

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในการวิจัยครั้งนี้ ผู้ทำการวิจัยได้ศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ได้รวบรวมมานำเสนอ ดังต่อไปนี้

การออกกำลังกาย (Clarkson และคณะ, 2002)

การออกกำลังกายในทางสรีรวิทยา หมายถึง การให้กล้ามเนื้อทำงานเพื่อให้ร่างกายมีการเคลื่อนไหว แบ่งได้เป็น 3 ระดับ ตามอัตราการเต้นของหัวใจ ดังนี้

1. การออกกำลังกายอย่างเบา อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นทันทีทันใดแต่ไม่มากนัก ต่อมาจะลดลงเล็กน้อย และคงอยู่ด้วยอัตรานั้นตลอดระยะเวลาของการออกกำลังกาย เมื่อหยุดออกกำลังกายแล้ว อัตราการเต้นของหัวใจจะค่อย ๆ เข้าสู่ระดับปกติ โดยใช้เวลาเพียง 1-2 นาที

2. การออกกำลังกายปานกลาง อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วขึ้นกับความหนักเบาของการออกกำลังกาย ประมาณ 120-140 ครั้ง/นาที อัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มขึ้นนี้จะค่อนข้างคงที่ตลอดระยะเวลาของการออกกำลังกาย เมื่อหยุดออกกำลังกายแล้ว อัตราการเต้นของหัวใจจะค่อย ๆ เข้าสู่ระดับปกติ แต่ใช้เวลานานกว่าพวกแรก อาจใช้เวลานานกว่า 10 นาที อัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มขึ้นในการออกกำลังกายปานกลางนี้ เป็นสัดส่วนโดยตรงกับการใช้พลังงานของร่างกาย ฉะนั้นในทางปฏิบัติเมื่อต้องการทราบอัตราการใช้พลังงานของร่างกายในการออกกำลังกายจะทราบได้โดยการวัดอัตราการเต้นของหัวใจแต่เพียงอย่างเดียว

3. การออกกำลังกายอย่างหนัก อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นสู่ระดับสูงในทันที แล้วหลังจากนั้นจะค่อย ๆ เพิ่มสูงขึ้นเรื่อย ๆ ตลอดระยะเวลาของการออกกำลังกาย การออกกำลังกายชนิดนี้ร่างกายทำได้เพียงระยะสั้น เพราะเมื่อทำต่อไปแล้วจะทำไม่ไหว โดยการออกกำลังกายหนักเกินไปอาจทำให้เกิดอันตรายจากการที่มีอนุมูลอิสระในร่างกายมากเกินไป ซึ่งมีหลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่าผลจากการออกกำลังกายอย่างหนักระยะสั้น (short heavy exercise) จะทำให้เกิดภาวะที่มีสารอนุมูลอิสระมากเกินไป (oxidative stress) ในชายที่ไม่ได้เป็นนักกีฬาได้ โดยอาจมีที่มาจากหลายสาเหตุ เช่น การมีอิเล็กตรอนหลุดออกมาภายในไมโทคอนเดรีย การเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน (autooxidation) ของฮอร์โมนกลุ่มคาติโคลามีน (catecholamine) และการทำงานของ NADPH ที่เกิดขึ้นในช่วงการขาดเลือด (ischemic-reperfusion pathway) (Bloomer, 2008)

นอกจากนี้ยังทำให้เกิดกระบวนการอักเสบขึ้นในร่างกายได้ ซึ่งการอักเสบที่เกิดขึ้นนั้นเป็นผลมาจากเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อเกิดการบาดเจ็บขณะออกกำลังกาย (Armstrong และคณะ, 1991)

อนุมูลอิสระ (Free radical) (โอภา วัชรคุปต์, 2549)

อนุมูลอิสระเป็นโมเลกุลหรือไอออนที่มีอิเล็กตรอนโดดเดี่ยวอยู่รอบนอก และมีอายุสั้นมากจัดเป็นโมเลกุลที่ไม่เสถียร และมีคุณสมบัติเฉพาะคือ มีความไวสูงในการเกิดปฏิกิริยากับโมเลกุลอื่น ๆ อนุมูลอิสระที่มีความสำคัญทางชีวภาพ ได้แก่ ซุปเปอร์ออกไซด์ แอนไอออน (O_2^-) ไฮดรอกซี (OH^\bullet) อัลคอกซี (RO^\bullet) และ เปอร์ไฮดรอกซี (HO_2^\bullet) อนุมูลอิสระเหล่านี้จัดเป็นอนุมูลที่ไวในการเกิดปฏิกิริยาสูงมาก ในขณะที่ไนตริกออกไซด์ (NO) หรืออนุมูลไนตริกออกไซด์ (NO^\bullet) อนุมูลวิตามินอี และอนุมูลวิตามินซี เป็นอนุมูลอิสระที่มีความไวรองลงมา นอกจากนี้มีการศึกษาและวิจัยพบว่า มีสารหลายชนิดที่ไม่อยู่ในสถานะอนุมูล แต่มีความเกี่ยวข้องกับอนุมูล และมีความไวต่อปฏิกิริยาสูง สารเหล่านี้มีทั้งที่เป็นสารที่ทำให้กำเนิดอนุมูล เนื่องจากมีความคงตัวต่ำ สลายตัวได้ง่าย เช่น โอโซน (O_3) หรือสารที่ทำปฏิกิริยากับสารอื่นเกิดเป็นอนุมูล เช่น ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (H_2O_2) รวมถึงสารที่เป็นผลผลิตของอนุมูลที่มีอันตรายสูง ได้แก่ เปอร์ออกซีในเตรท ซึ่งเรียกรวมว่า “สารไวต่อปฏิกิริยา (reactive species: RS)” ซึ่งสามารถแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่คือ กลุ่มที่มีออกซิเจนเป็นองค์ประกอบสำคัญ (reactive oxygen species: ROS) กลุ่มที่มีไนโตรเจนเป็นองค์ประกอบสำคัญ (reactive nitrogen species: RNS) และกลุ่มที่มีคลอรีนเป็นองค์ประกอบสำคัญ (reactive chlorine species: RCS)

อนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นระหว่างการเกิดกระบวนการเผาผลาญ โดยปฏิกิริยาออกซิเดชันจะไปทำความเสียหายให้แก่ดีเอ็นเอที่พบในไมโทคอนเดรีย (mitochondrial DNA: mtDNA) โดย mtDNA ประกอบด้วยยีนส์ชนิดต่าง ๆ จำนวน 37 ยีนส์, ทุกชนิดมีความจำเป็นต่อการทำหน้าที่ปกติของไมโทคอนเดรีย โดยมี 13 ยีนส์ที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาออกซิเดทีฟ ฟอสโฟรีเลชัน (oxidative phosphorylation) ส่วนยีนส์ที่เหลือจะทำหน้าที่ควบคุมการสร้างโมเลกุลต่าง ๆ ซึ่งเรียกว่า “transfer RNAs (tRNAs)” และ “ribosomal RNAs (rRNAs)” ซึ่งจะเกี่ยวข้องกับการแสดงออกของยีนส์ เป็นโปรตีนที่มีหน้าที่ต่าง ๆ กัน ดังนั้น การที่ mtDNA ผิดปกติเสียหาย จะทำให้โปรตีนที่สร้างขึ้นจากการถอดรหัสผิดปกติไปด้วย ก่อให้เกิดความเสียหายต่อเซลล์ กรณีที่โปรตีนที่บกพร่องอยู่ในไมโทคอนเดรีย จะทำให้กระบวนการส่งอิเล็กตรอนในไมโทคอนเดรียทำงานได้ลดลง มีผลทำให้เกิดอนุมูลอิสระ O_2^- เพิ่มขึ้นมากเกินกว่าที่สารต้านอนุมูลอิสระตามธรรมชาติที่มีอยู่ในเซลล์จะขจัดได้ ทำให้สารต้านอนุมูลอิสระตามธรรมชาติในเซลล์ เช่น กลูตาโทโอน วิตามินอี วิตามินซี และวิตามินอี มีปริมาณลดลงหรือหมดไป ทำให้ภาวะออกซิเดสในเซลล์ไม่สมดุลหรือ

เกิดการมีอนุมูลอิสระมากเกินไป ดังนั้นเซลล์จึงตกอยู่ในสภาวะบีบคั้นจากการถูกออกซิไดซ์ (Oxidative stress) โดยอนุมูลอิสระสามารถเกิดขึ้นได้จากหลายกลไกและสามารถเสริมฤทธิ์กันในร่างกาย เช่น การเกิดอนุมูลอิสระจากกระบวนการกระตุ้นโดยกรดอะมิโน เซลล์ประสาท และระบบสื่อประสาท จากกระบวนการเมตาบอลิซึมของสารสื่อประสาท จากสารพิษทำลายเซลล์ประสาท เป็นต้น นอกจากนี้อนุมูลอิสระสามารถเกิดจากปัจจัยภายนอกในร่างกายได้ด้วย เช่น การติดเชื้อทั้งจากแบคทีเรียและไวรัส การอักเสบชนิดไม่ทราบสาเหตุ รังสี สิ่งแวดล้อมที่เป็นมลพิษ และการออกกำลังกายอย่างหักโหม เป็นต้น

ทางด้านร่างกาย ในภาวะที่มีสารอนุมูลอิสระมากเกินไป (oxidative stress) คือมีความไม่สมดุลระหว่างการเกิดและการกำจัดอนุมูลอิสระของร่างกาย ซึ่งเกิดขึ้นได้อย่างซ้ำๆ ในขณะที่กล้ามเนื้อเกิดการหดตัว (muscle contraction) (Reid และ Durham, 2002) โดยที่สารอนุมูลอิสระ (ROS) สามารถไปควบคุมการส่งสัญญาณของโปรตีนในระดับยีนส์ (regulatory protein) ทำให้การหดและคลายตัวของกล้ามเนื้อบกพร่องไป (contractile dysfunction) และยังทำให้โปรตีนมีการสลายตัว (protein catabolism) มากขึ้น ส่งผลทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรง (muscle weakness) ในที่สุด

การออกกำลังกายและกระบวนการอักเสบ

การออกกำลังกายหนักเกินไป อาจทำให้เกิดอันตรายจนเกิดกระบวนการอักเสบขึ้นในร่างกายได้ เนื่องจากขณะที่กล้ามเนื้อหดตัวทำงานในการออกกำลังกายอย่างหนักกระยะสั้นนั้น อนุมูลอิสระจะถูกสร้างมากขึ้นภายในไมโทคอนเดรีย รวมถึงการที่ฮอรัโมนคาติโคลามีนถูกออกซิไดซ์ (auto-oxidation) ต่างทำให้เกิดการบาดเจ็บ (micro-injury) ขึ้นที่กล้ามเนื้อได้ (delayed onset of muscle soreness) อันจะส่งผลให้เกิดกระบวนการอักเสบขึ้น (Copper และคณะ, 2002) ดังนั้น การอักเสบที่เกิดขึ้นเป็นผลมาจากเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อเกิดการบาดเจ็บ ในบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์กล้ามเนื้อ (sarcolemma) อาจมีการฉีกขาดเกิดขึ้นขณะออกกำลังกาย โดยมักเกิดที่ Z-line ของหน่วยที่ใช้ในการหดตัว (contractile filament) โดยจะพบไมโอโกลบิน (myoglobin) ในเลือดและปัสสาวะ โดยจะพบเอนไซม์ LDH, CPK ออกมาในกระแสเลือด เยื่อหุ้มเซลล์กล้ามเนื้อ (sarcolemma) อาจเกิดการฉีกขาดขณะออกกำลังกาย ซึ่งมักเกิดที่ Z-line ของหน่วยหดตัวของกล้ามเนื้อ (contractile filament) พบ Myoglobin ในเลือดและปัสสาวะ และพบว่ามีการปล่อยเอนไซม์ LDH และ CPK ออกมาในกระแสเลือด (Armstrong และคณะ, 1991) เมื่อร่างกายมีอาการผิดปกติระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจะกระตุ้นให้ T-cell ผลิตโปรตีน Interleukin 1,2 เพื่อช่วยระงับสารกระตุ้นการอักเสบที่เกิดขึ้น ขณะที่ร่างกายมีภาวะออกซิเดทีฟสเตรสจะทำให้ระดับของสารกลูตาไธโอน (Glutathione: GSH) ซึ่งจะไปกระตุ้นทำให้เอนไซม์ MAPK, NF-kB และ COX-2 ทำงานมากขึ้น ส่งผลให้มีการ

หลังสาร TNF-alpha และ IL-6 ซึ่งเป็นสารที่ทำให้เกิดการอักเสบขึ้นได้ นอกจากนี้แล้วภาวะที่มี Lipid peroxides หรือ 4-HNE ก็จะสามารถกระตุ้นการทำงานของ MAPK ได้ (Rahman, 2005)

ขณะที่กล้ามเนื้อเกิดการหดตัว (muscle contraction) ได้มีหลักฐานแสดงการเปลี่ยนแปลงที่เพิ่มขึ้นของไซโตไคน์ชนิดอินเตอร์ลิวคิน-6 (interleukin-6: IL-6) ซึ่งถูกเรียกว่า “ไมโอไคน (myokine)” โดยจะมีการหลั่งออกมาจากกล้ามเนื้อโดยตรงและสัมพันธ์กับการหลั่งสาร TNF-alpha (Steensberg และคณะ, 2002) โดย IL-6 มีความสำคัญอย่างมาก พบว่าสามารถควบคุมการหลั่งสารชนิดอื่น ๆ เช่น IL-1 และยังสามารถควบคุมสัญญาณการทำงานของ Ca^{2+} ในกล้ามเนื้อ และการทำงานของฮอร์โมนอินซูลิน (insulin) ในกล้ามเนื้อได้ (Febbraio และ Pedersen, 2002)

ทูเมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์ (TNF) จัดเป็นไซโตไคน์ (cytokine) ซึ่งเป็นสารโพลีเปปไทด์ (polypeptide) ที่ควบคุมการทำงานของเซลล์ก่อการอักเสบ สร้างจากเซลล์หลายชนิดโดยเฉพาะแอกติเวตเตด ลิมโฟไซต์ (activated lymphocyte) และมาโครฟาจ (macrophage) โดยไซโตไคน์ที่สำคัญที่มีฤทธิ์เกี่ยวกับการอักเสบ ได้แก่ IL-1, TNF- α , TNF- β และ IL-8

TNF จะมีทั้ง α และ β ซึ่ง TNF- β จะผลิตจากลิมโฟไซต์ มีอีกชื่อหนึ่งว่าลิมโฟทอกซิน (lymphotoxin) จะเกี่ยวข้องกับกระบวนการควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันแบบอแดปทีฟ (adaptive immunity) ส่วน TNF- α จะผลิตจากมาโครฟาจ (macrophage) จะมีบทบาทในภูมิคุ้มกันแบบอินเนท (innate immunity)

TNF- α มีตัวรับ 2 ชนิด คือ ตัวรับชนิดที่ 1 (TNFR1) และชนิดที่ 2 (TNFR2) ซึ่งมีผลทำให้การส่งสัญญาณต่างกัน พบว่าในกระบวนการอักเสบมีการส่งสัญญาณผ่านตัวรับชนิดที่ 1 เป็นส่วนใหญ่ ทั้งอินเตอร์ลิวคิน-1 และทูเมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์-แอลฟา ต่างก็เป็นสารสื่ออักเสบที่ถูกสร้างจากเซลล์หลายชนิด เช่น โมโนไซต์ (monocytes) มาโครฟาจ (macrophages) ไฟโบรบลาสต์ (fibroblasts) และเซลล์บุหลอดเลือด (endothelial cells) ทั้งสองสามารถกระตุ้นโมเลกุล (upregulate adhesion molecules) บนลิวโคไซต์ (leukocytes) และเซลล์บุหลอดเลือด ทำให้เกิดการแทรกซึมการอักเสบ (inflammatory infiltration) กระตุ้นการหลั่งพรอสตาแกลนดินอี-2 (prostaglandin E-2) เอนไซม์เมทริกซ์เมทัลโลโปรตีนเอส (matrix metalloproteinases) อีกทั้งยังมีผลร่วมกัน (synergistic effect) ให้กระตุ้นการสร้างออสติโอคลาสต์ (osteoclast) ทำให้เกิดการสูญเสียกระดูกตามมา โดย TNF มีฤทธิ์เกี่ยวกับการอักเสบ ได้แก่

- กระตุ้น endothelial cell ทำให้เพิ่มการยึดเกาะของเม็ดเลือดขาว เพิ่มการสร้างสารกลุ่มอีโคซานอยด์ (eicosanoids) เพิ่มการกระตุ้นการสร้างลิ่มเลือดโดยเซลล์เอนโดทาลีียม (endothelial thrombogenicity) และเพิ่มการสังเคราะห์ไซโตไคน์ชนิดต่าง ๆ และโกรทแฟกเตอร์ (growth factor)

- ทำให้เกิดกลุ่มอาการที่เรียกว่า “Acute phase reaction” ซึ่งประกอบด้วยอาการดังต่อไปนี้ เช่น อาการไข้ อาการง่วงนอน อาการเบื่ออาหาร ความดันโลหิตลดต่ำหรืออาการช็อค และการมีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลในเลือดสูงขึ้น (neutrophilia)

- กระตุ้น fibroblast ซึ่งมีผลเพิ่มจำนวนไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) กระตุ้นการสร้างเส้นใยคอลลาเจน (collagen) และเพิ่มการสร้างเอนไซม์คอลลาจีเนส (collagenase) ที่สามารถย่อยสลายคอลลาเจน (สุรพันธุ์ คุณอมรพงศ์, 2553)

TNF- α มีบทบาทสำคัญมากในการเกิดการตอบสนองที่ทำให้เกิดการอักเสบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อ ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับ TNF- α ในทางคลินิกค่อนข้างมาก เพราะพบว่ามันทั้งคุณและโทษ ซึ่งในภาวะที่มีปริมาณต่ำจะเป็นสิ่งดี เพราะมันจะกระตุ้นให้เกิดการติดเชื้อเฉพาะที่เพื่อช่วยกำจัดเชื้อโรคออกไป โดย TNF- α จะไปกระตุ้นพวกแอดฮีชัน โมเลกุล (adhesion molecules) ที่เซลล์อิพิเทลิเยียม (epithelial cell) ให้มีการหลั่งเคโมไคน์ (chemokines) ออกมาดึงดูดลิวโคไซต์ (leukocyte) เข้ามาบริเวณที่มีการติดเชื้อ ถ้ามีปริมาณมากขึ้นจะก่อให้เกิดไข้ เนื่องจากไปมีผลที่ไฮโปทาลามัส (hypothalamus) และกระตุ้นตับให้สร้างแอคคิวท์เฟสโปรตีน (acute phase protein) ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ (marker) ว่ามีการเกิดการอักเสบขึ้น นอกจากนี้ยังกระตุ้นให้มีการไมเกรท (migrate) ของเซลล์เม็ดเลือดขาวออกจากไขกระดูกเร็วกว่าปกติ ทำให้มี PMN (polymorphonuclear) ตัวอ่อนในกระแสเลือดมากกว่าปกติ ซึ่งจะบ่งชี้ว่ามีการติดเชื้อสูง ในบางครั้งถ้ามี TNF มากเกินไปจะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่ทำให้อาจถึงตายได้ เรียกว่า “Disseminated intravascular coagulation (DIC)” (Graves และ Cochran, 2003)

ส่วน Creatine kinase (CK) เป็นเอนไซม์ชนิดหนึ่งที่พบในไมโทคอนเดรียและในไซโตพลาสซึมของเนื้อเยื่อต่าง ๆ ทั่วร่างกาย ซึ่งพบมากในเซลล์กล้ามเนื้อลาย กล้ามเนื้อหัวใจ และสมอง โดยจะถูกปล่อยออกมาสู่กระแสเลือดมากขึ้นเมื่อมีการเสียหายบาดเจ็บของเซลล์ดังกล่าว โดยรูปแบบของ CK ที่พบในไมโทคอนเดรียของเซลล์กล้ามเนื้อและหัวใจ จะเป็นเอนไซม์ที่เร่งปฏิกิริยาการย้ายหมู่ฟอสเฟตจาก ATP ไปยังคลีเอติน (creatine) เพื่อสร้างคลีเอติน ฟอสเฟต (creatine phosphate) ทำหน้าที่เป็นแหล่งเก็บพลังงานสำรองเมื่อร่างกายต้องการ เช่น ขณะที่กล้ามเนื้อมีการหดตัว ส่วนรูปแบบ CK ที่พบอยู่ในไซโตพลาสซึมจะเร่งปฏิกิริยาย้อนกลับในการนำฟอสเฟต (phosphate) จากคลีเอติน ฟอสเฟต (creatine phosphate) มาสร้าง ATP จึงเป็นแหล่งที่ให้พลังงานออกมา ซึ่งรูปแบบ CK ที่อยู่ในไซโตพลาสซึมนี้ประกอบด้วย 2 ชนิดย่อยคือ M และ B ทำให้เกิดไอโซเอนไซม์ (isoenzyme) 3 แบบคือ CK-MM, CK-MB และ CK-BB โดยทั้ง 3 รูปแบบที่พบในไซโตพลาสซึมจะอยู่ร่วมกับโครงสร้างไมโอไฟบริลลาร์ (myofibrillar) โดยปริมาณ CK จะเพิ่มสูงขึ้นในภาวะที่มีการบาดเจ็บ การอักเสบของกล้ามเนื้อ และระยะแรกของการเกิดกล้ามเนื้อลีบ

นอกจากนี้ยังมีการปล่อยเอนไซม์ออกมาในกระแสเลือดในการผ่าตัด การกระแทก กล้ามเนื้อหดตัวมากเกินไป ภาวะอุณหภูมิร่างกายลดต่ำกว่าอุณหภูมิปกติ (hypothermia) อุณหภูมิร่างกายเพิ่มขึ้นมากกว่าอุณหภูมิปกติ (hyperthermia) กล้ามเนื้ออักเสบจากการติดเชื้อ การติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นต้น จึงถือได้ว่า CK มีประโยชน์มากในการตรวจการบาดเจ็บที่เกิดกับกล้ามเนื้อ (รุ่งสิริ โชติปฏิเวชกุล, 2548)

การล้าของกล้ามเนื้อ (fatigue of muscle) (Powers และ Howley, 2001; ทวีศักดิ์ ทากแก้ว, 2550)

จากกลไกการทำงานหรือการหดตัวของกล้ามเนื้อที่เป็นที่ยอมรับในขณะนี้คือทฤษฎีที่เรียกว่า “Interdigitation หรือ Sliding filament theory หรือ Cross-bridge theory” กล่าวคือ การหดตัวของกล้ามเนื้อเกิดจากการเลื่อนตัวของไมโอไฟลาเมนต์ชนิดบาง (thin filament หรือ actin) เข้าหาไมโอไฟลาเมนต์ชนิดหนา (thick filament หรือ myosin) โดยที่ไมโอซิน (myosin) จะยื่นส่วนหัวมาเกาะกับแอกติน (actin) ส่วนหัวของไมโอซิน (myosin) ที่ยื่นออกมามีลักษณะคล้ายเป็นสะพาน (cross-bridge) ซึ่งจะทำหน้าที่ดึงแอกติน (actin) เข้ามาสู่ส่วนกลางของซาร์โคเมียร์ (sarcomere) จากนั้นหัวของไมโอซินหรือ cross-bridge ก็จะหลุดออกจากตำแหน่งที่เกาะเดิม เพื่อไปจับตำแหน่งใหม่ต่อไปบนแอกติน แรงดึงจากการหดตัวจะมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับจำนวนครอสบริดจ์ (cross-bridge) ที่เกิดขึ้น เมื่อจำนวนครอสบริดจ์มากที่สุดแรงดึงจากการหดตัวของกล้ามเนื้อจะสูงที่สุด โดยกลไกการหดตัวของกล้ามเนื้อ อธิบายได้โดยทฤษฎี “การเคลื่อนตัวของแอกตินและไมโอซินเข้าหากัน (Sliding-filament theory)” ดังนี้

ก. เมื่อเกิดสัญญาณไฟฟ้ากล้ามเนื้อ (muscle action potential) จะทำให้ซาร์โคพลาสมิกเรติคูลัม (sarcoplasmic reticulum: SR) ซึ่งเป็นที่เก็บแคลเซียม ทำการหลั่งแคลเซียมไอออน (Ca^{2+}) ออกมา

ข. แคลเซียมไอออน (Ca^{2+}) ที่ถูกหลั่งออกมา จะทำหน้าที่ 2 อย่าง คือ

- ไปจับกับโทรโปนินซี (troponin-C) ของแอกตินทำให้เกิดการเปิดตำแหน่ง Active Site
- ไปจับที่หัวไมโอซิน (myosin Head) ซึ่งไปกระตุ้นเอนไซม์สำคัญชื่อ “Myosin ATPase”

ที่บริเวณนั้นให้สลาย ATP ออกเป็นพลังงาน

ค. หัวของไมโอซินไปจับกับแอกติน เกิดเป็นสะพานที่เรียกว่า “Actin-myosin crossbridge”

ง. พลังงานจาก ATP ทำให้เกิดการดึงแอกตินเข้าหาไมโอซิน โดยอาศัยการจอบจับได้ของหัวไมโอซินเกิดกระบวนการที่เรียกว่า “Sliding filament theory”

ในแต่ละรอบของวงจร (cross-bridge cycle) จะมีการสลายตัวของ ATP เพียง 1 โมเลกุล พลังงานที่เกิดขึ้นถูกเปลี่ยนเป็นพลังงานกลโดยการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของส่วนหัวของ myosin โดยวงจรการหดตัวนี้จะเกิดวนเวียนติดต่อกันไปเรื่อย ๆ หลายล้านครั้ง เป็นผลให้กล้ามเนื้อหดตัว และเกิดแรงขึ้น

การล้าของกล้ามเนื้อ (muscle fatigue) ถือเป็นภาวะที่กล้ามเนื้อไม่สามารถดำรงประสิทธิภาพการทำงานหรือการหดและการคลายตัวได้ต่อไป มักพบได้จากการฝึกร่างกายซ้ำ ๆ อย่างหนัก (short-term, high-intensity exercise) หรือนานมาก (prolonged submaximal exercise) จนทำให้ความสามารถในการสร้างแรงของกล้ามเนื้อลดลง แบ่งการล้าได้ 2 ลักษณะ คือการล้าจากส่วนกลาง (central fatigue) และการล้าที่กล้ามเนื้อเอง (peripheral fatigue)

- การล้าจากส่วนกลาง มีสาเหตุจากความผิดปกติในการสั่งงานจากสมอง ความผิดปกติของทางเดินใยประสาทในไขสันหลัง หรือปัญหาทางจิตใจ ความไม่อยากเข้าร่วมกิจกรรม
- การล้าที่กล้ามเนื้อเอง มีสาเหตุจากความผิดปกติของเส้นประสาทหรือที่กล้ามเนื้อเอง ซึ่งมีหลายตำแหน่งที่เป็นสาเหตุของการล้า อย่างเช่นที่ NMJ, SR, T – tubules หรือที่ไมโอไฟลาเมนต์ โดยมี 2 ทฤษฎีที่กล่าวถึงการล้า ดังนี้
 - ทฤษฎีการพร่อง (depletion theory) กล่าวว่าเกิดจากการขาดสารบางอย่างขณะที่กล้ามเนื้อทำงานหนักหรือนานเกินไป เช่น การขาดหรือหมดไปของ ATP, CP และไกลโคเจน ทำให้กล้ามเนื้อทำงานต่อไม่ได้
 - ทฤษฎีการสะสม (accumulation theory) กล่าวว่ามีการสะสมสารบางอย่างมากเกินไป เช่น ไฮโดรเจนไอออน แลคเตด แอมโมเนีย และฟอสเฟต ซึ่งจะไปขัดขวางการทำงานของกล้ามเนื้อ

โดยการล้าของกล้ามเนื้อชนิดที่เกิดตรงบริเวณ NMJ จะมีสาเหตุมาจากการสร้างอะซิทิลโคลีน (acetylcholine) ไม่เพียงพอกับการทำงาน ส่วนชนิดที่เกิดตรงบริเวณกล้ามเนื้อจะมีสาเหตุมาจากการเก็บสะสมของ ATP และ CP ลดลง เนื่องจากการสะสมของกรดแลคติก ไกลโคเจน ไลพิด และกรดอะมิโน ถูกใช้หมดไป ทำให้ระบบไหลเวียนโลหิตไม่สามารถนำออกซิเจนและสารอาหารมาเลี้ยงที่กล้ามเนื้อได้ทันต่อการใช้งาน ผลของการเผาผลาญพลังงานโดยไม่ใช้ออกซิเจนจะทำให้เกิดของเสียอย่างหนึ่งคือกรดแลคติก ที่สะสมอยู่ในกล้ามเนื้อเป็นจำนวนมาก ทำให้การทำงานของเอนไซม์ ATPase เสียไป เมื่อกล้ามเนื้อมีสภาวะเป็นกรด ไฮโดรเจนไอออน (H^+) ที่เกิดจากกรด จะไปแย่งแคลเซียมไอออน (Ca^{2+}) จับกับโทรโปนินซี (troponin-C) จึงทำให้ขบวนการหดตัวและคลายตัวของกล้ามเนื้อซึ่งเกิดขึ้นเป็นขั้นตอนติดต่อกัน (cross bridge cycle) ไม่เกิดขึ้น การมีค่า pH ที่ลดลง จะทำให้การหลั่งของแคลเซียมไอออน (Ca^{2+}) จาก SR ลดน้อยลงด้วย และการลดลงของการนำ

แคลเซียมเข้าสู่ร่างกายหรือการดูดกลับที่ไม่สมบูรณ์ ก็จะทำให้เกิดการกำจัดความแข็งแรงและการหดตัวของกล้ามเนื้อ เนื่องจากแคลเซียมอ่อนจำเป็นต้องใช้ในกระบวนการหดตัวของกล้ามเนื้อ จึงส่งผลให้กล้ามเนื้อเกิดความเมื่อยล้าขึ้น

นอกจากนี้ อาการล้าของกล้ามเนื้ออาจเกิดจากการสูญเสียแคลเซียม อธิบายได้โดยขณะออกกำลังกาย เซลล์ต่าง ๆ ในร่างกายต้องการอาหารเพื่อใช้ในการส่งกระแสประสาทและทำให้กล้ามเนื้อเกิดการหดตัว พลังงานที่ได้จากอาหารจะทำให้มีการส่งกระแสประสาทได้โดยการขับเคลื่อนของเกลือแร่ที่มีอยู่ทั้งภายในและภายนอกเซลล์ เพื่อสร้างความไม่สมดุลของเกลือแร่ที่อยู่ระหว่างภายในและภายนอกเซลล์จนเกิดการส่งกระแสประสาทไปได้ ซึ่งมีงานวิจัยที่ได้แสดงให้เห็นว่า กล้ามเนื้อจะมีการสูญเสียแคลเซียมอย่างต่อเนื่องขณะออกกำลังกาย และเมื่อถึงจุดที่มีแคลเซียมไม่เพียงพอที่จะส่งแคลเซียมออกไปนอก SR แล้ว ก็จะทำให้ร่างกายไม่สามารถส่งกระแสประสาทต่อไปได้ จึงเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดกล้ามเนื้ออ่อนแรง บาดเจ็บ สูญเสียการทำงานประสานสัมพันธ์ และรู้สึกเมื่อยล้าได้ (Mirkin, 2008) โดยเมื่อไม่นานมานี้ ได้มีงานวิจัยของนักสรีรวิทยาแห่งศูนย์การแพทย์มหาวิทยาลัยโคลัมเบีย รัฐนิวยอร์ก ประเทศสหรัฐอเมริกา ได้แสดงให้เห็นว่า ความเชื่อที่มีมาเป็นร้อยปีที่ว่าอาการล้าที่เรามักเข้าใจกันว่าเกิดจากการสะสมของกรดแลคติกในกล้ามเนื้อนั้น แท้จริงแล้ว การล้าของกล้ามเนื้อที่เกิดขึ้นทั้งขณะและหลังการออกกำลังกายอย่างยาวนานนั้น อาจมีสาเหตุมาจากการขาดแคลเซียมของเซลล์กล้ามเนื้อ ซึ่งถือว่าการค้นพบหลักการใหม่ที่ใช้อธิบายกลไกของการเกิดกล้ามเนื้อล้าได้ โดยศึกษานี้พบว่า อาการล้าของกล้ามเนื้อที่เกิดหลังจากนักกีฬาหรือผู้ป่วยออกกำลังกายอย่างหนักเป็นระยะเวลายาวนานอาจมีสาเหตุมาจากการมีแคลเซียมรั่ว (leak) ออกจาก SR เข้าไปอยู่ในเซลล์กล้ามเนื้อเรื่อย ๆ จากการที่หน้าที่หนึ่งของแคลเซียมคือช่วยควบคุมการหดตัวหรือการทำงานของกล้ามเนื้อ ดังนั้น งานวิจัยของศูนย์การแพทย์มหาวิทยาลัยโคลัมเบียนี้จึงพบว่าหลังจากออกกำลังกายอย่างหนักไปนาน ๆ ช่องเล็ก ๆ ในเซลล์กล้ามเนื้อจะเริ่มมีการรั่วของแคลเซียมเข้าไปในเซลล์กล้ามเนื้ออย่างต่อเนื่อง ซึ่งการรั่วของแคลเซียมนี้จะไปกระตุ้นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ทำลายใยกล้ามเนื้อ (protein-digesting enzyme) ให้ทำงานมากขึ้น ทำให้การหดตัวของกล้ามเนื้อได้แรงลดลงหรือเกิดการอ่อนแรง และนำไปสู่การเกิดอาการล้าของกล้ามเนื้อได้ในที่สุด (Quinn, 2008; ScienceDaily, 2008)

กล่าวโดยสรุปคือ การล้าของกล้ามเนื้อเป็นภาวะที่กล้ามเนื้อทำงานมากจนเกินไป หรือเป็นภาวะที่เกิดการไม่สมดุลของสารเคมีที่อยู่ในกล้ามเนื้อ และยังพบว่า ถ้าเกิดการล้าของกล้ามเนื้อแล้วผลที่ตามมาคือ จะทำให้ความแข็งแรงของการหดตัวของกล้ามเนื้อลดลงอีกด้วย สาเหตุโดยทั่วไปของการเกิดอาการล้าของกล้ามเนื้อ มีดังนี้ (สุภาภรณ์ ศิลาลิศเดชกุล, 2547)

- การทำงานที่ผิดปกติของกลไกการหายใจ มีผลทำให้การนำเอาออกซิเจน ไปเลี้ยงบริเวณกล้ามเนื้อลดลง ซึ่งออกซิเจนนี้เป็นสาระสำคัญที่ใช้ในการสร้างพลังงาน
 - การหดตัวค้างไว้เป็นระยะเวลานาน ๆ ของกล้ามเนื้อ จะทำให้ออกซิเจนที่มาเลี้ยงบริเวณกล้ามเนื้อลดลงซึ่งเป็นภาวะปกติ แต่จะพบว่าจะเกิดขึ้นชั่วคราวในกรณีที่มีการออกกำลังกาย
 - เกิดความผิดปกติที่ระบบหายใจและหลอดเลือดจะทำให้ขาดเลือดและสารอาหารที่จะไปเลี้ยงบริเวณกล้ามเนื้อ การขาดเลือดไปเลี้ยงส่งผลให้เกิดการสะสมของของเสียเกิดขึ้นมากกว่าปกติขณะที่กล้ามเนื้อมีการทำงาน
 - การขาดสารอาหารจะทำให้ขาดกลูโคสไปเลี้ยงที่กล้ามเนื้อ ซึ่งจะส่งผลให้พลังงานที่ใช้ในการหดตัวของกล้ามเนื้อลดลง (ATP) เนื่องจากกระบวนการสร้างพลังงานของร่างกายนั้นต้องการสารอาหารที่กินเข้าไปร่วมกับออกซิเจนที่หายใจเข้าไป
 - การลดลงของการนำแคลเซียมเข้าสู่ร่างกายหรือการดูดกลับที่ไม่สมบูรณ์ จะทำให้เกิดการกำจัดความแข็งแรงและการหดตัวของกล้ามเนื้อ เนื่องจากแคลเซียมไอออนใช้ในกระบวนการการหดตัวของกล้ามเนื้อ
 - ผลผลิตที่เกิดจากการที่กล้ามเนื้อมีการหดตัว (เช่น H^+ , กรดแลคติก, CO_2) ซึ่งเป็นผลมาจากกระบวนการที่เกิดจากการหดตัวของกล้ามเนื้อ ผลผลิตทั้งหมดนี้เป็นของเสียและทำให้กล้ามเนื้อมีการอ่อนแรง ไม่สามารถหดตัวได้เต็มที่
- อีกทั้ง ความเมื่อยล้าจากการออกกำลังกาย ยังเกิดขึ้นได้จากการฝึกขาดของเส้นใยกล้ามเนื้อ ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากการโหมใช้กล้ามเนื้อมากเกินไป หรือจากการที่ออกกำลังกายโดยไม่ได้มีการอบอุ่นร่างกายอย่างเพียงพอหรือไม่มีการเตรียมความพร้อมให้กับกล้ามเนื้อเสียก่อน ก็จะทำให้กล้ามเนื้อฝึกขาดง่าย เกิดอาการล้าและปวดบวมของกล้ามเนื้อตามมาได้

นอกจากอนุมูลอิสระจะสร้างความเสียหายให้แก่เซลล์โดยเหนี่ยวนำการเกิดเปอร็อกซิเดชันของส่วนประกอบเยื่อหุ้มเซลล์ และการออกซิเดชันของ DNA และโปรตีนแล้ว อนุมูลอิสระยังมีผลกระทบต่อกล้ามเนื้อหลังจากการออกกำลังกายอย่างหนัก โดยสารอนุมูลอิสระจะกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของการอักเสบ เม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ (monocyte) จะเคลื่อนที่ไปสู่อเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อและทำให้เซลล์ได้รับความเสียหายเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดความรู้สึกถึงกล้ามเนื้อที่เสียหายในระหว่างที่กำลังฟื้นฟูสภาพ ในรูปแบบของความเมื่อยล้าและความเจ็บปวด (whole-body aerobic capacity) (Clarkson และ Hupal, 2002) นอกจากการปรับปรุงสมรรถภาพของกล้ามเนื้อผ่านการออกกำลังกายที่มีแบบแผนแล้ว ในวงการวิจัยทางการกีฬาอยู่ระหว่างการค้นคว้าหาวิธีการอื่น ๆ เช่น

คิดค้นสารอาหารที่เป็นพลังงานและปกป้องร่างกายจากการออกกำลังกายอย่างหนัก เป็นต้น ในอดีต วิตามินอีและซีนิยมใช้เป็นสารต้านอนุมูลอิสระเพื่อต้านการทำลายเซลล์ที่เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ระหว่างทำกิจกรรมทางกายภาพ แต่ในปัจจุบันมีหลายงานวิจัยที่ชี้ให้เห็นว่าการได้รับผลิตภัณฑ์ที่ต้านอนุมูลอิสระเสริมเป็นทางเลือกหนึ่งที่น่าเป็นต่อสมรรถภาพทางกีฬาของแต่ละคน (Banerjee และคณะ, 2003)

สารต้านอนุมูลอิสระ หรือสารแอนติออกซิแดนท์ (Antioxidants) (Urso และ Clarkson, 2002; Davies, 1995; Giuliani และ Cestaro, 1997)

สารต้านอนุมูลอิสระเป็นสารที่สามารถทำปฏิกิริยากับอนุมูลอิสระโดยตรง เพื่อกำจัดอนุมูลให้หมดไป หรือไม่ให้ปฏิกิริยาถูกโซ่ดำเนินต่อ สารต้านอนุมูลอิสระที่มีตามธรรมชาติ เช่น กรดยูริก และบิลิรูบินจะทำหน้าที่ในการกำจัดอนุมูล ส่วนวิตามินซี วิตามินอี กลูตาไทโอน เบตาแคโรทีน และยูบิควินอน จะหยุดปฏิกิริยาถูกโซ่ของการเกิดอนุมูล ซึ่งสารต้านอนุมูลอิสระประเภทหลังมีบทบาทสำคัญในการทำให้ลิพิดเปอร์ออกซิเดชัน (lipid peroxidation) สิ้นสุดลง

ภายในร่างกายมีสารต้านอนุมูลอิสระอยู่ 2 กลุ่ม ด้วยกัน ได้แก่

1. กลุ่มที่เป็นเอนไซม์ (enzyme antioxidant) โดยเอนไซม์ที่อยู่ในพลาสมาของเลือดที่ทำหน้าที่นี้ประกอบด้วย SOD, Glutathione reductase, Glutathione-S-Transferase, Catalase, GSH-Px, Ascorbate peroxidase หรือ Cytochrome C peroxidase เป็นต้น

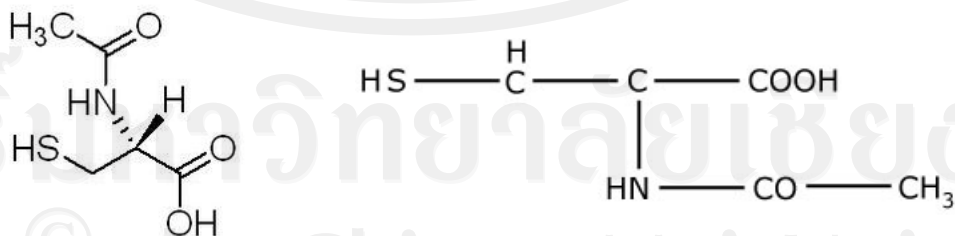
2. กลุ่มที่เป็นโปรตีน (protein antioxidant) ได้แก่ โปรตีนที่จับโลหะหรือธาตุให้อยู่ในโครงสร้าง เช่น กลุ่มโปรตีนที่มีกลุ่มซัลไฟด์เป็นส่วนประกอบ (ceruloplasmin) เช่น อัลบูมิน (albumin) ในเลือด หรือกลุ่มที่เป็นสารโมเลกุลขนาดเล็ก ซึ่งประกอบด้วย ชนิดที่ละลายน้ำ (water soluble antioxidant) ได้แก่ วิตามินซี น้ำตาล กรดยูริก Glutathione หรือชนิดที่ละลายไขมัน (lipid soluble antioxidant) ได้แก่ วิตามินอี แคโรทีนอยด์

สารต้านอนุมูลอิสระที่สำคัญในร่างกายคือ กลูตาไทโอนและพบในทุกเซลล์ของร่างกาย ซึ่งพบได้ในไมโทคอนเดรีย นิวเคลียส และเพอรอกซิโซม โดยมีหน้าที่หลัก 4 ประการคือกำจัดสารพิษ ต้านอนุมูลอิสระ รักษาสมดุลแลกเปลี่ยนกลุ่มไทออล (thiol-exchange system) และเป็นโคแฟกเตอร์ให้กับเอนไซม์ต่าง ๆ ดังนั้น กลูตาไทโอนจึงเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่มีความสำคัญในภาวะที่ร่างกายได้รับออกซิเดทีฟสเตรส มาก เช่น รั้งสี เชื้อไวรัส สารพิษ สารเคมี โลหะหนักบางชนิด การผ่าตัด การอักเสบ แผลไฟไหม้ การติดเชื้อในกระแสเลือด หรือได้รับสารอาหารที่ไม่เพียงพอ การที่เซลล์มีปริมาณของกลูตาไทโอนต่ำลงจะทำให้เซลล์และอวัยวะต่าง ๆ ทำงานผิดปกติทำให้เกิดพยาธิสภาพและโรคต่าง ๆ ขึ้น โดยการรักษาปริมาณของกลูตาไทโอนให้อยู่ในภาวะ

สมดุคย์เพื่อป้องกันการทำลายจากภาวะออกซิเดทีฟสเตรสนั้นสามารถทำได้หลายทาง เช่น การรับประทานกลูตาไทโอนโดยตรง การได้รับสารสังเคราะห์ที่สามารถให้ซิสทีอีน (cysteine) เพื่อนำไปสร้าง กลูตาไทโอน (เช่น N-acetylcysteine (NAC), เมทาไทโอนีน, ทอรีน และสาร OTC หรือ procysteine) หรือการได้รับสารต้านอนุมูลอิสระอื่น ๆ ทั้งหมดนี้ จะสามารถทำให้เซลล์และอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายทำงานให้เป็นปกติได้ (นัฏฐกาล ลีลารุ่งระยับ และ ประสงค์ เทียนบุญ, 2550) การใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเป็นที่นิยมในนักกีฬาและบุคคลทั่วไปเพื่อจัดการกับภาวะที่มีอนุมูลอิสระมากเกินไปและการอักเสบ แม้จะมีอาหารเสริมที่มีส่วนประกอบของวิตามินซี (ascorbic acid) และวิตามินอี (alpha-tocopherol) ที่สามารถหาซื้อได้หลายชนิด แต่ก็คงปริมาณไว้ในร่างกายไม่ได้ และยังถูกขับออกจากร่างกาย กลูตาไทโอนบริสุทธิ์จึงเป็นสิ่งที่น่าสนใจนำมาใช้ แต่ร่างกายกลับดูดซึม GSH เข้าสู่กระแสเลือดเพื่อใช้ให้เกิดประโยชน์ได้ช้า (Decramer และคณะ, 2005) ดังนั้นการนำ N-acetylcysteine (NAC) มาใช้แทน GSH จึงเป็นสิ่งที่น่าสนใจศึกษา

N-acetylcysteine (NAC, N-Acetyl-L-Cysteine)

NAC เป็นสารที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน (amino acid) ชนิดซิสทีอีน (ที่มีสารหมู่ไทออล เป็นองค์ประกอบ ดังแสดงในภาพ 1) ที่มีอยู่อย่างจำกัดในร่างกาย ซึ่งมีคุณสมบัติพิเศษในการทำลายสารอนุมูลอิสระ โดย NAC ประกอบด้วยหมู่อะซิล (acetyl: $-\text{CO}-\text{CH}_3$) ที่เกาะยึดกับหมู่อะมิโน (amino: NH_2) ซึ่งหมู่ acetyl จะมีหน้าที่ในการเร่งการดูดซึมและการแพร่เข้าสู่ระบบย่อยอาหารเมื่อมีการรับประทานซิสทีอีนเข้าไป จึงทำให้กรดอะมิโนที่มีส่วนประกอบของหมู่ซัลเฟอร์ (sulfur) มีคุณสมบัติในการต้านอนุมูลอิสระ โดยอะตอมไฮโดรเจนของหมู่ไทออล (thiol: เช่น $-\text{SH}$) ในสารต้านอนุมูลอิสระหลาย ๆ ชนิดที่ประกอบด้วยหมู่ซัลเฟอร์ (sulfur) สามารถที่จะทำหน้าที่เสมือนอิเล็กตรอนที่ไปกำจัดอนุมูลอิสระต่าง ๆ ได้ (Ben Best, 2005)



ภาพ 1 แสดงสูตรโครงสร้างของ N-acetylcysteine (NAC) (Ben Best, 2005)

ซิสทีอีน (cysteine) เป็นกรดอะมิโนที่มีบทบาทเด่นในการมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระในร่างกาย และมีฤทธิ์มากที่สุดในกรดอะมิโน 3 ตัว ของ glutathione (GSH ประกอบด้วยกรดอะมิโน 3 ตัว คือ Cysteine, Glycine และ Glutamic acid) และสามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้าง GSH ในร่างกายได้ โดยปกติซิสทีอีนจะไม่ค่อยคงตัวในกระเพาะอาหาร เนื่องจากจะถูกทำลายด้วยกรดหรือเอนไซม์เช่นเดียวกัน ดังนั้นการทาน NAC เพื่อเข้าไปกระตุ้นการสร้าง GSH จากภายในร่างกายจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่ง เนื่องจากมีหลาย ๆ บทความในต่างประเทศได้แสดงให้เห็นว่าการทาน NAC จะสามารถเพิ่มระดับของ GSH ในร่างกายได้มากกว่าการทาน GSH เข้าไป เนื่องจากจำนวนมากกว่าครึ่งของ GSH ที่ทานเข้าไปจะถูกทำลายในทางเดินอาหาร (มีการสูญเสียไปถึง 85% แต่ว่าการทาน NAC เข้าไปจะมีการสูญเสียไปเพียงแค่ 15% เท่านั้น) ในทางการแพทย์ได้มีการนำ NAC หรือเป็นที่รู้จักกันในชื่อ Flumucil มาใช้เพื่อละลายเสมหะ ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) ซึ่งพบว่าได้ผลเป็นอย่างดี (Decramer และคณะ, 2005) และใช้เป็นยาต้านสารพิษ (antidote) โดยในผู้ป่วยที่ได้รับยาพาราเซตามอล (acetaminophen) เกินขนาด จะเกิดกระบวนการที่เรียกว่า “toxic metabolites” ที่เป็นพิษต่อตับในปริมาณมาก จน GSH ที่อยู่ในตับซึ่งเป็นสารที่มีหมู่ซัลไฮดริล (sulfhydryl group) ที่มีคุณสมบัติเป็น reducing ไม่สามารถทำลายกระบวนการ toxic metabolites ได้หมด ซึ่ง NAC เป็นสารที่ให้หมู่ซัลไฮดริลเพื่อไปทำให้ GSH มีความสามารถเพียงพอในการกำจัด toxic metabolites กล่าวคือ NAC เป็นยาต้านสารพิษสำหรับภาวะที่เรียกว่า “acetaminophen toxicity” ออกฤทธิ์โดยการทำให้เกิด restore intracellular GSH ซึ่ง GSH substitute ที่เกิดขึ้นนี้ จะไปทำปฏิกิริยาโดยตรงกับ NAPQI ซึ่งเป็น toxic intermediate metabolite จาก acetaminophen ที่สะสมอยู่ (Lacy และคณะ, 2006) ดังนั้น การให้ NAC ในระยะเริ่มแรกภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับพาราเซตามอลจะสามารถป้องกันการทำลายเซลล์ตับได้ ซึ่งโดยทั่วไปควรให้ NAC ในกรณีที่ไม่ทราบความรุนแรงของภาวะเป็นพิษ หรือไม่ทราบปริมาณของยาที่รับประทาน หรือไม่สามารถวัดระดับพาราเซตามอลได้ โดยอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับ NAC ที่เกิดขึ้นได้ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เป็นต้น และการให้ NAC ทางเส้นเลือดดำอย่างรวดเร็ว จะทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำและอาการหน้าแดง (flushing) ได้ โดยรูปแบบการบริหาร NAC จะมีทั้งแบบการรับประทาน (oral loading dose) และการฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำโดยตรง (intravenous) (Ramathibodi Poison Center, 2003) โดยคำแนะนำสำหรับการบริหารแบบฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำจะแตกต่างกันไป โดยขึ้นอยู่กับน้ำหนักของผู้ป่วยและลักษณะของ acetaminophen toxicity ว่าเป็นระยะเฉียบพลันหรือเรื้อรัง ส่วนการบริหารแบบการรับประทานนั้น จากหลักฐานทางด้านพิษวิทยาและใบกำกับยาของ NAC ได้แนะนำให้ใช้ในปริมาณ 600 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นอย่างต่ำ แต่ไม่ควรเกิน 1,800 มิลลิกรัมต่อวัน (Lacy และคณะ, 2006)

NAC สามารถเป็นกรดอะมิโนเพื่อนำไปสังเคราะห์กลูตาไทโอนภายในเซลล์ตามระบบธรรมชาติของร่างกายได้ (Rahman, 2005; Sen และ Packer, 2000) หรือจัดเป็นสารตั้งต้นของกลูตาไทโอนที่สามารถทำให้ระดับของกลูตาไทโอนเพิ่มสูงขึ้นในเซลล์และเนื้อเยื่อในร่างกาย นั่นหมายความว่า การได้รับกรดอะมิโน NAC สามารถเพิ่มระดับของกลูตาไทโอนในร่างกายได้ดีกว่าการรับประทานกลูตาไทโอนโดยตรง เพราะการรับประทานกลูตาไทโอนนั้นจะมีการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายผ่านทางเดินอาหารได้ไม่ดีเท่าที่ควร อีกทั้งบางการศึกษาวิจัยพบว่า NAC จะถูกดูดซึมเข้าสู่เซลล์ได้ง่ายกว่ากลูตาไทโอน (Traber และคณะ, 1992) เนื่องจากการสังเคราะห์กลูตาไทโอนในระดับเซลล์จะเป็นตัวสำคัญที่สุดในการกำจัดอนุมูลอิสระและกำจัดสารพิษในเซลล์ต่าง ๆ ของร่างกาย และสารหมู่ไทออล (thiol group) ในกลูตาไทโอนก็เป็นตัวสำคัญที่ช่วยป้องกันเซลล์ถูกทำลายได้ โดยความสำคัญของ NAC นอกจากความเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) ที่ดี ป้องกันไม่ให้อนุมูลอิสระทำร้ายเซลล์ในร่างกาย สามารถทำลายสารก่อมะเร็งและสารกลายพันธุ์ และช่วยบำรุงและป้องกันตับจากสารต่าง ๆ ที่จะไปสะสมในตับแล้ว ยังพบว่าสามารถช่วยลดภาวะกล้ามเนื้อล้า (muscle fatigue) (Reid, 2008) ได้ด้วย โดยสามารถสรุปเกี่ยวกับของ NAC ได้ดังนี้

- เป็นกรดอะมิโน (amino acids) ชนิดหนึ่งที่พบในอาหารและร่างกายสามารถสังเคราะห์ได้จากกรดอะมิโน แอล-ซิสทีอีน (L-cysteine)
- เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์สาร GSH ในร่างกาย ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นสารต้านปฏิกิริยาออกซิเดชัน ช่วยปกป้องเซลล์จากการทำลายของอนุมูลอิสระ (free radicals)
- ช่วยกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย
- ช่วยบำรุงและปกป้องเซลล์ตับ (hepatoprotectant) จากการถูกทำลายโดยสารพิษและสารเคมีชนิดต่าง ๆ
- มีคุณสมบัติละลายเสมหะ (mucolytic) ใช้ได้ดีในผู้ที่มีภาวะหลอดลมอักเสบเรื้อรัง (chronic bronchitis)
- ใช้ในขนาดสูง เพื่อถอนพิษผู้ป่วยที่ได้รับยาพาราเซตามอลเกินขนาด (ควรอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์)

มีหลายการศึกษาที่พบถึงผลของ NAC ที่มีต่อภาวะออกซิเดทีฟสเตรสและการอักเสบหรือบาดเจ็บของเซลล์ อธิบายได้ดังนี้ คือ NAC ช่วยยับยั้งการเกิด endothelial adhesion ของโมเลกุลและยับยั้งการถูกทำลายจากอนุมูลอิสระ peroxynitite ที่สัมพันธ์กับภาวะขาดเลือดไปเลี้ยง (ischemia) และภาวะที่ได้รับเลือดมาเลี้ยงอีกครั้งหนึ่งหลังจากที่ขาดเลือดมาระยะหนึ่งของเซลล์ (reperfusion) (Cuzzocrea และคณะ, 2000) และ NAC สามารถลดอาการอักเสบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) ได้ด้วยการไปยับยั้ง pro-inflammatory transcription factor NF-kB และการไป

ส่งเสริมการทำงานของ GSH ให้ดีขึ้น (Dekhuijzen, 2004) อีกทั้ง NAC ยังไปสกัดกั้น inducible form ของเอนไซม์ที่ใช้ในการสร้างอนุมูลอิสระชนิดไนตริกออกไซด์ (nitric oxide synthetase) ที่เกิดขึ้นจาก cytokine ที่ทำให้เกิดการอักเสบ โดยการไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ NF- κ B ซึ่งจะส่งผลให้เกิดการหลั่งสาร TNF- α ลดลง รวมถึงภาวะการติดเชื้อมีและภาวะออกซิเดทีฟสเตรสทำให้เกิดลดลงด้วย นอกจากนี้ NAC จะถูกใช้ในการสร้าง oxidative phosphorylation complexes ที่อยู่ในไมโทคอนเดรียขึ้นมาใหม่ โดยอาศัยการทำงานของหมู่ซัลไฮไดรล (sulfhydryl group) ที่มีอยู่ใน NAC มากกว่าผลของการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ และ NAC สามารถป้องกันเซลล์จากการถูกทำลายด้วยอนุมูลอิสระได้โดยการทำงานของตัวกำจัดอนุมูลอิสระโดยตรง (direct radical scavenger) มากกว่าผลจากการทำงานของ GSH (Neal และคณะ, 2003)

ส่วนเรื่องผลของการใช้สารต้านอนุมูลอิสระเพื่อชะลอการล่าในคนที่มีความสุขดีนั้นเป็นความจริง แต่ก็ขึ้นอยู่กับประสิทธิภาพทางด้านชีวเคมีของสารต้านอนุมูลอิสระด้วย ผลลัพธ์ที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ไม่ว่าจะเป็นวิตามินซี วิตามินอี และเบต้าแคโรทีน สามารถลดปริมาณสารชีวเคมีที่บ่งบอกถึงภาวะออกซิเดทีฟสเตรสออกกำลังกายได้ แต่ไม่สามารถยับยั้งอาการล่าได้ โดยเฉพาะในมนุษย์ (Goldfarb, 1999; Powers และคณะ, 2004) เอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระถือเป็นตัวบัพเพอร์อนุมูล ROS ได้เป็นอย่างดี จากกระบวนการหดตัวของกล้ามเนื้อจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อมทางกายภาพภายในกล้ามเนื้อลายขึ้น โดยจะมีการเหนี่ยวนำให้เส้นใยกล้ามเนื้อเพิ่มอัตราการสร้างอนุมูลให้มากขึ้นกว่าขณะพัก ซึ่งอนุมูล ROS จะถูกสร้างได้จากหลายแห่งภายในเส้นใยกล้ามเนื้อลาย การเพิ่มขึ้นของการดูดซับออกซิเจนของร่างกาย (oxygen consumption) จะทำให้ออกซิเจนในเนื้อเยื่อขณะออกกำลังกายลดลง โดยเฉพาะผลจากการเกิดอนุมูล ROS (Clanton, 2007)

เมื่อกำลังเนื้อมีการทำงานหรือเกิดการหดตัวก็จะมีการสร้างอนุมูลอิสระ ซึ่งประกอบด้วย reactive oxygen species (ROS) และ reactive nitrogen species (RNS) จากหลากหลายแหล่งภายในเซลล์กล้ามเนื้อมากขึ้น ในภาวะปกติ อนุมูลอิสระจะตรวจพบภายในกล้ามเนื้อได้ในระดับต่ำ แต่จะตรวจพบระดับอนุมูลที่สูงขึ้นได้ในขณะที่กล้ามเนื้อหดคลายตัว โดยอนุมูล RNS จะมีผลทำให้การสร้างแรงของกล้ามเนื้อลดลง (depress force production) แต่ไม่ส่งผลให้เกิดการล่าของกล้ามเนื้อในคนที่มีความสุขดี ในทางตรงกันข้าม อนุมูล ROS จะทำให้เกิดการล่าของกล้ามเนื้อขึ้น โดยเมื่อมนุษย์ได้รับ NAC เข้าไปแล้วจะไปช่วยให้เกิดการสร้าง GSH ขึ้น ส่งผลให้ไปลดการเกิดภาวะออกซิเดชันของเซลล์และช่วยชะลอการล่าของกล้ามเนื้อได้ จนทำให้ความสามารถในการออกกำลังกายดีขึ้น (Ferreira และ Reid, 2008) เนื่องจาก GSH ประกอบด้วยกรดอะมิโนสามตัวรวมกันคือ กลูตาเมต (glutamate) ไกลซีน (glycine) และซิสทีอีน (cysteine) ซึ่งซิสทีอีนจะมีอย่างจำกัดในการสร้าง GSH

มีสารประกอบสองตัวที่มักใช้ในการเพิ่มปริมาณสารซีสทีนและการสร้าง GSH นั่นคือ กรดอัลฟาไลโปอิก (α -lipoic acid) และ NAC โดยการได้รับ α -lipoic acid เข้าไปในร่างกายไม่ได้มีผลต่อการล้างของกล้ามเนื้อเลย ดังนั้น NAC จึงเป็นตัวการสำคัญในวงจรของการสร้าง GSH เพื่อช่วยในเรื่องการชะลอการล้าง (Coombes และคณะ, 2001) จากการที่ NAC เป็นกรดอะมิโนชนิดซีสทีน (ที่มีสารหมู่ไทออลเป็นองค์ประกอบ) ที่มีอยู่อย่างจำกัดในร่างกาย ซึ่งอะตอมไฮโดรเจนของหมู่ไทออล [thiol; เช่น -SH (sulfhydryl)] จะมีคุณสมบัติในการต้านอนุมูลอิสระ ทำให้ NAC สามารถตอบสนองต่อสารอนุมูลอิสระอย่าง ROS และ RNS ได้โดยตรง เนื่องจาก NAC จะไปส่งเสริมกระบวนการสร้าง GSH ได้ด้วยการทำงานของซีสทีนนั่นเอง (Khanna และคณะ, 1999; Sen, 1999; Coombes และคณะ, 2001)

เนื่องจาก NAC จะมีค่าครึ่งชีวิตของยา (elimination half-life) ที่สั้น คือเฉลี่ย 5.6 ชั่วโมงในการบริหารยาโดยการรับประทาน ส่วนค่าครึ่งชีวิตของยาหลังจากการบริหารแบบฉีดเข้าเส้นเลือดดำ (intravenous) จะมีค่าที่สั้นกว่า คือ 2.27 ชั่วโมงเท่านั้น (Lacy และคณะ, 2006) ซึ่งปริมาณ NAC ที่ใช้ในงานวิจัยในมนุษย์ก็มีการใช้ในปริมาณและวิธีการที่แตกต่างกันไป อาทิเช่น 150 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมทางเส้นเลือดดำโดยตรง หรือการรับประทาน (oral ingestion) นอกจากนี้ได้มีการศึกษาผลข้างเคียง (adverse affects) ในมนุษย์ที่มีสุขภาพแข็งแรง (healthy men) พบว่าการใช้ปริมาณ NAC ที่สูงเกินไปถึง 140 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม หรือ 8,000 มิลลิกรัมในคนน้ำหนักเฉลี่ย 60 กิโลกรัม จะพบอาการต่าง ๆ ตามระยะเวลาหลังรับประทาน NAC ได้ โดยเฉพาะในช่วงเวลา 1 นาที่แรก จะมีอาการ เหงื่อออก ปากแห้ง นอนไม่หลับ คลื่นไส้ และหลังจากรับประทานไปแล้วนาน 2 นาที่ อาจพบอาการวิงเวียนศีรษะ คลื่นไส้ ท้องเสีย และหลังจากนั้น 3 นาที่ อาจพบวิงเวียนศีรษะ ปวดท้อง ท้องเสียได้ แต่หลังจาก 3 นาที่ที่รับประทาน NAC ไปแล้วอาการดังกล่าวจะหายไปหมด (Matuszczak และคณะ, 2005) นอกจากนี้ ได้มีการศึกษาผลของ NAC ในรูปแบบเม็ดในคนสุขภาพแข็งแรง พบว่าหลังจากที่ได้รับประทาน NAC ในปริมาณ 600 มิลลิกรัม ปริมาณของ NAC ในกระแสเลือดจะสูงสุด ใน 60 นาที เหลือประมาณ 8.1 $\mu\text{mol/L}$ และมีปริมาณของซีสทีนในเลือดสูงถึง 21.2 $\mu\text{mol/L}$ และจะค่อย ๆ ลดลง โดยถูกขับออกทางไตในที่สุด (Tsikas และคณะ, 1998) และจากการรวบรวมงานวิจัยทางคลินิกของ Sadowska และคณะ (2007) แสดงให้เห็นว่า การใช้ NAC ในระยะสั้น (short effects) ในมนุษย์ ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยในหอผู้ป่วยหนัก (ICU patients) ในปริมาณ 300 มิลลิกรัม จำนวน 3 ครั้งต่อวัน นาน 8 วันหรือ 6 กรัมต่อวันทางเส้นเลือด หรือผู้ป่วยที่มีภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (ARDS) ในปริมาณ 190 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวันหรือ 1,240 มิลลิกรัมในคนน้ำหนัก 60 กิโลกรัม ทางเส้นเลือดดำ ซึ่งผลการศึกษาพบว่า ทำให้กระบวนการฟาโกไซโตซิส (phagocytosis) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

หลังได้รับ NAC ไปแล้วอย่างน้อย 5 วัน รวมทั้งได้มีการศึกษาผลในระยะเวลานาน (chronic effects) ในกลุ่มผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) ในปริมาณ 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลาติดต่อกันนาน 2 เดือน พบว่าปริมาณไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หรือการใช้ในปริมาณ 600 มิลลิกรัมต่อวันในระยะสั้นเพียง 5 วัน พบว่าระดับของ GSH ในเลือดเพิ่มขึ้น รวมไปถึงงานวิจัยในคนปกติที่มีสุขภาพแข็งแรงที่ระดับ 600 มิลลิกรัมต่อวันนานถึง 14 สัปดาห์ พบว่าทำให้เกิดกระบวนการฟาโกไซโตซิสเพิ่มขึ้น มีปริมาณอนุมูลอิสระ (superoxide radical) ลดลง และยังทำให้เอนไซม์กลูตาไทโอน เปอร์ออกซิเดส (glutathione peroxidase) ที่ช่วย GSH ทำงานให้มากขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญ

จะเห็นว่า การใช้ NAC ในปริมาณ 600 มิลลิกรัมต่อวันจะแสดงผลหลังจากที่ได้รับประทานไปแล้วเป็นเดือน ดังนั้น การศึกษาในระยะเวลาที่สั้นประมาณ 1 สัปดาห์ หากใช้ NAC ปริมาณ 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน น่าจะนำมาประยุกต์ใช้ในการศึกษาครั้งนี้

งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Antoni และคณะ (2005) ได้ทำการศึกษาการตอบสนองของสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) ต่อภาวะออกซิเดทีฟสเตรสที่เพิ่มขึ้นจากการออกกำลังกายอย่างหนักจนล้า (exhaustive exercise) โดยทำการศึกษาในอาสาสมัครชายจำนวน 8 คน ให้ทำการออกกำลังกายด้วยการปั่นจักรยานเป็นระยะทาง 171 กิโลเมตร ซึ่งผู้เข้าร่วมทั้งหมดใช้เวลาในการปั่น 270 ± 12 นาที แล้วทำการเจาะตัวอย่างเลือดเพื่อส่งตรวจวัดสารคือเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระ ระดับเลือดที่ใช้ในการออกซิไดซ์กลูตาไทโอน วิตามิน และแคโรทีนอยด์ ทั้งในก่อน หลังการออกกำลังกายทันที 3 ชั่วโมง หลังออกกำลังกาย และในเช้าของวันรุ่งขึ้นหลังออกกำลังกาย ผลการทดลองพบว่าเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระกลูตาไทโอนเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Demirbag และคณะ (2005) ได้ทำการศึกษาผลของ Treadmill exercise test ที่มีผลต่อสารต้านอนุมูลอิสระและความเสียหายของ DNA โดยทำการศึกษาในคนสุขภาพดีที่ไม่ได้เป็นนักกีฬาจำนวน 113 คน โดยวัดค่าอนุมูลอิสระชนิด Total peroxide สารต้านอนุมูลอิสระ และวิตามินซีในเลือด ก่อนและหลังการออกกำลังกายด้วยการวิ่งบนสนามพาน พบว่าหลังการออกกำลังกาย Total peroxide และปริมาณของ Lactate มีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (Bloomer และ Cole, 2009) ขณะที่สารต้านอนุมูลอิสระและวิตามินซีลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ความเสียหายต่อ DNA เพิ่มขึ้นอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

Vassilakopoulos และคณะ (2003) ได้ทำการศึกษาผลของวิตามินรวม (วิตามินอี วิตามินซี และวิตามินเอ) เป็นเวลา 60 วัน ในกลุ่มคนสุขภาพดีที่ไม่ได้เป็นนักกีฬาจำนวน 6 ราย พบว่าหลัง

การได้รับวิตามินรวม ทำให้ปริมาณของ IL-6 และ TNF-alpha หลังจากให้วิ่งบนลู่วิ่งไฟฟ้าเป็นเวลา 45 นาทีที่ระดับความหนัก 70% ของ VO_2 max จำนวน 2 รอบ มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

Pedersen และคณะ (2004) แสดงให้เห็นว่า IL-6 เป็นสารที่หลั่งออกมาจากกล้ามเนื้อขณะออกกำลังกายหรือขณะที่กล้ามเนื้อมีการหดตัว เพื่อกระตุ้นการสลายไขมันหรือ ไกลโคเจน รวมไปถึงควบคุมการหลั่งสาร TNF-alpha ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบในกล้ามเนื้อ นอกจากนี้แล้ว IL-6 ที่เกิดขึ้นในขณะออกกำลังกายมีส่วนสำคัญที่ได้รับการกระตุ้นของแคลเซียม (Ca^{2+}) (Febbraio และ Pedersen, 2002) และเมื่อร่างกายมีอาการฝึกปฏิตระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจะกระตุ้นให้ T-cell ผลิตโปรตีน Interleukin 1, 2 เพื่อช่วยระงับสารกระตุ้นการอักเสบที่เกิดขึ้นได้

Sen และคณะ (1994) ได้ศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ NAC ในอาสาสมัครเพศชาย 9 ราย ที่ปริมาณ 800 มิลลิกรัมต่อวัน (200 มิลลิกรัมต่อเม็ด ทาน 4 ครั้งต่อวัน) ติดต่อกัน 2 วัน และทานอีก 800 มิลลิกรัมในเช้าของวันที่ทำการทดสอบ จากนั้นให้ทดสอบโดยการออกกำลังกายอย่างหนักเป็นเวลา 30 นาที พบว่า NAC ไม่ได้ทำให้ปริมาณของสาร GSH, MDA หรือ PSC ในเลือดมีการลดลง หลังออกกำลังกายไปแล้ว 45 นาที เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับ NAC เลย

Medved และคณะ (2004) ได้ศึกษาผลของการให้ NAC ในปริมาณ 125 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เป็นเวลา 15 นาที และปริมาณ 25 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เป็นเวลา 20 นาทีต่อ โดยฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ ในคนปกติเพศชายจำนวน 8 คน จากนั้นให้ออกกำลังกายด้วยการปั่นจักรยานเป็นเวลา 45 นาที ที่ความหนัก $71\%VO_2$ max แล้วต่อด้วยการออกกำลังกายอย่างหนักจนล้า ที่ความหนัก $92\%VO_2$ max พบว่า ระยะเวลาในการวิ่งจนกระทั่งล้าเพิ่มขึ้น $26.3 \pm 9.1\%$ และปริมาณของ NAC ในกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก (placebo)

Black และคณะ (2004) ได้ศึกษาประสิทธิภาพของ NAC ในคนปกติและคนไข้โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) ในปริมาณ 600 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 7 วัน พบว่าไม่ช่วยในแง่การเปลี่ยนแปลงของสรีรวิทยาของระบบหายใจแต่อย่างใด

Bridgeman และคณะ (1994) ได้ศึกษาการใช้ NAC ระยะสั้นในปริมาณ 1,200 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) นาน 5 วัน พบว่าทำให้กระบวนการฟาโกไซโตซิส และการเกิด H_2O_2 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และทำให้ปริมาณซิสทีนีนและ GSH ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Urban และคณะ (1997) ได้ทำการศึกษาในคนปกติที่มีสุขภาพแข็งแรง พบว่าการใช้ NAC ในปริมาณ 600 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 14 สัปดาห์ ทำให้มีกระบวนการฟาโกไซโตซิส

เพิ่มขึ้น มี superoxide radical ลดลง รวมไปถึงทำให้กลูตาไทโอน เปอร์ออกซิเดส (glutathione peroxidase) ทำงานดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Matuszczak และคณะ (2005) ได้ศึกษาประสิทธิผลของ NAC ในคนที่เป็นอาสาสมัคร ในปริมาณ 150 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม พบว่าสามารถช่วยเพิ่มจำนวนครั้งในการบีบมือ (hand grip) ให้เพิ่มขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญ ประมาณ 15% แสดงให้เห็นว่า NAC สามารถช่วยให้เกิดสมดุลของ GSH ในร่างกายขณะที่มีการออกกำลังกายได้ และอาจช่วยลดภาวะการล้าของกล้ามเนื้อขณะออกกำลังกายด้วยการวัดบีบมือซ้ำ ๆ ได้ ซึ่งสนับสนุนว่าการล้าของกล้ามเนื้อเกิดจากภาวะออกซิเดทีฟสเตรสที่เกิดขึ้นในร่างกาย

McKenna และคณะ (2006) ได้ศึกษาประสิทธิผลของ N-acetyl cysteine (NAC) ในการลดภาวะการล้า (muscle fatigue) ในนักกีฬา 8 ราย โดยดูการควบคุมการทำงานของ $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pump ของกล้ามเนื้อ จากพื้นฐานความรู้ที่ว่า ROS มีส่วนทำให้ $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pump activity ทำงานลดลง และเกิดการล้าของกล้ามเนื้อลายขึ้นได้ ผลการศึกษาพบว่า NAC สามารถลดอาการล้าของกล้ามเนื้อได้เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับการฉีดน้ำเกลือเข้าเส้นเลือดแทน NAC โดยช่วยเสริมสร้างการทำงานของ K^+ regulation ให้ดีขึ้น และสัมพันธ์กับหลักการเกิดอาการล้าที่มาจากอนุมูลอิสระชนิด ROS ด้วย

Ferreira และ Reid (2008) พบว่าเมื่อกกล้ามเนื้อมีการทำงานหรือเกิดการหดตัวก็จะมี การสร้างอนุมูลอิสระ ซึ่งประกอบด้วย reactive oxygen species (ROS) และ reactive nitrogen species (RNS) จากหลาย ๆ แหล่งภายในเซลล์มากขึ้น โดย RNS จะมีผลทำให้การสร้างแรงของกล้ามเนื้อลดลง (depress force production) แต่ไม่ส่งผลให้เกิดอาการล้าของกล้ามเนื้อที่มีสุขภาพดี ในทางตรงกันข้าม ROS จะทำให้เกิดอาการล้าของกล้ามเนื้อขึ้น โดยเมื่อบุคคลได้รับ NAC เข้าไปแล้วจะช่วยไปลดการเกิดภาวะออกซิเดชันของเซลล์และชะลอการเกิดอาการล้าของกล้ามเนื้อได้ ซึ่งจะส่งผลให้มีความสามารถ (performance) ในการออกกำลังกายดีขึ้น

จากข้อมูลงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่า การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิผลของ NAC ในด้านการออกกำลังกายมีน้อยมาก รูปแบบการศึกษายังไม่ชัดเจน โดยเฉพาะในเรื่องของระยะเวลาในการใช้ NAC ซึ่งอาจสั้นเกินไป ปริมาณที่ใช้ก็ยังไม่ชัดเจน แต่จากหลักฐานทางด้านพิษวิทยาแล้ว จากใบกำกับยาของ NAC พบว่าได้แนะนำให้ใช้ในปริมาณ 600 มิลลิกรัมต่อวันเป็นอย่างต่ำ ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้ จึงสนใจศึกษาผลของ NAC ในปริมาณสูงสุดที่ไม่เกิดพิษต่อร่างกายคือ 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลาติดต่อกันนาน 1 สัปดาห์ เพราะระยะเวลาขึ้นต่ำ 5 วัน น่าจะให้ผลเช่นเดียวกับที่มีงานศึกษามาก่อนหน้านี้ แต่ในการศึกษานี้ ต้องการให้มีการสะสมหรือมีการนำไปสร้างกลูตาไทโอน (GSH) ในร่างกายในระดับเซลล์ เนื่องจาก GSH ที่จะมีการสร้างที่ตับต้องใช้ระยะเวลาอย่างน้อย 1

สัปดาห์ โดยจะทำการเปรียบเทียบปริมาณสารคือ Lactate และสารไซโตคายน์ในกระบวนการ
อักเสบคือ TNF-alpha และ Total creatine kinase ค่าดัชนีการล้าของกล้ามเนื้อต้นขาด้านหน้า
(Quadriceps fatigue index) รวมไปถึงสมรรถภาพทางกายจากการประเมินค่าความสามารถในการ
ใช้ออกซิเจนโดยรวม (gross VO₂) ก่อนและหลังการได้รับ NAC ในปริมาณดังกล่าว ทั้งก่อนและ
หลังการออกกำลังกายอย่างหนักระยะสั้น