

## Blood coagulation : Cell-based model

อ.ดร. สุมนา คาแก้ง

การแข็งตัวของเลือด (blood coagulation) เป็นกระบวนการสำคัญในการห้ามเลือดเพื่อลดการสูญเสียเลือดในกรณีที่หลอดเลือดเกิดบาดแผล และระหว่างกระบวนการซ่อมแซมหลอดเลือดที่เสียหาย กลไกกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดต้องอาศัยองค์ประกอบหลักสามชนิด คือ หลอดเลือด (blood vessel) เกล็ดเลือด (platelet) และปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (coagulation factor) เมื่อหลอดเลือดมีบาดแผล จะมีการหดตัวของหลอดเลือดเพื่อลดอัตราการไหลของเลือดที่ผ่านบริเวณนั้นๆ พร้อมทั้งมีการกระตุ้นการห้ามเลือดขั้นปฐมภูมิ (primary hemostasis) เกิด platelet adhesion และ platelet aggregation อุดบนผิวของหลอดเลือดที่เสียหาย หลังจากนั้นจะกระตุ้นการห้ามเลือดขั้นทุติยภูมิ (secondary hemostasis) โดยปัจจัยการแข็งตัวของเลือดถูกกระตุ้นเป็นลำดับขั้นจนเกิดสายใยไฟบรินแทรกและล้อมกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet plug) และเกิด fibrin stabilization เพื่อเสริมความแข็งแรงของลิ่มเลือด

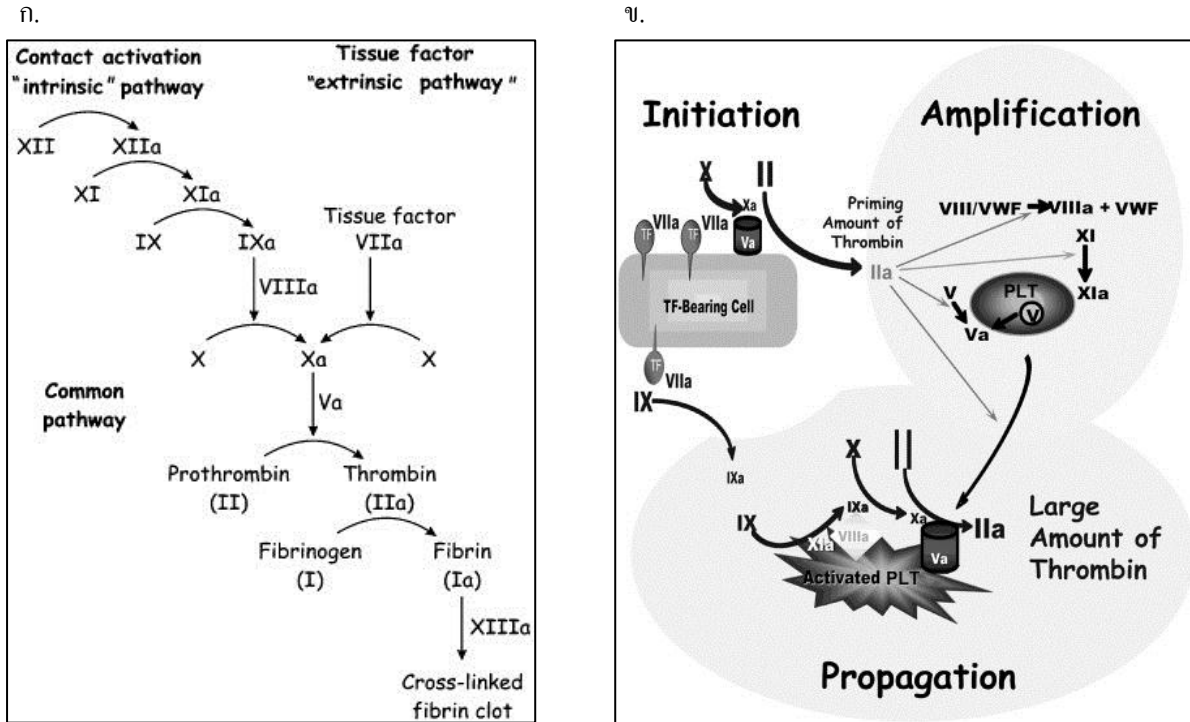
การกระตุ้นปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเป็นกระบวนการที่ซับซ้อน โดยปัจจัยการแข็งตัวของเลือดส่วนใหญ่เป็น zymogen ถูกสร้างมาในรูป inactive form (F.II, F.VII, F.IX, F.X, F.XI, F.XII, prekallikrein) เมื่อมีการกระตุ้นการสร้างลิ่มเลือด ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเหล่านี้จะถูกเปลี่ยนเป็น active form ที่มีฤทธิ์เป็น serine protease สามารถกระตุ้นปัจจัยการแข็งตัวของเลือดตัวต่อไป โดยกระบวนการ proteolytic cleavage ได้ ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดบางตัวทำหน้าที่เป็น cofactor (tissue factor,  $Ca^{2+}$ , F.V, F.VIII, HMWK) ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของ protease ตัวอื่นๆ ผลของการกระตุ้นปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเหล่านี้ สุดท้ายจะทำให้เกิด proteolytic cleavage ของ fibrinogen ได้ fibrin monomer ซึ่งจะเกิด polymerized จนได้ fibrin polymer และถูก stabilized โดย F.XIII ซึ่งมีฤทธิ์เป็น transglutaminase ได้ลิ่มเลือดที่แข็งแรงในที่สุด

ระบบการแข็งตัวของเลือดถูกอธิบายโดย cascade model ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1964 โดยเชื่อว่าการกระตุ้นจะเกิดผ่าน intrinsic pathway (contact activation pathway) และ extrinsic pathway (tissue factor pathway) ซึ่งทั้งสองส่วนนี้จะร่วมกันกระตุ้นปัจจัยการแข็งตัวของเลือดใน common pathway จนได้เป็น fibrin clot (รูปที่ 1ก) ในภายหลังพบว่ารูปแบบนี้ไม่สามารถอธิบายพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นจริงบางอย่างได้ เช่น ไม่พบว่ามีภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ที่มีขาด contact factor ตั้งแต่กำเนิด ดังนั้นจึงมีการเสนอสมมติฐานของกลไกการกระตุ้นการเกิดลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นจริงในร่างกายใหม่ เรียกว่า cell-based model coagulation ซึ่งกระบวนการกระตุ้นการเกิดลิ่มเลือดจะเกิดบนผิวเซลล์เป็นสำคัญ (รูปที่ 1ข) โดยอธิบายการเกิดลิ่มเลือดเป็น 3 ระยะดังนี้

1. Initiation phase เมื่อเกิดบาดแผล tissue factor (TF) จะกระตุ้น F.VII และเกิด F.VIIa/TF complex ที่สามารถกระตุ้น F.X ให้เปลี่ยนเป็น F.Xa โดย F.Xa จะเปลี่ยน prothrombin (F.II) เป็น thrombin (F.IIa) ในระยะเริ่มต้นนี้จะได้ thrombin ปริมาณน้อยๆ เนื่องจากยังไม่มี active form ของ F.V ที่เป็น cofactor ของ F.Xa อีกทั้ง F.VIIa/TF ยังสามารถกระตุ้น F.IX ให้เปลี่ยนเป็น F.IXa ได้ด้วย

2. Amplification phase ในระยะนี้ thrombin ปริมาณต่ำๆ ที่เกิดขึ้นจาก initiation phase จะกระตุ้นปัจจัยการแข็งตัวของเลือดหลายชนิด ได้แก่ F.V, F.VIII, F.XI และ F.XIII ให้อยู่ในรูป active form ซึ่งแสดงให้เห็นว่า F.XI สามารถถูกกระตุ้นได้โดยไม่จำเป็นต้องผ่านทาง contact activation pathway โดย F.XIa จะเปลี่ยน F.IX เป็น F.IXa ต่อไป นอกจากนี้แล้ว active cofactor คือ F.Va และ F.VIIIa ที่เกิดขึ้นในระยะนี้จะช่วยขยายสัญญาณการกระตุ้นการเกิดลิ่มเลือดให้เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว

3. Propagation phase การทำงานร่วมกันของ F.IXa/VIIIa บนพื้นผิว phospholipid จะเป็นปัจจัยหลักที่กระตุ้น F.X ให้เปลี่ยนเป็น F.Xa และ F.Xa จะเปลี่ยน prothrombin ให้เป็น thrombin ได้ในปริมาณมากขึ้น (thrombin burst) เนื่องจากมี F.Va มาช่วยกระตุ้นการทำงานของ F.Xa และในท้ายที่สุดจะมีปริมาณ thrombin มากเพียงพอที่จะเปลี่ยน fibrinogen ให้เป็น fibrin monomer ส่งผลให้เกิดลิ่มเลือดเป็นไปอย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น



รูปที่ 1 ก) การกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดอธิบายโดย cascade model ซึ่งแบ่งการทำงานออกเป็น 3 ส่วนสำคัญ คือ intrinsic pathway, extrinsic pathway และ common pathway ข) การกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดอธิบายโดย cell-based model เป็นการทำงานเกี่ยวเนื่องกันของ 3 ระยะ คือ initiation phase, amplification phase และ propagation phase<sup>(3)</sup>

กระบวนการแข็งตัวของเลือดแบบ cell-based model ต้องอาศัยพื้นผิวของเซลล์ในการเกิดปฏิกิริยา ใน initiation phase การกระตุ้นจะเกิดบน TF-bearing cell ส่วนการกระตุ้นใน amplification phase จะเกิดบนผิวเกล็ดเลือด หลังจากนั้นเมื่อเกล็ดเลือดถูกกระตุ้นจะเกิดปฏิกิริยาต่อเนื่องของ propagation phase บนพื้นผิวของ activated platelet จนได้ stable fibrin clot จะเห็นได้ว่า cell-based model นอกจากจะสามารถอธิบายได้ว่าเหตุใดผู้ที่ขาด contact factor จึงไม่มีอาการเลือดออกผิดปกติแล้ว ยังสามารถอธิบายได้ว่าเหตุใดผู้ที่ขาด F.VIII และ F.IX จึงมีภาวะเลือดออกผิดปกติต่างๆ ที่ยังมีการกระตุ้นผ่าน extrinsic pathway อยู่ ซึ่งภาวะนี้ไม่สามารถอธิบายได้ด้วย cascade model

**เอกสารอ้างอิง**

1. Fritsma MG, Fritsma GA. Normal hemostasis and coagulation. In: Rodak BF, Fritsma GA, Keohane EM. eds. Hematology: Clinical principles and applications. 4<sup>th</sup> ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2011.626-45.
2. Sucker C, Zotz RB. The cell-based coagulation model. In: Marcucci CE, Schoettker P. Perioperative hemostasis: Coagulation for anesthesiologists. Berlin: Springer-Verlag, 2015. 3-11.
3. Hoffman M, Cichon LJ. Practical coagulation for the blood banker. Transfusion. 2013;53(7):1594-602.
4. Hoffbrand AV, Moss PAH. Platelets, blood coagulation and haemostasis. In: Hoffbrand's essential haematology. 7<sup>th</sup> ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2016. 264-77.