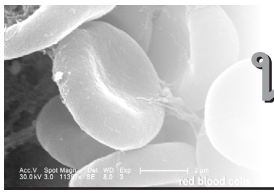
เล่าเรื่องเลือด ตอนที่ 6



น้ำเลือด

แข็งได้ไม่ต้องแช่เย็น

นพ. จักรกฤษณ์ เอื้อสุนทรวัฒนา, รศ. นพ. ธันยชัย สุระ

คราวก่อนเราพูดถึงพวก “เม็ดเลือด” ชนิดต่างๆ กันไปแล้ว และจบลงด้วยเรื่องของเกล็ดเลือดซึ่งมีหน้าที่ทำให้เลือดแข็งตัว เพื่อให้ต่อเนื่องกันกับตอนที่แล้ว คราวนี้ก็จึงจะขอเริ่มเรื่องของของที่อยู่ในน้ำเลือด ด้วยเรื่องของสารทำให้เลือดแข็งตัวที่อยู่ในน้ำเลือดนะครับ

เรื่องที่ผมไม่ได้บอกเมื่อคราวก่อน (หรือบอกแล้วแต่ผมจำไม่ได้ว่าได้บอกไปแล้ว แต่เอาเป็นว่าถ้าผมบอกไปแล้วก็ช่วยตอบว่ายังไม่ได้บอกก็แล้วกัน) คือความจริงแล้ว มีเพียงเกล็ดเลือดอย่างเดียวก็ยังไม่สามารถที่จะทำให้เลือดแข็งตัวหยุดการไหลเวลาที่มีแผลได้ แต่ต้องอาศัยสารหลายๆ ชนิดที่อยู่ในน้ำเลือดมาทำงานร่วมกันด้วย การที่สารเหล่านี้เพียงตัวใดตัวหนึ่งทำงานผิดปกติไปก็จะส่งผลให้เกิดความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือดได้ (ข่าวดี! เรื่องนี้ไม่เกี่ยวกับโรคธาลัสซีเมีย คนที่เป็นโรคธาลัสซีเมียไม่มีปัญหาเรื่องการแข็งตัวของเลือดจากสารที่อยู่ในน้ำเลือดสบายใจได้)

คำว่า “สารหลายๆ ชนิด” ในที่นี้หมายความตามนั้นจริงๆ เพราะในน้ำเลือดมีสารที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือดอยู่หลายชนิดมากๆ ถ้าขืนเล่ารายละเอียดหมดทุกตัวอาจจะต้องเปลี่ยนชื่อจุลสารฉบับนี้เป็น “จุล(มห?) สารอัดแน่นด้วยสาระเกี่ยวกับสารสารพัดชนิดในน้ำเลือดที่มีส่วนทำให้เลือดแข็งตัวได้ไม่มากก็น้อย แห่งประเทศไทย” (ชื่อชวนให้เปิดอ่านก่อนนอนเป็นที่สุด) และเพิ่มจำนวนหน้าขึ้นไปอีก ซึ่งนอกจากต้นทุนจะพุ่งสวนกระแสเศรษฐกิจแล้ว ยอดผู้อ่านคงจะลดลงอย่างรวดเร็วแน่ๆ จึงขอเลือกมาเล่า

แข็งตัวเพราะเย็นลง ?

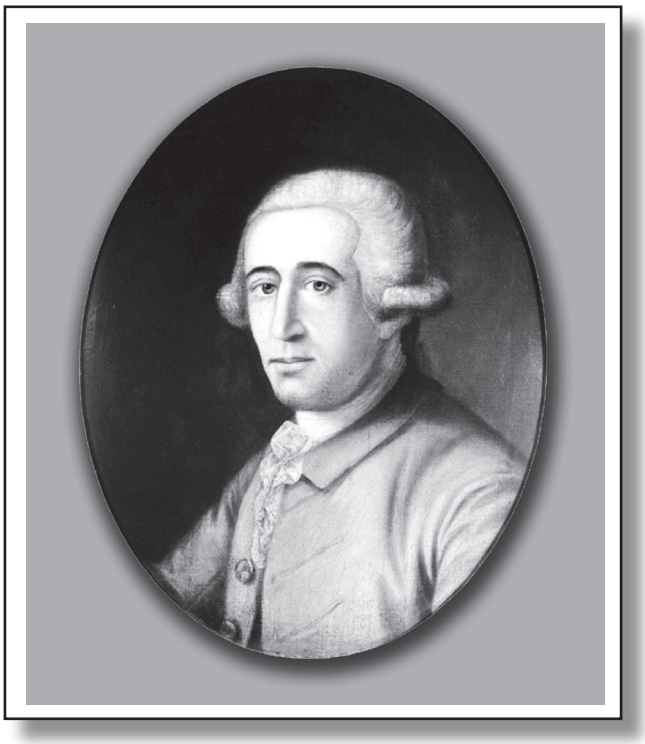
ตั้งแต่สมัยโบราณมาแล้ว มีผู้สังเกตว่าเมื่อนำเลือดออกมานอกร่างกายและทิ้งไว้สักพักมันก็จะจับตัวเป็นก้อน นักปราชญ์ทางตะวันตกในสมัยนั้น (ดังๆ ทั้งนั้น) อย่างเช่น ฮิปโปเครติส อริสโตเติล หรือกาเลน ต่างก็เชื่อว่าการแข็งตัวของเลือดนี้เป็นผลมาจากการที่เลือดเย็นตัวลงเมื่อออกมานอกร่างกาย

จะว่าไปแล้วความเชื่อแบบนี้ก็ฟังดูสมเหตุสมผลมาก (อย่างน้อยก็สำหรับคนในสมัยนั้น) เพราะทุกครั้งที่เลือดไหลออกมานอกร่างกาย มันก็จะทำอยู่สองอย่างคือ (1) เย็นลง และ (2) แข็งตัว อย่างไรก็ตาม ผู้ที่เชื่อคนยากสักหน่อยอาจจะแย้งว่าเหตุการณ์สองอย่างนี้อาจจะแค่เกิดร่วมกันเฉยๆ โดยอย่างหนึ่งไม่ได้เป็นสาเหตุของอีกอย่างหนึ่งก็ได้

ความจริงแล้วความเชื่อที่ว่าเลือดแข็งตัวเพราะเย็นลงนี้เป็นเหตุผลวิบัติแบบหนึ่ง (“เหตุผลวิบัติ” เป็นศัพท์บัญญัติ มาจากคำว่า fallacy หมายถึงการให้เหตุผลอย่างไม่ถูกต้อง) ซึ่งเป็นที่รู้จักกันภายใต้วลี cum hoc ergo propter hoc (หรือเรียกสั้นๆ ว่า “cum hoc” – วลีนี้เป็นภาษาละติน แปลตรงตัวว่า “(พบ)ด้วยกันกับสิ่งนี้ดังนั้นจึงเกิดจากสิ่งนี้”) ปัจจุบันเราทราบกันดีว่าเหตุผลแบบนี้ไม่ได้เป็นจริงเสมอไป และเรามักจะมีคำพูดกันในแวดวงวิทยาศาสตร์ว่า “Correlation does not imply causation” – การเกิดขึ้นร่วมกันไม่ได้แปลว่าสิ่งเหล่านั้นต้องเป็นเหตุและผลของกันและกันเสมอไป เช่น แม้จะมีผู้สังเกตว่าเด็กที่ใส่รองเท้าเบอร์ใหญ่มักจะเขียนหนังสือได้ดีกว่าเด็กที่ใส่รองเท้าเบอร์เล็ก แต่คงจะไม่มีใครสรุปว่าการซื้อรองเท้าเบอร์ใหญ่มาใส่จะทำให้เขียนหนังสือได้ดีขึ้น (มีเหรอ ล้อเล่นหรือเปล่า) เนื่องจากวิญญูชนย่อมจะมองออกว่าคำอธิบายของปรากฏการณ์นี้ก็คือเด็กที่ใส่รองเท้าเบอร์ใหญ่มักจะมีอายุมากกว่าจึงไม่แปลกอะไรที่จะสามารถเขียนหนังสือได้ดีกว่า หรืออีกนัยหนึ่งก็คือการมีอายุมากขึ้นเป็นสาเหตุร่วมของทั้งการใส่รองเท้าเบอร์ใหญ่และการเขียนหนังสือได้ดีขึ้นนั่นเอง

นอกเรื่องอีกแล้ว กลับมาเรื่องความเย็นกับการแข็งตัวของเลือดต่อ

ตั้งแต่ต้นคริสต์ศตวรรษที่ 17 เป็นต้นมามีผู้ให้ความเห็นแย้งความเชื่อนี้ไว้หลายคน เหตุผลที่ยกมาแย้งก็เช่น (1) มีผู้พบว่าเลือดสามารถแข็งตัวในเส้นเลือดที่ยังอยู่ในร่างกายซึ่งยังอุ่นอยู่ได้ (2) ทำนองกลับกัน ถ้าเลือดแข็งตัวเพราะมันเย็นลงจริงๆ เลือดของพวกสัตว์เลือดเย็นซึ่งอุณหภูมิของร่างกายเท่ากันกับภายนอก โดยเฉพาะพวกปลาซึ่งอยู่ในน้ำเย็น ก็ควรจะแข็งกันหมด (แต่ความจริงไม่ได้เป็นอย่างนั้น) และที่เด็ดสุดคือ (3) เมื่อปี ค.ศ. 1770 (พ.ศ. 2313 ตรงกับช่วงต้นรัชสมัยของสมเด็จพระเจ้ากรุงธนบุรี) วิลเลียม ฮิวสัน ศัลยแพทย์ชาวอังกฤษ ได้ทดลองตัดหลอดเลือดดำที่มีเลือดบรรจุอยู่เต็มมาไว้ในที่อุณหภูมิเท่าร่างกาย ปรากฏว่าเลือดในหลอดเลือดดำนั้นก็ยังคงแข็งตัวอย่างช้าๆ แต่เมื่อเขานำหลอดเลือดดำที่มีเลือดบรรจุอยู่ในลักษณะเดียวกันไปแช่ให้เย็นลงอย่างรวดเร็วจนมีอุณหภูมิ -10 องศาเซลเซียส ก็ปรากฏว่าเลือดในเส้นเลือดนั้นแข็งเป็นน้ำแข็ง (คือไม่ได้แข็งตัวเป็นลิ่มเลือด) และเมื่อนำมาละลายก็ยังคงสภาพเป็นน้ำ ไม่ได้แข็งเป็นลิ่มเลือดแต่อย่างใด จนเมื่อเวลาผ่านไปจึงค่อยแข็งตัวเป็นลิ่ม (ซึ่งเกิดขึ้นที่อุณภูมิสูงขึ้นกว่าตอนที่มันละลาย) จากการทดลองนี้ทฤษฎีที่ว่าเลือดแข็งตัวเนื่องจากมันเย็นลงก็เป็นอันตกไป



ภาพที่ 1 นายแพทย์ วิลเลี่ยม ฮิวสัน (1739-1774)
ที่มา: Wellcome Library

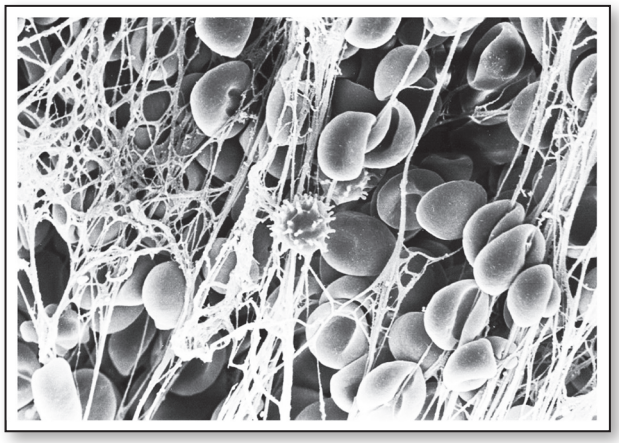
ในช่วงเวลาใกล้เคียงกันก็มีผู้เสนอทฤษฎีเพื่ออธิบายเรื่องการแข็งตัวของเลือดอีกหลายทฤษฎี เช่น เลือดแข็งตัวเพราะมันหยุดเคลื่อนที่ (ซึ่งจริงๆ ก็มีส่วนถูกอยู่เหมือนกัน) เพราะมันถูกอากาศ (ในสมัยที่มีการค้นพบอ็อกซิเจนแล้วทฤษฎีนี้ก็เปลี่ยนเป็น “เพราะมันได้รับอ็อกซิเจน” แทน) หรือเพราะมันสูญเสีย “พลัง” ไปเมื่อออกนอกร่างกาย (ชอบทฤษฎีนี้จัง – “พลัง” ในที่นี้หมายถึงสิ่งที่นักวิทยาศาสตร์ในช่วงศตวรรษที่ 17-18 เชื่อกันว่าเป็นองค์ประกอบที่ทำให้เกิดความร้อนขึ้น (ประมาณว่า “ธาตุไฟ” นั่นเอง) เรียกว่า โฟลจิสตอน (phlogiston คำนี้ภาษาอังกฤษเขียนทับศัพท์มาจากคำเดียวกันนี้ในภาษากรีก หมายถึงการเผาไหม้ มีที่มาจากคำกรีก phlox หมายถึงไฟ) เป็น “พลัง” คนละอย่างกันกับ “The Force” ที่อยู่กับเหล่าอัศวินเจไดนะครับ)

ทฤษฎีเหล่านี้ต่อมาก็ได้รับการพิสูจน์ว่าไม่ถูกต้อง (นอกจากทฤษฎีที่ว่าเลือดแข็งตัวเพราะมันอยู่นิ่งซึ่งมีส่วนจริงอยู่บ้าง)

ปัจจัยสี่ ไฟบริโนเจน

นอกจากจะศึกษาเรื่องความเย็นกับการแข็งตัวของเลือดแล้ว ฮิวสันยังได้ศึกษาลักษณะของลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นเมื่อเลือดแข็งตัวในภาชนะอีกด้วย เขาพบว่าส่วนที่เป็นลิ่มเลือดนั้น เมื่อล้างเอาส่วนที่เป็นเม็ดเล็กๆ สีแดงออก ก็จะเหลือส่วนที่เป็นก้อนหยุ่นๆ สีขาวๆ อยู่ นอกจากนี้เขายังพบว่าในเลือดของผู้ที่มีภาวะอักเสบบางอย่างอยู่ จะใช้เวลาในการแข็งตัวนานกว่าปกติ และเม็ดเลือดแดงก็จะตกตะกอนเร็วขึ้นกว่าปกติ (อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดงนี้ ในปัจจุบันก็ยังใช้ดูปฏิกิริยาการอักเสบในร่างกายได้) ซึ่งยิ่งการแข็งตัวใช้เวลานานมากขึ้น ก้อนขาวๆ นี้ก็จะยิ่งมีขนาดใหญ่ขึ้น ทำให้ฮิวสันสรุปว่า ส่วนที่เป็นเม็ดสีแดงเกิดจากเม็ดเลือดแดง ซึ่งเมื่อเกิดการอักเสบขึ้นจะตกตะกอนออกไปจากน้ำเลือดเร็วขึ้นทำให้ลิ่มเลือดที่เหลืออยู่ไม่ค่อยมีเม็ดเลือดแดงปน จึงมีสีขาวมากขึ้น

ก่อนหน้าสมัยของฮิวสัน ในปี 1687 มาร์เซลโล มัลพิกี แพทย์ชาวอิตาลีซึ่งเป็นคนแรกๆ ที่ใช้กล้องจุลทรรศน์ส่องดูเนื้อเยื่อต่างๆ ได้บรรยายถึงลักษณะของลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นเมื่อเลือดแข็งตัวว่ามีเส้นใย (“fibrae” เป็นรูปพหูพจน์ของคำละติน fibrae ซึ่งก็แปลว่าเส้นใยนั่นเอง) คล้ายกับที่เขาพบได้ในบางครั้งที่หัวใจ และอีกประมาณ 200 ปีต่อมา พอล โมราวิทซ์ อายุรแพทย์ชาวเยอรมัน ก็พบว่า ในลิ่มเลือดปกติจะมีลักษณะเป็นโครงข่ายที่มีเม็ดเลือดแดงปนอยู่ แต่ถ้าเขาคนเลือดที่กำลังแข็งตัวไปเรื่อยๆ เมื่อมันแข็งเป็นลิ่มแล้วจะได้ก้อนเส้นใยสีขาวที่ค่อนข้างแน่น และมีเม็ดเลือดแดงปนอยู่น้อย ลิ่มเลือดแบบแรกมีลักษณะเหมือนกับลิ่มเลือดที่เกิดในหลอดเลือดดำซึ่งไหลค่อนข้างช้า ในขณะที่ลิ่มเลือดที่เกิดในหลอดเลือดแดงซึ่งไหลเร็วกว่าจะมีลักษณะคล้ายแบบหลังมากกว่า ซึ่งสิ่งที่โมราวิทซ์พบนี้ สนับสนุนทั้งสิ่งที่ฮิวสันและมัลพิกีค้นพบ

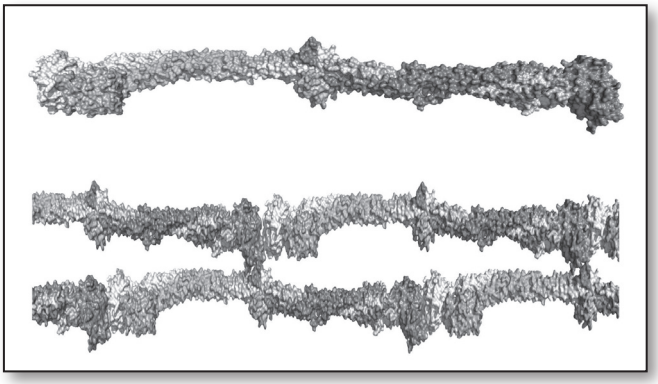


ภาพที่ 2 ลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นประกอบด้วยวัตถุดิบหลายชนิด ในภาพจะเห็นทั้งเม็ดเลือดแดง เส้นใยไฟบริน และเม็ดเลือดขาว (เห็นเป็นหนามๆ อยู่กลางภาพ) ถ่ายด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน
ที่มา: David Gregory & Debbie Marshall, Wellcome Library

เส้นใยที่มัลพิกีบรรยายไว้นี้ ปัจจุบันเรียกว่าไฟบริน (fibrin แผลงมาจาก fibra อีกเหมือนกัน โดยลงท้ายด้วย -in ตามความนิยมในการตั้งชื่อโปรตีน) เส้นใยไฟบรินแต่ละเส้นเกิดจากโมเลกุลของไฟบรินที่มาต่อกันเข้าเป็นสายและกลายเป็นโครงข่ายในที่สุด

ไฟบรินที่มาต่อกันเป็นสายแล้วนี้จะไม่ละลายน้ำ แต่ก่อนที่โมเลกุลพวกนี้จะกลายมาเป็นไฟบริน มันเคยเป็นของที่ละลายน้ำได้มาก่อน เรียกว่าไฟบริโนเจน (brinogen จาก fibrin กับคำกรีก

genein = ทำให้เกิด) ไฟบริโนเจนจะละลายปนอยู่ในน้ำเลือด จนกว่ามันจะถูกเปลี่ยนสภาพด้วยเอนไซม์อีกตัวหนึ่งจึงจะกลายเป็นไฟบรินและจับตัวต่อกันเป็นเส้นใยทำให้เลือดแข็งตัวในที่สุด



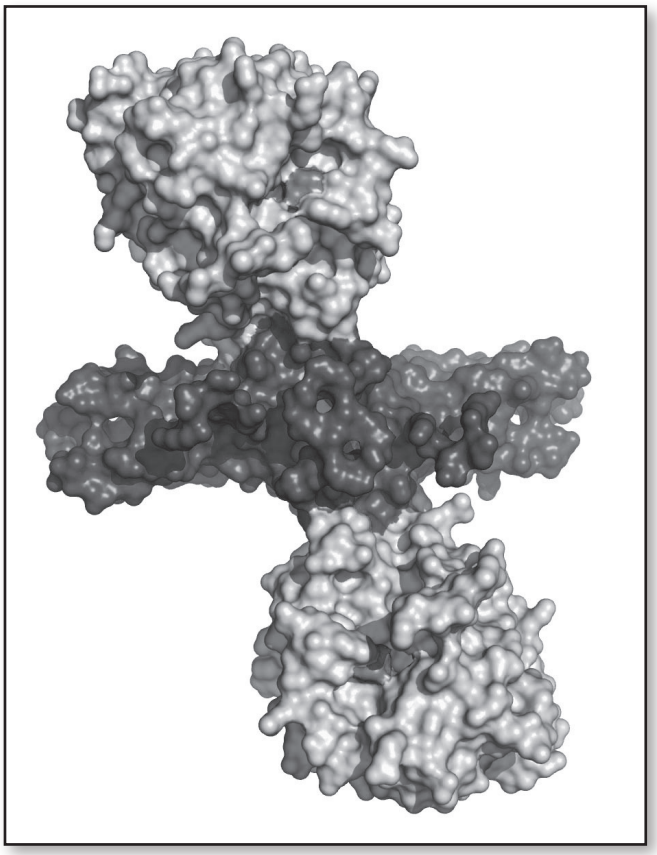
ภาพที่ 3 บน) แบบจำลองพื้นผิวของส่วนแกนของโมเลกุลไฟบริน จะเห็นว่ามีลักษณะเป็นท่อนยาว และที่ปลายแต่ละด้านกับตรงกลางของโมเลกุลจะมีส่วนที่ปูดเป็นปมขึ้นมารวม 3 จุด ซึ่งเป็นจุดที่ใช้ยึดกับไฟบรินโมเลกุลอื่นๆ **(ล่าง)** ซึ่งในการยึดนี้ ปมตรงปลายของโมเลกุลหนึ่ง จะต่อเข้ากับปมตรงปลายของอีกโมเลกุลหนึ่ง จนเป็นสายยาว และในระหว่างสายก็จะมีการจับกันระหว่างปมตรงปลายโมเลกุลของสายหนึ่งกับปมตรงกลางโมเลกุลของอีกสายหนึ่ง ทำให้มีความแข็งแรงมากขึ้น (ที่เห็นเป็นตุ่มเล็กๆ อยู่เต็มไปหมดนั้นคือแต่ละอะตอมที่ประกอบกันขึ้นมาเป็นโมเลกุลของไฟบรินนั่นเอง)
(ข้อมูลตำแหน่งอะตอม PDB:1M1J สร้างภาพโดยใช้โปรแกรม PyMOL 1.2r3pre

โปรทรอมบิน

ในช่วงกลางคริสต์ศตวรรษที่ 19 แอนดรูว์ บูคานัน ศัลยแพทย์ชาวสก็อต พบว่าของเหลวตามช่องระหว่างเยื่อหุ้มอวัยวะภายในซึ่งปกติจะต้องใช้เวลานานกว่าจะจับเป็นลิ่มได้ กลับแข็งตัวได้อย่างรวดเร็วเมื่อเขาเติมเลือดที่เพิ่งจับเป็นลิ่ม หรือซีรั่ม (ถ้ายังจำได้ มันคือของเหลวที่เหลืออยู่หลังจากที่เลือดจับตัวเป็นลิ่มไปแล้ว) หรือตัวลิ่มเลือดเองลงไป ซึ่งประมาณ 20 ปีต่อมา อเล็กซานเดอร์ ชมิดท์ ก็พบปรากฏการณ์แบบเดียวกัน แต่หากใช้น้ำเลือด (พลาสมา คือเลือดที่ถูกแยกเอาส่วนที่เป็นเม็ดเลือดออกไปโดยยังไม่ได้แข็งตัว) แทน ของเหลวเหล่านี้ก็จะไม่ได้แข็งตัวเร็วขึ้นแต่อย่างใด ทำให้ชมิดท์เสนอทฤษฎีขึ้นมาว่ามีสารบางอย่างในซีรั่ม (ซึ่งเป็นผลพวงมาจากการแข็งตัวของเลือด) ที่มีบทบาทในการทำให้เลือดแข็งตัวได้นอกเหนือไปจากไฟบริน (ความจริงแล้วทฤษฎีที่ชมิดท์เสนอขึ้นมานี้มีอยู่ 3 รุ่น ซึ่งแต่ละรุ่นได้รับการปรับปรุงเพื่ออธิบายการค้นพบที่เกิดขึ้นในระหว่างนั้น)

สารตัวนี้ก็เป็นพวกโปรตีนอีกเช่นกัน ซึ่งต่อมามันได้รับชื่อว่า “ทรอมบิน” (thrombin แผลงมาจากคำกรีก thrombos = ก้อน, ลิ่มเลือด) ซึ่งทรอมบินนี้ทำหน้าที่หลักในการย่อยไฟบริโนเจนให้กลายเป็นไฟบริน

โดยปกติแล้วจะไม่มีทรอมบินอยู่ในเลือดเนื่องจากมันไม่เคยถูกสร้างขึ้นมา (ไงล่ะ) สิ่งที่ร่างกาย (จริงๆ แล้วคือตับ) สร้างขึ้นมาในตอนแรกคือโปรตีนที่เรียกว่า “โปรทรอมบิน” (prothrombin มาจากการแปะคำอุปสรรค pro- (ก่อน, มาก่อน) เข้าไปข้างหน้า thrombin) แต่เมื่อมีบริเวณไหนในร่างกายที่ต้องการให้เลือดแข็งตัว (ปกติก็จะเป็นบริเวณที่เป็นแผล) โปรทรอมบินจะถูกหั่นเอาบางส่วนออกไปให้กลายเป็นทรอมบินที่สามารถไปย่อยไฟบริโนเจนให้กลายเป็นไฟบรินต่อได้ ดังนั้นทรอมบินจึงถูกจำกัดบริเวณอยู่เฉพาะในจุดที่กำลังมีการแข็งตัวของเลือดเท่านั้น



ภาพที่ 4 แบบจำลองพื้นผิวโมเลกุลแสดงทรอมบิน (ก้อนข้างบนและข้างล่าง) ที่เกาะอยู่กับปมตรงกลางโมเลกุลไฟบริโนเจน (แท่งตรงกลาง แสดงแค่ส่วนกลางเท่านั้น ไม่ได้รวมแขนยาวๆ ของมันมาด้วย) ขณะกำลังเปลี่ยนไฟบริโนเจนให้กลายเป็นไฟบริน (ซึ่งทำได้ง่ายมาก แค่ตัดกิ่งเล็กๆ ของไฟบริโนเจนไม่กี่อันรอบปมตรงกลางเท่านั้นเอง)
(ข้อมูลตำแหน่งอะตอม PDB:2A45 สร้างภาพโดยใช้โปรแกรม PyMOL 1.2r3pre)

การที่ทรอมบินถูกจำกัดบริเวณให้อยู่เฉพาะจุดที่ต้องการจริงๆ นี้เป็นเรื่องสำคัญ เพราะถ้ามันหลุดไปอยู่ที่จุดอื่นๆ ก็อาจจะทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดในจุดนั้นๆ ตามมา ซึ่งจะทำให้เกิดการปิดกั้นการไหลเวียนของเลือดไปยังอวัยวะนั้นๆ ได้ (ลองนึกสภาพถ้าทรอมบินหลุดไปที่หลอดเลือดในหัวใจหรือสมองดู) อย่างไรก็ตาม ในร่างกายก็ยังมีกลไกอื่นที่ช่วยป้องกันปัญหาแบบนี้ได้ เช่น ในเลือดยังมีสารบางตัวที่ยับยั้งการทำงานของทรอมบินโดยตรงอยู่ (จึงเป็นการคานอำนาจกันตามหลักประชาธิปไตยนั่นเอง)

แคลเซียม

ในบรรดาสิ่งที่เราเรียกว่าปัจจัยในการแข็งตัวของเลือด ผมคิดว่าแคลเซียมนี้เป็นตัวที่แปลกจากพวกที่สุด เนื่องจากมันเป็นธาตุ (ความจริงมันอยู่ในรูปไอออน) ในขณะที่ตัวอื่นๆ จะเป็นสารประกอบอินทรีย์โมเลกุลใหญ่ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากในช่วงปลายคริสต์ศตวรรษที่ 19 ซึ่งมีการศึกษาเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือดกันมากนั้น สารทุกอย่างที่ส่งผลให้เกิดการแข็งตัวของเลือดจะถูกนับรวมเป็นปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดทั้งหมด ดังนั้นเมื่อโอลอฟ แฮมมาร์สเต็น นักสรีรวิทยาชาวสวีเดน สังเกตพบว่าอัตราเร็วในการแข็งตัวและขนาดของลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นมีความสัมพันธ์กับความระดับเข้มข้นของแคลเซียมในเลือด และมอริส อาร์ธัส นักสรีรวิทยาชาวฝรั่งเศสทำการทดลองพิสูจน์โดยใส่สารที่ทำให้แคลเซียมตกตะกอนลงไปในเลือดปรากฏว่าเลือดไม่แข็งตัวจนกระทั่งเขาเติมแคลเซียมลงไปใหม่มันจึงจะแข็งตัว แคลเซียมจึงได้ถูกนับรวมเป็นปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดไปด้วย

อย่างไรก็ตาม แม้จะทราบว่าแคลเซียมมีบทบาทในการแข็งตัวของเลือด แต่ก็ไม่มีใครทราบว่าจริงๆ แล้วมันทำงานอย่างไรจนกระทั่งภายหลังจากมีการค้นพบวิตามินเคแล้ว

ในบรรดาสารที่ช่วยให้เลือดแข็งตัว มีอยู่หลายตัว (รวมทั้งโปรทรอมบินด้วย) ที่ต้องอาศัยวิตามินเคในการสร้างมันขึ้นมาที่เป็นอย่างนี้ก็เพราะสารพวกนี้ต้องอาศัยกรดอะมิโนพิเศษตัวหนึ่งชื่อ แกมม่า-คาร์บ็อกซิล กลูตาเมต ในการทำงาน แต่กระบวนการสร้างโปรตีนตามปกติจะไม่สามารถสร้างกรดอะมิโนตัวนี้ขึ้นมาได้แต่จะใช้วิธีสร้างเป็นกลูตาเมตชนิดปกติขึ้นมาแทน และเมื่อกลูตาเมตนี้ได้รับการเติมหมู่คาร์บ็อกซิลโดยอาศัยวิตามินเค ก็จะกลายเป็นแกมม่า-คาร์บ็อกซิล กลูตาเมต และโปรตีนตัวนั้นก็จะทำงานได้

โปรตีนเหล่านี้ใช้แกมม่า-คาร์บ็อกซิล กลูตาเมตเพื่อจับกับแคลเซียมเพื่อให้มันทำงานได้ ถ้าไม่มีแคลเซียมมันก็จะทำงานไม่ได้เช่นเดียวกัน

ปัจจัยจากเนื้อเยื่อ

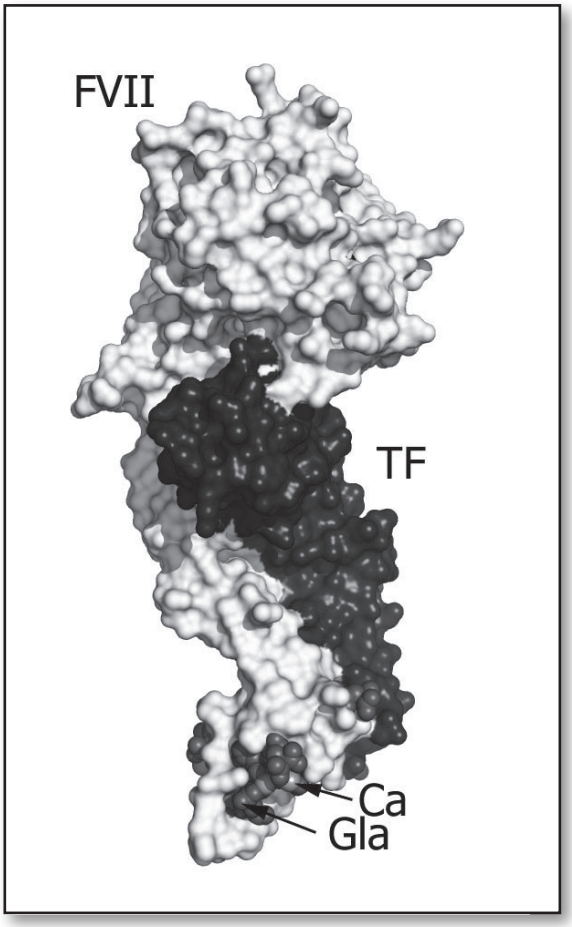
อันนี้ปกติเราจะเรียกทับศัพท์กันเป็นภาษาอังกฤษว่า “ทิชชูแฟคเตอร์” (tissue factor = ปัจจัยจากเนื้อเยื่อ) แต่ผมเกรงว่าถ้าเอาขึ้นเป็นหัวข้ออาจจะมีผู้นึกถึงกระดาษเนื้อนุ่มบ้างสากบ้าง (ขึ้นอยู่กับว่าฉีกมาจากที่ไหน) ชนิดหนึ่ง ก็เลยเอาเป็นคำแปลมาใส่ไว้แทน

นอกจากหมอบูคานัน (คนที่ถูกพาดพิงถึงในเรื่องโปรทรอมบิน)จะเอาซีรั่มหรือก้อนเลือดที่แข็งตัวแล้วไปใส่ในของเหลวจากช่องระหว่างเยื่อหุ้มอวัยวะภายในให้มันจับตัวเป็นลิ่มแล้ว เขายังพบว่าหากใส่เนื้อเยื่อหลายๆ ชนิดลงไปในเลือด มันจะแข็งตัวได้เร็วขึ้น

ความจริงแล้วเรื่องนี้ไม่ต้องรอให้บูคานันมาค้นพบก็ได้ เพราะตั้งแต่สมัยโบราณมา พวกที่ไปออกรบได้บาดแผลกลับมาก็สังเกตว่าเลือดที่ไหลผ่านบริเวณบาดแผลจะหยุดเร็วกว่าเลือดที่อยู่ในบริเวณอื่น

จากข้อสังเกตเหล่านี้ดูเหมือนว่าจะมีสารบางอย่างในเนื้อเยื่อที่ทำงานคล้ายๆ กับทรอมบิน อย่างไรก็ตาม เราทราบว่ามันไม่ใช่ทรอมบิน เพราะไม่สามารถสกัดสารนี้ด้วยวิธีเดียวกันกับทรอมบินได้ (แปลว่ามันมีคุณสมบัติทางเคมีที่ต่างกัน แปลอีกทีก็คือว่าเป็นสารคนละตัวกัน)

ปัจจุบันเราทราบว่าสารตัวนี้ เป็นสารประกอบในกลุ่มโปรตีนที่อยู่ตามผิวเซลล์ซึ่งพบได้ตามเซลล์ที่ปกติแล้วไม่ได้สัมผัสกับเลือดโดยตรง เช่น ตามกล้ามเนื้อเรียบใต้ผนังหลอดเลือด ส่วนที่ผนังหลอดเลือดซึ่งต้องเจอกับเลือดอยู่ตลอดเวลาจะไม่มีโปรตีนตัวนี้อยู่นอกจากในกรณีที่มีการอักเสบในบริเวณนั้น



ภาพที่ 5 แบบจำลองพื้นผิวโมเลกุลแสดงแฟคเตอร์ 7 (ตัวใหญ่ๆ สีจางๆ กว่าที่เขียนว่า FVII) ซึ่งจับอยู่กับทิชชูแฟคเตอร์ส่วนที่ยื่นพ้นผิวเซลล์ออกมา (สีเข้มๆ ที่เขียนว่า TF) และอยู่ในสภาพที่พร้อมจะทำงาน แฟคเตอร์ 7 นี้ก็เป็นสารที่ทำให้เลือดแข็งตัวอีกตัวหนึ่งที่ต้องอาศัยแคลเซียมในการทำงาน จะเห็นแคลเซียม (ก้อนกลมๆ ที่เขียนว่า Ca) จับกับแกมม่า-คาร์บ็อกซิล กลูตาเมต (กระจุกที่เขียนว่า Gla) อยู่ทางด้านล่าง
(ข้อมูลตำแหน่งอะตอมPDB:1DANสร้างภาพโดยใช้โปรแกรมPyMOL1.2r3pre)

ในกรณีที่โปรตีนตัวนี้เกิดสัมผัสกับเลือด เช่น เมื่อเกิดการฉีกขาดของหลอดเลือด จะมีสารอีกตัวหนึ่งในเลือด เรียกว่า “แฟคเตอร์ 7” (ซึ่งเราจะพูดถึงกันอีกทีในตอนต่อไป) มาจับกับมันได้พอดี เมื่อจับกันแล้ว แฟคเตอร์ 7 จะเปลี่ยนรูปร่างไปทำให้มันสามารถไปกระตุ้นสารที่ทำให้เลือดแข็งตัวตัวอื่นๆ ต่อไปได้จนกระทั่งเกิดการแข็งตัวของเลือดในที่สุด

ทฤษฎีการแข็งตัวของเลือดแบบเดิม

ในปี 1905 โมราวิทซ์ได้เสนอทฤษฎีเรื่องการแข็งตัวของเลือดโดยรวมเอาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือดทั้งสี่ตัวที่รู้จักกันในขณะนั้นเข้ามา คือโปรทรอมบินถูกทิชชูแฟคเตอร์เปลี่ยนให้เป็นทรอมบิน โดยต้องอาศัยแคลเซียมมาช่วย จากนั้นทรอมบินจะเปลี่ยนไฟบริโนเจนให้กลายเปนไฟบรินทำให้เลือดแข็งตัวในที่สุด

ทฤษฎีนี้ในปัจจุบันรู้จักกันในชื่อทฤษฎีการแข็งตัวของเลือดแบบเดิม (classical theory of blood coagulation) ซึ่งสามารถอธิบายผลการทดลองทั้งหมดเท่าที่มีได้ในขณะนั้น

อย่างไรก็ตาม ระหว่างปี 1944-1947 พอล อาวเร็น แพทย์ชาวนอร์เวย์ได้รายงานกรณีผู้ป่วยสตรีผู้หนึ่งซึ่งมีปัญหาเลือดออกง่ายที่ไม่อาจอธิบายได้ด้วยทฤษฎีแบบเดิม ซึ่งนำไปสู่การค้นพบสารที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือดอีกหลายตัว ซึ่งจะขอยกไปเล่าในคราวหน้านะครับ

เอกสารอ้างอิง

1. Goodsell DS (2002) RCSB PDB January 2002 molecule of the month: thrombin. doi:10.2210rcsb_pdb/mom_2002_1.
2. Goodsell DS (2006) RCSB PDB March 2006 molecule of the month: tissue factor. doi:10.2210/rcsb_pdb/mom_2006_3.
3. Goodsell DS (2006) RCSB PDB November 2006 molecule of the month: brin. doi:10.2210/rcsb_pdb/mom_2006_11.
4. Owen CA jr (2001) A history of blood cagulation. Rochester, MN: Mayo foundation for medical education and research.
5. Tuddenham EGD, Cooper DN (1994) The molecular genetics of haemostasis and its inherited disorders. Oxford: Oxford university press.