 6 ชั่วโมงหลังได้ยาพบว่าไม่มีความแตกต่างทางสถิติ โดยที่ค่า p value เท่ากับ 0.36, 0.57 และ 0.53 ตามลำดับ ไม่มีความแตกต่างจากการศึกษาของ Rose และคณะ²¹ ในผู้ป่วย vWD จำนวน 11 ราย, ฮีโมฟีเลียเอ จำนวน 8 ราย และ ผู้ป่วยที่มีฮีโมฟีเลียแฝงที่มีอาการเลือดออก 3 ราย พบว่าค่า p value ของ F VIII:C, vWF:Ag และ RCoF activity เท่ากับ 0.051, 0.074 และ 0.103 ตามลำดับ และเมื่อเปรียบเทียบกับระดับก่อนได้รับยาพบว่ามีการเพิ่มระดับของ F VIII:C, vWF:Ag และ RCoF activity ที่ 1 ชั่วโมงโดยมีความแตกต่างกันทางสถิติ ($p < 0.05$) ยกเว้น RCoF activity ในผู้ป่วยที่เข้ายา DDAVP ชนิดพ่นจมูก ทั้งนี้อาจจะเป็นเพราะค่า RCoF activity ที่ตรวจได้ในผู้ป่วย 7 ใน 10 รายมีค่าน้อยกว่า 10% ทำให้ไม่สามารถบอกค่าที่แน่นอนได้ ดังนั้นจึงอาจจะไม่เห็นความแตกต่างทางสถิติ ดังนั้นในผู้ป่วย vWD สามารถเข้ายา DDAVP ชนิดพ่นจมูกแทนชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดได้โดยพ่นเข้าที่บริเวณ anterior nasal cavity พบว่าสามารถดูดซึมได้ดี และการใช้ DDAVP แบบพ่นจมูกมีความสะดวกมากกว่าในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหาเลือดออกในขณะอยู่นอกสถานพยาบาลซึ่งอาจมีความลำบากในการใช้แบบฉีด

เข้าหลอดเลือด แต่เนื่องจากการศึกษานี้จำนวนผู้ป่วยน้อย ดังนั้นอาจจะเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยยังไม่สามารถบอกความแตกต่างเห็นได้ชัดเจนทางสถิติ

ถ้าเปรียบเทียบ bleeding time พบว่าชนิดพ่นจมูกสามารถแก้ไข bleeding time ที่ผิดปกติได้มากกว่าชนิดฉีด คือ ร้อยละ 62.5 (5/8) และ ร้อยละ 37.5 (3/8) ตามลำดับ แต่ถ้าดูถึงความรุนแรงของความผิดปกติของ bleeding time พบว่าในขณะที่ให้ DDAVP ชนิดพ่นจมูกแม้ว่าผู้ป่วยทั้ง 8 รายที่มี bleeding time ยาวกว่าปกติแต่มีเพียงรายเดียวที่ยาวมากกว่า 15 นาทีเปรียบเทียบกับขณะที่ผู้ป่วยที่ได้ DDAVP ชนิดฉีด ผู้ป่วยทั้ง 7 ราย มี bleeding time ยาวกว่า 15 นาที นอกจากนี้ค่า bleeding time ที่ได้ยังขึ้นกับองค์ประกอบหลายอย่างคือ วิธีการทำและผู้ทำรวมทั้งภาวะของผู้ป่วย การวัดผลจึงอาจเกิดความผิดพลาดได้ง่าย และการตรวจ bleeding time ในเด็กเล็กนั้นยังมีความผิดพลาดได้ง่าย ส่วน RIPA นั้นพบว่า DDAVP ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ สามารถแก้ไข RIPA ให้เป็นปกติเพียงรายเดียว ส่วน DDAVP ชนิดพ่นจมูกไม่สามารถเพิ่ม RIPA ได้ในผู้ป่วย 2 ราย แสดงว่า vWF:Ag ที่เพิ่มขึ้นในเกร็ดเลือดไม่มากพอที่จะทำให้ RIPA กลับเป็นปกติได้ ซึ่งต้องพิสูจน์ด้วยการวัด vWF:Ag ในเกร็ดเลือด ซึ่งไม่ได้ทำการวัดในการศึกษาครั้งนี้ เนื่องจากวัดได้ยาก

สำหรับภาวะแทรกซ้อนหลังการให้ยา DDAVP ซึ่งมีรายงานถึงความเสี่ยงของการเปลี่ยนแปลงของแรงดันโลหิต อาการปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียนหรือปวดท้อง ซึ่งในการศึกษานี้พบว่ามีผู้ป่วยเพียงรายเดียวที่มีหน้าแดงหลังให้ DDAVP ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ จึงควรจะฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำให้ช้าอย่างน้อย 15 นาที หากผู้ป่วยยังมีหน้าแดงอีกควรจะฉีดยาให้ช้าลงอีก อาจให้หมดในเวลา 30 นาที

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจาก
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ประจำปี

พ.ศ. 2540 (9/2540)

เอกสารอ้างอิง

1. von Willebrand EA. Hereditor Pseudohemophil, Finska, Lakareselskapets Handlingar 1926;67: 7-112.
2. Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, et al. Prevalence of von Willebrand disease in children: A multiethnic study. J Pediatr 1993;123:893-8.
3. อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์ . von Willebrand's disease. ใน: พงษ์จันทร์ หัตถิรัตน์, อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา. โลหิตวิทยาในเด็ก. ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพมหานคร : ชัยเจริญ, 2538: 243-55.
4. วิชัย ประยูรวิวัฒน์. von Willebrand's disease. ใน: วิชัย ประยูรวิวัฒน์, วิชัย อติชาตการ, ถนอมศรี ศรีชัยกุล, ตำราโลหิตวิทยา การวินิจฉัยและการรักษาโรคเลือดที่พบบ่อยในประเทศไทย. เล่ม 2 ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร : เมดิคัลมีเดีย, 2540:112-48.
5. Ivy AC, Shapiro PR, Melnick P. The bleeding tendency in jaundice. Surg Gynecol Obstetr 1955;60:781.
6. Hardisty RM, Macpherson JC. A one stage factor VIII (antihemophilic globulin) assay and its use on venous blood and capillary plasma. Thromb Diath Haemorrh 1962;7:215-28.
7. Ceijka J. Enzyme immunoassay for factor VIII-related antigen. Clin Chem 1982;28:1356-58.
8. Brinkhous KM, LeRoy EC, Cornell WP, et al. Macroscopic studies of platelet agglutination nature of thrombocyte agglutination activity of plasma. Proc Soc Exp Biol Med 1958;8:379-83.
9. Barn GVR. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. Nature (London) 1962; 194:927-9.
10. Carlsson M, Berntorp E, Björkman S, Lindvall K.

- Pharmacokinetic dosing in prophylactic treatment of hemophilia A. *Eur J Haematol* 1993;51:247-52.
11. Collier BS. von Willebrand's disease. In : Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. *Hemostasis and Thrombosis*, 2nd ed. Philadelphia : JB Lippincott Company, 1987:60-96.
 12. Joan CG, Janet EB, Patricia JB, et al. Effect of ABO blood group on diagnosis of von Willebrand disease. *Blood* 1987;69:1691-4.
 13. Werner EJ, Abshire TC, Giroux DS. Relative value of diagnostic studies for von Willebrand disease. *J Pediatr* 1992;121:34-8.
 14. Yardmian DB, Mackia IJ, Machiu SJ. Laboratory investigation of platelet function : A review of methodology. *J Clin Pathol* 1986;39:701-12.
 15. Mannucci PM, Canciani MT, Rota L, Donovan BS. Response of factor VIII/von Willebrand factor to DDAVP in healthy subjects and patients with hemophilia A and von Willebrand's disease. *Br J Haematol* 1981;47:283-93.
 16. Mannucci PM, Bettega D, Cattanes M. Biological responses to repeated doses of desmopressin (DDAVP) in patients with hemophilia A and von Willebrand's disease. In : Mariani G, Mannucci PM, Cattanes M, eds. *Desmopressin in Bleeding Disorders*. NATO ASI Series A Life Sciences, vol 242. New York, Plenum Press, 1993:341-5.
 17. Santiago-Borrero PJ, Casanova R. Response of patients with hemophilia A and von Willebrand disease to desmopressin (DDAVP). *Bol Asoc Med PR* 1990; 82:207-10.
 18. Beatriz de la Fuente B, Kasper CK et al. Response of patient a with mild and moderate hemophilia A and von Willebrand's disease to treatment with desmopressin. *Ann Intern Med*. 1985; 103:6-14.
 19. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders : The first twenty years. *Blood* 1997;90:2515-21.
 20. Nilsson IM, Lethagen S. Current status of DDAVP formulation and their use. In: Lusher JM, Kessler CM, eds. *Hemophilia and von Willebrand's Disease in the 1990s*. Amsterdam : Elsevier. 1991:443-53.
 21. Esther HR, Louis MA. Nasal spray desmopressin (DDAVP) for mild hemophillia A and von Willebrand disease. *Ann Intern Med* 1991;114:518-63.