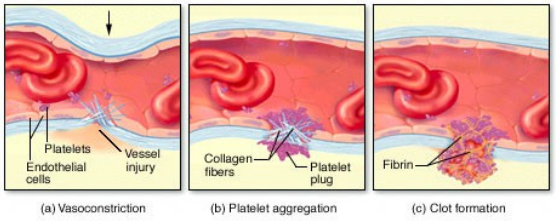
พอลิเมอร์สังเคราะห์สำหรับช่วยการแข็งตัวของเลือด

ดร.จินตมัย สุวรรณประทีป

ศูนย์เทคโนโลยีโลหะและวัสดุแห่งชาติ (เอ็มเทค)

กลไกการแข็งตัวของเลือดหรือการที่เลือดกลายเป็นลิ่มเลือดนั้นจะเกิดขึ้นเมื่อมีการบาดเจ็บต่อหลอดเลือดหรือเกิดการเว้าแหว่งของผนังหลอดเลือด โดยจะประกอบขึ้นจาก 2 ส่วนคือส่วนของเซลล์ (เกล็ดเลือด) และส่วนของโปรตีน (แฟคเตอร์การแข็งตัวของเลือด) โดยเริ่มต้นจากเกล็ดเลือดจะมารวมตัวกันที่จุดที่เกิดการบาดเจ็บเพื่อเกิดขึ้นเป็นก้อนเกล็ดเลือด จากนั้นโปรตีนแฟคเตอร์ต่าง ๆ ในเลือดจะมีการกระตุ้นปฏิกิริยาอย่างเป็นลำดับ ทำให้โปรตีนไฟบริโนเจนเกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นเส้นใยไฟบรินขึ้น เพื่อทำการเสริมแรงของก้อนเกล็ดเลือดที่จับตัวกันอยู่ให้สามารถทนทานต่อแรงดันของเลือดได้มากขึ้นและสามารถหยุดการเสียเลือดได้ดี ทั้งนี้การเสียเลือดนั้นถือได้ว่าเป็นสาเหตุใหญ่ที่นำไปสู่การเสียชีวิตของผู้บาดเจ็บจากสาเหตุต่าง ๆ หากไม่สามารถห้ามเลือดได้ทัน ความสามารถในการแข็งตัวของเลือดจึงมีความสำคัญ อย่างไรก็ตาม กลไกการแข็งตัวของเลือดและความแข็งแรงของลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นนั้นอาจจะถูกรบกวนเมื่อเกิดการสูญเสียเลือดจำนวนมาก ทำให้มีการสูญเสียโปรตีนแฟคเตอร์ที่จำเป็นต่อการสร้างลิ่มเลือดที่แข็งแรงทนทานต่อแรงดันเลือด ทำให้ไม่สามารถเกิดการห้ามเลือดได้อย่างมีประสิทธิภาพ บ่อยครั้งจึงมีความจำเป็นสำหรับการให้ทดแทนโปรตีนแฟคเตอร์ที่สูญเสียไป เช่น การให้ส่วนประกอบของเลือดในกลุ่มพลาสมาเข้มข้นหรือไฟบริโนเจนเข้มข้นสำหรับการคืนความสามารถในการแข็งตัวของเลือดให้กลับมา อย่างไรก็ตาม ส่วนประกอบของเลือดดังกล่าวค่อนข้างมีค่าใช้จ่ายที่สูง ต้องมีการจัดเก็บเฉพาะที่อุณหภูมิต่ำ มีอายุใช้งานต่ำ และมีความเสี่ยงต่อการส่งผ่านโรคหรือไวรัสได้

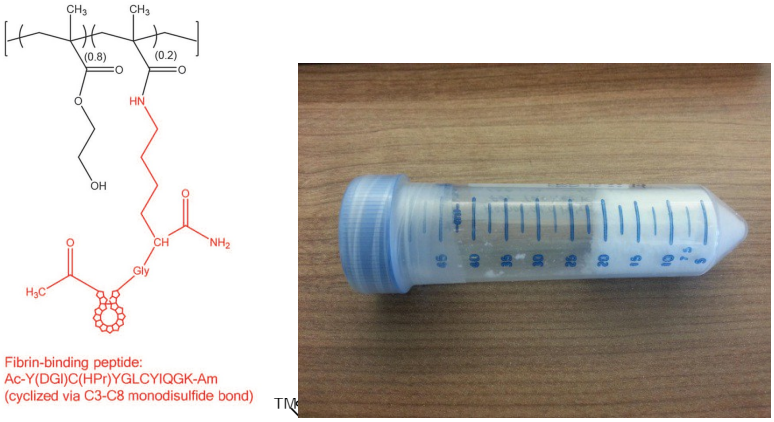


กลไกในการแข็งตัวของเลือด[1]

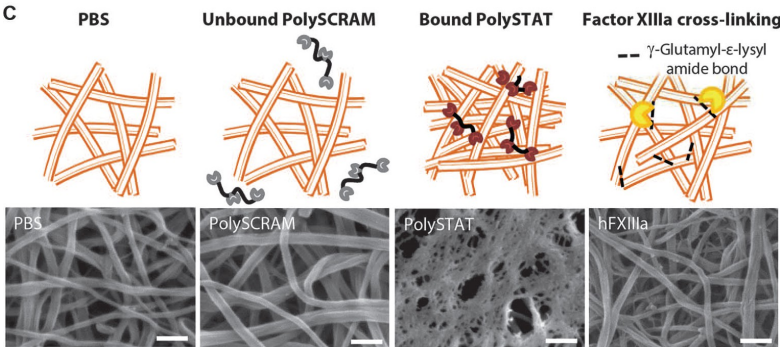
ก่อนหน้านี้ได้มีการพัฒนาสารสำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดเพื่อช่วยเพิ่มความสามารถในการรวมตัวและจับตัวของเกล็ดเลือด เช่น อนุภาคพอลิเมอร์ขนาดนาโนที่จะเกิดปฏิสัมพันธ์กับอินทิกรินของเกล็ดเลือดเพื่อกระตุ้นให้เกิดการจับตัวของเกล็ดเลือด หรือไลโปโซมที่สามารถจำลองการเกาะตัวและการรวมตัวของเกล็ดเลือดได้ อย่างไรก็ตาม การใช้สารดังกล่าวอาจถูกกำจัดออกจากร่างกายได้อย่างรวดเร็วทำให้มีประสิทธิภาพสั้นและอาจมีโอกาสส่งผลต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในบริเวณหลอดเลือดอื่นได้ ซึ่งจะส่งผลต่อความปลอดภัยของผู้ป่วยได้ ดังนั้น แทนที่จะกระตุ้นการรวมตัวของเกล็ดเลือดซึ่งเป็นขั้นตอนแรกของการแข็งตัวของเลือด ทีมนักวิจัยจากมหาวิทยาลัยวอชิงตันจึงพัฒนา

พอลิเมอร์ชนิดใหม่ที่สามารถช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการแข็งตัวของหลอดเลือดด้วยการทำหน้าที่ในการเชื่อมขวางเส้นใยของไฟบรินที่สร้างขึ้นในก้อนลิ่มเลือดทำให้ลิ่มเลือดมีความแข็งแรงและทนทานต่อแรงดันของเลือดได้มากขึ้น โดยปกติในธรรมชาติ การเชื่อมขวางของเส้นใยไฟบรินในลิ่มเลือดนั้นเกิดขึ้นโดยโปรตีนแฟคเตอร์ XIIIa ดังนั้น พอลิเมอร์สังเคราะห์ที่สามารถเลียนแบบหน้าที่ของโปรตีนแฟคเตอร์ดังกล่าวจึงมีความน่าสนใจ

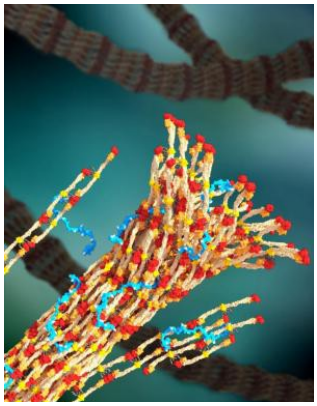
ทีมนักวิจัยได้พัฒนาพอลิเมอร์สังเคราะห์ในกลุ่มของโคพอลิเมอร์ของไฮดรอกซีเอทิลเมทาคริเลตและเอ็น-ไฮดรอกซีซัคซินิไมด์ที่ทำหน้าที่เป็นโครงสร้างหลักและใส่กลุ่มของเปปไทด์ที่สามารถเชื่อมต่อกับไฟบรินได้เข้าไป ทำให้พอลิเมอร์ดังกล่าวสามารถเชื่อมติดกับไฟบรินและเกิดการเชื่อมขวางได้ โดยมีชื่อว่า PolySTAT พอลิเมอร์นี้มีความเสถียรที่อุณหภูมิห้องและสามารถเก็บรักษาได้อย่างสะดวก ไม่ต้องการวิธีเก็บรักษาเฉพาะที่อุณหภูมิต่ำเหมือนองค์ประกอบของเลือด จากการทดลองผสมสารละลายน้ำเกลือ (PBS), สารละลายพอลิเมอร์ที่ไม่มีกลุ่มเปปไทด์ที่เชื่อมต่อกับไฟบริน (PolySCRAM), สารละลายพอลิเมอร์ที่มีกลุ่มเปปไทด์ที่เชื่อมต่อกับไฟบริน (PolySTAT) และโปรตีนแฟคเตอร์ XIIIa ในธรรมชาติลงในไฟบรินและทำให้แข็งตัว พบว่า PolySTAT สามารถเชื่อมติดกับไฟบรินได้ดีเกิดเป็นโครงร่างที่มีความหนาแน่นเพิ่มขึ้นแต่มีลักษณะโครงสร้างที่ต่างจากการใช้โปรตีนแฟคเตอร์ XIIIa ในขณะที่การใช้น้ำเกลือและ PolySCRAM นั้นไม่พบการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้าง ซึ่งโครงร่างที่เกิดขึ้นดังกล่าวนั้นสามารถทนทานต่อการไหลผ่านของน้ำได้ดีและมีขนาดของรูพรุนที่เล็กกว่า จากการทดสอบสมบัติทางกลพบว่าไฟบรินที่มีการผสม PolySTAT นั้นมีค่าความแกร่งที่เพิ่มมากขึ้นแสดงให้เห็นถึงความสามารถในการเสริมแรงของพอลิเมอร์ดังกล่าว นอกจากนี้ยังพบว่าพอลิเมอร์นี้ยังคงประสิทธิภาพในการเชื่อมขวางของไฟบรินได้แม้แต่ที่ระดับของไฟบรินที่ต่ำ ในขณะที่ประสิทธิภาพของโปรตีนแฟคเตอร์ XIIIa จะมีค่าลดลงหากความเข้มข้นของไฟบรินมีค่าลดลง



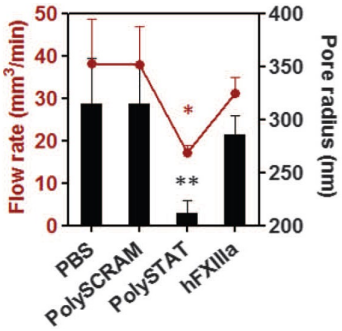
ภาพแสดงโครงสร้างทางเคมีของพอลิเมอร์ PolySTAT และผงพอลิเมอร์สังเคราะห์ที่สามารถเก็บรักษาได้ที่อุณหภูมิห้องโดยไม่ต้องการวิธีเฉพาะในการเก็บรักษา[2,3]



ภาพแสดงโครงสร้างของไฟบรินภายหลังจากผสมด้วยสารละลายตัวอย่างต่าง ๆ ซึ่งจะเห็นถึงความแตกต่างของโครงสร้างที่ได้: สารละลายน้ำเกลือ (PBS), สารละลายพอลิเมอร์ที่ไม่มีกลุ่มเปปไทด์ที่เชื่อมต่อกับไฟบริน (PolySCRAM), สารละลายพอลิเมอร์ที่มีกลุ่มเปปไทด์ที่เชื่อมต่อกับไฟบริน (PolySTAT) และโปรตีนแฟคเตอร์ hFXIIIa ในธรรมชาติ[2]

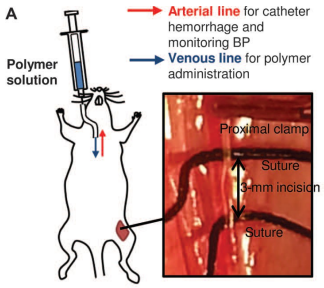


ภาพแสดงโมเดลโครงสร้างเส้นใยไฟบรินที่สร้างขึ้นในลิ่มเลือดที่แข็งตัว โดยมีการเชื่อมขวางเส้นใยเข้าด้วยกันเพื่อเพิ่มความแข็งแรงโดยพอลิเมอร์ PolySTAT ที่แสดงเป็นสีฟ้า[4]

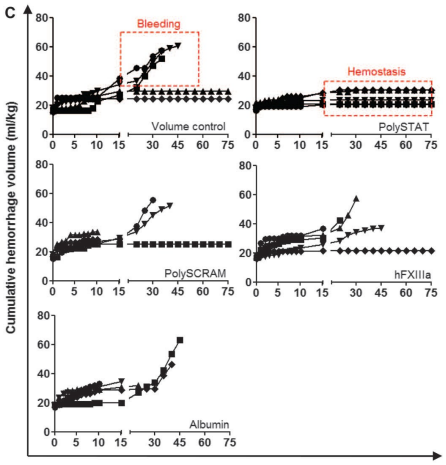


กราฟแสดงอัตราการไหลผ่านของน้ำและขนาดของรูพรุนของโครงสร้างไฟบรินที่สร้างขึ้นจากการผสมสารละลายตัวอย่างต่าง ๆ ซึ่งพบว่าการผสมพอลิเมอร์ PolySTAT จะช่วยให้โครงสร้างไฟบรินที่ขนาดรูพรุนที่เล็กที่สุดและมีการไหลผ่านของน้ำได้น้อยที่สุดตามด้วยการผสมโปรตีนแฟคเตอร์ hFXIIIa[2]

เมื่อนำพอลิเมอร์ PolySTAT ไปทดสอบในหนูทดลองเพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพในการช่วยให้เกิดการแข็งตัวของเลือดด้วยการทำให้เกิดการเสียเลือดจากหลอดเลือดแดงบริเวณกระดูกต้นขา จากนั้นฉีดสารละลายตัวอย่างต่าง ๆ ที่จะทดสอบและปล่อยให้เลือดไหลออกโดยอิสระเป็นเวลา 15 นาที จากนั้นให้แรงดันที่ 60-65 มิลลิเมตรปรอทเป็นเวลา 60 นาที เพื่อดูว่าจะยังคงมีการเสียเลือดหรือไม่ จากการทดลองพบว่าหนูทดลองที่ถูกฉีดให้ด้วยพอลิเมอร์ PolySTAT มีอัตราการเสียเลือดที่น้อยกว่ามาก หนูทดลองนั้นรอดชีวิตจากการเสียเลือดทุกตัวเนื่องจากลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นสามารถทนทานต่อแรงดันได้ดี ในขณะที่ร้อยละ 0-40 ของหนูทดลองที่ฉีดด้วยสารละลายอื่น หรือแม้แต่โปรตีนแฟคเตอร์ hFXIIIa นั้นเสียชีวิตเนื่องจากการเสียเลือดที่เป็นผลมาจากการที่ลิ่มเลือดไม่สามารถทนทานต่อแรงดันได้ ซึ่งเป็นการแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพในการเสริมแรงของพอลิเมอร์ดังกล่าว



การทดสอบประสิทธิภาพของพอลิเมอร์ PolySTAT ในหนูทดลอง โดยทำให้เกิดการเสียเลือดจากหลอดเลือดแดงบริเวณกระดูกต้นขา จากนั้นฉีดสารละลายตัวอย่างต่าง ๆ ที่จะทดสอบและปล่อยให้เลือดไหลออกโดยอิสระเป็นเวลา 15 นาที จากนั้นให้แรงดันที่ 60-65 มิลลิเมตรปรอท เป็นเวลา 60 นาที[2]



รูปแบบของการเสียเลือดของหนูทดลองภายใต้แรงดัน 60-65 มิลลิเมตรปรอท ภายหลังการฉีดด้วยน้ำเกลือ, พอลิเมอร์ PolySTAT, พอลิเมอร์ PolySCRAM, โปรตีนแฟคเตอร์ hFXIIIa หรือโปรตีนอัลบูมิน จะเห็นได้ว่าหนูทดลองที่ฉีดด้วยพอลิเมอร์ PolySTAT สามารถรักษาสภาวะการห้ามเลือดไว้ได้ทุกตัวอย่าง ในขณะที่หนูทดลองที่ถูกฉีดด้วยสารอื่นจะไม่สามารถรักษาสภาพการห้ามเลือดไว้ได้ทั้งหมด[2]

ข้อกังวลทั่วไปในการให้สารละลายที่ช่วยในการแข็งตัวของเลือดเข้าไปในร่างกายคือ การส่งผลต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดบริเวณอื่น แต่ด้วยข้อดีของการใช้พอลิเมอร์สังเคราะห์ PolySTAT ที่พอลิเมอร์ดังกล่าวนั้นจะจับตัวเชื่อมต่อเข้ากับไฟบรินเท่านั้น แต่จะไม่จับตัวเข้ากับโปรตีนไฟบริโนเจนที่อยู่ในกระแสเลือด ทำให้โอกาสที่จะเกิดการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในบริเวณที่ไม่ต้องการนั้นมีโอกาสเกิดขึ้นน้อยมาก นอกจากการใช้แบบเดี่ยวแล้ว พอลิเมอร์สังเคราะห์นี้ยังคาดว่าสามารถใช้ร่วมกับสารสังเคราะห์อื่น ๆ ที่ช่วยในการจับตัวของเกล็ดเลือดได้เช่นกัน ซึ่งจะเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพในการแข็งตัวของเลือดให้เพิ่มมากขึ้นได้อีก ปัจจุบันอาจจะยังเร็วเกินไปที่จะบอกได้ว่าจะสามารถนำพอลิเมอร์สังเคราะห์ดังกล่าวมาใช้งานในการช่วยชีวิตผู้บาดเจ็บจากการเสียเลือดได้จริง การทดสอบความปลอดภัยและประสิทธิภาพเพิ่มเติมทั้งในหลอดทดลอง ในสัตว์ทดลอง และในมนุษย์ยังคงเป็นสิ่งจำเป็นในการดำเนินการต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. http://tube.medchrome.com/2010/10/hemostasis-and-coagulation-cascade.html
2. Leslie W. Chan, Xu Wang, Hua Wei, Lilo D. Pozzo, Nathan J. White, Suzie H. Pun (2014) Sci. Transl. Med., 7(277), p.1.
3. https://www.hdiac.org/node/1444
4. http://www.washington.edu/news/2015/03/10/an-injectable-uw-polymer-could-keep-soldiers-trauma-patients-from-bleeding-to-death/