

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

โรคไหลตาย คือ โรคที่มีทำให้เกิดการเสียชีวิตอย่างเฉียบพลันในผู้ที่มีสุขภาพแข็งแรง ไม่มีโรคประจำตัวในช่วงอายุ 20-49 ปี ซึ่งเกือบทั้งหมดเป็นเพศชาย ส่วนใหญ่เกิดขึ้นระหว่างนอนหลับหรือขณะพักผ่อนโดยที่ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาไม่พบความผิดปกติที่สามารถอธิบายสาเหตุการตายได้¹⁻³ ลักษณะการตายแบบนี้มักพบในชาวเอเชียและมีชื่อเรียกแตกต่างกันในแต่ละประเทศ เช่น ในประเทศญี่ปุ่น เรียกว่า Pokkuri ในประเทศฟิลิปปินส์ เรียกว่า Bungungut นอกจากนี้ยังพบในประเทศลาว กัมพูชา และเวียดนามอีกด้วย^{4,33}

2.1 ลักษณะอาการทางคลินิกของโรคไหลตาย⁴

สามารถแบ่งลักษณะทางคลินิกของโรคไหลตายออกเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

2.1.1 ลักษณะอาการก่อนตาย อาจแบ่งได้เป็น

- 1) ไม่มีอาการที่แสดงถึงความผิดปกติ ในขณะที่ทำงานและในชีวิตประจำวันไม่มีความผิดปกติแต่อย่างใด
- 2) มีอาการเจ็บป่วยเล็กน้อยในช่วง 2 สัปดาห์ก่อนไหลตาย อาจมีอาการไข้ หายใจไม่อิ่ม ปวดท้อง ปวดขา ปวดเอว หงุดหงิด อาการปวดศีรษะ เหนื่อยเพลีย หรือนอนไม่หลับ อาการปวดท้อง ท้องอืดอาหารไม่ย่อย หรืออาจมีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหรือกล้ามเนื้ออ่อนแรงได้

2.1.2 อาการแสดงขณะเริ่มไหลตาย

อาจแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

- 1) กลุ่มที่ตายโดยไม่มีผู้เห็นเหตุการณ์ ไม่สามารถทราบได้ว่ามีอาการหรือไม่ซึ่งกลุ่มนี้อาจเป็นกลุ่มที่มีอาการไม่ชัดเจนพอหรือขณะมีอาการไม่มีความรุนแรงเพียงพอที่จะสังเกตเห็นได้
- 2) กลุ่มที่มีผู้เห็นเหตุการณ์ ผู้ไหลตายจะมีอาการดังในคอเหมือนมีอาการหายใจลำบาก หายใจขัดหรือมีอาการเหมือนสำลัก หายใจไม่ทันโดยไม่มีเสียงหวีดหวิวแต่จะเป็นลักษณะเหมือนมีเสมหะติดคอ บางรายมีเสียงกรีดร้องเหมือนมีการฝันร้ายหรือละเมอ นอกจากนี้ยังมีอาการเกร็งตัว ท้องแข็ง กำมือแน่น มีน้ำลายฟูมปาก บางรายมีปัสสาวะราดร่วมด้วย ทุกรายมีประวัติปลุกลำบาก

ผู้ที่มีอาการแล้วถูกปลุกตื่นได้ จะให้ประวัติเกี่ยวกับการมีปัญหาของการหายใจ เช่น เหมือนทางเดินหายใจอุดตัน มีความรู้สึกเหมือนถูกกดทับที่หน้าอก ทำให้หายใจลำบากหรือมีอาการมีนชาอ่อนแรง ในรายที่ปลุกไม่ตื่นส่วนใหญ่จะเสียชีวิตภายใน 30 นาทีหรือ 1 ชั่วโมง ตั้งแต่เริ่มมีอาการ

ผู้ที่รอดจากอาการโหลตายบางรายจะเกิดโหลตายซ้ำได้ภายอีกครั้งภายในคืนเดียวกัน หรือระยะเป็นเดือน เป็นปีภายหลังจากอาการครั้งแรก

ในรายที่เคยมีการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจมาก่อนอาจพบมี complete right bundle branch block และ left axis deviation และ QRS axis หรือ ventricular flutter, ventricular fibrillation หรือมีลักษณะผิดปกติของรูปร่างคลื่น QRS ที่เข้าได้กับลักษณะที่มีความผิดปกติของการเหนี่ยวนำไฟฟ้าในหัวใจ

2.1.3 อาการและสิ่งตรวจพบหลังจากการฟื้นคืนชีพ

ผู้รอดชีวิตจากโหลตายมักตรวจพบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ RBBB และ ST-segment elevation ใน lead V1-V3 (แบบเดียวกับที่พบในกลุ่มอาการbrugadaซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิด VF หรือ VT¹)

2.2 ปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคโหลตาย

เนื่องจากสาเหตุและบางสภาพของโรคโหลตายยังไม่ชัดเจน รวมทั้งการศึกษาเกี่ยวกับโรคโหลตายยังมีอยู่น้อยยังมีอยู่จึงยังไม่สามารถสรุปสาเหตุการเกิดโหลตายได้อย่างแน่ชัด แต่จากรายงานการศึกษาที่มีอยู่อาจจะแบ่งสาเหตุการเกิดโรคโหลตายได้ดังนี้

2.2.1 ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม

1) ภาวะโปตัสเซียมต่ำ

จากการที่พบโหลตายมักเกิดกับประชากรในภาคตะวันออกเฉียงเหนือมากกว่าประชากรในภาคอื่นๆ อาจอธิบายปรากฏการณ์นี้ ดังนี้

- ประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีความชุกของโรคหลายโรค เช่น distal renal tubular acidosis, hypokalemic periodic paralysis และโรคนิ่วในไต ซึ่งเป็นโรคที่อาจจะเกี่ยวข้องกับกาเกิดภาวะโปตัสเซียม³⁴

- เนื่องจากประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือมักจะรับประทานอาหารที่มีค่าโปตัสเซียมต่ำมาก ได้แก่ ข้าวเหนียวหนึ่ง ขนมะจีน มะละกอดิบในรูปของส้มตำ และบริโภคอาหารที่มีโปตัสเซียมสูงไม่เพียงพอ ได้แก่ อาหารที่เป็นผลิตภัณฑ์ของถั่วต่างๆและผลไม้เป็นต้น³⁵⁻³⁶

- ประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีการสูญเสียแคลเซียมทางเหงื่อในฤดูหนาวเป็น 1/3 และในฤดูร้อนเป็น 1/2 ของโปตัสเซียมที่ขับออกมาทางปัสสาวะแสดงว่ามีภาวะพร่องโปตัสเซียมด้วย³⁷

จากข้อมูลดังกล่าวบ่งชี้ว่าประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือน่าจะมีภาวะโปตัสเซียมในเลือดต่ำ และภาวะนี้เองที่อาจจะส่งเสริมให้เกิดภาวะที่หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด VF

ได้ แต่ถึงแม้ภาวะโปตัสเซียมในเลือดต่ำจะเป็นสาเหตุให้หัวใจเต้นผิดจังหวะได้บ่อยแต่มักจะมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงก่อนการเกิดการตายกระทันหัน ซึ่งไม่ใช่ลักษณะของโรคไหลตาย

2) ภาวะความเครียด

ความเครียดก็เป็นอีกสาเหตุหนึ่งของโรคไหลตายได้ โดยมีรายงานว่าเมื่อเปรียบเทียบปัญหาทางจิตใจ อารมณ์ของคนงานไทยที่เกิดไหลตายโดยการชักประวัติเกี่ยวกับปัญหาต่างๆจากผู้ใกล้ชิด เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งเป็นแรงงานไทยในประเทศสิงคโปร์พบว่าในกลุ่มที่เกิดไหลตายมีปัญหาทางอารมณ์มากกว่ากลุ่มควบคุม และยังมีรายงานว่าเมื่อเปรียบเทียบระหว่างแรงงานไทยในประเทศสิงคโปร์กับแรงงานในประเทศไทยพบว่าสองแรงงานไทยในประเทศสิงคโปร์มีปัญหาสุขภาพจิตสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในหลายปัญหา เช่น ความรู้สึกว่าตนเองมีปัญหาเกี่ยวกับสุขภาพ ความรู้สึกท้อแท้ ความรู้สึกไม่สบายใจ ความซึมเศร้า ความวิตกกังวล และปัญหาการนอนหลับเป็นต้น^{5,38}

2.2.2 ปัจจัยทางพันธุกรรม

มีรายงานการวิจัยที่พบว่าโรคไหลตายสามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรม ดังนี้

ปิยทัศน์ ทศนาวิวัฒน์ และคณะ ได้สัมภาษณ์เครือญาติและเพื่อนบ้านผู้ใกล้ชิดเพื่อสอบสวนยืนยันความชุกของการตายที่มีลักษณะอาการเข้าได้กับหลักเกณฑ์และคำนิยามของไหลตายในครอบครัวที่มีไหลตายเกิดขึ้น การสอบสวนทำในสายเครือญาติทุกระดับชั้นและทุกครอบครัวที่เกี่ยวข้อง มีการยืนยันประวัติที่ได้โดยการสอบถามรายละเอียดจากผู้รู้เห็นเหตุการณ์เดียวกันหลายคน พบว่าสมาชิกใน 49 ครอบครัว จำนวน 418 คน มีการตายที่มีลักษณะเข้าได้กับโรคไหลตายถึง 25 คน มีการตายในครอบครัวพ่อแม่เดียวกันถึง 6 ครอบครัว มี 3 ครอบครัวที่มีการตายของพี่ชายน้องสาวรวม 3 คนในครอบครัวเดียวกัน และมีการตายของพี่ชายน้องสาวรวม 2 คนในครอบครัวเดียวกันอีก 3 ครอบครัว⁸

นอกจากนี้ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์ และคณะ ได้ศึกษาลักษณะแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในครอบครัวผู้เสียชีวิตจากไหลตายโดยการส่งแบบสอบถามญาติผู้เสียชีวิตจากไหลตายที่สิงคโปร์ 45 รายพบว่า 33 % มีประวัติญาติในครอบครัวเสียชีวิตเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ 9 ครอบครัวเป็นญาติฝ่ายบิดา 2 ครอบครัวเป็นญาติฝ่ายมารดา และ 2 ครอบครัวเป็นญาติทั้งฝ่ายบิดาและมารดา และศึกษาจากพงศาวลีที่มีญาติเสียชีวิตแบบเดียวกันมากกว่า 1 รายทั้งที่มีรายงานในวารสารการแพทย์และสอบถามจากญาติผู้เสียชีวิตจากไหลตายจำนวน 32 ครอบครัว พบว่ามี 17 ครอบครัวที่มีญาติฝ่ายบิดาเสียชีวิตอย่างเฉียบพลันระหว่างนอนหลับและมี 15 ครอบครัวที่มีญาติฝ่ายมารดาเสียชีวิตอย่างเฉียบพลันระหว่างนอนหลับ³⁹ และยังพบว่าในครอบครัวไหลตาย 3 ครอบครัวจาก 9 ครอบครัวที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ RBBB และ ST-segment elevation ใน lead V1-V3 เหมือนกับกลุ่มอาการบรูคาตามีการถ่ายทอดพันธุกรรมแบบ vertical

transmission ดังนั้นแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมจึงเป็นแบบ autosomal dominant⁷ ดังนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่าโรคโหลตายมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม

จากรายงานการวิจัยที่แสดงว่าโหลตายมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม Sangwatanaroj S และคณะ³² จึงได้ศึกษา Linkage analysis ของ SCN5A ในครอบครัวผู้ป่วยโหลตาย พบว่ายีนดังกล่าวไม่น่าจะเป็นสาเหตุของการเกิดโรคโหลตาย

และ ปฐมวดี ญาณทัศนีย์จิต³¹ ยังได้ทำการศึกษา Linkage analysis ของ KCND2 และ KCND3 ในผู้ป่วยรอดชีวิตจากโหลตายพบว่า KCND2 ไม่น่าจะเป็นสาเหตุของการเกิดโรคโหลตาย ส่วน KCND3 มี 2 ครอบครัวที่ไม่สามารถ exclude linkage ได้จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่าเป็นสาเหตุการเกิดโรคโหลตายหรือไม่

2.3 กลุ่มอาการbrugadada

กลุ่มอาการbrugadada คือ กลุ่มอาการที่การเสียชีวิตอย่างเฉียบพลันจากการเต้นของหัวใจผิดปกติอย่างรุนแรงที่เรียกว่า ventricular fibrillation (VF) ที่เกิดกับผู้ป่วยที่มีอายุระหว่าง 30- 40 ปี โดยที่ไม่มีความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจแต่อย่างใด จากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบว่าเป็นแบบ RBBB และมี ST-segment elevation ใน lead V1-V3 และส่วนใหญ่เกิดในเพศชาย^{13,40} ลักษณะอาการทางคลินิกของกลุ่มอาการbrugadadaประกอบด้วยอาการเป็นลมหมดสติ เกิด VF หรืออาจไม่มีอาการใดๆเลย นอกจากนี้คือ ผู้ป่วยbrugadadaมีรูปแบบคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ผิดปกติแบบ RBBB และมี ST-segment elevation ใน lead V1-V3 ด้วย

2.4 ปัจจัยทางพันธุกรรมของกลุ่มอาการbrugadada

กลุ่มอาการbrugadadaมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม โดยมีรูปแบบการถ่ายทอดเป็นแบบ autosomal dominant^{41,42} รายงานการวิจัยหลายๆเรื่องยังพบว่ากลุ่มอาการbrugadadaมีลักษณะเป็น genetic heterogeneity¹⁷ และมีการรายงานพบว่าผู้ป่วยbrugadadaมีความผิดปกติของยีน SCN5A ที่ตำแหน่งต่างๆ ดังนี้

- 1) T1620M^{10,13,19,23}
- 2) R1512W^{12,21}
- 3) R1432G^{12,22}
- 4) 1795 insD^{11,20}

นอกจากการกลายพันธุ์ดังกล่าวข้างต้น ยังมีรายงานที่ตำแหน่งอื่นๆอีกดังนี้ Chen Q และคณะ¹⁰ ได้รายงานบริเวณที่เกิดกลายพันธุ์ที่ยีนของ SCN5A ดังนี้

- 1) insertion ของนิวคลีโอไทด์ AA ที่บริเวณ Splice donor ของ intron 7
- 2) deletion ของนิวคลีโอไทด์ A ที่ codon 1397

3) การแทนที่เบส C เป็น T ที่ตำแหน่ง 1232(R1232W)
 Kyndt Q และคณะ¹⁴ ตรวจสอบพบ missense mutation ที่ทำให้เกิด G1406R
 Wang DW และคณะ¹⁶ พบว่ามีการกลายพันธุ์ G298S และพบ D1595N ที่
 Vatta M และคณะ¹⁵ พบว่ามีการกลายพันธุ์ดังต่อไปนี้

- 1) G351V
- 2) 20-bp deletion ที่ splice acceptor ของ exon 5
- 3) K126E

Priori SG และคณะ⁴³ ได้ทำการตรวจรอกหาการกลายพันธุ์ของยีน SCNA ในคนไข้บุรุษ 52 คน โดยวิธี SSCP (Single Strand Conformation Polymorphism) พบว่าเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนนี้ 8 คน(คิดเป็นร้อยละ 15) โดยเป็นคนไข้ที่แสดงอาการ 3 คน และไม่แสดงอาการ 5 คน จากการวิจัยในครั้งนี้พบบริเวณที่เกิดการกลายพันธุ์ทั้งหมด 8 ตำแหน่ง คือ

- 1) exon 7 ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง amino acid ที่ตำแหน่ง 298(V294M)
- 2) exon 8 ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง amino acid ที่ตำแหน่ง 319(G319F)
- 3) exon 12 ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง amino acid ที่ตำแหน่ง 567 (L567Q)
- 4) exon 16 ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง amino acid ที่ตำแหน่ง 892(F892I)
- 5) exon 17 ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง amino acid 2 ตำแหน่ง คือ ที่ตำแหน่ง 965 (R965C)และที่ตำแหน่ง 1053(E1053K)
- 6) exon 18 ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง amino acid ที่ตำแหน่ง 1114 (D1114N)
- 7) exon 28 ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง amino acid ที่ตำแหน่ง 1795 (Y1795H)

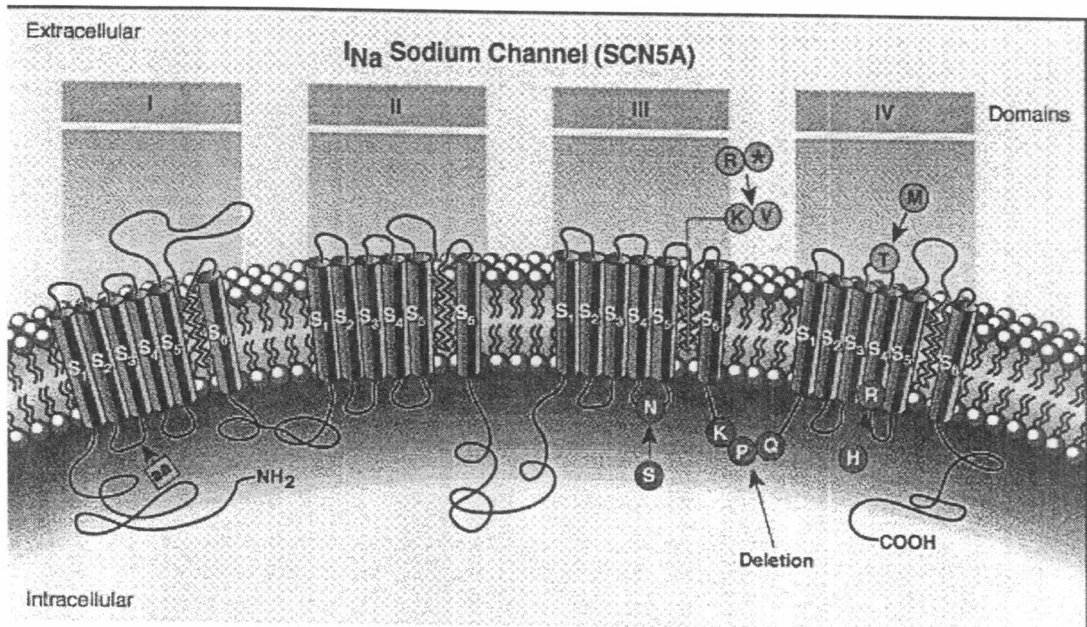
Aki J และคณะ²⁴ ได้รายงานถึงบริเวณที่เกิดการกลายพันธุ์ของ SCN5A ที่ exon 28 ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง amino acid ที่ตำแหน่ง 1710 (S1710L)

Levy-Nissenbaum E และคณะ¹⁷ ตรวจสอบการกลายพันธุ์ของ SCN5A ในผู้ป่วยบุรุษ 7 รายพบว่ามีอาการกลายพันธุ์ของยีน SCN5A จำนวน 2 ราย โดยพบว่ามีอาการแทนที่กรดอะมิโนไกลซีน(glycine)ด้วยซีรีน (serine) ที่ตำแหน่ง 35(G35S)และพบอาร์จินีน(arginine)เปลี่ยนเป็นกลูตามีน(glutamine)ที่ตำแหน่ง104(R104Q)และได้เสนอไว้ว่าอาจเป็น genetics heterogeneity

Vatta M และคณะ²⁶ ได้ทำการศึกษาการกลายพันธุ์ของยีนต่างๆในผู้ป่วย SUDS ในคนไทย และญี่ปุ่น จำนวน 10 ครอบครัวไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน *KVLQT1* *HERG* *minK* และ *MiRP1* แต่พบการกลายพันธุ์ของยีน SCN5A ใน 3 ครอบครัวที่ตำแหน่งต่างๆดังนี้

- 1) R367H
- 2) A735V

3) R1192Q



ภาพที่ 1 แสดง α -subunit ของช่องโซเดียมและการกลายพันธุ์ที่บริเวณต่างๆ

2.5 ความสัมพันธ์ระหว่างโรคไหลตายและกลุ่มอาการbrugada

ผู้ที่รอดชีวิตจากไหลตายส่วนใหญ่มักตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ RBBB และ ST-segment elevation ใน lead V₁-V₃ ซึ่งเป็นลักษณะเดียวกับคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่พบในผู้ป่วยbrugada นอกจากนี้ทั้งโรคไหลตายและกลุ่มอาการbrugadายังมีลักษณะทางคลินิกที่คล้ายคลึงกันมากได้แก่ เป็นโรคที่มักพบในเพศชายที่อยู่หน่วยจรรยา สุขภาพแข็งแรง ไม่มีโรคประจำตัวมาก่อน มักจะตายกระทันหันในขณะพักผ่อนหรือนอนหลับ และการตรวจทางพยาธิวิทยาไม่พบสาเหตุที่อธิบายสาเหตุการตายได้

2.6 คุณสมบัติทางไฟฟ้าของกล้ามเนื้อหัวใจ⁴⁴

ความเข้มข้นของไอออนชนิดต่างๆที่อยู่ภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (intracellular fluid) และของเหลวภายนอกเซลล์ (extracellular fluid) มีความแตกต่างกันคือภายในเซลล์มีโปตัสเซียม (ประมาณ 150 mmole/L) สูงกว่าภายนอกเซลล์มาก (ซึ่งมีประมาณ 4 mmole/L) และมีโซเดียม ไอออนอยู่ภายนอกเซลล์ (ประมาณ 140 mmole/L) สูงกว่าภายในเซลล์ (ซึ่งมีประมาณ 30 mmole/L) ในภาวะปกติผนังเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจมีความสามารถในการซึมผ่านของโปตัสเซียม ไอออนสูง ดังนั้นถ้าสอดขั้วไฟฟ้าขนาดเล็กเข้าไปภายในเซลล์จะได้ความต่างศักย์ระหว่างภายในและภายนอกเซลล์โดยภายในเซลล์มีค่าเป็นลบ ค่าของศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์ขณะพักในเซลล์

กล้ามเนื้อหัวใจโดยทั่วไปเท่ากับ -80 ถึง -90 มิลลิโวลต์ ค่าของศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์จะเปลี่ยนแปลงไปได้เมื่อเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจถูกกระตุ้น ซึ่งทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการนำผ่านของไอออนผ่านผนังเซลล์เกิดเปิดศักย์ไฟฟ้าทำงานเกิดขึ้น ซึ่งแบ่งได้เป็น 4 ระยะ คือ

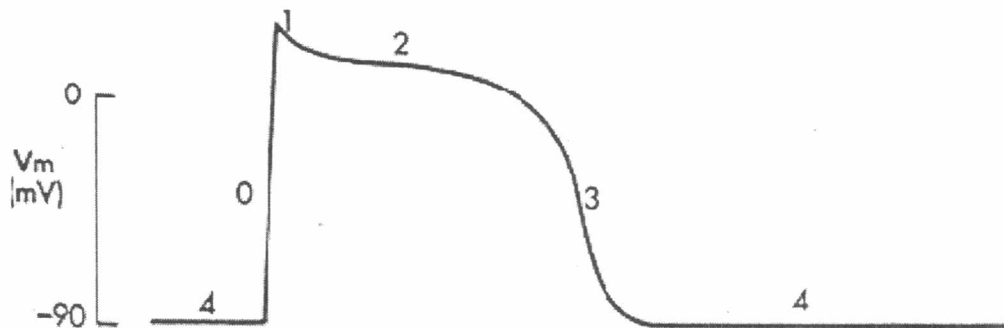
ระยะ 0 หมายถึงระยะที่มีดีโพลาไรเซชันอย่างรวดเร็วและจะเกิดการเปลี่ยนศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์จากลบไปเป็นบวก เนื่องจากมีโซเดียมผ่านเข้าไปในเซลล์

ระยะ 1 หมายถึงระยะที่มีรีโพลาไรเซชันอย่างรวดเร็วซึ่งเกิดจาก inactivation ของโซเดียมและ activation ของคลอไรด์ และบางส่วนจาก outward K current (transient outward current: I_o)

ระยะ 2 หมายถึงระยะที่มีดีโพลาไรเซชันคงตัวอยู่เรื่อยๆ หรือ plateau ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของศักย์ไฟฟ้าทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ เกิดจาก activation Ca-slow channel และมี K current จากนอกเซลล์เข้ามาภายในเซลล์

ระยะ 3 หมายถึงระยะที่มีรีโพลาไรเซชันอย่างรวดเร็ว กลับสู่ศักย์ไฟฟ้าขณะพัก เกิดจาก activation ของ K current ทำให้โปตัสเซียมออกไปนอกเซลล์ และมี inactivation ของช่องแคลเซียม

ระยะ 4 หมายถึงระยะที่ดีโพลาไรเซชันในขณะกล้ามเนื้อหัวใจคลายตัว ซึ่งทำให้ความต่างศักย์ของเยื่อหุ้มเซลล์กลับสู่ระดับเดิมก่อนเกิดศักย์ไฟฟ้าขณะทำงาน ระดับของโซเดียมและโปตัสเซียมภายในเซลล์จะกลับสู่ปกติโดยการทำงานของโซเดียมปั๊ม

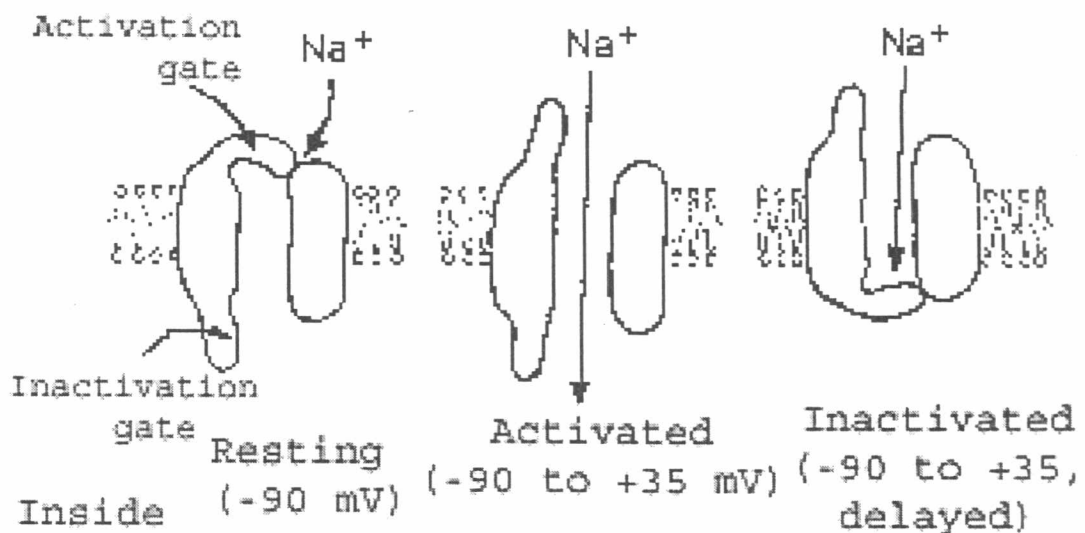


ภาพที่ 2 แสดงศักย์ไฟฟ้าทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจในระยะต่างๆ

2.7 Activation และ inactivation gate ของช่องโซเดียมและช่องโปตัสเซียม^{44,45}

การทำงานของประตูความต่างศักย์ของช่องโซเดียมมีดังนี้ ประตูหนึ่งอยู่ที่ช่องทางด้านนอกของเยื่อหุ้มเซลล์ซึ่งเรียกว่า activation gate และอีกประตูหนึ่งอยู่ที่ช่องทางด้านในของเยื่อหุ้มเซลล์ เรียกว่า inactivation gate ในสภาวะของเยื่อหุ้มเซลล์ขณะพักซึ่งมีความต่างศักย์ประมาณ -90 มิลลิโวลต์ ในสภาวะนี้ activation gate จะปิดสนิทป้องกันการผ่านเข้าเซลล์ของโซเดียมไอออน แต่ inactivation gate จะเปิด เมื่อความต่างศักย์ของเยื่อหุ้มเซลล์ลดลงจาก -90 มิลลิโวลต์ มาอยู่ระหว่าง -70 และ -50 มิลลิโวลต์ จะทำให้ activation gate เปลี่ยนรูปร่างไปอยู่ในท่าเปิดเรียกว่า activation state ซึ่งทำให้โซเดียมสามารถผ่านเข้าเซลล์ได้อย่างมากมายจากเดิม $500-5000$ เท่า ระยะเวลาภายในเศษหนึ่งส่วนหมื่นของวินาที inactivation gate จะปิดทำให้โซเดียมไม่สามารถผ่านเข้าได้ทำให้ความต่างศักย์ของเยื่อหุ้มเซลล์กลับคืนสู่ปกติเกิดรีโพลาไรเซชัน inactivation gate นี้จะไม่เปิดอีกจนกว่าความต่างศักย์ของเยื่อหุ้มเซลล์กลับคืนสู่ปกติขณะพัก (ภาพที่ 3)

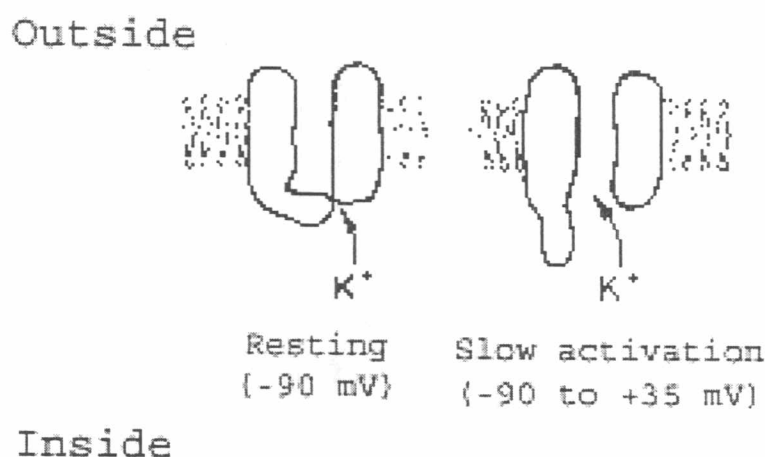
Outside



ภาพที่ 3 แสดงการทำงานของประตูความต่างศักย์โซเดียม

ช่องโซเดียมประกอบด้วยประตู 2 ประตูคือ activation gate และ inactivation gate ข้ามมือสุดเป็นการทำงานของประตูในระยะพัก(resting stage) ตรงกลางเป็นการทำงานของประตูในระยะกระตุ้น และขวามือเป็นการทำงานของประตูในระยะไม่ถูกกระตุ้น

จากภาพที่ 4 แสดงสภาวะของประตูความต่างศักย์ของช่องทางโปตัสเซียมในระยะพักและระยะเกิดศักย์ไฟฟ้าขณะทำงาน ในระยะพักประตูนี้จะปิด โปตัสเซียมไอออนไม่สามารถผ่านเข้าออกจากเซลล์ได้ เมื่อความต่างศักย์ของเยื่อหุ้มเซลล์ลดลงจาก -90 มิลลิโวลต์ มาเป็น $+35$ มิลลิโวลต์ จะทำให้ประตูค่อยๆเปิดออกช้าๆ ทำให้โปตัสเซียมไอออนผ่านเข้าออกจากเซลล์ แต่เนื่องจากประตูโปตัสเซียมเปิดช้าโดยจะเปิดพร้อมๆกับที่ประตูโซเดียม (inactivation gate) ปิด ดังนั้นระยะที่ลดการนำโซเดียมเข้าเซลล์จะตรงกับระยะที่มีการเพิ่มโปตัสเซียมออกจากเซลล์



ภาพที่ 4 แสดงการทำงานของประตูความต่างศักย์โปตัสเซียม

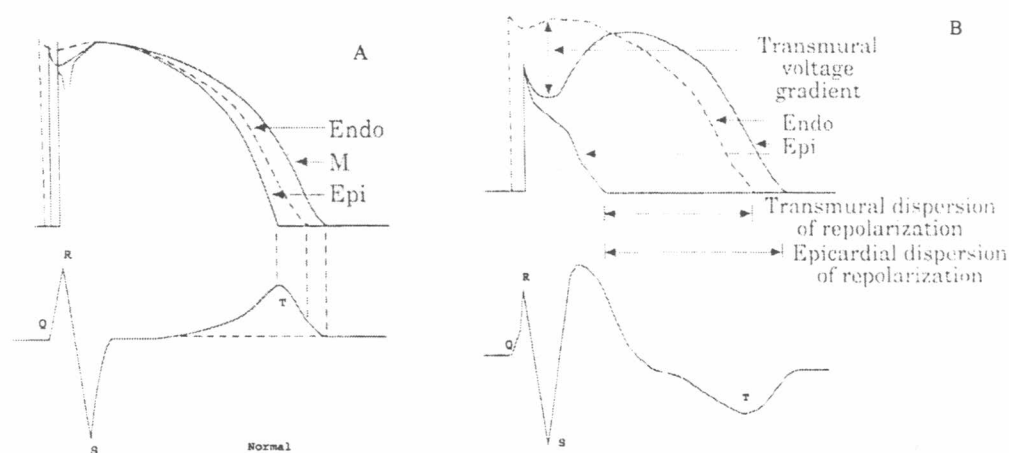
2.8 I_{to} กักการเกิด T-segment elevation

จากรายงานการวิจัยของ Yan G และ Antzelevitch C²⁷⁻²⁸ ที่ได้ทำการศึกษาใน canine พบว่าการเกิด transmural voltage gradient ซึ่งเป็นผลมาจาก I_{to} ทำให้เกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ ST-segment elevation และทำให้เกิด ventricular fibrillation ได้

การเกิด transmural voltage gradient เกิดจากการที่มีความต่างศักย์ไฟฟ้าของกล้ามเนื้อหัวใจในชั้น epicardium และ endocardium ในระยะที่ 1 ของศักย์ไฟฟ้าทำงานในกล้ามเนื้อหัวใจซึ่งอาจเกิดได้จากการทำงานที่ผิดปกติของยีนของช่องโซเดียมซึ่งทำให้ inactivation ของช่องโซเดียมในชั้น epicardium เร็วกว่าปกติดังนั้นจึงทำให้จำนวนของโซเดียมไอออนเข้าเซลล์ได้น้อยกว่าปกติ ในขณะที่ชั้น endocardium เป็นไปโดยปกติจึงทำให้เกิดความต่างศักย์ไฟฟ้าระหว่างชั้นกล้ามเนื้อทั้งสอง

นอกจากนี้การเกิด transmural voltage gradient อาจเกิดจากการทำงานของช่องโปตัสเซียมของหัวใจเช่นเดียวกับช่องโซเดียมได้ โดยเกิดจากการที่มีการไหลของโปตัสเซียมไอออนออกจากเซลล์เพิ่มขึ้นในปลายระยะที่ 1 ของศักย์ไฟฟ้าทำงานของหัวใจในชั้น epicardium

ในขณะที่ชั้น endocardium มีการไหลของโปรตีนเชื่อมไอออนออกจากเซลล์ปกติ^{33,46} ดังนั้นจึงทำให้เกิดความต่างศักย์ไฟฟ้าที่ระหว่างชั้นเนื้อเยื่อทั้งสอง ซึ่ง Brugada P และคณะ⁴⁷ ได้เสนอแนะไว้ด้วยการเกิด transmural voltage gradient จากการการทำงานของ cardiac potassium channel ดังกล่าวอาจทำให้เกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ ST-segment elevation ในผู้ป่วยบางรายได้



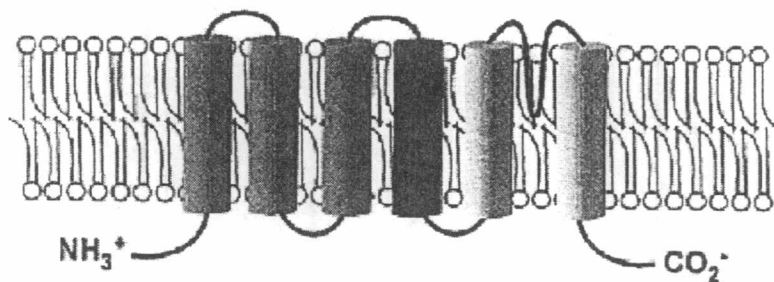
ภาพที่ 5 แสดงการเกิด ST-segment elevation

A คือ คลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ B คลื่นไฟฟ้าหัวใจที่มี ST-segment elevation

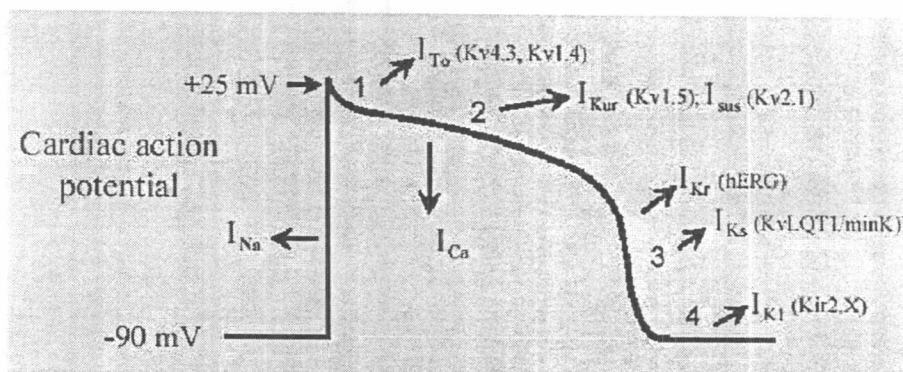
2.9 ช่องทางโปรตีนเชื่อมของกล้ามเนื้อหัวใจ²⁹

ช่องทางโปรตีนเชื่อมประกอบด้วยหลาย subunit แต่ที่สำคัญต่อการทำงานคือ α -subunit ซึ่งเป็น transmembrane protein ประกอบไปด้วย 6 transmembrane segment ที่เหมือนใน α -subunit ของช่องโซเดียม มีปลายด้าน N- และ C- อยู่ด้านในของเซลล์ โดยที่ segment ที่ 4 เป็น positive charge

กระแสโปรตีนเชื่อมที่ไหลเข้าและออกจากเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจที่ระยะต่างๆของศักย์ไฟฟ้าทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจเกิดจากการทำงานของช่องโปรตีนเชื่อมที่มียีนต่างๆควบคุมการทำงาน โดยพบว่าระยะที่ 1 ที่เกิดกระแสของ transient outward current (I_{to}) เกิดจากการทำงานของช่องโปรตีนเชื่อมที่ควบคุมการทำงานด้วยยีน *KCND3* (Kv4.3) และ *KCNA4* (Kv1.4) หลังจากนั้นจะมีกระแสโปรตีนเชื่อมไหลออกจากเซลล์อย่างรวดเร็วที่เรียกว่า ultra rapid potassium current (I_{Kur}) ซึ่งควบคุมการทำงานด้วยยีน *KCNA5* (Kv1.5) ส่วนกระแสโปรตีนเชื่อมที่เรียกว่า delayed rectifier potassium current (I_{ks} และ I_{ks}) ควบคุมการทำงานโดยยีน *hERG* *KvLQT* และ *mink* เป็นต้น (ภาพที่ 7)



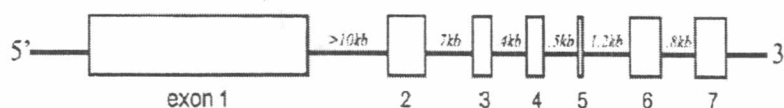
ภาพที่ 6 แสดงโครงสร้างของช่องโปรตีนเชื่อมของกล้ามเนื้อหัวใจ ประกอบไปด้วย 6 transmembrane segment²⁹



ภาพที่ 7 แสดงยีนที่เกี่ยวข้องกับระยะต่างๆของศักย์ไฟฟ้าทำงาน

ยีน *KCND3*⁴⁸

ยีน *KCND3* อยู่ที่ตำแหน่ง 1p13.2 บนโครโมโซมที่ 1 ประกอบไปด้วย 7 exon โดย exon 1 มีขนาด 1107 bp ซึ่งมีขนาดใหญ่ที่สุด ส่วน exon 2 มีขนาด 162 bp exon 3 มีขนาด 102 bp exon 4 มีขนาด 90 bp exon 5 มีขนาด 57 bp ซึ่งมีขนาดเล็กที่สุด exon 6 มีขนาด 248 bp และ exon 7 มีขนาด 202 bp



ภาพที่ 8 แสดงโครงสร้างของยีน *KCND3*

โดยช่องสี่เหลี่ยมแสดงส่วนที่เป็น exon เส้นสีดำหนาแสดงถึงส่วน intron

Family	Subunit	Approve symbol	Endogenous current
Kv1(Shaker)	Kv1.1	KCNA1	?
	Kv1.2	KCNA2	$I_{k,slow}$
	Kv1.3	KCNA3	?
	Kv1.4	KCNA4	$I_{to,s}$
	Kv1.5	KCNA5	$I_{kur}, I_{k,slow}$
	Kv1.6	KCNA6	?
	Kv1.7	KCNA7	?
	Kv1.8	KCNA8	?
Kv2(Shab)	Kv2.1	KCNB1	$I_{k,slow}$
	Kv2.2	KCNB2	?
Kv3(Shaw)	Kv3.1	KCNC1	?
	Kv3.2	KCNC2	?
	Kv3.3	KCNC3	?
	Kv3.4	KCNC4	?
Kv4(Shal)	Kv4.1	KCND1	?
	Kv4.2	KCND2	$I_{to,f}$
	Kv4.3	KCND3	$I_{to,f}$
Kv5-9(erg family)	eag		I_{kr} (with MiRP)
	elk		
	erg1		
	erg2		
	erg3		
KvLQT1 family	KCNQ1	KvLQT1	I_{ks} (with mink)
	KCNQ2		
	KCNQ3		

ตารางที่ 1 แสดงยีนที่เกี่ยวข้องกับการทำหน้าที่ต่างๆของช่องโปตัสเซียม
ของกล้ามเนื้อหัวใจ²⁹

2.10 Linkage analysis⁴⁹

Linkage analysis คือ การหาความสัมพันธ์ระหว่างโรคที่ต้องการศึกษากับ candidate gene ที่คาดว่าน่าจะเป็นสาเหตุของการเกิดโรค โดยการศึกษาจาก polymorphic marker ที่อยู่ใกล้เคียงหรืออยู่ภายในยีนนั้น ในการทำ Linkage analysis นั้นสามารถวิเคราะห์ผลได้จากค่า lod score

2.10.1 การหาค่า lod score

Lod score คือ ค่าลอการิทึม ของ likelihood ratio ซึ่ง likelihood ratio คือ อัตราส่วนระหว่าง link ต่อ unlink โดยคำนวณได้จาก

$$\text{Lod score ; } Z = \frac{(1-\theta)^m \theta^n}{(1/2)^{m+n}}$$

เมื่อ θ คือ จำนวน recombination fraction

m คือ จำนวนไมโอซิสที่ไม่เกิด recombination ในครอบครัวนั้น

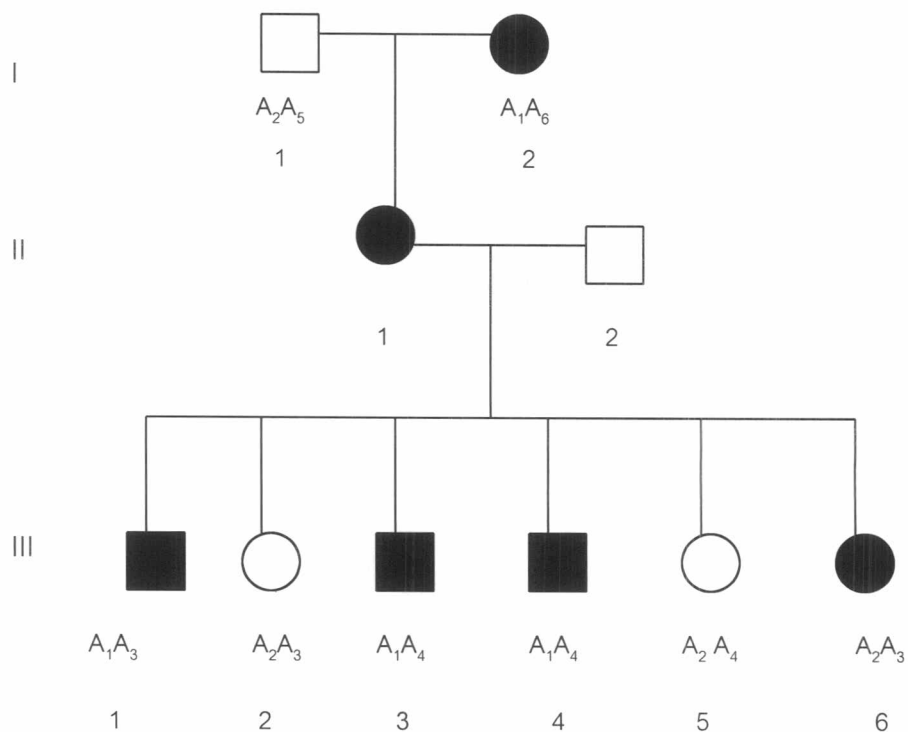
n คือ จำนวนไมโอซิสที่เกิด recombination ในครอบครัวนั้น

Recombination fraction เป็นเครื่องมือสำหรับวัดระยะห่างระหว่าง 2 loci บน genetic map ยกตัวอย่างเช่น ถ้า recombination fraction เท่ากับ 0.05 หมายความว่า ระยะห่างระหว่าง 2 loci บน genetic map เท่ากับ 5 cM หรือเท่ากับประมาณ 5 Mb บน physical map โดยที่ค่าของ recombination fraction จะไม่เกิน 0.5

การคำนวณค่า lod score จากสูตรข้างต้น สามารถทำได้ในกรณีที่พงศาวลี ไม่ซับซ้อนเกินไป ยกตัวอย่างเช่น ในภาพที่ 9 และ 10 จะสามารถคำนวณค่า lod score จากสูตรได้ เนื่องจากในภาพที่ 9 ทุก ไมโอซิสสามารถบอกได้ว่ามีการถ่ายทอด อัลลีล ทั้ง 2 มาจากใคร ดังนั้น จึงสามารถบอกได้อย่างชัดเจนว่า III₁-III₅ ไม่เกิด recombination และ III₆ เกิด recombination ส่วนในภาพที่ 10 ก็ยังสามารถคำนวณ lod score ด้วยสูตรได้ แต่จะยากกว่าในภาพที่ 9 เนื่องจากใน II₁ ซึ่งมี อัลลีล A₁ A₂ และเป็นโรคด้วยนั้น ไม่สามารถบอกได้ว่าอัลลีล ใดที่เป็นอัลลีล ที่ทำให้เกิดโรคเพราะไม่ทราบอัลลีล ของ I₁ และ I₂ ซึ่งเป็น พ่อ และแม่ ดังนั้น ในรุ่นที่ 3 ซึ่งเป็นลูกของ II₁ นั้น มีโอกาสเกิดขึ้นได้ 2 กรณีคือ III₁-III₅ ไม่เกิด recombination และ III₆ เกิด recombination หรือ III₁-III₅ เกิด recombination และ III₆ ไม่เกิด recombination

ส่วนในภาพที่ 11 นั้นถ้าเราพิจารณาที่ III₇ และ III₈ จะเห็นว่า ได้รับอัลลีล A₁ ที่ทำให้เกิดโรคมาจาก II₃ ซึ่งเป็นพ่อซึ่งไม่ทราบจีโนไทป์ดังนั้น เราจึงไม่สามารถแน่ใจได้ว่าอัลลีล A₁ ที่มาจาก II₃ นั้นจะเป็นอัลลีลเดียวกันกับที่มาจาก II₁ หรือไม่ เพราะเราไม่ทราบอัลลีล ของ I₁ และ

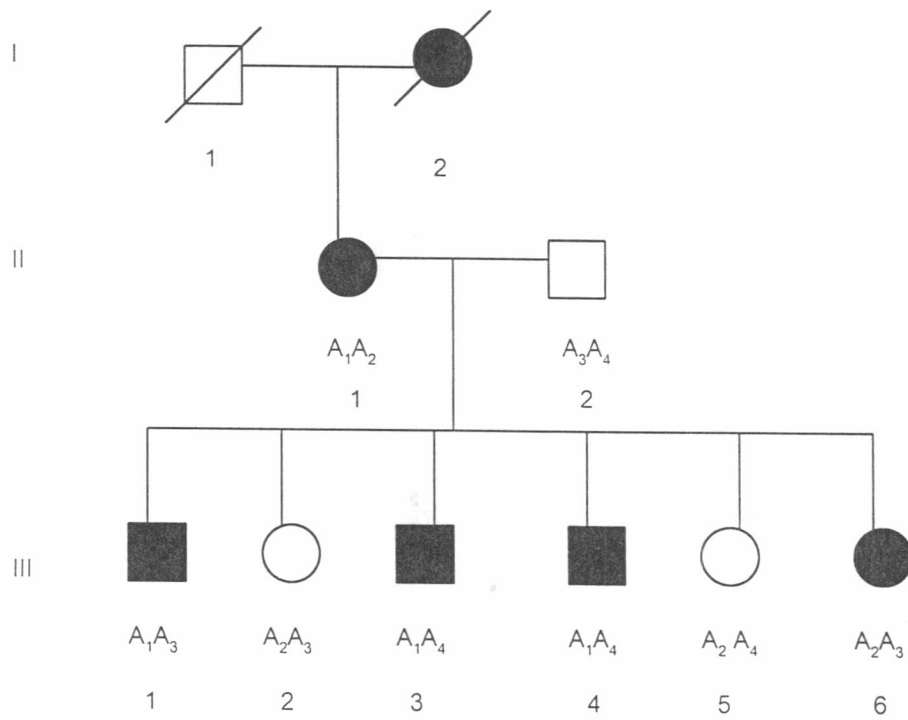
I_2 ว่าจะมีอัลลีล A_1 ก็ดีว เนื่องจากเราไม่ทราบ จีโนไทป์ ของ I_1 และ I_2 เช่นกัน ดังนั้นในพงศาวลีลักษณะนี้ค่อนข้างจะยุ่งยากในการคิดคำนวณด้วยสูตร ดังนั้นจึงนิยมใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์มาช่วยในการหาค่า lod score ซึ่งในการทำวิทยานิพนธ์ครั้งนี้ได้ใช้ LINKAGE program version 5.1 ของ J. Ott⁵⁰



ภาพที่ 9 แสดงพงศาวลีในครอบครัว A

- คือ ชายปกติ
- คือ หญิงที่ปกติ
- คือ ชายที่แสดงอาการไหลตาย
- คือ หญิงที่แสดงอาการไหลตาย

A_1, A_2, A_3, A_4 คือ อัลลีล 1 2 3 และ 4 ตามลำดับ



ภาพที่ 10 แสดงพงศาวลีในครอบครัว B

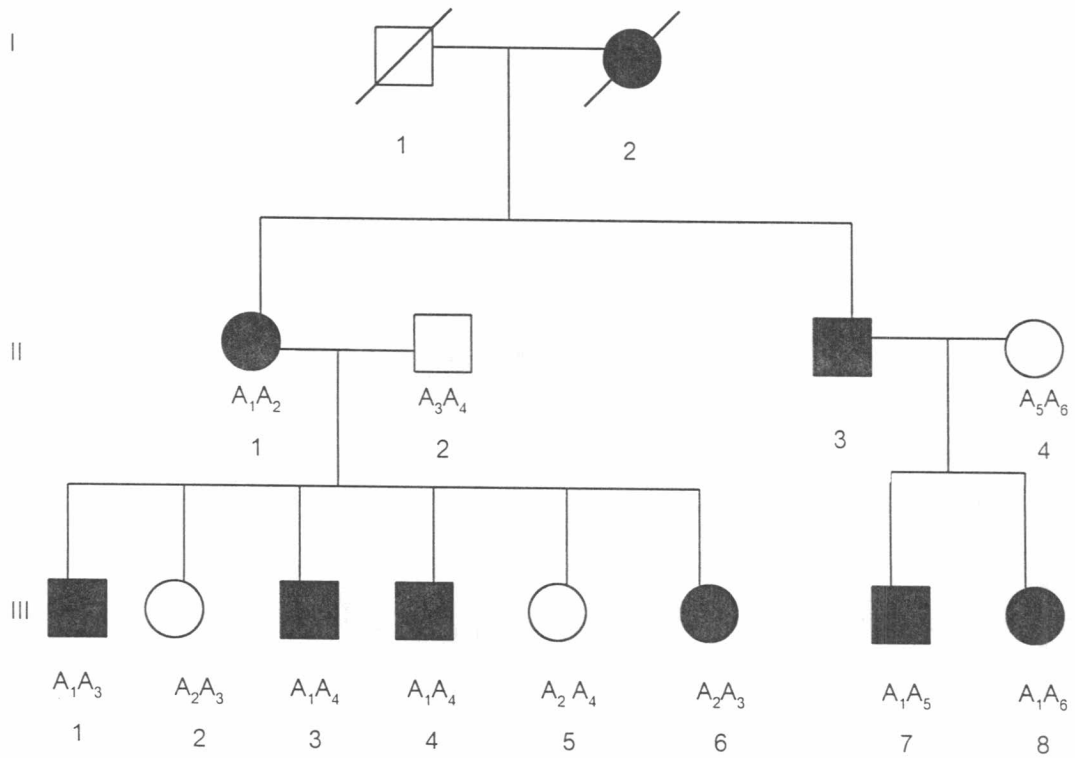
□ คือ ชายปกติ

○ คือ หญิงที่ปกติ

■ คือ ชายที่แสดงอาการโหลตาย

● คือ หญิงที่แสดงอาการโหลตาย

A_1, A_2, A_3, A_4 คือ อัลลีล 1 2 3 และ 4 ตามลำดับ



ภาพที่ 11 แสดงพงศาวลีในครอบครัว C

- คือ ชายปกติ
- คือ หญิงที่ปกติ
- คือ ชายที่แสดงอาการโหลตาย
- คือ หญิงที่แสดงอาการโหลตาย

A_1, A_2, A_3, A_4 คือ อัลลีล 1 2 3 และ 4 ตามลำดับ

2.10.2 เกณฑ์ในการ include และ exclude linkage

โดยพิจารณาจากค่า lod score ดังนี้

- 1) ถ้าค่า lod score มีค่ามากกว่า 3 แสดงว่า 2 loci link กัน (Include)
- 2) ถ้าค่า lod score มีค่าน้อยกว่า -2 แสดงว่า 2 loci ไม่ link กัน (Exclude)
- 3) ถ้าค่า lod score มีค่าอยู่ระหว่าง -2 กับ 3 แสดงว่า ไม่สามารถ Include หรือ Exclude linkage ได้

2.11 การศึกษาการถ่ายทอดโครโมโซมในตำแหน่งใกล้ยีน *KCND3*³¹

จากรายงานการวิจัยของปฐมวดี ญาณทัศนียจิต ที่ทำการศึกษาการถ่ายทอดโครโมโซมในตำแหน่งใกล้ยีน *KCND3* โดยวิธี microsatellite ในครอบครัวโหลตาย 4 ครอบครัว คือ ครอบครัว KEK SSR IQ2I และ LAP โดยใช้ polymorphic marker 2 ตำแหน่ง ได้แก่ D1S2696 และ D1S2746 พบว่าไม่สามารถ exclude linkage ที่ตำแหน่ง marker D1S2696 ได้ในครอบครัว SSR และสามารถ exclude linkage ได้ที่ θ เท่ากับ 0.01 ในครอบครัว KEK และ LAP สามารถ exclude linkage ได้ที่ θ เท่ากับ 0.1 ในครอบครัว IQ2I ที่ตำแหน่ง marker D1S2746 พบว่าสามารถ exclude linkage ได้ในครอบครัว KEK ที่ θ เท่ากับ 0.05 ส่วนที่เหลืออีก 3 ครอบครัว อันได้แก่ครอบครัว SSR IQ2I และ LAP นั้นไม่สามารถ exclude หรือ include linkage ได้

Marker/ ครอบครัว	Lod score						
	0	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.1
D1S2696							
KEK	$-\alpha$	-2.6408	-1.1802	-1.3317	-1.0125	-0.7767	-0.1470
SSR	-1.1262	-1.1140	-1.0839	-1.0407	-0.9892	-0.9334	-0.6621
LAP	$-\alpha$	-2.5128	-1.9282	-1.5936	-1.3614	-1.1853	-0.6730
IQ2I	$-\alpha$	-3.1196	-2.8141	-2.6345	-2.5065	-2.4065	-2.0647

ตารางที่ 2 แสดงค่า lod score ของ marker D1S2696 ในครอบครัวต่างๆ 4 ครอบครัว

Marker/ ครอบครัว	Lod score						
	0	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.1
D1S2746							
KEK	$-\alpha$	-4.7788	-3.8609	-3.3187	-2.9310	-2.6284	-1.6813
SSR	1.1842	1.1590	1.1316	1.1041	1.0764	1.0487	0.9086
LAP	0.6017	0.5886	0.5754	0.5621	0.5486	0.5350	0.4651
IQ2I	$-\alpha$	-1.4662	-1.1447	-0.9512	-0.8114	-0.7020	-0.3640

ตารางที่ 3 แสดงค่า lod score ของ marker D1S2746 ในครอบครัวต่างๆ 4 ครอบครัว