

การศึกษาหาความชุกการผันแปรของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 ในผู้ป่วยสมองขาดเลือด
จากการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะ

นายทรงชัย กิตติพานประยูร



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2557
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE PREVALENCE OF CYP2C19 POLYMORPHISM IN SYMPTOMATIC
INTRACRANIAL ATHEROSCLEROSIS

Mr. Songchai Kittipanprayoon



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 2014
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาหาความชุกการผันแปรของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะ
โดย	นายทรงชัย กิตติพานประยูร
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ แพทย์หญิงอรอุมา ชูติเนตร
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนิจศรี ชาญณรงค์ อาจารย์ ดร.แพทย์หญิงปาจรรย์ จรรย์วิลาศกุล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ไศภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์มนต์ชัย ซาลาประวรรณ)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ แพทย์หญิงอรอุมา ชูติเนตร)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนิจศรี ชาญณรงค์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(อาจารย์ ดร.แพทย์หญิงปาจรรย์ จรรย์วิลาศกุล)

.....กรรมการ
(อาจารย์ นายแพทย์ครองวงศ์ มุสิกถาวร)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์เกียรติศักดิ์ ราชบริรักษ์)

ทรงชัย กิตติพานประยูร : การศึกษาหาความชุกการผันแปรของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะ (THE PREVALENCE OF CYP2C19 POLYMORPHISM IN SYMPTOMATIC INTRACRANIAL ATHEROSCLEROSIS) อ.ที่
 ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: อ. พญ.อรอุมา ชูติเนตร, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ศ. พญ.นิจศรี ชาญ
 ณรงค์, อ. ดร.พญ.ปาจรีย์ จรรย์วิลาศกุล, 39 หน้า.

บทนำ: การใช้ยาโคลพิโดเกรลมีประโยชน์ในการป้องกันการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำโดยเฉพาะในการให้ร่วมกับยาแอสไพรินในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะ การแปรผันของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 (อัลลีล CYP2C19*2, CYP2C19*3 และ CYP2C19*17) มีผลต่อฤทธิ์การต้านเกล็ดเลือดของยาโคลพิโดเกรล มีการศึกษาความชุกการผันแปรของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 ในประชากรไทยทั่วไป แต่ยังไม่มีการศึกษาความชุกในผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะในประเทศไทย

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความชุกการผันแปรของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะ

วัสดุและวิธีการ: ศึกษาผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะที่เข้ารับการรักษาที่คลินิกอายุรกรรมประสาทและหลอดเลือดสมอง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกรายจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจหาการผันแปรของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 (อัลลีล CYP2C19*2, CYP2C19*3 และ CYP2C19*17) โดยวิธี Polymerase Chain Reaction

ผลการศึกษา: มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 92 ราย พบความชุกของ CYP2C19*1 CYP2C19*2 CYP2C19*3 และ CYP2C19*17 ร้อยละ 71.2, 25, 2.7 และ 1.1 ตามลำดับ ผลตาม genotype พบความชุกของ CYP2C19*1/1 ร้อยละ 52.2, CYP2C19*1/*2 ร้อยละ 34.78, CYP2C19*1/*3 ร้อยละ 2.17, CYP2C19*2/*2 ร้อยละ 5.43, CYP2C19*2.*3 ร้อยละ 3.26, CYP2C19*1/*17 ร้อยละ 1.09 และ CYP2C19*2/*17 ร้อยละ 1.09 โดยแบ่งตามลักษณะปรากฏผลการต้านเกล็ดเลือดพบกลุ่มแมแทบอลอิต์ดีร้อยละ 52.2 กลุ่มแมแทบอลอิต์ปานกลางร้อยละ 37 กลุ่มแมแทบอลอิต์ต่ำร้อยละ 8.7 และกลุ่มแมแทบอลอิต์เร็วมากร้อยละ 2.1

สรุป: จากการศึกษพบว่าผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะมีความชุกการผันแปรของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 อัลลีล CYP2C19*2 ร้อยละ 25 CYP2C19*3 ร้อยละ 2.7 และ CYP2C19*17 ร้อยละ 1.1

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ นิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ปีการศึกษา 2557

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

5674032230 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: CYP 2C19 POLYMORPHISM / CLOPIDOGREL / SYMPTOMATIC INTRACRANIAL STENOSIS

SONGCHAI KITTIPANPRAYOON: THE PREVALENCE OF CYP2C19 POLYMORPHISM IN SYMPTOMATIC INTRACRANIAL ATHEROSCLEROSIS. ADVISOR: AURAUMA CHUTINET, M.D., CO-ADVISOR: PROF. NIJASRI CHARNNARONG, M.D., PAJAREE CHARIYAVILASKUL, M.D., PH.D., 39 pp.

Introduction: Clopidogrel and aspirin were proved to have benefit in symptomatic intracranial stenosis. Different findings indicate that CYP2C19 (CYP2C19*1, CYP2C19*2, CYP2C19*3 and CYP2C19*17 alleles) shows a difference in drug effectiveness of clopidogrel. Epidemiologic study of CYP2C19 polymorphism has been conducted in Thai normal population. There was no data showed the frequency of allelic variants of CYP2C19 in Thai ethnic symptomatic intracranial stenosis patient.

Objective: To determine the prevalence of CYP2C19 polymorphism in symptomatic intracranial stenosis patients.

Methods: The study group included 92 Thai ethnic symptomatic intracranial stenosis patients. Genotyping of CYP2C19 alleles (CYP2C19*1, CYP2C19*2, CYP2C19*3 and CYP2C19*17 alleles) was carried out by Polymerase Chain Reaction.

Results: The allele frequency of CYP2C19*1, CYP2C19*2, CYP2C19*3 and CYP2C19*17 were 71.2%, 25% , 2.7% and 1.1%, respectively. The result also showed that 52.2% of subjects expressed the CYP2C19*1/*1 genotype. While 34.78%, 2.17%, 5.43%, 3.26%, 1.09% and 1.09% expressed CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3, CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3, CYP2C19*1/*17 and CYP2C19*2/*17 genotypes, respectively. The findings suggested that 52.2% of subjects were extensive metabolizers by expressing CYP2C19*1/*1 genotype. Thirty seven percent of subjects were intermediate metabolizers having CYP2C19*1/*2 and CYP2C19*1/*3 genotypes. Eight point seven percent of subjects were poor metabolizers having CYP2C19*2/*2 and CYP2C19*2/*3 genotypes and 37.86% were found to be extensive metabolizers expressing CYP2C19*1/*1 genotype.

Conclusion: The prevalence of CYP 2C19 polymorphism in Thai ethnic intracranial stenosis patients were 25% of CYP2C19*2, 2.7% of CYP2C19*3 and 1.1% of CYP2C19*17

Department: Medicine

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2014

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงไปได้เนื่องจากความเมตตากรุณา และความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก

1. อาจารย์ แพทย์หญิงอรอุมา ชูติเนตร
2. ศาตราจารย์แพทย์หญิงนิจศรี ชาญณรงค์
3. อาจารย์ ดร.แพทย์หญิงปาจริย์ จรรย์วิลาศกุล

ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาหลัก และอาจารย์ที่ปรึกษาร่วมที่ได้เสียสละเวลา ในการให้คำปรึกษาเป็นอย่างดีมาโดยตลอด ซึ่งผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ เป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

4. พยาบาลและเจ้าหน้าที่ ในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง

คลินิกผู้ป่วยโรคระบบประสาท และห้องปฏิบัติทางการแพทย์ที่ให้ความร่วมมือ เป็นอย่างดีในการเก็บข้อมูล เก็บตัวอย่างเลือด

5. ผู้ป่วยและผู้ดูแลทุกท่านที่สละเวลาอันมีค่ามาให้ข้อมูลแก่ผู้วิจัย

ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนาม ในที่นี้ซึ่งมีส่วนช่วยให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญแผนภูมิ.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	2
1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	2
1.5 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	3
1.6 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย	3
1.7 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข	3
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	4
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	7
3.1 รูปแบบการวิจัย	7
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย.....	7
3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง	7
3.4 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	8
3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	9
3.6 การเปิดเผยข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วย	9

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล	9
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	11
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	14
รายการอ้างอิง	23
ภาคผนวก.....	26
ภาคผนวก ก	27
ภาคผนวก ข	36
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	39



สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายใน โพรงกะโหลกศีรษะที่เข้าร่วมการศึกษา	17
ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายใน โพรงกะโหลกศีรษะที่เข้าร่วมการศึกษาเปรียบเทียบเพศชายและเพศหญิง.....	18
ตารางที่ 3 แสดงความชุกของอัลลีล CYP2C19 ชนิด CYP2C19*1 CYP2C19*2 CYP2C19*3 และ CYP2C19*17 ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา.....	19
ตารางที่ 4 แสดงความชุกของ genotype ของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 CYP2C19 และ ลักษณะปรากฏคัดการณ	19
ตารางที่ 5 เปรียบเทียบลักษณะข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มี genotype ของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 CYP2C19 แบบต่างๆ ตามลักษณะปรากฏคัดการณ	20
ตารางที่ 6 แสดงความชุกของหลอดเลือดแดงภายในกะโหลกศีรษะตำแหน่งต่างๆ เปรียบเทียบใน ลักษณะปรากฏคัดการณต่างชนิด	20
ตารางที่ 7 แสดงความชุกของหลอดเลือดแดงภายในกะโหลกศีรษะตำแหน่งต่างๆ เปรียบเทียบใน ลักษณะปรากฏคัดการณต่างชนิดในเพศชาย	21
ตารางที่ 8 แสดงความชุกของหลอดเลือดแดงภายในกะโหลกศีรษะตำแหน่งต่างๆ เปรียบเทียบใน ลักษณะปรากฏคัดการณต่างชนิดในเพศหญิง	21
ตารางที่ 9 แสดงความชุกของอัลลีล CYP2C19 (*1 *2 *3 และ *17)ในประเทศไทยและ ต่างประเทศ (p value เทียบกับผู้ป่วยในการศึกษา)	22

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดการวิจัย.....	2
--	---



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

โรคสมองขาดเลือดเป็นปัญหาที่สำคัญ พบว่าตำแหน่งของหลอดเลือดที่ตีบมีความแตกต่างกันตามเชื้อชาติ โดยในประเทศแถบตะวันตกจะพบหลอดเลือดแดงภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบได้บ่อย แต่สำหรับประเทศแถบเอเชียรวมถึงประเทศไทยแล้วจะพบหลอดเลือดสมองภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบได้มากกว่า⁽¹⁻²⁾ โรคหลอดเลือดแดงภายนอกกะโหลกศีรษะตีบสามารถรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดเปิดหลอดเลือดแดงใหญ่ที่คอซึ่งสามารถลดการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำได้ดี แต่สำหรับหลอดเลือดสมองภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบนั้น การรักษาโดยการผ่าตัดหรือการใส่ขดลวด (stent) เข้าไปในหลอดเลือดยังไม่ได้ผลเป็นที่น่าพอใจ การใช้ยาซึ่งรวมถึงยาต้านเกล็ดเลือดจึงเป็นการรักษาที่สำคัญในการลดโอกาสการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่เกิดจากหลอดเลือดสมองภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ⁽³⁾

ในปัจจุบันมีหลักฐานว่าการใช้ยา clopidogrel และยา aspirin ร่วมกันในการรักษาโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันจากหลอดเลือดสมองภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบสามารถช่วยลด microembolic signal ได้จากการวัดโดยวิธี Transcranial Doppler ultrasound ได้ดีกว่าการใช้ยา aspirin เพียงอย่างเดียว⁽⁴⁻⁵⁾

clopidogrel เป็น Thienopyridine ซึ่งต้องเปลี่ยนเป็นเมแทบอลิต์ในรูปที่มีฤทธิ์โดยผ่าน 2 กระบวนการออกซิเดชัน คือ ผ่านเอ็นไซม์ Cytochrome P จากตับ ซึ่งได้แก่ CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2C8 และ CYP2B6 การที่ยา clopidogrel จะสามารถมีฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดได้นั้นจะขึ้นอยู่กับระดับ เมแทบอลิต์ของเอ็นไซม์ดังกล่าวด้วย⁽⁶⁾ ซึ่งในปัจจุบันมีรายงานว่าหากมีอัลลีลของ CYP2C19 ที่แตกต่างกันจะทำให้มีการตอบสนองต่อยา clopidogrel แตกต่างกัน แต่ที่มีสำคัญทางคลินิกคือหากมีการผันแปรของอัลลีล *2 และอัลลีล *3 จะมีการตอบสนองของยา clopidogrel ในการต้านเกล็ดเลือดลดลงและการผันแปรของอัลลีล*17 จะทำให้มีการตอบสนองต่อการต้านเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น⁽⁷⁾

ดังนั้นจึงเป็นที่มาของแนวคิดของงานวิจัยนี้โดยศึกษาผู้ป่วยที่มีอาการจากโรคหลอดเลือดสมองที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยา clopidogrel ว่าจะมีความชุกของการผันแปรของยีนไซโต

โครม พี450 2ซี19 แต่ละชนิดอย่างไร เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการทำนายการต้านเกล็ดเลือดของยา clopidogrel และอาจมีประโยชน์ในการเป็นข้อมูลพื้นฐานเพื่อศึกษาผลการตอบสนองทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา clopidogrel ต่อไป

1.2 คำถามของการวิจัย

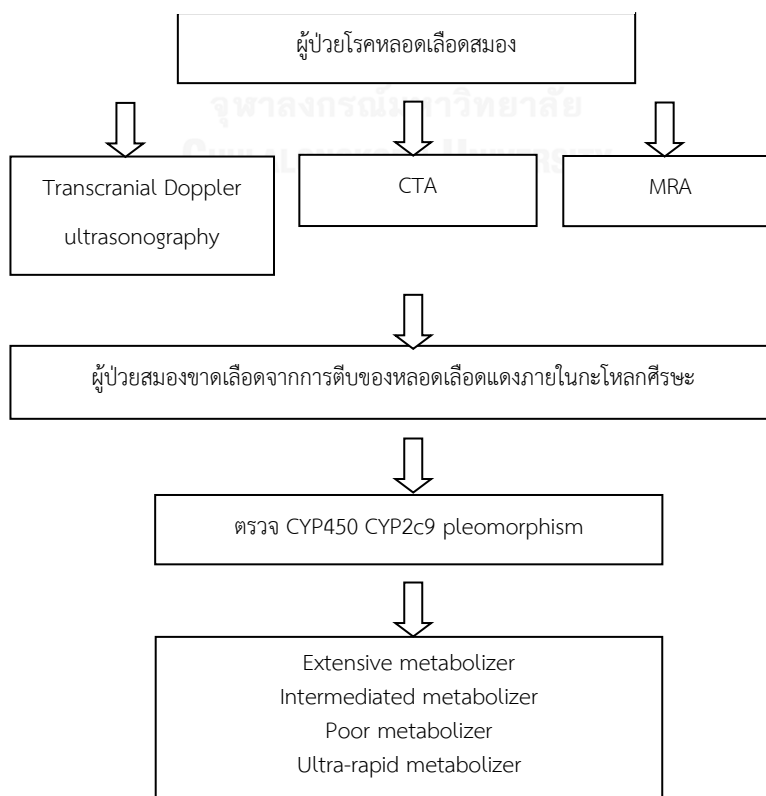
ความชุกการผันแปรของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะเป็นเท่าไร

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาความชุกการผันแปรของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะ

1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดการวิจัย



1.5 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

หลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ หมายถึง หลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะประกอบด้วยหลอดเลือดแดง middle cerebral artery (MCA), anterior cerebral artery(ACA), Internal carotid artery siphon artery(ICA), posterior cerebral artery(PCA) และ basilar artery(BA) ส่วนที่อยู่ภายในโพรงกะโหลกศีรษะมีการตีบของหลอดเลือดตั้งแต่ 50 % ขึ้นไป โดยการใช้ CTA, MRA หรือ TCD^(8, 9)

1.6 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

- สามารถนำข้อมูลที่ได้มาพัฒนาเพื่อใช้ในการรักษาหรือป้องกันโรคสมองขาดเลือดได้
- สามารถนำข้อมูลที่ได้เก็บเป็นข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับยีน CYP2C19 polymorphism ใน คนไทยซึ่งสามารถนำไปเปรียบเทียบกับข้อมูลของการศึกษาในประชากรต่างเชื้อชาติ

1.7 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข

การมีข้อจำกัดในการตรวจหาการตีบของหลอดเลือดแดงใหญ่ภายในโพรงกะโหลกศีรษะเนื่องจากประมาณร้อยละ 10 ของประชากรทั่วไปไม่มี temporal window ทำให้ไม่สามารถตรวจวัดการตีบของหลอดเลือดโดยวิธี transcranial Doppler ultrasound ได้

แนวทางแก้ไขคือ ใช้วิธีการตรวจหาหลอดเลือดแดงในกะโหลกศีรษะตีบโดยวิธีอื่นๆแทน ได้แก่ CTA หรือ MRA

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การใช้ยาซึ่งรวมถึงยาต้านเกล็ดเลือดจึงเป็นการรักษาที่สำคัญในการลดโอกาสการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่เกิดจากหลอดเลือดสมองภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ ในปัจจุบันมีหลักฐานว่าการใช้ยา clopidogrel และยา aspirin ร่วมกันมีประโยชน์ในการรักษาโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันจากหลอดเลือดสมองภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ

Markus และคณะ ศึกษาเรื่องการให้ยา clopidogrel และ aspirin เทียบกับการให้ยา aspirin เพียงตัวเดียวในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีหลอดเลือดแดงคาโรติดที่คอตีบมากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 50 และตรวจ microembolic signal (MES) โดยใช้ transcranial Doppler ultrasound (TCD) จำนวน 107 ราย ทำการประเมิน MES เมื่อแรกเข้าการศึกษาวันที่ 2 และวันที่ 7 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา clopidogrel และ aspirin ร่วมกันพบ MES ในวันที่ 7 ร้อยละ 43.8 ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin เพียงตัวเดียวพบ MES ร้อยละ 72.7 (Relative risk reduction (RRR) 39.8%, 95% CI 13.8-58, P = 0.0046)⁽⁴⁾

Ka Sing Lawrence Wong และคณะ ศึกษาผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลันหรือผู้ป่วยสมองขาดเลือดแบบชั่วคราวภายใน 7 วัน ที่มีหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบหรือหลอดเลือดแดงคาโรติดที่คอตีบมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 และตรวจพบว่ามี MES จากการทำ TCD เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับ aspirin กับกลุ่มที่ได้รับ aspirin ตัวเดียว พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา 2 ตัวพบ MES ในวันที่ 2 14 รายจาก 45 ราย ส่วนกลุ่มที่ได้รับ aspirin เพียงตัวเดียวพบ MES ในวันที่ 2 27 รายจาก 50 รายโดยการให้ยา clopidogrel ร่วมกับ aspirin สามารถลดการเกิด MES ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการให้ยา aspirin เพียงตัวเดียว (RRR 42.9%, 95% CI 4.6-65.2, P = 0.025)⁽⁵⁾

Wichitra Tassaneeyakul และคณะ ได้ศึกษาเรื่องการผันแปรของยีน CYP2C19 ในประชากรเอเชียตะวันออกเฉียงใต้โดยใช้วิธีเทคนิค Polymerase chain reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) ศึกษาในประชากรไทย 774 คน พบว่ามีอัลลีล CYP2C19*1, CYP2C19*2 และ CYP2C19*3 เท่ากับ 0.68, 0.29 และ 0.03 ตามลำดับ ในประชากรพม่าพบ 0.66, 0.30 และ 0.04 ตามลำดับ และประชากรชนกลุ่มน้อยในพม่า (Karen) พบ

0.71, 0.28 และ 0.01 ตามลำดับ โดยประชากร 3 เชื้อชาติในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้พบว่ามียาลีส CYP2C19*3 ต่ำกว่าประชากรเอเชียในประเทศอื่นๆ จึงอาจมีผลต่อเมแทบอลิซึมของยา clopidogrel⁽¹⁰⁾

Chonlaphat Sukasem และคณะ ได้ศึกษาการแปรผันของยีน CYP450 2C19 เพื่อศึกษา ความชุกของอัลลีล CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 ในประชากรไทย และเพื่อทำนายผล การต้านเกล็ดเลือดในประชากรที่มีอัลลีลแตกต่างกัน จากการศึกษาผู้ป่วย 1,051 คนพบว่าความถี่ ของประชากรที่มีอัลลีล CYP2C19*1/*1, *1/*2, *1/*3, *2/*2, *2/*3 และ *1/*17 เท่ากับ 428 (ร้อยละ40.72), 369(ร้อยละ35.10), 72 (ร้อยละ6.85), 77 (ร้อยละ7.32) 59 (ร้อยละ5.61) และ 45 (ร้อยละ4.30) ในจำนวนดังกล่าว มีผู้ป่วย 96 คนที่มีโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดได้รับการรักษา ด้วยยา clopidogrel อย่างน้อย 14 วันได้รับการตรวจผลการต้านเกล็ดเลือดเทียบก่อนและหลังการ ได้ยา clopidogrel แบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็นกลุ่มตอบสนองต่อยา clopidogrel และ กลุ่มที่ไม่ตอบสนอง ต่อยา clopidogrel โดยวัดระดับ adenosine diphosphate จากกระบวนการ platelet aggregation วัดผลโดยเทคนิค Transmitted light aggregation หากมี platelet inhibition percentage มากกว่าร้อยละ 10 เทียบก่อนและหลังการรักษาด้วยยา clopidogrel ถือเป็นกลุ่ม ตอบสนองต่อยา clopidogrel และหาก platelet inhibition percentage น้อยกว่าร้อยละ 10 เทียบก่อนและหลังการรักษาด้วยยา clopidogrel จัดอยู่ในกลุ่มไม่ตอบสนองต่อยา clopidogrel โดย จากการจัดกลุ่มผู้ป่วยตามอัลลีลพบว่ามียาลีส 40.72 อยู่ในกลุ่มเมแทบอลิต์ดี ร้อยละ41.95 อยู่ใน กลุ่มเมแทบอลิต์ปานกลาง ร้อยละ 13.03 อยู่ในกลุ่มเมแทบอลิต์ต่ำ และร้อยละ 4.30 อยู่ในกลุ่มเมแทบอลิต์เร็วมาก จากการศึกษาผู้ป่วย 96 คนที่ได้รับการรักษาด้วยยา clopidogrel พบว่าผู้ป่วยที่มีอัล ลีลอยู่ในกลุ่มเมแทบอลิต์ต่ำมีผลการต้านเกล็ดเลือดอยู่ในกลุ่มไม่ตอบสนองต่อยา clopidogrel เป็น จำนวนมากกว่ากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹¹⁾

Jai DM และคณะ ได้ศึกษาผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลันทั้งหมด 259 คน โดยการเจาะ ตรวจอัลลีล CYP2C19, CYP3A4 และ P2Y12 และตรวจวัดระดับ adenosine diphosphate จาก การตรวจการต้านการแข็งตัวของเกล็ดเลือด และเก็บข้อมูล National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) และ modified Rankin Scale (mRS) ที่ 3 และ 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่มีอัลลีล CYP2C19*2 และ CYP2C19*3 มีการเปลี่ยนแปลงระดับของ adenosine diphosphate ก่อนและ หลังให้ยา clopidogrel น้อยมากและมีผลการรักษาที่แยกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการผันแปรของยีนไซโตโครม

พี450 2ซี19 และพบว่ายีนไซโตโครม พี450 2ซี19 สามารถพยากรณ์การเกิด clopidogrel resistant ได้⁽¹²⁾

Yang J และคณะ ได้ศึกษาประชากรจีนที่เป็นโรคหลอดเลือดสมอง 183 คน โดยการให้ clopidogrel 300 มิลลิกรัม ต่อด้วย clopidogrel 75 มิลลิกรัมต่อวัน และวัดระดับ adenosine diphosphate ในการกระตุ้นการแข็งตัวของเกล็ดเลือดโดยเทคนิค light transmittance aggregometry ก่อนที่ผู้ป่วยจำหน่ายจากโรงพยาบาล พบว่าผู้ป่วยที่มี CYP2C19*1/*2 และ CYP2C19*1/*3 มีระดับ ADP ในการกระตุ้นการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดแตกต่างจากกลุ่ม wild type homozygous เท่ากับร้อยละ 37.2 และ 23.6 ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่มีการแปรผันของ 2 อัลลีล คือ CYP2C19*2/*2 หรือ CYP2C19*3/*3 มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจนของระดับ ADP ในการกระตุ้นการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด เท่ากับร้อยละ 35.7 และ 23.6 ตามลำดับ เทียบกับกลุ่ม wild type homozygous⁽¹³⁾



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนา (Descriptive study)

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย

ประชากร (population) และตัวอย่าง (sample)

ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มารับการตรวจที่รพ.จุฬาลงกรณ์และได้รับการวินิจฉัยว่ามีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะ $\geq 50\%$

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
2. มีเชื้อชาติไทยและสัญชาติไทย
3. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะโดยวิธี TCD หรือ computed tomography angiography (CTA) หรือ magnetic resonance angiography (MRA)

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดจากภาวะหลอดเลือดผิดปกติที่ไม่ใช่ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง เช่น arterial dissection, arteriovenous malformation, vasculitis เป็นต้น
2. ผู้ป่วยมีภาวะหัวใจเต้นผิดปกติซึ่งต้องรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด
3. ผู้ป่วยไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 P(1-P)}{e^2}$$

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตร

เมื่อ Z_{α} คือ ค่าคะแนนมาตรฐานเมื่อกำหนดให้ระดับนัยสำคัญเท่ากับ

P คือ ค่าสัดส่วนที่เราสนใจจะประเมินโดยปกติ

$1-\alpha$ คือ ระดับความเชื่อมั่นที่กำหนดให้ เช่น 95% เป็นต้น

e คือ ค่าความคลาดเคลื่อนระหว่างสัดส่วนของประชากรกับค่าของกลุ่มตัวอย่าง ที่นักวิจัยยอมให้เกิดขึ้นในการศึกษา

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าในการศึกษาโดย Sukasem และคณะ มีค่า prevalence ของ wild type 0.63

ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ยอมรับค่าความคลาดเคลื่อนระหว่างสัดส่วนของประชากรกับค่าของกลุ่มตัวอย่างที่เกิดขึ้นในการศึกษาได้ร้อยละ 10 จะได้

$$n = (1.96)^2 \times (0.63)(1-0.63)/(0.1)^2 = 89.5$$

จะได้ค่า $n = 90$ คน

3.4 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
2. เก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐานและปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ของโรคสมองขาดเลือด
3. เจาะเลือดผู้ป่วยจำนวน 3 มิลลิลิตรเก็บในตู้เย็นอุณหภูมิต่ำ -20 องศาเซลเซียสเพื่อรอตรวจการผันแปรของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19
4. นำเลือดที่ได้มาตรวจด้วยวิธี Real-time Polymerase chain reaction (rtPCR) โดยใช้ระบบ StepOne™ system
5. นำผลตรวจเลือดเพื่อศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนโดยดูลักษณะอัลลีลและ genotype แบ่งผลที่ได้ตามลักษณะปรากฏคาดการณ์ของการต้านเกล็ดเลือด เป็น 4 กลุ่ม ดังนี้
 - กลุ่มเมแทบอลิซเซอร์ดี (Extensive metabolizer หรือ wild-type genotype) ในผู้ป่วยที่มีผล CYP2C19*1/*1
 - กลุ่มเมแทบอลิซเซอร์ปานกลาง (Intermediated metabolizer หรือ heterozygous genotype) ในผู้ป่วยที่มีผล CYP2C19*1/*2 หรือ CYP2C19*1/*2

- กลุ่มเมแทบอลิซึมต่ำ (Poor metabolizer) ในผู้ป่วยที่มีผล CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3 หรือ CYP2C19*3/*3
- กลุ่มเมแทบอลิซึมเร็วมาก (Ultra-rapid metabolizer) ในผู้ป่วยที่มีผล CYP2C19*1/17, CYP2C19*2/*17, CYP2C19*3/*17 หรือ CYP2C19*17/*17

3.5 การรวบรวมข้อมูล

ผู้ป่วยที่เข้าได้ตาม inclusion criteria และไม่มีข้อห้ามตาม exclusion criteria จะได้รับการอธิบายถึงรายละเอียดของการวิจัย และลงนามในใบยินยอม จากนั้นจะมีการถามประวัติ ตรวจร่างกาย เก็บข้อมูลการตรวจรักษาก่อนหน้า ข้อมูลพื้นฐานและปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ของโรคสมองขาดเลือด และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อดูปัจจัยเสี่ยงของโรคสมองขาดเลือด และเก็บเลือดเพื่อตรวจหาการผันแปรของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 โดยเก็บรวบรวมข้อมูลที่ห่อผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง และคลินิกอายุรกรรมประสาท โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้เก็บข้อมูล คือ ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูลคือผู้ดำเนินการวิจัย

ระยะเวลาเก็บข้อมูลอยู่ในช่วงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2557 ถึงเดือนมกราคม พ.ศ. 2558

3.6 การเปิดเผยข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วย

ข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด สำหรับการนำข้อมูลไปวิเคราะห์ จะใช้รหัสแทนตัวผู้ป่วยแต่ละราย ในการตีพิมพ์ผลงานการวิจัยหรือนำเสนอผลงานวิชาการจะเสนอในภาพรวมของผลการวิจัย จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด หากมีความจำเป็นต้องแสดงข้อมูลที่เป็นตัวตนของผู้ป่วย จะต้องได้รับการยินยอมจากผู้ป่วยเป็นลายลักษณ์อักษรเท่านั้น

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ อายุ การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา ประวัติการเป็นโรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ โรคหลอดเลือดหัวใจ ผลทางห้องปฏิบัติการและข้อมูล

ยีนไฮโดโครม พี450 2ซี19 ชนิดต่างๆ ใช้ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard Deviation, S.D.) และนำเสนอข้อมูลโดยใช้ตาราง (table)

สถิติเชิงวิเคราะห์ที่ใช้ทดสอบความแตกต่างของการผันแปรของยีนไฮโดโครม พี450 2ซี19 คือ binomial test โดยใช้ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ($p > 0.05$) และเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานของการผันแปรของยีนไฮโดโครม พี 450 2ซี19 แบบต่างๆ โดยวิธี chi square



บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ประชากรที่นำมาศึกษาอยู่ในช่วงระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2557 ถึง เดือนมกราคม พ.ศ. 2557 มีผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่คลินิกอายุกรรมประสาท และคลินิกผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และยินยอมเข้าร่วมการศึกษานี้ จำนวนทั้งหมด 92 ราย

ผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะในการศึกษาครั้งนี้มีทั้งหมด 92 ราย เป็นเพศชาย 50 ราย (ร้อยละ 54.34) เพศหญิง 42 ราย (ร้อยละ 45.66) โดยมีอายุเฉลี่ย 66.7 ปี (SD = 13.52) มีประวัติสูบบุหรี่ 28 ราย (ร้อยละ 30.43) ประวัติดื่มสุรา 12 ราย (ร้อยละ 26.09) มีประวัติเป็นโรคความดันโลหิตสูง 73 ราย (ร้อยละ 79.35) เป็นเบาหวาน 44 ราย (ร้อยละ 47.83) เป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด 13 ราย (ร้อยละ 14.13) เป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบมากกว่า 1 ครั้ง 26 ราย (ร้อยละ 28.26) ผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือด middle cerebral artery 68 ราย (ร้อยละ 73.91) หลอดเลือด basilar artery 8 ราย (ร้อยละ 8.70) หลอดเลือดส่วนในสมองของ internal carotid artery 31 ราย (ร้อยละ 33.70) และหลอดเลือด posterior cerebral artery 28 ราย (ร้อยละ 30.43) ผลทางห้องปฏิบัติการค่าร้อยละของปริมาตรเม็ดเลือดแดงในเลือดเฉลี่ยเท่ากับ 38.37 (SD = 5.59) จำนวนเกล็ดเลือดเฉลี่ย 261×10^3 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (SD = 93.89) ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร 8 ชั่วโมงเฉลี่ย 120.65 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD = 51.12) ระดับร้อยละฮีโมโกลบิน เอวันซีเฉลี่ยเท่ากับ 6.38 (SD = 2.24) ระดับครีเอตินินเฉลี่ย 1.15 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD = 0.69) ระดับโคเลสเตอรอลรวมเฉลี่ย 170.75 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD = 44.02) ระดับไขมัน high density lipoprotein (HDL) เฉลี่ย 45.08 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD = 15.24) ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ย 121.09 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD = 71.94) และระดับไขมัน low density lipoprotein (LDL) เฉลี่ย 101.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD = 39.22) ดังแสดงในตารางที่ 1

โดยเมื่อเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานแยกเพศชายและเพศหญิงพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในประวัติการสูบบุหรี่ ($P < 0.001$) และค่าร้อยละของปริมาตรเม็ดเลือดแดงในเลือดเฉลี่ย ($P = 0.004$) โดยพบเพศชายสูบบุหรี่จำนวน 24 ราย (ร้อยละ 48) เพศหญิงจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 9.52) ค่าปริมาตรเม็ดเลือดแดงในเลือดเฉลี่ยในเพศชายร้อยละ 40.07 และเพศหญิงร้อยละ 36.76

ส่วนข้อมูลพื้นฐานอื่นๆ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 2

ผลการศึกษาพบว่าความชุกการผันแปรของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะจำนวน 92 ราย แบ่งตามอัลลีล พบมี CYP2C19*1 131 อัลลีล (คิดเป็นร้อยละ 71.2) CYP2C19*2 46 อัลลีล (คิดเป็นร้อยละ 25) CYP2C19*3 5 อัลลีล (คิดเป็นร้อยละ 2.7) และ CYP2C19*17 2 อัลลีล (คิดเป็นร้อยละ 1.1) โดยเพศชายพบ CYP2C19*1 70 อัลลีล (คิดเป็นร้อยละ 70) CYP2C19*2 24 อัลลีล (คิดเป็นร้อยละ 24) CYP2C19*3 4 อัลลีล (คิดเป็นร้อยละ 4) และ CYP2C19*17 2 อัลลีล (คิดเป็นร้อยละ 2) และเพศหญิงพบ CYP2C19*1 61 อัลลีล (คิดเป็นร้อยละ 72.6) CYP2C19*2 22 อัลลีล (คิดเป็นร้อยละ 26.2) CYP2C19*3 1 อัลลีล (คิดเป็นร้อยละ 1.2) และไม่พบ CYP2C19*17 โดยเมื่อเปรียบเทียบเพศชายและเพศหญิงไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 3

เมื่อแยกตามลักษณะของ genotype แล้วแบ่งกลุ่มตามลักษณะปรากฏคาตการณ์ของการต้านเกล็ดเลือดพบกลุ่มเมแทบอลิต์ดี *1/*1 48 ราย (คิดเป็นร้อยละ 52.2) กลุ่มเมแทบอลิต์ปานกลาง 34 ราย (คิดเป็นร้อยละ 37) ประกอบด้วย *1/*2 32 ราย (คิดเป็นร้อยละ 34.8) *1/*3 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 2.2) กลุ่มเมแทบอลิต์ต่ำ 8 รายคิดเป็นร้อยละ (8.7) ประกอบด้วย *2/*2 5 ราย (คิดเป็นร้อยละ 5.4) *2/*3 3 ราย (คิดเป็นร้อยละ 3.3) และ กลุ่มเมแทบอลิต์เร็วมาก 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 2.1) ประกอบด้วย *1/*17 1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 1.05) และ *2/*17 1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 1.05) โดยเมื่อเปรียบเทียบเพศชายและเพศหญิงไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4

เมื่อเปรียบเทียบลักษณะข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มี genotype ของยีนไซโตโครม พี450 2ซี 19 CYP2C19 แบบต่างๆ ตามลักษณะปรากฏคาตการณ์ โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่มีเมแทบอลิต์เร็วมาก และกลุ่มที่มีเมแทบอลิต์ดี เปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีเมแทบอลิต์ปานกลางและต่ำ พบว่าลักษณะพื้นฐานของทั้งสองกลุ่มไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในข้อมูลเรื่องเพศ ($P=0.728$) ประวัติการสูบบุหรี่ ($P=0.417$) ประวัติการดื่มสุรา ($P=0.766$) ผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบมากกว่า 1 ครั้ง ($P=0.599$) ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคประจำตัวโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ($P=0.078$) โรคความดันโลหิตสูง ($P=0.866$) โรคเบาหวาน ($P=0.971$) และมีระดับไขมันในเลือดสูง ($P=0.128$) ดังแสดงในตารางที่ 5

ผลการศึกษาเปรียบเทียบหลอดเลือดแดงสมองตีบตำแหน่งต่างๆ กลุ่มที่มีเมแทบอลิซึมเร็วมากและกลุ่มที่มีเมแทบอลิซึมดี เปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีเมแทบอลิซึมปานกลางและต่ำ พบว่ากลุ่มที่มีเมแทบอลิซึมเร็วมากและกลุ่มที่มีเมแทบอลิซึมดีมีหลอดเลือดแดงสมองตีบตำแหน่ง Middle cerebral artery 28 ราย (คิดเป็นร้อยละ 56) Internal carotid artery 18 ราย (คิดเป็นร้อยละ 36) Basillar artery 5 ราย (คิดเป็นร้อยละ 10) Posterior cerebral artery 16 ราย (คิดเป็นร้อยละ 32) มีผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงสมองตีบ 1 ตำแหน่ง 27 ราย (คิดเป็นร้อยละ 54) และหลอดเลือดแดงสมองตีบมากกว่า 1 ตำแหน่ง 23 ราย (คิดเป็นร้อยละ 46) ส่วนกลุ่มที่มีเมแทบอลิซึมปานกลางและต่ำมีหลอดเลือดแดงสมองตีบตำแหน่ง Middle cerebral artery 25 ราย (คิดเป็นร้อยละ 59.5) Internal carotid artery 13 ราย (คิดเป็นร้อยละ 31) Basillar artery 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 4.8) Posterior cerebral artery 10 ราย (คิดเป็นร้อยละ 23.8) มีผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงสมองตีบ 1 ตำแหน่ง 24 ราย (คิดเป็นร้อยละ 57.1) และหลอดเลือดแดงสมองตีบมากกว่า 1 ตำแหน่ง 18 ราย (คิดเป็นร้อยละ 42.9) โดยเมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่มแล้วไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบแยกเพศชายและเพศหญิง พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 7 และตารางที่ 8

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะในประเทศไทยมีการผันแปรของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 ที่หลากหลาย โดยพบการผันแปรในอัลลีล CYP2C19*2 CYP2C19*3 และ CYP2C19*17 ซึ่งหากแจกแจงตามลักษณะอัลลีลของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 พบว่าอัลลีลที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่ศึกษา คือ CYP2C19*1 (คิดเป็นร้อยละ 71.2) รองลงมา คือ CYP2C19*2 (คิดเป็นร้อยละ 25) CYP2C19*3 (คิดเป็นร้อยละ 2.7) และ CYP2C19*17 (คิดเป็นร้อยละ 1.1) ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของประชากรในประเทศไทยก่อนหน้านี้ ดังตารางที่ 9

โดยเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในประชากรไทย และในการศึกษาก่อนหน้านี้ของประชากรประเทศต่างๆ พบว่าความชุกของอัลลีล CYP2C19*1 ของผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะพบในสัดส่วนร้อยละ 71 ซึ่งมากกว่าประชากรไทยในการศึกษาก่อนหน้านี้ซึ่งพบในสัดส่วนร้อยละ 63 ($p=0.02$) แต่เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในประชากรไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ($p=0.39$) หากเปรียบเทียบความชุกของอัลลีล CYP2C19*1 ที่พบในกลุ่มประชากรที่ศึกษากับประชากรในประเทศอื่น พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในกลุ่มประเทศจีน มาเลเซีย ฟิลิปปินส์ อินเดีย และแอฟริกา แต่พบความชุกของอัลลีล CYP2C19*1 มากกว่าประเทศญี่ปุ่นและเกาหลี และพบความชุกของอัลลีล CYP2C19*1 น้อยกว่าประเทศอเมริกาและตุรกี

เมื่อเปรียบเทียบความชุกของอัลลีล CYP2C19*2 กับการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่าไม่แตกต่างกันกับการศึกษาของประชากรไทย ประชากรไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ประเทศจีน มาเลเซีย ฟิลิปปินส์ อินเดีย ญี่ปุ่น เกาหลี และแอฟริกา แต่พบความชุกของอัลลีล CYP2C19*2 มากกว่าเมื่อเทียบกับประเทศอเมริกาและตุรกี

ส่วนความชุกของอัลลีล CYP2C19*3 พบว่าไม่แตกต่างกันกับการศึกษาของประชากรไทย ประชากรไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และประเทศจีน มาเลเซีย ฟิลิปปินส์ อินเดีย แอฟริกา และอเมริกา แต่พบความชุกของอัลลีล CYP2C19*3 น้อยกว่าประเทศญี่ปุ่นและเกาหลี และพบความชุกของอัลลีล CYP2C19*3 มากกว่าประเทศตุรกี

ส่วนการศึกษาความชุกของอัลลีล CYP2C19*17 ในการศึกษาที่เทียบกับประชากรไทยในการศึกษาก่อนหน้าพบว่าไม่แตกต่างกัน

เมื่อเปรียบเทียบลักษณะทาง genotype ของยีน CYP2C19 ของผู้ป่วยที่ศึกษากับประชากรที่เคยศึกษาในประเทศไทยพบว่าผู้ป่วยที่ศึกษามี genotype แบบแมแทบอลไลต์ดีมากที่สุด ส่วน genotype อื่นที่พบรองลงมาได้แก่ แมแทบอลไลต์ปานกลาง แมแทบอลไลต์ต่ำ และแมแทบอลไลต์เร็วมาก ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างจากประชากรไทยที่เคยศึกษา

จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะมีการผันแปรอัลลีล CYP2C19*2 มากที่สุด รองลงมาได้แก่ CYP2C19*3 และ CYP2C19*17 ตามลำดับ และความชุกของอัลลีลพบอัลลีล CYP2C19*1 มากที่สุด รองลงมาคือ CYP2C19*2 CYP2C19*3 และ CYP2C19*17 ตามลำดับซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของประชากรในประเทศไทยก่อนหน้า แต่เมื่อเปรียบเทียบเป็นร้อยละแล้วพบว่ามีความชุกของ CYP2C19*1 มากกว่าประชากรไทยที่ศึกษาก่อนหน้า แต่ไม่แตกต่างกันกับประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่เคยศึกษา ส่วนความชุกเมื่อเปรียบเทียบเป็นร้อยละของ CYP2C19*2 CYP2C19*3 และ CYP2C19*17 ไม่แตกต่างกันกับประชากรไทย และประชากรไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่เคยศึกษาก่อนหน้า

ส่วนเมื่อเปรียบเทียบลักษณะ genotype ที่พบผู้ป่วยในการศึกษามี genotype แบบแมแทบอลไลต์ดีมากกว่าประชากรไทยที่ศึกษาก่อนหน้าซึ่งเป็นสอดคล้องกับความชุกของอัลลีล CYP2C19*1 ที่พบมากกว่าในผู้ป่วยที่ศึกษาครั้งนี้ ส่วนความชุกของ genotype แบบแมแทบอลไลต์ปานกลาง แมแทบอลไลต์ต่ำ และแมแทบอลไลต์แบบเร็วมากไม่แตกต่างกัน

ทั้งนี้เนื่องจากตัวอย่างในการศึกษานี้มีจำนวนน้อย จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มประชากรขนาดใหญ่ขึ้นเพื่อให้ได้ผลที่มีความถูกต้องมากขึ้น ในผลการศึกษาที่มีการเปรียบเทียบความชุกของอัลลีล CYP2C19 กับประเทศต่างๆ ด้วย ซึ่งผลการเปรียบเทียบพบความแตกต่างกันกับการศึกษา การแปลผลดังกล่าวอาจยังไม่สามารถสรุปผลได้เนื่องจากจำนวนตัวอย่างที่ศึกษาในบางประเทศก็น้อยเกินไปที่จะใช้แทนประชากรแท้จริง

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของประชากรระหว่างกลุ่มที่มีแมแทบอลไลต์เร็วมากและกลุ่มที่มีแมแทบอลไลต์ดี เปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีแมแทบอลไลต์ปานกลางและต่ำ เพื่อเป็นประโยชน์ในการทำนายว่ากลุ่มประชากรที่มีความแตกต่างกันในด้านข้อมูลพื้นฐานอื่นนอกจากเชื้อชาติสามารถพบแมแทบอลไลต์ที่แตกต่างกันหรือไม่ พบว่าโอกาสพบแมแทบอลไลต์แต่ละชนิดไม่มีความสัมพันธ์ข้อมูลพื้นฐานของ

ประชากร ทั้งในเรื่องเพศ ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติดื่มสุรา มีโรคหลอดเลือดสมองตีบมากกว่า 1 ครั้ง ประวัติโรคประจำตัวความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และโรคไขมันในเลือดสูง และเมื่อเปรียบเทียบโอกาสพบแมแทบอไลต์แต่ละชนิดตามตำแหน่งหลอดเลือดแดงสมอง ตีบพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันกับตำแหน่งหลอดเลือดแดงสมองตีบที่พบ และจำนวนหลอดเลือดแดงสมองตีบ

จากข้อมูลดังกล่าวพบว่ายังไม่มีลักษณะทางคลินิกใดนอกจากเชื้อชาติที่สามารถทำนายโอกาสการพบการผันแปรของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 ที่แตกต่างกัน ในปัจจุบันยังต้องอาศัยการเจาะตรวจทางพันธุกรรมเพื่อยืนยันผลดังกล่าว แต่การเจาะตรวจการผันแปรของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองนั้น ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบว่ากลุ่มที่มีพบแมแทบอไลต์ที่แตกต่างกัน นอกจากการตอบสนองต่อยาที่แตกต่างกันในห้องทดลองนั้น มีผลที่แตกต่างกันในทางคลินิกหรือไม่ โดยเฉพาะประโยชน์ในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ ซึ่งอาจต้องอาศัยการวิจัยเพิ่มเติมในอนาคต

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะที่เข้าร่วมการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐาน		จำนวนผู้ป่วย หรือค่าเฉลี่ย
เพศ	ชาย (ราย)	50 (54.34%)
	หญิง (ราย)	42 (45.66)
อายุ (ปี)		66.65±13.52
สูบบุหรี่ (ราย)		28 (29.79%)
ดื่มสุรา (ราย)		12 (13.04%)
โรคประจำตัว	ความดันโลหิตสูง (ราย)	73 (79.35%)
	เบาหวาน (ราย)	44 (47.83%)
	กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (ราย)	13 (14.13%)
หลอดเลือดสมองตีบมากกว่า 1 ครั้ง (ราย)		26 (28.26%)
หลอดเลือดสมองที่ตีบ	Intracranial internal carotid artery (ราย)	68 (73.91%)
	Middle cerebral artery (ราย)	68 (73.91%)
	Posterior cerebral artery (ราย)	31 (33.70%)
	Basillar artery (ราย)	28 (29.79%)
Laboratory result	Hematocrit (%)	38.37±5.59
	Platelet count (x1000/mm ³)	261±93.89
	FBS (mg/dl)	120.65±51.12
	HbA1C (%)	6.38±2.24
	Creatinine (mg/dl)	1.15±0.69
	Total cholesterol (mg/dl)	170.75±44.02
	HDL (mg/dl)	45.08±15.24
	Triglyceride (mg/dl)	121.09±71.94
LDL (mg/dl)	101.3±39.22	

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะที่เข้าร่วมการศึกษาเปรียบเทียบเพศชายและเพศหญิง

ข้อมูลพื้นฐาน		จำนวนผู้ป่วย หรือค่าเฉลี่ย		p-value
		ชาย (n=50)	หญิง (n=42)	
อายุ (ปี)		64.52±13.85	69.19±12.82	0.093
สูบบุหรี่ (ราย)		24 (48%)	4 (9.52%)	<.0001
ดื่มสุรา (ราย)		9 (18%)	3 (7.14%)	0.124
โรคประจำตัว	ความดันโลหิตสูง (ราย)	38 (76%)	35 (83.33%)	0.386
	เบาหวาน (ราย)	26 (52%)	18 (42.86%)	0.283
	กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (ราย)	7 (14%)	6 (14.29%)	0.969
หลอดเลือดสมองตีบมากกว่า 1 ครั้ง (ราย)		12 (24%)	14 (33.33%)	0.322
หลอดเลือดสมองที่ตีบ	Intracranial internal carotid artery (ราย)	17 (34%)	14 (33.33%)	0.946
	Middle cerebral artery (ราย)	36 (72%)	32 (76.19%)	0.647
	Posterior cerebral artery (ราย)	17 (34%)	11 (26.19)	0.417
	Basillar artery (ราย)	4 (8%)	4 (9.52%)	0.796
Laboratory result	Hematocrit (%)	40.07±5.53	36.76±4.95	0.004
	Platelet count (x1000/mm ³)	260±86.61	257±100.26	0.886
	FBS(mg/dl)	124.27±57.59	116.37±42.60	0.473
	HbA1C (%)	6.81±2.16	6.38±1.91	0.342
	Creatinine (mg/dl)	1.18±0.52	1.13±0.85	0.750
	Total cholesterol (mg/dl)	173±52.80	168.10±31.50	0.600
	HDL (mg/dl)	43.53±17.50	46.87±12.13	0.305
	Triglyceride (mg/dl)	115.57±82.18	127.46±58.37	0.440
LDL (mg/dl)	101.28±39.22	97.59±33.73	0.643	

ตารางที่ 3 แสดงความชุกของอัลลีล CYP2C19 ชนิด CYP2C19*1 CYP2C19*2 CYP2C19*3 และ CYP2C19*17 ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

อัลลีลของ CYP2C19	จำนวนอัลลีล			p-value
	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=92)	ชาย (n=50)	หญิง (n=42)	
CYP2C19*1	131(71.2%)	70(70%)	61(72.6%)	0.862
CYP2C19*2	46(25%)	24(24%)	22(26.2%)	0.791
CYP2C19*3	5(2.7%)	4(4%)	1(1.2%)	0.255
CYP2C19*17	2(1.1%)	2(2%)	0	0.196

ตารางที่ 4 แสดงความชุกของ genotype ของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 CYP2C19 และลักษณะปรากฏคาดการณ์

ลักษณะปรากฏคาดการณ์ (Predicted phenotype)	genotype	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=92)	ชาย (n=50)	หญิง (n=42)	P value
Extensive metabolizer	*1/*1	48 (52.2%)	26 (52%)	22 (52.38%)	0.970
Intermediate metabolizer	*1/*2	32 (34.78%)	15 (30%)	17 (40.48%)	0.293
	*1/*3	2 (2.17%)	2 (4%)	0 (0%)	0.190
Poor metabolizer	*2/*2	5 (5.43%)	3 (6%)	2 (4.76%)	0.794
	*2/*3	3 (3.26%)	2 (4%)	1 (2.38%)	0.663
Ultra-rapid metabolizer	*1/*17	1 (1.09%)	1 (2%)	0 (0%)	0.356
	*2/*17	1 (1.09%)	1 (2%)	0 (0%)	0.356

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบลักษณะข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มี genotype ของยีนไซโตโครม พี450 2ซี 19 CYP2C19 แบบต่างๆ ตามลักษณะปรากฏคัดการณ

ข้อมูลพื้นฐาน	Ultra-rapid metabolizer และ Extensive metabolizer(n=50)	Intermediate metabolizer และ Poor metabolizer (n=42)	P-value
เพศชาย	28 (56%)	22 (52.38%)	0.728
เพศหญิง	22 (44%)	20 (47.62%)	0.728
ประวัติสูบบุหรี่	17 (34%)	11 (26.19%)	0.417
ประวัติดื่มสุรา	7 (14%)	5 (11.90%)	0.766
หลอดเลือดสมองตีบ มากกว่า 1 ครั้ง	13 (26%)	13 (30.95%)	0.599
กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด	10 (20%)	3 (7.14%)	0.078
ความดันโลหิตสูง	40 (80%)	33 (78.57%)	0.866
เบาหวาน	24 (48%)	20 (47.62%)	0.971
ไขมันในเลือดสูง	45 (90%)	33 (78.57%)	0.128

ตารางที่ 6 แสดงความชุกของหลอดเลือดภายในกะโหลกศีรษะตำแหน่งต่างๆ เปรียบเทียบในลักษณะปรากฏคัดการณต่างชนิด

ตำแหน่งหลอดเลือดสมองตีบ	Ultra-rapid metabolizer และ Extensive metabolizer (n=50)	Intermediate metabolizer และ Poor metabolizer (n=42)	P-value
MCA	28 (56%)	25 (59.52%)	0.729
ICA	18 (36%)	13 (30.95%)	0.610
BA	5 (10%)	2 (4.76%)	0.345
PCA	16 (32%)	10 (23.80%)	0.383
หลอดเลือดสมองตีบ 1 ตำแหน่ง	27 (54%)	24 (57.14%)	0.764
หลอดเลือดสมองตีบมากกว่า 1 ตำแหน่ง	23 (46%)	18 (42.86%)	0.764

ตารางที่ 7 แสดงความชุกของหลอดแดงภายในกะโหลกศีรษะตำแหน่งต่างๆ เปรียบเทียบในลักษณะปรากฏคัดการณ์ต่างชนิดในเพศชาย

ตำแหน่งหลอดเลือดแดงสมองตีบ	Ultra-rapid metabolizer และ Extensive metabolizer (n=28)	Intermediate metabolizer และ Poor metabolizer (n=22)	P-value
MCA	21 (76%)	13 (59.1%)	0.231
ICA	7 (25%)	10 (45.5%)	0.129
BA	3 (10.7%)	1 (4.5%)	0.424
PCA	8 (28.6%)	7 (31.8%)	0.806
หลอดเลือดแดงสมองตีบ 1 ตำแหน่ง	18 (64.3%)	10 (45.5%)	0.183
หลอดเลือดแดงสมองตีบ มากกว่า 1 ตำแหน่ง	10 (35.7%)	12 (54.5%)	0.183

ตารางที่ 8 แสดงความชุกของหลอดแดงภายในกะโหลกศีรษะตำแหน่งต่างๆ เปรียบเทียบในลักษณะปรากฏคัดการณ์ต่างชนิดในเพศหญิง

ตำแหน่งหลอดเลือดแดงสมองตีบ	Ultra-rapid metabolizer และ Extensive metabolizer (n=22)	Intermediate metabolizer และ Poor metabolizer(n=20)	P-value
MCA	17 (72.3%)	12 (60%)	0.226
ICA	6 (22.3%)	3 (15%)	0.333
BA	2 (9.1%)	1 (5%)	0.607
PCA	8 (36.7%)	3 (15%)	0.116
หลอดเลือดแดงสมองตีบ 1 ตำแหน่ง	9 (40.9%)	14 (70%)	0.058
หลอดเลือดแดงสมองตีบมากกว่า 1 ตำแหน่ง	13 (59.1%)	6 (30%)	0.058

ตารางที่ 9 แสดงความชุกของอัลลีล CYP2C19 (*1 *2 *3 และ *17)ในประเทศไทยและต่างประเทศ (p value เทียบกับผู้ป่วยในการศึกษา)

ประชากรที่ศึกษา	จำนวนประชากร	ความชุกของอัลลีล CYP2C19 (ร้อยละ)			
		CYP2C19* 1	CYP2C19* 2	CYP2C19* 3	CYP2C19* 17
ผู้ป่วยในงานวิจัยนี้	92	71	25	3	1
ประชากรชาวไทย ¹¹	1051	63 (p=0.02)	27(P=0.56)	6(p=0.07)	4(p=0.16)
ประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ¹⁰	774	68 (p=0.39)	29 (P=0.28)	3 (p=0.85)	ไม่มีข้อมูล
จีน ¹⁴	193	66 (p=0.25)	30 (P=0.27)	3 (p=0.81)	ไม่มีข้อมูล
มาเลเซีย ¹⁵	54	72 (p=0.88)	23 (P=0.67)	5 (p=0.31)	ไม่มีข้อมูล
ฟิลิปปินส์ ¹⁶	52	54 (p=0.01)	37 (P=0.10)	8 (p=0.09)	ไม่มีข้อมูล
อินเดีย ¹⁷	200	70 (p=0.79)	30 (P=0.27)	0 (p=0.22)	ไม่มีข้อมูล
ญี่ปุ่น ¹⁸	186	59 (p=0.01)	29 (P=0.38)	12 (p<0.01)	ไม่มีข้อมูล
เกาหลี ¹⁸	103	67 (P=0.45)	21 (P=0.48)	12 (p<0.01)	ไม่มีข้อมูล
แอฟริกา ¹⁶	108	75 (P=0.48)	25 (P=1)	0 (p=0.08)	ไม่มีข้อมูล
อเมริกา ¹⁶	105	87 (p<0.01)	13 (P=0.02)	0 (p=0.09)	ไม่มีข้อมูล
ตุรกี ¹⁹	404	88 (p<0.01)	12 (p<0.01)	0 (P<0.01)	ไม่มีข้อมูล

รายการอ้างอิง

1. Gorelick PB, Wong KS, Bae HJ, Pandey DK Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke*. 2008;39:2396-9.
2. Wong LK. Global burden of intracranial atherosclerosis. *Int J Stroke*. 2006;1:158-9.
3. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2011;365:993-1003.
4. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation*. 2005;111:2233-40.
5. Wong KS, Chen C, Fu J, Chang HM, Suwanwela NC, Huang YN, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:489-97.
6. Kalantzi KI, Tsoumani ME, Goudevenos IA, Tselepis AD. Pharmacodynamic properties of antiplatelet agents: current knowledge and future perspectives. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012;5:319-36.
7. Singh M1, Thapa B, Arora R. Clopidogrel pharmacogenetics and its clinical implications. *Am J Ther*. 2010;17:e66-73.
8. Tsvigoulis G, Neumyer MM, Alexandrov VA. Diagnostic criteria for Cerebrovascular ultrasound. In: Alexandrov VA, editor. *Cerebrovascular Ultrasound in Stroke Prevention and Treatment*. 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwel; 2011. P.87-143.

9. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med.* 2005;352:1305-1316
10. Tassaneeyakul W, Mahatthanatrakul W, Niwatananun K, Na-Bangchang K, Tawalee A, Krikreangsak N, et al. CYP2C19 genetic polymorphism in Thai, Burmese and Karen populations. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2006;21:286-90.
11. Sukasem C, Tunthong R, Chamnanphon M, Santon S, Jantararoungtong T, Koomdee N, et al. CYP2C19 polymorphisms in the Thai population and the clinical response to clopidogrel in patients with atherothrombotic-risk factors. *Pharmgenomics Pers Med.* 2013;6:85-91.
12. Jia DM, Chen ZB, Zhang MJ, Yang WJ, Jin JL, Xia YQ, et al. CYP2C19 polymorphisms and antiplatelet effects of clopidogrel in acute ischemic stroke in China. *Stroke.* 2013;44:1717-9.
13. Yang J, Zhao HD, Tan J, Ding YL, Gu ZQ, Zou JJ. CYP2C19 polymorphism and antiplatelet effects of clopidogrel in Chinese stroke patients. *Pharmazie.* 2013;68:183-6.
14. Muller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schonig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost.* 2003; 783-787.
15. Xiao ZS, Goldstein JA, Xie HG, et al. Difference in the incident of the CYP2C19 polymorphism affecting the S-mephenytoin phenotype in Chinese Han and Bai populations and identification of the new rare CYP2C19 mutant allele. *J pharmacol Exp Ther.* 1997;281(1):604-609.
16. Goldstein JA, Ishizaki T, Chiba K, et al. Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations.

- Pharmacogenetics. 1997;7(1):59-64.
17. Pang YS, Wong LP, Lee TC, Mustafa AM, Mohamed Z, Lang CC. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 in healthy Malaysian subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(3):332-335.
18. Kabota T, Chiba K, Ishizaki T. Genotyping of S-mephenytoin 4-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther*. 1996(6):661-666.
19. Aynacioglu AS, Sachse C, Bozkurt A, et al. Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzyme 2C19 and 2D2 in the Turkish population. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66(2):185-192.





ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก

เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาหาความชุกการผันแปรของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะ

ผู้สนับสนุนการวิจัย สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แพทย์ผู้ทำวิจัย นายแพทย์ทรงชัย กิตติพานประยูร

ที่อยู่ หน่วยประสาทวิทยา ตึกธนาครกรุงเทพ ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
1873 ถนน พระราม 4 เขต ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564610

แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย อาจารย์ แพทย์หญิงอรอุมา ชูติเนตร

ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนิจศรี ชาญณรงค์

อาจารย์ ดร. แพทย์หญิงปาจริย์ จรรย์วิลาศกุล

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ที่อยู่ หน่วยประสาทวิทยา ตึกธนาครกรุงเทพ ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
1873 ถนน พระราม 4 เขต ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564610 (089-8914210)

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นโรคสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึง เหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้ ท่านสามารถขอ

คำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสาร แสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

ในปัจจุบันมีหลักฐานว่าการใช้ยาโคลพิโดเกรล (clopidogrel) และยาแอสไพริน (aspirin) ร่วมกันในการรักษาโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันจากหลอดเลือดสมองภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ สามารถช่วยลดภาวะล้มเลือดขนาดเล็กหลุดมาอย่างหลอดเลือดสมอง (microembolic signal) ได้จากการวัดโดยวิธีการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (transcranial Doppler ultrasound) ได้ดีกว่าการใช้แอสไพรินเพียงอย่างเดียว

ในปัจจุบันมีรายงานว่าหากการผันแปรของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 ที่แตกต่างกันจะทำให้มีการตอบสนองต่อยาโคลพิโดเกรลแตกต่างกัน

แนวคิดของงานวิจัยนี้เพื่อศึกษาผู้ป่วยที่มีอาการจากโรคหลอดเลือดสมองที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาโคลพิโดเกรลว่าจะมีความชุกการผันแปรของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 แต่ละชนิดอย่างไร เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการทำนายการต้านเกล็ดเลือดของยาโคลพิโดเกรล และอาจมีประโยชน์ในการเป็นข้อมูลพื้นฐานเพื่อศึกษาผลการตอบสนองทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโคลพิโดเกรลต่อไป

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาความชุกการผันแปรของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะ

จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษานี้ คือ 90 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอทำการเก็บข้อมูลพื้นฐานของท่าน, คะแนนความรุนแรงทางสมอง Neurological sign, NIHSS และทำการตรวจวัดค่าทางเคมีพื้นฐาน, เอ็กเรย์ปอด, คลื่นไฟฟ้าหัวใจ, ภาพวินิจฉัยของสมอง และผลการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงสมองก่อนเริ่มการรักษา เพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยจะทำการเจาะเลือดผู้ป่วยจำนวน 3 มิลลิลิตร เพื่อส่งตรวจการผันแปรของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใครขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ ผู้ทำวิจัยได้

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ท่านมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากการเจาะเลือด ได้แก่ เกิดอาการเจ็บบริเวณที่เจาะเลือดออกซ้จากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจาก ผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไป หรือจะถอนตัวออกจากการวิจัย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

เพื่อศึกษาหาความชุกการผันแปรของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะ

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่น ๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ นายแพทย์ทรงชัย กิตติพานประยูร ที่เบอร์โทรศัพท์ 081-7383955 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับการตรวจการผันแปรของยีนไซโตโครม พี450 2ซี โดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย (การทำ clinical trial ผู้วิจัย/ผู้สนับสนุนโครงการวิจัยจะต้องออกค่าใช้จ่ายทั้งหมดให้ผู้เข้าร่วมการวิจัย)

ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และ ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ นายแพทย์ทรงชัย กิตติพานประยูร ที่อยู่ สาขาประสาทวิทยา ตึก ธนาคารกรุงเทพ ชั้น - โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 1873 ถนน พระราม 4 เขต ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร เช่น เลือดที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยอาจจะจัดการทำลายตามวิธีมาตรฐานทันทีที่เสร็จสิ้นการวิจัย

สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
6. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
7. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
8. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
9. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4493 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง การศึกษาหาความชุกการผันแปรของยีนไซโตโครม พี450 2ซี19 ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะ

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่

..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย แต่จะไม่ได้รับเงินค่าชดเชย จากผู้ทำการวิจัย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพ

- ไม่มีตัวอย่างชีวภาพ
- มีแต่ไม่มีการขอเก็บ
- มีและขอเก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

ข้าพเจ้า ยินยอม

ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย อย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(นายแพทย์ทรงชัย กิตติพานประยูร) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....



ภาคผนวก ข

แบบบันทึกการเก็บข้อมูลงานวิจัย

The prevalence of CYP2C19 polymorphism in symptomatic intracranial atherosclerosis

Item	Yes	No
Inclusion criteria (must be yes in all items)		
1. อายุมากกว่า 18 ปี		
2. มีเชื้อชาติไทยและสัญชาติไทย		
3. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคสมองขาดเลือดจากการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะโดยวิธี TCD หรือ computed tomography angiography (CTA) หรือ magnetic resonance angiography (MRA)		
Exclusion criteria (must be no in all items)		
1. ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดจากภาวะหลอดเลือดผิดปกติที่ไม่ใช่ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง เช่น arterial dissection, arteriovenous malformation, vasculitis.		
2. ผู้ป่วยมีภาวะหัวใจเต้นผิดปกติซึ่งต้องรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น atrial fibrillation, atrial flutter เป็นต้น		

DEMOGRAPHY

- Date of visit/...../..... (DD/MM/YYYY)
- Gender 1. Male 2. Female
- Weight (kg.)
- Height (cm.)

STROKE HISTORY

Types of previous stroke	Date of previous stroke/ TIA (DD/MM/YYYY)
Ischemic/..... /.....
Hemorrhage/..... /.....
TIA/..... /.....
Unknown/..... /.....

RISK FACTORS	DURATION SINCE DIAGNOSIS
<ul style="list-style-type: none"> Coronary heart disease 1. Yes 2. No 3. Unknown 	year months days
<ul style="list-style-type: none"> Hypertension 1. Yes 2. No 3. Unknown 	year months days
<ul style="list-style-type: none"> Diabetes mellitus Insulin dependent 1. Yes 2. No 3. Unknown 	year months days
<ul style="list-style-type: none"> Diabetes mellitus Non-insulin dependent 1. Yes 2. No 3. Unknown 	year months days
<ul style="list-style-type: none"> Dyslipidemia 1. Yes 2. No 3. Unknown 	year months days
<ul style="list-style-type: none"> Peripheral artery 1. Yes 2. No 3. Unknown 	year months days
<ul style="list-style-type: none"> Smoking history 1. Yes 2. No 3. Unknown: If yes, please specify number of years smoking Has the subject stopped smoking? 1. Yes, number of years stopped smoking: Date stopped/..... /..... 2. No/..... /..... (DD/MM/YYYY) 	
<ul style="list-style-type: none"> Habitual drinking 1. Yes 2. No 3. Unknown: If yes, please specify number of years drinking Has the subject stopped drinking? 1. Yes, number of years stopped drinking: Date stopped/..... /..... 2. No/..... /..... (DD/MM/YYYY) 	

EKG and CHEST X-RAY	
<ul style="list-style-type: none"> ● Has the EKG test been done? 1. Yes 2. No ● Date of EKG /..... /..... (DD/MM/YYYY) ● Has the Chest x-ray test been done? 1. Yes 2. No ● Date of Chest x-ray /..... /..... (DD/MM/YYYY) ● Please provide the results of the EKG and CXR in the table below 	
Name of Test	
EKG	1. Normal 2. Abnormal, specify.....
CXR	1. Normal 2. Abnormal, specify.....
CT SCAN: brain	
<ul style="list-style-type: none"> ● Has the CT Scan been done? 1. Yes 2. No ● Date Performed /..... /..... (DD/MM/YYYY) ● Time : (24 hours format) ● Results 1. Normal 2. Abnormal, specify..... 	
MRI and MRA: brain	
<ul style="list-style-type: none"> ● Has the MRI been done? 1. Yes 2. No ● Date Performed /..... /..... (DD/MM/YYYY) ● Time : (24 hours format) ● Results 1. Normal 2. Abnormal, specify..... 	
Transcranial Doppler ultrasound	
<ul style="list-style-type: none"> ● Has the TCD been done? 1. Yes 2. No ● Date Performed /..... /..... (DD/MM/YYYY) ● Time : (24 hours format) ● Results 1. Normal 2. Abnormal, specify..... 	

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นายทรงชัย กิตติพานประยูร

วันเดือนปีเกิด 17 ธันวาคม พ.ศ. 2526

ที่อยู่ 8/5 หมู่ที่ 6 ตำบลนาทวี อำเภอนาทวี จังหวัดสงขลา 90160

การศึกษา

พ.ศ. 2551 แพทยศาสตร์บัณฑิต คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

พ.ศ. 2555 วุฒิบัตรอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลหาดใหญ่

ตำแหน่งงานปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาประสาทวิทยา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

พ.ศ.2545 - 2551 นิสิตคณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

พ.ศ.2551 - 2554 แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรกรรม โรงพยาบาลหาดใหญ่

พ.ศ.2554 - 2555 อายุรแพทย์ประจำโรงพยาบาลหาดใหญ่

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกแพทยสภา

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์

