

การศึกษาระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดหลังการทดสอบการกดฮอร์โมนคอร์ติซอล
ด้วยยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัม ในคนอ้วน



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2564
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Assessment of plasma dexamethasone level after 1 mg dexamethasone suppression
test in adults with obesity



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

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2021

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดหลังการทดสอบการกดฮอร์โมนคอร์ติซอลด้วยยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัม ในคนอ้วน
โดย	น.ส.พิมลรัตน์ ฝาพงษ์ไพบูลย์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์พิเศษ แพทย์หญิงพัชญา บุญชยาอนันต์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ธิตี สนับบุญ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิทธิพันธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิทธิพันธุ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์พิเศษ แพทย์หญิงพัชญา บุญชยาอนันต์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ธิตี สนับบุญ)

..... กรรมการ
(อาจารย์ นายแพทย์เอกราช อริยะชัยพาณิชย์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ แพทย์หญิงสิรินาถ สิริรินทร์วรวงศ์)

พิมลรัตน์ เผ่าพงษ์ไพบุลย์ : การศึกษาระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดหลังการทดสอบการกดฮอร์โมนคอร์ติซอลด้วยยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัม ในคนอ้วน . (Assessment of plasma dexamethasone level after 1 mg dexamethasone suppression test in adults with obesity) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ.พิเศษ พญ.พัชญา บุญชยาอนันต์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. นพ.ธิตี สันบุญญ

ที่มา: ประชากรอ้วนที่สงสัยกลุ่มอาการคุชซึ่งมีโอกาสเกิดผลบวกลวงได้มากถึงร้อยละ 15 เมื่อทดสอบการกดฮอร์โมนคอร์ติซอลด้วยยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัม

วัตถุประสงค์ในการศึกษา: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระดับยาเดกซาเมทาโซนหลังรับประทานยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัมในประชากรที่ไม่มีโรคประจำตัวโดยเปรียบเทียบประชากรอ้วนกับประชากรน้ำหนักตัวปกติ

วิธีการศึกษา: วัดระดับยาเดกซาเมทาโซนและฮอร์โมนคอร์ติซอลหลัง 1 มิลลิกรัมหลังทดสอบการกดฮอร์โมนคอร์ติซอลด้วยยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัม และศึกษาความสัมพันธ์กับปัจจัยต่างๆ

ผลการศึกษา: เมื่อเปรียบเทียบประชากรอ้วน 62 คนกับประชากรที่ไม่อ้วน 30 คนพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของระดับยาเดกซาเมทาโซน (P-value 0.09) และไม่มีความสัมพันธ์ของดัชนีมวลกาย พื้นที่ผิวกาย เพศกับระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือด รวมทั้งไม่พบความแตกต่างของสัดส่วนประชากรที่มีระดับยาเดกซาเมทาโซนมากกว่า 3.3 นาโนโมล/ลิตร ในแต่ละกลุ่มประชากรที่จำแนกตามดัชนีมวลกาย

สรุปผล: ดัชนีมวลกายที่แตกต่างกันไม่ได้ส่งผลต่อเมแทบอลิซึมของยาเดกซาเมทาโซนในประชากรอ้วน ดังนั้นการวัดระดับยาเดกซาเมทาโซนคู่กับการวัดคอร์ติซอลในเลือดหลังรับประทานยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัม อาจไม่ช่วยลดภาวะผลบวกลวงในประชากรที่อ้วน

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ปีการศึกษา 2564

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

6370090830 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Plasma dexamethasone, Dexamethasone level, 1 mg
Dexamethasone suppression test, Obesity

Pimonrat Paopongpaiboon : Assessment of plasma dexamethasone level after 1 mg dexamethasone suppression test in adults with obesity.
Advisor: Asst. Prof. Patchaya Boonchayaanant Co-advisor: Asst. Prof. THITI SNABBOON

Background: It has been reported that failure of cortisol suppression after 1-mg-DST in obese patients can be up to 15%.

Objective: To compare the plasma dexamethasone levels after 1-mg DST in healthy obese participants and in normal-weight participants.

Methods: Blood measured for cortisol, plasma dexamethasone level after 1-mg DST. Plasma dexamethasone levels were quantified by using LC-MS/MS.

Results: No significant difference of plasma dexamethasone levels was found between obese participants and normal-weight participants. There were no correlations between sex, BMI, BSA and the plasma dexamethasone levels. Also, there was no significant difference in the proportion of participants who achieved plasma dexamethasone levels more than 3.3 nmol/L in each group of obesity comparing to normal-weight participants.

Conclusion: Our results suggest that BMI does not affect plasma dexamethasone levels so routine dexamethasone measurement may not help identifying cause of false-positive 1-mg DST in obesity.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2021

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณา และความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจากผู้ช่วยศาสตราจารย์พิเศษแพทย์หญิง พัชญา บุญชยาอนันต์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลักและผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธิติ สนับบุญ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาอย่างดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ทั้งนี้ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการทุกท่าน ได้แก่ น.ส.ณัฐนิชา ห่วงงาม, น.ส.ปราง ปรียา สันติสิทธานนท์, นายศุภสร กุลจันทร์ และน.ส.กาญจนา บุญเรือง ที่ให้ความช่วยเหลือตลอดมา

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ ซึ่งมีส่วนให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้ความช่วยเหลือและกำลังใจตลอดมา

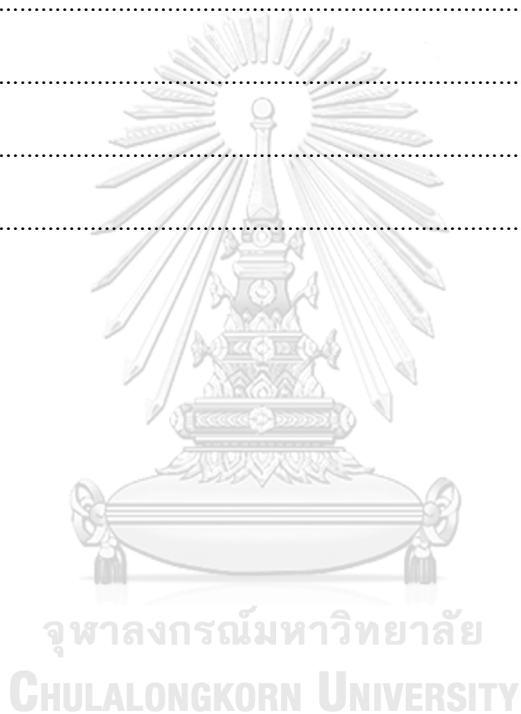
พิมลรัตน์ เผ่าพงษ์ไพบูลย์

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ฏ
บทที่ 1.....	1
บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย	5
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	6
1.4 สมมติฐาน	6
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	7
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	7
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย	7
1.8 รูปแบบการวิจัย	8
1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ	8
1.10 ปัญหาทางจริยธรรม.....	8
1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	10

1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	10
1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข.....	10
บทที่ 2	11
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	11
ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดหลังรับประทานยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัม	11
การศึกษาระดับยาเดกซาเมทาโซนหลังทดสอบ 1 mg overnight dexamethasone	
suppression test ที่อ้างอิงถึงระดับยาที่เพียงพอในการกด HPA axis	17
บทที่ 3	18
วิธีดำเนินการวิจัย	18
3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	18
3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	20
3.3 การรวบรวมข้อมูล.....	22
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล	22
บทที่ 4	24
ผลการวิจัย	24
คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา	24
ความแตกต่างของระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดในกลุ่มประชากรอ้วนและไม่อ้วน.....	26
ความแตกต่างของระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดในประชากรเพศชายและหญิง	26
ความสัมพันธ์ของดัชนีมวลกาย พื้นที่ผิวกาย เพศ กับระดับยาเดกซาเมทาโซน	26
ความแตกต่างของระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดในกลุ่มประชากรอ้วนและไม่อ้วน โดยจำแนก	
ตามเพศ.....	28
ความแตกต่างของสัดส่วนประชากรที่มีระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือด มากกว่า 3.3 นาโนโมล/	
ลิตร ในประชากรอ้วนที่มีความรุนแรงของโรคอ้วนระดับ 1 และระดับ 2.....	30
บทที่ 5	32
อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	32

อภิปรายผล.....	32
จุดแข็งของการวิจัย.....	35
ข้อจำกัดในการทำวิจัย.....	35
สรุปผล.....	36
ข้อเสนอแนะ.....	36
บรรณานุกรม.....	37
ภาคผนวก.....	42
ภาคผนวก ก.....	43
ภาคผนวก ข.....	44
ประวัติผู้เขียน.....	49



สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 การแบ่งระดับโรคอ้วนโดยใช้ค่าดัชนีมวลกาย.....	2
ตารางที่ 2 แสดงยาที่อาจส่งผลกระทบต่อปฏิกิริยาระหว่างยาเดกซาเมทาโซนผ่าน CYP3A4.....	12
ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มประชากรที่อ้วนและไม่อ้วน.....	25
ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มประชากรที่อ้วนระดับ 1,2 และไม่อ้วน	25
ตารางที่ 5 เปรียบเทียบระดับยาเดกซาเมทาโซนในกลุ่มประชากรที่อ้วนและไม่อ้วน.....	26
ตารางที่ 6 เปรียบเทียบระดับยาเดกซาเมทาโซนในกลุ่มประชากรที่อ้วนและไม่อ้วน.....	29
ตารางที่ 7 เปรียบเทียบสัดส่วนประชากรที่มีระดับยาเดกซาเมทาโซน มากกว่า 3.3 นาโนโมล/ลิตร ในประชากรอ้วนที่มีความรุนแรงของโรคอ้วนระดับ 1, 2 และประชากรไม่อ้วน.....	31

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปภาพที่ 1 แสดงอาการแสดงของกลุ่มอาการคูซิง.....	3
รูปภาพที่ 2 แสดงแนวทางการตรวจกลุ่มอาการคูซิงของสมาคมไต๋ท้อ	4
รูปภาพที่ 3 แสดงกรอบแนวคิดในการวิจัย	7
รูปภาพที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของยาเดกซาเมทาโซน	11
รูปภาพที่ 5 แสดงการสู่มตัวอย่างประชากรแบบชั้นภูมิ.....	20
รูปภาพที่ 6 แสดงแผนภาพการดำเนินงานวิจัยโดยสังเขป	21
รูปภาพที่ 7 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเดกซาเมทาโซนกับดัชนีมวลกายโดยจำแนกตามเพศ	27
รูปภาพที่ 8 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเดกซาเมทาโซนกับพื้นที่ผิวกายโดยจำแนกตามเพศ	28

สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิที่ 1 เปรียบเทียบระดับยาเดกซาเมทาโซนในกลุ่มประชากรอ้วนและกลุ่มประชากรไม่อ้วน โดย จำแนกตามเพศ	29
แผนภูมิที่ 2 เปรียบเทียบระดับยาเดกซาเมทาโซนในกลุ่มประชากรอ้วนระดับ 1, 2 และกลุ่ม ประชากรไม่อ้วน โดยจำแนกตามเพศ.....	30



คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area
CS	Cushing's syndrome
CV	Coefficient of Variation
CYP3A4	Cytochrome 3A4
Dex	Dexamethasone
DEXA scan	Dual-energy x-ray absorptiometry scan
EDTA	Ethylene diaminetetracetate
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
GR	Glucocorticoid receptor
HPA axis	Hypothalamic-pituitary-adrenal axis
IQR	Interquartile range
LC-MS/MS	Liquid chromatography-mass spectrometry
RIA	Radioimmunoassay
SD	Standard deviation
1-mg DST	1 mg overnight low dose dexamethasone
11B-HSD	11B-hydroxysteroid dehydrogenase

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

โรคอ้วนเป็นปัญหาทางสุขภาพที่สำคัญที่พบว่ามีอุบัติการณ์เพิ่มมากขึ้นทุกปี จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลก ในปี พ.ศ.2559 พบว่าทั่วโลกมีผู้ใหญ่ที่อายุมากกว่า 18 ปี มีน้ำหนักตัวเกิน (ค่าดัชนีมวลกาย ≥ 25 กิโลกรัม/เมตร²) ประมาณ 1.9 พันล้านรายและเป็นโรคอ้วน (ค่าดัชนีมวลกาย ≥ 30 กิโลกรัม/เมตร²) อย่างน้อย 650 ล้านราย หรือ กล่าวคือ ร้อยละ 39 ของผู้ใหญ่มีน้ำหนักเกินหรือเป็นโรคอ้วน ⁽¹⁾ สำหรับอุบัติการณ์ในประเทศไทยนั้นพบว่า มีประชากรไทยที่มี ค่าดัชนีมวลกาย ≥ 23 กิโลกรัม/เมตร² ประมาณร้อยละ 42.4 และค่าดัชนีมวลกาย ≥ 30 กิโลกรัม/เมตร² ร้อยละ 10 ⁽²⁾ ซึ่งเป็นอันดับ 3 รองจากประเทศมาเลเซีย (ร้อยละ 41.7 และร้อยละ 15.3 ตามลำดับ) และบรูไน (ร้อยละ 42.2 และร้อยละ 14.7 ตามลำดับ) ⁽³⁾

โรคอ้วนเป็นหนึ่งในอาการแสดงที่พบได้บ่อยแต่ไม่จำเพาะในกลุ่มอาการคุชชิ่ง (Cushing's syndrome, CS) ^(4, 5) กลุ่มอาการคุชชิ่งเป็นหนึ่งในสาเหตุของภาวะโรคอ้วนเช่นกัน โดยในประชากรที่อ้วนพบว่ามีอาการหลังของคอร์ติซอลมากขึ้น ⁽⁶⁾ และมีงานวิจัยสนับสนุนว่าสาเหตุเกิดจากการกระตุ้นการทำงานของต่อมไฮโปทาลามัส-ต่อมใต้สมอง-ต่อมหมวกไต (Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis) ⁽⁷⁾ ซึ่งอุบัติการณ์ของภาวะกลุ่มอาการคุชชิ่งในประชากรอ้วนพบได้ประมาณร้อยละ 0-9.3 ⁽⁸⁻¹²⁾

นิยามของโรคอ้วน และการแบ่งระดับของโรคอ้วน

โรคอ้วน คือโรคที่เกิดจากพลังงานที่ร่างกายได้รับมากกว่าพลังงานที่ใช้ไป ทำให้ร่างกายมีการสะสมปริมาณไขมันมากกว่าปกติ โดยจะใช้ค่าร้อยละของไขมันในร่างกาย โดยในเพศชายค่าไขมันมากกว่าร้อยละ 20 และในเพศหญิงค่าไขมันมากกว่าร้อยละ 30 อย่างไรก็ตามวิธีการวัดปริมาณไขมันในร่างกายมีหลายรูปแบบ เช่น การชั่งน้ำหนักใต้น้ำ การวัดปริมาณไขมันใต้ผิวหนังโดยใช้เครื่อง Dual-energy x-ray absorptiometry Scan (DEXA scan) ในทางปฏิบัติจริงค่อนข้างยุ่งยาก เนื่องจากดัชนีมวลกายมีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับปริมาณไขมันในร่างกาย และสามารถหาได้ง่ายกว่า การวัดปริมาณไขมันในร่างกายจึงนิยมใช้ค่าดัชนีมวลกายมาประเมินและแบ่งระดับโรคอ้วน โดยมีวิธีคำนวณดัชนีมวลกายดังนี้

$$\text{ดัชนีมวลกาย} = \frac{\text{น้ำหนัก (กิโลกรัม)}}{\text{ส่วนสูง (เมตร)}^2}$$

ตารางที่ 1 การแบ่งระดับโรคอ้วนโดยใช้ค่าดัชนีมวลกาย

ระดับ	ดัชนีมวลกาย (นานาชาติ) กิโลกรัม/เมตร ²	ดัชนีมวลกาย (ประชากรเอเชีย) กิโลกรัม/เมตร ²
น้ำหนักตัวต่ำ	<18.5	<18.5
น้ำหนักตัวปกติ	18.5-24.9	18.5-22.9
น้ำหนักตัวเกิน	25.0-29.9	23.0-24.9
อ้วนระดับ1	30.0-34.9	25.0-29.9
อ้วนระดับ2	35.0-39.9	≥30
อ้วนระดับ3	≥40	

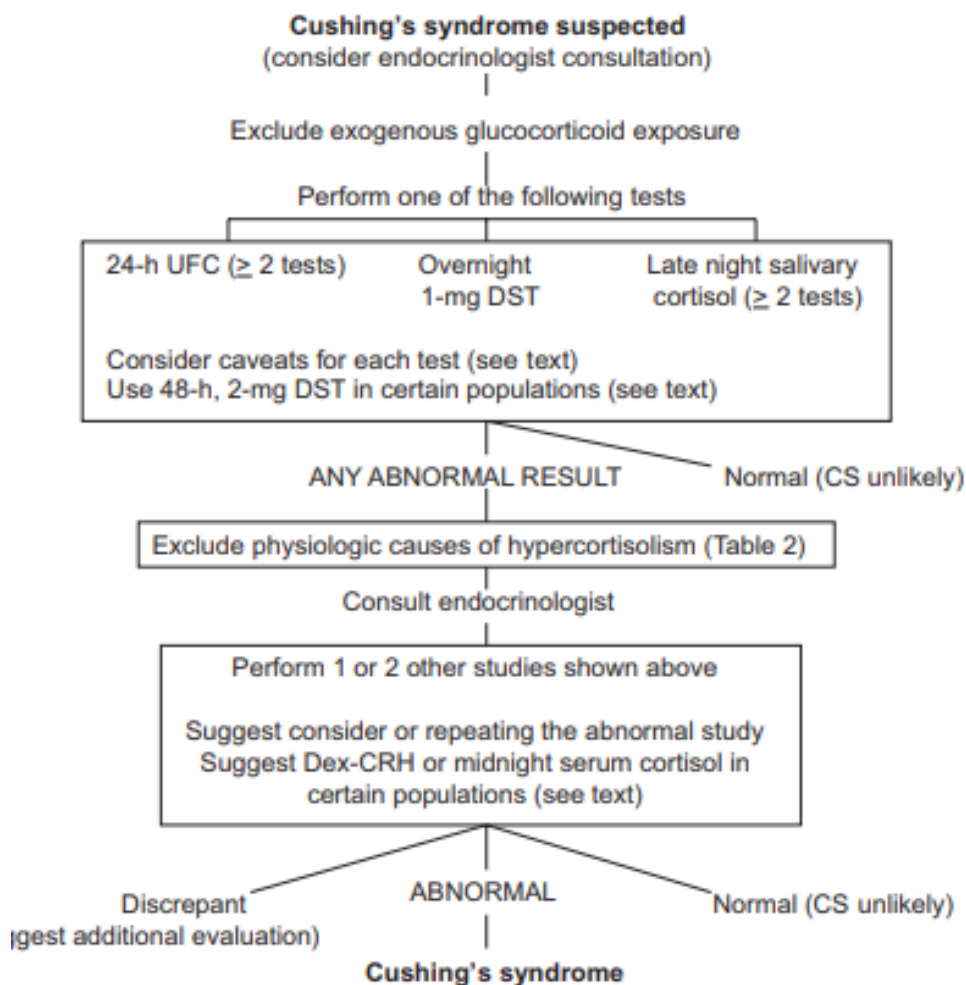
หมายเหตุ อ้างอิงจาก Alberti KG และคณะ⁽¹³⁾

กลุ่มอาการคุชชิ่งเกิดจากการมี glucocorticoid เกินในร่างกายนาน สาเหตุอาจเป็นได้จากการได้รับจากภายนอก (exogenous CS) หรือมีการสร้างเพิ่มขึ้นจากต่อมหมวกไต (endogenous CS) ซึ่งเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย มีรายงานอุบัติการณ์ในประชากรชาวยุโรป 2-3 รายต่อปี ต่อประชากร 1 ล้านคน อาการที่จำเพาะต่อกลุ่มอาการคุชชิ่งได้แก่ จำเื่องง่าย หน้าแดง กล้ามเนื้อส่วนต้นอ่อนแรง รอยแตกม่วงแดงที่บริเวณท้อง (มากกว่า 1 เซนติเมตร) ซึ่งจะมีอาการและอาการแสดงบางอย่างพบได้ในคนปกติทั่วไป คนไข้โรคอ้วน หรือ คนไข้โรคอื่น ๆ ได้ เช่น อ่อนเพลีย น้ำหนักเพิ่มขึ้น โรคซึมเศร้า โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคกระดูกพรุน เป็นต้น ดังนั้นแพทย์จึงต้องนึกถึงโรคนี้และทำการตรวจเพิ่มเติมว่าเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคอ้วนหรือไม่ โดยการวินิจฉัยกลุ่มอาการคุชชิ่งประกอบด้วย การซักประวัติและการตรวจร่างกายที่เข้าเกณฑ์ รวมถึงการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางฮอร์โมนเพื่อยืนยันภาวะคอร์ติซอลเกินในร่างกายนาน (endogenous hypercortisolism) ซึ่งทางสมาคมโรคต่อมไร้ท่อ (Endocrine society) ได้มีแนวทางเวชปฏิบัติในการตรวจโดยแนะนำให้เลือกทำการทดสอบ 1 ใน 4 การทดสอบต่อไปนี้ ได้แก่ Urinary free cortisol, Late night salivary cortisol, 1 mg overnight low dose dexamethasone suppression test (1-mg DST), 2 mg dexamethasone suppression test (2-mg DST) โดยหากผิดปกติ 1 การทดสอบแนะนำให้ทำการทดสอบที่เหลืออีกครั้งเพื่อลดผลบวกสูง⁽⁴⁾



รูปภาพที่ 1 แสดงอาการแสดงของกลุ่มอาการคุชชิง

รูป (ก) แสดง ภาวะอ้วนที่เด่นในกลางตัว (ข) หน้ากลมและแดง, ไขมันสะสมบริเวณเหนือกระดูกไหปลาร้า (ค,ง) จำเลือดง่าย, รอยแตกม่วงแดงที่บริเวณท้อง (7)



รูปภาพที่ 2 แสดงแนวทางการตรวจกลุ่มอาการ cushing ของสมาคมต่อมไร้ท่อ (Endocrine society) ⁽⁴⁾

1 mg Overnight low dose dexamethasone suppression test (1-mg DST) คือหนึ่งในการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางฮอร์โมนในคนไข้ที่สงสัยภาวะกลุ่มอาการ cushing ทดสอบการตอบสนองของฮอร์โมนคอร์ติซอลแบบย้อนกลับ (negative feedback) ต่อการทำงานของไฮโปทาลามัส ต่อมใต้สมอง และต่อมหมวกไต (HPA axis) ซึ่งเสียค่าใช้จ่ายน้อยและสามารถทำได้ง่ายแบบผู้ป่วยนอก โดยการให้รับประทานยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัม เวลา 23.00 น. แล้วตรวจวัดระดับคอร์ติซอลในเลือด เวลา 8.00 - 9.00 น. ของเช้าวันถัดไป ในประชากรปกติที่ไม่เป็นโรคหลังจากรับประทานยาเดกซาเมทาโซนแล้วจะสามารถลดการทำงานของไฮโปทาลามัส ต่อมใต้สมอง และต่อมหมวกไตได้ โดยเมื่อตรวจเลือดจะพบระดับคอร์ติซอลล้น้อยกว่า 1.8 ไมโครกรัม/เดซิลิตร (ค่าความไวประมาณร้อยละ 95, ค่าความจำเพาะประมาณร้อยละ 80) ⁽¹⁴⁾ ซึ่งในกลุ่มประชากรอ้วนมีโอกาสเกิดผลบวกลงได้ประมาณร้อยละ 1.4-15 ^(12, 15-17) สมมติฐานคือระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดที่

ไม่เพียงพอ อาจมีผลต่อการลดการทำงานของไฮโปทาลามัส ต่อมใต้สมอง และต่อมหมวกไต ซึ่งมีผลต่อการแปลผลค่าระดับคอร์ติซอลจากการทดสอบ 1-mg DST ทำให้เกิดผลบวกวงได้ โดยผลบวกวงอาจมีสาเหตุได้หลายอย่าง เช่น เกิดจากการไม่ได้รับประทานยาตามเวลาที่แนะนำ, มีปัญหาเรื่องของการดูดซึมยาเดกซาเมทาโซน, ภาวะไตวาย เป็นต้น ^(14, 18) ซึ่งมีการศึกษาที่พบว่าถึงแม้รับประทานยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัมเช่นเดียวกัน อาจพบระดับยาเดกซาเมทาโซนที่ต่างกันในแต่ละบุคคล ซึ่งอาจเกิดจากความแตกต่างกันของการดูดซึมและเมแทบอลิซึมของยาในแต่ละบุคคลที่ไม่เหมือนกัน จึงมีข้อมูลจากหลายงานวิจัยพบว่า การวัดระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดหลังรับประทานยา จะช่วยยืนยันถึงระดับยาเดกซาเมทาโซนที่เพียงพอหลังรับประทานยา ซึ่งสามารถช่วยลดผลบวกวงได้ ^(4, 18-23)

โดยในการศึกษานี้จะทำการศึกษาความสัมพันธ์ของระดับยาเดกซาเมทาโซนหลังรับประทานยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัมในประชากรที่อ้วนเปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรปกติ โดยดูความสัมพันธ์ทั้งเรื่องของเพศ ดัชนีมวลกาย พื้นที่ผิวกาย กับระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือด และระดับยาเดกซาเมทาโซนที่อ้างอิงถึงระดับที่เพียงพอจากการศึกษาอื่นในการลดการทำงานของไฮโปทาลามัส ต่อมใต้สมอง และต่อมหมวกไตในประชากรอ้วนที่มีระดับความรุนแรงของโรคอ้วนที่ต่างจากกัน ซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อนในประเทศไทย

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (Primary research Question)

ระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดหลังรับประทานยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัมมีความแตกต่างกันหรือไม่ในประชากรที่อ้วนและไม่อ้วน

คำถามรอง (Secondary research question)

- เพศมีความสัมพันธ์กับระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดหลังรับประทานยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัมหรือไม่
- ดัชนีมวลกายมีความสัมพันธ์กับระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดหลังรับประทานยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัมหรือไม่
- พื้นที่ผิวของร่างกายมีความสัมพันธ์กับระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดหลังรับประทานยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัมหรือไม่
- สัดส่วนของประชากรที่มีระดับยาเดกซาเมทาโซน มากกว่า 3.3 นาโนโมล/ลิตร (เกณฑ์อ้างอิงถึงระดับยาเดกซาเมทาโซนที่เพียงพอในการลดการทำงานของไฮโปทาลามัส ต่อมใต้สมอง

และต่อมหมวกไต) มีความแตกต่างกันหรือไม่ ระหว่างกลุ่มประชากรอ้วนที่มีความรุนแรงของโรคอ้วนระดับ 1 และระดับ 2

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก (Primary Objective)

เพื่อศึกษาความแตกต่างของระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดหลังรับประทานยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัมในประชากรที่อ้วนและไม่อ้วน

วัตถุประสงค์รอง (Secondary Objective)

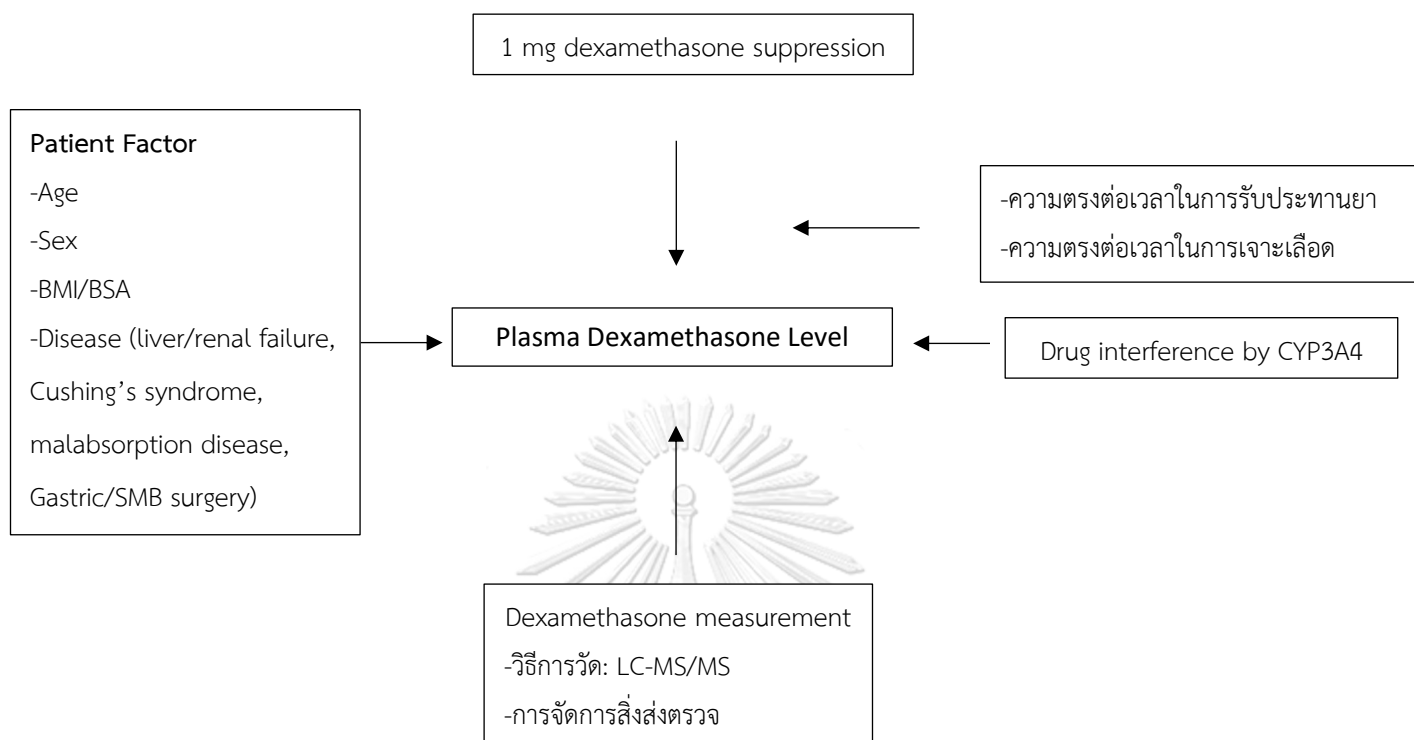
1. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของเพศกับระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดหลังรับประทานยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัม
2. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของดัชนีมวลกายกับระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดหลังรับประทานยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัม
3. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของพื้นที่ผิวของร่างกายกับระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดหลังรับประทานยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัม
4. เพื่อศึกษาความแตกต่างของสัดส่วนประชากรที่มีระดับยาเดกซาเมทาโซน มากกว่า 3.3 นาโนโมล/ลิตร ในประชากรอ้วนที่มีความรุนแรงของโรคอ้วนระดับ 1 และระดับ 2

1.4 สมมติฐาน

Null hypothesis: ระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดหลังรับประทานยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัม ไม่มีความแตกต่างกันในประชากรที่อ้วนและไม่อ้วน

Alternative hypothesis: ระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดหลังรับประทานยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัมมีความแตกต่างกันในประชากรที่อ้วนและไม่อ้วน

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



รูปภาพที่ 3 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

ไม่มี

1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

- ผู้เข้าร่วมวิจัย หมายถึง ผู้ที่มีร่างกายแข็งแรง อายุมากกว่า 18 ปี ไม่มีประวัติผ่าตัดกระเพาะหรือลำไส้ ไม่มีโรคประจำตัวได้แก่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคที่ต้องใช้ยาทางจิตเวช โรคตับแข็ง โรคตับอักเสบเรื้อรัง โรคไตเสื่อมเรื้อรังตั้งแต่ระยะที่ 3 ถึง 5 โรคทางเดินอาหารที่รบกวนการดูดซึมยา และโรคคุชชิง
- ประชากรที่อ้วน หมายถึง ประชากรที่มีดัชนีมวลกาย มากกว่าหรือเท่ากับ 25 กิโลกรัม/เมตร²
- ประชากรที่ไม่อ้วน หมายถึง ประชากรที่มีดัชนีมวลกาย น้อยกว่า 25 กิโลกรัม/เมตร²
- พื้นที่ผิวของร่างกาย (Body surface area, BSA) (เมตร²) = [ความสูง (ซม.) × น้ำหนัก (กก.)]/3600 ตามสูตรของ Monsteller
- ดัชนีมวลกาย (Body mass index, BMI) (กิโลกรัม/เมตร²) = $\frac{\text{น้ำหนัก (กิโลกรัม)}}{[\text{ส่วนสูง (เมตร)}]^2}$

- 1 mg Overnight low dose dexamethasone suppression test คือ การทดสอบโดยให้รับประทานยาเดกซามาธาโซน 1 มิลลิกรัม เวลา 23.00 น. จากนั้นตรวจวัดระดับคอร์ติซอลในเลือด เวลา 8.00-9.00 น. ของเช้าวันถัดไป
- โรคไตเสื่อมเรื้อรังระยะที่ 3 ถึง 5 คือ อัตราการกรองของไต น้อยกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร²/ปี ที่ได้จากการคำนวณค่า serum creatinine ตามสมการ Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)

1.8 รูปแบบการวิจัย

Experimental study

1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

หลังจากผู้เข้าร่วมวิจัยให้ความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้วิจัยทำการซักประวัติ บันทึกข้อมูลพื้นฐานในแบบสอบถาม เพื่อคัดกรองว่าผู้เข้าร่วมวิจัยมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัยหรือไม่ หากผู้เข้าร่วมวิจัยมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเลือก จะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย เพื่อดำเนินการวิจัยตามขั้นตอนโดยมีการนัดผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 3 ครั้ง ใช้เวลาครั้งละประมาณ 15-20 นาที

นัดครั้งที่1: ซ้ำแจ้งวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ซักประวัติตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล โดยจะรับประทานยาเดกซามาธาโซน (0.5 มิลลิกรัม) 2 เม็ด เวลา 23.00 น. ก่อนนัดมาเจาะเลือดวันถัดไปที่เวลา 8.00-9.00 น. โดยไม่ต้องอดอาหารหรือน้ำก่อนมาเจาะเลือด

นัดครั้งที่2: ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการเจาะเลือด จำนวน 6 ซีซี เพื่อส่งตรวจระดับฮอร์โมนคอร์ติซอล และระดับยาเดกซามาธาโซน ที่เวลา 8.00-9.00 น. หลังรับประทานยาเดกซามาธาโซน

ซ้ำแจ้งและให้อุปกรณ์แก่ผู้เข้าร่วมวิจัยเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เพื่อส่งตรวจระดับคอร์ติซอลในปัสสาวะ วิธีเก็บคือ เก็บปัสสาวะครั้งแรกหลังตื่นนอน โดยให้ปัสสาวะส่วนแรกทิ้งก่อน หลังจากนั้นเริ่มเก็บปัสสาวะใส่ภาชนะที่สะอาดแล้วนำมาเทใส่ขวดเก็บปัสสาวะที่ผู้วิจัยได้เตรียมให้ จนครบ 24 ชั่วโมง

นัดครั้งที่3: ผู้เข้าร่วมวิจัยนำปัสสาวะ 24 ชั่วโมงมาส่ง

1.10 ปัญหาทางจริยธรรม

ใช้หลักจริยธรรมพื้นฐานอ้างอิงตาม Belmont Report ได้แก่ การเคารพในบุคคล (Respect for person), หลักการให้คุณประโยชน์ (Beneficence) และหลักความเป็นธรรม (Justice)

1. หลักการเคารพในบุคคล (Respect for person)

มีการให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนทั้งวิธีการเตรียมตัว การเจาะเลือด และตอบคำถามข้อสงสัยจนผู้ที่ได้รับเชิญให้เข้าร่วมในการวิจัยเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย ผู้วิจัยจะเคารพความเป็นส่วนตัวและการเก็บรักษาความลับของผู้วิจัย

มีการขอความยินยอมโดยให้อิสระในการตัดสินใจ (Respect for free and informed consent) กระบวนการขอความยินยอมต้องปราศจากการบังคับขู่เข็ญ หรือ เข้าเป็นอาสาสมัครโดยความเกรงใจ ให้เวลาและโอกาสในการไตร่ตรองก่อนอาสาเข้าร่วมการวิจัย ไม่ให้เงินหรือของกำนัลแก่บุคคลจนบุคคลนั้นอาสาเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยไม่คำนึงถึงความปลอดภัยของตน ข้อมูลที่ให้กับผู้เข้าร่วมงานวิจัย มีความครบถ้วนตามแนวปฏิบัติสากลและใช้ภาษาที่เข้าใจได้

มีการลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร ทั้งนี้ในยินยอมต้องไม่มีข้อความที่อ้างให้ผู้วิจัยหรือสังกัดพันผิดหากเกิดอันตรายกับอาสาสมัคร และต้องไม่มีข้อความที่ให้อาสาสมัครยกสิทธิของตนให้กับผู้วิจัย เคารพความเป็นส่วนตัว (Respect for privacy) เช่น ไม่รูล้ำร่างกาย หรือไม่ถามเรื่องส่วนตัวโดยไม่จำเป็นต่อการวิจัย เก็บรักษาความลับของอาสาสมัคร (Respect for confidentiality) โดยการแสดงวิธีการเก็บรักษาเอกสารหรือข้อมูลของอาสาสมัคร มาตรการเก็บรักษาเอกสารหรือข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วยจากบุคคลที่ไม่เกี่ยวข้อง มาตรการทำลายเอกสารหรือข้อมูลหลังเสร็จสิ้นการวิจัย ไม่มีส่วนลบลู่ความเชื่อ ศาสนา ประเพณีและวัฒนธรรมใด ๆ ในโครงการวิจัยหลักการและเหตุผลที่ต้องทำวิจัย

2. หลักการให้คุณประโยชน์และโทษ (Beneficence/Non-maleficence)

ได้แก่ การออกแบบวิจัยให้ได้มาซึ่งคำตอบต่อคำถามการวิจัยได้อย่างถูกต้อง (Scientific merit)

3. หลักของความยุติธรรม (Justice)

ต้องไม่แบ่งแยกกลุ่มตัวอย่างตามเพศ ฐานะ เชื้อชาติ สีผิว เพื่อให้การกระจายประโยชน์และความเสี่ยงเป็นไปอย่างเที่ยงธรรม มีเกณฑ์การคัดเข้าและการคัดออกในการศึกษาอย่างชัดเจน

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการชี้แจงเกี่ยวกับงานวิจัยโดยละเอียด ในเอกสารคำอธิบายประกอบหนังสือยินยอม เพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจในการเข้าร่วมการศึกษาวินิจฉัยและเซ็นชื่อยินยอมในเอกสารยินยอมรับการรักษาและเข้าร่วมโครงการวิจัย การปกปิดความลับของผู้ป่วย ทำโดยเก็บเอกสารงานวิจัยไว้ในตู้เอกสารที่ผู้เปิดได้มีเพียงผู้ทำวิจัยและอาจารย์ที่ปรึกษางานวิจัยเท่านั้น

1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย

- การตรวจวัดระดับยาเดกซาเมทาโซน เป็นการตรวจที่ใช้ค่าใช้จ่ายสูงและไม่สามารถทำได้ทั่วไป
- มีอคติได้เนื่องจากการวินิจฉัยโรค cushing ซึ่ง ไม่มีการตรวจวินิจฉัยมาตรฐาน (Gold standard) รวมถึงประชากรมีโอกาสเกิด Cyclic Cushing ได้

1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

- ได้ทราบว่าระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดหลังรับประทานยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัมมีแตกต่างกันในประชากรที่อ้วนและไม่อ้วน
- นำไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิกในอนาคตในประชากรอ้วนที่ไม่สามารถลดการทำงานของ ไฮโปทาลามัส ต่อมใต้สมอง และต่อมหมวกไต ซึ่งการวัดระดับยาจะช่วยลดผลบวกลวงได้

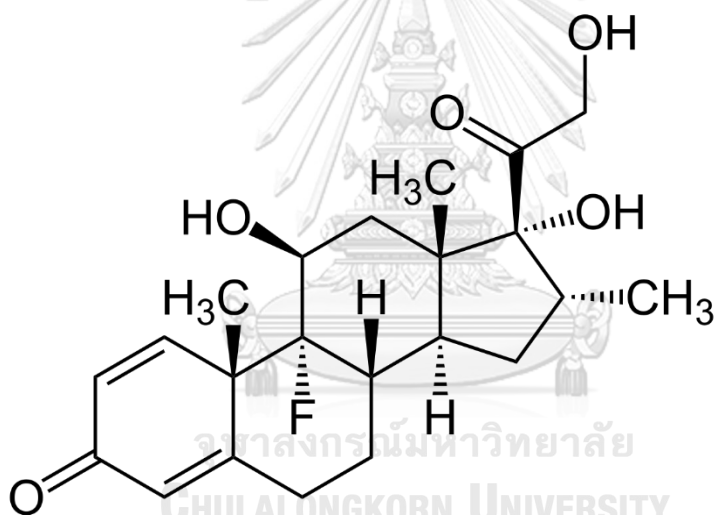
1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข

- การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ อาจเตรียมตัวอย่างเลือดไม่ถูกต้อง การขนส่งผิดพลาด การเขียนหลอดเลือดสลับ ทำให้การแปลค่าผิด
วิธีแก้ไข มีผู้ตรวจสอบส่งตรวจ 2 คนทั้งการลงบันทึก การขนส่ง การตรวจสอบ เพื่อช่วยป้องกันความผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้น
- การตรวจค่าฮอร์โมนในแต่ละครั้งจะมีค่าความคลาดเคลื่อนภายในชุดการทดสอบนั้น การตรวจต่างชุดกันอาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนของการเปรียบเทียบข้อมูลของผลการศึกษา
วิธีแก้ไข จัดหาทีมผู้ช่วยในการเจาะเลือด และเก็บส่งตรวจในการเตรียมส่งตรวจระดับฮอร์โมน และนัดผู้ป่วยมาทำการทดสอบครั้งละ 10-20 คน และเก็บตัวอย่างเลือดแช่แข็ง โดยแต่ละหลอดเลือด ได้ทำเครื่องหมายจุดเวลาไว้ เมื่อได้จำนวนครบแล้วจึงนำมาตรวจพร้อมกัน

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

เดกซาเมทาโซน เป็นสเตียรอยด์สังเคราะห์ ชื่อทางเคมีคือ (9 α -fluoro-16 α -methylprednisolone) มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ประมาณ 30 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับไฮโดรคอร์ติโซน โดยเมื่อรับประทานเข้าไปสามารถดูดซึมได้ดี มีชีวปริมาณสารออกฤทธิ์ (bioavailability) ร้อยละ 60-100 อยู่ในกระแสเลือดจะจับกับอัลบูมิน ไปออกฤทธิ์จับกับ glucocorticoid receptor ได้มากกว่าคอร์ติซอล 5 เท่า โดยการจับกับ GR ภายในเซลล์จะถูกควบคุมโดย 11B-hydroxysteroid dehydrogenase (11B-HSD) และเดกซาเมทาโซนจะไปเมแทบอลิซึมที่ตับ (Cytochrome 3A4, CYP3A4) และขับออกทางไตประมาณร้อยละ 10 มีครึ่งชีวิตทางชีวภาพ 36-72 ชั่วโมงและค่าครึ่งชีวิตในเลือดประมาณ 5 ชั่วโมง^(14, 24, 25)



รูปภาพที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของยาเดกซาเมทาโซน

ปัจจัยที่ส่งผลต่อระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดหลังรับประทานยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัม

1. การใช้ยาให้ถูกขนาด ถูกเวลาตามคำแนะนำของแพทย์⁽²²⁾
2. ชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาเดกซาเมทาโซน (Dexamethasone bioavailability) ขึ้นกับการดูดซึมและเมแทบอลิซึมของยาของแต่ละประชากรที่แตกต่างกัน⁽²⁶⁾
 - Albert และคณะ⁽²²⁾ ได้ทำการศึกษาพบว่า การพบระดับยาเดกซาเมทาโซนน้อยกว่า 3 มิลลิโมลต่อลิตร อาจเป็นผลจากการที่ประชากรมีการเพิ่มระบบเผาผลาญของยา (fast metabolism)

- การดูดซึมยาที่ไม่ดีในโรคทางเดินอาหาร ทำให้เกิดผลบวกลวงได้ เช่น celiac disease, Crohn's disease, คนไข้ที่เคยผ่าตัดกระเพาะหรือลำไส้⁽²⁷⁾
- เมแทบอลิซึมของยาเดกซาเมทาโซน เกิดขึ้นที่ตับผ่านไซโตโครม P450 3A4 (CYP3A4) ดังนั้นยาที่กระตุ้น CYP 3A4 จะทำให้ระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดลดลง เกิดผลบวกลวงหลังการทดสอบ 1 mg dexamethasone suppression test ได้ เช่น ยากันชัก Dilantin Phenobarbital, ยาวัณโรค Rifampin เป็นต้น ในทางกลับกันยาที่ยับยั้ง CYP3A4 จะทำให้เกิดผลบวกลวง เช่น ยาItraconazole, ยา Ritonavir เป็นต้น ดังตารางที่ 2⁽²⁵⁾

ตารางที่ 2 แสดงยาที่อาจส่งผลกระทบต่อปฏิกริยาระหว่างยาเดกซาเมทาโซนผ่าน CYP3A4

ยาที่ยับยั้งผ่าน CYP 3A4		ยาที่กระตุ้นผ่าน CYP 3A4
Indinavir	Nelfinavir	Efavirenz
Ritonavir	Boceprevir	Nevirapine
Clarithromycin	Delaviridine	Barbiturates
Telithromycin	Gastodene	Carbamazepine
Erythromycin	Mibefradil	Enzalutamide
Itraconazole	Mifepristone	Glucocorticoids
Ketoconazole	Norflouxatine	Modafinil
Fluconazole	Telaprevir	Oxcarbazepine
Variconazole	Lesinurad	Phenobarbital
Imatinib	Atomoxetine	Phenytoin
Grapefruit juice	Idelalisib	Pioglitazone
Starfruit	Netupitant/Palonosetron	Rifabutin
Verapamil	Regorafen	Rifampin
Diltiazem	Ribociclib	St.John's Wort
Cimetidine	Delaviridine	Troglitazone
Amiodarone	Diethyl-dithiocarbamate	Brigatinib
Chloramphenicol	Pantoprazole	
Ciprofloxacin	Omeprazole	
Norfloxacin	Esomeprazole	

3. เพศ

- Pasquali และคณะ⁽²⁸⁾ ได้ทำการศึกษาในประชากรที่ไม่อ้วนและไม่มีโรคประจำตัว เปรียบเทียบกับประชากรที่อ้วน (ดัชนีมวลกายมากกว่า 25 กิโลกรัม/เมตร²) พบว่าระดับเดกซาเมทาโซนหลังรับประทานยาในเพศชาย มีระดับยาเดกซาเมทาโซนสูงกว่าเพศหญิงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นผลมาจากเอนไซม์ 11 β -hydroxysteroid-dehydrogenase ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาเดกซาเมทาโซนและคอร์ติซอลเป็น 11-dehydrodexamethasone และ cortisone ทำงานลดลงในประชากรเพศหญิงที่อ้วน^(29, 30)
- Baumgartner และคณะ⁽³¹⁾ พบว่าระดับยาเดกซาเมทาโซนในเพศชาย (16.96 ± 10.42 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) สูงกว่าเพศหญิง (9.48 ± 4.65 นาโนกรัม/มิลลิลิตร, P-value <0.05) ในประชากรโรคซึมเศร้าเหมือนกับกลุ่มควบคุมในประชากรที่ไม่มีโรคประจำตัว (เพศชาย 11.91 ± 5.92 นาโนกรัม/มิลลิลิตร, เพศหญิง 9.41 ± 4.97 นาโนกรัม/มิลลิลิตร, P-value <0.05)
- O'Sullivan และคณะ⁽²⁶⁾ ทำการศึกษาในประชากรที่มีโรคซึมเศร้าไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างเพศกับระดับยาเดกซาเมทาโซน เช่นเดียวกับการศึกษาของ Hunt⁽³²⁾, Ritchie⁽³³⁾, Maguire⁽³⁴⁾
- Sandner และคณะ⁽²⁹⁾ ทำการศึกษาในประชากรที่สงสัยโรคคูซิงและประชากรที่ไม่มีโรคประจำตัวที่อ้วนและไม่อ้วน โดยรับประทานยาเดกซาเมทาโซน 2 มิลลิกรัม พบว่า ไม่มีความแตกต่างระหว่างเพศกับระดับยาเดกซาเมทาโซน

4. อายุ

มีการศึกษาในกลุ่มประชากรที่แตกต่างกันส่วนใหญ่พบว่า อายุไม่มีความสัมพันธ์กับระดับยาเดกซาเมทาโซน

- Weiner และคณะ⁽²³⁾ ทำการศึกษาในประชากรปกติพบว่าไม่มีความสัมพันธ์ของระดับยาเดกซาเมทาโซนหลังรับประทานยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัม กับอายุ ($r = -0.01$, P-value 0.44)
- Huizenga NA และคณะ⁽³⁵⁾ ทำการศึกษาในประชากรที่ไม่มีโรคประจำตัวอายุ 55-80 ปี พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับระดับยาเดกซาเมทาโซน ($r = 0.09$, P-value 0.15)

- O'Sullivan และคณะ ⁽²⁶⁾ ทำการศึกษาในประชากรปกติและประชากรที่มีโรคซิมเศร่า พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับระดับยาเดกซาเมทาโซน เช่นเดียวกับการศึกษาของ Baumgartner และคณะ ⁽³¹⁾ ($r = 0.2$, NS) และ Maguire และคณะ ⁽³⁴⁾ ที่ได้ทำการศึกษาในคนไข้จิตเวชเช่นกัน
- Sasaki และคณะ ⁽³⁶⁾ ทำการศึกษาประชากรที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ Subclinical Cushing's syndrome พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับระดับยาเดกซาเมทาโซน
- Hunt และคณะ ⁽³²⁾ ทำการศึกษาในประชากรโรคซิมเศร่า พบความแตกต่างของระดับยาเดกซาเมทาโซนในแต่ละช่วงอายุ โดยพบระดับยาเดกซาเมทาโซนสูงขึ้นในประชากรโรคซิมเศร่าที่อายุมากกว่า 65 ปี
- Sandner และคณะ ⁽²⁹⁾ ทำการศึกษาในประชากรที่สงสัยโรคคุชชิ่งเปรียบเทียบกับประชากรกลุ่มควบคุมโดยรับประทานยาเดกซาเมทาโซน 2 มิลลิกรัม พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับระดับยาเดกซาเมทาโซน ($r = 0.03$, P-value > 0.05)

5. น้ำหนักหรือดัชนีมวลกาย

- Meikle และคณะ ⁽¹⁹⁾ ทำการศึกษาในประชากรที่สงสัยภาวะคุชชิ่ง และประชากรปกติ พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักตัวและระดับยาเดกซาเมทาโซน ($r = 0.20$, P-value > 0.05)
- Weiner และคณะ ⁽²³⁾ ทำการศึกษาในประชากรปกติ พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ของระดับยาเดกซาเมทาโซน กับน้ำหนักตัว ($r = 0.23$, P-value 0.10)
- Asvold และคณะ ⁽³⁷⁾ ทำการศึกษาในประชากรที่ไม่ได้เป็นโรคคุชชิ่ง ที่มีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดน้อยกว่า 3.6 ไมโครกรัม/เดซิลิตรหลังทดสอบ 1-mg DST พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ของระดับยาเดกซาเมทาโซน กับน้ำหนักตัว (P-value 0.41)
- Huizenga NA และคณะ ⁽³⁵⁾ ทำการศึกษาในประชากรที่ไม่มีโรคประจำตัว อายุ 55-80ปี พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างดัชนีมวลกายกับระดับยาเดกซาเมทาโซน ($r = 0.12$, P-value 0.07) แต่ในเพศหญิงพบความสัมพันธ์ระหว่างดัชนีมวลกายกับระดับยาเดกซาเมทาโซน ($r=0.24$, P-value < 0.01) แต่ในเพศชายไม่พบความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
- O'Sullivan และคณะ ⁽²⁶⁾ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักกับระดับยาเดกซาเมทาโซนในประชากรปกติและประชากรที่มีโรคซิมเศร่า เช่นเดียวกับการศึกษาของ Morris และคณะ ⁽³⁸⁾ และ Maguire และคณะ ⁽³⁴⁾ ที่ศึกษาในประชากรโรคจิตเวช

- Sasaki และคณะ⁽³⁶⁾ ทำการศึกษาในประชากรที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ Subclinical Cushing's syndrome ผลการศึกษาพบว่า ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่าง น้ำหนักรวมถึงดัชนีมวลกายกับระดับยาเดกซาเมทาโซน
 - Pasquali และคณะ⁽²⁸⁾ ทำการศึกษาในประชากรอ้วน (ดัชนีมวลกายมากกว่า 25 กิโลกรัม/เมตร²) ที่ไม่มีโรคประจำตัว ไม่ได้เป็นโรคคุชชิง เปรียบเทียบกับประชากรกลุ่มควบคุม ที่มีระดับคอร์ติซอลน้อยกว่า 5 ไมโครกรัม/เดซิลิตรหลังทดสอบ 1-mg DST พบว่าในเพศชายไม่มีความแตกต่างของระดับยาเดกซาเมทาโซนระหว่าง ประชากรอ้วน (ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 37.3 ± 9.0 กิโลกรัม/เมตร², ระดับยาเดกซาเมทาโซน 9.3 ± 3.6 นาโนโมล/ลิตร) และไม่อ้วน (ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 22.4 ± 1.8 กิโลกรัม/เมตร², ระดับยาเดกซาเมทาโซน 7.0 ± 3.6 นาโนโมล/ลิตร) แต่ในเพศหญิงพบว่าในประชากรอ้วน (ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 36.2 ± 5.7 กิโลกรัม/เมตร², ระดับยาเดกซาเมทาโซน 8.5 ± 3.3 นาโนโมล/ลิตร) มีระดับยาเดกซาเมทาโซน หลังรับประทานยาสูงกว่าประชากรที่ไม่อ้วน (ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 20.6 ± 5.7 กิโลกรัม/เมตร², ระดับยาเดกซาเมทาโซน 4.3 ± 2.0 นาโนโมล/ลิตร) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value <0.001) ซึ่งวัดระดับยาเดกซาเมทาโซนด้วยวิธี radioimmunoassay (RIA)
 - Sandner และคณะ⁽²⁹⁾ ทำการศึกษาในประชากรที่สงสัยโรคคุชชิงและประชากรกลุ่มควบคุม โดยรับประทานยาเดกซาเมทาโซน 2 มิลลิกรัม พบว่าประชากรที่ไม่อ้วน (ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 30 กิโลกรัม/เมตร²) มีระดับยาเดกซาเมทาโซนหลังรับประทานยามากกว่ากลุ่มที่อ้วนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ระดับยาเดกซาเมทาโซน 4.83 ± 2.07 นาโนโมล/ลิตร, ระดับยาเดกซาเมทาโซน 3.82 ± 1.66 นาโนโมล/ลิตร, P-value 0.026) อาจเป็นผลจากประชากรที่อ้วนมีค่าการกระจายตัวของยาและเมตาบอลิซึมที่มากกว่า การศึกษานี้วัดระดับยาเดกซาเมทาโซนด้วยวิธี semi-quantitative enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)
6. ระดับยาเดกซาเมทาโซนในประชากรโรคตับและไตเสื่อมมีการเปลี่ยนแปลง⁽³⁹⁾ พบว่าค่าครึ่งชีวิตมากขึ้นและการกำจัดยาลดลงในประชากรโรคตับแข็งและไวรัสตับอักเสบเรื้อรังอาจทำให้เกิดผลลบลง แต่ในประชากรโรคไตเสื่อมที่ฟอกไตและไตเสื่อมระยะ 3 ถึง 5 พบว่ามีการลดลงของค่าครึ่งชีวิตของยาเนื่องจากมีการจับกับอัลบูมินลดลง ร่วมกับมีการกำจัดยาเดกซาเมทาโซนมากขึ้น^(25, 40) รวมถึงพบว่าการดูดซึมยาเดกซาเมทาโซนลดลงจึงทำให้เกิดผลลบลงได้^(14, 41)

- Workman และคณะ⁽³⁸⁾ ทำการศึกษาในประชากรไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกไตจำนวน 6 คน เปรียบเทียบกับประชากรปกติ พบว่าไม่มีความแตกต่างของค่าครึ่งชีวิตและการกำจัดยาเดกซาเมทาโซน แต่พบการกดระดับคอร์ติซอลหลังรับประทานยาเดกซาเมทาโซนมากขึ้นในประชากรปกติมากกว่า อาจเป็นผลจากค่าครึ่งชีวิตของระดับคอร์ติซอลมากขึ้นในประชากรที่ไตวาย
 - Ramirez และคณะ⁽⁴²⁾ ทำการศึกษาในประชากรไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกไตพบค่าครึ่งชีวิตเหมือนกับประชากรปกติ แต่มีการดูซึมยาที่ผิดปกติหรือมีการเพิ่มระบบเผาผลาญ (fast metabolism) ในประชากรที่ไตวายทำให้ไม่สามารถกดทำงานของ HPA axis ได้
7. วิธีการตรวจระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือด⁽⁴³⁾
- วิธี Antibody-based immunoassays เช่น radioimmunoassay (RIA) ผลคลาดเคลื่อนได้เนื่องจากเกิด cross-reactivity กับ metabolite ของเดกซาเมทาโซนได้จึงต้องใช้แอนติบอดีที่มีความจำเพาะสูงต่อเดกซาเมทาโซน ซึ่งเป็นข้อจำกัดในการวัดด้วยวิธีนี้
 - การตรวจด้วยวิธี Tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) มีความจำเพาะต่อเดกซาเมทาโซนมากกว่า เนื่องจากวัดแบบวิธี structurally based assays
8. การสูบบุหรี่ มีการศึกษาพบว่า การสูบบุหรี่เพียง 2 มวนต่อวัน สามารถกระตุ้นการทำงานของไฮโปทาลามัส ต่อมใต้สมอง และต่อมหมวกไต มีระดับคอร์ติซอลในเลือดและในน้ำลายสูงขึ้นได้⁽⁴⁴⁾ แต่การศึกษาในภายหลังพบว่า การสูบบุหรี่ไม่ได้ส่งผลต่อเมแทบอลิซึมของเดกซาเมทาโซน
- การศึกษาของ Rose และคณะ⁽⁴⁵⁾ ปี 1981 ในประชากรที่สูบบุหรี่และไม่สูบบุหรี่ พบว่าไม่พบความแตกต่างระหว่างระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดหลังรับประทานยาเดกซาเมทาโซน 4 มิลลิกรัม
 - Ueland และคณะ⁽²⁰⁾ ทำการศึกษาในปี 2017 ในประชากรที่สงสัยกลุ่มอาการคุชซึ่งเปรียบเทียบกับประชากรปกติ พบว่าไม่พบความแตกต่างของระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดหลังทำ 1-mg DST ในประชากรที่สูบบุหรี่และไม่สูบบุหรี่
 - การศึกษาของ Ceccato และคณะ⁽¹⁸⁾ ปี 2020 ศึกษาในประชากรที่เป็นคุชซิงและไม่เป็นคุชซิง พบว่าไม่พบความสัมพันธ์ของระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดหลังทำ 1-mg DST กับการสูบบุหรี่

การศึกษาระดับยาเดกซาเมทาโซนหลังทดสอบ 1 mg overnight dexamethasone suppression test ที่อ้างอิงถึงระดับยาที่เพียงพอในการกด HPA axis

1. การศึกษาของ Meikle และคณะ⁽¹⁹⁾ ปี 1982 พบว่าระดับยาเดกซาเมทาโซน ≥ 5.6 นาโนโมล/ลิตรช่วยยืนยันระดับยาที่เพียงพอในการกดการทำงานของไฮโปทาลามัส ต่อมใต้สมอง และต่อมหมวกไต (HPA axis) โดยใช้ระดับคอร์ติซอลน้อยกว่า 5 ไมโครกรัม/เดซิลิตร ใช้วิธีตรวจวัดระดับยาเดกซาเมทาโซน และคอร์ติซอลด้วยวิธี radioimmunoassay
2. การศึกษาของ Weiner และคณะ⁽²³⁾ ปี 1989 พบระดับยาเดกซาเมทาโซน ≥ 5.1 นาโนโมล/ลิตรช่วยยืนยันระดับยาที่เพียงพอในการกดการทำงานของไฮโปทาลามัส ต่อมใต้สมอง และต่อมหมวกไต (HPA axis) โดยใช้ระดับคอร์ติซอลน้อยกว่า 5 ไมโครกรัม/เดซิลิตร ใช้วิธีตรวจวัดระดับยาเดกซาเมทาโซน และคอร์ติซอลด้วยวิธี radioimmunoassay
3. การศึกษาของ Ueland และคณะ⁽²⁰⁾ ปี 2017 และ Hawley และคณะ ปี 2018⁽²¹⁾ พบว่าระดับยาเดกซาเมทาโซน ≥ 3.3 นาโนโมล/ลิตร จะช่วยยืนยันระดับยาที่เพียงพอในการกดการทำงานของไฮโปทาลามัส ต่อมใต้สมอง และต่อมหมวกไต (HPA axis) โดยใช้ระดับคอร์ติซอลน้อยกว่า 1.8 ไมโครกรัม/เดซิลิตร ใช้วิธีตรวจวัดระดับยาเดกซาเมทาโซน และคอร์ติซอลด้วยวิธี liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS)
4. การศึกษาของ Albert และคณะ⁽²²⁾ ปี 2019 ศึกษาการกดคอร์ติซอลหลังทำ 1-mg DST ในประชากร ที่มีประวัติทดสอบ 1-mg DST แล้วผิดปกติ พบว่าถ้าทำการทดสอบซ้ำเมื่อระดับยาเดกซาเมทาโซน ≥ 3.9 นาโนโมล/ลิตร จะสามารถกดการทำงานของไฮโปทาลามัส ต่อมใต้สมอง และต่อมหมวกไตได้มากขึ้น โดยใช้ระดับคอร์ติซอลน้อยกว่า 1.8 ไมโครกรัม/เดซิลิตร ใช้วิธีตรวจวัดระดับยาเดกซาเมทาโซน และคอร์ติซอลด้วยวิธี liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS)
5. การศึกษาของ Ceccato และคณะ⁽¹⁸⁾ ปี 2020 พบว่าระดับยาเดกซาเมทาโซน ≥ 4.5 นาโนโมล/ลิตร จะช่วยยืนยันระดับยาที่เพียงพอในการกดการทำงานของไฮโปทาลามัส ต่อมใต้สมอง และต่อมหมวกไต (HPA axis) โดยใช้ระดับคอร์ติซอลน้อยกว่า 1.8 ไมโครกรัม/เดซิลิตร ใช้วิธีตรวจวัดระดับยาเดกซาเมทาโซน และคอร์ติซอลด้วยวิธี liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS)

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

ประชากร(Population) ประชากรที่เข้ารับการรักษาที่รพ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และบุคลากรในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย ที่เข้ารับการตรวจสุขภาพประจำปี 2563 ที่ให้ความยินยอมเข้าร่วมวิจัยที่สุขภาพดี อายุมากกว่า 18 ปี ไม่มีโรคประจำตัว และไม่ได้รับประทานยาใดเป็นประจำ

ประชากรเป้าหมาย (Target population) ประชากรที่มีดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 25 กิโลกรัม/เมตร²

ประชากรกลุ่มควบคุม (Control population) ประชากรที่มีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 25 กิโลกรัม/เมตร²

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. อายุมากกว่า 18 ปี ทั้งเพศหญิงและชาย

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. มีประวัติโรคประจำตัว ได้แก่ โรคเบาหวาน (มีผลตรวจเลือดใน 1 ปี) โรคความดันโลหิตสูง โรคที่ต้องใช้ยาทางจิตเวช โรคตับแข็ง โรคตับอักเสบเรื้อรัง โรคไตเสื่อมเรื้อรังตั้งแต่วัยที่ 3 ถึง 5 โรคไตรั่ว และ โรคทางเดินอาหารที่รบกวนการดูดซึมยา
2. โรคคุชชิง ถูกคัดกรองออกโดยการซักประวัติและตรวจร่างกาย
3. ตั้งครรภ์ จากการซักประวัติประจำเดือนครั้งสุดท้าย
4. ดื่มสุรามากกว่า 30 กรัม/วัน
5. รับประทานยารบกวนการทำงานของ CYP3A4 และไม่สามารถหยุดยาได้มากกว่า 1 เดือนก่อนเข้าร่วมวิจัย
6. รับประทานยากุมกำเนิดและไม่สามารถหยุดยาได้มากกว่า 6 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมวิจัย

ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตร

$$n_1 = \frac{(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2 \left[\sigma_1^2 + \frac{\sigma_2^2}{r} \right]}{\Delta^2}$$

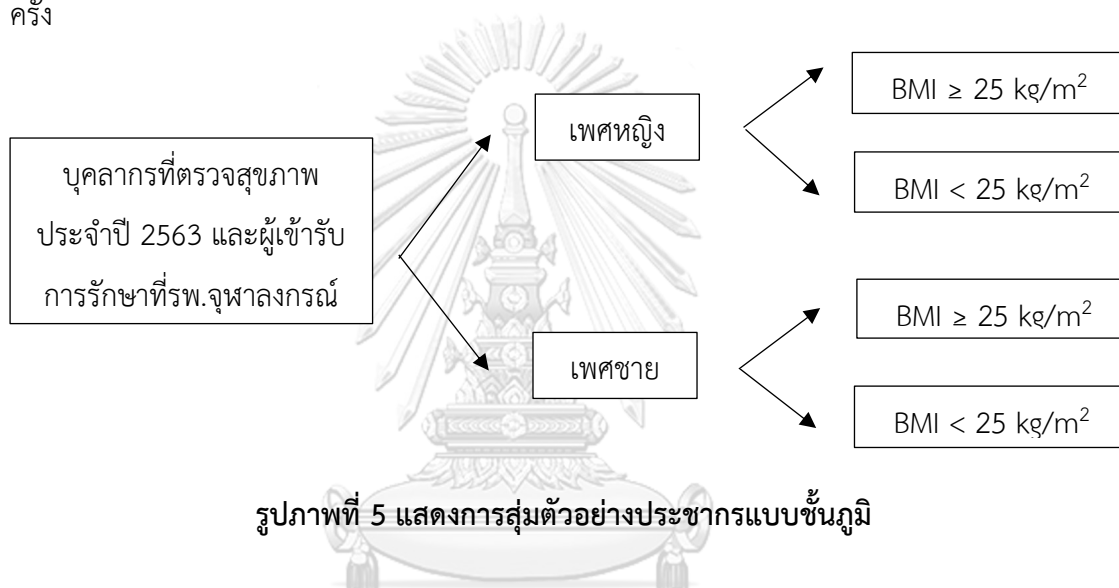
$$r = \frac{n_2}{n_1}, \Delta = \mu_1 - \mu_2$$

- ค่า $Z_{\alpha/2}$ จากการเปิดตาราง Two-tailed = 1.96 ถ้า Z_{α} = สมมุติฐาน One-tailed = 1.645
- β = type II error ผู้วิจัยกำหนดความคลาดเคลื่อนร้อยละ 20 หรือ $\beta = 0.2$ (Power = 80%) ดังนั้นค่า Z_{β} 0.2 จากการเปิดตาราง = 0.84
- Δ (delta) = $\mu_2 - \mu_1$ (mean difference) หรือ $\bar{x}_1 - \bar{x}_2$ = ความแตกต่างของค่าเฉลี่ย = 2.2 ซึ่งได้มาจากค่าเฉลี่ยของระดับยาเดกซาเมทาโซนในกลุ่มประชากรอ้วนและไม่อ้วนของ Pasquali และคณะ⁽²⁸⁾
- σ_1 = ค่าความแปรปรวน ของตัวแปรผล ในประชากรอ้วนซึ่งได้มาจากการวิจัยของ Pasquali และคณะ⁽²⁸⁾ = 3.3
- σ_2 = ค่าความแปรปรวน ของตัวแปรผล ในประชากรที่ไม่อ้วนจากการวิจัยของ Pasquali และคณะ⁽²⁸⁾ = 2.0
- N1 (ประชากรที่มีดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 25 กิโลกรัม/เมตร²) = 31 คน, N2 = 16 คน (ประชากรที่มีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 25 กิโลกรัม/เมตร²)
- คิด drop out แต่ละกลุ่มร้อยละ 10
ดังนั้นกลุ่มประชากรที่ได้จากการคำนวณข้างต้น คือ ประชากรที่มีดัชนีมวลกายมากกว่าเท่ากับ 25 กิโลกรัม/เมตร² จำนวน 35 คน และกลุ่มประชากรที่มีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 25 กิโลกรัม/เมตร² จำนวน 18 คน

แต่เนื่องจากผู้วิจัยต้องการเห็นความแตกต่างที่ชัดเจนมากขึ้น จึงได้มีการเพิ่มจำนวนกลุ่มประชากรที่ต้องการ คือ ประชากรที่มีดัชนีมวลกายมากกว่าเท่ากับ 25 กิโลกรัม/เมตร² จำนวน 62 คน และกลุ่มประชากรที่มีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 25 กิโลกรัม/เมตร² จำนวน 30 คน รวมทั้งสิ้น 92 คน

3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. คัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย จากอาสาสมัครที่สนใจเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยติดประกาศเชิญชวนเป็นการทั่วไป
2. คัดเลือกตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกของการวิจัย โดยมีการสุ่มตัวอย่างแบบชั้นภูมิ (stratified random sampling) แบ่งผู้เข้าร่วมวิจัยเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ เพศชาย และ เพศหญิง จากนั้นในแต่ละเพศแบ่งเป็น 2 กลุ่มอีกครั้ง คือ กลุ่มประชากรที่มีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 25 กิโลกรัม/เมตร² และกลุ่มประชากรที่มีดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 25 กิโลกรัม/เมตร² จากนั้นสุ่มเลือกประชากรอย่างง่ายอีกครั้ง



รูปภาพที่ 5 แสดงการสุ่มตัวอย่างประชากรแบบชั้นภูมิ

3. ผู้วิจัยให้รายละเอียดเกี่ยวกับขั้นตอนและวิธีการทำวิจัย และให้ผู้เข้าร่วมวิจัยลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (informed consent) เก็บข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย โดยใช้แบบบันทึก (case record form) ประกอบด้วย
 - 3.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้แก่ ชื่อ อายุ เพศ น้ำหนักและส่วนสูงเพื่อนำมาคำนวณดัชนีมวลกาย และพื้นที่ผิวของร่างกาย โรคประจำตัว ยาประจำที่ใช้ ประจำเดือนครั้งสุดท้าย การดื่มสุรา โดยการซักประวัติและการทบทวนเวชระเบียน
 - 3.2 ข้อมูลอาการและอาการแสดงที่เกี่ยวข้องกับโรคคushing ได้แก่ ประวัติเกิดจ้ำเลือดง่าย ตันแขนต้นขาอ่อนแรง อาการแสดง ใบหน้าแดง (facial plethora), รอยแตกลายสีม่วงแดงมากกว่า 1 เซนติเมตร (purplish striae), ตันแขนต้นขาอ่อนแรง โดยการซักประวัติและตรวจร่างกาย
4. มีการนัดผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 3 ครั้ง ดังนี้

นัดวันที่ 1

- ผู้วิจัยชี้แจงรายละเอียดให้กับผู้เข้าร่วมวิจัย และให้ยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัม นำกลับไปรับประทานที่บ้าน โดยให้รับประทานยาในเวลา 23.00 น.

นัดวันที่ 2

- ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการเจาะเลือด เวลา 8.00-9.00 น. เพื่อตรวจวัดระดับคอร์ติซอล และระดับยาเดกซาเมทาโซน โดยผู้เข้าร่วมวิจัยเจาะเลือด 6 มิลลิลิตร ใส่หลอด clotted blood 3 มิลลิลิตรและหลอด Ethylene diaminetetracetate (EDTA) 3 มิลลิลิตร

-ผู้เข้าร่วมวิจัยจะต้องเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง โดยวิธีเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงคือ คือ เก็บปัสสาวะครั้งแรกหลังตื่นนอน โดยให้ปัสสาวะส่วนแรกทิ้งก่อน หลังจากนั้นเริ่มเก็บปัสสาวะใส่ภาชนะที่สะอาดแล้วนำมาเทใส่ขวดเก็บปัสสาวะที่ผู้วิจัยจัดเตรียมให้จนครบ 24 ชั่วโมง

นัดวันที่ 3 ผู้เข้าร่วมวิจัยนำปัสสาวะที่เก็บภายใน 24 ชั่วโมง มาส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อตรวจวัดระดับคอร์ติซอลในปัสสาวะ (urine 24 hr free cortisol) และตรวจวัดระดับ creatinine ในปัสสาวะ



รูปภาพที่ 6 แสดงแผนภาพการดำเนินงานวิจัยโดยสังเขป

ขั้นตอนการวัดฮอร์โมน

1. วัดระดับคอร์ติซอลในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ใช้วิธี chemiluminescence immunoassay โดย Access Immunoassay Systems (ค่าปกติ 21 - 143 ไมโครกรัม/24ชม.)
2. การวัดระดับคอร์ติซอลในเลือดหลังทำ 1 mg DST เตรียมตัวอย่างเลือดโดยการปั่นแยกซีรัมจากหลอดเก็บเลือดชนิด clott blood ภายใน 2 ชั่วโมง โดยเครื่อง Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Germany ด้วยความเร็ว 2,500 xg เป็นเวลา 10 นาที จากนั้นทำการเก็บพลาสมาใน 1.5 ml microcentrifuge tube (Molecular BioProducts, Inc. San Diego, CA, USA) และเก็บที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส (BINDER GmbH, Tuttlingen, Germany) จนกว่าจะได้ทำการ

วิเคราะห์วัดระดับคอร์ติซอลในเลือด ซึ่งใช้วิธี chemiluminescence immunoassay โดย Immulite/Immulite 1000 cortisol

3.การวัดระดับยาเดกซาเมทาโซนหลังทำ 1-mg DST เตรียมตัวอย่างเลือดโดยปั่นแยกพลาสมาจากหลอดเก็บเลือดชนิด EDTA ภายใน 2 ชั่วโมง โดยเครื่อง Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Germany ด้วยความเร็ว 2,500 xg เป็นเวลา 10 นาที จากนั้นทำการเก็บพลาสมาใน 1.5 ml microcentrifuge tube (Molecular BioProducts, Inc. San Diego, CA, USA) และเก็บที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส (BINDER GmbH, Tuttlingen, Germany) จนกว่าจะได้ทำการวิเคราะห์วัดระดับยาเดกซาเมทาโซน

ขั้นตอนการวิเคราะห์ระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดหลังรับประทานยาเดกซาเมทาโซน โดยวิธี LC-MS/MS คือ เติม Flumethasone (internal control) ใน blank, standard (Dexamethasone; VETRANAL[®] analytical standard, MERCK, USA) และตกตะกอนโปรตีนในพลาสมาด้วย methanol และ acetonitrile หลังจากนั้นปั่นตกตะกอนด้วยความเร็ว 15,000 xg เป็นเวลา 5 นาที นำส่วนใสด้านบนผสมกับ mobile phase และฉีดเข้าเครื่อง LC-MS/MS model 8040 ปริมาตร 10 ไมโครลิตร ผ่านทางคอลัมน์ C18 (5 ไมโครเมตร, 50 มม.×2 มม.) ใช้เวลาในการวิเคราะห์ผลประมาณ 6 นาที (ภาคผนวก ข)

3.3 การรวบรวมข้อมูล

- 1) ชักประวัติและเก็บข้อมูลตามแบบบันทึกข้อมูล (แนบในภาคผนวก ก)
- 2) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกรายจะถูกเก็บข้อมูลลงในระบบคอมพิวเตอร์เพื่อวิเคราะห์ทางสถิติต่อไป

ผู้เก็บข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

- ใช้สถิติวัดประเมินผลข้อมูลของกลุ่ม 2 กลุ่มที่มีความอิสระต่อกันในประชากรที่เป็นแบบ Non-parametric ซึ่งกำหนดระดับนัยสำคัญที่ P-value < 0.05
- วิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพ แบ่งตามเพศ อายุ น้ำหนัก ของผู้เข้าร่วมวิจัย ใช้ Chi-square test หรือ Fisher's exact test การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพจะแสดงผลออกมาในลักษณะของจำนวน และ ร้อยละ

- การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ ระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือด พื้นที่ผิวกาย ดัชนีมวลกาย วิธีการทางสถิติที่ใช้ทดสอบสมมติฐานเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม ทดสอบโดยใช้ Two sample independent T-test สมมติฐานเปรียบเทียบ 3 กลุ่มทดสอบโดยใช้ Kruskal-Wallis test
 - ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงแบบปกติจะแสดงผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และ standard deviation (SD)
 - สำหรับข้อมูลต่อเนื่องที่ไม่ได้กระจายตัวแบบการแจกแจงปกติจะแสดงผลออกมาในลักษณะของค่ามัธยฐาน (median) และ ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range, IQR)
- การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือด กับ พื้นที่ผิวกาย ดัชนีมวลกาย เพศ ทดสอบโดยใช้ Pearson correlation test
- ผู้วิจัยทำการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยการใช้โปรแกรม STATA version 15.1



บทที่ 4

ผลการวิจัย

คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

จำนวนประชากรที่เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด 92 คน ซึ่งมีประชากร 1 คนที่ระดับคอรัติซอลในเลือดหลังทำ 1-mg DST มากกว่า 1.8 ไมโครกรัม/เดซิลิตร ประชากรทุกคนมีค่าคอรัติซอลในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงอยู่ในเกณฑ์ปกติ เมื่อพิจารณาข้อมูลทั่วไปของประชากรทั้งหมด พบอายุเฉลี่ย 35 ปี เพศหญิงร้อยละ 50 ถ้าแบ่งประชากรออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มประชากรที่อ้วน (ดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 25 กิโลกรัม/เมตร²) จำนวน 62 คน และกลุ่มประชากรที่ไม่อ้วน (ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 25 กิโลกรัม/เมตร²) จำนวน 30 คน เมื่อเปรียบเทียบทั้ง 2 กลุ่มไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของเพศ และอายุ แต่พบว่าความแตกต่างของดัชนีมวลกายและพื้นที่ผิวกายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 3

- ประชากรกลุ่มที่อ้วนมีค่ามัธยฐานของดัชนีมวลกาย 29.7 กิโลกรัม/เมตร² และค่ามัธยฐานของพื้นที่ผิวกายเฉลี่ย 2.0 เมตร²
- ประชากรกลุ่มที่ไม่อ้วนมีค่ามัธยฐานของดัชนีมวลกายเฉลี่ย 23.0 กิโลกรัม/เมตร² และค่ามัธยฐานของพื้นที่ผิวกายเฉลี่ย 1.6 เมตร²

เมื่อแบ่งประชากรออกเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มที่อ้วนระดับ 1 และ 2 เปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรที่ไม่อ้วนพบว่า อายุและเพศไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนดัชนีมวลกายและพื้นที่ผิวกายมีความแตกต่างกัน โดยกลุ่มอ้วนระดับ 1 มีค่ามัธยฐานของดัชนีมวลกายเฉลี่ย 26.7 กิโลกรัม/เมตร² และค่ามัธยฐานของพื้นที่ผิวกายเฉลี่ย 1.8 เมตร² และกลุ่มอ้วนระดับ 2 มีค่ามัธยฐานของดัชนีมวลกายเฉลี่ย 33.6 กิโลกรัม/เมตร² และค่ามัธยฐานของพื้นที่ผิวกายเฉลี่ย 2.1 เมตร² ดังแสดงในตารางที่ 4

หนึ่งคนที่ระดับคอรัติซอลหลังทำ 1-mg DST มากกว่า 1.8 ไมโครกรัม/เดซิลิตร แต่เมื่อทำ 1-mg DST ซ้ำในภายหลังพบว่าระดับคอรัติซอลน้อยกว่า 1.8 ไมโครกรัม/เดซิลิตร รวมถึงมีผลตรวจระดับคอรัติซอลในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงและน้ำลายอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มประชากรที่อ้วนและไม่อ้วน

ข้อมูลทั่วไป	ประชากรทั้งหมด (92คน)	ประชากรกลุ่มที่ไม่อ้วน (30 คน)	ประชากรกลุ่มที่อ้วน (62คน)	P-value
อายุ (ปี)	35.0 (28-46)	35.5 (29-47)	34.0 (27-45)	0.52
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)				0.99
• ชาย	45 (50)	15 (50)	31 (50)	
• หญิง	46 (50.6)	15 (50)	31 (50)	
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	75.0 (63-90)	59.0 (53-69)	82.5 (74-93)	<0.001*
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร ²)	26.7 (23.6-31.7)	23.0 (20.7-23.6)	29.7 (26.5-33.6)	<0.001*
พื้นที่ผิวกาย (เมตร ²)	1.9 (1.7-2.1)	1.6 (1.5-1.8)	2.0 (1.8-2.1)	<0.001*

หมายเหตุ ค่า P-value ของตัวแปรจัดกลุ่มเปรียบเทียบโดยใช้ Chi-square test ส่วนตัวแปรต่อเนื่องเปรียบเทียบโดยใช้ Wilcoxon rank sum test, แสดงผลค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มประชากรที่อ้วนระดับ 1,2 และไม่อ้วน

ข้อมูลทั่วไป	ประชากรกลุ่มไม่อ้วน (30 คน)	ประชากรกลุ่มอ้วนระดับ 1 (32 คน)	ประชากรกลุ่มอ้วนระดับ 2 (30 คน)	P-value
อายุ (ปี)	35.5 (29-47)	36.0 (29-46)	34.0 (27-43)	0.44
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)				0.99
• ชาย	15 (50)	16 (50)	15 (50)	
• หญิง	15 (50)	16 (50)	15 (50)	
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	59.0 (53-69)	74.5 (65.7-81)	93.5 (86-103)	<0.001*
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร ²)	23.0 (20.7-23.6)	26.7 (25.8-28.2)	33.6 (32-36.8)	<0.001*
พื้นที่ผิวกาย (เมตร ²)	1.6 (1.5-1.8)	1.8 (1.7-2)	2.1 (2-2.2)	<0.001*

หมายเหตุ ค่า P-value ของตัวแปรจัดกลุ่มเปรียบเทียบโดยใช้ Chi-square test ส่วนตัวแปรต่อเนื่องเปรียบเทียบโดยใช้ Kruskal-Wallis test, แสดงผลค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)

ความแตกต่างของระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดในกลุ่มประชากรอ้วนและไม่อ้วน

ในประชากรทั้งหมด 92 คน เมื่อตรวจวิเคราะห์ผลเลือด พบว่าสามารถวัดระดับยาเดกซาเมทาโซนได้ทุกคน เมื่อเปรียบเทียบประชากรกลุ่มอ้วนและไม่อ้วน พบว่าระดับยาเดกซาเมทาโซนไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (กลุ่มประชากรอ้วนมีค่าเฉลี่ย 3.31 ± 1.35 นาโนโมลต่อลิตร และกลุ่มประชากรไม่อ้วนมีค่าเฉลี่ย 2.82 ± 1.11 นาโนโมลต่อลิตร, P-value 0.09) และเมื่อเปรียบเทียบระดับยาเดกซาเมทาโซนในกลุ่มประชากรอ้วนระดับ 1 และ 2 กับกลุ่มประชากรที่ไม่อ้วน พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน (P-value 0.12, 0.16 ตามลำดับ) ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดในกลุ่มประชากรที่อ้วนและไม่อ้วน

กลุ่มประชากร, จำนวน (คน)	ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (นาโนโมลต่อลิตร)	P-value
- กลุ่มไม่อ้วน (30)	2.82 ± 1.11	Ref
- กลุ่มอ้วน (62)	3.31 ± 1.35	0.09
- กลุ่มไม่อ้วน (30)	2.82 ± 1.11	Ref
- กลุ่มอ้วนระดับ 1 (32)	3.32 ± 1.40	0.12
- กลุ่มอ้วนระดับ 2 (30)	3.30 ± 1.29	0.16

หมายเหตุ ค่า P-value คำนวณจาก two-sample independent t-test, Ref (reference): กลุ่มอ้างอิง

ความแตกต่างของระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดในประชากรเพศชายและหญิง

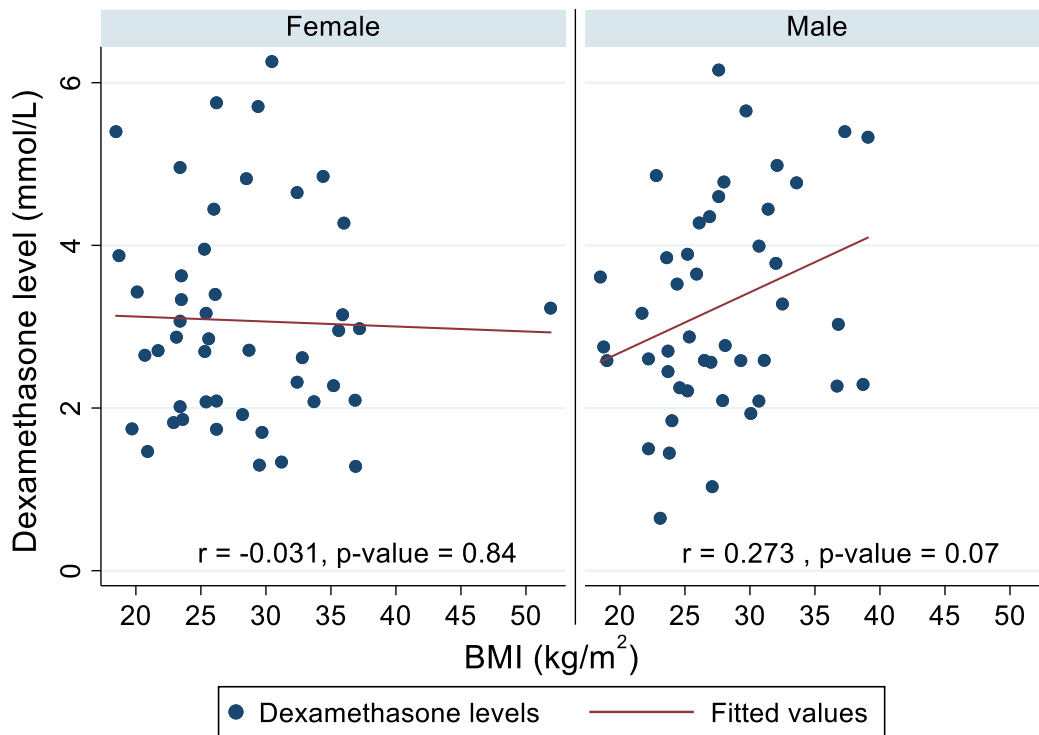
เมื่อเปรียบเทียบระดับยาเดกซาเมทาโซนในประชากรทั้ง 2 เพศ พบว่าระดับยาเดกซาเมทาโซนในประชากรเพศหญิงน้อยกว่าประชากรเพศชาย แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าเฉลี่ยระดับยาเดกซาเมทาโซนในเพศชาย 3.22 ± 1.29 นาโนโมลต่อลิตร, เพศหญิง 3.08 ± 1.30 นาโนโมลต่อลิตร, P-value 0.58)

ความสัมพันธ์ของดัชนีมวลกาย พื้นที่ผิวกาย เพศ กับระดับยาเดกซาเมทาโซน

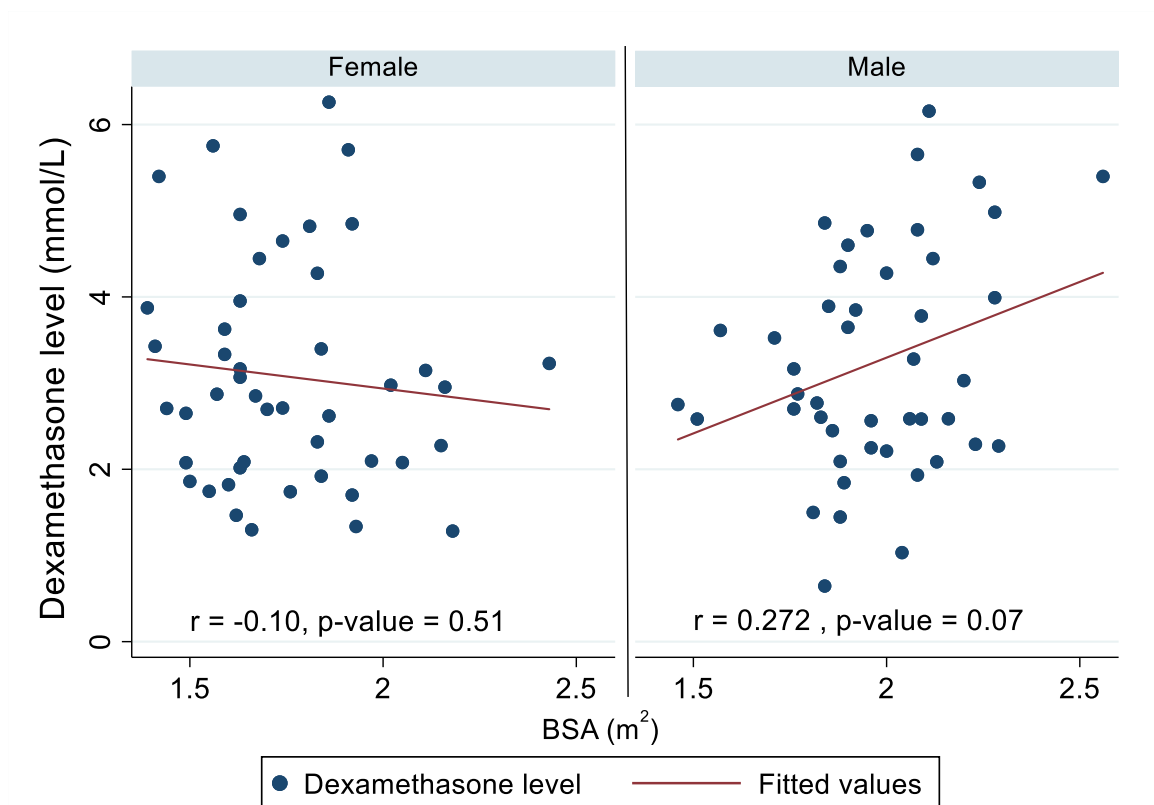
เมื่อใช้สถิติ Pearson correlation วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือด กับ ตัวแปรต่างๆ พบว่า

- ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างดัชนีมวลกายกับระดับยาเดกซาเมทาโซน ($r=0.10$, P-value 0.34)
- ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ผิวกายกับระดับยาเดกซาเมทาโซน ($r=0.09$, P-value 0.37)

- ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างเพศกับระดับยาเดกซาเมทาโซน ($r=0.06$, P-value 0.58) และถ้าวิเคราะห์แยกกลุ่มย่อยตามเพศ พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ผิวกาย ดัชนีมวลกายกับระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดทั้งในเพศชายและหญิง ดังแสดงในรูปที่ 7 และ 8



รูปภาพที่ 7 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเดกซาเมทาโซนกับดัชนีมวลกายโดยจำแนกตามเพศ
หมายเหตุ ค่า r วิเคราะห์ โดย Pearson correlation



รูปภาพที่ 8 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเดกซาเมทาโซนกับพื้นที่ผิวกายโดยจำแนกตามเพศ
หมายเหตุ ค่า r วิเคราะห์ โดย Pearson correlation

ความแตกต่างของระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดในกลุ่มประชากรอ้วนและไม่อ้วน โดยจำแนกตามเพศ

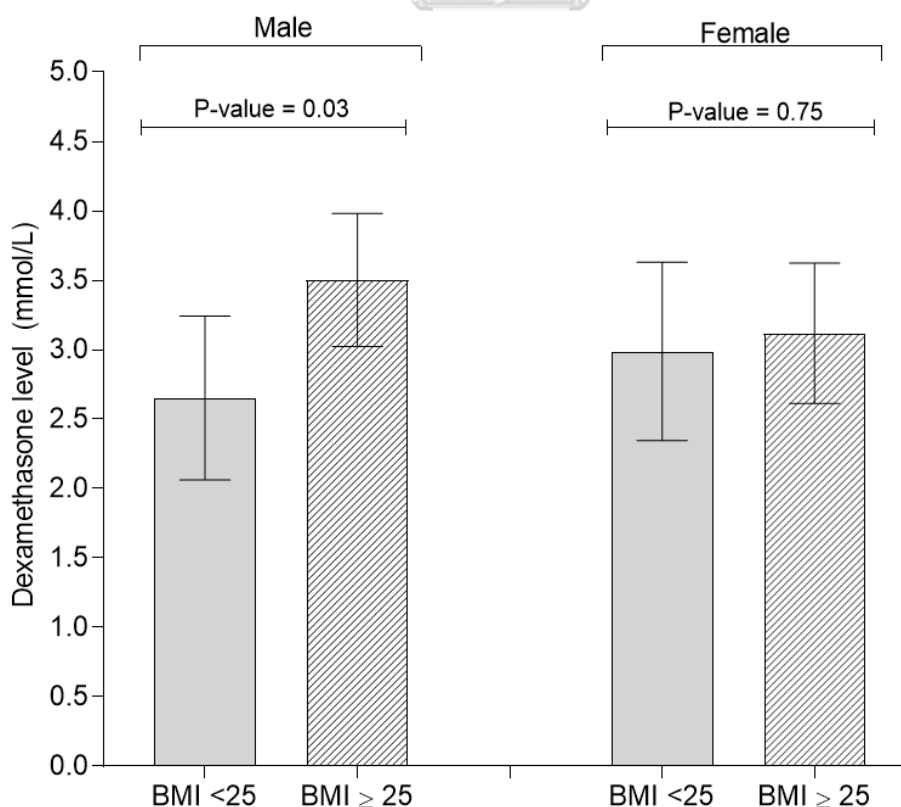
เมื่อวิเคราะห์ระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดในกลุ่มประชากรอ้วนและไม่อ้วน โดยวิเคราะห์แยกกลุ่มย่อยตามเพศนั้น พบว่าในประชากรเพศชาย กลุ่มประชากรที่อ้วนมีระดับยาเดกซาเมทาโซนมากกว่ากลุ่มประชากรที่ไม่อ้วน (ค่าเฉลี่ยระดับยาเดกซาเมทาโซน 3.50 ± 1.31 นาโนโมลต่อลิตร และ 2.65 ± 1.07 นาโนโมลต่อลิตร ตามลำดับ, P-value 0.03) แต่ในเพศหญิงไม่พบความแตกต่างดังกล่าว (ค่าเฉลี่ยระดับยาเดกซาเมทาโซน 3.12 ± 1.38 นาโนโมลต่อลิตร และ 2.99 ± 1.16 นาโนโมลต่อลิตร ตามลำดับ, P-value 0.75) และถ้าวิเคราะห์แยกตามเพศโดยเปรียบเทียบกลุ่มประชากรอ้วนระดับ 1 และ 2 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่อ้วน พบว่าไม่มีความแตกต่างของระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือด ดังแสดงในตารางที่ 6 และแผนภูมิที่ 1, 2

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบระดับยาเดกซาเมทาโซนในกลุ่มประชากรที่อ้วนและไม่อ้วน
โดยจำแนกตามเพศ

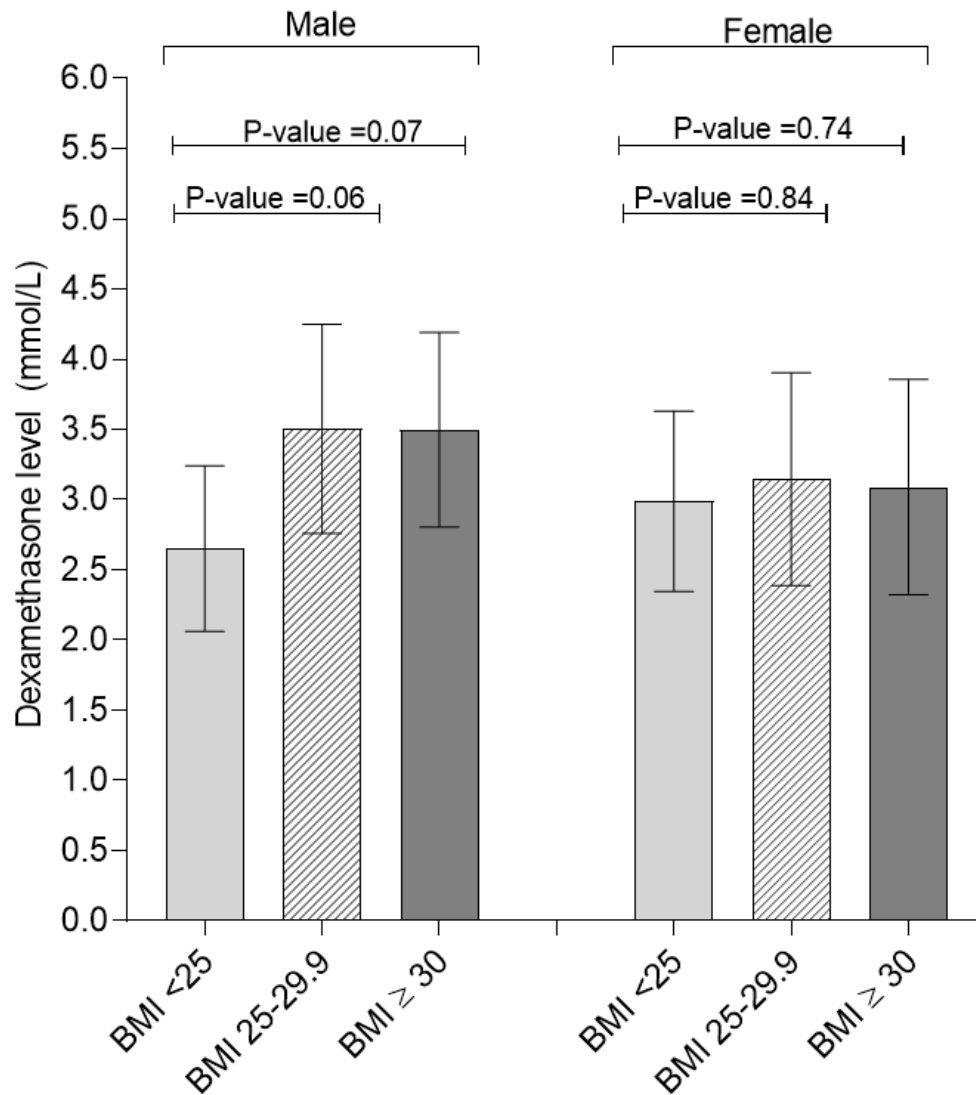
กลุ่มประชากร	เพศชาย			เพศหญิง		
	จำนวน (คน)	ค่าเฉลี่ย \pm ค่า เบี่ยงเบนมาตรฐาน (นาโนโมลต่อลิตร)	P- value	จำนวน (คน)	ค่าเฉลี่ย \pm ค่า เบี่ยงเบนมาตรฐาน (นาโนโมลต่อลิตร)	P- value
- กลุ่มไม่อ้วน	15	2.65 \pm 1.07	Ref	15	2.99 \pm 1.16	Ref
- กลุ่มอ้วน	31	3.50 \pm 1.31	0.03*	31	3.12 \pm 1.38	0.75
- กลุ่มไม่อ้วน	15	2.65 \pm 1.07	Ref	15	2.99 \pm 1.16	Ref
- กลุ่มอ้วนระดับ 1	16	3.50 \pm 1.40	0.06	16	3.14 \pm 1.42	0.74
- กลุ่มอ้วนระดับ 2	15	3.50 \pm 1.25	0.07	15	3.09 \pm 1.39	0.84

หมายเหตุ ค่า P-value ได้จากการคำนวณโดยใช้ two-sample independent t-test, Ref (reference): กลุ่มอ้างอิง

แผนภูมิที่ 1 เปรียบเทียบระดับยาเดกซาเมทาโซนในกลุ่มประชากรอ้วนและกลุ่มประชากรไม่อ้วน
โดยจำแนกตามเพศ



แผนภูมิที่ 2 เปรียบเทียบระดับยาเดกซาเมทาโซนในกลุ่มประชากรอ้วนระดับ 1, 2 และกลุ่มประชากรไม่อ้วน โดยจำแนกตามเพศ



หมายเหตุ ค่า P-value ได้จากการคำนวณโดยใช้ two-sample independent t-test

ความแตกต่างของสัดส่วนประชากรที่มีระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือด มากกว่า 3.3 นาโนโมล/ลิตร ในประชากรอ้วนที่มีความรุนแรงของโรคอ้วนระดับ 1 และระดับ 2

เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มประชากรอ้วนระดับ 1, 2 และกลุ่มประชากรไม่อ้วน พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของสัดส่วนประชากรที่มีระดับยาเดกซาเมทาโซนมากกว่า 3.3 นาโนโมล/ลิตร (P-value 0.40, 0.79 ตามลำดับ) ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 เปรียบเทียบสัดส่วนประชากรที่มีระดับยาเดกซาเมทาโซน มากกว่า 3.3 นาโนโมล/ลิตร ในประชากรอ้วนที่มีความรุนแรงของโรคอ้วนระดับ 1, 2 และประชากรไม่อ้วน

กลุ่มประชากร (คน)	สัดส่วน (ร้อยละ) ระดับยาเดกซาเมทาโซน มากกว่า 3.3 นาโนโมล/ลิตร	P-value
● กลุ่มไม่อ้วน (30)	10 (33.3)	Ref
● กลุ่มอ้วนระดับ 1 (32)	14 (43.8)	0.40
● กลุ่มอ้วนระดับ 2 (30)	11 (36.7)	0.79

หมายเหตุ ค่า P-value ได้จากการคำนวณโดยใช้ two-sample independent t-test, Ref (reference): กลุ่มอ้างอิง



บทที่ 5

อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผล

1-mg DST เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการในคนไข้ที่สงสัยกลุ่มอาการคูซิงซึ่งได้รับความนิยามเป็นอย่างมาก เนื่องจากเสียค่าใช้จ่ายน้อยและสามารถทำได้ง่ายแบบผู้ป่วยนอก โดยในประชากรที่อ้วนสามารถพบผลบวกหลังทำ 1mg DST (ระดับคอร์ติซอลมากกว่า 1.8 ไมโครกรัม/เดซิลิตร) ได้ถึงร้อยละ 15 สมมติฐานคือประชากรอ้วนมีระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดที่ไม่เพียงพอ ส่งผลต่อการกดการทำงานของไฮโปทาลามัส ต่อมใต้สมอง และต่อมหมวกไต ซึ่งมีผลต่อการแปลผลค่าระดับคอร์ติซอลจากการทดสอบ 1-mg DST ทำให้เกิดผลบวกวงได้ โดยสมาคมโรคต่อมไร้ท่อ (Endocrine society) จึงได้แนะนำว่า การวัดระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดพร้อมกับตรวจระดับคอร์ติซอลหลังรับประทานยาในคนไข้ที่สงสัยกลุ่มอาการคูซิง จะช่วยยืนยันถึงระดับยาเดกซาเมทาโซนที่เพียงพอหลังรับประทานยา สามารถช่วยลดผลบวกวงได้^(4, 18-23) จากการทบทวนวรรณกรรมมีงานวิจัยซึ่งทำในกลุ่มประชากรที่แตกต่างกัน พบว่าระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดมีความสัมพันธ์กับดัชนีมวลกาย^(28, 29, 35) ทางผู้วิจัยจึงทำการศึกษาความสัมพันธ์ของระดับยาเดกซาเมทาโซนหลังรับประทานยาเดกซาเมทาโซน 1 มิลลิกรัมในประชากรอ้วนเปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรที่มีน้ำหนักตัวปกติ

จากการวิจัยนี้ ซึ่งเป็น experimental study ทำการวิเคราะห์ข้อมูลในประชากรทั้งหมด 92 คนที่มีอายุมากกว่า 18 ปี ไม่มีโรคประจำตัวและไม่ได้รับประทานยาใดเป็นประจำ พบว่า ค่ามัธยฐานของอายุ 35 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 50 โดยมีประชากร 1 คน ที่ระดับคอร์ติซอลในเลือดหลังทำ 1-mg DST มากกว่า 1.8 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตรแต่เมื่อทำการทดสอบซ้ำพบว่าผลอยู่เกณฑ์ปกติและระดับคอร์ติซอลในน้ำลายรวมทั้งปัสสาวะ 24 ชั่วโมงอยู่เกณฑ์ปกติเช่นเดียวกัน แสดงถึงประชากรไม่ได้เป็นโรคคูซิง ส่วนประชากรที่เหลือ 91 คนตรวจระดับคอร์ติซอลในเลือดและระดับคอร์ติซอลในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงอยู่ในเกณฑ์ปกติทุกคน ซึ่งแสดงว่าประชากรที่เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมดไม่ได้เป็นโรคคูซิง เมื่อแบ่งประชากรเป็น 2 กลุ่ม คือ ประชากรกลุ่มที่อ้วนเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่อ้วน พบว่าเพศและอายุของประชากรทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มประชากรอ้วนมีค่ามัธยฐานของดัชนีมวลกาย 29.7 ± 7.1 กิโลกรัมต่อเมตร² และค่ามัธยฐานของพื้นที่ผิวกาย 2.0 ± 0.3 เมตร² ส่วนกลุ่มประชากรที่ไม่อ้วนมีค่ามัธยฐานของดัชนีมวลกาย 23 ± 2.9 กิโลกรัมต่อเมตร² และค่ามัธยฐานของพื้นที่ผิวกาย 1.6 ± 0.3 เมตร² เมื่อวัดระดับยาเดกซาเมทาโซน

ในเลือดหลังทำ 1-mg DST พบว่าสามารถวัดค่าได้ทุกคนแสดงถึงการที่ประชากรได้รับประทานยาเดกซาเมทาโซนจริง เมื่อเปรียบเทียบระดับยาเดกซาเมทาโซนพบว่า ประชากรที่อ้วนมีระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดมากกว่าประชากรที่ไม่อ้วน แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าเฉลี่ยของระดับยาเดกซาเมทาโซน 3.31 ± 1.35 นาโนโมลต่อลิตร, 2.82 ± 1.11 นาโนโมลต่อลิตร ตามลำดับ, P-value 0.09) และเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มประชากรอ้วนระดับ 1 และ 2 กับกลุ่มประชากรที่ไม่อ้วนพบว่าไม่มีความแตกต่างเช่นเดียวกัน ซึ่งผลดังกล่าวปฏิเสธสมมติฐานข้างต้น แสดงให้เห็นว่า ดัชนีมวลกายที่แตกต่างกัน ไม่ได้ส่งผลต่อเมแทบอลิซึมของยาเดกซาเมทาโซนในประชากรอ้วน เมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยอื่น พบว่าผลการศึกษานี้สอดคล้องกับงานวิจัยอื่น ๆ ที่ไม่พบความสัมพันธ์ของน้ำหนักตัวหรือดัชนีมวลกายกับระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือด (19, 23, 26, 34-38) แต่ผลการศึกษานี้แตกต่างจากการศึกษาของ Sandner และคณะ (29) ที่พบว่าประชากรที่ไม่อ้วน (ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 30 กิโลกรัม/เมตร²) มีระดับยาเดกซาเมทาโซนหลังรับประทานยามากกว่ากลุ่มที่อ้วน (ดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กิโลกรัม/เมตร²) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าเฉลี่ยของระดับยาเดกซาเมทาโซน 4.83 ± 2.07 นาโนโมล/ลิตร, 3.82 ± 1.66 นาโนโมล/ลิตร ตามลำดับ, P-value 0.026) ผลการศึกษาที่ต่างกันกับการศึกษาของผู้วิจัยอาจเป็นผลจากการที่เกณฑ์ดัชนีมวลกายของประชากร และขั้นตอนวิจัยไม่เหมือนกัน โดยการศึกษาของ Sander ทำในประชากรที่สงสัยโรคคุชชิงรับประทานยาเดกซาเมทาโซน 2 มิลลิกรัม (2-mg DST) และวัดระดับยาเดกซาเมทาโซนด้วยวิธี semi-quantitative enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) รวมทั้งดัชนีมวลกายแตกต่างกันมากกว่าการศึกษาของผู้วิจัย (ค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกายกลุ่มที่อ้วน 32.7 ± 8.3 กิโลกรัมต่อเมตร² และกลุ่มที่ไม่อ้วน 23.4 ± 3.2 กิโลกรัมต่อเมตร²)

ผลการศึกษาระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดในประชากรเพศชายและหญิง พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่าเฉลี่ยของระดับยาเดกซาเมทาโซนในเพศชาย 3.22 ± 1.29 นาโนโมลต่อลิตรและค่าเฉลี่ยของระดับยาเดกซาเมทาโซนในเพศหญิง 3.08 ± 1.30 นาโนโมลต่อลิตร (P-value 0.58) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยอื่น ๆ (26, 29, 32-34) แต่ผลการศึกษานี้แตกต่างจากการศึกษาของ Baumgartner และคณะ (31) และ Pasquali และคณะ (28) โดยการศึกษาของ Baumgartner และคณะ (31) วัดระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดด้วยวิธี radioimmunoassay พบว่าระดับยาเดกซาเมทาโซนในเพศชายสูงกว่าเพศหญิงในประชากรโรคซิมเสร์ราเหมือนกับกลุ่มควบคุมในประชากรที่ไม่มีโรคประจำตัว ซึ่งผลการศึกษาที่แตกต่างอาจเป็นจากกลุ่มประชากรและวิธีวัดระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดที่ไม่เหมือนกัน ส่วนการศึกษาของ Pasquali และคณะ (28)

ทำการศึกษาในประชากรที่ไม่อ้วนเปรียบเทียบกับประชากรที่อ้วน (ดัชนีมวลกายมากกว่า 25 กิโลกรัม/เมตร²) โดยวัดระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดด้วยวิธี radioimmunoassay พบว่าระดับยาเดกซาเมทาโซนหลังในเลือดหลังทำ 1-mg DST ในเพศชายสูงกว่าเพศหญิงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ความแตกต่างของระดับยาเดกซาเมทาโซนในเพศที่แตกต่างกันอาจเป็นผลจากความแตกต่างของเมแทบอลิซึมของยาเดกซาเมทาโซนในเพศชายและหญิง ซึ่งมีการศึกษาพบว่าอาจเป็นผลมาจากเอนไซม์ 11 β -hydroxysteroid-dehydrogenase ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาเดกซาเมทาโซนและคอร์ติซอลเป็น 11-dehydrodexamethasone และ cortisone ทำงานแตกต่างกันในแต่ละเพศ

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดกับตัวแปรต่างๆ พบว่าไม่มี ความสัมพันธ์ของดัชนีมวลกาย พื้นที่ผิวกาย เพศกับระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือด (P-value 0.34, 0.37, 0.37 ตามลำดับ) และถ้าวิเคราะห์แยกกลุ่มย่อยตามเพศ พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ของดัชนีมวลกาย พื้นที่ผิวกายกับระดับยาเดกซาเมทาโซนในเลือดเช่นเดียวกัน แต่เมื่อวิเคราะห์ผลของระดับยาเดกซาเมทาโซนในกลุ่มประชากรที่อ้วนและไม่อ้วนโดยวิเคราะห์แยกกลุ่มย่อยตามเพศ พบว่าในประชากรเพศชายระดับยาเดกซาเมทาโซนในกลุ่มประชากรอ้วนมากกว่ากลุ่มประชากรที่ไม่อ้วน (ค่าเฉลี่ยของระดับยาเดกซาเมทาโซน 3.50 ± 1.31 นาโนโมลต่อลิตร และ 2.65 ± 1.07 นาโนโมลต่อลิตร ตามลำดับ, P-value 0.03) แต่เพศหญิงไม่พบความแตกต่างดังกล่าว เมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยของ Huizenga NA และคณะ⁽³⁵⁾ และ Pasquali และคณะ⁽²⁸⁾ พบว่ามีความแตกต่างกัน การศึกษาของ Huizenga NA และคณะ⁽³⁵⁾ พบความสัมพันธ์ระหว่างดัชนีมวลกายกับระดับยาเดกซาเมทาโซนในเพศหญิง ($r = 0.24$, P-value <0.01) แต่การศึกษาของ Huizenga NA ทำการศึกษาในประชากรที่อายุมากกว่า 55 ปี และวัดเดกซาเมทาโซนด้วยวิธี radioimmunoassay ซึ่งแตกต่างจากการศึกษานี้ ส่วนการศึกษาของ Pasquali และคณะ⁽²⁸⁾ ศึกษาประชากรอ้วน(ดัชนีมวลกายมากกว่า 25กิโลกรัม/เมตร²)ที่ไม่มีโรคประจำตัว ไม่ได้เป็นโรคคุชชิง เปรียบเทียบกับประชากรกลุ่มควบคุมที่มีระดับคอร์ติซอลน้อยกว่า 5 ไมโครกรัม/เดซิลิตรหลังทำ 1-mg DST และวัดระดับยาเดกซาเมทาโซนด้วยวิธี radioimmunoassay พบว่าในเพศหญิงประชากรที่อ้วนมีระดับยาเดกซาเมทาโซนสูงกว่าประชากรที่ไม่อ้วน (ค่าเฉลี่ยของระดับยาเดกซาเมทาโซน 8.5 ± 3.3 นาโนโมล/ลิตร, 4.3 ± 2.0 นาโนโมล/ลิตร, P-value <0.001 ตามลำดับ) ความแตกต่างที่พบเมื่อแยกกลุ่มย่อยตามเพศอาจเป็นผลจากเมแทบอลิซึมของยาในเพศชายและเพศหญิงไม่เหมือนกันดังที่กล่าวไปข้างต้น หรือเป็นจากความแตกต่างของความไวในการตอบสนองของ HPA axis ต่อระดับยาเดกซาเมทาโซน

เมื่อศึกษาถึงความแตกต่างของสัดส่วนประชากรที่มีระดับยาเดกซาเมทาโซนมากกว่า 3.3 นาโนโมล/ลิตร ในแต่ละกลุ่มประชากรที่จำแนกตามดัชนีมวลกายนั้น พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มประชากรอ้วนระดับ 1, 2 และกลุ่มประชากรที่ไม่อ้วน (P-value 0.40, 0.71 ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับผลของการศึกษาหลักที่พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของระดับยาเดกซาเมทาโซนในประชากรที่อ้วนและไม่อ้วน โดยเกณฑ์อ้างอิงนี้ได้มาจากการศึกษา ระดับยาเดกซาเมทาโซนด้วยวิธีการวัด LC-MS/MS เช่นเดียวกับการศึกษาของผู้วิจัย การศึกษาของผู้วิจัยระดับยาเดกซาเมทาโซนนั้น มีทำการทดสอบซ้ำเพื่อตรวจสอบความถูกต้องแม่นยำของวิธีวิเคราะห์พบว่าค่า inter-assay และ intra-assay มีร้อยละของค่าสัมประสิทธิ์ของความแปรปรวน (Coefficient of Variation: CV) น้อยกว่าร้อยละ 10 ซึ่งอยู่ในระดับที่ยอมรับได้ แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบว่าประชากรมีระดับยาเดกซาเมทาโซนมากกว่าเกณฑ์อ้างอิงประมาณร้อยละ 30-40 การที่ระดับยาเดกซาเมทาโซนในการศึกษาของผู้วิจัยมีค่าที่ต่ำกว่าการศึกษาที่อ้างอิงถึงเกณฑ์ที่เพียงพอ^(20, 21) นั้นอาจเป็นจากระบบการวัดด้วยวิธี LC-MS/MS ที่ใช้แตกต่างกัน และการเตรียมตัวอย่างที่ใช้วิเคราะห์แตกต่างกัน โดยการศึกษาของ Hawley และคณะ⁽²¹⁾ ใช้ LC-MS/MS เครื่อง Acquity® ultra-performance liquid chromatography I-class system และใช้การเตรียมตัวอย่างด้วยวิธี liquid extraction (SLE) plate หรืออาจเป็นจากความแตกต่างของเชื้อชาติ เนื่องจากเกณฑ์อ้างอิงถึงระดับยาที่เพียงพอได้มาจากการศึกษาในยุโรป แต่อย่างไรก็ตามไม่พบหลักฐานสนับสนุน เนื่องจากจากการทบทวนวรรณกรรมยังไม่พบการศึกษาเมแทบอลิซึมของยาเดกซาเมทาโซนในเชื้อชาติที่แตกต่างกัน

จุดแข็งของการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่มีการตรวจวัดระดับยาเดกซาเมทาโซนด้วยวิธี LC-MS/MS ซึ่งมีความแม่นยำมากกว่าวิธี radioimmunoassay ในประชากรอ้วนเปรียบเทียบกับประชากรที่มีน้ำหนักตัวปกติที่ไม่มีโรคประจำตัว โดยศึกษาในจำนวนประชากรที่มากกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ที่คล้ายคลึงกัน และมีการแบ่งกลุ่มประชากรอ้วนตามระดับความรุนแรงโดยใช้เกณฑ์ดัชนีมวลกายตามประชากรเอเชีย⁽¹³⁾ ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมยังไม่มีการศึกษาในลักษณะเดียวกันมาก่อน

ข้อจำกัดในการทำวิจัย

ระดับยาเดกซาเมทาโซนในการศึกษาของผู้วิจัยไม่สามารถเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นได้ เนื่องจากระบบการวัดด้วยวิธี LC-MS/MS และขั้นตอนการเตรียมตัวอย่างที่ใช้วิเคราะห์แตกต่างกัน

สรุปผล

การศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับยาเดกซามาทาโซนในเลือดหลังรับประทานยาเดกซามาทาโซน 1 มิลลิกรัมในประชากรอ้วนเมื่อเปรียบเทียบกับประชากรที่มีน้ำหนักตัวปกติ และไม่พบความสัมพันธ์ของเพศ ดัชนีมวลกาย พื้นที่ผิวกาย กับระดับยาเดกซามาทาโซน ผลของการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ดัชนีมวลกายที่แตกต่างกันไม่ได้ส่งผลต่อเมแทบอลิซึมของยาเดกซามาทาโซนในประชากรอ้วน ดังนั้นการวัดระดับยาเดกซามาทาโซนคู่กับการวัดคอรัทีซอลในเลือดหลังรับประทานยาเดกซามาทาโซน 1 มิลลิกรัม อาจไม่ช่วยลดภาวะผลบวกลวงในประชากรที่อ้วน อย่างไรก็ตามการวัดระดับยาเดกซามาทาโซนอาจมีประโยชน์ในประชากรที่สงสัยผลบวกลวงจากการตรวจ 1-mg DST จากสาเหตุอื่นๆ เช่น มีโรคทางเดินอาหารที่อาจส่งผลต่อการดูดซึมยา หรือคนไข้ที่สงสัยว่าไม่ได้รับประทานยาเดกซามาทาโซนตามที่แนะนำ เป็นต้น

ข้อเสนอแนะ

1. ศึกษาระดับยาเดกซามาทาโซนด้วยวิธี LC-MS/MS ในกลุ่มประชากรที่มีเชื้อชาติแตกต่างกัน
2. ศึกษาในประชากรที่ดัชนีมวลกายโรคอ้วนที่มากขึ้น อาจเห็นความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรที่ไม่อ้วน

บรรณานุกรม

1. care WHOm. Obesity and overweight Fact sheet 2020 [updated 1 April 2020; cited 2020 1210]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Wichai Aekplakorn, Hataichanok Puckcharern, Satheannoppakao W. Thai National Health Examination Survey, NHES VI. Bangkok: KSORN GRPHIC AND DESIGN PUBLISHING LIMITED PARTNERSHIP; 2021.
3. Organization WH. Overweight / Obesity: Country Profiles 2016 [cited 2020 14]. 2016:[Available from: <https://apps.who.int/gho/data/node.main.A896?lang=en>.
4. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(5):1526-40.
5. Ceccato F, Boscaro M. Cushing's Syndrome: Screening and Diagnosis. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2016;23(3):209-15.
6. Douyon L, Scheingart DE. Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion. Endocrinol Metab Clin North Am. 2002;31(1):173-89.
7. D.C. J, Newell-Price J, Auchus RJ. Williams textbook of Endocrinology. 14 ed. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ, editors. Philadelphia: Elsevier; 2020.
8. Tiryakioglu O, Ugurlu S, Yalin S, Yirmibesicik S, Caglar E, Yetkin DO, et al. Screening for Cushing's syndrome in obese patients. Clinics (Sao Paulo). 2010;65(1):9-13.
9. Atar RV, Yildiz I, Topcu B, Elbuken G, Zuhur SS. The frequency of Cushing's disease, ACTH-independent Cushing's syndrome and autonomous cortisol secretion among Turkish patients with obesity. North Clin Istanbul. 2020;7(3):214-21.
10. Jankovic D, Wolf P, Anderwald CH, Winhofer Y, Promintzer-Schifferl M, Hofer A, et al. Prevalence of endocrine disorders in morbidly obese patients and the effects of bariatric surgery on endocrine and metabolic parameters. Obes Surg. 2012;22(1):62-9.
11. Baid SK, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Frank A, Nieman LK. Specificity of screening tests for Cushing's syndrome in an overweight and obese population. J Clin

Endocrinol Metab. 2009;94(10):3857-64.

12. Sahin SB, Sezgin H, Ayaz T, Uslu Gur E, Ilkkilic K. Routine Screening for Cushing's Syndrome Is Not Required in Patients Presenting with Obesity. *ISRN Endocrinol.* 2013;2013:321063.

13. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366(9491):1059-62.

14. Wood PJ, Barth JH, Freedman DB, Perry L, Sheridan B. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome--recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann Clin Biochem.* 1997;34 (Pt 3):222-9.

15. Urwyler SA, Cupa N, Christ-Crain M. Comparison of 1 mg versus 2 mg Dexamethasone Suppression Test in Patients with Obesity. *Horm Metab Res.* 2017;49(11):854-9.

16. Ness-Abramof R, Nabriski D, Apovian CM, Niven M, Weiss E, Shapiro MS, et al. Overnight dexamethasone suppression test: a reliable screen for Cushing's syndrome in the obese. *Obes Res.* 2002;10(12):1217-21.

17. Sahin M, Kebapcilar L, Taslipinar A, Azal O, Ozgurtas T, Corakci A, et al. Comparison of 1 mg and 2 mg overnight dexamethasone suppression tests for the screening of Cushing's syndrome in obese patients. *Intern Med.* 2009;48(1):33-9.

18. Ceccato F, Artusi C, Barbot M, Lizzul L, Pinelli S, Costantini G, et al. Dexamethasone measurement during low-dose suppression test for suspected hypercortisolism: threshold development with and validation. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(8):1105-13.

19. Meikle AW. Dexamethasone suppression tests: usefulness of simultaneous measurement of plasma cortisol and dexamethasone. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1982;16(4):401-8.

20. Ueland GA, Methlie P, Kellmann R, Bjorgaas M, Asvold BO, Thorstensen K, et al. Simultaneous assay of cortisol and dexamethasone improved diagnostic accuracy of the dexamethasone suppression test. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(6):705-13.

21. Hawley JM, Owen LJ, Debono M, Newell-Price J, Keevil BG. Development of a rapid liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the quantitation of serum dexamethasone and its clinical verification. *Ann Clin Biochem.* 2018;55(6):665-72.

22. de Graaf AJ, Mulder AL, Krabbe JG. Retrospective analysis of repeated dexamethasone suppression tests - the added value of measuring dexamethasone. *Ann Clin Biochem.* 2019;56(6):708-10.
23. Weiner MF. Age and cortisol suppression by dexamethasone in normal subjects. *J Psychiatr Res.* 1989;23(2):163-8.
24. Scherholz ML, Schlesinger N, Androulakis IP. Chronopharmacology of glucocorticoids. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019;151-152:245-61.
25. Czock D, Keller F, Rasche FM, Haussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(1):61-98.
26. O'Sullivan BT, Cutler DJ, Hunt GE, Walters C, Johnson GF, Caterson ID. Pharmacokinetics of dexamethasone and its relationship to dexamethasone suppression test outcome in depressed patients and healthy control subjects. *Biol Psychiatry.* 1997;41(5):574-84.
27. Berlinska A, Swiatkowska-Stodulska R, Sworczak K. Factors Affecting Dexamethasone Suppression Test Results. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2020;128(10):667-71.
28. Pasquali R, Ambrosi B, Armanini D, Cavagnini F, Uberti ED, Del Rio G, et al. Cortisol and ACTH response to oral dexamethasone in obesity and effects of sex, body fat distribution, and dexamethasone concentrations: a dose-response study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):166-75.
29. Sandner B, Kratzsch J. Influence of sex, body mass index and age on the results of the 2-mg overnight dexamethasone suppression test. *Journal of Laboratory Medicine.* 2017;41(s1):20170024.
30. Andrew R, Phillips DI, Walker BR. Obesity and gender influence cortisol secretion and metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(5):1806-9.
31. Baumgartner A, Haack D, Vecsei P. Serial dexamethasone suppression tests in psychiatric illness: Part III. The influence of intervening variables. *Psychiatry Res.* 1986;18(1):45-64.
32. Hunt GE, Johnson GF, Caterson ID. The effect of age on cortisol and plasma dexamethasone concentrations in depressed patients and controls. *J Affect Disord.*

1989;17(1):21-32.

33. Ritchie JC, Belkin BM, Krishnan KR, Nemeroff CB, Carroll BJ. Plasma dexamethasone concentrations and the dexamethasone suppression test. *Biol Psychiatry*. 1990;27(2):159-73.

34. Maguire KP, Schweitzer I, Biddle N, Bridge S, Tiller JW. The dexamethasone suppression test: importance of dexamethasone concentrations. *Biol Psychiatry*. 1987;22(8):957-67.

35. Huizenga NA, Koper JW, de Lange P, Pols HA, Stolk RP, Grobbee DE, et al. Interperson variability but intraperson stability of baseline plasma cortisol concentrations, and its relation to feedback sensitivity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis to a low dose of dexamethasone in elderly individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(1):47-54.

36. Sasaki Y, Katabami T, Asai S, Fukuda H, Tanaka Y. In the overnight dexamethasone suppression test, 1.0 mg loading is superior to 0.5 mg loading for diagnosing subclinical adrenal Cushing's syndrome based on plasma dexamethasone levels determined using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Endocr J*. 2017;64(9):833-42.

37. Asvold BO, Grill V, Thorstensen K, Bjorgaas MR. Association between posttest dexamethasone and cortisol concentrations in the 1 mg overnight dexamethasone suppression test. *Endocr Connect*. 2012;1(2):62-7.

38. Morris H, Carr V, Gilliland J, Hooper M. Dexamethasone concentrations and the dexamethasone suppression test in psychiatric disorders. *Br J Psychiatry*. 1986;148:66-9.

39. Wallace EZ, Rosman P, Toshav N, Sacerdote A, Balthazar A. Pituitary-adrenocortical function in chronic renal failure: studies of episodic secretion of cortisol and dexamethasone suppressibility. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;50(1):46-51.

40. Kawai S, Ichikawa Y, Homma M. Differences in metabolic properties among cortisol, prednisolone, and dexamethasone in liver and renal diseases: accelerated metabolism of dexamethasone in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60(5):848-54.

41. Workman RJ, Vaughn WK, Stone WJ. Dexamethasone suppression testing in chronic renal failure: pharmacokinetics of dexamethasone and demonstration of a

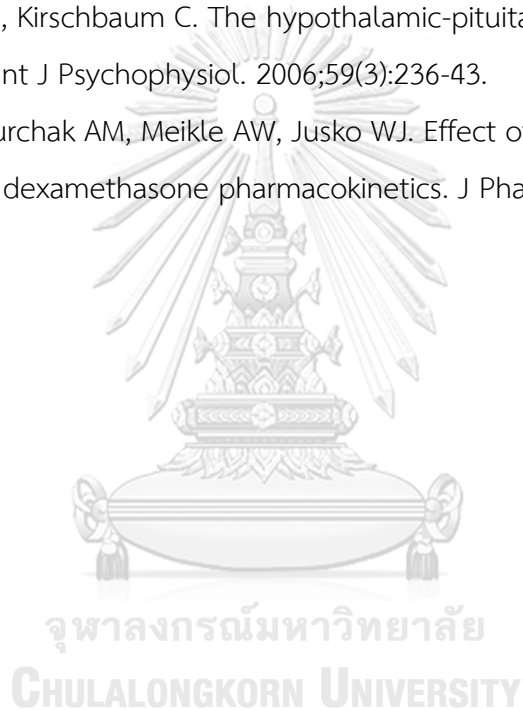
normal hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63(3):741-6.

42. Ramirez G, Gomez-Sanchez C, Meikle WA, Jubiz W. Evaluation of the hypothalamic hypophyseal adrenal axis in patients receiving long-term hemodialysis. *Arch Intern Med.* 1982;142(8):1448-52.

43. Hempen C, Elfering S, Mulder AH, van den Bergh FA, Maatman RG. Dexamethasone suppression test: development of a method for simultaneous determination of cortisol and dexamethasone in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(Pt 2):170-6.

44. Rohleder N, Kirschbaum C. The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in habitual smokers. *Int J Psychophysiol.* 2006;59(3):236-43.

45. Rose JQ, Yurchak AM, Meikle AW, Jusko WJ. Effect of smoking on prednisone, prednisolone, and dexamethasone pharmacokinetics. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1981;9(1):1-14.





ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก

Case record form date (DD/MM/YYYY)/...../.....

No. of subject	No.
Age (years) Sex Male <input type="checkbox"/> Female <input type="checkbox"/>
History	จำเลือดง่าย No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> ตื่นแขนต้นขาอ่อนแรง No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> น้ำหนัก 6-12 เดือนก่อนKg U/D No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> ยาที่ใช้เป็นประจำ No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Alcohol No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> (Female) LMP/menopause
Physical examination	Weight(W) kg Ht (H) cm BMI kg/m ² BSAm ² Normal BMI <input type="checkbox"/> Obesity stage 1 (25-29.9) <input type="checkbox"/> Obesity stage 2 (≥ 30) <input type="checkbox"/> Facial plethora No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Proximal muscle weakness No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Cutaneous striae No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Bruising No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/>
Laboratory	Dex level after 1-mg DST (nmol/L) Cortisol after 1-mg DST (mcg%) UFC mcg/day Urine Cr

ภาคผนวก ข

การตรวจวิเคราะห์ Dexamethasone (DEX)

- **วัสดุอุปกรณ์**

1. สารมาตรฐาน Dexamethasone (DEX) (Sigma-Aldrich, USA)
2. สารควบคุมคุณภาพ Flumethasone (FLU) (Sigma-Aldrich, USA)
3. Ammonium acetate for mass spectrometry
4. Perchloric acid (Sigma-Aldrich, USA)
5. LC-MS/MS system (Shimadzu, Kyoto, Japan) พร้อมซอฟต์แวร์เวอร์ชัน 5.91

การเตรียมสารตัวอย่างมาตรฐานและสารควบคุมคุณภาพ

- **การเตรียมสารมาตรฐาน Dexamethasone (DEX standard)**

1. ละลายผง Dex ด้วยเมทานอล ให้ได้ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร โดยเตรียมสองชุด
2. ทำการเจือจางสารละลายมาตรฐานจากข้อแรก ด้วยเมทานอล ให้ได้ความเข้มข้น 20 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

- **การเตรียมสารควบคุมคุณภาพ Flumethasone (FLU internal control)**

1. ละลายผง FLU ด้วยน้ำกลั่น ให้ได้ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร
2. ทำการเจือจางสารละลายมาตรฐานจากข้อแรกด้วยน้ำ ให้ได้ความเข้มข้น 0.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

- **การเตรียมสารควบคุมคุณภาพ DEX (DEX Quality control)**

เตรียม DEX Quality control ที่ความเข้มข้น 1, 5 และ 20 ไมโครกรัมต่อลิตรและเก็บไว้ที่ -40 องศาเซลเซียส จนกว่าจะทำการทดสอบ

- **การเตรียมสารละลายตัวอย่าง**

1. ตูตสารละลาย Flumethasone ที่ความเข้มข้น 0.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ปริมาตร 50 ไมโครลิตร ใส่ใน blank, standard และ sample แล้วผสมสารให้เข้ากันด้วยการ vortex
2. เติมกรดเปอร์คลอริกความเข้มข้น 1.0 โมลาร์ ปริมาตร 25 ไมโครลิตร เพื่อให้ตัวอย่างเป็นกรด
3. ทำการตกตะกอนโปรตีนในพลาสติกด้วย methanol และ acetonitrile ปริมาตร 200 ไมโครลิตร (methanol : acetonitrile ในอัตราส่วน 1:4)
4. ปั่นแยกตะกอนที่ความเร็ว 15,000 x g เป็นเวลา 5 นาที
5. ตูดส่วนใสด้านบนผสมกับ mobile phase ปริมาตร 10 ไมโครลิตร เพื่อฉีดเข้าสู่ระบบ LC-MS/MS

การประเมินความถูกต้องแม่นยำของวิธีวิเคราะห์

● Intra-assay

Sample No.	Sample ID	Concentration (ug/L)	Concentration (nmol/L)
		Dexa.	Dexa.
1	QCL1	1.085	2.767
2	QCL2	0.984	2.509
3	QCL3	0.985	2.512
4	QCL4	1.089	2.777
5	QCL5	1.033	2.634
6	QCL6	0.995	2.537
7	QCL7	1.025	2.614
8	QCL8	1.143	2.915
9	QCL9	1.024	2.611
10	QCL10	1.034	2.637
11	QCM1	5.003	12.758
12	QCM2	4.981	12.702
13	QCM3	4.948	12.617
14	QCM4	4.927	12.564
15	QCM5	5.053	12.885
16	QCM6	5.108	13.025
17	QCM7	5.004	12.760
18	QCM8	4.934	12.582
19	QCM9	5.016	12.791
20	QCM10	5.115	13.043
21	QCH1	21.805	55.603
22	QCH2	21.469	54.746
23	QCH3	21.747	55.455
24	QCH4	20.967	53.466
25	QCH5	22.851	58.270

26	QCH6	21.629	55.154
27	QCH7	19.598	49.975
28	QCH8	21.184	54.019
29	QCH9	20.019	51.048
30	QCH10	22.193	56.592
	Mean QCL	1.040	2.651
	Mean QCM	5.009	12.773
	Mean QCH	21.346	54.433
	SD QCL	0.051	0.131
	SD QCM	0.067	0.169
	SD QCH	0.968	2.469
	%Precision QCL	4.945	4.945
	%Precision QCM	1.329	1.329
	%Precision QCH	4.535	4.535

- Inter-assay

Sample No.	Sample ID	Concentration (ug/L)	Concentration (nmol/L)
		Dexa.	Dexa.
1	QCL1	0.970	2.474
2	QCL2	1.075	2.741
3	QCL3	0.976	2.489
4	QCL4	0.978	2.494
5	QCL5	1.001	2.553
6	QCL6	0.962	2.453
7	QCL7	1.024	2.611
8	QCL8	0.916	2.336
9	QCL9	0.939	2.394
10	QCL10	1.009	2.573
11	QCM1	5.354	13.653
12	QCM2	4.983	12.707
13	QCM3	5.482	13.979
14	QCM4	4.884	12.454
15	QCM5	5.928	15.116
16	QCM6	4.975	12.686
17	QCM7	5.366	13.683
18	QCM8	5.451	13.900
19	QCM9	4.450	11.348
20	QCM10	5.434	13.857
21	QCH1	22.326	56.931
22	QCH2	23.470	59.849
23	QCH3	23.924	61.006
24	QCH4	22.564	57.538
25	QCH5	19.419	49.518
26	QCH6	20.254	51.648
27	QCH7	22.926	58.461

28	QCH8	19.661	50.136
29	QCH9	19.325	49.279
30	QCH10	20.842	53.147
	Mean QCL	0.985	2.512
	Mean QCM	5.231	13.338
	Mean QCH	21.471	54.751
	SD QCL	0.045	0.115
	SD QCM	0.412	1.051
	SD QCH	1.765	4.499
	%Precision QCL	4.567	4.567
	%Precision QCM	7.880	7.880
	%Precision QCH	8.219	8.219

สร้างกราฟเส้นตรงจากสารละลายมาตรฐานในช่วงความเข้มข้น 0.25-20 ไมโครกรัมต่อลิตร
ขีดจำกัดของการตรวจวิเคราะห์เชิงคุณภาพ (LOD) คือ 0.25 ไมโครกรัมต่อลิตร
ขีดจำกัดของการตรวจวิเคราะห์เชิงปริมาณ (LOQ) คือ 0.25 ไมโครกรัมต่อลิตร
ความแม่นยำของการตรวจวิเคราะห์ภายในวันเดียวกัน (intra-assay) = 1.329 - 4.945 เปอร์เซ็นต์
ความแม่นยำของการตรวจวิเคราะห์ระหว่างวัน (inter-assay) = 4.567 - 8.219 เปอร์เซ็นต์
ช่วงเปอร์เซ็นต์การกลับคืน (%recovery) ของตัวอย่างด้วยสารมาตรฐานความเข้มข้น 1.0, 5.0, 20.0 ไมโครกรัมต่อลิตร คือ 88-106 เปอร์เซ็นต์

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	Pimonrat Paopongpaiboon
วัน เดือน ปี เกิด	29 Mar 1989
สถานที่เกิด	Bangkok
วุฒิการศึกษา	Doctor of medicine, Khon Kaen University, Thailand Residency of medicine, Khon Kaen University, Thailand fellowship training in endocrinology, Chulalongkorn University, Thailand
ที่อยู่ปัจจุบัน	1/7, Kongpon10 R., Nai-Muang, Muang, Roi-et
ผลงานตีพิมพ์	-Limpawattana P., Paopongpaiboon P., Understanding Beliefs and Knowledge Gaps Regarding Delirium among Trainee Physicians in Thailand, 35th Annual Meeting The Royal College of Physicians of Thailand, April 25-27,2019,Pattaya, Chonburi, Thailand
รางวัลที่ได้รับ	-