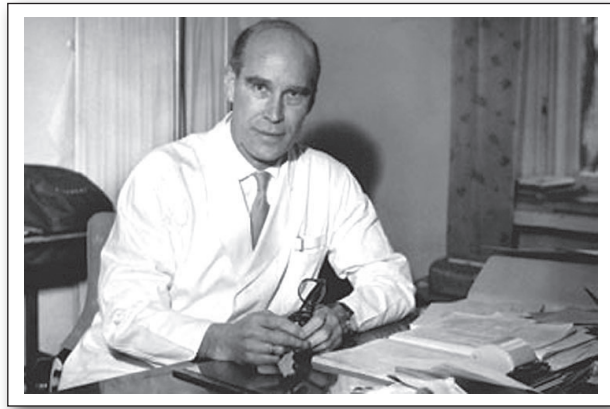




แฟกเตอร์บีเบอร์ กับ โรคของราชวงศ์

นพ. จักรกฤษณ์ เชื้อสุนทรวัฒนา, รศ. นพ. ชันยชัย สุระ



ภาพที่ 1 นายแพทย์ พอล อวเร็น (1905-1990)
ที่มา: Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125:3501-2

คราวที่แล้วเราพูดถึงสารในน้ำเลือดที่มีหน้าที่ช่วยให้เลือดแข็งตัวไปแล้ว 4 ชนิด ซึ่งตามความเข้าใจของนักวิทยาศาสตร์เมื่อต้นคริสต์ศตวรรษที่แล้ว สารทั้งสี่ตัวนี้ก็คือปัจจัยทั้งหมดที่จำเป็นต่อการแข็งตัวของเลือดนั่นเองขออนอกเรื่องอีกนิดหน่อย คำว่า “ปัจจัย” นี้ ฝรั่งเศสใช้คำว่า factor (แฟกเตอร์) ซึ่งรับมาตรงๆ จากคำละตินว่า factor เหมือนกัน แปลตรงตัวว่า “ผู้ทำให้เกิดขึ้น” คำนี้มีที่มาจากราก fac- ซึ่งเป็นต้นศัพท์ของกริยา facere (“ทำ”, “สร้าง”) ซึ่งเราจะเห็นรากศัพท์คำนี้เป็นส่วนประกอบของศัพท์ในภาษาอังกฤษหลายคำ เช่น manufacture (“ทำด้วยมือ”) = ผลิต, factory (“ที่ทำ”) = โรงงาน, artifact (“สิ่งที่ทำด้วยศิลปะ”) = สิ่งที่มีมนุษย์สร้างขึ้น เป็นต้น

กลับมาเล่าเรื่องของเราก่อนนะครับ
เมื่อมาถึงช่วงกลางคริสต์ศตวรรษที่แล้ว ทฤษฎีการแข็งตัวของเลือดแบบเดิม (classical theory of blood coagulation) ที่บอกว่ามีปัจจัยที่จำเป็นต่อการแข็งตัวของเลือดอยู่สี่อย่างนี้ (ถ้าใครจำไม่ได้ว่ามันประกอบด้วย ไฟบริโนเจน โปรทรอมบิน แคลเซียม และทิสซิวแฟกเตอร์ จะย้อนกลับไปดูฉบับที่แล้วก็ได้ครับ) ก็เริ่มมีปัญหา เมื่อคุณหมอ พอล อวเร็น ชาวนอร์เวย์ ได้รายงานเรื่องของหญิงสาวอายุ 29 ปีคนหนึ่งซึ่งมีปัญหาเลือดไม่ยอมแข็งตัว ซึ่งจากการตรวจปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดด้วยวิธีที่ใช้กันในตอนนั้น (ซึ่งก็อ้างอิงมาจากทฤษฎีการแข็งตัวของเลือดอีกที) ชี้ว่าเธอน่าจะขาดโปรทรอมบิน แต่เมื่อทดลองวัดระดับทรอมบินในน้ำเลือดของเธอ ก็กลับปรากฏว่าอยู่ในระดับปกติ อย่างไรก็ตาม เมื่ออวเร็นลองเอาน้ำเลือดของคนปกติเติมเข้าไปในเลือดของผู้หญิงคนนี้แค่เพียงเล็กน้อย (ประมาณ 1 เปอร์เซ็นต์) ก็ปรากฏว่าการแข็งตัวกลับมาเป็นปกติทันที

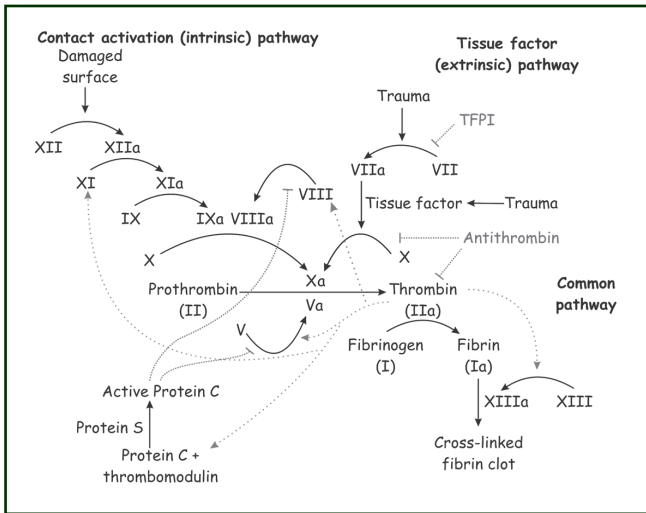
ถึงตรงนี้ขอขยายความเพิ่มอีกหน่อยนะครับ ถ้าใครเคยเรียนวิชาเคมีมาอาจจะพอนึกออกว่าถ้าเห็นผลการทดลองเป็นแบบนี้ คำอธิบายที่สมเหตุสมผลมากที่สุดคือมีตัวเร่งปฏิกิริยา (catalyst) แผลงมาจากคำว่า catalysis ซึ่งมาจากคำกรีก katalyein “ละลาย” จากคำกรีก kata “ลง” หรือ “โดยสมบูรณ์” กับ Iyein “คลายออก”) บางชนิดอยู่ในน้ำเลือดของคนปกติแต่ไม่มีในเลือด (หรือน้ำเลือด) ของผู้หญิงคนนั้น ทั้งนี้เพราะโดยคุณสมบัติของตัวเร่งปฏิกิริยาเอง แม้มีจำนวนเพียงเล็กน้อยก็สามารถทำให้ปฏิกิริยาดำเนินไปได้ตามปกติแล้ว เพราะมันสามารถนำกลับ

มาใช้ซ้ำๆ ได้ จะต่างจากการขาดสารตั้งต้นโดยตรงซึ่งในกรณีนั้นจะต้องเติมสารตั้งต้นลงไปปริมาณที่มากพอสมควรจึงจะสามารถทำให้ปฏิกิริยาดำเนินไปได้ตามปกติ

ตัวเร่งปฏิกิริยาตามธรรมชาติในสิ่งมีชีวิตต่างๆ ก็คือสิ่งที่เราเรียกว่า “เอนไซม์” นั่นเอง ดังนั้น ถึงตรงนี้จึงพอสรุปได้ว่าผู้หญิงคนนี้ขาดเอนไซม์อะไรสักอย่างไป

เพื่อพิสูจน์ให้ชัดเจนยิ่งขึ้นว่าเรื่องนี้ไม่เกี่ยวกับโปรทรอมบินอย่างที่ทฤษฎีการแข็งตัวของเลือดแบบดั้งเดิมทำนาย อวเร็น ใช้โปรทรอมบินที่แยกออกมาจากน้ำเลือดใส่เข้าไปในเลือดของผู้หญิงคนนี้ ปรากฏว่าไม่ได้ช่วยอะไร แต่เมื่อเขาเติมน้ำเลือดที่ถูกรองโปรทรอมบินออกแล้วลงในเลือดของผู้หญิงคนนี้ ก็ปรากฏว่าการแข็งตัวกลับมาเป็นปกติ เขาจึงสรุปได้ว่าโรคของหญิงสาวผู้นี้เกิดจากการขาดเอนไซม์ในน้ำเลือดซึ่งไม่ใช่โปรทรอมบิน อวเร็น เรียกสารตัวนี้ว่า แฟกเตอร์ห้า (factor V – ตัว V ในที่นี้เป็นตัวเลข 5 ของโรมัน ซึ่งในภาษาอังกฤษนิยมนำมาใช้เขียนบอกลำดับที่ ถ้าแปลเป็นภาษาไทยว่า “ปัจจัยที่ห้า” ก็คงพอได้อยู่) เนื่องจากว่ามันเป็นปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดตัวที่ 5 ต่อจาก สี่ตัวในทฤษฎีแบบดั้งเดิม เขาเชื่อว่าเจ้าปัจจัยที่ห้านี้ เป็นสารตั้งต้นที่ยังไม่สามารถทำงานได้ของ “ปัจจัยที่หก” (factor VI – ตัว VI นี้ก็เป็นเลข 6 ของโรมัน) เมื่อได้รับการกระตุ้น แฟกเตอร์ห้าจะถูกเปลี่ยนเป็นแฟกเตอร์หกซึ่งจะไปเปลี่ยนโปรทรอมบินให้เป็นทรอมบินอีกทอดหนึ่ง

การกระตุ้นกันเป็นทอดๆ นี้ เป็นลักษณะที่สำคัญอย่างหนึ่งของระบบการแข็งตัวของเลือด ที่ทำให้มันสามารถตอบสนองต่อความต้องการได้อย่างรวดเร็วและแม่นยำ ซึ่งเป็นเรื่องสำคัญมากเนื่องจากการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติ ไม่ว่าจะมากหรือน้อยเกินไปต่างก็สามารทำให้เกิดภัยพิบัติขึ้นแก่ร่างกายได้ ทั้งสิ้น (ลองนึกสภาพว่าถ้าเราเป็นแผลแล้วเลือดไหลออกไปเรื่อยๆ หรือไม่ยอมหยุดเสียทีหรือทำนองกลับกันถ้าอยู่ๆ ก็เกิดมีเลือดจับกันเป็นลิ่มขวางเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงสมองหรือหัวใจขึ้นมา ชีวิตคงจะไม่ค่อยจะสะดวกสบายสักเท่าไร)



ภาพที่ 2 ปัจจัยต่างๆ ที่จำเป็นต่อการแข็งตัวของเลือด จะเห็นว่ามีแฟกเตอร์หลายตัว ตัวกระตุ้นกันเป็นทอดๆ เช่น แฟกเตอร์สิบเอ็ดที่ถูกกระตุ้นแล้ว (XIa) จะไปกระตุ้นให้แฟกเตอร์เก้า (IX) เปลี่ยนไปเป็นแฟกเตอร์เก้าที่ถูกกระตุ้น (IXa) ซึ่งก็จะไปกระตุ้นแฟกเตอร์สิบ (X) ต่อไป

ที่มา: Steinsky/Wikimedia Commons, cc-by-sa 3.0

การค้นพบของอวเร็นนี่จัดได้ว่าเป็นการปฏิวัติความเข้าใจเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือดทีเดียว และหลังจากนั้นก็ผู้ค้นพบปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดอีกหลายตัว ซึ่งก็ได้รับหมายเลขลำดับต่อไปตั้งแต่ 7 (VII) จนถึง 13 (XIII) อย่างไรก็ตามในปัจจุบันไม่มีแฟกเตอร์หกแล้ว เนื่องจากตามข้อตกลงในการเรียกชื่อปัจจัยในการแข็งตัวของเลือด เราจะเรียกแฟกเตอร์ที่มีหมายเลขที่ถูกกระตุ้นโดยการเติมตัว “a” ลงท้ายเบอร์ของมันแทน ดังนั้นแฟกเตอร์หกจึงต้องถูกเปลี่ยนชื่อไปเป็นห้าเอ (เหตุผลที่ทำอย่างนี้ในหนังสือบอกว่าเป็นเพราะถ้ากำหนดเบอร์ต่างหากให้มันจะมีเบอร์มากจนเกินไป จริงเท็จอย่างไรผมก็ไม่ทราบเหมือนกันแต่เขาก็ก็นับเลข 6 (VI) เอาไว้ ไม่กำหนดให้สารตัวใดอีกเพื่อป้องกันความสับสน

ความผิดปกติของปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดที่มีเบอร์เหล่านี้แต่ละชนิดก็จะทำให้เกิดโรคเลือดออกง่าย (และหยุดยาก) ขึ้นซึ่งในการตรวจทางห้องปฏิบัติการก็จะพบความผิดปกติที่แตกต่างกันออกไปตามแต่ละชนิด ในจำนวนนี้มีโรคที่เป็นที่รู้จักกันดีอยู่กลุ่มหนึ่ง เรียกว่า ฮีโมฟีเลีย (haemophilia)

ชื่อฮีโมฟีเลียนี้ มาจากคำกรีก haima “เลือด” กับ philia “รัก” ถ้าแปลตรงๆ ตัวจึงแปลว่า “ชอบเลือด” ซึ่งก็อาจจะพอดคล้องแก่ลมแปลได้ว่า “ชอบมีเลือดออก” (จริงๆ แล้วคำว่า “ชอบมีเลือดออก” แปลตรงๆ ตัวคือ haemorrhagophilia จากคำกรีก haimorrhagia ซึ่งมาจาก haima กับ rhage “แตก” รวมกับ philia ซึ่งก็เป็นชื่อเรียกโรคนี้ชื่อหนึ่ง อย่างไรก็ตาม เนื่องจากชื่อฮีโมฟีเลียใช้มานานกว่า (มีหลักฐานว่าชื่อนี้ใช้เรียกมาตั้งแต่คริสต์ศตวรรษที่ 16) และเรียกง่ายกว่า จึงติดตลาดมากกว่า) ถึงชื่อจะฟังดูคล้ายๆ ฮาลัสซีเมีย แต่ไม่ได้มีอะไรเกี่ยวข้องกับกันเลยนะครับ

โรคราชวงศ์

ดูเหมือนว่าผู้คนจะรู้จักโรคเลือดออกง่ายที่ถ่ายทอดในครอบครัวกันมาตั้งแต่โบราณแล้ว โดยมีหลักฐานบันทึกในคัมภีร์ทัลมุดของศาสนายิว (Babylonian Talmud)¹ ตั้งแต่เมื่อประมาณ 200 ปีก่อนคริสตกาล (ประมาณ 2,700 ปีก่อน) ซึ่งห้ามไม่ให้มารดาชริบอวัยวะเพศของเด็กชาย หากชริบถูกชายสองคนแรกแล้วเสียชีวิตทั้งคู่ และยังขยายความต่อไปว่าในการชริบนี้จะมีบางครอบครัวที่เลือดจะไหลออกมาไม่ยอมหยุดอย่างไรก็ตาม ครอบครัวที่ดูเหมือนจะทำให้โรคเลือดออกง่าย “ตั้ง” ขึ้นมาคือครอบครัวของสมเด็จพระราชินีนาถวิกตอเรีย แห่งอังกฤษ ซึ่งทรงเป็นพาหะของโรคฮีโมฟีเลียชนิดหนึ่ง ซึ่งถ่ายทอดบนโครโมโซมเอ็กซ์ ทำให้ผู้ชายที่ได้รับความผิดปกตินี้ไปเป็นโรค แต่ผู้หญิงจะเป็นเพียงพาหะโดยไม่ได้อาการของโรค (จากข้อมูลเท่าที่มีดูเหมือนว่าความผิดปกตินี้จะเกิดขึ้นใหม่ที่พระองค์เองไม่ได้รับถ่ายทอดมาจากใคร) และเนื่องจากโดยธรรมชาติของราชตระกูลในยุโรป มักจะแต่งงานระหว่างกันเพื่อสร้างความสัมพันธ์ระหว่างประเทศ ทำให้มีราชินิกุลในหลายประเทศที่สืบเชื้อสายมาจากพระองค์เป็นโรคฮีโมฟีเลียไปด้วย



ภาพที่ 3 สมเด็จพระราชินีนาถวิกตอเรีย

ที่มา: ภาพวาดจากต้นฉบับภาพถ่ายโดย Alexander Bassano

พระราชโอรสพระองค์หนึ่งจากจำนวน 4 พระองค์คือเจ้าชายลีโอโพลด์ ดยุกแห่งอัลบานี เป็นโรคนี้ และสิ้นพระชนม์จากการล้มเมื่อมีพระชนมายุเพียง 30 พรรษา ส่วนในบรรดาพระราชธิดามีอย่างน้อยสองพระองค์ที่ทรงเป็นพาหะของโรคนี้คือเจ้าหญิงอลิซ และเจ้าหญิงเบียทริซ

พระโอรสองค์เดียวของเจ้าหญิงอลิซสิ้นพระชนม์จากเลือดออกในสมองตั้งแต่ยังอยู่ในวัยทารก สำหรับพระธิดาของ



พระองค์มีอย่างน้อยสององค์ที่เป็นพาหะ หนึ่งในนั้นคือเจ้าหญิงอลิกซ์ ซึ่งทรงอภิเษกสมรสกับสมเด็จพระเจ้าซาร์นิโคลาสที่สองแห่งรัสเซีย และมีพระราชโอรสคือแกรนด์ดยุกอเล็กซิส นิโคไลวิช ซึ่งก็เป็นโรคฮีโมฟีเลีย

ว่ากันว่า (คำเตือน: เมื่อไรได้ยินคำว่า “ว่ากันว่า” หรือ “เขาบอกว่า” หรือ “ยายแม่บ้านบอกว่า” หรือ “มีข่าวจากวงในว่า” กรุณาอย่าเชื่อเป็นจริงเป็นจังมากนัก) การที่มกุฎราชกุมารอเล็กซิสทรงเป็นโรคฮีโมฟีเลียนี้ เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ราชวงศ์โรมานอฟต้องล่มสลายลง เนื่องจากทั้งพระเจ้าซาร์และพระจักรพรรดินีต้องทุ่มเวลาย่อยู่นกับการรักษาโรคของพระองค์ จนในที่สุดก็นำรัฐปutschเข้ามาในพระราชวังทำให้ความนิยมในราชวงศ์ยิ่งแย่ลง (ไม่ค่อยจะเกี่ยวกันเลยนะ)

สำหรับเจ้าหญิงเบียทริซมีพระโอรสสององค์ ซึ่งอย่างน้อยหนึ่งองค์คือเจ้าชายลีโอโพลด์ ก็เป็นโรคฮีโมฟีเลีย ส่วนพระธิดาองค์เดียวของพระองค์ทรงอภิเษกสมรสกับสมเด็จพระราชาธิบดีอัลฟองโซที่สิบสามแห่งสเปน และมีพระราชโอรสเป็นโรคนี้หลายพระองค์เช่นกัน

ด้วยเหตุที่มีราชินิกุลในประเทศต่างๆ เป็นโรคนี้กันเป็นจำนวนมาก นักข่าวในสมัยนั้นจึงให้ความสนใจกันมาก มีผู้เรียกโรคนี้ว่าโรคของราชวงศ์ (Royal disease) และโรคนี้ก็มักจะได้รับการกล่าวถึงทั้งในตำราทางชีววิทยาและทางพันธุศาสตร์อยู่เสมอแต่แม้เราจะมีรายละเอียดของอาการและลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมอย่างละเอียด แต่เขาเข้าใจจริงเรากลับไม่ทราบว่าเป็นโรคฮีโมฟีเลียในราชินิกุลสายของสมเด็จพระบรมราชินีนาถวิกตอเรียเป็นชนิดใด (ใช่แล้ว มันมีหลายชนิด แต่มีสองชนิดที่มีรูปแบบการถ่ายทอดเป็นแบบนี้คือชนิด เอ และ บี) จนกระทั่งเมื่อปีที่แล้วมีผู้ตรวจดีเอ็นเอจากพระอัฐิของเจ้าชายอเล็กซิสจึงยืนยันได้ในที่สุดว่า **“โรคของราชวงศ์”** นี้จริงๆ แล้วก็คือฮีโมฟีเลียชนิดบี ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของแฟคเตอร์เก้านั่นเอง (“พระอัฐิ” ที่ว่าคือโครงกระดูกที่ถูกเผาไปบางส่วน ซึ่งขุดพบเมื่อประมาณสามปีก่อนและต่อมาได้รับการตรวจดีเอ็นเอยืนยันว่าเป็นเจ้าชายอเล็กซิส)

เล่าเรื่องการแข็งตัวของเลือดมาพอสมควรแล้ว ตอนหน้าเปลี่ยนเป็นอย่างอื่นในน้ำเลือดกันบ้างนะครับ ซึ่งเป็นของที่มีบทบาทในการรักษาผู้ที่ป่วยด้วยโรคธาลัสซีเมียพอสมควร แต่จะเป็นอะไรขอจบไว้ก่อนครับ

หลังจากถึงเลขผู้พิทักษ์ใหญ่ว่าจะอธิบายดีไหม สุดท้ายผมก็ตกลงใจว่าเอามาอธิบายเป็นเชิงอรรถก็แล้วกัน เพราะถ้าไม่อธิบายอาจมีผู้สงสัยว่าทำไมจึงแปลคำว่า Babylonian Talmud ว่าเป็น คัมภีร์ทัตมุด “ของศาสนายิว” (ก็เห็นอยู่ชัดๆ ว่าต้องแปลว่า “ของบาบิโลน” ถึงจะถูกนี่) อันนี้ก็เพราะเหตุผลดังนี้ครับ:

- (1) ทัตมุด เป็นคัมภีร์ของศาสนายิว ซึ่งบันทึกคำสอนต่างๆ ของนักบวช
- (2) ทัตมุดมีอยู่ 2 ฉบับด้วยกัน คือ Talmud Yerushalmi (ทัตมุดเยรูซาเลม หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่าทัตมุดปาเลสไตน์) และ Talmud Bavli (ทัตมุดบาบิโลน) ซึ่งฉบับหลังนี้ถูกเรียบเรียงโดยชาวยิวที่อพยพไปอยู่ในนครบาบิโลน (จึงได้ชื่อนั้น) แต่เนื่องจากมันมีอิทธิพลสูงกว่าฉบับปาเลสไตน์มาก เมื่อกล่าวถึงทัตมุดเฉยๆ โดยไม่ขยายความต่อ จึงหมายความว่าทัตมุดบาบิโลนเสมอ (3) เนื่องจากผมจำเป็นต้องขยายความว่าทัตมุดเป็นคัมภีร์ของศาสนายิว การใส่ชื่อ บาบิโลน ซ่อนเข้าไปจะทำให้ดูสับสนมาก ในคำแปลภาษาไทยจึงตัดคำนี้ออก ซึ่งผู้ที่รู้จัก ทัตมุด ก็ย่อมเข้าใจได้โดยปริยายว่าหมายถึงฉบับบาบิโลน

เอกสารอ้างอิง

1. Haemophilia in European royalty: URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Hamophilia_in_European_royalty
2. Online etymology dictionary: URL: <http://www.etymonline.com>
3. Owen CA jr (2001) A history of blood coagulation. Rochester, MN: Mayo foundation for medical education and research.
4. Rogaev EI, Grigorenko AP, Faskhutdinova G, Kittler ELW, Moliak YK (2009) Genotype analysis identifies the cause of the “Royal Disease”. Science 326: 817.
5. Tuddenham EGD, Cooper DN (1994) The molecular genetics of haemostasis and its inherited disorders. Oxford: Oxford university press.