

ความแตกต่างของความยืดหยุ่นของหลอดเลือดและการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียม
ในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลันและกลุ่มควบคุม

นางสาวกรรณิการ์ คงบุญเกียรติ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2554

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

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 Graduate School.

THE DIFFERENCE OF ARTERIAL STIFFNESS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION
IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENT AND CONTROL GROUP

Miss Kannikar Kongbunkiat

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 2011

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ความแตกต่างของความยืดหยุ่นของหลอดเลือดและการทำงานของ
ของเซลล์เอนโดทีเลียม ในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาดเลือด
เฉียบพลันและกลุ่มควบคุม

โดย

นางสาวกรรณิการ์ คงบุญเกียรติ

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ศาสตราจารย์ แพทย์หญิง นิจศรี ชาบุญวงศ์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม อาจารย์ แพทย์หญิง ปาจริย์ ลิลิตการตกุล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ไศภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสมนพร บุญยะรัตเวช สองเมือง)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนิจศรี ชาบุญวงศ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(อาจารย์ แพทย์หญิงปาจริย์ ลิลิตการตกุล)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สมศักดิ์ เทียมเก่า)

..... กรรมการ

(อาจารย์ นายแพทย์ครองวงศ์ มุสิกถาวร)

กรณีการ คงบุญเกียรติ : ความแตกต่างของความยืดหยุ่นของหลอดเลือดและการทำงานของ
ของเซลล์เอนโดทีเลียมในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลันและกลุ่มควบคุม

(The Difference of Arterial Stiffness and Endothelial Dysfunction in Acute Ischemic
Stroke Patients and Control Group) อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ศ. พญ. นิจศรี ชาญณรงค์,
อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : อ. พญ. ปาจริย์ ลิลิตการตกุล. 60 หน้า.

ที่มา ในปัจจุบันพบว่าปัจจัยบางอย่างได้แก่ การลดลงของความยืดหยุ่นของหลอดเลือด (arterial stiffness) และความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียม (endothelial dysfunction) อาจมีส่วนสำคัญในการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสมองขาดเลือดได้ วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อศึกษาความแตกต่างในด้านค่าเฉลี่ยของความไม่ยืดหยุ่นของหลอดเลือดและความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียมในผู้ป่วยไทยที่มีหลอดเลือดสมองขนาดเล็กตีบเฉียบพลัน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

วิธีการศึกษา ผู้ป่วยหลอดเลือดสมองขนาดเล็กตีบเฉียบพลันที่มีอาการมาไม่เกิน 7 วันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์รพ. สภาอากาศไทยระหว่างเดือนกรกฎาคม พ.ศ.2554 ถึงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ.2554 เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีอายุและเพศเข้ากันได้กับผู้ป่วย โดยทำการวัดความไม่ยืดหยุ่นของหลอดเลือดโดยใช้ SphygmoCor apparatus ซึ่งเป็นวิธีการที่ได้รับการยอมรับว่ามีมาตรฐาน และตรวจความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียมวัดโดยเครื่องมือ EndoPAT-2000 system

ผลการศึกษา มีผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็กตีบจำนวน 20 รายและกลุ่มควบคุม 20 ราย พบว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็กตีบเฉียบพลันมีค่าความไม่ยืดหยุ่นของหลอดเลือดสูงกว่ากลุ่มควบคุม (CF-PWV 10.4 ± 3.55 m/s vs. 8.7 ± 1.83 m/s, respectively, $p = 0.013$). ในทางตรงกันข้ามพบว่าผู้ป่วยมีความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียมน้อยกว่ากลุ่มควบคุม (RHI-PAT of the patients 2.5 ± 0.65 % vs. RHI-PAT of the control 2.0 ± 0.61 %, $p=0.016$) แต่เมื่อได้ทำการพิจารณาความดันโลหิต (Systolic BP) ร่วมด้วยพบว่า ค่าความไม่ยืดหยุ่นของหลอดเลือดและค่าความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียมของทั้งผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุปผลการศึกษา ค่าความไม่ยืดหยุ่นของหลอดเลือดและความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียมของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็กตีบไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต.....
สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่ออ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....
ปีการศึกษา.....2554..... ลายมือชื่ออ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

5374604030 : MAJOR MEDICINE (NEUROLOGY)

KEYWORDS : LACUNAR STROKE / ARTERIAL STIFFNESS / ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

KANNIKAR KONGBUNKIAT : THE DIFFERENCE OF ARTERIAL STIFFNESS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS AND CONTROL GROUP. ADVISOR : PROF. NIJASRI CHARNNARONG, M.D., CO-ADVISOR : PAJAREE LILITKARNTAKUL, M.D. 60 pp.

Background Emerging cardiovascular risk factors such as arterial stiffness and endothelial dysfunction may be important independent predictors of cerebrovascular diseases. No study has evaluated arterial stiffness and endothelial dysfunction in Thai patients with acute lacunar stroke.

Methods We enrolled patients diagnosed with acute lacunar stroke admitted to the Internal Medicine Department of the King Chulalongkorn Memorial hospital between July and November 2011. Patients with diabetes or renal disease were excluded. Aged- and gender-matched control subjects without cerebrovascular disease were also studied. Carotid-femoral pulse wave velocity (CF-PWV) as a gold standard measurement of arterial stiffness was measured using SphygmoCor apparatus. Endothelial function was evaluated by reactive hyperemia of peripheral arterial tonometry (RH-PAT) using EndoPAT-2000 system.

Results Twenty patients and 20 aged- and gender-matched controls were enrolled. Stroke patients had significant increased in arterial stiffness compared to the controls (CF-PWV 10.4 ± 3.55 m/s vs. 8.7 ± 1.83 m/s, respectively, $p = 0.013$). In contrast, endothelial dysfunction was lower in stroke patients (RHI-PAT of the patients 2.5 ± 0.65 % vs. RHI-PAT of the control 2.0 ± 0.61 %, $p=0.016$). After adjusted for systolic blood pressure, arterial stiffness and endothelial dysfunction was not significantly difference between the groups.

Conclusion Our study shows that arterial stiffness and endothelial dysfunction do not increased in Thai patients with acute lacunar stroke compared to aged- and gender-matched controls

Department :Medicine..... Student's Signature

Field of Study :Medicine..... Adviser's Signature

Academic Year : .. 2011..... Co-adviser's Signature.....

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณศาสตราจารย์แพทย์หญิงนิจศิริ ชาญณรงค์ (สุวรรณเวลา) และอาจารย์แพทย์หญิงปาจรีย์ ลิลิตการตกุล อาจารย์ที่ปรึกษาที่ให้คำแนะนำ ให้ความช่วยเหลือในทุกๆด้านและเป็นที่ปรึกษาที่ดีในการทำวิจัย นอกจากนี้ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ศีกษาคารกรุงเทพ 3 (stroke unit) เจ้าหน้าที่ปฏิบัติงานในแผนกอายุรศาสตร์ ผู้ป่วย และอาสาสมัครที่ให้ความสะดวกในการเก็บข้อมูลสำหรับทำวิจัยในครั้งนี้เป็นอย่างดี

ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์นายแพทย์สมศักดิ์ เทียมเก่า ที่ให้ความกรุณาในการเป็นอาจารย์ที่ปรึกษานอกมหาวิทยาลัย

ขอขอบพระคุณสมาคมประสาทวิทยาศาสตร์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือและคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ทุนสนับสนุนการทำวิจัย

ขอขอบพระคุณบิดา มารดา ที่เป็นกำลังใจให้ข้าพเจ้าในการทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และตัวย่อ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหาวิจัย.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์การวิจัย.....	3
1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	4
1.5 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่จะใช้ในการวิจัย.....	5
1.6 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	6
1.7 อุปสรรคที่คาดว่าจะเกิดขึ้นและมาตรการในการแก้ไข.....	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	8
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	22
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	22
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย ประชากร.....	22
3.3 ขั้นตอนการวิจัย.....	25
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	36
บทที่ 4 รายงานผลการวิจัย.....	37
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	49
รายการอ้างอิง.....	54
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	60

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1	วิธีการวัด endothelial function	19
ตารางที่ 2	ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม.....	37
ตารางที่ 3	ความยืดหยุ่นของหลอดเลือด (CF-PWV, Augmentation index) และการทำงานของ เซลล์เอนโดทีเลียม (EndopatRHI(Reactive Hyperemia Index)).....	40
ตารางที่ 4	ความสัมพันธ์ระหว่างค่า CF-PWV, Augmentation index และ Endopat RHI กับปัจจัย ต่างๆ.....	43
ตารางที่ 5	ยาที่ผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมได้รับมาก่อนเข้าร่วมการศึกษา.....	47
ตารางที่ 6	ค่า p value ของความแตกต่างของค่า CF-PWV และ EndoPAT RHI ของกลุ่มที่ได้รับยา ก่อนมาเข้าร่วมการศึกษากับกลุ่มที่ไม่เคยได้ยา.....	48

สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่ 1	SphymoCor apparatus and tonometer.....	14
ภาพที่ 2	การวัด ที่ตำแหน่ง carotid artery.....	14
ภาพที่ 3	CF-PWV in end stage renal disease – response in non-survivors.....	18
ภาพที่ 4	แสดงค่า CF-PWV ของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม.....	41
ภาพที่ 5	แสดงค่า Augmentation index ของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม.....	41
ภาพที่ 6	แสดงค่า Endopat RHI ของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม.....	42
ภาพที่ 7	แสดงค่า Brachial SBP ของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม.....	45
ภาพที่ 8	แสดงค่าความสัมพันธ์ระหว่าง Brachial SBP กับ CF-PWV	45
ภาพที่ 9	แสดงค่าความสัมพันธ์ระหว่าง Brachial SBP กับ Augmentation index	46
ภาพที่ 10	แสดงค่าความสัมพันธ์ระหว่าง Brachial SBP กับ Endopat RHI	46

สารบัญแนภูมิ

หน้า

แนภูมิที่ 1	แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการประเมินค่าความไม่ยืดหยุ่นของหลอดเลือด (arterial stiffness) และค่าความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียล (endothelial dysfunction) ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือด.....4
-------------	---

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

Aortic SBP	Aortic systolic blood pressure
Aortic DBP	Aortic diastolic blood pressure
Brachial SBP	Brachial systolic blood pressure
Brachial DBP	Brachial diastolic blood pressure
CF-PWV	Carotid-femoral pulse wave velocity (m/s)
AIx	Augmentation index (%)
Endopat RHI	Endopat Reactive Hyperemia Index
PWV	Pulse wave velocity

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) โดยเฉพาะกลุ่มที่เกิดจากภาวะสมองขาดเลือด (ischemic stroke) เป็นสาเหตุที่สำคัญของโรคเรื้อรังและสาเหตุการเสียชีวิตของประชากรผู้สูงอายุทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย^(1, 2) และผู้ที่รอดชีวิตจากโรคสมองขาดเลือด อาจมีความพิการหลงเหลืออยู่ นำไปสู่การเป็นภาระต่อตนเอง ครอบครัวและสังคม สาเหตุสำคัญของการเกิดโรคสมองขาดเลือด คือความผิดปกติในผนังหลอดเลือด โดยสาเหตุสำคัญที่สุดคือภาวะความเสื่อมของหลอดเลือด (degenerative vascular disease) ซึ่งอาจเป็นผลจากอายุ (ageing) โดยตรงหรือเป็นผลจากการมีปัจจัยเสี่ยงทางโรคหัวใจและหลอดเลือด (traditional cardiovascular disease risk factors) อื่นๆ ร่วมด้วย เช่น ภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) ความดันโลหิตสูง (hypertension) เบาหวาน (diabetes mellitus) และการสูบบุหรี่ เป็นต้น⁽³⁾ นอกจากนี้ปัจจัยเสี่ยงทางโรคหัวใจและหลอดเลือดอื่นๆ ที่ค้นพบขึ้นใหม่ (emerging cardiovascular risk factors) ได้แก่ ความไม่ยืดหยุ่นของหลอดเลือด (arterial stiffness)⁽⁴⁾ ความผิดปกติของการทำงานของเซลล์บุผนังหลอดเลือดชั้นใน (endothelial dysfunction)⁽⁵⁾ ก็อาจมีส่วนสำคัญในการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสมองขาดเลือดได้

การวินิจฉัยและการรักษาโรคสมองขาดเลือดมีความสำคัญอย่างยิ่งต่ออัตราการรอดชีวิต ช่วยลดอัตราความพิการรวมทั้งการเกิดภาวะแทรกซ้อน และสามารถลดอัตราการเกิดโรคซ้ำ ปัจจุบันแม้ว่าวิทยาการทางด้านการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดในระยะเฉียบพลัน (acute ischemic stroke) มีการพัฒนาไปอย่างมาก ทั้งการให้ยาละลายลิ่มเลือดซึ่งถือว่าการรักษามาตรฐานที่ได้ผลดี อย่างไรก็ตามก็ยังมีผู้ป่วยจำนวนมากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา และ/หรือมีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น ดังนั้นการค้นหาปัจจัยเสี่ยงทางโรคหัวใจและหลอดเลือดอื่นๆ ที่ค้นพบขึ้นใหม่ (emerging cardiovascular disease risk factors) ที่อาจเป็นสาเหตุและปัจจัยร่วมในการเกิดโรคสมองขาดเลือด อันได้แก่ ความไม่ยืดหยุ่นของหลอดเลือด (arterial stiffness), ความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียม (endothelial dysfunction) จะเพิ่มความ

เข้าใจต่อสาเหตุการเกิดโรคสมองขาดเลือด ช่วยให้สามารถพัฒนาการรักษาโดยใช้การรักษาใหม่ๆ ช่วยในการประเมินผลการรักษาและการประเมินภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นหลังการเกิดโรคสมองขาดเลือด รวมถึงการวางแผนการป้องกันโรคและวินิจฉัย (prevention and early detection) ในผู้ที่ยังไม่เกิดโรคสมองขาดเลือด ได้อย่างมีประสิทธิภาพและประสิทธิผลดียิ่งขึ้น

ปัจจุบันนักวิจัยทั่วโลกให้ความสนใจต่อการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงทางโรคหัวใจและหลอดเลือดอื่นๆ ที่ค้นพบขึ้นใหม่ (emerging cardiovascular risk factors) อันได้แก่ ความไม่ยืดหยุ่นของหลอดเลือด (arterial stiffness), ความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียม (endothelial dysfunction) ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาถึงความแตกต่างระหว่างความไม่ยืดหยุ่นของหลอดเลือด (arterial stiffness), ความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียม (endothelial dysfunction) ทั้งในประชากรไทยที่มีสุขภาพปกติและผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือด

1.2 คำถามของการวิจัย (Research questions)

คำถามหลัก (Primary research question)

ค่าเฉลี่ยของความไม่ยืดหยุ่นของหลอดเลือด (arterial stiffness) และค่าความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียม (endothelial dysfunction) ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดชนิดหลอดเลือดสมองขนาดเล็กตีบในระยะเฉียบพลัน (acute lacunar infarction) สูงกว่าประชากรที่ไม่เป็นโรคหรือไม่

คำถามรอง (Secondary research question)

ค่าเฉลี่ยของความไม่ยืดหยุ่นของหลอดเลือด (arterial stiffness) และค่าความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียม (endothelial dysfunction) มีความสัมพันธ์กับปัจจัยใดบ้าง

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

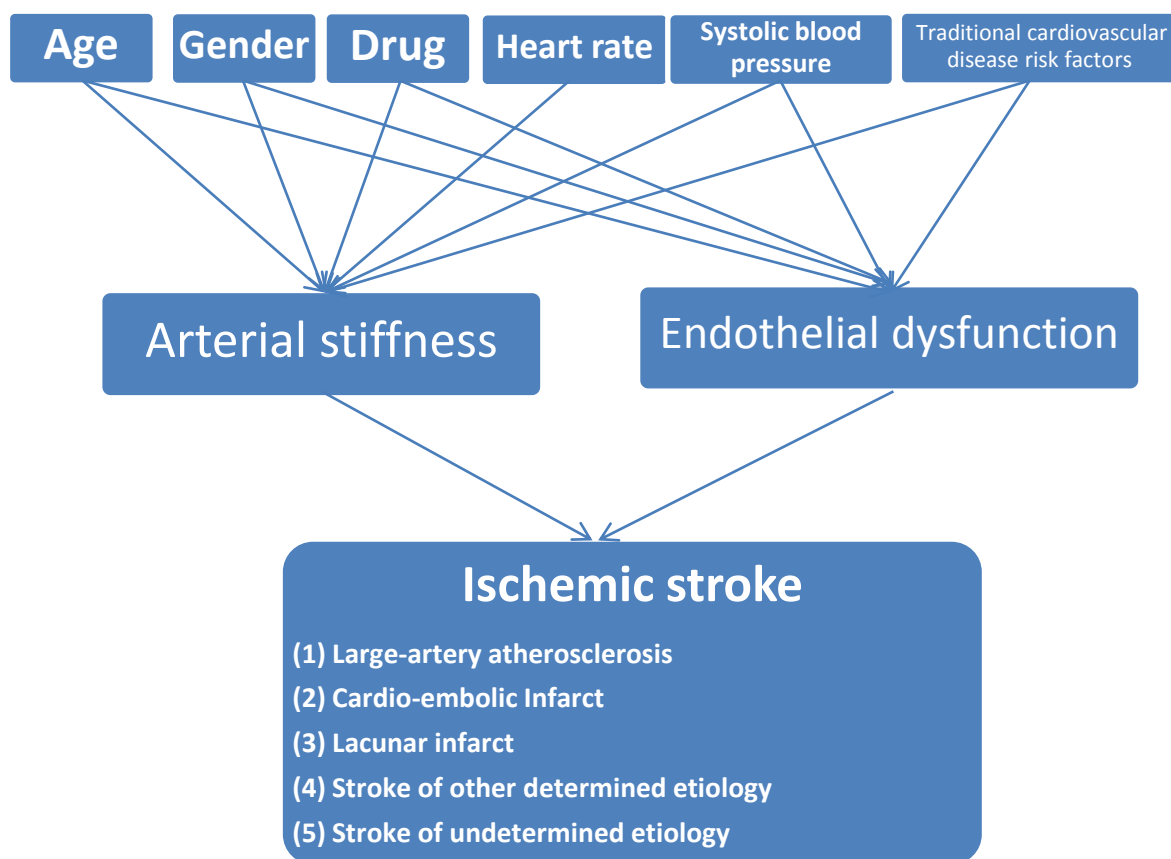
วัตถุประสงค์หลัก เพื่อศึกษาความแตกต่างในด้านค่าเฉลี่ยของความไม่ยืดหยุ่นของหลอดเลือด (arterial stiffness) และค่าความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียม (endothelial dysfunction) ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดชนิดหลอดเลือดสมองขนาดเล็กตีบในระยะเฉียบพลัน (acute lacunar infarction) เปรียบเทียบกับประชากรที่ไม่เป็นโรค

วัตถุประสงค์รอง เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆกับค่าเฉลี่ยของความไม่ยืดหยุ่นของหลอดเลือด (arterial stiffness) และค่าความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียม (endothelial dysfunction)

1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

ค่าเฉลี่ยของความไม่ยืดหยุ่นของหลอดเลือด (arterial stiffness) และค่าความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียม (endothelial dysfunction) ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดชนิดหลอดเลือดสมองขนาดเล็กตีบในระยะเฉียบพลัน (acute lacunar infarction) สูงกว่าประชากรที่ไม่เป็นโรคอย่างมีนัยสำคัญ

1.5 กรอบความคิดในการวิจัย (conceptual framework)



แผนภูมิที่ 1 : แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการประเมินค่าความไม่ยืดหยุ่นของหลอดเลือด (arterial stiffness) และค่าความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียล (endothelial dysfunction) ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือด

1.5 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definitions)

ภาวะหลอดเลือดสมองขนาดเล็กตีบเฉียบพลัน (acute lacunar infarction)
 ผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงเข้าได้กับ lacunar syndromes (ตาม TOAST classification)⁽⁶⁾ โดยที่ไม่มีอาการของการทำงานของสมองส่วน cortex ผิดปกติ (cerebral cortical dysfunction) อาจมีโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูงที่ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยภาวะ lacunar infarction การตรวจด้วยภาพรังสีวิทยาสมอง (CT/MRI brain) อาจปกติหรือมีรอยโรคที่อธิบายได้ตามอาการของผู้ป่วยที่บริเวณก้านสมองหรือบริเวณเนื้อสมองชั้นใต้ cortex (subcortical hemispheric region) โดยมีขนาดไม่เกิน 1.5 เซนติเมตร

Brachial SBP และ Brachial DBP (mmHg) คือค่าความดันเลือดในหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral blood pressure, peripheral BP) ได้จากการวัดโดยใช้เครื่องวัดความดันโลหิต sphygmomanometer

Arterial stiffness ค่าความไม่ยืดหยุ่นของหลอดเลือด โดยวัดออกมาเป็นค่าต่างๆ ดังนี้

- Aortic systolic blood pressure (Aortic SBP) และ Aortic diastolic blood pressure (Aortic DBP) คือ ค่าความดันเลือดในหลอดเลือดส่วนกลาง (central blood pressure) หมายถึงค่าความดันเลือดแดง (arterial BP) ของบริเวณหลอดเลือดแดงใหญ่ส่วน ascending aorta โดยได้จากการวัดแบบ non-invasive โดยใช้การบันทึก pulse wave บนหลอดเลือดแดงส่วนปลาย
- Carotid-femoral pulse wave velocity (m/s) (CF-PWV) คือ อัตราความเร็วของ pressure pulse ที่เคลื่อนตัวจากหลอดเลือดแดงใหญ่ส่วน ascending aorta ไปยังหลอดเลือดแดงส่วนปลาย โดยถ้ามีค่าสูงแสดงว่ามี arterial stiffness สูง
- Augmentation index (%) คือค่าที่ได้จากการนำ central arterial pressure wave มาคำนวณ โดยถ้ามีค่าสูงแสดงว่ามี arterial stiffness สูง

Endothelial dysfunction

- Endopat Reactive Hyperemia Index คือค่าความผิดปกติของการทำงานของ เซลล์เอนโดทีเลียม โดยถ้ามีค่าสูงแสดงว่ามี Endothelial dysfunction น้อย

1.6 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

- ทราบค่าความไม่ยืดหยุ่นของหลอดเลือด (arterial stiffness) และค่าความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียม (endothelial dysfunction) ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดชนิดหลอดเลือดสมองขนาดเล็กตีบในระยะเฉียบพลัน (acute lacunar infarction) และในประชากรไทยที่ไม่เป็นโรค
- เพิ่มความเข้าใจต่อสาเหตุการเกิดโรคสมองขาดเลือด ช่วยให้สามารถพัฒนาการรักษาโดยใช้แนวทางการรักษาใหม่ๆ ช่วยในการประเมินผลการรักษาและการประเมินภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นหลังการเกิดสมองขาดเลือด รวมถึงการวางแผนการป้องกันโรคและวินิจฉัย (prevention and early detection) ในผู้ที่ยังไม่เกิดโรคสมองขาดเลือดได้อย่างมีประสิทธิภาพและประสิทธิผลดียิ่งขึ้น
- ได้รับงานวิจัยตีพิมพ์ในวารสารระดับชาติและนานาชาติ
- ส่งเสริมความร่วมมือ (collaboration) ของการทำวิจัยระหว่างหน่วยงานในคณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.7 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)

- ไม่สามารถหากกลุ่มตัวอย่างได้: แก้ไขด้วยการแจ้งและขอความร่วมมือจากพยาบาลและเจ้าหน้าที่ ขอความร่วมมือจากแพทย์อายุรกรรมประสาททุกท่านในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

- ต้องการอาสาสมัครสุขภาพดีมาเข้าร่วมการวิจัยซึ่งมีการเจาะเลือดในช่วงที่ทำการตรวจอาจทำให้ไม่สามารถหาอาสาสมัครได้ตามจำนวนที่ต้องการ และการแก้ไขคือต้องมีการประชาสัมพันธ์ที่ดี สร้างความสัมพันธ์ แรงจูงใจที่ดีกับผู้ป่วย
- ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือ แก้ไขด้วยการแจ้งให้เข้าใจวัตถุประสงค์ทำความเข้าใจตั้งแต่เริ่มต้น ซึ่งให้เห็นถึงประโยชน์ที่ผู้ป่วยและผู้ป่วยคนอื่นๆจะได้รับ และสร้างสัมพันธ์อันดีระหว่างผู้ทำงานวิจัยและผู้ป่วย และประโยชน์ที่ผู้ป่วยอาจจะได้รับในอนาคต

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of Related Literature)

- การวัดความดันโลหิตที่ brachial artery ถือว่าเป็นการวัดความดันโลหิตในหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral blood pressure, peripheral BP) อย่างไรก็ตามในทางสรีรวิทยาพบว่าระดับความดันเลือดที่มีผลต่อการทำงานของหัวใจและหลอดเลือดกลับเป็นความดันเลือดในหลอดเลือดส่วนกลาง (central blood pressure, central BP)⁽⁷⁾ เนื่องจาก left ventricle ต้องบีบตัวเพื่อเอาชนะ central systolic blood pressure (central SBP) ในขณะที่ช่วงหัวใจคลายตัวนั้น central diastolic blood pressure (central DBP) จะกำหนดการไหลเวียนเลือดใน coronary arteries⁽⁸⁾

โดยทั่วไป central BP หมายถึงค่าความดันเลือดแดง (arterial BP) ที่วัดบริเวณ ascending aorta ในขณะที่ peripheral BP หมายถึงค่าความดันเลือดแดงที่วัดบริเวณหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (เช่น brachial หรือ femoral artery เป็นต้น) ในภาวะปกติพบว่า ระดับ DBP และ mean blood pressure ระหว่าง ascending aorta กับหลอดเลือดแดงส่วนปลายนั้น แทบจะไม่มี ความแตกต่างกันตลอดทั้ง arterial tree ในขณะที่ระดับ SBP ในหลอดเลือดแดงส่วนปลายจะสูงกว่า aortic SBP อย่างเห็นได้ชัด โดยระดับ aortic SBP จะมีค่าใกล้เคียงกับ SBP ในหลอดเลือดแดงส่วนปลายตามอายุที่เพิ่มขึ้น ความแตกต่างระหว่างคนวัยหนุ่มสาวและผู้สูงอายุสามารถอธิบายได้จาก pulse wave velocity และ wave reflection ที่แตกต่างกัน⁽⁷⁾

โดยปกติ เมื่อหัวใจบีบเลือดออกจาก left ventricle เข้าสู่ ascending aorta ซึ่งเป็นหลอดเลือดที่ทำหน้าที่ลำเลียงเลือดออกไปสู่หลอดเลือดถัดไป ทำให้เกิด pressure pulse ที่เคลื่อนตัวจาก ascending aorta ไปยังหลอดเลือดแดงส่วนปลายด้วยอัตราเร็วระดับหนึ่งเรียกว่า pulse wave velocity (PWV) ทั้งนี้ค่า PWV จะมีค่าต่ำ (3-5 m/s) ในคนวัยหนุ่มสาวที่ยังมี aortic distensibility ที่ดี ในทางตรงข้าม ค่า PWV จะมีค่าสูงใน aorta

ของผู้สูงอายุซึ่งมีการยืดตัวได้ไม่ดี (aortic stiffness) หรืออาจกล่าวได้ว่า PWV จะมีค่าเพิ่มขึ้นในกรณีที่มี arterial stiffness เพิ่มมากขึ้น หรือหลอดเลือดแดงมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางเล็กลง ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่า PWV เป็น marker ที่สำคัญที่ใช้ชี้วัดภาวะ arterial stiffness โดยเฉพาะที่ aorta⁽⁷⁾

ในขณะที่เลือดจาก left ventricle ถูกบีบไปสู่ aorta จะทำให้เกิดการยืดออกของผนัง aorta ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ intra-arterial pressure ทำให้บันทึกได้เป็น forward pressure wave หลังจากที่เกิดไหลจากหลอดเลือดแดงที่มีขนาดใหญ่ไปสู่หลอดเลือดที่มีขนาดเล็กลงเรื่อยๆ ค่าความต้านทานที่เปลี่ยนแปลงจากขนาดของหลอดเลือดที่ไม่เท่ากัน (impedance mismatch) จะส่งผลให้เกิดการสะท้อนกลับของ pressure wave ซึ่งเรียกว่า reflected pressure wave หรือเมื่อเลือดไหลผ่านบริเวณ arterial branching และ arterial-arteriolar junctions⁽⁹⁻¹¹⁾ ก็จะทำให้เกิด reflected pressure wave ขึ้นเช่นกัน ทั้งนี้ reflected pressure wave นี้สามารถสะท้อนกลับจากหลอดเลือดแดงส่วนปลายมายัง ascending aorta ได้ด้วย PWV ระดับหนึ่ง ซึ่ง amplitude ของ reflected pressure wave จะถูกกำหนดโดย impedance mismatch ระหว่างหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก (small artery) กับ arteriole โดยที่แหล่งกำเนิด reflected pressure wave ที่สำคัญที่สุดจะอยู่บริเวณ arteriole (ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มี impedance mismatch สูงมากใน arterial tree) ส่วน speed of traveling wave จะขึ้นอยู่กับค่า stiffness ของ large conduit arteries กล่าวคือถ้ามี arterial stiffness มากขึ้น reflected pressure wave จะมีค่า PWV สูง ทำให้เคลื่อนตัวกลับสู่ aorta ได้เร็ว ผลรวมของ forward และ reflected pressure wave ที่ ascending aorta ทำให้เกิดเป็น resultant (aortic pressure wave หรือ central blood pressure wave) ซึ่งบันทึกได้ที่ ascending aorta นั้นเอง^(10, 12) ผลของ reflected pressure wave ที่สะท้อนกลับมายัง ascending aorta ในช่วง diastole ทำให้ความดันโลหิตในช่วงนี้สูงขึ้นมาระดับหนึ่ง ปรากฏการณ์ดังกล่าวเป็นผลดีต่อหัวใจ เนื่องจากก่อให้เกิด coronary perfusion pressure ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่า coronary perfusion จะเกิดขึ้นในระยะ diastole เท่านั้น อย่างไรก็ตาม หากว่า reflected pressure wave สะท้อนกลับมายัง ascending aorta เร็วเกินไป จะทำให้เกิด

การรวมตัวกับ forward pressure wave ในระยะ systole ส่งผลให้เกิด resultant wave ใน ascending aorta ที่มีค่า SBP สูงขึ้น ในขณะที่ค่า DBP จะลดลง ซึ่งภาวะดังกล่าวทำให้หัวใจต้องทำงานหนักมากขึ้นในการที่จะสูบฉีดเลือดออกไปยัง ascending aorta เพราะต้องเผชิญกับ aortic SBP ที่มีค่าสูงขึ้น ในขณะที่เดียวกัน ค่า aortic DBP ที่ลดลงยังก่อให้เกิดผลเสียต่อ coronary perfusion pressure ได้อีกทางหนึ่ง ยิ่งไปกว่านั้น ในกรณีที่ reflected pressure wave สะท้อนกลับมาไปยัง ascending aorta ได้เร็วขึ้นมาก (เช่น ในภาวะที่มี aortic stiffness) ก็จะทำให้เกิดการรวมตัวกับ forward pressure wave ในช่วง early systole ซึ่งจะส่งผลให้ aortic SBP ยิ่งเพิ่มขึ้น และในขณะเดียวกันก็จะทำให้ค่า aortic DBP ยิ่งลดลงตามไปด้วย ในปัจจุบันนี้มีการนำ central arterial pressure wave มาใช้ในการคำนวณหาค่า parameter ต่างๆ เพื่อประกอบการพิจารณาผลการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการศึกษาผลของยาลดความดันเลือด นอกจากนี้ยังมีการนำค่า parameter เหล่านี้ไปใช้พยากรณ์การดำเนินของโรค สำหรับค่า Aix (Augmentation index) เป็นดัชนีที่บ่งบอกถึงผลของ wave reflection ต่อ aortic pressure wave อีกทั้งยังเป็นวิธีการวัดการทำงานของ left ventricle ที่ต้องเพิ่มขึ้นเพื่อรับมือกับ aortic SBP และ pulse pressure ที่สูงขึ้นอันเป็นผลสืบเนื่องมาจาก wave reflection⁽⁷⁾

- ปัจจัยทางสรีรวิทยาที่มีผลต่อ aortic pressure wave form

- อายุ เป็นที่ทราบกันดีว่า ความยืดหยุ่นของหลอดเลือดแดงจะลดลงตามอายุที่มากขึ้น ผลดังกล่าวเกิดจากการหนาตัวของหลอดเลือดแดงซึ่งเป็นผลสืบเนื่องมาจาก intimal hyperplasia และการที่ elastin ในชั้น media ถูกแทนที่ด้วย collagen ทั้งนี้การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวในหลอดเลือดของผู้สูงอายุส่งผลให้ brachial BP, MAP รวมทั้ง PWV และ Aix เพิ่มขึ้น⁽¹³⁾ proximal aortic stiffness จะเพิ่มขึ้นตามอายุ และการที่ reflected pressure wave ย้อนกลับมารวมตัวกับ forward pressure wave ในช่วง systole เป็นปัจจัยหลักสองประการที่ทำให้ aortic SBP และ PP สูงขึ้นเมื่อเทียบกับคนหนุ่มสาว^(14, 15) นอกจากนี้ยังส่งผลให้ aortic SBP มีค่าที่ใกล้เคียงกับ brachial SBP อีกด้วย

- อัตราการเต้นของหัวใจ มีความสัมพันธ์แบบแปรผกผันกับค่า Aix⁽¹⁶⁾ ทั้งนี้มีการศึกษาที่แสดงว่า aortic augmentation จะลดลงประมาณ 4% ต่ออัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มขึ้น 10 ครั้ง/นาทีตลอดช่วงที่ทำ cardiac pacing⁽¹⁷⁾ การใช้ยา beta-blockers ซึ่งมีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจนั้น ก็มีผลเพิ่ม Aix ได้เช่นกัน อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยากลุ่มนี้สามารถยืดเวลาในช่วงหัวใจคลายตัว จึงมีผลเพิ่มระยะเวลาที่เลือดไหลเวียนใน coronary artery (diastolic perfusion time) ผลดีดังกล่าวจึงอาจบดบังผลเสียของการเพิ่ม Aix ได้⁽¹²⁾

- ส่วนสูงของร่างกายมีความสัมพันธ์แบบแปรผกผันกับ Aix^(12, 16, 18) ทั้งนี้เชื่อว่าผู้ที่มีส่วนสูงน้อยมีระยะทางระหว่างหัวใจ (จุดกำเนิดของ waveform) กับจุดสะท้อนกลับที่ใกล้เคียงกัน ทำให้ reflected pressure wave ย้อนกลับมารวมตัวกับ forward pressure wave ได้ค่อนข้างเร็ว (ในกรณี PWV คงที่) จึงทำให้ Aix เพิ่มขึ้น มีการศึกษาที่แสดงว่า Aix ที่เพิ่มขึ้นในผู้ที่มีส่วนสูงน้อยนั้น สัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เพิ่มขึ้นแม้ว่า SBP จะอยู่ในระดับปกติ^(19, 20) อย่างไรก็ตาม ความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นดังกล่าว อาจไม่ได้เป็นผลสืบเนื่องมาจาก Aix ที่เพิ่มขึ้นแต่เพียงอย่างเดียว ทั้งนี้มีรายงานว่าผู้ที่มีความสูงน้อยยังมีปัจจัยอื่นอีกหลายประการที่เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด ยกตัวอย่างเช่น forced expiratory volume และ peak expiratory flow ที่ลดลง เป็นต้น⁽²¹⁾

- เพศ โดยธรรมชาติ เพศหญิงมี wave reflection ที่มากกว่าเพศชาย ทั้งนี้อาจเนื่องจากมีส่วนสูงที่น้อยกว่าเพศชาย จึงทำให้มีระยะทางระหว่างหัวใจกับจุดสะท้อนกลับที่ใกล้เคียงกัน⁽¹²⁾ อย่างไรก็ตามนอกจากปัจจัยที่เกี่ยวกับส่วนสูงแล้ว เชื่อว่ายังมีปัจจัยอื่นๆอีกหลายประการ (เช่น ความแตกต่างของโครงสร้างและการทำงานของหลอดเลือดแดงระหว่างเพศหญิงกับชาย) ซึ่งอาจเป็นเหตุให้เพศหญิงมี wave reflection ที่มากกว่าเพศชาย ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ยังต้องรอการศึกษาอย่างละเอียดต่อไป⁽²²⁾

- ความดันโลหิต ภาวะความดันโลหิตสูงชนิด systolic hypertension อาจเป็นผลสืบเนื่องมาจากการเสื่อมของหลอดเลือดแดง aorta (aorta degeneration) ในขณะเดียวกัน ภาวะความดันโลหิตสูงก็สามารถส่งเสริมหรือเร่งการเสื่อมของหลอดเลือด

แดงเช่นกัน นอกจากนี้ภาวะความดันโลหิตสูงยังก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ aortic pressure waveform ได้ในลักษณะที่คล้ายคลึงกับในผู้สูงอายุเพียงแต่พบได้ตั้งแต่ช่วงอายุที่ยังไม่มากนัก⁽¹⁶⁾ โดยกลไกที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลง aortic pressure waveform สัมพันธ์กับการเพิ่ม peripheral resistance การเพิ่ม aortic stiffness และ PWV รวมทั้งการสะท้อน reflected pressure wave ที่เร็วขึ้น⁽⁷⁾

- Arterial stiffness

Arterial stiffness คือภาวะที่หลอดเลือดแดง (artery) ภายในร่างกายมีความยืดหยุ่นลดลง เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของปริมาณและคุณภาพของ collagen และ elastin ในผนัง artery โดยที่มี elastin ลดลง collagen เพิ่มขึ้น และเส้นใย elastin เรียงตัวไม่เป็นระเบียบ ทั้งหมดนี้เกิดขึ้นจากความเสื่อมตามวัยที่เพิ่มขึ้น (ageing) อย่างไรก็ตาม ภาวะความดันโลหิตสูงและความผิดปกติของ artery บางประการสามารถเร่งความรุนแรงและอัตราการเกิด arterial stiffness ให้สูงมากขึ้นกว่าปกติ การเปลี่ยนแปลงของ artery จะเกิดขึ้นมากที่สุดในหลอดเลือดแดงใหญ่ส่วนกลาง (central or elastic artery) โดยเฉพาะหลอดเลือด aorta⁽²³⁾

ในอดีตนั้นการวัด central arterial pressure ที่จะบ่งบอกถึง arterial stiffness นั้น เป็นเรื่องที่ยุ่งยากเนื่องจากต้องทำการวัดแบบ invasive ต้องอาศัยหัตถการที่ค่อนข้างซับซ้อน และต้องทำในห้องผ่าตัดหรือห้องสวนหัวใจเท่านั้น โดยอาศัยการใส่สายสวนเข้าไปทางหลอดเลือดเพื่อเข้าไปวัด arterial pressure ที่บริเวณ ascending aorta ด้วยสาเหตุดังกล่าวทำให้การวัดค่า peripheral blood pressure โดยใช้ sphygmomanometer เพื่อวัด brachial arterial pressure เป็นที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายมากกว่ามาตั้งแต่อดีต เนื่องจากเป็น non-invasive measurement และสามารถนำมาใช้ปฏิบัติได้ง่ายในการตรวจค่า arterial blood pressure ในทางคลินิก

การวัดค่า central arterial pressure สามารถทำได้โดยวิธี non-invasive หลายวิธี หลักการวัด central arterial pressure แบบ non-invasive นั้น ใช้การบันทึก pulse wave บนเส้นเลือดแดงส่วนปลาย เช่น radial หรือ carotid artery แล้วอาศัย computer

software ในการแปลงค่าของ peripheral pulse wave ที่บันทึกได้ให้เป็น pulse wave ของ ascending aorta นั้นเอง โดยหลักการในการบันทึก pulse pressure wave นี้ เรียกว่า applanation tonometry หลักการของ applanation tonometry ในการบันทึก pulse pressure wave อาศัยเครื่องมือที่เรียกว่า tonometer ซึ่งเป็น pressure sensor (transducer) ที่มีความไวสูงมากในการบันทึก pulse pressure wave (ซึ่งเครื่องมือนี้จะคล้ายคลึงกับ tonometer ที่ใช้ในการบันทึกความดันในลูกตา) ทั้งนี้เวลาวัด pressure wave นั้น arterial tonometer จะถูกวางอยู่บนหลอดเลือดแดงส่วนปลาย(เช่น radial artery) โดยที่ผู้ตรวจจะวาง tonometer ให้กดลงบนหลอดเลือด ดังนั้น radial artery จะถูกกดจากทั้ง tonometer ที่วางอยู่บนผิวหนังและจากโครงสร้างที่อยู่ใต้ radial artery (ซึ่งที่สำคัญก็คือ กระดูก radius) ผลดังกล่าวจะทำให้ intra-arterial pressure ใน radial artery นั้น ถูกส่งผ่านขึ้นมายัง tonometer และจะถูกบันทึกและแสดงให้เห็นเป็น pressure wave บนจอของ computer ซึ่งลักษณะของ signal ที่บันทึกได้จากวิธี applanation tonometry นี้จะใกล้เคียงกับ pulse wave ที่บันทึกได้ภายในหลอดเลือดโดยตรง⁽¹⁾ ในปัจจุบันนี้มีเครื่องมือจากหลายบริษัทที่ใช้เทคนิคของ applanation tonometry ในการวัด aortic blood pressure แบบ non-invasive ตัวอย่างเช่น เครื่องเช่น sphygmoCor (AtCor Medical, Australia), เครื่อง Jentow (Colin Medical Technology, Japan) และเครื่องวัดของ Omron (Omron Healthcare, Japan) เป็นต้น⁽⁷⁾

วิธีที่ถือว่าเป็นมาตรฐาน (gold standard) ในการวัดค่า arterial stiffness แบบ non-invasive คือการวัด Pulse Wave Velocity (PWV)^(24, 25) โดยมีหลักการคือวัดค่าความเร็วของการเคลื่อนที่ของ pulse หนึ่งตัวไปตาม arterial segment เช่น จากตำแหน่งต้นทางคือ carotid artery ไปสู่ปลายทางคือ femoral artery (carotid-femoral pulse wave velocity; CF-PWV)

เครื่องมือที่นิยมใช้คือ SphygmoCor apparatus (ภาพที่ 1) ร่วมกับการใช้ tonometer บันทึก arterial pulse waveform ที่ตำแหน่ง carotid และ femoral (ภาพที่ 2)

ภาพที่ 1 SphymoCor apparatus and tonometer



ภาพที่ 2 การวัด ที่ตำแหน่ง carotid artery



เนื่องจากหลักการของ non-invasive measurement ของ central arterial pressure นั้นอาศัยการวัด peripheral arterial pressure wave ที่บันทึกได้จากวิธี applanation tonometry แล้วใช้วิธีการแปลง (derivation) waveform ที่บันทึกได้นี้ให้เป็น central arterial pressure waveform ซึ่งวิธีการดังกล่าวสามารถทำได้โดยอาศัยหลักการใหญ่ๆ 3 วิธี⁽²⁶⁾ คือ

- 1) Generalized (mathematical) transfer function
- 2) Method based on equivalence of central and peripheral mean and diastolic pressure
- 3) Method based on identity of broad rounded reflected wave in central and peripheral arteries

1) Generalized (mathematical) transfer function

การแปลงค่า aortic pressure wave จาก peripheral pressure wave โดยอาศัย generalized transfer function นั้น ใช้หลักของ Fourier analysis ซึ่งเป็นการสร้างความสัมพันธ์ทางคณิตศาสตร์ของตัวแปร 2 ตัว ยกตัวอย่างเช่น ค่า radial pressure wave กับ aortic pressure wave เป็นต้น ดังนั้นเมื่อทราบความสัมพันธ์และทราบค่าของ 1 ใน 2 ตัวแปรนี้แล้วจะสามารถหาค่าตัวแปรที่เหลือได้ โดยจะถือว่าตัวหนึ่งเป็นตัวแปรที่ทราบค่า (input signal) ดังนั้นเมื่อได้ค่า radial pressure waveform ที่ได้บันทึกจาก applanation tonometer ซึ่งถือว่าเป็น input parameter ก็จะสามารถหาค่า output parameter คือ aortic pressure waveform ออกมาได้ วิธีการหาค่า aortic pressure wave จากการใช้เทคนิค generalized transfer function นี้ ได้มีการศึกษาแล้วว่ามีความใกล้เคียงกับค่าที่วัดได้โดยตรงจาก aorta ถึงแม้ว่าจะมีการเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของหัวใจ จังหวะการเต้นของหัวใจ หรือจะเป็นการใช้ยา vasoactive drugs ต่างๆ หรือแม้แต่เรื่องของอายุของผู้ถูกตรวจวัด รวมทั้งจากการทำ valsalva ด้วย⁽²⁷⁻³¹⁾ ทั้งนี้เครื่องมือที่ใช้วัดค่า aortic pressure wave ชนิด non-invasive โดยใช้เทคนิค generalized transfer function นี้ ปัจจุบันได้ผ่านการ

รับรองจาก Food and Drug Administration (FDA) ของประเทศสหรัฐอเมริกา ว่าให้ค่าที่เทียบเท่ากับการวัดค่า aortic pressure wave ที่ aorta โดยตรง ตัวอย่างของเครื่องมือที่ใช้วัด central arterial pressure แบบ non-invasive โดยใช้หลักการของ Generalized transfer function ได้แก่เครื่อง sphygmoCor (AtCor Medical, Sydney, Australia) และเครื่อง Jentow (Colin Medical Technology, Komaki, Japan) เป็นต้น ในปัจจุบันนี้ได้มีการนำเทคนิคนี้มาใช้ในการวัดค่า central arterial pressure ในการศึกษาทางคลินิกที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยารักษาความดันเลือดสูง

- 2) Method based on equivalence of central and peripheral mean and diastolic pressures

วิธีนี้อาศัยหลักการที่ว่า ค่าความดัน diastolic และ mean arterial pressure มีค่าค่อนข้างคงที่ใน arterial trees ดังนั้นจึงอาศัยการวัด pressure wave จาก 2 จุด คือ carotid กับ radial (หรือ brachial) artery ทั้งนี้ค่า mean กับ diastolic pressure จะถูกกำหนดค่า pressure ที่ได้จากหลอดเลือดแดงส่วนปลาย จากนั้นค่าดังกล่าวจะถูกนำไปกำหนดค่าของ diastolic และ mean arterial pressure ของ central arterial waveform จากนั้นค่า systolic pressure ของ central pressure wave ก็จะได้จากการคำนวณทางคณิตศาสตร์ (extrapolation) ซึ่งวิธีการนี้ก็ไม่มีใช้แพร่หลายเช่นกัน^(27, 29, 30, 32, 33)

- 3) Method based on identity of broad rounded reflected wave in central and peripheral arteries

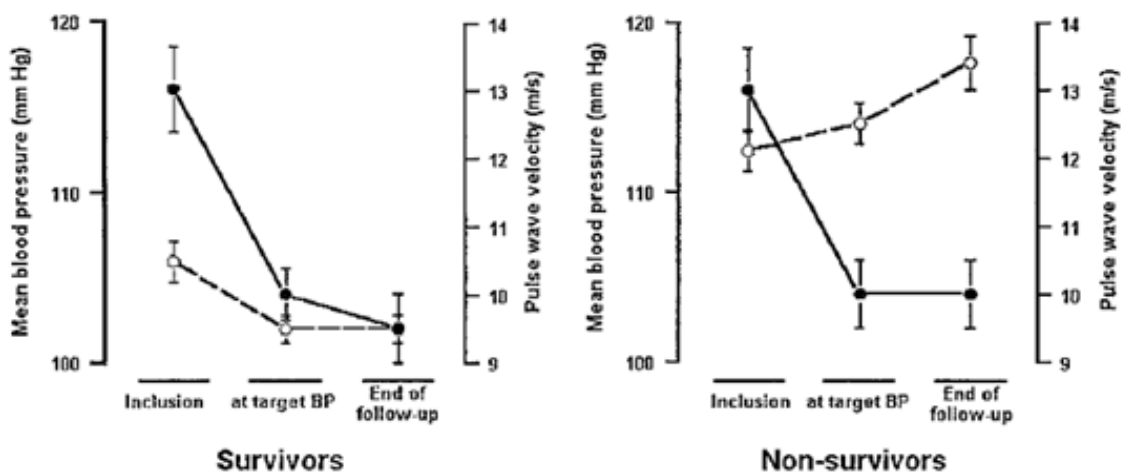
ใน peripheral arterial pressure wave นั้น ค่า late systolic peak ที่บันทึกได้มักจะเป็นค่าที่แสดงถึงค่าของ systolic peak pressure ใน ascending aorta และใน left ventricle ในขณะที่ sharp primary peak ใน pressure wave ของหลอดเลือดแดงส่วนปลาย จะไม่สัมพันธ์กับค่า peak ของ systolic pressure ใน ascending aorta ซึ่งหลักการนี้ได้ถูกยืนยันโดยข้อมูลจากการใช้ Transfer function process ซึ่งแสดงให้เห็นว่าค่าส่วนประกอบของคลื่นที่มีความถี่ต่ำกว่า 2 Hz จะถูกขยาย (amplified)

ระหว่าง aorta กับที่แขนน้อยมาก ในขณะที่ส่วนประกอบของคลื่นที่มีความถี่สูงกว่า (3-6 Hz) ซึ่งเป็น sharper spikes บน pressure wave จะถูกขยาย (amplified) อย่างมาก^(27, 30) โดยหลักการนี้หาก peak ของ secondary wave ถูกระบุ (identify) ได้ชัดเจนใน radial หรือ brachial pressure wave ก็จะสามารถแปลงเป็นค่าของ peak aortic pressure ได้⁽²⁹⁾

เมื่อผ่านการคำนวณแล้วจะรายงานผลค่า CF-PWV เป็น m/s หากค่า CF-PWV สูง แสดงว่ามีภาวะ arterial stiffness มาก⁽²⁴⁾

ปัจจุบันพบว่าภาวะ arterial stiffness เป็น independent marker (หรือ predictor) ที่สำคัญของ cardiovascular morbidity และ mortality ในประชากรทั่วไป⁽³⁴⁾ และในผู้ป่วย hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease และ end stage renal disease⁽³⁵⁻³⁷⁾ที่น่าสนใจอย่างยิ่งคือ Guerin และคณะ⁽³⁸⁾ ทำการศึกษาในผู้ป่วย end stage renal disease พบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม non-survival group นั้นเป็นกลุ่มที่ถึงแม้จะได้รับการควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในระดับปกติ เช่นเดียวกับกลุ่ม survival group แต่ผู้ป่วย non-survival group จะมีค่า CF-PWV ที่ไม่ตอบสนองต่อการควบคุมความดันโลหิต (ภาพที่ 3) การศึกษานี้ช่วยยืนยันถึงความสำคัญของการควบคุมหรือเปลี่ยนแปลงภาวะ arterial stiffness ต่อ mortality ของผู้ป่วย

ภาพที่ 3 CF-PWV in end stage renal disease – response in non-survivors⁽³⁹⁾



- Endothelial dysfunction

Endothelial dysfunction คือการทำงานที่ผิดปกติของ endothelial cell ที่อยู่ ณ ชั้นในสุดของผนังหลอดเลือดโดยหนึ่งในความผิดปกติที่สำคัญคือการลดการปลดปล่อย Nitric oxide (NO)⁽⁴⁰⁾ จาก vascular endothelium พบว่า endothelial dysfunction มีความสัมพันธ์และเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดภาวะ arterial stiffness⁽⁴¹⁾ การวัด endothelial function แบบ non-invasive สามารถทำได้โดยการวัดการตอบสนองแบบขยายของหลอดเลือดแดง (vasodilatation) ต่อการปลดปล่อย NO จาก endothelial cell วิธีการวัด endothelial function สามารถทำได้หลากหลายวิธีดังตารางที่ 1⁽⁴²⁾

ตารางที่ 1. วิธีการวัด endothelial function⁽⁴²⁾

Method	Characteristic	Advantages	Disadvantages
ET-1	Proinflammatory	Blood draw	Not widely available
ADMA	Competitive inhibitor of NOS	Some prospective clinical data	Not widely available
IL-6, TNF-a	Inflammatory markers		Not widely available
ICAM-1, VCAM-1, E-selectin	Cellular adhesion markers		Expensive, not widely available
vWF, PAI-1	Thromboembolic markers	vWF is widely available	Not a lot of data in ED
Cellular markers cEPCs	Circulating endothelial progenitor cells promoting vasculogenesis	Increasingly good clinical data on correlation with CAD and ED	Expensive, not yet widely available
Imaging IMT	Depicts pre-atherosclerotic intimal hyperplasia	Good longitudinal clinical data from large studies	Operator dependent, needs referral to radiologist or vascular lab
LDF	Describes small-vessel endothelial function	Noninvasive	Not a lot of clinical data with ED, not widely available
FMD	Reactive hyperemia of brachial artery	Gold standard of measuring endothelial function, large clinical studies correlating results with CAD risk, noninvasive	Operator dependent, usually needs referral to vascular lab or radiologist
PAT	Reactive hyperemia of arterioles	Very easy to perform in office, less operator dependent, mounting clinical data with ED and CAD	Not as much data as FMD

Abbreviations: ADMA, asymmetrical dimethylarginine; CAD, coronary artery disease; CRP, C-reactive protein; cEPCs; circulating endothelial progenitor cells; ED, erectile dysfunction; ET-1, endothelin-1; FMD, flow-mediated dilation; ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1; IL-6, interleukin-6; IMT, intima-media thickness; LDF, laser Doppler fluximetry; NOS, nitric oxide synthase; PAI-1, plasminogen-activator inhibitor type-1; PAT, peripheral arterial tonometry; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; vWF, von Willebrand factor.

ในการศึกษาที่ผู้วิจัยจะใช้วิธี PAT (Peripheral Arterial Tonometry) โดยมีการทำให้เกิดภาวะ reactive hyperemia (RH-PAT Reactive Hyperemia-Peripheral Arterial Tonometry) แล้วทำการวัดค่าการเปลี่ยนแปลงของ digital pulse volume amplitude ในช่วง reactive hyperemia เทียบกับค่า baseline ของผู้ป่วย โดยค่าที่ได้จะบ่งบอกถึง nitric oxide bioavailability ซึ่งสัมพันธ์กับ endothelial function นั้นเอง

วิธีการวัดคือสวมอุปกรณ์ในการวัดที่นิ้วมือของผู้ป่วย (finger probe) ร่วมกับทำให้เกิดภาวะ reactive hyperemia โดยการวัดความดันโลหิตที่ต้นแขนของผู้ป่วย เพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงของค่า digital volume วัดผลออกมาเป็น pulse wave ปรากฏบนหน้าจอคอมพิวเตอร์ที่เชื่อมกับอุปกรณ์การวัด ซึ่งค่าการเปลี่ยนแปลง digital pulse volume amplitude (PVA-RH) ที่ได้นี้จะสัมพันธ์กับ endothelial function ในมนุษย์⁽⁴³⁾ เครื่องมือที่ใช้ในการวัดคือ Endo-PAT 2000 จัดเป็น non invasive assessment ที่ทำได้ภายใน 15 นาที และทำได้ภายในห้องตรวจ (office setting)⁽⁴³⁾ ส่วนการวัดวิธีทาง physiologic อื่นๆ ได้แก่ FMD ดังในตาราง ซึ่งจัดว่าเป็น Gold standard ในการวัดนั้นพบว่าเมื่อทำการเปรียบเทียบกับการวัดด้วย PAT แล้วมีความคล้ายคลึงกันในการให้ข้อมูลของภาวะ endothelial function⁽⁴³⁾ และวิธี RH-PAT ทำได้ง่ายกว่าไม่ต้องการการฝึกมาก รวมทั้งไม่เป็น operator dependent method อีกด้วย⁽⁴³⁾

- Arterial stiffness, endothelial dysfunction in ischemic stroke

ปัจจุบันมีผู้สนใจศึกษา arterial stiffness และ endothelial dysfunction ใน ischemic stroke เพิ่มมากขึ้น De Silva และคณะ⁽³⁹⁾ ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 268 คนที่มี acute ischemic stroke พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มี intracranial large artery disease มี CF-PWV สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มี intracranial large artery disease (11.7 vs 11.0 m/s, $p = 0.015$) ส่วนการศึกษาโดย Kim และคณะ⁽⁴⁴⁾ พบว่าในผู้ป่วย hypertension อายุมากกว่า 50 ปีที่มี small vessel disease หรือ subcortical infarction จะมี PWV ที่สูงกว่า control อย่างมีนัยสำคัญ (symptomatic small vessel disease 19.76 m/s, asymptomatic small vessel disease 18.73 m/s และ control 16.77 m/s, $p < 0.001$) ในทำนองเดียวกัน Tuttolomondo และคณะ⁽⁴⁾ พบว่าผู้ป่วย acute ischemic stroke ชนิด lacunar infarction จะมีค่า PWV ที่สูงกว่า subtype อื่นๆ ในทางกลับกัน Choi และคณะ⁽⁴⁵⁾ ศึกษาผู้ป่วย acute ischemic stroke จำนวน 223 คน พบว่าผู้ป่วยและ control มีค่า PWV ไม่แตกต่างกัน และไม่พบความแตกต่างของ PWV ในแต่ละ subtype ของ stroke การศึกษาทั้งหมดที่กล่าวมาแสดงถึงบทบาทของ arterial stiffness และ endothelial dysfunction ที่สำคัญต่อการเกิด ischemic stroke อย่างไรก็ตามการศึกษาที่กล่าวมายังให้ผลที่แตกต่างกันมีทั้งที่พบและไม่พบความแตกต่างของ PWV นอกจากนี้การวิจัยเหล่านั้นไม่ได้คัดเลือกผู้ป่วยที่มี diabetes และ possible cardiovascular disease modifying factors อื่นๆ ออกไป ดังนั้นการแปลผลการวิจัยอาจยังมี confounding factor ปะปนอยู่ได้ เพื่อยืนยันถึงความสัมพันธ์และบทบาทของ arterial stiffness และ endothelial dysfunction ต่อการเกิด ischemic stroke โดยเฉพาะ lacunar infarction ผู้วิจัยจะทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย lacunar stroke ที่ไม่มี diabetes หรือภาวะอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ arterial stiffness และ endothelial dysfunction เพื่อลด confounding factor ให้มากที่สุด

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นการศึกษาแบบ cross-sectional, analytical study คือ การเก็บข้อมูลผู้ป่วยหลอดเลือดสมองขนาดเล็กตีบเฉียบพลันที่เข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยระหว่างเดือนกรกฎาคม พ.ศ.2554 ถึงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ.2554 และกลุ่มควบคุมที่มีอายุและเพศเข้ากันได้กับผู้ป่วย

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

ประชากรเป้าหมาย (Target population)

ผู้ป่วยหลอดเลือดสมองขนาดเล็กตีบเฉียบพลันที่เข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยระหว่างเดือนกรกฎาคม พ.ศ.2554 ถึงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ.2554 และกลุ่มควบคุมที่มีอายุและเพศเข้ากันได้กับผู้ป่วย

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population)

ผู้ป่วยหลอดเลือดสมองขนาดเล็กตีบเฉียบพลันที่เข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยระหว่างเดือนกรกฎาคม พ.ศ.2554 ถึงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ.2554 และกลุ่มควบคุมที่มีอายุและเพศเข้ากันได้กับผู้ป่วย ซึ่งเข้าเกณฑ์การคัดเลือกเข้ารับการศึกษ และไม่ใช่เกณฑ์การคัดเลือกออกจากการศึกษา ดังนี้

Acute ischemic stroke (lacunar infarction) group

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการศึกษ (Inclusion criteria)

- เพศชายหรือหญิง อายุ 45-75 ปี
- ได้รับการวินิจฉัยเป็น acute ischemic stroke (lacunar infarction ตาม TOAST classification)⁽⁶⁾ โดยมี onset ของการเกิด stroke อยู่ภายในช่วง 7 วัน รวมถึงเป็นการเกิด stroke ครั้งแรกของผู้ป่วยและเข้ารับการรักษเป็นผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
- รู้ตัวดี หายใจได้เอง สามารถเข้าใจและร่วมมือในขั้นตอนการตรวจได้ดี

- ยินยอมเข้าร่วมการวิจัยโดยสมัครใจ

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- Diabetes mellitus, atrial fibrillation, autoimmune disease เช่น systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, serum creatinine \geq 2mg/dl
- Previous intracerebral hemorrhage
- ประวัติการใช้ยาบางชนิดที่มีผลต่อการศึกษา ได้แก่ steroid , bronchodilator used, nitrate used เว้นแต่จะได้หยุดยานั้นๆมาเกินกว่า 5 half life ของยานั้นๆ
- Active infection ณ เวลาที่ทำการศึกษา

Control group

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการการศึกษา (Inclusion criteria)

- เพศชายหรือหญิง อายุ 45-75 ปี โดยมีอายุและเพศ match กับกลุ่มผู้ป่วย
- หากมี hypertension หรือไขมันในเลือดสูง (dyslipidemia) ได้รับการรักษาที่ถูกต้อง ควบคุม blood pressure และระดับไขมันในเลือดเป็นเวลาอย่างน้อย 2 เดือน
- ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- Diabetes mellitus, atrial fibrillation, autoimmune disease เช่น systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, serum creatinine \geq 2mg/dl
- Active infection ณ เวลาที่ทำการศึกษา

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

คำนวณขนาดของ sample size ตามวิธีของ Machin, et al., 1997⁽⁴⁶⁾ โดยอ้างอิงค่าจาก Tuttolomondo A , et al., 2010⁽⁴⁾

$$m = \frac{2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{\Delta^2} + \frac{z_{\alpha/2}^2}{4}$$

$$\Delta = \frac{|\mu_2 - \mu_1|}{\sigma}$$

$$S_p^2 = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

โดยที่ m = sample size per group ของประชากรที่ต้องการศึกษา

μ = mean

$S_p^2 = \sigma$ = pool variance

S = variance

α = significant level (Type I error) ($\alpha = 0.05$)

$1 - \beta$ = power of test ($\beta = 0.01$)

Δ = differences in mean

คำนวณเฉพาะ กลุ่ม lacunar infarction

n1	=	number controls	=102
n2	=	number stroke patients	=32
s1	=	SD(PWV) controls	=2.29
s2	=	SD(PWV) stroke patients	=1.54
μ_1	=	mean(PWV) controls	=10.02
μ_2	=	mean(PWV) stroke patients	=12.04
$z_{\alpha/2}^2$			=1.96

z_p	=0.84
ดังนั้น m/group	=18.5
Total 2m	=37.0

ได้ขนาดประชากรที่จะศึกษาจำนวนอย่างน้อย 18.5 คนต่อกลุ่ม ดังนั้นการวิจัยนี้จะทำการศึกษาในประชากรจำนวน 20 คนในกลุ่ม control และ 20 คนในกลุ่มผู้ป่วย acute ischemic stroke (lacunar infarction)

- ขั้นตอนการวิจัย

ดำเนินการวิจัยด้าน clinic ที่สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยมีขั้นตอนการวิจัยดังนี้

- ผู้ป่วยไทยที่มีภาวะ acute ischemic stroke (lacunar infarction) ที่เข้ารับการรักษาคือเป็นผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทยที่มีคุณสมบัติเข้าได้กับ inclusion และ exclusion criteria ข้างต้น จะได้รับการถามประวัติ ตรวจร่างกาย และตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ complete blood count, fasting plasma glucose, kidney function (blood urea nitrogen (BUN) และ serum creatinine (SCr)), lipid profile (total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL)) และ erythrocyte sedimentation rate (ESR) ผู้ป่วยจะได้รับการวัด arterial stiffness และ endothelial function โดยวัดค่าต่างๆ ระหว่างวันที่ 5-7 หลังการเกิด acute ischemic stroke (lacunar infarction) เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะ brain herniation และ increased intracranial pressure
- อาสาสมัครของกลุ่มควบคุม ได้แก่ อาสาสมัครที่มาอายุและเพศ match กับกลุ่มผู้ป่วย และมีคุณสมบัติเข้าได้กับ inclusion และ exclusion criteria ที่กำหนดไว้ข้างต้น อาสาสมัครกลุ่มควบคุมจะได้รับการถามประวัติ ตรวจร่างกาย และตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ เหมือนกลุ่มผู้ป่วย และได้รับการวัด arterial stiffness และ endothelial function ด้วยวิธีการเดียวกับผู้ป่วย

- การวัด arterial stiffness และ endothelial dysfunction ในกลุ่มประชากรที่ศึกษาจะวัดโดย
 - Arterial stiffness: วัดโดย carotid-femoral pulse wave velocity (CF-PWV) เป็น gold standard ของการวัด arterial stiffness มีความเชื่อถือได้มาก สะดวก และใช้เวลาน้อยในการวัด⁽²⁴⁾
 - Endothelial dysfunction: ใช้วิธี PAT (Peripheral Arterial Tonometry) โดยมีการทำให้เกิดภาวะ reactive hyperemia (RH-PAT Reactive Hyperemia-Peripheral Arterial Tonometry) เป็นวิธีการวัด endothelial dysfunction ในผู้ป่วยที่สะดวก เครื่องมือที่ใช้ในการวัดคือ Endo-PAT 2000 ใช้เวลาสั้น และได้รับการทดสอบแล้วว่าสามารถใช้วัด endothelial function ได้จริง⁽⁴³⁾

ขั้นตอนการหาค่า Arterial stiffness ทำได้โดยวัด Pulse Wave Velocity (PWV)

1. อุปกรณ์
 - The SphygmoCor system with electronics module
 - Millar Tonometer
 - Serial/USB Cable
 - Power Cable
2. การเตรียม ผู้เข้าร่วมโครงการ
 - 2.1 อธิบายขั้นตอนการตรวจแก่ผู้เข้าร่วมโครงการ โดยก่อนเริ่มกระบวนการต่างๆ ผู้เข้าร่วมโครงการต้องรู้สึกสงบและผ่อนคลาย (calm and relaxed) ให้ผู้เข้าร่วมโครงการนอนพักในท่านอนหงายบนเตียงตรวจเป็นระยะเวลา 30 นาที โดยมีหมอนหนุนที่ศีรษะและแขนทั้งสองข้างวางอยู่ด้านข้างลำตัว โดยในการวัด radial artery จะต้องมีการ supported ให้ฝ่ามืออยู่ในท่าหงายขึ้น
 - 2.2 การเตรียมผิวหนังบริเวณที่ตรวจ

ผิวหนังบริเวณที่ใช้ในการวาง electrode ถ้าหากมีขนปริมาณมากก็ควรจะได้รับ การ shaved และทำการเช็ดเบาๆที่ผิวหนังด้วยสำลีชุบ isopropyl alcohol
 - 2.3 การติด ECG Electrodes

เตรียมผิวหนังบริเวณที่จะติด electrodes และติด electrodes ในตำแหน่งที่ ถูกต้องทั้ง 3 lead บริเวณ chest
3. การบันทึก Pulse Wave Analysis
 - 3.1 เสียบสายของ tonometer เข้ากับ tonometer port
 - 3.2 เปิด Switch ของ electronic module
 - 3.3 เปิด Switch ของเครื่องคอมพิวเตอร์ (laptop computer)
 - 3.4 ที่หน้าจอคอมพิวเตอร์เลือกที่ SphygmoCor icon
 - 3.5 ระบบจะเปิดข้อมูลที่เป็น DEFAULT DATABASE
 - 3.6 เลือกคลิกที่ SYSTEM

- 3.7 เลื่อนลงมาและคลิกที่ DATABASE MANAGER
 - 3.8 เลือก new database
 - 3.9 กด ENTER 2 ครั้ง
 - 3.10 คลิกที่ CREATE NEW PATIENT – เลือก YES กรณีเป็นผู้เข้าร่วมโครงการรายใหม่ กรณีเป็นการบันทึกข้อมูลเพิ่มเติมให้เลือกคลิกที่รายการของผู้เข้าร่วมโครงการที่เคยบันทึกไว้
 - 3.11 กรอกข้อมูลรายละเอียดของผู้เข้าร่วมโครงการ(กดที่ tab ช่วยในการกรอก) ได้แก่ ลำดับ ชื่อย่อและหมายเลขผู้เข้าร่วมโครงการ วันเดือนปีเกิด เพศ
 - 3.12 คลิกที่ Update Accept Changes แล้วเลือก YES.
 - 3.13 คลิก on <F3>.
 - 3.14 เลือกคลิกที่ “Radial” pulse box
 - 3.15 กรอกค่า systolic และ diastolic blood pressures โดยใช้ tab keys (เป็นค่าความดันที่เพิ่งวัดได้ก่อนเข้าสู่การวัดค่าPWV)
 - 3.16 กรอก time points ใน Medication box ว่า enrolled visit
 - 3.17 กรอกชื่อผู้ทำการวัด (Operator’s initials)
 - 3.18 คลิกที่ CAPTURE DATA (หรือกดที่ Return Key)
 - 3.19 ต้องการ Two recordings โดยค่า Augmentation Index values จะต้องอยู่ภายใน 5 % ของแต่ละค่าที่วัด ถ้าหากค่ายังไม่อยู่ในช่วงดังกล่าว จำเป็นจะต้องวัดเพิ่มเติมต่อ
 - 3.20 หาดำแหน่งของ radial pulse โดยการคลำด้วยปลายนิ้วของผู้ตรวจและตะตอมeter เบาๆที่ตำแหน่งของชีพจรที่คลำได้
 - 3.21 หลังจากได้ two screens ของ stable recordings ให้กดที่ SPACE BAR
 - 3.22 ถ้าต้องการวัดซ้ำให้กดที่ ESCAPE แล้วกดที่ ENTER 2 ครั้ง
 - 3.23 สิ้นสุดการบันทึก PWA
4. ผลลัพธ์ (PWA)
- ค่า parameters ที่วัดได้จะถูกบันทึกไว้ใน CRF (Case Record Form)

5. การควบคุมคุณภาพของ PWV (Quality Control)

เพื่อให้ข้อมูลจากการบันทึกได้คุณภาพเพียงพอ ค่าparameters ต่อไปนี้ควรจะต้องถูก highlighted เป็นสี GREEN ในขณะทำการวัด

Average Pulse Height >100

Pulse Height Variation <5%

Diastolic Variation <5%

ส่วนค่า Pulse length variation and maximum dp/dt จะถูกบันทึกด้วย แต่ค่าทั้ง 2 ไม่ได้ เป็น operator dependent ดังนั้นจึงไม่ต้องเกี่ยวข้องกับการประเมินคุณภาพ

6. การวัดค่า Carotid - Femoral Pulse Wave Velocity

6.1 กลับไปที่หน้าข้อมูลของผู้ป่วยโดยคลิกที่ patient icon เปลี่ยนจาก PWA box ไป เป็น PWV using < กด F6>

6.2 กดที่ <F3>.

6.3 สำหรับ SITE A ให้เลือกที่ Carotid

6.4 สำหรับ SITE B ให้เลือกที่ Femoral/Radial.

6.5 กรอกราค่า SBP และ DBP (ค่าความดันโลหิตที่กรอกจะต้องเป็นค่าที่วัดทันทีก่อน เริ่มทำการวัดค่าอื่นต่อ)

6.6 วัดระยะห่างระหว่างซีพจรทั้ง 2 ตำแหน่งเป็นมิลลิเมตรแล้วกรอกลงใน PWV distance box โดยค่าระยะห่างนี้วัดจาก suprasternal notch ไปที่ส่วนปลาย (distal) (โดยปกติจะเป็นที่ radial หรือ femoral) และจาก suprasternal notch ไปที่ส่วนต้น(proximal) (โดยปกติจะเป็น Carotid)ในตำแหน่งที่จะทำการวัด

6.7 กรอก time points ใน Medication box ว่า enrolled

6.8 กรอกชื่อผู้ทำการวัด (Operator's initials)

6.9 ติด ECG electrodes

6.10 คลิกที่ Capture Data

6.11 ตรวจสอบว่า ECG ที่ได้รับการบันทึกมีความสม่ำเสมอและไม่มีสัญญาณรบกวน

- 6.12 หาตำแหน่งของ carotid pulse โดยการคลำด้วยปลายนิ้วของผู้ตรวจและตะตอมeter เบาๆที่ตำแหน่งของชีพจรที่คลำได้ หลังจากได้ two screens ของ stable recordings ให้กดที่ SPACE BAR
- 6.13 กด ENTER 2 ครั้ง
- 6.14 หาตำแหน่งของ femoral pulse โดยการคลำด้วยปลายนิ้วของผู้ตรวจและตะตอมeter เบาๆที่ตำแหน่งของชีพจรที่คลำได้ หลังจากได้ two screens ของ stable recordings ให้กดที่ SPACE BAR
- 6.15 ได้ค่า PWV ค่าแรก
- 6.16 ต้องการ Two recordings โดยค่า ที่วัดได้จะต้องอยู่ภายใน 0.5 ของแต่ละค่าที่วัด ถ้าหากค่ายังไม่อยู่ในช่วงดังกล่าว จำเป็นจะต้องวัดเพิ่มเติมต่อ
- 6.17 กด escape แล้วกด enter 2 ครั้งเพื่อที่จะทำการวัดซ้ำ
- 6.18 สิ้นสุดการบันทึก PWA
7. ผลลัพธ์ (PWA)
- ค่า Pulse wave velocity จะถูกวัดออกมาเป็น m/sec และจะพบว่าค่าจะปรากฏอยู่ที่มุมขวาล่างของ Patient's Record Report ค่า velocity ที่วัดได้จะถูกบันทึกลงใน CRF
8. การควบคุมคุณภาพของ PWA (Quality Control)
- เพื่อให้ข้อมูลจากการบันทึกได้คุณภาพเพียงพอ ค่าต่างๆจะแสดงอยู่ถัดจาก waveform ซึ่งค่าparameters ต่อไปนี้ควรจะต้องถูก highlighted เป็นสี GREEN
- Average Pulse Height >100
- Pulse Height Variation <5%
- Baseline Variation <5%
- ค่า Pulse length variation จะต้องได้รับการmonitored แม้ว่าค่านี้จะไม่เป็น operator dependent
9. เลือกร Save และ Shutdown
- โดยโปรแกรมจะทำการบันทึกโดยอัตโนมัติ (save automatically) เมื่อสิ้นสุดกระบวนการทั้งหมด ให้คลิกที่system และเลือก exit จาก drop down list มีคำว่า Close

programme ให้เลือก YES จากนั้นให้คลิก start และเลือก 'SHUTDOWN' เพื่อ confirm shutdown option ให้เลือก OK เมื่อมีกล่องคำถามปรากฏขึ้น จะเป็นการปิดโปรแกรม

10. การส่งออกข้อมูล (Exporting Individual subjects data)

10.1 คลิกที่ patient icon เพื่อไปที่ Patient's details page

10.2 สร้าง export file บนhard disk คลิกขวาที่ subject ที่ต้องการ export ทำตามคำแนะนำที่ปรากฏขึ้นบนหน้าจอในการบันทึกข้อมูลของ export file ที่สร้างขึ้น ข้อมูลจะถูกส่งไปยัง excel file โดยจำเป็นที่จะต้องแยกเก็บ export PWA และ PWV files ออกจากกัน

10.3 ทำการพิมพ์ผลที่ได้ออกมาเพื่อเก็บไว้

11. การส่งออกฐานข้อมูล(Exporting the Database)

เมื่อสิ้นสุดการศึกษา ให้ทำการ export ข้อมูลที่เป็น complete database

ขั้นตอนการหาค่า Endothelial dysfunction ทำได้โดยวัด Endopat Reactive Hyperemia Index

1. อุปกรณ์
 - Endo-PAT2000 device
 - Two PAT probes and anchors
 - Blood pressure cuff
 - Adhesive tape
 - Pair of arm supports
 - นาฬิกาจับเวลา
2. การเตรียม ผู้เข้าร่วมโครงการ
 - อธิบายขั้นตอนการตรวจแก่ผู้เข้าร่วมโครงการ ให้ผู้เข้าร่วมโครงการนอนพักในท่านอนหงายบนเตียงตรวจเป็นระยะเวลา 15 นาที
3. การบันทึก Endopat Reactive Hyperemia Index (Endopat RHI)
 - 3.1 ต่อ connector เข้ากับ PAT probes และทำการพัน Blood pressure cuff ที่แขนของผู้ป่วยข้างใดข้างหนึ่ง
 - 3.2 เปิด Switch ของ electronic module โดยต้อง warm up เครื่องเป็นเวลา 20 นาที ก่อนทำการตรวจ
 - 3.3 เปิด Switch ของเครื่องคอมพิวเตอร์ (laptop computer)
 - 3.4 ที่หน้าจอคอมพิวเตอร์เลือกที่ Endo PAT2000 icon
 - 3.5 เลือก Test Analysis
 - 3.6 เลือก Patient Information ระบบจะเปิด Patient Information Dialog box ขึ้นมา
 - 3.7 กรอกข้อมูลรายละเอียดของผู้เข้าร่วมโครงการ(กดที่ tab ช่วยในการกรอก) ได้แก่ หมายเลขผู้เข้าร่วมโครงการ ชื่อย่อ อายุ เพศ ความดันโลหิต การนัดหมายครั้งที่ชื่อผู้ทำการวัด
 - 3.8 คลิก OK
 - 3.9 สวม probe เข้าที่นิ้วชี้ของผู้ป่วย (ถ้าเล็บยาวแนะนำให้ทำการตัดก่อน เพื่อป้องกันไม่ให้แผ่น membrane ใน probe เสียหาย) และสวมที่ยึดนิ้วที่นิ้วกลาง

ของผู้ป่วยพันสายของ connector ให้ติดกับนิ้วกลางของผู้ป่วยด้วย adhesive tape แล้วใส่นิ้วชี้ผู้ป่วยที่สวม probe แล้วลงไปในตำแหน่งที่ต้องการที่ arm supports ให้กระชับ ให้มือทั้งสองข้างของผู้ป่วยวางประมาณระดับหัวใจ

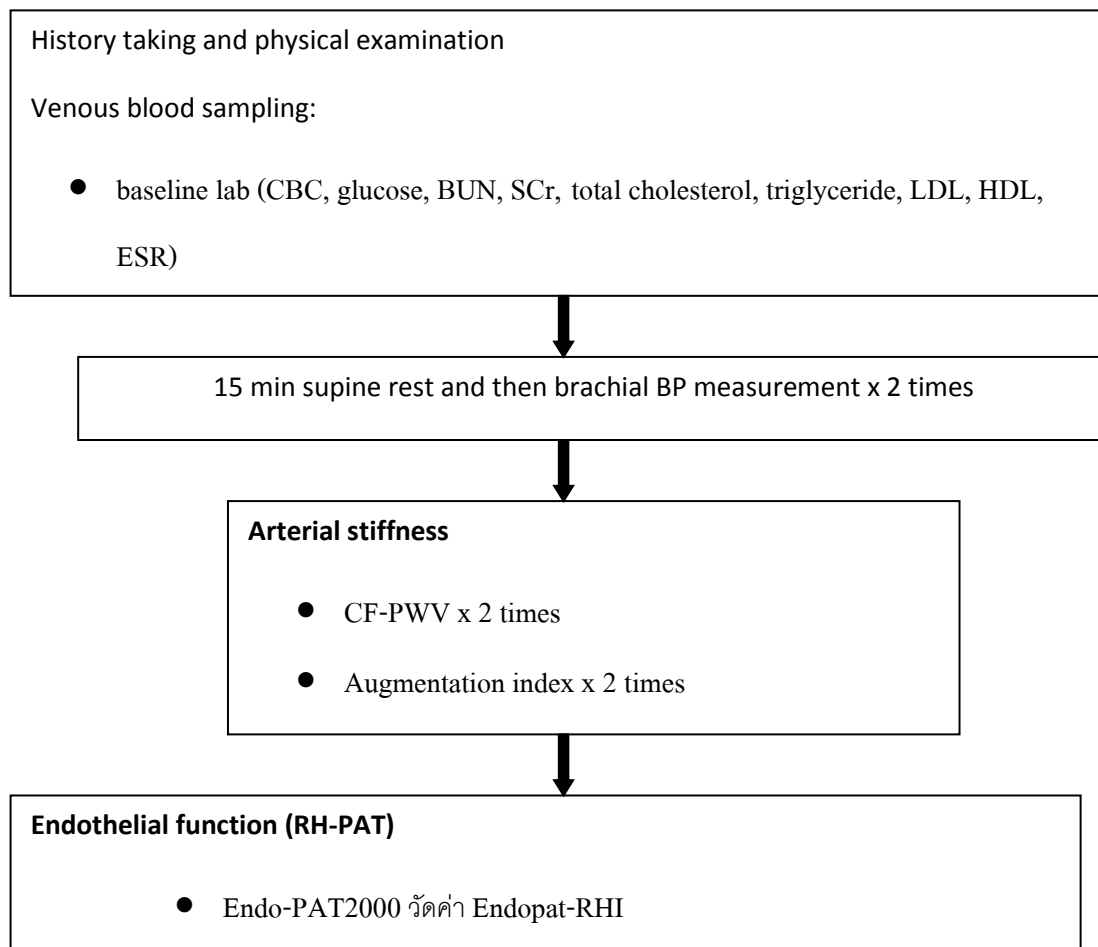
- 3.10 คลิก deflate
- 3.11 คลิก inflate
- 3.12 จับมือของผู้ป่วยออกมาวางบน arm supports ให้อยู่ในท่าสบาย นิ้วมือทั้งสองข้างห้อยลงด้านหน้าอย่างอิสระ ระวังไม่ให้สัมผัสวัตถุสิ่งต่างๆรวมทั้ง arm supports ด้วย และบอกผู้ป่วยว่าจะเริ่มทำการบันทึกข้อมูล
- 3.13 คลิก Test Stand By หน้าจอจะแสดงสัญญาณที่บันทึกได้จาก probe ให้สังเกตสัญญาณประมาณ 1 นาที ว่าไม่มีสัญญาณรบกวน
- 3.14 คลิก Test Go เพื่อเริ่มทำการบันทึกข้อมูล ใช้เวลาทั้งหมด 20 นาที
- 3.15 เลือกลง Amplify signal ของมือข้างที่จะทำการเพิ่ม cuff pressure เป็น 20,000
- 3.16 เมื่อบันทึกข้อมูลได้เป็นเวลา 5 นาทีแล้ว ให้ทำการ inflate blood pressure cuff ด้วยความรวดเร็ว โดยให้ค่า cuff pressure เป็น supra-systolic level (แนะนำให้สูงกว่าค่า systolic blood pressure ของผู้ป่วยประมาณ 60 mmHg และไม่ควรถ่ำกว่า 200 mmHg แต่ถ้าหลังจากใส่ pressure แล้วยังไม่เกิด total absence ของ PAT signal แนะนำให้เพิ่ม cuff pressure ได้อีก 50mmHg ได้จนถึง 300 mmHg)
- 3.17 คลิก Start/Stop timer เพื่อเริ่มจับเวลา
- 3.18 ให้ทำการ occlude ด้วย cuff pressure เป็นเวลา 5 นาที
- 3.19 deflate cuff อย่างรวดเร็ว
- 3.20 คลิก Start/Stop timer เพื่อยุติการจับเวลาช่วง occlusion
- 3.21 ให้เครื่องทำการบันทึกข้อมูลต่ออีกเป็นเวลา 10 นาที (รวม 20 นาที)
- 3.22 คลิก Test Stop เพื่อสิ้นสุดการบันทึก

4. ผลลัพธ์ Endopat RHI

ค่า parameters ที่วัดได้จะถูกบันทึกไว้ใน CRF (Case Record Form)

5. การควบคุมคุณภาพของ Endopat RHI
การวัดด้วย Endo-PAT 2000 ค่าที่ได้ไม่ได้เป็น operator dependent ดังนั้นจึงไม่ต้องเกี่ยวข้องกับกระบวนการประเมินคุณภาพ
6. เลือก Save และ Shutdown
โดยโปรแกรมจะทำการบันทึกโดยอัตโนมัติ (save automatically) เมื่อสิ้นสุดกระบวนการทั้งหมด ให้คลิกที่ File และเลือก save จาก drop down list มีคำว่า Exit จะเป็นการปิดโปรแกรม
7. การ Review และ Analysis
 - 7.1 คลิกที่ File แล้วเลือก Open
 - 7.2 เลือกผู้ป่วยจาก ID ที่เคยบันทึกไว้
 - 7.3 คลิก Automatic Analysis จะได้ค่า RHI ทำการพิมพ์ผลที่ได้ออกมาเพื่อเก็บไว้
8. การส่งออกฐานข้อมูล (Exporting the Database)
เมื่อสิ้นสุดการศึกษา ให้ทำการ export ข้อมูลที่เป็น complete database

สรุปขั้นตอนการตรวจดังนี้



- การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

เก็บข้อมูลจากหน่วยโรคอายุรกรรมประสาท โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้เก็บข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

3.5.1 ข้อมูลทั้งหมดเก็บรวบรวมโดย program Microsoft Excel และการวิเคราะห์ทางสถิติคำนวณโดย program SPSS version 20.0 โดย descriptive statistic รายงานผลเป็น mean (standard deviation) การเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าต่างๆ ระหว่างสองกลุ่มประชากรจะใช้ Mann Whitney U Test ความสัมพันธ์ระหว่าง parameter ต่างๆ ของ arterial stiffness และ endothelial dysfunction ต่อลักษณะของประชากร คำนวณทั้งแบบ univariate analysis (Spearman rank correlation coefficient) และ multivariate analysis โดยให้ significant level คือ $p \leq 0.05$

3.6 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

เนื่องจากต้องมีการเจาะเลือด อาจหาอาสาสมัครได้จำนวนน้อยหรือต้องใช้ระยะเวลาในการหานานกว่าจะครบจำนวน

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้ารับการศึกษา

มีผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมด 40 ราย ได้แก่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบขนาดเล็กเฉียบพลันทั้งหมด 20 ราย และกลุ่มควบคุมที่มีอายุและเพศเข้ากันกับผู้ป่วย (aged- and gender-matched controls) จำนวน 20 ราย ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม (Baseline characteristics) แสดงตามตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

Variable	Lacunar stroke (n=20)	Controls (n=20)	p value
Age (years)	61.8 \pm 8.16	61.55 \pm 8.04	0.946
M/F (n)	13/7	13/7	
Underlying Hypertension	14	6	
Underlying dyslipidemia	8	8	
History of smoke	10	8	
ACEI/ARB drug	4	2	
Calcium channel blocker drug	6	4	
Beta blocker drug	2	3	
Alpha blocker drug	2	1	
Others / unknown drug	3	3	
Brachial SBP (mmHg)	155.80 \pm 19.64	131.50 \pm 17.73	0.000
Brachial DBP (mmHg)	87.30 \pm 10.38	78.50 \pm 8.93	0.014
Aortic SBP	144.55 \pm 20.52	121.30 \pm 17.17	0.001

ตารางที่ 2 (ต่อ) ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

Variable	Lacunar stroke (n=20)	Controls (n=20)	p value
Aortic DBP	88.50±10.44	79.65±9.21	0.013
Smoking (Pack-year)	11.00±15.42	7.95±10.41	0.558
Waist circumference (cm)	89.45±10.38	85.89±12.24	0.242
BMI (kg/m ²)	25.48±4.15	25.09±3.74	0.685
NIHSS	4.65±2.99	-	
mRS I	5(25)	-	
mRS II	8(40)	-	
mRS III	5(25)	-	
mRS IV	2(10)	-	
mRS V	0(0)	-	
Hematocrit (%)	41.25±3.29	41.83 ±2.91	0.556
White blood cells (x10 ³ /ul)	8391.00±2563.37	5968.33±981.05	0.002
Platelets (x10 ³ /ul)	242.10±58.23	245.33±36.10	0.438
Glucose blood level (mg/dl)	93.20±11.11	94.50±11.19	0.977
Creatinine (mg/dl)	0.86±0.33	0.84±0.17	0.755
Cholesterol (mg/dl)	183.10±38.62	221.89±42.60	0.008
Triglyceride (mg/dl)	121.75±60.45	117.33±72.15	0.511
LDL-cholesterol (mg/dl)	113.40±36.28	137.44±40.37	0.079
HDL-cholesterol (mg/dl)	43.05±14.11	64.72±12.62	0.000
ESR (mm/hr)	21.45±11.26	14.61±8.65	0.046

ตารางที่ 2 (ต่อ) ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

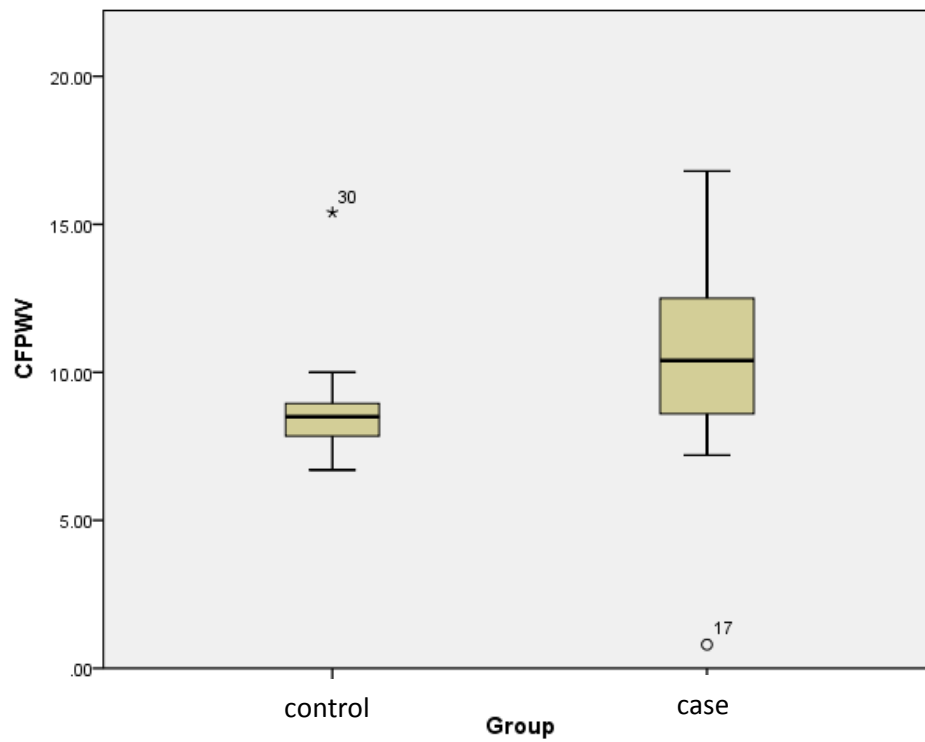
Variable	Lacunar stroke (n=20)	Controls (n=20)	p value
Risk metabolic syndrome 1 ข้อ	1	8	
Risk metabolic syndrome 2 ข้อ	9	3	
Risk metabolic syndrome 3 ข้อ	7	3	
Risk metabolic syndrome 4 ข้อ	2	1	
Metabolic syndrome ครบ 5 ข้อ	1	0	

ค่าการวัดความยืดหยุ่นของหลอดเลือด (CF-PWV, Augmentation index) และค่าความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียม (Endopat RHI) แสดงตามตารางที่ 3 ผู้ป่วยมีค่า CF-PWV และค่า Endopat RHI สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (CF-PWV 10.44 ± 3.55 vs 8.70 ± 1.82 , $p = 0.013$ และ Endopat RHI 2.46 ± 0.64 vs 1.95 ± 0.60 , $p = 0.016$)

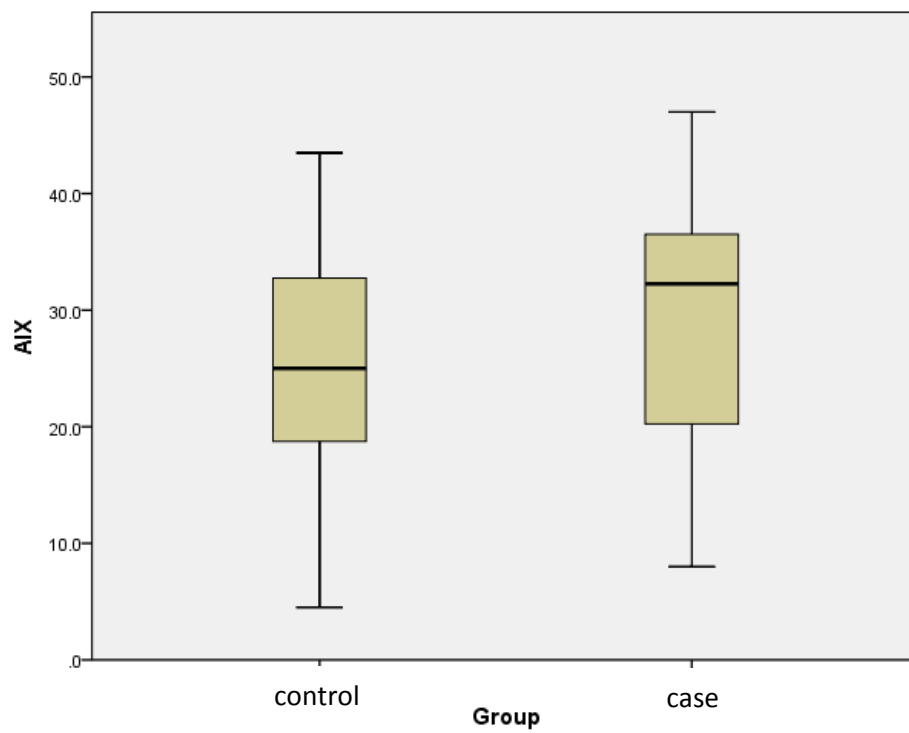
ตารางที่ 3 ความยืดหยุ่นของหลอดเลือด (CF-PWV, Augmentation index) และการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียล (EndopatRHI(Reactive Hyperemia Index))

Variable	Lacunar stroke (n=20)	Controls (n=20)	p value
Arterial stiffness parameters			
Carotid-femoral pulse wave velocity (m/s)	10.44±3.55	8.70±1.82	0.013
Augmentation Pressure (mmHg)	18.15±12.54	11.17±6.61	0.053
Augmentation index (%)	29.40±10.73	25.80±10.23	0.244
Augmentation index at heart rate of 75 bpm (%)	25.250±8.4876	22.900±9.1070	0.337
Endothelial function parameters			
Endopat Reactive Hyperemia Index	2.46±0.64	1.95±0.60	0.016

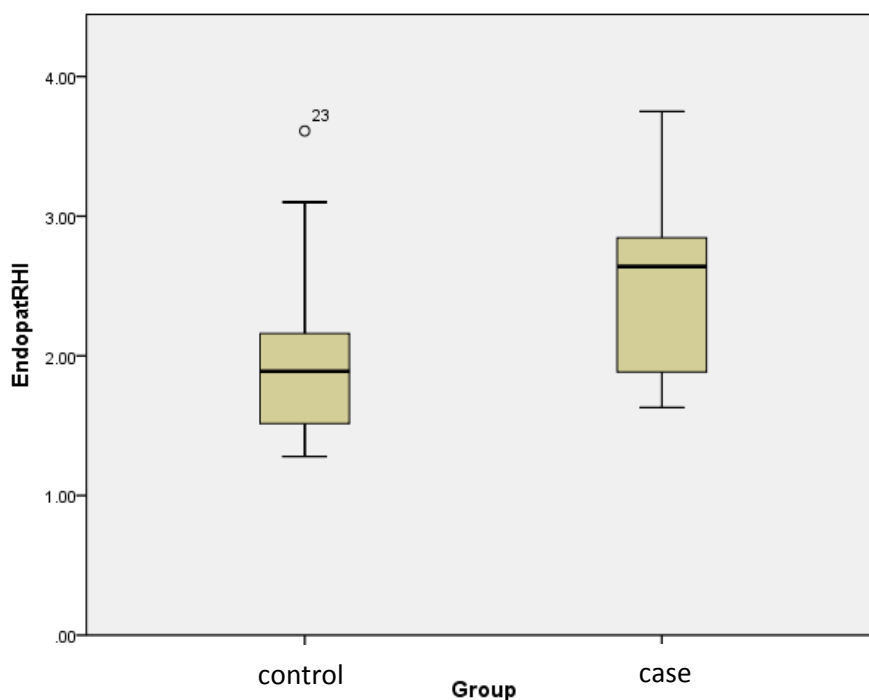
ภาพที่ 4 แสดงค่า CF-PWV ของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม



ภาพที่ 5 แสดงค่า Augmentation index ของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม



ภาพที่ 6 แสดงค่า Endopat RHI ของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม



ใน Univariate analysis พบว่า CF-PWV, Augmentation index และ Endopat RHI สัมพันธ์กับปัจจัยต่างๆแสดงดังตารางที่ 4

ค่า CF-PWV มีความสัมพันธ์กับปัจจัยบางปัจจัยอย่างมีนัยสำคัญได้แก่ Age ($r = 0.414$; $p = 0.010$) , Brachial SBP ($r = 0.572$; $p = 0.000$) และ Aortic SBP ($r = 0.539$, $p = 0.000$)

ค่า Augmentation index มีความสัมพันธ์กับ Age ($r = 0.360$; $p = 0.023$), Gender ($r = 0.429$; $p = 0.006$), Brachial SBP ($r = 0.339$; $p = 0.032$), Aortic SBP ($r = 0.473$, $p = 0.02$) และ Hematocrit ($r = -0.517$; $p = 0.001$)

ค่า Endopat RHI สัมพันธ์กับ Brachial SBP ($r = 0.487$; $p = 0.002$), Aortic SBP ($r = 0.497$, $p = 0.001$) และ HDL ($r = -0.446$; $p = 0.006$)

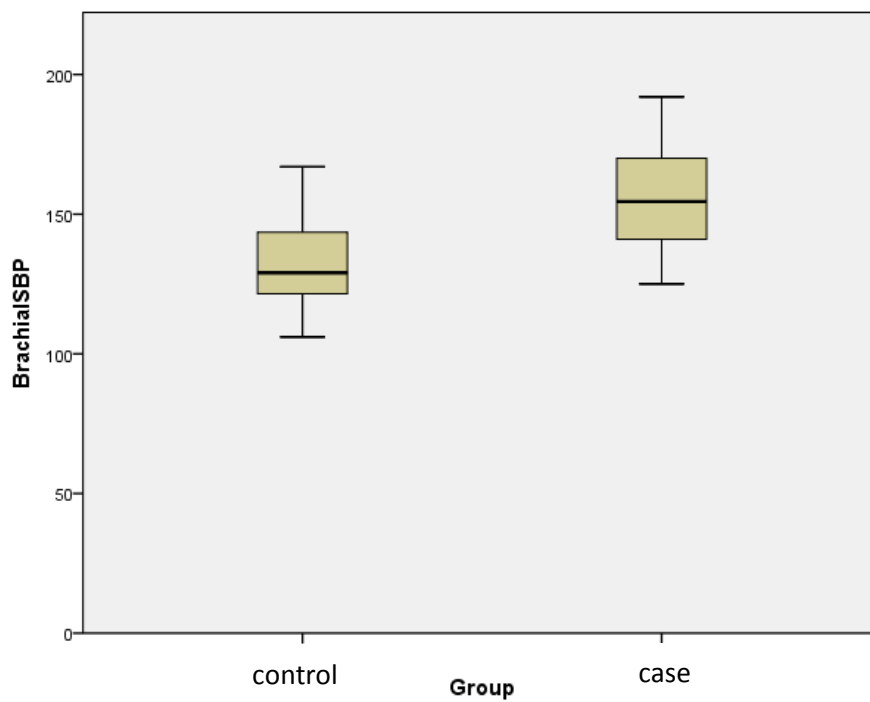
ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า CF-PWV, Augmentation index และ Endopat RHI กับ ปัจจัยต่างๆ

Variable	Carotid-Femoral pulse wave velocity		Augmentation index		Endopat RHI	
	r	p-values	r	p-values	r	p-values
Age (years)	0.414**	0.010	0.360*	0.023	-0.074	0.654
Gender	0.121	0.468	0.429**	0.006	-0.219	0.181
Brachial SBP (mmHg)	0.572**	0.000	0.339*	0.032	0.487**	0.002
Brachial DBP (mmHg)	0.081	0.629	-0.035	0.832	0.288	0.076
Aortic SBP (mmHg)	0.539**	0.000	0.473**	0.002	0.497**	0.001
Aortic DBP (mmHg)	0.089	0.595	-0.025	0.879	0.285	0.079
Smoking (Pack-year)	-0.098	0.560	0.027	0.867	0.249	0.126
Underlying hypertension	0.057	0.734	0.240	0.136	-0.037	0.824
Underlying dyslipidemia	-0.170	0.309	-0.068	0.677	-0.253	0.120
Waist circumference (cm)	0.158	0.357	-0.070	0.676	0.049	0.773
BMI (kg/m ²)	0.123	0.461	-0.008	0.961	-0.001	0.994
NIHSS	-0.249	0.303	0.175	0.462	-0.020	0.935
mRS	-0.221	0.363	0.236	0.317	-0.061	0.805
Hematocrit (%)	-0.170	0.322	-0.517**	0.001	-0.043	0.801
White blood cells (x10 ³ /ul)	0.134	0.436	0.241	0.145	0.313	0.059
Platelets (x10 ³ /ul)	-0.104	0.545	-0.212	0.201	-0.250	0.135
Glucose blood level (mg/dl)	0.056	0.745	-0.018	0.917	-0.123	0.470

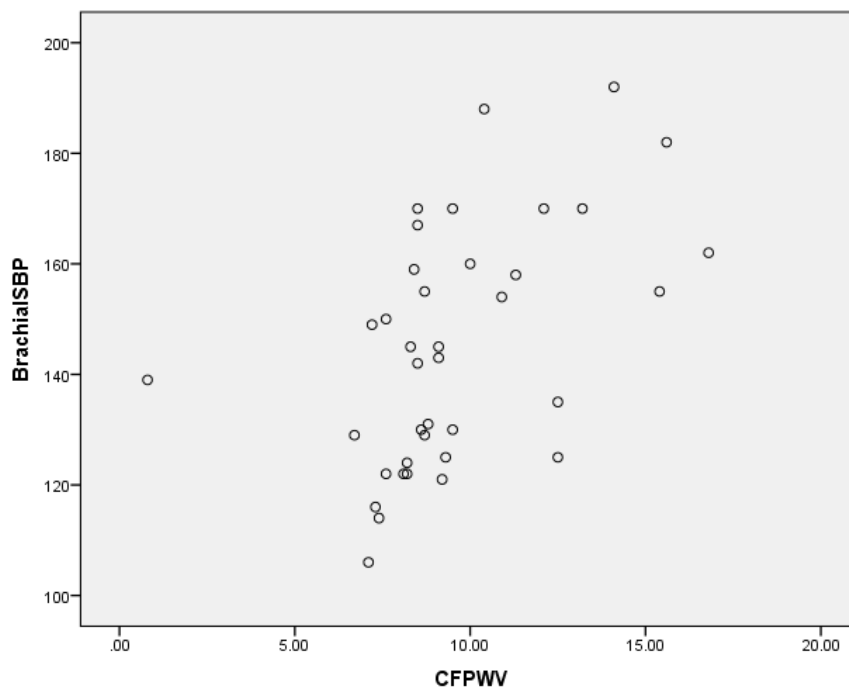
ตารางที่ 4(ต่อ) ความสัมพันธ์ระหว่างค่า CF-PWV, Augmentation index และ Endopat RHI กับ ปัจจัยต่างๆ

Variable	Carotid-Femoral pulse wave velocity		Augmentation index		Endopat RHI	
	r	p-values	r	p-values	r	p-values
Creatinine (mg/dl)	-0.294	0.082	-0.175	0.294	0.135	0.427
Cholesterol (mg/dl)	-0.093	0.591	-0.248	0.133	-0.162	0.339
Triglyceride (mg/dl)	0.174	0.310	-0.294	0.074	0.204	0.225
LDL-cholesterol (mg/dl)	-0.125	0.469	-0.186	0.263	-0.091	0.593
HDL-cholesterol (mg/dl)	-0.174	0.309	0.036	0.832	-0.446**	0.006
ESR (mm/hr)	0.071	0.679	0.201	0.226	0.253	0.131
Duration of Hypertension	0.121	0.469	0.407	0.009**	0.074	0.655
Duration of Dyslipidemia	-0.196	0.245	-0.080	0.630	-0.146	0.376
Statin	-0.041	0.805	-0.064	0.694	-0.235	0.150
Gemfibrozil	0.128	0.446	0.257	0.110	-0.072	0.663
Ca blocker	0.288	0.079	0.414	0.008**	-0.092	0.578
ACEI	0.108	0.520	-0.049	0.762	0.274	0.092
ARB	0.160	0.336	0.148	0.312	0.017	0.918
Beta Blocker	0.020	0.906	0.306	0.054	0.088	0.592
Alpha Blocker	0.263	0.111	0.210	0.194	0.111	0.500
Diuretic	0.316	0.053	0.099	0.544	0.308	0.057

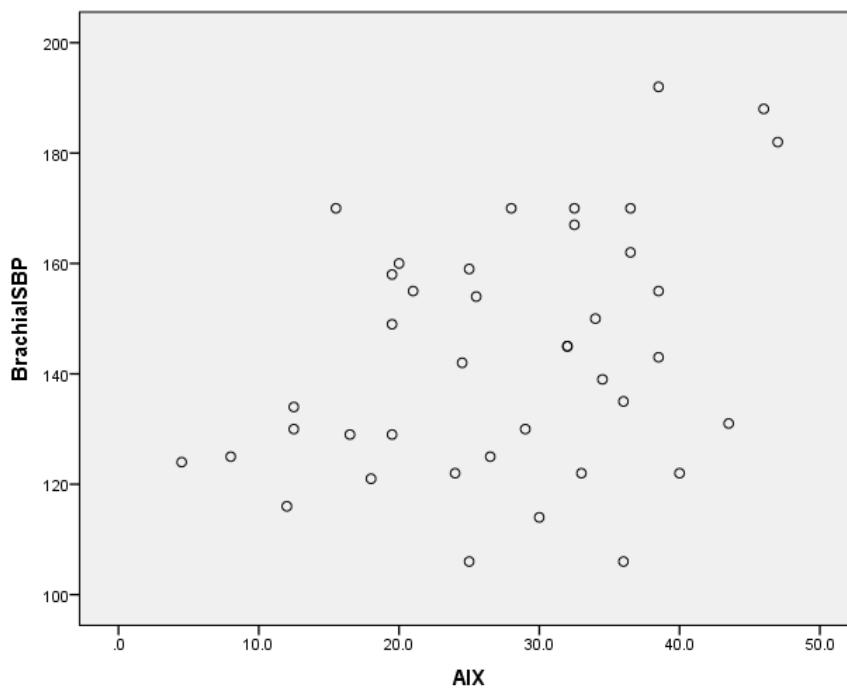
ภาพที่ 7 แสดงค่า Brachial SBP ของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม



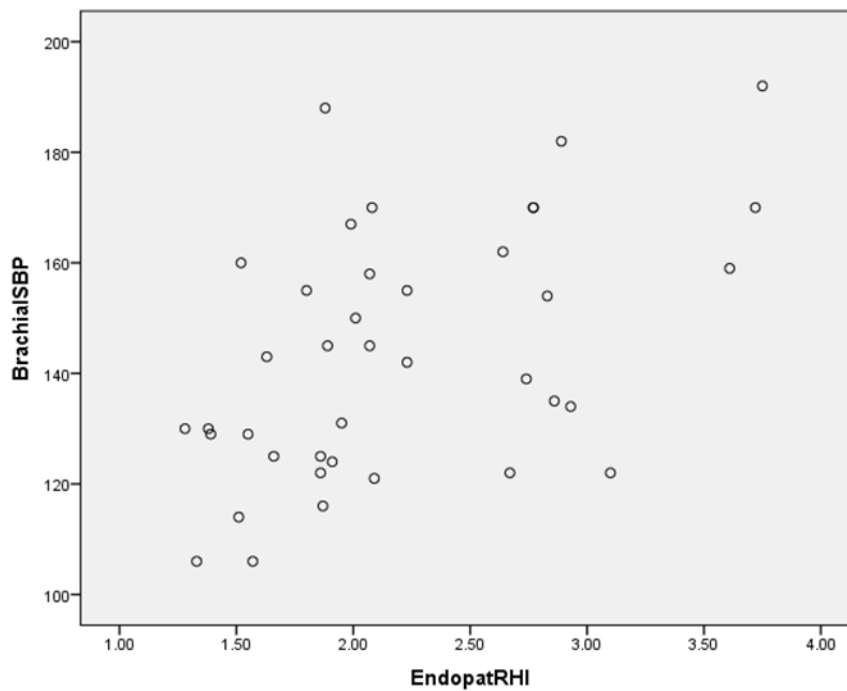
ภาพที่ 8 แสดงค่าความสัมพันธ์ระหว่าง Brachial SBP กับ CF-PWV



ภาพที่9 แสดงค่าความสัมพันธ์ระหว่าง Brachial SBP กับ Augmentation index



ภาพที่10 แสดงค่าความสัมพันธ์ระหว่าง Brachial SBP กับ Endopat RHI



ตารางที่ 5 ยาที่ผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมได้รับมาก่อนเข้าร่วมการศึกษา

	Statin (mg)	Gemfibrozil	Ca blocker	ACEI	ARB	Beta blocker	alpha blocker	diuretic
Subject 1	0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Subject 2	0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Subject 3	0	NO	NO	NO	YES	NO	NO	NO
Subject 4	40	NO	YES	NO	NO	YES	NO	NO
Subject 5	0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Subject 6	0	NO	YES	NO	NO	NO	NO	NO
Subject 7	0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Subject 8	0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Subject 9	10	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Subject 10	0	NO	YES	NO	NO	NO	YES	YES
Subject 11	0	NO	YES	NO	NO	YES	NO	NO
Subject 12	0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Subject 13	10	NO	YES	NO	NO	NO	NO	NO
Subject 14	0	NO	NO	YES	NO	NO	NO	NO
Subject 15	0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Subject 16	0	NO	NO	YES	NO	YES	NO	YES
Subject 17	10	NO	YES	NO	NO	NO	NO	NO
Subject 18	0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Subject 19	20	NO	YES	NO	NO	NO	NO	NO
Subject 20	0	YES	NO	NO	YES	NO	YES	NO
Control 1	0	NO	YES	NO	NO	YES	NO	NO
Control 2	0	NO	YES	YES	NO	NO	NO	NO
Control 3	0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Control 4	40	NO	NO	NO	YES	NO	YES	YES
Control 5	10	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Control 6	0	NO	YES	NO	NO	YES	NO	NO
Control 7	0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Control 8	10	NO	YES	NO	NO	NO	NO	NO
Control 9	0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Control 10	0	NO	YES	NO	NO	NO	NO	NO
Control 11	0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Control 12	0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Control 13	0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Control 14	0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Control 15	20	NO	YES	NO	NO	NO	NO	NO
Control 16	10	NO	NO	NO	NO	YES	NO	NO
Control 17	0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Control 18	0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Control 19	10	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Control 20	10	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO

ตารางที่ 6 ค่า p value ของความแตกต่างของค่า CF-PWV และ EndoPAT RHI ของกลุ่มที่ได้รับยา ก่อนมาเข้าร่วมการศึกษากับกลุ่มที่ไม่เคยได้ยา

Variables	CF-PWV p value	EndoPAT RHI p value
Statin	0.604	0.140
Ca blocker	0.790	0.571
ACEI	0.513	0.092
ARB	0.330	0.916
Beta Blocker	0.904	0.586
Alpha Blocker	0.110	0.493
Diuretic	0.055	0.058

เนื่องจากปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการวัดค่า CF-PWV, Augmentation index และ Endopat RHI ได้แก่อายุ และเพศ รวมถึงค่า SBP ผู้วิจัยได้ทำการลด confounding ในเรื่องของอายุและเพศแล้วโดยการทำ age และ gender matched ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม สำหรับ SBP ผู้วิจัยได้ทำการ adjustment สำหรับ SBP โดยใช้ multivariate analysis พบว่าค่า CF-PWV, Augmentation index และ Endopat RHI ของผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมไม่แตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.868$, $p = 0.802$ และ $p = 0.390$, ตามลำดับ) รวมทั้งปัจจัยในเรื่องของยาที่ผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมได้รับมาก่อนไม่มีผลต่อค่า CF-PWV และค่า Endopat RHI

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัยความไม่ยืดหยุ่นของหลอดเลือดและความผิดปกติของการทำงานของเซลล์ เอนโดทีเลียลในผู้ป่วยไทยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองขนาดเล็กตีบเฉียบพลัน

เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่าการเพิ่มขึ้นของความไม่ยืดหยุ่นของหลอดเลือด (arterial stiffness) ช่วยบ่งบอกการเกิดโรคทาง cerebrovascular diseases^(47, 48) และค่า PWV ช่วยบ่งบอกการเกิด fatal stroke ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง (essential hypertension)⁽⁴⁹⁾ การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยไทยที่มีภาวะโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็กตีบเฉียบพลัน (acute lacunar stroke) ที่ไม่มีภาวะเบาหวาน มีความไม่ยืดหยุ่นของหลอดเลือด (arterial stiffness) ซึ่งวัดโดย CF-PWV สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียล (endothelial dysfunction) ซึ่งวัดโดย Endopat RHI ในกลุ่มผู้ป่วยมีค่าน้อยกว่ากลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตาม SBP ซึ่งเป็นปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการวัด arterial stiffness มาพิจารณาร่วมด้วย พบว่าค่า CF-PWV และ Endopat RHI ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

ผลการศึกษาในประชากรไทยนี้สอดคล้องกับ Choi และคณะ⁽⁴⁵⁾ ที่พบว่าผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมมีค่า PWV ไม่แตกต่างกัน และไม่พบความแตกต่างของ PWV ในแต่ละ subtype ของ stroke แต่ให้ผลขัดแย้งกับหลายการศึกษาได้แก่ De Silva และคณะ⁽³⁹⁾ ที่พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มี intracranial large artery disease มี CF-PWV สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มี intracranial large artery disease (11.7 vs 11.0 m/s, $p = 0.015$) ในการศึกษาที่แบ่งผู้ป่วยตาม TOAST diagnostic subtype[22] พบว่า lacunar subtype มีค่า PWV และ Aix สูงกว่า stroke กลุ่มอื่นๆ⁽⁴⁾ ได้แก่ Large-Artery Atherosclerosis, Cardio-Embolic infarcts, Stroke of Other Determined Etiology) นอกจากนี้อีกหนึ่งการศึกษาในผู้ป่วย hypertension อายุมากกว่า 50 ปีที่มี small vessel disease หรือ subcortical infarction พบว่ามี PWV ที่สูงกว่า control อย่างมีนัยสำคัญ⁽⁴⁴⁾ ค่า PWV ที่สูงขึ้นในการศึกษาที่ให้ผลไม่สอดคล้องกับการศึกษาในประชากรไทยอาจอธิบายได้ว่า น่าจะเกี่ยวข้องกับโรคประจำตัวของผู้ป่วยที่มีทั้งความดันโลหิตสูงและเบาหวาน เนื่องปัจจัยที่ได้รับ

การพิสูจน์แล้วว่ามียาที่มีอิทธิพลต่อ arterial stiffness คืออายุที่เพิ่มขึ้น⁽⁵⁰⁾ ความดันโลหิตสูง และ เบาหวาน⁽⁵¹⁾ การศึกษาเหล่านี้กล่าวไม่ได้คัดเลือกผู้ป่วยที่มี diabetes และ possible cardiovascular disease modifying factors อื่นๆ ออกไป ดังนั้นการแปลผลการวิจัยเหล่านี้ อาจยังมี confounding factor ประปนและอาจเรียกได้ว่าการศึกษานี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยคน ละกลุ่มกับการศึกษาในประชากรไทย ซึ่งผู้วิจัยได้คัดเลือกเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ cardiovascular disease modifying factors น้อย และไม่มีเบาหวาน อย่างไรก็ตามผู้วิจัยไม่สามารถหลีกเลี่ยงภาวะ ความดันโลหิตสูงในกลุ่มผู้ป่วยได้

อายุหรือ SBP ที่เพิ่มสูงขึ้นมีอิทธิพลทำให้ค่า CF-PWV สูงขึ้น ผู้วิจัยตระหนักถึงข้อจำกัดนี้ และได้ทำการควบคุมเรื่องอายุ โดยคัดเลือกกลุ่มควบคุมที่เป็น aged- และ gender-matched กับ กลุ่มผู้ป่วย ส่วนด้านความดันโลหิต SBP พบว่ามีการควบคุมให้เท่ากันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่ม ควบคุมได้ยาก เนื่องจากผู้ป่วยอยู่ในภาวะโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันซึ่งมีค่า SBP สูง กว่าปกติได้ตามกลไกทางพยาธิสรีรวิทยา แม้จะทำการตรวจเพื่อเก็บบันทึกข้อมูลในช่วงวันที่ 5-7 หลังจากเกิดอาการของโรคหลอดเลือดสมองตีบแล้วก็ตามค่าความดันโลหิต SBP ของผู้ป่วยก็ยัง อยู่ในเกณฑ์สูงกว่าปกติ และเมื่อมาเทียบกับกลุ่มควบคุมค่าที่ได้ระหว่างทั้งสองกลุ่มจึงแตกต่างกัน แต่เมื่อได้ทำการพิจารณาค่า SBP ร่วมด้วยพบว่า ค่า arterial stiffness (CF-PWV) ของทั้งผู้ป่วย และกลุ่มควบคุมไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่าโดยแท้จริงแล้วค่า CF-PWV ของกลุ่มผู้ป่วยที่สูงกว่ากลุ่มควบคุมเป็นเพราะกลุ่มผู้ป่วยมีความดันโลหิต (SBP) ในขณะที่ทำการวัด สูงกว่านั่นเอง

สำหรับความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียม (endothelium dysfunction) ที่วัดได้จากค่า Endopat RHI พบว่าในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็กตีบเฉียบพลัน (acute lacunar stroke) มีค่า Endopat RHI สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งค่า Endopat RHI ที่สูงหมายถึงมีความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียมน้อย เช่นเดียวกับ CF-PWV ปัจจัยที่มีอิทธิพลการวัดค่า endothelium dysfunction คือ ความดันโลหิต (SBP) เมื่อได้ทำการพิจารณาค่า SBP ร่วมด้วยผลพบว่า ค่า Endopat RHI ของทั้งผู้ป่วยและกลุ่ม

ควบคุมไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่าค่า Endopat RHI ของกลุ่มผู้ป่วยที่สูงกว่ากลุ่มควบคุมเป็นเพราะกลุ่มผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงกว่ากลุ่มควบคุมนั่นเอง

การเกิดการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดมีสาเหตุได้หลายประการทั้งเรื่องความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียม, ภาวะ oxidative stress, inflammation, atherosclerosis และ vascular calcification บทบาทที่แท้จริงของการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมี (biochemical changes) ที่ทำให้เกิด arterial stiffness ในช่วงหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันยังไม่เป็นที่ทราบชัด แต่สันนิษฐานว่าน่าจะเกิดจากกระบวนการทาง immune-inflammatory activation^(52, 53) ภาวะ endothelial dysfunction และการเกิด toxic effects อื่นๆ อาจจะเกี่ยวข้องกับการเพิ่มการเกิด arterial stiffness หลังจากที่มีหลอดเลือดสมองตีบได้

จาก systematic review⁽⁵⁾ ศึกษาว่า vascular reactivity ในผู้ป่วย lacunar infarction กับกลุ่มควบคุมที่มีอายุเข้ากันกับผู้ป่วย (aged-matched control subjects) พบว่าผู้ป่วย lacunar infarction มีค่า vascular activity ต่ำกว่ากลุ่มควบคุม (จาก 8 ใน 9 การศึกษาทำใน ผู้ป่วยรวม 324 ราย ค่า standardized mean difference (SMD) -0.94, 95% CI -1.17 to -0.70, $P < 0.00001$) แต่เมื่อทำการศึกษาค่า vascular reactivity ในผู้ป่วย lacunar infarction กับกลุ่มควบคุมที่มีอายุและปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดเข้ากันกับผู้ป่วย (age and risk factor-matched control subjects) พบว่าผู้ป่วย lacunar infarction มีค่า vascular activity ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นภาวะ endothelial dysfunction ที่พบได้ในผู้ป่วย lacunar stroke อาจเป็นได้จาก vascular risk factors ที่ผู้ป่วยมีอยู่ก่อนแล้วเกิด stroke ร่วมด้วย และเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นสมองขาดเลือดจากหลอดเลือดสมองขนาดใหญ่ตีบ (large artery stroke) พบว่ามีระดับ endothelial dysfunction ใกล้เคียงกัน ข้อมูลในปัจจุบันจึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่าภาวะ endothelial dysfunction จำเพาะเจาะจงกับกลุ่มโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็กตีบ (small vessel stroke)

หากพิจารณาผู้ป่วยจากผลตรวจทางรังสีวิทยาของสมอง (computed tomography หรือ magnetic resonance imaging) จะสามารถแบ่งผู้ป่วยได้เป็นสองกลุ่มคือกลุ่มที่มีหลอดเลือดสมองขนาดเล็กตีบเพียงอย่างเดียว (Lacunar Infarcts) และกลุ่มที่มีหลอดเลือดสมองขนาดเล็ก

ตีบร่วมกับมีความผิดปกติของเนื้อสมองชั้นใต้เปลือกแบบเรื้อรัง (chronic white-Matter abnormalities) ที่เข้าได้กับโรค โดยเมื่อพิจารณาจากกลไกทางพยาธิสรีรวิทยาของการเกิด Lacunar Infarcts กับ Binswanger disease นั้นมีความแตกต่างกัน ดังนี้

1) กลไกการเกิด Lacunar Infarcts ที่เป็นหลอดเลือดเดี่ยวขนาดเล็กตีบ (single penetrating artery) เกิดจากการที่มีการลดลงของขนาดของรูหลอดเลือดเนื่องจากถูกอุดตันด้วยคราบ (plaque), การเกิดการแตกปริแตกหักของหลอดเลือด (microdissection), ลิ่มเลือด (thrombus) ทำให้เกิดการลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงสมองตรงตำแหน่งที่หลอดเลือดนั้นๆเลี้ยงอยู่

2) กลไกการเกิดความผิดปกติของเนื้อสมองชั้นใต้เปลือกแบบเรื้อรัง (Chronic white-matter abnormalities; Binswanger disease) อธิบายผ่านสองกลไกหลักคือ

- การขาดเลือด (Ischemia) เกิดจากการที่หลอดเลือดหลายๆหลอดเลือดที่ทำหน้าที่เลี้ยงส่วน white matter โดยหลอดเลือดเล็กๆหลายๆหลอดเลือดเหล่านี้จะมีการตีบอยู่ (luminal compromise penetrating arteries) หากมีการลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง (cerebral blood flow) จากสาเหตุใดสาเหตุหนึ่ง ก็จะทำให้เกิดการขาดเลือดและเกิดการทำลายส่วน white matter

- การเพิ่มขึ้นของความสามารถในการซึมผ่านของหลอดเลือด (Increased vascular permeability) เกิดจากการที่มีความดันโลหิตสูงในหลอดเลือดขนาดเล็ก (penetrating arteries) ทำให้มีการรั่วซึมของสารน้ำจากหลอดเลือด (Leakage of fluid, transudation) ซึ่งถ้าเป็นเรื้อรังจะทำให้เกิดการทำลาย (gliosis and damage) ของเนื้อสมองส่วน white matter และ basal ganglia

จากกลไกทางพยาธิสรีรวิทยาที่แตกต่างกันระหว่าง Lacunar Infarcts กับ Binswanger disease น่าจะมีผลต่อค่า arterial stiffness และค่า endothelial dysfunction โดยคาดว่าในกลุ่ม Binswanger disease ที่มีหลอดเลือดเล็กๆหลายๆหลอดเลือดตีบจากการเปลี่ยนแปลงของการไหลเวียนเลือด ซึ่งการที่มีพยาธิสภาพของหลอดเลือดหลายๆตำแหน่งเป็นบริเวณกว้างน่าจะมีผลต่อค่า arterial stiffness และค่า endothelial dysfunction มากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่ม Lacunar Infarcts ที่เกิดจาก

หลอดเลือดเดี่ยวขนาดเล็กตีบ อย่างไรก็ตามในงานวิจัยนี้ พบว่าจากผลการตรวจทางรังสีวิทยามีผู้ป่วยเพียง 2 รายจาก 20 รายเท่านั้น ที่เข้าได้กับ Binswanger disease จึงไม่สามารถนำข้อมูลมาวิเคราะห์ได้ว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันหรือไม่ ทั้งนี้จากการศึกษาที่ผ่านมายังไม่มีผู้ระบุรายละเอียดในเรื่องนี้ และอาจจะเป็นหัวข้อที่น่าสนใจในการทำการศึกษาต่อไป

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้คือ ประชากรที่ศึกษามีจำนวนน้อย จึงอาจทำให้ไม่สามารถแสดงให้เห็นความแตกต่างของ arterial stiffness และ endothelial dysfunction ได้อย่างชัดเจนเมื่อพิจารณาปัจจัยอื่นๆ เช่น SBP ร่วมด้วย นอกจากนี้ผู้วิจัยไม่สามารถคัดแยกผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงซึ่งเป็นทั้ง cardiovascular risk factor และ cerebrovascular risk factor อันสำคัญซึ่งส่งผลต่อการประเมินค่า arterial stiffness และ endothelial function ออกไปได้ และข้อสำคัญที่ควรได้รับการพิจารณาเพิ่มเติมในการศึกษานี้คือกลุ่มผู้ป่วยส่วนหนึ่งได้รับยากลุ่ม calcium channel blocker ซึ่งเป็นยาที่อาจทำให้เส้นเลือดมี vasomotor reactivity หรือ vascular elasticity เพิ่มขึ้น การเปรียบเทียบค่า arterial stiffness และ endothelial dysfunction โดยพิจารณาปัจจัยเรื่อง calcium channel blocker ร่วมด้วยยังมีข้อจำกัดเนื่องจากประชากรที่ศึกษามีจำนวนน้อย

รายการอ้างอิง

- [1] สำนักสถิติเศรษฐกิจสังคมและประชากรติ.การสำรวจประชากรผู้สูงอายุในประเทศไทย.
กรุงเทพมหานคร 2550;สำนักงานสถิติแห่งชาติ.
- [2] Pattaraarchachai J, Rao C, Polprasert W, Porapakkham Y, Pao-In W, Singwerathum N, et al. Cause-specific mortality patterns among hospital deaths in Thailand: validating routine death certification. **Popul Health Metr** 2010;8:12.
- [3] Ovbiagele B, Liebeskind DS, Kim D, Ali LK, Pineda S, Saver JL. Prognostic value of Framingham Cardiovascular Risk Score in hospitalized stroke patients. **J Stroke Cerebrovasc Dis** 2011;20(3):222-6.
- [4] Tuttolomondo A, Di Sciacca R, Di Raimondo D, Serio A, D'Aguzzo G, Pinto A, et al. Arterial stiffness indexes in acute ischemic stroke: relationship with stroke subtype. **Atherosclerosis** 2010;211(1):187-94.
- [5] Stevenson SF, Doubal FN, Shuler K, Wardlaw JM. A systematic review of dynamic cerebral and peripheral endothelial function in lacunar stroke versus controls. **Stroke** 2010;41(6):e434-42.
- [6] Adams HP BB, Kappelle J, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. **Stroke** 1993;e24:358.
- [7] นิพนธ์ ฉัตรทิพากร Non-invasive Central Blood Pressure Measurement and its Significance. **อัมรินทร์** 2551;กรุงเทพฯ:1-79 หน้า.
- [8] Vlachopoulos C, Hirata K, O'Rourke MF. Pressure-altering agents affect central aortic pressures more than is apparent from upper limb measurements in hypertensive patients: the role of arterial wave reflections. **Hypertension** 2011;38(6):1456-60.
- [9] Protogerou AD, Papaioannou TG, Blacher J, Papamichael CM, Lekakis JP, Safar ME. Central blood pressures: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target? **J Hypertens** 2007;25(2):265-72.

- [10] Hirata K, Kawakami M, O'Rourke MF. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a review of blood pressure interpretation 100 years after Korotkov. *Circ J* 2006 ;70(10):1231-9.
- [11] Blacher J, Protogerou AD, Safar ME. Large artery stiffness and antihypertensive agents. *Curr Pharm Des* 2005;11(25):3317-26.
- [12] Davies JI, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. *J Hypertens* 2003;21(3):463-72.
- [13] Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, Rubal BJ, Reuderink P, Murgu JP. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* 1985;72(6):1257-69.
- [14] O'Rourke MF, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2005 ;45(4):652-8.
- [15] O'Rourke MF. From theory into practice: arterial haemodynamics in clinical hypertension. *J Hypertens* 2002;20(10):1901-15.
- [16] O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2001 ;51(6):507-22.
- [17] Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol* 2000;525 Pt 1:263-70.
- [18] Deary AJ, Schumann AL, Murfet H, Haydock S, Foo RS, Brown MJ. Influence of drugs and gender on the arterial pulse wave and natriuretic peptide secretion in untreated patients with essential hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2002 ;103(5):493-9.
- [19] Kannam JP, Levy D, Larson M, Wilson PW. Short stature and risk for mortality and cardiovascular disease events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994 ;90(5):2241-7.

- [20] Smulyan H, Marchais SJ, Pannier B, Guerin AP, Safar ME, London GM. Influence of body height on pulsatile arterial hemodynamic data. *J Am Coll Cardiol* 1998 ;31(5):1103-9.
- [21] Brooks AG, Waller RE. Peak flow measurements among visitors to a public health exhibition. *Thorax* 1972;27(5):557-62.
- [22] Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006;19(2):214-9.
- [23] Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(5):932-43.
- [24] Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27(21):2588-605.
- [25] Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* 1998;16(12 Pt 2):2079-84.
- [26] O'Rourke MF, Seward JB. Central arterial pressure and arterial pressure pulse: new views entering the second century after Korotkov. *Mayo Clin Proc* 2006 ;81(8):1057-68.
- [27] Chen CH, Nevo E, Fetcs B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997 ;95(7):1827-36.
- [28] Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001;38(4):932-7.
- [29] Pauca AL, Kon ND, O'Rourke MF. The second peak of the radial artery pressure wave represents aortic systolic pressure in hypertensive and elderly patients. *Br J Anaesth* 2004;92(5):651-7.

- [30] Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical. **Experimental and Clinical Principles** 5th ed London, England: Hodder Arnold. 2005.
- [31] Takazawa K, Sawada S, Oshiumi A, et al. Ascending aortic peak systolic pressure can be estimated by noninvasive measurement of radial artery late systolic pressure. **J Hypertens** 2004;22:S304.
- [32] Ahimastos AA, Natoli AK, Lawler A, Blombery PA, Kingwell BA. Ramipril reduces large-artery stiffness in peripheral arterial disease and promotes elastogenic remodeling in cell culture. **Hypertension** 2005;45(6):1194-9.
- [33] Mitchell GF, Izzo JL, Jr., Lacourciere Y, Ouellet JP, Neutel J, Qian C, et al. Omapatrilat reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension: results of the conduit hemodynamics of omapatrilat international research study. **Circulation** 2002;105(25):2955-61.
- [34] Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. **Circulation** 2006;113(5):664-70.
- [35] Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. **Circulation** 2006;113(5):657-63.
- [36] Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. **Circulation** 1999;99(18):2434-9.
- [37] Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. **Hypertension** 2002;39(1):10-5.

- [38] Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. **Circulation** 2001;103(7):987-92.
- [39] De Silva DA, Woon FP, Gan HY, Chen C, Chang HM, Cameron J, et al. Arterial stiffness is associated with raised levels of the inflammatory marker erythrocyte sedimentation rate among ischaemic stroke patients. **Intern Med J** 2008 ;38(12):918-20.
- [40] Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, Hurley S, Mitra D, Ganz P. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. **J Appl Physiol** 2006;101(2):545-8.
- [41] Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, Webb DJ, Avolio AP, Cockcroft JR. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. **Circulation** 2002 15;105(2):213-7.
- [42] Tamler R, Bar-Chama N. REVIEW Assessment of endothelial function in the patient with erectile dysfunction: an opportunity for the urologist. **International Journal of Impotence Research** 2008:1–8.
- [43] Hayward CS, Kraidly M, Webb CM, Collins P. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis: a clinical application. **J Am Coll Cardiol** 2002;40(3):521-8.
- [44] Kim DH, Kim J, Kim JM, Lee AY. Increased brachial-ankle pulse wave velocity is independently associated with risk of cerebral ischemic small vessel disease in elderly hypertensive patients. **Clin Neurol Neurosurg** 2008;110(6):599-604.
- [45] Choi JC, Lee JS, Kang SY, Kang JH, Bae JM, Lee DH. Limitation of brachial-ankle pulse wave velocity in assessing the risk of stroke: importance of instantaneous blood pressure. **Cerebrovasc Dis** 2009;27(5):417-25.
- [46] David MN, Peter MF, Alain PYP. **Sample size tables for clinical studies**. second ed. 1997.

- [47] Terai M, Ohishi M, Ito N, Takagi T, Tataru Y, Kaibe M, et al. Comparison of arterial functional evaluations as a predictor of cardiovascular events in hypertensive patients: the Non-Invasive Atherosclerotic Evaluation in Hypertension (NOAH) study. **Hypertens Res** 2008;31(6):1135-45.
- [48] Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. **J Intern Med** 1991 ;229(3):225-31.
- [49] Boutouyrie P, Bussy C, Lacolley P, Girerd X, Laloux B, Laurent S. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. **Circulation** 1999;100(13):1387-93.
- [50] Aso K, Miyata M, Kubo T, Hashiguchi H, Fukudome M, Fukushige E, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is useful for evaluation of complications in type 2 diabetic patients. **Hypertens Res** 2003;26(10):807-13.
- [51] Rema M, Mohan V, Deepa R, Ravikumar R. Association of carotid intima-media thickness and arterial stiffness with diabetic retinopathy: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-2). **Diabetes Care** 2004;27(8):1962-7.
- [52] Licata G, Tuttolomondo A, Corrao S, Di Raimondo D, Fernandez P, Caruso C, et al. Immunoinflammatory activation during the acute phase of lacunar and non-lacunar ischemic stroke: association with time of onset and diabetic state. **Int J Immunopathol Pharmacol** 2006;19(3):639-46.
- [53] Licata G, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Corrao S, Di Sciacca R, Pinto A. Immuno-inflammatory activation in acute cardio-embolic strokes in comparison with other subtypes of ischaemic stroke. **Thromb Haemost** 2009;101(5):929-37.

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ	กวรรณิการ์ คงบุญเกียรติ
วันเดือนปีเกิด	30 มกราคม 2523
สถานะภาพสมรส	โสด
ตำแหน่งทางการศึกษาปัจจุบัน	แพทย์ประจำบ้านต่อยอดประสาทวิทยา
สถานที่ทำงาน	หน่วยอายุรกรรมประสาท ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพระราม 4, เขตปทุมวัน กท. 10330
สถานที่พักอาศัย	350/35 ม.3 ถ.มิตรภาพ ต.ศิลา อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40000 โทรศัพท์ : 086-8568512

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

นักศึกษาคณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น	2541 – 2547
แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	2548 – 2549
แพทย์ประจำบ้านอายุรกรรมโรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	2549 – 2552

ปริญญาและประกาศนียบัตร

แพทยศาสตรบัณฑิต	2547
วุฒิปัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์	2552
ประกาศนียบัตรวิทยาศาสตร์ทางการแพทย์คลินิก	2550

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

- สมาชิกแพทยสภา
- สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย