

การศึกษาค้นคว้าความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน แอนริลในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะ และหรือมีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติด ส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่เคยเป็นโรคสมองขาดเลือดและไม่มีอาการตีบของหลอดเลือด

นางสาวสิริกัลยา พูลผล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2555

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.

COMPARISON OF GENETIC POLYMORPHISM ON ANRIL GENE BETWEEN ISCHEMIC
STROKE PATIENTS WITH INTRACRANIAL ARTERIAL STENOSIS AND/OR EXTRACRANIAL
CAROTID STENOSIS AND CONTROL GROUP.

Miss Sirikanlaya Poonphol

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 2012

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน แอนริลในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะ และหรือมีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่เคยเป็นโรคสมองขาดเลือดและไม่มี การตีบของหลอดเลือด

โดย นางสาวสิริกัลยา พูลผล

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก อาจารย์ แพทย์หญิง อรุณา ชูติเนตร

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธิติ สนับบุญ,

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนิจศรี สุวรรณเวลา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยรับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ โสภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สุชัย สุเทพารักษ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ แพทย์หญิงอรุณา ชูติเนตร)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ธิติ สนับบุญ)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์เจตทะนง แก้วสงคราม)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ นายแพทย์ดำรงวิทย์ สุขะจินตนากาญจน์)

ศิริกัลยา พูลผล:การศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน แอนริลในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะ และหรือมีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอรันอลคาโรติด ส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่เคยเป็นโรคสมองขาดเลือดและไม่มีมีการตีบของหลอดเลือด Comparison of genetic polymorphism on ANRIL gene between ischemic stroke patients with intracranial arterial stenosis and/or extracranial carotid stenosis and control group.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: อ. พญ. อรอุมา ชูติเนตร อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ผศ.นพ. ธิติ สันับบุญ, ศ.พญ. นิจศรี ชาญณรงค์, 94 หน้า

ที่มาของการวิจัย: โรคหลอดเลือดสมองเป็นโรคที่เกิดจากหลายสาเหตุ ปัจจุบันมีหลักฐานทางวิชาการสนับสนุนว่าความผิดปกติทางพันธุกรรมเป็นสาเหตุหนึ่งของโรคหลอดเลือดสมอง มีการศึกษาพบความแปรปรวนทางพันธุกรรมบนโครโมโซม 9p21 มีความสัมพันธ์กับโรคสมองขาดเลือด การศึกษานี้จัดทำขึ้นเพื่อวัตถุประสงค์ตรวจหาความสัมพันธ์ระหว่างความแปรปรวนทางพันธุกรรมบนยีน ANRIL ซึ่งอยู่บนขาสั้นบนโครโมโซมที่ 9 ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่เกิดจากหลอดเลือดแดงในโพรงกะโหลกศีรษะและหรือหลอดเลือดแดงคาโรติดนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมโดยมีการจับคู่ลักษณะบางอย่างของทั้งสองกลุ่มให้คล้ายคลึงกัน โดยเริ่มการศึกษาตั้งแต่ มิถุนายน 2555 ถึง กุมภาพันธ์ 2556 มีผู้ป่วยได้เข้าร่วมการศึกษา 141 ราย กลุ่มควบคุม 158 ราย ในกลุ่มผู้ป่วยมีหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ 104 ราย หลอดเลือดแดงคาโรติดนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบ 21 รายและมีการตีบของหลอดเลือดทั้ง 2 ตำแหน่ง 16 ราย และได้เก็บตัวอย่างเลือดเพื่อส่งตรวจหาลำดับนิวคลีโอไทด์โดยวิธีของ Sanger ต่อไป

ผลการศึกษา: จากจำนวนตัวอย่างทั้งหมด 299 รายสามารถส่งตรวจทางพันธุกรรมได้สมบูรณ์ 289 รายคิดเป็นร้อยละ 96 พบว่าที่เบสทั้งสองตำแหน่งมีลักษณะความแปรปรวนทางพันธุกรรมจากเบส A>G ซึ่งแสดงลักษณะทางพันธุกรรมได้ดังนี้ AA, AG, GG โดยอัลลีลที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคคือ AGและ GG ผลการศึกษาพบว่าความถี่ของลักษณะทางพันธุกรรมระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมไม่แตกต่างกัน(rs 10757274 p=0.17,rs2383206 p=0.35) และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะความแปรปรวนทางพันธุกรรมกับโรคหลอดเลือดสมอง (rs 10757274 OR1.58(0.87-2.86,p=0.11),rs2383206 OR 0.64(0.33-1.23,p=0.15) แต่ในกลุ่มย่อยพบแนวโน้มมีความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์ AG กับการมีหลอดเลือดแดงในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ OR 2.54(0.89-7.27,p=0.09)

สรุปผลการศึกษา: การศึกษานี้พบว่าการกระจายตัวของลักษณะความแปรปรวนทางพันธุกรรมระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมไม่แตกต่างกัน และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสตำแหน่ง rs 10757274 และ rs2383206 บนยีน ANRIL ซึ่งอยู่บนโครโมโซม 9 กับโรคสมองขาดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง

ภาควิชา อายูรศาสตร์.....ลายมือชื่อ.....
 สาขาวิชา อายูรศาสตร์.....ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....
 ปีการศึกษา 2555.....ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....
 ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

5474169430 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: ISCHEMIC STROKE/ INTRACRANIAL STENOSIS/EXTRACRANIAL STENOSIS/ANRIL GENE/GENETIC POLYMORPHISM.

SIRIKANLAYA POONPHOL: COMPARISON OF GENETIC POLYMORPHISM ON ANRIL GENE BETWEEN ISCHEMIC STROKE PATIRNTS WITH INTRACRANIAL ARTERIAL STENOSIS AND/OR EXTRACRANIAL CAROTID STENOSIS AND CONTROL GROUP. HOSPITAL ADVISOR: AURAUMA CHUTINET , M.D., CO ADVISOR : ASST. PROF.THITI SNABBOON, M.D. PROF. NIJSRI CHARNNARONG, 94 pp.

Background Stroke is a multifactorial disease with strongly evidence of genetic relation, but specific genetic variants remain unknown. Recent genome wide-association studies indentified that common variants on chromosome 9p21 are associated with ischemic stroke. This study purpose to find the association of genetic polymorphism of ANRIL gene between stroke patients with intracranial and/or extracranial large artery atherosclerosis comparison with control group in King Chulalongkorn Memorial Hospital.

Method A case-control study was conducted between June 2012 to February 2013. Total 141 cases and 158 control subjects were enrolled, comprising 120 intracranial stenosis 21 extracranial stenosis and 16 both intracranial and extracranial stenosis. The SNPs on rs 10757274 and rs 2383206 locus were selected to genotyping study.

Results Total 289 (137 cases and 142 control subjects) have completed DNA sequencing results.Both locus have A>G variants, the genotypes allele are AA, AG and GG. The results of comparison between risk alleles (AG+GG) and normal alleles (AA) in all cases and control subjects are , rs 10757274 OR 1.58(0.87-2.86, p= 0.11) and rs 2383206 0.64(0.33-1.23, p=0.15) . The comparison between site of vascular stenosis and control subjects, the rs 10757274 locus ; IC group OR 1.37(0.73-2.35,p=0.30), EC group OR 2.09(0.34-1.26,p=0.21) . the rs 2383206 locus ; IC group OR 0.65(0.32-1.33,p=0.27) , EC group OR 1.19(0.32-4.52,p=0.79). We also found that in subgroup analysis of risk alleles of each SNPs and site of vascular stenosis, the rs 10757274 locus genotype AG shows trend to be association with intracranial stenosis OR 2.54 (0.89-7.27, p=0.09).

Conclusion The study shows no significant differentiation between SNPs of the 2 locus between case and control group, and also no association between each SNPs and the site of arterial stenosis. But trend to be association between variants of rs 10757274 locus with genotype AG and intracranial stenosis.The allele frequencies of Thai subjects were similar to prior studies in Chinese and Austria.

Department: Medicine..... Student's signature.....
 Field of Study: Medicine..... Advisor's Signature.....
 Academic Year: 2012..... Co-advisor's Signature.....
 Co-advisor's Signature.....

กิตติกรรมประกาศ

ขอกราบขอบพระคุณศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนิจิตรี ชาญณรงค์ อาจารย์ แพทย์อรอุมา ชูติเนตร ซึ่งเป็นแม่แบบอันประเสริฐในการทำงานและได้กรุณาให้คำปรึกษาอันมีคุณค่ายิ่ง อีกทั้งยังตรวจทานและแก้ไขด้วยความเอาใจใส่ทุกขั้นตอนเพื่อให้งานวิจัยฉบับนี้สมบูรณ์ที่สุด ขอกราบขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ธิดิ สันบุญญ ที่กรุณาเอื้อเฟื้อดำเนินการด้านการส่งตรวจทางพันธุกรรมรวมทั้งนางสาวนันทิชา ห่วงงามผู้ดำเนินการตรวจทางพันธุกรรมและเป็นกำลังสำคัญที่ทำให้งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้อย่างรวดเร็ว ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ประจำหน่วยโรคหลอดเลือดสมอง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย นอกจากนี้ขอขอบพระคุณบิดามารดาตลอดจนญาติพี่น้องและสามีซึ่งเป็นกำลังใจอันสำคัญยิ่งในชีวิตของข้าพเจ้า

หากงานวิจัยฉบับนี้มีข้อผิดพลาดประการใด ข้าพเจ้าขอน้อมรับไว้เองแต่เพียงผู้เดียวและกราบขออภัยไว้ ณ. ที่นี้ด้วย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฏ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2. คำถามการวิจัย.....	8
1.3. วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	8
1.4. สมมติฐาน.....	9
1.5. กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	10
1.6. วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	11
1.7. ปัญหาทางจริยธรรม.....	11
1.8. ขอบเขตการวิจัย.....	12
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	16
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	36
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	36
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	36
3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	37
3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	39
3.5 การดำเนินการวิจัย.....	39
3.6 การรวบรวมข้อมูล.....	40
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	43
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	44
บทที่ 5 อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	63
บรรณานุกรม.....	69
ภาคผนวก.....	75
ภาคผนวก ก.....	76
ภาคผนวก ข.....	8

	หน้า
ภาคผนวก ค.....	88
ภาคผนวก ง.....	91
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	94

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงแผนการปฏิบัติงาน.....	12
ตารางที่ 2.1 แสดงโรคหลอดเลือดสมองที่เกิดจากยืนเดียว.....	17
ตารางที่ 2.2 แสดงลักษณะทางพันธุกรรมที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง.....	21,22
ตารางที่ 2.3 แสดงตำแหน่งเบสที่เกิดความแปรปรวนทางพันธุกรรมบนโครโมโซม 9p21.....	24
ตารางที่ 2.4 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดแดงคาโรติดีบบริเวณคอตีบ.....	32
ตารางที่ 2.5 การวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดแดงคาโรติดีบแบบ Wake Forest University.....	33
ตารางที่ 2.6 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ.....	34
ตารางที่ 3.1 การวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดแดงคาโรติดีบแบบ Wake Forest University.....	36
ตารางที่ 3.2 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ.....	37
ตารางที่ 4.1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม.....	52
ตารางที่ 4.2 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจำแนกตามกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม.....	52
ตารางที่ 4.3 แสดงจีโนไทป์อัลลีลของเบสทั้งสองตำแหน่งเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม.....	55
ตารางที่ 4.4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความถี่ของแต่ละอัลลีลเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม.....	56
ตารางที่ 4.5 แสดงค่าความสัมพันธ์ที่ยังไม่ได้ปรับเปลี่ยนและที่ปรับเปลี่ยนแล้วระหว่างปัจจัยการเกิดโรคสมองขาดเลือดและความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสที่ตำแหน่ง rs10757274.....	57
ตารางที่ 4.6 แสดงค่าความสัมพันธ์ที่ยังไม่ได้ปรับเปลี่ยนและที่ปรับเปลี่ยนแล้วระหว่างปัจจัยการเกิดโรคสมองขาดเลือดและความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสที่ตำแหน่ง rs 2383206.....	58
ตารางที่ 4.7 แสดง logistic regression analysis หาความสัมพันธ์ระหว่างตำแหน่งการตีบของหลอดเลือดกับลักษณะอัลลีลรูปแบบต่างๆ.....	59
ตารางที่ 4.8 แสดงความถี่ของแต่ละจีโนไทป์อัลลีลรูปแบบต่างๆ บนเบสทั้งสองตำแหน่งเฉพาะเพศชาย.....	59
ตารางที่ 4.9 แสดง logistic regression analysis หาความสัมพันธ์ระหว่างตำแหน่งการตีบของหลอดเลือดกับลักษณะอัลลีลรูปแบบต่างๆ เปรียบเทียบเฉพาะเพศชาย.....	60
ตารางที่ 4.10 แสดงความถี่ของแต่ละจีโนไทป์อัลลีลรูปแบบต่างๆ บนเบสทั้งสองตำแหน่งเฉพาะเพศหญิง.....	60
ตารางที่ 4.11 แสดง logistic regression analysis หาความสัมพันธ์ระหว่างตำแหน่งการตีบของหลอดเลือดกับลักษณะอัลลีลรูปแบบต่างๆ เปรียบเทียบเฉพาะเพศหญิง.....	61

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปภาพที่ 1 แสดงลักษณะทางกายวิภาคของหลอดเลือดสมอง.....	4
รูปภาพที่ 2 แสดงลักษณะของผนังหลอดเลือดแดงที่เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง.....	15
รูปภาพที่ 3 แสดงขั้นตอนการทำ DNA sequencing ตามวิธีของ Sanger.....	29
รูปภาพที่ 4 แสดงลำดับเบสที่ตำแหน่ง rs 2383206 บนสาย polynucleotide ที่ผ่านกระบวนการ sequencing แล้ว.....	47
รูปภาพที่ 5 แสดงลำดับเบสที่ตำแหน่ง rs 10757274 บนสาย polynucleotide ที่ผ่านกระบวนการ sequencing แล้ว.....	48

สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิที่ 1 แสดงโรคประจำตัวที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งเปรียบเทียบระหว่าง กลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม.....	53
แผนภูมิที่ 2 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม.....	53
แผนภูมิที่ 3 การจำแนกจำนวนผู้ป่วยตามตำแหน่งการตีบของหลอดเลือด.....	54

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

CDUS	Carotid Duplex Ultrasound
TCD	Transcranial Doppler ultrasound
MCA	Middle Cerebral artery
ACA	Anterior cerebral artery
PCA	Posterior cerebral artery
VA	Vertebral artery
BA	Basilar carotid artery
CCA	Common carotid artery
ICA	Internal carotid artery
PSV	Peak systolic velocity
EDV	End diastolic velocity
ANRIL	Antisense non coding RNA in INK4/ARF locus
SNPs	Single nucleotide polymorphism
DNA	Deoxyribonucleic acid
RNA	Ribonucleic acid
DM	Diabetes mellitus
HTN	Hypertension
DLP	Dyslipidemia
CAD	Coronary artery disease
BS	Blood sugar
HDL	High density lipoprotein
LDL	Low density lipoprotein

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background & Rationale)

โรคหลอดเลือดสมองเป็นโรคที่พบได้บ่อยและมีความสำคัญของประชากรโลกและประเทศไทย จากข้อมูลทางสถิติของสำนักกระบาดวิทยาและป้องกันของประเทศไทย (Center for Disease Control and Prevention, CDC) พบว่า ในปี พ.ศ. 2550 โรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุของอัตราตายอันดับ 4 ของประชากรในประเทศและเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะพิการหรือทุพพลภาพในระยะยาวเป็นอันดับต้นๆ [1]

สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์กระทรวงสาธารณสุขได้รวบรวมข้อมูลการเจ็บป่วยในประเทศไทยระหว่างปีพ.ศ.2549 - 2553 [2] พบว่า โรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุการเจ็บป่วยของประชากรเป็นลำดับที่ 6 รองจากโรคหัวใจ โรคมะเร็ง (ตับ ปอด เต้านม มดลูก) โรคเบาหวาน โรคจิต และพฤติกรรม โรคความดันโลหิตสูง ตามลำดับแต่เมื่อนำมาพิจารณาถึงโอกาสของโรคที่ก่อให้เกิดความสูญเสียสุขภาพ (disability) ของประชากรในประเทศพบว่า โรคหลอดเลือดสมองจัดเป็นลำดับ 3 ในเพศชาย และลำดับที่ 1 ในเพศหญิงโดยเฉพาะในกลุ่มอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป และเป็นสาเหตุการตายอันดับ 4 ของประชากรรองจาก โรคมะเร็งและเนื้องอกทุกชนิด อุบัติเหตุ และโรคหัวใจตามลำดับ จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นจะเห็นได้ว่าโรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุที่สำคัญต่อการสูญเสียทางด้านสุขภาพและเศรษฐกิจของประเทศ

อุบัติการณ์และความชุกของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง

ข้อมูลทางอุบัติการณ์และความชุกของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองมีความแตกต่างกันในแต่ละพื้นที่และเชื้อชาติ ปัจจัยเสี่ยงของโรคและช่วงระยะเวลา ดังนั้นจึงไม่สามารถนำข้อมูลของการศึกษาใดการศึกษาหนึ่งไปประยุกต์ใช้กับประชากรทั้งหมดของโลกหรือของประเทศใดประเทศหนึ่งได้

จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลกในปีพ.ศ. 2546 พบว่าอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองของประชากรโลกมีประมาณ 15 ล้านคนต่อปี โดยในผู้ป่วยจำนวนดังกล่าว มีประมาณ 5 ล้านคน

เสียชีวิตและ เกิดภาวะพิการและทุพพลภาพประมาณ 5 ล้านคน [3] โดยพบว่าอุบัติการณ์เกิดโรคหลอดเลือดสมองมีแนวโน้มลดลงในกลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้วซึ่งอาจเป็นผลจากการสามารถควบคุมปัจจัยเสี่ยงของโรคได้ดีขึ้น แต่อย่างไรก็ตามโดยรวมแล้วจำนวนผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองยังคงสูงขึ้นจากการที่แต่ละประเทศมีจำนวนประชากรสูงอายุเพิ่มมากขึ้น ถึงแม้อุบัติการณ์เกิดโรคของประชากรในประเทศนั้นจะเพิ่มขึ้นหรือลดลงก็ตาม

ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบมีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองซึ่งรวมทั้งผู้ป่วยรายใหม่และผู้ที่ถูกกลับเป็นซ้ำประมาณ 795,000 รายต่อปี โดยเป็นผู้ป่วยรายใหม่ประมาณ 610,000 รายและผู้ที่ถูกกลับเป็นซ้ำ 185,000 ราย [4]

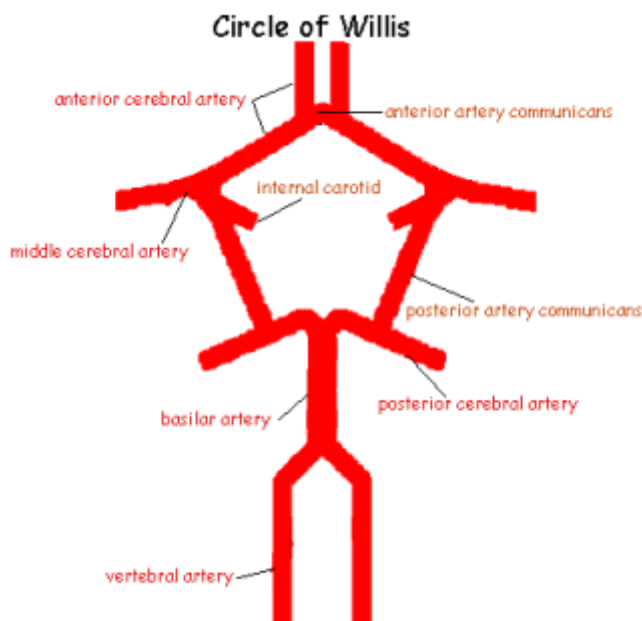
สำหรับประเทศไทยข้อมูลเกี่ยวกับอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองนั้นมีจำกัด ในปี พ.ศ. 2524 มีการศึกษาอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยที่มาโรงพยาบาล พบว่ามีประมาณ 12.7 ต่อ 100,000 คน และเพิ่มเป็น 18.7 ต่อ 100,000 คน [5-7] .

ภาระโรคของโรคหลอดเลือดสมอง

DALY (Disability Adjusted Life Year; DALYs) ซึ่งหมายถึง ปีสุขภาวะที่สูญเสียไปจากการตายก่อนวัยอันควรและจากการเจ็บป่วย เป็นการนำข้อมูลจากดัชนีชี้วัดสุขภาพแบบองค์รวมโดยพิจารณาความสูญเสียที่เกิดจากการตายก่อนวัยอันควร (Years of life lost to premature death) และความสูญเสียจากการป่วยหรือความพิการ (Years lived with a disability of specified severity and duration) มารวมกัน ($DALY = YLL + YLD$) หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งหมายถึงจำนวนปีที่สร้างความเสียหายให้กับผู้ป่วยด้วยโรคนั้นๆ ซึ่งหนึ่งหน่วยเท่ากับการสูญเสียช่วงอายุของการมีสุขภาพที่ดีไปจำนวน 1 ปี [8] จากข้อมูลของคณะทำงานจัดทำภาระโรคและปัจจัยเสี่ยงของประเทศไทย สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ ปี 2553 พบว่า เมื่อแบ่งตามเพศในทุช่วงอายุจะพบว่าโรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุอันดับที่สามของการสูญเสียปีสุขภาวะ รองจากเอดส์และการเกิดอุบัติเหตุจราจรในเพศชาย และเป็นอันดับหนึ่งในเพศหญิง เมื่อแยกตามช่วงอายุพบว่าช่วงอายุ 30-59 ปีในเพศชาย โรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุของการสูญเสียปีสุขภาวะอยู่ในอันดับ 5 รองจากเอดส์ การเกิดอุบัติเหตุจราจร การติดสุราหรือมีภาวะแทรกซ้อนอันเกิดจากสุรา และมะเร็งตับ และอันดับสี่ในเพศหญิง รองจากเอดส์ ภาวะซึมเศร้า และเบาหวาน ที่ช่วงอายุมากกว่า 60 ปี ในเพศชายและเพศหญิงโรคหลอดเลือดสมองจัดอยู่ในอันดับหนึ่งของการสูญเสียปีสุขภาวะ [9]

ลักษณะทางกายวิภาคของหลอดเลือดสมอง

หลอดเลือดแดงที่ไปยังสมองประกอบด้วยหลอดเลือดแดงสมองส่วนหน้า (anterior circulation) และหลอดเลือดแดงสมองส่วนหลัง (posterior circulation) โดยหลอดเลือดแดงสมองส่วนหน้า เริ่มต้นจากหลอดเลือดเอออร์ตา (aorta) ให้แขนงใหญ่ทางด้านขวาเป็นหลอดเลือดเบรคิโอเซฟฟาสิก (brachiocephalic trunk) ซึ่งให้แขนงเป็นหลอดเลือดแดงคอมมอนคาโรติด (carotid artery) และหลอดเลือดแดงซับคลาเวียน (subclavian artery) จากนั้นหลอดเลือดแดงคอมมอนคาโรติดจะแยกออกเป็น 2 ส่วนคือหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติด (internal carotid artery, ICA) ซึ่งจะนำเลือดไปภายในสมองโดยไม่มีการแตกแขนงบริเวณคอ และหลอดเลือดแดงเอ็กซ์เทอร์นอลคาโรติด (external carotid artery, ECA) เมื่อเข้าไปภายในโพรงสมอง หลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดจะแตกเป็นแขนงหลักๆ ประกอบด้วย หลอดเลือดแดงมิดเดิ้ลซีรีบรัล (middle cerebral artery, MCA) หลอดเลือดแดงแอนทีเรียซีรีบรัล (anterior cerebral artery, ACA) โดยหลอดเลือดแดงแอนทีเรียซีรีบรัลที่มาเลี้ยงเนื้อสมองซีกซ้ายและขวาจะเชื่อมต่อกันด้วยหลอดเลือดเล็กๆ เรียกว่าแอนทีเรียคอมมิวนิเคติง (anterior communicating artery, Acom) นอกจากนี้หลอดเลือดแดงมิดเดิ้ลซีรีบรัลจะมีส่วนเชื่อมต่อกับ หลอดเลือดแดงสมองส่วนหลัง (posterior circulation) ซึ่งประกอบด้วยหลอดเลือดเวอร์ทีบรัล (vertebral artery, VA) ซึ่งเป็นแขนงของหลอดเลือดแดงซับคลาเวียน เมื่อหลอดเลือดเวอร์ทีบรัลเข้าสู่ภายในโพรงกะโหลกศีรษะถึงรอยต่อก้านสมองระดับเมดัลลา (medulla) และพอนส์ (pons) จะรวมกันเป็นหลอดเลือดแดงเบสิลาร์ (basilar artery, BA) ซึ่งให้ปลายสุดทำายเป็นหลอดเลือดแดงโพสทีเรียซีรีบรัล (posterior cerebral artery, PCA) หลอดเลือดแดงสมองส่วนหน้าและสมองส่วนหลังจะเชื่อมต่อกันด้วยหลอดเลือดเล็กๆ เรียกว่าโพสทีเรียคอมมิวนิเคติง (posterior communicating artery, Pcom) การเชื่อมต่อกันเป็นวงจรของหลอดเลือดแดงสมองส่วนหน้าและส่วนหลังนี้เรียกว่า วงจรของวิลลิส (circle of Willis) เมื่อการเชื่อมต่อของวงจรหลอดเลือดเป็นไปอย่างสมบูรณ์จะลดการโอกาสเกิดโรคสมองขาดเลือดได้ ดังรูปภาพที่ 1



รูปภาพที่ 1 แสดงลักษณะทางกายภาพของหลอดเลือดสมอง

ชนิดของโรคหลอดเลือดสมอง

โรคหลอดเลือดสมอง จำแนกออกเป็นกลุ่มใหญ่ๆ ได้ 2 กลุ่มคือ โรคสมองขาดเลือดซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 80 ของโรคหลอดเลือดสมอง และโรคเลือดออกในโพรงกะโหลกศีรษะพบประมาณร้อยละ 10-15 [10] ซึ่งในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะโรคสมองขาดเลือด

การจำแนกชนิดของโรคสมองขาดเลือดสามารถจำแนกออกได้หลายรูปแบบ แต่ที่เป็นที่นิยมนำมาใช้ได้แก่

การจำแนกชนิดโรคสมองขาดเลือดตามการศึกษา TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [11] ซึ่งเป็นการจำแนกประเภทของโรคสมองขาดเลือดตามกลไกการเกิดโรค ประกอบด้วย

1. ภาวะหลอดเลือดใหญ่แข็ง (Large-artery atherosclerosis)
2. ภาวะหลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจ (Cardioembolism)
3. การตีบของหลอดเลือดแขนง (Small-vessel occlusion, lacune)
4. โรคสมองขาดเลือดที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ (Stroke of other determined etiology) เช่น ภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ การอักเสบหรือการฉีกขาดของหลอดเลือด เป็นต้น

5. โรคสมองขาดเลือดที่ไม่ทราบสาเหตุซึ่งหมายรวมถึงกลุ่มที่ได้รับการตรวจหาสาเหตุจนครบถ้วนแต่ไม่พบ และกลุ่มที่ยังไม่ได้รับการตรวจหาสาเหตุได้ครบถ้วน (Stroke of undetermined etiology)

การจำแนกประเภทของโรคหลอดเลือดสมองตามการศึกษา oxfordshire stroke classification ประกอบด้วย [12]

1. การเกิดภาวะสมองขาดเลือดในบริเวณที่เลี้ยงด้วยหลอดเลือดสมองส่วนหน้าทั้งหมด (Total anterior circulation stroke, TACI) โดยผู้ป่วยจะต้องมีอาการหรืออาการแสดงดังต่อไปนี้ครบทุกข้อ

1.1 มีการอ่อนแรงของร่างกายบริเวณใบหน้า หรือแขน ขา อย่างน้อยสองตำแหน่งโดยมีความผิดปกติของการรับความรู้สึกร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ (Unilateral weakness of face, arm and leg, and/or sensory deficit)

1.2 .มีภาวะสูญเสียการมองเห็นของลานสายตาแบบครึ่งซีก (Homonymous hemianopia)

1.3. มีการทำงานขั้นสูงของสมองซีกนั้นผิดปกติ (Higher cerebral dysfunction) เช่น มีความบกพร่องทางด้านภาษา หรือไม่สามารถคำนวณตัวเลขได้ในกรณีที่มีความผิดปกติของสมองซีกเด่น หรือมีการสูญเสียการรับรู้ร่างกายด้านตรงข้ามกับรอยโรคในสมองในกรณีที่เป็นสมองด้านไม่เด่นซึ่งมักเป็นสมองซีกขวา เป็นต้น

2. การเกิดภาวะสมองขาดเลือดในบริเวณที่เลี้ยงด้วยหลอดเลือดสมองส่วนหน้าเพียงบางส่วน (Partial Anterior Circulation Syndrome, PACI) หมายถึงผู้ป่วยที่มีอาการอย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อจากข้อกำหนดของ TACI

3. การเกิดภาวะสมองขาดเลือดในบริเวณที่เลี้ยงด้วยหลอดเลือดสมองส่วนหลัง (Posterior Circulation Syndrome, POCI) ผู้ป่วยมีอาการอย่างน้อยหนึ่งข้อดังนี้

3.1 มีอาการหรืออาการแสดงที่บ่งบอกว่าจะมีความผิดปกติของสมองส่วนซีรีเบลลัม หรือก้านสมอง เช่นมีอาการเดินประสาทใบหน้าผิดปกติร่วมกับร่างกายด้านตรงข้ามชาหรืออ่อนแรง การกลอกตาผิดปกติ เป็นต้น

3.2 มีภาวะหมดสติหรือความรู้สึกตัวลดลง

3.3 มีภาวะสูญเสียการมองเห็นของลานสายตาแบบครึ่งซีก (Homonymous hemianopia)

4. การเกิดภาวะสมองขาดเลือดในบริเวณที่เลี้ยงด้วยหลอดเลือดแขนง

(Lacunar Syndrome ,LACI) ผู้ป่วยต้องมีอาการที่เข้าได้กับกลุ่มอาการสมองขาดเลือดจากการตีบหรืออุดตันของหลอดเลือดแขนงหรือหลอดเลือดขนาดเล็กที่พบได้บ่อยทั้ง 5 กลุ่ม ได้แก่ มีอาการอ่อนแรงของใบหน้าหรือแขนขาครึ่งซีกเพียงอย่างเดียว (pure motor), มีอาการชาตามร่างกายครึ่งซีกเพียงอย่างเดียว (pure sensory), มีอาการอ่อนแรงของแขนขาเพียงเล็กน้อยร่วมกับมีการสูญเสียการควบคุมประสานงานของกล้ามเนื้อในร่างกายซีกเดียวกัน (ataxic hemiparesis), มีอาการพูดไม่ชัดร่วมกับการเคลื่อนไหวของมือข้างใดข้างหนึ่งโดยไม่มีอาการอ่อนแรงชัดเจน (dysarthria-clumsy hand) หรือมีอาการชาและอ่อนแรงของร่างกายซีกเดียวกันโดยไม่มีคามผิดปกติของการทำงานขั้นสูงของสมอง (sensori-motor)

อุบัติการณ์โดยประมาณของการเกิดโรคสมองขาดเลือดเมื่อแยกตามกลไกการเกิดโรคโดยอ้างอิงจากการศึกษา Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment เรียงตามลำดับคือ จากภาวะหลอดเลือดแดงอุดตันจากลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจ ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง การตีบของหลอดเลือดแขนง จากสาเหตุอื่นๆ ที่ตรวจพบได้เช่น การแข็งตัวของเลือดมากผิดปกติ ความผิดปกติของผนังหลอดเลือดเป็นต้น และโรคสมองขาดเลือดที่ยังไม่ทราบสาเหตุชัดเจน พบได้ประมาณร้อยละ 23, 14, 13, 3 และ 30 ตามลำดับ

ปัจจัยเสี่ยงของโรคสมองขาดเลือดที่เกิดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคสมองขาดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ที่ทราบชัดเจนในปัจจุบัน ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตสูง การมีระดับคอเลสเตอรอลในกระแสเลือดสูงกว่าปกติ การมีหลอดเลือดแดงคาโรติดนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบ หรือการมีภาวะหัวใจห้องบนเต้นพลิ้ว (atrial fibrillation) เนื่องจากมีหลักฐานการศึกษาแบบสุ่มในระบบปิด (randomized control trial. RCT)

พบว่าทำให้การรักษาภาวะดังกล่าวสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดโรคสมองขาดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ [13].

สำหรับปัจจัยอื่น เช่น การสูบบุหรี่ โรคเบาหวาน โรคหัวใจขาดเลือด และโรคลิ้นหัวใจ จัดเป็นปัจจัยที่อาจเป็นสาเหตุของการเกิดโรคสมองขาดเลือด (probable) เนื่องจากมีข้อมูลการศึกษาทางระบาดวิทยาแบบเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เป็นโรคและกลุ่มคนปกติ (case-control) แสดงให้เห็นว่าลักษณะเหล่านี้เกี่ยวข้องกับการเพิ่มความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองอย่างมีนัยสำคัญ [13]

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในเมืองโรเชสเตอร์ มินเนโซตา พบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคสมองขาดเลือดในกลุ่มประชากรได้แก่ ภาวะความดันโลหิตสูง OR 2.0 (95% CI (1.6–2.5) การมีอาการของโรคหลอดเลือดสมองที่เป็นชั่วคราว (Transient ischemic attack ; TIA, OR 5.6 (95% CI 3.7–8.5)) การสูบบุหรี่ OR 2.0 (95% CI 1.5–2.7) ภาวะหัวใจห้องบนเต้นพลิ้ว OR 2.0 (95% CI .5–2.8) โรคเบาหวาน OR 2.0 (95% CI 1.5–2.8) โรคลิ้นหัวใจไมตรัล OR 2.4 (95% CI 1.5–4.1) [13]

ในระยะต่อมาได้มีหลายการศึกษาที่รายงานการพบปัจจัยเสี่ยงใหม่ต่อการเกิดโรคสมองขาดเลือด ได้แก่ ปัจจัยทางพันธุกรรม เช่น Angiotensin-converting enzyme genotype , MTHFR, Apo E , Phosphodiesterase 4D, Factor V Leiden , Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G genotypes และ ความแปรปรวนทางพันธุกรรมบนยีน ANRIL บนโครโมโซม 9p21 เป็นต้น ปัจจัยที่เกี่ยวข้องเนื่องกับการอักเสบ เช่น Inflammatory markers (leukocyte count, High-sensitivity C-reactive protein, Serum amyloid A, Interleukins (IL-6, IL-18), Vascular and cellular adhesion molecules , Myeloperoxidase, Matrix metalloproteinase-9 เชื้อก่อโรคบางอย่าง เช่น Cytomegalovirus, Herpes simplex virus, *Chlamydia pneumonia*, *Helicobacter pylori*, *Legionella* sp, Periodontal disease แต่อย่างไรก็ตามปัจจัยเหล่านี้ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาที่เพียงพอจะสรุปได้ว่าเป็นสาเหตุของการเกิดโรคสมองขาดเลือดได้[14-17].

จากที่กล่าวมาข้างต้น การเกิดภาวะหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะและหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะแข็งขาดความยืดหยุ่นเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเกิดโรคสมองขาดเลือด มีการศึกษาที่พบว่าในคนที่เชื้อชาติต่างกันมีความชุกของการตีบของหลอดเลือดแดงใหญ่ภายในและภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะแตกต่างกัน โดยพบว่าคนเอเชียมีการตีบของหลอดเลือดแดงใหญ่ภายในโพรงกะโหลกศีรษะมากกว่าชาวตะวันตกซึ่งอาจมีสาเหตุจาก

ความแตกต่างทางพันธุกรรมส่งผลให้มีความแตกต่างของตำแหน่งการตีบของหลอดเลือด [18-22] อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาที่สามารถ บอกถึงสาเหตุหรือพยาธิกำเนิดของความแตกต่างกันของตำแหน่งการตีบของหลอดเลือดสมอง และหากการตีบของหลอดเลือดแดงใหญ่ภายในโพรงกะโหลกศีรษะ และหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะมีความสัมพันธ์กับยีนบางชนิด การทราบถึงความแตกต่างของยีนเหล่านี้ อาจทำให้เราเข้าใจถึงพยาธิสรีรวิทยาของโรคมากขึ้น และสามารถเลือกการรักษาและเครื่องมือการตรวจวินิจฉัยที่เหมาะสมยิ่งขึ้น

1.2 . คำถามการวิจัย (Research Question)

คำถามหลัก (primary research question)

ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะและหรือมีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ มีความแปรปรวนทางพันธุกรรมของยีน ANRIL ต่างจากผู้ที่ไม่เคยเป็นโรคสมองขาดเลือดและไม่มีอาการตีบของหลอดเลือดแดงดังกล่าวหรือไม่

คำถามรอง (secondary research question)

- ลักษณะการแสดงออกทางพันธุกรรม(genotype) หรือการความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสเพียงหนึ่งตำแหน่งบนสาย DNA (single nucleotide polymorphism; SNP) ของยีน ANRIL บนโครโมโซม 9p21 ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะ มีความแตกต่างจากผู้ที่มีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

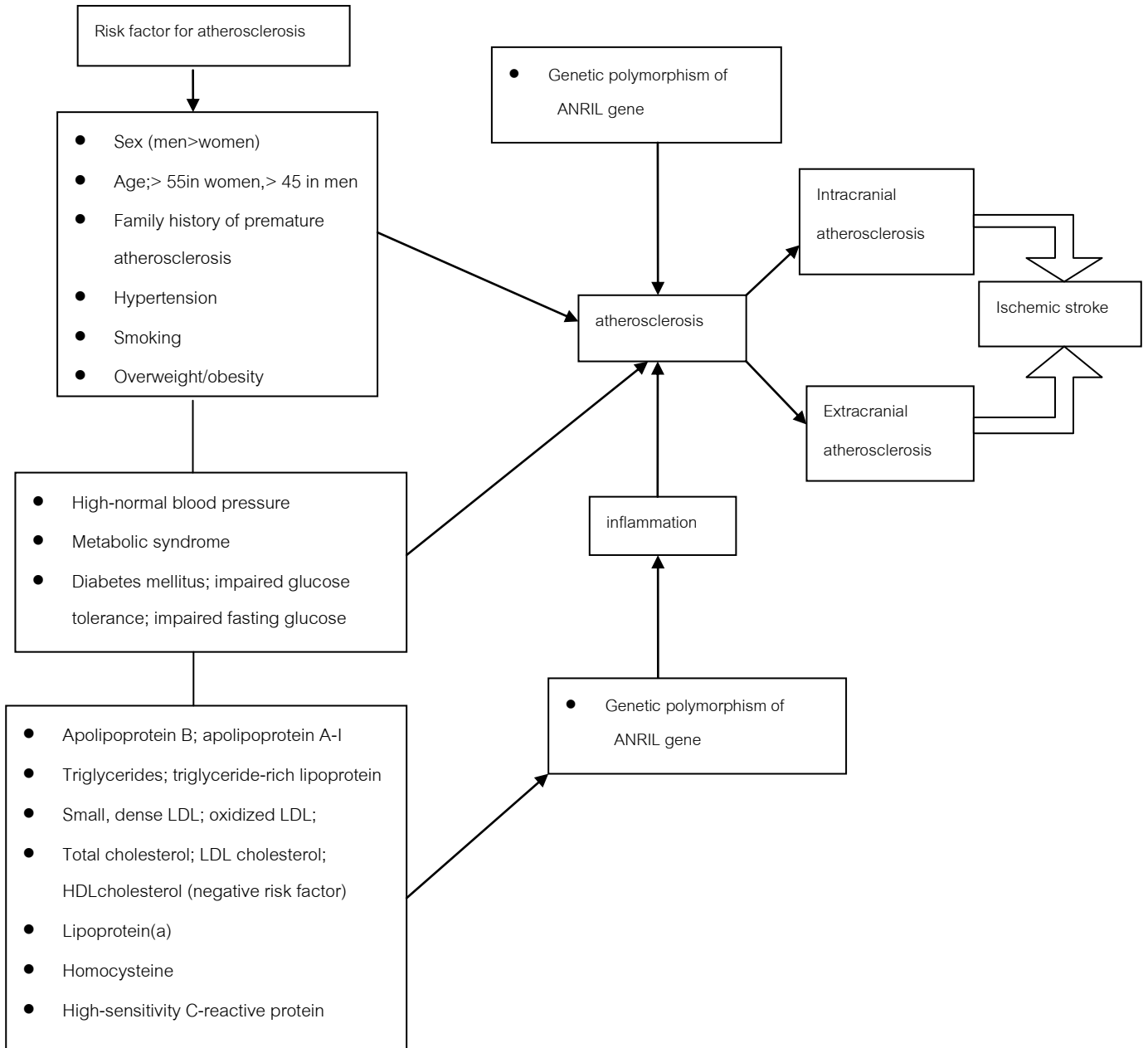
1. เพื่อศึกษาความแปรปรวนทางพันธุกรรมของยีน ANRIL บนโครโมโซม 9p21 ในผู้ที่เป็นโรคสมองขาดเลือดที่มีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะและหรือมีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่เคยเป็นโรคสมองขาดเลือดและไม่มีอาการตีบของหลอดเลือด
2. เพื่อศึกษาความชุก, ลักษณะการแสดงออกทางพันธุกรรม และ ความแปรปรวนของเบสเพียงหนึ่งตำแหน่งของยีน ANRIL บนโครโมโซม 9p21 ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุจาก

หลอดเลือดแข็งตัวและมีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะและหรือมีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติคส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์

1.4 สมมุติฐานของการวิจัย (Hypothesis)

ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะและหรือมีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติคส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ มีลักษณะความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน ANRIL บนโครโมโซม 9p21 แตกต่างกับผู้ที่ไม่เคยเป็นโรคสมองขาดเลือดและไม่มีการตีบของหลอดเลือด

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (conceptual framework)



1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น : ไม่มี

1.7 วิธีการวิจัยโดยย่อ

ผู้ป่วยที่เข้าได้กับ inclusion criteria และไม่มีข้อห้ามตาม exclusion criteria จะได้รับการอธิบายถึงรายละเอียดของการวิจัย และลงนามในใบยินยอม หากผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการวิจัย จะได้รับการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ซึ่งประกอบด้วย Carotid duplex Ultrasound (CDUS) ใช้เครื่อง GE LOGIQ E9 ของ GE Healthcare Inc. USA. และ Transcranial Doppler Ultrasound (TCD) ใช้เครื่อง SONARA ของ Viasys Healthcare Inc. USA. เพื่อแยกผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มที่มีการตีบของหลอดเลือดและกลุ่มที่ไม่มีการตีบของหลอดเลือด โดยจับคู่ตามเพศ และอายุห่างกันไม่เกิน 5 ปี จากนั้นจะมีการซักประวัติ ตรวจร่างกาย การเก็บบันทึกข้อมูลการตรวจรักษาก่อนหน้านี้ และตรวจทางห้องปฏิบัติการศึกษาวิจัยที่สำคัญ

กลุ่มที่ 1 ได้แก่ กลุ่มที่มีประวัติเป็นโรคสมองขาดเลือดที่มีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะและหรือมีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ คือผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจหลอดเลือดโดย TCD แล้วพบมีการตีบของหลอดเลือด middle cerebral artery, anterior cerebral artery, internal carotid artery, posterior cerebral artery, vertebral artery หรือ basilar artery $\geq 50\%$ และหรือทำ CDUS พบมีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ $\geq 50\%$

กลุ่มที่ 2 ได้แก่ คือคนที่ไม่พบมีการตีบของหลอดเลือด และไม่เคยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง จับคู่กับกลุ่มที่ 1 ตามเพศ และอายุ โดยมีอายุต่างกันไม่เกิน 5 ปี

หลังจากนั้นจะมีการตรวจเลือดเพื่อศึกษาความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสเพียงหนึ่งตำแหน่งบนยีน ANRIL ซึ่งอยู่บนโครโมโซม 9q21 โดยวิธีการ DNA sequencing ของ Sanger และรวบรวมข้อมูลลักษณะ genotype allele, และ risk allele ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคสมองขาดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ที่ตำแหน่ง SNP ที่ rs10757274 และ rs2383206(20,24) โดยมีการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เป็นโรคและกลุ่มควบคุม รวมทั้งศึกษาเปรียบเทียบ allele ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสูงโดยแยกตามชนิด ของโรคสมองขาดเลือดด้วย

1.8 ข้อพิจารณาทางด้านจริยธรรม (Ethical consideration)

1. ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการตรวจร่างกาย การตรวจเลือด และการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง ซึ่งเป็นการตรวจตามปกติเพื่อหาโรคหลอดเลือดสมอง โดยจะมีการอธิบายให้ทราบถึงภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นในการวิจัยครั้งนี้ คือ ภาวะแทรกซ้อนในการเจาะเลือด เช่น

การเกิดอาการบวมหรือเกิดรอยเขียวช้ำหรือมีก้อนเลือดขนาดเล็กบริเวณใต้ผิวหนัง ตำแหน่งที่ถูกเจาะเลือด ซึ่งป้องกันได้โดยการกดบริเวณที่เจาะเลือดนานๆ และใช้แอลกอฮอล์เช็ดบริเวณที่เจาะเลือดก่อนเจาะ ถ้าหากมีการติดเชื้อเกิดขึ้น รักษาได้โดยการให้ยาปฏิชีวนะ

2. ผลข้างเคียงที่เกิดจากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงพบได้น้อยมาก โดยบริเวณที่ตรวจอาจมีอุณหภูมิสูงขึ้นเล็กน้อย แต่ไม่มีผลต่อสุขภาพ การตรวจจะดำเนินการโดยผู้วิจัยซึ่งจะคอยดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเพื่อประเมินความปลอดภัยและให้การช่วยเหลืออย่างทันท่วงที ดังนั้นจึงมีความเสี่ยงต่อการเข้าร่วมการวิจัยเพียงเล็กน้อย
3. ข้อมูลเฉพาะตัวของผู้เข้าร่วมการวิจัยเป็นความลับและจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากผู้ป่วยเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของคณะผู้วิจัย และ คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน อาจจะได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมการวิจัย ทั้งนี้จะต้องมีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น ข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อของผู้เข้าร่วมการวิจัย จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

1.9 ขอบเขตการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาในกลุ่มประชากรตัวอย่าง 2 กลุ่มคือ

1) **กลุ่มตัวอย่าง (Case)** คือ ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มารับการตรวจที่รพ.จุฬาลงกรณ์และได้รับการวินิจฉัยว่ามีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะและหรือมีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ อย่างมีนัยสำคัญ

2) **กลุ่มควบคุม (Control)** คือ ผู้ป่วยที่ไม่เคยเป็นโรคสมองขาดเลือดที่มารับการตรวจ หลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะและหรือหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะที่รพ.จุฬาลงกรณ์ด้วยสาเหตุใดๆ ก็ตาม และพบว่าไม่มีการตีบของหลอดเลือดแดง

1.10 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and Time Schedule)

ระยะเวลาการทำวิจัยทั้งสิ้น 1 ปี 5 เดือน ตั้งแต่ 1 ธันวาคม 2554 ถึง 30 เมษายน 2556

	2554	2555												2556			
	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4
1.การศึกษาเตรียมงาน																	
2.ดำเนินงานวิจัยและรวบรวมข้อมูล																	
3.การวิเคราะห์ข้อมูล																	
4.สรุปและเขียนรายงาน																	
5.รายงานผล																	

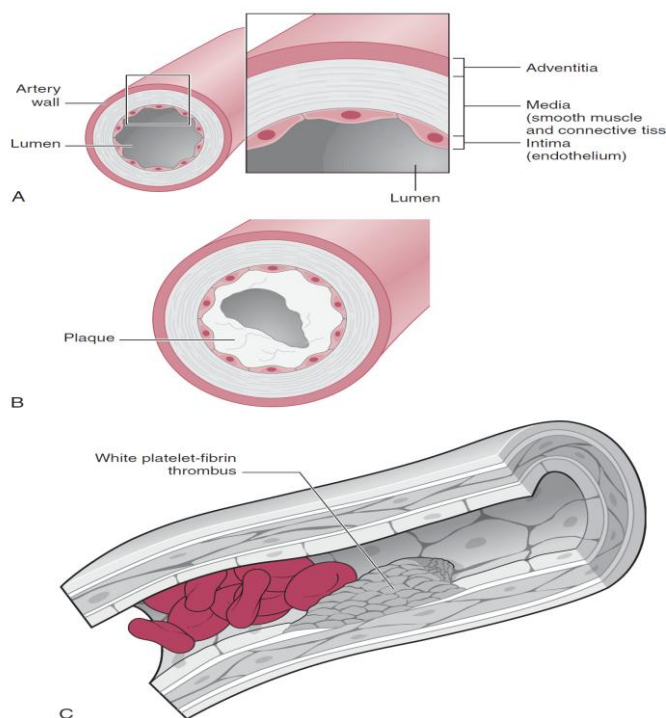
บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 แนวคิดและทฤษฎี [13-17]

ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยของโรคสมองขาดเลือดประมาณร้อยละ 14 โดยภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) คือภาวะที่ผนังหลอดเลือดเกิดการหนาตัวขึ้นจากการแทรกตัวของเซลล์ไขมันในชั้น intima ของผนังหลอดเลือดมาอยู่ที่ชั้น endothelium และเกิด fatty streak จนกลายเป็นเนื้อเยื่อ fibrous ส่งผลให้หลอดเลือดตีบแคบและมีความยืดหยุ่นลดลง (รูปภาพที่ 2) ตำแหน่งที่มักเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งได้แก่ ส่วนต้นของหลอดเลือด และบริเวณที่มีการแยกเป็นแขนง (bifurcation) หรือมีความโค้งของหลอดเลือด ปัจจุบันมีการศึกษาพบปัจจัยเสี่ยงของการเกิดหลอดเลือดแดงแข็งเพิ่มขึ้น ได้แก่

1. ปัจจัยที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ (Inflammatory marker) เช่น C-reactive protein, Interleukins (เช่น IL-6), Serum amyloid A
2. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด เช่น Fibrinogen, von Willebrand factor antigen, Plasminogen activator inhibitor 1
3. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการรวมตัวกันของเกร็ดเลือด ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับระดับไขมันในเลือด เช่น Small dense low-density lipoprotein (LDL), Lipoprotein(a) , Apolipoproteins A1 and B
4. ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น Homocysteine, Insulin resistance, Infectious agents (เช่น Cytomegalovirus, *Chlamydia pneumonia*, *Helicobacter pylori*)
5. ปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมเช่น Angiotensin-converting enzyme genotype, ApoE genotype เป็นต้น



รูปภาพที่ 2 แสดงลักษณะของผนังหลอดเลือดแดงที่เกิดภาวะ atherosclerosis

ที่มา Caplan's stroke a clinical approach 4th edition. Page 24.

ภาวะหลอดเลือดแดงตีบเนื่องมาจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ในคนแต่ละเชื้อชาติมักจะเกิดในตำแหน่งที่ต่างกัน โดยในชาวตะวันตกมักพบการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติด ส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะได้บ่อยแต่ในชาวแอฟริกัน-อเมริกันและชาวเอเชียจะพบการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะมากกว่า [18-22].

การศึกษาเกี่ยวกับความชุกของตำแหน่งการตีบของหลอดเลือดสมองในคนไทย มีหลายการศึกษาเช่น การศึกษาในโรงพยาบาลศิริราชโดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูงในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือด 61 ราย พบความชุกของการมีหลอดเลือดแดงคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบร้อยละ 18 โดยไม่พบการตีบในคนที่ปกติหรือไม่มีปัจจัยเสี่ยงเลย [23].

การศึกษาเมื่อปี พ.ศ. 2543 ที่โรงพยาบาลรามาริบัติ พบว่า ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่ส่งมาตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง (Carotid duplex Ultrasound ; CDUS และ Transcranial Doppler Ultrasound; TCD) จำนวน 53 ราย (9) พบว่าร้อยละ 17.4 มีภาวะหลอดเลือดแดงคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบมากกว่า 50 % ร้อยละ 64.8 มีหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ

มากกว่า 50% และร้อยละ 9.3 มีการตีบทั้งที่หลอดเลือดแดงคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ และหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะ ในขณะที่ร้อยละ 13.3 เป็นผู้ป่วยที่พบเฉพาะปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองแต่ไม่มีอาการของโรคสมองขาดเลือด [24].

ผลการศึกษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ [25]. พบว่าตั้งแต่เดือนมกราคม ถึงธันวาคม พ.ศ. 2547 มีผู้ป่วยที่มารับการรักษาและได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะสมองขาดเลือด, Transient ischemic attack (TIA) หรือ โรคหลอดเลือดดำในกระเปาะตาในกระเปาะตา (ocular stroke) จำนวน 432 คน ได้รับการตรวจหลอดเลือดสมองด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ได้แก่ CDUS และ TCD พบว่าร้อยละ 18.0 (45 คน) มีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะมากกว่าหรือเท่ากับ 50%, ร้อยละ 33.8 (113 คน) มีการตีบของหลอดเลือดแดงใหญ่ในสมองมากกว่าหรือเท่ากับ 50%, ร้อยละ 7.6 (33 คน) มีการตีบทั้ง 2 ตำแหน่ง และร้อยละ 55.8 (241 คน) เป็นกลุ่มที่ปกติหรือมีการตีบน้อยกว่าร้อยละ 50 [11].

จากทั้ง 3 การศึกษาแสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยสมองขาดเลือดในประเทศไทย พบมีการตีบของหลอดเลือดแดงในโพรงกะโหลกศีรษะมากกว่า การตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ เหมือนกับการศึกษาในชาวเอเชียชาติอื่นๆ ซึ่งความแตกต่างของตำแหน่งการตีบของหลอดเลือดอาจเป็นผลจากความแตกต่างทางพันธุกรรม

2.2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

จากที่กล่าวมาในข้างต้นว่า การเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งเป็นสาเหตุที่สำคัญอย่างหนึ่งต่อการเกิดโรคสมองขาดเลือด ในปัจจุบันมีข้อมูลสนับสนุนว่าปัจจัยทางพันธุกรรมมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรค ตัวอย่างเช่น ข้อมูลจากการศึกษาในกลุ่มคนฝาแฝดพบว่า คนที่มีคู่แฝดมีประวัติเป็นโรคสมองขาดเลือดจะมีโอกาสเป็นโรคหลอดเลือดสมองสูงกว่าคนที่ไม่มีคู่แฝดเป็นโรคสมองขาดเลือด โดยพบร้อยละ 17.7 ในกลุ่มแฝดแท้ (monozygotic twin) และร้อยละ 3.6 ในกลุ่มแฝดเทียม (dizygotic twin) นอกจากนี้ยังพบว่าคนที่มีความผิดปกติเป็นโรคสมองขาดเลือด จะมีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคสมองขาดเลือดสูงกว่าคนทั่วไป 2 ถึง 3 เท่า โดยเฉพาะโรคสมองขาดเลือดที่เกิดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งหรือจากหลอดเลือดแขนงตีบ [26].

2.2.1 ความสัมพันธ์ระหว่างโรคหลอดเลือดสมองและพันธุกรรม

โรคหัวใจและหลอดเลือดรวมทั้งโรคหลอดเลือดสมองเป็นหนึ่งในกลุ่มโรคพันธุกรรมที่เกิดจากหลายปัจจัยซับซ้อน (common complex genetic disease) เช่นเดียวกับโรคเบาหวานและหอบหืด เนื่องจากมีลักษณะความผิดปกติทางพันธุกรรมได้หลายแบบและมีอิทธิพลจากปัจจัยแวดล้อมในการก่อให้เกิดโรค ความผิดปกติทางพันธุกรรมของโรคสมองขาดเลือดแบ่งได้เป็น 2 ลักษณะใหญ่ๆ ได้แก่ กลุ่มที่เกิดจากความผิดปกติของยีนเดี่ยว (monogenic disease) และเกิดจากความผิดปกติของยีนหลายตำแหน่ง (polygenic disease)

2.2.1.1 โรคหลอดเลือดสมองที่มีความผิดปกติจากยีนเดี่ยว (monogenic disease)

[26].

เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยมีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 0.5 ถึง ร้อยละ 1 ของโรคหลอดเลือดสมองทั้งหมด โรคหลอดเลือดสมองที่มีความผิดปกติจากยีนเดี่ยวมักจะทราบตำแหน่งยีนที่ผิดปกติและลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมอย่างชัดเจนในแต่ละโรค เช่น มีการถ่ายทอดพันธุกรรมแบบ autosomal dominant หรือ autosomal recessive หรือ x-linked ในกรณีที่มีโครโมโซมเพศเกี่ยวข้องด้วยเป็นต้น โรคในกลุ่มนี้มักพบในเด็กหรือวัยรุ่น โดยผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองกลุ่มนี้มักไม่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองที่ชัดเจน ตัวอย่างโรคในกลุ่มนี้เช่นโรค CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) เกิดจากความผิดปกติบนยีนNOTCH 3 ทำให้เกิดโรคสมองขาดเลือดจากหลอดเลือดแขนงขนาดเล็กตีบ ความผิดปกติบนโครโมโซม 3p24.2-26, 17q25 มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค Moyamoya ซึ่งเป็นการตีบของหลอดเลือดอินเทอร์นัลคาโรติดส่วนปลายโดยไม่ทราบสาเหตุชัดเจน เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีโรคหลอดเลือดสมองที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมจากยีนเดี่ยวอื่นๆ ดังตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 แสดงโรคหลอดเลือดสมองที่มีความผิดปกติจากยีนเดียว (monogenic disease) [26].

disorder	Causative gene/chromosome location	Inheritance Pattern
Small-vessel vasculopathy		
CADASIL	Notch 3 gene	AD
Small-artery and large artery vasculopathy		
Fabry disease	Alpha-galactosidase A gene	XL-R
Large-artery vasculopathy		
Moyamoya disease	3p24.2-26, 17q25	Polygenic or AR
Premature atherosclerosis		
Homocysteinuria	Cystathione beta synthase	AR
Arterial dissection		
Ehlers-Danlos syndrome type IV	Collagen type III gene	AD
Marfan syndrome	FBN1 and TGF β R2 gene	AD
Inherited cerebral amyloid angiopathy		
Hereditary cerebral Hemorrhage with amyloidosis of Dutch type	Amyloid precursor protein gene	AD
Cerebrovascular malformation		
Autosomal dominant polycystic kidney disease	PKD1, PKD2	AD
Osler-Weber-Rendu Disease	Endoglin and activin receptor-like kinase 1 gene	AD

2.2.1.2 โรคหลอดเลือดสมองที่มีความผิดปกติจากหลายยีน (polygenic disease) [27].

สำหรับโรคหลอดเลือดสมองส่วนใหญ่จัดอยู่ในกลุ่มที่เกิดจากความผิดปกติของยีนหลายตำแหน่งซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่าประกอบด้วยยีนใดบ้าง ดังนั้น ในการศึกษาทางพันธุกรรมในโรคกลุ่มนี้ จึงเป็นการมุ่งเน้นหายีนที่มีแนวโน้มจะส่งผลต่อความโน้มเอียงในการเกิดโรค (susceptibility gene) หรือแนวโน้มความแปรปรวนทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) ทั้งจีโนมที่เรียกว่า genomewide association studies (GWAS)

ยีนที่มีความสัมพันธ์กับโรคสมองขาดเลือดที่ได้รับการค้นพบในระยะเวลาที่ผ่านมาประกอบด้วยยีนหลายชนิด ได้แก่

a. การกลายพันธุ์ (mutation) ของยีน Factor V Leiden

ในกระบวนการแข็งตัวของเลือด Factor V ทำหน้าที่เป็น co-factor ที่ช่วยในการทำงานของ factor Xa ในการกระตุ้น thrombin ซึ่งมีหน้าที่ cleaves fibrinogen ไปเป็น fibrin ซึ่งเมื่อ fibrin รวมกันเป็นสาย polymer จะกลายเป็นส่วนประกอบของลิ่มเลือด (clot) ขึ้น โดยปกติ protein c จะทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ factor V โดยเป็นตัว cleaves และ degradation factor V ดังนั้น เมื่อเกิดการกลายพันธุ์ของยีน Factor V ซึ่งเรียกว่าการกลายพันธุ์แบบ missense ที่หลายๆ ตำแหน่งบนยีน F5 รวมถึงตำแหน่ง R506Q จะส่งผลให้ factor V ถูกกำจัดโดย protein c ได้ไม่สมบูรณ์ทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดมากผิดปกติได้

b. การกลายพันธุ์ของยีน G20210A บนยีน prothrombin II

การกลายพันธุ์ของยีนตำแหน่งนี้ เป็นสาเหตุของโรคหลอดเลือดดำในสมองอุดตัน โดยมีโอกาสพบได้ประมาณร้อยละ 4 ถึงร้อยละ 8 ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำในสมองอุดตันทั้งหมด ความผิดปกติทางพันธุกรรมส่วนใหญ่ที่พบจะเป็นแบบ heterozygous มากกว่า homozygous โดยเชื่อว่ากลไกการแข็งตัวของเลือดที่มากเกินไปเกิดจากมีการก่อตัวของ thrombin มากกว่าปกติ แต่ยังไม่พบว่าการกลายพันธุ์ของยีน G20210A มีความสัมพันธ์กับภาวะสมองขาดเลือดจากหลอดเลือดแดงตีบหรืออุดตัน

c. ความแปรปรวนทางพันธุกรรมของตำแหน่ง C667T บนโครโมโซม MTHFR

เอนไซม์ 5,10-methylenetetra-hydrofolate reductase (MTHFR) ทำหน้าที่เป็นตัวกระตุ้นกระบวนการ เปลี่ยน 5,10-methylenetetra-hydrofolate เป็น 5-MTHF ซึ่งเป็นรูปแบบที่สำคัญของสาร folate และเป็นสารตั้งต้นในกระบวนการ re-methylation ของ homocystein ไปเป็น methionine ดังนั้นการกลายพันธุ์ของ C667T จะส่งผลให้ระดับ homocystein ในเลือดสูงขึ้นซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสมองขาดเลือดมากกว่าคนปกติ

d. ความแปรปรวนทางพันธุกรรมบนยีน apolipoprotein E (ApoE)

มีข้อมูลจากการศึกษาหลายฉบับพบว่า ความแปรปรวนทางพันธุกรรมบนยีน ApoE มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคสมองขาดเลือด แต่ความสัมพันธ์ที่พบยังไม่แน่นอน มีบางการศึกษาพบว่าความแปรปรวนทางพันธุกรรมบนยีน ApoE สัมพันธ์เล็กน้อยต่อการเกิดโรคสมองขาดเลือดในชาวเอเชียที่อายุน้อยกว่า 45 ปี แต่ไม่พบความสัมพันธ์นี้ในเชื้อชาติอื่น

e. ความแปรปรวนทางพันธุกรรมบนยีน Phosphodiesterase 4D (PDE4D)

PDE4D เป็น cAMP hydrolytic เอนไซม์ซึ่งเป็นสาระสำคัญในกระบวนการ signal transduction ของเซลล์ต่างๆ รวมถึงเซลล์กล้ามเนื้อเรียบบนผนังหลอดเลือด ยังมีการถกเถียงกันถึงความสัมพันธ์ของการแปรปรวนทางพันธุกรรมดังกล่าวต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือดเนื่องจากผลการศึกษาที่ได้ในแต่ละกลุ่มไม่ไปในทิศทางเดียวกัน อย่างไรก็ตาม ในปีพ.ศ. 2553 มีการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างเชื้อชาติจีนพบการแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสเพียงเบสเดียวบนยีน PDE4D ในลักษณะ PDE4D (83T/C) และ IL-1 (-889C/T) มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือด แต่ยังไม่ทราบถึงกลไกการเกิดโรคอย่างชัดเจน

การศึกษาของพญ. อรุณาและคณะ ทำการศึกษาแบบ case-control เปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างยีน 3 ชนิด ได้แก่ ApoE, ACE และ MTHFR และการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะหรือหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะในผู้ป่วยที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่มีอายุตั้งแต่ 45 ปีขึ้นไป พบว่ายีน APOE ϵ 3/ ϵ 4 allele และ ApoE ϵ 4 allele สัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรง

กะโหลกศีรษะตีบ(OR 2.5595% CI, 1.07- 6.05 และ OR 2.85; 95% CI 1.35-5.99 ตามลำดับ) โดยยีน ACE และ MTHFR ไม่มีความสัมพันธ์ต่อการตีบของหลอดเลือดแดงใหญ่ภายในโพรงกะโหลกศีรษะ และหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ[35].

Casas และคณะ ทำการศึกษาแบบ meta-analysis ในผู้ใหญ่ชาวตะวันตกที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบ พบว่ายีนที่มีความสัมพันธ์กับโรคสมองขาดเลือด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ factor V leiden Arg 506 Gln (OR 1.33; 95% CI, 1.12-1.58), methylenetetrahydrofolate reductase C677T (OR 1.24; 95% CI, 1.08-1.42), prothrombin G20210A (OR 1.44; 95%CI, 1.11-1.86) และ angiotensin-converting enzyme insertion/deletion (OR 1.21; 95% CI, 1.08-1.35)[36].

ตารางที่ 2.2 แสดงลักษณะทางพันธุกรรมที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง [27].

Type of factor	Factor	Gene	Polymorphisms	Association
Coagulation system	FactorV Leiden	F5	c.1691G>A c.4070A>G	Possible Uncertain
	Prothrombin	F2	c.20210G>A	Possible
	Fibrinogen	FGA FGB	c.4266A>G c.148C>T c.455G>A	Uncertain Not demonstrated Not demonstrated
	Factor VII	F7	A1/A2 c.10976G>A c.323_324insCCTATATCT c.402G>A c.401G>T	Not demonstrated Not demonstrated Not demonstrated Not demonstrated
	Factor XIII Not Von Willebrand factor	F13A1 VWF	c.143G>T p.Pro564Leu Sma I c.1423C>T c.1793C>G	Not demonstrated Demonstrated Not demonstrated Uncertain Not demonstrated
Factor XII	F12	c.46C>T	Not demonstrated Uncertain	
Fibrinolytic system	Plasminogen activator inhibitor 1	SERPINE1	c.675_676delinsG c.1053 G>T	Possible Not demonstrated
Platelet receptor	GpIIb-IIIa complex	ITGB3	GPIIIa PLA2 GPIIIa c.1691G>A	Not demonstrated Not demonstrated
	Gp Ia-IIa Complex	ITGA2B ITGA2	GPIIb p.Ile843Ser GPIa c.807C>T GPIa c.873G>A	Not demonstrated Not demonstrated Not demonstrated
	GpIb/IX/V Complex	GP1BA	HPA2 c.3550C>T VNTR GPIb (-5) T/C Kozak	Possible Not demonstrated Possible
Renin-angiotensin-aldosterone system	ACE Angiotensinogen	ACE AGT	g.11417_11704del287 p.Met174 Thr p.Met235 Thr	Possible Not demonstrated Not demonstrated

ตารางที่ 2.2 แสดงลักษณะทางพันธุกรรมที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (ต่อ)

Type of factor	Factor	Gene	Polymorphisms	Association
Homocysteine and eNOS metabolism	eNOS	NOS3	g.3726_3834insGAAGTCTA GACCTGCTGCGGGGGTG AG c.894G>T c.786T>C	Uncertain Uncertain Uncertain
	Hcy	MTHFR	MTHFR c.677C>T MTHFR c.1298A>C	Possible Not demonstrated
		CBS	CBS c.844_845ins68 CBS c.833T>C	Not demonstrated Not demonstrated
		MTR	MTR c.275A>G	Not demonstrated
Lipoprotein metabolism	APOE	APO μ 2, μ 3, μ 4	μ 2, μ 3, μ 4 p.Cys112Arg p.Arg158Cys S447X	Possible Not demonstrated Not demonstrated
	LPL	LPL	p.Asp9Asn c.1127A>G c.93C>T	Not demonstrated Not demonstrated Not demonstrated
	PON1	PON1	p.Gln192Arg p.Leu55Met c.107C>T	Uncertain Uncertain Uncertain

การศึกษา ischemic stroke genetic study (ISGS) ตีพิมพ์ในปีพ.ศ. 2550 เป็นการศึกษาแนวโน้มความแปรปรวนทางพันธุกรรม (genomewide) ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งไม่เป็นโรคกว่า 5000 ราย ผลการศึกษาพบว่าความแปรปรวนทางพันธุกรรมบนตำแหน่งหนึ่งบนแขนข้างสั้น (arm p) ของโครโมโซมที่ 9 (9p21) มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมทั้งโรคหลอดเลือดสมอง โดยอาจเพิ่มโอกาสการเกิดโรคถึง 2 เท่าของคนปกติ [36-37]. โดยพบว่าตำแหน่งที่มีความแปรปรวนทางพันธุกรรมอยู่ที่ใกล้ INK4/ARF locus ซึ่งประกอบด้วยยีน CDKN2A (cyclin-dependence kinase inhibitor 2A), CDKN2B (cyclin-dependence kinase inhibitor 2B) และ CDKN2B-AS (CDKN2B antisense RNA ซึ่งหมายถึง RNA ที่ไม่มีการถอดรหัสเป็น mRNA หรือเรียกว่า Antisense non-coding RNA in INK4 locus; ANRIL) [38-39].

การศึกษาต่อมายังพบว่า ความแปรปรวนทางพันธุกรรมบนเบสเพียงหนึ่งตำแหน่ง (single nucleotide polymorphism; SNP) บนโครโมโซม 9p21 ยังมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดชนิดอื่นๆ เช่น หลอดเลือดแดงใหญ่ในช่องท้องโป่งพอง (abdominal aortic aneurysm), หลอดเลือดแดงในสมองโป่งพอง (intracranial aneurysm) และ โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายบริเวณแขนขาตีบ (peripheral arterial disease) โดยมี OR 1.31, 1.29 และ 1.14 ตามลำดับ เห็นได้ว่าความผิดปกติบนโครโมโซม 9p21 มีความสัมพันธ์กับโรคหัวใจและหลอดเลือดหลายประเภท ซึ่งอาจเกิดจากความแปรปรวนทางพันธุกรรมบนเบสเพียงหนึ่งตำแหน่งบนโครโมโซม [40,41]. ซึ่งต่อมาได้มีการศึกษาพบความสัมพันธ์ระหว่างความแปรปรวนทางพันธุกรรมบนโครโมโซม 9p21 ที่ตำแหน่งเบส rs 2383207 และ 10752274 กับการเกิดโรคสมองขาดเลือด และในระยะเวลาใกล้เคียงกันยังมีการศึกษาพบว่าความแปรปรวนทางพันธุกรรมที่ตำแหน่งเบสอื่นๆ มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองเช่นเดียวกัน อาทิเช่น การศึกษาของ J. Gustav Smith และคณะตีพิมพ์ในปี 2552 ซึ่งเป็นการศึกษาขนาดใหญ่ในกลุ่มประชากรชาวสวีเดนที่มีประวัติเป็นโรคสมองขาดเลือด ที่ตำแหน่งเบส rs10757274 , rs2383207, rs1333049, rs1333040 มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคสมองขาดเลือด โดยมี OR 1.14 (1.05 to 1.24) , 1.15 (1.05 to 1.25), 1.13 (1.04 to 1.23), 0.94 (0.86 to 1.02) ตามลำดับ[42].

Weili Zhang ได้ทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างชาวจีนจำนวน 1657 ราย พบว่าความแปรปรวนทางพันธุกรรมบนเบสเพียงหนึ่งตำแหน่งบนโครโมโซม 9p21 ที่พบนั้นมีความสัมพันธ์กับยีน ANRIL genotype GG ที่ตำแหน่ง rs 10757278 ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสมองขาดเลือด 1.47 เท่า (95% CI, 1.11-1.89; P=0.05) และเพิ่มความเสี่ยงของโรคเลือดออกในสมอง 1.60 เท่า (95% CI, 1.16-2.15; P=0.04) รวมทั้งพบอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคสมองขาดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้สูงกว่ากลุ่มควบคุม (RR 1.56; 95% CI 1.15-2.12; P=0.005) นอกจากนี้ความแปรปรวนทางพันธุกรรมบนเบสที่ตำแหน่ง rs 10757274 เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสมองขาดเลือดและการเกิดซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองเป็น 2.37 และ 2.45 เท่า (95% CI 1.38-4.04; P=0.01 และ 95% CI 1.56-3.86; P< 0.0001 ตามลำดับ) [43].

การศึกษาแบบ meta-analysis ของ Anderson และคณะตีพิมพ์ในปีพ.ศ. 2553 ที่พบว่าโรคสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุจากหลอดเลือดแดงใหญ่ตีบมีความสัมพันธ์กับความแปรปรวนทางพันธุกรรมบนเบสเพียงหนึ่งตำแหน่งบนโครโมโซม 9p21 ในตำแหน่ง rs 1537378 และ rs 10757278 โดยมีค่า OR 1.09 (P=0.0014) และ OR 1.11 (P= 0.001) ตามลำดับ[27].

ตารางที่ 2.3. แสดงตำแหน่งเบสที่เกิดความผันแปรทางพันธุกรรมบนโครโมโซม 9p21

การศึกษา	ตำแหน่งเบสที่เกิดการแปรปรวนทางพันธุกรรม
Anderson CD et al. meta-analysis	rs10757278 (OR = 1.11, 95% CI 1.05 – 1.17, p = 0.0001) rs1537378 (OR = 1.09, 95% CI 1.03–1.14, p = 0.0014)
Smith JG, et al. A Large-Scale Genetic Association Study(Sweden)	rs10757274 (OR 1.14, 95% CI 1.05 to 1.24,p= 0.002) rs2383207(OR= 1.15 ,95% CI 1.05 to 1.25 p= 0.002) rs1333049 (OR=1.13 ,95% CI 1.04 to 1.23 p= 0.004) rs1333040 (OR=0.94, 95% CI 0.86 to 1.02 p= 0.13)
Zhang W,et al. Large Prospective Stroke Population (Chinese)	rs10757274 (OR=1.41, 95% CI 1.15–1.71,p= 0.001) rs2383206 (OR=1.30 ,95% CI 1.03–1.67,p= 0.02) rs2383207 (OR=0.99 ,95% CI, 0.78–1.26,p=0.85) rs10757278 (OR=1.35, 95% CI 1.10–1.64, p=0.003)

จะเห็นได้ว่าความแปรปรวนทางพันธุกรรมบนเบสเพียงหนึ่งตำแหน่งบนโครโมโซม 9p21 เกิดขึ้นได้กับหลายตำแหน่งแตกต่างกันตามแต่ละการศึกษา ซึ่งยังไม่สามารถอธิบายสาเหตุที่ส่งผลให้เกิดความแตกต่างของผลการศึกษาได้ชัดเจน อย่างไรก็ตามพบว่าบางการศึกษามีเบสตำแหน่งเดียวกันเช่น ที่ตำแหน่ง rs10757278 ของการศึกษาแบบ meta-analysis ของ Anderson CD, et al. เป็นตำแหน่งเดียวกันกับในผล การศึกษาของ Zhang et al. และตำแหน่ง rs10757274, rs2383207

ของการศึกษาของ Smith JG, et al. เป็นตำแหน่งเดียวกันกับในผลการศึกษาของ Zhang et al. นั้น อาจหมายถึงแม้ต่างเชื้อชาติอาจมีความแปรปรวนทางพันธุกรรมในตำแหน่งเบสเดียวกันได้

2.2.1.3 บทบาทของยีน ANRIL[29-33].

ปีพ.ศ. 2552 ได้มีการศึกษาถึงหน้าที่ของยีน ANRIL พบว่า ANRIL คือ ยีนที่ไม่มี การถอดรหัสพันธุกรรมบนสาย RNA (non coding RNA strand) บนโครโมโซม 9p21 ซึ่งมีตำแหน่งใกล้เคียงกับ CDKN2A และ CDKN2B ยีน โดยยีนทั้งสองชนิดจะทำหน้าที่ encode โปรตีนที่มีบทบาทในกระบวนการเพิ่มจำนวนเซลล์ (cell proliferation) คือโปรตีน p^{15INK4a/4b} ซึ่งมีหน้าที่ควบคุมกระบวนการ proliferation และ migration ของเซลล์หลายๆ ชนิดรวมทั้งเซลล์กล้ามเนื้อเรียบบนผนังหลอดเลือดและเซลล์อื่นๆ ที่อยู่ในกระบวนการ atherosclerosis โดยผ่านทางกระบวนการ histone modification ส่งผลให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือหัวใจได้

หน้าที่ของโปรตีน p^{15INK4a/4b} ในกระบวนการ cell proliferation คือการยับยั้งกระบวนการเพิ่มจำนวนของเซลล์ โดยจะไปยับยั้งการสร้าง factor E2F ผ่านทางการยับยั้ง E2F-modulated expression ยีน หรืออาจกล่าวได้ว่ายีน CDKN2A และ CDKN2B เป็นยีนที่ทำหน้าที่ยับยั้งกระบวนการ proliferation ของเซลล์ต่างๆ (anti-proliferation gene) โดยยีน ANRIL จะมีอิทธิพลต่อการแสดงออกของยีน CDKN2A และ CDKN2B โดยเฉพาะในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบบริเวณผนังหลอดเลือด ดังนั้น หากเกิดความแปรปรวนทางพันธุกรรมบน ANRIL ยีน จะส่งผลให้การยับยั้งกระบวนการ cell proliferation สูญเสียไป ทำให้เกิดการหนาตัวของหลอดเลือดหรือเกิดเป็นคราบไขมัน (plaque) บนผนังหลอดเลือดได้

มีการศึกษาที่สนับสนุนกลไกดังกล่าวข้างต้น เนื่องจากมีการศึกษาพบว่ามี การพบโปรตีน p^{15INK4b} ในคราบไขมัน (plaque) ในหลอดเลือดแดงคาโรติดบริเวณคอ ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองและอาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัย

จากข้อมูลข้างต้นพบว่ายีน ANRIL มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคสมองขาดเลือด ทั้งในเชื้อชาติจีนและ Caucasian ซึ่งยังมีบางส่วนที่แตกต่างกัน เช่น ตำแหน่ง allele ที่เป็นความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสมองขาดเลือดเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของเบส และยังไม่ทราบถึงความสัมพันธ์ต่อตำแหน่งหลอดเลือดที่ตีบ รวมทั้งยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยชาวไทย จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ที่จะบอกความแตกต่างของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน ANRIL กับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดง

ภายในโพรงกะโหลกศีรษะและหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติคส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะการตีบในผู้ป่วยชาวไทยโดยเปรียบเทียบกันกลุ่มที่ไม่มีการตีบของหลอดเลือดดังกล่าว

2.3 การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของ DNA [47].

DNA sequencing มีข้อจำกัดคือ หาลำดับนิวคลีโอไทด์ได้ครั้งละประมาณ 300-1000 เบส แพร์ (bp) เท่านั้น ถ้าจะหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของชิ้นส่วน DNA ของยีนทั้งยีน หรือทั้งโครโมโซม ต้องตัดด้วย restriction endonuclease ให้เป็นชิ้นๆ ที่สั้นลงก่อน หรือใช้วิธี PCR เพิ่มปริมาณของ DNA แต่ละส่วนออกมา โดยให้มีส่วนที่ overlap กัน เพื่อหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของแต่ละชิ้น แล้วนำข้อมูลลำดับที่ได้มาเชื่อมต่อกันอีกที โดยเทคนิคทางอณูชีววิทยาที่นำมาใช้ในปัจจุบัน แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ วิธีของ Maxam-Gilbert กับวิธีของ Sanger ซึ่งวิธีของ Sanger ได้รับการคิดค้นขึ้นในปี 1975 โดย Frederick Sanger นักชีวเคมีชาวอังกฤษ และได้รับรางวัลโนเบลสาขาเคมีในปี 1980 และวิธีนี้ก็ยังคงใช้กันอยู่จนถึงทุกวันนี้

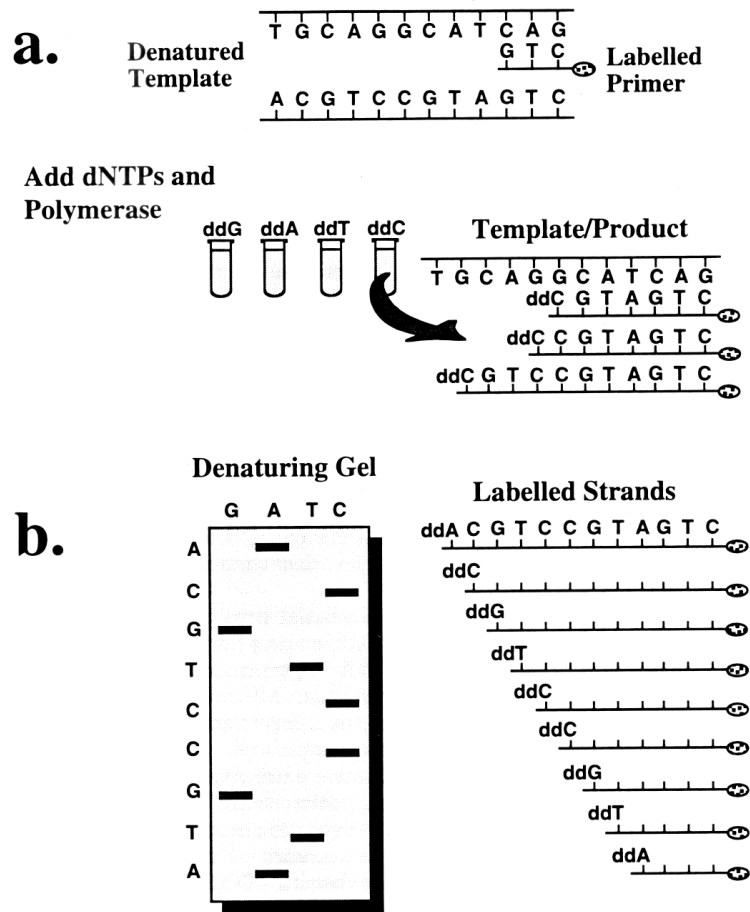
ในกระบวนการหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของ DNA มีขั้นตอนพื้นฐานดังนี้

1. การสกัด DNA จากตัวอย่างตรวจ
2. การแยกขนาดของ DNA ด้วยวิธี gel electrophoresis
3. การใช้เอนไซม์ที่จำเพาะในการตัดสาย DNA ที่ต้องการศึกษา
4. การเพิ่มจำนวน DNA หรือยีน โดยวิธี polymerase chain reaction (PCR)
5. การเคลื่อนย้าย DNA จากวุ้นที่ใช้แยกขนาดลงไปอยู่บนกระดาษ nitrocellulose หรือกระดาษ nylon
6. การใช้ตัวตรวจสอบ (probe) ที่อาจติดสลากรด้วยสารกัมมันตภาพรังสี หรือสารที่ให้สีที่สามารถตรวจพบได้
7. เทคนิค DNA cloning

2.3.1 กระบวนการหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของ DNA โดยวิธี Dideoxy (Sanger DNA sequencing)

มีหลักการคล้ายกับการทำ PCR นำชิ้นส่วน DNA ที่ต้องการทำ sequencing มาให้ความร้อน (denature) แล้วเติม primer, DNA polymerase และ dNTP (deoxyribonucleotide triphosphate) ทั้ง 4 ชนิด ได้แก่ dATP, dGTP, dCTP และ dTTP นี้จะถูกติดฉลากด้วยสารกัมมันตภาพรังสี (^{32}P) เพื่อที่จะสามารถตรวจสอบสาย DNA ที่สร้างใหม่โดยการนำ gel ที่มีชิ้นส่วน DNA ไปแนบกับฟิล์ม x-ray ซึ่งเรียกว่า autoradiography ลงไป เพื่อให้เกิดการสังเคราะห์สาย polynucleotide เส้นใหม่โดยมี DNA ที่เราต้องการหาลำดับนิวคลีโอไทด์เป็นแม่แบบ (ดังรูปภาพที่ 3)

โดย primer คือ สาย oligonucleotide ซึ่งจะถูกออกแบบให้ด้าน 3' อยู่ใกล้กับส่วนของ DNA ที่เราต้องการทราบลำดับของเบส ซึ่งมีหน้าที่เป็นสาย oligonucleotide ตั้งต้นเพื่อให้เกิดการสังเคราะห์ DNA สายที่ complementary กับ DNA template ต่อไป



รูปภาพที่ 3 แสดงขั้นตอนการทำ DNA sequencing โดยวิธีของ Sanger

2.3.2 การตรวจหลอดเลือดแดงคาโรติดบริเวณคอด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (Carotid duplex ultrasound)

วัตถุประสงค์ในการตรวจ

เพื่อตรวจสอบความผิดปกติของหลอดเลือด ซึ่งอาจมีความผิดปกติลักษณะต่างๆ ขึ้นกับพยาธิสภาพของโรค โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองใช้ในการประเมินหลอดเลือด collateral ที่ปิดขึ้นเพื่อนำเลือดมาเลี้ยงสมองในบริเวณที่หลอดเลือดหลักที่มาเลี้ยงสมองบริเวณนั้นเกิดการตีบตัน และสามารถคัดกรองผู้ป่วยที่ต้องการการรักษาจำเพาะเช่นการผ่าตัดหลอดเลือด การใส่ขดลวด เป็นต้น

ข้อบ่งชี้ในการตรวจ

1. ตรวจร่างกายพบมีเสียงฟู่บริเวณคอ (carotid bruit)
2. มีภาวะการมองเห็นผิดปกติอันเกิดจากหลอดเลือดดำหรือหลอดเลือดตีบหรืออุดตัน
3. มีอาการของโรคหลอดเลือดสมอง
4. มีภาวะหมดสติชั่วคราว (syncope) อันอาจเกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือดระบบ verteobasilar หรือ มีการตีบของหลอดเลือดแดงแคโรติดบริเวณคอตีบสองข้างได้
5. มีความสงสัยภาวะหลอดเลือดแดงอักเสบที่ลุกลามถึงหลอดเลือดที่มาเลี้ยงบริเวณภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะ เช่น giant cell arteritis
6. คลำพบก้อนที่มีการเต้นตามจังหวะชีพจรบริเวณคอ
7. มีประวัติได้รับอุบัติเหตุบริเวณคอเนื่องจากอาจมีการฉีกขาดของผนังหลอดเลือดได้ (dissection)
8. เป็นการติดตามการรักษาในภาวะหลอดเลือดแดงแคโรติดบริเวณคอแข็งหรือมีการตีบแต่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยวิธีผ่าตัดหรือใส่ขดลวด
9. เพื่อติดตามหลังทำการรักษาภาวะหลอดเลือดแดงแคโรติดบริเวณคอตีบ โดยการผ่าตัดหรือใส่ขดลวด โดยมีข้อบ่งชี้ควรทำภายใน 30 วันหลังทำการเนื่องจากอาจพบการตีบของหลอดเลือดซ้ำได้ 2-20% ในช่วง 2-3 ปี หลังการผ่าตัด

ข้อจำกัดในการตรวจ

1. ผู้ที่มีกายวิภาคไม่เอื้ออำนวย เช่น มีคอตัน เคยฉายรังสีหรือเคยผ่าตัดบริเวณคอ มีตำแหน่ง carotid bifurcation ค่อนข้างสูง ทำให้ไม่สามารถตรวจพบหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลแคโรติดได้ชัด หลอดเลือดที่คดเคี้ยวมากทำให้แปลผลลำบากเนื่องจากมุมที่ใช้วัดความเร็วการไหลของเลือดอาจไม่เหมาะสมหรือมีความเร็วสูงกว่าปกติ ผู้ที่เจาะใส่หลอดลมระดับคอ หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถนอนหงายได้ หรือผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการตรวจ
2. กรณีคราบไขมันบนผนังหลอดเลือดมีลักษณะเรียบ และมีความยาวมาก อาจทำให้อัตราเร็วของการไหลของเลือดไม่มีการเปลี่ยนแปลงตามรูปแบบปกติ ทำให้อาจเกิดการผิดพลาดในการแปลผลได้

3. ผู้ที่มี plaque ที่มีหินปูนเกาะอยู่หนา เกิดเป็น acoustic shadow ทำให้คลื่นเสียงไม่สามารถผ่านได้ จึงไม่สามารถเห็นหลอดเลือดได้ชัดเจน
4. ภาวะความผิดปกติของร่างกายในระบบต่างๆ ที่ส่งผลให้ร่างกายมีการบีบตัวของเลือดจากหัวใจมากหรือน้อยกว่าปกติ ซึ่งจะส่งผลต่อค่าความเร็วสูงสุดของการไหลของเลือด (peak systolic velocity)
5. กรณีที่มีการตีบหรืออุดตันของหลอดเลือดอินเทอร์นัลคาโรติดบริเวณคอด้านตรงข้าม อาจทำให้ค่าความเร็วสูงสุดของการไหลของเลือดในหลอดเลือดด้านที่ทำการตรวจสูงกว่าปกติ เพื่อชดเชยด้านตรงข้าม

วิธีการตรวจ

ให้ผู้ป่วยนอนหงายเงยหน้าไปด้านตรงข้ามผู้ตรวจ และสามารถเงยศีรษะเล็กน้อย ประมาณ 45 องศา ผู้ตรวจอาจนั่งข้างเตียงผู้ป่วยโดยหันหน้าไปหาผู้ป่วย หรืออาจนั่งที่หัวเตียงของผู้ป่วยก็ได้ เครื่องตรวจอัลตราซาวด์ที่ใช้ควรเป็นเครื่องที่มีหัวตรวจแบบ linear-array ซึ่งมีความถี่ของคลื่นอยู่ระหว่าง 7-10 MHz วางหัวตรวจตามแนวยาวบนลำคอของผู้ป่วยแต่ละข้าง แล้วขยับหัวตรวจเพื่อให้เห็นภาพของหลอดเลือดชัดเป็นแนว และทำการตรวจทั้ง gray scale และ Doppler

การแปลผลการตรวจ

ประกอบด้วย การประเมินด้วย gray scale เพื่อดูลักษณะทั่วไปของหลอดเลือด เช่น ลักษณะของผนังหลอดเลือด การหนาตัวของชั้น intima media ลักษณะของ plaque และประเมินความรุนแรงของการตีบของหลอดเลือดโดยใช้ Doppler

1. การตรวจ B-mode

- a. การวัดความหนาของชั้น intima media ซึ่งสามารถวัดได้ที่ผนังหลอดเลือดด้านที่ไกลหรือใกล้กับหัวตรวจอัลตราซาวด์ ที่ตำแหน่งหลอดเลือดที่หลอดเลือดคอมมอนคาโรติด ตำแหน่งที่มีการโป่งของหลอดเลือดอินเทอร์นัลคาโรติดก่อนที่จะแยกไปเป็นหลอดเลือดอินเทอร์นัลคาโรติด ลักษณะผนังหลอดเลือดชั้น intima จะมีการสะท้อนคลื่นเสียงได้

(echogenic layer) และผนังหลอดเลือดชั้น media จะสะท้อนคลื่นเสียงได้น้อย (echo-poor layer) โดยปกติชั้น intima media จะมีความหนาไม่เกิน 1 มิลลิเมตร

- b. การดูลักษณะของ plaque ที่ผนังหลอดเลือด plaque แบ่งเป็นลักษณะต่างๆ ได้ดังนี้

ชนิดที่ 1 hypoechoic หรือ echolucent plaque ที่มีลักษณะการสะท้อนคลื่นเสียงที่กลมกลืนกันทั้งก้อน (homogenous hypoechoic)

ชนิดที่ 2 plaque ที่มีการสะท้อนของคลื่นเสียงใน plaque แตกต่างกันในก้อน โดยมากกว่าครึ่งหนึ่งเป็นลักษณะ hypoechoic หรือ echolucent (heterogenous hypoechoic plaque)

ชนิดที่ 3 plaque ที่มีการสะท้อนของคลื่นเสียงใน plaque แตกต่างกันในก้อน โดยมากกว่าครึ่งหนึ่งเป็นลักษณะ hyperechoic หรือ echodense plaque (heterogenous hyperechoic plaque)

ชนิดที่ 4 plaque ที่มีการสะท้อนของคลื่นเสียงใน plaque กลมกลืนกันทั้งก้อน โดยมีลักษณะเป็น hyperechoic ทั้งก้อน

ชนิดที่ 5 plaque ที่มีการสะท้อนของคลื่นเสียงใน plaque ลักษณะเป็น hyperechoic ทั้งก้อน ร่วมกับมีแคลเซียมในก้อน plaque ส่งผลให้เกิดเงาสะท้อนในตำแหน่งด้านหลังหรือด้านล่างของ plaque ทำให้ไม่สามารถเห็นลักษณะหลอดเลือดบริเวณนั้นไม่ชัดเจน

2. การประเมินการตีบของหลอดเลือดโดยใช้เทคนิค Doppler

โดยใช้หลักการวัดความแตกต่างของความเร็วการไหลของเลือดในตำแหน่งส่วนต้นเทียบกับส่วนปลายของหลอดเลือดหรือตำแหน่งที่มีการตีบของหลอดเลือด หากมี

การตีบของหลอดเลือดจะเกิดลักษณะ ความเร็วของการไหลของเลือดสูงกว่าค่าปกติ เมื่อใส่ color mode ร่วมด้วยจะทำให้เกิดการกระเจิงของสี (aliasing) และมีการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างกราฟความเร็วของการไหลของเลือด ซึ่งเกณฑ์การวินิจฉัยความรุนแรงของการตีบของหลอดเลือดมีหลายเกณฑ์ เช่น

ตารางที่ 2.4 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดแดงคาโรติดบริเวณคอตีบแบบ Society of Radiologists in ultrasound Consensus Conference.

ร้อยละของการตีบ ของหลอดเลือด	ตัวชี้วัดหลัก		ตัวชี้วัดเพิ่มเติม	
	ICA PSV (cm/sec)	ปริมาณคราบไขมัน† (%)	ICA/CCA PSV Ratio	ICA EDV (cm/sec)
ปกติ	<125	None	<2.0	<40
<50	<125	<50	<2.0	<40
<50–69	125-230	<50	2.0–4.0	40–100
≥70	>230	≥50	>4.0	>100
เกือบอุดตันทั้งหมด	แปรผันได้	มองเห็นได้	แปรผันได้	แปรผันได้
อุดตันทั้งหมด	ไม่สามารถตรวจได้	ไม่พบช่องของหลอดเลือด	ไม่สามารถตรวจได้	ไม่สามารถตรวจได้

- a PSV (CM/S) คือ ความเร็วการไหลของเลือดสูงสุดเมื่อหัวใจบีบตัว
- b EDV (CM/S) ความเร็วการไหลของเลือดเมื่อหัวใจคลายตัว
- c ICA/CCA ratio สัดส่วนระหว่างความเร็วการไหลของเลือดในหลอดเลือดอินเทอร์นัลคาโรติดเทียบกับในหลอดเลือดคอมมอนคาโรติด

ตารางที่ 2.5 การวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดแดงคาโรติดตีบ โดยการใช้ Carotid Doppler Ultrasound ตามคำนิยามของ Velocity criteria for grading carotid stenosis in the Neurosonology Laboratory at Wake Forest University School of Medicine ประกอบด้วย [48]

ร้อยละของเส้นผ่านศูนย์กลางหลอดเลือดที่ตีบ	PSV (CM/S) ^a	EDV (CM/S) ^b	ICA/CCA ratio ^c
0-49	≤ 140	< 40	< 2
50-74	>140	< 110	≥ 2
75-94	>140	> 110	>3
95-99	แปรผันได้	แปรผันได้	แปรผันได้
อุดตัน	ไม่มีการไหลของเลือด	ไม่มีการไหลของเลือด	ไม่สามารถประเมินได้

a PSV (CM/S) คือ ความเร็วการไหลของเลือดสูงสุดเมื่อหัวใจบีบตัว

b EDV (CM/S) ความเร็วการไหลของเลือดเมื่อหัวใจคลายตัว

c ICA/CCA ratio สัดส่วนระหว่างความเร็วการไหลของเลือดในหลอดเลือดอินเทอร์นัลคาโรติดเทียบกับในหลอดเลือดคอมมอนคาโรติด

ซึ่งในการศึกษานี้เลือกใช้เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดแดงคาโรติดตีบ โดยการใช้ตามคำนิยามของ Velocity criteria for grading carotid stenosis in the Neurosonology Laboratory at Wake Forest University School of Medicine

2.3.3 การตรวจประเมินหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะโดยคลื่นเสียงความถี่สูง (transcranial Doppler ultrasound)

เป็นการตรวจวัดความเร็วการไหลของหลอดเลือดแดงใหญ่ภายในโพรงกะโหลกศีรษะในทิศทางของการไหลของเลือด โดยคลื่นเสียงความถี่สูงผ่านช่องว่างเล็กๆ บริเวณรอยต่อของแผ่นกะโหลกศีรษะ บริเวณขมับ หรือ foramen magnum เพื่อนำมาประเมินภาวะต่างๆ เช่น การตีบของหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง หรือภาวะเม็ดเลือดแดงแปรสภาพจากภาวะ sickle การหดตัวอย่างรุนแรงชั่วคราวของหลอดเลือดอันมีสาเหตุจากการมีสิ่งกระตุ้นต่างๆ เช่น เลือดออกในชั้นเยื่อหุ้มสมอง จากยาบางชนิดที่มีฤทธิ์กระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด เป็นต้น

ตารางที่ 2.6 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบมากกว่า $\geq 50\%$ [48]

หลอดเลือด	ความลึก (มิลลิเมตร)	* MFV(cm s^{-1})	PSV $\geq 50\%$ stenosis (cm s^{-1})
M1-M2 MCA	30-65	≥ 80	≥ 140
A1 ACA	60-75	≥ 80	≥ 120
ICA siphon	60-65	≥ 70	≥ 120
PCA	60-72	≥ 50	≥ 100
BA	80-100+	≥ 60	≥ 100
VA	40-80	≥ 50	≥ 100

* MFV คือ ความเร็วการไหลของเลือดเฉลี่ย

a PSV (CM/S) คือ ความเร็วการไหลของเลือดสูงสุดเมื่อหัวใจบีบตัว

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design)

การวิจัยเชิงวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มตัวอย่างที่เป็นโรคและกลุ่มควบคุมโดยมีการเลือกประชากรทั้ง 2 กลุ่มให้มีลักษณะบางอย่างเหมือนหรือใกล้เคียงกันเป็นคู่ๆ (match , case – control study)

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

3.2.1 ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample) แบ่งออกเป็น 2 ส่วน

1) กลุ่มตัวอย่าง (Case) คือ ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มารับการตรวจที่ รพ.จุฬาลงกรณ์และได้รับการวินิจฉัยว่ามีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะและหรือมีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ $\geq 50\%$

2) กลุ่มควบคุม (Control) คือ ผู้ป่วยที่ไม่เคยเป็นโรคสมองขาดเลือดที่มารับการตรวจ CDUS หรือ TCD ที่รพ.จุฬาลงกรณ์ด้วยสาเหตุใดๆ ก็ตาม และพบว่าไม่มีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะหรือหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ

หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรและตัวอย่าง

1. กลุ่มตัวอย่าง

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. มีเชื้อชาติและสัญชาติไทย
2. มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 45 ปี
3. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคสมองขาดเลือด
4. มีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะและหรือมีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ $\geq 50\%$ โดย carotid duplex ultrasound หรือ transcranial doppler ultrasound.
5. สม่ครใจเข้าร่วมการศึกษาและลงชื่อในใบยินยอมเข้ารับการศึกษ

กฎเกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดจากภาวะหลอดเลือดผิดปกติที่ไม่ใช่ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งเช่น arterial dissection, arteriovenous malformation, vasculitis.

2. กลุ่มควบคุม

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. เชื้อชาติและสัญชาติไทย
2. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 45 ปี
3. ไม่มีประวัติได้รับการวินิจฉัยหรือเคยมีอาการที่เข้าได้กับโรคหลอดเลือดสมองมาก่อน
4. ไม่มีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะหรือหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ

3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

การวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดแดงคาโรติดตีบ โดยการใช้ Carotid Doppler Ultrasound ตามคำนิยามของ Velocity criteria for grading carotid stenosis in the Neurosonology Laboratory at Wake Forest University School of Medicine ประกอบด้วย [48]

ตารางที่ 3.1 การวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดแดงคาโรติดตีบ โดยการใช้ Carotid Doppler Ultrasound ตามคำนิยามของ Velocity criteria for grading carotid stenosis in the Neurosonology Laboratory at Wake Forest University School of Medicine ประกอบด้วย [48]

ร้อยละของเส้นผ่านศูนย์กลางหลอดเลือดที่ตีบ	PSV (CM/S) ^a	EDV (CM/S) ^b	ICA/CCA ratio ^c
0-49	≤ 140	< 40	< 2
50-74	>140	< 110	≥ 2
75-94	>140	> 110	>3
95-99	แปรผันได้	แปรผันได้	แปรผันได้
อุดตัน	ไม่มีการไหลของเลือด	ไม่มีการไหลของเลือด	ไม่สามารถประเมินได้

- a PSV (CM/S) คือ ความเร็วการไหลของเลือดสูงสุดเมื่อหัวใจบีบตัว
- บ EDV (CM/S) ความเร็วการไหลของเลือดเมื่อหัวใจคลายตัว
- c ICA/CCA ratio สัดส่วนระหว่างความเร็วการไหลของเลือดในหลอดเลือดอินเทอร์นัลคาโรติดเทียบกับในหลอดเลือดคอมมอนคาโรติด

หลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ หมายถึง หลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะประกอบด้วยหลอดเลือดแดง middle cerebral, anterior cerebral, Internal carotid artery siphon, posterior cerebral , basilar และ vertebral ส่วนที่อยู่ภายในศีรษะมีการตีบของหลอดเลือดตั้งแต่ 50 % ขึ้นไป โดยการใช้ Transcranial Doppler ultrasound

ตารางที่ 3.2 แสดง Criteria maximum mean flow velocity threshold ใน $\geq 50\%$ intracranial arterial stenosis[48]

หลอดเลือด	ความลึก (มิลลิเมตร)	* MFV(cm s ⁻¹)	PSV $\geq 50\%$ stenosis (cm s ⁻¹)
M1-M2 MCA	30-65	≥ 80	≥ 140
A1 ACA	60-75	≥ 80	≥ 120
ICA siphon	60-65	≥ 70	≥ 120
PCA	60-72	≥ 50	≥ 100
BA	80-100+	≥ 60	≥ 100
VA	40-80	≥ 50	≥ 100

* MFV คือ ความเร็วการไหลของเลือดเฉลี่ย

- a PSV (CM/S) คือ ความเร็วการไหลของเลือดสูงสุดเมื่อหัวใจบีบตัว

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง โดยใช้ Matched case-control study

$$n \text{ pair} = \frac{(Z_{\alpha/2}\sqrt{2\pi} + Z_{\beta}\sqrt{2P_1P_2/\pi})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$$P_2 = \text{โอกาสที่กลุ่มควบคุมจะมีปัจจัยเสี่ยง (P}_2 = 0.46)^{(24)}$$

$$P_1 = p_2 R / (1 + p_2(R-1))$$

$$R = \text{odd ratio (R= 2.09)}^{(36)}$$

$$\text{แทนค่าในสูตร } P_1 = p_2 R / (1 + p_2(R-1)), P_1 = 0.61$$

$$\pi = (p_1 + p_2) / 2$$

$$\text{โดย } Z = \text{ค่า } Z \text{ จากตารางแจกแจงปกติมาตรฐานเมื่อกำหนดระดับความเชื่อ 95\%}$$

$$\alpha = 0.05, Z_{\alpha/2} = 1.96 \text{ (two tail)}$$

$$\beta = 0.10, Z_{\beta} = 1.28 \text{ (type II error = 10\%)}$$

$$\text{แทนค่าในสูตรจะได้ } n \text{ pair} = 148 \text{ คู่}$$

ดังนั้นประชากรที่ต้องนำมาศึกษาคืออย่างน้อย 148 คู่

3.5 การดำเนินการวิจัย

ผู้ป่วยที่เข้าได้กับ inclusion criteria และไม่มีข้อห้ามตาม exclusion criteria จะได้รับการอธิบายถึงรายละเอียดของการวิจัย และลงนามในใบยินยอม หากผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการวิจัย จะได้รับการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ซึ่งประกอบด้วย Carotid duplex Ultrasound (CDUS) ใช้เครื่อง GE LOGIQ E9 และ Transcranial Doppler Ultrasound (TCD) ใช้เครื่อง Viasys Healthcare SONARA เพื่อแยกผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มที่มีการตีบของหลอดเลือดและกลุ่มที่ไม่มีการตีบของหลอดเลือด โดยจับคู่ตามเพศ และอายุห่างกันไม่เกิน 5 ปี จากนั้นจะมีการซักประวัติ ตรวจร่างกาย การเก็บบันทึกข้อมูลการตรวจรักษาก่อนหน้า และตรวจทางห้องปฏิบัติการศึกษาดูปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ

กลุ่มที่ 1 ได้แก่ กลุ่มที่มีประวัติเป็นโรคสมองขาดเลือดที่มีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะและหรือมีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ คือผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจหลอดเลือดโดย TCD แล้วพบมีการตีบของหลอดเลือด middle cerebral artery, anterior cerebral artery, internal carotid artery, posterior cerebral artery, vertebral artery หรือ basilar artery $\geq 50\%$ และหรือทำ CDUS พบมีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ $\geq 50\%$

กลุ่มที่ 2 ได้แก่ คือคนที่ไม่พบมีการตีบของหลอดเลือด และไม่เคยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง จับคู่กับกลุ่มที่ 1 ตามเพศ และอายุ โดยมีอายุต่างกันไม่เกิน 5 ปี

ผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มจะได้รับการศึกษาเปรียบเทียบปัจจัยเสี่ยงต่างๆ และนำมาวิเคราะห์ทางสถิติและจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจทางพันธุกรรม โดยเป็นการศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน ANRIL บนโครโมโซม 9q21 โดยดูลักษณะ allele, genotype ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคสมองขาดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ที่ตำแหน่ง rs10757274 และ rs2383206(20,24) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เป็นโรคและกลุ่มควบคุม รวมทั้งศึกษาเปรียบเทียบ allele ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสูงโดยแยกตามชนิด ของโรคสมองขาดเลือดด้วย

3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

1. เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มารับการตรวจที่รพ.จุฬาลงกรณ์และได้รับการวินิจฉัยว่ามีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะและหรือมีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะอย่างมีนัยสำคัญจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง จำนวน 148 ราย โดยผู้วิจัยเป็นผู้เก็บข้อมูลเบื้องต้น ลงข้อมูลในแบบบันทึกที่จัดเตรียมไว้

2. เก็บข้อมูลจากกลุ่มควบคุม (Control) คือ ผู้ป่วยที่ไม่เคยเป็นโรคสมองขาดเลือดที่มารับการตรวจ CDUS หรือ TCD ที่รพ.จุฬาลงกรณ์ด้วยสาเหตุใดๆ ก็ตาม และพบว่าไม่มีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะหรือหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะจำนวน 148 ราย โดยผู้วิจัยเป็นผู้เก็บข้อมูลเบื้องต้น ลงข้อมูลในแบบบันทึกที่จัดเตรียมไว้

3. รายละเอียดของข้อมูลที่เก็บ

- เพศ, อายุ, น้ำหนัก, ส่วนสูง
- ประวัติการสูบบุหรี่

- ประวัติโรคประจำตัว และการรักษา เช่น เบาหวาน, ความดันโลหิตสูง, ภาวะไขมันในเลือดสูง, โรคหลอดเลือดสมองตีบ, TIA
- ประวัติการใช้ยาต่างๆ เช่น แอสไพริน, ยาลดความดัน, ยาลดน้ำตาล, ยาลดไขมันในเลือด
- ประวัติโรคที่เกี่ยวข้องในครอบครัว เช่นโรคหลอดเลือดสมอง , โรคหลอดเลือดหัวใจ
- ระดับความดันโลหิต
- ตำแหน่งการตีบของหลอดเลือด
- ลักษณะทางพันธุกรรมบนยีน ANRIL ที่ตำแหน่ง rs10757274 และ rs2383206

3.7 การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

3.7.1 มีการตรวจ Fasting plasma glucose, cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, HbA_{1c} ในกลุ่มตัวอย่างทั้ง 2 กลุ่มกรณีที่ไม่ใช่ข้อมูลอยู่เดิมหรือมีผลการตรวจนานมากกว่า 3 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัย

3.7.2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการทางพันธุกรรม

3.7.2.1 การเจาะเลือด ใช้หลอด EDTA 3 มล.1 หลอด

3.7.2.2 นำมาปั่นแยกเม็ดเลือดขาว เพื่อสกัดดีเอ็นเอโดยวิธีมาตรฐานฟินอล-คลอโรฟอร์ม

3.7.2.3 วัดปริมาณดีเอ็นเอด้วยเครื่อง Spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 260 นาโนเมตร

3.7.2.4 เพิ่มปริมาณดีเอ็นเอโดยวิธี Polymerase Chain Reaction (PCR)

3.7.2.5 โดยใช้ Primer คือ

rs10757274 F : 5'AAG CTT CTC CCC CGT GGG TC 3'

rs10757274 R : 5'TGA GGG GAG GGA GCA TGT CTG T 3'

rs2383206 F : 5'GTG TGA ATT CAT GAG ATA ATG G 3'

rs2383206 R : 5'TAA CTT TAA GCC ACC AAG GAA G 3'

* F หมายถึง สาย primer ที่ทำการอ่านแบบไปข้างหน้า (forward)

R หมายถึง สาย primer ที่ทำการอ่านแบบไปย้อนกลับ (reverse)

3.7.2.6. ปริมาณ DNA ที่ใช้ 50-100 นาโนกรัม จะถูกเตรียมในสารละลาย 20 ไมโครลิตร ซึ่งประกอบด้วย 10X *Taq* Buffer with $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, MgCl_2 1.5 mM , dNTPs 200 μM , *Taq* DNA polymerase 2 units , Primer F,R แต่ละตำแหน่ง 0.2 μM โดยกำหนดให้ปฏิกิริยาของ PCR คือ

ขั้นตอนที่หนึ่ง denaturing เป็นการแยกสาย DNA ที่เป็นต้นแบบจากสภาพที่เป็นต่อเส้นคู่ ให้เป็นเส้นเดี่ยวโดยใช้อุณหภูมิสูง 95 °C นาน 5 นาที

ขั้นตอนที่สอง เรียกว่า annealing เป็นขั้นตอนที่ลดอุณหภูมิลงเพื่อให้ Primer ทั้ง 2 สาย ซึ่งเป็น DNA สายสั้น ๆ ที่มีลำดับเบสเป็นคู่สมกับ DNA ที่เป็นต้นแบบจับคู่กัน โดยใช้อุณหภูมิ 60 °C นาน 45 วินาที แล้วตามด้วย

ขั้นตอนที่สาม เรียกว่า extension เป็นขั้นตอนการเพิ่มอุณหภูมิ เพื่อให้ DNA polymerase สังเคราะห์สาย DNA ต่อจาก primer โดยการนำ dNTPs (dATP, dCTP , dGTP , dTTP) ต่อเข้าที่ปลาย 3'OH ของ primer ซึ่งใช้อุณหภูมิ 72 C นาน 45 วินาที

ทั้ง 3 ขั้นตอนจะทำปฏิกิริยาต่อเนื่องกันทั้งหมด 35 รอบหลังจากนั้นนำ DNA ที่ผ่านกระบวนการ PCR แล้วมาทำการตรวจวิเคราะห์ผลผลิตของ PCR โดยวิธี Agarose gel electrophoresis โดยใช้ 1% Agarose gel ซึ่งขนาดของผลผลิต PCR ประมาณได้โดยการเปรียบเทียบกับ DNA ที่ทราบขนาดอยู่แล้ว (DNA Marker)

3.7.2.7 ทำการ purified PCR product ด้วย ExoSAP-IT (USB Corporation, USA) เพื่อส่งไปหาลำดับนิวคลีโอไทด์โดยวิธี direct sequencing ด้วยเครื่อง automated sequence analysis ที่บริษัท Macrogen Inc., (MACROGEN INC ; Gason-dong, Seoul, South Korea) เพื่อหา *ANRIL* variants ที่ตำแหน่ง rs10757274, rs2383206 ซึ่งมี genotype ได้ 3 แบบ คือ AA, AG และ GG

3.8 การตรวจหลอดเลือดสมองด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง

ผู้ที่เข้าร่วมการวิจัยทุกรายจะได้รับการตรวจวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบและหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ซึ่งประกอบด้วย

1. Carotid Duplex Ultrasound (CDUS)
2. Transcranial Doppler Ultrasound (TCD)

โดยใช้เกณฑ์ตาม Operational definition ดังตารางที่ 3.1 และ ตารางที่ 3.2

3.9 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

3.9.1 การสรุปข้อมูลและการนำเสนอข้อมูล (Summarization of Data and Data Presentation)

ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ, ประวัติการเป็นโรคเบาหวาน, ความดันโลหิตสูง, ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ, โรคหลอดเลือดหัวใจ, การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา , ข้อมูลทางพันธุกรรม โดยสรุปเป็นร้อยละ (Percentage) และนำเสนอข้อมูลโดยใช้ตาราง (Table)

ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ สรุปเป็นค่าเฉลี่ย (Mean) และนำเสนอข้อมูลโดยใช้ตาราง

3.10 การทดสอบสมมติฐาน (Hypothesis testing)

- ข้อมูลเชิงคุณภาพใช้ Chi-square test
- ข้อมูลเชิงปริมาณใช้ Student t- test
- หาค่าความสัมพันธ์ของแต่ละตัวแปรใช้ logistic regression analysis (simple และ multiple)

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 . ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

จากผลการศึกษาพบว่าตั้งแต่เดือนมิถุนายน 2555 จนถึงเดือนกุมภาพันธ์ 2556 มีผู้ป่วยที่มารับการรักษาด้วยภาวะโรคหลอดเลือดสมองที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ได้รับการคัดเลือกเข้ารับการศึกษารวม 299 ราย ในจำนวนนี้สามารถส่งตรวจเพื่อหาความแปรปรวนทางพันธุกรรมและได้ผลที่สมบูรณ์ทั้งหมด 289 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบและหรือมีหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบ จำนวน 137 ราย กลุ่มควบคุมจำนวน 152 ราย

ลักษณะทั่วไปของแต่ละกลุ่มมีดังนี้ กลุ่มผู้ป่วยเป็นเพศชาย 95 ราย คิดเป็นร้อยละ 67.4 มีอายุเฉลี่ย 64.98 ± 9.13 ปี ในกลุ่มควบคุมเป็นเพศชาย 103 ราย คิดเป็นร้อยละ 65.2 อายุเฉลี่ย 65.2 ± 10.15 ปี ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างเพศและ อายุเฉลี่ย P value เท่ากับ 0.69 และ 0.22 ตามลำดับ ดัชนีมวลกาย (Body mass index, BMI) มีค่าเฉลี่ยรวมทั้งสองกลุ่ม 24.15 ± 3.40 กก/ม² ดัชนีมวลกายเฉลี่ยในกลุ่มผู้ป่วย 24.11 ± 3.24 กก/ม² ดัชนีมวลกายเฉลี่ยในกลุ่มควบคุม 24.18 ± 3.52 กก/ม² ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างทั้งสองกลุ่ม ($p=0.87$) ค่าความดันโลหิตเมื่อหัวใจบีบตัว (Systolic blood pressure, SBP) วัดเมื่อแรกรับในกลุ่มผู้ป่วยเฉลี่ยเท่ากับ 141.56 ± 21.88 มม.ปรอท ซึ่งสูงกว่ากลุ่มควบคุมที่มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 132.18 ± 19.76 มม.ปรอท ($p < 0.001$) ค่าความดันโลหิตเมื่อหัวใจคลายตัว (Diastolic blood pressure, DBP) วัดเมื่อแรกรับในกลุ่มผู้ป่วยเฉลี่ยเท่ากับ 81.07 ± 13.29 มม.ปรอท กลุ่มควบคุมเท่ากับ 77.80 ± 12.86 มม.ปรอท จะเห็นว่าความดันโลหิตขณะเมื่อหัวใจคลายตัว กลุ่มผู้ป่วยสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.001$) จำนวนผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เรียงตามลำดับในกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมได้แก่ เบาหวานร้อยละ 34 และ 10.8 ($p < 0.001$), ภาวะความดันโลหิตสูงร้อยละ 77.3 และ 60.1 ($p = 0.001$), ภาวะไขมันในเลือดสูงร้อยละ 58.2 และ 52.5 ($p=0.329$) ,เป็นโรค

หลอดเลือดหัวใจหรือมีอาการของกลุ่มโรคหัวใจขาดเลือด ร้อยละ 68.1 และ 78.5 ($p=0.33$), สูบบุหรี่ ร้อยละ 14.2 และ 9.5 ($p=0.208$) และทั้งสองกลุ่มไม่มีประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดสมองหรือหลอดเลือดหัวใจตีบในอายุน้อยกว่า 55 ปี โดยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยเป็นเบาหวานและความดันโลหิตสูงมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมี p value <0.001 และ เท่ากับ 0.001 ตามลำดับดังแสดงในตารางที่ 4.1 และแผนภูมิรูปภาพที่ 1

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการมีค่าเฉลี่ยดังนี้ ระดับน้ำตาลในเลือดหลังจากอดอาหารในกลุ่มผู้ป่วย 112.81 ± 34.9 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มควบคุมที่มีค่าเฉลี่ย 104.17 ± 23.75 mg/dl ($p=0.015$), ระดับคอเลสเตอรอล 180.01 ± 43.69 และ 198.53 ± 42.91 mg/dl พบว่ากลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ยสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$), ระดับไตรกลีเซอไรด์ 134.03 ± 82.86 และ 117.06 ± 63.91 mg/dl โดยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.050$), ระดับไขมัน HDL (High density lipoprotein) ในกลุ่มผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ย 50.91 ± 14.54 ซึ่งน้อยกว่าในกลุ่มควบคุมที่มีค่าเฉลี่ย 56.78 ± 14.32 mg/dl อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.001$), ระดับไขมัน LDL (Low density lipoprotein) ในกลุ่มผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ย 108.09 ± 38.02 และในกลุ่มควบคุมเท่ากับ 120.26 ± 38.15 mg/dl โดยกลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ยของระดับไขมัน LDL สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.007$) ดังแสดงในตารางที่ 4.2 และแผนภูมิรูปภาพที่ 2

สรุปผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่ากลุ่มผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารสูงกว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่ในกลุ่มควบคุมมีระดับไขมันคอเลสเตอรอลรวม ระดับไขมัน HDL และ LDL สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ

นอกจากนี้ในกลุ่มผู้ป่วยสามารถแบ่งออกเป็นสามกลุ่มย่อยได้แก่ กลุ่มที่มีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะ กลุ่มที่มีการตีบของหลอดเลือดอินเทอร์นัลคาโรติคภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะ และกลุ่มที่มีการตีบของหลอดเลือดทั้งสองตำแหน่งโดยมีจำนวนในแต่ละกลุ่มเรียงตามลำดับคือ 104 ราย (ร้อยละ 73.8), 21 ราย (ร้อยละ 41.9), 16 ราย (ร้อยละ 11.3) ดังแสดงในแผนภูมิรูปภาพที่ 3

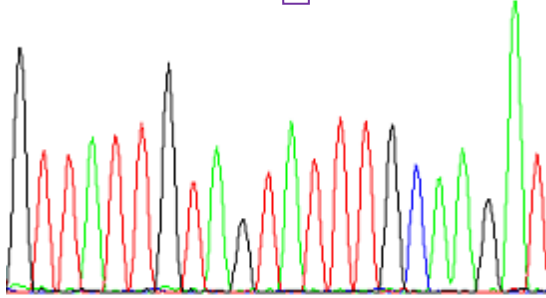
4.2 ผลการหาลำดับนิวคลีโอไทด์บนสาย DNA โดยวิธี Dideoxy (Sanger DNA sequencing)

เมื่อนำสาย primer ที่ได้เข้าสู่กระบวนการหาลำดับนิวคลีโอไทด์ตามขั้นตอนจะได้ผลลำดับนิวคลีโอไทด์ของทั้งสองตำแหน่งคือ ที่ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ rs 2383206 ประกอบด้วยลักษณะจีโนไทป์อัลลีลของเบสในตำแหน่งนั้น 3 รูปแบบ (ในรูปภาพที่ 4 และ 5) คือ

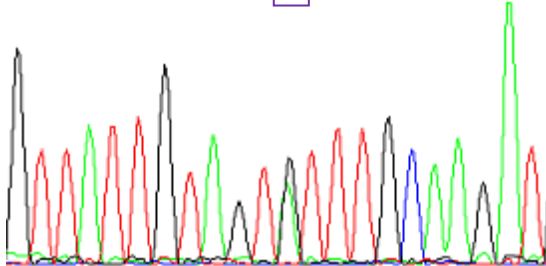
1. แบบปกติจะเป็นเบสอะดีนีน (Adenine, A) ทั้งสองตำแหน่งในอัลลีล (AA)
2. ลักษณะที่มีความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสเพียงหนึ่งตำแหน่งแบบ heterozygous เป็นเบสอะดีนีน และมีคู่เบสที่เปลี่ยนจากอะดีนีนเป็นกวีนีน (Guanine, G) จึงมีจีโนไทป์อัลลีลเป็น AG
3. ลักษณะที่มีความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสเพียงหนึ่งตำแหน่งแบบ homozygous คือมีการเปลี่ยนแปลงของเบสทั้งสองบนอัลลีลเดียวเป็น กวีนีน จึงมีจีโนไทป์อัลลีลเป็น GG

ที่ตำแหน่งเบส rs10757274 จะได้ลักษณะทาง genotype 3 รูปแบบเช่นเดียวกับที่ตำแหน่ง rs 2383206 แต่เนื่องจากสาย primer ที่ตำแหน่งนี้เมื่อนำมาเข้าสู่กระบวนการหาลำดับนิวคลีโอไทด์ตามขั้นตอนจะไม่สามารถอ่านผลแบบไปข้างหน้าได้ จึงต้องทำการอ่านลำดับนิวคลีโอไทด์แบบย้อนกลับดังนั้นเบสที่ตำแหน่งนี้จึงมีการเปลี่ยนจาก อะดีนีนเป็นไทมีน (Thymine, T) และกวีนีนเป็นไซโตซีน (Cytosine, C) ซึ่งสามารถแสดงจีโนไทป์อัลลีลได้เป็น TT, TC และ CC ตามลำดับ ดังแสดงในรูปภาพที่ 3 และ 4 ตามลำดับ แต่ในการศึกษานี้จะขอแสดงผลจีโนไทป์อัลลีลของทั้งสองตำแหน่งเป็น AA, AG และ GG ตามผลของตำแหน่ง rs 2383206

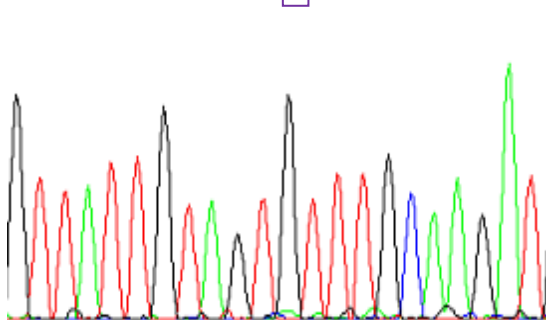
rs2383206

'GTTATTGTAGT**A**TTT GCAAGAT

การเรียงตัวของเบสที่มีลักษณะปกติ ที่ตำแหน่ง rs2383206 จะเป็นเบส adinine (A) แสดงลักษณะจีโนไทป์แบบ AA

GTTATTGTAGT**G**TTT GCAAGAT

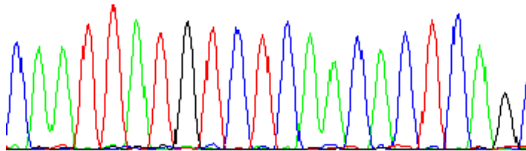
ลักษณะการเรียงตัวของเบสที่มีความแปรปรวนทางพันธุกรรมบนเบสที่ตำแหน่ง rs2383206 โดยมีการเปลี่ยนแปลงจากเบส A เป็นเบส guanine (G) แบบ heterozygous (AG)

GTTATTGTAGT**G**TTT GCAAGAT

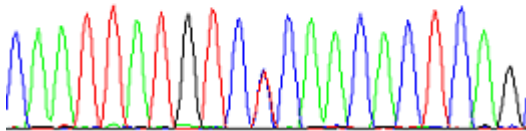
ลักษณะการเรียงตัวของเบสที่มีความแปรปรวนทางพันธุกรรมบนเบสที่ตำแหน่ง rs2383206 โดยมีการเปลี่ยนแปลงจากเบส A เป็นเบส G แบบ homozygous (GG)

รูปภาพที่ 3 แสดงลำดับเบสที่ตำแหน่ง rs2383206 บนสาย polynucleotide ที่ผ่านกระบวนการ Sanger DNA sequencing

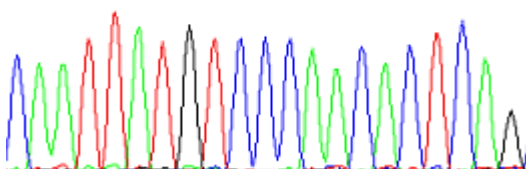
rs10757274

CAATTATGTC**T**CAACACTCAG

การเรียงตัวของเบสที่มีลักษณะปกติ ที่ตำแหน่ง rs10757274 จะเป็นเบส Thymine (T) แสดงลักษณะจีโนไทป์แบบ TT

CAATTATGTC**C**CAACACTCAG

ลักษณะการเรียงตัวของเบสที่มีความแปรปรวนทางพันธุกรรมบนเบสที่ตำแหน่ง rs10757274 โดยมีการเปลี่ยนแปลงจากเบส T เป็นเบส C แบบ heterozygous TC

CAATTATGTC**C**CAACACTCAG

ลักษณะการเรียงตัวของเบสที่มีความแปรปรวนทางพันธุกรรมบนเบสที่ตำแหน่ง rs10757274 โดยมีการเปลี่ยนแปลงจากเบส T เป็นเบส C แบบ homozygous (CC)

รูปภาพที่ 4 แสดงลำดับเบสที่ตำแหน่ง rs10757274 บนสาย polynucleotide ที่ผ่านกระบวนการ Sanger DNA sequencing

เมื่อนำเลือดจากกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 299 รายไปทำการตรวจเพื่อหาลำดับการเรียงตัวของเบสในสาย DNA ได้ผลการตรวจที่สมบูรณ์รวม 289 ราย โดยแบ่งเป็น ตำแหน่งเบสที่ rs10757274 จำนวน 289 ราย คิดเป็นร้อยละ 96 ตำแหน่งเบสที่ rs2383206 จำนวน 227 ราย คิดเป็นร้อยละ 75 สามารถแสดงความถี่ของแต่ละจีโนไทป์อัลลีลได้ดังตารางที่ 4.3

จากตารางที่ 4.3 พบว่าเมื่อเปรียบเทียบลักษณะจีโนไทป์อัลลีลของเบสทั้งสองตำแหน่งในกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมพบว่าในตำแหน่ง rs10757274 พบลักษณะอัลลีลปกติร้อยละ 19 และ 30 ลักษณะที่มีความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสเพียงหนึ่งตำแหน่งแบบ heterozygous ร้อยละ 48.9 และ 48.7 ลักษณะที่มีความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสเพียงหนึ่งตำแหน่งแบบ homozygous ร้อยละ 32.1 และ 24.3 โดยพบว่าความถี่ของเบสทั้งสามรูปแบบที่ตำแหน่ง rs10757274 ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า $P = 0.17$ ในขณะที่เดียวกันที่ตำแหน่ง rs 2383206 พบลักษณะอัลลีลปกติร้อยละ 28.6 และ 20.4 ลักษณะที่มีความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสเพียงหนึ่งตำแหน่งแบบ heterozygous ร้อยละ 44.5 และ 50.9 ลักษณะที่มีความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสเพียงหนึ่งตำแหน่งแบบ homozygous ร้อยละ 26.9 และ 28.7 โดยพบว่าความถี่ของเบสทั้งสามรูปแบบที่ตำแหน่ง rs 2383206 ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า $P = 0.351$

จากตาราง 4.4 พบว่าความแปรปรวนของเบสที่ตำแหน่ง rs10757274 และ rs2383206 ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคสมองขาดเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อนำผลอัลลีลที่ได้มาหาความสัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคสมองขาดเลือดพบว่าความแปรปรวนที่เบสเพียงหนึ่งตำแหน่งบนยีน ANRIL ที่ตำแหน่ง rs 10757274 มีความสัมพันธ์กับโรคเบาหวานและภาวะความดันโลหิตสูง โดยมี adjusted OR 3.94 (1.59-9.80, $p=0.003$) และ 1.02(1.00-1.03, $p=0.020$) ตามลำดับ ความแปรปรวนที่เบสเพียงหนึ่งตำแหน่งบนยีน ANRIL ที่ตำแหน่ง rs 2383206 มีความสัมพันธ์กับภาวะความดันโลหิตสูง โดยมี adjusted OR 1.03(1.01-1.04, $p=0.007$) ดังแสดงในตารางที่ 4.5 และ 4.6

นอกจากนี้เมื่อนำความถี่ของอัลลีลบนเบสทั้งสองตำแหน่งที่ได้มาหาความสัมพันธ์กับตำแหน่งการตีบของหลอดเลือดสมองโดยแยกเป็นกลุ่มที่มีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะ และกลุ่มที่มีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นัลคาโรติคภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะ พบว่าการแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสตำแหน่ง rs 10757274 ไม่มีความสัมพันธ์กับการมีหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะหรือหลอดเลือดแดงอินเทอร์นัลคาโรติคภายนอกโพรง

กะโหลกศีรษะตีบ โดยมีค่า OR ตามลำดับดังนี้ กลุ่มหลอดเลือดแดงภายในกะโหลกศีรษะตีบที่มีอัลลีล AG+GG OR 1.37(0.73-2.35,p=0.30), กลุ่มที่มีหลอดเลือดแดงอินเทอร์นัลคาโรติคภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบที่มีอัลลีล AA+GG OR 2.09(0.34-1.26,p=0.21) ในทำนองเดียวกันความแปรปรวนของเบสตำแหน่ง rs 2383206 ก็ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการมีหลอดเลือดแดงตีบทั้งสองกลุ่ม ซึ่งมี OR ตามลำดับดังนี้ กลุ่มหลอดเลือดแดงภายในกะโหลกศีรษะตีบที่มีอัลลีล AG+GG OR 0.65(0.32-1.33,p=0.27) กลุ่มที่มีหลอดเลือดแดงอินเทอร์นัลคาโรติคภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบที่มีอัลลีล AA+AG OR 1.19(0.32-4.52,p=0.79) ดังแสดงผลจากการคำนวณ logistic regression analysis ในตารางที่ 4.7

แต่เมื่อกำหนดหาความสัมพันธ์ของกลุ่มกลุ่มย่อยในกลุ่มที่มีการแปรปรวนของเบสที่ตำแหน่ง rs 10757274 แบบ AG กับตำแหน่งการตีบของหลอดเลือดโดยวิธีโคสแควร์ พบว่ามีแนวโน้มที่อาจมีความสัมพันธ์กับการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นัลคาโรติคภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะโดยมีค่า OR 2.54 (0.89-7.27, p=0.09)

เมื่อคำนวณกลุ่มย่อยเฉพาะเพศชายเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมโดยไม่แยกตำแหน่งการตีบของหลอดเลือดพบว่าในการแปรปรวนทางพันธุกรรมที่ตำแหน่งเบส rs 1075274 ในกลุ่มผู้ป่วยประกอบด้วยเพศชายทั้งหมด 87 รายโดยแยกจำนวนตามรูปแบบจีโนไทป์อัลลีล AA, AG,GG ตามลำดับคือ 17(19.5) ,46(52.8) และ24(27.5) สำหรับกลุ่มควบคุมประกอบด้วยเพศชาย ทั้งหมด 101 ราย โดยแยกจำนวนตามรูปแบบจีโนไทป์อัลลีล AA, AG,GG ตามลำดับคือ 28(27.7) ,47(46.5), 26(25.7)ในทำนองเดียวกันได้ทำการแจกแจงลักษณะเดียวกันกับการแปรปรวนทางพันธุกรรมที่ตำแหน่งเบส rs 2383206 พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยประกอบด้วยเพศชายทั้งหมด 80 รายโดยแยกจำนวนตามรูปแบบจีโนไทป์อัลลีล AA, AG,GG ตามลำดับคือ 19(23.7) ,40(50.0) และ 21(26.2) สำหรับกลุ่มควบคุมประกอบด้วยเพศชาย ทั้งหมด 70 ราย โดยแยกจำนวนตามรูปแบบจีโนไทป์อัลลีล AA, AG,GG ตามลำดับคือ 13(18.5) ,39(55.7), 18(25.7) และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีลที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรค(AG, GG) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม ดังแสดงในตารางที่ 4.8

ผลการคำนวณกลุ่มย่อยแยกตามตำแหน่งการตีบของหลอดเลือดเฉพาะเพศชาย เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมพบว่า ความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบส ตำแหน่ง rs 10757274 กลุ่มผู้ป่วยมีจำนวนผู้มีจีโนไทป์อัลลีล AA มีหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ หลอดเลือดแดงอินเทอร์นัลคาโรติคภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบ และมีการตีบของหลอดเลือดทั้งสองตำแหน่ง เรียงตามลำดับคือ 12(70.5), 2(11.7),3(17.6) กลุ่มที่มีจีโนไทป์อัลลีล AG 50(67.4), 8(17.4), 7(15.2) กลุ่มที่มีจีโนไทป์อัลลีล GG 19(79.1), 4(61.7),1(4.1) ขณะเดียวกันในกลุ่มควบคุมมีจำนวนในแต่ละจีโนไทป์อัลลีล AA,AG และ GG ตามลำดับคือ 28, 47 และ 26 ซึ่งจากการคำนวณไม่พบความสัมพันธ์ของการแปรปรวนของเบสที่ตำแหน่ง rs 10757274 และตำแหน่งการตีบของหลอดเลือดระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

ความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสตำแหน่ง rs 2385206 กลุ่มผู้ป่วยชายมีจำนวนผู้มีจีโนไทป์อัลลีล AA มีหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ, หลอดเลือดแดงอินเทอร์นัลคาโรติคภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบ และมีการตีบของหลอดเลือดทั้งสองตำแหน่ง เรียงตามลำดับคือ 15(78.9), 2(10.5),2(10.5) กลุ่มที่มีจีโนไทป์อัลลีล AG 28(70.0), 7(17.5), 5(12.5) กลุ่มที่มีจีโนไทป์อัลลีล GG 14(66.6), 4(19.9), 3(14.2) ขณะเดียวกันในกลุ่มควบคุมมีจำนวนในแต่ละจีโนไทป์อัลลีล AA,AG และ GG ตามลำดับคือ 13, 39 และ 18 ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์อัลลีลที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคและตำแหน่งการตีบของหลอดเลือด ดังแสดงในตารางที่ 4.9

เมื่อคำนวณกลุ่มย่อยเฉพาะเพศหญิงเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมโดยไม่แยกตำแหน่งการตีบของหลอดเลือดพบว่าในการแปรปรวนทางพันธุกรรมที่ตำแหน่งเบส rs 1075274 ในกลุ่มผู้ป่วยประกอบด้วยเพศหญิงทั้งหมด 42 รายโดยแยกจำนวนตามรูปแบบจีโนไทป์อัลลีล AA, AG,GG ตามลำดับคือ 7(16.6) ,24(57.1) และ 11(26.2) สำหรับกลุ่มควบคุมประกอบด้วยเพศหญิง 51 ราย โดยแยกจำนวนตามรูปแบบจีโนไทป์อัลลีล AA, AG,GG ตามลำดับคือ 13(25.5) ,27(52.9), 26(50.0) การแจกแจงลักษณะเดียวกันกับการแปรปรวนทางพันธุกรรมที่ตำแหน่งเบส rs 2383206 พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยประกอบด้วยเพศหญิงทั้งหมด 39 ราย โดยแยกจำนวนตามรูปแบบจีโนไทป์อัลลีล AA, AG,GG ตามลำดับคือ 13(33.3) ,14(35.9) และ 12(30.8) สำหรับกลุ่มควบคุมประกอบด้วยเพศหญิง 38 ราย โดยแยกจำนวนตามรูปแบบจีโนไทป์อัล

ลิล AA, AG,GG ตามลำดับคือ 9(23.7) ,18(43.4), 11(28.9) และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอัลลิลที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรค (AG, GG) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

การหาความสัมพันธ์ระหว่างความแปรปรวนทางพันธุกรรมที่เบสทั้งสองตำแหน่งกับตำแหน่งการตีบของหลอดเลือดสมองในกลุ่มเพศหญิงพบว่า ความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสตำแหน่ง rs 10757274 กลุ่มผู้ป่วยมีจำนวนผู้มีที่จีโนไทป์อัลลิล AA มีหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ 7 รายคิดเป็นร้อยละ 100 โดยพบว่าที่ความแปรปรวนของเบสที่ตำแหน่งนี้ไม่มีผู้ป่วยหญิงที่มี หลอดเลือดแดงอินเทอร์นัลคาโรติดภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบหรือมีการตีบของหลอดเลือดทั้งสองตำแหน่ง กลุ่มที่มีจีโนไทป์อัลลิล AG มีหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ, หลอดเลือดแดงอินเทอร์นัลคาโรติดภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบ และมีการตีบของหลอดเลือดทั้งสองตำแหน่ง เรียงตามลำดับคือ 20(83.3), 2(8.3), 2(8.3) กลุ่มที่มีจีโนไทป์อัลลิล GG 13(68.4), 4(21.0),2(10.5) ขณะเดียวกันในกลุ่มควบคุมมีจำนวนในแต่ละจีโนไทป์อัลลิล AA, AG และ GG ตามลำดับคือ 13, 22 และ 11 ซึ่งผลการคำนวณไม่พบความสัมพันธ์ของการแปรปรวนของเบสที่ตำแหน่ง rs 10757274 และตำแหน่งการตีบของหลอดเลือดระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

ความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสที่ตำแหน่ง rs 2385206 กลุ่มผู้ป่วยมีจำนวนผู้มีที่จีโนไทป์อัลลิล AA มีหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ, หลอดเลือดแดงอินเทอร์นัลคาโรติดภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบ และมีการตีบของหลอดเลือดทั้งสองตำแหน่ง เรียงตามลำดับคือ 10(76.9), 1(7.69), 2(15.4) กลุ่มที่มีจีโนไทป์อัลลิล AG มีหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ และมีการตีบของหลอดเลือดทั้งสองตำแหน่ง เรียงตามลำดับคือ 13(92.9) และ 1(7.1) โดยไม่มีผู้ป่วยที่มีการตีบของหลอดเลือดแดงคาโรติดนอกโพรงกะโหลกศีรษะ กลุ่มที่มีจีโนไทป์อัลลิล GG มีหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบและหลอดเลือดแดงอินเทอร์นัลคาโรติดภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบเรียงตามลำดับคือ 9(75.0), 3(25.0) โดยไม่มีผู้ป่วยที่มีการตีบของหลอดเลือดทั้งสองตำแหน่ง ขณะเดียวกันในกลุ่มควบคุมมีจำนวนในแต่ละจีโนไทป์อัลลิล AA, AG และ GG ตามลำดับคือ 9, 18 และ 11 จากการคำนวณไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์อัลลิลที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคและตำแหน่งการตีบของหลอดเลือด

ตารางที่ 4.1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

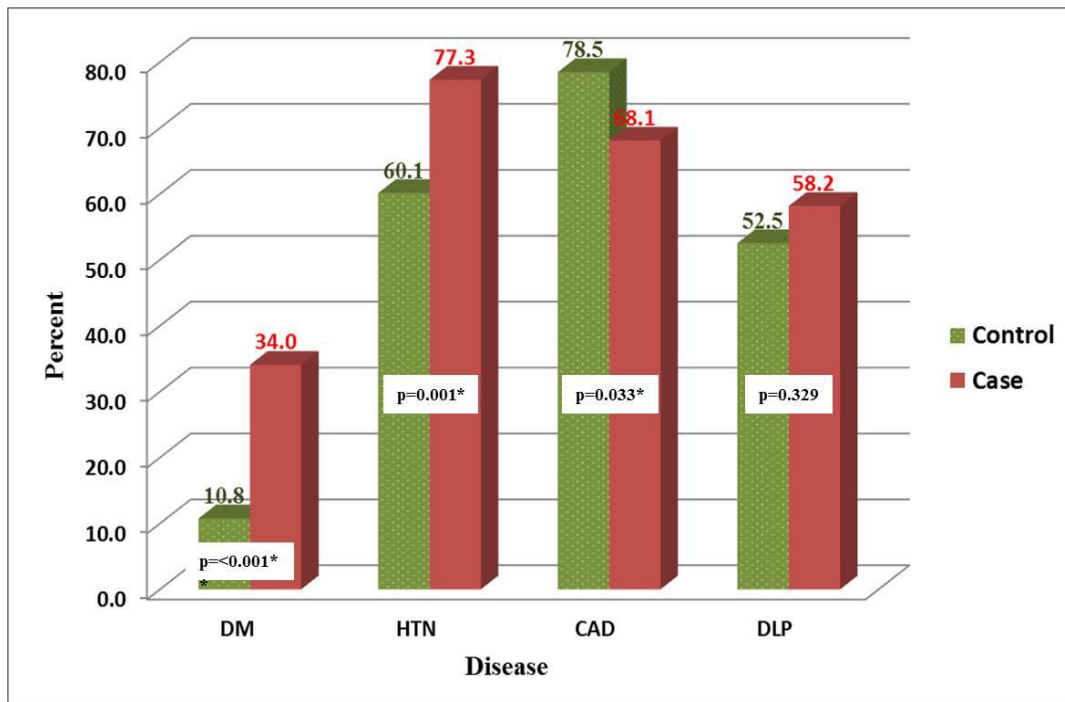
	กลุ่ม			p-value
	ผู้ป่วย (141)	ควบคุม (158)	รวม(299)	
อายุ(ปี)	64.98±9.13	63.61±10.15	64.25±9.69	0.223
เพศ(ชาย)	95(67.4)	103(65.2)	198(66.2)	0.690
เบาหวาน	48(34.0)	17(10.8)	65(21.7)	<0.001*
ความดันโลหิตสูง	109(77.3)	95(60.1)	204(68.2)	0.001*
โรคหลอดเลือดหัวใจ	96(68.1)	124(78.5)	220(73.6)	0.033*
ไขมันสูง	82(58.2)	83(52.5)	165(55.2)	0.329
สูบบุหรี่	20(14.2)	15(9.5)	35(11.7)	0.208
ดื่มสุรา	5(3.5)	24(15.2)	29(9.7)	0.001*
ดัชนีมวลกาย	24.11±3.24	24.18±3.52	24.15±3.40	0.867
ความดันโลหิตขณะ หัวใจบีบตัว	141.56±21.88	132.18±19.76	136.53±21.26	<0.001*
ความดันโลหิตขณะ หัวใจคลายตัว	81.07±13.29	77.80±12.86	79.32±13.14	0.033*

ตารางที่ 4.2 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจำแนกตามกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

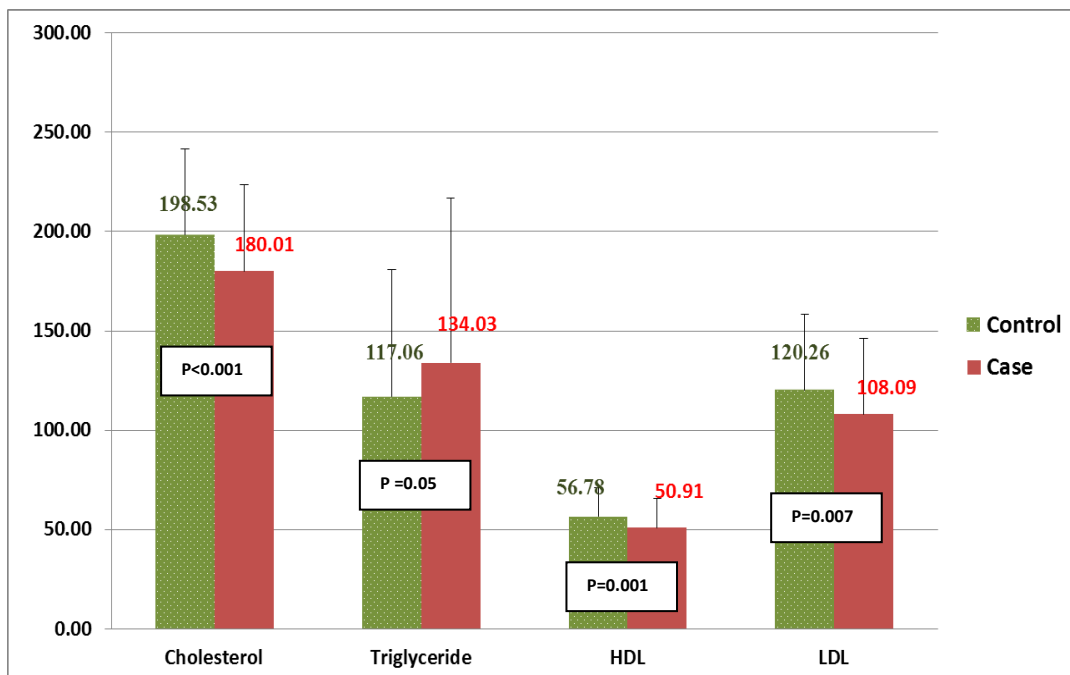
	กลุ่ม			p-value
	ผู้ป่วย (141)	ควบคุม(158)	รวม (299)	
ระดับน้ำตาลขณะอด อาหาร	112.81±34.9	104.17±23.75	108.26±29.82	0.015*
น้ำตาลสะสม	7.58±7.19	6.19±1.46	7.23±6.25	0.418
ไขมันคอเลสเตอรอล	180.01±43.69	198.53±42.91	189.90±44.18	<0.001*
ไตรกลีเซอไรด์	134.03±82.86	117.06±63.91	124.97±73.71	0.050
#HDL-c	50.91±14.54	56.78±14.32	54.05±14.69	0.001*
LDL-c	108.09±38.02	120.26±38.15	114.59±38.51	0.007

HDL high density lipoprotein

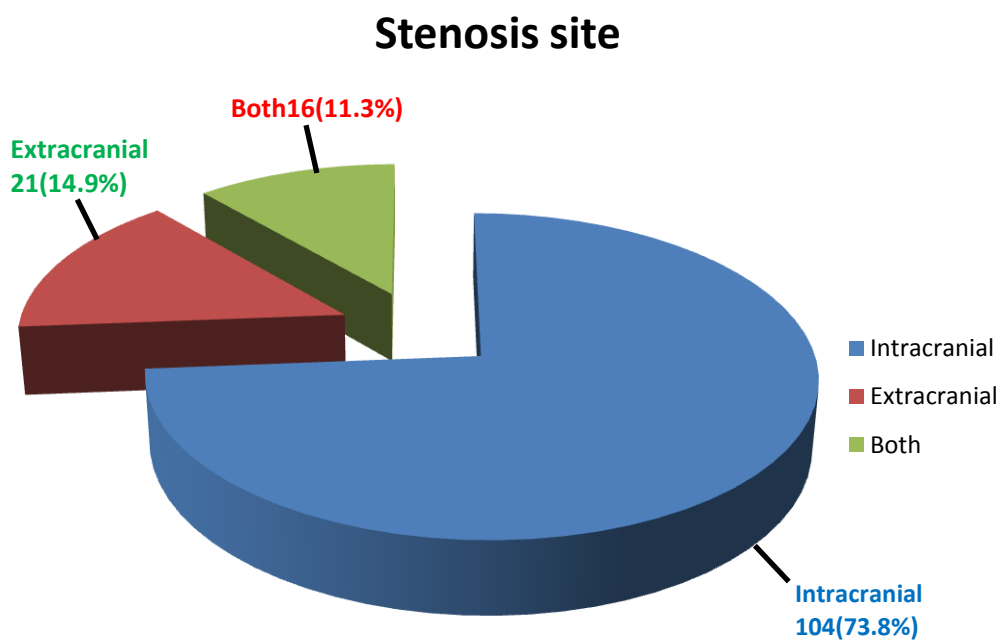
*LDL low density lipoprotein



แผนภูมิที่ 1 แสดงโรคประจำตัวที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม



แผนภูมิรูปภาพที่ 2 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม



แผนภูมิรูปภาพที่ 3 แสดงการจำแนกจำนวนกลุ่มผู้ป่วยตามตำแหน่งการตีบของหลอดเลือดสมอง

ตารางที่ 4.3 แสดงจีโนไทป์อัลลีลของเบสทั้งสองตำแหน่งเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

	กลุ่ม		รวม (289)	p-value
	ผู้ป่วย(137)(%)	ควบคุม (152) (%)		
rs10757274				0.170
AA(TT)	26(18.9)	41(27.0)	67(23.2)	
AG(TC)	67(48.9)	74(48.6)	141(48.8)	
GG(CC)	44(32.1)	37(24.3)	81(28.0)	
	กลุ่ม		รวม(227)	p-value
	ผู้ป่วย (119)(%)	ควบคุม (108) %		
rs2383206				0.351
AA	34(28.6)	22(20.4)	56(24.7)	
AG	53(44.5)	55(50.9)	108(47.6)	
GG	32(26.9)	31(28.7)	63(27.8)	

ตารางที่ 4.4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความถี่ของแต่ละอัลลีลบนเบสทั้งสองตำแหน่งและเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

	ผู้ป่วย (%)	ควบคุม (%)	OR(95%CI)	p-value
rs10757274(n)	137	152		
AA(TT)	26(18.9)	41(27.0)	1(ref)	
AG(TC)	67(48.9)	74(48.6)	1.01(0.62-1.64)	0.93
GG(CC)	44(32.1)	37(24.3)	1.47 (0.85-2.54)	0.18
AG+GG	111(81.0)	111(73.0)	1.58(0.87-2.86)	0.11
rs2383206(n)	119	108		
AA	34(28.6)	22(20.4)	1(ref)	
AG	53(44.5)	55(50.9)	0.64 (0.33-1.23)	0.20
GG	32(26.9)	31(28.7)	0.91(0.49-1.70)	0.87
AG+GG	85(71.4)	86(79.6)	0.64(0.33-1.23)	0.15

ตารางที่ 4.5 แสดง Crude และ adjusted odd ratio เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคสมองขาดเลือดและความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสตำแหน่ง rs 10757274

	OR ที่ยังไม่ปรับ		OR ที่ปรับแล้ว(95%CI)	
	(95%CI)	p-value		p-value
เบาหวาน	4.28(2.32-7.89)	<0.001*	3.94(1.59-9.80)	0.003*
ความดันโลหิตสูง	2.37(1.42-3.97)	0.001*	1.17(0.59-2.29)	0.655
โรคหลอดเลือดหัวใจ	0.57(0.34-0.96)	0.033*	0.65(0.35-1.22)	0.179
ระดับน้ำตาลในเลือด	1.01(1.002-1.02)	0.017*	0.99(0.98-1.01)	0.284
ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว	1.02(1.01-1.03)	<0.001*	1.02(1.00-1.03)	0.020*
คอเลสเตอรอล	0.99(0.98-0.995)	<0.001*	0.99(0.97-1.01)	0.216
HDL-c	0.97(0.96-0.99)	0.001*	0.99(0.97-1.01)	0.286
LDL-c	0.99(0.985-0.998)	0.008*	1.00(0.99-1.02)	0.631
คีมีสุรา	0.21(0.08-0.57)	0.001*	0.22(0.07-0.69)	0.009*
rs10757274				
AA(TT)	1(ref)		1(ref)	
AG(TC)	1.43(0.79-2.58)	0.239	1.81(0.91-3.61)	0.093
GG(CC)	1.88(0.97-3.62)	0.061	2.03(0.94-4.39)	0.071

HDL high density lipoprotein

*LDL low density lipoprotein

ตารางที่ 4.6 แสดง Crude และ adjusted odd ratio เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคสมองขาดเลือดและความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบส ที่ตำแหน่ง rs 2383206

	ORที่ยังไม่ปรับ		OR ที่ปรับแล้ว	
	(95%CI)	p-value	(95%CI)	p-value
เบาหวาน	4.28(2.32-7.89)	<0.001*	2.45(0.92-6.47)	0.072
ความดันโลหิตสูง	2.37(1.42-3.97)	0.001*	1.39(0.64-3.03)	0.400
หลอดเลือดหัวใจตีบ	0.57(0.34-0.96)	0.033*	0.89(0.43-1.84)	0.752
ระดับน้ำตาลในเลือด	1.01(1.002-1.02)	0.017*	1.00(0.98-1.01)	0.526
ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว	1.02(1.01-1.03)	<0.001*	1.03(1.01-1.04)	0.007*
คอเลสเตอรอล	0.99(0.98-0.995)	<0.001*	0.99(0.97-1.01)	0.258
HDL-c	0.97(0.96-0.99)	0.001*	0.99(0.96-1.01)	0.303
LDL-c	0.99(0.985-0.998)	0.008*	1.01(0.99-1.03)	0.531
ไตรกลีเซอไรด์	0.21(0.08-0.57)	0.001*	0.25(0.08-0.85)	0.026*
rs2383206				
AA	1(ref)		1(ref)	
AG	0.62(0.32-1.20)	0.158	0.54(0.25-1.17)	0.117
GG	0.67(0.32-1.39)	0.278	0.54(0.23-1.28)	0.163

HDL high density lipoprotein

*LDL low density lipoprotein

ตารางที่ 4.7 แสดง logistic regression analysis เปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างตำแหน่งการตีบของหลอดเลือดและลักษณะอัลลีลรูปแบบต่างๆ ของเบสทั้งสองตำแหน่ง

	AA	Abnormal (AG+GG)	Abnormal		Crude OR(95%CI)	p-value
			Het(AG)	Homo(GG)		
rs10757274						
control	41	111	74	37	1(ref)	
Intra	23(88.5)	82(74)	50(74.6)	32(72.7)	1.37(0.73-2.35)	0.36
Extra	3(11.5)	17(14)	8(12)	9(20.5)	2.09(0.34-1.26)	0.21
Total	26	111	67	44		
rs2383206						
control	22	86	55	31	1(ref)	
Intra	25(56.8)	64(75.2)	42(79.2)	22(68.7)	0.65(0.32-1.33)	0.27
Extra	3(6.8)	14(16.4)	6(11.3)	8(25)	1.19(0.315-4.52)	0.79
Total	44	85	53	32		

ตารางที่ 4.8 แสดงความถี่ของจีโนไทป์อัลลีลรูปแบบต่างๆ ในเบสทั้งสองตำแหน่ง เปรียบเทียบเฉพาะเพศชายระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

	กลุ่มผู้ป่วย	กลุ่มควบคุม	OR(95% CI)	p-value
Rs 10757274				
AA	17(19.5)	28(27.7)	1(ref)	1(Ref)
AG	46(52.8)	47(46.5)	1.61(0.78-3.33)	0.198
GG	24(27.5)	26(25.7)	1.52(0.67-1.63)	0.316
Total	87	101		
Rs 2383206				
AA	19(23.7)	13(18.5)	1(ref)	1(ref)
AG	40(50.0)	39(55.7)	0.70(0.30-1.61)	0.40
GG	21(26.2)	18(25.7)	0.79(0.31-2.05)	0.64
Total	80	70		

ตารางที่ 4.9 แสดง logistic regression analysis หาความสัมพันธ์ระหว่างตำแหน่งการตีบของหลอดเลือดกับลักษณะอัลลีลรูปแบบต่างๆเปรียบเทียบเฉพาะเพศชายระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

	AA	Abnormal AG+GG	Abnormal AG	GG	OR (95% CI)	p-value
rs10757274						
Control	28	73	47	26	1(ref)	
Case						
Intra	12(70.5)	50(71.4)	31(67.4)	19(79.1)	0.64(0.28-1.48)	0.29
Extra	2(11.7)	12(17.1)	8(17.4)	4(16.7)	1.25(0.25-6.35)	0.78
Both	3(17.6)	8(11.4)	7(15.2)	1(4.1)	0.91(0.17-4.81)	0.91
Total	17	70	46	24		
rs2383206						
Control	13	57	39	18	1(ref)	
Intra	15(78.9)	42(68.8)	28(70)	14(66.6)	1.59(0.74-3.43)	0.23
Extra	2(10.5)	11(18.0)	7(17.5)	4(19.0)	2.30(0.48-10.94)	0.29
Both	2(10.5)	8(13.1)	5(12.5)	3(14.2)	1.02(0.25-4.13)	0.97
Total	19	61	40	21		

ตารางที่ 4.10 แสดงจำนวนของการกระจายตัวตามรูปแบบจีโนไทป์อัลลีลในเบสทั้งสองตำแหน่งเปรียบเทียบเฉพาะเพศหญิงระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

	กลุ่มผู้ป่วย	กลุ่มควบคุม	OR (95% CI)	p-value
Rs 10757274				
AA(TT)	7(16.6)	13(25.5)	1(ref)	
AG(TC)	24(57.1)	27(52.9)	1.65(0.57-4.8)	0.35
GG(CC)	11(26.2)	26(50.0)	3.20(0.98-10.45)	0.53
Total	42	51		
Rs 2383206				
AA	13(33.3)	9(23.7)	1(ref)	
AG	14(35.9)	18(43.4)	0.54(0.18-1.61)	0.27
GG	12(30.8)	11(28.9)	0.75(0.23-2.46)	0.64
Total	39	38		

ตารางที่ 4.11 แสดง logistic regression analysis หาความสัมพันธ์ระหว่างตำแหน่งการตีบของหลอดเลือดกับลักษณะอัลลีลรูปแบบต่างๆ เปรียบเทียบเฉพาะเพศหญิง

	AA	Abnormal (AG+GG)	Abnormal		OR(95%CI)	p-value
			Het(AG)	Homo(GG)		
rs10757274						
control	13	38	22	11	ref	ref
Intra	7(100)	33(76.7)	20(83.3)	13(68.9)	1.61(0.56-4.51)	0.36
Extra	0(0)	6(13.9)	2(8.3)	4(21.0)	-	-
Both	0(0)	4(9.3)	2(8.3)	2(10.5)	-	-
Total	7	43	24	19		
rs2383206						
control	9	29	18	11	ref	ref
Intra	10(76.9)	22(84.6)	13(92.9)	9(75.0)	0.68(0.24-1.27)	0.48
Extra	1(7.69)	3(11.5)	0(0)	3(25.0)	0.93(0.08-10.09)	0.95
Both	2(15.4)	1(3.8)	1(7.1)	0(0)	1.55(0.01-1.92)	0.14
Total	13	26	14	12		

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผลการวิจัย

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

จากผู้ป่วยและอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการทั้งหมดจำนวน 299 ราย ในจำนวนนี้สามารถส่งตรวจเลือดเพื่อหาความแปรปรวนทางพันธุกรรมและได้ผลทั้งหมด 289 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบและหรือมีหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบ จำนวน 137 ราย กลุ่มควบคุมจำนวน 152 ราย โดยทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่เป็นเพศชายค่าเฉลี่ยประมาณร้อยละ 65 และมีอายุเฉลี่ย 64 ปีซึ่งไม่มีความแตกต่างกันของทั้งสองกลุ่มซึ่งส่วนหนึ่งเป็นผลจากวิธีการวิจัยที่เป็นการจับคู่เพศและอายุระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม แต่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยมีจำนวนผู้เป็นโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูงมากกว่ากลุ่มควบคุม คือ ร้อยละ 34 , 10.8 และร้อยละ 77.3 และ 60.1 ตามลำดับ แต่กลับพบว่าในกลุ่มควบคุมมีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบที่ได้รับการรักษาด้วยยาอยู่หรือได้รับการผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจเทียมหรือใส่ขดลวดที่หลอดเลือดหัวใจโคโรนารี สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยโดยพบได้ร้อยละ 78 กลุ่มผู้ป่วยมีความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวเฉลี่ย 141.56 ± 21.88 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มควบคุมซึ่งมีค่าเฉลี่ย 132.18 ± 19.76 อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งมีความคล้ายคลึงกับการศึกษาของเชื้อชาติอื่น เช่น การศึกษาของ Smith JG ในปีพ.ศ. 2552 ซึ่งเป็นการศึกษาความสัมพันธ์ของความแปรปรวนทางพันธุกรรมบนโครโมโซม 9p21 กับโรคหลอดเลือดในชาวสวีเดน จำนวน 1837 รายเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม 947 ราย พบว่ากลุ่มผู้ป่วยเป็นเบาหวานและความดันโลหิตสูงสูงกว่ากลุ่มควบคุมแต่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจในปริมาณใกล้เคียงกันคือ 6 และ 2 ราย [46]

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ประกอบด้วย การตรวจน้ำตาลในเลือดหลังงดอาหาร (FBS) น้ำตาลสะสม (HbA1c) ระดับไขมันคอเลสเตอรอลรวม (total cholesterol), High density

lipoprotein(HDL), Low density lipoprotein (LDL) และไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) จากการศึกษาพบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผลระดับน้ำตาลหลังอดอาหาร โดยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยมีผลการตรวจดังกล่าวสูงกว่ากลุ่มควบคุม แต่ในทางกลับกัน พบว่ากลุ่มควบคุมมีระดับไขมันในเลือดคอเลสเตอรอลรวมและระดับไขมัน LDL สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลดังกล่าวอาจมีความสัมพันธ์กับการพบว่าในกลุ่มควบคุมมีผู้ที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วย จากผลการศึกษาพบว่ากลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่มมีความคล้ายคลึงกันในเพศ อายุเฉลี่ย และดัชนีมวลกาย ซึ่งส่วนหนึ่งเป็นผลจากการจับคู่ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม แต่ลักษณะอื่นๆ ซึ่งเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งเช่นระดับไขมันคอเลสเตอรอลรวม ระดับไขมัน LDL ที่สูงกว่า หรือจำนวนผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่มากกว่าในกลุ่มควบคุมซึ่งบ่งบอกว่าในกลุ่มควบคุมเองมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งอยู่ซึ่งส่วนใหญ่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ

ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติโรคสมองขาดเลือดหลังทำการตรวจ Carotid Doppler Ultrasound และ Transcranial Doppler Ultrasound พบมีหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ 104 รายคิดเป็นร้อยละ 73.8 หลอดเลือดแดงอินเทอร์นัลคาโรติดภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบ 21 รายคิดเป็นร้อยละ 41.9 และกลุ่มที่มีการตีบของหลอดเลือดทั้งสองตำแหน่งจำนวน 16 รายคิดเป็นร้อยละ 11.3 ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันส่วนใหญ่จะพบมีหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะมากกว่าเชื้อชาติคอเคเซียนซึ่งมีความชุกแตกต่างกันไปตามการศึกษา [49]

2. ผลการตรวจเพื่อหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของ DNA โดยวิธี Dideoxy (Sanger DNA sequencing)

เหตุที่การตรวจหาเรียงตัวของเบสในสาย DNA ไม่สามารถทำได้สมบูรณ์ทุกรายเกิดจากปริมาณ DNA ที่สกัดได้จากเม็ดเลือดขาวของกลุ่มตัวอย่างบางรายมีปริมาณน้อยเกินไป หรือมีการปนเปื้อน nucleotide ที่เป็นสาย primer หรือสารอื่นๆ ทำให้ความเข้มของ band DNA บนแผ่นเจลที่ต้องนำส่งเข้าสู่กระบวนการ DNA sequencing มีความไม่บริสุทธิ์

เมื่อนำสาย oligonucleotide primer ของเบสทั้งสองตำแหน่งเข้าสู่กระบวนการหาลำดับ เมื่อเสร็จกระบวนการจะได้สาย DNA ที่เป็น complementary กับ primer ดังแสดงในผลการวิจัย จากการศึกษานี้พบว่าในประชากรปกติ เบสในตำแหน่ง rs 10757274 และ rs 2383206 จะเป็น เบสอะดีนีน (Adenine, A) ทั้งสองตำแหน่ง แต่เมื่อเกิดความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสทั้งสอง ตำแหน่งจะกลายเป็นเบส กัวนีน (Guanine, G) หรือแสดงด้วยสัญลักษณ์ A>G โดยความแปรปรวน ทางพันธุกรรมของเพศทั้งสองตำแหน่งประกอบด้วยสองรูปแบบ คือ รูปแบบที่มีเบสเปลี่ยนแปลง เพียงเบสเดียวในคู่เบสอัลลีลนั้น (heterozygous) ซึ่งแสดงจีโนไทป์อัลลีลเป็น AG และรูปแบบที่มีการเปลี่ยนแปลงของเบสทั้งสองตัวในคู่เบสอัลลีลนั้น (homozygous) ซึ่งแสดงจีโนไทป์อัลลีลเป็น GG ความถี่ของจีโนไทป์อัลลีลแต่ละรูปแบบของเบสตำแหน่ง rs 10757274 ในกลุ่มผู้ป่วยเรียงตาม ลักษณะจีโนไทป์ AA , AG และ GG คือ 26(19.0), 67(48.9), 44(32.1) ในกลุ่มควบคุมเรียง ตามลำดับคือ 41(30.0), 74(48.7) และ 37(24.3) จะเห็นว่าลักษณะจีโนไทป์ AG เป็นลักษณะที่พบ ได้มากที่สุดในการศึกษา นี้ ซึ่งการกระจายตัวดังกล่าวมีลักษณะใกล้เคียงกับการศึกษาของ Weili Zhang ซึ่งเป็นการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการแปรปรวนทางพันธุกรรมบนเบสเพียงหนึ่ง ตำแหน่งบน ANRIL ยีน และการเกิดโรคสมองขาดเลือดในผู้ป่วยเชื้อชาติจีน ซึ่งมีความใกล้เคียงด้าน เชื้อชาติและภูมิศาสตร์กับประเทศไทย[40]และการศึกษาในประเทศสวีเดนของ Smith JG[43] โดย พบความถี่ของจีโนไทป์อัลลีล ในกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมตามลำดับคือ กลุ่มผู้ป่วยจีโนไทป์ AA, AG, GG ร้อยละ 27.2, 47.3 และ 25.5 ในกลุ่มควบคุมคือร้อยละ 29.6, 50.6 และ 19.8 โดยพบการ กระจายตัวสูงสุดในจีโนไทป์ AG

จากการศึกษานี้ความถี่ของจีโนไทป์อัลลีลแต่ละรูปแบบของเบสตำแหน่ง rs 2383206 เรียง ตามลักษณะจีโนไทป์ AA , AG และ GG คือ 34(28.6), 53(44.5), 32(26.9) กลุ่มควบคุมคือ 22(20.4), 55(50.9), 31(28.7) ตามลำดับ ในทำนองเดียวกันผลการศึกษาที่ได้มีความคล้ายคลึงกับ ผลการศึกษาของ Weili Zhang ซึ่งพบความถี่ของแต่ละจีโนไทป์อัลลีลของความแปรปรวนทาง พันธุกรรมของเบสตำแหน่งนี้เรียงตามลำดับจีโนไทป์ AA, AG และ GG ในกลุ่มผู้ป่วยคือร้อยละ 28.7, 48.4, 22.9 ในกลุ่มควบคุมคือร้อยละ 30.9, 50.1 และ 19.1 ตามลำดับ จากผลการศึกษาที่ได้ อาจะบอกได้ว่าลักษณะการกระจายตัวและความถี่ของอัลลีลในกลุ่มเชื้อชาติจีนและไทยมีลักษณะ

คล้ายคลึงกัน ซึ่งอาจต้องการการศึกษาในกลุ่มประชากรไทยจำนวนมากขึ้นเพื่อจะเป็นตัวแทนของประชากรทั้งประเทศได้

3. ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะความแปรปรวนทางพันธุกรรมบนเบสตำแหน่ง rs 10757274 และ ตำแหน่ง rs 2383206 ต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือดที่เกิดจากหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะและหลอดเลือดแดงอินเทอร์นัลคาริติดนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบ

เมื่อนำลักษณะความถี่ของจีโนไทป์อัลลีลทั้งหมดมาหาความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในกลุ่มผู้ป่วยเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่าไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างลักษณะความแปรปรวนทางพันธุกรรมทั้งสามรูปแบบบนเบสทั้งสองตำแหน่ง โดยมี OR ระหว่างอัลลีลปกติ (AA) และอัลลีลที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคคือ AG และ GG ที่เบสตำแหน่ง rs 10757274 และ rs 2383206 เรียงตามลำดับคือ 1.01(0.62-1.64,p=0.93), 1.47(0.85-2.54,p=0.18) และ 0.64(0.33-1.23,p=0.20) และ 0.91(0.49-1.70, p=0.87) ตามลำดับ ซึ่งให้ผลการทดสอบลักษณะเดียวกันแม้ทำการปรับค่าความสัมพันธ์โดยควบคุมปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคสมองขาดเลือดในการศึกษานี้ ซึ่งประกอบด้วย การเป็นโรคเบาหวาน ภาวะความดันโลหิตสูง ระดับน้ำตาลในเลือดขณะงดอาหาร ระดับความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว ระดับไขมันในเลือดซึ่งได้แก่ ระดับคอเลสเตอรอล HDL LDL และ ไตรกลีเซอไรด์ โดยมีค่า p value ของเบสตำแหน่ง rs 10757274 และ rs 2383206 ตามลักษณะจีโนไทป์ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคคือ AG, GG คือ p=0.093, 0.071,0.117 และ 0.163 ตามลำดับ และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะการแปรปรวนทางพันธุกรรมที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (AG, GG, AG+GG) กับตำแหน่งการตีบของหลอดเลือด แต่พบว่าในกลุ่มย่อยการแปรปรวนทางพันธุกรรมบนเบสที่ตำแหน่ง rs 10757274 แบบ AG มีแนวโน้มมีความสัมพันธ์กับหลอดเลือดในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ โดยมี OR 2.54 (0.89-7.27, p=0.09)

นอกจากนี้เมื่อแยกเปรียบเทียบความถี่ของแต่ละจีโนไทป์อัลลีลของเบสทั้งสองตำแหน่ง เฉพาะในกลุ่มเพศชาย ซึ่งเรียงตามลำดับจีโนไทป์ AA, AG, GG ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตำแหน่งเบส rs 10757274 คือร้อยละ 19.5, 52.8, 27.5 ในกลุ่มควบคุมคือ 27.7, 46.5, 25.7 และที่ตำแหน่งเบส rs 2383206 ในกลุ่มผู้ป่วยคือ 23.7, 50.0, 26.2 และกลุ่มควบคุมคือ 18.5, 55.7, 25.7 ตามลำดับ ซึ่งพบว่าความถี่ของจีโนไทป์อัลลีลระหว่างทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และให้ผลการศึกษาเช่นเดียวกันในกลุ่มเพศหญิง

ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบจำนวนมากโดยในกลุ่มควบคุมพบสูงถึงร้อยละ 78 ซึ่งในการศึกษาก่อนหน้าในบทที่ 2 จะเห็นว่าการแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสเพียงหนึ่งตำแหน่งบนยีน ANRIL หรือที่ตำแหน่งอื่น ๆ

มีหลายการศึกษาพบว่าความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสเพียงหนึ่งตำแหน่งบนโครโมโซมที่ 9 มีความสัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดหัวใจตีบ โดยมีการรายงานถึงเบสตำแหน่ง rs 10757274 และ rs 2383206 เช่นกัน[50] แต่อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสในตำแหน่ง rs 10757274 และ rs 2383206 กับภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบ [51] ดังนั้นจากหลักฐานทางวิชาการในปัจจุบันอาจยังไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์ดังกล่าวได้ชัดเจน ดังนั้นการที่การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ของลักษณะความแปรปรวนทางพันธุกรรมบนยีน ANRIL กับภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง อาจเป็นผลจากจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ส่งตรวจทางพันธุกรรมได้สมบูรณ์มีปริมาณน้อยกว่าขนาดที่คำนวณไว้ค่อนข้างมาก ดังนั้นในการศึกษาต่อไปควรจะคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างในปริมาณที่มากกว่าที่คำนวณได้ร้อยละ 10-20 รวมทั้งเพื่อขจัดโอกาสที่จะเกิดความผิดพลาดของผลการวิจัยจากโรคหลอดเลือดหัวใจ ควรคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่ไม่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจร่วมด้วย

สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาพบว่า ลักษณะความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสตำแหน่ง rs 10757274 และ rs 2383206 บนยีน ANRIL โครโมโซมที่ 9 ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมไม่มีความแตกต่างกัน และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสตำแหน่ง rs 10757274 และ rs 2383206 กับการเกิดโรคสมองขาดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งซึ่งรวมถึงตำแหน่งการตีบของหลอดเลือด อย่างไรก็ตามพบว่าความถี่ของการแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสเพียงหนึ่งตำแหน่งบนยีน ANRIL ซึ่งอยู่บนโครโมโซมที่ 9p21 ในกลุ่มตัวอย่างเชื้อชาติไทย ที่มารับการรักษาหรือตรวจรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีลักษณะการกระจายตัวคล้ายคลึงกับการศึกษาที่ทำในเชื้อชาติจีนซึ่งมีเชื้อชาติและภูมิศาสตร์ใกล้เคียงกับประเทศไทย อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดจากการคัดเลือกกลุ่มควบคุมที่มีโรคประจำตัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบจำนวนมากซึ่งอาจส่งผลให้ไม่พบความแตกต่างของความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสทั้งสองตำแหน่งระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม รวมทั้งการศึกษายังมีข้อจำกัดเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มา รับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ซึ่งยังมีปริมาณกลุ่มตัวอย่างจำนวนจำกัด จึงยังไม่สามารถเป็นตัวแทนของประชากรทั้งหมดได้ ซึ่งต้องการการศึกษาในกลุ่มประชากรจำนวนมากในประเทศต่อไป

บรรณานุกรม

- [1.] Jing F, Kate SM, MS, Mary GG . Div for Heart Disease and Stroke Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, CDC.
- [2.] ข้อมูลจากสำนักนโยบายและยุทธศาสตร์กระทรวงสาธารณสุขซึ่งรวบรวมข้อมูลการเจ็บป่วยระหว่างปีพ.ศ.2549 – 25533.
- [3.] http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf
- [4.] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2012;125:188-97.
- [5.] Viriyavejakul A. Stroke in Asia: an epidemiological consideration. Clin Neuropharmacol. 1990;13 Suppl 3:S26-33.
- [6.] Viriyavejakul A, Pongvarin N. The epidemiology of cerebrovascular disease in Thailand. in Abstract 6th/ Asian and Oceanian congress of Neurology. 1983.
- [7.] Viriyavejakul A, Senanarong V, Prayoonwiwat N, Praditsuwan R, Chaisevikul R, Pongvarin N., Epidemiology of stroke in the elderly in Thailand. J Med Assoc Thai 1998;81:497-505
- [8.] คณะทำงานจัดทำภาวะโรคและปัจจัยเสี่ยงของประเทศไทย สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ.
- [9.] รายงานการศึกษาภาวะโรคและอุบัติเหตุในประเทศ คณะทำงานจัดทำภาวะโรคและปัจจัยเสี่ยงของประเทศไทย, สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ, กระทรวงสาธารณสุข ปี 2553.

- [10.] Thrift AG, Dewey HM, Macdonell RA, McNeil JJ, Donnan GA. Incidence of the .major stroke subtypes initial findings from the North East Melbourne stroke incidence study (NEMESIS). *Stroke*.2001; 32:1732–8.
- [11.] Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
- [12.] Bamford J, Sandercock P, Dennis M. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-26.
- [13.] Hankey GJ. Potential New Risk Factors for Ischemic Stroke, What Is Their Potential? *Stroke*. 2006;37:2181-8.
- [14.] Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA*. 2003;290:932–40.
- [15.] Voetsch B, Loscalzo J. Genetic determinants of arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:216 –29.
- [16.] Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation*. 2004;109:IV6-9.
- [17.] Cohn JN, Quyyumi AA, Hollenberg NK, Jamerson KA. Surrogate markers for cardiovascular disease: functional markers. *Circulation*. 2004;109IV31-46.
- [18.] Fisher CM, Gore I, Okabe N, White PD. Atherosclerosis of the carotid and vertebral arteries-extracranial and intracranial. *J Neuropathol Exp Neurol* 1965; 24 :455-76.
- [19.] Feldmann E, Daneault N, Kwan E, Ho KJ, Pessin MS, Langenberg P, et al. Chinese-white differences in the distribution of occlusive cerebrovascular disease. *Neurology* 1990;40:1541-5

- [20.] Wityk RJ, Lehman D, Klag M, Coresh J, Ahn H, Litt B. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis. *Stroke* 1996;27:1974-80.
- [21.] Yasaka M, Tamaguchi T, Shichiri M. Distribution of atherosclerosis and risk factors in atherothrombotic occlusion. *Stroke*. 1993;24:206-11.
- [22.] Wong KS, Huang YN, Gao S, Lam WW, Chan YL, Kay R. Intracranial stenosis in Chinese patients with acute stroke. *Neurology*. 1998;50 : 812-3.
- [23.] Eksantivongs S, Prayoonvivat N, Pongvarin N, Viriyavejakul A, Bhuripunyo K, Chaithiraphan S, et al. Carotid Duplex scan the first experience in thailand. *Siriraj medical journal*. 1944;46:105-10.
- [24.] Rattanakorn D, Dejthevaporn C. Pattern of intra and extra-cranial stenosis in Thai patients with stroke and stroke risk factors. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10 suppl 1:S16.
- [25.] ข้อมูลจาก โครงการโรคหลอดเลือดสมองตีบครบวงจร รพ.จุฬาลงกรณ์ ปี พ.ศ.2547
- [26] Baird AE. Genetics and Genomics of Stroke. *JACC*. 2010; 56:245–53.
- [27] Hamzi K, Diakite B, Nadifi S. Genetic of stroke : review. *Int. J. lifeSc & Pharm Res*. 2012 ; 1:1-15.
- [28] Nilesh JS, Olli TR, Kalle S, Martin DT, Heribert S, Markus J, et al. Coronary Artery Disease-Associated Locus on Chromosome 9p21 and Early Markers of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:1679-1683.
- [29] Smith G J, Melander o, Hedblad B, Gunnar E, Peter N, Joyce C, et al. common Genetic variants on Chrmosome 9p21 Confer risk of Ischemic stroke: A Large scale Genetic association Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2: 159-164.
- [30] Conqrains A, Kamide K, Oquro R, Yasuda O, Miyata K, Yamamoto E, et al. Genetic variants at the 9p21 locus contribute to atherosclerosis through modulation of ANRIL and CDKN2A/B. *Atherosclerosis*.2012;220: 449– 455.

- [31] Cunnington MS, Keavney B. Genetic Mechanisms Mediating Atherosclerosis Susceptibility at the Chromosome 9p21 Locus. *Curr Atheroscler Rep.* 2011; 13:193–201.
- [32] Motterle A, Pu X, Wood H, Xiao Q, Gor S, Nq FL, et al. Functional analyses of coronary artery disease associated variation on chromosome 9p21 in vascular smooth muscle cells. *Human Molecular Genetics.* 2012; 21:4021–9.
- [33] Cunnington MS, Santibanez Koref M, Mayosi BM, Burn J, Keavney B. Chromosome 9p21 SNPs Associated with Multiple Disease Phenotypes Correlate with ANRIL Expression. *PLoS Genet.* 2010;6:e1000899.
- [34] Conqrains A, Kamide K, Katsuya T, Yasuda O, Oquero R, Yamamoto K, et al. CVD-associated non-coding RNA, ANRIL, modulates expression of atherogenic pathways in VSMC. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2012;419:612–6.
- [35] Chutinet A, Suwanwela NC, Snabboon T, Chaisinanunkul N, Furie KL, Phanthumchinda K. Association between Genetic Polymorphisms and Sites of Cervicocerebral Artery Atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;21:379-85.
- [36] Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol.* 2004;61:1652-61.
- [37] Damani SB, Topol EJ. Emerging genomic applications in coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:473-82.
- [38] Helgadottir A, Thorleifsson G, Magnusson KP, Grétarsdottir S, Steinthorsdottir V, Manolescu A, et al. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. *Nat Genet* 2008;40:217–24.
- [39] Gschwendtne A, Bevan S, Cole WJ, Plourde A, Matarin M, Ross-Adams H, et al. Sequence variants on chromosome 9p21.3 confer risk of atherosclerotic stroke. *Ann Neurol* 2009;65:531–9.


- [40] Zhang W, Chen Y, Liu P, Chen J, Song L, Tang Y, et al. variants on chromosome 9p21.3 correlated with ANRIL expression contribute to stroke risk and recurrence in a large prospective stroke population. *Stroke* 2012;43:14-21.
- [41] Ye S, Willeit J, Kronenberg F, Xu Q, Kiechl S. Association of genetic variation on chromosome 9p21 with susceptibility and progression of atherosclerosis a population-based, prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:378–84.
- [42] Hugh SM. Stroke genetics. *Human Molecular Genetics* 2011; 20: 124–31.
- [43] Smith JG, Melander o, Hedblad B, Gunnar E, Peter N, Joyce C, et al. common Genetic variants on Chromosome 9p21 Confer risk of Ischemic stroke: A Large scale Genetic association Study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2: 159-164.
- [44] Anderson CD, Biffi A, Rost NS, Cortellini L, Furie KL, Rosand J. chromosome 9p21 in ischemic stroke population structure and meta-Analysis. *Stroke* 2010;41:1123–31.
- [45] Jarinova O, Stewart AF, Roberts R, Wells G, Lau P, Naing T, et al. Functional analysis of The chromosome 9p21.3 coronary artery disease risk locus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:1671-7.
- [46] Hu WL, Li SJ, Liu DT, Wang Y, Niu SQ, Yang XC, et al. genetic variants on chromosome 9p21 and ischemic stroke in chinese. *Brain Research Bulletin* 2009;79:431–5.
- [47] Sanger F, Nicklen S, Coulson R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc. Nati. Acad. Sci.USA.* 1977; 74: 5463-67..
- [48] Tsivgoulis G, Neumyer MM, Alexandrov VA. Diagnostic criteria for Cerebrovascular ultrasound. In: Alexandrov VA, editor. *Cerebrovascular Ultrasound in Stroke Prevention and Treatment.*^{2nd} ed. Oxford: Wiley-Blackwel; 2011. P.87-143.
- [49] Suri MF, Johnston SC. Epidemiology of intracranial stenosis. *J Neuroimaging.* 2009;19 Suppl 1:11S-6S.

[50] McPherson R, Persemlidis A, Kavaslar N, Stewart A, Roberts R, Cos Dr, et al. A Common allele on Chromosome 9 Associated with Coronary Heart Disease. *Science*. 2007; 316:1488-91.

[51] Zee RY, Ridker PM. Two Common Gene Variants on Chromosome 9 and Risk of Atherothrombosis. *Stroke*. 2007;38: e111.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

 <p>คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p style="text-align: right;">AF 04-10/4.0</p> <p style="text-align: center;">เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information sheet for research participant)</p>
--	---

ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน ANRIL ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะ และหรือมีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่เคยเป็นโรคสมองขาดเลือดและไม่มีการตีบของหลอดเลือด

ผู้สนับสนุนการวิจัย ไม่มี

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ แพทย์หญิง สิริกัลยา พูลผล (แพทย์ประจำบ้านต่อยอดอนุสาขาประสาทวิทยาโรคหลอดเลือดสมองและการตรวจหลอดเลือดสมองด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ชั้นปีที่ 1)

ที่อยู่ สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
ถนนพระราม 4 ปทุมวัน

เบอร์โทรศัพท์ 0-2256-4627, 0-2256-4655, 0-8412-13425

โทรสาร 0-2256-4655

แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย

1. ชื่อ แพทย์หญิง อรุณา ชูติเนตร (อาจารย์แพทย์)

ที่อยู่ สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
ถนนพระราม 4 ปทุมวัน

เบอร์โทรศัพท์ 0-2256-4627, 0-2256-4655

โทรสาร 0-2256-4655

2. ชื่อ รongศาสตราจารย์นายแพทย์ธิตติ สันบุณญ
 ที่อยู่ สาขาวิชาต่อมไร้ท่อ ภาควิชาอายุรศาสตร์
 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
 ถนนพระราม 4 ปทุมวัน
 เบอร์โทรศัพท์ 0-2256-4101

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้มีคุณสมบัติเหมาะสมในการคัดกรองเพื่อเข้าร่วมการวิจัย ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

โรคสมองขาดเลือดเป็นโรคที่พบได้บ่อย เมื่อเกิดขึ้นแล้วจำเป็นต้องหาสาเหตุและหาตำแหน่งของหลอดเลือดที่ทำให้เกิดอาการ ในชาวตะวันตกพบการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะมากกว่าการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะ ส่วนในคนไทยพบการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะมากกว่า แต่ในปัจจุบันพบการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ ในชาวเอเชียมากขึ้น การศึกษานี้จะทำให้ทราบว่าตำแหน่งการตีบของหลอดเลือดใหญ่ในโพรงกะโหลกศีรษะและหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะมีความสัมพันธ์กับ

บางชนิดหรือไม่ การทราบถึงความแตกต่างของยีนเหล่านี้ อาจทำให้เราเข้าใจถึงพยาธิสรีรวิทยาของโรคมากขึ้น และสามารถเลือกการรักษาและเครื่องมือการตรวจวินิจฉัยให้เหมาะสมยิ่งขึ้น

หมายเหตุ

หลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติด คือหลอดเลือดแดงซึ่งเป็นแขนงจากหลอดเลือดแดงใหญ่เอออร์ตา ทำหน้าที่นำเลือดแดงไปยังสมอง ประกอบด้วย 2 ส่วนคือส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะและภายในโพรงกะโหลกศีรษะ

ANRIL เป็นยีนที่ไม่มีการถอดรหัสพันธุกรรมเป็น RNA แต่มีอิทธิพลต่อกลไกการถอดรหัส RNA และการสร้าง DNA ของยีนที่อยู่ข้างเคียง โดยเฉพาะการมีความผิดปกติยีน ANRIL จะส่งผลต่อการแสดงออกของยีนบางชนิดที่อยู่บนโครโมโซมในตำแหน่งใกล้เคียงกันเช่น CDKN2A (p14,p16) และ CDKN2B (p15) ซึ่งมีหน้าที่ควบคุมกระบวนการสร้างและการเคลื่อนย้ายเซลล์หลายๆ ชนิดรวมทั้งเซลล์กล้ามเนื้อเรียบบนผนังหลอดเลือดและเซลล์อื่นๆ ที่อยู่ในกระบวนการ atherosclerosis ส่งผลให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือหัวใจได้

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

1. เพื่อศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน ANRIL ในผู้ที่เป็นโรคสมองขาดเลือดที่มีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะและหรือมีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่เคยเป็นโรคสมองขาดเลือดและไม่มีการตีบของหลอดเลือด

2. เพื่อศึกษาความชุก, ลักษณะการแสดงออกทางพันธุกรรม (genotype) ของยีน ANRIL ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุจากหลอดเลือดแข็งตัวและมีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะและหรือมีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยรวม 300 คนโดยแบ่งเป็นกลุ่มคน

ที่เคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบ 150 คนและคนที่ไม่เคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบ 150 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอซักประวัติตามแบบสอบถาม และตรวจร่างกาย โดยข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกปิดเป็นความลับในทางการแพทย์ หลังการตรวจร่างกายแล้ว หลังจากนั้นจะได้รับการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง เพื่อแยกตำแหน่งของหลอดเลือดสมองตีบเพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย หากท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมจะได้รับการเจาะเลือดประมาณ 10 ซีซี (2 ช้อนชา) เพื่อตรวจชนิดของยีนที่ทำการศึกษา

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ผลข้างเคียงของการเจาะเลือด คือ อาจมีก้อนเลือดหรือมีการติดเข็มในบริเวณที่เจาะเลือดซึ่งพบได้น้อย ภาวะนี้ป้องกันได้โดยกดบริเวณที่เจาะเลือดนานๆ และทำความสะอาดบริเวณที่เจาะเลือดอย่างดีด้วยแอลกอฮอล์ ถ้าบริเวณที่เจาะเลือดติดเข็ม สามารถรักษาได้โดยการใส่ยาปรับปรุชาน ผลข้างเคียงที่เกิดจากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงพบได้น้อยมาก บริเวณที่ตรวจอาจมีอุณหภูมิสูงขึ้นเล็กน้อย แต่ไม่มีผลต่อสุขภาพ

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการตรวจหลอดเลือดด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ทำให้ทราบว่ามีการตีบของหลอดเลือดที่ตำแหน่งไหน ซึ่งเป็นประโยชน์ในการรักษา และควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ไม่ให้เกิดหลอดเลือดสมองตีบซ้ำอีก

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่นๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้ผู้ทำวิจัยทุกครั้งที่นัดหมายให้มาพบ

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมนักวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือแพทย์หญิงสิริกัลยา พูลผล ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับการตรวจเลือดตลอดด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในโครงการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย ใดๆ ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย (ถ้ามี)

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนหรือค่าเดินทางจากการเข้าร่วมในการวิจัย

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจโดยผู้เข้าร่วมโครงการจะอยู่ในงานวิจัยจนถึงเมื่อได้รับการเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการแล้วเสร็จเท่านั้น หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่น่าจะนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่งานโรคหลอดเลือดสมอง หน่วยประสาทวิทยา กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330 โดยระบุถึงผู้วิจัยคือ แพทย์หญิง สิริกัลยา พูลผล เป็นผู้รับเอกสาร

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร เช่น เลือดที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยอาจจะจัดการดังต่อไปนี้

1. ขอเก็บตัวอย่างไว้เพื่องานวิจัยในอนาคตเป็นระยะเวลา 10 ปี เพื่อเป็นตัวอย่างเลือดในโครงการวิจัยที่จะศึกษาในอนาคตที่อาจมีความเกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยหลักที่ได้รับการรับรอง เช่น การศึกษายีนชนิดใหม่ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง โดยหากจะมีการใช้ตัวอย่างนั้นจะมีการยื่นเรื่องให้คณะกรรมการจริยธรรมพิจารณาก่อนทุกครั้ง

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย


ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่เกิดโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

ภาคผนวก ข

 <p>คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p style="text-align: right;">AF 05-10/4.0</p> <p style="text-align: center;">เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย สำหรับกลุ่มควบคุม</p>
---	--

การวิจัยเรื่อง การศึกษาความแตกต่างระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน **ANRIL** ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะ และหรือมีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติดส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มีการตีบของหลอดเลือด

Comparison between genetic polymorphism on ANRIL gene in ischemic stroke patients with intracranial arterial stenosis and/or extracranial carotid stenosis and control group.

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....
 ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....
 ที่อยู่.....
 ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....
 และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัย และต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิ์ในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในรูปแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า ยินยอม

ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง


วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ภาคผนวก ค

 <p>คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p style="text-align: right;">AF 05-10/4.0</p> <p style="text-align: center;">เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย</p>
---	--

การวิจัยเรื่อง การศึกษาความแตกต่างระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน ANRIL ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะ และหรือมีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติคส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มีการตีบของหลอดเลือด

Comparison between genetic polymorphism on ANRIL gene in ischemic stroke patients with intracranial arterial stenosis and/or extracranial carotid stenosis and control group.

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

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....

และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และกระบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัย และต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้า และสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า ยินยอม

ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ภาคผนวก ง
แบบรายงานผู้ป่วยโครงการวิจัย

CASE RECORD FORM NO.....

เรื่อง การศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน ANRIL ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะ และหรือมีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติคส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่เคยเป็นโรคสมองขาดเลือดและไม่มีมีการตีบของหลอดเลือด

Comparison of genetic polymorphism on ANRIL gene between ischemic stroke patients with intracranial arterial stenosis and/or extracranial carotid stenosis and control group.

1. ข้อมูลส่วนตัว Admit _____

1. Code No.....
2. อายุปี ; วันเกิด
3. เพศ 1. ชาย2. หญิง
4. น้ำหนัก กิโลกรัม

5. ส่วนสูงเซนติเมตร,

2. ตำแหน่งการตีบของหลอดเลือด

.....0. ไม่มี

..... 1. หลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะ

..... A. MCA	Rt	Lt
..... B. ACA	Rt	Lt
..... C. ICA	Rt	Lt
..... D. PCA	Rt	Lt
..... E. BA	Rt	Lt
..... F. VA	Rt	Lt

..... 2. หลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติคส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ

..... A. Rt Lt B. Both

..... 3. ทั้งหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะและส่วนนอกโพรงกะโหลกศีรษะ

3. อาการหลอดเลือดสมองตีบ

.....0. ไม่มี

..... 1. มี 1.1 onset

ชนิดของหลอดเลือดสมองตีบ

..... 1. large vessel atherosclerosis

..... 2. small vessel disease

..... 3. cardioembolic

.....4. unknown cause

4. วินิจฉัยการตีบของหลอดเลือดจาก
- 1. CDUS
 - 2. TCD
 - 3. both 1 and 2
5. ปัจจัยเสี่ยง
1. ความดันโลหิตสูงปี BP = mmHg
- 0. ไม่มี
 - 1. กำลังได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิต
 - 2. ตรวจพบว่า BP>140/90 มม.ปรอทแต่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยา
2. เบาหวานปี FPG =mg/dl ,HbA1C.....%
- 0. ไม่มี
 - 1. กำลังได้รับการรักษาด้วยยาลดน้ำตาลในเลือดหรืออินซูลิน
 - 2. ตรวจพบแต่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยา
3. ภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบปี
- 0. ไม่มี
 - 1. กำลังได้รับการรักษาด้วยยาหรือเคยผ่าตัดบายพาสหรือ stent หรือ angioplasty
4. ภาวะไขมันในเลือดสูงปี
- 0. ไม่มี
 - 1. กำลังได้รับการรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือด
 - 2. ตรวจพบครั้งนี้
 - 2.1 Cholesterol > 200 mg/dl หรือ Chol=.....mg/dl
 - 2.2 Triglyceride > 150 mg/dl หรือ TG=.....mg/dl
 - 2.3 HDL < 40 mg/dl หรือ HDL=.....mg/dl
 - 2.4 LDL > 100 mg/dl LDL=.....mg/dl
5. การสูบบุหรี่ สูบ..... มวน/วัน, ระยะเวลาปี, เลิก ปี
- 1. ผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ (ไม่เคยสูบหรือเลิกสูบบุหรี่ > 5 ปี)
 - 2. ผู้ที่สูบบุหรี่ (สูบ > 1 มวน/วันหรือเลิกสูบบุหรี่ < 5 ปี)
6. การดื่มสุรา ชนิด, ปริมาณ แก้วหรือขวด/วัน, ระยะเวลาปี, เลิก.....ปี
- 1. ผู้ที่ไม่ดื่มสุรา (ไม่เคยดื่มสุรา หรือหยุดดื่มสุรามานานกว่า 6 เดือน)
 - 2. ผู้ที่ดื่มสุรา (กำลังดื่มสุราหรือเลิกดื่มมาน้อยกว่า 6 เดือน)

6. ประวัติที่เกี่ยวข้องอื่นๆ

1. ยาที่ใช้
2. พี่น้องหรือพ่อแม่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยผู้ชายเป็นอายุ < 55 ปี ,ผู้หญิง <65 ปี
..... 0. ไม่มี1. มี
3. พี่น้องหรือพ่อแม่เป็นโรคหลอดเลือดสมอง โดยผู้ชายเป็นอายุ < 55 ปี ,ผู้หญิง <65 ปี
..... 0. ไม่มี1. มี

7. ผลการตรวจอื่น

1.
2.
3.

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล : แพทย์หญิง สิริกัลยา พูลผล

วัน-เดือน-ปี เกิด: 12 สิงหาคม 2521 จ. อุตรดิตถ์

ประวัติการศึกษา :

แพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น พ.ศ. 2545

ประกาศนียบัตรวิทยาศาสตร์พื้นฐานทางด้านอายุรศาสตร์ พ.ศ. 2549

วุฒิปริญญาตรีเชี่ยวชาญด้านประสาทวิทยา ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ พ.ศ. 2551

แพทย์ประจำบ้านต่อยอดอนุสาขานeurosประสาทวิทยาโรคหลอดเลือดสมองและการ

ตรวจหลอดเลือดสมองด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ชั้นปีที่ 1 มิถุนายน 2554 ถึงปัจจุบัน

ประสบการณ์การทำงาน :

แพทย์ใช้ทุนโรงพยาบาลหนองคาย 2545- 2546

แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปประจำโรงพยาบาลศรีวิชัย 1 2546- 2548

แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ประสาทวิทยา โรงพยาบาลราชวิถี 2548- 2551

ประสาทแพทย์ประจำ หน่วยประสาทวิทยา กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี
2551-2554

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาชิกสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย

สมาชิกแพทยสภา