

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

สำหรับเนื้อหาในบทนี้จะกล่าวถึงรายละเอียดของแต่ละหัวข้อดังนี้

1. ระบบการแข็งตัวของเลือดและการละลายลิ่มเลือด
 - 1.1 ระบบการแข็งตัวของเลือด
 - ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด
 - กลไกการแข็งตัวของเลือด
 - 1.2 ระบบละลายลิ่มเลือด
 - 1.3 ระบบป้องกันการแข็งตัวของเลือด
2. ความสัมพันธ์ของ factor VIII ต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thrombosis)
3. การออกกำลังกายต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

1. ระบบการแข็งตัวของเลือดและการละลายลิ่มเลือด (Roderique and Wynands. 1967)

ร่างกายของมนุษย์มีระบบที่คอยควบคุมไม่ให้สูญเสียเลือดมากเกินไปในกรณีที่เกิดบาดแผล โดยการทำให้เลือดจับกันเป็นก้อน (clot) ปิดบริเวณบาดแผลไว้ ป้องกันไม่ให้เลือดไหลออกจากหลอดเลือดเมื่อบาดแผลหายสนิทร่างกายก็จะมีกลไกซึ่งทำงานตรงข้ามกับกรณีแรกคือการสลายลิ่มเลือด (fibrinolysis) เพื่อย่อยสลายลิ่มเลือดที่อุดตันตรงบริเวณบาดแผลป้องกันไม่ให้ลิ่มเลือดดังกล่าวหลุดล่อนลอยไปในกระแสเลือด เพราะจะทำให้เกิดผลร้ายตามมาได้ ถ้าลิ่มเลือดลอยไปอุดตันหลอดเลือดขนาดเล็กของอวัยวะที่สำคัญ เช่น สมอง หัวใจ ซึ่งจะส่งผลทำให้อวัยวะนั้นขาดเลือด

กลไกการแข็งตัวของเลือดและการละลายลิ่มเลือดมีรายละเอียดเรียงตามลำดับดังนี้

1.1. ระบบการแข็งตัวของเลือด

ระบบการแข็งตัวของเลือดประกอบด้วยปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่าง ๆ ซึ่งเป็นไกลโคโปรตีนดังรวบรวมไว้ในตารางที่ 1 โดยปัจจัยเหล่านี้จะทำปฏิกิริยาต่อเนื่องกันจนเกิดเป็นลิ่มเลือดอุดรอยฉีกขาดของหลอดเลือดเพื่อการห้ามเลือด

ตารางที่ 2.1 แสดงคุณสมบัติปัจจัยการแข็งตัวของเลือดในระบบการแข็งตัวของเลือด

ชื่อเป็นเลข โรมัน	ชื่อสามัญ	น้ำหนักโมเลกุล	Half-life	แหล่ง สังเคราะห์	บทบาทในการ ออกฤทธิ์
Factor I	Fibrinogen	340,000	3-4.5 วัน	ตับ	Substrate
Factor II	Prothrombin	72,000	2.8-4.4 วัน	ตับ	เอ็นไซม์
Factor III	Tissue-Factor	-	-	-	โคแฟกเตอร์
Factor IV	calcium	-	-	-	โคแฟกเตอร์
Factor V	Proaccelerin	350,000	14-36 ชม.	ตับ	โคแฟกเตอร์
Factor VII	Proconvertin	45,000-54,000	1-6 ชม.	ตับ	เอ็นไซม์
factor VIII	Anti-hemophilic Globulin-AHG	100,000-2,000,000	12-14 ชม.	ตับ, ม้าม	โคแฟกเตอร์
Factor IX	Plasma Thromboplastin Component-PTC	57,000	20-52 ชม.	ตับ	เอ็นไซม์
Factor X	Stuart-Prower Factor plasma	59,000	30-50 ชม.	ตับ	เอ็นไซม์
Factor XI	Thromboplastin Antecedent-PTA	160,000	40-84 ชม.	ตับ	เอ็นไซม์
Factor XII	Hageman Factor	76,000	48-52 ชม.	-	เอ็นไซม์
Factor XIII	Fibrin Stabilizing Factor	320,000	4.5-7 วัน	ตับ	เอ็นไซม์

หน้าที่ของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด

ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดทำหน้าที่ 3 ลักษณะด้วยกันคือ

1. Zymogen เป็นเอ็นไซม์ที่ยังไม่ออกฤทธิ์จนกว่าจะได้ถูกกระตุ้นเสียก่อน ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่อยู่ในกลุ่มนี้ได้แก่ factor XIII, XII, XI, X, IX, V และ II การกระตุ้นให้ออกฤทธิ์สามารถกระทำได้ 2 แบบคือ factor XII, XI และ VII กระตุ้นให้ออกฤทธิ์ได้โดยที่ขนาดโมเลกุลของ zymogen ไม่เปลี่ยนแปลง ส่วน factor XIII, X, IX และ II ภายหลังจากที่ถูกกระตุ้นบางส่วนของโมเลกุลถูกตัดออกไปทำให้มีขนาดเล็กลง ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเหล่านี้เมื่อถูกกระตุ้นแล้วก็จะทำหน้าที่เป็นเอ็นไซม์ย่อยสลาย substrate ที่มีความจำเพาะไม่สามารถย่อยโปรตีนทั่ว ๆ ไปในร่างกายได้เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการย่อยสลายโปรตีนชนิดอื่นที่อาจเป็นอันตรายต่อร่างกาย
2. Co-factor เป็นปัจจัยร่วมของ zymogen ช่วยทำให้ปฏิกิริยาเกิดรวดเร็วและมีประสิทธิภาพ ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่อยู่ในกลุ่มนี้ได้แก่ factor VIII, V, III และแคลเซียม
3. Substrate ได้แก่ ไฟบริโนเจน (factor I)

กลไกการแข็งตัวของเลือด

เมื่อมีการฉีกขาดของหลอดเลือดจะเกิดการกระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือดทันที ซึ่งประกอบด้วย 3 กลไก คือ extrinsic pathway, intrinsic pathway และ common pathway

1. Extrinsic pathway

เลือดที่ไหลออกมาภายนอกหลอดเลือดจะไปสัมผัสกับเนื้อเยื่อรอบหลอดเลือดในบริเวณนั้น ซึ่งในเนื้อเยื่อทุกแห่งของร่างกายพบมี tissue factor (factor III) อยู่แล้ว การสัมผัสของ tissue factor กับเลือดจะเป็นจุดเริ่มต้นของกระบวนการแข็งตัวของเลือดใน extrinsic pathway โดย tissue factor นี้เป็น co-factor ของ factor VII จากเลือด และกระตุ้น factor VII ให้เป็นสารที่ออกฤทธิ์คือ factor VIIa แล้วจับเป็นสารเชิงซ้อน factor VIIa-tissue factor ซึ่งจะไปกระตุ้น factor X ให้กลายเป็น factor Xa ที่สามารถออกฤทธิ์ได้ แล้วจะเกิดสารเชิงซ้อนคือ factor Xa-Va-phospholipid-Ca²⁺ (thromboplastin) ไปสลาย factor II (prothrombin) ให้กลายเป็นทรอมบิน ซึ่งจะสลาย fibrinogen (factor I) ให้กลายเป็นไฟบริน ไฟบรินที่เกิดขึ้นโดยกระบวนการแข็งตัวของเลือดใน extrinsic pathway นี้เกิดขึ้นรวดเร็วภายในเวลาน้อยกว่า 15 วินาที ไฟบรินที่ได้นี้จะไปจับปิดภายนอกรอยฉีกขาดของหลอดเลือด เพื่อการห้ามเลือดทันทีในระยะแรกๆ ก่อน ทรอมบินนอกจากจะมีฤทธิ์ทำให้เกิดการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดเพื่อเกิด platelet plug ช่วยห้ามเลือด

ดังกล่าวแล้ว ยังกระตุ้น factor VIII และ factor V ในกระบวนการแข็งตัวของเลือดใน intrinsic pathway ให้เป็นสารที่ออกฤทธิ์ได้ คือ factor VIIIa และ factor Va อีกด้วย ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป

2. Intrinsic pathway

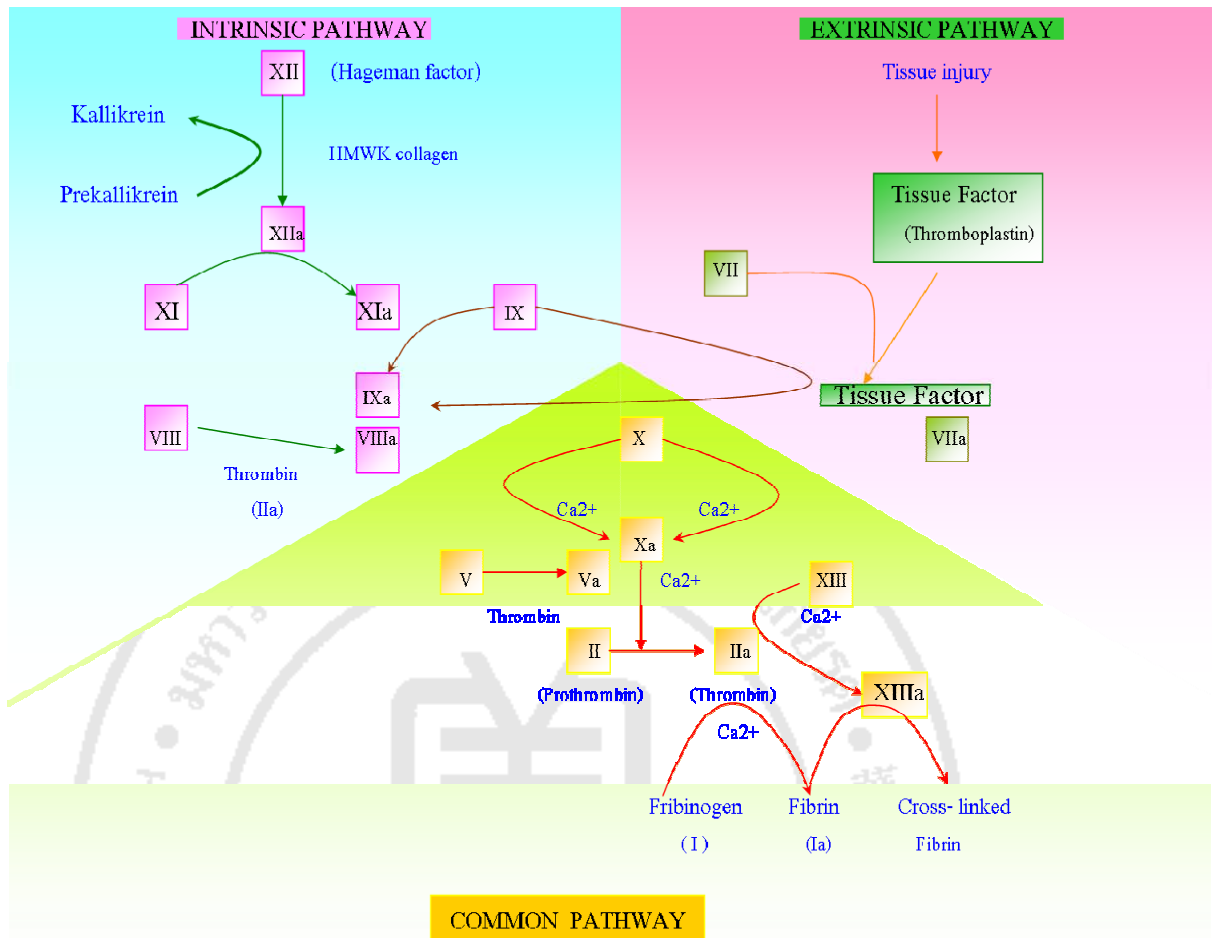
ในขณะที่เกิดกระบวนการแข็งตัวของเลือดใน extrinsic pathway นั้น ภายในหลอดเลือดซึ่งเซลล์บุหลอดเลือดได้ลอกหลุดไปเนื่องจากการฉีกขาดของหลอดเลือดทำให้เส้นใยอีลาสติกและเส้นใยคอลลาเจนในชั้นใต้เยื่อบุหลอดเลือดและชั้น basement สัมผัสกับเลือดทำให้เกิดการกระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือดใน intrinsic pathway ขึ้น คือกระตุ้นปัจจัยต่างๆของการแข็งตัวของเลือดที่อยู่ในเลือดเป็นขั้นตอนตามลำดับ

1. เส้นใยคอลลาเจนและอีลาสติกจะกระตุ้น factor XII ซึ่งอยู่ในสภาพโปรเอ็นไซม์ที่ไม่ออกฤทธิ์ให้กลายเป็น factor XIIa ที่ออกฤทธิ์ได้
2. Factor XIIa ปริมาณน้อยๆนี้จะไปกระตุ้น prekallekrein ให้กลายเป็น kallekrein ที่ออกฤทธิ์ได้ซึ่งสามารถกระตุ้น factor XII ต่อไปอีกทอดหนึ่งให้เป็น factor XIIa ให้ได้ปริมาณมากพอที่จะเกิดการกระตุ้นขั้นตอนต่อไปของกระบวนการแข็งตัวของเลือดได้ พบว่า factor XIIa ซึ่งไปกระตุ้น prekallekrein ให้กลายเป็น kallekrein แล้ว kallekrein ซึ่งย้อนกลับมากระตุ้น factor XII ให้เป็น factor XIIa นั้น ปฏิกริยาทั้งสองนี้ต้องการ high molecular weight kininogen (HMK) เป็น co-factor ช่วยเร่งปฏิกริยาให้เร็วขึ้น นอกจากนี้ factor XII นี้ยังสามารถถูกกระตุ้นในหลอดทดลองได้ด้วยสารอื่น เช่น kaolin และ celite เป็นต้น
3. Factor XIIa ที่เกิดขึ้นเป็นปริมาณที่มากขึ้นนี้จะสามารถกระตุ้น factor XI ให้กลายเป็น factor XIa
4. Factor XIa นี้จะไปกระตุ้น factor IX ให้กลายเป็น factor IXa ต่อไป ปฏิกริยาในขั้นตอนนี้ต้องการ Ca^{2+} เป็น co-factor
5. Factor IXa นี้จะจับกับ factor VIII ซึ่งได้ถูกกระตุ้นให้ออกฤทธิ์ได้แล้วโดย thrombin ที่เกิดขึ้นจากกระบวนการแข็งตัวของเลือดใน extrinsic pathway ที่กล่าวไปแล้วข้างต้น ได้สารเชิงซ้อน factor IXa-VIII ซึ่งจะมี Ca^{2+} และฟอสโฟไลปิดจากเกล็ดเลือด (PF_3) เป็น co-factor กระตุ้น factor X ให้กลายเป็น factor Xa

3. Common pathway

factor Xa ที่เกิดขึ้นจากกระบวนการแข็งตัวของเลือดทั้งใน extrinsic pathway และใน intrinsic pathway นี้ จะไปจับกับ factor V ซึ่งได้ถูกกระตุ้นให้ออกฤทธิ์ได้แล้วโดยทรอมบินจาก extrinsic pathway แล้ว factor Xa, จะทำปฏิกิริยากับ factor Va , Ca^{2+} และฟอสโฟไลปิดจากเกล็ดเลือด (PF_3) ได้สารเชิงซ้อนที่เรียกว่า prothrombinase สลายโปรทรอมบินให้กลายเป็นเอ็นไซม์ thrombin ซึ่งมีฤทธิ์สลายไฟบริโนเจนให้กลายเป็น fibrin monomer ซึ่งเป็นโปรตีนที่ไม่ละลายน้ำมีคุณสมบัติที่จะมาจับกลุ่มกันเอง เรียกปฏิกิริยานี้ว่า polymerization การรวมกลุ่มของ fibrin monomer จะได้ fibrin polymer หรือลิ่มเลือด คือเลือดซึ่งเดิมเป็นของเหลวจะเปลี่ยนลักษณะเป็นเหมือนเยลลี่หรือวุ้น

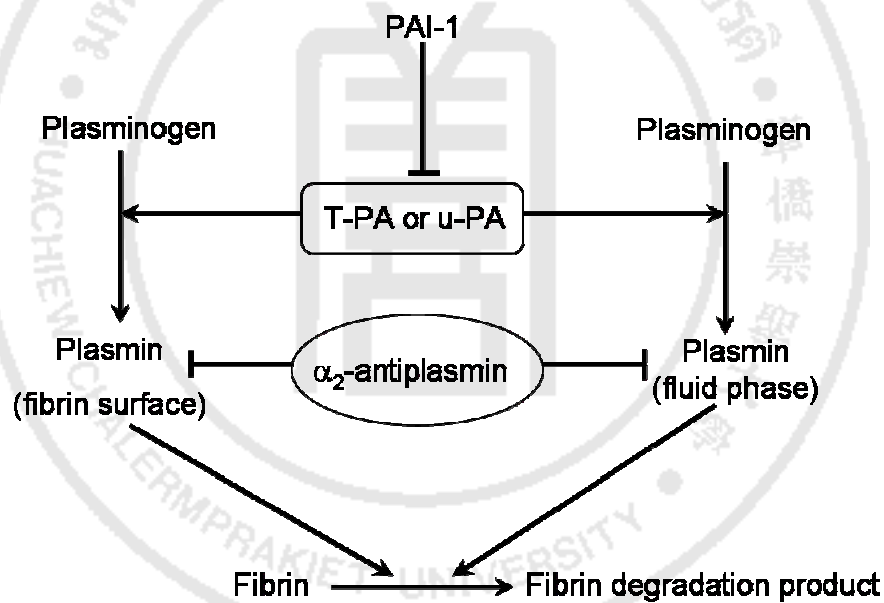
ทรอมบินที่เกิดขึ้นนอกจากจะทำหน้าที่สลายไฟบริโนเจนแล้วบางส่วนของทรอมบินจะไปกระตุ้น factor XIII ให้กลายเป็น factor XIIIa ปฏิกิริยานี้ต้องการ Ca^{2+} เป็น co-factor ด้วย factor XIIIa นี้เป็นเอ็นไซม์กลุ่ม transglutaminase จะไปทำหน้าที่ช่วย cross linkage ของพวก fibrin monomer ที่เกิดขึ้น ทำให้เกิดปฏิกิริยาส่งผลให้ fibrin monomer นั้นจับระหว่างกันด้วย covalent bond ที่แข็งแรงเพื่อการห้ามเลือดที่มีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้นอีก (รูปที่ 2.1)



รูปที่ 2.1 แผนภูมิแสดงขั้นตอนกระบวนการแข็งตัวของเลือด (Saladin. 2007) เมื่อเนื้อเยื่อถูกทำลายมีการฉีกขาดของหลอดเลือดทำให้เลือดสามารถสัมผัสกับ tissue factor ได้ ซึ่งเป็นการกระตุ้นให้ factor VII ทำงาน แล้ว tissue factor และ factor VII จะจับกันเป็นสารประกอบเชิงซ้อนเข้าไปกระตุ้น factor X ใน common pathway แล้วในที่สุดก็เกิดเป็น fibrin ขึ้นเพื่อไปปิดบริเวณบาดแผล ในขณะที่เดียวกันภายในหลอดเลือดก็เกิดเหตุการณ์เช่นเดียวกันโดยเริ่มจากเยื่อหลอดเลือดหลุดลอกเลือดจึงสัมผัสกับคอลลาเจนเป็นการกระตุ้น factor XII ให้ทำงานแล้วจึงมีการกระตุ้นปัจจัยการแข็งตัวของเลือดตัวอื่นต่อไปเรื่อยๆ จนเข้าสู่ common pathway สุดท้ายได้ fibrin เพื่อปิดรอยฉีกขาดของหลอดเลือด

1.2 ระบบละลายลิ่มเลือด

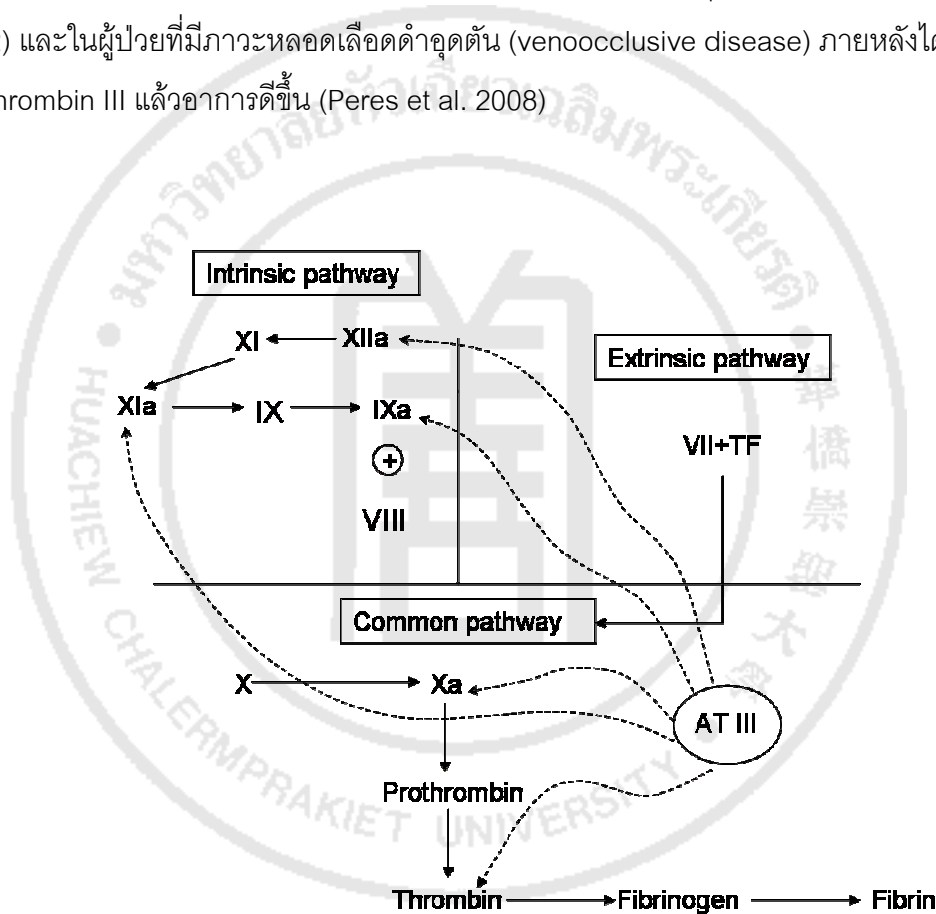
เป็นระบบที่ไม่ยุ่งยากและไม่ซับซ้อนเหมือนกับระบบการแข็งตัวของเลือด เริ่มจาก plasminogen ซึ่งเป็นโปรตีนไซม์ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้จะถูกเปลี่ยนให้เป็นสารที่ออกฤทธิ์ได้คือ plasmin ตัวกระตุ้นที่สำคัญที่ทำหน้าที่เปลี่ยน plasminogen ให้เป็น plasmin คือ tissue plasminogen activator (t-PA) plasmin ที่ได้จะทำหน้าที่เป็นเอ็นไซม์ย่อยสลาย fibrin ได้เป็น D-dimers ซึ่งเป็น degradation product ของ fibrin ในขณะเดียวกัน plasmin จะค่อย ๆ ถูกทำให้หมดฤทธิ์ไปโดย anti-plasmin เพื่อป้องกันการเสียสมดุลของร่างกาย plasmin ยังสามารถสลาย prothrombin, factor V และ factor VIII ได้ด้วย ส่วน t-PA จะถูกยับยั้งด้วย plasminogen activator inhibitor type I (PAI-1) โดยการไปจับกับ t-PA ได้เป็นสารประกอบเชิงซ้อน PAI/t-PA ทำให้ plasminogen ไม่สามารถเปลี่ยนเป็น plasmin ได้ (Nordenhem. 2006)



รูปที่ 2.2 แสดงการทำงานของระบบละลายลิ่มเลือด, fibrinolytic system (Holly. 2007) ในร่างกาย ระบบละลายลิ่มเลือดทำงานตลอดเวลาแต่เกิดขึ้นซ้ำ ทำให้ได้สารละลายลิ่มเลือด (plasmin) ปริมาณน้อย จึงถูกทำลายฤทธิ์ไป เราจึงไม่สามารถเห็นฤทธิ์ของ plasmin ได้ แต่ในสภาวะที่เกิดลิ่มเลือดขึ้นจะมีการกระตุ้น plasminogen ให้กลายเป็น plasmin ได้เร็วขึ้น โดยสารที่ทำหน้าที่กระตุ้นคือ tissue plasminogen activator หรือ urokinase ซึ่งจะเปลี่ยน plasminogen ทั้งส่วนที่อยู่ผิวหน้าของ fibrin และส่วนที่อยู่ในเลือดให้กลายเป็น plasmin แล้ว plasmin ก็จะไปย่อยสลาย fibrin ได้เป็น fibrin degradation product เพื่อรักษาสมดุลของร่างกายถ้ามี plasmin มากจนเกินไปก็จะถูกทำลายด้วย α_2 antiplasmin ส่วน tissue plasminogen activator จะถูกทำลายด้วย plasminogen activator inhibitor type I (PAI-1)

1.3 ระบบป้องกันการแข็งตัวของเลือด

นอกจากระบบการละลายลิ่มเลือดแล้วยังมีระบบป้องกันการแข็งตัวของเลือดด้วยเพื่อให้เลือดที่ไหลเวียนอยู่ในร่างกายคงสภาพเป็นของเหลว สารที่ทำหน้าที่ดังกล่าวคือ antithrombin III ซึ่งเป็นไกลโคโปรตีนมีน้ำหนักโมเลกุล 62,000 – 65,000 u มีฤทธิ์ยับยั้งสลาย thrombin, factor Xa, factor IXa, และ factor XIIIa ดังนั้นการขาด antithrombin III จะทำให้เกิดลิ่มเลือดได้ง่ายอาจเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันตามมาได้ (thrombosis) ซึ่งจากการศึกษาของ Yanada et al. พบว่าหนูที่ถูกทำให้ขาดยีนส์สำหรับสร้าง antithrombin III จะเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันตามมา (Yanada et al. 2002) และในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (venocclusive disease) ภายหลังได้รับ antithrombin III แล้วอาการดีขึ้น (Peres et al. 2008)



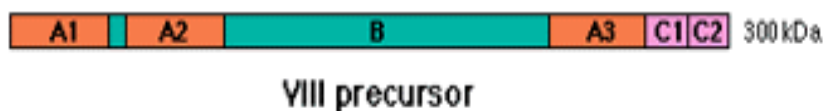
รูปที่ 2.3 แสดงการทำงานของ antithrombin III (Nordenhem. 2006) ซึ่งมีหน้าที่ป้องกันไม่ให้เกิดการแข็งตัวของเลือด (fibrin) โดยการไปยับยั้ง factor IXa, XIa, XIIIa ใน intrinsic pathway และยับยั้ง thrombin, factor Xa ใน common pathway ทำให้ขบวนการแข็งตัวของเลือดไม่สามารถดำเนินต่อไปได้ เพราะปัจจัยการแข็งตัวของเลือดทุกตัวทำงานเชื่อมต่อกัน ถ้าตัวใดตัวหนึ่งถูกยับยั้งก็จะเกิดผลกระทบต่อทั้งระบบ

ความสัมพันธ์ของแฟกเตอร์ VIII (factor VIII) ต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับ แฟกเตอร์ VIII

Factor VIII จัดเป็นไกลโคโปรตีนมีจำนวนกรดอะมิโน 216 ถูกสร้างจาก mRNA ที่มีจำนวนเบสทั้งสิ้น 2536 bp โปรตีนชนิดนี้ไม่เพียงพบในมนุษย์เท่านั้นแต่ยังพบในสุนัข หนู ด้วย แต่อาจจะมีลำดับกรดอะมิโนแตกต่างกันบ้างเล็กน้อย เป็นที่ทราบกันดีว่า factor VIII เป็นปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่อยู่ใน intrinsic pathway หากขาด จะทำให้เกิดโรค hemophilia A factor VIII ถูกสร้างที่ตับและปัจจุบันยังพบว่าถูกสร้างและหลังจาก endothelium ได้เช่นเดียวกัน (Vischer et al. 1997) เมื่อหลั่งออกมา ก็จะล่องลอยในกระแสเลือดโดยจับอยู่กับ von Willebrand factor factor VIII ที่จับกับ von Willebrand factor นี้ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ จนกว่าจะถูกกระตุ้นจาก thrombin (factor IIa) ให้กลายเป็น factor VIIIa ก่อนจึงจะสามารถออกฤทธิ์ได้

โครงสร้างของ factor VIII ประกอบด้วย 3 domain คือ A domain, B domain และ C domain ดังรูป (Toole et al. 1984)

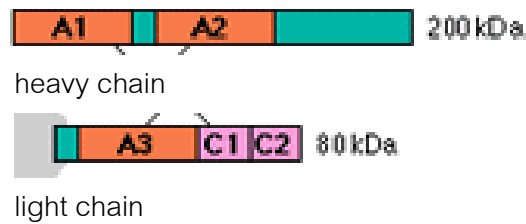


รูปที่ 2.4 แสดงโครงสร้างของ factor VIII ในรูปของ synthesis

แต่ละ domain มีหน้าที่แตกต่างกันดังนี้ (Ortel et al. 1984)

1. A domain ทำหน้าที่จับกับ copper
2. A₃ domain ทำหน้าที่จับกับ vWF
3. B domain ทำหน้าที่จับกับ vWF
4. C domain ทำหน้าที่จับกับ negative charged phospholipid

เมื่อ factor VIII สร้างเสร็จแล้วจะมี signal พาไปที่ endoplasmic reticulum (ER) แล้วถูกตัดเป็น 2 ส่วนตรงตำแหน่ง B domain ได้เป็น heterodimer คือ heavy chain (200 kDa) และ light chain (80 kDa) เพื่อหลั่งออกสู่กระแสเลือด (Kaufman et al. 1988)



รูปที่ 2.5 แสดงโครงสร้างของ factor VIII ในรูปของ secretion

และเมื่อหลังเข้าสู่กระแสเลือดแล้วจะจับกับ vWF เชื่อมเข้าเป็นโมเลกุลเดียวกัน โดยจับตรงตำแหน่ง B และ A₃ domain ดังรูป



รูปที่ 2.6 แสดงโครงสร้างของ factor VIII เมื่อจับกับ vWF (inactive form)

ซึ่งการที่ factor VIII จับกับ vWF ทำให้เกิดผลต่าง ๆ ดังนี้

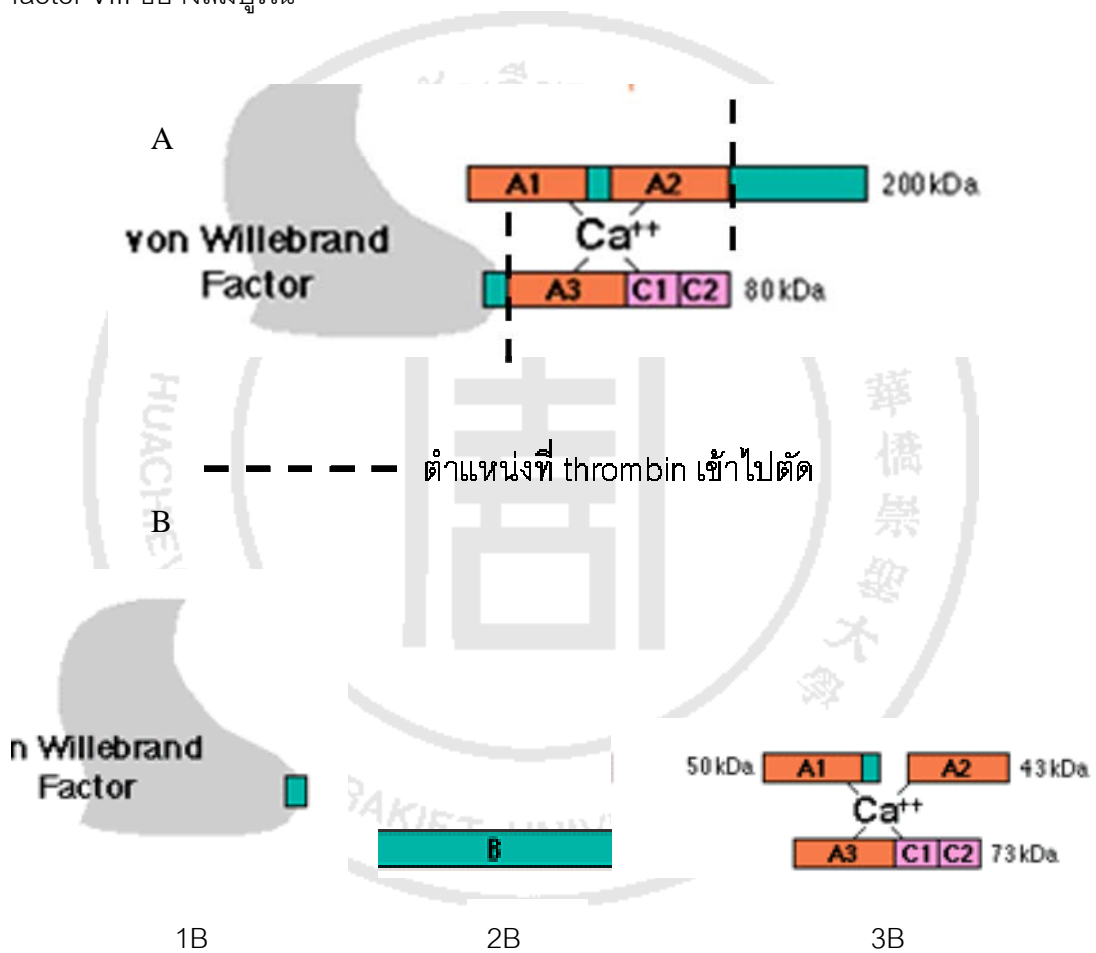
1. ป้องกันไม่ให้ factor VIII จับกับ phospholipid ทำให้ factor VIII ไม่สามารถจับเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับ factor IXa ได้
 2. ป้องกันไม่ให้ factor VIII ถูกทำลายจากโปรตีนในกระแสเลือด
- สรุปคือ การที่ vWF จับกับ factor VIII เพื่อป้องกันไม่ให้ phospholipid เข้ามาจับกับ factor VIII ทำให้ factor VIII ไม่ถูกกระตุ้นจากสารที่ต้องอาศัย phospholipid ในการทำงาน และป้องกัน factor VIII ไม่ให้ถูกทำลาย ทั้งนี้ไม่สามารถป้องกันฤทธิ์ของ thrombin ได้ เพราะ thrombin ทำงานโดยไม่อาศัย phospholipid (Meyer et al. 1993)

การกระตุ้น factor VIII ให้อยู่ในรูป active (Fulcher et al. 1983; Eaton et al. 1986)

เมื่อมี thrombin เกิดขึ้นในกระแสเลือด thrombin ดังกล่าวจะไปกระตุ้น factor VIII ให้อยู่ในรูป factor VIIIa โดย

ที่ heavy chain thrombin จะเข้าไปตัดตรงตำแหน่ง A₂ domain ทำให้ได้ B domain และ A₁, A₂ domain หลุดออกมาจากโมเลกุลของ vWF

ที่ light chain thrombin เข้าไปตัดตรงตำแหน่งของ A₃ domain ทำให้ vWF หลุดออกจาก factor VIII อย่างสมบูรณ์



รูปที่ 2.7 แสดงตำแหน่งที่ thrombin เข้าไปทำลาย (รูป A) และโครงสร้างของ factor VIII ภายหลังจากถูกตัดด้วย thrombin (รูป B) โดยโมเลกุลในส่วนของ vWF (1B) และ B domain (2B) จะไม่นำไปใช้ ส่วนที่เหลือจึงจะนำไปใช้ในกระบวนการแข็งตัวของเลือด (3B)

Factor VIII ประกอบด้วย 3 ส่วนคือ

1. ส่วนที่มีฤทธิ์ในกระบวนการแข็งตัวของเลือดเรียกว่า factor VIII coagulant หรือ factor VIIC การขาดทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ หรือ hemophilia A
2. ส่วนที่มีฤทธิ์เป็นแอนติเจนเรียกว่า factor VIII related antigen หรือ factor VIIR
3. ส่วนที่เป็น ristocetin cofactor (RiCoF) ristocetin cofactor โดยปกติจะจับกับสาร ristocetin แล้วจึงไปจับกับตัวรับที่อยู่บนผิวของเกล็ดเลือดทำให้เกิดการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดตามมา แต่เกล็ดเลือดของผู้ป่วย Von Willebrand disease จะไม่รวมกลุ่มเมื่อเติม ristocetin เนื่องจากสารนี้ไม่สามารถจับกับเกล็ดเลือดได้โดยตรงแต่จับได้กับ ristocetin cofactor อันเป็นส่วนหนึ่งของโมเลกุลของ factor VIII ซึ่งในผู้ป่วย Von Willebrand disease นั้นขาด ristocetin cofactor จึงไม่มีบริเวณสำหรับจับกับ ristocetin ทำให้ไม่เกิดการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด

การเพิ่มขึ้นของ factor VIII มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหลายชนิด เช่น หลอดเลือดดำอุดตัน (venous thromboembolism), หัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) รวมไปถึงหลอดเลือดแดงอุดตัน (arterial thrombosis) จากกรณีศึกษาของ Leaver et al. (2000) ในผู้หญิงอายุ 43 ปีจำนวน 1 case ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลด้วยอาการ มือซ้ายเย็นและซีด ซีฟจวบ เมื่อตรวจร่างกายพบว่าระดับ protein C, protein S, antithrombin III, platelet activity, C-reactive protein และ liver function ปกติ ผล angiogram กลับพบว่าหลอดเลือด subclavian artery ตีบแคบลง แต่ที่น่าสนใจก็คือขณะที่ผลเลือดอื่น ๆ ปกติมีเพียงระดับของ factor VIII เท่านั้นที่เพิ่มขึ้นมากกว่าปกติถึง 332% (ค่าปกติ 50-150 %) ในทำนองเดียวกันจากการศึกษาย้อนหลังในผู้หญิงอายุ 58 ปีซึ่งมารักษาโรคไตด้วยการฟอกไต สัปดาห์ละ 3 ครั้ง ในระหว่างการรักษาพบภาวะแทรกซ้อนสำคัญที่เกิดขึ้นคือ เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดที่ไตสาเหตุนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด ผู้วิจัยเสนอว่าน่าจะสัมพันธ์กับระดับ factor VIII ที่สูงจนเกินไปเนื่องจากผลการตรวจระดับของ factor II, V, VII, X, XI, antithrombin III, protein C, protein S ปกติมีเพียง factor VIII เท่านั้นที่สูงมากกว่าปกติ (Kharal. 2006) และจากการศึกษาของ Kamphuisen et al. ในผู้ป่วย thrombosis จำนวน 301 คนเทียบกับกลุ่มควบคุมจำนวน 301 เช่นเดียวกันโดยการเจาะเลือดตรวจระดับ factor VIII ด้วยวิธี one stage clotting assay และตรวจซ้ำด้วย Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) พบว่าในผู้ที่มีระดับ factor VIII มากกว่า 150 IU/dl มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ thrombosis มากกว่าคนทั่วไปถึง 5 เท่า (Kamphuisen et al. 2001) นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่เคยมีภาวะ thromboembolism ที่ได้รับการรักษาหายแล้วแต่ยังคงมีระดับ factor VIII สูงมีโอกาสกลับเป็นโรคดังกล่าวซ้ำได้มากกว่าคนที่หายแล้วและมีระดับ factor VIII

ปกติ (Kyrle et al. 2000) ซึ่งปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกแน่ชัดว่าเพราะเหตุใด factor VIII จึงเป็นปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ทำให้เกิดภาวะ thrombosis

การออกกำลังกายต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thrombosis)

จากการศึกษาที่ผ่านมาการเพิ่มขึ้นของ factor VIII เกิดได้จากหลายสาเหตุด้วยกันแต่ไม่ว่าจากสาเหตุใดก็ตามจะสังเกตเห็นว่าถ้าการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นส่งผลกระทบต่อ adrenergic receptor หรือเพิ่มระดับของ adrenaline จะมีผลเพิ่มระดับ factor VIII ตามมา เช่นการศึกษาของ Ingram et al.(1997) โดยทดลองให้สารกระตุ้น adrenergic receptor 3 ชนิด คือ adrenaline, isoprenaline และ salbutamol แล้ววัดระดับ factor V, VIII, X, XI และ XII ผลการทดลองพบว่า ภายหลังจากได้รับ adrenaline ระดับ factor VIII เพิ่มขึ้น 2.5 เท่า ส่วน isoprenaline และ salbutamol ทำให้ระดับ factor VIII เพิ่มขึ้นถึง 5 เท่าโดยที่ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดอื่น ๆ ไม่เปลี่ยนแปลง จากการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการกระตุ้น adrenergic receptor มีผลเพิ่มระดับ factor VIII นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอื่นที่ให้ผลในทำนองเดียวกันโดยทำการทดลองให้ adrenaline ทางหลอดเลือดดำในกลุ่มตัวอย่างทั้งเพศชายและหญิงที่มีสุขภาพดีจำนวน 10 คน พบว่าภายหลังจากได้รับ adrenaline ระดับ factor VIII เพิ่มขึ้น หลังจากนั้นทดลองให้ยา 3 ชนิดคือ phenolamine (α blocker), propranolol (β blocker) และ pronethalol (β blocker) เพื่อดูผลของยาดังกล่าวต่อการลดระดับ factor VIII พบว่า propranolol และ pronethalol ยกเว้น phenolamine สามารถลดระดับ factor VIII ได้ แสดงให้เห็นว่าการเพิ่มขึ้นของ factor VIII น่าจะผ่านทาง β adrenergic receptor เพราะจากการที่ใส่ยาปิดกั้นตัวรับชนิด β adrenergic สามารถลดระดับ factor ได้ ในทางตรงข้ามการใส่ยา ปิดกั้นตัวรับชนิด α adrenergic กลับไม่มีผลเปลี่ยนแปลงระดับ factor VIII (Ingram et al. 1966)

การออกกำลังกายนั้นเป็นที่ทราบดีว่ามีผลกระตุ้นระบบประสาท sympathetic ซึ่งระบบ sympathetic ทำงานโดยการหลั่งสารสื่อประสาทไปกระตุ้น adrenergic receptor ดังนั้นการออกกำลังกายย่อมมีผลเพิ่มระดับ factor VIII มีงานวิจัยที่ได้ศึกษาทางด้านนี้และได้ผลแตกต่างกัน ดังนี้ Wheeler et al. (1986) ทำการศึกษาผลของ acute exercise ต่อระบบการละลายลิ่มเลือด (fibrinolytic system) และ factor VIII ในอาสาสมัครเพศชาย โดยให้ออกกำลังกายแบบ maximal exercise ด้วยการวิ่งบนลู่วิ่ง แล้วเจาะเลือดก่อนออกกำลังกาย หลังออกกำลังกายทันที และหลังออกกำลังกาย 8 นาทีพบว่า ระดับ factor VIII coagulant, factor VIII related antigen และ factor VIII ristocetin cofactor เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและเพิ่มขึ้นสูงสุดที่เวลา 8 นาที

การออกกำลังกายนั้นมีหลายระดับแต่ละระดับมีผลเปลี่ยนแปลงระดับของ factor VIII แตกต่างกันไป ดังเช่นการศึกษาของ Andrew et al.(1986) พบว่าการเพิ่มขึ้นของ factor VIII มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาและความแรงของการออกกำลังกาย การออกกำลังกายอย่างหนัก(maximal exercise)เท่านั้นจึงจะมีผลเพิ่มระดับ factor VIII ซึ่งการเพิ่มของ factor VIII ภายหลังจากการออกกำลังกายนั้นเป็นการเพิ่มแบบชั่วคราวหลังจากนั้น factor VIII จะลดลงเป็นปกติ และการเพิ่มของ factor VIII ยังสัมพันธ์กับค่า APTT (activated partial thromboplastin time) ที่ลดลงด้วย ซึ่ง APTT คือค่าเวลาการแข็งตัวของเลือดที่ใช้ตรวจวัดการทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดใน intrinsic pathway factor VIII เป็นปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่อยู่ใน intrinsic pathway ดังนั้นถ้าหากในเลือดมีระดับ factor VIII เพิ่ม เมื่อวัดค่า APTT ก็จะได้ค่าที่น้อยลง นอกจากการออกกำลังกายจะมีผลเพิ่มระดับ factor VIII แล้วยังมีผลต่อระบบละลายลิ่มเลือดด้วย (fibrinolytic system) แต่ทิศทางของการเปลี่ยนแปลงจะเป็นเช่นไรนั้นยังเป็นที่โต้แย้งกันอยู่ในบางรายงานการวิจัยพบว่าการออกกำลังกายระดับปานกลางมีผลเพิ่มการละลายลิ่มเลือดโดยไม่มีผลกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือด การวัดการทำงานของระบบละลายลิ่มเลือดดูได้จากการเปลี่ยนแปลงของ tissue-type plasminogen activator (tPA) และ plasminogen activator inhibitor (PAI) โดยถ้า tPA เพิ่ม PAI ลดแสดงว่ามีการเพิ่มการทำงานของระบบละลายลิ่มเลือด (el Sayed et al. 1996)

การออกกำลังกายมีผลเพิ่มระดับ factor VIII ซึ่ง factor VIII นั้นมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thrombosis) จึงเป็นไปได้ว่าการออกกำลังกายด้วยความแรงที่มีผลเพิ่มระดับ factor VIII อาจส่งผลเสียตามมาทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้ ดังนั้นการออกกำลังกายที่มีประโยชน์ต่อร่างกาย ควรออกกำลังกายในระดับปานกลาง (submaximal exercise) ซึ่งจะช่วยลดอัตราการตายด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด เพราะการออกกำลังกายในระดับนี้ช่วยลดความดันเลือด ปัจจัยที่จะทำให้เกิดลิ่มเลือด (prothrombotic factor) และ lipid peroxidation นอกจากนี้ยังช่วยเพิ่ม high-density lipoprotein (HDL) เพิ่มการทำงานของระบบละลายลิ่มเลือด และช่วยให้หลอดเลือดขยาย แต่ถ้าออกกำลังกายอย่างหนักจะให้ผลตรงกันข้ามคือจะเพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันซึ่งจะทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตามมา

จากการศึกษาในคนไข้โรคหัวใจและหลอดเลือดที่ออกกำลังกายในระดับต่าง ๆ กันจำนวน 1 ล้านคนพบว่าภายหลังจากการออกกำลังกายมีค่า morbidity (อัตราการป่วย) และ mortality rate (อัตราการตาย) เป็น 1.4 และ 0.2 ตามลำดับ ส่วนคนไข้ที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) มีค่า relative risk ของการเกิด cardiac arrest ในขณะออกกำลังกายอย่างหนัก

เพิ่มขึ้นถึง 100 เท่าเมื่อเทียบกับคนไข้ที่เป็นโรคเดียวกันแต่ไม่ออกกำลังกาย และค่า relative risk ของการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute myocardial ischemic) ในคนไข้ที่ออกกำลังกายอย่างหนักเพิ่มขึ้น 2-6 เท่าเทียบกับการออกกำลังกายปานกลาง จะเห็นว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคและอันตรายขึ้นอยู่กับความแรงของการออกกำลังกาย ดังนั้นเราสามารถควบคุมไม่ให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดขณะออกกำลังกายได้โดยการควบคุมความแรงของการออกกำลังกาย ซึ่งระดับความแรงของการออกกำลังกายนั้นดูได้จากค่า %VO_{2max} และ %HR_{max} ดังตารางที่ 2.2

ตารางที่ 2.2 แสดงการจัดแบ่งระดับความแรงของการออกกำลังกาย (Wang. 2006)

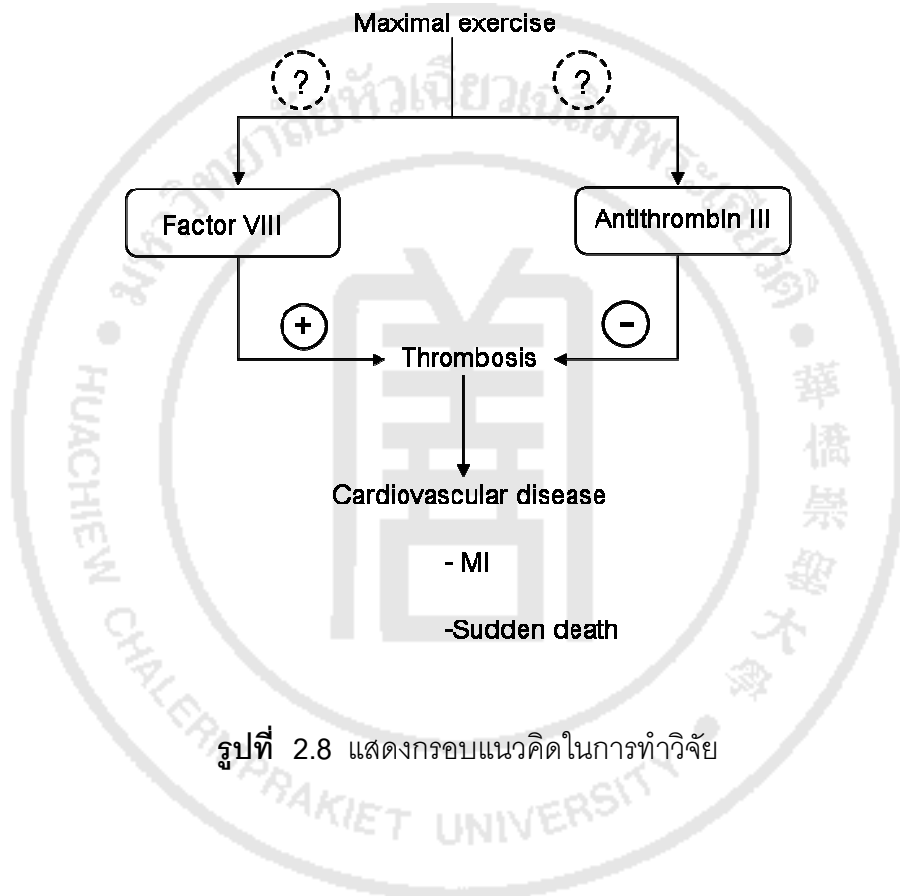
Intensity	%VO _{2max}	%HR _{max}	Category RPE scale	MET
Very light	<30	<35	<10	<3
Light	30-49	35-59	10-11	3-4
Moderate	50-74	60-79	12-13	5-6
Strenuous	75-84	80-89	14-16	7-8
Very strenuous	>85	>90	>16	>8

VO_{2max} = maximal oxygen consumption; HR_{max} = maximal heart rate; PRE = rating of perceived exertion; MET = metabolic equivalent. (1 MET = VO₂ 3.5 ml/min/kg ซึ่งเทียบเท่ากับใช้พลังงานไป 1.2 kal/min ในคนที่มีน้ำหนักตัว 70 kg)

จะเห็นได้ว่าความผิดปกติของกระบวนการแข็งตัวของเลือดและระบบละลายลิ่มเลือดเป็นสาเหตุสำคัญนำไปสู่โรคหัวใจและหลอดเลือด การออกกำลังกายอย่างหนักนั้นมีผลเพิ่มปัจจัยการแข็งตัวของเลือดทำให้เกิดลิ่มเลือด (clot formation) ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิด thrombosis นำไปสู่การเพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ cardiac arrest แต่การออกกำลังกายในระดับปานกลางนั้นจะมีความปลอดภัยกว่าเพราะไม่มีผลเพิ่มปัจจัยการแข็งตัวของเลือดมีเพียงเพิ่มการทำงานของเกล็ดเลือด นอกจากนี้หากออกกำลังกายขนาดปานกลาง (60% VO_{2max}, 30 นาที/วัน, 5 วัน/สัปดาห์) จะช่วยลดการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้ (Wang. 2006)

กรอบแนวคิดในการวิจัย

การออกกำลังกายอย่างหนักนั้นมีผลอย่างไรต่อ factor VIII และ antithrombin III activity ซึ่งถ้ามีผลเพิ่ม factor VIII activity แต่ลด antithrombin III activity ก็ส่งเสริมทำให้เกิดภาวะ thrombosis ซึ่งจะนำไปสู่การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตามมา ดังรูปที่ 8



รูปที่ 2.8 แสดงกรอบแนวคิดในการทำวิจัย