

ผลของการให้เลือดต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตเฉียบพลันสูงในผู้ป่วยโรคโลหิตจาง  
ชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่ไม่ได้รับการตัดม้าม

นายชเลวัน ภูญโญโชติวงศ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2554  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)  
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

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

EFFECT OF BLOOD TRANSFUSION ON PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN  
NON-SPLENECTOMIZED BETA-THALASSEMIA/HEMOGLOBIN E

Mr. Chalaywan Pinyochotiwong

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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2011

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลของการให้เลือดต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตเลือดแดง  
ปอดสูงในผู้ป่วยโรคโลหิตจางชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน  
อี ที่ไม่ได้รับการตัดม้าม  
โดย นายชเลวัน ภิญโญโชติวงศ์  
สาขาวิชา อายุรศาสตร์  
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก อาจารย์ นายแพทย์ ญัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม  
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ปราณี สุจริตจันทร์

---

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ โสภณ นภาพร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธนินทร์ อัสวีเชียรจินดา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(อาจารย์ นายแพทย์ ญัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ปราณี สุจริตจันทร์)

..... กรรมการ  
(อาจารย์ นายแพทย์ ประเดิมชัย คงคำ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ อุดมศักดิ์ ศีลาจำรูญ)

ชเลวัน วิทยุโชติวงศ์ : ผลของการให้เลือดต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคโลหิตจางชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่ไม่ได้รับการตัดม้าม (EFFECT OF BLOOD TRANSFUSION ON PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN NON-SPLENECTOMIZED BETA-THALASSEMIA/ HEMOGLOBIN E) อ. ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก : นพ. ญัฐพงษ์ เจริญจริยธรรม, อ. ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : ผศ. พญ. ปราณี สุจริตจันทร์, 57 หน้า.

ที่มา ภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูงเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดีย ปัจจัยหลายอย่างมีผลต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูงรวมทั้งการได้รับการผ่าตัดม้ามและผลของภาวะเม็ดเลือดแดงแตกตัว

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาผลของการให้เลือดในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดียที่ยังไม่ได้รับการตัดม้าม เพื่อลดผลจากการเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกตัว ในอันที่จะมีผลต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูง

วิธีการศึกษา เป็นการศึกษาแบบ cross sectional study โดยนำผู้ป่วยโรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี และเป็นธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดีย จำนวน 27 คนแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ และกลุ่มที่ได้รับเลือดเป็นบางครั้ง มารับการตรวจหัวใจด้วยเครื่อง echocardiogram เพื่อศึกษาการทำงานของหัวใจและประเมินภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูง

ผลการศึกษา ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอจำนวน 13 คน และกลุ่มที่ได้รับเลือดเป็นบางครั้งจำนวน 14 คน พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 1 คนจากกลุ่มที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอมีภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูง ค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตแดงปอด (pulmonary artery systolic pressure) ในกลุ่มที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอและกลุ่มที่ได้รับเลือดเป็นบางครั้ง เท่ากับ  $25.08 \pm 6.2$  mmHg และ  $27.13 \pm 5.6$  mmHg ตามลำดับ และไม่แตกต่างกันทางสถิติ ( $p=0.9$ )

สรุป การศึกษานี้ยังไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างของผลของการให้เลือดต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูงได้ อาจต้องมีการศึกษาที่มีจำนวนผู้ป่วยมากขึ้นเพื่อให้ได้ข้อมูลที่เพียงพอ

ภาควิชา .....อายุรศาสตร์.....      ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา .....อายุรศาสตร์.....      ลายมือชื่อ อ. ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก .....

ปีการศึกษา .....2554.....      ลายมือชื่อ อ. ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม .....

## 5374625130 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS : THALASSEMIA INTERMEDIA / REGULAR BLOOD TRANSFUSION / PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

CHALAYWAN PINYPCHOTIWONG : EFFECT OF BLOOD TRANSFUSION ON PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN NON-SPLENECTOMIZED BETA-THALASSEMIA/HEMOGLOBIN E. ADVISOR : NATTAPONG JAIMJARIYATHAM, M.D., CO-ADVISOR : ASST. PROF. PRANEE SUCHARITCHAN, M.D. 57 pp.

Background: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a common yet poorly known complication of thalassemia intermedia, compared to thalassemia major. Many factors affecting the development of PAH include biological consequences of hemolysis.

Objective: We aim to determine the effect of regular blood transfusion, which in turn, reduces biological consequences of hemolysis, on the incidence of PAH in patients with non-splenectomized thalassemia intermedia.

Materials and Methods: We conducted a cross-sectional study on 27 non-splenectomized thalassemia intermedia with beta thalassemia/hemoglobin E patients. They were divided into two groups (regular and occasional transfusion). Echocardiography had been performed in all patients.

Results: 13 patients had history of regular blood transfusion (>4/year) and 14 patients did not. There was one patient with PAH in regular transfusion group. Pulmonary artery systolic pressure were 25.08±6.2 mmHg and 27.13±5.6 mmHg in regular blood transfusion group and occasional transfusion group, respectively, and no statistical significance ( $p=0.9$ ).

Conclusion: The present study did not demonstrate the difference in incidence of PAH in patients with non-splenectomized thalassemia intermedia receiving regular or occasional transfusion. Study with greater sample size may have provided additional information.

Department : .....Medicine..... Student's Signature .....  
 Field of Study : .....Medicine..... Advisor's Signature .....  
 Academic Year : .....2011..... Co-advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย

หน่วยโรคทางการแพทย์และภาวะวิกฤตทางการแพทย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. รศ. นพ. ฉันทชาย สิริพิพันธุ์ ให้ข้อเสนอแนะและความคิดเห็น
2. อ. นพ. ฉัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

หน่วยโรคโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ผศ. พญ. ปราณีย์ สุจริตจันทร์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. ผศ. พญ. สมนพร บุญยะรัตเวช สองเมือง ให้ความช่วยเหลือในการส่งตรวจ echocardiography
2. อ. พญ. สุภารัตน์ สถิตธรรมนิตย์ ให้ความช่วยเหลือในการส่งตรวจ echocardiography
3. นางสาวทิพย์ประทุมวัลย์ นูทัด ให้ความช่วยเหลือในการส่งตรวจ echocardiography

หน่วยระบาดวิทยาคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ผศ. นพ. ดร. ธนินทร์ อัสววิเชียรจินดา ได้ให้ความช่วยเหลือในเรื่องการวิเคราะห์ผลการทำวิจัย

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. รศ. พญ. ดร. ฉัฐฉิยา หิรัญกาญจน ให้ความเอื้อเฟื้อในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
2. ผศ. พญ. ดร. จงกลณี วงศ์ปิยะบวร ให้ความเอื้อเฟื้อในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
3. นางสาวณุดา แก้วโอภาส ให้ความเอื้อเฟื้อในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
4. นายปิยะ วงศ์จำปา ให้ความเอื้อเฟื้อในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ สำนักการแพทย์ กรุงเทพมหานคร

1. พญ. พัชรา ธนธีรพงษ์ หัวหน้ากลุ่มงานอายุรกรรม ให้ความเอื้อเฟื้อจัดหาผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย
2. พญ. วัลลภา รัตนสวัสดิ์ ให้ความเอื้อเฟื้อจัดหาผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2. วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.3 คำถามของการวิจัย.....	2
1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
1.5 ขอบเขตของการวิจัย.....	3
1.6. ข้อตกลงเบื้องต้น.....	4
1.7 ข้อจำกัดของการวิจัย.....	4
1.8 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	4
1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
1.10 วิธีดำเนินการวิจัย.....	5
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	7
2.1 แนวคิดและทฤษฎี.....	7
2.2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	16
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	19
3.1 ประชากร.....	19
3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	21
3.3 การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	21
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	22
3.5 เกณฑ์เทียบระดับความคิดเห็น.....	22
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	23
4.1 ผลการวิเคราะห์.....	23
4.2 ผลการเปรียบเทียบ.....	25
4.3 ผลการวิเคราะห์ปัจจัย.....	25

	หน้า
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	31
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	31
5.2 อภิปรายผลการวิจัย.....	31
5.3 ข้อเสนอแนะ.....	34
รายการอ้างอิง.....	35
ภาคผนวก.....	39
ภาคผนวก ก.....	40
ภาคผนวก ข.....	42
ภาคผนวก ค.....	44
ภาคผนวก ง.....	46
ภาคผนวก จ.....	52
ภาคผนวก ฉ.....	56
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	57



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงการประเมินค่า RAP โดยใช้ขนาดและการเปลี่ยนแปลงของ IVC.....	11
ตารางที่ 2 แสดงลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ (regular transfusion) และได้รับเลือดเป็นบางครั้ง (occasional transfusion).....	24
ตารางที่ 3 แสดงผลการตรวจ echocardiogram ของผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ (regular transfusion) และได้รับเลือดเป็นบางครั้ง (occasional transfusion).....	26
ตารางที่ 4 แสดงลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ (regular transfusion) โดยมีระดับฮีโมโกลบินก่อนการให้เลือดที่มากกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตร (PreTxHb $\geq$ 8) และมีระดับฮีโมโกลบินก่อนการให้เลือดที่น้อยกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตร (PreTxHb $<$ 8).....	27
ตารางที่ 5 ตารางแสดงผลการตรวจ echocardiogram ของผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ (regular transfusion) โดยมีระดับฮีโมโกลบินก่อนการให้เลือดที่มากกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตร (PreTxHb $\geq$ 8) และมีระดับฮีโมโกลบินก่อนการให้เลือดที่น้อยกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตร (PreTxHb $<$ 8).....	28
ตารางที่ 6 ผลการวิเคราะห์ความแปรปรวนร่วมระหว่างจำนวน nucleated red blood cell และ pulmonary artery systolic pressure.....	29

## สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1	ภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่แสดงถึงภาวะหัวใจซีกขวาโต..... 9
ภาพที่ 2	ภาพการตรวจเอกซเรย์ปอดของผู้ป่วยที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง.... 9
ภาพที่ 3	ภาพแสดงการตรวจ echocardiography เพื่อวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง ของ IVC เพื่อใช้ประเมินRAP..... 10
ภาพที่ 4	ภาพแสดงการตรวจ doppler echocardiography เพื่อประมาณค่าความดัน หลอดเลือดแดงปอดจากการวัดค่า peak tricuspid regurgitation velocity..... 12
ภาพที่ 5	แสดงการตรวจ hemoglobin analysis โดยวิธี high-performance liquid chromatography..... 15
ภาพที่ 6	รูปแสดงกลไกการเกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วย โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย..... 16

**คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ**

PH	Pulmonary Hypertension
PAH	Pulmonary Arterial Hypertension
TR	Tricuspid Regurgitation
PASP	Pulmonary Artery Systolic Pressure
PAEDP	Pulmonary Artery End-Diastolic Pressure
mPAP	Mean Pulmonary Artery Pressure
RAP	Right Atrial Pressure
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
PA	Pulmonary Artery
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
LAVI	Left Atrial Volume Index
EKG	Electrocardiogram
LDH	Lactate Dehydrogenase
NT-proBNP	N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide
Hgb	Hemoglobin
BMI	Body Mass Index
nRBC	Nucleated Red Blood Cell

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย (thalassemia) เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญอย่างหนึ่งของประเทศไทย ในปัจจุบันการดูแลรักษาคนไข้โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียได้รับการพัฒนามากขึ้น ส่งผลให้อายุเฉลี่ยของคนไข้กลุ่มนี้ยาวนานขึ้น[1-4] แต่ผลกระทบจากภาวะแทรกซ้อนต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะหัวใจล้มเหลวยังเป็นปัญหาที่สำคัญอยู่[2, 3]

ความชุกของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียในประชากรไทยมีความแตกต่างกันในแต่ละพื้นที่ของการศึกษา พบว่าคนไข้กลุ่มแอลฟาธาลัสซีเมีย 1 (alpha thalassemia-1) พบได้ประมาณร้อยละ 3-4 ของประชากรไทย ส่วนคนไข้กลุ่มแอลฟาธาลัสซีเมีย 2 (alpha thalassemia-2) พบได้ประมาณร้อยละ 15-75 ของประชากรไทย คนไข้กลุ่มเบต้าธาลัสซีเมีย (beta thalassemia) นั้น พบได้ประมาณร้อยละ 1-11 ของประชากรไทย และกลุ่มเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี (beta thalassemia/hemoglobin E) พบได้ประมาณร้อยละ 4-53 ของประชากรไทย[5] นอกจากนี้องค์การอนามัยโลกยังคาดการณ์ว่าประเทศไทยจะมีคนไข้กลุ่มเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี จะเพิ่มขึ้นประมาณ 100,000 คน ในอีก 10-20 ปีข้างหน้า[5]

อาการหลักของผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดจากภาวะโลหิตจางซึ่งมีความแตกต่างกันมากขึ้นกับการทำลายเม็ดเลือดแดงและการสร้างเม็ดเลือดแดงของไขกระดูก ในกลุ่มเบต้าธาลัสซีเมียนั้นจะมีการสร้างสายแอลฟาโกลบินในสัดส่วนที่มากกว่าสายเบต้าโกลบินซึ่งมีผลทำให้เม็ดเลือดแดงถูกทำลายตั้งแต่ในขั้นตอนการสร้างเม็ดเลือดในไขกระดูก เกิดภาวะ ineffective erythropoiesis และเม็ดเลือดแดงที่สร้างขึ้นจะถูกม้ามดักจับและทำลายอีกส่วนหนึ่ง กลไกดังกล่าวนี้ส่งผลให้อวัยวะอื่นๆ มีความผิดปกติร่วมด้วย ได้แก่ ภาวะม้ามโต (hypersplenism) ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary arterial hypertension) ภาวะต่อมไร้ท่อผิดปกติ โครงสร้างกระดูกผิดปกติ และห้กง่าย เกิดนิ่วในถุงน้ำดี (gall stones) อีกทั้งการรักษาโดยการให้เลือดเพื่อแก้ไขภาวะซีดยังก่อให้เกิดผลแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ ภาวะเหล็กเกิน (iron overload) ภาวะหัวใจล้มเหลวทั้งซีกซ้ายและขวา (heart failure) ตามมา โดยมีความรุนแรงแตกต่างกันไปในแต่ละคน[6-8]

แม้ว่าการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้มีการพัฒนามากขึ้น แต่ภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจยังคงพบได้ในอัตราที่สูง[2] ในผู้ป่วยกลุ่มเบต้าธาลัสซีเมีย เมเจอร์ (beta thalassemia major) มักจะพบภาวะหัวใจซีกซ้ายล้มเหลวซึ่งเป็นผลจากภาวะเหล็กที่เกินในร่างกายไปสะสมในเส้นใยกล้ามเนื้อของหัวใจเองและภาวะซีดจากตัวโรค[9] ส่วนผู้ป่วยกลุ่มเบต้าธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดีย (beta thalassemia intermedia) กลับพบความผิดปกติของหัวใจซีกขวาและภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension) สามารถพบความชุกของความผิดปกติดังกล่าวได้ตั้งแต่ร้อยละ 11-59

[10-12] ซึ่งยังไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน[13] ในปัจจุบันพบว่ามียังปัจจัยบางอย่างมีความสัมพันธ์กับภาวะ pulmonary hypertension ในกลุ่มผู้ป่วยเบาธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดีย ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกตัวง่าย (hemolysis)[14] การผ่าตัดม้าม (splenectomy)[15, 16] ภาวะเลือดมีคุณสมบัติเสริมการแข็งตัวของเลือด (hypercoagulable stage)[17, 18]

ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่มีความผิดปกติของโครงสร้างกระดูกปอดหน้า อาจก่อให้เกิดปัญหาความผิดปกติของการหายใจที่เกี่ยวข้องกับการนอนหลับ (sleep-related breathing disorder)[19] และโรคหยุดหายใจขณะนอนหลับ (obstructive sleep apnea)[20] ซึ่งภาวะดังกล่าวอาจก่อให้เกิดภาวะ pulmonary hypertension ได้อีกด้วย[21]

นอกจากนี้ ยังมีบางการศึกษาแสดงความสัมพันธ์ระหว่างการให้เลือด (blood transfusion) อาจช่วยลดความเสี่ยงที่ก่อให้เกิดภาวะ pulmonary hypertension ตามมาได้[10] ซึ่งองค์ความรู้ดังกล่าวสามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการวางแผนสำหรับดูแลคนไข้ในกลุ่มผู้ป่วยเบาธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดีย เพื่อลดผลแทรกซ้อนที่รุนแรงทางด้านระบบหัวใจ

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.ศึกษาผลของการให้เลือดในระดับความถี่ที่แตกต่างกันต่อการเกิดภาวะ pulmonary arterial hypertension ในกลุ่มผู้ป่วยโรคโลหิตจางชนิดเบาธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่ยังไม่ได้รับการผ่าตัดม้าม

2.ศึกษาความสัมพันธ์ของปริมาณเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียสและการเกิดภาวะ pulmonary arterial hypertension ในผู้ป่วยกลุ่มโรคโลหิตจางชนิดเบาธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่ยังไม่ได้รับการผ่าตัดม้าม

### คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (primary research question)

ผู้ป่วยโรคโลหิตจางชนิดเบาธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี และยังไม่ได้รับการผ่าตัดม้าม ที่มีประวัติได้รับเลือดบ่อยครั้งกว่าสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ pulmonary arterial hypertension ได้เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มเดียวกันที่ไม่มีประวัติได้รับเลือดหรือได้รับเลือดเป็นบางครั้ง

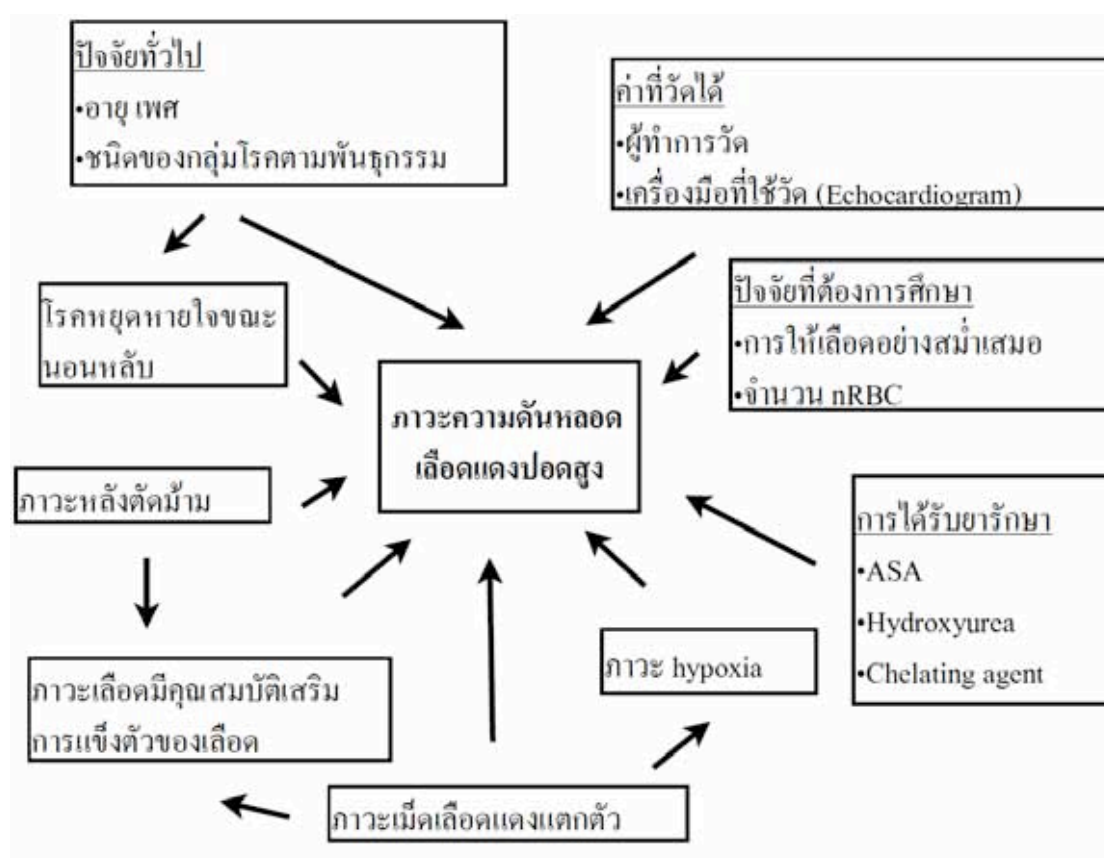
คำถามรอง (secondary research question)

1.ผู้ป่วยโรคโลหิตจางชนิดเบาธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี และยังไม่ได้รับการผ่าตัดม้าม ที่มีประวัติได้รับเลือดบ่อยครั้งกว่า และระดับฮีโมโกลบินก่อนการได้รับเลือดมากกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตร

สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ pulmonary arterial hypertension ได้เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มเดียวกันที่ไม่มีประวัติได้รับเลือดหรือได้รับเลือดเป็นบางครั้ง

2. ปริมาณเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียสมีความสัมพันธ์กับการเกิด pulmonary arterial hypertension ในผู้ป่วยกลุ่มโรคโลหิตจางชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่ยังไม่ได้รับการผ่าตัดม้าม หรือไม่

### กรอบแนวคิดในการวิจัย



### ขอบเขตของการวิจัย

Target population หมายถึง ผู้ป่วยโรคโลหิตจางชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ในประเทศไทย

Sample population หมายถึง ผู้ป่วยโรคโลหิตจางชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่มารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ สำนักงานแพทย์กรุงเทพมหานคร

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาถึงความชุกของภาวะ pulmonary arterial hypertension ในกลุ่มผู้ป่วยโรคโลหิตจางชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่เป็นธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดีย และยังไม่ได้รับการตัดม้าม การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษานำร่อง (pilot study) โดยกำหนดขนาดตัวอย่างไว้กลุ่มละ 13 คน

ตัวแปรอิสระ คือ ปริมาณเลือดที่ผู้ป่วยได้รับและปริมาณเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียส

ตัวแปรตาม คือ ค่า tricuspid regurgitation velocity หรือ pulmonary artery systolic pressure ที่ได้จากการตรวจ echocardiography

ตัวแปรกวน (confounding factor) ได้แก่ อายุ การได้รับยาขับเหล็ก การได้รับยา aspirin และ hydroxyurea ภาวะเลือดมีคุณสมบัติเสริมการแข็งตัวของเลือด ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกตัวง่าย

### ข้อตกลงเบื้องต้น

ในกลุ่มผู้ป่วยโรคโลหิตจางชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่ได้ไม่ได้รับการตัดม้าม จะมีความผิดปกติของภาวะเสริมการแข็งตัวของเลือดและภาวะเม็ดเลือดแดงแตกตัวพอๆ กัน

### ข้อจำกัดของการวิจัย

เนื่องจากการตรวจ echocardiography เป็นการตรวจที่ขึ้นกับผู้ทำการตรวจและในการศึกษาอาจมีผู้ทำการตรวจหลายคน อาจทำให้ผลแตกต่างกันได้ในแต่ละบุคคล การยืนยันผลการตรวจโดยอาจารย์หน่วยโรคหัวใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จะทำให้ได้ผลการตรวจที่แม่นยำมากขึ้น

นอกจากนี้ การศึกษามุ่งเน้นไปที่ประชากรคนไข้ที่เป็นโรคโลหิตจางชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่เป็นธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดีย และไม่ได้รับการผ่าตัดม้าม ดังนั้น อาจนำข้อมูลการศึกษาไปใช้กับคนไข้โรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมียชนิดอื่น โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการตัดม้ามไปแล้วไม่ได้

### คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

ผู้ป่วยกลุ่มโรคโลหิตจางชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่เข้ามาในการศึกษา หมายถึงผู้ป่วยโรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมียที่ได้รับการตรวจ hemoglobin electrophoresis ได้ผลเป็น Hb EF หรือ Hb EFA และเป็นคนไข้ในกลุ่มธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดีย

ผู้ป่วยกลุ่มธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดีย หมายถึง ผู้ป่วยกลุ่มเบต้าธาลัสซีเมียที่มีระดับฮีโมโกลบินประมาณ 6-10 กรัม/เดซิลิตร ในช่วงระยะที่ไม่ได้รับเลือด ร่วมกับมีประวัติได้รับเลือดเป็นบางเวลาโดยเฉพาะช่วงที่มีความเจ็บป่วย (transfusion independent) และเป็นการได้รับเลือดหลัง

จากอายุ 2 ปี ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีความผิดปกติของรูปร่างกระดูกบริเวณใบหน้า และมีม้ามโตร่วมด้วย [13, 22]

การตรวจหาภาวะ pulmonary arterial hypertension ในการศึกษา ได้จากการตรวจ echocardiography เมื่อพบ pulmonary artery systolic pressure มากกว่า 37 มิลลิเมตรปรอท ขณะพัก หรือในรายที่มีข้อบ่งชี้ในการทำสวนหัวใจซีกขวา (right heart catheterization) และพบว่า mean pulmonary arterial pressure มากกว่าหรือเท่ากับ 25 มิลลิเมตรปรอท ขณะพัก[23]

ภาวะ pulmonary arterial hypertension หมายถึง คนไข้ที่มีภาวะ pulmonary hypertension โดยไม่ได้มีปัญหามาจากภาวะหัวใจซีกซ้ายล้มเหลวหรือภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิด ไม่มีประวัติโรคปอดเรื้อรังหรือโรคกล้ามเนื้ออุดตันในหลอดเลือดปอดเรื้อรัง ไม่ได้รับการตัดม้าม

ผู้ป่วยในกลุ่มเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่เข้าร่วมในการศึกษาและได้รับเลือดบ่อย (regular blood transfusion) จำเป็นต้องมีประวัติได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมออย่างน้อย 1 ครั้ง ทุกๆ 1-3 เดือนต่อปีขึ้นไป[10] ติดต่อกันเป็นเวลาอย่างน้อย 3 ปี ก่อนเข้ารับการตรวจ echocardiography

ระดับฮีโมโกลบินก่อนการได้รับเลือดมากกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตรในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเลือดสม่ำเสมอ ได้จากประวัติการตรวจเลือดในเวชระเบียน และพบว่าระดับฮีโมโกลบินก่อนการให้เลือดมากกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตร อย่างน้อยสองครั้งในเวลา 1 ปี

ผู้ป่วยที่มีโรคหยุดหายใจขณะนอนหลับ หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้ตอบแบบสอบถาม Epworth sleepiness scale และได้คะแนนมากกว่า 10 ร่วมกับการตรวจยืนยันผลด้วยการทำ polysomnography และพบว่ามีความผิดปกติหยุดหายใจ-หายใจแผ่ว (apnea-hypopnea index, AHI) มากกว่าหรือเท่ากับ 5[24]

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทำให้ทราบถึงสัมพันธภาพของปริมาณการให้เลือดต่อการเกิดภาวะ pulmonary arterial hypertension ในกลุ่มผู้ป่วยโรคโลหิตจางชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่เป็นธาลัสซีเมียอินเตอร์มีเดีย และยังไม่ได้รับการตัดม้าม เพื่อนำไปใช้ในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยกลุ่มเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ในอนาคต และสามารถค้นหาความชุกของภาวะ pulmonary arterial hypertension ในกลุ่มผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาได้อีกด้วย

### วิธีดำเนินการวิจัย

1.ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น หลังจากได้รับการยินยอมจากผู้ป่วยแล้ว จึงดำเนินการในขั้นตอนต่อไป

2.ซักประวัติ ตรวจร่างกายและตรวจเลือดเพิ่มเติมตามแบบบันทึกข้อมูล ตามกฎเกณฑ์การคัดเลือกรับเข้าและออก



3.คัดเลือกผู้ป่วยตามกฎเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าและออก ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกจะถูกนำเข้าสู่การศึกษาต่อไป

4.ตรวจสอบและบันทึกประวัติการตรวจรักษาในอดีตจากเวชระเบียนผู้ป่วยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลที่ผู้ป่วยเคยไปรับการรักษา

5.นัดตรวจเอกซเรย์ปอด คลื่นไฟฟ้าหัวใจ และ echocardiography เพื่อวัดความดันหลอดเลือดแดงปอดและค้นหาภาวะ pulmonary arterial hypertension

6.นัดตรวจสวนหัวใจสีกขาว ในรายที่สงสัยในการวินิจฉัยหรือมีความจำเป็นตามข้อบ่งชี้ เพื่อวัดความดันหลอดเลือดแดงปอดและค้นหาภาวะ pulmonary arterial hypertension

7.เก็บรวบรวมข้อมูลและแปลผล

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### แนวคิดและทฤษฎี

ภาวะ pulmonary hypertension เป็นภาวะที่ร่างกายตอบสนองต่อความผิดปกติบางอย่าง ที่ส่งผลให้หลอดเลือดในปอดมีความต้านทานเพิ่มขึ้นทำให้ค่าความดันเฉลี่ยหลอดเลือดแดงในปอด (mean pulmonary arterial pressure) มากกว่า 25 มิลลิเมตรปรอท โดยวัดจากการสวนหัวใจ (right heart catheterization)[23] แต่ปัจจุบันการวัดความดันหลอดเลือดปอดจากการตรวจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจความถี่สูง (echocardiography) เพื่อวัดความเร็วของกระแสเลือดที่ไหลผ่านลิ้นหัวใจไตรคัสปิด (tricuspid valve) เพื่อคำนวณหา pulmonary artery systolic pressure เป็นที่นิยมมากขึ้น แต่ในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการวินิจฉัยที่แน่นอนหรือเพื่อการรักษาที่จำเพาะ จำเป็นจะต้องได้รับการตรวจโดยวิธีการสวนหัวใจต่อไป

ปัจจุบัน มีการแบ่งภาวะ pulmonary hypertension ออกเป็น 5 กลุ่ม เพื่อให้ไม่สับสนและง่ายต่อการวางแผนการรักษา คือ

1.Pulmonary arterial hypertension หรือ ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง ซึ่งแบ่งออกเป็นกลุ่มที่ไม่ทราบสาเหตุการเกิด โดยอาจมีประวัติครอบครัวร่วมด้วยได้ และอีกกลุ่มพบร่วมกับการวินิจฉัยโรคอื่นๆ ที่ไม่ใช่โรคของหลอดเลือดแดงปอดโดยตรง เช่น โรคหัวใจผิดปกติแต่กำเนิดจนทำให้มีภาวะ left to right shunt การติดเชื้อโรคเอช ไอ วี โรคตับเรื้อรังจนมีภาวะ portal hypertension ตามมา โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย เป็นต้น

2.pulmonary hypertension จากภาวะหัวใจด้านซ้ายวาย

3.Pulmonary hypertension จากโรกระบบการหายใจ มักมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคในปอดและมีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำเรื้อรัง

4.Pulmonary hypertension จากภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอดเรื้อรัง

5.Pulmonary hypertension ที่ยังไม่ทราบสาเหตุชัดเจนหรืออาจผ่านกลไกหลายอย่าง เช่น ภาวะหลังการตัดม้าม

#### กลไกการเกิดโรค

ยังไม่ทราบถึงกลไกการเกิดภาวะ pulmonary arterial hypertension ที่แท้จริง เชื่อว่าเกิดจากหลายสาเหตุ ส่งผลให้มีความไม่สมดุลย์ของการเกิดหลอดเลือดแดงปอดหดตัวและขยายตัว โดยมีสารเคมีหลายชนิดเป็นตัวการที่สำคัญ ร่วมกับมีการสร้างและขยายตัวของเซลล์บริเวณหลอดเลือดแดงปอดที่ผิดปกติ เกิดการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของหลอดเลือดแดงปอด โดยความผิดปกติที่

เกิดขึ้นพบได้ทั้ง smooth muscle cell และ endothelial cell นอกจากนี้ยังมีการเปลี่ยนแปลงของ matrix protein เกิดเลือด รวมทั้งเซลล์ที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบ ทำให้เกิดการสร้างและจัดเรียงตัวใหม่ของผนังหลอดเลือดแดงปอด ทั้งหมดส่งผลให้เกิดความผิดปกติของหลอดเลือดแดงปอดในผู้ป่วยที่มีภาวะ pulmonary arterial hypertension[23] ในผู้ป่วยบางรายพบว่ามีความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางพันธุกรรม ได้แก่ bone morphogenetic protein receptor (2BMPR-II) mutation และ activin receptor-like kinase type-1 (ALK-1) gene mutation

ในปัจจุบันพบว่ามีสารเคมีหลายชนิดที่มีผลต่อการเกิดภาวะ pulmonary arterial hypertension สารเคมีที่สำคัญ ได้แก่

1. สาร prostacyclin เป็นสารที่กระตุ้นให้เกิดการขยายตัวของเส้นเลือด อีกทั้งยังสามารถลดการเกิดการจับตัวของเกล็ดเลือด[25] พบว่าการสร้างสาร prostacyclin ลดลงในผู้ป่วยที่มีภาวะ pulmonary arterial hypertension[26] ในขณะที่สาร thromboxane A2 สร้างจากเซลล์หลอดเลือดแดงเช่นเดียวกับ prostacyclin แต่ออกฤทธิ์ตรงกันข้าม นั่นคือ ส่งเสริมให้หลอดเลือดแดงปอดหดตัวและกระตุ้นให้เกิดการจับตัวกันของเกล็ดเลือด[25] มีระดับเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้[26]

2. สาร endothelin-1 เป็นสารเคมีอีกตัวหนึ่งที่เสริมการเกิดหลอดเลือดแดงปอดหดตัว และกระตุ้นการสร้างเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดง[27] ซึ่งมีปริมาณที่มากขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะ pulmonary arterial hypertension[28]

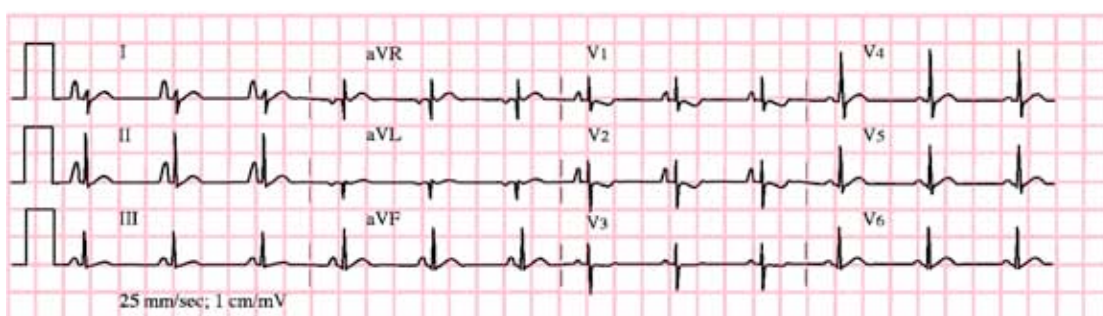
3. สาร nitric oxide เป็นสารที่สำคัญที่ช่วยลดการเกิดภาวะ pulmonary arterial hypertension โดยสาร nitric oxide มีหน้าช่วยให้เกิดผนังหลอดเลือดแดงปอดคลายตัว ลดการเกิดการจับตัวของเกล็ดเลือด และลดการสร้างเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดง พบว่ามีปริมาณลดน้อยลงในผู้ป่วยกลุ่มนี้[29]

### อาการและอาการแสดง

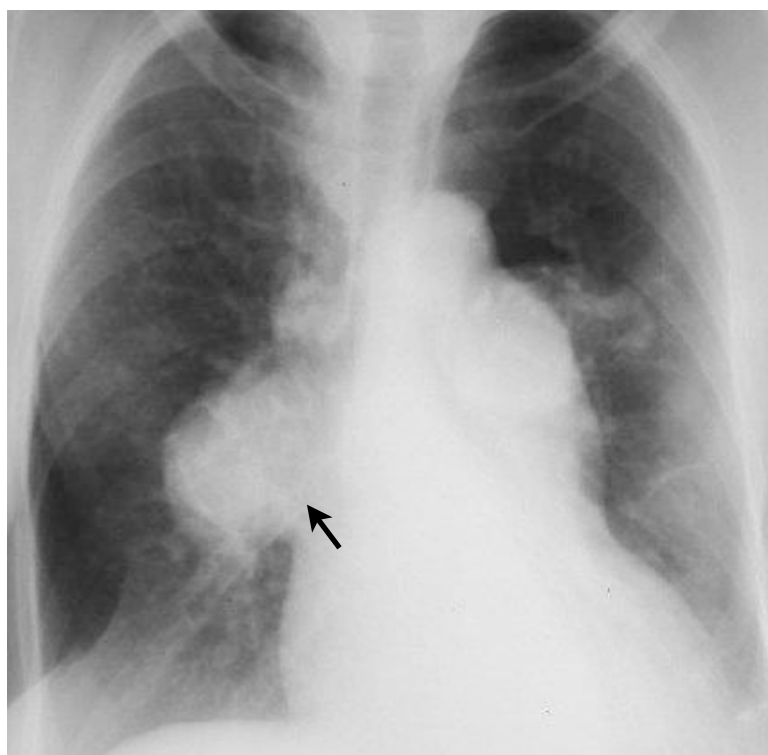
อาการที่พบส่วนใหญ่และมักจะไม่เฉพาะเจาะจง ได้แก่ อาการเหนื่อย อ่อนเพลีย ขาบวม แขนท่อนง เจ็บหน้าอก เป็นลมหมดสติ ถ้าพบว่ามีอาการขณะพักยิ่งแสดงถึงความรุนแรงที่มากขึ้น ส่วนการตรวจร่างกายที่มักพบได้บ่อย คือ มีเส้นเลือดดำที่คอโป่งคล้ำได้ มีหัวใจห้องขวาโต มี left parasternal lift มีเสียงหัวใจ P2 ดัง มีเสียง tricuspid regurgitation murmur อาจตรวจได้ว่ามีตับโต และมีขาทั้งสองข้างบวม นอกจากนี้ยังอาจตรวจได้พบความผิดปกติจากโรคหรือภาวะอื่นๆ ที่เป็นสาเหตุของภาวะ pulmonary arterial hypertension ได้ เช่น cutaneous telangiectasia และ sclerodactyly ใน scleroderma หรือ เล็บปุ่ม จากโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดหรือโรคตับเรื้อรัง ซึ่งพบได้ไม่บ่อยในกลุ่มผู้ป่วย primary pulmonary arterial hypertension[30]

## การวินิจฉัย

การใช้เครื่องตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ สามารถใช้ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดแดงปอดสูงได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อตรวจพบว่ามี right ventricular hypertrophy และ strain หรือพบลักษณะของ right atrial dilatation รวมด้วย (รูปที่ 1) ซึ่งสามารถพบได้ประมาณ 80%[31] ในกลุ่มผู้ป่วย นอกจากนี้ยังพบการเต้นของหัวใจที่ผิดปกติทั้ง atrial fibrillation และ atrial flutter ได้[32]



ภาพที่ 1 ภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่แสดงถึงภาวะหัวใจซีกขวาโต



ภาพที่ 2 ภาพการตรวจเอกซเรย์ปอดของผู้ป่วยที่มีภาวะ pulmonary arterial hypertension พบว่ามี pulmonary trunk โต (ลูกศร)

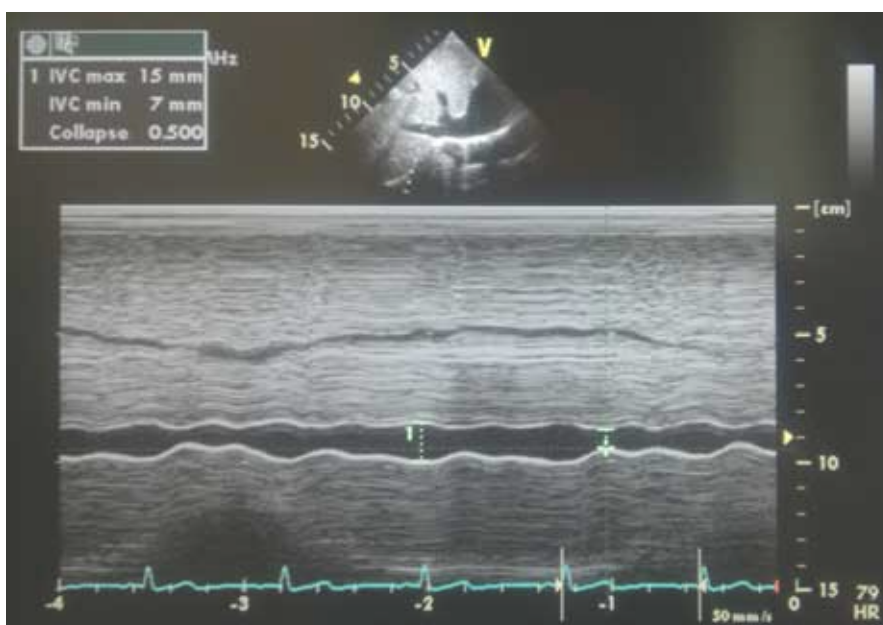
การตรวจเอกซเรย์ปอดสามารถช่วยในการวินิจฉัยแยกภาวะ pulmonary hypertension ที่เกิดจากโรคปอดเรื้อรังได้ ส่วนความผิดปกติที่พบได้บ่อยจากการตรวจเอ็กซเรย์ปอด คือ pulmonary trunk โต มีห้องหัวใจซีกขวาโต[23] (รูปที่ 2)

การตรวจด้วย echocardiography เป็นเครื่องมือที่สำคัญในการวินิจฉัยภาวะ pulmonary hypertension นอกจากทำได้แพร่หลายและเป็นวิธีการตรวจที่ไม่อันตราย การตรวจหัวใจด้วย echocardiography ยังใช้ประเมินความรุนแรงของภาวะ pulmonary hypertension และยังสามารถใช้ช่วยแยกโรคหัวใจซีกซ้ายซึ่งอาจเป็นสาเหตุของที่พบได้บ่อย

การตรวจ echocardiography ในผู้ป่วยที่มีภาวะ pulmonary arterial hypertension ที่สำคัญได้แก่ การวัดค่าความดันเลือดในหัวใจห้องขวา (right heart pressure) ซึ่งการวัดที่สำคัญประกอบด้วย

- 1.right atrial pressure (RAP)
- 2.pulmonary artery systolic pressure (PASP)
- 3.pulmonary artery end-diastolic pressure (PAEDP)
- 4.mean pulmonary arterial pressure (mPAP)

การตรวจวัดค่า right atrial pressure ทำได้โดยการวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของ inferior vena cava (IVC) ที่ตำแหน่งห่างจากจุดเชื่อมต่อกับ right atrium ประมาณ 0.5-3 เซนติเมตร ในท่า subcostal view[33] (รูปที่ 3) และดูการเปลี่ยนแปลงของขนาด inferior vena cava ระหว่างการหายใจเข้าออก (respiratory collapse) เพื่อนำไปประเมิน right atrial pressure[34, 35] ดังตารางที่ 1



รูปที่ 3 ภาพแสดงการตรวจ echocardiography เพื่อวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของ IVC เพื่อใช้ประเมิน RAP

ขนาด IVC (cm)	respiratory collapse (%)	RAP (mmHg)
< 2	> 50% collapse	5
< 2	< 50% collapse	10
> 2	> 50% collapse	15
> 2	< 50% collapse	20

ตารางที่ 1 แสดงการประเมินค่า RAP โดยใช้ขนาดและการเปลี่ยนแปลงของ IVC

การประมาณค่าความดันหลอดเลือดแดงปอดนั้นขึ้นกับการตรวจจับความเร็วของกระแสของการไหลของเลือดที่ผ่านลิ้นไทรคัสปิด โดยใช้หลักการของ simplified Bernoulli equation เพื่อนำมาประเมินหาความแตกต่างของความดันเลือดระหว่างห้องหัวใจ (pressure gradient of tricuspid regurgitation)[23]

$$\Delta P = 4 V^2$$

โดย  $\Delta P$  คือ ความแตกต่างของความดันเลือดระหว่างห้องหัวใจ

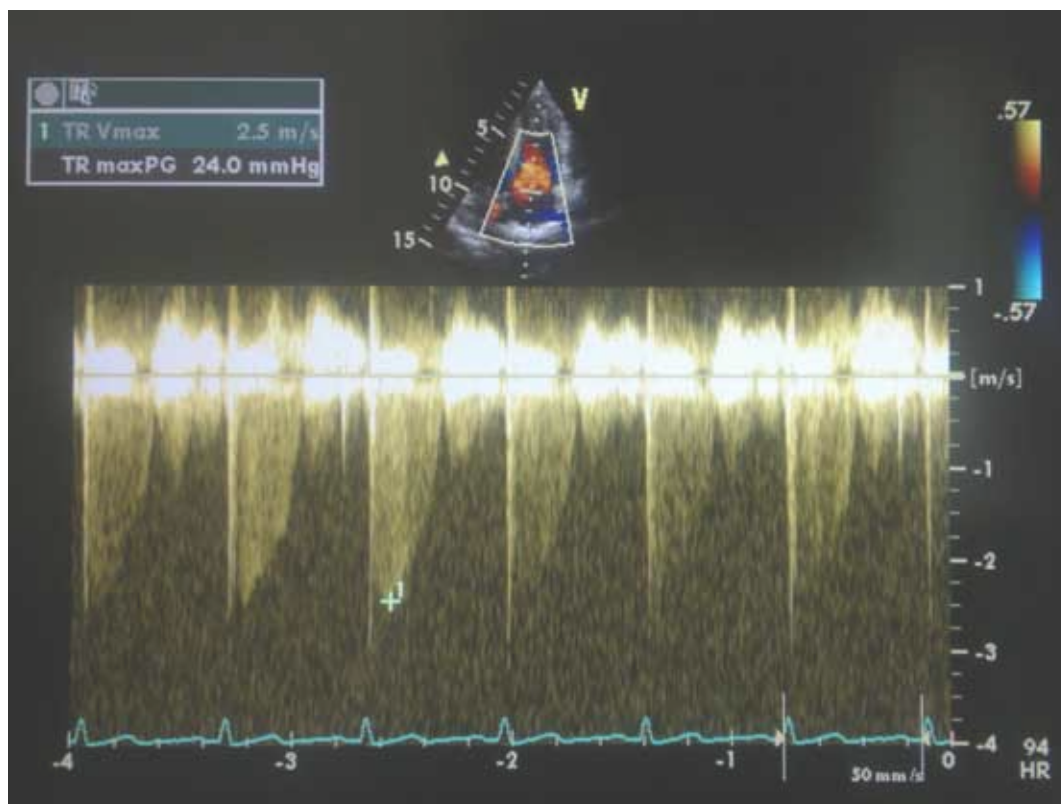
$V$  คือ ค่าความเร็วเลือดที่ผ่านรูเปิดระหว่างห้องหัวใจ

หลังจากนั้นจึงนำค่าความแตกต่างของความดันเลือดระหว่างห้องหัวใจมาคำนวณต่อ โดยปกติ ความแตกต่างของความดันเลือดระหว่างหัวใจห้อง right ventricle และ right atrium ในช่วงที่หัวใจมีการบีบตัวจะเท่ากับ pressure gradient across tricuspid valve ดังนั้น สามารถหาความดันหัวใจห้อง right ventricular ขณะบีบตัว หรือ right ventricular systolic pressure (RVSP) ได้จาก

$$\Delta P_{TR} = RVSP - RAP$$

$$RVSP = \Delta P_{TR} + RAP$$

ซึ่งค่า right ventricular systolic pressure ในคนปกติ จะประมาณเท่ากับ pulmonary artery systolic pressure นั้นเอง



รูปที่ 4 ภาพแสดงการตรวจ doppler echocardiography เพื่อประมาณค่าความดันหลอดเลือดแดงปอดจากการวัดค่า peak tricuspid regurgitation velocity ซึ่งมีค่าเท่ากับ 2.50 เมตรต่อวินาที เมื่อนำมาคำนวณเป็นค่า PASP (และรวมกับค่า RAP ที่มีค่าเท่ากับ 5 มิลลิเมตรปรอท) จะได้ประมาณ 30 มิลลิเมตรปรอท

ส่วนการประเมินหาค่า pulmonary artery end-diastolic pressure นั้น ใช้หลักการเดียวกับการคำนวณหาค่า pulmonary artery systolic pressure ซึ่งการคำนวณค่า pulmonary artery end-diastolic pressure นั้นเป็นการวัดความดันเลือดในช่วงหัวใจคลายตัว โดยอาศัย pulmonary regurgitation jet ค่าความแตกต่างของความดันเลือดระหว่าง pulmonary artery กับหัวใจห้อง right ventricle ในช่วงสิ้นสุดการคลายตัวของหัวใจจะมีค่าเท่ากับ pressure gradient across pulmonary valve ในช่วงสิ้นสุดการคลายตัวของหัวใจ สามารถคำนวณได้จาก pulmonary regurgitation jet ดังสูตรต่อไปนี้

$$PAEDP - RVEDP = \Delta PPR$$

$$PAEDP = \Delta PPR + RAP$$

โดย right ventricular end-diastolic pressure (RVEDP) จะมีค่าประมาณเท่ากับ right atrial pressure

สำหรับค่า mean pulmonary arterial pressure นั้นสามารถหาได้จากค่าความดันเฉลี่ยที่ใช้กันทั่วไป คือ

$$mPAP = PAEDP + [1/3 (PASP - PAEDP)]$$

ส่วนเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ pulmonary hypertension ใช้ผลของการตรวจหัวใจด้วย echocardiography และพบว่ามียค่า tricuspid regurgitation velocity มากกว่า 2.9 เมตรต่อวินาทีหรือ pulmonary artery systolic pressure มากกว่า 37 มิลลิเมตรปรอท ร่วมกับมีความผิดปกติอื่นๆ เช่น right ventricular hypertrophy[23]

การตรวจยืนยันการวินิจฉัยภาวะ pulmonary hypertension นั้น ใช้การตรวจโดยการสวนหัวใจข้างขวา (right heart catheterization) และใช้ค่า mean pulmonary arterial pressure จากการสวนหัวใจข้างขวาที่มากกว่า 25 มิลลิเมตรปรอท เป็นเกณฑ์การวินิจฉัย การสวนหัวใจข้างขวามีความจำเป็นในผู้ป่วยหลายราย เพื่อช่วยในการวินิจฉัยที่แน่นอนและยังใช้ตรวจ vasoactivity test อีก ทั้งการสวนหัวใจจะทำให้ทราบถึงภาวะ hemodynamic และความผิดปกติในหัวใจห้องต่างๆ ได้[23]

ส่วนโรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมีย (beta thalassemia) เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม ทำให้มีการสร้างสารเบต้าโกลบินลดลง ก่อให้เกิดความผิดปกติของฮีโมโกลบิน และมีผลต่ออวัยวะต่างๆ ตามมา ซึ่งโรคโลหิตจางชนิดนี้พบได้ในหลายประเทศทั่วโลกรวมทั้งประเทศไทย

กลไกการเกิดความผิดปกติที่สำคัญ เป็นผลมาจากการแตกตัวของเม็ดเลือดแดงและ ineffective erythropoiesis ซึ่งนอกจากทำให้เกิดภาวะซีดแล้วยังส่งผลต่อความผิดปกติต่ออวัยวะอื่นๆ เช่น หัวใจ ต่อมไร้ท่อต่างๆ และกระดูก

อาการของโรคนี้มีความหลากหลายเนื่องจากความผิดปกติทางพันธุกรรมหลายอย่างส่งผลต่อความรุนแรงของโรค สามารถแบ่งอาการตามความรุนแรงของโรคออกเป็น 3 กลุ่ม คือ

1. thalassemia major
2. thalassemia intermedia
3. thalassemia minor

ในกลุ่มที่เป็นธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดีย อาการของโรคจะอยู่ในระดับที่ไม่รุนแรง ส่วนใหญ่ มักมาพบแพทย์เมื่อหลังจากมีอายุ 2-6 ปี โดยทั่วไปคนไข้กลุ่มนี้จะมีระดับฮีโมโกลบินอยู่ที่ 6-10 กรัมต่อเดซิลิตร และไม่จำเป็นต้องได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ (transfusion independent) สามารถตรวจพบความผิดปกติของกระดูกใบหน้า และมักมีม้ามโตร่วมด้วย[13, 22] ซึ่งระดับความรุนแรงของโรคนั้นจะขึ้นกับความผิดปกติของการสร้างสายเบต้า โกลบินที่ร่างกายผลิตขึ้นมา จากผลของความผิดปกติดังกล่าวนี้ทำให้เกิดความแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละคน ได้แก่[22]

1. Mild forms of  $\beta$ -thalassemia เกิดความผิดปกติของสายพันธุกรรมในการสร้างสายเบต้าโกลบิน แต่ยังสามารถสร้างสายเบต้าโกลบินที่ปกติได้พอควร



- Homozygosity for mild  $\beta^+$ -thalassemia alleles
  - Compound heterozygosity for two mild  $\beta^+$ -thalassemia alleles
2. Inheritance of  $\alpha$ - and  $\beta$ -thalassemia มีความผิดปกติของการสร้างสายแอลฟา โกลบินร่วมด้วย ทำให้สายแอลฟา โกลบินส่วนเกินที่ไม่ได้จับกับสายเบต้า โกลบินนั้นมีปริมาณลดลง

- $\beta^+$ -thalassemia with  $\alpha^0$ -thalassemia or  $\alpha^0$ -thalassemia
- $\beta^+$ -thalassemia with genotype of Hgb H disease

3.  $\beta$ -thalassemia with elevated  $\gamma$ -chain synthesis เนื่องจากการสร้างเบต้า โกลบินลดลงในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการสร้างสายแกมมา โกลบิน เพื่อมาทดแทน ทำให้เกิดความผิดปกติของเม็ดเลือดตามมา

- Homozygous  $\beta$ -thalassemia with heterocellular hereditary persistence of fetal hemoglobin
- Compound heterozygosity for  $\beta$ -thalassemia and deletion forms of hereditary persistence of fetal hemoglobin

4. Compound heterozygosity for  $\beta$ -thalassemia and  $\beta$ -chain variants

- Hgb E/ $\beta$ -thalassemia
- other interactions with rare  $\beta$ -chain variants

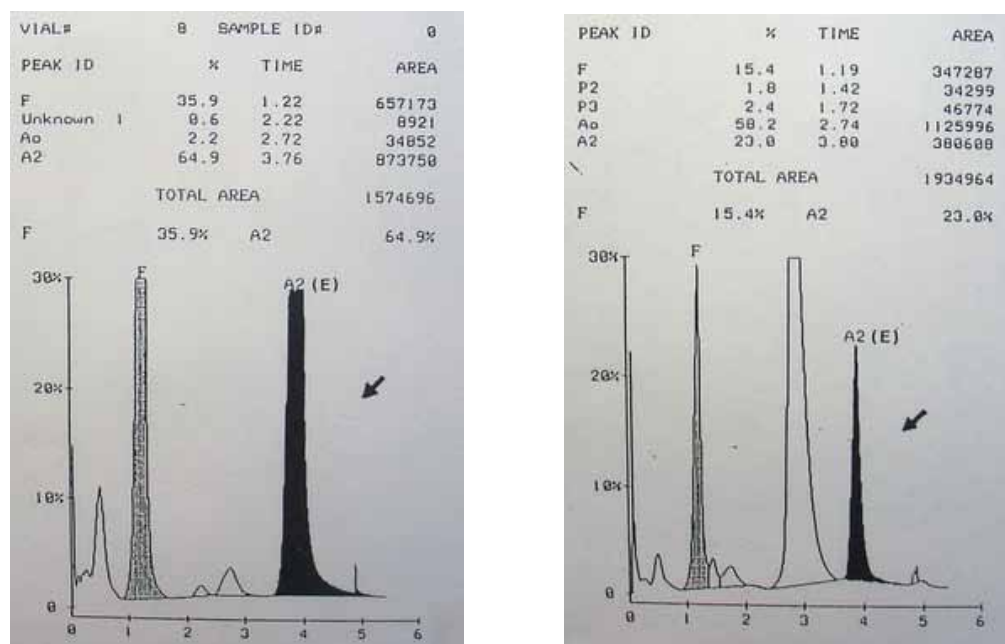
5. Heterozygous  $\beta$ -thalassemia with triplicated or quadruplicated  $\alpha$ -chain genes พบว่ามีความผิดปกติของสายแอลฟา โกลบิน โดยมีสายพันธุกรรมเป็น  $\alpha\alpha\alpha$  หรือ  $\alpha\alpha\alpha\alpha$  ร่วมด้วย

6. Dominant forms of  $\beta$ -thalassemia เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมในการสร้างสายเบต้า โกลบินแบบ de novo มักพบในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดียที่ไม่มีประวัติโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียในครอบครัวเลย

สำหรับประเทศไทย พบว่าจำนวนประชากรที่เป็นโรคโลหิตจางกลุ่มเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี พบได้ประมาณร้อยละ 4-53 ของประชากรไทย[5] ตามแต่ละพื้นที่ ซึ่งถือเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ นอกจากนี้องค์การอนามัยโลกยังคาดการณ์ว่าประเทศไทยจะมีคนไข้กลุ่มเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี จะเพิ่มขึ้นประมาณ 100,000 คน ในอีก 10-20 ปีข้างหน้า[5] การให้การวินิจฉัยกลุ่มโรคดังกล่าวสามารถเริ่มในผู้ป่วยที่พบว่ามีความผิดปกติที่เล็กกว่าปกติ ซึ่งโดยทั่วไปมักใช้ค่า mean corpuscular volume (MCV) ที่น้อยกว่า 80 เฟมโตลิตร หลังจากนั้นสามารถส่งเลือดผู้ป่วยเพื่อตรวจ hemoglobin analysis เพื่อบอกชนิดของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียต่อไป

การตรวจ hemoglobin analysis เป็นการตรวจสารฮีโมโกลบินซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ของสารพันธุกรรมทำให้สามารถบ่งชี้ถึงความผิดปกติในระดับพันธุกรรมได้ดี การส่งตรวจดังกล่าวใช้หลักความแตกต่างของประจุไฟฟ้ารวมของกรดอะมิโนที่ประกอบกันเป็นโปรตีนแต่ละชนิด เมื่อนำโปรตีนที่ได้มาวิ่งในสนามไฟฟ้า โปรตีนเหล่านี้จะสามารถวิ่งได้ในอัตราที่แตกต่างกันขึ้นกับขนาด

และประจุมของโปรตีนชนิดนั้นๆ และภาวะความเป็นกรดและด่างของสารละลายที่เป็นตัวกลางนำไฟฟ้า หรือเรียกว่า hemoglobin electrophoresis ทำให้สามารถตรวจพบแถบฮีโมโกลบินและแยกชนิดฮีโมโกลบินได้ แต่บางครั้งจะพบว่าแถบฮีโมโกลบินบางชนิดที่แยกได้อาจอยู่ชิดติดกันมากจนไม่สามารถบอกได้ชัดเจนว่าเป็นแถบฮีโมโกลบินชนิดใด จึงมีการนำวิธีโครมาโตกราฟี (chromatography) มาใช้ในการวิเคราะห์โปรตีนโดยให้สารโปรตีนต่างๆ วิ่งไปบนคอลัมน์ที่มีประจุเป็นลบร่วมกับการใช้สารละลายที่มีความแรงของประจุที่เหมาะสมเพื่อทำการชะให้ฮีโมโกลบินแต่ละชนิดหลุดออกมาในระยะเวลาที่กำหนด จึงสามารถระบุชนิดของฮีโมโกลบินได้ และยังสามารถคำนวณหาปริมาณของฮีโมโกลบินแต่ละชนิดได้ผลที่แม่นยำมากขึ้นเรียกวิธีการนี้ว่า high-performance liquid chromatography (HPLC)[36] (รูปที่ 5)

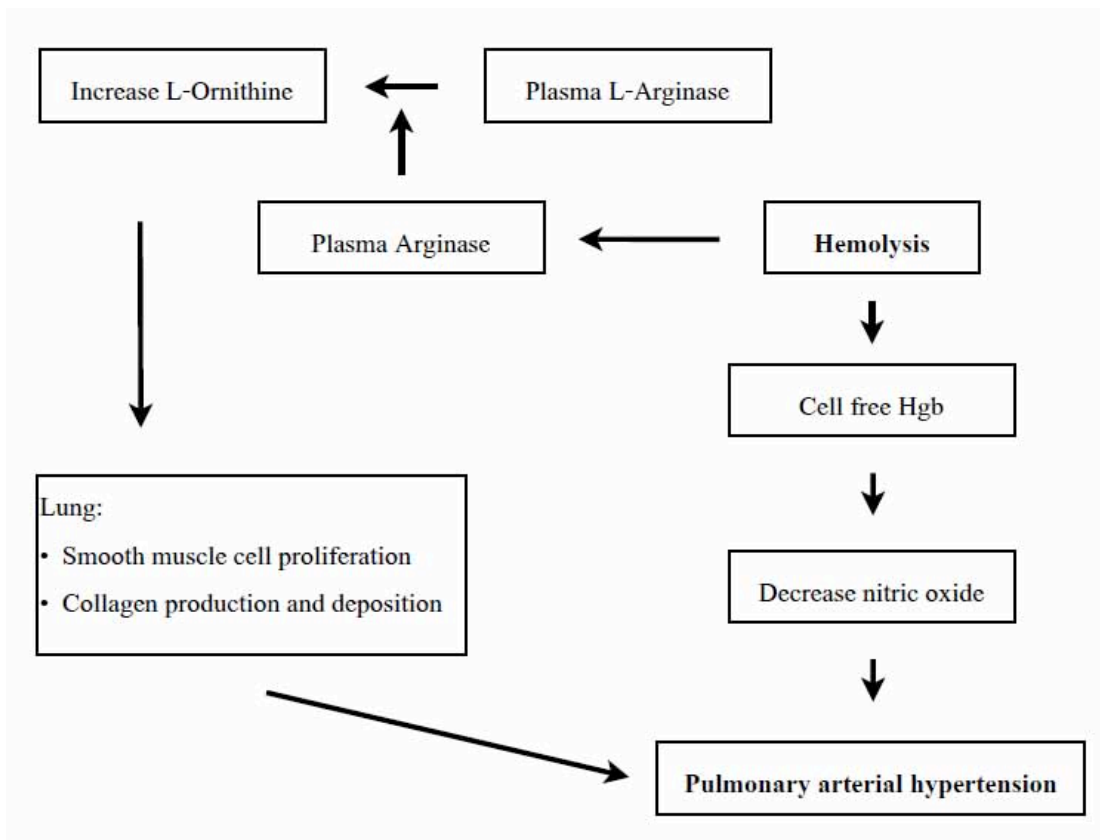


รูปที่ 5 แสดงการตรวจ hemoglobin analysis โดยวิธี high-performance liquid chromatography

สำหรับโรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี การตรวจ hemoglobin analysis ด้วยวิธี HPLC ได้ผลเป็น Hb EF (โดยมีระดับ HbE ประมาณ 15-40% และ HbE ประมาณ 40-60%) หรือ Hb EFA (โดยมีระดับ HbE ประมาณ 10-30% และ HbE ประมาณ 20-50%)

ภาวะ pulmonary arterial hypertension เป็นความผิดปกติทางระบบหัวใจที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดีย และเป็นสาเหตุหลักที่สำคัญที่ทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวตามมา กลไกการเกิดภาวะ pulmonary arterial hypertension ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดีย เชื่อว่าเกิดจากการที่มีเซลล์เม็ดเลือดแดงแตกตัว ทำให้มีการปล่อยสาร free hemoglobin ซึ่งจะไปลดปริมาณสาร nitric oxide ลง[37] อีกทั้งยังมีเอนไซม์ arginase เป็นสารที่จะย่อยสลายสาร L-arginine ซึ่งเป็น

สารที่ใช้ในการสังเคราะห์ nitric oxide [38] ทั้งสองกลไกส่งผลให้เกิดภาวะ pulmonary arterial hypertension ตามมา (รูปที่ 3)



รูปที่ 6 รูปแสดงกลไกการเกิดภาวะ pulmonary arterial hypertension จากภาวะเม็ดเลือดแดงแตกตัวง่ายในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

นอกจากนี้ยังมีผลการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์กับการตัดม้ามยังเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่ส่งผลให้เกิดภาวะ pulmonary hypertension ได้ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมีย [10, 16] ในขณะที่ยังมีบางการศึกษาแสดงความสัมพันธ์ระหว่างการให้เลือด (blood transfusion) สามารถช่วยลดความเสี่ยงที่ก่อให้เกิดภาวะ pulmonary hypertension ตามมา[10]

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในปี พศ.2544 Aessopos และคณะ[12] ได้รายงานผลการศึกษาภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับระบบหัวใจในผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดีย 110 คน เป็นการศึกษาในหลายสถาบันของประเทศกรีซ และได้ทำการตรวจ echocardiography ในคนไข้ที่ศึกษาทุกรายซึ่งพบความชุกของการเกิดภาวะ pulmonary hypertension ถึง 59.1% โดยใช้เกณฑ์การตรวจวัดค่าความดัน tricuspid gradient ที่มากกว่า 30 มิลลิเมตรปรอท ในกลุ่มทดลองที่ได้รับเลือดสม่ำเสมอเป็นระยะเวลา 2 ปี

ก่อนการศึกษา พบว่า มีค่าความดันหลอดเลือดแดงปอดไม่ต่างจากกลุ่มที่มีประวัติได้รับเลือดเป็นบางครั้งหรือไม่ได้รับเลือดเลย (ค่าความดัน tricuspid gradient  $33.63 \pm 15.78$  มิลลิเมตรปรอท เทียบกับ  $32.59 \pm 11.89$  มิลลิเมตรปรอท;  $P > 0.05$ ) อาจเป็นเพราะว่าระยะเวลาดังกล่าวยังไม่สามารถแสดงความแตกต่างในการเกิดภาวะ pulmonary hypertension ลงได้ และไม่ได้แบ่งภาวะ pulmonary hypertension นั้นว่าเป็นจากหัวใจซีกซ้ายหรือขวาซึ่งมีผลต่อการวินิจฉัยโรค อีกทั้งในการศึกษานี้ไม่ได้เทียบปัจจัยกวนที่มีผลมาก นั่นคือ ภาวะหลังการตัดม้ามในกลุ่มศึกษาทั้งสองกลุ่ม

Taher และคณะ[10] ได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มเบต้าธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดีย ที่มีไข้และภาวะ pulmonary hypertension เป็นการศึกษาย้อนหลังในคนไข้ 584 คน และพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ pulmonary hypertension เพียงร้อยละ 11 โดยใช้เกณฑ์การตรวจค่า pulmonary artery systolic pressure ที่มากกว่า 35 มิลลิเมตรปรอทร่วมกับ tricuspid regurgitation velocity มากกว่า 2.8 เมตรต่อวินาที จากการตรวจด้วย echocardiography แต่อาจเป็นเพราะกลุ่มศึกษาจะได้รับการตรวจ echocardiography เฉพาะในรายที่มีอาการเหนื่อยเท่านั้น จึงทำให้พบอัตราความชุกของโรคน้อยลง ผลของการศึกษาในแง่ของการให้เลือดพบว่า การให้เลือดอย่างสม่ำเสมออาจมีส่วนช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ pulmonary hypertension ลง (RR, 0.33; 95%CI: 0.18-0.58;  $P < 0.001$ )

ส่วนการศึกษาของ Phrommintikul และคณะ[16] ได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ของการตัดม้ามและภาวะ pulmonary hypertension โดยใช้เครื่องตรวจ echocardiography ในกลุ่มผู้ป่วยโรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมียจำนวน 68 คน พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ pulmonary hypertension พบความชุกของการตัดม้ามมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะ pulmonary hypertension (75.8% เทียบกับ 25.6%;  $P < 0.001$ ) และในกลุ่มที่ได้รับการตัดม้ามจะพบ pulmonary hypertension มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตัดม้าม (pulmonary artery systolic pressure  $43.3 \pm 20.5$  มิลลิเมตรปรอท เทียบกับ  $28.9 \pm 8.3$  มิลลิเมตรปรอท;  $P = 0.001$ ) แต่กลับพบว่าในกลุ่มที่มีภาวะ pulmonary hypertension มีประวัติได้รับเลือดในปริมาณมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะ pulmonary hypertension ( $3.53 \pm 3.7$  ยูนิต เทียบกับ  $0.88 \pm 1.7$  ยูนิต;  $P = 0.018$ ) ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาอื่นๆ อาจเป็นจากการเปรียบเทียบความรุนแรงของโรคที่ไม่เท่ากันในทั้งสองกลุ่มศึกษา และประวัติการได้รับเลือดในคนไข้แต่ละคนนั้นยังพบว่า มีปริมาณไม่มาก (0-9 ยูนิตในระยะเวลา 1 ปี) ในการศึกษาครั้งนี้ยังได้ศึกษาถึงปริมาณเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียสและภาวะ pulmonary hypertension พบว่า ในกลุ่มที่มีภาวะ pulmonary hypertension จะพบว่า มีปริมาณเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียสมากกว่า ( $382.8 \pm 308.4$  เซลล์ต่อเม็ดเลือดแดง 100 เซลล์ เทียบกับ  $155.1 \pm 41.7$  เซลล์ต่อเม็ดเลือดแดง 100 เซลล์;  $P = 0.009$ ) แต่ในขณะเดียวกันกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ pulmonary hypertension เองก็มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการตัดม้ามเป็นจำนวนมากกว่า ซึ่งภาวะหลังการตัดม้ามจะทำให้พบว่ามีปริมาณเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียสเพิ่มขึ้นและเกิดภาวะ pulmonary hypertension ได้มากขึ้น

Atichartakarn และคณะ[15] ได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ของภาวะเสริมการแข็งตัวของเลือดและภาวะ pulmonary hypertension ในการศึกษาที่มีผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมด 10 คน ซึ่งทั้งหมดได้

รับการตรวจ echocardiography และทำการสวนหัวใจเพื่อหาความสัมพันธ์ดังกล่าว ในแง่ของ ปริมาณเลือดแดงที่มีนิวเคลียสนั้นพบว่าปริมาณเพิ่มขึ้น แต่อาจเป็นจากที่ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการตัดม้ามเช่นเดียวกัน

ส่วนการวินิจฉัยภาวะ pulmonary hypertension นั้นทำได้โดยการสวนหัวใจซึ่งเป็นหัตถการ ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนได้ อีกทั้งต้องอาศัยทีมเจ้าหน้าที่ที่มีความชำนาญรวมทั้งเครื่องมือ และความพร้อมในหลายๆ ด้าน การใช้ echocardiography เข้ามาช่วยในการวินิจฉัยจึงเป็นทางเลือก ที่ง่ายและปลอดภัยมากกว่า Janda และคณะ[39] ได้สรุปวิเคราะห์ห้บทความเกี่ยวกับความแม่นยำของ การใช้ echocardiography ในการวินิจฉัยภาวะ pulmonary hypertension เมื่อเทียบกับการสวนหัวใจ โดยการศึกษานี้ นำมาวิเคราะห์นั้นใช้ค่า pulmonary artery systolic pressure ที่ได้จากการตรวจ echocardiography ในการวินิจฉัยภาวะ pulmonary hypertension ตั้งแต่ 32-50 มิลลิเมตรปรอท จาก การวิเคราะห์นี้พบว่าค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของเครื่องมือทั้งสอง เท่ากับ 0.7 (95% CI: 0.67-0.73; n=27) มีความไวของการทดสอบ เท่ากับ 83% (95% CI: 73-90) และความจำเพาะของ การทดสอบ เท่ากับ 72% (95% CI: 53-85; n=12) ค่า diagnostic odd ratio เท่ากับ 13 (95% CI: 5-31) ในการศึกษานี้ได้แนะนำให้ใช้ค่า pulmonary artery systolic pressure ที่มากกว่า 40 มิลลิเมตรปรอท จากการทำ echocardiography เพื่อใช้วินิจฉัยภาวะ pulmonary hypertension โดยมีความไวของการ ทดสอบ เท่ากับ 76% (95% CI: 64 to 85) และความจำเพาะของการทดสอบ เท่ากับ 58% (95% CI 36 to 77; n=6) และค่าดังกล่าวไม่แตกต่างจากผลการวิเคราะห์รวมของการศึกษา

ข้อจำกัดในการศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับการให้เลือดในกลุ่มผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมีย คือ การให้ นิยามการแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มเบต้าธาลัสซีเมียเฮโมเจอร์และอินเตอร์มีเดียยังไม่ชัดเจน และมี ตัวแปรควนที่สำคัญ คือ ภาวะหลังการตัดม้าม รวมทั้งที่ผ่านมาส่วนใหญ่ยังไม่มีการศึกษาที่มุ่งศึกษา ถึงภาวะแทรกซ้อนต่อระบบหัวใจและการให้เลือด นอกจากนี้เป็นเพียงผลที่พบเพิ่มเติมขึ้นมา นอกจากนี้การใช้เกณฑ์วินิจฉัยภาวะ pulmonary hypertension ยังแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา

### บทที่ 3

#### วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาเปรียบเทียบผลของการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอและการให้เลือดเป็นครั้งคราวในผู้ป่วยเบาธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี และเป็นธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดียและยังไม่ได้รับการตัดม้าม โดยใช้การตรวจจาก echocardiography เพื่อตรวจค้นหาภาวะ pulmonary arterial hypertension

#### ประชากร

ประชากรที่เข้ามาในการศึกษา เป็นผู้ป่วยโรคโลหิตจางชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่มารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ สังกัดสำนักการแพทย์ กรุงเทพมหานคร

#### กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (inclusion criteria)

- 1.เป็นผู้ป่วยโรคโลหิตจางชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี แบบธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดีย และได้รับการตรวจเลือดยืนยันโดยวิธี hemoglobin analysis
- 2.มีอายุมากกว่า 15 ปี ขณะที่จะเข้าในการศึกษา
- 3.สามารถปฏิบัติตามระเบียบวิจัยได้ และสามารถมาตรวจติดตามได้ต่อเนื่องตามนัด

#### กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรออกจากศึกษา (exclusion criteria)

- 1.โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease) โดยใช้ผล anti-nuclear antibody
- 2.โรคติดเชื้อเอชไอวี (HIV infection) โดย anti-HIV ให้ผลบวก
- 3.ประวัติโรคตับแข็งและไตวายเรื้อรัง โดยใช้ผลเลือดประกอบ
- 4.โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด โดยใช้ผล echocardiography
- 5.ภาวะหัวใจชกซ้ายล้มเหลวและโรคลิ้นหัวใจตีบและรั่ว โดยใช้ผล echocardiography
- 6.ประวัติโรคปอดเรื้อรังและมีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ ( $O_2$  saturation น้อยกว่า 92%)
- 7.ประวัติโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดปอดเรื้อรัง (chronic thromboembolic pulmonary hypertension)
- 8.ประวัติได้รับการตัดม้ามแล้ว

### กฎเกณฑ์ในการวินิจฉัย (Diagnostic criteria)

1. ผู้ป่วยโรคโลหิตจางชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี หมายถึง ผู้ป่วยโรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมียที่ได้รับการตรวจ hemoglobin electrophoresis และผลเป็น Hb EF หรือ Hb EFA

2. ผู้ป่วยกลุ่มธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดีย หมายถึง ผู้ป่วยกลุ่มเบต้าธาลัสซีเมียที่มีระดับฮีโมโกลบินประมาณ 6-10 กรัม/เดซิลิตร ในช่วงระยะที่ไม่ได้รับเลือด ร่วมกับมีประวัติได้รับเลือดเป็นบางเวลาโดยเฉพาะช่วงที่มีความเจ็บป่วย (transfusion independent) และเป็นการได้รับเลือดหลังจากอายุ 2 ปี ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีความผิดปกติของรูปร่างกระดูกบริเวณใบหน้า และมีม้ามโตร่วมด้วย [13, 22]

3. ภาวะ pulmonary hypertension ในการศึกษาได้จากการตรวจ echocardiography เมื่อพบ pulmonary artery systolic pressure มากกว่า 37 มิลลิเมตรปรอท ขณะพัก หรือในรายที่มีข้อบ่งชี้ในการทำสวนหัวใจ และพบว่ามี mean pulmonary arterial pressure มากกว่าหรือเท่ากับ 25 มิลลิเมตรปรอท ขณะพัก[23]

4. ผู้ป่วยในกลุ่มเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่เข้าร่วมในการศึกษาและได้รับเลือดบ่อย จำเป็นต้องมีประวัติได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอทุกๆ 3 เดือนต่อปีขึ้นไป ติดต่อกันเป็นเวลาอย่างน้อย 3 ปี ก่อนเข้ารับการตรวจ echocardiography

### ขนาดตัวอย่าง (sample size determination)

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาถึงความชุกของภาวะ pulmonary arterial hypertension ในกลุ่มผู้ป่วยโรคโลหิตจางชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่เป็นธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดีย และยังไม่ได้รับการตัดม้าม การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษานำร่อง (pilot study) โดยกำหนดขนาดตัวอย่างไว้กลุ่มละ 13 คน รวมผู้ป่วยที่เข้ามาในงานวิจัยเป็นทั้งหมดจำนวน 26 คน

### รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นการศึกษาแบบ cross sectional study

### วิธีการเลือกกลุ่มประชากรตัวอย่าง

การเลือกกลุ่มประชากรที่ต้องการศึกษาโดยเริ่มต้นจากการคัดเลือกผู้ป่วยโรคเลือดทั้งหมดที่มารับการตรวจรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอก คลินิกโรคเลือดโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ โดยที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จะมีผู้ป่วยโรคเลือดมารับบริการในวันจันทร์ วันพุธและวันศุกร์เฉลี่ยวันละประมาณ 200 คน เป็นผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียประมาณ 20-50 คน

ต่อวันและมีผู้ป่วยโรคโลหิตจางชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่เป็นธาลัสซีเมีย อินเทอร์เน็ต และยังไม่ได้รับการตัดม้ามประมาณ 2-4 คนต่อวัน ส่วนโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์มีผู้ป่วยโรคเลือดมารับบริการที่คลินิกโรคเลือดในวันพฤหัสบดีเฉลี่ยครั้งละ 30-40 คน เป็นผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียประมาณ 5-10 คนต่อวันและมีผู้ป่วยโรคโลหิตจางชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่เป็นธาลัสซีเมีย อินเทอร์เน็ต และยังไม่ได้รับการตัดม้ามประมาณ 1-2 คนต่อวัน หลังจากนั้นจึงทำการคัดเลือกผู้ป่วยที่เข้ามาในการศึกษาโดยการสำรวจประวัติเวชระเบียนผู้ป่วยนอกของผู้ป่วยที่เป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียทั้งหมดและเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่เป็นโรคโลหิตจางชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่เป็นธาลัสซีเมีย อินเทอร์เน็ต และยังไม่ได้รับการตัดม้าม โดยอาศัยข้อมูลในเวชระเบียนผู้ป่วยนอกประกอบการคัดเลือกเบื้องต้น เมื่อได้รายชื่อผู้ป่วยที่ต้องการจึงเข้าไปสัมภาษณ์ประวัติผู้ป่วยอีกครั้ง และใช้ประกอบการตัดสินใจในการนำผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาต่อไป ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับข้อมูลเกี่ยวกับงานวิจัยและมีโอกาสซักถามข้อมูลต่างๆ ก่อนการตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษา

### เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. เอกสารแนะนำผู้เข้าร่วมการวิจัยและแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ
2. แบบบันทึกข้อมูลของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
3. เครื่องตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ
4. เครื่องตรวจ echocardiography

### การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. ติดต่อผู้ป่วยโรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์
2. คัดเลือกผู้ป่วยตามกฎเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าและเกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกที่กำหนดไว้
3. ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นตามเอกสารแนะนำข้อมูลแก่ผู้ป่วย และลงชื่อยินยอมในเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมการศึกษา
4. ผู้เข้าร่วมการศึกษาลงข้อมูลในแบบบันทึกข้อมูล รับการตรวจร่างกาย วัดสัญญาณชีพ ชั่งน้ำหนักและวัดส่วนสูง
5. ส่งผู้เข้าร่วมการศึกษาดูแลเอกสารเรย์ปอด ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และเจาะเลือดเพื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการ (complete blood count, BUN, creatinine, liver function test, serum ferritin, lactate dehydrogenase, NT-proBNP, Anti-HIV, anti-nuclear antibody)



6.ส่งผู้เข้าร่วมการศึกษาตรวจ echocardiography เพื่อวัดความดันหลอดเลือดแดงปอดและค้นหาภาวะ pulmonary arterial hypertension

7.เก็บรวบรวมข้อมูลและแปลผล

### การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) โดยใช้ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เพื่อแสดงข้อมูลอายุ ค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count) ระดับ ferritin ระดับ lactate dehydrogenase ระดับ NT-proBNP ปริมาณเลือดที่ผู้ป่วยได้รับ (เป็นยูนิต) จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะ pulmonary arterial hypertension จำนวนเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียส ค่า tricuspid regurgitation velocity และ pulmonary artery systolic pressure

ใช้ chi square test และ independent t-test เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มควบคุมที่ได้รับเลือดบางครั้งและกลุ่มศึกษา ซึ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับเลือดสม่ำเสมอ

ใช้การวิเคราะห์แบบ Analysis of Covariance เพื่อลดผลของตัวแปรกวนที่จะมีผลต่อค่า pulmonary artery systolic pressure และภาวะ pulmonary arterial hypertension

### เกณฑ์เทียบระดับความคิดเห็น

การศึกษานี้ใช้ค่า  $p$ -value น้อยกว่า 0.05 เพื่อแสดงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้เริ่มเก็บข้อมูลของผู้ป่วยตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน 2554 ถึงเดือนเมษายน 2555 มีผู้ป่วยที่คุณสมบัติตรงตามเกณฑ์การคัดเลือกทั้งหมด 44 คน แต่เนื่องจากมีผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งเข้าร่วมในการศึกษาอื่นจำนวน 11 คน จึงไม่สามารถเข้ามาในการศึกษานี้ได้ และมีผู้ป่วยจำนวน 2 คนไม่ต้องการเข้ามาในการศึกษานี้ จึงเหลือผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้ลงชื่อในเอกสารยินยอมทั้งสิ้น 31 คน ในจำนวนนี้มีผู้เข้าร่วมจำนวน 4 คน ปฏิเสธที่จะรับการตรวจ echocardiography จึงเหลือผู้ที่เข้าร่วมในการศึกษาทั้งสิ้น จำนวน 27 คน

ในจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาทั้งหมด 27 คน เป็นเพศชาย จำนวน 6 คน และเป็นเพศหญิง จำนวน 21 คน อายุเฉลี่ย  $29.67 \pm 13$  ปี มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาขับเหล็ก จำนวนทั้งสิ้น จำนวน 14 คน จากผลการสอบถาม Epworth sleepiness scale พบว่า มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $4.19 \pm 2.1$  โดยที่ไม่มีผู้ป่วยรายใดมีคะแนนมากกว่า 10 เลย ผู้เข้าร่วมในการศึกษาทุกคนได้รับการตรวจ echocardiography คลื่นไฟฟ้าหัวใจ และรับการเจาะเลือดตรวจทางห้องปฏิบัติการ มีผู้ป่วยหญิง 1 คน ไม่ได้รับการตรวจเอกซเรย์ปอด เนื่องจากไม่แน่ใจว่าตั้งครรภ์

การศึกษานี้ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เนื่องจากการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่เป็นมนุษย์ ดังนั้นผู้เข้าร่วมการศึกษาก็จะได้รับทราบถึงวัตถุประสงค์ของงานวิจัย และประโยชน์ที่จะได้รับของผู้เข้าร่วมวิจัยเองและส่วนรวม โดยผู้เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยลงนามยินยอมเข้าร่วมในการศึกษาเป็นลายลักษณ์อักษร และสามารถยกเลิกการเข้าร่วมโครงการในช่วงเวลาใดก็ได้ ไม่ว่าจะเป็นเหตุผลใดก็ตาม

### ผลการวิเคราะห์

ข้อมูลที่ได้จากผลการศึกษา พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอมีทั้งหมด 13 คน เป็นชายจำนวน 3 คน อายุเฉลี่ย  $29.77 \pm 14.3$  ปี ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเลือดเป็นบางครั้งมีจำนวน 14 คน มีผู้ชายจำนวน 3 คน และมีอายุเฉลี่ยอยู่ที่  $29.57 \pm 12.1$  ปี ทั้งสองกลุ่มมีค่าดัชนีมวลกายอยู่ที่  $20.4 \pm 1.8$  และ  $19.7 \pm 2.4$  กิโลกรัมต่อตารางเมตร ตามลำดับ (ตารางที่ 2) ทั้งสองกลุ่มมีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาขับเหล็ก จำนวน 9 และ 5 คน ตามลำดับ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอจะมีประวัติได้รับเลือด ปริมาณ  $17.25 \pm 5.9$  ยูนิตต่อปี เทียบกับกลุ่มที่ได้รับเลือดเป็นบางครั้ง ได้รับเลือดเฉลี่ย  $2.61 \pm 3.5$  ยูนิตต่อปี

	Regular Transfusion	Occasional Transfusion	<i>p</i> -value
N (male)	13 (3)	14 (3)	
Age (yr)	29.77±14.3	29.57±12.1	0.62
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.41±1.8	19.68±2.4	0.35
Chelating agent	9	5	0.44
Ferritin (ng/mL)	2,411±1,831	1,419±1,738	0.62
LDH (IU/mL)	477±244	491±139	0.22
NT-proBNP (pg/mL)	71.38±87.7	68.38±36.3	0.11
Hgb (g/dL)	8.67±1.0	9.08±1.1	0.82
Platelet (x10 <sup>3</sup> )	201±101	247±104	0.57
nRBC (/100 wbc)	3.77±5.8	5.64±7.9	0.30
Blood transfusion (U/yr)	17.25±5.9	2.61±3.5	0.037

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ (regular transfusion) และได้รับเลือดเป็นบางครั้ง (occasional transfusion)

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ตารางที่ 2) พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ มีค่าระดับฮีโมโกลบินและจำนวนเกล็ดเลือด 8.67±1.0 กรัมต่อเดซิลิตร และ 201,000±101,000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ตามลำดับ ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเลือดเป็นบางครั้ง มีค่าระดับฮีโมโกลบินและจำนวนเกล็ดเลือด 9.08±1.1 กรัมต่อเดซิลิตร และ 247,000±104,000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ตาม

ลำดับ ค่า ferritin ของผู้ป่วยที่ได้รับเลือดสม่ำเสมอและได้รับเลือดเป็นบางครั้ง อยู่ที่ระดับ  $2,411 \pm 1,831$  นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และ  $1,419 \pm 1,738$  นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) นอกจากนี้ ระดับ NT-proBNP ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ มีค่า  $71.38 \pm 87.7$  พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร และ ในกลุ่มที่ได้รับเลือดเป็นบางครั้งมีค่า NT-proBNP เท่ากับ  $68.38 \pm 36.3$  พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร แต่ไม่แตกต่างกันทางสถิติ ( $p = 0.13$ )

จากการตรวจเอกซเรย์ปอด ไม่พบลักษณะผิดปกติ

ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจของผู้ป่วยทั้งหมด ไม่พบมีความผิดปกติเกี่ยวกับจังหวะและอัตราการเต้นของหัวใจ ไม่พบว่ามีลักษณะหัวใจโตผิดปกติ

### ผลการเปรียบเทียบ

จากผลการตรวจ echocardiography ค่าเฉลี่ยของ left atrial volume index และค่า E/E' ของผู้ป่วยทั้งหมด มีค่าเท่ากับ  $26.89 \pm 5.7$  mL/m<sup>2</sup> และ  $10.55 \pm 2.8$  ตามลำดับ พบว่ามีผู้ป่วย จำนวน 1 ราย มีภาวะ pulmonary arterial hypertension อยู่ในกลุ่มที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ แต่ไม่พบภาวะดังกล่าวในกลุ่มที่ได้รับเลือดเป็นครั้งคราว และไม่มี ความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p = 0.29$ ) (ตารางที่ 3)

นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบผลการตรวจ echocardiography ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (ตารางที่ 3) ค่าเฉลี่ยของ pulmonary artery systolic pressure ของกลุ่มที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ เท่ากับ  $25.08 \pm 6.2$  มิลลิเมตรปรอท เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับเลือดเป็นบางครั้ง เท่ากับ  $27.13 \pm 5.6$  มิลลิเมตรปรอท โดยไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.98$ ) ส่วนผลการวัดค่า left ventricular ejection fraction และ cardiac index ของกลุ่มที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ มีค่า  $67.61 \pm 6.0$  และ  $3.63 \pm 0.9$  ลิตรต่อนาทีต่อตารางเมตร ตามลำดับ เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเลือดเป็นบางครั้ง มีค่า left ventricular ejection fraction และ cardiac index เท่ากับ  $68.78 \pm 5.7$  และ  $4.13 \pm 0.8$  ลิตรต่อนาทีต่อตารางเมตร ตามลำดับ และไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ )

### ผลการวิเคราะห์ปัจจัย

เมื่อแบ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอและใช้ระดับฮีโมโกลบินก่อนการให้เลือดที่ระดับ 8 กรัมต่อเดซิลิตร (ตารางที่ 4) พบว่าในกลุ่มที่มีระดับฮีโมโกลบินก่อนการให้เลือดที่ระดับมากกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตร มีจำนวนทั้งหมด 5 คน มีจำนวนผู้ป่วยเป็น pulmonary arterial hypertension จำนวน 1 คน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีระดับฮีโมโกลบินก่อนการให้เลือดที่ระดับน้อยกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตร ที่ไม่พบผู้ป่วยเป็น pulmonary arterial hypertension เลย แต่ไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม ( $p = 0.34$ ) นอกจากนี้ในกลุ่มที่มีระดับฮีโมโกลบินก่อนการให้เลือดที่ระดับมากกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตรจะมีผล NT-proBNP ที่น้อยลงกว่าอีกกลุ่ม ( $37.60 \pm 13.8$  เปรียบเทียบกับ  $92.50 \pm 108.4$ )

พีโคกรัมต่อมิลลิกรัม) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.026$ ) ส่วนระดับค่า LDH ferritin และจำนวนเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียสไม่ได้แตกต่างกัน

	Regular Transfusion	Occasional Transfusion	<i>p</i> -value
PH (n)	1	0	0.29
TR jet velocity (m/s)	2.19±0.3	2.29±0.2	0.72
PASP (mmHg)	25.08±6.2	27.13±5.6	0.98
RAP (mmHg)	5.38±1.3	5.71±1.8	0.29
TAPSE (mm)	22.52±2.4	22.36±2.7	0.98
LAVI (mL/m <sup>2</sup> )	26.11±4.3	27.62±6.8	0.69
Main PA diameter (mm)	21.15±3.0	21.50±2.3	0.22
LVEF (%)	67.61±5.9	68.78±5.7	0.62
Cardiac output (L/min)	5.45±1.4	6.02±1.4	0.87
Cardiac index (L/min/m <sup>2</sup> )	3.63±0.9	4.13±0.8	0.89
E/E'	10.39±2.7	10.7±2.9	0.80

ตารางที่ 3 แสดงผลการตรวจ echocardiography ของผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ (regular transfusion) และได้รับเลือดเป็นบางครั้ง (occasional transfusion)

	PreTxHb $\geq$ 8 (N = 5)	PreTxHb < 8 (N = 8)	<i>p</i> -value
Age (yr)	24.40 $\pm$ 14.0	33.12 $\pm$ 14.3	0.74
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.49 $\pm$ 2.6	20.35 $\pm$ 1.4	0.07
Chelating agent	3	6	0.20
Ferritin (ng/mL)	3,173 $\pm$ 2,497	1,935 $\pm$ 1,230	0.12
LDH (IU/mL)	404 $\pm$ 152	522 $\pm$ 287	0.28
NT-proBNP (pg/mL)	37.60 $\pm$ 13.8	92.50 $\pm$ 108.4	0.026
Hgb (g/dL)	9.20 $\pm$ 0.87	8.35 $\pm$ 1.0	0.48
Platelet ( $\times 10^3$ )	273 $\pm$ 109	156 $\pm$ 69	0.48
nRBC (/100 wbc)	4.60 $\pm$ 8.7	3.25 $\pm$ 3.8	0.13
Blood transfusion (U/yr)	20.19 $\pm$ 4.5	15.49 $\pm$ 6.3	0.19

ตารางที่ 4 แสดงลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ (regular transfusion) โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่มีระดับฮีโมโกลบินก่อนการให้เลือดที่มากกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตร (PreTxHb  $\geq$  8) และกลุ่มที่มีระดับฮีโมโกลบินก่อนการให้เลือดที่น้อยกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตร (PreTxHb < 8)

	PreTxHb $\geq$ 8 (N = 5)	PreTxHb < 8 (N = 8)	<i>p</i> -value
PH (total)	1	0	0.18
TR jet velocity (m/s)	2.08 $\pm$ 0.5	2.26 $\pm$ 0.1	0.12
PASP (mmHg)	23.14 $\pm$ 9.2	26.29 $\pm$ 3.5	0.13
RAP (mmHg)	5.0	5.62 $\pm$ 1.7	0.09
TAPSE (mm)	23.71 $\pm$ 2.1	21.78 $\pm$ 2.4	0.67
LAVI (mL/m <sup>2</sup> )	25.12 $\pm$ 5.3	26.72 $\pm$ 3.8	0.45
Main PA diameter (mm)	20.80 $\pm$ 2.5	21.37 $\pm$ 3.3	0.22
LVEF (%)	68.4 $\pm$ 6.9	67.12 $\pm$ 5.7	0.44
Cardiac output (L/min)	5.08 $\pm$ 0.9	5.68 $\pm$ 1.6	0.42
Cardiac index (L/min/m <sup>2</sup> )	3.31 $\pm$ 0.6	3.84 $\pm$ 1.0	0.55
E/E'	8.1 $\pm$ 1.1	11.8 $\pm$ 2.4	0.19

ตารางที่ 5 ตารางแสดงผลการตรวจ echocardiography ของผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ (regular transfusion) โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่มีระดับฮีโมโกลบินก่อนการให้เลือดที่มากกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตร (PreTxHb  $\geq$  8) และกลุ่มที่มีระดับฮีโมโกลบินก่อนการให้เลือดที่น้อยกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตร (PreTxHb < 8)

เมื่อเปรียบเทียบผลการตรวจ echocardiography โดยใช้ระดับฮีโมโกลบินก่อนการให้เลือดที่ระดับ 8 กรัมต่อเดซิลิตร (ตารางที่ 5) พบว่า กลุ่มที่มีระดับฮีโมโกลบินก่อนการให้เลือดที่ระดับมากกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตร มีค่า pulmonary artery systolic pressure เท่ากับ  $23.14 \pm 9.2$  มิลลิเมตรปรอท ส่วนกลุ่มที่มีระดับฮีโมโกลบินก่อนการให้เลือดที่ระดับน้อยกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตร มีค่า pulmonary artery systolic pressure เท่ากับ  $26.29 \pm 3.5$  มิลลิเมตรปรอท และไม่แตกต่างกันทางสถิติ ( $p=0.13$ )

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ cross sectional study อาจมีตัวแปรอื่นที่มีผลต่อ pulmonary artery systolic pressure จึงได้ทำการหาความสัมพันธ์ของปัจจัยอื่นๆ ร่วมด้วย พบว่า จำนวนเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียสและการได้รับยาขับเหล็กอาจมีความสัมพันธ์กับ pulmonary artery systolic pressure เพื่อให้มั่นใจได้ว่าไม่มีตัวแปรกวนในการวิเคราะห์ความแตกต่างของค่าเฉลี่ย pulmonary artery systolic pressure ที่จำแนกตามการให้เลือด จึงควรรนำผลจากจำนวนเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียสและการได้รับยาขับเหล็กมาร่วมวิเคราะห์ โดยใช้ Analysis of Covariance ซึ่งนำจำนวนเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียสและการได้รับยาขับเหล็กมาเป็น covariates และกำจัดผลของจำนวนเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียสและการได้รับยาขับเหล็กที่เกี่ยวข้องกับ pulmonary artery systolic pressure ออกไปก่อน เพื่อจะเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างค่าเฉลี่ยของ pulmonary artery systolic pressure (ที่กำจัดผลของจำนวนเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียสและการได้รับยาขับเหล็กออกไปแล้ว)

ผลการวิเคราะห์ความแปรปรวนร่วมแสดงในตารางที่ 6 พบว่า จำนวนเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียสเป็น covariate ที่มีผลต่อ pulmonary artery systolic pressure โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $F=5.85$ ,  $p=0.024$ ) ส่วนการได้รับยาขับเหล็กไม่ได้มีความสัมพันธ์กับค่า pulmonary artery systolic pressure ( $F=0.077$ ,  $p=0.784$ ) แต่หลังจากควบคุมอิทธิพลของจำนวนเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียสและการได้รับยาขับเหล็กออกไปจาก pulmonary artery systolic pressure ก็ยังไม่พบความแตกต่างระหว่างการให้เลือด ( $F=0.663$ ,  $p=0.424$ )

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
nRBC	173.836	1	173.836	5.859	0.024
BldTxGr	7.616	1	7.616	0.257	0.617
Error	682.409	23	29.67		
Total	905.795	26			

R Squared = 0.254 (Adjusted R Squared = 0.189)

ตารางที่ 6 ผลการวิเคราะห์ความแปรปรวนร่วมระหว่างจำนวน nucleated red blood cell และ pulmonary artery systolic pressure



เมื่อได้ลองนำค่าจำนวนเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียสและ pulmonary artery systolic pressure มาทำการวิเคราะห์แบบสหสัมพันธ์ (correlation) พบว่า ค่า coefficient of correlation จะมีค่าเท่ากับ 0.483 และมีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.011$ )

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### สรุปผลการวิจัย

ความชุกของภาวะ pulmonary arterial hypertension ในการศึกษาี้ เท่ากับ 3.70%

จากผลการศึกษา พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยโรคโลหิตจางชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่ไม่ได้รับการตัดม้าม มีภาวะ pulmonary arterial hypertension จำนวน 1 คน อยู่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการเลือดอย่างสม่ำเสมอ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับเลือดเป็นบางครั้งที่ไม่พบภาวะดังกล่าวเลย แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงอาจสรุปได้ว่า การศึกษาี้ยังไม่สามารถแสดงให้เห็นผลของการให้เลือดต่อการลดการเกิดภาวะ pulmonary arterial hypertension ลงได้

นอกจากนี้ผลการตรวจ echocardiography พบว่าค่า pulmonary artery systolic pressure ซึ่งเป็นค่าที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะ pulmonary arterial hypertension สำหรับในการศึกษาี้ ยังมีระดับใกล้เคียงกันและไม่แตกต่างกันทางสถิติ ในทั้งสองกลุ่มที่ศึกษา

รวมทั้งการให้เลือดเพื่อให้ระดับฮีโมโกลบินมากกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตรก่อนการให้เลือด ไม่มีผลต่อการเกิดภาวะ pulmonary arterial hypertension ได้เช่นเดียวกัน แม้ว่าค่า pulmonary artery systolic pressure จะน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับเลือดเพื่อให้ระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตรก่อนการให้เลือด แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในการศึกษาี้ ไม่พบว่าปริมาณเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียสมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ pulmonary arterial hypertension ในผู้ป่วยกลุ่มโรคโลหิตจางชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่ยังไม่ได้รับการผ่าตัดม้าม แต่พบความสัมพันธ์ของปริมาณเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียสที่เพิ่มขึ้นกับค่า pulmonary artery systolic pressure ที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

#### อภิปรายผลการวิจัย

เนื่องจากการตรวจวัด pulmonary artery systolic pressure นั้นเป็นการตรวจวัดค่าความเร็วของกระแสการไหลของเลือดจาก tricuspid regurgitation velocity ในผู้ป่วยที่มี cardiac output สูงขึ้น เช่น มีภาวะซีดนั้น จะทำให้เกิดกระแสการไหลของเลือดที่สูงขึ้นได้ แต่ยังมีอีกปัจจัยหนึ่งที่สามารถทำให้ค่า pulmonary artery systolic pressure สูงได้ นั่นคือ pulmonary vascular resistance ที่เพิ่มมากขึ้น ซึ่งเป็นผลมาจากหลอดเลือดแดงปอดที่เปลี่ยนแปลงไป ในการศึกษาี้จะพบว่า cardiac output และ cardiac index ของกลุ่มศึกษาทั้งสองกลุ่มมีค่าที่ไม่แตกต่างกัน ดังนั้น ผลการตรวจ echocardiography ที่ได้ จึงมีความน่าเชื่อถือได้ว่าค่า pulmonary artery systolic pressure ที่สูงขึ้นนั้นเป็นจาก pulmonary vascular resistance ที่เพิ่มมากขึ้น

สาเหตุที่ความชุกของภาวะ pulmonary arterial hypertension ในการศึกษานี้น้อยกว่าในการศึกษาอื่นๆ อาจเป็นเพราะได้นำคนไข้ซึ่งไม่ได้รับการตัดม้ามเข้ามาศึกษา เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Taher[10] ที่มีผู้ป่วยที่ได้รับการตัดม้ามประมาณ 55.7% และพบภาวะ pulmonary hypertension 11% หรือการศึกษาของ Aessopos[12] ที่มีผู้ป่วยที่ได้รับการตัดม้ามประมาณ 55.5% และพบว่ามีความชุกของภาวะ pulmonary hypertension 59.1% เนื่องจากเป็นที่ทราบอยู่แล้วว่าการตัดม้ามมีผลทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ pulmonary hypertension ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดีย จึงทำให้ในการศึกษานี้พบผู้ป่วยจากภาวะดังกล่าวลดลง อีกทั้งในการศึกษานี้มีค่าเฉลี่ยของอายุของผู้เข้าร่วมในการศึกษาที่น้อยกว่าการศึกษานอื่น[12, 16] ซึ่งในการศึกษานี้ ผู้เข้าร่วมการศึกษาร้อยละ 60 จะมีอายุน้อยกว่า 30 ปี จึงเป็นอีกปัจจัยที่ทำให้การตรวจพบภาวะ pulmonary arterial hypertension พบได้น้อยลง

อีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้การพบภาวะ pulmonary hypertension แตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา นั่นคือเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรค ซึ่งพบว่าแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา ดังเช่น การศึกษาของ Phrommintikul[16] และ Taher[10] นั้นใช้ค่า pulmonary artery systolic pressure ที่มากกว่า 35 มิลลิเมตรปรอท แต่การศึกษาของ Aessopos[12] นั้นใช้ค่า peak systolic tricuspid gradient ที่มากกว่า 30 มิลลิเมตรปรอท ในการศึกษานี้ได้ใช้ค่า pulmonary artery systolic pressure ที่มากกว่า 37 มิลลิเมตรปรอท ร่วมกับมีภาวะ right ventricular hypertrophy[23] จึงเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้พบภาวะดังกล่าวลดลง

เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มโรคธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดีย มักจะมีโครงสร้างกระดูกที่ผิดปกติ ซึ่งสามารถพบได้บ่อยที่บริเวณใบหน้า อาจทำให้เกิดภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับได้และเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะ pulmonary hypertension ตามมา จากการตรวจคัดกรองด้วย Epworth sleepiness scale พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีค่า Epworth sleepiness scale มากกว่า 10 นั้นหมายถึง ผู้ป่วยกลุ่มโรคธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดีย ในกลุ่มที่ทำการศึกษานี้ไม่ได้เสี่ยงต่อการที่จะเกิดภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับที่รุนแรงจนทำให้เกิดภาวะ pulmonary hypertension ตามมาได้

การเกิดภาวะ pulmonary arterial hypertension ในผู้ป่วยโลหิตจางชนิดธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดีย นั้นสามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุ ซึ่งปัจจัยที่พบได้มากและถือเป็นความเสี่ยงที่สำคัญคือภาวะหลังจากการตัดม้าม[10, 16] อีกกลไกหนึ่งที่สำคัญเชื่อว่าผ่านทางการเพิ่มขึ้นของสาร free hemoglobin[37] ซึ่งมีการศึกษาว่าการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอสามารถลดปริมาณสาร free hemoglobin ในผู้ป่วยที่มีปัญหาเม็ดเลือดแดงแตกตัวง่ายลงได้[40] การศึกษานี้จึงพยายามเปรียบเทียบผลจากการให้เลือดเพื่อลดกลไกดังกล่าวและมุ่งเน้นไปในกลุ่มผู้ที่ยังไม่ได้รับการตัดม้ามเพื่อตัดปัจจัยกวนเรื่องการตัดม้ามออกไปและยังเลือกเฉพาะกลุ่มคนไข้โรคเลือดจางชนิดธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดีย ที่เป็นเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี เพื่อลดปัจจัยความแตกต่างกันในด้านพันธุกรรมของโรคเลือดเอง ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมา

ส่วนการให้เลือดเพื่อให้ระดับฮีโมโกลบินก่อนการให้เลือดที่ระดับที่สูง ดังเช่นในการศึกษานี้ที่เปรียบเทียบผลที่ระดับฮีโมโกลบินมากกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตรนั้นอาจช่วยลดการเกิดภาวะ

pulmonary arterial hypertension ลงได้จากการลดภาวะ tissue hypoxia[11] ทำให้ลดการเกิด pulmonary vascular vasoconstriction และช่วยลดกระแสการไหลของเลือดจากภาวะซึด จึงทำให้ความดันในระบบหลอดเลือดแดงปอดลดลงในรายที่มีปัญหา pulmonary vascular vasoconstriction อยู่แล้ว

มีการศึกษาของ Karimi[41] ได้นำผู้ป่วยที่เป็นโรคโลหิตจางกลุ่มธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดียที่มีภาวะ pulmonary hypertension เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะดังกล่าว พบว่า นอกจากภาวะหลังการตัดม้ามที่ทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ pulmonary hypertension แล้ว ปริมาณเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียสที่สูงขึ้นเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดความเสี่ยงต่อภาวะ pulmonary hypertension ในกลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการตัดม้าม (adjusted odd ratio, 1.13; 95% CI: 1.09-2.05; P=0.047) ซึ่งเชื่อว่าเป็นผลมาจากภาวะการส่งเสริมการแข็งตัวของเลือดที่มากผิดปกติ (hypercoagulable stage) จากการที่มี ineffective erythropoiesis ร่วมกับการเกิดเม็ดเลือดแดงแตกตัวง่าย เกิดเป็นเศษซากผนังเซลล์และเกิดสารที่ส่งเสริมการแข็งตัวของเลือด (submicrometric membrane fragments with procoagulant potentia) ล่องลอยไปในกระแสโลหิต ทำให้เกิดภาวะการส่งเสริมการแข็งตัวของเลือดที่มากผิดปกติตามมาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และก่อให้เกิดความผิดปกติของหลอดเลือด เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันตามอวัยวะต่างๆ รวมทั้งก่อให้เกิดภาวะ pulmonary arterial hypertension

แม้ว่าการศึกษานี้จะยังไม่สามารถหาความสัมพันธ์ของการให้เลือดและปริมาณเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียสกับการเกิดภาวะ pulmonary arterial hypertension ได้ แต่พบว่าปริมาณเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียสที่มากขึ้นนั้นมีความสัมพันธ์กับ pulmonary artery systolic pressure ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยิ่งช่วยสนับสนุนผลการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ได้กล่าวไปเบื้องต้นเกี่ยวกับปริมาณของเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียสแต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่นำเข้ามาในการศึกษามีน้อยเกินไปจึงทำให้ไม่อาจแสดงความแตกต่างจากผลของการให้เลือดได้ชัดเจนมากขึ้น

ผู้ป่วยที่มีภาวะ pulmonary arterial hypertension ในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยชายอายุ 17 ปี ทราบว่าเป็นโรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ตั้งแต่อายุประมาณ 5 ปี และอยู่ในกลุ่มที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ (ภาคผนวก ฉ) ผู้ป่วยเริ่มได้รับเลือดสม่ำเสมอตั้งแต่อายุ 9 ปี เพื่อช่วยให้มีการเจริญเติบโตที่ใกล้เคียงปกติ หลังจากอายุ 9 ปี ผู้ป่วยจะได้รับเลือดสม่ำเสมอทุกเดือนเป็นจำนวน 12 ยูนิตต่อปี และหลังจากอายุ 15 ปี จึงได้รับเลือดเพิ่มเป็น 24 ยูนิตต่อปี โดยได้รับยาขับเหล็กตั้งแต่อายุ 12 ปี ระหว่างรับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ผู้ป่วยมีอาการปกติ ไม่มีปัญหาหอบเหนื่อยจากผลการทางห้องปฏิบัติการ พบว่า ผู้ป่วยรายนี้มีจำนวนเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียสค่อนข้างสูง (20/100 wbc) และมีระดับค่า ferritin 2,285 ng/mL ส่วนผลการตรวจ echocardiography พบว่ามีค่า pulmonary artery systolic pressure เท่ากับ 38.64 mmHg ร่วมกับการตรวจพบว่ามี right ventricular hypertrophy จากรายละเอียดดังกล่าวอาจบ่งได้ว่าสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยรายนี้มีค่า pulmonary artery systolic pressure ที่สูงขึ้นนั้นเป็นจากปริมาณเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียสที่สูง อีกทั้งปริมาณ ferritin ที่สูงขึ้นแม้จะไม่มีผลต่อการเกิด pulmonary arterial hypertension โดยตรง แต่สามารถเพิ่ม

ความเสี่ยงต่อการเกิด thrombosis[10] ซึ่งทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด pulmonary arterial hypertension ทางอ้อมได้เช่นกัน

ถึงแม้ว่าในกลุ่มที่ได้รับเลือดสม่ำเสมอจะพบผู้ที่มีภาวะ pulmonary arterial hypertension แต่เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ cross sectional study ไม่ได้มีการสุ่มแบ่งแยกผู้ป่วย อาจมีปัจจัยอื่นๆ ที่เข้ามามีผลต่อการเกิดภาวะ pulmonary arterial hypertension เช่น อายุของผู้เข้าร่วมในการศึกษาดังที่ได้กล่าวไว้เบื้องต้น นอกจากนี้ข้อจำกัดของการศึกษาแบบ cross sectional study จะไม่สามารถบอกได้ว่าสิ่งใดเกิดก่อนหรือภาวะ pulmonary arterial hypertension นั้นเกิดขึ้นเมื่อใด และประวัติการได้รับเลือดสม่ำเสมอในผู้ป่วยนั้นเป็นผลโดยตรงจริงๆ ที่ทำช่วยลดการเกิดภาวะ pulmonary arterial hypertension ลงได้หรือไม่ อีกทั้งจำนวนผู้เข้าร่วมในการศึกษาอาจมีน้อยเกินกว่าที่จะบอกความแตกต่างของทั้งสองกลุ่ม ทำให้การศึกษานี้ไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างของการให้เลือดลงได้

#### ข้อเสนอแนะ

1. การศึกษาต่อไปอาจต้องเพิ่มจำนวนคนไข้ให้มากขึ้น เพื่อแสดงให้เห็นถึงผลของการให้เลือดต่อการเกิดภาวะ pulmonary arterial hypertension
2. อาจมีการศึกษาต่อในเรื่องของการตรวจติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ไปในอนาคตเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ชัดเจนมากขึ้น
3. แนวทางการศึกษานี้อาจนำไปใช้ในการศึกษากับผู้ป่วยโรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมียกลุ่มอื่นๆ เพื่อเพิ่มองค์ความรู้ในการดูแลผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียต่อไป

## รายการอ้างอิง

1. Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, Di Palma A, Piga A, Melevendi C, et al. Survival and causes of death in thalassaemia major. *Lancet*. 1989 Jul 1;2(8653):27-30.
2. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Piga A, Di Gregorio F, Gamberini MR, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci*. 1998 Jun 30;850:227-31.
3. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004 Oct;89(10):1187-93.
4. Maggio A, Vitrano A, Capra M, Cuccia L, Gagliardotto F, Filosa A, et al. Improving survival with deferiprone treatment in patients with thalassemia major: a prospective multicenter randomised clinical trial under the auspices of the Italian Society for Thalassemia and Hemoglobinopathies. *Blood Cells Mol Dis*. 2009 May-Jun;42(3):247-51.
5. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ*. 2001;79(8):704-12.
6. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 2005 Sep 15;353(11):1135-46.
7. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:11.
8. Borgna-Pignatti C, Marsella M, Zanforlin N. The natural history of thalassemia intermedia. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Aug;1202:214-20.
9. Wood JC. Cardiac complications in thalassemia major. *Hemoglobin*. 2009;33 Suppl 1:S81-6.
10. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood*. 2010 Mar 11;115(10):1886-92.
11. Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Tassiopoulos S, Moysakias I, et al. Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia. *Chest*. 2005 May;127(5):1523-30.

12. Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, Voskaridou E, Loutradi A, Hatziliami A, et al. Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicenter study. *Blood*. 2001 Jun 1;97(11):3411-6.
13. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: revisited. *Blood Cells Mol Dis*. 2006 Jul-Aug;37(1):12-20.
14. Morris CR, Kuypers FA, Kato GJ, Lavrisha L, Larkin S, Singer T, et al. Hemolysis-associated pulmonary hypertension in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:481-5.
15. Atichartakarn V, Likittanasombat K, Chuncharunee S, Chandanamattha P, Worapongpaiboon S, Angchaisuksiri P, et al. Pulmonary arterial hypertension in previously splenectomized patients with beta-thalassemic disorders. *Int J Hematol*. 2003 Aug;78(2):139-45.
16. Phrommintikul A, Sukonthasarn A, Kanjanavanit R, Nawarawong W. Splenectomy: a strong risk factor for pulmonary hypertension in patients with thalassaemia. *Heart*. 2006 Oct;92(10):1467-72.
17. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood*. 2002 Jan 1;99(1):36-43.
18. Singer ST, Kuypers FA, Styles L, Vichinsky EP, Foote D, Rosenfeld H. Pulmonary hypertension in thalassemia: association with platelet activation and hypercoagulable state. *Am J Hematol*. 2006 Sep;81(9):670-5.
19. Tarasiuk A, Abdul-Hai A, Moser A, Freidman B, Tal A, Kapelushnik J. Sleep disruption and objective sleepiness in children with beta-thalassemia and congenital dyserythropoietic anemia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003 May;157(5):463-8.
20. Kapelushnik J, Shalev H, Schulman H, Moser A, Tamary H. Upper airway obstruction-related sleep apnea in a child with thalassemia intermedia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001 Nov;23(8):525-6.
21. Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, Oswald M, Ehrhart M, Apprill M, et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J*. 1996 Apr;9(4):787-94.
22. Camaschella C, Cappellini MD. Thalassemia intermedia. *Haematologica*. 1995 Jan-Feb;80(1):58-68.
23. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task

- Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009 Oct;30(20):2493-537.
24. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009 Jun 15;5(3):263-76.
  25. Gerber JG, Voelkel N, Nies AS, McMurtry IF, Reeves JT. Moderation of hypoxic vasoconstriction by infused arachidonic acid: role of PGI<sub>2</sub>. *J Appl Physiol*. 1980 Jul;49(1):107-12.
  26. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992 Jul 9;327(2):70-5.
  27. Hassoun PM, Thappa V, Landman MJ, Fanburg BL. Endothelin 1: mitogenic activity on pulmonary artery smooth muscle cells and release from hypoxic endothelial cells. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1992 Feb;199(2):165-70.
  28. Stelzner TJ, O'Brien RF, Yanagisawa M, Sakurai T, Sato K, Webb S, et al. Increased lung endothelin-1 production in rats with idiopathic pulmonary hypertension. *Am J Physiol*. 1992 May;262(5 Pt 1):L614-20.
  29. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1995 Jul 27;333(4):214-21.
  30. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet*. 1998 Aug 29;352(9129):719-25.
  31. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987 Aug;107(2):216-23.
  32. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J*. 2007 Jan;153(1):127-32.
  33. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European



- Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jul;23(7):685-713; quiz 86-8.
34. Simonson JS, Schiller NB. Sonospirometry: a new method for noninvasive estimation of mean right atrial pressure based on two-dimensional echographic measurements of the inferior vena cava during measured inspiration. *J Am Coll Cardiol*. 1988 Mar;11(3):557-64.
  35. Mintz GS, Kotler MN, Parry WR, Iskandrian AS, Kane SA. Real-time inferior vena caval ultrasonography: normal and abnormal findings and its use in assessing right-heart function. *Circulation*. 1981 Nov;64(5):1018-25.
  36. Colah RB, Surve R, Sawant P, D'Souza E, Italia K, Phanasgaonkar S, et al. HPLC studies in hemoglobinopathies. *Indian J Pediatr*. 2007 Jul;74(7):657-62.
  37. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*. 2005 Apr 6;293(13):1653-62.
  38. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO, 3rd, Schechter AN, et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med*. 2002 Dec;8(12):1383-9.
  39. Janda S, Shahidi N, Gin K, Swiston J. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2011 Apr;97(8):612-22.
  40. Lezcano NE, Odo N, Kutlar A, Brambilla D, Adams RJ. Regular transfusion lowers plasma free hemoglobin in children with sickle-cell disease at risk for stroke. *Stroke*. 2006 Jun;37(6):1424-6.
  41. Karimi M, Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, El-Beshlawy A, Belhoul K, et al. Risk factors for pulmonary hypertension in patients with beta thalassemia intermedia. *Eur J Intern Med*. 2011 Dec;22(6):607-10.

ภาคผนวก

## ภาคผนวก ก

## เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง.....ผลของการให้เลือดต่อการเกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่ไม่ได้รับการตัดม้าม (Effect of Blood Transfusion on Pulmonary Arterial Hypertension in Non-Splenectomized Beta Thalassemia/Hemoglobin E).....

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว .....

ที่อยู่ .....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่ .....

และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนามและวันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางการรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลผลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการใช้สิทธิ์ในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

..... ลงนามผู้ให้ความยินยอม  
(.....) ชื่อผู้ยินยอม ตัวบรรจง  
วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. ....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

..... ลงนามผู้ทำวิจัย  
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง  
วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. ....

..... ลงนามพยาน  
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง  
วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. ....

## ภาคผนวก ข

## เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีอายุระหว่าง 15-18 ปี

การวิจัยเรื่อง.....ผลของการให้เลือดต่อการเกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่ไม่ได้รับการตัดม้าม (Effect of Blood Transfusion on Pulmonary Arterial Hypertension in Non-Splenectomized Beta Thalassemia/Hemoglobin E)...

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว .....

ที่อยู่ .....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่ ..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และวันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางการรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลผลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการใช้สิทธิ์ในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

..... ลงนามผู้ให้ความยินยอม  
(.....) ชื่อผู้ยินยอม ตัวบรรจง  
วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. ....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

..... ลงนามผู้ทำวิจัย  
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง  
วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. ....

..... ลงนามพยาน  
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง  
วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. ....

## ภาคผนวก ก

## เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยสำหรับผู้แทนโดยชอบธรรม

โครงการวิจัยเรื่อง.....ผลของการให้เลือดต่อการเกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่ไม่ได้รับการตัดม้าม (Effect of Blood Transfusion on Pulmonary Arterial Hypertension in Non-Splenectomized Beta Thalassemia/Hemoglobin E).....

วันให้ความยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว..... ซึ่งมีความสัมพันธ์เป็น ..... ของ ค.ช./ค.ญ./นาย/นาง/นางสาว ..... ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมการวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่ ..... แล้วข้าพเจ้ายินยอมให้ ค.ช./ค.ญ./นาย/นาง/นางสาว..... เข้าร่วมในโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมในการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าและผู้เข้าร่วมการวิจัยได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยและแนวทางการรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้าและผู้เข้าร่วมการวิจัยมีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยทั้งหมดจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ที่ข้าพเจ้าและผู้เข้าร่วมการวิจัย สงสัยด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าและผู้เข้าร่วมการวิจัย พอใจ

ข้าพเจ้าและผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยได้รับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาล โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้าเข้าใจถึงสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัย เมื่อใดก็ได้โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผลและการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่นๆ ที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวของผู้เข้าร่วมการวิจัยเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่น ในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา อาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจสอบและประมวลข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมการวิจัย ทั้งนี้ต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้ข้าพเจ้าได้ให้ความยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมการวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมการวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวผู้เข้าร่วมการวิจัย

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้าและ ผู้เข้าร่วมการวิจัยมีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมการวิจัยและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมการวิจัยได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อของผู้เข้าร่วมการวิจัย จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการรวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้น และมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีให้ ค.ช./ค.ญ./นาย/นาง/นางสาว ..... เข้าร่วมในโครงการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารใบยินยอมนี้

.....ลงนามผู้แทนโดยชอบธรรม  
(.....) ชื่อผู้แทนโดยชอบธรรม ตัวบรรจง  
.....ความสัมพันธ์ของผู้แทนโดยชอบธรรมกับผู้เข้าร่วมการวิจัย  
วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. ....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย อาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้แทนโดยชอบธรรมของผู้เข้าร่วมการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย  
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง  
วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. ....

.....ลงนามพยาน  
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง  
วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. ....



## ภาคผนวก ง

### เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information sheet for research participant)

ชื่อโครงการวิจัย.....ผลของการให้เลือดต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่ไม่ได้รับการตัดม้าม (Effect of Blood Transfusion on Pulmonary Arterial Hypertension in Non-Splenectomized Beta Thalassemia/Hemoglobin E).....

#### แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ .....นายแพทย์ชเลวัน ภิญโญโชติวงศ์.....  
ที่อยู่ .....หน่วยโรคระบบการหายใจและเวชบำบัดวิกฤติทาง การหายใจ ภาควิชา  
อายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.....  
เบอร์โทรศัพท์ .....02-256-4252, 081-682-8698.....

#### เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นคนไข้โรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ซึ่งอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูงและเป็นกลุ่มคนไข้ที่ทางทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัยต้องการศึกษา ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

#### เหตุผลความเป็นมา

โรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยในประเทศไทย นอกจากปัญหาเรื่องภาวะซีดทำให้คนไข้ส่วนหนึ่งจำเป็นต้องได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ โรคดังกล่าวยังก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะอื่นๆได้ รวมทั้งต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น ภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูง ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับความเสี่ยงที่สามารถก่อให้เกิดภาวะดังกล่าวในคนไข้โรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมีย/

อีโมโกลบิน อี เพื่อใช้วางแผนในการรักษาให้ภาวะแทรกซ้อนนี้ลดลง การให้เลือดในคนไข้กลุ่มนี้ นอกจากสามารถลดอาการจากภาวะซีดได้แล้วยังมีบางการศึกษารายงานว่าอาจช่วยลดความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะความดันโลหิตเฉียบพลันสูงได้ ทางคณะผู้ทำวิจัยจึงต้องการทราบผลจากการให้เลือดในคนไข้โรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมีย/อีโมโกลบิน อี ว่าสามารถช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตเฉียบพลันสูงได้จริง

### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้ คือ ศึกษาผลของการให้เลือดในระดับความถี่ที่แตกต่างกันต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตเฉียบพลันสูงในกลุ่มผู้ป่วยโรคโลหิตจางชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย/อีโมโกลบิน อี ที่ยังไม่ได้รับการผ่าตัดม้าม จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย คือ 50 คน

### วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอตรวจเลือดเพื่อตรวจหาความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ หัวใจ ไตและตับ ตรวจโรคเอสโรเอสแอลอี และตรวจปริมาณเหล็กในร่างกาย โดยจะใช้เลือดประมาณ 20 ซีซี ซึ่งเป็นปริมาณที่น้อยมากเมื่อเทียบกับปริมาณเลือดในร่างกาย นอกจากนี้จะมีการตรวจเอ็กซเรย์ปอดและตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ เพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย คือ วันที่ ..... เดือน ..... ปี พ.ศ. .... เพื่อ ตรวจร่างกาย และซักประวัติเกี่ยวกับตัวโรคอย่างละเอียด รวมทั้งรับการตรวจหัวใจด้วยเครื่องเสียงความถี่สูง (Echocardiography) โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือ 1 วัน และมาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้นเพียง 1 ครั้ง

### ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

### ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ความเสี่ยงที่เกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในการศึกษา คือ ระหว่างการตรวจหัวใจด้วยเครื่องเสียงความถี่สูง จำเป็นต้องใช้เจลหล่อลื่นทาบริเวณหน้าอก ในผู้ป่วยบางรายอาจเกิดอาการแพ้สารดังกล่าว ซึ่งอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจะได้รับการประเมินและแก้ไขทันที

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วยระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้

ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

### **ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด**

ท่านมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ช้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

### **ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน**

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัย

### **การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง**

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

### **ประโยชน์ที่อาจได้รับ**

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจทำให้ทราบความผิดปกติของหัวใจจากการตรวจหัวใจด้วยเครื่องเสียงความถี่สูง

### **วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร**

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่นๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

### **ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย**

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความ  
สัตย์จริง

- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย  
อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุน  
การวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่าน  
ปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่าย  
ในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้  
สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย  
ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ นายแพทย์ชเลวัน ภิญญโชติวงศ์ โทร. 081-682-8698 ได้ตลอด  
24 ชั่วโมง

#### **ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย**

ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และ ค่าวิเคราะห์  
ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด รวมทั้งค่าเดินทางตามความถี่ที่  
ท่านได้มาพบแพทย์

#### **ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย (ถ้ามี)**

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่ท่านจะได้รับค่าเดินทางและ  
เงินชดเชยการสูญเสียรายได้ หรือความไม่สะดวก ไม่สบาย ในการมาพบแพทย์ทุกครั้ง ครั้งละ 500  
บาท รวมทั้งหมด 1 ครั้ง

#### **การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย**

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วม  
การศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอลงตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อ  
การดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน  
หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย

#### **การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร**

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน  
ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้

### เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่หน่วยโรคระบบการหายใจและเวชบำบัดวิกฤติทาง การหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของ ท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

### สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

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

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัยหรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย

ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์  
มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ  
10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ  
ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

## ภาคผนวก จ

## ข้อมูลผู้เข้าร่วมการศึกษา

เลขที่ \_\_\_\_\_

โรคประจำตัวอื่น \_\_\_\_\_

BW \_\_\_\_\_ kg. Ht \_\_\_\_\_ m. BMI \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

ผลการตรวจ Hb typing \_\_\_\_\_ ( / / )

ได้รับเลือดครั้งแรก เมื่ออายุ \_\_\_\_\_ ปี เพราะ \_\_\_\_\_

## ประวัติการตัดม้าม

ยังไม่ได้รับการตัดม้าม

ได้รับการตัดม้ามแล้ว เมื่อ \_\_\_\_\_ เพราะ \_\_\_\_\_

## ภาวะ hemochromatosis

ไม่มี

มี

## การให้ยาลดน้ำหนักร

ไม่มี

มี ชื่อยา \_\_\_\_\_ เมื่อ \_\_\_\_\_ ระยะเวลา \_\_\_\_\_

## ยาที่ใช้ในปัจจุบัน

1. \_\_\_\_\_ 4. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_ 5. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_ 6. \_\_\_\_\_

## Chelating agent

ไม่ได้รับ

ได้รับ ชื่อยา \_\_\_\_\_ เมื่อ \_\_\_\_\_

ขนาดม้าม (วัดจากขอบล่างสุดของกระดูกซี่โครงข้างซ้าย) \_\_\_\_\_ cm.

anti HIV \_\_\_\_\_ ANA \_\_\_\_\_ Auto Ab \_\_\_\_\_

BUN/Cr \_\_\_\_\_

SGOT/SGPT \_\_\_\_/\_\_\_\_ Alkaline Phosphatase \_\_\_\_ TB/DB \_\_\_\_/\_\_\_\_ alb/glb \_\_\_\_/\_\_\_\_

Other \_\_\_\_\_

เลขที่ \_\_\_\_\_

CBC เมื่อเข้ารับการศึกษา ( / / )

Hgb \_\_\_\_\_ g/dL Hct \_\_\_\_\_ % MCV \_\_\_\_\_ fL MCH \_\_\_\_\_ pg nRBC \_\_\_\_\_ /100 WBC  
platelet \_\_\_\_\_ x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> WBC \_\_\_\_\_ /mm<sup>3</sup> [ N \_\_\_ L \_\_\_ M \_\_\_ E \_\_\_ B \_\_\_ ]

serum ferritin เมื่อเข้ารับการศึกษา ( / / ) \_\_\_\_\_ ng/mL

LDH เมื่อเข้ารับการศึกษา ( / / ) \_\_\_\_\_ U/L

NT-pro BNP เมื่อเข้ารับการศึกษา ( / / ) \_\_\_\_\_ pg/mL

O2 saturation (room air) \_\_\_\_\_ %

ประวัติการให้เลือด [ กลุ่มควบคุม - กลุ่มศึกษา (ได้เลือดสม่ำเสมอ) ]

	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec	note
Bld Tx													
preTx Hb													
Bld Tx													
preTx Hb													
Bld Tx													
preTx Hb													
Bld Tx													
preTx Hb													
Bld Tx													
preTx Hb													

รวมได้รับเลือด \_\_\_\_\_ ยูนิต เกล็ดเลือดได้รับเลือด \_\_\_\_\_ ยูนิต/ปี



เลขที่ \_\_\_\_\_

**ผลการตรวจ echocardiography ( / / )**

Tricuspid regurgitant jet velocity \_\_\_\_\_ m/s

RVSP \_\_\_\_\_ mmHg      TAPSE \_\_\_\_\_ mm

LVEF \_\_\_\_\_ % (by \_\_\_\_\_ method)

Cardiac output \_\_\_\_\_ L/min      Cardiac index \_\_\_\_\_ L/min/m<sup>2</sup>

E/E' ratio \_\_\_\_\_

PAP;S/M/D \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ mmHg

LA size \_\_\_\_\_ mm      LV size \_\_\_\_\_ mm

RA size \_\_\_\_\_ mm      RV size \_\_\_\_\_ mm

Main pulmonary artery diameter \_\_\_\_\_ mm

LA volume index \_\_\_\_\_ cc/m<sup>2</sup>      LV volume index \_\_\_\_\_ cc/m<sup>2</sup>

RA pressure \_\_\_\_\_ mmHg

Pulmonary vascular resistance \_\_\_\_\_ mmHg·min/l

intracardiac shunt \_\_\_\_\_

other \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

เลขที่ \_\_\_\_\_

**Epworth Sleepiness Scale (ESS)**

ในสถานการณ์ต่างๆ ดังต่อไปนี้ ท่านมีโอกาสงีบหลับหรือเพลอหลับ โดยที่ท่านไม่ได้รู้สึก  
อ่อนเพลีย มากหรือน้อยเพียงใด อยู่ในระดับที่รุนแรงหรือไม่

0 = ไม่เคยเลย, 1 = มีโอกาสเล็กน้อย, 2 = มีโอกาสปานกลาง, 3 = มีโอกาสสูงมาก

สถานการณ์	คะแนน
1. ขณะนั่งอ่านหนังสือ	
2. ขณะนั่งดูโทรทัศน์	
3. ขณะนั่งเฉยๆ นอกบ้าน ในที่สาธารณะ เช่น ในห้องสมุด ในโรงภาพยนตร์	
4. ขณะเป็นผู้โดยสารในรถ เรือ รถไฟ เครื่องบิน ติดต่อกันเป็นเวลานานเกิน 1 ชั่วโมง	
5. ขณะนั่งเงียบๆ หลังรับประทานอาหารกลางวัน โดยไม่ได้ดื่มแอลกอฮอล์	
6. ขณะนั่งเอนหลังพักผ่อนช่วงบ่ายตามโอกาส	
7. ขณะขับรถ (หรือยานพาหนะอื่น) แล้วรถ (หรือยานพาหนะอื่น) ต้องหยุดนิ่ง 2-3 นาที ตามจังหวะจราจร	
8. ขณะพูดคุยกับคนอื่น	
<b>รวม</b>	

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36		
1	2	2	2	-	3	2	2	2	2	-	-	4	2	-	2	2	2	2	2	4	-	4	2	-	2	-	2	2	-	4	2	2	2	2	2	2	2	
2	1	1	1	1	1	-	-	1	-	-	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	-	2	2	2	2	-	2	2	2	2	2	2	
3	-	1	-	-	1	-	-	2	-	2	-	-	2	-	-	2	2	-	2	-	2	-	2	-	-	2	2	-	2	-	2	-	2	-	2	-		
4	2	-	-	1	-	-	-	1	1	2	-	1	1	-	1	1	-	-	-	2	-	-	1	-	-	2	1	-	2	2	-	2	2	2	2	2	2	
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	2	-	-	2	-	-	2	-	2	-	-	2	4	1	1	1	3		
6	-	2	-	-	2	2	2	2	2	-	2	2	-	2	2	2	-	2	2	2	2	-	2	2	2	-	2	2	2	2	2	2	2	2	-	2	2	
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	2	-	2	-	2	2	-	2	-	2	-	2	-	2	-	
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	
9	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	4	2	-	2	2	2	1	4	2	2	2	2	2		
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	2	4	2	4	2	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	2	2	2	
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
13	-	-	2	-	2	-	2	2	2	2	2	2	2	2	-	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	-	2	2	2	2	2	2	2	
14	-	1	-	-	1	-	2	-	2	2	-	-	-	2	-	-	2	-	2	-	-	-	2	-	2	-	2	-	2	2	-	2	2	-	2	-	2	
15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	2	-	2	-	2	-	2	-	2	-	2	
16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
17	2	2	2	2	2	4	2	-	4	2	2	2	2	-	2	2	2	-	2	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
18	2	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	2	-	2	-	2	2	2	2	2	-	2	-	2	-	2	2	-	2	-	2	
19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	
23	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	4	2	1	2
24	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	-	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	2	2	2	2	2	2
25	1	-	-	2	-	-	-	-	1	1	1	2	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
26	2	2	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	4	2	2	2	2	2	-	2	2	2	2	2	2	4	2	2	2	2	2	2	2	2
27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

ภาคผนวก ฉ ตารางแสดงประวัติการได้รับเลือดเป็นยูนิตในผู้ป่วยทั้งหมด 27 คนก่อนเข้าการศึกษา 3 ปี (ผู้ป่วยหมายเลข 17 มีpulmonary arterial hypertension)

\*ตารางแนวตั้งแสดงหมายเลขผู้เข้าร่วมการศึกษา ตารางแนวนอนแสดงระยะเวลา 36 เดือนก่อนเข้าร่วมในการศึกษา

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นพ.ชลวัฒน์ ภิญโญโชติวงศ์

วันเดือนปีเกิด 2 กรกฎาคม พ.ศ. 2520 กรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

นิสิตคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2538-2544

แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลเชียงคำ จังหวัดพะเยา 2544-2545

แพทย์ประจำโรงพยาบาลขุนยวม จังหวัดแม่ฮ่องสอน 2545-2546

แพทย์ประจำโรงพยาบาลเชียงคำ จังหวัดพะเยา 2546-2547

แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 2547-2550

แพทย์ประจำโรงพยาบาลบ้านนา จังหวัดนครนายก 2550-2551

แพทย์ประจำโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ กรุงเทพมหานคร 2551-2553

ปริญญาและประกาศนียบัตร

แพทยศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2544

วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์ 2550

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย