

แบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในผู้ป่วยที่เสียชีวิตกระทันหันโดยไม่ทราบสาเหตุ (โรคไหลตาย)



นาย ชีเทพ งามเจริญ

สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาระดับปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2543

ISBN 974-13-0453-6

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PATTERN OF INHERITANCE OF SUDDEN UNEXPLAINED DEATH SYNDROME

Mr. Chithep Ngamcharoen

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2000

ISBN 974-13-0453-6

หัวข้อวิทยานิพนธ์ แบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในผู้ป่วยที่เสียชีวิตกระทันหันโดยไม่
ทราบสาเหตุ(โรคไหลตาย)
โดย นายชีพ งามเจริญ
สาขาวิชา อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา อาจารย์นายแพทย์สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม อาจารย์นายแพทย์วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมัตต์ พันธุมจินดา)

.....อาจารย์ที่ปรึกษา
(อาจารย์นายแพทย์สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษา
(อาจารย์นายแพทย์วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ สมพงษ์ สุวรรณฉวี)

..... กรรมการ
(อาจารย์วินัส อุดมประเสริฐ)

ซีเทพ งามเจริญ: แบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในผู้ป่วยที่เสียชีวิตกระทันหันโดยไม่ทราบสาเหตุ (โรคไหลตาย) (PATTERN OF INHERITANCE OF SUDDEN UNEXPLAINED DEATH SYNDROME) อ. ที่ปรึกษา : อ. นพ. สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์, อ. ที่ปรึกษาร่วม : อ. นพ. วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์ ; 79 หน้า. ISBN 974-13-0453-6.

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในครอบครัวผู้ป่วยที่เสียชีวิตกระทันหันโดยไม่ทราบสาเหตุ (โรคไหลตาย) ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการบรูคาดา

วิธีการวิจัย ติดตามญาติผู้ไหลตาย มาซักประวัติทำพงศาวลี โดยมีเกณฑ์ในการคัดเลือกออกดังนี้ 1. ผู้ที่ไม่ยินยอมรับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ หรือ ทำการกระตุ้นด้วยยา โพรเคนนามาย 2. ผู้ที่คลื่นไฟฟ้าหัวใจมีช่วงควิที่ยาวมากกว่า 0.44 วินาที หรือมีการปิดกั้นการนำไฟฟ้าแบบทุติยภูมิและตติยภูมิที่เอติโอเวนต์คิวลาโนด 3. ผู้ที่แพ้ยาโพรเคนนามาย 4. หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร 5. เด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี ผู้ที่ได้รับคัดเลือกจะได้รับการตรวจร่างกาย ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบมาตรฐาน และแบบเลื่อนขั้วไฟฟ้าหัวใจ V1 ถึง V3 สูงขึ้นอีก 1 และ 2 ช่องซึ่งโครง ในกรณีที่ไม่พบความผิดปกติคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบกลุ่มอาการบรูคาดา จะทำการกระตุ้นด้วยการฉีดยาโพรเคนนามาย แล้วตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจซ้ำ เมื่อพบผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติจะติดตามญาติสายตรงมาตรวจทั้งครอบครัว

ผลการวิจัย ศึกษาครอบครัวผู้ไหลตาย 4 ครอบครัว (ครอบครัว เอ บี ซี และดี) มีผู้เข้าร่วมการวิจัยจำนวน 89 ราย เป็นชายจำนวน 41 ราย หญิง 48 ราย ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบบรูคาดา จำนวน 26 ราย เป็นชาย 15 ราย เป็นหญิงจำนวน 11 ราย ในครอบครัว เอ และ บี พบว่ามีผู้ที่มีลักษณะการตายเหมือนโรคไหลตายแต่ไม่ได้รับการชันสูตรศพ ครอบครัวละหนึ่งราย ทุกครอบครัวพบว่ามีบิดาหรือมารดาผู้ป่วยไหลตายตรวจพบคลื่นไฟฟ้าผิดปกติแบบบรูคาดา พี่น้องผู้ป่วยไหลตายที่ได้รับการตรวจจำนวน 17 ราย พบความผิดปกติ 7 ราย แต่ในบุตรผู้ป่วยไหลตายที่ได้รับการตรวจไม่พบความผิดปกติเลย นอกจากนั้น 3 ใน 4 ครอบครัว (ครอบครัว เอ บี ซี) ยังพบการถ่ายทอดความผิดปกติจากบิดาไปยังบุตรชาย

สรุป ใน 4 ครอบครัวผู้ป่วยไหลตาย การใช้ความผิดปกติแบบกลุ่มอาการบรูคาดา ร่วมกับผู้ป่วยสงสัยไหลตายและผู้ป่วยไหลตายเป็นลักษณะแสดงออก พบว่าโรคไหลตายมีลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเข้าได้กับการถ่ายทอดแบบลักษณะเด่นบนออโตโซมมากที่สุด

ภาควิชา อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต.....
สาขาวิชา.อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ปีการศึกษา.2543..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4275211830 : MAJOR MEDICINE (CARDIOLOGY)

KEYWORD : PATTERN OF INHERITANCE / SUDDEN UNEXPLAINED DEATH SYNDROME(SUDS) / BRUGADA SYNDROME/ ECG

CHITHEP NGAMCHAROEN : PATTERN OF INHERITANCE OF SUDDEN UNEXPLAINED DEATH SYNDROME. THESIS ADVISOR : SOMKIAT SANGWATANAROJ, M.D., THESIS COADVISOR : VORASUK SHOTELERSUK, M.D.; 79 pp. ISBN 974- 13-0453-6.

Objective : To study the inheritance pattern of SUDS families who have abnormal ECG pattern of Brugada Syndrome.

Methods : Pedigrees of SUDS families were constructed from interviewing family member of SUDS victims. The exclusion criteria are inability to undergo ECG and procainamide testing, prolong QT interval , high grade atrioventricular block, procainamide allergy , pregnancy or breast milk feeding, and children under 5 years old. We performed the standard 12-lead ECG, higher-inctercostal-space –V1 to V3-lead ECG and procainamide was administered to detect RBBB and ST elevate in V1-V3 and higher-inctercostal-space –V1 to V3 -lead ECG if standard ECG did not reveal ECG pattern of Brugada Syndrome

Result : We included 89 family members (41 male and 48 female) from 4 SUDS families (family A, B, C and D). Twenty six individuals (15 male and 11 female) with ECG pattern of Brugada Syndrome were identified . Two SUDS victims had family history of presumptive SUDS (family A, B). Abnormal ECG patterns of Brugada Syndrome affected were detected in either parents of SUDS victims in all families. Seven out of 17 siblings and none of offsprings of SUDS victims were affected. The “father to son transmission” inheritance pattern were found in 3 of 4 families (family A, C, D).

Conclusion: Using ECG pattern of Brugada syndrome, PSUDS and SUDS as phenotype we demonstrated that the pattern of inheritance of 4 SUDS family was most consistant with autosomal dominant.

Department Medicine Student's signature _____

Field of study Medicine Advisor's signature _____

Academic year 2000 Co-advisor's signature _____

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของ อาจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านได้ให้ข้อมูลรายชื่อของผู้ป่วยไหลตายที่ท่านได้เก็บรวบรวมไว้เพื่อนำไปติดตามญาติผู้ป่วยมาศึกษา, ให้คำแนะนำเกี่ยวกับวิธีการติดตามญาติผู้ป่วย, วิธีการตรวจและรวบรวมข้อมูลต่าง ๆ อันเป็นประโยชน์ในการวิจัยด้วยดีมาตลอด ขอขอบคุณศาสตราจารย์ นายแพทย์ จิตร สิทธิอมร ที่สนับสนุนทุนการวิจัย นายแพทย์ กิตตินาท ปิยะพิบูลย์ชัยยา ผู้อำนวยการโรงพยาบาลอากาศอำนวย นายแพทย์ สมชาย ภาสอาจ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชสว่างแดนดิน จังหวัดสกลนคร นายแพทย์ อนุชิต กุลวงษ์ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลปลาปาก แพทย์หญิง วนิดา ศรีรัมย์วงศ์ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลโพธิ์สวรรค์ นายแพทย์ บัญชา สัมไพโร ผู้อำนวยการโรงพยาบาลท่าอุเทน จังหวัดนครพนม ที่ช่วยติดตามญาติผู้ป่วยและอำนวยความสะดวกเกี่ยวกับการจัดการสถานที่ที่ใช้ในการตรวจ คุณอัญชลี พัชรภรณ์ ที่คอยประสานงานด้านธุรการ ตลอดจนคณาจารย์ภาควิชาอายุรศาสตร์โดยเฉพาะอาจารย์หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่คอยให้การสนับสนุนมาโดยตลอด

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยใคร่กราบขอบพระคุณ บิดามารดา ซึ่งให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยเสมอมาจนสำเร็จการศึกษา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ฉ
คำอธิบายคำย่อ.....	ญ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
3. ระเบียบวิธีวิจัย.....	52
4. ผลการวิจัย.....	56
5. สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	65
รายการอ้างอิง.....	70
ภาคผนวก.....	76
ประวัติผู้เขียน.....	79

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1.	แสดงข้อมูลระดับความผิดปกติของการตายที่ไม่ทราบสาเหตุแบบเฉียบพลันที่เข้าได้กับโรคไหลตาย.....	11
2.	แสดงความผิดปกติต่างๆที่มีการยกของ ST segment ในขั้วไฟฟ้าหัวใจ V1-V3	42
3.	ข้อมูลพื้นฐานของผู้ไหลตาย.....	58
4.	ข้อมูลพื้นฐานของผู้ที่ถูกสงสัยว่าไหลตาย.....	58
5.	ข้อมูลพื้นฐานของญาติผู้ไหลตายที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการบรูกาดา.....	59
6.	แสดงจำนวนญาติผู้ไหลตายที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการบรูกาดาหลังได้รับการกระตุ้นด้วยยา procainamide โดยการตรวจด้วยคลื่นไฟฟ้าหัวใจตำแหน่งมาตรฐานและการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้า.....	65

สารบัญภาพ

ภาพประกอบที่	หน้า
1. ตัวอย่างของพงศาวลีครอบครัวที่มีโรคไหลตายในครอบครัวเดียวกัน.....	33
2. ลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการบรูกาดา.....	37
3. แสดง Spontaneous polymorphic ventricular tachycardia ในผู้ป่วย กลุ่มอาการบรูกาดา.....	37
4. แสดงลักษณะผิดปกติคลื่นไฟฟ้าหัวใจในกลุ่มอาการบรูกาดาแบบต่าง ๆ	38
5. แสดงคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการบรูกาดาของผู้ป่วย 2 ราย แรก.....	39
6. แสดงความแตกต่างรูปร่าง action potential ของ epicardium และ endocardium	44
7. แสดงโครงสร้างของ cardiac sodium channel และตำแหน่ง mutation ที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการบรูกาดา.....	46
8. แสดงอัตราปลอดการเต้นหัวใจผิดปกติ อัตรารอดชีวิตในผู้ป่วยกลุ่ม อาการบรูกาดา หลังรับการรักษาชนิดต่าง ๆ	48
9. แสดงตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจปกติและการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ....	51
10. แสดงพงศาวลีครอบครัว A.....	61
11. แสดงพงศาวลีครอบครัว B.....	62
12. แสดงพงศาวลีครอบครัว C.....	63
13. แสดงพงศาวลีครอบครัว D.....	64

คำอธิบายคำย่อ

AICD	=	automatic implantable cardioverter defibrillator
AVB	=	atrioventricular block
CI	=	confidential interval
CDC	=	center for disease control
ECG	=	electrocardiography
EPS	=	electrophysiologic study
I_{Ca}	=	calcium current
I_{Na}	=	sodium current
I_{To}	=	transient outward current
RBBB	=	right bundle branch block
RVOT	=	right ventricular outflow tract
SUDS	=	Sudden Unexplained Death Syndrome
PSUDS	=	Presumptive Sudden Unexplained Death Syndrome
VT	=	ventricular tachycardia
VF	=	ventricular fibrillation

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

Sudden Unexplained Death Syndrome (SUDS) เป็นโรคที่ไม่ทราบสาเหตุการตาย มักพบในคนที่สุขภาพแข็งแรง, ส่วนใหญ่พบในเพศชาย และมักเกิดขึ้นขณะพักผ่อนหรือนอนหลับ มีรายงานครั้งแรกในประเทศฟิลิปปินส์เมื่อปี ค.ศ. 1915 มีชื่อเรียกตามภาษาท้องถิ่นว่า “Bangungut” หมายถึงความพยายามที่จะตื่นพร้อมกับการร้องครวญครางเหมือนมีอาการฝันร้าย⁴ ในปี ค.ศ. 1959 Sugai⁶ ได้รายงานการชันสูตรศพชาวญี่ปุ่นที่ตายในขณะหลับโดยไม่ทราบสาเหตุ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่เสียชีวิตด้วยอุบัติเหตุ สารพิษหรือฆ่าตัวตาย พบว่าเกือบทุกรายเป็นผู้ชายที่มีสุขภาพแข็งแรง ทุกรายตายขณะหลับ มักมีเสียงครางเหมือนคนฝันร้าย ลักษณะเช่นนี้เคยมีชื่อเรียกเป็นภาษาญี่ปุ่นมาก่อนว่า “Pokkuri - disease” หมายถึงปรากฏการณ์ที่เกิดอย่างทันทีและไม่คาดคิดมาก่อน การชันสูตรศพรวมทั้งหาหลักฐานการถูกสารพิษ ไม่พบความผิดปกติที่สามารถทำให้ตายได้² หลังจากที่มีการอพยพย้ายถิ่นฐานหนีภัยสงครามชาวลาว เขมร เวียดนาม เข้าไปอาศัยในประเทศสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปี ค.ศ.1975 เป็นต้นมาก็ปรากฏมีรายงานการตายลักษณะดังกล่าวเกิดขึ้น, ค.ศ. 1981 CDC² ได้รวบรวมจำนวนผู้ตายจำนวน 38 รายตั้งแต่ปี ค.ศ. 1977-1981 ได้ให้คำจำกัดความของ “Sudden Unexplained Death Syndrome(SUDS)”ว่าเป็นการตายอย่างไม่คาดคิดในผู้พวยมจากประเทศแถบเอเชียอาคเนย์ที่มีสุขภาพปกติ การชันสูตรไม่พบสาเหตุการตายในประเทศไทยเรียกโรคนี้ว่าโรคไหลตาย โรคนี้มีบุคคลเห็นเหตุการณ์มานานกว่า 50 ปี แต่เพิ่งแพร่กระจายออกไปอย่างกว้างขวางช่วงที่มีข่าวการตายโดยไม่ทราบสาเหตุของแรงงานไทยในประเทศสิงคโปร์เมื่อต้นปี ค.ศ. 1990 โรคนี้พบได้บ่อยในประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคเหนือของไทย มีรายงานอัตราตายในคนไทยที่อยู่ในประเทศ 20.8-38/1 แสนคน¹³⁻¹⁵ และแรงงานไทยในสิงคโปร์สูงถึง 98.6/1 แสนคน¹⁵, อัตราส่วนเพศชายต่อหญิงเท่ากับ 8.6:1⁷, อายุเฉลี่ยเพศชาย 38 ปี เพศหญิง 37 ปี, ช่วงเวลาที่ตาย ร้อยละ 60 ตายช่วงเวลา 22.00-03.00 นาฬิกา ร้อยละ 7-16 ตายช่วง 08.00-20.00 นาฬิกา ซึ่งส่วนใหญ่เกิดขึ้นในช่วงเวลาพักกลางวัน ร้อยละ 12 ไม่ทราบเวลาตายแน่นอนเพราะไม่มีผู้เห็นเหตุการณ์, พบว่าประมาณ 14-18 % ของผู้ป่วยไหลตายมีประวัติการตายลักษณะเดียวกันในพี่ชายหรือน้องชายและประมาณ 26 % มีญาติสายตรงตายในลักษณะเดียวกันและประมาณ 40-48% มีญาติคนใดคนหนึ่งในรอบครัวตายด้วยโรคนี้¹³⁻¹⁵ นอกจากนี้ อรพวรรณและคณะ¹⁵ ศึกษาเปรียบเทียบอัตราการไหลตายที่เกิดขึ้นในญาติสายตรงระหว่าง

กลุ่มไหลตายกับกลุ่มควบคุมที่เป็นเพื่อนบ้าน เพศเดียวกัน อายุใกล้เคียงกันพบว่าค่า odds ratio ของการมีประวัติโรคไหลตายในญาติสายตรงของกลุ่มไหลตายมีมากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ 5.5 เท่า (95%CI 2.5-12.27, $p < 0.001$) เกரியง ตั้งสง่า และคณะ¹⁴ ก็ศึกษาพบค่า odds ratio ของการมีประวัติไหลตายในครอบครัวในกลุ่มไหลตายมากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบประมาณ 8.75 เท่า (95%CI 3.18-24.51, $p < 0.001$) หมายความว่าในกลุ่มผู้ที่ไหลตายมีโอกาสที่จะพบการตายด้วยลักษณะไหลตายในเครือญาติได้มากกว่าหรือโรคนี้พบได้บ่อยขึ้นในเครือญาติผู้ป่วยไหลตายมากกว่าปกติ, ปิยทัศน์ และคณะ⁵⁰ รายงานพงศาวลีครอบครัวที่มีโรคไหลตายในครอบครัวเดียวกันสันนิษฐานว่าโรคนี้อาจถ่ายทอดแบบ X-link recessive, จึงทำให้เป็นไปได้ที่โรคนี้จะเป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม

จากการศึกษาของ กุลรวี เนตรมณีและคณะ⁶⁹ พบว่าผู้ป่วย SUDS survivor และ probable SUDS ในประเทศไทย 27 ราย พบว่ามีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ RBBB และ ST elevation ใน lead V1-3 (เหมือนกับที่พบใน brugada syndrome ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิด idiopathic ventricular fibrillation (VF) และ sudden death (ในประเทศทางยุโรป) พบได้ 60 % และในกลุ่มนี้สามารถกระตุ้นให้เกิด polymorphic ventricular tachycardia (VT) หรือ VF โดยศึกษาทาง electrophysiology ได้ 93 %, และมี positive signal average ECG 92%, มีโอกาสเกิด VF สูงถึง 87.5% นอกจากนั้นผู้ที่รอดชีวิตจาก SUDS บางรายได้รับการใส่เครื่อง Automatic Implantable Cardioverter Defibrillator (AICD) ซึ่งสามารถปล่อยกระแสไฟฟ้าช็อกหัวใจในขณะที่เกิด ventricular fibrillation ชั่ว ๆ และบันทึก ECG ก่อนและหลังการ defibrillate พบว่า ECG แสดง spontaneous transient VF และบางครั้งเกิด sustained VF ในเวลาหลับจนเครื่องต้อง defibrillate กลับมาเต้นปกติได้ แสดงว่าสาเหตุการตายของ SUDS น่าจะเกิดจาก polymorphic VT หรือ VF และสามารถจะป้องกันการตายได้จากการใส่เครื่อง AICD ดังนั้น ECG แบบ Brugada syndrome จะช่วยบอกปัจจัยเสี่ยงในการเกิด ventricular fibrillation

จากรายงานต่างประเทศพบว่าในคนปกติที่มี ECG แบบ brugada syndrome จากการตรวจทั่ว ๆ ไปและตรวจเพราะมีประวัติ SUDS ในญาติ พบว่ามีโอกาสเกิดหัวใจเต้นผิดปกติได้ 27%⁵³ ดังนั้นถ้าสามารถระบุถึงวิธีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม น่าจะมีประโยชน์ในการตรวจหาผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงในครอบครัวและหาวิธีป้องกันรักษาต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในครอบครัวผู้ป่วย SUDS ที่มีคลื่นไฟฟ้าผิดปกติแบบกลุ่มอาการรูทาคา

สมมติฐาน

การถ่ายทอดทางพันธุกรรมในญาติผู้ป่วย SUDS ที่มีคลื่นไฟฟ้าผิดปกติแบบกลุ่มอาการรูทาคา เป็นลักษณะ autosomal dominant

คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

1. SUDS หมายถึงการตายกะทันหันที่มีลักษณะสำคัญดังนี้¹
 - 1.1 มีอายุมากกว่า 2ปีขึ้นไป
 - 1.2 มีสุขภาพปกติก่อนตาย
 - 1.3 เป็นผู้ที่เกิดหรือมีผู้ให้กำเนิดอย่างน้อยหนึ่งคนเกิดในประเทศเอเชียอาคเนย์
 - 1.4 ไม่ทราบปัจจัยที่ทำให้หัวใจหยุดเต้น
 - 1.5 ไม่สามารถหาสาเหตุที่อธิบายการตายได้จากการผ่าตัดชันสูตรศพ
2. Presumptive SUDS หมายถึงผู้ที่มีลักษณะการตายเหมือน SUDS ทุกประการ มีอาการอย่างน้อย 3 ใน 5 อาการ หรือมีอาการแสดงอย่างใดอย่างหนึ่ง แต่ไม่มีการชันสูตรศพเพื่อยืนยันสาเหตุการตาย¹
 - 2.1 อาการ
 - 2.1.1 มีความรู้สึกกลัวอย่างรุนแรง
 - 2.1.2 มีอาการขยับแขนขาไม่ได้ เป็นบางส่วนหรือทั้งตัว
 - 2.1.3 มีความรู้สึกหนักเหมือนถูกกดทับที่หน้าอก
 - 2.1.4 มีความรู้สึกเหมือนมีสิ่งแปลกปลอมอยู่ในห้องเดียวกันหรืออยู่ใกล้ตัว
 - 2.1.5 มีความรู้สึกว่ามีสิ่งรบกวนหรือ มีอาการหลอน (ทางผิวหนัง, การมองเห็นหรือได้ยิน)
 - 2.2 อาการแสดงที่มีผู้พบเห็นว่าเกิดขึ้นในขณะหลับ
 - 2.2.1 หยุดหายใจในขณะหลับ (ไม่ได้บอกระยะเวลานานเท่าใด)
 - 2.2.2 มีอาการชักเกร็งหรือมีการเกร็งของกล้ามเนื้อในขณะหลับ
 - 2.2.3 กรนเสียงดัง หายใจลำบาก หรือ อาการเหมือนขาดอากาศหายใจ
 - 2.2.4 มีอาการเขียวคล้ำ
 - 2.2.5 ปลุกตื่นลำบาก

3. SUDS survivor หมายถึงผู้ที่มีลักษณะเหมือน SUDS ที่มีหัวใจหยุดเต้นหรือหยุดหายใจแล้วฟื้นเองหรือได้รับการช่วยคืนชีพ การตรวจทางคลินิกต่าง ๆ ไม่พบความผิดปกติที่สามารถอธิบายอาการได้

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนา

ขอบเขตการวิจัย

จำนวนครอบครัว 4 ครอบครัว

ปัญหาทางจริยธรรม

การวิจัยนี้ขอด้วยจริยธรรม มนุษยธรรม และไม่เป็นการกระทำที่ผิดกฎหมาย เพราะเป็นการศึกษาในญาติผู้ป่วยที่มีโอกาสเสี่ยงสูงต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดปกติรุนแรงซึ่งอาจทำให้เสียชีวิต การตรวจคลื่นหัวใจทำได้ง่ายไม่เป็นอันตราย และการฉีดยา Procainamide ในขนาดและวิธีที่เหมาะสมไม่พบรายงานว่ามีผลแทรกซ้อนอย่างรุนแรงแต่อย่างใดและวิธีนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมจากการศึกษาก่อนหน้านี้ นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้ทำไปแสดงความยินยอม (Informed consent) ให้ผู้ป่วยได้เข้าใจถึงข้อดีข้อเสียก่อนการตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัยด้วย

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

ทราบถึงการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในบุคคลที่มีญาติเสียชีวิตด้วยโรค SUDS เพื่อจะได้ตรวจคัดกรองบุคคลที่มีความเสี่ยงได้แต่เนิ่น ๆ ให้การรักษาและคำแนะนำเพื่อหลีกเลี่ยงภาวะที่จะกระตุ้นให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะอย่างรุนแรงจนถึงเสียชีวิต

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

โรคไหลตาย¹

ชื่อและคำจำกัดความโรคไหลตาย¹

ที่มาของชื่อ

คำว่าโรคไหลตาย เป็นคำใหม่ที่เพิ่งจะมีการกล่าวถึงอย่างแพร่หลายในช่วงปลายของศตวรรษที่ 20 ในระยะเริ่มแรกที่เกิดโรคไหลตายในกลุ่มคนงานไทยในประเทศสิงคโปร์เป็นชาวศรีลังกา เมื่อปี ค.ศ. 1990 มีความสับสนของการเรียกชื่อโรคเกิดขึ้นสองประการคือ

1. เนื่องจากเคยมีรายงานการตายลักษณะนี้ในวารสารต่างประเทศโดยรายงานเป็นหลายชื่อดังจะกล่าวต่อไป แต่ชื่อที่ตั้งโดยศูนย์ควบคุมโรคแห่งชาติ ของประเทศสหรัฐอเมริกา (Center for Disease Control หรือ CDC)² ได้เรียนโรคนี้เป็น กลุ่มอาการ (syndrome) แต่เนื่องจากชื่อ โรคไหลตายนี้เป็นที่รู้จักกันอย่างแพร่หลายแล้วในสังคมไทยและมีการใช้ชื่อนี้ในจดหมายข่าวราชบัณฑิตยสถานปีที่ 2 ฉบับที่ 17³ ในบทความเรื่อง “สู่ข้อยุติ: โรคไหลตาย” ว่าเป็น โรคไหลตาย ดังนั้นจึงใช้คำว่า “โรค” แทนคำว่า “กลุ่มอาการ”

2. การสะกดคำว่า “ไหล” นั้นที่ถูกต้องควรสะกดด้วยสระ “ไ” หรือสระ “ใ” จึงเป็นการถูกต้อง ในปี ค.ศ. 1990 คณะกรรมการชำระพจนานุกรมของราชบัณฑิตยสถาน³

คณะกรรมการจึงได้สรุปเป็นข้อยุติได้ว่าโรคนี้ควรต้องเขียนว่า “โรคไหลตาย”³

ลักษณะที่คล้ายกันในการศึกษาต่าง ๆ

ความสนใจเกี่ยวกับโรคไหลตาย เพิ่งจะมีเกิดขึ้นอย่างกว้างขวางในประเทศไทย เมื่อต้นปี ค.ศ. 1990 เป็นต้นมา หลักจากมีรายงานการตายอย่างไม่คาดคิดในขณะหลับของกลุ่มแรงงานไทยในประเทศสิงคโปร์ ทั้ง ๆ ที่คนงานไทยรายแรกที่ตายด้วยโรคนี้เกิดขึ้นตั้งแต่ปี ค.ศ. 1982 แล้ว แต่ไม่มีผู้สนใจที่จะรายงาน อันที่จริงการตายเช่นนี้ เป็นที่รู้จักคุ้นเคยกันดี มานานนับเป็นหลายสิบปีแล้วในชาวบ้านบางกลุ่มในประเทศไทย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาคอีสาน

ลักษณะสำคัญของการตายกระทันหันที่เกิดขึ้นกับแรงงานไทย ดังกล่าวก็มีความคล้ายคลึงกับลักษณะที่มีรายงานจากประเทศต่าง ๆ⁴⁻⁷ และมีลักษณะที่เข้าได้กับโรคไหลตายที่พบในคนไทยในประเทศคือ¹

1. เป็นการตายกระทันหันในขณะหลับ
2. เกือบทั้งหมดเป็นเพศชาย

3. ส่วนใหญ่อยู่ในวัยฉกรรจ์ (ช่วงอายุ 20 – 49 ปี)
4. ทุกรายมีสุขภาพแข็งแรงและทำงานได้เป็นปกติจนกระทั่งคืนที่ตาย
5. ในรายที่มีผู้เห็นเหตุการณ์ก่อนการตายจะพบลักษณะเหมือนมีอาการหายใจติดขัด ตัวเกร็ง ร้องครวญคราง ปลุกตื่นได้ลำบากและแม้ปลุกตื่นได้บางรายจะตายในเวลาต่อมา
6. ในกรณีที่มีชันสูตรศพพิสูจน์ไม่พบความผิดปกติที่สามารถอธิบายสาเหตุการตายได้ ลักษณะการตายเช่นนี้ มีรายงานครั้งแรกในประเทศฟิลิปปินส์เมื่อปี ค.ศ. 1915 มีชื่อเรียกเป็นภาษาท้องถิ่น (Tagalog) ว่า “Bangungot” ซึ่งแปลว่า “to rise to moan” หรือหมายถึงความพยายามที่จะตื่นพร้อมกับการร้องครวญครางเหมือนมีอาการฝันร้าย ชาวพื้นเมืองมักหมายถึงการตายเนื่องจากการฝันร้าย⁴

ในปี ค.ศ. 1948 Majoska⁵ ได้รายงานการตายกระทันหันในขณะหลับในชายฉกรรจ์ชาวฟิลิปปินส์จำนวนหนึ่งที่อพยพไปที่เกาะโฮโนลูลู Majoska เรียกการตายนี้ว่า “Mystery death” ลักษณะที่รายงานไว้เหมือนกับรายงานที่พบในประเทศฟิลิปปินส์ ต่อมา ในปี ค.ศ. 1959 Sugai⁶ ได้รายงานการชันสูตรศพชาวญี่ปุ่นที่ตายขณะหลับโดยไม่ทราบสาเหตุ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่เสียชีวิตด้วยอุบัติเหตุ สารพิษหรือการฆ่าตัวตาย พบว่าเกือบทุกรายเป็นชายหนุ่มที่มีสุขภาพแข็งแรง เป็นปกติจนกระทั่งวันที่เกิดเหตุการณ์ ทุกรายตายในขณะหลับ ขณะมีอาการมักมีเสียงครางเหมือนคนฝันร้าย เหมือนมีการหายใจติดขัดพร้อมกับเหยียดแขนขา ลักษณะเช่นนี้เคยมีชื่อเรียกเป็นภาษาญี่ปุ่นว่า “Pokkuri-disease” ซึ่งหมายถึงปรากฏการณ์ที่เกิดอย่างทันทีและไม่คาดคิดมาก่อน กลุ่มแพทย์ผู้ชันสูตรศพจัดกลุ่มการตายเหล่านี้เป็น “cardiac failure of unknown origin” การชันสูตรศพซึ่งรวมทั้งการหาหลักฐานของการถูกสารพิษไม่พบความผิดปกติที่สามารถทำให้ตายได้

หลังจากที่มีการอพยพย้ายถิ่นฐานหนีภัยสงครามของชาวลาว เขมร เวียดนาม เข้าไปอาศัยในประเทศสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1975 เป็นต้นมาก็ปรากฏมีรายงานการตายเหมือนการไหลตายเกิดขึ้น ใน เวลา 6 ปีต่อมา CDC ได้รายงานการตายที่แปลกและไม่เคยพบในประเทศสหรัฐอเมริกามาก่อนโดยรายงานครั้งแรกจำนวน 38 รายในปี ค.ศ. 1981 ซึ่งรวบรวมจำนวนผู้ตายตั้งแต่ปี ค.ศ. 1977-1981² ขณะนั้น CDC ได้ให้คำจำกัดความของ “Sudden Unexplained Death Syndrome (SUDS)” ว่าเป็นการตายอย่างไม่คาดคิด ในผู้อพยพจากประเทศแถบเอเชียอาคเนย์ที่มีสุขภาพปกติ การชันสูตรศพไม่พบสาเหตุการตาย หลังจากปี ค.ศ. 1984⁷ เป็นต้นมา CDC ได้ให้คำจำกัดความที่มีรายละเอียดเพิ่มขึ้น ดังนี้คือ

1. ผู้ที่ตายต้องมีอายุมากกว่า 2 ปีขึ้นไป
2. ผู้ที่เกิดหรือมีผู้ให้กำเนิดอย่างน้อยหนึ่งคนเกิดในประเทศแถบเอเชียอาคเนย์

3. ไม่พบสาเหตุของการตายจากการชันสูตรศพแต่อย่างใด

สำหรับรายที่ไม่มีการชันสูตรศพเพื่อยืนยันสาเหตุการตายจะเรียกว่า “Probable SUDS”.

ในปี ค.ศ. 1984 Otto และคณะ⁸⁾ ได้รายงานการตายเช่นนี้ในชาวลาออพยพและอ้างถึงชื่อเรียกในภาษาลาวว่า “non-laitai” ซึ่งน่าจะหมายถึงช็อกนอนไหลตาย นั่นเอง ในปีเดียวกันมีการประชุมของนักระบาดวิทยาจำนวน 8 คน ที่สนใจศึกษาเกี่ยวกับการตายกระทันหันโดยไม่ทราบสาเหตุในขณะหลับที่เมือง Minneapolis มลรัฐ Minnesota ประเทศสหรัฐอเมริกา เพื่อหาแนวทางศึกษาและข้อปฏิบัติสำหรับเจ้าหน้าที่สาธารณสุขเมื่อพบมีการตายเกิดขึ้น โดยรวบรวมความรู้ที่มีอยู่ในขณะนั้นแล้วจัดพิมพ์ Final Report of the SUNDS Planning Project โดยเรียกชื่อการตายนี้ว่า Sudden Unexpected Nocturnal Death Syndrome (SUNDS)⁹⁾ และให้คำจำกัดความภาวะต่าง ๆ ของโรคนี้ไว้เป็น 4 ภาวะคือ

1. SUNDS หมายถึงการตายกระทันหันที่มีลักษณะสำคัญดังนี้

- 1.1 มีอายุค่อนข้างน้อย (relative young)
- 1.2 มีสุขภาพปรกติก่อนตาย
- 1.3 ผู้ตายเป็นชาวเอเชีย
- 1.4 ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย
- 1.5 การเสียชีวิตเกิดขึ้นในขณะหลับ
- 1.6 ไม่ทราบปัจจัยที่ทำให้หัวใจหยุดเต้น
- 1.7 ไม่สามารถหาสาเหตุที่อธิบายการตายได้จากการผ่าชันสูตรศพ

2. Presumptive SUNDS

หมายถึงรายที่มีลักษณะการตายเหมือน SUNDS ทุกประการ แต่ไม่มีการชันสูตรศพเพื่อยืนยันสาเหตุการตาย

3. SUNDS-like episode หรือผู้ที่รอดชีวิตจาก SUNDS (survivor หรือ near miss)

หมายถึงผู้ที่มีลักษณะเหมือน SUNDS ที่มีหัวใจหยุดเต้นหรือหยุดหายใจแล้วฟื้นเองหรือได้รับการช่วยคืนชีพ การตรวจทางคลินิกต่าง ๆ ไม่พบความผิดปกติที่สามารถอธิบายอาการได้

4. กลุ่มเสี่ยงที่จะเกิด SUNDS (high risk for SUNDS)

หมายถึงผู้ที่มีลักษณะทั่วไปเหมือน SUNDS แล้วมีอาการ (symptoms) อย่างน้อย 3 ใน 5 อาการ หรือมีอาการแสดง (signs) ใดๆ อย่างหนึ่งดังต่อไปนี้

4.1 อาการ

- 4.1.1 มีความรู้สึกกลัวอย่างรุนแรง
- 4.1.2 มีอาการ ชยับแขน ขาไม่ได้เป็นบางส่วนหรือทั้งตัว
- 4.1.3 มีความรู้สึกหนักเหมือนถูกกดทับที่หน้าอก
- 4.1.4 มีความรู้สึก เหมือน มีสิ่งแปลกปลอม (คน สัตว์หรือวิญญาณ) อยู่ในห้องเดียวกันหรืออยู่ใกล้ตัว
- 4.1.5 มีความรู้สึกว่ามีสิ่งรอบวงหรือ มีอาการหลอน (ทางผิวหนัง การมองเห็น หรือการได้ยิน)

4.2 อาการแสดงที่มีผู้พบเห็นว่าเกิดขึ้นในขณะหลับ

- 4.2.1 หยุดหายใจในขณะหลับ (ไม่ได้บอกระยะเวลานานเท่าใด)
- 4.2.2 มีอาการชักเกร็งหรือมีการเกร็งของกล้ามเนื้อในขณะหลับ
- 4.2.3 กรนเสียงดัง หายใจลำบาก หรืออาการเหมือนขาดอากาศหายใจ
- 4.2.4 มีอาการเขียวคล้ำ
- 4.2.5 ปลุกตื่นลำบาก

เนื่องจากคำจำกัดความต่าง ๆ ของการตายกระทันหันในขณะหลับนั้น ส่วนใหญ่ไม่มีการกำหนดอายุที่ชัดเจน มีเพียง CDC ที่ได้กำหนดอายุไว้เกิน 2 ปีขึ้นไป ซึ่งแม้จะสามารถแยกจากการตายกระทันหัน ในขณะหลับในเด็ก (Sudden Infant Death Syndrome หรือ SIDS) ได้ ช่วงอายุที่กำหนดนั้นก็ยังเป็นช่วงอายุที่ค่อนข้างกว้าง ในขณะที่การศึกษาอื่น ๆ พบว่าผู้ตายมักเป็นคนหนุ่มฉกรรจ์และอายุน้อยที่สุดคือ 13 ปี เพื่อให้การวินิจฉัยโรคไหลตายมีความจำเพาะสูงและเหมาะสมกับสภาพความเชื่อของชาวบ้านที่ว่าโรคไหลตายมักเกิดกับคนหนุ่ม นักวิจัยในประเทศไทยจึงได้ให้คำจำกัดความดังนี้

1. การตายเกิดขึ้นอย่างกระทันหันในขณะหลับหรือสัมพันธ์กับการนอนหลับ
2. มีอายุระหว่าง 20 –49 ปี บายรายงานรวมถึงอายุ 59 ปี
3. ผู้ตายไม่เคยมีประวัติเจ็บป่วยรุนแรงมาก่อน หรือถ้าเคยมี ก็ต้องหายดีจนทำงานได้ เป็นปกติแล้วไม่น้อยกว่า 1 ปี
4. ยังทำงานได้เป็นปกติภายใน 24 ชั่วโมงก่อนตาย
5. อาจจะมีหรือไม่มีอาการเหมือนมีการหายใจติดขัด หรือฝันร้ายและปลุกตื่นลำบาก ในรายที่ปลุกตื่นได้ การตายในเวลาต่อมาต้องเกิดขึ้นในขณะหลับ
6. เมื่อมีการชันสูตรศพ จะไม่พบความผิดปกติใด ๆ ที่อธิบายถึงสาเหตุของการเสียชีวิตได้ชัดเจน

ลักษณะที่สำคัญ

แม้การให้คำจำกัดความของโรคไหลตายในการศึกษาต่าง ๆ มีความแตกต่างกันในแง่รายละเอียดบางประการ แต่มักจะมีลักษณะที่สำคัญต่าง ๆ เหมือนกัน ดังนั้น ในการวินิจฉัยโรคไหลตายจึงควรกำหนดลักษณะเหล่านี้ไว้ทุกกรณี คือ

1. การตายที่มีความสัมพันธ์กับการนอนหลับ แม้จะมีรายงานในบางรายว่าเกิดขึ้นในขณะที่พักผ่อนหลังรับประทานอาหารหรือนอนดูโทรทัศน์ แต่ก็ไม่สามารถยืนยันได้ว่าในขณะนั้นผู้ได้เคลิ้มหลับไปหรือไม่
2. ไม่สามารถอธิบาย สาเหตุการตายกระทันหันได้ แม้จะมี การชันสูตรศพอย่างละเอียดเท่าที่พยาธิแพทย์จะสามารถทำได้
3. ช่วงอายุการตายอยู่ระหว่าง 13-63 ปี โรคนี้อาจเกิดกับคนในกลุ่มอายุต่ำหรือสูงกว่านี้ได้ แต่หากต้องการความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคก็อาจกำหนดช่วงอายุที่แคบลงเช่น ช่วงอายุ 25-45 ปี (มากกว่าสามในสี่ของไหลตายเป็นอายุอยู่ในช่วงนี้) หรือ 20-49 ปี ซึ่งจะครอบคลุมจำนวนไหลตายได้มากขึ้น การกำหนดช่วงอายุต่าง ๆ กันนั้นจะเป็นประโยชน์ในการวางแผนการศึกษาวิจัยโรคนี้
4. ทั้งเพศชายและเพศหญิงเกิดโรคไหลตายได้ แต่ในรายงานต่าง ๆ พบในเพศชายเกือบทั้งหมด เนื่องจากเพศหญิงก็มีโอกาสเกิดโรคไหลตายได้แต่น้อยกว่า ในการวินิจฉัยโรคไหลตายในเพศหญิง จึงต้องเพิ่มความระมัดระวังเป็นพิเศษเพื่อหลีกเลี่ยงการวินิจฉัยผิด
5. ควรมีเงื่อนไขของการมีสุขภาพที่ปรกติมาก่อน โดยอาศัยประวัติที่ไม่เคยมีอาการเจ็บป่วยรุนแรงและยังทำงานได้จนกระทั่งวันที่มีการตายเกิดขึ้น

ระบาดวิทยาของโรคไหลตาย¹

แม้โรคไหลตายจะปรากฏในเมืองไทยมากกว่า 50 ปีแล้ว ความสนใจต่อโรคนี้ในเมืองไทยเพิ่งจะเกิดขึ้นในช่วงปี ค.ศ 1990 หลังจากข่าวการไหลตายของคนงานไทยในประเทศสิงคโปร์ ในประเทศไทย เริ่มการศึกษาโรคไหลตายครั้งแรก ในกลุ่มลาวและเขมรอพยพในค่ายผู้อพยพที่บ้านวินัย จังหวัดเลยและอำเภอพนัสนิคม จังหวัดชลบุรี ในปี ค.ศ.1982-1983 โดย Munger และคณะ¹⁰ ผู้วิจัยพบว่ามี การตายในทำนองเดียวกับที่เกิดในกลุ่มผู้อพยพในประเทศสหรัฐอเมริกา และยังพบว่ามีประวัติการตายด้วยโรคไหลตายในญาติพี่น้องของผู้ตายด้วย นอกจากนี้ยังได้รายงานว่าผู้ชายชาวลาวมั่ง อายุ 22-44 ปีในค่ายอพยพในประเทศไทยมีอัตราการตายด้วยโรคไหลตายสูงกว่าที่พบในประเทศสหรัฐอเมริกาประมาณ 9 เท่า¹¹

ในปี ค.ศ. 1982¹² ได้มีคนไทยอายุ 37 ปี คนหนึ่งเกิดไหลดายเป็นรายแรกในประเทศสิงคโปร์ ในขณะนั้น ไม่มีผู้สนใจรายงานการตายเช่นนี้แต่อย่างใด จนกระทั่ง 8 ปีต่อมา การตายของคนงานไทยในต่างประเทศโดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศสิงคโปร์ และตะวันออกกลางจึงได้กลายเป็นข่าวแพร่กระจายทางสื่อต่าง ๆ เนื่องจากมีผู้ให้ความสนใจกับสภาพการดำรงชีพของคนงานไทยในต่างแดนแล้วพบมีการตายอย่างลึกลับเกิดขึ้นกับคนงานไทย ซึ่งในเบื้องต้นเข้าใจว่าเกิดจากสารพิษที่ได้จากการใช้ท่อพีวีซีเป็นส่วนประกอบของภาชนะสำหรับหุงต้ม และนอกจากนี้ยังพบว่าในช่วงเวลา 9 ปี นับจากปี ค.ศ. 1982 ถึงปี ค.ศ. 1990 คนงานไทยที่ตายในประเทศสิงคโปร์มีจำนวนเพิ่มขึ้นเป็น 230 ราย เฉลี่ยตายปีละ 27 ราย ข่าวนี้จึงเป็นที่สนใจของนักการเมือง นักวิชาการและบุคคลทั่วไปอย่างกว้างขวาง จนกระทั่งบริษัท British 'Broadcasting Company (BBC) จากประเทศอังกฤษ ได้จัดทำเป็นภาพยนตร์สารคดีและออกแพร่ภาพในรายการ Horizon ถ่ายทอดไปทั่วโลก

หลังจากมีข่าวการตายของคนงานไทยเป็นต้นมา นักวิจัยและหน่วยงานที่เกี่ยวข้องในประเทศไทยจึงได้ทำการศึกษาวิจัยมากขึ้น ในปี ค.ศ. 1990 คณะผู้วิจัยกรมมหาวิทยาลัยขอนแก่น ได้ศึกษาหาอุบัติการณ์ของโรคไหลดายในภาคอีสานโดยการส่งแบบสอบถามและติดตามยืนยันการไหลดายในกลุ่มประชากรสามจังหวัดที่สุ่มได้จาก 17 จังหวัด ตามคำจำกัดความของโรคไหลดายพบมีการตายที่เข้ากับโรคไหลดายในประชากรชายกลุ่มอายุ 20-49 ปี ถึงปีละ 25.9 คนต่อประชากรแสนคน¹³ ในเวลาใกล้เคียงกันนั้น เกรียงได้รายงานการศึกษาในเขตจังหวัดขอนแก่นพบถึง 38 คนต่อประชากรแสนคน¹⁴ และอรพรรณม์และคณะ¹⁵ ได้สำรวจทั่วประเทศ พบมีอุบัติการณ์ 23.8 คนประชากรต่อแสนคน ในเพศชายกลุ่มอายุเดียวกัน (ตารางที่ 1)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลระบาดวิทยาของการตายที่ไม่ทราบสาเหตุแบบเฉียบพลันที่เข้าได้กับโรคไหลตาย

ประชากร กลุ่มผู้ตาย/ประเทศ	ชื่อโรค	จำนวน ตาย	อัตราตาย ต่อแสน	อายุ (เฉลี่ย)	ปี ค.ศ. ที่ ศึกษา
ผู้อพยพอินโดจีนในไทย: ลาวม้งพม่าชนิคม ¹¹	Sudden Death	-	574	25-44	1984-1986
	In Sleep	19	-	20-60(34)	1984-1986
ลาวม้งบ้านวินัย		16	269	13-60	1985
ชาวอีสานในขอนแก่น ¹⁴	Litai	31	38	20-49(38)	1990
ชาวอีสานในประเทศไทย ¹³	Litai	60	25.9	20-49(35.9)	1988-1989
คนไทยในประเทศไทย ¹⁵	Litai	28	20.8	20-49	1990
แรงงานไทยในสิงคโปร์ ¹⁵	Litai	34	98.6	20-49	1990

ลักษณะทางคลินิก

เนื่องจากโรคไหลตายมักเกิดขึ้นอย่างกะทันหันในช่วงเวลากลางวัน แม้จะมีพยานรู้เห็นเหตุการณ์ ก็มีพยานจำนวนไม่มากนักที่จะรู้เห็นตั้งแต่เริ่มมีอาการจนถึงตาย จากการศึกษาระบาดวิทยาในประเทศไทย^{13,14,17} พบว่ามีพยานรู้เห็นเหตุการณ์ประมาณสามในสี่ของการเกิดไหลตาย และสูงกว่าที่พบในรายงานไหลตายในแรงงานไทยในประเทศสิงคโปร์ที่มีพยานเพียงหนึ่งในสามเท่านั้น¹⁶ ซึ่งเป็นข้อจำกัดสำคัญที่ทำให้รายงานลักษณะทางคลินิกของโรคไหลตายมีความชัดเจนน้อยกว่าโรคอื่น ๆ

การยืนยันสาเหตุการตายโดยการชันสูตรศพ สามารถทำได้ในหลายประเทศรวมทั้งในประเทศสิงคโปร์ ในขณะที่ในประเทศไทยมีการดำเนินการชันสูตรศพน้อยมาก ส่วนใหญ่ญาติจะไม่นำศพมารับการชันสูตร เนื่องจากมีความเชื่อว่าเป็นการตายโดยธรรมชาติ ดังนั้น การยืนยันโรคไหลตายจึงต้องขึ้นอยู่กับคำจำกัดความที่ใช้ในการค้นหาผู้ที่ไหลตาย ด้วยเหตุนี้ความถูกต้องของลักษณะทางคลินิกของโรคไหลตายจึงอยู่กับความแม่นยำของวิธีการวินิจฉัยวิธีนี้ด้วย

อย่างไรก็ดี ลักษณะอาการที่ได้จากการศึกษาต่าง ๆ นั้น มีความคล้ายคลึงกันมากจึงพอที่จะนำมาสรุปเป็นลักษณะทางคลินิก เพื่อเป็นแนวทางในการศึกษาต่อไปในอนาคตได้ ในที่นี้จะแบ่งลักษณะทางคลินิกของโรคไหลตายออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่คือ¹

1. ลักษณะอาการก่อนตาย
2. อาการแสดงขณะเริ่มมีอาการและขณะกำลังจะตาย
3. อาการและสิ่งตรวจพบหลังการฟื้นคืนชีพ

1. ลักษณะอาการก่อนตาย อาจแบ่งได้เป็น

1.1 ไม่มีอาการที่แสดงถึงความผิดปกติ

ในขณะที่ทำงานและในชีวิตประจำวันไม่มีความผิดปกติแต่อย่างใดนอกจากอาการเจ็บป่วยเล็กน้อยต่าง ๆ ประมาณร้อยละ 40 ไม่มีอาการในช่วง 2 สัปดาห์ก่อนตาย¹³ และประมาณร้อยละ 65 สบายดีใน 24 ชั่วโมงก่อนไหลตาย¹⁷

1.2 มีอาการเจ็บป่วยเล็กน้อยในช่วง 2 สัปดาห์ก่อนไหลตาย อาการเหล่านี้ประกอบด้วย

อาการในช่วง 24 ชั่วโมงก่อนไหลตาย

อาการที่พบน้อยกว่าร้อยละ 5 ของผู้ตายคือ อาการไข้ หายใจไม่อิ่ม ปวดท้อง ปวดขา ปวดเอว หงุดหงิด ส่วนอาการที่พบประมาณร้อยละ 5-10 ของผู้ตายคือ อาการปวดศีรษะ เหนื่อยเพลียหรือนอนไม่หลับ อาการปวดท้องหรือท้องอืดอาหารไม่ย่อยก็อาจเป็นอาการสำคัญ อาการหนึ่งของโรคไหลตาย

อาการในช่วง 2 สัปดาห์ก่อนไหลตาย

พบว่าประวัติของอาการต่าง ๆ มากขึ้นตามช่วงเวลาที่สอบถาม แต่อาการเหล่านี้ไม่รบกวนการทำงานและการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ตาย ส่วนประวัติอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหรือกล้ามเนื้ออ่อนแรง ประวัติการทำงานหนักและประวัติการรับประทานยาแก้ปวดของผู้ไหลตายไม่แตกต่างจากผู้ชายทั่วไปที่มีวัยใกล้เคียงกัน

ประวัติที่ควรถามเพื่อวินิจฉัยแยกโรคอื่นที่อาจเป็นสาเหตุของการตายก็มีความสำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่ไม่มีการชันสูตรศพ ประวัติเหล่านี้ได้แก่¹⁸ ประวัติโรคลมชัก เป็นลมหมดสติ ประวัติภูมิแพ้ ภาวะหายใจลำบากหรือในขณะหลับมีการหยุดหายใจนานผิดปกติหรือมีอาการง่วงนอนและหลับมากในเวลากลางวัน (day time hypersomnolence) อาการแขนขาอ่อนแรงขยับตัวไม่ได้ขณะตื่นนอนซึ่งเป็นอาการที่สำคัญอาการหนึ่งของ hypokalemic periodic paralysis¹⁹ และโรคคอกพอกเป็นพิษ²⁰ นอกจากนี้ยังควรซักประวัติการตายด้วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดก่อนวัย 45 ปีของคนในครอบครัว ประวัติการเจ็บป่วยที่ต้องไปรับการรักษาเป็นประจำกับแพทย์ที่คลินิกเอกชนหรือโรงพยาบาล ส่วนประวัติการทำงานหนักในช่วงเวลาก่อนตายนั้นอาจจะไม่มีประโยชน์เพราะไม่พบมีความแตกต่างจากคนปกติอื่น ๆ

2. อาการแสดงขณะเริ่มมีอาการและขณะกำลังจะตาย

อาจแบ่งลักษณะอาการนั้นออกได้เป็น 2 กลุ่ม ตายลักษณะของการเกิดอาการ ตามช่วงเวลาและการมีหรือไม่มีผู้เห็นเหตุการณ์

2.1 กลุ่มที่ตายโดยไม่มีผู้เห็นเหตุการณ์ ไม่สามารถทราบได้ว่ามีอาการหรือไม่

ญาติพบภายหลังว่าผู้ไหลตายได้ตายแล้วในขณะนอน กลุ่มนี้อาจเป็นกลุ่มที่ไม่มีอาการชัดเจนพอ หรือขณะมีอาการไม่มีความรุนแรงเพียงพอที่จะเป็นที่ผิดสังเกตของญาติ

2.2 กลุ่มที่มีผู้เห็นเหตุการณ์ แบ่งได้ 2 กลุ่ม คือ

กลุ่มที่ญาติเห็นเหตุการณ์ตั้งแต่เริ่มต้น ประมาณร้อยละ 10-16 ของไหลตาย^{14,16,21} เกิดเหตุการณ์ขณะนอนหรือนั่งพักผ่อนในเวลากลางวันระหว่างพักงาน เช่น กำลังสนทนา ดูโทรทัศน์ ฟังวิทยุ

กลุ่มที่ญาติเห็นเหตุการณ์เพราะถูกปลุก เนื่องจากเกิดอาการผิดสังเกตขณะผู้ไหลตายกำลังมีอาการ

อาการและอาการแสดง

ในกรณีที่มีผู้เห็นเหตุการณ์ จะได้ประวัติเกี่ยวกับลักษณะอาการดังนี้ คือ มีเสียงดังในคอ เหมือนมีอาการหายใจลำบาก หายใจขัดหรือมีอาการเหมือนสำลัก หายใจไม่ทัน โดยไม่มีเสียงหวีดหวิว แต่เป็นลักษณะเหมือนมีเสมหะติดคอ บางรายมีเสียงกรีดร้องเหมือนมีการฝันร้ายหรือละเมอ ลักษณะเช่นนี้จึงเป็นที่มาของชื่อ Bangungut ในภาษา Tagalog ของฟิลิปปินส์ หรือไหลตายในภาษาอีสานหรือภาษาลาว นอกจากนี้ ยังมีอาการเกร็งตัว ท้องแข็ง กำมือแน่น มีน้ำลายฟูมปาก บางรายมีปัสสาวะราดร่วมด้วย ทุกรายจะได้ประวัติการปลุกตื่นลำบาก ในระยะที่ถูกปลุกตื่นได้ญาติต้องใช้ความพยายามหลายอย่าง เพื่อให้ผู้ไหลตายรู้สึกเจ็บแล้วตื่นขึ้นมาหรือหาทางล้มเสมหะออกจากคอโดยวิธีต่าง ๆ เพราะคิดว่ามีการอุดตันของทางเดินหายใจ

ผู้ที่มีอาการแล้วถูกปลุกตื่นได้ จะให้ประวัติเกี่ยวกับมีปัญหาของการหายใจ¹⁰ เช่น รู้สึกเหมือนทางเดินหายใจอุดตัน มีความรู้สึกเหมือนถูกกดทับที่หน้าอก ทำให้หายใจลำบากหรือมีอาการมีนชาอ่อนแรง ในกรณีที่ปลุกไม่ตื่น ส่วนใหญ่จะตายภายใน 30 นาที และมากกว่าร้อยละ 90 จะตายภายในเวลาหนึ่งชั่วโมงตั้งแต่เริ่มมีอาการ^{10,21}

ไหลตายซ้ำ

ผู้ที่รอดจากอาการไหลตายเหล่านี้บางรายจะตายในเวลาต่อมาภายหลังล้มตัวลงนอนอีกครั้งหรือระหว่างเดินทางไปโรงพยาบาลในคืนเดียวกัน^{22,23} หรือในเวลาหลายชั่วโมงต่อมา การไหลตายยังอาจเกิดซ้ำได้อีกในระยะเป็นเดือนหรือปีภายหลังจากอาการครั้งแรก^{8,10} เนื่องจากอาการ

ขณะเกิดโผลตายมีลักษณะคล้ายอาการชักของโรคลมบ้าหมู ทำให้ญาติหรือเจ้าหน้าที่ทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องเข้าใจผิด จึงเป็นเหตุให้ผู้ที่เกี่ยวข้องที่เสี่ยงที่จะเกิดโผลตายซ้ำได้เหล่านี้ไม่ได้รับการตรวจรักษาที่เหมาะสม และตายในระยะเวลาต่อมา

สิ่งตรวจพบก่อนตาย

ดังที่กล่าวแล้วทุกรายจะไม่มีปัญหาสุขภาพที่รุนแรงพอที่จะรบกวนการทำงานในชีวิตประจำวัน ประกอบกับส่วนใหญ่ของผู้ตายยังอยู่ในวัยฉกรรจ์ที่แข็งแรง จึงไม่ได้รับการตรวจสุขภาพอย่างจริงจังก่อนตาย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง สุขภาพของระบบหัวใจและหลอดเลือด อย่างไรก็ตาม ไรก็ดี ในรายที่เคยมีการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจมาก่อน อาจพบมีรายงานความผิดปกติบ้าง เช่น 1 รายใน 7 ราย ที่รายงานโดย Gotoh²⁴ พบมี complete right bundle branch block และ left axis deviation ของ QRS axis ส่วนอีก 6 ราย ไม่ได้มีการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจมาก่อน ผลการตรวจพยาธิสภาพของหัวใจทั้ง 7 ราย พบมีความผิดปกติของระบบการเหนี่ยวนำไฟฟ้าในหัวใจ Hayashi และคณะ²⁵ ได้รายงานชายญี่ปุ่น 2 ราย ที่ไม่มีความผิดปกติของโครงสร้างของหัวใจมาก่อน แต่เกิดมีอาการวิงเวียนหรือหมดสติต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลและตายในเวลากลางคืน ขณะติดเครื่องตรวจจับคลื่นไฟฟ้าหัวใจซึ่งพบมี ventricular flutter และ ventricular fibrillation เกิดขึ้น ก่อนตายจะพบมีการเต้นผิดจังหวะและมีลักษณะผิดปกติของรูปร่างคลื่น QRS ที่เข้าได้กับลักษณะที่มีความผิดปกติของการเหนี่ยวนำไฟฟ้าในหัวใจ

3. อาการและสิ่งตรวจพบหลังจากการฟื้นคืนชีพ

ในระหว่างที่ผู้โผลตายมีอาการและมีการช่วยคืนชีพนั้น มีรายงานตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจลักษณะ ventricular fibrillation^{8,23,25} ซึ่งน่าจะเป็นอาการทางคลินิกอาการสุดท้ายก่อนตาย หากไม่ได้รับการช่วยคืนชีพมาได้ ในบางรายพบมีอาการเหมือนปอดบวมน้ำ ซึ่งหายไปได้ภายในเวลา 24 ชั่วโมงหลังจากฟื้นจากโผลตายแล้ว

การตรวจวินิจฉัยเพื่อหาสาเหตุ ในผู้ที่รอดชีวิตจากโผลตายมักจะได้รับ การตรวจที่มุ่งหาความผิดปกติที่ระบบหัวใจและหลอดเลือด สมอง การเปลี่ยนแปลงของสรีรวิทยาในขณะหลับ และการเปลี่ยนแปลงของแร่ธาตุต่าง ๆ ที่อาจมีผลต่อจังหวะการเต้นของหัวใจ อย่างไรก็ตาม ไรก็ดี จากรายงานการศึกษาผู้ที่รอดจากโรคโผลตาย^{8,26,27} ความผิดปกติส่วนใหญ่จะเป็นอยู่ชั่วคราว เช่น การเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ คลื่น ST และ T หรือมีผิดปกติของรูปร่างของคลื่น QRS ความผิดปกติของการบีบตัวของหัวใจโดยการตรวจด้วยสสารกัมมันตภาพรังสีและการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงนอกจากนี้ ยังมีการตรวจหลอดเลือดหัวใจด้วยการฉีดสี รวมทั้งการตรวจหาความ

ผิดปกติของระบบเหนี่ยวนำไฟฟ้าในหัวใจโดยวิธีสวนหัวใจ (electrophysiologic study หรือ EPS) ด้วย

ความผิดปกติที่น่าสนใจซึ่งรายงานโดย Veerakul²⁸ ในการศึกษาผู้ที่รอดจาก idiopathic ventricular fibrillation ในคนไทย ซึ่งมีลักษณะเข้าได้กับโรคไหลตายจำนวน 12 ราย คือ ตรวจพบความผิดปกติของคลื่น QRS ที่มีรูปร่างเหมือน right bundle branch block และมีการยกขึ้นของคลื่น ST ใน lead $V_1 - V_3$ ลักษณะเช่นนี้เคยมีรายงานในผู้ป่วย idiopathic ventricular fibrillation โดย Brugada²⁹ ความผิดปกตินี้เปลี่ยนกลับเป็นปกติได้เมื่อได้รับยา isoproterenol และกลับผิดปกติเหมือนเดิมเมื่อได้รับยา lidocaine ผู้ป่วยทุกรายสามารถถูกกระตุ้นให้หัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ ventricular flutter หรือ fibrillation ด้วยวิธีการตรวจ EPS ความผิดปกตินี้ยังพบได้ในการศึกษาของ Corrado และคณะ³⁰ ซึ่งศึกษาในผู้ที่รอดชีวิตจากการตายกะทันหันในคนอายุน้อย (น้อยกว่า 36 ปี) ซึ่งมีทั้งเพศชายและเพศหญิง ในจำนวน 3 รายที่มีความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าลักษณะดังกล่าวทั้งสองลักษณะร่วมกันนั้นพบมีหลักฐานของโรค arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy และมีความผิดปกติของระบบการเหนี่ยวนำไฟฟ้าในหัวใจซึ่งหาด้วยอย่างไรก็ดี ความผิดปกตินี้ก็อาจจะมีผลสำคัญในการช่วยสืบหาผู้ที่เสี่ยงต่อการเกิดไหลตายในอนาคต หากมีการศึกษาเพื่อยืนยันความสัมพันธ์ของความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจเช่นนี้ กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไหลตายในจำนวนผู้ป่วยที่มากพอต่อไป การรักษาที่อาจจะเป็นประโยชน์สำหรับผู้ที่รอดจากไหลตายที่ตรวจด้วย EPS แล้วพบว่าเกิด inducible sustained polymorphic ventricular tachycardia หรือ VT/VF ได้ คือ ยาปิดกั้นเบต้า หรือยา amiodarone และเครื่อง Automatic Implantable Cardioverter Defibrillator (AICD) แม้การตายกะทันหันของคนวัยนี้ในประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ น่าจะเข้าได้กับโรคไหลตายได้มากที่สุด ดังที่กล่าวในตอนต้นแล้ว การตายเช่นนี้ก็ยังสามารถเกิดได้จากสาเหตุอื่น หากมีการชันสูตรศพหรือการตรวจหลังจากรอดชีวิตจากโรคไหลตายแล้วอย่างละเอียด ก็จะทำให้ทราบถึงสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดการตายลักษณะคล้ายคลึงกันเพิ่มเติม แต่หากไม่มีการชันสูตรศพหรือตรวจหาความผิดปกติแต่อย่างใด อาจทำให้มีการวินิจฉัยผิดพลาดมากขึ้น

พยาธิวิทยาของโรคไหลตาย¹

ในช่วงเวลามากกว่า 80 ปี นับตั้งแต่มีรายงานการตายที่มีลักษณะเดียวกันกับโรคไหลตายเป็นครั้งแรกในประเทศฟิลิปปินส์นั้น จนถึงปัจจุบันความรู้เกี่ยวกับพยาธิสภาพที่จะสามารถอธิบายถึงสาเหตุของการเกิดโรคไหลตายยังไม่มีคำตอบที่แน่ชัดซึ่งอาจมีสาเหตุหลายประการคือ

1. การชันสูตรศพในบางประเทศยังทำได้น้อยและไม่ค่อยเป็นที่ยอมรับของชุมชน เมื่อมีการตรวจที่ไม่พบสาเหตุที่ชัดเจนเกิดขึ้นเป็นประจำในการชันสูตรศพแรก ๆ ก็อาจนำไปสู่ความสับสนและข้อสรุปว่าเป็นการตายที่ไม่ทราบสาเหตุโดยเฉพาะอย่างยิ่ง เมื่อตรวจไม่พบความผิดปกติที่หัวใจ ซึ่งเป็นสาเหตุที่สำคัญของการตายกะทันหันด้วยแล้ว ก็ยังจะนำไปสู่ข้อสรุปของการตายอย่างไม่มีสาเหตุในการชันสูตรศพต่อ ๆ มาเสมอทั้งนี้อาจเนื่องมาจากความละเอียดพิถีพิถันในการตรวจลดลงไป

2. กลไกการตายของโรคไหลตาย น่าจะเกิดจากความผิดปกติของส่วนใดส่วนหนึ่งของอวัยวะที่ไม่อาจตรวจพบด้วยการตรวจชันสูตรศพด้วยวิธีปกติ เช่น ความผิดปกติของระบบเหนี่ยวนำไฟฟ้าหัวใจ

3. โรคไหลตายอาจเกิดจากความผิดปกติของการทำงานของอวัยวะที่สำคัญ ไม่ว่าจะมีความผิดปกติของโครงสร้างร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้

4. โรคไหลตายอาจเกิดจากผลรวมของหลายปัจจัยที่เกิดขึ้นร่วมกันในเวลาที่เหมาะสม บางอย่างอาจเกิดขึ้นและสิ้นสุดลงทันที ภายหลังจากเกิดไหลตาย เช่น ความผิดปกติของการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ จึงไม่เหลือหลักฐานให้ตรวจพบได้



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พยาธิสภาพเท่าที่มีการตรวจพบและรายงานในการศึกษาต่าง แบ่งออกเป็นสามส่วนใหญ่ ๆ คือ ความผิดปกติของหัวใจ ความผิดปกติของอวัยวะอื่น ๆ และการตรวจหาสารพิษ ดังนี้

1. ความผิดปกติของหัวใจ

1.1 ความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ

พบในเกือบทุกรายที่มีการชันสูตรศพ^{4,6,22} พบมีขนาดของหัวใจโตขึ้น อาจพบได้ทั้งหัวใจซีกขวาหรือซ้ายหรือทั้งสองซีก แต่เห็นเด่นชัดที่หัวใจซีกขวา Kirschner³¹ ได้เปรียบเทียบน้ำหนักของหัวใจของผู้ไหลตายกับน้ำหนักเฉลี่ยของหัวใจของคนปกติซึ่งคำนวณจากค่าน้ำหนักของหัวใจในคนปกติจะหนักเท่ากับร้อยละ 0.45 ของน้ำหนักตัว พบว่า 14 ใน 18 รายมีหัวใจหนักกว่าของคนปกติ ในจำนวนนี้ 7 รายมีขนาดหัวใจโตเข้าข่ายมีพยาธิสภาพ (pathological hypertrophy) การโตขึ้นของหัวใจที่พบนี้เกิดจากมีการเพิ่มความหนาของผนังกล้ามเนื้ออย่างสมมาตร และมีการโป่งขยายของห้องหัวใจ (dilatation) ร่วมด้วย และนอกจากนี้ยังพบมีการเปลี่ยนแปลงของผนังส่วน endocardium (endocardial fibroelastosis) บริเวณทางนำเลือดไหลออกจากหัวใจห้องล่าง (Ventricular outflow tract) ซึ่งพบได้ถึงสองในสามของผู้ที่ตาย ซึ่งเข้าใจว่าอาจจะสัมพันธ์กับกลไกเดียวกันกับกลไกที่ทำให้หัวใจโตขึ้น

นอกจากขนาดหัวใจเปลี่ยนไปแล้วยังพบว่าเซลล์กล้ามเนื้อก็เปลี่ยนไปจากการศึกษาของ Zhu และคณะ³² ซึ่งรายงานการตรวจดูเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจของผู้ที่ตายลักษณะเดียวกับโรคไหลตายในประเทศจีนจำนวน 8 ราย เป็นชายล้วนอายุระหว่าง 19-49 ปี โดยอาศัยเทคนิคการย้อมดูเซลล์วิธี immunohistochemical เพื่อหาปริมาณของ myoglobin, myosin และเอนไซม์ creatine kinase ทั้งชนิด CK-MM และ CK-MB ซึ่งปกติพบได้มากมายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ เอนไซม์เหล่านี้หลุดร่วออกจากเซลล์ของกล้ามเนื้อหัวใจ เมื่อกล้ามเนื้อหัวใจเกิดการอักเสบหรือขาดเลือดดังเช่นที่พบในโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด เนื่องจากหลอดเลือดหัวใจของผู้ตายทุกราย ไม่มีความผิดปกติและลักษณะที่พบคล้ายกับลักษณะมีการขาดเลือดของกล้ามเนื้อหัวใจจึงทำให้ผู้ศึกษาตั้งสมมุติฐานว่า อาจมีการหดตัวของหลอดเลือดหัวใจแล้วทำให้กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจตามมา ขบวนการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ เหล่านี้เกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็ว แม้จะมีการขาดเลือดเพียง 30 นาที

1.2 ความผิดปกติของหลอดเลือดหัวใจ

ส่วนใหญ่ของรายงานจะไม่พบพยาธิสภาพของหลอดเลือดอย่างเด่นชัด จึงมักรายงานว่าไม่มีความผิดปกติของหลอดเลือด³³ หรือพบแค่มีการหนาตัวเพียงเล็กน้อยของผนังของหลอดเลือดจาก atherosclerosis (น้อยกว่าร้อยละ 25 ของพื้นที่หน้าตัดของขนาดรูหลอดเลือด)³¹

1.3 ความผิดปกติของระบบเหนี่ยวนำไฟฟ้าหัวใจ

เนื่องจากการชันสูตรศพผู้ที่ไหลตายไม่พบความผิดปกติที่สามารถอธิบายกลไกการตายได้อย่างชัดเจน แม้การตรวจนั้นจะมีทั้งการตรวจเพื่อหาว่ามีการตีตันของหลอดเลือดหัวใจ ความผิดปกติของหัวใจ และสาเหตุอื่น ๆ รวมทั้งการแตกของหลอดเลือดในสมอง การตรวจไม่พบความผิดปกติดังกล่าวร่วมกับลักษณะการตายที่เกิดอย่างทันทีทันใดในผู้ที่มีสุขภาพแข็งแรงคืออายุระหว่าง 20-49 ปีนั้น ทำให้เกิดข้อสมมุติฐานสาเหตุการตายว่าน่าจะเกิดจากการเต้นผิดจังหวะของหัวใจแบบ ventricular fibrillation ซึ่งเป็นกลไกที่สำคัญของการตายกะทันหันโดยไม่มีทราบสาเหตุในวัยหนุ่มในซีกโลกตะวันตก ดังที่มีรายงานในชื่อโรค idiopathic ventricular fibrillation³⁴

ดังนั้นการตรวจหาพยาธิสภาพของระบบเหนี่ยวนำไฟฟ้าหัวใจจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง ความผิดปกติของระบบเหนี่ยวนำไฟฟ้าหัวใจที่พบในรายงานต่าง ๆ มีตั้งแต่ความผิดปกติของหลอดเลือดที่มาเลี้ยงบริเวณ sinoatrial node (SAN) การหักงอเป็นรูปตัว (U) หรือมีการแยกแขนงของหลอดเลือดก่อนที่เข้าถึง SAN^{24,35} ลักษณะเช่นนี้อาจเป็นเหตุให้ SAN ได้รับเลือดหล่อเลี้ยงไม่เพียงพอจึงอธิบายการพบ fibrosis ที่ SAN ของผู้ตายได้

สำหรับความผิดปกติของ atrioventricular node (AVN) ในการศึกษาของ Gotoh²⁴ และ Okada³⁵ นั้น พบมีการหนาตัวของผนังหลอดเลือดและ fibrosis ที่ His bundle เพียงเล็กน้อยเท่านั้น ในขณะที่ Kirschner³¹ พบความผิดปกติที่บริเวณนี้ถึง 17 ใน 18 ราย ส่วนใหญ่ (14 ราย) มีลักษณะของ AVN คล้ายลักษณะที่พบในหัวใจของทารกในครรภ์ คือ มีการกระจายของใยประสาทเหนี่ยวนำไฟฟ้า ปกติแล้วในบริเวณนี้ของหัวใจจะมีการปรับตัวของกลุ่มเซลล์เป็นรูปร่างที่ชัดเจนขณะที่มีอายุมากขึ้น ทำให้ใยประสาทเหนี่ยวนำไฟฟ้าใน AVN ที่อยู่กระจัดกระจายอย่างหลวม ๆ มีการจัดเรียงตัวอย่างหนาแน่นขนาดเล็กลงและมีขอบเขตชัดเจนมากขึ้น พร้อมทั้งมีการแทรกตัวอย่างเป็นอิสระอยู่ที่บริเวณส่วนยอดของผนังกันระหว่างห้องหัวใจล่างในผู้ใหญ่ นอกจากความผิดปกติดังกล่าวแล้ว ประมาณ 11 รายใน 18 รายมี accessory pathway ซึ่งเป็นทางเชื่อมต่อของการเหนี่ยวนำไฟฟ้าที่เป็นส่วนเกินนอกเหนือจาก AVN และ His bundle

ความผิดปกติของระบบเหนี่ยวนำไฟฟ้าดังกล่าวอาจจะนำไปสู่การเต้นผิดจังหวะชนิดร้ายแรงและตายกะทันหันได้ ซึ่งจะเห็นได้จากการศึกษาของ Bharati และ Lev³⁶ ที่พบว่าแม้จะสามารถแบ่งกลุ่มของการตายในผู้ที่ตายกะทันหัน ได้ถึง 12 กลุ่ม เช่น กลุ่มที่ตรวจไม่พบสาเหตุการตายที่อธิบายได้ กลุ่มที่มีการตายกะทันหันในครอบครัว กลุ่ม sudden infant death syndrome infant death syndrome กลุ่มที่เกิดกับนักกีฬา เป็นต้น แต่ก็มีสิ่งที่คล้ายคลึงกันคือทุกรายจะมีพยาธิสภาพของระบบเหนี่ยวนำไฟฟ้าหัวใจอย่างใดอย่างหนึ่งเสมอ ที่พบบ่อยมากก็คือ พยาธิสภาพที่ His bundle ซึ่งมีทั้ง fibrosis, fragmentation, lobulation และพบมีพยาธิสภาพที่ส่วน

ยอดของผนังชั้นระหว่างห้องหัวใจล่าง ร่วมกับ arteriosclerosis หรือ atherosclerosis ในแทบทุกราย

ดังนั้น ความผิดปกติของระบบเหนี่ยวนำไฟฟ้าหัวใจที่ตรวจพบในการศึกษาของ Kirschner, Gotoh และ Okada นั้น ก็น่าจะเป็นความผิดปกติที่นำไปสู่การตายกะทันหันได้ โดยคนเหล่านี้ อาจมีสุขภาพปกติมาตลอดเวลาแม้จะมีพยาธิสภาพดังกล่าวเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ซ่อนเร้นอยู่ จนกระทั่งเมื่อมีปัจจัยเสริมที่เกิดขึ้นในเวลาที่เหมาะสม เช่น ขณะมีความเครียดร่วมกับสรีระของการนอนหลับที่ผิดปกติ ก็เกิดอาการไหลตายได้ภายในเวลาเป็นนาที

2. ความผิดปกติที่อวัยวะอื่น

จากการศึกษาของ Moritz และคณะ³⁷ ในการชันสูตรศพทารกวัย 18-40 ปี ที่ตายกะทันหันในขณะกำลังออกกำลังกาย ขณะพักหรือแม้แต่ขณะหลับ สามารถแบ่งสาเหตุการตายออกเป็นกลุ่มใหญ่ ๆ ได้หลายสาเหตุ คือ โรคหัวใจซึ่งส่วนใหญ่เป็นโรคของหลอดเลือดหัวใจ โรคเลือดออกในสมอง meningococemia โรคอื่น ๆ และการตายที่ไม่ทราบสาเหตุ

สำหรับผู้ที่ตายด้วยโรคหลอดเลือดหัวใจและการตายที่ไม่ทราบสาเหตุว่ามีการคั่งของเลือดในปอดและอวัยวะภายในช่องท้องเสมอ ซึ่งมีทั้งเลือดออกในปอดหรือปอดบวมน้ำ บางรายพบมีเลือดออกที่บริเวณตับอ่อนร่วมด้วย พยาธิสภาพที่พบเหล่านี้จึงน่าจะเป็นพยาธิสภาพที่ไม่จำเพาะเจาะจงกับโรคโดยเฉพาะและพบได้ค่อนข้างบ่อยในผู้ที่มีการตายกะทันหันไม่ว่าจะเกิดจากสาเหตุใด มีรายงานเกี่ยวกับพยาธิสภาพเหล่านี้ในผู้ป่วยไหลตายในหลายการศึกษา^{4,22,33} ซึ่งล้วนแล้วแต่อธิบายกลไกการตายไม่ได้ อย่างไรก็ตาม ความผิดปกติที่พบอาจจะเป็นผลของการล้มเหลวของระบบพหุเมียนของเลือดในร่างกายอย่างกะทันหันมากกว่า

ส่วนภาวะตับอ่อนอักเสบและมีเลือดออกในตับอ่อน พบในรายงานการศึกษาของประเทศฟิลิปปินส์ แต่พบน้อยในการศึกษาต่อ ๆ มา จึงทำให้ความสำคัญของการตรวจพบน้อยลงไปและยังอธิบายกลไกการเกิดไม่ได้ sugai⁶ ได้รายงานความผิดปกติของเซลล์ระบบประสาท sympathetic ที่บริเวณ superior และ inferior ganglia และ ในระบบประสาทส่วนกลาง พบมีทั้งจำนวนเซลล์ลดลงและการฝ่อของเซลล์ (hypoplasia) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ตายกะทันหันด้วยเหตุอื่น ซึ่งน่าจะอธิบายได้ว่าก่อนตายมีการเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทอัตโนมัติชนิด Sympathetic อย่างมาก ทำให้เกิดแนวคิดวาระบบประสาทนี้อาจเกี่ยวข้องกับการตายกะทันหัน และมีผลต่อการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือด

3. การตรวจหาสารพิษ

การชันสูตรศพในการศึกษาต่าง ๆ เกือบทุกการศึกษาจะมีซักประวัติอาชีพที่เกี่ยวข้องกับการได้รับสารพิษหรืออาการเป็นพิษจากการใช้ยาฆ่าสัตว์หรือแมลงหรือการได้รับสารพิษอื่น ๆ มีการตรวจหาสารที่เป็นพิษต่อร่างกายสารที่มีการตรวจเสมอคือสารโลหะหนัก curare, barbiturate สาร alkaloid สารเสพติดประเภท cocaine, heroin, morphine, amphetamine เหล่านี้เป็นต้น ไม่มีรายงานใดตรวจพบหรือมีหลักฐานสนับสนุนการตายที่เกิดจากการได้รับพิษแต่อย่างใด

การนอนหลับกับโรคหลายตาย

การเปลี่ยนแปลงที่อาจอธิบายการเกิดไหลตายได้มีดังต่อไปนี้

1. การปรับเปลี่ยนของระดับการทำงานของระบบประสาท sympathetic และ parasympathetic ซึ่งมีผลต่อการปรับตัวขึ้นลงของระดับความดันโลหิต การเต้นผิดจังหวะของหัวใจ และภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชั่วคราว
2. การหายใจที่ผิดปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเพศชายอาจทำให้เกิดไหลตายได้ง่ายขึ้น แม้จะเคยมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มี sleep apnea syndrome ไม่ได้มีความเสี่ยงต่อการตายในขณะหลับมากกว่าคนปกติ
3. การเปลี่ยนแปลงของคุณสมบัติและส่วนประกอบของเลือด รวมทั้งระดับของฮอร์โมนและแร่ธาตุต่าง ๆ ที่เอื้อต่อการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหรือการเต้นผิดจังหวะ

ความเครียด สมองและหัวใจกับโรคไหลตาย¹

เนื่องจากสาเหตุและบางสภาพของโรคไหลตายไม่ชัดเจนด้วยข้อจำกัดต่าง จึงมีข้อสมมุติฐานถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคไหลตายกับภาวะต่าง ๆ ของทั้งร่างกายและจิตใจ

ความเครียด

ความเครียดเป็นภาวะตอบสนองของร่างกายและจิตใจต่อการเปลี่ยนแปลงของปัจจัยใหญ่ ๆ สองปัจจัย คือ ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมและปัจจัยด้านบุคคล

1. ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม ประกอบด้วย ปัจจัยที่เกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างบุคคล ความเชื่อ วัฒนธรรมขององค์กร สถาบันสภาพความเป็นอยู่ ความคาดหวังและความยุ่งยากทางสังคม เป็นต้น
2. ปัจจัยด้านบุคคล ประกอบด้วย อายุ เพศ เชื้อชาติ เศรษฐฐานะ ประสบการณ์ ภูมิหลัง การรับรู้และการจัดการปัญหา คุณสมบัตินิสัยของบุคคล สภาพร่างกายจิตใจ

ปัจจัยเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับชีวิตประจำวันของทุกคน และมีการปรับเปลี่ยนเสมอ เพื่อให้เกิดความปรกติสุขของจิตใจและร่างกาย การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้อาจจะประเมินได้จากความรุนแรงของความเครียดที่เป็นผลจากเหตุการณ์ต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นในชีวิตครอบครัว ชีวิตส่วนบุคคล และชีวิตการทำงาน ปัจจัยเหล่านี้ อาจจะเป็นปัจจัยที่เกิดขึ้นชั่วคราวหรือปัจจัยที่เกิดขึ้นแล้วคงอยู่นานจนกลายเป็นความเครียดเรื้อรังไปในที่สุด

เป็นที่ทราบและยอมรับกันอย่างกว้างขวางแล้วว่าปัจจัยทางด้านจิตใจและอารมณ์หรือความเครียดนี้ มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการทางโรคหัวใจมากมาย ตัวอย่างของอาการเหล่านี้คือ อาการเจ็บแน่นหน้าอก อาการหัวใจเต้นผิดจังหวะ หัวใจล้มเหลว โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายและยังรวมถึงการตายกะทันหันเนื่องจากหัวใจ มีหลักฐานที่แสดงว่าความกลัวหรืออาการตื่นตระหนก มีผลทำให้เกิดการตายเพิ่มขึ้นได้ ดังที่พบมีการตายที่เรียกว่า voodoo death ในกลุ่มชน Bantu เข้าใจว่าการตายกะทันหันนี้เกิดจากการที่ถูกกีดกันออกจากกลุ่ม แล้วเกิดความรู้สึกท้อแท้สิ้นหวัง จึงเป็นไปได้ว่าความเครียดน่าจะมีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดการตายกะทันหันในโรคต่าง ๆ ซึ่งรวมทั้งโรคหลอดเลือด

ข้อมูลที่แสดงถึงความสัมพันธ์ของความเครียดและไหลตาย

จากการศึกษาของ Baron และคณะ¹⁸⁹ ในกลุ่มผู้อพยพจากประเทศในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยเปรียบเทียบประวัติของกลุ่มไหลตายกับกลุ่มควบคุมที่มีอายุใกล้เคียงกัน เชื้อชาติเดียวกัน พบว่ามีปัจจัยที่ทำให้เกิดความเครียดทางอารมณ์ที่สัมพันธ์กับการเกิดไหลตายหลายปัจจัย ๆ เหล่านี้คือ

- ความสามารถในการปรับตัว ต่อการมีหรือไม่มีเครื่องอำนวยความสะดวกต่าง ๆ เช่น รถยนต์ โทรทัศน์ เป็นต้น
- ความสามารถในการปรับตัว ในเรื่องภาษา และสมรรถภาพในการฝึกงานใหม่หรือในขณะมีปัญหาสุขภาพ
- การเปลี่ยนแปลงของสภาพการกินอยู่และภาวะโภชนาการ

Goh และคณะ¹⁶ พบว่าเมื่อเปรียบเทียบปัญหาทางจิตใจ อารมณ์ของคนงานไทยที่เกิดไหลตายโดยการชักประวัติเกี่ยวกับปัญหาต่าง ๆ จากผู้ใกล้ชิด เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งเป็นแรงงานไทยในประเทศสิงคโปร์พบว่าในกลุ่มที่เกิดไหลตายมีปัญหาทางอารมณ์มากกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่มีความแตกต่างของปัญหาการนอนหลับหรือเรื่องซึมเศร้าระหว่างกลุ่มทั้งสองในขณะที่ผลของการศึกษาของ อรพวรรณและคณะ¹⁵ ซึ่งได้เปรียบเทียบข้อมูลของแรงงานไทยและผู้ไหลตายในประเทศสิงคโปร์กับข้อมูลแรงงานในไทยพบว่าจำนวนร้อยละของผู้ไหลตายในสิงคโปร์

มีปัญหาภาวะหนี้สินมากกว่าผู้ไหลตายในไทยเกือบเท่าตัว มีจำนวนภาวะหนี้สินและบุคคลที่เป็นภาวะต้องเลี้ยงดูโดยเฉลี่ยสูงกว่า นอกจากนี้ สภาวะสิ่งแวดล้อมของที่พักอาศัยก็แออัดกว่า มีการย้ายที่พำนักอาศัยบ่อยกว่าแรงงานที่ไหลตายในประเทศไทย และเมื่อเปรียบเทียบปัญหาสุขภาพจิตของแรงงานไทยในประเทศสิงคโปร์กับในประเทศไทย ด้วยการที่ใช้แบบประเมินกับสุขภาพจิตชนิด Symptom checklist 90 (SCL-90) และ Health Opinion Survey 20 (HOS-20) แล้วพบว่าแรงงานไทยในสิงคโปร์มีปัญหาสุขภาพจิตสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในหลายปัญหา เช่น ความรู้สึกว่าตนเองมีปัญหาเกี่ยวกับสุขภาพ ความรู้สึกท้อแท้ ความรู้สึกไม่สบายใจ ความซึมเศร้า ความวิตกกังวล และปัญหาการนอนหลับเช่น การนอนไม่หลับ ผื่นร้าย หรือหลับ ๆ ตื่น ๆ เป็นต้น

จากการศึกษาต่าง ๆ พบว่าโรคไหลตายมักจะเกิดขึ้นภายในช่วง 2 ปีแรกของการย้ายถิ่นฐานโดยมีค่ามัธยฐานของเวลาที่เกิดไหลตายประมาณ 8 เดือนหลังการอพยพ ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่สั้นกว่าที่พบในกลุ่มเปรียบเทียบในแต่ละการศึกษา^{11,16,18,38}

ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่า การอพยพนำไปสู่ปัญหาของการปรับตัวเข้ากับสภาพสิ่งแวดล้อม การกินอยู่ การใช้ภาษาใหม่ ซึ่งหากผู้อพยพมีปัญหาในการปรับตัวก็อาจนำไปสู่ความเครียด และเสี่ยงที่จะเกิดการตายกระทันหัน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงบางอย่างที่อาจทำให้เกิดโรคไหลตายอยู่ก่อนแล้ว

ข้อมูลที่สนับสนุนความสัมพันธ์ของสมอง หัวใจ และความเครียดกับโรคไหลตาย

การตรวจหาพยาธิสภาพของหัวใจด้วยวิธีที่ทำกันเป็นประจำนั้น มักจะไม่พบความผิดปกติที่สามารถอธิบายถึงกลไกการเสียชีวิตในโรคไหลตายได้ แต่เมื่อมีการศึกษาเพิ่มเติม โดยใช้วิธีการตรวจพิเศษ ก็ทำให้พบความผิดปกติที่อาจเป็นปัจจัยเสริมที่สนับสนุนให้มีการเต้นผิดจังหวะของหัวใจได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งความผิดปกติต่าง ๆ เหล่านี้ คือ

1. ความผิดปกติของระบบเหนี่ยวนำไฟฟ้าในหัวใจ^{24,31,35} ทั้งที่ sinoatrial node (SAN) , atrioventricular node (AVN) และ accessory pathway (AP) และอาจมีความผิดปกติของบริเวณโครงสร้างของฐานของหัวใจ เช่น ความผิดปกติของตำแหน่งของรูเปิดของหลอดเลือดหัวใจร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้
2. การรั่วของสารประเภทเอนไซม์ออกนอกเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ เช่น myosin, myoglobin เป็นต้น และการลดลงของ contraction band ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ พยาธิสภาพเช่นนี้สนับสนุนข้อสมมุติฐานที่ว่า การตายกระทันหันอาจเกิดจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอย่างทันทีทันใด³²
3. Sugai⁶¹ ได้รายงานผลการเปรียบเทียบ ganglion ของประสาท sympathetic ในผู้ที่ไหลตายเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่ามีการฟุ้งของเซลล์ใน ganglion มากกว่าปกติ ซึ่งบ่งชี้ว่าโรคไหลตายบางรายมีความผิดปกติของประสาท sympathetic นี้อยู่ก่อนตาย

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาพบว่าก่อนที่ผู้โผลตายจะเกิดอาการ ในบางรายมีการเต้นผิดจังหวะของหัวใจร่วมกับอาการเป็นลม²⁵ ในรายที่มีการช่วยคืนชีพได้ทัน จะตรวจพบมีหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด ventricular fibrillation เมื่อมีการตรวจหัวใจด้วยวิธี electrophysiologic study และกระตุ้นหัวใจด้วยกระแสไฟฟ้าจะสามารถกระตุ้นหัวใจให้เกิดการเต้นผิดจังหวะชนิด sustained polymorphic ventricular tachycardia^{39,40} ด้วย และยังพบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ right bundle branch block และ ST elevation ใน lead V₁-V₃²⁸ ในผู้ที่รอดจากการตายที่คล้ายโผลตายบางราย ลักษณะของคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบนี้เคยพบในผู้ที่รอดชีวิตจากการตายกระทันหันและตรวจไม่พบสาเหตุของการเต้นผิดจังหวะอย่างรุนแรงของหัวใจได้ จำนวน 8 ราย ซึ่งรายงาน โดย Brugada และ Brugada ในปี ค.ศ. 1992²⁹ จึงเป็นไปได้ว่ากลไกที่นำไปสู่การโผลตายโดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงสุดท้ายของชีวิตนั้น น่าจะเกิดจากความผิดปกติของระบบเหนี่ยวนำไฟฟ้าหัวใจและเกิดการเต้นผิดจังหวะขึ้นก่อนที่จะโผลตาย

เนื่องจากโรคโผลตายเกิดขึ้นในขณะนอนหลับ แม้จะพบมีบางรายเกิดขึ้นในขณะพักผ่อน แต่ในช่วงเวลาดังกล่าวอาจมีการเคลิ้มหลับร่วมด้วยก็เป็นได้ ดังนั้น การที่จะอธิบายถึงความสัมพันธ์ของความเครียดกับโรคหัวใจในการเกิดโผลตายนั้น จึงต้องอธิบายถึงกลไกที่ความเครียดมีผลต่อการเต้นหัวใจ ในขณะที่มีการพักผ่อนหรือนอนหลับ มากกว่าขณะตื่นหรือขณะออกกำลังกาย ลักษณะนี้เป็นลักษณะสำคัญที่ใช้วินิจฉัยแยกโรคโผลตายออกจากการตายกระทันหันเนื่องจากหัวใจที่มีการรายงานในประชากรภูมิภาคอื่นของโลก

ความสัมพันธ์ของระบบประสาทและหัวใจ

การทำงานของหัวใจจะขึ้นอยู่กับความสัมพันธ์ของระบบประสาท sympathetic และ parasympathetic ซึ่งมีผลต่อความไวของการเต้นผิดจังหวะของหัวใจ การกระตุ้นระบบประสาท sympathetic จะทำให้ระดับ (threshold) ที่ทำให้เกิด ventricular arrhythmia ลดลง หัวใจจึงเต้นผิดจังหวะได้ง่ายขึ้นอย่างไรก็ตาม การเต้นผิดจังหวะของหัวใจจะน้อยลง เมื่อมีการกระตุ้นระบบประสาท parasympathetic ผ่านทางเส้นประสาท vagus ร่วมด้วย แต่ถ้าในขณะนั้นระบบประสาท sympathetic ไม่ได้กำลังทำงานอยู่ด้วย การกระตุ้นผ่านทางระบบประสาท vagus ก็จะไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงแต่อย่างใด

ข้อมูลสนับสนุนความสัมพันธ์กับการตายกระทันหัน

การศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและทางคลินิกพบว่า ในขณะที่เครียดจะมีการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic เพิ่มขึ้น โดยตรวจพบระดับฮอว์โมน catecholamine ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น หัวใจเต้นเร็วและความดันโลหิตสูงขึ้นพร้อมทั้งพบการเต้นผิดจังหวะของหัวใจบ่อยขึ้น ในผู้ที่มี

ความเครียดมากกว่าปกติพบมีอุบัติการณ์ของการตายกระทันหันเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ ยังพบว่าเมื่อลดการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic จะลดอัตราการตายลงได้ ดังจะเห็นจากการรักษาและป้องกันการเต้นผิดจังหวะของหัวใจ โดยการผ่าตัด left stellate ganglionectomy หรือการให้ยากลุ่มปิดกั้นเบต้า ในผู้ป่วยที่มี congenital QT prolongation และในผู้ป่วยที่มีโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือด อย่างไรก็ตาม การศึกษาต่าง ๆ มักจะกล่าวถึงความสัมพันธ์ของความเครียดกับการเต้นผิดจังหวะของหัวใจในขณะตื่นหรือขณะทำกิจกรรมตามปกติ ในขณะที่โรคไหลตายเกิดขึ้นได้ในขณะพักหรือขณะนอนหลับจึงต้องพิจารณาในแง่นี้มากเป็นพิเศษ

ความเครียดเองมีผลรบกวนการนอนหลับได้ทำให้มีความผิดปกติได้ตั้งแต่การนอนไม่หลับ ผันรำย (nightmare) นอนละเมอ (night terror) ในภาวะนอนละเมอนี้จะพบได้บ่อยในช่วงแรก ๆ ของการหลับ และมีลักษณะบ่งถึงการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic อย่างมาก และอาจเป็นกลไกหนึ่งของการไหลตาย³⁹ Lown และคณะ พบว่า ในระหว่างหลับจะมีการเต้นผิดจังหวะของ ventricle บ่อยที่สุดในระยะที่มีการกลอกตาอย่างรวดเร็ว (rapid eye movement หรือ REM sleep) และจะน้อยที่สุดในช่วงการนอนหลับแบบ non-REM ชั้นที่ 3 และ 4⁴⁰ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าน่าจะมีการสลับขึ้นลงของอิทธิพลของระบบประสาทอัตโนมัติทั้งสองชนิดและอาจจะเห็นได้จากการวิเคราะห์สัดส่วนของความถี่สูงและความถี่ต่ำของความแปรปรวนของอัตราการเต้นของชีพจร (heart rate variability) ในขณะตื่นและขณะหลับโดยการใช้เครื่องตรวจจับคลื่นไฟฟ้าหัวใจชนิดพกพาตลอด 24 ชั่วโมง ในการวิเคราะห์ความแปรปรวนนี้ด้วยเทคนิค power spectral analysis พบว่า ในคนปกติ ค่าความถี่สูง (high frequency = HF) และความถี่ต่ำ (low frequency = LF) จะเป็นดรรชนีบ่งชี้ถึงอิทธิพลของระบบประสาท parasympathetic และ sympathetic ที่มีต่อการทำงานของ sinoatrial node ตามลำดับ ในการตรวจจับคลื่นไฟฟ้าหัวใจตลอด 24 ชั่วโมงจะพบ LF สัมพันธ์กับประสาท sympathetic ซึ่งพบมากในเวลากลางวัน และ HF สัมพันธ์กับประสาท parasympathetic ที่พบมากในเวลากลางคืน ในรายที่เสี่ยงที่จะเกิดการตายกระทันหันจากโรคหัวใจหรือหัวใจเต้นผิดจังหวะอย่างร้ายแรง มักจะพบมีการเพิ่มของระบบประสาท sympathetic และมีการลดลงของระบบประสาท parasympathetic อย่างไรก็ตาม แม้จะยังไม่มียานการศึกษาเช่นนี้ในผู้ที่เสี่ยงที่จะเกิดหรือผู้ที่รอดชีวิตจากโรคไหลตาย แต่ก็มี การตรวจพบความผิดปกติที่บริเวณ SAN, AVN, AP รวมทั้งความผิดปกติของหลอดเลือดที่เลี้ยงส่วนต่าง ๆ เหล่านี้ในผู้ที่ไหลตาย ความผิดปกติที่พบนี้อาจเป็นปัจจัยเสริมทำให้หัวใจมีความไวต่อการเต้นผิดจังหวะ และหากผู้ที่มีความผิดปกตินี้มีความเครียดเกิดขึ้น แล้วทำให้มีการนอนหลับที่ผิดปกติ ก็จะเป็นการเพิ่มอิทธิพลของระบบประสาท sympathetic พร้อมทั้งมีการสลับขึ้นลงกับระบบประสาท parasympathetic⁴¹ บ่อยขึ้น การสลับขึ้นลงของประสาทอัตโนมัติเช่นนี้อาจนำไปสู่การขาดเลือดของกล้ามเนื้อหัวใจซึ่งอธิบายได้ดังนี้

1. ในช่วงเวลาที่มีการกระตุ้นประสาทส่วนกลาง เนื่องจากความเครียดหรือความตื่นเต้น จะมีการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic ทำให้มีการหดตัวของหลอดเลือดและเพิ่มความดันโลหิตสูงขึ้นความดันโลหิตที่สูงขึ้นนี้ ทำให้มีแรงดันต้านกับการหดตัวของหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งเกิดจากอิทธิพลของสาร catecholamine ที่กระตุ้นที่ receptor ชนิดแอลฟาของหลอดเลือด จึงทำให้ผลรวมของแรงต้านทานในหลอดเลือดไม่เปลี่ยนแปลง เลือดจึงไหลเข้าเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจเป็นปกติ แต่เมื่ออิทธิพลจากระบบประสาท sympathetic หยุดลงทันทีหลังจากความเครียดผ่านพ้นไป ความดันโลหิตก็ลดลงอย่างรวดเร็วทำให้แรงต้านการหดตัวของหลอดเลือดตกต่ำลง ในขณะเดียวกันหลอดเลือดหัวใจจะหดตัวได้มากขึ้นเนื่องจากอิทธิพลของฮอร์โมน catecholamine ที่ยังเหลือค้างที่หลอดเลือดหัวใจ เมื่อเป็นเช่นนี้แรงต้านทานในหลอดเลือดหัวใจจึงสูงขึ้น ผลลัพธ์คือปริมาณเลือดไหลผ่านไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจได้น้อยลง

2. หัวใจของผู้ใหญ่ตายจำนวนหนึ่ง มีขนาดของหัวใจโตและปริมาณของกล้ามเนื้อหัวใจมีมากกว่าปกติเมื่อเทียบกับขนาดของหลอดเลือดหัวใจ และบางรายก็มีความผิดปกติของหลอดเลือดหัวใจดังที่ได้กล่าวแล้ว ดังนั้นในขณะที่มีการปรับเปลี่ยนขึ้นลงของอัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิต ตามอิทธิพลของระบบประสาทอัตโนมัติและฮอร์โมน กล้ามเนื้อหัวใจมีความเสี่ยงสูงต่อภาวะการขาดเลือดอย่างทันทีทันใดได้ ซึ่งผลของการศึกษาของ Ishiyama และ Zhu ³² ที่พบมีการรั่วของ myosin, myoglobin และเอนไซม์ต่าง ๆ ของ creatine kinase ออกนอกเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและมีการลดลงของ contraction band นั้น จะสนับสนุนข้อสมมุติฐานของกลไกการขาดเลือดนี้ได้เป็นอย่างดี

ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและเซลล์ของระบบเหนี่ยวนำไฟฟ้าของหัวใจที่มีอยู่ก่อน ทำให้หัวใจมีแนวโน้มที่จะเกิดการเต้นผิดจังหวะรุนแรงได้ง่าย โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีภาวะที่มีความเครียดและภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดกระทันหันเกิดขึ้น นอกจากนี้ ยังมีกลไกเสริมการเต้นผิดจังหวะรุนแรงอีก คือ

- ฮอร์โมน catecholamine ที่เพิ่มขึ้น ทั้งในกระแสเลือดและในกล้ามเนื้อหัวใจ มีผลทำให้คุณสมบัติการเหนี่ยวนำไฟฟ้าของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ทั้ง conduction velocity และ refractory period มีการเปลี่ยนแปลงที่เอื้อต่อการเต้นผิดจังหวะ

- ในขณะที่มีการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic นั้นจะมีการกดระบบประสาท parasympathetic พร้อมกัน เมื่ออิทธิพลของประสาท sympathetic หยุดลงจะมีการกระตุ้นประสาท parasympathetic เกิดขึ้นทันที ในขณะที่ฮอร์โมน catecholamine ในกระแสเลือดยังอยู่ในระดับสูง การเปลี่ยนแปลงนี้มีผลกระทบต่อระบบเหนี่ยวนำไฟฟ้าในหัวใจ และทำให้เกิดการแปรปรวนง่ายขึ้น บทบาทของประสาท parasympathetic ผ่านทางเส้นประสาท vagus ในการทำ

ให้เกิดการเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรงแล้วนำไปสู่การตายกระทันหันนี้มีการศึกษาที่สนับสนุน คือ การศึกษาของ Nakazawa และคณะ⁴² ศึกษาในผู้ที่รอดจากการตายกระทันหันในขณะหลับ จำนวน 5 ราย ที่ไม่มีความผิดปกติของหัวใจ จากการตรวจดู heart rate variability พบมีการเปลี่ยนแปลงที่บ่งว่ามีอิทธิพลของระบบประสาท parasympathetic เพิ่มขึ้นในช่วงก่อนเกิด polymorphic ventricular tachycardia และก่อนตายกระทันหันเนื่องจากมีความแปรปรวนของคุณสมบัติทางไฟฟ้าของกล้ามเนื้อหัวใจในช่วง refractory period แล้วเกิด reentry circuit ขึ้น ภาวะเหล่านี้เกิดขึ้นในเวลาใกล้เคียงกันจึงส่งเสริมให้เกิดการเต้นผิดจังหวะรุนแรงและตายกระทันหันได้

ขบวนการต่าง ๆ ที่ทำให้เกิดการตายกระทันหันเหล่านี้ น่าจะเข้าได้กับความเชื่อของ Lown และคณะ⁴⁰ ที่กล่าวว่า การเกิด Ventricular fibrillation เป็นผลของปฏิกริยาร่วมกันของ 3 องค์ประกอบคือ

องค์ประกอบแรกที่สำคัญที่สุด คือ จะต้องมึกล้ามเนื้อหัวใจที่อ่อนไหวต่อการเปลี่ยนแปลงของกระแสไฟฟ้า หรือมีความผิดปกติของคุณสมบัติในการเหนี่ยวนำไฟฟ้า ซึ่งส่วนใหญ่แล้วจะพบในกล้ามเนื้อหัวใจที่อยู่ในภาวะขาดเลือด

องค์ประกอบที่สอง มีภาวะผิดปกติทางอารมณ์หรือจิตใจที่รุนแรงพอที่จะมีผลต่อการดำเนินชีวิตประจำวัน ส่วนใหญ่จะทำให้เกิดอาการซีดเศร้าหรือเกิดภาวะหมดหวัง หาทงออกของชีวิตหรือปัญหาไม่ได้

องค์ประกอบสุดท้าย มีเหตุการณ์ทางจิตหรืออารมณ์ที่เป็นตัวกระตุ้น (trigger) หรือเป็นชนวนที่ทำให้เกิดขบวนการทั้งหมด Reich และคณะได้ศึกษาพบว่าประมาณหนึ่งในห้าของผู้ที่มีการเต้นผิดจังหวะของหัวใจชนิดรุนแรงมีเหตุการณ์ทางจิตหรืออารมณ์เป็นชนวนของการเต้นผิดจังหวะนั้น

จากเหตุผลทั้งหมดดังกล่าว จึงเป็นไปได้อย่างยิ่งว่าผู้ไหลตายอาจมีปัญหาของการนอนหลับที่เกิดจากความเครียดเรื้อรัง ร่วมกับการมีความผิดปกติที่หัวใจในระดับจุลภาค โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ระบบเหนี่ยวนำไฟฟ้าหัวใจ แต่ยังไม่มึอาการผิดปกติเกิดขึ้นในการดำเนินชีวิตประจำวัน จนกระทั่งมีเหตุการณ์ทางจิตใจหรืออารมณ์ที่ก่อให้เกิดอาการเครียดมาก ถึงกับมีผลกระทบต่อกรนอนหลับ ทำให้มีความผิดปกติรุนแรงพอที่จะเป็นชนวนให้เกิดการเต้นของหัวใจผิดจังหวะรุนแรง ในขณะที่พักหรือหลับแล้วเสียชีวิตไปในที่สุด

สิ่งแวดล้อมและกรรมพันธุ์กับโรคไหลตาย¹

โรคไหลตายกับสิ่งแวดล้อม

1. สารพิษกับไหลตาย

โอกาสที่จะได้รับสารพิษสะสมทั้งจากการปฏิบัติงานและจากการรับประทานอาหาร ก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีการศึกษาเพิ่มเติม สารพิษที่ได้รับความสนใจมากคือสารพิษที่อาจจะเกิดเนื่องจากการใช้ท่อพีวีซีเป็นส่วนประกอบของหม้อน้ำข้าวเหนียว โดยเฉพาะอย่างยิ่งในหมู่คนงานชาวอีสานในประเทศสิงคโปร์ พฤติกรรมเช่นนี้ได้มีการปฏิบัติติดต่อกันมาหลายปี นายแพทย์วิฑูร อัตรนโธ แห่งภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล⁴³ ได้รายงานเกี่ยวกับสารพิษที่เกิดจากท่อพีวีซีที่มีสารพลาสติกไซเซอร์เจือปน สารพิษเหล่านี้ คือ Triorthocresyl phosphate (TOCP) , Dioctyl phthalate (DOP) และสารตะกั่ว อย่างไรก็ตามการตรวจพบสารต่าง ๆ นี้ยังไม่สามารถนำมาสรุปได้ว่าเป็นสาเหตุของการไหลตายด้วยเหตุผลหลายประการคือ

1. ไม่มีหลักฐานของการสะสมของสารพิษต่างๆ ในเลือดของคนงานไทยมากพอที่จะทำให้เกิดมีอาการ แม้จะมีการวิเคราะห์หาค่าโลหะหนักในท่อพีวีซีได้สูงกว่าค่ามาตรฐาน และพบระดับสารตะกั่วในเลือดอยู่ระดับสูงกว่าคนไทยปกติหรือคนงานไทยในประเทศไทย
2. การไหลตายเกิดได้ในชุมชนในภาคต่างๆ ของประเทศไทยและเกิดในชนชาติอื่นที่ไม่ได้ใช้ท่อพีวีซีในการหุงต้ม และมีรายงานการเกิดโรคไหลตายก่อนหน้านี้จะมีการใช้ท่อชนิดนี้
3. อัตราการเกิดโรคไหลตายยังอยู่ในอัตราที่ใกล้เคียงกับปีก่อนๆ แม้มีการให้คำแนะนำให้เลิกใช้ท่อพีวีซีแล้ว

ผลของการศึกษาต่างๆ จึงไม่สนับสนุนการมีสารมีสารพิษเป็นสาเหตุของการตายแต่อย่างใด นอกจากนี้ ยังมีเหตุผลอื่น ๆ ที่ค้านข้อสมมุติฐานที่ว่าสารพิษเป็นสาเหตุของโรคไหลตายคือ

1. การเกิดอาการเนื่องจากได้รับสารพิษขึ้นอยู่กับปริมาณของสารเมื่อเทียบกับขนาดหรือน้ำหนักตัวของผู้ที่ได้รับสารพิษ ระยะเวลาที่สัมผัสถูกสารพิษ และคุณสมบัติของสารพิษในการเข้าสู่ร่างกาย ดังนั้น ผู้ได้รับสารพิษในปริมาณที่สูงพอและนานพอก็ควรที่จะเกิดอาการทุกราย อีกทั้งไม่ควรจะมีอาการเฉพาะเพศใดเพศเดียวและพบบ่อยเฉพาะในกลุ่มอายุ หรือเฉพาะเผ่าพันธุ์ ดังเช่นที่พบในโรคไหลตาย

2. ระยะเวลาที่ได้รับสารพิษยิ่งนานก็ยิ่งจะมีอาการมากขึ้นแต่ปรากฏว่าแรงงานไทยหรือผู้อพยพจะมีการตายเพิ่มขึ้นในระยะแรกที่มีการย้ายถิ่นฐาน และจะตายน้อยลงเมื่อระยะเวลายาวนานขึ้น

3. ขณะนี้แม้จะยังไม่มีการศึกษาพบว่าโรคไหลตายมีการอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นหรือไม่ ภายหลังจากมีการใช้ปุ๋ย สารเคมีหรือยาฆ่าแมลงในการทำการกสิกรรม แต่ก็พออนุมูลได้จากข้อมูลที่ได้จากการสอบถามผู้อาวุโสในหมู่บ้าน ในการศึกษาของ ปิยทัศน์ ทัศนาวินวัฒน์ และคณะ ว่าไม่มีการกล่าวถึงการตายเนื่องจากโรคไหลตายเพิ่มขึ้นในชุมชนแต่อย่างใด ยกเว้นมีการกล่าวถึงโรคไหลตายมากขึ้นภายหลังจากที่ข่าวการไหลตายของแรงงานไทยในประเทศสิงคโปร์กลายเป็นข่าวครึกโครมทางสื่อมวลชนต่าง ๆ แล้ว

4. สารพิษน่าจะก่อให้เกิดอาการเป็นพิษกับบุคคลที่มีพฤติกรรมกำเริบดำเนินชีวิตคล้าย ๆ กันได้ แต่ในโรคไหลตายกลับพบอัตราการเกิดต่ำมากประมาณ 26 – 38 คน ต่อประชากรแสนคนต่อปี ในกลุ่มชายอายุระหว่าง 20 – 49 ปี ทั้ง ๆ ที่ส่วนใหญ่ของประชากร กลุ่มนี้เป็นกสิกรหรือแรงงานที่มีพฤติกรรมกำเริบอยู่คล้ายกัน

2. โรคติดเชื้อมีสาเหตุกับไหลตาย

โรคติดเชื้อมีสาเหตุเป็นปัญหาที่พบบ่อยในประเทศกำลังพัฒนาและด้อยพัฒนา ดังนั้นเมื่อมีการตายเกิดขึ้น จึงมีความพยายามในการตรวจหาโรคติดเชื้อมีสาเหตุของการเกิดไหลตาย Aponte²²⁾ ได้รายงานการตรวจเพาะเชื้อในเลือดที่ได้จากหัวใจและหลอดเลือดของผู้ตาย 2 ราย พบว่าจากจำนวนการเพาะเชื้อ 4 ตัวอย่าง มีเพียงตัวอย่างเดียวที่เพาะได้เชื้อ *Escherichia coli* โดยไม่มีหลักฐานอื่นที่สนับสนุนว่าการติดเชื้อเป็นสาเหตุของการตายนี้ Goh และคณะ¹⁶⁾ ได้ตรวจหาความสัมพันธ์ของโรคเมลิออยโดสิสที่พบชุกชุมในภาคอีสานซึ่งเป็นถิ่นที่มีโรคนี้ชุกชุมและเป็นถิ่นเดิมของแรงงานไทยส่วนใหญ่ในสิงคโปร์ การศึกษาทำการตรวจเลือดของผู้ตาย 16 รายเปรียบเทียบกับกลุ่มแรงงานไทยที่มีสุขภาพปกติ 73 ราย พบว่าในกลุ่มไหลตายมีอัตราการได้รับเชื้อมาก่อนหรือกำลังติดเชื้อโรคสูงกว่ากลุ่มปกติ (โดยพิจารณาจากระดับของผลการตรวจที่ titer \geq 1:10 ด้วยวิธี Indirect immunofluorescence IgM antibody และ titer \geq 1:4 ด้วยวิธี Indirect hemagglutination inhibition) ทุกรายไม่มีอาการของการติดเชื้อที่ชัดเจนแต่อย่างใด ยกเว้น 1 รายใน 16 รายที่พบมีนิวและมีหนองที่ไต ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาไม่มีลักษณะของการติดเชื้อ *pseudomonas pseudomallei* ซึ่งเป็นสาเหตุของโรค เมลิออยโดสิส อย่างไรก็ตามการตรวจพบนี้ไม่เพียงพอที่จะอธิบายได้ว่าเชื้อโรคนี้เป็นสาเหตุของโรคไหลตาย เพราะระดับ titer ที่ใช้ในการตัดสินใจการติดเชื้อนั้นแตกต่างจากการศึกษาอื่น ประกอบกับประชากรที่ใช้ศึกษาเปรียบเทียบ แม้จะเป็นประชากรจากภาคอีสานเหมือนกัน แต่ไม่ได้บ่งว่ามาจากหมู่บ้านหรืออำเภอเดียวกันกับผู้ไหลตาย

หรือไม่ เนื่องจากความชุกของเชื้อโรคนั้นในแต่ละท้องถิ่นแตกต่างกันมาก จึงเป็นไปได้ที่ระดับของ titer ที่ตรวจพบนั้นแตกต่างกันเนื่องจากประชากรมาจากถิ่นฐานที่ต่างกันแต่ไม่ใช่เพราะอัตราการเป็นโรคต่างกัน และการที่พบความผิดปกติของระบบเนื้องอกนำไฟฟ้าหัวใจในกลุ่มไหลตาย 1 ราย ก็ไม่ได้ยืนยันว่าเป็นผลจากโรคเมลิออยโดสิสแต่อย่างใด ซึ่งเหตุผลนี้มีข้อมูลสนับสนุนจากการศึกษาผู้ป่วยเมลิออยโดสิส จำนวน 500 ราย ของ Dance และคณะ⁴⁴ ที่พบความผิดปกติของหัวใจน้อยมาก ในผู้ที่ยังไม่มีอาการของโรคจะไม่พบความผิดปกติของหัวใจเลย นอกจากนี้ Goh และคณะ ยังได้ตรวจหาหลักฐานของการติดเชื้อไวรัสชนิดต่าง ๆ เช่น ไวรัสชนิด influenza, respiratory virus และ enterovirus ในชิ้นเนื้อของหัวใจและปอดแต่ไม่พบ

3. การขาดสารอาหารกับไหลตาย

3.1 ระดับสารวิตามินบีหนึ่ง

มีหลายการศึกษาที่ศึกษาหาความสัมพันธ์ของวิตามินบีหนึ่งกับโรคไหลตาย หรือตรวจหาระดับของวิตามินบีหนึ่งในสารอาหารหรือเลือดของกลุ่มประชากรที่มีโรคไหลตายชุกชุม ข้อมูลของการศึกษามีดังนี้

- เมื่อเปรียบเทียบระดับวิตามินบีหนึ่งและบีสองในเลือด เนื้อสมอง หัวใจ ปอด และอวัยวะในช่องท้องของผู้ไหลตาย กับผู้ที่ตายด้วยอุบัติเหตุหรือฆ่าตัวตายแล้ว พบว่ากลุ่มผู้ไหลตายมีระดับต่ำกว่า⁶

- ปริมาณ Thiamin ในอาหารที่ชาวลาวอพยพในค่ายอพยพในประเทศไทยรับประทานต่อวัน มีปริมาณประมาณครึ่งหนึ่งของค่ากำหนดระดับต่ำสุดของเกณฑ์มาตรฐานขององค์การอนามัยโลก⁴⁵

- มีการศึกษาพบว่าชาวอีสานมีความชุกชุมของภาวะพร่องวิตามินบีหนึ่งมากกว่าชาวกรุงเทพฯ⁴⁶ เมื่อวัดด้วยการตรวจหาค่าเอนไซม์ transketolase ในเม็ดเลือดแดงและค่า thiamin pyrophosphate effect ซึ่งเป็นลักษณะที่บ่งบอกถึงการได้รับวิตามินบีหนึ่งจากอาหารไม่เพียงพอแบบเรื้อรัง และไม่พบความแตกต่างของภาวะนี้ระหว่างเพศชายและเพศหญิง

แม้ภาวะการขาดวิตามินบีหนึ่งจะทำให้เป็นโรคเหน็บชาที่รุนแรงถึงขั้นมีอาการหัวใจล้มเหลวและตายในที่สุด ก็ยังมีเหตุผลหลายประการที่ขัดแย้งกับความเชื่อที่ว่า การขาดวิตามินบีหนึ่งเป็นหนึ่งในสาเหตุของโรคไหลตายเหตุผลเหล่านี้คือ

1. ลักษณะของการขาดวิตามินบีหนึ่งที่รุนแรงมักมีอาการบวมหัวใจล้มเหลว แต่ในกรณีของไหลตายไม่พบอาการผิดปกติเหล่านี้มาก่อน การพบลักษณะของปอดบวมน้ำในการ

ชั้นสูตรศพของผู้ไหลตายก็ไม่ได้หมายถึงภาวะหัวใจล้มเหลวเสมอไป เพราะลักษณะเช่นนี้พบได้ในผู้ที่ตายกะทันหันจากสาเหตุอื่น เช่น ภาวะหลอดเลือดในสมองแตก เป็นต้น

2. ทั้งเด็ก ผู้ใหญ่และทั้งเพศชาย เพศหญิงมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะพร่อง วิตามินบีหนึ่งได้เมื่อบริโภคอาหารที่มีวิตามินไม่เพียงพอ การที่พบโรคไหลตายในเพศชายมากกว่าเพศหญิง และพบในวัยทำงานมากกว่าวัยเด็กหรือวัยชรา จึงไม่อาจจะอธิบายการเกิดโรคไหลตายเนื่องจากขาดวิตามินหนึ่งโดยตรงได้นัก

3. ในผู้ที่มีภาวะพร่องวิตามินบีหนึ่งและมีอาการหัวใจล้มเหลว เมื่อได้รับการรักษาด้วยวิตามินบีหนึ่ง อาการจะดีขึ้นเสมอ ดังนั้นจึงไม่สามารถอธิบายปรากฏการณ์ที่ยังมีการไหลตายในคนงานไทยในสิงคโปร์เกิดขึ้น แม้ในขณะที่กำลังได้รับยาวิตามินบีรวมในอาหารมานานมากกว่าหนึ่งสัปดาห์ขึ้นไปแล้ว

3.2 ระดับสารโปตัสเซียมในเลือด

ในรายงานต่างๆ ของโรคไหลตายตั้งแต่รายงานแรกที่มีในชาวฟิลิปปินส์ จนถึงรายงานล่าสุดในคนงานไทยในสิงคโปร์¹⁶ ยังไม่พบข้อมูลที่บ่งชี้ว่าผู้ที่ไหลตายมีภาวะโปตัสเซียมในเลือดต่ำ ในขณะที่การศึกษาอื่น ๆ มีข้อมูลที่สนับสนุนข้อสมมุติฐานว่า ภาวะโปตัสเซียมต่ำน่าจะเกี่ยวข้องกับเกิดการเกิดโรคไหลตาย คือ

1. พบมีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด ventricular flutter-fibrillation ในขณะที่เกิดไหลตาย^{25,39}

2. มีการตายลักษณะคล้ายไหลตายในชาวเขมรอพยพผู้หนึ่งที่มีประวัติโรคคอกอกเป็นพิษ และมีอาการแขนขาอ่อนแรงเป็นครั้งคราวพร้อมกับมีภาวะระดับโปตัสเซียมในเลือดต่ำลง

3. การพบโรคไหลตายชุกชุมในประชากรภาคอีสานมากกว่าประชากรภาคอื่น ๆ ของประเทศ¹⁷ ทั้งนี้อาจจะอธิบายปรากฏการณ์นี้ด้วยเหตุผลและข้อมูลดังต่อไปนี้

3.1 ประชากรภาคอีสานมีความชุกของโรคหลายโรคที่อาจเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะโปตัสเซียมในเลือดต่ำ เช่น distal renal tubular acidosis, hypokalemic periodic paralysis และโรคนี้่วไต^{47,48} และภาวะโปตัสเซียมต่ำยังอาจจะเป็นผลของแร่ธาตุ vanadium ที่พบทั้งในดินและน้ำในภาคอีสาน ในเนื้อเยื่อของไต ปอดและปัสสาวะ ของคนอีสานในปริมาณที่สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับคนกรุงเทพฯ แร่ธาตุนี้อาจมีปฏิกิริยาปิดกั้นการทำงานของเอนไซม์ Na, K-ATPase และ H, K-ATPase ของเซลล์ในร่างกายทำให้ระดับของโปตัสเซียมในเลือดลดต่ำลงได้

3.2 ประชากรอีสานบริโภคอาหารประจำวัน ที่มีปริมาณโปตัสเซียมต่ำ จึงอาจจะอธิบายการมีระดับโปตัสเซียมในเลือดต่ำกว่าประชากรภาคกลางได้

อย่างไรก็ดี แม้ภาวะโปตัสเซียมในเลือดต่ำเป็นสาเหตุที่ทำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะได้บ่อย แต่มักจะมีอาการของกล้ามเนื้ออ่อนแรงก่อนเกิดการตายกะทันหัน ดังจะเห็นได้จากรายงานของ แพทย์หญิงเยาวลักษณ์ เอื้ออนันต์⁴⁹ ซึ่งรายงานผู้ป่วยโรคอัมพาตจากภาวะระดับโปตัสเซียมในเลือดต่ำจำนวน 35 รายซึ่งมีค่าเฉลี่ยของโปตัสเซียมในเลือดเท่ากับ 2.29 mmol/L (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 0.48) ในจำนวนมีเพียง 3 รายที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด ventricular fibrillation (VF) ทุกรายมีอาการกล้ามเนื้อแขนขาอ่อนแรงเกิดขึ้นก่อน ก่อนที่จะมีการหยุดเต้นของหัวใจ ซึ่งไม่ใช่ลักษณะอาการที่พบได้ในโรคไหลตาย อย่างไรก็ตาม อาจจะอธิบายกลไกการเกิด VF ในผู้ป่วย 3 รายนี้ได้โดยที่ผู้ตายมีความผิดปกติในเบื้องต้นคือภาวะโปตัสเซียมในเลือดต่ำมาก จนกระทั่งทำให้มีการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อของการหายใจรุนแรงพอที่จะทำให้มีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำแล้วกระตุ้นระบบประสาท sympathetic เพิ่มขึ้น การกระตุ้นระบบประสาท sympathetic ในขณะที่มีระดับโปตัสเซียมในเลือดต่ำจะทำให้เกิด VF ได้ง่ายขึ้น กลไกเช่นนี้มีการศึกษาในสัตว์ทดลองสนับสนุนการเกิดได้ นอกจากนี้ ผู้ที่ตายด้วยโรคอัมพาตจากภาวะระดับโปตัสเซียมในเลือดต่ำก็มักจะไม่ตายกะทันหันแบบไหลตาย การมีภาวะโปตัสเซียมในเลือดต่ำร่วมกับการมีความผิดปกติของหัวใจ เช่น หัวใจโตจากโรคความดันโลหิตสูงหรือกล้ามเนื้อหัวใจตาย อาจทำให้เกิดการเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรงถึงขั้นเกิด VF ได้ ดังนั้น ภาวะโปตัสเซียมต่ำจึงอาจจะเป็นเพียงปัจจัยหนึ่งที่เป็นชนวนทำให้เกิดการตายกะทันหันในไหลตาย

การที่พบระดับโปตัสเซียมในเลือดต่ำในผู้ที่ได้รับการช่วยคืนชีพมาได้ก็ไม่ได้ยืนยันว่าภาวะโปตัสเซียมในเลือดต่ำเป็นสาเหตุของการตาย เพราะมีการศึกษาพบว่าระดับโปตัสเซียมในเลือดภายหลังการช่วยคืนชีพในผู้ป่วยที่มีหัวใจหยุดเต้นเนื่องจากโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายนั้นต่ำลงได้ กว่าร้อยละ 40 ของผู้ป่วยมีระดับของโปตัสเซียมในเลือดต่ำกว่า 3.5 mEq/L กลไกที่ทำให้เกิดปรากฏการณ์นี้ยังไม่แน่ชัด เข้าใจว่าในขณะที่มีการช่วยคืนชีพนั้น การให้ยาโซเดียมไบคาร์บอเนตและการช่วยหายใจ มีส่วนทำให้มีการเคลื่อนย้ายของสารโปตัสเซียมออกจากเลือดเข้าไปในเซลล์จึงทำให้ระดับโปตัสเซียมในเลือดลดลง ภาวะนี้กลับสู่ระดับปกติอย่างรวดเร็วในเวลาประมาณครึ่งวัน ทั้ง ๆ ที่ผู้ป่วยเพิ่งได้รับสารโปตัสเซียมเพียงหนึ่งในสามของปริมาณที่ควรจะได้รับเท่านั้น

4. ฤดูกาล

อิทธิพลของสิ่งแวดล้อมอีกประการหนึ่ง คือ ฤดูกาล รายงานการศึกษาส่วนใหญ่ไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิดไหลตายกับช่วงฤดูใดฤดูหนึ่งโดยเฉพาะ ในการศึกษาของ Munger และคณะ พบว่าการเกิดไหลตายในกรุงมะนิลา ประเทศฟิลิปปินส์ มีมากขึ้นในช่วงเดือนธันวาคมถึงเดือนมกราคม และการศึกษาของ Tatsanavivat และคณะ พบว่าการไหลตายเกิดชุก

ในช่วงฤดูร้อนคือเดือนมีนาคมถึงเดือนพฤษภาคมและแตกต่างจากช่วงฤดูหนาวอย่างชัดเจน ความสัมพันธ์เช่นนี้ยังหาเหตุผลอธิบายไม่ได้ อาจจะเป็นไปได้ว่าช่วงเวลานั้นมีการทำงานหนักมากกว่าปกติเพราะเป็นช่วงฤดูเก็บเกี่ยวข้าวในช่วงฤดูร้อน เป็นต้น

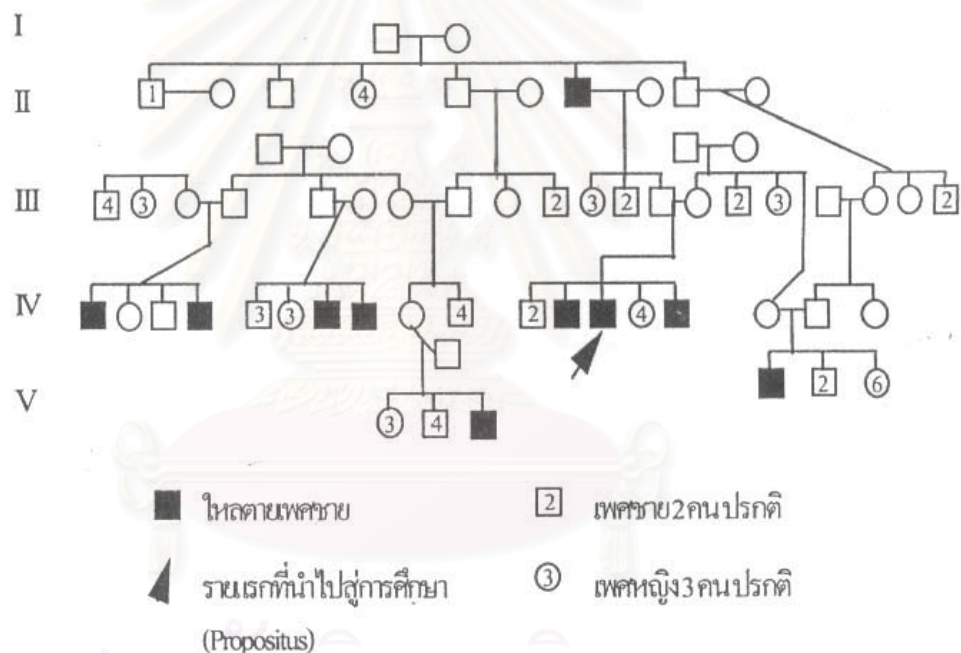
โรคไหลตายกับกรรมพันธุ์

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1983 เป็นต้นมา มีรายงานการตายลักษณะเดียวกับโรคไหลตายในญาติพี่น้องของผู้ที่ไหลตายบ้างประปราย จนกระทั่ง ปี ค.ศ. 1990 เมื่อมีข่าวการไหลตายในแรงงานไทยในประเทศสิงคโปร์ จึงมีรายงานการไหลตายในเครือญาติของผู้ที่ไหลตายออกมาหลายรายงาน และเป็นการศึกษาในคนไทยทั้งหมด

ในปี ค.ศ. 1991 Tatsanavivat และคณะ⁵⁰ ได้ทำการสัมภาษณ์เครือญาติและเพื่อนบ้านผู้ใกล้ชิด เพื่อสอบสวนยืนยันความชุกของการตายที่มีลักษณะอาการเข้ากับหลักเกณฑ์และค่านิยามของไหลตายในครอบครัวที่มีการไหลตายเกิดขึ้น การสอบสวนทำในสายเครือญาติทุกระดับชั้นและทุกครอบครัวที่เกี่ยวข้อง มีการทดสอบยืนยันความถูกต้องของประวัติที่ได้ โดยการถามรายละเอียดจากผู้รู้เห็นเหตุการณ์เดียวกันหลาย ๆ คนพบว่าในสมาชิก 49 ครอบครัว จำนวน 418 คน มีการตายที่มีลักษณะเข้าได้กับโรคไหลตายถึง 25 คนใน 14 ครอบครัว ผู้ตายทุกคนเป็นชาย มีอายุเฉลี่ย 31.26 ปี และมีช่วงอายุระหว่าง 25-50 ปี ในจำนวนนี้มีการตายในครอบครัวพ่อแม่เดียวกันถึง 6 ครอบครัวมีการตายของพี่ชายน้องชายรวม 3 คนในครอบครัวเดียวกันถึง 3 ครอบครัว และ 2 คน ในอีก 3 ครอบครัว การตายของเหยื่อไหลตายเหล่านี้ตายในเวลา สถานที่ ช่วงอายุและอาชีพที่แตกต่างกัน ระยะห่างของเวลาที่เกิดการตายระหว่างพี่และน้องชายในครอบครัวเดียวกันโดยเฉลี่ยประมาณ 6.67 ปี (พิสัย 2-24 ปี) การที่โรคไหลตายเกิดขึ้นในช่วงเวลาสถานที่และอาชีพที่ต่างกัันนั้น ทำให้ความเป็นไปได้ที่โรคไหลตายจะเกิดจากอิทธิพลของสิ่งแวดล้อมลดลงไป แต่อย่างไรก็ดี อาจจะมีอิทธิพลของสิ่งแวดล้อมที่เกิดขึ้นระหว่างการได้รับการเลี้ยงดูภายในสภาพสิ่งแวดล้อมของครอบครัวเดียวกันตั้งแต่เด็ก ซึ่งในช่วงเวลานั้นอาจจะเป็นช่วงเวลาที่ได้รับผลกระทบเหมือนกันระหว่างการดำเนินชีวิตร่วมกัน เช่น มีการติดเชื้อ การได้รับสารอาหารหรือยาบางอย่างรวมทั้งสมุนไพรที่อาจมีผลต่อร่างกายทำให้มีความผิดปกติซ่อนเร้นอยู่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่หัวใจและระบบประสาทอัตโนมัติ ความผิดปกตินี้จะแสดงอาการเมื่อได้รับปัจจัยเสริมหรือปัจจัยที่เป็นชนวนในเวลาที่เหมาะสมทำให้เกิดไหลตายขึ้นในเวลาที่แตกต่างกัน

ในช่วงระยะเวลาใกล้เคียงกัน ได้มีรายงานการศึกษาต่าง ๆ ทั้งในประเทศไทยในระดับจังหวัด¹⁴ ระดับภาค¹³ ระดับประเทศ¹⁵ และในกลุ่มคนงานไทยในประเทศสิงคโปร์¹⁶ พบว่าประมาณร้อยละ 14-18 ของผู้ที่ไหลตายมีประวัติการตายลักษณะเดียวกันในพี่ชายหรือน้องชายและประมาณร้อยละ 26 มีญาติสายตรงตายในลักษณะเดียวกันและประมาณร้อยละ 40 – 48 มีญาติ

คนใดคนหนึ่งในครอบครัวตายด้วยโรคนี้ นอกจากนี้ อรพรรณ และคณะ¹⁵ ยังพบว่า เมื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราการไหลตายที่เกิดขึ้นในญาติสายตรงระหว่างกลุ่มไหลตายกับกลุ่มควบคุมที่เป็นเพื่อนบ้าน เพศเดียวกัน อายุใกล้เคียงกันและไม่มีเกี่ยวข้องทางเครือญาติกับผู้ไหลตายเลย พบว่าค่า odds ratio ของการมีประวัติโรคไหลตายในญาติสายตรงของกลุ่มไหลตายมีมากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบประมาณ 5.5 เท่า (95% CI = 2.50 – 12.27) (P < 0.001) Tangsanga และคณะ^{14,8} ก็ศึกษาพบค่า odds ratio ของการมีประวัติไหลตายในครอบครัวในกลุ่มไหลตายมากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบประมาณ 8.75 เท่า (95% CI = 3.18 – 24.51) (P < 0.001) ซึ่งหมายความว่า ในกลุ่มผู้ไหลตายมีโอกาสที่จะพบมีการตายด้วยลักษณะไหลตายในเครือญาติได้มากกว่า หรืออีกนัยหนึ่งก็คือโรคนี้พบได้บ่อยขึ้นในเครือญาติของผู้ไหลตายมากกว่าคนปกติ



รูปที่ 1 ตัวอย่างของพงศาวลีครอบครัวที่มีโรคไหลตายในครอบครัวเดียวกัน¹

จากข้อมูลดังกล่าว จึงทำให้มีความเป็นไปได้ที่โรคไหลตายจะเป็นโรคที่ถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ และหากดูลักษณะการถ่ายทอดจะพบว่ามีการตายในเพศชายมากกว่าในเพศหญิง ซึ่งก็เป็นข้อมูลเบื้องต้นที่ใกล้เคียงกับหลักการของการถ่ายทอดทางพันธุกรรมตามทฤษฎีหรือข้อสันนิษฐานของ Mendel ที่สนับสนุนการถ่ายทอดในรูปแบบของลักษณะด้อยทางพันธุกรรมที่อยู่บนโครโมโซมเอกซ์ของคน

โดยสรุปแล้ว การที่จะระบุว่าสาเหตุของโรคหรือความผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่ง เกิดจากสิ่งแวดล้อมหรือกรรมพันธุ์นั้น ทำได้ด้วยความยากลำบากเพราะในหลาย ๆ กรณี ทั้งสองปัจจัยมีความสัมพันธ์และมีอิทธิพลต่อกัน จนบางครั้งแยกออกจากกันไม่ได้ในทางระบาดวิทยา จึงอาจทำได้เพียงหาข้อบ่งชี้ที่จะบอกแนวโน้มว่าปัจจัยใดมีอิทธิพลเด่นกว่า ข้อบ่งชี้เหล่านี้จะนำเอาการเกิดโรค หรือความผิดปกติที่เกิดขึ้นในครอบครัวมาร่วมพิจารณาด้วยข้อบ่งชี้ดังกล่าวมี 4 ประการคือ

1. ข้อบ่งชี้เป็นกรรมพันธุ์ที่ต้องพบความผิดปกติเกิดซ้ำในครอบครัว สิ่งแรกที่ต้องถามคือ มีโรคหรือความผิดปกติเกิดขึ้นในครอบครัวเดียวกันหรือไม่ หากมีการกระจายของลักษณะที่ผิดปกติการกระจายบ่งบอกการถ่ายทอดในลักษณะใดเข้าได้กับลักษณะของข้อสันนิษฐานของเมนเดลหรือไม่ (Mendelian assumption) เช่นถ้าเป็นลักษณะเด่นพบในพ่อหรือแม่ประมาณครึ่งหนึ่งของจำนวนลูกทั้งหมดจะมีลักษณะนั้น หรือถ้าเป็นลักษณะด้อยในพ่อหรือแม่ก็จะพบเพียงหนึ่งในสี่ในรุ่นลูกเป็นต้น แต่หากลักษณะหรือความผิดปกตินั้นเกิดจากหลายยีนส์ (polygenic) ก็คงต้องอาศัยการวิเคราะห์ที่ซับซ้อนขึ้น การวิเคราะห์การถ่ายทอดทางพันธุกรรมในครอบครัว มักต้องอาศัยจำนวนครอบครัวเป็นพงศาวลี (family tree) ใหญ่หรือหลาย ๆ ครอบครัว การถ่ายทอดลักษณะทางพันธุกรรมอาจจะถ่ายทอดแตกต่างจากข้อสันนิษฐานของเมนเดลด้วยเหตุผลหลายประการเช่น มีการตายของผู้ที่ได้รับการถ่ายทอดยีนส์ ก่อนที่จะมีการตรวจพบความผิดปกติ หรือก่อนที่ลักษณะนั้นจะแสดงออกให้เห็นก่อนตาย หรือเนื่องจากในประชากรมีรูปแบบของยีนส์หลายรูปแบบปะปนอยู่กับความผิดปกติที่ไม่ได้เป็นกรรมพันธุ์ หรืออาจเป็นเพราะยีนส์ที่มีการถ่ายทอดมาไม่มีการแสดงออกให้เห็นตามที่ควรจะเป็น (penetrance) นอกจากนี้โรคบางโรคมีลักษณะที่แยกไม่ออกระหว่างกรรมพันธุ์และสิ่งแวดล้อม หรือมีการถ่ายทอดมาหลายปัจจัยพร้อมกัน (multifactorial หรือ polygenic inheritance) จึงต้องอาศัยการวิเคราะห์โดยการประมาณการถ่ายทอด (heritability estimates) ซึ่งก็อาจมีปัญหาเกิดขึ้น เนื่องจากอิทธิพลของสิ่งแวดล้อมทำให้ยีนส์บางยีนส์ถ่ายทอดไม่ได้ (natural selection) หรือมีการเปลี่ยนแปลงไปจากต้นแบบเดิม (biological interaction) แต่ถ้าพบลักษณะบางอย่างที่ถ่ายทอดมาร่วมกันในยีนส์ที่มีการเชื่อมกันและถ่ายทอดไปร่วมกัน (linkage) ก็จะสนับสนุนความเป็นโรคทางพันธุกรรมได้

2. ข้อบ่งชี้เป็นกรรมพันธุ์แต่ไม่จำเป็นต้องพบในครอบครัวเดียวกัน เช่นการถ่ายทอด biological marker บางอย่าง เช่น การพบ HLA typing ในโรคต่าง ๆ เป็นต้น

3. ข้อบ่งชี้เป็นสิ่งแวดล้อมแต่พบร่วมกันในครอบครัวเดียวกัน ปัจจัยเหล่านี้บ่งถึงผลของสิ่งแวดล้อมที่เกิดขึ้นในครอบครัวร่วมกันได้ และการถ่ายทอดไม่เข้ากับแบบของการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแต่อย่างไร เช่นการเกิดโรคติดเชื้อระบาดในครอบครัว ผลของการได้รับสารเคมีร่วมกัน เป็นต้น การเกิดโรคอย่างเฉียบพลันในครอบครัวเดียวกัน ทำให้บอกได้ง่ายว่าเกิดจากอิทธิพลของสิ่งแวดล้อม แต่หากเป็นโรคเรื้อรังและอาการไม่ชัดเจนก็อาจจะทำให้การพิจารณาแบ่งแยกระหว่าง

ผลของกรรมพันธุ์ หรือผลของสิ่งแวดล้อมทำได้ยาก ดังเช่นที่มีการไหลตายในครอบครัวเดียวกันได้หลายคนดังได้กล่าวแล้วในตอนต้น โรคบางโรคมีลักษณะที่พบบ่อยในเพศใดเพศหนึ่ง เช่น โรคไหลตาย หรือ pyloric stenosis อาจจะทำให้เข้าใจว่า เป็นโรคที่ถ่ายทอดไปบนโครโมโซมเอกซ์ของคนแล้วทำให้พบในเพศชายมากกว่า ซึ่งสามารถอธิบายได้โดยทฤษฎี polygenic inheritance ที่กล่าวว่าในเพศที่ไม่ค่อยมีอาการ (ในกรณีนี้คือเพศหญิง) ต้องได้รับการถ่ายทอดยีนส์ที่ควบคุมลักษณะของโรคดังกล่าวในจำนวนที่มากพอ จึงสามารถแสดงลักษณะอาการของโรคออกมาให้เห็นได้ ในขณะที่การแสดงลักษณะออกมาให้เห็นในเพศชาย นั้นต้องมีปริมาณยีนส์ ที่ถ่ายทอดลักษณะของโรคน้อยกว่า

4. ข้อบ่งชี้ของสิ่งแวดล้อมที่ไม่ต้องเกิดในครอบครัวเดียวกัน เช่นการพบโรคในกลุ่มเศรษฐกิจเดียวกันแต่ต่างครอบครัวกัน หรือการพบโรคในกลุ่มที่อาศัยอยู่ในถิ่นฐานเดิม ในกรณีไหลตายก็อาจจะเป็นผลจากความเครียด ที่เกิดขึ้นเนื่องจากต้องมีการปรับตัวเข้ากับสิ่งแวดล้อมมาก จึงทำให้เสี่ยงที่จะตายมากขึ้น และผลกระทบนี้อาจเกิดได้กับทุกคน โดยไม่จำเป็นต้องเกิดในครอบครัวเดียวกัน

จากความรู้ดังกล่าว จึงทำให้การสรุปว่า โรคไหลตายเป็นโรคทางพันธุกรรมหรือเป็นผลจากอิทธิพลของสิ่งแวดล้อมหรือเป็นผลร่วมของทั้งคู่ทำได้ยาก แต่ก็พอจะแสดงให้เห็นว่า การที่จะได้ข้อสรุปนั้นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมอีกมากและอาจต้องมีการจัดทำทะเบียนของโรคไหลตายเพื่อรวบรวมข้อมูลพงศาวลีของครอบครัวที่ใหญ่ และหลายครอบครัว จนกระทั่งมากพอที่จะนำมาศึกษาวิเคราะห์ด้วยความมั่นใจ เพื่อให้ได้แนวทางการประมาณ การถ่ายทอดลักษณะทางพันธุกรรมของโรคไหลตาย ดังเช่นกรณีที่เคยมีการดำเนินการมาแล้วในการศึกษาโรค Long QT syndrome ซึ่งเป็นการศึกษาระดับนานาชาติและติดตามโรคในครอบครัวที่มีปัญหาเป็นระยะเวลานานจนกระทั่งปัจจุบัน ได้ข้อมูลทางคลินิกที่เป็นประโยชน์มากมาย และในที่สุดก็จะต้องมีการพัฒนาการตรวจวินิจฉัยที่รวดเร็วและจำเพาะเจาะจงมากขึ้น โดยอาศัยเทคนิคของ molecular genetics เพื่อให้ได้การวินิจฉัยตั้งแต่เริ่มแรกแล้ว นำไปสู่การป้องกันโรคไหลตายหรือการรักษาที่เฉพาะกรณีต่อไป

กลุ่มอาการbrugada

คำจำกัดความ^{51, 52, 53}

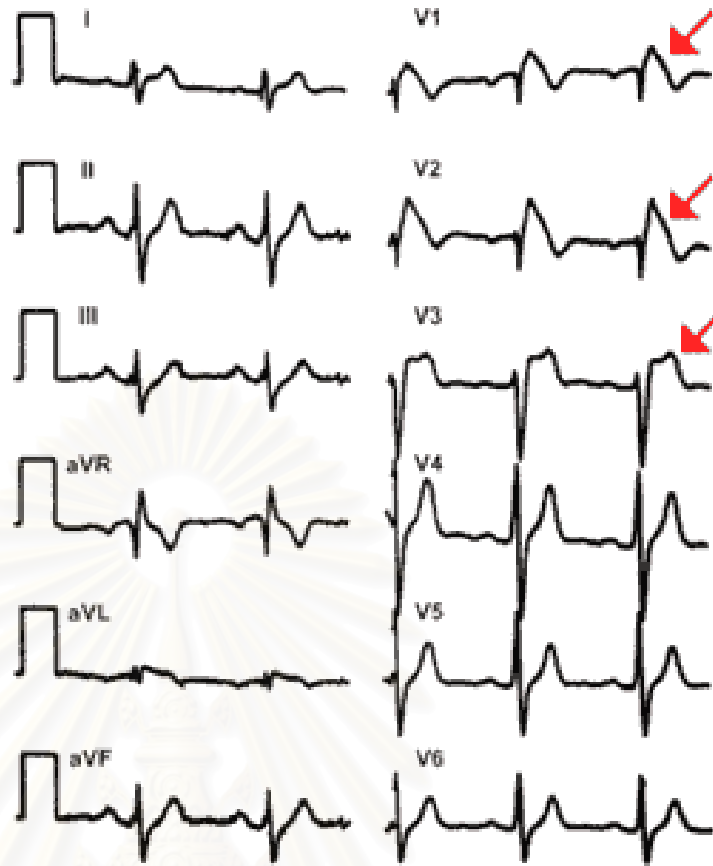
กลุ่มอาการที่การแสดงอาการทางคลินิกด้วยเรื่อง เป็นลมหมดสติ, การรอดจากตายเฉียบพลันและการตายเฉียบพลัน ในผู้ป่วยที่ไม่มีความผิดปกติทางโครงสร้างของหัวใจ รวมทั้งตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบเฉพาะคือ มีลักษณะ QRS complex เหมือน right bundle branch block (RBBB) รวมกับมีการยกขึ้นแบบลาดลงของ ST segment ในขั้วไฟฟ้าหัวใจ V1 ถึง V3 (รูป 2)

อาการทางคลินิกด้วยเรื่องเป็นลมหมดสติ, การรอดจากตายเฉียบพลัน, หรือการตายเฉียบพลัน เกิดการเต้นของหัวใจผิดปกติแบบ polymorphic ventricular tachycardia หรือ ventricular fibrillation (รูป3) ซึ่งการเต้นหัวใจผิดปกติแบบ polymorphic ventricular tachycardia นี้ไม่มีลักษณะคลื่นหัวใจแบบการยืดของ QT interval ในขณะที่หัวใจเต้นปกติแบบที่พบได้บ่อยในกลุ่มอาการ long QT และไม่พบว่ามีอาการเพิ่มอัตราการเต้นหัวใจก่อนเกิดหัวใจเต้นผิดปกติเหมือนดังผู้ป่วย catecholamine-dependent polymorphic ventricular tachycardia

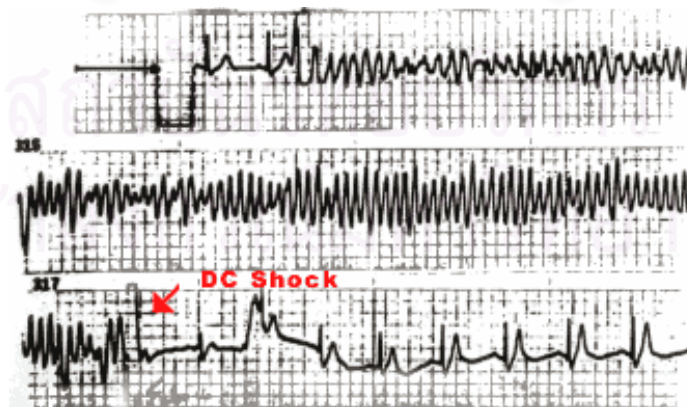
ลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจในกลุ่มอาการbrugadaจะแสดงให้เห็นในขั้วไฟฟ้าหัวใจที่ V1-V3 โดยในขั้ว V1 ลักษณะ QRS complex จะเป็นแบบ RBBB ที่สิ้นสุดของ QRS จะมีลักษณะยกขึ้นเป็น r' หรือ J wave ตามด้วยการยกขึ้นแบบลาดลงของ ST segment และ T wave หัวกลับ โดยที่ QT interval ปกติหรือสั้นกว่าปกติ ในขั้วไฟฟ้าหัวใจต่อมากการเปลี่ยนแปลงจะคล้ายคลึงกันแต่ลักษณะ ST segment จะยกขึ้นแบบแวนอนและเด่นชัดน้อยกว่า ลักษณะการยก ST segment ในขั้วไฟฟ้าหัวใจที่หน้าอกด้านขวาจะไม่พบการต่ำลงของ ST segment ในขั้วไฟฟ้าตรงกันข้าม

มีการแบ่งลักษณะการยกของ ST segment เป็น 3 แบบ (รูปที่ 4) คือ⁵²

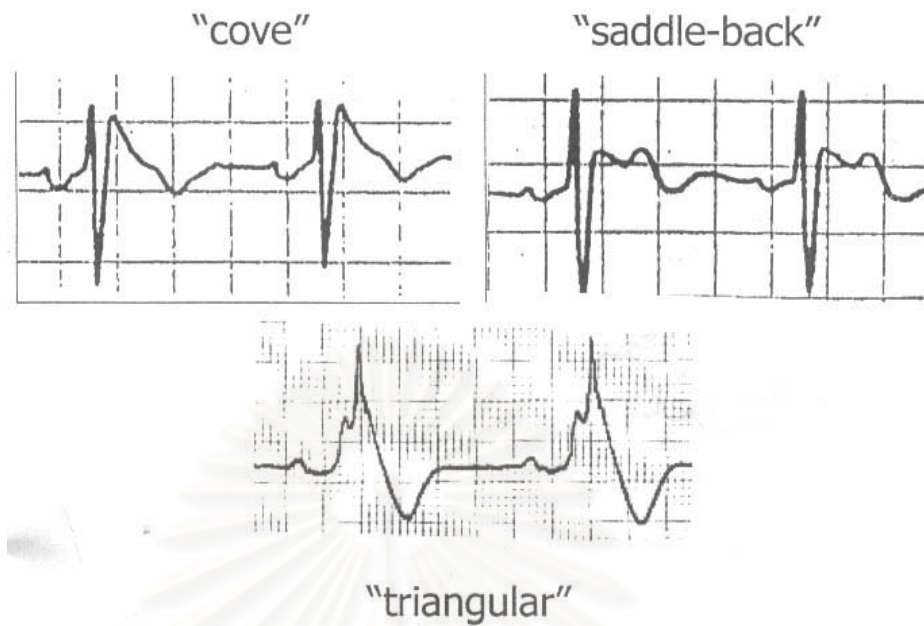
1. Major (coved type หรือ dome shape) เชื่อว่าสัมพันธ์กับช่วงที่มี acute electrical instability
2. Minor (saddle-back type) สัมพันธ์กับระยะ chronic course ของโรค
3. Triangular type



รูปที่ 2 ลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจเฉพาะของกลุ่มอาการบรูกาดา แสดงรูปแบบ right bundle branch block, P-R prolongation, และ การยกของ ST segment ในขั้วไฟฟ้าหัวใจ V1-V3⁵¹



รูปที่ 3 spontaneous polymorphic ventricular tachycardia ขณะตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา และต้องหยุดด้วย DC shock⁵¹



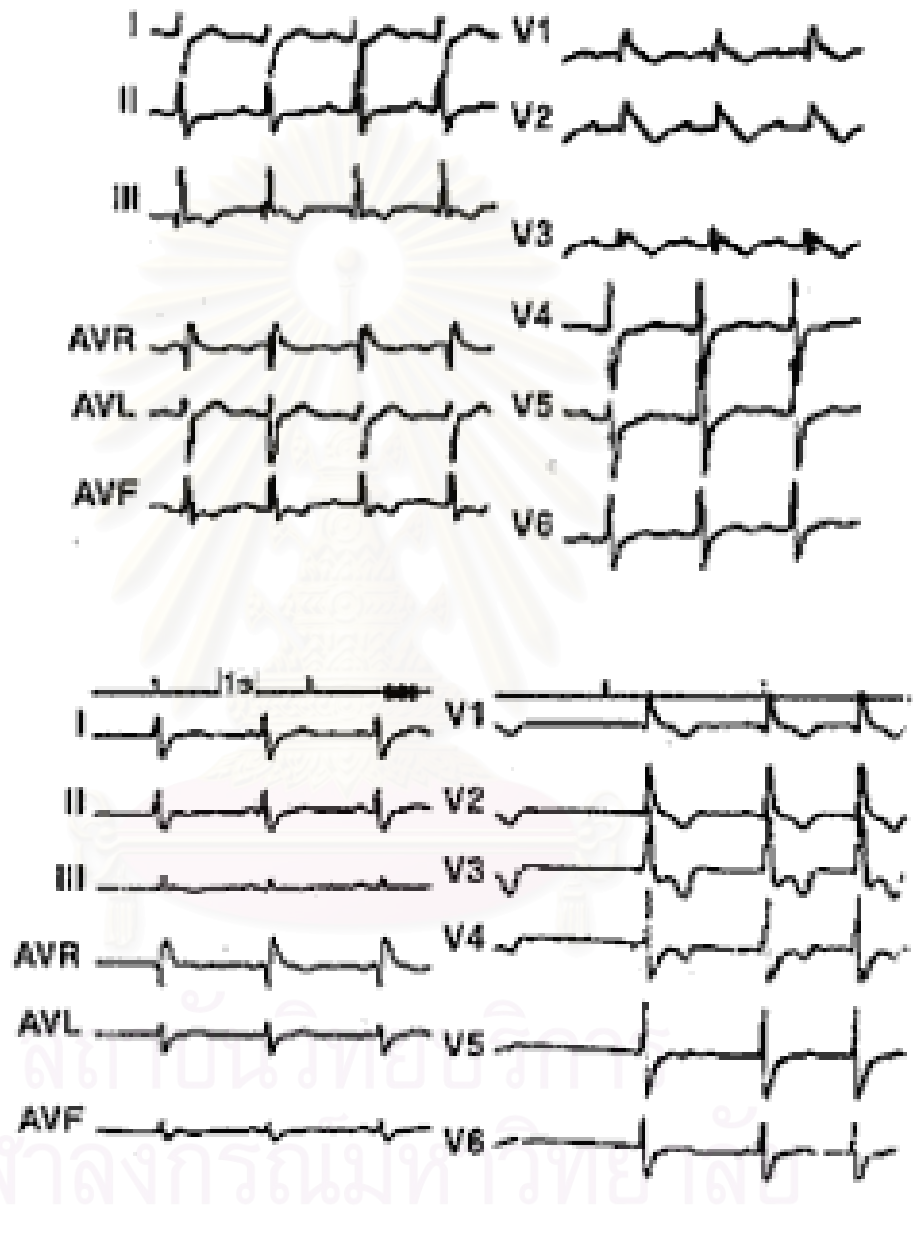
รูปที่ 4 แสดงลักษณะความผิดปกติคลื่นไฟฟ้าหัวใจของกลุ่มอาการบรูกาดาแบบต่าง ๆ

ประวัติ⁵¹

กลุ่มอาการบรูกาดาได้มีรายงานเบื้องต้นครั้งแรกในการประชุม North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE) ในปี ค.ศ. 1991 โดยผู้ป่วยรายแรกพบในปี ค.ศ. 1986 เป็นเด็กผู้ชายชาวโปรแลนด์อายุ 3 ปี มาด้วยเรื่อง หมดสติเป็นซ้ำหลาย ๆ ครั้งและได้รับการช่วยเหลือคืนชีพจากบิดาของเขา ผู้ป่วยมีน้องสาวที่เสียชีวิตไปเมื่ออายุได้ 2 ปี ด้วยอาการเดียวกัน คลื่นไฟฟ้าหัวใจของผู้ป่วยทั้งสองมีลักษณะผิดปกติเหมือนกัน (รูป 5), ในปี ค.ศ. 1992 Pedro และ Josep Brugada^{58, 54} ได้มีรายงานผู้ป่วยจำนวน 8 ราย ที่มีสุขภาพแข็งแรงก่อนจะรอดจากการตายกะทันหันโดยการช่วยเหลือคืนชีพ พบว่าคลื่นไฟฟ้าหัวใจมีลักษณะ RBBB ร่วมกับการยกของ ST segment ในขั้วไฟฟ้าหัวใจ V1 ถึง V3, หลังจากนั้นก็มีการตรวจพบผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดาจำนวนมากทั่วโลก

ในปีทศวรรษ 1980 CDC (Center of Disease Control) ของสหรัฐอเมริกา⁷ ได้รายงานการตายเฉียบพลันเพิ่มขึ้นผิดปกติในคนวัยหนุ่มสาวที่ย้ายถิ่นฐานมาจากเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ จากการชันสูตรยังไม่ทราบสาเหตุการตายที่แน่นอนเรียกกลุ่มอาการนี้ว่ากลุ่มอาการตายเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ (sudden unexplained death syndrome, SUDS) ในประเทศไทยมีการตาย

ลักษณะนี้เรียกโรคนี้ว่า โรคหัวใจ¹ มีรายงานว่าผู้ป่วยโรคนี้ส่วนหนึ่งมีอาการและอาการแสดงแบบกลุ่มอาการบรูคาดา ความซุกซุมของกลุ่มอาการนี้ในบางพื้นที่ทำให้สามารถอธิบายได้ว่า กลุ่มอาการนี้ถ่ายทอดทางพันธุกรรม



รูปที่ 5 แสดงคลื่นไฟฟ้าหัวใจในผู้ป่วย 2 รายแรกตามลำดับ ทั้งคู่เป็นพี่น้องกันอายุ 2 และ 3 ปี เปรียบเทียบกับรูปที่ 2⁵¹

อุบัติการณ์

การตายเฉียบพลันจากหัวใจ พบในสหรัฐอเมริกาได้มากกว่า 3 แสนรายต่อปี⁵⁶ ซึ่ง 3-9% เป็นการตายนอกโรงพยาบาลที่ไม่เกี่ยวข้องกับการตายเฉียบพลันกล้ามเนื้อหัวใจ, ประมาณว่า 4-12% ของการตายเฉียบพลันที่ไม่ทราบสาเหตุเกิดจากกลุ่มอาการนี้ และอาจมากถึง 50% ของการตายเฉียบพลันที่ตรวจไม่พบความผิดปกติของหัวใจ กลุ่มอาการนี้พบว่าเป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของการตายเฉียบพลันในชาวเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ที่อายุน้อยกว่า 50 ปี และไม่มีความผิดปกติทางโครงสร้างหัวใจ⁵³ อุบัติการณ์และความชุกชุมของกลุ่มอาการบรูกาดาประเมินได้ยากเนื่องจากกลุ่มอาการนี้อาจมาด้วยลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติจำเพาะดังที่กล่าวมา แต่บางรายอาจมาตรวจไม่พบความผิดปกติหรืออาจตรวจพบความผิดปกติเป็นครั้งเป็นคราว^{57, 58, 59} ลักษณะความผิดปกติคลื่นไฟฟ้าหัวใจอาจกระตุ้นให้แสดงออกมาได้ด้วยยา ajmaline, flecainide หรือ procainamide การทดสอบด้วยยามีความจำเพาะสูงและแนะนำให้ใช้ยากระตุ้นในผู้ป่วยทุกรายที่มีประวัติเป็นลมหมดสติโดยไม่ทราบสาเหตุ หรือ มีการเต้นหัวใจผิดปกติแบบ ventricular fibrillation โดยไม่ทราบสาเหตุ การทดสอบด้วยยานี้ไม่ได้ทำโดยทั่วไปดังนั้นจึงไม่น่าสงสัยที่พบความชุกชุมของกลุ่มอาการนี้จะต่ำกว่าความเป็นจริง จากการศึกษาไปข้างหน้าในผู้ใหญ่ชาวญี่ปุ่นจำนวน 22, 027 ราย พบมีความผิดปกติคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบกลุ่มอาการบรูกาดา 12 ราย (0.05%)⁶⁰ การศึกษาที่สองในเมืองอวา ประเทศญี่ปุ่นพบอุบัติการณ์ 0.6% (66 รายใน 10, 420 ราย)⁵¹ การศึกษาที่สามในเด็กชาวญี่ปุ่นพบอุบัติการณ์แค่ 0.0006% (1 รายใน 163, 110 ราย)⁵¹ จากผลการศึกษาเหล่านี้เชื่อว่ากลุ่มอาการบรูกาดาน่าจะแสดงออกในวัยผู้ใหญ่ ซึ่งเข้าได้กับอายุเฉลี่ยผู้ที่ตายเฉียบพลัน (35 ถึง 40 ปี) ผู้ป่วยอายุน้อยสุดที่พบอายุเพียง 6 เดือน ในขณะที่ตายเฉียบพลัน และอายุมากที่สุดถึง 74 ปี

จากข้อมูลปัจจุบัน พบว่ากลุ่มอาการบรูกาดาถูกพบกระจายไปทุกส่วนของโลก ในบางประเทศที่ไม่มีรายงานอาจเป็นเพราะไม่ได้คำนึงถึงมากกว่าที่จะไม่มีโรคนี้ ในอนาคตน่าจะมีการตรวจพบมากขึ้น

ข้อมูลทางคลินิก

Marco Aling⁵³ รวบรวมผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา 163 ราย พบว่า เป็นชาย 150 ราย หญิง 13 ราย (11.5 : 1) 95 ราย เป็นชาวเอเชีย (58%) อายุที่มีการเต้นหัวใจผิดปกติครั้งแรกตั้งแต่ 22 ถึง 65 ปี โดยพบบ่อยที่อายุประมาณ 40 ปี 36 ราย (22%) มีประวัติเป็นลมหมดสติ หรือตายเฉียบพลันในครอบครัว ผู้ป่วย 104 ราย มีอาการพบว่า 76 ราย (73%) มาด้วย ventricular fibrillation 28 ราย (27%) มาด้วยเป็นลมหมดสติ ที่เหลือ 59 ราย พบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติขณะ

ตรวจร่างกายทั่วไปและขณะตรวจกรองเนื่องจากมีประวัติตายเฉียบพลันในครอบครัว ข้อมูลเกี่ยวกับกิจกรรมขณะเกิด arrhythmia 21 ราย พบว่า 17 ราย เกิดขณะพักหรือนอนหลับ ทั้งหมดเป็นชาวเอเชีย (9 ราย เป็นคนไทย) ที่เหลือ 4 ราย พบว่าการตีมีสุรากระตุ้นให้เกิดการเต้นผิดปกติหัวใจ

ผู้ป่วยได้รับการตรวจ echocardiogram 157 ราย ไม่พบความผิดปกติทางกายภาพของหัวใจ, 32 ราย ได้ทำ endomyocardial biopsy ทุกรายได้ผลปกติ, 82 ราย ได้ทำ coronary angiography และพบว่าปกติ, 76 ราย ได้ตรวจ electrophysiologic study (EPS) 20 ใน 21 ราย พบมี prolong H-V interval เข้าได้กับ conduction defect ใน His-purkinje system 58 ราย ได้รับการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า มี 50 ราย เกิด ventricular fibrillation 8 ราย เกิด nonsustained polymorphic ventricular tachycardia, จากการตรวจ signal-averaged ECG 22 ใน 27 ราย พบ late potential

พยาธิวิทยา

จากข้อมูลทางพยาธิวิทยาไม่พบว่ามีความผิดปกติทางโครงสร้างของหัวใจ ก่อนหน้านี้มีความสงสัยว่ากลุ่มอาการนี้อาจจะสัมพันธ์กับโรค arrhythmogenic right ventricular dysplasia⁵² ทั้งที่ตรวจไม่พบความผิดปกติโดย MRI หรือ echocardiography จากการศึกษาทาง genetic ในกลุ่มอาการบรูคาตาไม่พบความสัมพันธ์ในตำแหน่ง gene ที่ทำให้เกิดโรค arrhythmogenic right ventricular dysplasia^{61, 62}

ลักษณะทางคลินิก

อายุผู้ป่วยพบได้ตั้งแต่ 4 ถึง 70 ปี⁵² (โดยเฉลี่ยอยู่ในช่วงอายุ 30 กว่าปี) กลุ่มอาการบรูคาตาจะมาด้วยเรื่อง polymorphic ventricular fibrillation (รูปที่ 3) ร่วมกับมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ right bundle branch block ร่วมกับ ST segment elevate ในขั้วไฟฟ้า V1 ถึง V3 (รูป 2, 4) ในผู้ป่วยส่วนใหญ่การเต้นหัวใจผิดปกติจะเกิดในขณะที่พักและหลาย ๆ รายเป็นขณะนอนหลับ โดยเฉพาะผู้ป่วยชาวญี่ปุ่น และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ พบว่าความเครียด⁶³ การตีมีสุรา⁶⁴ อาจเป็นปัจจัยกระตุ้นให้หัวใจเต้นผิดปกติในผู้ป่วยบางราย ลักษณะ polymorphic ventricular fibrillation จะพบเป็นครั้งคราว ช่วงที่เกิดแล้วหยุดได้เองผู้ป่วยจะมีอาการเป็นลมหมดสติ แต่ถ้าเกิดขึ้นแล้วเป็นตลอดไม่หยุดเอง ผู้ป่วยจะเสียชีวิตกระทันหัน ลักษณะอาการแสดงจะหลากหลายพบได้ตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงมาด้วยการตายเฉียบพลัน อาจพบว่าผู้ป่วยมีอาการเป็นลมหมดสติแต่ตรวจไม่พบสาเหตุ หรือวินิจฉัยว่าเป็นลมหมดสติจาก vaso-vagal หรือ idiopathic ventricular fibrillation⁵¹ ในบางรายเมื่อติดตามการรักษาต่อไปอาจพบการเปลี่ยนแปลงคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบบรูคาตาเกิดขึ้นเอง

ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการแต่พบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการบรูกาดาซึ่งอาจพบได้จากการตรวจทั่วไป หรือการตรวจคัดกรองในครอบครัวของผู้ป่วยตายเฉียบพลัน จากการติดตามไป 2-3 ปี ไม่พบความแตกต่างในผู้ป่วยที่มีอาการหรือไม่มีอาการ ที่มีคลื่นไฟฟ้าผิดปกติเกิดขึ้นเอง หรือจากการกระตุ้นด้วยยา มีโอกาสเกิดการเต้นหัวใจผิดปกติแบบ polymorphic ventricular fibrillation ได้เหมือนกันถึง 40 %⁵¹ ยกเว้นในผู้ไม่มีอาการที่เป็นพาหะและความผิดปกติคลื่นไฟฟ้าเกิดจากการกระตุ้นด้วยยา

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยโรคทำได้โดยการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ถ้าพบความผิดปกติคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติอย่างชัดเจน (รูป 2) ร่วมกับประวัติเป็นลมหมดสติจาก idiopathic polymorphic ventricular fibrillation หรือประวัติรอดจากการตายเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุจากการตรวจวินิจฉัยทางหัวใจ แต่ถ้าความผิดปกติคลื่นไฟฟ้าหัวใจไม่ชัดเจนต้องวินิจฉัยแยกโรคภาวะ ST segment elevation กับโรค acute septal infarction, pericarditis, ventricular aneurysm, early repolarization และอื่นๆ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2⁵² แสดงความผิดปกติต่าง ๆ ที่มีการยกของ ST segment ในขั้วไฟฟ้าหัวใจ V1-V3

Right or left bundle branch block, left ventricular hypertrophy
Acute myocardial infarction
Left ventricular aneurysm
Exercise test- induced
Acute myocarditis
Right ventricular infarction
Dissecting aortic aneurysm
Acute pulmonary thromboembolism
Various central and autonomic nervous system abnormalities
Heterocyclic antidepressant overdose
Duchenne muscular dystrophy
Friedreich ataxia
Thiamine deficiency
Hypercalcemia
Hyperkalemia
Compression of the right ventricular outflow tract by metastatic tumor
Cocaine intoxication

ปัญหาในการวินิจฉัยกลุ่มอาการบรูคาดาเกิดจากการความผิดปกติคลื่นไฟฟ้าหัวใจมีการเปลี่ยนแปลงไม่คงที่อาจตรวจพบผิดปกติได้เป็นครั้งคราว และการเปลี่ยนแปลงคลื่นไฟฟ้าหัวใจอาจเกิดจากระบบประสาทอัตโนมัติหรือจากยาต้านการเต้นผิดปกติหัวใจ^{51, 52} การกระตุ้นระบบประสาท sympathetic จะลดระดับการยก ST segment ในขณะที่การกระตุ้นระบบประสาท parasympathetic จะมีฤทธิ์ตรงกันข้าม การให้ยาต้านการเต้นหัวใจผิดปกติในกลุ่ม Ia, Ic, III จะยกระดับ ST segment การออกกำลังกายมีผลได้ทั้งเพิ่มหรือลด ST segment การเปลี่ยนแปลงการเต้นหัวใจโดยการกระตุ้นหัวใจห้องขวาบนด้วยไฟฟ้าพบว่า ST segment จะต่ำลงเมื่อหัวใจเต้นเร็วขึ้นและสูงขึ้นเมื่อหัวใจเต้นช้าลงแต่การเปลี่ยนแปลงตรงกันข้ามก็อาจพบได้

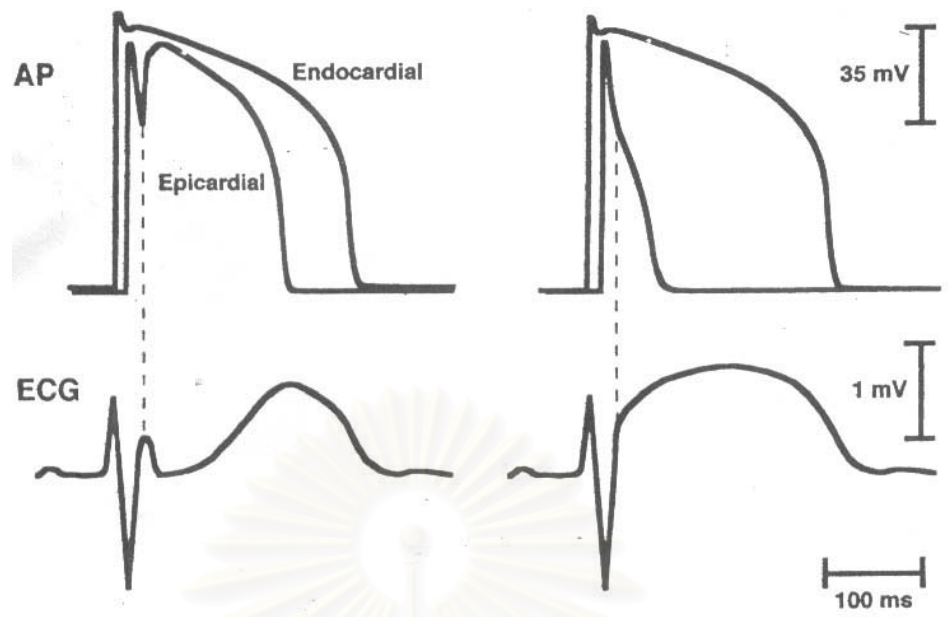
ในผู้ป่วยที่มาด้วยเรื่องเป็นลมหมดสติไม่ทราบสาเหตุ หรือผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นโรคนี้และตรวจไม่พบความผิดปกติคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ควรทำการกระตุ้นด้วยยา ajmaline, procainamide หรือ flecainide เพื่อช่วยในการวินิจฉัยต่อไป

กลไกระดับเซลล์ และ ionic^{51, 52, 53}

ลักษณะคลื่นไฟฟ้าผิดปกติ และการเกิดการเต้นหัวใจผิดปกติในกลุ่มอาการบรูคาดาเชื่อว่าเกิดจากมีความแตกต่าง (heterogeneity) ในการเกิด repolarization ของ action potential ที่บริเวณทางออกของหัวใจห้องล่างขวา (right ventricular outflow tract, RVOT) ปกติ action potential ของ epicardium cell จะมีลักษณะ spike and dome (รูปที่ 6) ซึ่งแตกต่างจากที่ endocardium cell ที่ไม่มีลักษณะดังกล่าว เนื่องจากใน epicardium cell มี transient outward current (I_{to}) ในขณะที่ใน endocardium cell ไม่มี

รูปร่าง spike and dome เป็นผลจาก current อย่างน้อย 3 ชนิดได้แก่ sodium current (I_{Na}), transient outward (I_{to}) และ L-type calcium current (L-type I_{Ca}) ขนาดและระยะเวลาของ I_{Na} ในช่วง phase 0 ของ action potential จะกำหนดระดับความต่างศักย์เริ่มต้น phase 1 ซึ่งจะมีผลกระทบต่อ การกระตุ้นและการยับยั้ง โดยตรงต่อ I_{to} และโดยอ้อมต่อ L-type I_{Ca} การรบกวน ion current เหล่านี้สามารถทำให้เกิดการลดลงของ action potential ของ epicardium ทำให้เกิดความแตกต่างในการ repolarization ของ epicardium และ endocardium

ในการทดลองพบว่ารูปร่าง spike and dome ของ action potential จะตรงกับ J wave ในคลื่นไฟฟ้าหัวใจ การหายไปของ action potential dome ของ epicardial cell โดยไม่มีผลต่อ endocardial cell ทำให้เกิด transmural heterogeneity และ ST segment ยกขึ้นเป็นผลจาก transmural current flow จาก endocardium ไป epicardium (รูปที่ 6)



รูปที่ 6 แสดงความแตกต่างรูปร่างของ action potential ของ epicardium และ endocardium รูปบนซ้ายแสดง action potential ของ epicardium ที่มีลักษณะ spike และ dome (รูปบนซ้าย), มี phase I เด่นตรงกับ J wave ของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (รูปล่างซ้าย) เมื่อมีการสูญเสียลักษณะ dome ของ action potential ของ epicardium ทำให้ action potential duration สั้นลงทำให้เกิด transmural heterogeneity และ ST-segment ยกขึ้น(รูปล่างขวา)⁵²

สาเหตุที่คลื่นไฟฟ้าหัวใจมีความผิดปกติใน right chest lead ⁵³ สันนิษฐานเนื่องมาจาก

1. หัวใจห้องล่างขวามีผนังบางทำให้โดยเปรียบเทียบกับหัวใจห้องล่างซ้ายแล้วผลของ epicardial action potential ต่อคลื่นไฟฟ้าหัวใจมีมากกว่า
2. จากการทดลองในสุนัขพบว่า I_{to} ที่ทำให้เกิด phase 1 ทำงานเด่นชัดกว่าในหัวใจห้องล่างขวามากกว่าห้องล่างซ้าย

ในทางทฤษฎีการลด I_{Na} และ L-type I_{Ca} หรือการเพิ่ม I_{to} จะทำให้เกิด ST segment ยกขึ้น จากการทดลองในหัวใจสุนัขพบว่า การให้ยากลุ่ม sodium channel blocker จะลด amplitude ของ phase 0 ทำให้มี I_{to} เกิดการลดของ phase 1 และการทำงานของ L-type I_{Ca} ลดลง นอกจากนี้ยังพบว่ายา flecainide จะไปลด action potential duration ใน epicardium แต่ไม่ผลต่อ endocardium ทำให้เกิด electrical heterogeneity และ phase 2 reexcitation

นอกจากนี้ยังพบว่าระบบประสาทอัตโนมัติยังผลต่อการเกิด electrical heterogeneity โดยยากระตุ้น beta-adrenoreceptor และ ยายับยั้ง alpha-adrenoreceptor จะลดระดับการยกของ ST segment ในขณะที่ ยายับยั้ง beta-adrenoreceptor และ ยากระตุ้น alpha-adrenoreceptor จะเพิ่มระดับการยกของ ST segment เนื่องจากการกระตุ้น beta-adrenergic จะลด electrical heterogeneity โดยการกระตุ้น L-type I_{Ca} ทำให้ epicardial action potential dome คงอยู่ในขณะที่การกระตุ้น alpha-adrenergic และ muscarinic ทำให้ ST segment สูงขึ้นเชื่อว่าเป็นผลจากการควบคุม I_{Na} , I_{to} และ L-type I_{Ca} ซึ่งกำลังศึกษาอยู่⁵³

ทฤษฎีอื่นเกี่ยวกับการเกิดการเต้นผิดปกติหัวใจ มาจากข้อมูลการศึกษา signal average ECG และ body surface mapping พบว่ามี conduction delay ที่บริเวณ anterior และ septum ของ RVOT ซึ่งจะรุนแรงขึ้นโดยการกระตุ้นประสาท vagal การเกิด J wave ในคลื่นไฟฟ้าหัวใจอาจเกิดจาก epicardial conduction delay โดยไม่ขึ้นกับลักษณะ spike and dome ซึ่งทฤษฎีนี้ช่วยอธิบายการเกิด ventricular fibrillation ในตอนนอนหลับ⁵³

การศึกษาสรีรวิทยาทางไฟฟ้า (electrophysiology)⁵¹

พบว่าในผู้ป่วยส่วนใหญ่ sinus node ทำงานได้ปกติ แต่มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งการทำงานของ sinus node ผิดปกติและต้องใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ (pacemaker) ประมาณ 10% ของผู้ป่วยมี paroxysmal atrial fibrillation ในผู้ป่วยที่มีอาการสามารถกระตุ้นให้การ polymorphic ventricular fibrillation ได้ และพบว่าประมาณ 80% ใช้โปรแกรมการกระตุ้นเพียง 1-2 ventricular premature beats ก็เกิดการเต้นผิดปกติแล้ว ในทุกรายการเต้นหัวใจผิดปกติจะเป็นอยู่นานจนเกิด hemodynamic collapse และต้องหยุดด้วย external DC shock แต่การเกิด polymorphic ventricular tachycardia หรือ fibrillation โดยโปรแกรมการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า ไม่ได้เป็นลักษณะเฉพาะสำหรับกลุ่มอาการนี้เพราะ ในคนหัวใจปกติก็กระตุ้นให้เกิดได้

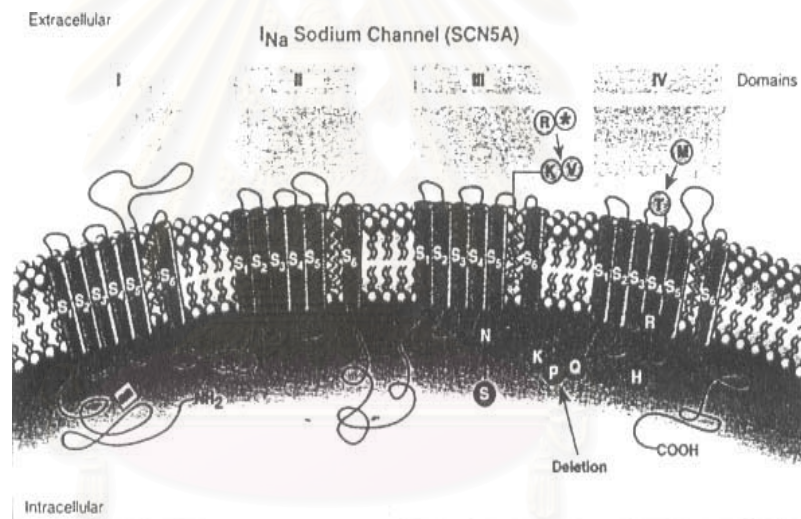
ในผู้ป่วยกลุ่มอาการรูทาดาจะมีการนำไฟฟ้าผิดปกติ พบว่ามี H-V interval ยาวขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติที่อายุ 40ปีแต่จะยาวขึ้นไม่มาก พบน้อยที่จะยาวเกิน 70 ms ซึ่งอธิบายลักษณะการยืดยาวของ P-R interval ในช่วงการเต้นปกติจากคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (รูป 2)

ความผิดปกติของ Gene ในกลุ่มอาการรูทาดา

จากการทดลองในสุนัข การให้ยากลุ่มต้าน sodium channel ทำให้เกิดการสูญเสีย action potential dome จากการทำให้เกิด negative shift ของ voltage เมื่อตอนเริ่มต้น phase 1 ของ action potential^{65, 66} ทำให้สันนิษฐานว่า gene mutation ที่ทำให้เกิดการลดจำนวนหรือหน้า

ที่ของ sodium channel อาจเป็นสาเหตุให้เกิดโรคนี้ ในขณะที่ gene mutation ที่ทำให้ I_{Na} ลดลงหรือ I_{Ca} ทำงานแย่งก็อาจจะเป็นสาเหตุได้

gene ที่สัมพันธ์กับกลุ่มอาการบรูคาดา รายงานครั้งแรกในปี 1998 โดย Chen และคณะ⁶⁷ ศึกษา 6 ครอบครัวและ 2 sporadic cases โดยใช้ molecular genetic method พบว่าใน 3 ครอบครัวมี mutation ของ cardiac sodium channel gene (SCN5A) ซึ่งเป็น gene เดียวกับกลุ่มอาการ long QT (LQT3) (รูป 7) แต่เป็นคนละตำแหน่ง จากการศึกษาด้าน electrophysiologic ใน mutation ซึ่งคิดว่าเป็นสาเหตุของ ventricular fibrillation จากการที่มี heterogeneity ของ refractory period เนื่องจากมีทั้งเนื้อเยื่อปกติและ mutated sodium channel ในเนื้อเยื่อเดียวกัน (ในราย missense mutation) หรือโดยการลดจำนวนของ sodium channel (ในราย deletion และ insertion mutation) พบว่ามีอย่างน้อย 1 ครอบครัว ที่ตรวจไม่พบความผิดปกติที่ gene SCN5A ทำให้คิดว่ากลุ่มอาการบรูคาดา น่าจะมี genetic heterogeneity



รูปที่ 7 แสดงโครงสร้างของ cardiac sodium channel และตำแหน่ง mutation ที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการบรูคาดา โดย channel ประกอบด้วย 4 putative transmembrane domain (DI-DIV) ; ซึ่งแต่ละ domain ประกอบไปด้วย 6 transmembrane segments (S1-S6) mutation ของกลุ่มอาการบรูคาดาแสดงในวงกลมที่มีตัวหนังสือสีดำ ในขณะที่ mutation ของกลุ่มอาการ long QT แสดงในวงกลมที่มีตัวหนังสือสีขาว⁵²

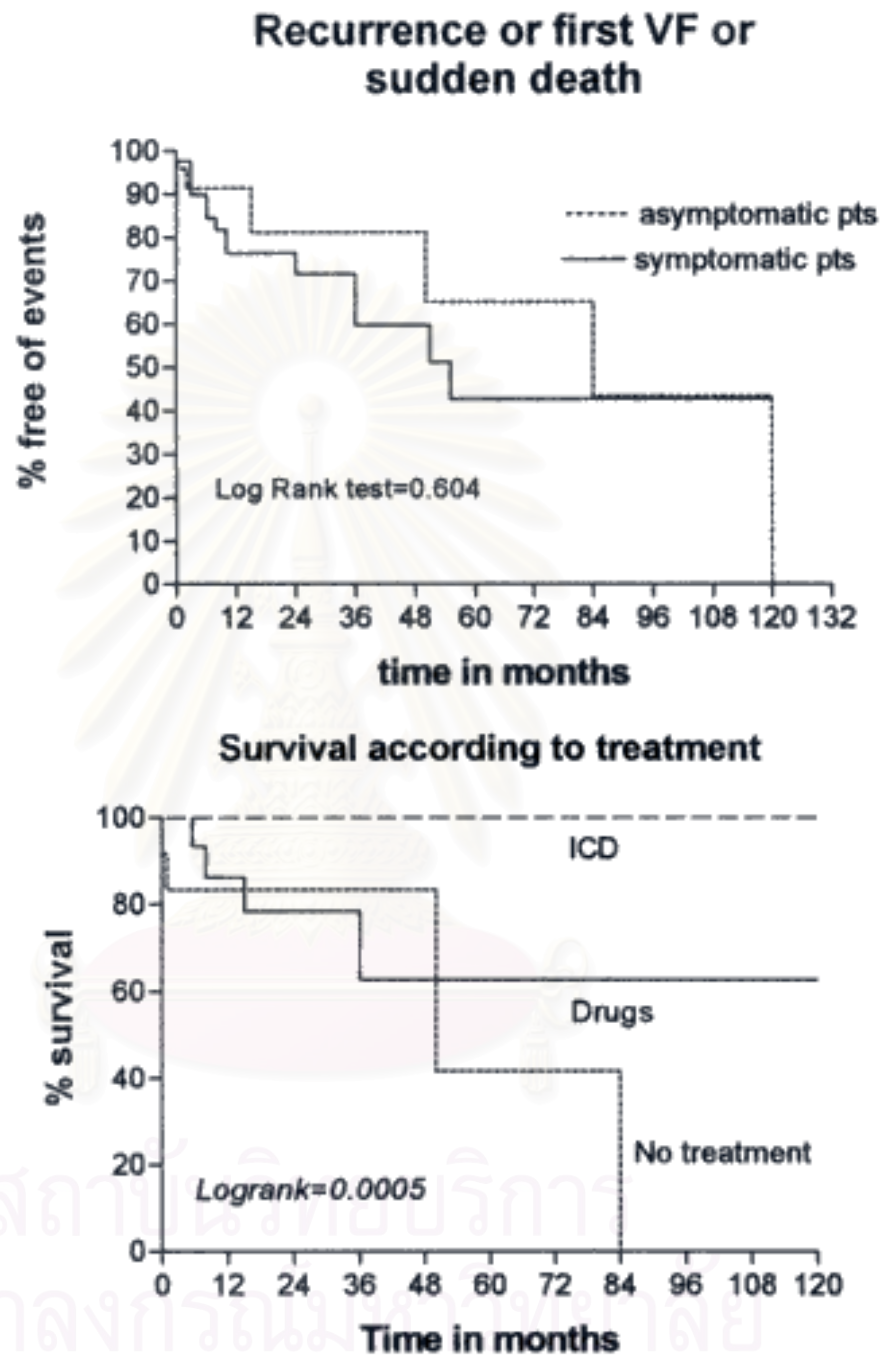
การรักษาและการพยากรณ์โรค⁵¹

ในผู้ป่วย Brugada Syndrome ที่ไม่ได้รับการรักษาจะมีการพยากรณ์โรคที่เลวร้าย หนึ่งในสามของผู้ป่วยที่มีอาการเป็นลมหมดสติ หรือได้รับการช่วยคืนชีพจากการตายเฉียบพลัน จะเกิด polymorphic ventricular tachycardia/ventricular fibrillation ซ้ำใหม่ใน 2 ปี ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแต่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติก็มีการพยากรณ์โรคเลวร้ายเช่นกันพบว่าเมื่อติดตามไป 2 ปี จะเกิดการเต้นหัวใจผิดปกติครั้งแรกแบบ polymorphic ventricular tachycardia หรือ fibrillation ได้ถึงหนึ่งในสาม (รูป 8) ในขณะนี้ยังไม่มียาตัวใดที่พิสูจน์ได้ว่าสามารถป้องกันการตายเฉียบพลันในผู้ป่วย Brugada ได้ มีเพียงเครื่อง implantable cardioverter-defibrillator เท่านั้นที่มีประสิทธิภาพในการรักษา ventricular arrhythmias เมื่อใช้เครื่องมือนี้พบว่าอัตราการตายผู้ป่วยกลุ่มอาการ Brugada ลดเหลือ 0% เมื่อติดตามไป 10 ปี ซึ่งไม่น่าแปลกใจเพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้มักอยู่ในวัยหนุ่มสาว โครงสร้างของหัวใจปกติดี ไม่มีโรคหลอดเลือดหัวใจและไม่เสียชีวิตจากหัวใจวายหรือผลแทรกซ้อนจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ดังนั้นโดยหลักการแล้วผู้ป่วยที่มีอาการควรได้รับเครื่องมือนี้ทุกราย ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ จากรายงานพบว่ามีผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ 6 ราย เสียชีวิตกะทันหันในขณะติดตามการรักษา ผู้ป่วย 4 รายอยู่ในครอบครัวที่เป็นโรคนี้ 2 ราย เป็น sporadic และข้อมูลทางการศึกษาสรีรวิทยาหัวใจ (electrophysiology) ก็ไม่ได้ช่วยในการพยากรณ์โรค

ถึงขณะนี้เชื่อว่าแนวทางการรักษาสามารถแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม คือ

1. ผู้ป่วยที่มีอาการไม่ว่าจะคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติอยู่ตลอดเวลาหรือมีความผิดปกติเป็นพัก ๆ จะมีการพยากรณ์โรคเหมือนกัน กลุ่มนี้ควรได้รับการใส่เครื่อง implantable cardioverter defibrillator
2. ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแต่มีความผิดปกติคลื่นไฟฟ้าหัวใจเองโดยไม่ต้องกระตุ้นด้วยยา และสามารถกระตุ้นให้เกิด polymorphic ventricular tachycardia หรือ fibrillation จาก electrophysiologic study กลุ่มนี้ควรได้รับการใส่เครื่อง implantable cardioverter defibrillator เช่นกัน
3. ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการและคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติเมื่อได้รับการกระตุ้นด้วยยา และไม่สามารถกระตุ้นให้เกิดการเต้นหัวใจผิดปกติ กลุ่มนี้ควรให้การติดตามอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะอาการที่สงสัยว่าเกิดการเต้นหัวใจผิดปกติเช่น การเป็นลมหมดสติ

อย่างไรก็ตามแนวทางการรักษานี้อาจจะเปลี่ยนแปลงได้เมื่อมีข้อมูลใหม่ ๆ เพิ่มขึ้น



รูปที่ 8 แสดงอัตราปลอดจากการเต้นหัวใจผิดปกติในผู้ป่วยกลุ่มอาการรูทาคดาที่มีอาการและไม่มีอาการ อัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย implantable cardioverter-defibrillator ,ยา และไม่ได้รับการรักษาแสดงให้เห็นว่า ICD เท่านั้นที่ได้ผล⁵¹

แนวทางการศึกษากลุ่มอาการบรูคาตา⁵¹

1. บุคคลที่ถูกสงสัยหรือวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการนี้ ควรได้รับการซักประวัติโดยละเอียด โดยเฉพาะอาการที่สงสัยว่าจะเกิดจากหัวใจเต้นผิดปกติเช่น อาการใจสั่น เวียนศีรษะ เป็นลมหมดสติ และประวัติในครอบครัวเกี่ยวกับการเป็นลมหมดสติที่หาเหตุไม่ได้ การตายเฉียบพลันและประวัติตายจากอุบัติเหตุที่หาเหตุอธิบายไม่ได้ซึ่งอาจเกิดจากการหมดสติขณะเกิดเหตุ

2. การตรวจร่างกายซึ่งแม้ว่าจะปกติ แต่ควรระวังเหตุที่อาจกระตุ้นให้เกิดอาการได้

3. เนื่องจากลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจในกลุ่มอาการบรูคาตาอาจตรวจพบปกติได้เป็นครั้งคราวจึงแนะนำให้บันทึกคลื่นหัวใจ 12-lead ก่อนและหลังกระตุ้นด้วยยา ดังนี้

3.1 ajmaline 1 mg/kg IV ใน 5 นาที หรือ

3.2 flecainide 2 mg/kg IV ใน 10 นาที หรือ

3.3 procainamide 10 mg/kg IV ใน 10 นาที

การทดสอบนี้ควรกระทำในสถานที่ที่สามารถทำการช่วยคืนชีพได้ เพราะมีโอกาสเกิด ventricular fibrillation ได้ 0.5%⁵¹ ยาที่ควรใช้คือ ajmaline เพราะมีช่วงครึ่งชีพสั้นมาก และก่อนทำการทดสอบควรได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมเสียก่อน การทดสอบถือว่าได้ผลบวกเมื่อ ST segment หลัง J wave 0.08 วินาที ยกขึ้นอย่างน้อย 1 ม.ม.

4. ผู้ป่วยที่ทดสอบได้ผลบวก ควรได้รับการตรวจ programmed ventricular stimulation เพื่อทดสอบว่าสามารถกระตุ้นให้เกิด ventricular arrhythmia หรือไม่ โดยใช้ pacing cycle lengths แตกต่างกัน 2 ช่วงที่หัวใจห้องล่างขวาและอย่างน้อย 2 ventricular premature beat และเพื่อตรวจวัด conduction interval (H-V interval มักจะยาวผิดปกติในกลุ่มอาการบรูคาตา)

5. เก็บตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจหาความผิดปกติทาง genetic

6. การตรวจคัดกรองในครอบครัวผู้ป่วยเนื่องจากมีโอกาสเกิดความผิดปกติในครอบครัว

สูง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

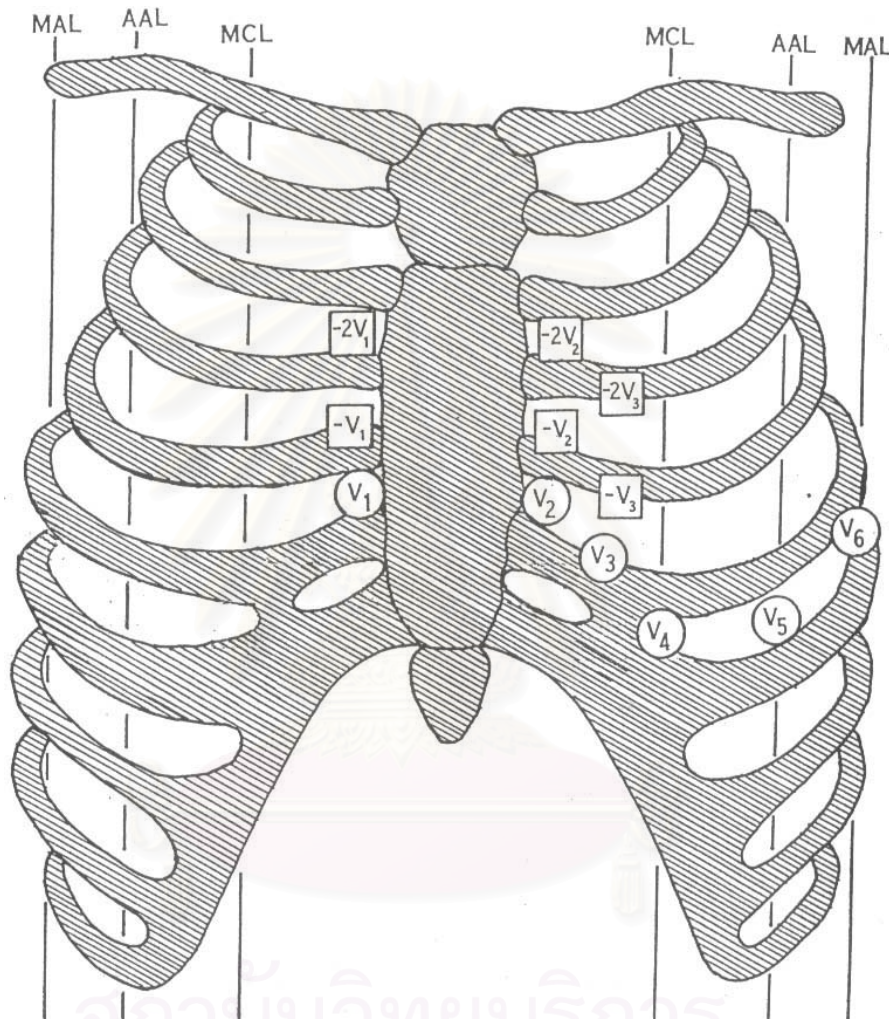
ความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มอาการตายเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ (sudden unexplained death syndrome, SUDS) และกลุ่มอาการbrugada

SUDS ในคนเอเชียที่อพยพไปอยู่ในประเทศสหรัฐ พบได้ตั้งแต่ 1 : 2500 ถึง 1 : 1087^{18,55} SUDS มีลักษณะดังนี้ 1. ผู้ป่วยอยู่ในวัยหนุ่ม สุขภาพแข็งแรงดี 2. การตายเกิดในช่วงนอนหลับ 3. ผลชันสูตรไม่พบความผิดปกติ Aihara และคณะ⁶⁸ เป็นกลุ่มวิจัยแรกที่รายงานเกี่ยวกับลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่มีการยกขึ้น ST segment ในข้อไฟฟ้าที่หน้าอกด้านขวา ในผู้ป่วยที่เกิด idiopathic ventricular fibrillation ในขณะที่หลับหรือรุ่งสาง

Nademanee และคณะ⁶⁹ ศึกษาในผู้ป่วย SUDS survivors 17 ราย และ probable SUDS 10 ราย ทั้งหมดเป็นชาวไทย เพศชายและมีประวัติการตายเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุในครอบครัว พบว่า 14 ใน 17 SUDS survivors และ 2 ใน 10 probable SUDS มีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการbrugada ในกลุ่มที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติศึกษา electrophysiology พบว่าสามารถกระตุ้นให้เกิด VT/VF ได้ 13 ใน 14 ราย, มี late potential จากการตรวจ signal average ECG 11 ใน 13 ราย, มี prolong HV interval (เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ)และมีการตายมากกว่ากลุ่มไม่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ

การเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ

พบในผู้ป่วย SUDS ที่มีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการbrugada ในบางเวลาอาจตรวจไม่พบลักษณะความผิดปกตินี้ทำให้ยากแก่การวินิจฉัย Veerakul G และคณะ⁷⁰ รายงานการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ V1-V3 ให้สูงขึ้น 1-2 ช่องซึ่งโครง ทำให้สามารถตรวจพบลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการbrugada ได้ดีขึ้น พบว่าการเลื่อนขั้วไฟฟ้าหัวใจสูงขึ้น 1-2 ช่องซึ่งโครงมีความไว 95% และความจำเพาะ 98% เมื่อเปรียบเทียบกับขั้วไฟฟ้าหัวใจตำแหน่งปกติมีเพียง 56% Sangwatanaroj S และคณะศึกษา⁷¹ ในผู้ป่วยที่รอดจากการตายเฉียบพลัน (SUDS survivors) และญาติของผู้ป่วยเหล่านี้ พบว่าการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ (รูปที่ 9) รวมกับการให้ยา procainamide ในญาติผู้ป่วยทำให้ตรวจพบความผิดปกติได้ดีขึ้น (56.7% ในกลุ่มที่เลื่อนตำแหน่ง (-V1 ถึง -V3 และ -2V1 ถึง -2V3) VS 13.3% ในกลุ่มตำแหน่งปกติ V1 ถึง V3) , P <0.001)



รูปที่ 9 แสดงตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจปกติ V1-V6 (ในวงกลม) และการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจสูงขึ้น 1 ช่องซีโครง (-V1 ถึง -V3, ในสี่เหลี่ยม) ,สูงขึ้น 2 ช่องซีโครง (-2V1 ถึง -2V3, ในสี่เหลี่ยม)⁷¹

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

ประชากรและตัวอย่าง

นิยามของประชากรและตัวอย่าง

1. ประชากรเป้าหมาย (population) คือครอบครัวผู้ป่วย SUDS ที่เป็นประชากรไทย
2. ประชากรตัวอย่าง (sample) คือครอบครัวผู้ป่วย SUDS ชาวไทยที่เสียชีวิตในประเทศสิงคโปร์หรือในกรุงเทพฯ ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ Brugada syndrome

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย (Inclusion Criteria)

ครอบครัวผู้ป่วย SUDS ที่เสียชีวิตในต่างประเทศหรือในกรุงเทพฯ

เกณฑ์ในการคัดเลือกราย (Exclusion Criteria)

1. ผู้ที่ไม่ยินยอมรับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ หรือ ทำการกระตุ้นด้วยยา procainamide
2. ผู้ที่คลื่นไฟฟ้าหัวใจมี prolong QT interval ($QTc > 0.44$ sec) มากกว่า 3 lead หรือมี second, high grade หรือ third degree AV block
3. ผู้ที่มีประวัติแพ้ยา procainamide
4. หญิงตั้งครรภ์หรือกำลังให้นมบุตร
5. เด็กอายุ น้อยกว่า 5 ปี

วิธีดำเนินการวิจัย

1. รวบรวมรายชื่อผู้เสียชีวิตชาวไทยที่ได้รับผ่าศพตรวจจากสถาบันนิติเวชประเทศสิงคโปร์ เฉพาะรายที่ตรวจไม่พบสาเหตุการตายที่ชัดเจน
2. ติดต่อขอทราบที่อยู่ครอบครัวผู้เสียชีวิตจากโรงพยาบาลที่ติดต่อขอข้อมูล
3. ติดต่อครอบครัวผู้เสียชีวิตโดยวิธีการที่สะดวกที่สุดเช่น โทรศัพท์, โทรเลข, หรือจดหมาย เพื่ออธิบายวัตถุประสงค์การวิจัย และสอบถามความยินดีเข้าร่วมการวิจัย
4. ติดต่อขอความร่วมมือกับโรงพยาบาลในภูมิภาคนำครอบครัวผู้เสียชีวิตเพื่อให้เจ้าหน้าที่โรงพยาบาล ไปสอบถามรายละเอียดสมาชิกในครอบครัว เพื่อทำพงศาวลีของครอบครัวที่ยินยอมเข้าการวิจัย

5. เจ้าหน้าที่โรงพยาบาล จะนัดครอบครัวผู้เสียชีวิตที่ยินดีเข้าร่วมการวิจัยมายังโรคพยาบาลที่ใกล้ภูมิลำเนา ผู้ทำการวิจัยเดินทางไปที่โรงพยาบาล เพื่อซักประวัติ ตรวจร่างกาย และตรวจคลื่นหัวใจในครอบครัวผู้เสียชีวิตทุกราย

6. ในกรณีที่คลื่นไฟฟ้าหัวใจไม่มีลักษณะ ผิดปกติแบบกลุ่มอาการบรูกาดา ในช่วงไฟฟ้าหัวใจตำแหน่งมาตรฐาน (V1-V3) จะทำการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ V1-V3 ขึ้นไป 1-3 ช่องที่โครง (-V1 ถึง -V3 และ -2V1 ถึง -2V3) แล้วทำการตรวจซ้ำ

7. ในกรณีที่ยังไม่พบลักษณะผิดปกติอีกจะกระตุ้นด้วยยา procainamide ในขนาด 10 mg/kg ในอัตราไม่มากกว่า 50 mg/min จนกว่าจะเกิดคลื่นหัวใจผิดปกติแบบ RBBB และ ST elevate ใน lead V1-3 , -V1 ถึง -V3 และ -2V1 ถึง -2V3 จึงหยุดให้ยา ในระหว่างที่ให้ยาจะวัดความดันโลหิตและชีพจรเป็นระยะ ๆ และสังเกตอาการข้างเคียงต่าง ๆ อย่างใกล้ชิด ถ้ามีความผิดปกติจะหยุดให้ยาทันที การให้ยานี้จะกระทำในโรงพยาบาลที่มีความพร้อมในการช่วยกู้ชีพ

8. ถ้าไม่พบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจดังกล่าวหลังได้ยา จะตรวจคลื่นหัวใจซ้ำภายในครึ่งชั่วโมงหลังได้รับยาหมด

9. ในรายที่ตรวจพบความผิดปกติจะให้คำแนะนำเกี่ยวกับการปฏิบัติตัว และจะติดตามญาติที่มีความสัมพันธ์โดยตรง (first degree relatives) มาตรวจเพิ่มเติม

9. ในการออกตรวจแต่ครั้งจะไม่สามารถเก็บข้อมูลญาติผู้ป่วยไหลตายได้ครบทุกคนจึงจำเป็นต้องออกตรวจหลายครั้งและพยายามเก็บรวบรวมข้อมูลให้มากที่สุด ในรายที่ไม่ได้พักภูมิลำเนาที่ไปตรวจ จะขอที่อยู่ติดต่อได้และนัดมาตรวจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

การรวบรวมข้อมูล

1. บันทึกข้อมูลประวัติส่วนตัวของญาติผู้ป่วยไหลตายเช่น อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง ภูมิลำเนา อาชีพ เชื้อชาติ ความเกี่ยวพันทางเครือญาติกับผู้ป่วยไหลตาย ประวัติเจ็บป่วยในอดีต ประวัติแพ้ยา ประวัติความพิการแต่กำเนิด ประวัติเป็นลมหมดสติหรืออาการที่สงสัยว่าจะรอดจากโรคไหลตาย การตรวจร่างกายทั่วไป วัดชีพจร ความดันโลหิต

2. บันทึกข้อมูลประวัติครอบครัว การแต่งงานในเครือญาติ ประวัติบุคคลอื่นในครอบครัวที่สงสัยว่าเสียชีวิตจากโรคไหลตาย หรือเสียชีวิตจากสาเหตุอื่น อายุเมื่อเสียชีวิตและสาเหตุที่ทำให้เสียชีวิต

3. ร่างโครงสร้างพงสาวลีครอบครัว

4. บันทึกผลการตรวจการตรวจคลื่นหัวใจโดยตำแหน่งมาตรฐานและเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าให้สูงขึ้น ก่อนและหลังกระตุ้นด้วยยา procainamide ลงในพงสาวลีครอบครัว

การวิเคราะห์ข้อมูล

ศึกษาจากพงศาวลีแต่ละครอบครัวดูจำนวนผู้ที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการบรูคาดาว่ามีทั้งหมดกี่คน เป็นเพศชายหรือหญิง อยู่ในgenerationไหน สัมพันธ์กับผู้ไหลตายอย่างไร มีการถ่ายทอดจากบิดาไปบุตรชายหรือไม่(เพื่อตัดการถ่ายทอดแบบ X-linked recessive) ดูว่าทั้งหมดเข้าได้กับแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบใดบ้างและน่าจะเป็นแบบใดมากที่สุด

เกณฑ์สำหรับวินิจฉัยผลการตรวจคลื่นหัวใจ

1. จากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจตำแหน่งปกติ และการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจสูงขึ้น 1-2 ช่องที่โคจร จะถือว่าได้ผลบวกเมื่อคลื่นไฟฟ้าหัวใจมีลักษณะผิดปกติเหมือนกลุ่มอาการบรูคาดา (ดังรูปที่ 2 และ 4)
2. ในรายที่ตรวจไม่พบความผิดปกติ และได้รับการกระตุ้นด้วยยา procainamide การทดสอบถือว่าได้ผลบวกเมื่อ ST segment หลัง J wave 0.08 วินาที ยกขึ้นอย่างน้อย 1 ม.ม.
3. ในกรณีที่ผลไม่ชัดเจน จะใช้ความเห็นอายุรแพทย์โรคหัวใจ 2 ใน 3 ท่านเป็นคำวินิจฉัย

เกณฑ์สำหรับการถ่ายทอดแบบ autosomal dominant

1. ผู้ที่มีลักษณะผิดปกติจะมีพ่อหรือแม่ฝ่ายใดฝ่ายหนึ่งผิดปกติ (ยกเว้นในกรณีที่ผู้นั้นเป็น new mutation ซึ่งจะมีพ่อและแม่ปกติทั้งคู่)
2. โดยเฉลี่ย ผู้ที่มีลักษณะผิดปกติจะมีสัดส่วนของลูกที่ผิดปกติกับปกติเท่ากับ 1:1 หรือลูกที่ผิดปกติเท่ากับ $\frac{1}{2}$ ของลูกทั้งหมด
3. ผู้ที่มีลักษณะปกติจะไม่ถ่ายทอดความผิดปกติไปให้ลูกหลาน
4. ทั้งเพศชายและเพศหญิงเสี่ยงต่อการมีลักษณะผิดปกติและต่อการถ่ายทอดความผิดปกติไปให้ลูกหลานเท่ากัน

ในทางปฏิบัติถ้าพบว่าครอบครัวใดมีการถ่ายทอดลักษณะผิดปกติเป็นแบบvertical ถึง 3ชั่วอายุคน (หรือมากกว่า) พบความผิดปกติได้ทั้งชายและหญิง มีการถ่ายทอดจากบิดาไปยังบุตรชาย เราสามารถบอกได้แน่นอนว่าการถ่ายทอดลักษณะนั้นเป็นแบบ autosomal dominant

เกณฑ์สำหรับการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive

1. ผู้ที่ลักษณะผิดปกติส่วนใหญ่มีพ่อและแม่ปกติ
2. ลักษณะผิดปกติพบเฉพาะในพี่น้องท้องเดียวกัน และโดยเฉลี่ยจำนวนผู้ที่ลักษณะผิดปกติจะเท่ากับ $1/4$ ของพี่น้องทั้งหมด
3. ทั้งเพศชายและเพศหญิงมีการเสี่ยงต่อการเป็นโรคเท่ากัน
4. สำหรับลักษณะผิดปกติที่หายาก พ่อแม่ของผู้ที่มีลักษณะผิดปกติจะมีอัตราการแต่งงานระหว่างญาติสูงกว่าในประชากรทั่วไป

ในทางปฏิบัติสำหรับลักษณะผิดปกติที่เกิดจากยีนที่หายาก จะพบคนที่มีลักษณะผิดปกติแต่ในพี่น้องท้องเดียวกัน (sibship) เท่านั้น การถ่ายทอดเป็นแบบ horizontal พบลักษณะผิดปกติได้ทั้งในพี่น้องเพศชายและเพศหญิง การพบว่าพ่อแม่ของผู้ป่วยเกี่ยวข้องเป็นญาติกัน เป็นเงื่อนไขหนึ่งที่ตั้งใจจะว่าความผิดปกติในผู้ป่วยอาจถ่ายทอดแบบ autosomal recessive

สำหรับลักษณะ autosomal recessive ที่เกิดจากยีนซึ่งพบได้บ่อยในประชากร (เช่น โรค thalassemia) อัตราการแต่งงานระหว่างญาติในพ่อแม่ของผู้ป่วยจะเท่ากับในประชากร อาจพบผู้ที่มีลักษณะผิดปกติในพี่น้องหลาย sibship (เนื่องจากการแต่งงานระหว่าง heterozygote หลายคู่) หรือในหลายชั่วคน (เนื่องจากการแต่งงานระหว่าง homozygote กับ heterozygote) ก็ได้

เกณฑ์สำหรับการถ่ายทอดแบบ X-linked recessive

1. อุบัติการณ์ในเพศชายสูงกว่าในเพศหญิงมาก
2. ผู้ชายที่ลักษณะผิดปกติจะถ่ายทอดความผิดปกติไปให้บุตรสาวของตนทุกคน และโดยเฉลี่ยจะถ่ายทอดไปให้หลานตาที่เป็นเพศชายเท่ากับ $1/2$ ของจำนวนหลานตาที่เป็นเพศชายทั้งหมด
3. ไม่พบการถ่ายทอดจากบิดาไปยังบุตรชาย
4. ในครอบครัวซึ่งมีลักษณะผิดปกติถ่ายทอดโดยหญิงที่เป็นพาหะหลายคน จะพบว่าผู้ชายที่ผิดปกติมีความเกี่ยวข้องกันทางญาติฝ่ายหญิง

ในทางปฏิบัติถ้าในครอบครัวใดพบผู้ผิดปกติเป็นเพศชายมากกว่า 1 คน (โดยอาจจะเป็นพี่ชาย น้องชาย หรือญาติผู้ชาย 2 คน ที่เกี่ยวข้องกันทางญาติฝ่ายหญิง), การถ่ายทอดเป็นแบบ oblique โดยที่ผู้หญิงเป็น carrier, บุตรชายของผู้ชายที่ผิดปกติเป็นปกติทุกคน เราจะบอกได้แน่นอนว่าการถ่ายทอดในครอบครัวเป็นแบบ X-linked recessive

ถ้าพบความผิดปกติในพี่น้องผู้ชายคนเดียว ต้องไม่ลืมว่านอกจากการถ่ายทอดจะเป็นแบบ X-linked recessive ได้แล้วยังอาจเป็นแบบ autosomal recessive ที่บังเอิญเป็นแต่ในพี่น้องผู้ชายก็ได้

เกณฑ์สำหรับการถ่ายทอดแบบ X-linked dominant

1. ผู้ชายที่ผิดปกติจะถ่ายทอดความผิดปกติไปให้บุตรสาวทุกคน
2. ผู้หญิงที่ผิดปกติจะถ่ายทอดความผิดปกติได้แบบ autosomal dominant ทุกประการ
3. ลักษณะผิดปกติที่ถ่ายทอดแบบนี้พบในผู้หญิงบ่อยกว่าผู้ชายเป็น 2 เท่าและมักมีความรุนแรงน้อยกว่า

เกณฑ์สำหรับการถ่ายทอดแบบ mutation ของ mitochondrial chromosome

1. อุบัติการณ์และความรุนแรงของโรคในเพศชายเท่ากับในเพศหญิง
2. การถ่ายทอดความผิดปกติจะถ่ายทอดผ่านทางเพศหญิง บุตรของผู้ชายจะปกติ
3. บุตรของผู้หญิงที่ผิดปกติ มีโอกาสผิดปกติได้ทุกคน
4. ในครอบครัวเดียวกัน ลักษณะการแสดงออกมีความแปรปรวนสูง (extreme variability of expression) ,ในบางรายอาจไม่แสดงออก (nonpenetrance)
5. การแสดงออกความผิดปกติขึ้นกับอายุ (age dependent)

บทที่ 4 ผลการวิจัย

บททวนรายงานผลชันสูตรคนงานไทยที่ตายเฉียบพลันในประเทศสิงคโปร์

ผลชันสูตรศพคนงานไทยที่เสียชีวิตเฉียบพลันในประเทศสิงคโปร์ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2537 ถึงเดือนมกราคม พ.ศ. 2538 โดยสถาบันนิติเวชประเทศสิงคโปร์ พบว่ามีคนงานไทยตายเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุจำนวน 41 ราย มีภูมิลำเนาในประเทศไทยดังนี้ จังหวัดนครพนม 19 ราย, สกลนคร 9 ราย, บุรีรัมย์ 8 ราย, นครราชสีมา 2 ราย, ศรีสะเกษ 2 ราย และสุรินทร์ 1 ราย ทั้งเป็นชายอายุระหว่าง 21-47 ปี เฉลี่ย 35 ± 9.5 ปี ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับเวลาที่เสียชีวิตและอาการขณะกำลังเสียชีวิต

การรวบรวมข้อมูลบุคคลในครอบครัวผู้ตายเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ

รายงานนี้ศึกษาในจังหวัดที่มีความชุกชุมมากที่สุด 2 ลำดับแรก ได้แก่จังหวัดนครพนมและสกลนคร จำนวนทั้งหมด 28 ครอบครัว โดยการติดต่อเจ้าหน้าที่สาธารณสุขอำเภอที่อยู่ใกล้ภูมิลำเนาผู้ตาย ออกสำรวจข้อมูลเกี่ยวกับบุคคลในครอบครัว อายุ เพศ ความสัมพันธ์กับผู้ตาย โรคประจำตัว ทามความสมัครใจในการเข้าร่วมโครงการวิจัย และที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้ แล้วนำข้อมูลทั้งหมดมาสร้างพงศาวลีครอบครัว โดยใช้เกณฑ์คัดเลือกครอบครัวที่เข้าร่วมโครงการวิจัยคือ

1. มีบุคคลในครอบครัวจำนวนมากสมัครใจเข้าร่วมโครงการ
2. บิดาและ/หรือมารดาผู้เสียชีวิตควรมีชีวิตอยู่
3. มีบุคคลอื่นในครอบครัวนอกจากผู้ตาย มีประวัติตายโดยไม่ทราบสาเหตุที่สงสัยว่าจะเป็นโรคไหลตาย
4. ควรมีบุคคลในครอบครัวอย่างน้อย 3 ช่วงอายุคน

การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจและการกระตุ้นด้วยยา procainamide

จากเกณฑ์ดังกล่าวคัดเลือกครอบครัวที่จะศึกษาได้ทั้งหมด 10 ครอบครัว ได้มีการตรวจคัดกรองญาติสายตรง (บิดา มารดาทุกคนและ พี่น้อง บุตรบางคน) ของผู้ตายเฉียบพลันที่สิงคโปร์ โดยการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบปกติ, แบบเลียนขั้วไฟฟ้าหัวใจสูงขึ้น และการกระตุ้นด้วยยา procainamide พบว่ามีจำนวน 4 ครอบครัว ที่มีบุคคลในครอบครัวมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการบรูกาดา และได้ทำการศึกษาอย่างละเอียดใน 4 ครอบครัว

ผลการศึกษาในครอบครัวที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการบรูคาตา

ใน 4 ครอบครัว ผู้โหลตายทั้งหมดเป็นชาย อายุในช่วง 26 ถึง 42 ปี อายุเฉลี่ย 33 ± 7.78 ปี (ตารางที่ 3) 2 รายอาศัยอยู่จังหวัดสกลนคร, 2 รายอาศัยอยู่จังหวัดนครพนม, 2 ราย (ครอบครัวที่ A, B) มีบุคคลในครอบครัวมีประวัติสงสัยโหลตายดังตารางที่ 4 มีญาติผู้ตายที่ได้รับการตรวจจำนวน 89 คน เป็นชาย 41 ราย หญิง 48 ราย อายุในช่วง 5 ถึง 84 ปี จากการกระตุ้นด้วยยา procainamide พบว่าผลข้างเคียงเพียงเล็กน้อยเช่น เวียนศีรษะ ความดันโลหิตต่ำลงประมาณ 10 mmHg ไม่พบว่ามีคามดันโลหิตต่ำจน shock หรือการเต้นหัวใจผิดปกติอย่างรุนแรง (VT,VF) พบผลข้างเคียงได้ประมาณ 30%ของผู้ถูกตรวจและอาการหายไป ใน 5 นาที ตรวจลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบบรูคาตาจำนวน 26 ราย เป็นชาย 15 ราย (36%ของชายที่ตรวจ) หญิง 11 ราย (23%ของหญิงที่ตรวจ) อายุตั้งแต่ 5 ถึง 84 ปี อายุเฉลี่ย 39.7 ± 18.7 ปี รายละเอียดดังตารางที่ 5

ตารางที่ 3 ข้อมูลพื้นฐานของผู้โหลตาย

ครอบครัว	เพศ	อายุ	อาชีพ	สถานะสมรส	เชื้อชาติ	วันที่เสียชีวิต	สาเหตุที่เสียชีวิต	ประวัติ PSUDS ในครอบครัว
A	ชาย	42	กรรมกร	คู่	ไทย	18/4/94	ไม่ทราบ	มี
B	ชาย	37	กรรมกร	คู่	ไทย	5/6/94	ไม่ทราบ	มี
C	ชาย	26	กรรมกร	คู่	ไทย	30/1/95	ไม่ทราบ	ไม่มี
D	ชาย	27	กรรมกร	คู่	ไทย	18/4/94	ไม่ทราบ	ไม่มี

ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ที่สงสัยว่าโหลตาย(PSUDS)

ครอบครัว	เพศ	อายุ	สถานะสมรส	ความสัมพันธ์กับผู้โหลตาย
A	ชาย	47	คู่	ลูกพี่ลูกน้อง
B	ชาย	40	คู่	ลูกพี่ลูกน้อง

ตารางที่ 5 ข้อมูลพื้นฐานของญาติผู้โผลตายที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าผิดปกติแบบกลุ่มอาการบรูกาดา

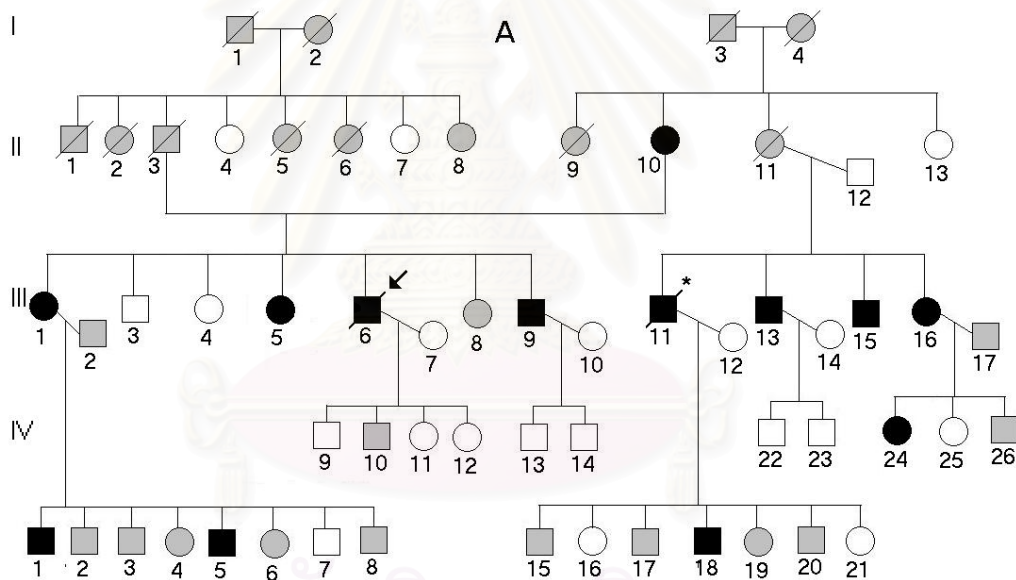
ครอบครัว และ ผู้ที่ตรวจพบ	เพศ	อายุ	ความสัมพันธ์ กับผู้โผลตาย	โรคประจำตัว	Post procainamide standard ECG	Post procainamide higher ICS ECG
Family A						
II 10	หญิง	84	มารดา	โรคกระเพาะ	Positive	Positive
III 1	หญิง	60	พี่สาว	ความดันสูง	Negative	positive
III 5	หญิง	50	พี่สาว	เบาหวาน	Positive	Positive
III 9	ชาย	39	น้องชาย	-	Positive	Positive
III 13	ชาย	45	ลูกพี่ลูกน้อง	โรคกระเพาะ	Positive	Positive
III 15	ชาย	40	ลูกพี่ลูกน้อง	-	Positive	Positive
III 16	หญิง	35	ลูกพี่ลูกน้อง	หอบหืด	Positive	Positive
IV 1	ชาย	38	หลานชาย	-	negative	Positive
IV 5	ชาย	28	หลานชาย	-	Negative	Positive
IV 18	ชาย	31	หลานชาย	-	Negative	Positive
IV 24	หญิง	11	หลานสาว	-	positive	positive
Family B						
II 6	หญิง	73	มารดา	-	Positive	Positive
III 6	ชาย	50	ลูกพี่ลูกน้อง	โรคกระเพาะ	Positive	Positive
IV 3	หญิง	30	หลานสาว	ภูมิแพ้	positive	Positive
Family C						
II 3	ชาย	56	บิดา	-	positive	Positive
II 5	ชาย	46	ลุง	-	positive	Positive
III 1	หญิง	36	พี่สาว	โรคเครียด	negative	Positive
III 7	หญิง	29	น้องสาว	-	negative	Positive
IV 6	หญิง	5	หลานสาว	-	negative	Positive

ตารางที่ 5 ข้อมูลพื้นฐานของญาติผู้โผลตายที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าผิดปกติแบบกลุ่มอาการบรูกาดา (ต่อ)

ครอบครัว และ ผู้ที่ตรวจพบ	เพศ	อายุ	ความสัมพันธ์กับ ผู้โผลตาย	โรคประจำตัว	Post procaïnamide standard ECG	Post procaïnamide higher ICS ECG
Family D						
II 3	ชาย	60	บิดา	-	Positive	Positive
II 10	ชาย	54	บิดาน้องสะใภ้	-	Positive	Positive
III 6	ชาย	30	น้องชาย	-	Negative	Positive
III 9	ชาย	18	น้องชาย	-	Negative	Positive
III 12	หญิง	26	น้องสะใภ้	-		Positive
III 14	ชาย	23	น้องชาย น้องสะใภ้	-	positive	Positive
IV 3	ชาย	7	หลานชาย	-	negative	Positive

ครอบครัว A (รูปที่ 10)

ในครอบครัว A ผู้ไหลตาย (III 6) อายุ 42 ปี เสียชีวิตเมื่อวันที่ 18 เมษายน 2537 เขามีญาติทางฝ่ายมารดา (III 11) เสียชีวิตขณะนอนหลับโดยไม่ทราบสาเหตุสันนิษฐานว่าเป็นจากโรคไหลตาย (PSUD) อายุ 47 ปี ขณะเสียชีวิต บิดาผู้ไหลตายเสียชีวิตขณะอายุ 75 ปี ด้วยด้วยโรคหัวใจขาดเลือด ญาติรายอื่น (I1, I2, I3, I4, II1, II2, II3, II5, II6, II9, II11) เสียชีวิตโดยไม่มีประวัติเป็นลมหมดสติหรือเสียชีวิตกระทันหัน (not PSUD) บุคคลในครอบครัวนี้ได้รับการตรวจ 32 ราย เป็นญาติที่สัมพันธ์ทางสายเลือดเป็นชาย 13 ราย หญิง 14 ราย ญาติที่ไม่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือด (spouse) เป็นชาย 1 ราย หญิง 4 ราย ญาติที่ไม่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือดทุกรายตรวจไม่พบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ ในครอบครัวนี้ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ 11 ราย เป็นชาย 6 ราย หญิง 5 ราย เมื่อรวมกับ SUDS และ PSUDS คิดเป็นความผิดปกติเป็น 48 % (13 ราย ใน 27 ราย) นอกจากนั้นยังพบการถ่ายทอดจากบิดาไปยังบุตรชาย (III11 to IV18) ในครอบครัวนี้

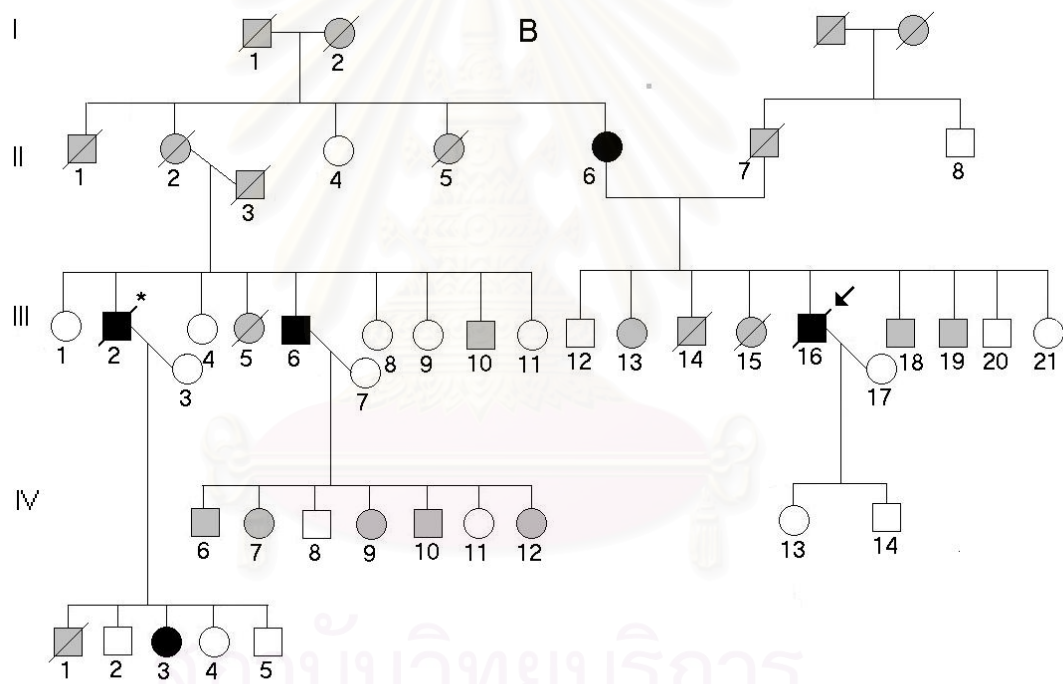


รูปที่ 10 แสดงพงศาวลีครอบครัว A

สี่เหลี่ยมหมายถึงเพศชาย , วงกลมหมายถึงเพศหญิง, สีดำหมายถึงผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ แบบกลุ่มอาการรูทาดา ผู้ถูกสงสัยว่าไหลตายหรือผู้ไหลตาย , สีขาวหมายถึงผู้ที่ตรวจไม่พบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ , สีเทาหมายถึงผู้ที่ไม่ได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ, เส้นขีดขวางหมายถึงผู้ที่เสียชีวิต, ลูกศรหมายถึง ผู้ไหลตาย(SUDS) , ดอกจันหมายถึง ผู้ถูกสงสัยว่าไหลตาย(PSUDS)

ครอบครัว B (รูปที่ 11)

ในครอบครัว B ผู้โหลตาย (III 16) อายุ 37 ปี เสียชีวิตเมื่อวันที่ 5 มิถุนายน 2537 เขามีญาติทางฝ่ายมารดา (III 2) เสียชีวิตขณะนอนหลับโดยไม่ทราบสาเหตุสันนิษฐานว่าเป็นจากโรคโหลตาย (PSUD) อายุ 40 ปี ขณะเสียชีวิต บิดาผู้โหลตายเสียชีวิตขณะอายุ 69 ปี ด้วยด้วยโรคติดเชื้อ พี่ชาย (III 14) เสียชีวิตจากเลือดในทางเดินอาหารส่วนต้น พี่สาว (III 15) เสียชีวิตจากมะเร็งบุคคลในครอบครัวนี้ได้รับการตรวจ 23 ราย เป็นญาติที่สัมพันธ์ทางสายเลือดเป็นชาย 8 ราย หญิง 12 ราย ญาติที่ไม่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือด (spouse) เป็นหญิง 3 ราย ญาติที่ไม่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือดทุกรายตรวจไม่พบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ ในครอบครัวนี้ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ 3 ราย เป็นชาย 1 ราย หญิง 2 ราย เมื่อรวมกับ SUDS และ PSUD คิดเป็นความผิดปกติเป็น 24 % (5 รายใน 21 ราย) ครอบครัวนี้ไม่พบการถ่ายทอดจากบิดาไปยังบุตรชาย

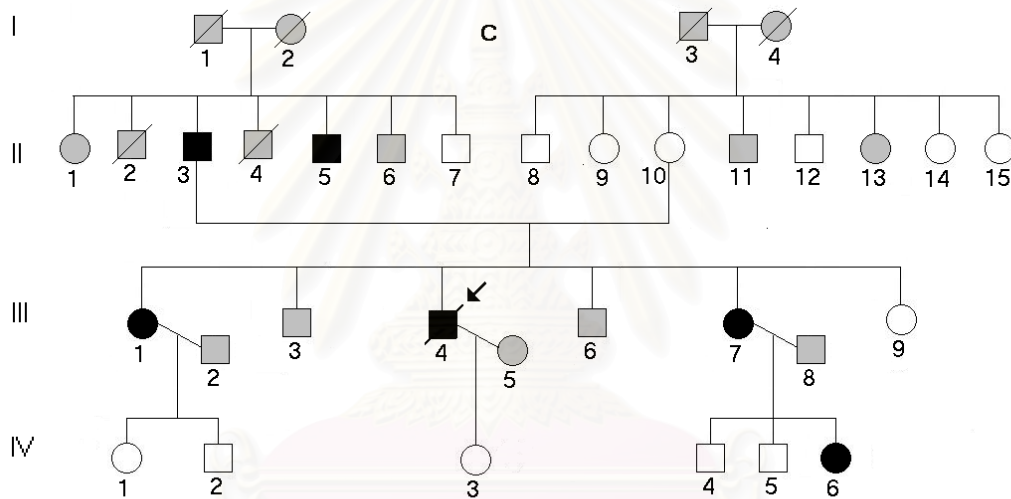


รูปที่ 11 แสดงพงศาวลีครอบครัว B

สีเหลี่ยมหมายถึงเพศชาย , วงกลมหมายถึงเพศหญิง, สีดำหมายถึงผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ แบบกลุ่มอาการบรูคาตา ผู้ถูกสงสัยว่าโหลตายหรือผู้โหลตาย , สีขาวหมายถึงผู้ที่ตรวจไม่พบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ , สีเทาหมายถึงผู้ที่ไม่ได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ, เส้นขีดขวางหมายถึงผู้ที่เสียชีวิต, ลูกศรหมายถึง ผู้โหลตาย(SUDS), ดอกจันหมายถึง ผู้ถูกสงสัยว่าโหลตาย(PSUDS)

ครอบครัว C (รูปที่ 12)

ในครอบครัว C ผู้โหลตาย (III 4) อายุ 26 ปี เสียชีวิตเมื่อวันที่ 30 มกราคม 2538 มีญาติหลายราย (I1, I2, I3, I4, II2, II4) เสียชีวิตโดยไม่มีประวัติเป็นลมหมดสติหรือเสียชีวิตกระทันหัน (not PSUD) บิดาและมารดายังมีชีวิตอยู่ ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติในบิดา อา พี่สาว น้องสาว และหลานสาว (II3, II5, III1, III7, IV6) บุคคลในครอบครัวนี้ได้รับการตรวจ 18 ราย ตรวจพบความผิดปกติในญาติฝ่ายบิดาแต่ไม่พบความผิดปกติในญาติทางฝ่ายมารดา เมื่อรวมผู้ที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ กับ SUDS คิดเป็นความผิดปกติเป็น 46 % (6 รายใน 13 ราย) การถ่ายทอดจากบิดาไปยังบุตรชายพบในครอบครัวนี้ได้แก่ II3 ไปยัง III4

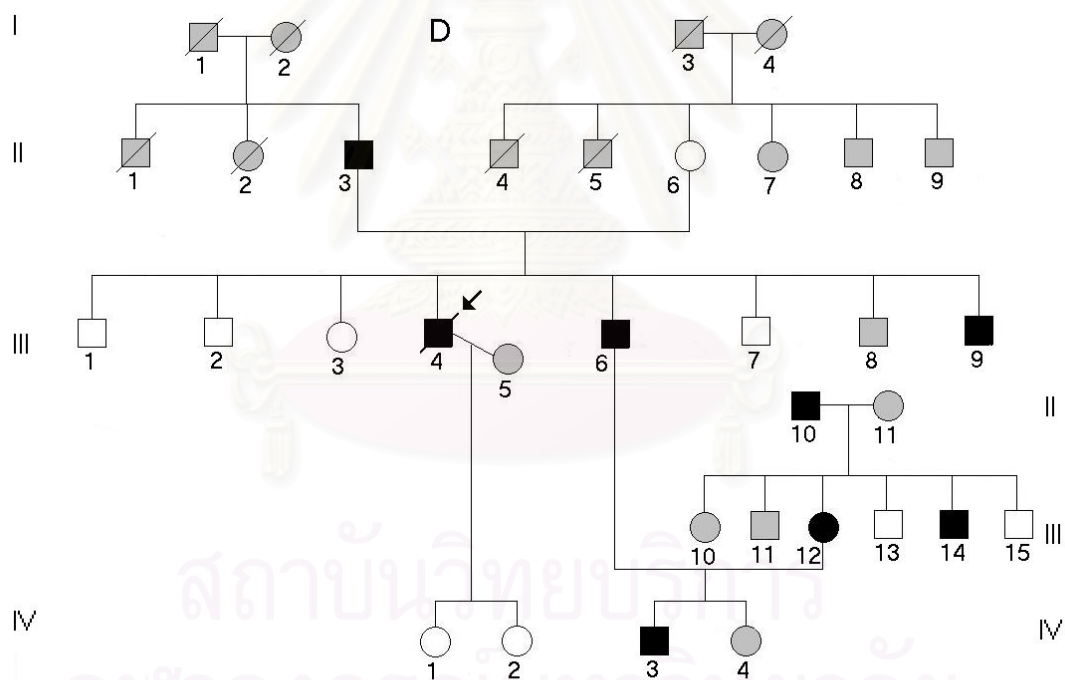


รูปที่ 12 แสดงพงศาวลีครอบครัว C

สี่เหลี่ยมหมายถึงเพศชาย, วงกลมหมายถึงเพศหญิง, สี่ดำหมายถึงผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการรูทาดา, ผู้ถูกสงสัยว่าโหลตายหรือผู้โหลตาย, สีขาวหมายถึงผู้ที่ตรวจไม่พบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ, สีเทาหมายถึงผู้ที่ไม่ได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ, เส้นขีดขวางหมายถึงผู้ที่เสียชีวิต, ลูกศรหมายถึง ผู้โหลตาย(SUDS), ดอกจันหมายถึง ผู้ถูกสงสัยว่าโหลตาย(PSUDS)

ครอบครัว D (รูปที่ 13)

ในครอบครัว D ผู้ป่วยไหลตาย (III 4) อายุ 27 ปี เสียชีวิตเมื่อวันที่ 18 เมษายน 2537 มีญาติหลายราย (I1, I2, I3, I4, II1, II2, II4, II5) เสียชีวิตโดยไม่มีประวัติเป็นลมหมดสติหรือเสียชีวิตกระทันหัน (not PSUD) บิดาและมารดายังมีชีวิตอยู่ ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติในบิดา น้องชาย 2 ราย และหลานชาย (III 6, III9, IV3) บุคคลในครอบครัวนี้ได้รับการตรวจ 14 ราย เป็นญาติที่สัมพันธ์ทางสายเลือดเป็นชาย 7 ราย หญิง 4 ราย ญาติที่ไม่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือดเป็นหญิง 1 ราย (III12), ชาย 4 ราย (II10, III13, III14, III15) ภรรยาของน้องชายผู้ป่วยไหลตาย(III12) ตรวจพบว่ามีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติทำให้ต้องติดตามญาติมาตรวจก็พบบิดาและน้องชายก็มีความผิดปกติด้วย เมื่อรวมผู้ที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ กับ SUDS คิดเป็นความผิดปกติเป็น 47 % (8 รายใน 17 ราย) การถ่ายทอดจากบิดาไปยังบุตรชายพบในครอบครัวนี้ได้แก่ II3 ไปยัง III4, III6, III9



รูปที่13 แสดงพงศาวลีครอบครัว D

สีเหลี่ยมหมายถึงเพศชาย ,วงกลมหมายถึงเพศหญิง,สีดำหมายถึงผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการรูทาดา ผู้ถูกสงสัยว่าไหลตายหรือผู้ไหลตาย ,สีขาวหมายถึงผู้ที่ตรวจไม่พบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ ,สีเทาหมายถึงผู้ที่ไม่ได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ, เส้นขีดขวางหมายถึงผู้ที่เสียชีวิต, ลูกศรหมายถึง ผู้ไหลตาย(SUDS), ดอกจันหมายถึง ผู้ถูกสงสัยว่าไหลตาย(PSUDS)

จากการศึกษาพงศาวลีครอบครัวทั้ง 4 จะพบว่าผู้โหลตายมีบิดาหรือมารดาคนใดคนหนึ่งผิดปกติ ความผิดปกติพบได้ใน 3 รุ่น อายุ ทั้งเพศชายและเพศหญิง แต่พบได้ในเพศชายมากกว่าเพศหญิง (ชาย:หญิง 1.56:1) โอกาสพบความผิดปกติในครอบครัวประมาณ 50% ทั้งยังพบการถ่ายทอดจากบิดาไปยังบุตรชายไม่เข้ากับการถ่ายทอดแบบ X-linked recessive ทำให้เชื่อได้ว่าผู้ป่วยโหลตายชาวไทยที่คลื่นหัวใจผิดปกติแบบบรูคาตามีการถ่ายทอดแบบ autosomal dominant ยกเว้นในครอบครัวที่ 2 มีความผิดปกติในครอบครัวเพียง 23.8% ซึ่งอาจเป็นจากเราตรวจญาติผู้โหลตายไม่ได้ทุกคนซึ่งคนที่ไม่ได้ตรวจอาจจะมี ความผิดปกติก็ได้ หรืออาจเป็นจากภาวะ incomplete penetrance

ในญาติผู้โหลตายที่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือดตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการบรูคาตาหลังจากกระตุ้นด้วยยา procainamide มีอยู่ 13 ราย ตรวจพบโดยคลื่นไฟฟ้าหัวใจตำแหน่งมาตรฐาน และมีอยู่ 23 ราย ตรวจพบโดยคลื่นไฟฟ้าหัวใจตำแหน่งสูงขึ้น 1-2 ช่อง (ตารางที่ 6) และญาติที่ไม่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือดพบว่ามึคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติโดยคลื่นไฟฟ้าตำแหน่งมาตรฐาน 2 ราย (ครอบครัว D,II10,III14) , ตรวจพบความผิดปกติโดยคลื่นไฟฟ้าหัวใจตำแหน่งสูงขึ้นมีอยู่ 3 ราย (ครอบครัวD,II10,III12,III 14) การที่ตรวจพบความผิดปกติในญาติที่ไม่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือดโดยคลื่นไฟฟ้าหัวใจตำแหน่งมาตรฐานทำให้เข้าใจได้ว่าโรคนี้มีความซุกซุ่มพอสมควรที่ทำให้ตรวจพบในคนทั่วไปได้ หรืออาจเป็นไปได้ที่การตรวจวิธีนี้มีผลบวกลวง ถ้าการตรวจพบนี้ไม่ใช่ผลบวกลวงและโรคนี้มีความซุกซุ่มพอสมควร การตรวจพบผลบวกลวงโดยการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ 1รายที่ไม่ได้เกี่ยวพันทางสายเลือด (ครอบครัว D,III12) ทำให้สันนิษฐานได้ว่าการกระตุ้นด้วยยา procainamide ร่วมกับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจตำแหน่งสูงขึ้น 1-2 ช่องช่วยเพิ่มความไวในการตรวจหาโรคนี้และไม่น่าจะเป็นจากผลบวกลวง

ตารางที่ 6 แสดงจำนวนญาติผู้โหลตายที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติหลังได้ยาprocainamide โดยการตรวจด้วยคลื่นไฟฟ้าหัวใจตำแหน่งมาตรฐานและการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้า

ECG leads	SUDS relative (n=67)	Non relatives or spouses (n=17)
Standard V1 to V3	13	2*
Higher intercostal space lead	23	3**

* ครอบครัว D , individual II10,III14

** ครอบครัว D ,individual II10,III12, III 14

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

จากพงศาวลีครอบครัว A พบลักษณะผิดปกติในมารดาผู้ไหลตาย มีพี่น้องท้องเดียวกันที่มีความผิดปกติ (คลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบบรูกาดา, PSUD, SUDS) ในสัดส่วน 57 % (4 ใน 7 ราย) เพศชายและหญิงจำนวนเท่ากัน มีการถ่ายทอดแบบ vertical ถึง 3 ชั่วคน เข้าได้กับการถ่ายทอดแบบ autosomal dominant การที่มีลักษณะผิดปกติในมารดา, ความผิดปกติในพี่น้องท้องเดียวกันมากกว่า $\frac{1}{4}$ ของพี่น้องทั้งหมดและไม่มีการแต่งงานในเครือญาติทำให้ไม่เหมือนลักษณะการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive การที่มีการถ่ายทอดผ่านทางมารดาและน้ำสาว(II11)ของผู้ป่วยและผู้ชายที่ผิดปกติมีความเกี่ยวข้องกันทางญาติฝ่ายหญิงทำให้อาจคิดไปได้ว่ามีการถ่ายทอดแบบ X-linked recessive แต่พบว่าอุบัติการณ์ในเพศชายสูงกว่าเพศหญิงไม่มากและยังพบการถ่ายทอดจากบิดาไปยังบุตรชาย (III 11 ไปยัง IV 18) ทำให้ไม่เหมือนลักษณะการถ่ายทอดแบบ X-linked recessive ในครอบครัวนี้ผู้ชายที่ผิดปกติ (III6) ไม่ถ่ายทอดความผิดปกติไปยังบุตรสาวทุกคนและพบการถ่ายทอดจากบิดาไปบุตรชาย(III11 ไปยัง IV18) ทำให้ไม่เหมือนการถ่ายทอดแบบ X-linked dominant และ mutation ของ mitochondrial chromosome

จากพงศาวลีครอบครัว B พบลักษณะผิดปกติในมารดาผู้ไหลตาย มีพี่น้องท้องเดียวตรวจไม่พบความผิดปกติคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบบรูกาดา มีเพียงลูกพี่ลูกน้องผู้ไหลตาย(III2, III6) และหลาน (IV3) ที่มีความผิดปกติ แต่ก็ยังพบความผิดปกติได้ถึง 3 ชั่วคนโดยเชื่อสมมติว่า II2 มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการบรูกาดาทำให้สันนิษฐานว่าน่าจะมีการถ่ายทอดแบบ autosomal dominant แต่มี incomplete penetrance เนื่องจากประชากรที่ตรวจพบความผิดปกติมีน้อย การที่มีลักษณะผิดปกติในพี่น้องท้องเดียวกันประมาณ $\frac{1}{4}$ ของพี่น้องทั้งหมดคล้ายกับการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive แต่มีข้อค้านคือมารดาผู้ป่วยมีความผิดปกติและไม่มีการถ่ายทอดแบบ horizontal แต่เป็นแบบ vertical , การที่มีการถ่ายทอดผ่านทางมารดาและป้า(II2)ของผู้ป่วยและผู้ชายที่ผิดปกติมีความเกี่ยวข้องกันทางญาติฝ่ายหญิงทำให้อาจคิดไปได้ว่ามีการถ่ายทอดแบบ X-linked recessive แต่ข้อค้านอยู่เล็กน้อยตรงที่บุตรสาว(IV3)ของผู้ถูกสงสัยว่าไหลตาย(III2)ตรวจพบความผิดปกติแสดงว่ามารดา(III3)ต้องเป็น carrier ซึ่งโอกาสเป็นไปได้น้อย , ไม่พบว่าบุตรสาวทุกคนของบิดาที่มีความผิดปกติตรวจพบความผิดปกติจึงไม่เหมือนการถ่ายทอดแบบ X-linked dominant

จากพงศาวลีครอบครัว C พบลักษณะผิดปกติถ่ายทอดจากบิดาผู้ไหลตาย พี่น้องท้องเดียวกันกับผู้ไหลตายที่มีความผิดปกติ(คลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบบรูกาดา, PSUD, SUDS) ในสัดส่วนประมาณ 50 % เพศชายและหญิงที่ผิดปกติในครอบครัวจำนวนเท่ากัน มีการถ่ายทอด

แบบ vertical ถึง 3 ชั่วคน เข้าได้กับการถ่ายแบบ autosomal dominant การที่มีลักษณะผิดปกติในบิดา, ความผิดปกติในพี่น้องท้องเดียวกันมากกว่า $\frac{1}{4}$ ของพี่น้องทั้งหมดและไม่มีการแต่งงานในเครือญาติทำให้ไม่เหมือนลักษณะการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive ,พบการถ่ายทอดจากบิดาไปยังบุตรชาย (II3 ไปยัง III4) ทำให้ไม่เหมือนลักษณะการถ่ายทอดแบบ X-linked recessive ในครอบครัวนี้ผู้ชายที่ผิดปกติ (II3) ไม่ถ่ายทอดความผิดปกติไปยังบุตรสาวทุกคน (III9 ไม่มีความผิดปกติ) และพบการถ่ายทอดจากบิดาไปบุตรชาย (II3 ไปยัง III4) ทำให้ไม่เหมือนการถ่ายทอดแบบ X-linked dominant

จากพงศาวลีครอบครัว D พบลักษณะผิดปกติถ่ายทอดจากบิดาผู้โผลตาย พี่น้องท้องเดียวกันกับผู้โผลตายที่มีความผิดปกติ (คลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบบรูคาดา, PSUD, SUDS) ในสัดส่วนเกือบ 50 % มีการถ่ายทอดแบบ vertical ถึง 3 ชั่วคน เข้าได้กับการถ่ายแบบ autosomal dominant การที่มีลักษณะผิดปกติแต่ในเพศชายสูงกว่าในเพศหญิงมากทำให้อาจเข้าว่ามีการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive ที่ผิดปกติในครอบครัวจำนวนเท่ากัน ที่มีลักษณะผิดปกติในบิดา, ความผิดปกติในพี่น้องท้องเดียวกันมากกว่า $\frac{1}{4}$ ของพี่น้องทั้งหมดและไม่มีการแต่งงานในเครือญาติทำให้ไม่เหมือนลักษณะการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive ,พบการถ่ายทอดจากบิดาไปยังบุตรชาย (II3 ไปยัง III4) ทำให้ไม่เหมือนลักษณะการถ่ายทอดแบบ X-linked recessive ในครอบครัวนี้ผู้ชายที่ผิดปกติ (II3) ไม่ถ่ายทอดความผิดปกติไปยังบุตรสาวทุกคน (III9 ไม่มีความผิดปกติ) และพบการถ่ายทอดจากบิดาไปบุตรชาย (II3 ไปยัง III4) ทำให้ไม่เหมือนการถ่ายทอดแบบ X-linked dominant, ตรวจพบว่าความผิดปกติคลื่นไฟฟ้าหัวใจโดยการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจรวมกับการกระตุ้นด้วยยา procainamide ใน spouse (III12) ซึ่งทำให้อาจเข้าใจว่าอาจเป็นจากผลบวกลงจากการเลื่อนตำแหน่งไฟฟ้าหัวใจ แต่เมื่อติดตามไปยังบิดา (II10) และน้องชาย (III14) ผู้ป่วยก็ตรวจพบความผิดปกติโดยขั้วไฟฟ้าหัวใจตำแหน่งมาตรฐาน ทำให้เชื่อได้ว่าไม่น่าเป็นผลบวกลงจากการเลื่อนตำแหน่งคลื่นไฟฟ้าหัวใจ น่าจะเป็นเพราะการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าทำให้มีความไวมากขึ้นในการตรวจหาความผิดปกติ และอีกประการคือโรคนี้ น่าจะมีความชุกชุมมากพอสมควรในประชากรกลุ่มศึกษา และการพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบบรูคาดาในครอบครัว ก็ไม่จำเป็นต้องเกิดโผลตายในครอบครัวนั้นเสมอไป

จากการศึกษาของ อ. ปิยะทัศน์¹ ในครอบครัวผู้สันนิษฐานว่าจะจะเป็นโรคโผลตาย (PSUD) โดยใช้การตายเป็นลักษณะแสดงออก (phenotype) ดังรูปที่ 1 พบว่า โรคโผลตายอาจจะถ่ายทอดโดยลักษณะ X-linked recessive การศึกษานี้ศึกษาในชาวไทยที่ตายเฉียบพลันที่ประเทศสิงคโปร์ที่ได้ชันสูตรศพแล้วไม่พบสาเหตุการตาย (SUDS) เพื่อที่จะได้มีหลักฐานยืนยันแน่นอนว่าเป็นโผลตายอย่างแท้จริง การใช้การตายจากโรคโผลตาย (SUDS) , การตายที่สันนิษฐานว่าเป็นจากโรค

ไหลตาย (PSUDS) รวมกับการตรวจพบลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบบรูกาดา เป็นลักษณะแสดงออก จะพบว่าผู้ป่วยไหลตายมีบิดาหรือมารดาที่มีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบบรูกาดา ในครอบครัวไหลตายจะมีตรวจพบคลื่นหัวใจผิดปกติอยู่ทุก generation การศึกษานี้พบถึง 3 generation พบได้ทั้งในเพศชายและเพศหญิง ทำให้สรุปได้ว่าโรคไหลตายที่ตรวจพบความผิดปกติคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบกลุ่มอาการบรูกาดามีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant และมีการตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการบรูกาดาสูง (high penetrance) แต่พบ SUDS และ PSUDS ต่ำ (low penetrance) แสดงว่ามีปัจจัยอื่นในการทำให้เกิด SUDS และ PSUDS คลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติเป็นเพียงตัวบ่งชี้ (marker) บอกกลุ่มที่เสี่ยงในการเกิดไหลตายแต่อาจไม่เกิดอาการเลยถ้าไม่มีปัจจัยเสริมมากระตุ้นให้เกิด ventricular fibrillation

ในการศึกษานี้ผู้ป่วยไหลตายและสงสัยว่าไหลตายทั้งหมดเป็นเพศชาย และผู้ป่วยที่ตรวจพบคลื่นหัวใจผิดปกติส่วนใหญ่เป็นชาย (อัตราส่วน ชาย : หญิง เท่ากับ 1.56 : 1) ทำให้คิดว่ามี expression เด่นในเพศชาย การที่เราพบลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบกลุ่มอาการบรูกาดาในครอบครัวผู้ป่วยไหลตาย ทำให้เชื่อว่าโรคไหลตายน่าจะมีการผิดปกติใน ion channel gene และทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดปกติ (VT, VF) เช่นเดียวกับกลุ่มอาการบรูกาดาเมื่อมีปัจจัยมากระตุ้น เช่น ความเครียดจากการย้ายถิ่นฐาน อันเป็นเหตุถึงแก่ความตายในที่สุด

การที่เราตรวจไม่พบความผิดปกติแบบกลุ่มอาการบรูกาดาในครอบครัวไหลตาย 6 ครอบครัว อาจเป็นเพราะสาเหตุ

1. ข้อมูลไม่เพียงพอ เนื่องจากไม่สามารถตรวจพี่น้องหรือบิดามารดาผู้ป่วยได้ทุกคน เพราะบางรายเสียชีวิตหรือย้ายถิ่นฐานไปอยู่ต่างประเทศ
2. การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจรวมกับการกระตุ้นด้วยยา procainamide ไม่มีความไวเพียงพอ มีรายงานโดย Priori S และคณะพบว่า การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบมาตรฐาน และกระตุ้นด้วยยา procainamide ตรวจพบความผิดปกติเพียง 15% ของกลุ่มอาการบรูกาดาที่เกิดจากความผิดปกติ sodium channel gene (SCN5A)
3. ผู้ป่วยอาจเป็น new mutation ทำให้ตรวจไม่พบความผิดปกติในพ่อ แม่ พี่น้องคนอื่น
4. มี incomplete penetrance หรือเกิดจาก gene อื่นนอกจาก SCN5A ซึ่งอาจจะ low penetrance
5. อาจมีลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมชนิดอื่น เช่น autosomal recessive
6. อาจเป็นเพราะที่ว่าผู้เสียชีวิตจากโรคไหลตายบางส่วนเท่านั้นที่มีความผิดปกติแบบกลุ่มอาการบรูกาดา และอาจมีความผิดปกติอื่นที่เป็นสาเหตุการตาย

การเลื่อนตำแหน่งคลื่นไฟฟ้าหัวใจรวมกับการกระตุ้นด้วยยา procainamide ทำให้สามารถตรวจพบความผิดปกติคลื่นหัวใจแบบกลุ่มอาการบรูคาดาในญาติผู้โผลตายได้ดีขึ้น ถ้าเราใช้คลื่นไฟฟ้าหัวใจตำแหน่งมาตรฐานรวมกับการกระตุ้นด้วยยา procainamide เพียงอย่างเดียว จะไม่สามารถบอกลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ เนื่องจากประมาณ 50% ของผู้ป่วยจะตรวจไม่พบความผิดปกติจากการตรวจด้วยคลื่นไฟฟ้าหัวใจตำแหน่งมาตรฐาน ดังนั้นเราจึงแนะนำให้ใช้การเลื่อนตำแหน่งคลื่นไฟฟ้าหัวใจสูงขึ้น 1-2 ช่อง รวมกับการกระตุ้นด้วยยา procainamide ใช้ตรวจหาความผิดปกติคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบกลุ่มอาการบรูคาดาในญาติผู้โผลตายเพื่อระบุหาบุคคลที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดการตายเฉียบพลัน

การศึกษานี้มีข้อจำกัดคือ เนื่องจากเราไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับความผิดปกติของ gene ที่ทำให้เกิดโรคโผลตาย ทำให้เราไม่สามารถเปรียบเทียบความผิดปกติทาง phenotype กับความผิดปกติทาง genotype เราจึงบอกไม่ได้ว่าความไวและความจำเพาะของการตรวจพบผิดปกติทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจการเลื่อน lead คลื่นไฟฟ้าหัวใจ

ในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูคาดา การตรวจหาความผิดปกติคลื่นไฟฟ้าหัวใจโดยใช้การกระตุ้นด้วยยา (procainamide, flecainide, ajmaline) มีรายงานว่าอาจทำให้เกิดการเต้นหัวใจผิดปกติรุนแรง (ventricular arrhythmia) ได้ถึง 0.5 %¹ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี organic heart จึงแนะนำให้ตรวจในสถานที่ที่สามารถช่วยคืนชีพได้ จากการศึกษาที่ทำการศึกษาในโรงพยาบาลที่มีอุปกรณ์ช่วยคืนชีพและไม่พบการเต้นหัวใจผิดปกติรุนแรงแต่อย่างใด อาจจะเป็นเนื่องจากประชากรที่ศึกษามีจำนวนน้อย (มีผู้ที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ 26 ราย) จึงไม่ควรละเลยความปลอดภัยในขณะทำการตรวจ

ข้อเสนอแนะในการศึกษาต่อไป

1. ศึกษาหาความผิดปกติของ gene ที่ทำให้เกิดโรคโผลตายและเปรียบเทียบความผิดปกติที่ตรวจพบโดยวิธีเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ เพื่อหา sensitivity และ specificity ของวิธีนี้
2. ติดตามผลผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ ว่ามีการดำเนินโรคอย่างไร มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคโผลตายมากเท่าใด
3. ศึกษาในแรงงานไทยที่จะไปทำงานต่างประเทศโดยใช้วิธีตรวจดังรายงานวิจัยฉบับนี้เนื่องจากใช้ได้ในคนปกติ(ญาติผู้ป่วยโผลตาย) โดยปลอดภัย
4. ศึกษาการป้องกันการเกิดโผลตายในญาติผู้ป่วยโผลตาย ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ

รายการอ้างอิง

1. ปิยทัศน์ ทัศนวิวัฒน์ . โรคไหลตาย.กรุงเทพมหานคร : พี.บี.ฟนเรนส์บุ๊ก เซนเตอร์, 2540
2. Sudden unexpected ,nocturnal deaths among southeast Asian refugee. **MMWR** 1981;30: 581-584
3. คณะกรรมการข้าราชการชนานุกรมราชบัณฑิตยสถาน. ผู้ช้ยติ: โรคไหลตาย. จดหมายข่าวราชบัณฑิตยสถาน ปีที่ 2 ฉบับที่ 17 พ.ศ. 2533.
4. Cruz JZS. The pathology of "Bangungot". **J Phillip Med Ass** 1951: 27: 476-481
5. Majoska AV. Sudden death in Filipino men: an unexplained syndrome. **Hawaii Med J** 1984 July-August: 469-73.
6. Sugai M. A pathological study on sudden and unexplected death, especially on the cardiac death autopsied by medical examiners in Tokyo. **Acto Pathol Jpn** 1959; 9(suppl) :723-752
7. Parrish RG, Tucker MJ, Ing R, Rberhardt M, Encarnacion C. Sudden unexplained death syndrome in southeast Asian refugees: a review of Center for Disease Control surveillance. **MMWR** 1987; 36(no. 1SS): 43SS-53SS.
8. Otto CM, Tauxe RV, Cobb LA. Ventricular fibrillation cause sudden death in southeast Asian immigrants. **Ann Intern Med** 1984; 101: 45-7.
9. Holtan NR, Carlson D, Egbert J, Mielke R, Thao TC. Final report of the SUNDS Planning Project. **Saint Paul-Ramsey Medical Center** 1984.
10. Munger RG. Sudden death in sleep of Laotian-Hmong refugees in Thailand : a case-control study. **Am J Public Health** 1987; 77: 1187-1190.
11. Munger RG, Weniger BG, Warinawat S. Sudden death in sleep of southeast Asian refugges. **Lancet** 1986; 2: 1093-4.
12. Goh KT, Chao TC, Chew CH. Sudden nocturnal death among Thai construction workers in Singapore. **Lancet** 1990; 335: 1154.
13. Tatsanavivat P, Chirawatkul A ,Klungboonkrong V, et al. Sudden an unexplained deaths in sleep (laitai) of young men in rural northeastern Thailand. **Int J Epidemiol** 1992;21:904-910
14. Tungsanga K, Sriboonlue P. Sudden unexplained death syndrome in north-east Thailand. **Int J Epidemiol** 1993;22:81-87

15. อรพวรรณ เมธาติลกกุล และคณะ. ใหลตาย . ใน : อรพวรรณ เมธาติลกกุล บรรณาธิการ. โรคใหลตาย. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์กองสุขศึกษาและสมาคมแพทยอาชีพเวชศาสตร์และสิ่งแวดล้อมแห่งประเทศไทย 2536:1-25,120-126
16. Goh KT, Chao TC, Heng BH, Koo CC, Poh SC. Epidemiology of sudden unexpected death syndrome among Thai workers in Singapore. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 88-95.
17. วิชัย ไชควิวัฒน์, วิชัย เอกพลากร, อรพวรรณ เมธาติลกกุล และคณะ. รายงานการศึกษาวិทยาของโรคใหลตายในประเทศไทย. ใน: อรพวรรณ เมธาติลกกุล. บรรณาธิการ. โรคใหลตาย. กรุงเทพมหานคร : โรงพิมพ์กองสุขศึกษาและสมาคมแพทยอาชีพเวชศาสตร์และสิ่งแวดล้อมแห่งประเทศไทย 2536 ; 64-79
18. Baron RC, Thacker SB, Gorelkin L, Vernon AA, Taylor WR, Choi K. Sudden death among southeast Asian refugees : an unexplained nocturnal phenomenon. *JAMA* 1983; 205: 2947-51.
19. Eua-anant Y. Primary hypokalemic periocic paralysis : the cause of sudden unexplained deaths syndrome. *Bull Dept Med Serv* 1992; 17: 777-82.
20. Randall BB. Fatal hypokalemic thyrotoxic periodic paralysis presenting as the sudden, unexplained death of a Cambodian refugee. *Am J Forensic Med Pathol* 1992; 13: 204-6.
21. ปิยทัศน์ ทัศนาวิวัฒน์ และคณะ, รายงานการวิจัยเรื่องอุบัติการณ์ของโรคใหลตายในภาคอีสาน 2534. The incidence of presumptive sudden unexplained death syndrome (Laitai) in the northeast of Thailand 1991 สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุขและคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 2534.
22. Aponte GE. The enigma of Bangungut. *Ann Intern Med* 1960; 52: 1258-63.
23. Paulazzi L, Munger R. Sudden, unexplained nocturnal deaths in Washington, *JAMA* 1985; 253: 2645.
24. Gotoh K. A histopathological study on the conduction system of the so-called "Pokkuri disease" (sudden unexpected cardiac death of unknown origin in Japan). *Jpn Circ J* 1976; 40: 753-68.
25. Hayashi M, Murata M, Satoh M. Sudden nocturnal death in young males from ventricular flutter. *Jpn Heart J* 1985; 26: 585-91.

26. Chaowakul V, Clinical M, Satoh M. Sudden nocturnal death in young males from ventricular flutter. **Jpn Heart J** 1985; 26 585-91.
27. Charoenpan P, Muntabhorn K, Boonkert P. Nocturnal physiological and biochemical changes in sudden unexplained death syndrome : a preliminary report of a case control study. **Southeast Asian J Trop Med Public Health** 1994; 25: 335-40.
28. Veerakul G, Nademanee K. Dynamic changes in the RBBB and ST elevation pattern in the right precordial leads observed in patients with idiopathic ventricular fibrillation : evidence of phase 2 repolarization abnormality. **Circulation** 1996;94(8,suppl I):I-626-627
29. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block , persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. **JACC** 1992;20:1391-1396
30. Carrado D, Basso C, Nava A, Buja G, Thiene G. Pathologic substrates of right bundle branch block, persistent right precordial ST segment elevation and sudden death in young people. **Circulation** 1996; 94(8, suppl I): 1-627.
31. Kirschner RH, Echner FAO, Baron RC. The cardiac pathology of sudden unexplained nocturnal death in southeast Asian refugees. **JAMA** 1986; 256: 2700-5.
32. Zhu B, Guan DW, Li DX, Tohru O, Taizo N. Changes of myocardial myoglobin, myosin and creatine kinase in cases of sudden nocturnal death syndrome. **Chinese Med J** 1944; 107(1): 36-40.
33. Pollanen MS, Chiasson DA, Cairns J, Young JG. Sudden unexplained death in Asian immigrants : recognition of a syndrome in metropolitan Toronto. **Can Med Assoc J** 1996; 155(5): 537-40.
34. Priori SG, Borriggreffe M, Camm AJ. Idiopathic ventricular fibrillation: a clinical dilemma. **JACC** 1993; 21: 24A.
35. Okada R, Kawai S. Histopathology of the conduction system in sudden cardiac death. **Jpn Circ J** 1983; 47: 573-80.
36. Bharati S, Lev M. The cardiac conduction system in unexplained sudden death. **New Your: Futura Publishing Company** 1990: 379.

37. Moritz AR, Zamcheck N. Sudden and unexpected deaths of young soldiers: disease responsible for such deaths during World War II. *Arch Pathol* 1946; 42: 456-94.
38. Munger RG. Sudden death in sleep among Filipinos in Manila. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 753.
39. Otto CM, Tauxe RV, Cobb LA. Ventricular fibrillation causes sudden death in southeast Asian immigrants. *Ann Intern Med* 1984; 101: 45-7.
40. Important information for patients and non-physicians. Ramon Brugada Senior Foundation. www.crtia.be/
41. Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P. The Brugada syndrome: Clinical, Electrophysiologic and Genetic Aspects. *JACC* vol.33, No1:5-15
42. Alings M, Wilde A. "Brugada" syndrome clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation* 1999; 99: 666-673.
43. วิฑูร อัจฉริยะ. สารพิษดับไหลตาย. *สารศิริราช* 2533; 646-50.
44. Dance DAB, White NJ, Suputtamongkol Y, Chaowagul W. Pseudomonas pseudomallei and sudden unexplained death in Thai construction workers. *Lancet* 1990; 336: 1257-8.
45. Munger R. SUDS update. *Refugee Health Issues Quarterly*. 1989; 4: 1 and 5.
46. Tanphaichitr V, Lerdouthisophon N, Dhanamitta S, Valyasevi A. Thiamin states in northeastern Thais. *Intern Med* 1990; 6: 43-6.
47. Nimmannit S, Malasit P, Chaovakul V, Susaengrat W, Vasuvattakul S, Nilwarangkur S. Pathogenesis of sudden unexplained nocturnal death (Laitai) and endemic distal renal tubular acidosis. *Lancet* 1991; 338: 930-2.
48. Sitprija V, Tungsanga K, Tosukhowong P. Metabolic problems in northeastern Thailand : possible role of vanadium. *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19: 51-6.
49. เยาวลักษณ์ เอื้ออนันต์. โรคอัมพาตจากภาวะโปตัสเซียมในเลือดต่ำ : สาเหตุหนึ่งของการไหลตาย? *วารสารกรมการแพทย์* 2535; 17: 777-82.
50. Tatsanavivat P, Chirawatkul A, Klungboonkrong V, Chaisiri S, Saowakontha S. Familial clustering of presumptive sudden unexplained death syndrome (PSUDS). *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1991; 22: 195-9.

51. Important information for patients and non-physicians. Ramon Brugada Senior Foundation. www.crtia.be
52. Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P. The Brugada syndrome: Clinical, Electrophysiologic and Genetic Aspects. **JACC** 1999; 33 (No1): 5-15.
53. Alings M, Wilde A. "Brugada" syndrome clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation*. 1999;99:666-673.
54. Brugada P, Brugada J. A distinct clinical and electrocardiographic syndrome: right bundle-branch block, persistent ST segment elevation with normal QT interval and sudden cardiac death (abstr). **PACE Pacing Clin Electrophysiol** 1991; 14: 746.
55. Nademanee K. Sudden unexplained death syndrome in Southeast Asia. **Am J Cardiol** 1997; 79: 10-1.
56. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: structure, function and time-dependence of risk. **Circulation** 1992; 85 (suppl I): 2-10.
57. Nakazawa K, Matsumoto N, Takenobu H, Akagi T, Miyaki H, Murayama M. Characteristics of idiopathic ventricular fibrillation with reference to electrocardiographic morphology of RBBB and ST elevation. **Heart (Jpn)** 1994; 26: 26-31.
58. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. **Circulation** 1997; 96: 2595-600.
59. Brugada J, Brugada P. Right bundle branch block, ST segment elevation and sudden cardiac death. Symptomatic, asymptomatic and intermittent forms (abstr). **J Am Coll Cardiol** 1995; 93A: 719-6.
60. Sangwatanroj S, Preechawat S, Sunsaneewitayakul B. New electrocardiographic lead and procainamide test for detection of Brugada sign in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. **European heart Journal** 2000; vol 21, Abtr P2352, Suppl:450
61. Severini GM, Krajcinovic M, Pinamonti B. A new locus for arrhythmogenic right ventricular dysplasia on long arm chromosome 14. **Genomics** 1996; 31: 193-200.

62. Rampazzo A, Nava A, Miorin M. ARVD4, a new' locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, maps to chromosome 2 long arm. **Fenomics** 1997; 45: 259-63.
63. Sumiyoshi M, Nakata Y, Hisaoka T. A case of idiopathic ventricular fibrillation with incomplete right bundle branch block and persistent ST segment elevation. **Jpn Heart J** 1993; 34: 661-6.
64. Shimada M, Miyazaki T, Miyoshi S. Sustained monomorphic ventricular tachycardia in patient with Brugada syndrome. **Jpn Circ J** 1996; 60: 364-70.
65. Krishnan SC, Antzelevitch C. Flecainide –induced arrhythmia in canine ventricular epicardium : phase 2 Reentry? **Circulation** 1993; 87: 562-72.
66. Krishnan SC, Antzelevitch C. Sodium channel blockade produces opposite electrophysiologic effects in canine ventricular epicardium and endocardium. **Circ Res** 1991; 69: 277-91.
67. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. **Nature** 1998; 392: 293-45.
68. Aihara N, Ohe T, Kamakura S. Clinical and electrophysiologic characteristics of idiopathic ventricular fibrillation. **Shinzo** 1990; 22 (suppl 2): 80-6.
69. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. **Circulation** 1997; 96: 2595-600.
70. Veerakul G, Nademanee K. Usefulness of positioning ECG leads at V1-3 higher intercostal spaces to detect Brugada Syndrome. **abstract AHA scientific session** Nov 2000 ; 213
71. Sangwatanaroj S, Prechawat S, Sunaneewitayakul B, Sitthisook S, Tungsanga K. New ECG leads and procainamide test for detection of Brugada sign in Sudden Unexplained Death Syndrome survivors and their relatives. **Eur Heart J** August/September 2000; 21 Abstr. Suppl: 450



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หนังสือยินยอมเข้าร่วมการวิจัยโครงการศึกษาครอบครัวโรคไหลตาย

สาขาวิชาโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จุดประสงค์

เพื่อศึกษาว่าโรคไหลตายที่เกิดในครอบครัวเป็นโรคทางพันธุกรรมหรือไม่ และเกิดจากการผิดปกติทางพันธุกรรมอย่างไร อันจะนำไปสู่การบอกถึงโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดโรคและการป้องกันโรคได้

ปัจจุบันสาเหตุของโรคไหลตายยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด พบว่าประมาณร้อยละ 30 ของผู้เสียชีวิตจากโรคไหลตายมีญาติพี่น้องในครอบครัวเคยเป็นโรคไหลตายมาก่อน บางครอบครัวมีผู้เสียชีวิตจากโรคไหลตายหลาย ๆ คน ทั้ง ๆ ที่อาศัยอยู่ในคนละที่ คนละสิ่งแวดล้อม ทำให้คิดว่าโรคไหลตายที่เกิดในครอบครัวน่าจะเป็นโรคทางพันธุกรรม

จากการศึกษาในต่างประเทศเกี่ยวกับโรคที่คล้ายกับโรคไหลตายในครอบครัว พบว่าเป็นโรคทางพันธุกรรมและมีความผิดปกติของยีนของช่องทางการนำไฟฟ้าในหัวใจทำให้เกิดภาวะดังกล่าวได้ ดังนั้นการที่ทราบว่า โรคไหลตายที่เกิดในครอบครัวเป็นโรคทางพันธุกรรมหรือไม่ อย่างไร ทำให้สามารถอธิบายการเกิดโรค หาทางป้องกันและบ่งบอกว่าใครมีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดโรคในครอบครัว นอกจากนี้ยังสามารถปรับมาใช้กับประชากรไทยทั่วไปในอนาคตได้

การดำเนินงาน

ตรวจคลื่นหัวใจของญาติพี่น้องของผู้เสียชีวิตจากโรคไหลตายทุกคน เพื่อจะตรวจหาความผิดปกติของการนำไฟฟ้าในหัวใจ ในรายที่ไม่พบความผิดปกติดังกล่าว จะฉีดยาเข้าสู่หลอดเลือดดำ และตรวจหัวใจซ้ำภายในครึ่งชั่วโมงหลังยามด ระหว่างนี้จะวัดความดันโลหิต คลื่นหัวใจและตรวจร่างกายเป็นระยะ ๆ ถ้าตรวจพบความผิดปกติของการนำไฟฟ้าหัวใจ ในครอบครัวหลาย ๆ คน แสดงว่าความผิดปกติดังกล่าวเป็นสาเหตุทางพันธุกรรม จะเจาะเลือด ประมาณ 20-30 ซีซี จากญาติพี่น้องทุกคนที่ตรวจคลื่นหัวใจผิดปกติ เพื่อนำไปตรวจหาความผิดปกติของช่องทางการนำไฟฟ้าหัวใจต่อไป

อันตรายและผลข้างเคียง

การตรวจคลื่นหัวใจจะไม่เกิดอันตรายและผลข้างเคียงใด ๆ ส่วนการฉีดยาเข้าสู่หลอดเลือดดำ ยาที่ฉีดนี้อาจทำให้เกิดความดันโลหิตลดต่ำลง หรือการนำไฟฟ้าหัวใจช้าลงชั่วคราว แต่สามารถจะหยุดฉีดยาได้ตลอดเวลาเนื่องจากจะวัดความดันโลหิตและตรวจคลื่นหัวใจเป็นระยะ ในรายที่มีอาการมาก แพทย์ก็สามารถให้ยาช่วยแก้ไขรักษาได้ทันที อย่างไรก็ตาม โอกาสที่จะเกิดภาวะเหล่านี้มีน้อยมาก ส่วนการเจาะเลือด 20-30 ซีซี เพื่อการตรวจนั้นไม่น่าเกิดผลข้างเคียงใด

1. กระผม/ดิฉัน ได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว เข้าใจทุกอย่างเกี่ยวกับการศึกษานี้ และยินดีที่จะเข้าร่วมในการศึกษานี้
2. ถ้ากระผม/ดิฉัน ไม่สมัครใจที่จะเข้าร่วมในการศึกษานี้ในภายหลัง คณะผู้ทำการศึกษายินยอมรับการตัดสินใจของกระผม/ดิฉัน

ลงชื่อ.....ผู้ให้ความยินยอม

ลงชื่อ.....พยาน

(.....)

(.....)

ลงชื่อ.....แพทย์ผู้ตรวจ

ลงชื่อ.....พยาน

(.....)

(.....)

แบบข้อมูลครอบครัวไหลตาย

วันที่/...../.....

รหัส

.....

ชื่อ-นามสกุล.....

อายุ ปี เพศ สภาพสมรส.....

เกี่ยวข้องกับ ของผู้ไหลตายเป็น

ที่อยู่บ้านเลขที่..... หมู่ที่..... ถนน..... ตำบล

..... อำเภอ..... จังหวัด.....

โทรศัพท์

โรคประจำตัว ไม่มี มี คือ ยาที่รับประทานประจำ.....

ประวัติ สูบบุหรี่ ไม่สูบ สูบ จำนวน.....

ดื่มสุรา ไม่ดื่ม ดื่ม จำนวน.....

ตรวจร่างกาย

B.W..... Kg , Ht Cm

BP/.....mmHg HR...../min regular irregular.....

Cardiovascular normal abnormal (define).....

Other systems normal abnormal (define)

ECG: normal RBBB& ST elevation V1-3 RSR' & ST elevation V1-3

Procainamide test : not done negative positive.....

ประวัติผู้เขียน

นายชิตเทพ งามเจริญ เกิดวันที่ 18 กุมภาพันธ์ 2512 ที่จังหวัดสมุทรปราการ สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรีแพทยศาสตรบัณฑิต จากคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลในปี 2536 หลังจากนั้นได้เข้ารับราชการเป็นแพทย์ประจำโรงพยาบาลปากน้ำชุมพรเป็นเวลา 2 ปี และย้ายมาเป็นแพทย์ประจำห้องฉุกเฉินประจำโรงพยาบาลศูนย์นครปฐมเป็นเวลา 1 ปี จึงลาออกจากราชการเข้าศึกษาต่อเป็นแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างปี พ.ศ. 2540 ถึง 2543 จนสอบได้วุฒิปดฺตรผู้มีความรู้ความชำนาญทางวิชาชีพเวชกรรมสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป และได้เข้ารับการศึษาต่อในหลักสูตรวุฒิปดฺตรอายุรศาสตร์โรคหัวใจ ณ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จนการศึกษาในปี พ.ศ. 2544



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย