ระดับซีรั่ม sICAM-1ในผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูงและปัจจัยทางคลีนิกที่มีผลต่อระดับ sICAM-1

นางสาวกาญจ์รวี สังข์เปรม

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2549
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LEVELS OF SOLUBLE INTERCELLULAR ADHESION MOLECULES-1 IN PATIENTS WITH CONGENITAL HEART DISEASE AND PULMONARY HYPERTENSION

MISS KANRAWEE SUNGPREM

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Pediatrics

Department of Pediatrics
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University

Academic Year 2006

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ระดับซีรั่ม sICAM-1ในผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูงและปัจจัยทางคลีนิคที่มีผลต่อระดับsICAM-1
โดย	นางสาวกาญจ์รวี สังข์เปรม
สาขาวิชา	กุมารเวชศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์นายแพทย์อภิชัย คงพัฒนโยธิน

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์นายแพทย์ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์นายแพทย์พรเทพ เลิศทรัพย์เจริญ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์นายแพทย์อภิชัย คงพัฒนโยธิน)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
( )

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงอลิสา ลิ้มสุวรรณ)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กาญจ์รวี สังข์เปรม: ระดับซีรั่ม sICAM-1ในผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูงและปัจจัยทางคลีนิคที่มีผลต่อระดับ sICAM-1(LEVELS OF SOLUBLE INTERCELLULAR ADHESION MOLECULES-1 IN PATIENTS WITH CONGENITAL HEART DISEASE AND PULMONARY HYPERTENSION)

อาจารย์ที่ปรึกษา: รองศาสตราจารย์นายแพทย์อภิชัย คงพัฒนโยธิน, 57หน้า

วัตถุประสงค์ – เพื่อศึกษาระดับซีรั่ม sICAM-1ในผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูงและค้นหาปัจจัยทางคลีนิคที่มีผลต่อระดับ sICAM-1

รูปแบบการวิจัย – การวิจัยเชิงพรรณนาวิเคราะห์ไปข้างหน้า

สถานที่ศึกษา – หน่วยโรคหัวใจเด็ก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วิธีการศึกษา – ศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดจำนวน 40 ราย อายุ 4.2±4.2 ปี โดยจำแนกเป็นเพศชาย 16 ราย หญิง 24 ราย และแบ่งตามลักษณะการไหลเวียนโลหิตที่ปอดเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น จำนวน 32 คน และกลุ่มที่ 2 มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดลดลงจำนวน 8 คน ทำการเก็บตัวอย่างเลือด ณ ตำแหน่งต่างๆจากการสวนหัวใจและทำการวิเคราะห์หาระดับซีรั่ม sICAM-1 เพื่อหาความสัมพันธ์กับความดันโลหิตที่ปอดและปัจจัยทางคลีนิคอื่นๆเช่น อายุ, เพศ, Hct, systolic PAP, mean PAP, diastolic PAP, Qp, Qp/Qs, Rp, Rp/Rs และ systemic oxygen saturation.

ผลการศึกษา – ผู้ป่วยเด็กหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูงและที่มีความดันโลหิตที่ปอดปกติมีระดับซีรั่ม sICAM-1 เท่ากับ 413.6 ± 105.7 ng/ml และ 328.1± 68.5 ng/ml ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) ปัจจัยทางคลีนิคที่มีผลต่อระดับ sICAM-1ได้แก่ อายุ ,Hct , systolic PAP, diastolic PAP, mean PAP, Qp , Qp/Qs , Rp, Rp/Rs ที่มีผลต่อระดับซีรั่ม sICAM-1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังในตาราง

Predictor	*n*	*r*	*p*	predictor	*n*	*r*	*p*
Age	40	0.4	0.01	Systolic PAP	32	0.48	0.005
Sex	40	-	0.7*	Mean PAP	32	0.51	0.003
Qp	38	0.34	0.04	Diastolic PAP	32	0.36	0.05
Qp/Qs	38	0.38	0.02	Rp	29	0.23	0.008
Hb	40	-0.13	0.04	Rp/Rs	40	0.48	0.009

unpaired t-test

ใน multiple regression analysis พบว่า ค่าความดัน mean PAP เป็นปัจจัยอิสระเพียงตัวเดียวที่มีผลต่อระดับ sICAM-1

บทสรุป- ความดันโลหิตในปอดที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับระดับซีรั่ม sICAM-1 ผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีไหลเวียนไปที่ปอดเพิ่มขึ้น

ภาควิชา....กุมารเวชศาสตร์.....ลายมือชื่อนิสิต .....กาญจ์รวี สังข์เปรม.....

สาขาวิชา..กุมารเวชศาสตร์.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา..2549

4974703730 : MAJOR PEDIATRICS

KEY WORD : SERUM SOLUBLE INTERCELLULAR ADHESION MOLECULES-1/PULMONARY ARTERIAL PRESSURE/CONGENITAL HEART DISEASE/PULMONARY HYPERTENSION

KANRAWEE SUNGPREM: LEVELS OF SOLUBLE INTERCELLULAR ADHESION MOLECULES-1 IN PATIENTS WITH CONGENITAL HEART DISEASE AND PULMONARY HYPERTENSION.

THESIS ADVISOR: PROF. APICHI KHONGPHATTHANAYOTHIN, 57 pp.

Objectives: To evaluate the relationship between serum levels of soluble intercellular adhesion molecules(sICAM-1) in patients with congenital heart disease(CHD) with degree of pulmonary hypertension(PH) and other predictors.

Design : Prospective analytic study

Setting : Pediatric Cardiology Unit , Chulalongkorn Memorial Hospital.

Methods: Serum samples from 40 childrens (age 4.2±4.2 years, 16 males and 24 females) collected at time of cardiac catheterization were analyzed for sICAM-1 levels. Uni- and multivariable stepwise linear regression analyses were performed for the following variables against the sICAM-1 level :age, sex, systemic arterial pressure(SAP), pulmonary arterial pressure(PAP),pulmonary blood flow (Qp) and resistance (Rp), systemic blood flow(Qs),and resistance (Rs), Qp/Qs, Rp/Rs, pulmonary and systemic oxygen saturation.

Results : sICAM-1 level in children with CHD with and without pulmonary hypertension was 413.6±105.7 and 328.1±68.5 ng/ml, respectively ($p<0.05$). In univariable models, age, hemoglobin, systolic PAP, mean PAP, diastolic PAP, Qp, Qp/Qs, Rp, Rp/Rs were significantly correlated to sICAM-1 level in the table(below). In the multiple regression model,only mean PAP remained as an independent predictor for sICAM-1 level.

Predictor	*n*	*r*	*P*	predictor	*n*	*r*	*p*
Age	40	0.4	0.01	Systolic PAP	32	0.48	0.005
Sex	40	-	0.7*	Mean PAP	32	0.51	0.003
Qp	38	0.34	0.04	Diastolic PAP	32	0.36	0.05
Qp/Qs	38	0.38	0.02	Rp	29	0.23	0.008
Hb	40	-0.13	0.04	Rp/Rs	40	0.48	0.009

*unpaired t-test

Conclusion: In children with CHD, the degree of pulmonary hypertension is associated with elevation of sICAM-1 level irrespective of the pulmonary vascular resistance or flow. sICAM-1 could be use a marker for elevated mean pulmonary arterial pressure.

Department.....Pediatrics.....Student's signature.....

Field of study...Pediatrics.....Advisor's signature.....

Academic year.2006

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดีของรองศาสตราจารย์นายแพทย์อภิชัย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงจรุงจิตร์ งามไพบูลย์ หัวหน้าภาควิชากุมารเวชศาสตร์ ในการอนุมัติการทำวิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์นายแพทย์พรเทพ เลิศทรัพย์เจริญ ประธานกรรมการวิทยานิพนธ์ที่ได้ให้คำแนะนำและช่วยตรวจปรับปรุงวิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงอลิสา ลิ้มสุวรรณ และผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สมเกียรติ แสงวัฒนโรจน์ กรรมการวิทยานิพนธ์ที่ช่วยตรวจสอบปรับปรุงแก้ไขวิทยานิพนธ์จนสมบูรณ์

ขอขอบพระคุณศาสตราจารย์นายแพทย์ยง ภู่สุวรรณและเจ้าหน้าที่ประจำห้องแลปสก.9 ที่ได้ให้คำแนะนำและให้ความช่วยเหลือในการเก็บรวบรวมข้อมูล

ขอขอบคุณ พยาบาลและเจ้าหน้าที่ประจำห้องสวนหัวใจโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่านที่ช่วยเหลือในการเก็บข้อมูลและตัวอย่างเลือด

ท้ายนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา และบูรพคณาจารย์ทุกท่าน ที่เป็นกำลังใจที่ดีให้กับผู้นิพนธ์เสมอมา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....จ

กิตติกรรมประกาศ.....ฉ

สารบัญ.....ช

สารบัญตาราง.....ฌ

สารบัญรูปภาพ.....ญ

บทที่ 1 บทนำ.....1

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....1

คำถามของการวิจัย.....2

วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....3

สถานที่ทำการศึกษา.....3

ระยะเวลาทำการศึกษา.....3

ขอบเขตของการวิจัย.....3

ข้อตกลงเบื้องต้น.....4

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....4

สมมติฐานการวิจัย.....4

ข้อจำกัดของการวิจัย.....5

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....5

อุปสรรคที่คาดว่าจะเกิดขึ้น.....5

วิธีดำเนินการวิจัย.....6

กรอบแนวคิดการวิจัย.....8

ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย.....9

บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....10

แนวคิดและทฤษฎี.....10

ทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....12

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....15

ประชากรที่ศึกษา.....15

การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....15

หน้า

การสังเกตและการวัด....16
การเก็บรวบรวมข้อมูล....18
การวิเคราะห์ข้อมูล....18
งบประมาณ....18
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล....19
ข้อมูลทั่วไป....19
การวิเคราะห์ข้อมูล....24
บทที่ 5 การอภิปรายผลการวิจัย....45
ข้อเสนอแนะ....46
รายการอ้างอิง....48
ภาคผนวก....50
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์....57

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 แสดงตารางการดำเนินงาน.....9
ตารางที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยและชนิดของความพิการของผู้ป่วยที่ทำการศึกษา 20
ตารางที่ 3 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มที่ทำการศึกษา.....22
ตารางที่ 4 ระดับ Serum sICAM-1 ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มที่การศึกษา.....24
ตารางที่ 5 เปรียบเทียบระดับ pre-pulmonary และ post-pulmonary sCAM-1.....25
ตารางที่ 6 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับSerum sICAM-1ในกลุ่มที่มีการไหลเวียนไปปอดเพิ่มขึ้นกับกลุ่มที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดลดลง.....26
ตารางที่ 7 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับ Serum sICAM-1 ในกลุ่มที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูงเทียบกับกลุ่มที่มีโลหิตที่ปอดปกติ.....26
ตารางที่ 8 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับ Serum sICAM-1ในกลุ่มที่มีสัดส่วนความต้านทานของหลอดเลือดที่ปอดสูง(Rp/Rs)>0.5เทียบกับกลุ่มที่มีสัดส่วนความต้านทานของหลอดเลือดที่ปอด(Rp/Rs)<0.5.....37
ตารางที่ 9 สรุปความสัมพันธ์ระหว่าง เพศและระดับ sICAM-1.....41
ตารางที่10 สรุปความสัมพันธ์ระหว่าง predictors and sICAM1.....43
ตารางที่11 สรุปความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิคและระดับsICAM1โดยวิธีstepwise multipleregression.....44

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หน้า

รูปภาพที่1 Machanistic role of endothelium in PH and pulmonary vascular remodeling.....11
รูปภาพที่2 Role of sICAM-1, sVCAM-1,sE-selectin to Inflammatory cascade and.....11
endothelial dysfunction
รูปภาพที่3 Rule of sICAM-1 to Inflammatory cascade and endothelial dysfunction.....12
แผนภูมิที่1 แผนภูมิแสดงร้อยละของเพศและการวินิจฉัยของผู้ป่วยกลุ่มที่ทำการศึกษา 19
แผนภูมิที่2 แผนภูมิแสดงร้อยละของการวินิจฉัยของผู้ป่วยกลุ่มที่ทำการศึกษา.....21
กราฟที่1 กราฟมาตรฐานของ sICAM-1 Assay.....23
กราฟที่2 กราฟเปรียบเทียบระดับ pre-pulmonary และ post-pulmonary ICAM-1.....24
กราฟที่3 กราฟเปรียบเทียบระดับ sICAM-1ใน right atrium(RA) (prepulmonarysICAM-1).....25
ในแต่ละกลุ่มที่ศึกษา
กราฟที่4กราฟแสดงระดับsICAM-1ในกลุ่มที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูงเทียบกับ.....27
กลุ่มที่มีโลหิตที่ปอดปกติ
กราฟที่5 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RA และ mean PAP.....28
กราฟที่6 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RA และ diastolic PAP.....29
กราฟที่7 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับsICAM-1 RA และ systolic PAP.....30
กราฟที่8 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RAและQp.....31
กราฟที่9 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RA และ Qp/Qs.....32
กราฟที่10 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM- RAและ Rp.....33
กราฟที่11 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RA และ Rp/Rs.....34
กราฟที่12 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RA และ Rs.....35
กราฟที่13 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RA และ Qs.....36
กราฟที่14 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RA และ Ao sat.....37
กราฟที่15 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RA และ PA sat.....38
กราฟที่16 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RA และอายุของผู้ป่วย.....39
กราฟที่17 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RA และ เพศ.....40
กราฟที่18กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RA และ Hemoglobin.....42

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูง(pulmonary hypertension,PH) เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด โดยเฉพาะในโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น (increased pulmonary blood flow)ภาวะนี้เป็นปัญหาที่สำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วย โดยเฉพาะในกรณีที่มีความต้านทานของหลอดเลือดในปอดสูงจนไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ ดังนั้นการทราบถึงกลไกที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่นำไปสู่ภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูงทั้งทางกายภาพและการทำงานของหลอดเลือดในปอด จะนำไปสู่แนวทางในการควบคุมและดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้[9,18]

การศึกษาในปัจจุบันมุ่งเน้นที่จะศึกษาเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาและชีวโมเลกุลที่เกิดขึ้นอย่างลึกซึ้ง ไม่ว่าจะเป็นการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนและ mediators ต่างๆ , cellular energetics & connection , tissue/myocyte interaction, cellular adhesion molecules และ remodelling process เพื่อนำไปสู่การพัฒนาแนวคิดและวิธีการดูแลรักษาผู้ป่วยให้เป็นไปในแนวทางที่สอดคล้องกับการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น

บทบาทของ intercellular adhesion molecules-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) และ E-Selectin ต่อระบบหัวใจและการไหลเวียนโลหิต เป็นประเด็นที่ได้รับความสนใจเป็นอย่างมากในระยะเวลาที่ผ่านมาหลังจากที่มีการค้นพบว่า ICAM-1,VCAM-1,E-selectin,tissue factor and vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor มีบทบาทในกระบวนการของการอักเสบ(inflammatory cascade) ตรงบริเวณที่มีการเสียหายของ endothelium ทำให้มีการเพิ่ม coagulability, adhesion ของเม็ดเลือดขาว, การแบ่งตัวของเซลล์และการมี vasoconstriction (Figure 1) [3,6,7,8,9]

ในภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูง ICAM-1, VCAM-1, E-selectin อาจเป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่มีการสร้างเพิ่มขึ้น (increased expression) ที่ endotheilium และมีบทบาทในการควบคุม pulmonary vascular tone , vascular reactivity และ leukocyte adhesion โดยจากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูงจาก congenital diaphragmatic hernia[4], sickel cell anemia[5] และ scleroderma [21] พบว่าผู้ป่วยดังกล่าวมีระดับ sICAM-1 (ซึ่งเป็น ICAM-1ที่หลุดออกจาก endothelium ไปอยู่ในพลาสมา)ในเลือดเพิ่มมากขึ้นและสัมพันธ์กับความรุนแรงของความดันโลหิตที่ปอดสูง ซึ่งผู้วิจัยเชื่อว่าเกิดจากการมี endothelial cell damage และมี

การกระตุ้น sICAM-1ในกระบวนการ inflammatory cascade ทำให้เกิดการหดตัวของเส้นเลือดพัลโมนารี่และมีการเปลี่ยนแปลงต่อ vascular media และ endothelium หากกระบวนการนี้เกิดขึ้นนานจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ผนังเส้นเลือดอย่างถาวรและมีความดันโลหิตที่ปอดสูงเรื้อรังตามมาได้(irreversible pulmonary hypertension)[4,5,6]

ในผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นจะมีภาวะความดัน โลหิตที่ปอดสูงตามมา อันเป็นผลเนื่องมาจากสภาวะที่มีการไหลเวียนโลหิตที่ปอดมากตลอดเวลา (pulmonary overcirculation) ซึ่งกลไกการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาที่เกิดขึ้น ไม่สามารถอธิบายได้จากการศึกษาในโรคอื่นได้ทั้งหมด (เช่น congenital diaphragmatic hernia[4], sickle cell anemia[5], scleroderma และ atherosclerosis [21] เนื่องจากมีความแตกต่างเกี่ยวกับสรีรวิทยาของระบบไหลเวียนที่ปอดในโรคเหล่านี้ รวมทั้งลักษณะทางกายวิภาคและการปรับตัวของหลอดเลือดในปอดต่อความดันภายในหลอดเลือดที่อาจจะแตกต่างกัน ตลอดจนระดับ sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin พื้นฐานในเด็กกับในผู้ใหญ่ก็แตกต่างกัน การศึกษาถึงบทบาทของ sICAM-1,sVCAM-1,sE-selectin ในเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูง จึงเป็นอีกแง่มุมที่ควรได้รับการศึกษาโดยไม่สามารถอ้างอิงจากการศึกษาอื่นๆในอดีตได้ทั้งหมด [4,5,6]

ในการศึกษานี้จึงมีจุดมุ่งหมายเพื่อพิสูจน์ความสัมพันธ์ระหว่างระดับซีรั่มsICAM-1กับภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูงในผู้ป่วย congenital heart disease รวมทั้งพยายามศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อระดับซีรั่มsICAM-1ในผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจพิการที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูงโดยใช้ผู้ป่วยcongenital heart disease ที่ไม่มีความดันโลหิตที่ปอดสูงเป็นกลุ่มควบคุม เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานอ้างอิงในการพัฒนาความรู้ต่อไปในอนาคต

คำถามงานวิจัย

ระดับซีรั่ม sICAM-1 มีความสัมพันธ์กับการเกิด pulmonary hypertension ในผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดหรือไม่และมีปัจจัยอะไรบ้างที่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของซีรั่ม sICAM-1ซึ่งแสดงถึงการกระตุ้นและการอักเสบของ endothelial cells

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อวัดระดับซีรั่ม sICAM-1ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูงเปรียบเทียบกับผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดและความดันโลหิตที่ปอดปกติ
2. เพื่อศึกษาว่ามีปัจจัยใดบ้างที่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของระดับซีรั่ม sICAM-1 ปัจจัยที่ผู้วิจัยศึกษาคือ อายุ, เพศ, hemoglobin, systolic pulmonary arterial pressure(PAP), diastolic PAP, mean PAP, O2 saturationใน systemic artery, O2 saturation ใน pulmonary artery, Rp, Rp/Rs, Qp,และ Qp/Qs

สถานที่ทำการศึกษา

หอผู้ป่วยกุมารเวชศาสตร์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ระยะเวลาทำการศึกษา

ศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์10 เดือน ระหว่างเดือน1มีนาคม2549 ถึง31 เดือนธันวาคม 2549

ขอบเขตของการวิจัย

เป็นการศึกษาวิจัยเชิงวิเคราะห์ไปข้างหน้า(prospective analytic study)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อตกลงเบื้องต้น

Congenital heart disease with increased pulmonary blood flow

หมายถึง ภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีปริมาณเลือดไปปอด (pulmonary blood flow) เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงร่างกาย (systemic blood flow) ได้แก่

Left-to-Right shunt (Acyanotic) cardiac lesion เช่น Ventricular septal defect (VSD), Atrial septal defect(ASD), Patent ductus arteriosus (PDA), Endocardial cushion defect (ECDs)

Right-to-Left shunt (Cyanotic) cardiac lesion เช่น Double outlet right ventricle without pulmonary stenosis, Single ventricle without pulmonary stenosis, Single atrium, Total anomalous pulmonary venous connection, Truncus ateriosus, d-TGA with VSD

Congenital heart disease with decreased pulmonary blood flow

หมายถึง ภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีปริมาณเลือดไปปอด (pulmonary blood flow) ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงร่างกาย (systemic blood flow) ได้แก่

Tetralogy of Fallot(TOF), Double outlet right ventricle with pulmonary stenosis, Single ventricle with pulmonary stenosis, Pulmonary atresia with intact ventricular septum, Pulmonary atresia with ventricular septal defect, Tricuspid atresia with pulmonary stenosis

Pulmonary hypertension(PH)

หมายถึง การที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูง ตามคำจำกัดความ คือ mean pulmonary arterial pressure มากกว่า 25 mmHg ในขณะพัก ณ ระดับน้ำทะเล[18]

สมมติฐานการวิจัย

ระดับซีรั่ม sICAM-1 ในผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของความดันโลหิตที่ปอด

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อจำกัดของการวิจัย

เป็นการศึกษาเฉพาะผู้ป่วยที่รับตัวไว้ในรพ.เพื่อทำการสวนหัวใจ ซึ่งมักจะมีความรุนแรงของภาวะความดันโลหิตในปอดสูงในระดับหนึ่งซึ่งอาจไม่มีความหลากหลายทางคลินิก

ผู้ป่วยมักจะได้รับยาเพื่อควบคุมภาวะหัวใจล้มเหลวหรือกระตุ้นการทำงานของหัวใจ ซึ่งอาจมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับซีรั่ม sICAM-1

ไม่ได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง ระดับซีรั่ม sICAM-1และการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของหลอดเลือดในปอด

การศึกษานี้ได้ทำการวัดระดับซีรั่ม sICAM-1 เพียงตัวเดียวเท่านั้น ไม่ได้วัดระดับ adhesion molecules อื่นๆ เช่น sE-selectin, sVCAM-1

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

เข้าใจถึงการเปลี่ยนแปลงของ sICAM-1ในภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูงในเด็ก

เข้าใจถึงความสัมพันธ์ระหว่าง sICAM-1และความรุนแรงของภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูงในเด็ก

เข้าใจถึงปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของระดับซีรั่ม sICAM-1ซึ่งแสดงถึงการกระตุ้นและdamageของendothelial cellsในผู้ป่วยเด็กโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด

เป็นแนวทางในการพัฒนาความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูง

เป็นแนวทางในการพัฒนาความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการดูแลรักษาภาวะที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูงในผู้ป่วยเด็กโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด ให้สอดคล้องกับการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข

จำนวนตัวอย่างที่การศึกษาน้อยกว่าเป้าหมายที่ตั้งไว้ในระยะเวลาที่กำหนด ทำให้การวิเคราะห์และแปลผลการศึกษามีความน่าเชื่อถือลดลงหรือมีความจำเป็นต้องขยายระยะเวลาการศึกษาให้นานขึ้น

ข้อจำกัดในด้านเงินทุนที่ใช้ในการวิจัย

การเก็บตัวอย่างเลือดและ/หรือข้อมูลทางระบบไหลเวียนในผู้ป่วยบางรายอาจทำได้ลำบากเนื่องจากมีความจำกัดของการเข้าไปยังหัวใจหรือหลอดเลือดห้องต่างๆ ทำให้ได้ข้อมูลที่ไม่ครบถ้วน

ความหลากหลายของชนิดความพิการแต่กำเนิดที่ศึกษาทำให้ผลการศึกษาในประชากรมีความหลากหลายและอาจไม่สามารถแปลผลได้

ไม่สามารถหาเลือดของคนปกติมาเป็นกลุ่มเปรียบเทียบ(controlled group)ได้จริงเนื่องจากปัญหาทางด้านจริยธรรมทำให้การแปลผลกับกลุ่มเปรียบเทียบมีข้อจำกัดในการขยายผลการศึกษาต่อไป

วิธีดำเนินการวิจัย

บันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเมื่อแรกรับเกี่ยวกับลักษณะทั่วไป ประวัติการเจ็บป่วย การวินิจฉัยโรค ประวัติการเจ็บป่วยในอดีตและยาที่เคยได้รับโดยผู้วิจัยสอบถามจากผู้ป่วย บิดามารดา และข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน

ตรวจร่างกายผู้ป่วยและบันทึกอาการและอาการแสดงต่างๆ

ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานคือ CBC, BUN, Creatinine

ทำการสวนหัวใจภายใต้การให้ยาsedation(Chloral hydrate, Midazolam, และ/หรือ Fentanyl) เพื่อประเมินความผิดปกติทางกายวิภาคและบันทึกค่าพารามิเตอร์ทางระบบไหลเวียนที่ใช้อ้างอิงในการศึกษา

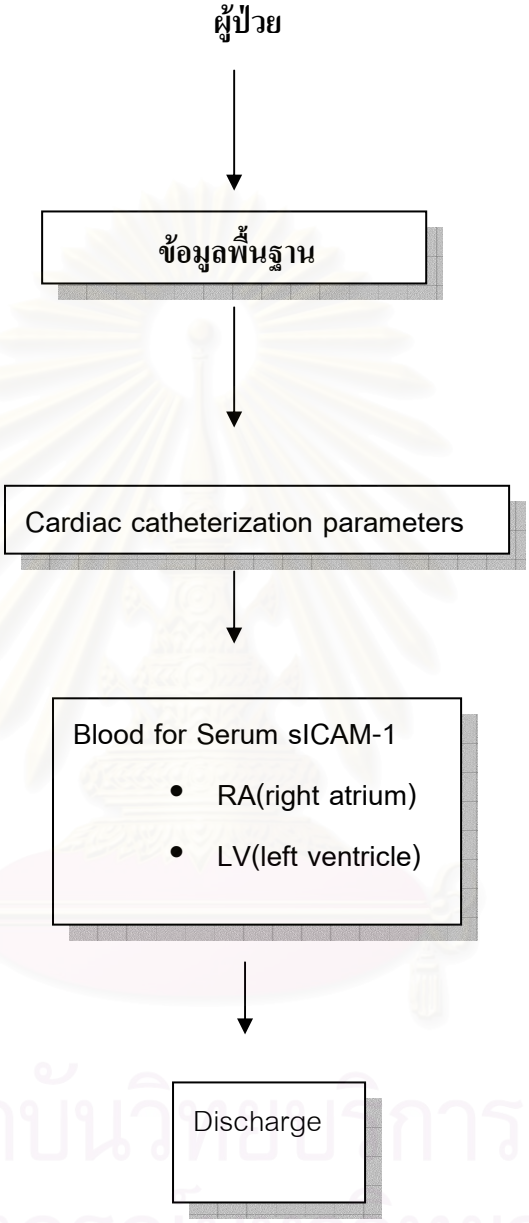
ทำการเก็บตัวอย่างเลือดจาก right atrium และ left ventricle (ในบางราย)เพื่อตรวจระดับซีรั่ม sICAM-1ในขณะทำการสวนหัวใจ

ทำการวัดระดับ sICAM-1 ในห้องปฏิบัติการ

บันทึกข้อมูลและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวิเคราะห์ทางสถิติ

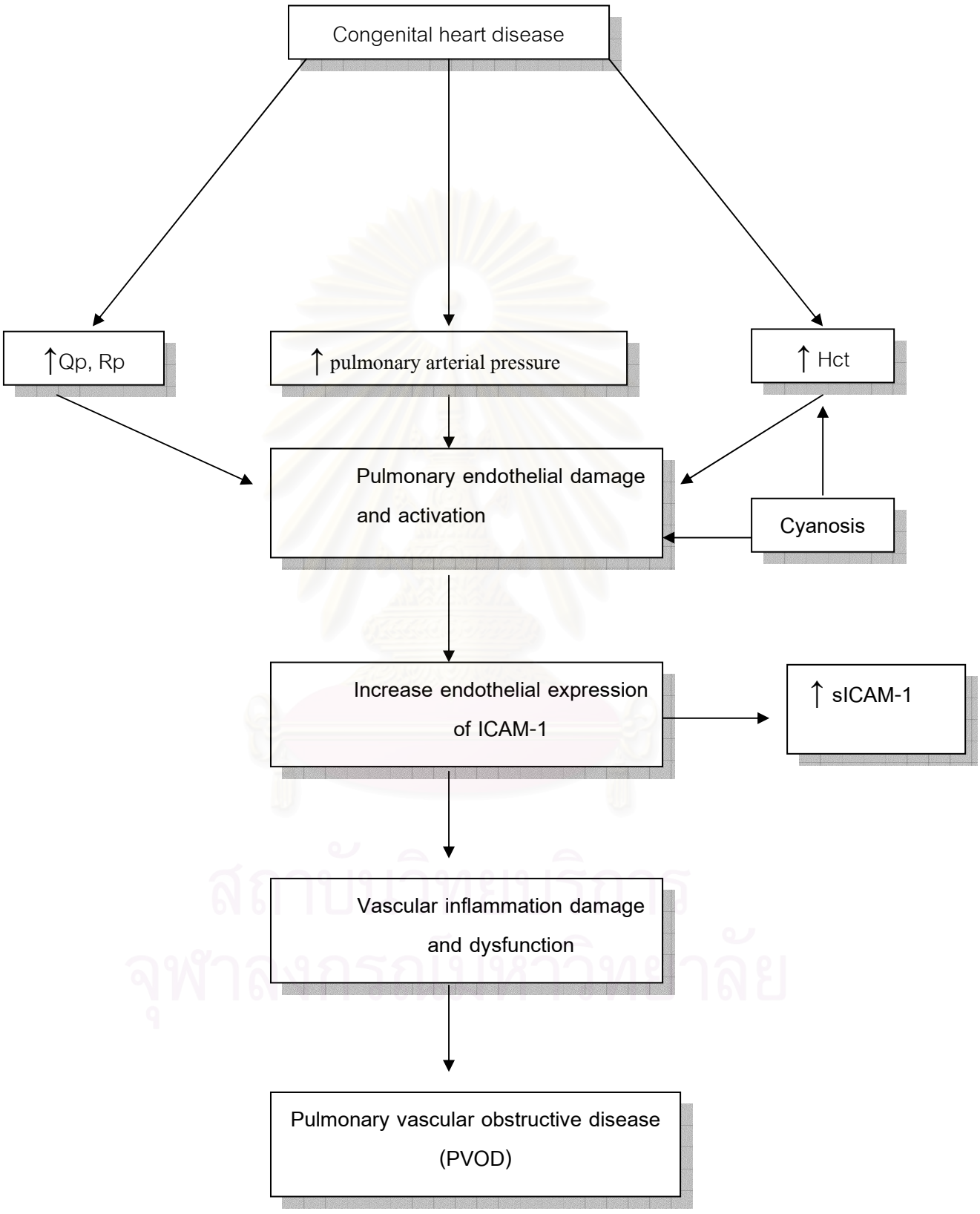
ทั้งนี้จะมีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีความดันโลหิตที่ปอดปกติ (normal pulmonary artery pressure)ในลักษณะเดียวกันเพื่อนำข้อมูลมาประกอบในการวิเคราะห์เพื่อตอบคำถามในการศึกษาครั้งนี้

วิธีดำเนินการวิจัย



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กรอบแนวคิดของการวิจัย



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย

- เขียนโครงการวิจัย
- เสนอโครงการวิจัยต่อคณะกรรมการพิจารณาด้านจริยธรรมเพื่อพิจารณาการวิจัยในมนุษย์
- กำหนดกลุ่มตัวอย่าง
- เก็บรวบรวมข้อมูลจากกลุ่มตัวอย่าง
- การศึกษาในห้องปฏิบัติการ
- การวิเคราะห์ผลการศึกษา
- การสรุปและรายงานผลการศึกษา

แผนการดำเนินงาน

เริ่มทำวิจัย วันที่ 1 มีนาคม 2549 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม 2549

ตารางที่ 1 แสดงตารางการดำเนินงาน

กิจกรรม	มี.ค	เม.ย.	พ.ค.	มิ.ย.	ก.ค.	ส.ค.	ก.ย.	ต.ค.	พ.ย.	ธ.ค.
1. การเขียนโครงร่างการวิจัย	←	→								
2. การศึกษากลุ่มตัวอย่างและการสร้างเครื่องมือ		←	→							
3. การเก็บรวบรวมข้อมูล				←	→	→	→			
4.การเรียบเรียงข้อมูล							←	→	→	
5. การวิเคราะห์ข้อมูล								←	→	
6. การเขียนรายงานและการนำเสนอข้อมูล								←	→	→

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

การไหลเวียนและความดันโลหิตที่ปอด เป็นปัจจัยที่มีความสำคัญต่อสรีรวิทยาการไหลเวียนในผู้ป่วยที่มีหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นทั้งชนิดเขียวและไม่เขียว เนื่องจากการไหลเวียนโลหิตในปอด มีผลต่อ afterload และ output ของหัวใจห้องล่างขวา และมีผลควบคุมเลือดที่ไหลเวียนกลับหัวใจห้องล่างซ้าย และป้องกันหัวใจห้องล่างซ้ายต่อ preload ที่สูงเกินไป การที่มีภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูงเป็นเวลานานจากการที่มี ภาวะหัวใจวายเรื้อรังและการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นเป็นเวลานาน จึงมีผลให้ RV afterload และ LV preload เพิ่มขึ้น และมีผลในระยะยาวต่อการเปลี่ยนแปลงและการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ อีกทั้งภาวะที่ความดันโลหิตที่ปอดสูงมากเกินกว่าความดันโลหิตของร่างกาย มีผลให้เกิดสภาวะ Eisenmenger's syndrome ซึ่งเป็นผลให้ไม่สามารถผ่าตัดแก้ไขความผิดปกติของผู้ป่วยได้

นอกจากนั้นการที่มีการไหลเวียนไปปอดเพิ่มขึ้นและความดันโลหิตที่ปอดสูงเป็นเวลานาน มีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของผนังหลอดเลือดภายในปอด โดยมี hypertrophy และ hyperplasia ของ vascular smooth muscle มีการสะสมของ elastic และ fibrous tissue ซึ่งถ้าไม่ได้รับการแก้ไขสาเหตุจะมีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงถาวรของผนังหลอดเลือดอย่างถาวร (เช่นใน grade IV-VI ของ Health-Edwards grading,1979)[18] และเกิดภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูงเรื้อรัง ในทางกลับกันการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นไม่นาน อาจสามารถกลับเป็นปกติได้ภายหลังได้รับการผ่าตัดแก้ไขสาเหตุ (เช่นใน grade I-III ของ Health-Edwards grading) [18]

การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า pulmonary endothelium มีบทบาทในการควบคุม basal pulmonary vascular tone , homeostasis, leukocyte adhesion, pulmonary vascular reactivity ,production of growth factor and barrier function โดยเป็นผลจากปฏิสัมพันธ์ของ local vasoactive substance จาก pulmonary vascular endothelial เอง (Figure1,2,3)[3] ในภาวะหรือโรคที่ทำให้มี pulmonary endothelial cell damage ซึ่งทำให้เซลล์สร้าง specific markers and protein โดยเฉพาะ sE-selectin , sVCAM-1 , sICAM-1 และมีการอักเสบของเส้นเลือดทำให้มีการหดตัวของเส้นเลือดและมี pulmonary resistance เพิ่มขึ้น[19]

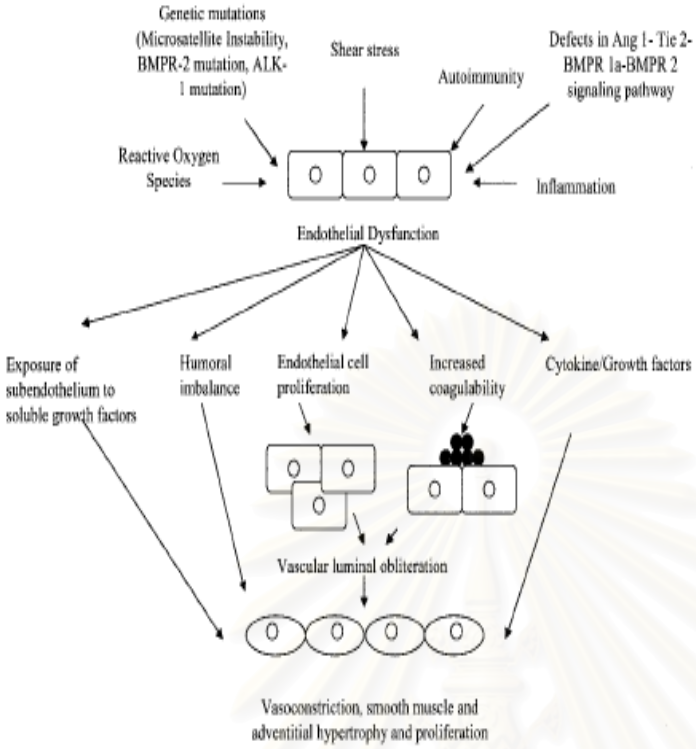


Figure 1. Mechanistic role of endothelial dysfunction in PH and pulmonary vascular remodeling. Squares indicate endothelial cells; ovals, smooth muscle cells; and closed circles, platelets.

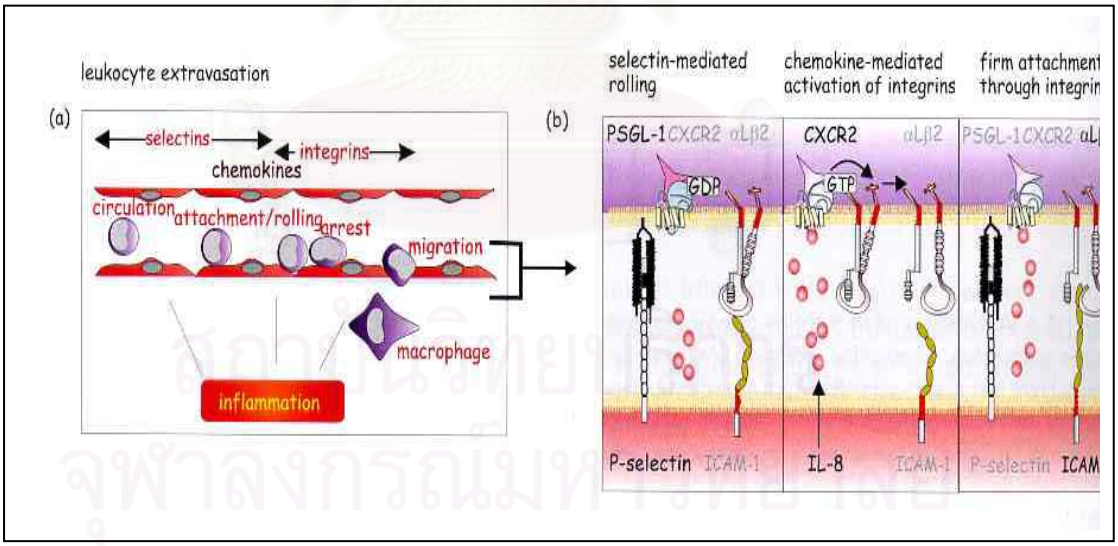


Figure2.Role of sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin to Inflammatory cascade and endothelial dysfunction [3]

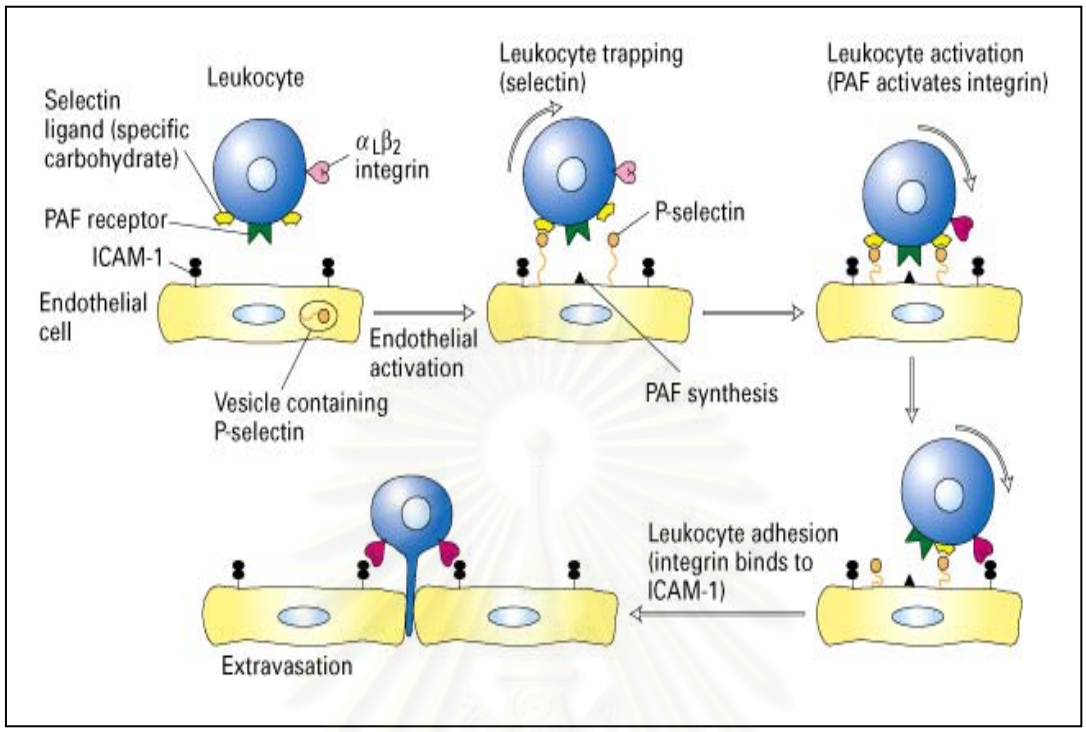


Figure3. Role of sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin to Inflammatory cascade and endothelial dysfunction[3]

ทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในปีค.ศ. 2005 Kato,GJ และคณะได้รายงานระดับของ soluble endothelium-derived adhesion molecules in the plasma specimens ในผู้ป่วย sickle cell disease พบว่าการเพิ่มของระดับ soluble adhesion molecule มีความสัมพันธ์กับ pulmonary hypertensionซึ่งแสดงถึงว่ามี endothelial dysfunction โดยพบว่า soluble VCAM-1,ICAM-1, E-selectin มีความสัมพันธ์กับmortality and risk of death ในผู้ป่วยที่มี pulmonary hypertension[5]

ในปีค.ศ. 2004 Budhiraja R. และคณะ ได้ศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของ endothelium dysfunction in pulmonary hypertension โดยศึกษาในผู้ป่วย HIV,โรคปอดที่มีภาวะ chronic hypoxia จนเกิด pulmonary hypertension(cor pulmonale) พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของ vasoactive mediater หลายตัวเพื่อตอบสนองต่อกระบวนการเปลี่ยนแปลงของ endothelial cells dysfunction เช่น nitric oxide(NO), prostacyclin, endothelin-1, prostacyclin,

serotonin, thromboxane,sICAM-1,sVCAM-1,sE-selectin,tissue factorซึ่งพบว่ามีระดับเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเหล่านี้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[19]

ในปีค.ศ. 2004 Kobayashi, H, et al และคณะ ได้รายงานระดับของ serum level ของ adhesion molecules 3 ตัว (sICAM-1, sELAM-1, and sVCAM-1) ในทารกแรกเกิด 20 รายที่เป็น congenital diaphragmatic hernia (CDH) พบว่า ระดับของ sICAM-1ในกลุ่มที่มี CHD with persistent pulmonary hypertension(PPH)จำนวน 11 รายเท่ากับ 227.0+/-98.9 ng/ml มีค่าสูงกว่า ระดับของ sICAM-1ในกลุ่มที่มี CDH without PPH จำนวน 9 ราย (140.29+/-37.4 ng/ml , $p<0.05$) และระดับของ ICAM-1ในกลุ่มที่มี controls (130.0+/-23.8 ng/ml , $p <0.05$) อย่างมีนัยสำคัญ โดยค่าเฉลี่ยของ serum sELAM-1 ใน CDH patients with PPH (116.5+/-19.2 ng/ml)มีค่าสูงกว่าในกลุ่มของ CDH patients without PPH (79.3+/-27.9 ng/ml; $p<0.01$) และในกลุ่ม controls (58.4+/-14.5 ng/ml; $p<0.001$)อย่างมีนัยสำคัญ , ค่าเฉลี่ยของ serum sVCAM-1 levels in CDH patients with PPH (1596.9+/-460.4 ng/ml)มีค่าสูงกว่าในกลุ่มของ CDH patients without PPH (1069.3+/-444.6 ng/ml; $p<0.01$) และ controls (838.0+/-171.2 ng/ml; $p<0.001$ แต่จากการศึกษาพบว่าระดับของ serum adhesion molecule levels ในกลุ่ม CDH patients without PPH ไม่มีความแตกต่างทางสถิติกับในกลุ่ม controls , Pulmonary vascular endothelial cells ใน CDH lung with PPH มีระดับของadhesion molecules สูงกว่ากลุ่ม controls จากข้อมูลดังกล่าวผู้ทำการวิจัยตั้งสมมติฐานว่า adhesion molecules มีบทบาทสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วย CDH เกิดภาวะ PPHได้[4]

ในปีค.ศ. 2001 Giuseppe cella และคณะทำการศึกษาระดับ plasma markers [sP,sE,sL-selectin, thrombomodulin, nitric oxide(NO)] of endothelial dysfunction ในผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น primary pulmonary hypertension และ secondary pulmonary hypertension จำนวน 15 ราย(men 4,women 11, mean age 49.7 +/-2.9 yr, 7รายวินิจฉัย primary pulmonary hypertension , 8 รายวินิจฉัย secondary pulmonary hypertension) เทียบกับกลุ่มเปรียบเทียบ healthy control 20 ราย พบว่า sP-, sE-selectins, thrombomodulin มีค่าสูงในกลุ่ม pulmonary hypertension มากกว่า กลุ่ม control ($p <0.05$) ในขณะที่sL-selectin และ nitric oxide มีค่าต่ำกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่ม control (sL-selectin $p <0.0001$, NO $p <0.01$) ผู้ทำวิจัยสรุปว่ามีการเกิด endothelium dysfunction ในผู้ป่วยที่เป็น pulmonary hypertension แต่เนื่องจากการศึกษานี้มีข้อจำกัดคือจำนวนตัวอย่างน้อย จึงต้องทำการศึกษาต่อไป[6]

ในปี ค.ศ. 2000 Sakamaki, F, et al. และคณะ ได้รายงานว่ามีการเพิ่มขึ้นของระดับ plasma P-selectin และมีการลดลงของระดับ thrombomodulin ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี primary pulmonary hyprtension(PPH) 32 ราย, ในกลุ่มผู้ป่วย secondary pulmonary hypertension 31 ราย เมื่อเทียบกับกลุ่ม healthy subjects 17 ราย และอาการดีขึ้นหลังจากให้การรักษาด้วย continuous prostacyclin therapyจากการศึกษาสรุปว่ามีการลดลงของระดับthrombomodulin และมีการเพิ่มขึ้นของระดับ P-selectin ใน PPH และใน secondary pulmonary hypertension เนื่องจากมี endothelial injury ซึ่งอาจมีผลให้เกิด thrombosis ตามมา[7]

ในปี ค.ศ. 2000 Paul และคณะ ได้ทำการศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ plasma marker (CRP,sICAM-1,Interleukin-6, homocystein)กับ ระดับของ lipid เพื่อใช้ในการติดตามหาความเสี่ยงในการเกิด atherosclerosis และ coronary heart disease ในผู้ป่วยหญิงจำนวน 366 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกเป็นผู้ป่วยหญิงที่มี cardiovascular event myocardial infaction)จำนวน 122 ราย และกลุ่มที่สองเป็นผู้ป่วยหญิงที่ไม่มี cardiovascular event (myocardial infarction)จำนวน 244 ราย พบว่าระดับซีรั่ม sICAM-1 เท่ากับ 349±121.3 ng/mlในกลุ่มแรก และ 321.3 ± 107.4 ng/ml ในกลุ่มที่สองตามลำดับ ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่าระดับซีรั่ม sICAM-1 สูงขึ้นในกลุ่มที่มี cardiovascular eventและมี LDL>130 mg/dl อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P =0.03) และได้อธิบายว่าเป็นผลที่มีการอักเสบของหลอดเลือดและมี endothelial cells dysfunction ซึ่งเป็นกระบวนการเปลี่ยนแปลงที่เกิดใน atherosclerosis ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ markers ดังกล่าว นอกจากนี้ยังพบว่ามีการเพิ่มของ CRP, Interleukin-6, homocystein ในกลุ่มแรกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05) [20]

ในปีค.ศ. 1996 Biffl, W. L และคณะศึกษาระดับของ sICAM-1และ nitric oxide (NO) ใน human umbilical vein endothelial cells (HUVEC)ในหลอดทดลองโดยการเพาะเลี้ยง HUVEC และกระตุ้นให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ตรงบริเวณICAM-1 expression บน umbilical vein endothelial cell และวัดระดับของ sICAM- พบว่ามีการลดลงของระดับ nitric oxide และมีการเพิ่มของระดับ intercellular adhesion molecule (ICAM-1) [8]

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

ระเบียบวิธีการวิจัย

1. **ประชากรที่ศึกษา** (Population)

1.1 ประชากรเป้าหมาย(Target populations)

ทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดทุกรายซึ่งรับไว้ในหอผู้ป่วยฝ่ายกุมารเวชศาสตร์รพ.จุฬาลงกรณ์เพื่อทำการสวนหัวใจตามข้อบ่งชี้ของการรักษาระหว่างวันที่1 มีนาคม 2549 ถึง 31ธันวาคม 2549

1.2 กฎเกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา(Inclusion criteria)

- ผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ แรกคลอด ถึง 18 ปี
- มีประวัติหรือการตรวจร่างกาย ที่บ่งชี้ว่ามีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดทุกราย
- มีข้อบ่งชี้ในการทำการสวนหัวใจ

1.3 กฎเกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา(Exclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่ไม่เซ็นใบยินยอมการเข้าร่วมโครงการการวิจัย
- ผู้ป่วยที่ทำการสวนหัวใจแต่ไม่ได้ทำการวัดความดันจาก pulmonary artery
- มีการทำงานของตับหรือไตผิดปกติ
- มีความผิดปกติในการแลกเปลี่ยนก๊าซที่ปอดอย่างรุนแรง
- มีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง
- มีภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ

2. การคำนวณขนาดตัวอย่าง(Sample size)

โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ Kobayashi ในปีค.ศ. 2004[4] ซึ่งศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับ plasma sICAM-1 ในผู้ป่วยcongenital diaphragmatic hernia ที่มี pulmonary hypertension และไม่มี pulmonary hypertension จำนวน 20 ราย โดยพบความสัมพันธ์ของระดับ plasma sICAM-1 ในผู้ป่วยที่มี pulmonary hypertension จำนวน 11 ราย (227+/-98.9 ng/ml) มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มี pulmonary hypertension จำนวน 9 ราย(140.29+/-37.4 ng/ml) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ($P<0.05$) จากข้อมูลดังกล่าวจึงนำมาคำนวณขนาดการศึกษานี้ตามสูตรดังนี้

$n/gr = 2 (Z_{\alpha/2} + Z\beta)^2 \sigma^2/(\mu_1 - \mu_2)^2$

$\sigma^2 = [(n_1-1) SD_1^2 + (n_2-1) SD_2^2] / (n_1+n_2) - 2$

โดยกำหนดให้ μ_1, μ_2= ค่าเฉลี่ยของระดับ sICAM-1 แต่ละกลุ่ม

SD_1 SD_2= ค่าเบี่ยงเบนของระดับ sICAM-1 แต่ละกลุ่ม

$\alpha = 0.05 \rightarrow Z_{\alpha/2} = 1.96$

$\beta = 0.1 \rightarrow Z_{\beta} = 1.28$

n_1 = 11 ราย, n_1= 9 ราย

แทนค่าในสูตร n/ gr = 15.9 คน

เพราะฉะนั้นจำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่มอย่างน้อยต้องเท่ากับ 16 คน

เนื่องจากยังไม่เคยมีข้อมูลการทำในเด็กมาก่อน จึงใช้ขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 40 ราย โดยอิงตามจำนวนตัวอย่างซีรั่มที่สามารถตรวจได้จากการทำ ELISA : 1 kits (80 samples) ซึ่งสามารถทำในผู้ป่วยกลุ่มละ 40 ราย

3.การสังเกตและการวัด(Observation and Measurement)

3.1 การประเมินระดับของความดันโลหิตที่ปอดและค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการสวนหัวใจ(cardiac catheterization)

ทำการประเมินโดยกุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาโรคหัวใจโดยประเมินค่าพารามิเตอร์ต่างๆดังนี้(1)

1 Systolic, diastolic และ mean pulmonary arterial pressure (PAPs,PAPd,PAPm)

ได้จากการวัดขณะทำการสวนหัวใจ หน่วยเป็น mmHg

2 Pulmonary to systemic flow ratio(Qp/Qs)

คำนวณจาก Pulmonary flow(Qp)

Systemic flow(Qs)

$$\text{Pulmonary flow(Qp)} = \frac{Vo_2}{C_{PV} - C_{PA}}$$

$$\text{Systemic flow(Qs)} = \frac{Vo_2}{C_{AO} - C_{MV}}$$

Vo_2 คือ oxygen consumption (ml/min) ประมาณค่าจากการคำนวณ ตามอายุ เพศและอัตราการเต้นของหัวใจ ในเด็กผู้หญิง คำนวณจากสูตร 138.1-17.04Ln(Age) + 0.378(heart rate), ในเด็กผู้ชาย คำนวณจากสูตร 138.1–11.49 Ln(age) + 0.378(heart rate) [1]

C คือ oxygen content (ml/L) ในตำแหน่งต่างๆ

3 Pulmonary to systemic pressure ratio(Pp/Ps)

คำนวณจาก Systolic pulmonary pressure(Pp)

Systolic systemic pressure(Ps)

4 Pulmonary to systemic resistance ratio(Rp/Rs)

คำนวณจาก Pulmonary vascular resistance(Rp)

Systemic vascular resistance(Rs)

$$\text{Pulmonary vascular resistance(Rp)} = \frac{\text{Mean PA pressure – Mean LA pressure}}{\text{Pulmonary flow(Qp)}}$$

$$\text{Systemic vascular resistance(Rp)} = \frac{\text{Mean AO pressure – Mean RA pressure}}{\text{Systemic flow(Qs)}}$$

3.2 การตรวจระดับซีรั่ม sICAM-1

3.2.1 การเก็บตัวอย่าง (Sample collection and storage)

เก็บตัวอย่างเลือดขณะทำ cardiac catheterization ใน clot blood tube ปริมาณ 1-5 มล. จัดส่งห้องปฏิบัติการที่ตึกสิริกิต์ ชั้น 9 ทันที นำเลือดที่ได้มาปั่นแยก 1000 รอบ/นาที นาน 10 นาที แยกซีรั่มเก็บที่อุณหภูมิ -70º c เพื่อเป็นตัวอย่างในการตรวจหาระดับซีรั่ม sICAM-1

3.2.2 การตรวจระดับซีรั่ม sICAM-1

ทำการตรวจระดับซีรั่ม sICAM-1 ด้วย commercial ELISA kits (R&D system, MN, USA) กระบวนการทั้งหมดจะดำเนินการที่ Hepatitis Virus Research Laboratory ของภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย , ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ , ค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการสวนหัวใจ และผลการตรวจหาระดับซีรั่ม sICAM-1 ใน pulmonary artery ขณะทำการสวนหัวใจ จะได้รับการบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูล(ภาคผนวก)และทำการเก็บข้อมูลทั้งหมดลงในคอมพิวเตอร์ เพื่อนำมาตรวจและวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis):

1. Compare the levels of sICAM-1 between Group A (congenital heart disease with pulmonary hypertension)and Group B (congenital heart disease without pulmonary hypertension) patients using unpaired t-test.
2. Correlation coefficient between levels of sICAM-1 and the severity of PH (pulmonary arterial pressure and arteriolar resistance) and other parameters by using simple linear regression analysis and stepwise multivariable regression.

งบประมาณ

งบประมาณที่จำเป็นต้องใช้ในการศึกษาครั้งนี้โดยประมาณ

1. ELISA kit for sICAM-1 = 35,000 บาท
2. Tube for clot blood collection (5 บาท x 80 ราย) = 400 บาท
3. Tube for collection of serum (5 บาท x 80 ราย) = 400 บาท
4. ค่าตอบแทนเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ 2,000 x 3 คน = 6000 บาท

รวม = 41,800 บาท

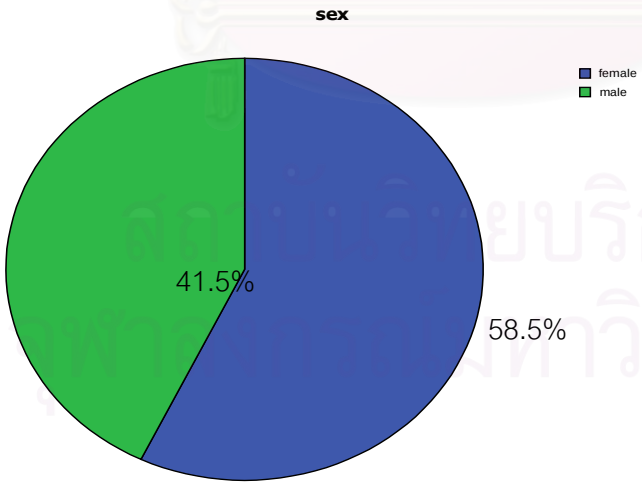
บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั่วไป

จากการรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด ที่มีอายุตั้งแต่แรกเกิดถึง 18 ปี ซึ่งรับไว้ในหอผู้ป่วยฝ่ายกุมารเวชศาสตร์ รพ. จุฬาลงกรณ์ เพื่อทำการสวนหัวใจตามข้อบ่งชี้ของการรักษาระหว่างวันที่1 มี.ค.2549 ถึง 31 ธ.ค. 2549 มีผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาทั้งหมด 40 ราย มีอายุตั้งแต่ 3 เดือน ถึง 15ปี 8 เดือน (อายุเฉลี่ย 4 ปี 2 เดือน) แบ่งเป็นเพศชาย 16 ราย(คิดเป็น 41.5%) เพศหญิง 24 ราย(คิดเป็น 58.5%) โดยเป็นผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น (increased pulmonary blood flow) 32 ราย แยกเป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่ไม่เขียว 26 ราย และแยกเป็นโรคหัวใจพิการกำเนิดชนิดเขียว 6 ราย เป็นผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดลดลง (decreased pulmonary blood flow) 8 ราย ดังที่แสดงการแจกแจงในตารางที่ 2

แผนภูมิที่ 1 แสดงร้อยละของเพศและการวินิจฉัยของผู้ป่วยกลุ่มที่ทำการศึกษา

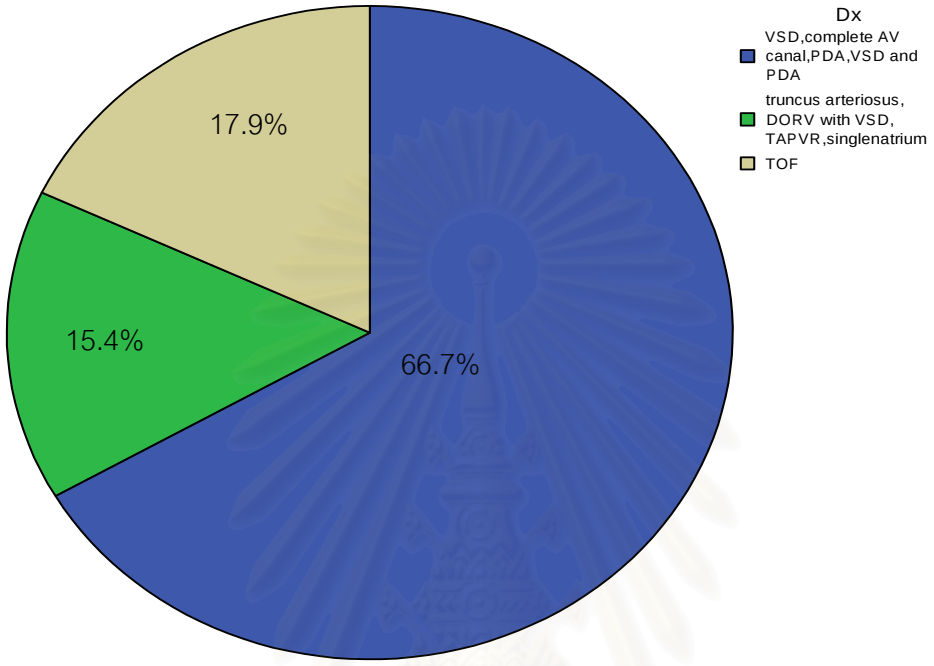


ตารางที่ 2 จำนวนผู้ป่วยและชนิดของความพิการของผู้ป่วยที่ทำการศึกษา

Diagnosis	หญิง	ชาย	รวม
1.1กลุ่มที่มีการไหลเวียโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นที่ไม่เขียว			
-VSD	8	6	14
-VSD and PDA	4	2	6
-Common AV canal defect	3	0	3
-PDA	1	2	3
1.2กลุ่มที่มีการไหลเวียนโลหิตไปที่ปอดเพิ่มขึ้นที่เขียว			
-DORV with VSD	2	0	2
-Single atrium	1	0	1
-TAPVR (supracardiac)	0	1	1
-Truncus arteriosus	1	1	2
2.กลุ่มที่มีการไหลเวียนไปปอดลดลง			
-TOF	4	4	8
รวมทั้งหมด	**24**	**16**	**40**

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

<u>แผนภูมิที่ 2</u> แสดงร้อยละของการวินิจฉัยของผู้ป่วยกลุ่มที่ทำการศึกษา



ผู้ป่วยทุกรายมีการทำงานของไตปกติ โดยแต่ละกลุ่มมีการกระจายของข้อมูลตามเพศและอายุดัง ตารางที่ 3

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มที่ทำการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป	Increase blood flow		Decrease blood flow	Total
	acyanotic	cyanotic		
เพศ(คน) ชาย	10	2	4	16
หญิง	16	4	4	24
อายุเฉลี่ย(เดือน)	48.8	26	74.2	50.2
ช่วงอายุ(เดือน)	5-144	3-120	5-190	3-190
(Mean ±SD)	(48.8±48)	(26±46)	(74±62.3)	(50.2±50.9)
Hgb*(mg/dl)	12.36 ±1.39	14.55 ±1.82	16.48 ±3.05	13.72 ±2.59
Cr*(mg/dl)	0.33 ±0.15	0.25 ±0.1	0.43 ±0.16	0.34 ±0.15

*Mean ± SD

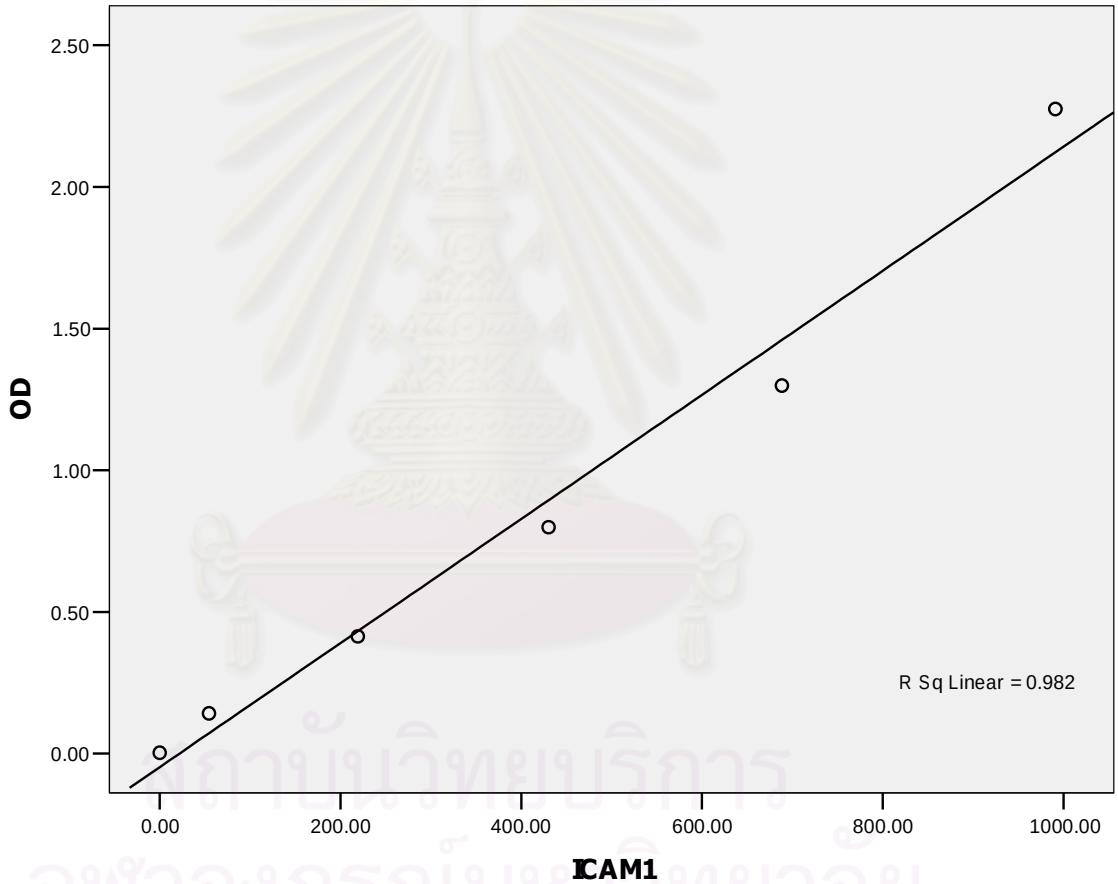
โดยในกลุ่มที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นทั้งหมด 32 ราย มีผู้ป่วย 26 รายที่ต้องได้รับยาเพื่อควบคุมภาวะหัวใจวายคือ Lanoxin, Angiotensin converting enzyme inhibitor, Aldactone, Furosemide

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การตรวจระดับ Serum ICAM-1

ทำการเก็บตัวอย่างเลือดจากหัวใจห้องบนขวา 40 ตัวอย่าง ห้องล่างซ้าย 12 ตัวอย่างโดยวัดเป็นความเข้มแสง (OD) เปรียบเทียบกับ ICAM-1 standard curves สำหรับชุดทดสอบเฉพาะดังในกราฟที่ 1

กราฟที่ 1 กราฟมาตรฐานของ ICAM-1 Assay



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การวิเคราะห์ข้อมูล

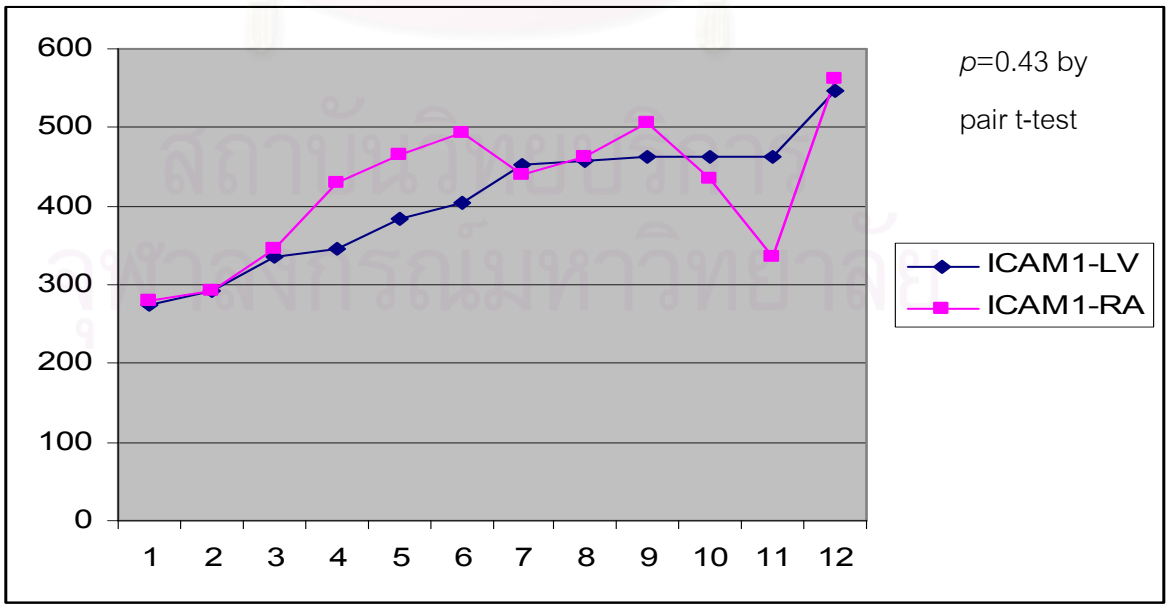
ระดับ siCAM-1ของแต่ละกลุ่มที่ทำการศึกษาแสดงดังตารางที่ 4 และเมื่อเปรียบเทียบค่า Pre-pulmonary sICAM-1 (จาก right atrium) และ Post-pulmonary sICAM-1(จาก left ventricle) ในผู้ป่วยจำนวน 12 รายดังกราฟที่ 2 พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ (p=0.43) ดังในตารางที่ 5

ตารางที่4. ระดับ Serum ICAM-1 ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มที่ทำการศึกษา

Level of serum(ng/ml)	increase blood flow		decrease blood flow	Total
	acyanotic	cyanotic		
ICAM-RA	416.74±101.34* (n=24)	419.43±112.01* (n=6)	321.85 90.17* (n=10)	390.65±104.41* (n=40)
ICAM-LV	406 ± 81.76** (n=12)			

* Mean ± SD (range of data), ** P=0.43 by pair t-test เมื่อเทียบกับระดับใน right atrium

กราฟที่ 2. กราฟเปรียบเทียบระดับ pre-pulmonary และ post-pulmonary sICAM-1



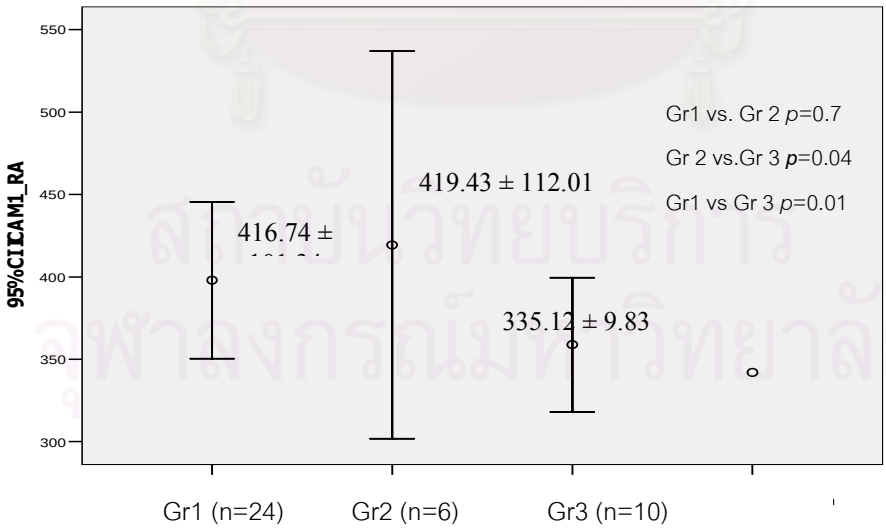
ตารางที่5. เปรียบเทียบระดับ pre-pulmonary และ post-pulmonary sICAM-1

Level of ICAM-1	Mean	N	Std. Deviation
ICAM1-RA	420.6641	12	88.73284
ICAM1-LV	406.7997	12	81.76109

Pair t-test p=0.43

เนื่องจากไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติระหว่าง pre-pulmonary และ post-pulmonary sICAM-1 ในการศึกษานี้จึงได้ศึกษาหาความสัมพันธ์ของ sICAM-1 ใน RA กับปัจจัยทางคลีนิคอื่นๆซึ่งจะกล่าวต่อไป

กราฟที่ 3 กราฟเปรียบเทียบระดับ sICAM-1 ใน RA (prepulmonary sICAM-1) ในแต่ละกลุ่มที่ศึกษา



Gr.1= acyanotic CHD with increase blood flow

Gr.2= cyanotic CHD with increase blood flow

Gr.3 = CHD with decrease blood flow

จากกราฟที่ 3 จะเห็นได้ว่าค่าเฉลี่ยของระดับ serum sICAM-1 ในกลุ่มที่มีเลือดไหลเวียนไปปอดเพิ่มขึ้น(กลุ่ม 1+2)สูงกว่ากลุ่มที่มีเลือดไหลเวียนไปปอดน้อยลง(กลุ่ม3) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีความแตกต่างของ sICAM-1 ระหว่างกลุ่มที่มีเลือดไปปอดเพิ่มขึ้น(กลุ่ม 1 และกลุ่ม 2)

ตารางที่ 6. แสดงค่าเฉลี่ยของระดับ Serum sICAM-1 ในกลุ่มที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นกับกลุ่มที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดลดลง

กลุ่มผู้ป่วย	Serum ICAM-1	จำนวนผู้ป่วย
increase pulmonary blood flow	417.27±101.53*	30
decrease pulmonary blood flow	323.69±85.76*	10
Total	392.17±105.24*	40

*Mean ± SD

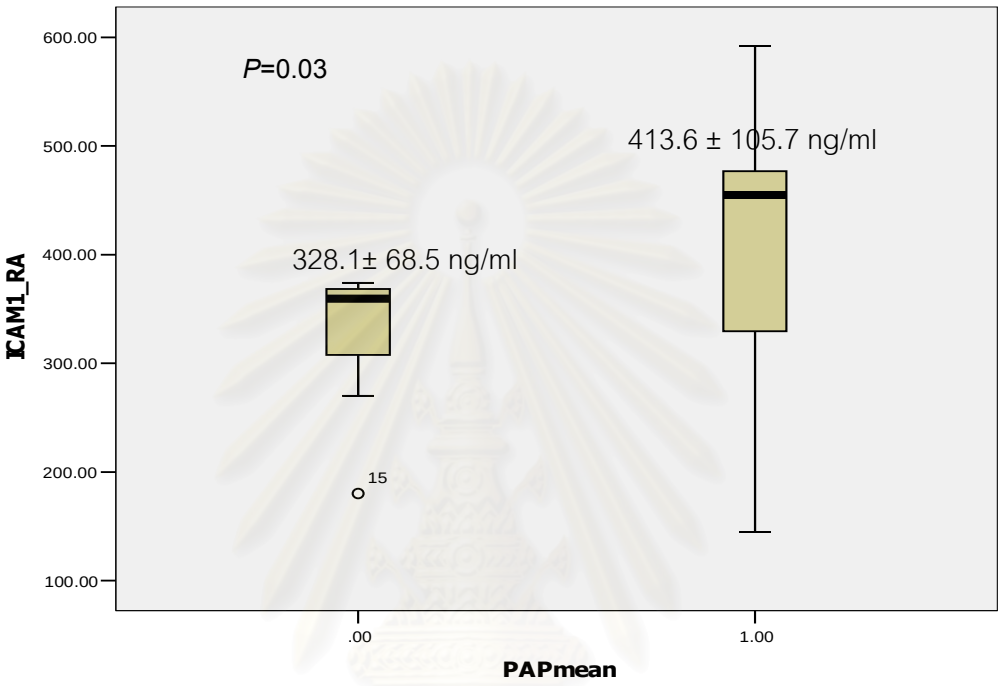
จากตารางที่ 6 จะเห็นว่าระดับ sICAM-1 ในกลุ่มที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น มีค่าสูงกว่าในกลุ่มที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (unpaired t-test, p=0.01)

ตารางที่ 7. แสดงค่าเฉลี่ยของระดับ Serum sICAM-1 ในกลุ่มที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูงเทียบกับกลุ่มที่มีโลหิตที่ปอดปกติ

CHD	serum sICAM-1	n	p value
with PHT	413.6 ± 105.7 *	22	0.03
without PHT	328.1± 68.5 *	12	

* Mean±SD, PHT= pulmonary hypertension (mean pulmonary artery hypertension>25 mmHg)

<u>กราฟที่</u> 4. กราฟแสดงระดับ sICAM-1 ในกลุ่มที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูงเทียบกับกลุ่มที่มีโลหิตที่ปอดปกติ(unpaired t-test)



0= mean pulmonary pressure(PAPm) </= 25 mmHg

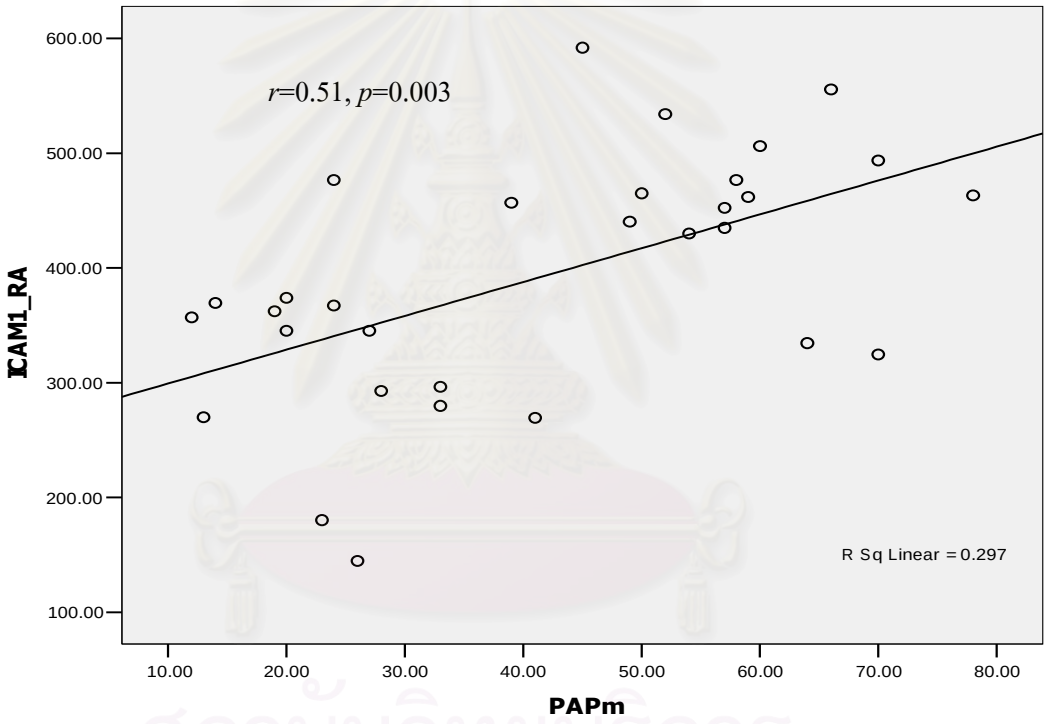
1= mean pulmonary pressure (PAPm) > 25 mmHg

จากกราฟที่ 4 และ ตารางที่ 7 จะเห็นว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูง (n=22) มีระดับsICAM-1 สูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่ความดันโลหิตที่ปอดปกติ (n=12) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

โดยจากการศึกษานี้พบว่าระดับของซีรั่ม sICAM-1 ที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับ mean pulmonary arterial pressure, diastolic pulmonary pressure, systolic pulmonary pressure, Qp , Qp/Qs, Rp/Rs และRp ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ(p<0.05) ดังกราฟที่ 5-11

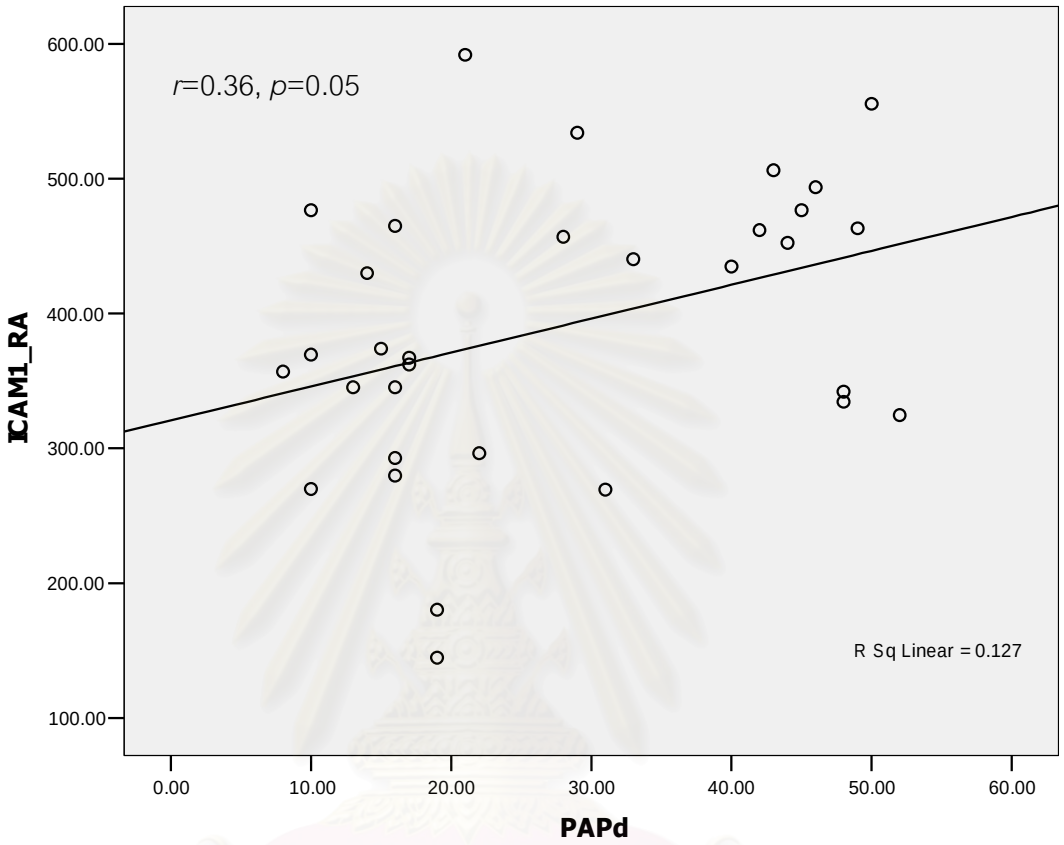
ส่วนปัจจัยที่ไม่มีความสัมพันธ์กับ sICAM-1 ได้แก่ aortic saturation, pulmonary arterial saturation, เพศ, Qs และ Rs ดังกราฟที่12-15 และตารางที่10

<u>กราฟที่ 5</u>. กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RA และ mean pulmonary arterial pressure (PAPm)



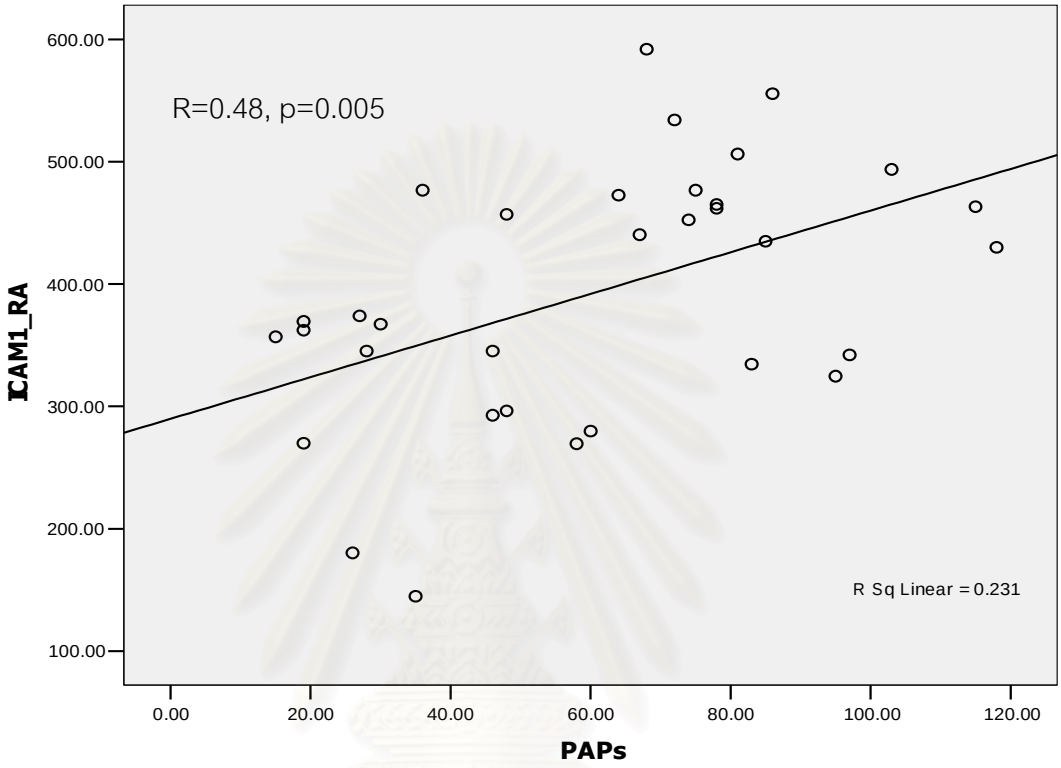
จากกราฟที่ 5 แสดงให้เห็นว่าความดันโลหิตที่ปอด mean PAP ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับระดับซีรั่ม sICAM-RA (pre-pulmonary sICAM-1)ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.003)

<u>กราฟที่ 6</u> กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RA และ diastolic PAP (PAPd)



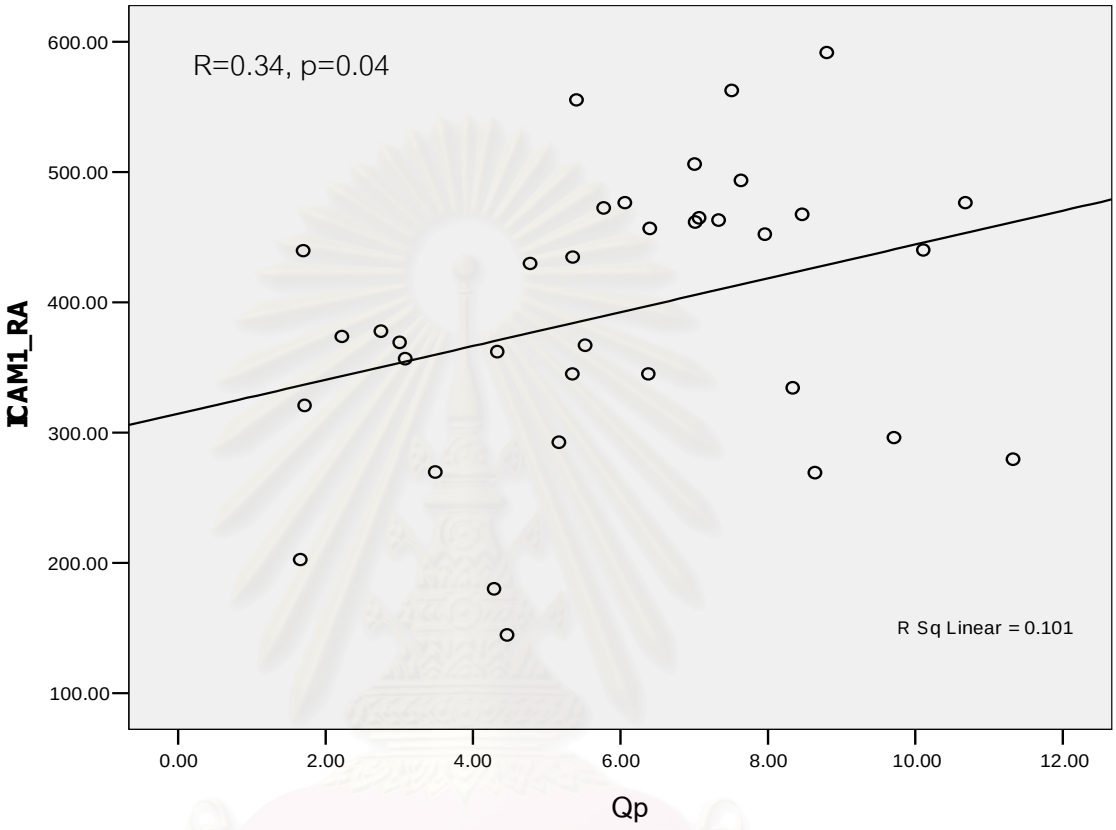
จากกราฟที่ 6 และ 7 แสดงให้เห็นว่าความดันโลหิตที่ปอด diastolic PAPและsystolic PAP ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับระดับซีรั่ม sICAM-RAที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.05)

<u>กราฟที่ 7</u> กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RA และ systolic PAP(PAPs)



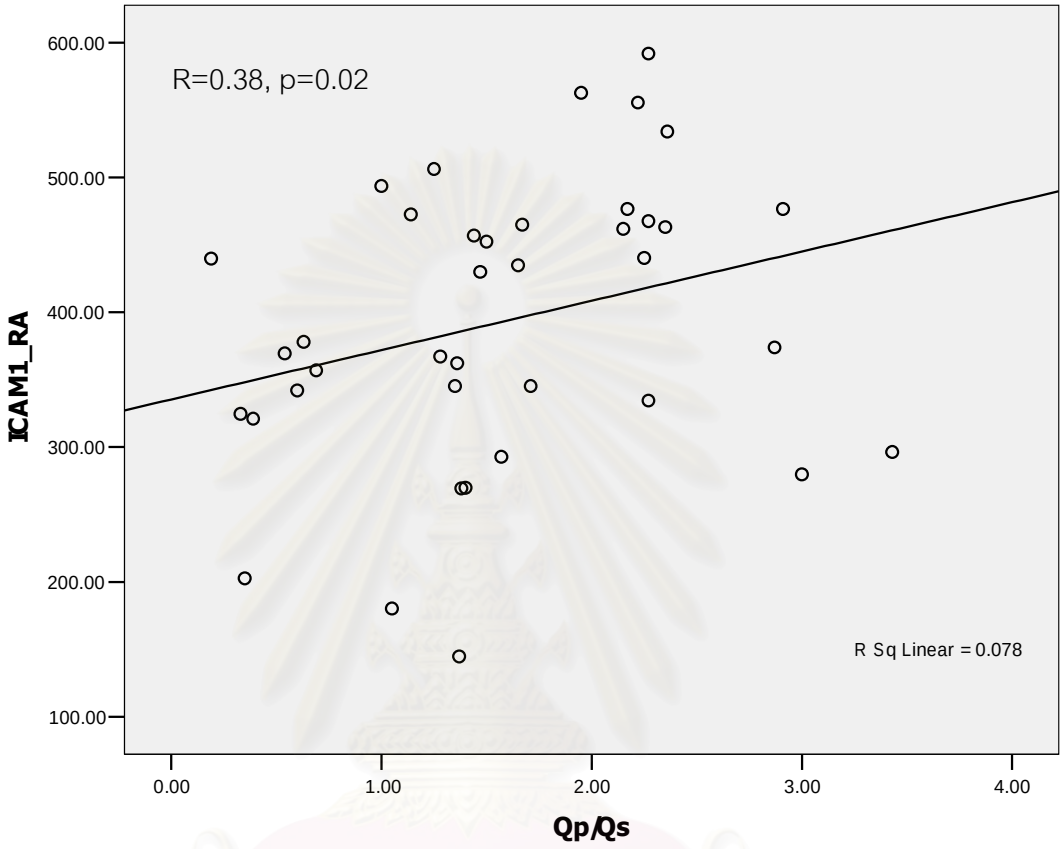
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

<u>กราฟที่ 8</u> กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RA และ Qp



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

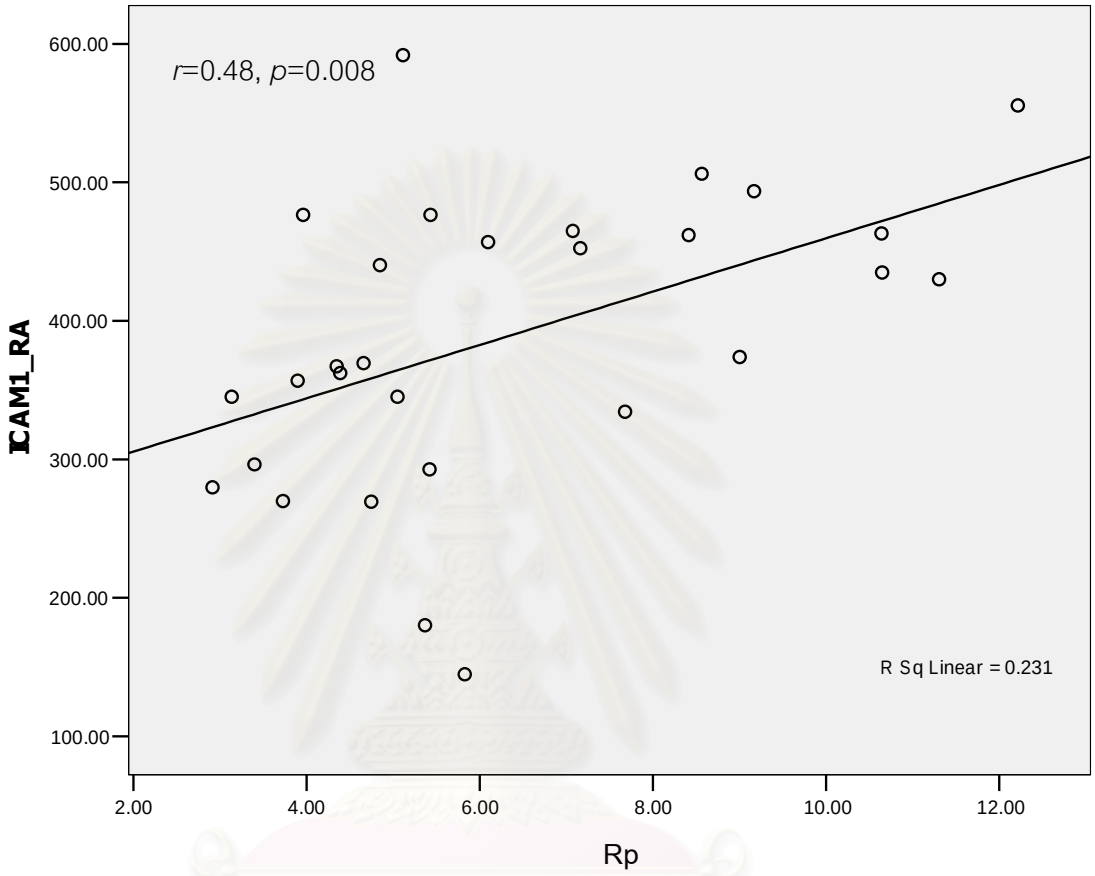
<u>กราฟที่ 9</u> กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RA และ Qp/Qs



จากกราฟที่ 8 และ 9 แสดงให้เห็นว่า ระดับของ Qp และ Qp/Qs ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับระดับซีรั่ม sICAM-1 ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

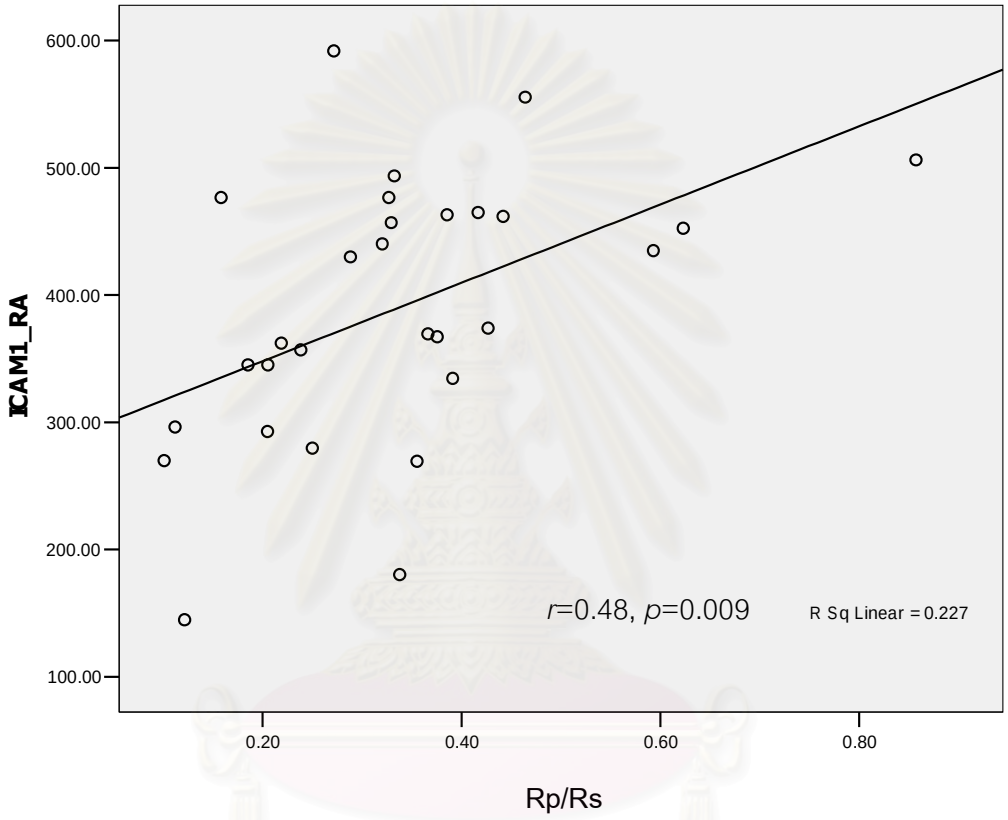
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

<u>กราฟที่ 10</u> กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RA และ Rp



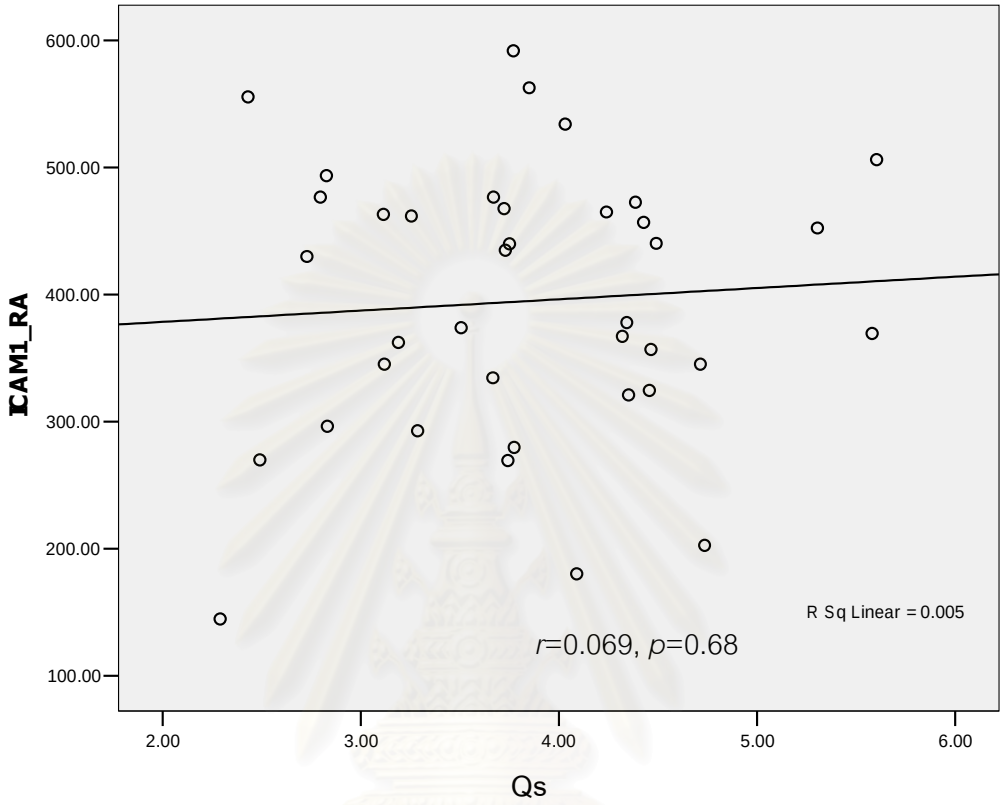
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

<u>กราฟที่</u> 11 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RA และ Rp/Rs



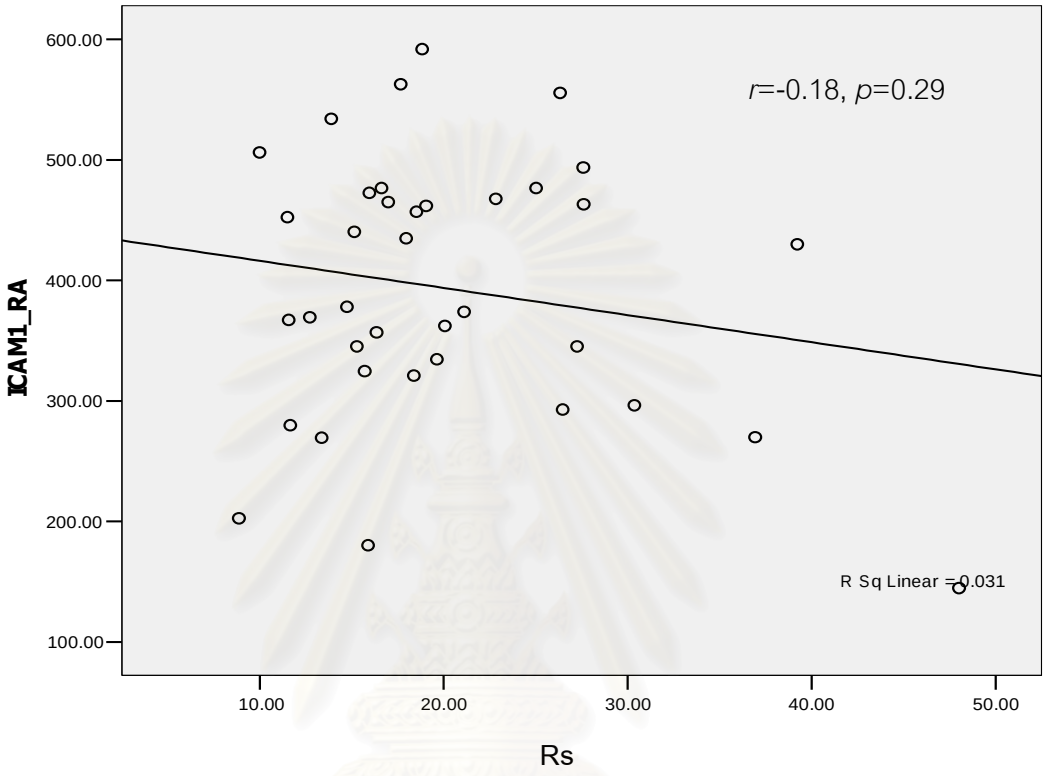
จากกราฟที่ 10 และ 11 แสดงให้เห็นว่า ระดับของ Rp และ Rp/Rs ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับระดับซีรั่ม sICAM-1 ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

<u>กราฟที่</u> 12 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RA และ Qs



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

<u>กราฟที่ 13</u> กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RA และ Rs



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

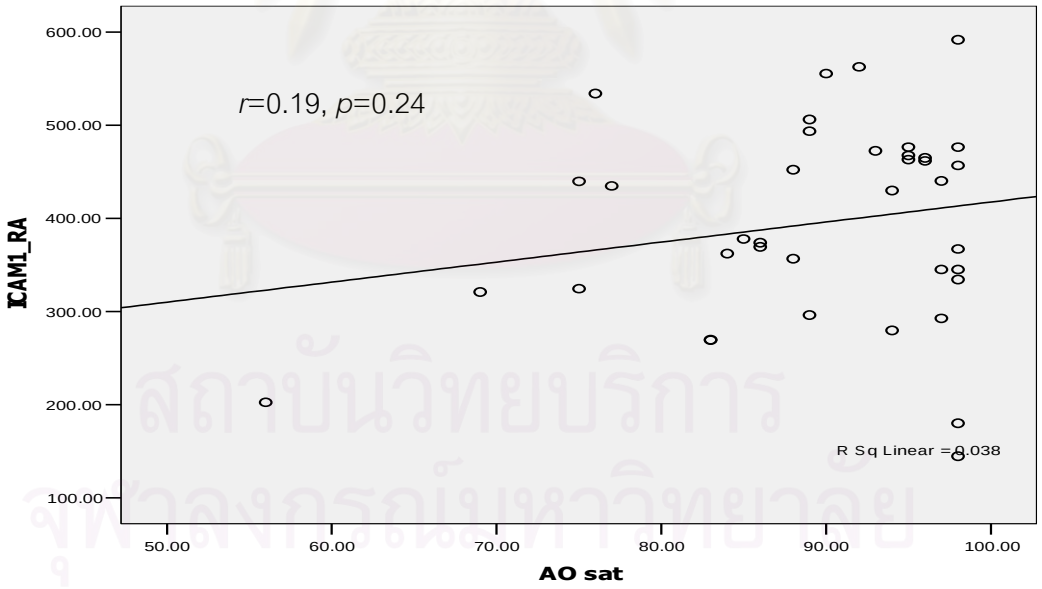
ตารางที่ 8. แสดงค่าเฉลี่ยของระดับsICAM-1 ในกลุ่มที่มีสัดส่วนความต้านทานของหลอดเลือดที่ปอดสูง> 0.5 เทียบกับกลุ่มที่มีสัดส่วนความต้านทานของหลอดเลือดที่ปอด <0.5

CHD	serum sICAM-1	n	p value(unpaired t-test)
with Rp/Rs >0.5	464.49± 37.16*	3	0.026
With Rp/Rs <0.5	380.72±107.72*	26	

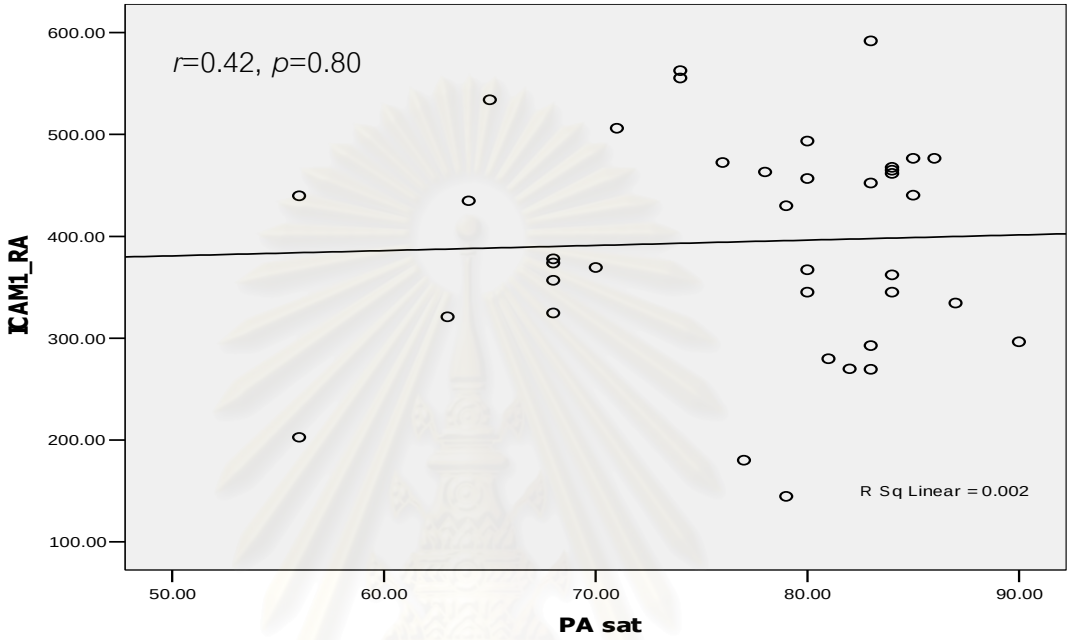
* mean ± SD

จากตารางที่ 8 พบว่าระดับของ Rp/Rs >0.5 , มีระดับของซีรั่ม sICAM-1 lสูงกว่ากลุ่มที่มี Rp/Rs < 0.5 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.026)

กราฟที่ 14 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ ICAM-1 RA และ Ao sat



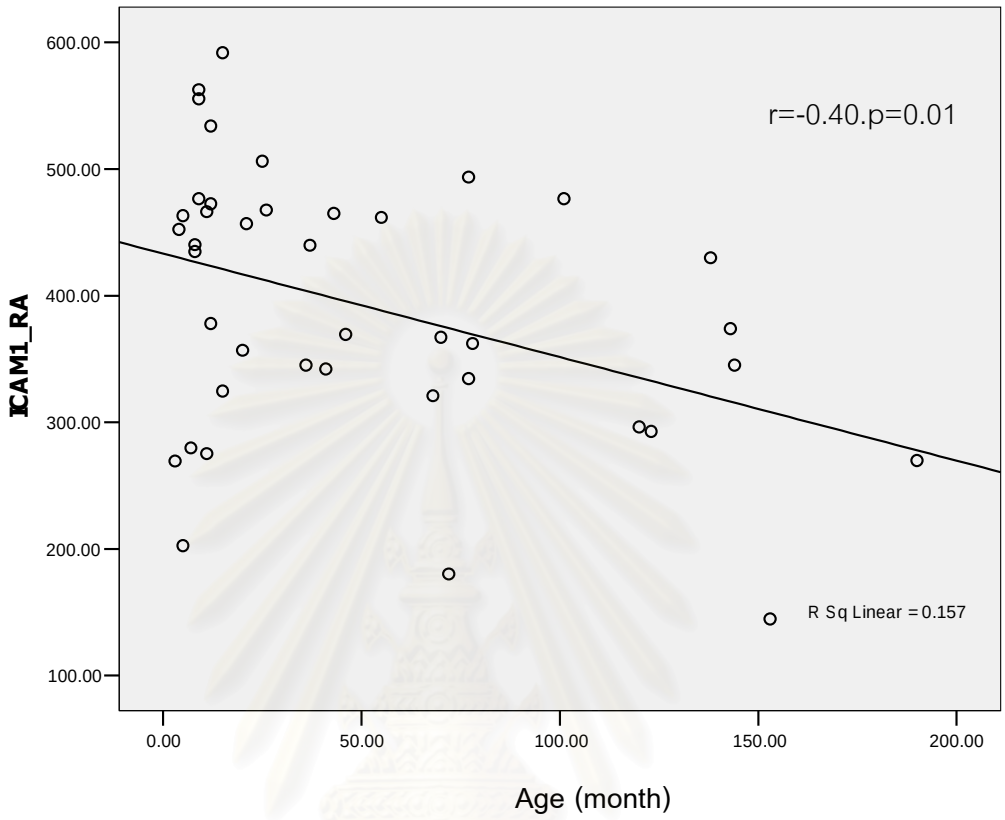
<u>กราฟที่ 15</u> กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RA และ pulmonary arterial saturation(PA sat)



จากกราฟที่14 และ 15 แสดงให้เห็นว่า ค่า oxygen saturationที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับระดับซีรั่ม sICAM-1 ที่เพิ่มขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p>0.05)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

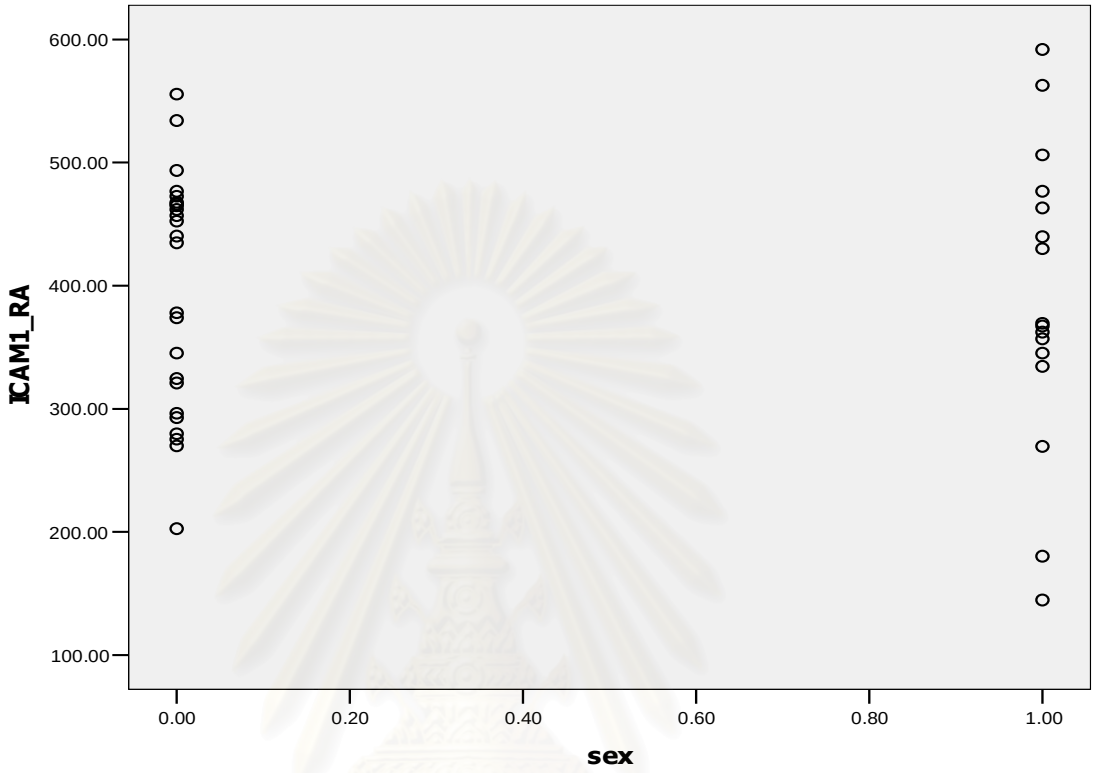
<u>กราฟที่ 16</u> กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RA และอายุของผู้ป่วย



จากกราฟที่ 16 กลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากพบว่ามีระดับ sICAM-1 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่อาจจะอธิบายได้ว่าเป็นเพราะผู้ป่วยที่อายุมากส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยกลุ่มที่มีการไหลเวียนไปปอดลดลง

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

<u>กราฟที่</u> 17 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RA และ เพศ



0= male, 1= female

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

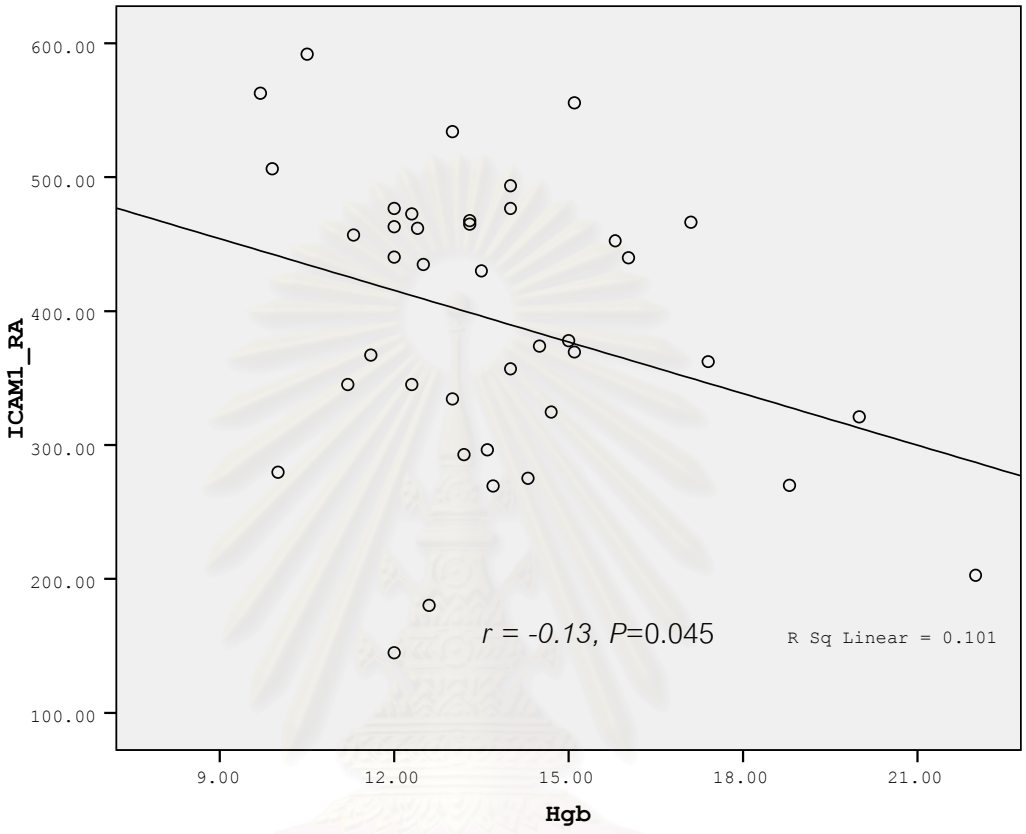
ตารางที่ 9. สรุปความสัมพันธ์ระหว่าง เพศและระดับ sICAM-1

Sex	จำนวนผู้ป่วย	ICAM1_RA(ng/ml)
female	24	397.36±96
male	16	384.83±119.75

จากกราฟที่17 และ ตารางที่ 8 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับซีรั่ม sICAM-1 กับเพศของกลุ่มผู้ป่วยโดยพบว่าผู้ป่วยเพศหญิง (จำนวน 24 ราย) มีระดับซีรั่ม sICAM-1 เท่ากับ 397.36 ± 96 ng/ml ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยเพศชาย (จำนวน16 ราย) มีระดับซีรั่ม sICAM-1 เท่ากับ 384.83 ± 119.75 ng/ml แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.7 by Chi-square test)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

<u>กราฟที่ 18</u> กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ sICAM-1 RA และ Hemoglobin (Hgb)



จากกราฟที่ 18 แสดงให้เห็นว่าระดับ Hemoglobin ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของระดับซีรั่มsICAM-1แบบผกผัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p< 0.05$)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในการศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นว่ามีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อระดับของ sICAM-1 ซึ่งแสดงเป็นตารางสรุปรวมดังตารางที่ 10 : โดยพบว่า อายุ, systolic PAP, diastolic PAP, mean PAP, Qp, Qp/Qs, Rp, Rp/Rs ที่เพิ่มขึ้นมีผลต่อระดับของ sICAM-1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) ส่วน hemoglobinที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์แบบผกผันกับระดับ sICAM-1 นอกจากนี้ในการวิจัยนี้ยังพบว่า เพศ,ระดับ oxygen saturation ใน systemic arterial pressure(Ao sat) และใน pulmonary artery(PA sat), systemic blood flow(Qs) และ resistance(Rs) ไม่มีผลต่อระดับซีรั่มsICAM-1($p>0.05$)

ตารางที่ 10 สรุปความสัมพันธ์ระหว่าง predictors and sICAM-1

Predictor	***n***	***r***	***p***	**predictor**	***n***	***r***	***p***
Age	40	-0.4	0.01	Systolic PAP	32	0.48	0.005
Sex	40	-	0.7*	Mean PAP	32	0.51	0.003
Qp	38	0.34	0.04	Diastolic PAP	32	0.36	0.05
Qs	38	0.07	0.68	Rp	29	0.23	0.008
Qp/Qs	38	0.38	0.02	Rs	37	-0.18	0.29
Hgb	40	-0.13	0.04	Rp/Rs	40	0.48	0.009
PA sat	38	0.42	0.80	Ao sat	38	0.19	0.24

* unpaired t-test

ตารางที่ 11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง ปัจจัยทางคลีนิคและระดับ sICAM-1โดยวิธี stepwise multiple regression

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.546[a]	.298	.272	92.71997

a. Predictors: (Constant), PAPm

ANOVA(b)

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	98737.524	1	98737.524	11.485	0.002(a)
	Residual	232118.79	27	8596.992		
	Total	330856.32	28			

a Predictors: (Constant): PAPm

b Dependent Variable: ICAM1_RA

Excluded Variables[b]

Model		Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics Tolerance
1	Qp/Qs	.118[a]	.707	.486	.137	.945
	PAPs	-.037[a]	-.071	.944	-.014	.102
	PAPd	-.558[a]	-1.375	.181	-.260	.153
	Rp	-.036[a]	-.190	.851	-.037	.759
	Hgb	-.038[a]	-.227	.822	-.044	.961

a. Predictors in the Model: (Constant), PAPm

b. Dependent Variable: ICAM1_RA

จากตารางที่ 11 ได้วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลีนิคและ sICAM-1ด้วยวิธี stepwise multiple regression พบว่าปัจจัยเดียวที่เป็น independent predictor สำหรับsICAM-1 คือ mean pulmonary arterial pressure (PAPm)

บทที่ 5

การอภิปรายผลการวิจัย

การอภิปรายผลการวิจัย

Soluble หรือ circulating intercellular adhesion molecules (sICAM-1)เป็นสารที่หลั่งจาก vascular endothelium cell ต่างๆ ของร่างกายรวม endothelium ของ pulmonary vascular bed ในกรณีที่มี endothelial damage และ activation การศึกษานี้พบว่าระดับ serum sICAM-1 ในห้องหัวใจก่อนไปปอด (pre-pulmonarysICAM-1, in RA) มีระดับไม่แตกต่างจาก serum sICAM-1 ในห้องหัวใจภายหลังกลับจากปอด (post-pulmonary sICAM-1, in LV) ในผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด จึงสามารถใช้ pre-pulmonary sICAM-1 ในการวิเคราห์ต่อไปได้

การศึกษานี้พบว่าระดับ serum sICAM-1 ในผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด,มีระดับเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตที่ปอดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและยังพบว่าระดับ serum sICAM เพิ่มขึ้นชัดเจนในผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีภาวะ pulmonary artery hypertension โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีปริมาณserum sICAM-1สูงกว่าโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่ความดันโลหิตที่ปอดปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากผลการศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าปริมาณ serum sICAM-1 ที่เพิ่มสูงขึ้นน่าจะเป็นผลเนื่องจากการมีภาวะ pulmonary hypertension ซึ่งน่าจะอธิบายได้จากมีการอักเสบของหลอดเลือดปอด(pulmonary vessel) ร่วมกับมี endothelial dysfunction จึงทำให้มีการเพิ่มของระดับ serum sICAM-1 ซึ่งคล้ายคลึงกับการศึกษาของ Kobayashi, H, et al และคณะ[4] ที่ได้ศึกษาระดับของซีรั่ม adhesion molecules (sICAM-1, sELAM-1, and sVCAM-1) ในผู้ป่วยทารกแรกเกิดและมีภาวะ congenital diaphragmatic hernia (CDH)โดยพบว่าระดับของสารดังกล่าวมีระดับเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้ในการศึกษาของ Paul และคณะ[20] ยังได้ทำการศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ plasma marker (CRP,sICAM-1,Interleukin-6, homocystein)กับ ระดับของ lipid เพื่อใช้ในการติดตามหาความเสี่ยงในการเกิด atherosclerosis ของหลอดเลือดโดยพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะcardiovascular event (myocardial infarction) มีระดับซีรั่ม sICAM-1 สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะcardiovascular event (myocardial infarction)อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่ง

อธิบายได้จากการมี endothelial cells dysfunction และมีการอักเสบของหลอดเลือดซึ่งเป็นกระบวนการเปลี่ยนแปลงที่เกิดใน Atherosclerosis ทำให้มีการสร้าง sICAM-1เพิ่มขึ้น

ในการศึกษานี้ก็พบลักษณะเช่นเดียวกัน โดยมีความสัมพันธ์ในระดับปานกลางถึงสูง ดังนั้นการที่มีระดับ serum sICAM-1ในผู้ป่วยที่มี pulmonary hypertension เพิ่มขึ้นเชื่อว่าเป็นผลจากการที่มีการปรับตัวต่อการมีการอักเสบของ endothelial cell รวมทั้งเกิดจากการมี endothelial dysfunction ทำให้มีระดับของ serum sICAM-1 เพิ่มขึ้น

ในการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดpulmonary vascular obstructive disease (PVOD) ได้แก่ pulmonary arterial pressure(PAP), pulmonary flow(Qp) และภาวะออกซิเจนต่ำ[1] แต่ในการศึกษานี้พบว่าภาวะออกซิเจนต่ำไม่มีผล แต่ pressure (PAP) กับ flow (Qp)มีผลแต่ pressure(PAP) มีผลมากกว่า flow(Qp)

ในกลุ่มผู้ป่วยที่นำมาศึกษาในการศึกษานี้ส่วนใหญ่มีความดันโลหิตในปอดสูง และพบว่าในผู้ป่วยที่มีความดันหลอดเลือดในปอดสูงมากกว่า 25mmHgและ มีระดับของ Rp/Rs มากกว่า 0.5 ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด pulmonary vascular disease มีระดับ serum ICAM-1เพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีRp/Rs น้อยกว่า 0.5 ดังนั้นหากมีการขยายเวลาและจำนวนประชากรในการศึกษาต่อไป อาจจะสามารถนำระดับ sICAM-1มาใช้ในการติดตามผู้ป่วยหรือใช้ในการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการทำผ่าตัดได้

ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่จำนวณประชากรน้อยกว่าที่ตั้งเป้าหมาย คือมีผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นทั้งที่เขียวและไม่เขียวรวม 40 คน จากที่คำนวณขนาดตัวอย่างไว้ 80 คน (กลุ่มละ 40 คน) และผู้ป่วยแต่ละคนมีความพิการที่หัวใจแตกต่างกันทำให้มีการเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamics ต่างกัน นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นๆหลายอย่างซึ่งอาจส่งผลให้มีการสร้าง sICAM-1 ไม่เท่ากัน ทำให้ระดับความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆเหล่านั้นกับ sICAM-1 มีค่าต่ำ (r สูงสุดเท่ากับ0.5) และไม่สามารถเปรียบเทียบข้อมูลในแต่ละกลุ่มโดยการจับคู่ประชากรที่มีค่าพารามิเตอร์อื่นๆที่คล้ายคลึงกันได้ รวมทั้งไม่มี normal control group อย่างแท้จริงเนื่องจากมีข้อจำกัดในเรื่องของจริยธรรมการวิจัย ในการศึกษาจึงนี้ใช้กลุ่ม control group เป็นผู้ป่วย tetralogy of Fallot (TOF) ซึ่งระดับซีรั่ม sICAM-1 อาจผิดปกติจากภาวะ chronic hypoxia ซึ่งถ้าได้มีการเก็บรวบรวมข้อมูลเพิ่มขึ้นและมีการแจกแจงชนิดของความพิการอย่างเป็นระเบียบมากขึ้น รวมทั้งมีการเก็บตัวอย่างเลือดในตำแหน่งของPulmonary vein

,Systemic/SVC และ Pulmonary artery นำมาประกอบการวิเคราะห์ข้อมูลอาจทำให้พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนขึ้น และสามารถนำข้อมูลไปวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของระดับซีรัม sICAM-1กับการเปลี่ยนแปลงในหลอดเลือดปอดที่สูงขึ้นซึ่งอาจจะใช้ในการติดตามและพยากรณ์โรคได้ในอนาคตต่อไป

นอกจากนั้น ในการศึกษานี้ไม่สามารถควบคุมผลจากยาที่ใช้ในการควบคุมภาวะหัวใจวายที่อาจจะมีผลต่อระดับ sICAM-1 ได้และไม่สามารถศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการสร้างsICAM-1 กับการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของหลอดเลือดภายในปอดและ vascular reactivityซึ่งน่าจะเป็นประเด็นสำคัญที่ช่วยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยที่มีภาวะ pulmonary vascular disease และภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูง ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด

ดังนั้นการศึกษาจำเป็นจะต้องเพิ่มระยะเวลาในการศึกษาให้นานยิ่งขึ้นเพื่อเพิ่มจำนวนตัวอย่างให้มากเพียงพอต่อการวิเคราะห์ทางสถิติ และให้ได้ผลการศึกษาที่น่าเชื่อถือและนำไปใช้อ้างอิงได้ เนื่องจากในการศึกษานี้ได้ศึกษาระดับของซีรั่ม sICAM-1 อย่างเดียวซึ่งมีข้อจำกัดทางด้านเวลาและเงินทุนการวิจัย หากมีขยายเวลาและเพิ่มเงินทุนในการศึกษาน่าจะทำการหาความสัมพันธ์ระหว่าง serum markers อื่นๆ (เช่น sVCAM-1,sE-selectin,NO,CRP) ในผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด เพื่อใช้เป็นประโยชน์ในการอธิบายการเกิดการอักเสบของหลอดเลือดและ endothelial dysfunction ในภาวะที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูง ซึ่งในอนาคตหากมีข้อมูลที่ชัดเจนน่าจะมีประโยชน์ในการใช้ serum markersดังกล่าวในการติดตามอาการผู้ป่วยและพยากรณ์โรคได้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

[1] Bridges ND, Freed MD. Cardiac catheterization. In: Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD, Gutgesell HP, editors. Moss and Adams heart disease in infants, children and adolescents: Including the fetus and young adult. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995. p. 310-329

[2] Tulloh RM. Congenital heart disease in relation to pulmonary hypertension in paediatric practice. Paediatr Respir Rev 2005;6:174-80.

[3] Sluiter W, Pietersma A, Lamers JM, Koster JF. Leukocyte adhesion molecules on the vascular endothelium: their role in the pathogenesis of cardiovascular disease and the mechanisms underlying their expression. J Cardiovasc Pharmacol 1993;22 Suppl 4:S37-44.

[4] Kobayashi H, Yamataka A, Okazaki T, Lane GJ, Puri P, Miyano T. Increased levels of circulating adhesion molecules in neonates with congenital diaphragmatic hernia complicated by persistent pulmonary hypertension. Pediatr Surg Int 2004;20:19-23.

[5] Kato GJ, Martyr S, Blackwelder WC, Nichols JS, Coles WA, Hunter LA, et al. Levels of soluble endothelium-derived adhesion molecules in patients with sickle cell disease are associated with pulmonary hypertension, organ dysfunction, and mortality. Br J Haematol 2005;130:943-53.

[6] Cella G, Bellotto F, Tona F, Sbarai A, Mazzaro G, Motta G, et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. Chest 2001;120:1226-30.

[7] Sakamaki F, Kyotani S, Nagaya N, Sato N, Oya H, Satoh T, et al. Increased plasma P-selectin and decreased thrombomodulin in pulmonary arterial hypertension were improved by continuous prostacyclin therapy. Circulation 2000;102:2720-5.

[8] Biffl WL, Moore EE, Moore FA, Barnett C. Nitric oxide reduces endothelial expression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1. J Surg Res 1996;63:328-32.

[9] Park MK, Troxler RG. Pulmonary hypertension. In: Park MK, editor. Pediatric cardiology for practitioners. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002. p. 417-26.

[10] Steinhorn RH, Fineman JR. The pathophysiology of pulmonary hypertension in congenital heart disease. Artif Organs 1999;23:970-4.

[11] Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. Circulation 2000;102:1718-23.

[12] Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980;288:373-6.

[13] Hampl V, Herget J. Role of nitric oxide in the pathogenesis of chronic pulmonary hypertension. Physiol Rev 2000;80:1337-72.

[14] Neidecker J. Pulmonary hypertension: the role of nitric oxide in adults. Rev Esp Anestesiol Reanim 2001;48:457-9.

[15] Bishop JE, Guerreiro D, Laurent GJ. Changes in the composition and metabolism of arterial collagens during the development of pulmonary hypertension in rabbits. Am Rev Respir Dis 1990;141:450-5.

[16] Kotake F, Kobayashi J, Sonoda M, Komoda T. Nitric oxide-related compounds in patients with congenital heart defects and pulmonary hypertension. Pediatr Int 2000;42:249-54.

[17] Lu H, Chen S, Wang H, Cheng P. Role of adrenomedullin in congenital heart disease associated with pulmonary hypertension. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2003;23:275-7.

[18] Rabinovitch M. Pathophysiology of pulmonary hypertension. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, editors. Heart disease in infant, children and adolescents: Including the fetus and young adult. Vol. 2. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2001. p. 1311-6.

[19] Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. Circulation 2004;109:159-65.

[20] Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000;342:836-43.

[21] Rabinovitch M. Pathophysiology of pulmonary hypertension. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, editors. Heart disease in infant, children and adolescents: Including the fetus and young adult. Vol. 2. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2001. p. 1311-6.

ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แบบฟอร์มในการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ทำการศึกษา

ระดับsICAM-1ในผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจแต่กำเนิดชนิดที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูงและปัจจัยทางคลีนิคที่มีผลต่อระดับ sICAM-1

Levels of soluble intercellular adhesion molecules-1 (sICAM-1) in patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension

ลำดับที่.....

เก็บข้อมูลโดย.....วันที่.....ward.....

ข้อมูลทั่วไป

เพศ..... อายุ.....ปี.....เดือน

น้ำหนัก.....kg. ส่วนสูง.....cm(Body Surface Area.....m^2)

ประวัติ

1.คลอด ☐ ครบกำหนด ☐ ก่อนกำหนด(อายุครรภ์.....สัปดาห์)

น้ำหนักแรกคลอด.....g.

2.โรคประจำตัวและประวัติอดีต

*โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด การวินิจฉัย.....

*เคยได้รับการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (Echocardiogram)หรือสวนหัวใจ (Cardiac catheterization)

☐ เคย Date...../...../.....

ผลการตรวจ:Structural abnormality.....

:Evidence of Pulmonary hypertension ☐ มี ☐ ไม่มี

☐ ไม่เคยตรวจ

*ยาโรคหัวใจที่ใช้ประจำ.....

*ความพิการแต่กำเนิดอื่น ☐ มี คือ..... ☐ ไม่มี

*โรคประจำตัวอื่น.....

*ยาอื่นนอกเหนือจากยาโรคหัวใจ .....

*ประวัติการผ่าตัด……

Physical Examination แรกรับ

General BT.....□c PR...../min HR...../min

BP.....mmHg RR...../min O_2 Sat room air.....%

Respiratory □ ปกติ □ ผิดปกติ

ระบุ.....

CVS *Active precordium □ มี □ ไม่มี

*Heave □ Rt □ Lt

*S_1S_2 □ ปกติ □ ผิดปกติ

ระบุ.....

*Murmur □ มี

ระบุ.....

□ ไม่มี

*Other abnormal heart sound.....

Abdomen *Liver.....cm. from Right costal margin

Ext *Clubbing □ มี □ ไม่มี

Initial laboratory Date...../...../.....

CBC Hb.....g/dl

BUN/Cr.....

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Cardiac catheterization Date...../...../..... ประเมินโดย.....

1 Structural

abnormality.....

..

2 Parameters

- PAP= systolic……,diastolic…….mmHg

  Mean …….mmHg

- Qp……

- Qs……

- Qp/Qs.....

- Rp.....

- Rs.....

- Rp/Rs.....

- Cardiac output..... L/min

- Cardiac index..... L/min/m^2

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารประกอบคำแนะนำสำหรับผู้เข้าร่วมเป็นอาสาสมัครในการศึกษา
การตรวจหาระดับฮอร์โมนในเลือด (sICAM-1)
ของผู้ป่วยเด็กโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูง

ภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูง เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด โดยเฉพาะในโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น เป็นปัญหาที่สำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยและโดยเฉพาะในกรณีที่มีความต้านทานของหลอดเลือดในปอดสูง จนไม่สามารถทำการผ่าตัดได้

ดังนั้นการทราบถึงกลไกที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่นำไปสู่ภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูงทั้งทางกายภาพและการทำงานของหลอดเลือดในปอด จะนำไปสู่แนวทางในการควบคุมและดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้

ดังนั้นการศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของระดับฮอร์โมนในเลือดและความดันโลหิตที่ปอดของผู้ป่วยเด็กโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูง เพื่อให้ทราบถึงกลไกการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดในปอดในภาวะที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูง เพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาแนวความคิดและวิธี การดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูง ให้เกิดความเหมาะสมและมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากที่สุดในอนาคต

<u>วิธีการศึกษา</u>

ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการประเมินค่าพารามิเตอร์ต่างๆ โดยการสวนหัวใจ (Cardiac catheterization) โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคหัวใจในเด็กตามข้อบ่งชี้ และทำการเก็บตัวอย่างเลือดในตำแหน่งต่างๆขณะทำการสวนหัวใจ เพื่อทำการตรวจหาระดับฮอร์โมนในเลือด(sICAM-1) เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาใช้ในการแปลผลการศึกษาวิจัยครั้งนี้

ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะไม่เสียค่าใช้จ่ายแต่อย่างใด สำหรับการเก็บเลือดตัวอย่างเพื่อใช้ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ และ จะไม่ได้รับผลข้างเคียงอื่นใดจากการเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ นอกเหนือไปจากผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการสวนหัวใจ

ผลของการวิจัยจะมีประโยชน์และเป็นแนวทางในการดูแลผู้ป่วยเด็กโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูงในอนาคตต่อไป

ข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะเป็นความลับและเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัย หรือในกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

หนังสือยินยอมเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครในการศึกษา
การตรวจหาระดับฮอร์โมนในเลือด(sICAM-1)
ของผู้ป่วยเด็กโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูง

เขียนที่.....

วันที่.....

ข้าพเจ้า (นาย, นางสาว, นาง).....อายุ.....ปีมีความสัมพันธ์เป็น.....กับ (ด.ช., ด.ญ.).....

.....อายุ.....ปีอยู่บ้านเลขที่.....หมู่ที่.....ซอย/ถนน.....

แขวง/ตำบล.....เขต/อำเภอ.....จังหวัด.....

ได้รับการทาบทามให้เข้าร่วมในการศึกษาวิจัยเรื่อง “ระดับsICAM-1ในผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจแต่กำเนิดชนิดที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูงและปัจจัยทางคลีนิคที่มีผลต่อระดับ sICAM-1” โดย พญ. กาญจ์รวี สังข์เปรม แพทย์ประจำบ้านแผนกกุมารเวชศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์ โดยข้าพเจ้าได้รับทราบถึงที่มาและวัตถุประสงค์ของการวิจัย รวมทั้งผลดีและสิ่งที่ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดได้จากการวิจัยดังกล่าวอย่างละเอียดแล้ว

ข้าพเจ้ายินยอมให้ใน (ด.ช. ,ด.ญ.) .....ซึ่งเป็น.....ของข้าพเจ้า เข้าร่วมในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ และยินดีให้ข้อมูลแก่แพทย์ผู้ทำการวิจัย และยอมรับผลที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยในครั้งนี้ โดยข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมศึกษาวิจัยเวลาใดก็ได้ และการบอกเลิกจะไม่มีผลต่อการให้การรักษาพยาบาลแก่บุตรหลานของข้าพเจ้าโดยแพทย์ที่ทำการศึกษาวิจัยเรื่องนี้แต่อย่างใด และแพทย์ผู้ทำการวิจัยมีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมในโครงการนี้เมื่อใดก็ได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับบุตรหลานของข้าพเจ้าเป็นความลับ และเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัยหรือในกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการ

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความดังกล่าวแล้ว และได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นหลักฐานต่อหน้าพยาน

(ลงชื่อ).....ผู้ให้คำยินยอม
( ) ตัวบรรจง
(ลงชื่อ).....ผู้วิจัย
( ) ตัวบรรจง
(ลงชื่อ).....พยาน

( ) ตัวบรรจง

วันที่...../...../.....

ข้าพเจ้ายินยอมที่จะให้เก็บตัวอย่างเลือดที่เหลือหลังจากได้ทำการศึกษาเสร็จแล้วและหากจะนำตัวอย่างเลือดไปศึกษาในโครงการวิจัยอื่นจะต้องมีการขอผ่านจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

☐ยินยอม ☐ไม่ยินยอม

(ลงชื่อ).....ผู้ให้คำยินยอม

( ) ตัวบรรจง

(ลงชื่อ).....ผู้วิจัย

( ) ตัวบรรจง

(ลงชื่อ).....พยาน

( ) ตัวบรรจง

วันที่...../...../.....

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นางสาวกาญจ์รวี สังข์เปรม

วัน เดือน ปีเกิด 27 พฤศจิกายน 2520

ภูมิลำเนา 34/1 ม. 3 ตำบล สนามคลี อำเภอ บางกระทุ่ม จังหวัด พิษณุโลก

ประวัติการศึกษา จบการศึกษาระดับปริญญาตรีสาขาแพทย์ศาสตร์บัณฑิต จาก มหาวิทยาลัยนเรศวรจังหวัดพิษณุโลก พ.ศ.2545

ประวัติการทำงาน พ.ศ. 2545 – 2548 ทำงานเป็นแพทย์ประจำในภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลพุทธชินราช เป็นเวลา 3 ปี เป็นแพทย์ใช้ทุนเพื่อเพิ่มพูนทักษะ

พ.ศ. 2548 – ปัจจุบัน ทำงานเป็นแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย