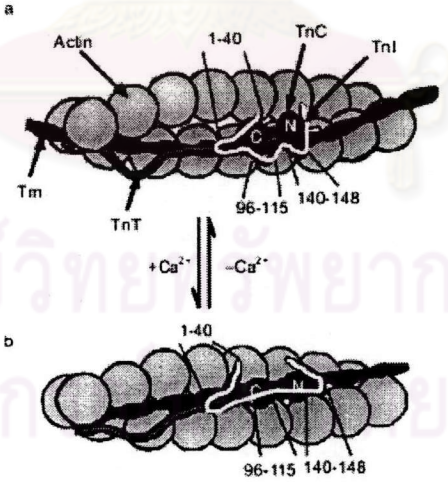
บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

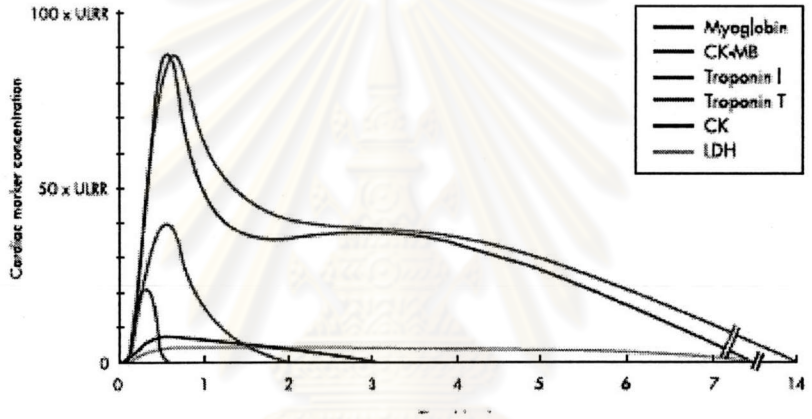
แนวคิดและทฤษฎี

โทรโพนิน เป็น โปรตีนที่เป็นส่วนประกอบของโทรโพไมโอซินที่เป็นโปรตีนที่วางเรียงตัวบนเส้นใยของแอคติน ประกอบด้วย 3 ส่วนคือ โทรโพนินซี, โทรโปนินไอ และโทรโปนินที ซึ่งโทรโพนินซีจะจับกับ Ca2+ เพื่อควบคุมการหดตัวของกล้ามเนื้อ โทรโปนินไอที่จับกับแอคตินจะยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ ส่วนโทรโปนินทีจะเป็นตัวยึดระหว่าง troponin กับ tropomyosin[8] (รูปที่1) ถึงแม้ว่าทั้งโทรโปนินไอและโทรโปนินทีจะพบได้ในกล้ามเนื้อลายและกล้ามเนื้อหัวใจแต่จะมีปฏิกิริยาทางอิมมูโนที่ต่างกันในกล้ามเนื้อ 2 ชนิดนี้จึงได้มีการพัฒนาการตรวจในการวินิจฉัยภาวะที่มีการทำลายกล้ามเนื้อหัวใจ เช่น กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ, พิษต่อกล้ามเนื้อหัวใจหรือการตายของกล้ามเนื้อหัวใจจากการอุดตันของหลอดเลือดโดยจะไม่สามารถตรวจพบในเลือดของคนปกติ (ส่วนในโทรโพนินซีไม่มีการพัฒนาการตรวจ เพราะการเรียงตัวของกรดอะมิโนจะเหมือนกันทั้งในกล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อลาย)



รูปที่ 1 ลักษณะของ troponin แต่ละชนิดที่มีความสัมพันธ์กัน และ มีความสัมพันธ์กับ actin และ tropomyosin (Tm = tropomyosin, TnT = troponin T, TnC = troponin C, TnI = troponin I และ N, C = N และ C- terminal ของ troponin C[8]

การวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันจากcriteria ของ WHO (World Health Organization) ให้ความหมายว่ามีลักษณะ 2ใน3อย่างดังต่อไปนี้ คือ 1. มีอาการเจ็บหน้าอกแบบ typical angina pectoris 2. มีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 3. มีการสูงขึ้นของเอนซัยม์กล้ามเนื้อหัวใจ คือ myoglobin, cardiac troponin, creatine kinase, LDH ซึ่งตัวที่นิยมใช้ในการวินิจฉัยในปัจจุบันคือ serum cardiac troponin (T และ I) และ serum CPK-MB ลักษณะทางจลนศาสตร์ของ serum cardiac enzyme หลังจากการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน และภาวะ reperfusion จะเหมือนกันคือจะขึ้นจนถึงค่าสูงสุด และลงมาจนถึงค่าปกติในเวลาไม่นาน (รูปที่ 2) โดยมีรายละเอียดตามตารางที่ 1[9]



รูปที่ 2 ลักษณะทางจลนศาสตร์ของ serum cardiac marker หลังจากเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน หรือภาวะ reperfusion[9]

ตารางที่ 1 คุณสมบัติของ serum cardiac marker แต่ละตัว[9]

Table 2 Properties of cardiac marker proteins

Protein	Molecular mass (kD)	First detection*	Duration of detection	Sensitivity	Specificity
Fatty acid binding protein	12	1.5–2 hours	8–12 hours	+++	++
Myoglobin	16	1.5–2 hours	8–12 hours	+++	+
CK-MB	83	2–3 hours	1–2 days	+++	+++
Troponin I	33	3–4 hours	7–10 days	++++	++++
Troponin T	38	3–4 hours	7–14 days	++++	++++
CK	96	4–6 hours	2–3 days	++	++
Aspartate transaminase	~103	6–10 hours	3–5 days	++	+
LDH	135	6–10 hours	5–7 days	++	+

*Hours after symptom onset. CK, creatine kinase; LDH, lactate dehydrogenase.

การเพิ่มขึ้นของ serum cardiac troponin T ใช้ค่าที่มากกว่า 99th percentile เป็นค่าอ้างอิง ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีค่าที่มาตรฐานโดยที่หลักฐานในปัจจุบันใช้ค่าอ้างอิงที่ 0.03 – 0.06 ng/ml.[10]ส่วนในประเทศไทยยังใช้ค่าอ้างอิงที่ 0.1 ng/ml. ซึ่งนิยมใช้การตรวจ troponin T มากกว่า troponin I เพราะว่าการตรวจ troponin I มีหลายบริษัทที่ทำและมีค่าอ้างอิงมาตรฐานที่ต่างกัน ซึ่งต่างจากการตรวจ troponin T ซึ่งมีอยู่เพียงบริษัทเดียว และมีค่าอ้างอิงมาตรฐานเดียว[11]

troponin T ได้มีการพัฒนาการตรวจครั้งแรกตั้งแต่ปี 1989 ซึ่ง first-generation troponin T assay จะมี cross-reactivity กับ skeletal troponin T ประมาณ 2 % โดยต่อมามีการพัฒนาการตรวจเป็น second-generation troponin T assay และ t hird-generationซึ่งจะมี cross-reactivity กับ skeletal troponin T น้อยกว่า 0.1 % โดยใน preliminary studies ไม่พบผลบวกปลอมในผู้ป่วย rhabdomyolysis และนักวิ่งมาราธอน[12] แต่อย่างไรก็ตามไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะ ต่อมธัยรอยด์ทำงานต่ำ

ผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมธัยรอยด์ทำงานต่ำ (hypothyroidism) คือ ภาวะที่ร่างกายมีธัยรอยด์ฮอร์โมนไม่เพียงพอ ใน target tissue ส่วนใหญ่เกิดจากการสร้างธัยรอยด์ฮอร์โมนน้อยลงจากความผิดปกติของต่อมธัยรอยด์เอง หรือโรคของต่อมใต้สมอง และไฮโปธาลามัส ลักษณะทางคลินิกของ hypothyroidism นั้นมีได้ตั้งแต่ไม่มีอาการใดๆ เลยจนถึงอาการรุนแรงในภาวะวิกฤตที่เรียกว่า myxedema coma ซึ่งเป็นผลโดยมีลักษณะการช้าลงของ activity ทั้งทางphysical และ mental และหน้าที่ของอวัยวะต่างๆ มีmetabolic rate ลดลง ลักษณะทางพยาธิวิทยา พบมีการสะสมของ hyaluronic acid และ glycosaminoglycan ใน interstitial tissue จากการที่ธัยรอยด์ฮอร์โมนมีหน้าที่ยับยั้งขบวนการสร้างสารเหล่านี้ อาการ และ อาการแสดงนั้นเกิดขึ้นได้กับเกือบทุกระบบของร่างกายดังต่อไปนี้[2]

ระบบผิวหนัง : ผิวหนังจะมีลักษณะแห้ง หยาบ หนา เย็น ดูซีด และบวมฉุๆ ซึ่งมักจะกดไม่บุ๋ม ผม และเล็บจะเปราะไม่แข็งแรง ผมร่วงหยาบหนา เปราะ แตกง่าย อาจมีสีเหลืองจากระดับ serum carotene ที่สูงขึ้น การตรวจทางพยาธิวิทยาจะพบว่า ผิวหนังชั้น epidermis มีลักษณะ atrophy ร่วมกับมี hyperkeratosis โดยเฉพาะบริเวณที่ได้รับ trauma บ่อย

ระบบทางเดินอาหาร : อาการท้องผูกเป็นอาการที่เกิดจาก intestinal transit time ยาวขึ้น อาจพบ malabsorption จาก pernicious anemia พบ ascites ที่มี protein สูงแต่ไม่มีเซลล์ได้

ระบบหัวใจ : การทำงานทางหัวใจผิดปกติพบได้บ่อยในผู้ป่วย hypothyroidism แต่มักไม่มีอาการทางคลินิกชัดเจน ยกเว้นผู้ที่มีความผิดปกติของหัวใจอยู่ก่อนแล้ว ตรวจการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจจะพบว่ามีการลดลงของ contractility และ cardiac output ทำให้รู้สึกเหนื่อยง่ายเวลาออกแรง หรือออกกำลังกายและพบว่ามี peripheral vascular resistance เพิ่มขึ้น ภาวะหัวใจ

ล้มเหลวนั้นพบได้น้อย มักเกิดเฉพาะในรายที่มีโรคหัวใจอยู่แล้ว พบอาการบวมจาก extravasation ของ albumin จาก capillary permeability เพิ่มขึ้น ซึ่งทำให้เกิด pericardial effusion, pleural effusion และ ascites ได้ อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือดพบว่ามี dyspnea ความดัน systolic ลดลงแต่ diastolic เพิ่มขึ้น

ระบบทางเดินหายใจ: โดยปกติแล้วจะพบความผิดปกติเพียงเล็กน้อย ไม่ค่อยมีความสำคัญทางคลินิก ซึ่งได้แก่การตอบสนองต่อภาวะ hypoxemia และ hypercapnia นั้นลดลง กล้ามเนื้อในการหายใจอ่อนล้าได้ง่าย จนอาจเกิดภาวะ hypoventilation นอกจากนี้ยังอาจพบว่ามี sleep apnea ซึ่งเชื่อว่าเกิดจาก pharyngeal obstruction จากลิ้นและ pharyngeal muscle ที่มีขนาดใหญ่ขึ้น

ระบบประสาท : ภาวะ hypothyroid ในเด็กแรกเกิด ทำให้เกิด mental retardation และความผิดปกติทางระบบประสาทอื่น ในผู้ใหญ่พบว่ามี cerebral blood flow ลดลง และperipheral vascular resistance ตรวจ electroencephalogram พบ low voltage, central motor conduction time ยาวขึ้น ลดvisual และ somatosensory evoked potential amplitude อาการแสดงพบว่าเคลื่อนไหวช้า คิดช้า พูดช้า ง่วงนอนเก่ง ซึมเศร้า แต่บางครั้งอาจมีกระสับกระส่าย นอกจากนั้นอาจพบ cerebellar ataxia, carpal tunnel syndrome และมีอาการชา

ระบบไต : พบว่า renal plasma flow, GFR ลดลง ระดับ creatinine ในเลือดสูงขึ้น 10 – 20 % พบ hyponatremia ที่มี total body water เพิ่มขึ้น free water clearance ลดลง ระดับ vasopressin สูง

ระบบโลหิตวิทยา : พบว่ามีโลหิตจางมีทั้งชนิด hypochromic microcytic จากขาดธาตุเหล็กเนื่องจากประจำเดือนมาก, การดูดซึมธาตุเหล็กน้อยลง หรือเสียเลือดทางระบบทางเดินอาหาร, ชนิด macrocytic จาก pernicious anemia ที่พบร่วมด้วย และ normocytic จาก hypothyroid เอง เนื่องจากการตอบสนองจากการลดความต้องการของออกซิเจนที่ทำให้ erythropoietin ลดลง นอกจากนั้นอาจพบว่าผู้ป่วยมีเลือดออกง่ายจาก prolong bleeding time, platelet adhesiveness ลดลง, plasma concentration ของ factor VIII และ von Willebrand factor ต่ำ, fibrinolytic activity เพิ่มขึ้น

ระบบต่อมไร้ท่อ : พบระดับ growth hormone และ insulin like growth factor ลดลง, ระดับ prolactin สูงขึ้น, ต่อมใต้สมองโตขึ้น จาก hyperplasia ของ thyrotroph มีรายงานว่าเกิดเป็น macroadenoma ซึ่งยุบลงหลังจากให้ธัยรอยด์ฮอร์โมน และพบว่าจะมีไขมันสูง (Total Cholesteral, Triglyceride, LDL-C)

ระบบกล้ามเนื้อ : มีอาการปวดกล้ามเนื้อ, ตะคริวอ่อนแรง แบบproximal มีอาการปวดขณะเคลื่อนไหวมี myoedema การตรวจทางพยาธิวิทยาพบได้ตั้งแต่ muscle type II atrophy, fiber hypertrophy, interstitial edema และ sarcoplasmic degeneration ตรวจพบระดับ creatinine phosphokinase (CPK) สูงได้ นอกจากนั้นยังตรวจพบ reflex relaxation time ยาวขึ้น

ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะต่อมธัยรอยด์ทำงานต่ำกับเอนซัยม์ของกล้ามเนื้อ

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

มีรายงานจำนวนมากที่แสดงถึงประสิทธิภาพของโทรโปนินไอและโทรโปนินทีเช่นการศึกษาของ Aintman และคณะ ศึกษาผู้ป่วยทั้งหมด 1404 ราย ที่มีunstable angina และ nonQ MI พบว่าอัตราการเสียชีวิตจะสูงในกลุ่มที่มีค่าโทรโปนินไอสูงโดยโทรโปนินไอที่มากกว่า 0.4 ไมโครกรัม/มล. จะมีอัตราการเสียชีวิตมากกว่า กลุ่มที่มีค่าโทรโปนินไอน้อยกว่า0.4 ไมโครกรัม/มล.อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (2.6% vs 0.4%, relative risk 3.1, 95%CI 0.8-12.2) โดยในกลุ่มนี้มีค่าCPK-MB น้อยกว่าค่าupper limit of reference interval (5 นาโนกัม/มล.) ซึ่งเป็นการศึกษาที่น่าเชื่อถือเพราะว่ามีขนาดประชากรที่มาก และเป็นการศึกษาแบบ prospective, randomized control trial ในสถาบันหลายแห่งของประเทศสหรัฐอเมริกา และแคนาดา[11] หรือการศึกษาของHamm และคณะ ในผู้ป่วย 773 รายที่มีอาการเจ็บหน้าอกโดยไม่มี ST-elevation จาก EKG พบว่ามี 47 รายที่มี AMI โดยโทรโปนินทีมีค่าเป็นบวก 44 ราย (94%) โดยโทรโปนินไอมีค่าเป็นบวก47 ราย (100%) และ พบ cardiac event ในการติดตามเป็นเวลา 30 วัน[12] รวมทั้งยังมีการศึกษาที่ให้ผลทำนองเดียวกัน เช่น การศึกษาของ Katus และคณะ [13], Aniles และคณะ [14]เป็นต้น

การศึกษาของDoran และคณะพบCPKขึ้นมากถึง 96 %ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมธัยรอยด์ทำงานต่ำ[15] รวมทั้งมีการรายงานถึงการเพิ่มขึ้นของ CPK-MB โดยที่ไม่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายฉับพลันด้วย[4] มีการศึกษาของ Cohen และคณะ ในผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมธัยรอยด์ทำงานต่ำ 52 ราย (TSH>25 mU/L) โดยผู้ป่วยทั้งหมดไม่มีอาการที่สงสัยว่าเป็นหลอดเลือดหัวใจตีบหรือกล้ามเนื้อหัวใจตายฉับพลัน พบว่ามีCPK สูงกว่าค่าปกติ 34 ราย (65.4%) CPK-MB สูงกว่าค่าปกติ 7 ราย (13.5%) และทั้ง 52 ราย ไม่มีค่าโทรโปนินไอที่สูงกว่าค่าปกติ (<0.4 microgram/L)[5] ส่วนในกรณีของโทรโปนินที ยังไม่พบว่ามีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมธัยรอยด์ทำงานต่ำ แต่พบว่ามีการศึกษาโดยเป็น subgroupของการศึกษาในสัตว์ทดลอง 3 ราย โดย 2 รายไม่พบว่ามีการ

เปลี่ยนแปลงของ โทรโปนินทีในหนูที่มี hypothyroid คือการศึกษาของ Akella และคณะ[16]และการศึกษาของ Saggin และคณะ [17] ส่วนอีก 1 ราย คือการศึกษาของ Kameyama และคณะโดยพบว่าค่าโทรโปนินที 3 ซึ่งเป็น isoform 1 ใน 4 isoforms ของ โทรโปนินทีในหนูกลุ่มที่ ทำให้เป็น hypothyroid จะสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เป็น hypothyroid โดยมีอัตราการพบโทรโปนินทีที่มากขึ้นประมาณ 18%[18] และพบว่าโทรโปนินทีสามารถเพิ่มขึ้นได้ในภาวะที่มีการทำลายของกล้ามเนื้อ เช่น polymyositis / dermatomyositis[19], trauma[20], rhabdomyolysis[21] หรือภาวะไตวาย[22, 23] ที่เชื่อว่าเกิดจากการที่มีการขับถ่ายของโทรโปนินทีทางไตที่ลดลง แต่ก็มีการศึกษาของ Aviles และคณะในผู้ป่วย 7,033 ราย โดยมีผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายร่วมด้วยพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของโทรโปนินที ที่สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของการเกิด Acute MI และการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นไม่ว่าผู้ป่วยจะมีไตวาย ระดับใดก็ตาม อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาว่าในภาวะที่มีการทำลายของกล้ามเนื้อค่าโทรโปนินที จะใช้ในการพยากรณ์ในภาวะAcute Coronary Syndrome ได้หรือไม่

ดังที่กล่าวข้างต้นแล้วว่าผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมธัยรอยด์ต่ำพบค่า CPK และ CPKMB ซึ่งเป็นเอนไซม์ของกล้ามเนื้อสูงกว่าค่าปกติ โทรโปนินทีอาจสูงขึ้นได้และยังไม่มีการศึกษาโดยตรงของระดับโทรโปนินที ในภาวะต่อมธัยรอยด์ทำงานต่ำ

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย