

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคไหลตาย หรือ SUDS (Sudden Unexplained Death Syndrome) เป็นโรคที่ทำให้ผู้ที่มีสุขภาพแข็งแรงไม่มีโรคประจำตัวในช่วงอายุ 20-49 ปี เสียชีวิตอย่างกะทันหันในขณะพักผ่อนหรือนอนหลับซึ่งเกือบทั้งหมดเป็นเพศชายและจากผลการตรวจทางพยาธิวิทยาไม่พบความผิดปกติใดที่อธิบายสาเหตุการตายได้ มีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคประมาณ 20.8-38 คนต่อประชากรชายวัยฉกรรจ์แสนคน¹⁻³ โดยถ้าเปรียบเทียบอัตราการตายด้วยโรคไหลตายในประชากรไทยกับอัตราการตายด้วยโรคต่างๆของประชากรไทยในกลุ่มอายุ 20-49 ปี พบว่าโรคไหลตายอยู่ในอันดับที่ 4 ของสาเหตุการตายของประชากรในวัยนี้⁴ ปัจจัยที่เกี่ยวข้องมีได้หลายประการ เช่น ภาวะความเครียด⁵ ภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ⁶ และปัจจัยทางพันธุกรรม^{4,8} ซึ่งปัจจัยทางพันธุกรรมน่าจะเป็นปัจจัยหลักที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคนี้ จากการที่โรคไหลตายมักเกิดกับเพศชาย ในช่วงอายุที่เป็นวัยทำงานและเป็นกำลังหลักของครอบครัวจึงส่งผลกระทบต่อจิตใจและความเป็นอยู่ของสมาชิกในครอบครัว ก่อให้เกิดความหวาดกลัวในสังคมเนื่องจากยังไม่สามารถอธิบายถึงสาเหตุการตายได้อย่างแน่ชัด นอกจากนี้ยังก่อให้เกิดผลเสียต่อเศรษฐกิจโดยรวมของประเทศอีกด้วย จึงนับได้ว่าโรคไหลตายเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขของประเทศ

จากผลการตรวจทางพยาธิวิทยาที่ไม่พบความผิดปกติใดที่อธิบายสาเหตุการตายได้พบแต่เพียงว่าผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากไหลตายมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติเหมือนกับกลุ่มอาการที่ไม่ทราบสาเหตุในประเทศแถบตะวันตกที่เรียกว่า "กลุ่มอาการbrugada (Brugada Syndrome)" ลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจของผู้ป่วยรอดชีวิตจากไหลตายเป็นแบบ Right Bundle Branch Block และ ST-segment elevation ใน lead V_1 - V_3 ซึ่งนำไปสู่การเต้นของหัวใจที่ผิดปกติแบบ ventricular fibrillation^{1,9} จากการศึกษาทางพันธุกรรมพบว่าประมาณ 25% ของผู้ป่วยกลุ่มอาการbrugadanี้เกิดจากความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการทำงานของช่องไอออนที่หัวใจ เช่น SCN5A¹⁰⁻²⁵ ซึ่งเป็นยีนของช่องโซเดียมที่หัวใจ รวมทั้งมีรายงานพบการกลายพันธุ์ของ SCN5A ในผู้ป่วย SUDS ด้วย²⁶ นอกจากนี้ยังมีรายงานถึง transmural voltage gradient ที่ทำให้เกิดการยกสูงขึ้นกว่าปกติของ ST-segment (J wave)²⁷⁻²⁸ ซึ่งเกิดจากผลของ transient outward current (I_{to}) โดยยีนที่เกี่ยวข้องเป็นยีนของช่องโปตัสเซียม เช่น KCNA4 KCNA5 KCND2 และ KCND3 เป็นต้น²⁹⁻³⁰ แต่ KCND2 พบว่ามีการแสดงออกที่สมองเท่านั้น³¹ และจากการศึกษา Linkage analysis ของยีน SCN5A , KCND2 และ KCND3 ในครอบครัวไหลตาย 4 ครอบครัว โดยปฐมวดี

ญาณทัศน์ยิจิต พบว่า *KCND2* ไม่น่าจะมีความสัมพันธ์กับโรคไหลตายและพบว่า *KCND3* อาจมีความสัมพันธ์กับโรคไหลตาย³²

จากการศึกษาข้อมูลดังกล่าวพบว่าไหลตายน่าจะเป็นโรคที่ใกล้เคียงหรือเป็นโรคเดียวกันกับกลุ่มอาการbrugadaได้ ดังนั้นจึงเกิดความสนใจที่จะศึกษาถึงสาเหตุการเกิดไหลตายซึ่งอนุมานจากความใกล้เคียงของลักษณะทางคลินิกและลักษณะของคลื่นไฟฟ้าหัวใจดังกล่าวกับกลุ่มอาการbrugada โดยมุ่งเน้นไปที่การศึกษายีนที่อาจทำให้ voltage-gate potassium channel ทำงานผิดปกติซึ่งจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงสมดุขของ I_o อันจะส่งผลให้เกิด ST-segment elevation ได้ และคาดว่าประโยชน์ที่จะได้รับจากการศึกษาคั้งนี้คือทราบว่าเป็น candidate gene ดังกล่าวเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดไหลตายได้หรือไม่และสามารถนำไปใช้เป็นวิธีการวินิจฉัยโรคในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคไหลตายได้ รวมทั้งนำไปสู่การป้องกันและการรักษาโรคไหลตายได้ในอนาคต

คำถามการวิจัย

1. ผู้ป่วยรอดชีวิตจากไหลตายที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ RBBB และ ST-segment elevation ใน Lead V_1 - V_3 ที่ศึกษา Linkage ในครอบครัวแล้วไม่สามารถ exclude ยีน *KCND3* เนื่องจากมีการกลายพันธุ์ของยีน *KCND3* ใช่หรือไม่
2. ครอบครัวไหลตายที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ RBBB และ ST-segment elevation ใน Lead V_1 - V_3 มีการถ่ายทอดโครโมโซมในตำแหน่งใกล้เคียงยีน *KCNA4* และ *KCNA5* (genetic linkage) หรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

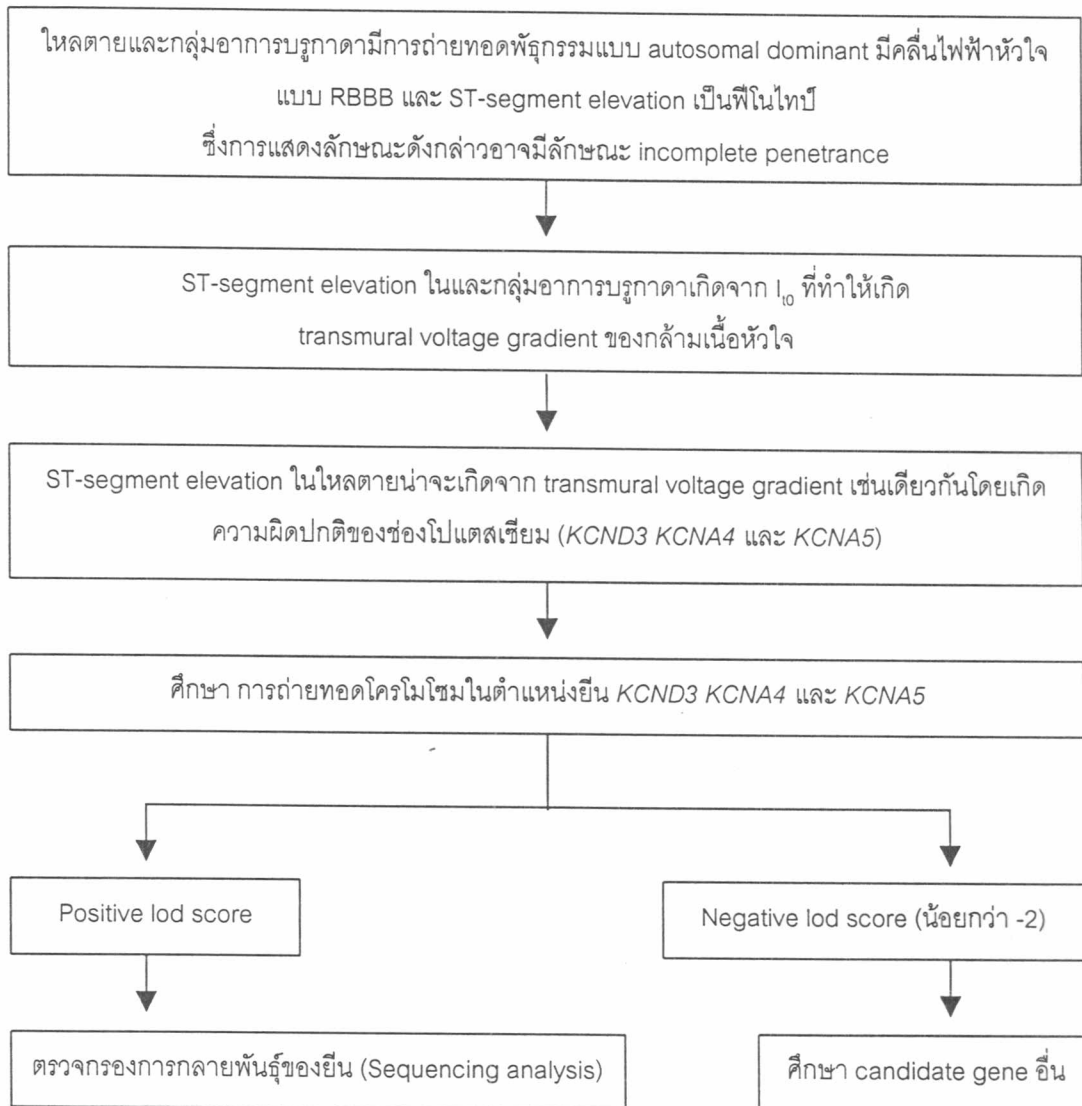
1. เพื่อตรวจรอกการกลายพันธุ์ของยีน *KCND3* ในผู้ป่วยรอดชีวิตจากไหลตายที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ RBBB และ ST-segment elevation ใน Lead V_1 - V_3 ที่ศึกษา linkage analysis ในครอบครัวแล้วไม่สามารถ exclude linkage ในตำแหน่งใกล้เคียงนี้ได้
2. เพื่อตรวจหาการถ่ายทอดโครโมโซม(Linkage analysis)ในตำแหน่งใกล้เคียงยีน *KCNA4* และ *KCNA5* ในครอบครัวไหลตายที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ RBBB และ ST-segment elevation ใน Lead V_1 - V_3

สมมติฐานการวิจัย

1. ผู้ป่วยรอดชีวิตจากไหลตายที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ RBBB และ ST-segment elevation ใน Lead V_1 - V_3 มีการกลายพันธุ์ของยีน *KCND3*

2. ในครอบครัวของผู้ป่วยรอดชีวิตจากโหลตายที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ RBBB และ ST-segment elevation ใน Lead V_1 - V_3 มีการถ่ายทอดโครโมโซมในตำแหน่งใกล้ยีน *KCNA4* และ *KCNA5*

กรอบแนวความคิดในการวิจัย



นิยามเชิงปฏิบัติการ

Linkage analysis เป็นการหาความสัมพันธ์ระหว่าง phenotype ที่ต้องการศึกษากับ candidate gene ที่ทำให้เกิดโรคโดยศึกษาจาก polymorphic marker ที่อยู่ใกล้เคียงหรืออยู่ภายในยีนนั้น

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทำให้ทราบกลไกการเกิดโรค
2. สามารถพัฒนาไปสู่การตรวจวินิจฉัยหาโรคในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงได้
3. นำไปใช้เป็นข้อมูลในการป้องกันการเกิดโรคและนำไปสู่การรักษาได้ในอนาคต

วิธีดำเนินการวิจัย

1. เก็บตัวอย่างเลือด
2. การดำเนินการวิจัย
 - สกัด DNA
 - ศึกษา linkage analysis โดยวิธี microsatellite
 - sequencing analysis
3. รวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ผล