

---

ความชุกของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์  
เอส 112735431 ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่ไม่ได้มีการอุดตันจากลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจ: การศึกษา  
แบบตัดขวางในผู้ป่วยไทย

นางสาวศุภร ตราวณิชกุล

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)  
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

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

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2558

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



Prevalence of Genetic Polymorphism on RNF 213 rs 112735431 Gene in Non-  
Cardioembolic Ischemic Cerebrovascular Disease: A Cross-Sectional Study in Thai  
Patients

Miss Suporn Travanichakul



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 2015

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ความชุกของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิง  
เกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในผู้ป่วยโรค  
สมองขาดเลือดที่ไม่ได้มีการอุดตันจากลิ้มเลือดที่มาจาก  
หัวใจ: การศึกษาแบบตัดขวางในผู้ป่วยไทย

โดย

นางสาวศุภร ทรายฉุกกุล

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

แพทย์หญิงอรอุมา ชูติเนตร

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนิจศรี ชาญณรงค์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ธิตี สันบุญ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ชูชนา สอนกระต่าย)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(แพทย์หญิงอรอุมา ชูติเนตร)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนิจศรี ชาญณรงค์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ธิตี สันบุญ)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สมชาย ปรีชาวัฒน์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(แพทย์หญิง สิริกัลยา พูลผล)



ศุภร ตรีวณิชกุล : ความชุกของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่ไม่ได้มีการอุดตันจากลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจ: การศึกษาแบบตัดขวางในผู้ป่วยไทย (Prevalence of Genetic Polymorphism on RNF 213 rs 112735431 Gene in Non-Cardioembolic Ischemic Cerebrovascular Disease: A Cross-Sectional Study in Thai Patients) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: พญ.อรอุมา ชูตินेत्र, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ศ. พญ. นิจศรี ชาญณรงค์, ผศ. นพ.จิตติ สันันบุญ, 124 หน้า.

ที่มาของการวิจัย: โรคหลอดเลือดสมองเป็นโรคที่พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิตในประเทศไทยโดยในปัจจุบันยังไม่พบสาเหตุการเกิดหลอดเลือดสมองตีบในตำแหน่งที่แตกต่างกันระหว่างชาวเอเชียและชาวคอเคเซียน ปัจจัยทางพันธุกรรมจึงอาจมีผลต่อตำแหน่งการเกิดหลอดเลือดตีบ โรคโมยาโมยาเป็นตัวอย่างของโรคสมองขาดเลือดที่พบการตีบของหลอดเลือดสมองภายในโพรงกะโหลกศีรษะ ซึ่งสาเหตุของโรคนี้พบว่าเกี่ยวข้องกับความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 การศึกษานี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อศึกษาความชุกของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในผู้ป่วยไทยที่มีภาวะสมองขาดเลือดที่ไม่ได้มีการอุดตันจากลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจ

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบตัดขวางในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากลิ่มเลือดหัวใจตั้งแต่อายุ 18 ปีขึ้นไปในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่เดือนมิถุนายน พ.ศ.2558 ถึงเดือนมีนาคม พ.ศ. 2559 ผู้เข้าร่วมการศึกษามีทั้งหมด 234 ราย ในจำนวนนี้มีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะจำนวน 113 ราย มีการตีบของหลอดเลือดแดงภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะจำนวน 12 ราย มีหลอดเลือดแดงทั้งภายนอกและภายในโพรงกะโหลกศีรษะ 20 ราย และไม่มีการตีบของหลอดเลือดสมองจำนวน 89 ราย และได้เก็บตัวอย่างเลือดเพื่อส่งตรวจหาลำดับนิวคลีโอไทด์โดยวิธีของ Sanger ต่อไป

ผลการศึกษา: ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 234 ราย พบความหลากหลายของพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ทั้งหมด 2 ราย โดยทั้งหมดเป็นชนิดเฮเทอโรไซกัส ชนิด AG ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 0.9 ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจแต่ไม่พบความหลากหลายทางพันธุกรรมชนิดโฮโมไซกัส โดยผู้ป่วยที่พบความหลากหลายของพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 มีอายุเฉลี่ย  $57.5 \pm 7.8$  ปี เป็นเพศชาย ไม่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคสมองขาดเลือด มีโรคประจำตัวเป็นโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และโรคไขมันในเลือดผิดปกติ และมีหลอดเลือดแดงในโพรงกะโหลกศีรษะตีบทั้งหมด

สรุปผลการศึกษา: ความชุกของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในผู้ป่วยไทยที่มีภาวะสมองขาดเลือดที่ไม่ได้มีการอุดตันจากลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจ เท่ากับร้อยละ 0.9

ภาควิชา	อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิสิต .....
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....
ปีการศึกษา	2558	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....
		ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

# # 5774098830 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: MOYAMOYA / ACUTE ISCHEMIC STROKE / RNF213 / TIA

SUPORN TRAVANICHAKUL: Prevalence of Genetic Polymorphism on RNF 213 rs 112735431 Gene in Non-Cardioembolic Ischemic Cerebrovascular Disease: A Cross-Sectional Study in Thai Patients. ADVISOR: DR.AURAUMA CHUTINET, CO-ADVISOR: PROF. NIJASRI CHARNNARONG, ASST. PROF. THITI SNABBOON, 124 pp.

Background: Stroke is the common cause of death and acquired adult disability in Thailand. The sites of cerebral artery stenosis are known to differ by Caucasians and Asians. In addition to atherosclerotic risk factors, genetics could play a roles in determining the site of cerebral artery stenosis. Moyamoya disease is characterized by progressive bilateral occlusion of the supraclinoid internal carotid artery. Moyamoya is associated with ring finger protein 213 gene polymorphism rs 112735431. In this study, we investigated the prevalence of genetic polymorphism on RNF213 rs112735431 gene in non-cardioembolic ischemic cerebrovascular disease in Thailand.

Method: A cross-sectional study was conducted in acute non-embolic ischemic stroke patients, aged 18 years or over, who had admitted at King Chulalongkorn Memorial Hospital between June, 2015 to March, 2016. Of 234 acute non-embolic ischemic stroke, 113 was found to have intracranial cerebral artery stenosis, 12 had extracranial cerebral artery stenosis, 20 had both extracranial and intracranial cerebral artery stenosis and 89 had no evidence of cerebral artery stenosis by duplex ultrasound or computed tomography angiography or magnetic resonance angiography. All of blood samples were genotyped using targeted Sanger sequencing.

Results: Of 234 patients, genetic polymorphism on RNF213 rs112735431 gene, heterogenous A/G variant was detected in 2 patients. None was homozygote. The genetic polymorphism on RNF213 rs112735431 was detected at genotype frequencies of 0.9% (2/234; 95 % confidence interval (CI), 0-2.1%) in acute non-embolic stroke patients. All patients with RNF213 variant were male, no family history of ischemic stroke, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, intracranial cerebral artery stenosis and the average age was  $57.5 \pm 7.8$ .

Conclusion: In this study, the prevalence of genetic polymorphism on RNF213 rs112735431 gene in non-cardioembolic ischemic cerebrovascular disease is 0.9%

Department: Medicine

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2015

Student's Signature .....

Advisor's Signature .....

Co-Advisor's Signature .....

Co-Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณา และความช่วยเหลือ เป็นอย่างดีจาก อาจารย์ แพทย์หญิงอรอุมา ชูติเนตร ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนิจศรี ชาญณรงค์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ธิตี สันบุญญ ซึ่ง เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก และ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาอย่างดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัย กราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอบพระคุณพยาบาลและเจ้าหน้าที่หน่วยงานหลอดเลือดสมอง โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ที่ให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูล เก็บตัวอย่างเลือดและขอบพระคุณผู้ป่วยและ ผู้ดูแลทุกท่านที่เสียสละเวลาอันมีค่าในการเข้าร่วมโครงการในครั้งนี้

ขอบพระคุณคุณณัฐนิชา และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการหน่วยต่อมไร้ท่อ โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ที่ช่วยเหลือทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และให้คำแนะนำเกี่ยวกับการตรวจทาง พันธุกรรมเป็นอย่างดี

วิทยานิพนธ์นี้ได้รับสนับสนุนเงินทุนการวิจัยจาก “ทุน 90 ปี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย” กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช

ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ ซึ่งมีส่วนให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดมา



## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฏ
บทที่ 1 .....	14
บทนำ.....	14
1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย .....	14
1.2 คำถามของการวิจัย.....	15
1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย.....	16
1.4 สมมติฐาน .....	17
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	17
1.6 กรอบความคิดแนววิจัย .....	18
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	18
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย .....	22
1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการศึกษาวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข .....	22
บทที่ 2 .....	23
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง .....	23
2.1 ความชุกของโรคหลอดเลือดสมอง ประเภทของโรคสมองขาดเลือด ปัจจัยเสี่ยงของโรค สมองขาดเลือด .....	24

2.2 ความชุกและปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อตำแหน่งการตีบหรืออุดตันของหลอดเลือดในโรคสมอง ขาดเลือดที่ไม่ได้เกิดจากลิ่มเลือด (non-embolic ischemic stroke).....	29
2.3 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคโมยาโมยา ธรรมชาติการดำเนินโรค พยาธิสรีระวิทยาการเกิดโรค .....	32
2.4 ระบาดวิทยาและปัจจัยทางพันธุกรรมของโรคโมยาโมยา คุณสมบัติทางชีวโมเลกุลของ ยีนรีงฟิงเกอร์โปรตีน ลักษณะความหลากหลายทางพันธุกรรมยีนรีงฟิงเกอร์โปรตีนกับโรค โมยาโมยา.....	38
2.5 ลักษณะความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนรีงฟิงเกอร์โปรตีนกับตำแหน่งการตีบหรือ อุดตันของหลอดเลือดในโรคสมองขาดเลือดที่ไม่ได้เกิดจากโรคโมยาโมยา.....	42
2.6 การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาลำดับนิวคลีโอไทด์ดีเอ็นเอ (DNA sequencing technique) <sup>[60]</sup> .....	43
2.7 การตรวจหลอดเลือดสำหรับโรคสมองขาดเลือด.....	46
บทที่ 3 .....	50
วิธีดำเนินการวิจัย .....	50
3.1 รูปแบบการวิจัย .....	50
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	50
3.3 ขนาดตัวอย่าง .....	51
3.4 ขั้นตอนการวิจัย .....	51
3.5 ขั้นตอนการเก็บข้อมูล .....	55
3.6 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	56
3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย.....	56
3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล .....	56
บทที่ 4 .....	58
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล .....	58
บทที่ 5 .....	78

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	78
5.1 อภิปรายผลและเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่เคยศึกษา.....	78
5.2 สรุปผล.....	84
5.3 ข้อดีของการศึกษานี้.....	85
5.4 ข้อด้อยของการศึกษานี้.....	85
5.5 ข้อเสนอแนะ.....	86
รายการอ้างอิง.....	88
ภาคผนวก.....	95
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	124



## สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยเสี่ยงของหลอดเลือดสมองตีบจากลิ้มเลือดที่มาจากหัวใจ	26
ตารางที่ 2 แสดงกลุ่มโรคและยีนเดี่ยวผิดปกติที่เกี่ยวข้อง	28
ตารางที่ 3 แสดงความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคสมองขาดเลือด	29
ตารางที่ 4 แสดงความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนที่มีผลต่อสาเหตุและตำแหน่งการตีบหรืออุดตันของหลอดเลือดแดงสมอง <sup>[35, 36]</sup>	32
ตารางที่ 5 หลักเกณฑ์วินิจฉัยโรคโมยาโมยาของคณะกรรมการวิจัยการเกิดการอุดตันของหลอดเลือดภายในวงจรวลิสในประเทศญี่ปุ่นปีค.ศ.1997	34
ตารางที่ 6 แสดงการแบ่งความรุนแรงของโรคโมยาโมยาตามเกณฑ์ของ Susuki <sup>[39]</sup>	37
ตารางที่ 7 สรุปลักษณะความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคโมยาโมยา	41
ตารางที่ 8 เกณฑ์การวินิจฉัยหลอดเลือดแดงแคโรติดส่วนในตีบตามสมาคมรังสีแพทย์ด้านการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงปีค.ศ. 2002 <sup>[63]</sup>	47
ตารางที่ 9 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยหลอดเลือดในสมองตีบจากวิธีการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง	48
ตารางที่ 10 Methods of data collection	55
ตารางที่ 11 Demonstration of data summary	57
ตารางที่ 12 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	59
ตารางที่ 13 แสดงหลักเกณฑ์วินิจฉัยที่พบในผู้ป่วย แจกแจงตามเกณฑ์วินิจฉัยโรคโมยาโมยาของคณะกรรมการวิจัยการเกิดการอุดตันของหลอดเลือดภายในวงจรวลิสในประเทศญี่ปุ่นปีค.ศ. 1997 <sup>(8)</sup>	63
ตารางที่ 14 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเมื่อจัดประเภทตาม TOAST <sup>(25)</sup>	64

ตารางที่ 15 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่พบการตีบของหลอดเลือดในสมองและกลุ่มที่ไม่พบการตีบของหลอดเลือดในสมองจากการตรวจหลอดเลือดด้วยภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก	66
ตารางที่ 16 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่พบการตีบของหลอดเลือดสมองในโพรงกะโหลกศีรษะและกลุ่มที่พบการตีบของหลอดเลือดสมองนอกโพรงกะโหลกศีรษะจากการตรวจหลอดเลือดด้วยภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก	67
ตารางที่ 17 แสดงความถี่ของแต่ละจีโนไทป์อัลลีลที่พบในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือด	70
ตารางที่ 18 แสดงข้อมูลพื้นฐาน,ลักษณะหลอดเลือดของสมอง และผลการรักษา หากแบ่งตามการพบความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนรีงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431	72
ตารางที่ 19 เปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยและผลการตรวจ rs112735431 ในการศึกษาต่างๆที่ศึกษาในผู้ป่วยที่พบหลอดเลือดสมองในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ	79
ตารางที่ 1 Bathel index of activity of daily living	96
ตารางที่ 2 <b>The Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) stroke classification</b>	102
ตารางที่ 3 NIHSS scale score	103
ตารางที่ 4 <b>Modified Rankin scale score</b>	107
ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลพื้นฐานเชิงประชากรและชนิดของโรคสมองขาดเลือดในกลุ่มตัวอย่างที่ไม่พบความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนรีงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431	114
ตารางที่ 6 แสดงข้อมูลพื้นฐานเชิงประชากรและชนิดของโรคสมองขาดเลือดในกลุ่มตัวอย่างที่พบความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนรีงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431แบบเฮเทอโรไซกัส	123

## สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่ 1 แสดงตัวอย่างผลลำดับดีเอ็นเอจากเครื่องอ่านลำดับอัตโนมัติ .....	45
รูปภาพที่ 2 แสดง DNA sequencing.....	46
รูปภาพที่ 3 การเรียงตัวของเบสที่มีลักษณะปกติที่มีตำแหน่ง rs 112735431 จะเป็นเบส guanine (G) แสดงจีโนมไทป์แบบ G/G.....	69
รูปภาพที่ 4 แสดง polyacrylamide gel electrophoresis ของผู้ป่วย.....	69
รูปภาพที่ 5 แสดงภาพรังสีวินิจฉัยของผู้ป่วยที่ยีน RNF213 rs112735431 รายที่ 1 .....	75
รูปภาพที่ 6 แสดงภาพรังสีวินิจฉัยของผู้ป่วยที่ยีน RNF213 rs112735431 รายที่ 2 .....	76
รูปภาพที่ 7 แสดงภาพรังสีวินิจฉัยของผู้ป่วยที่เป็นโรคโมยาโมยา.....	77
รูปภาพที่ 8 แสดงตำแหน่งยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ที่ทำการศึกษา.....	84

## สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบความคิดแนววิจัย .....	18
แผนภูมิที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยสมองขาดเลือดเมื่อแบ่งประเภทตาม TOAST <sup>(25)</sup> .....	60
แผนภูมิที่ 3 แสดงจำนวนผู้ป่วยสมองขาดเลือดเมื่อแบ่งตามกลุ่มอาการของหลอดเลือดที่ตีบ .....	61
แผนภูมิที่ 4 แสดงจำนวนผู้ป่วยสมองขาดเลือดเมื่อแบ่งตามเกณฑ์ของ Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) .....	61
แผนภูมิที่ 5 แสดงจำนวนผู้ป่วยสมองขาดเลือดเมื่อแบ่งตามตำแหน่งการตีบของหลอดเลือดแดง ในสมอง.....	62
แผนภูมิที่ 6 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีลักษณะเข้าได้กับเกณฑ์วินิจฉัยโรคโมยาโมยาาระหว่างกลุ่มที่ พบความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนส์ริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 และกลุ่มที่มียีนปกติ.....	74

## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

โรคหลอดเลือดสมองเป็นโรคที่พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิต ในประเทศไทย ในปีพ.ศ.2553 พบความชุกของโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) 690 ราย ใน 100,000 ราย โดยในจำนวนนี้เป็นโรคสมองขาดเลือด(ischemic stroke) ร้อยละ 70<sup>[1]</sup> และพบว่าสาเหตุของสมองขาดเลือดเกิดจากหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ (intracranial arterial stenosis) ร้อยละ 47<sup>[2]</sup> ขณะที่พบว่าเกิดจากหลอดเลือดแดงภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบ (extracranial arterial stenosis) ร้อยละ 10.9<sup>[3]</sup> ขณะที่ชาวคอเคเซียนพบหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบเพียงร้อยละ 10 แต่พบหลอดเลือดแดงภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบ ร้อยละ 20<sup>[4]</sup> โดยในปัจจุบันยังไม่พบสาเหตุการเกิดหลอดเลือดสมองตีบในตำแหน่งที่แตกต่างกันระหว่างชาวเอเชียและชาวคอเคเซียนจากการศึกษาที่ผ่านมานอกจากปัจจัยเสี่ยงต่างๆของภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง(atherosclerotic risk) <sup>[2, 5]</sup> ปัจจัยทางพันธุกรรมอาจจะมีผลต่อตำแหน่งการเกิดหลอดเลือดตีบด้วย ในการศึกษาที่ผ่านมาในคนไทยพบว่าความหลากหลายทางพันธุกรรม(genetic polymorphism) ของยีนอะโปไลโปโปรตีนอีชนิดอัลลีลเอปซีลอน 4 (ApoE e4 allele) มีความสัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดแดงภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบ เช่นเดียวกับในชาวคอเคเซียน<sup>[6]</sup> แต่ปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบในคนไทยยังไม่ทราบชัดเจน

โรคโมยาโมยา (Moyamoya disease) เป็นโรคที่มีการตีบของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอล แครโรติดส่วนปลายภายในโพรงกะโหลกศีรษะ (distal part of internal carotid artery stenosis) แล้วตามมาด้วยการเกิดหลอดเลือดใหม่ในบริเวณข้างเคียงจุดที่มีการตีบหรืออุดตัน พบว่าร้อยละ 15 ของโรคโมยาโมยาเกิดจากสาเหตุทางพันธุกรรม โดยเกิดความผิดปกติของยีนที่มีผลต่อความหนาของหลอดเลือดแดง (intima media thickness) และ มีการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) <sup>[7]</sup> ปัจจุบันพบตำแหน่งโครโมโซมที่มีผลต่อโรคโมยาโมยาคือ 3p24-p26<sup>[8]</sup>, 6q25<sup>[9]</sup>, 8q23<sup>[10]</sup> และ



17q25<sup>[11]</sup> แต่มีเพียงความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 (RNF213) ในตำแหน่งของโครโมโซม 17q25.3 เท่านั้นที่พบในผู้ที่มีหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ แต่ไม่ได้เป็นโรคโมยาโมยา<sup>[12, 13]</sup> อย่างไรก็ตามในประเทศไทยพบโรคโมยาโมยาน้อยกว่าประเทศญี่ปุ่น<sup>[14-16]</sup> จากหลักฐานจึงไม่สามารถสรุปได้ว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนดังกล่าวมีผลต่อการเกิดการตีบของหลอดเลือดภายในโพรงกะโหลกศีรษะจริง

ดังนั้นการศึกษานี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อศึกษาความชุกของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในผู้ป่วยไทยที่มีภาวะสมองขาดเลือดที่ไม่ได้มีการอุดตันจากลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจ และศึกษาความสัมพันธ์ของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 กับการเกิดสมองขาดเลือดจากการตีบหรืออุดตันของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะในผู้ป่วยไทย

## 1.2 คำถามของการวิจัย

### 1.2.1 คำถามหลัก

- ความชุกของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในผู้ป่วยไทยที่มีภาวะสมองขาดเลือดที่ไม่ได้มีการอุดตันจากลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจเท่ากับร้อยละ 6.7 ใช่หรือไม่
- Is the prevalence of genetic polymorphism on RNF213 rs112735431 gene in non-cardioembolic ischemic cerebrovascular disease equal to 6.7 percent?

### 1.2.2 คำถามรอง

- ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 พบมากกว่าในคนไทยที่มีโรคสมองขาดเลือดจากการตีบหรืออุดตันของหลอดเลือดภายในโพรงกะโหลกศีรษะเมื่อเทียบกับมีโรคสมองขาดเลือดจากการตีบหรืออุดตันของหลอดเลือดภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะอย่างน้อย 2.5 เท่าใช่หรือไม่

- Is the prevalence of genetic polymorphism on RNF213 rs112735431 gene more common in intracranial stenosis or occlusion compare with extracranial stenosis or occlusion at least 2.5 times?
- ผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่พบว่ามี ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 มีความรุนแรงของการเกิดสมองขาดเลือดมากกว่า ผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่ไม่พบความหลากหลายทางพันธุกรรมดังกล่าวใช่หรือไม่ เมื่อพิจารณาจากระดับความรู้สึกตัวของกลาสโกว (Glasgow coma scale) ระดับความพิการของผู้ป่วยสมองขาดเลือดตามสเกลแรงกิน (modified Rankin scale) คะแนนโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันของสถาบันสุขภาพแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (NIH stroke scale) และคะแนนการปฏิบัติกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตามดัชนีบาร์เธล (Bathel ADL index) เมื่อแรกรับและก่อนผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล
- Is the ischemic stroke patient with genetic polymorphism on RNF213 rs112735431 gene more severe than the ischemic stroke patient without genetic polymorphism on RNF213 rs112735431 gene?
- ผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่พบว่ามี ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิดอาร์เอส 112735431 มีอายุเฉลี่ยขณะเริ่มมีอาการจากภาวะสมองขาดเลือด ครั้งแรกน้อยกว่าผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่ไม่พบความหลากหลายทางพันธุกรรมดังกล่าวใช่หรือไม่
- Is the average age at the onset of the first ischemic stroke in patients with genetic polymorphism on RNF213 rs112735431 gene less than patients without genetic polymorphism on RNF213 rs112735431 gene?

### 1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย

- เพื่อศึกษาความชุกของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในผู้ป่วยไทยที่มีภาวะสมองขาดเลือดที่ไม่ได้มีการอุดตันจากลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจ

- เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 กับการเกิดสมองขาดเลือดจากการตีบหรืออุดตันของหลอดเลือดแดง ภายในโพรงกะโหลกศีรษะเทียบกับการเกิดสมองขาดเลือดจากการตีบหรืออุดตันของหลอดเลือดแดง ภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะในผู้ป่วยไทย

- เพื่อศึกษาผลของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ที่มีต่อความรุนแรงของการเกิดสมองขาดเลือด และอายุที่เริ่มเกิดอาการจากสมองขาดเลือด

#### 1.4 สมมติฐาน

ความชุกของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในผู้ป่วยไทยที่มีภาวะสมองขาดเลือดที่ไม่ได้มีการอุดตันจากลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจไม่เท่ากับร้อยละ 6.7

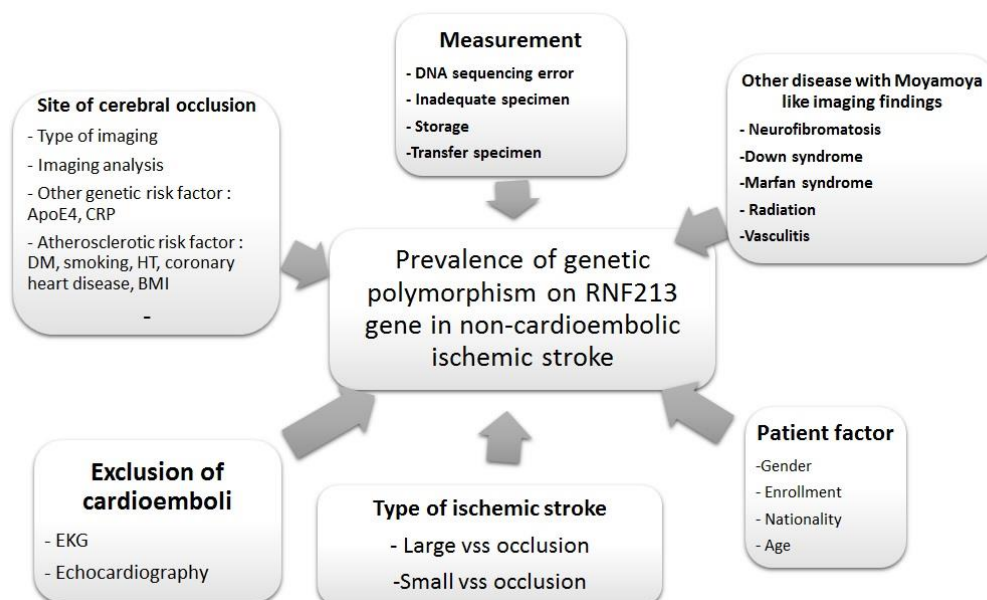
#### 1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

ไม่มี



## 1.6 กรอบความคิดแนววิจัย

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบความคิดแนววิจัย



## 1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

1.7.1 ภาวะสมองขาดเลือด (ischemic stroke) ตามคำนิยามของคณะกรรมการโรคหลอดเลือดหัวใจและสมองแห่งสหรัฐอเมริกา (AHA/ASA) ในปีค.ศ. 2013 หมายถึงภาวะที่เนื้อเยื่อสมองตายจากการขาดเลือดซึ่งทราบได้จากการทำรังสีวินิจฉัยที่สามารถอธิบายได้จากขอบเขตการเลี้ยงโดยหลอดเลือดใดหลอดเลือดหนึ่งในสมอง และมีอาการที่อธิบายได้และคงอยู่นานตั้งแต่ 24 ชั่วโมงเป็นต้นไป โดยกำหนดให้ภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (acute ischemic stroke) คือนับตั้งแต่เวลาสุดท้ายที่ปกติ (last seen normal) ภายใน 1 สัปดาห์ หากเกินกว่า 1 สัปดาห์ถือว่าเป็นภาวะสมองขาดเลือดเรื้อรัง (chronic ischemic stroke)<sup>[17]</sup>

1.7.2 ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack, TIA) ในเชิงปฏิบัติการ หมายถึงภาวะที่ผู้ป่วยมีสมองขาดเลือด ทำให้มีอาการและอาการแสดงทางระบบประสาทผิดปกติ ซึ่งหายได้เองภายใน 24 ชั่วโมง

1.7.3 เชื้อชาติไทย (Ethnicity)

สำเนาทะเบียนบ้านระบุว่าผู้ป่วยเป็นเชื้อชาติไทย

#### 1.7.4 น้ำหนักและส่วนสูง

ใช้จากที่ได้บันทึกไว้ในวันที่รับเข้ารักษาวันแรกในโรงพยาบาล หน่วยเป็น กิโลกรัมและเซนติเมตร ตามลำดับ

#### 1.7.5 โรคเบาหวาน จากสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา(ADA) ค.ศ.2014

- ตรวจน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร (FPG)  $\geq$  126 mg/dl หรือ
- ตรวจน้ำตาลแบบสุ่ม (random plasma glucose)  $\geq$  200 mg/dl ร่วมกับอาการที่เข้าได้กับโรคเบาหวาน หรือ
- มีประวัติการโรคเบาหวาน หรือ กำลังได้รับยารักษาโรคเบาหวานอยู่

#### 1.7.6 โรคความดันโลหิตสูง จากสมาคมโรคความดันโลหิตสูง (JNC8) ค.ศ.2014

- วัดความดันโลหิตได้มากกว่าหรือเท่ากับ 140/90 มิลลิเมตรปรอท ขณะพัก โดยทำการวัดอย่างถูกต้อง 2 ครั้ง หรือ
- มีประวัติเคยวัดความดันโลหิตได้มากกว่าหรือเท่ากับ 140/90 มิลลิเมตรปรอท หรือ
- มีประวัติการโรคความดันโลหิตสูง หรือ กำลังได้รับยารักษาโรคความดันโลหิตสูงอยู่

#### 1.7.7 โรคไขมันในเลือดสูง (dyslipidemia) จาก NCEP ATPIII

- ตรวจพบระดับคอเลสเตอรอลรวม (total cholesterol) มากกว่าเท่ากับ 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือ
- แอลดีแอล (LDL) มากกว่าเท่ากับ 130 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือ
- ไตรกลีเซอไรด์มากกว่าหรือเท่ากับ 150 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือ
- มีประวัติการโรคไขมันในเลือดสูง หรือ กำลังได้รับยารักษาโรคไขมันในเลือดสูงอยู่

#### 1.7.8 โรคหลอดเลือดหัวใจ ตามคำนิยามของคณะกรรมการโรคหลอดเลือดหัวใจและสมองแห่งสหรัฐอเมริกา (AHA/ASA) ในปีค.ศ. 2013

- มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกที่จำเพาะกับหลอดเลือดหัวใจตีบ (typical angina pain) และ มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ (พบ ST-T segment, T wave change หรือ Left bundle branch block หรือมี pathological Q wave) หรือมีภาพวินิจฉัยพบการบีบตัวของผนังหัวใจผิดปกติตามขอบเขตที่หลอดเลือดหัวใจเลี้ยง หรือ

- มีประวัติฉีดสารทึบรังสีที่หลอดเลือดหัวใจพบภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบมากกว่าเท่ากับร้อยละ 50 หรือ

- มีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ หรือเคยทำเปลี่ยนถ่ายหลอดเลือดหัวใจหรือทำหัตถการขยายหลอดเลือดหัวใจ

#### 1.7.9 โรคหัวใจเต้นพริ้ว (atrial fibrillation/flutter)

- มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจขณะนั้นหรือเคยมีหลักฐาน พบลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่มีรูปร่างของ P wave หลากหลายแบบมีความถี่เกินกว่า 350 ครั้งต่อนาทีและไม่สม่ำเสมอ หรือมีรูปแบบฟันเลื่อยที่มีความถี่ในช่วง 250-350 ครั้งต่อนาที

#### 1.7.10 โรคลิ้นหัวใจผิดปกติ (valvular heart disease)

- มีลักษณะลิ้นหัวใจผิดปกติที่ทราบได้จากภาพรังสีวินิจฉัยหรือคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจชนิดความรุนแรงตั้งแต่ปานกลางไปจนถึงมาก หรือมีประวัติเคยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจหรือซ่อมแซมลิ้นหัวใจมาก่อน

#### 1.7.11 โรคกล้ามเนื้อหัวใจเสื่อมแบบพองโต (dilated cardiomyopathy)

- มีกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติซึ่งสังเกตได้จากคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจว่ามีความหนาของผนังห้องล่างซ้ายลดลงหรือหัวใจห้องล่างซ้ายมีการบีบตัวที่ผิดปกติไม่สอดคล้องกัน (dyssynchrony) หรือบีบน้อยกว่าร้อยละ 45 (LVEF) หรือมีขนาดของหัวใจห้องล่างซ้ายในขณะไดแอสโตลิก (LVEDV) มากกว่าร้อยละ 115<sup>[18]</sup>

#### 1.7.12 การสูบบุหรี่

- ผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ : ไม่เคยสูบ หรือ เลิกสูบมานานเกิน 1 เดือน

- ผู้ที่สูบบุหรี่ : กำลังสูบบุหรี่หรือเลิกสูบมาไม่นานเกิน 1 เดือน

#### 1.7.13 การดื่มสุรา

- ผู้ที่ไม่ตี๋มสุรา : ไม่เคยตี๋มสุรา หรือ เลิกตี๋มมานานเกิน 6 เดือน

- ผู้ที่ตี๋มสุรา : ผู้ที่กำลังตี๋ม หรือ เลิกตี๋มมาน้อยกว่า 6 เดือน

1.7.14 ดัชนีมวลกาย (body mass index) ตามองค์การอนามัยโรค (WHO)

- ภาวะน้ำหนักเกิน (overweight) : ดัชนีมวลกาย 25-29.9 กิโลกรัมต่อตารางเมตร

- โรคอ้วน (obesity) : ดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร

1.7.15 คะแนนการปฏิบัติกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (Barthel index score)

ระบุค่านิยามและการคิดคะแนนในภาคผนวก

1.7.16 กลุ่มอาการดาวน์ (Down syndrome)

มีลักษณะที่เข้าได้กับกลุ่มอาการดาวน์และพบความผิดปกติของโครโมโซมคู่ที่ 21 เป็นลักษณะ trisomy

1.7.17 โรคเท้าแขนปม (neurofibromatosis) ระบุค่านิยามในภาคผนวก

1.7.18 โรคออโตออิมมูนส์ ได้แก่โรคที่มีความผิดปกติทางภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อตัวเอง เช่น โรคลูปัส รูมาตอยด์ ใจเกิน โรคหลอดเลือดอักเสบชนิดปฐมภูมิ โรคหนังแข็ง เป็นต้น

1.7.19 โรคมาร์แฟน (Marfan syndrome) ระบุค่านิยามในภาคผนวก

1.7.20 คะแนนโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันของสถาบันสุขภาพแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (NIHSS score) ระบุค่านิยามในภาคผนวก

1.7.21 ระดับความพิการของผู้ป่วยสมองขาดเลือดตามสเกลแรงกิน (modified rankin scale score) ระบุค่านิยามในภาคผนวก

1.7.22 การตีบของหลอดเลือดสมองภายในโพรงกะโหลกศีรษะ (intracranial arterial stenosis/occlusion)

มีการตีบของหลอดเลือดในโพรงศีรษะตั้งแต่ distal internal carotid หรือ vertebral artery เหนือตำแหน่ง foramen magnum เป็นต้นไป ซึ่งได้แก่ Internal carotid artery, Middle cerebral artery, Posterior cerebral artery, Basilar artery, V4 segment of vertebral artery ที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของหลอดเลือดปกติ โดยไม่พบการตีบของ

หลอดเลือดสมองภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะหรือพบน้อยกว่าร้อยละ 50 หากใช้คลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงจะอ้างอิงตามเกณฑ์ตามเอกสารอ้างอิง<sup>[19]</sup>

#### 1.7.23 การตีบของหลอดเลือดสมองภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะ (extracranial arterial stenosis/occlusion)

มีการตีบของหลอดเลือดนอกโพรงศีรษะ ซึ่งได้แก่ internal carotid artery และ vertebral artery ในตำแหน่งใต้ต่อ foramen magnum เป็นต้นไป ซึ่งได้แก่ Common carotid artery, Bifurcation of Internal carotid artery, V1-V3 segments of Vertebral artery โดยจะพบหรือไม่พบการตีบของหลอดเลือดสมองภายในโพรงกะโหลกศีรษะก็ได้ การตีบของหลอดเลือดต้องตีบมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของเส้นผ่านศูนย์กลางหลอดเลือดปกติ หากใช้คลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงจะอ้างอิงการแปรผลตามเกณฑ์ของ การวินิจฉัยหลอดเลือดแดงแคโรติดส่วนในตีบตามสมาคมรังสีแพทย์ด้านการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงปีค.ศ. 2002<sup>[20, 21]</sup>

### 1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

ทำให้ทราบค่าความชุกของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 และทราบว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนดังกล่าวสัมพันธ์กับการเกิดการตีบของหลอดเลือดสมองภายในโพรงกะโหลกศีรษะโดยไม่ได้เป็นโรคโมยาโมยาในประเทศไทย ซึ่งเป็นประเทศที่มีการตีบของหลอดเลือดภายในโพรงกะโหลกศีรษะจำนวนมากแต่มีการเกิดโรคโมยาโมยาน้อยกว่าประเทศญี่ปุ่นซึ่งเป็นประเทศที่เคยศึกษาพบความสัมพันธ์ดังกล่าวมาแล้ว ซึ่งหากทราบว่ามีความสัมพันธ์กันจะทำให้ทราบกลไกการเกิดโรคมามากขึ้น นำไปสู่การรักษาที่เหมาะสมยิ่งขึ้น

### 1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข

เนื่องจากงานวิจัยนี้ใช้การตรวจทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ซับซ้อนจึงต้องใช้เงินงบประมาณมาก จึงแก้ไขโดยยื่นขอทุนจาก “ทุน 90 ปี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย” สำหรับนิสิตหลักสูตรมหาบัณฑิต ซึ่งจะดำเนินการขอหลังยื่นเสนอคณะกรรมการวิจัยในมนุษย์ และผ่านการเสนอโครงการงานวิจัยแล้ว



## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้ศึกษาจะทำการศึกษาถึงความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ต่อตำแหน่งการตีบของหลอดเลือดภายในหรือภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะในผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ซึ่งได้ศึกษาจากงานวิจัยที่เกี่ยวข้องจากแหล่งฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ MEDLINE ตำราและวารสารงานวิจัย ห้องสมุดคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เพื่อเป็นกรอบในการศึกษาวิจัย มีดังต่อไปนี้

1. ความชุกของโรคสมองขาดเลือด ประเภทของโรคสมองขาดเลือด ปัจจัยเสี่ยงของโรคสมองขาดเลือด
2. ความชุกและปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อตำแหน่งการตีบหรืออุดตันของหลอดเลือดในโรคสมองขาดเลือดที่ไม่ได้เกิดจากลิ่มเลือด (non-cardioembolic ischemic stroke)
3. เกณฑ์การวินิจฉัยโรคโมยาโมยา ธรรมชาติการดำเนินโรค พยาธิสรีระวิทยาการเกิดโรค
4. ระบาดวิทยาและปัจจัยทางพันธุกรรมของโรคโมยาโมยา คุณสมบัติทางชีวโมเลกุลของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน ลักษณะความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีนกับโรคโมยาโมยา
5. ลักษณะความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีนกับตำแหน่งการตีบหรืออุดตันของหลอดเลือดในโรคสมองขาดเลือดที่ไม่ได้เกิดจากโรคโมยาโมยา
6. การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาลำดับนิวคลีโอไทด์ดีเอ็นเอ (DNA sequencing technique)
7. การตรวจทางภาพวินิจฉัยหลอดเลือดสำหรับโรคสมองขาดเลือด

## 2.1 ความชุกของโรคหลอดเลือดสมอง ประเภทของโรคสมองขาดเลือด ปัจจัยเสี่ยงของโรคสมองขาดเลือด

### 2.1.1 ความชุกของโรคหลอดเลือดสมอง

ข้อมูลจากการสำรวจข้อมูลสุขภาพในประเทศสหรัฐอเมริกา (NHANES) ปีค.ศ.2007-2010 ความชุกของโรคหลอดเลือดสมองคือร้อยละ 2.8 โดยอุบัติการณ์การเกิดในแต่ละปีในช่วง ปี ค.ศ.1999 คือ 798,000 ราย แบ่งเป็นโรคสมองขาดเลือตร้อยละ 87 เลือดออกในสมองร้อยละ 10 และเลือดออกในเยื่อหุ้มสมองร้อยละ 3<sup>[2]</sup>

สำหรับข้อมูลความชุกของโรคหลอดเลือดสมองของประเทศไทยจากศึกษาของ Viriyavejakul และคณะ (1985) พบว่า ในปีค.ศ.1983 จังหวัดกรุงเทพมหานครมีความชุกของโรคหลอดเลือดสมอง 690 รายใน 100,000 ราย ในจำนวนนี้เกิดจากสมองขาดเลือตร้อยละ 70<sup>(1)</sup> และ Viriyavejakul และคณะ (1998) พบว่า ระหว่างปี ค.ศ.1994-1996 ประเทศไทยมีความชุกของโรคหลอดเลือดสมอง 1,120 รายใน 100,000 ราย<sup>[22]</sup> ขณะที่ข้อมูลจากการศึกษา TES ในประเทศไทย พบว่าระหว่างปี ค.ศ.2004-2006 มีความชุกของโรคหลอดเลือดสมอง 1,880 รายใน 100,000 ราย<sup>[23]</sup> หากแบ่งตามชนิดของโรคสมองขาดเลือดตามฐานข้อมูลของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในปีค.ศ. 2013 พบว่าแบ่งเป็นการตีบของหลอดเลือดแดงแขนงร้อยละ 37 การตีบของหลอดเลือดแดงใหญ่แข็งร้อยละ 31 และการจากลิ่มเลือดหัวใจร้อยละ 22<sup>[24]</sup>

### 2.1.2 ประเภทของโรคสมองขาดเลือด

การแบ่งประเภทของโรคหลอดเลือดสมองแบ่งออกเป็นสองประเภทใหญ่ คือ โรคสมองขาดเลือด และโรคเลือดออกในสมอง โรคสมองขาดเลือดตามคำนิยามของคณะกรรมการโรคหลอดเลือดหัวใจและสมองแห่งสหรัฐอเมริกา (AHA/ASA) ในปีค.ศ. 2013 หมายถึงภาวะที่เนื้อเยื่อสมองตายจากการขาดเลือดซึ่งทราบได้จากการทำรังสีวินิจฉัยที่สามารถอธิบายได้จากขอบเขตการเลี้ยงโดยหลอดเลือดใดหลอดเลือดหนึ่งในสมอง และมีอาการที่อธิบายได้และคงอยู่นานตั้งแต่ 24 ชั่วโมงเป็นต้นไป โดยกำหนดให้ภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (acute ischemic stroke) คือนับตั้งแต่วิทยุที่พ่ายที่ปกติ (last seen normal) ภายใน 1 สัปดาห์ หากเกินกว่า 1 สัปดาห์ถือว่าเป็นภาวะสมองขาดเลือดเรื้อรัง (chronic ischemic stroke)

### 2.1.2.1 การแบ่งประเภทตามเกณฑ์ของ TOAST <sup>[25]</sup>

#### 1. ภาวะหลอดเลือดแดงใหญ่แข็ง (Large artery arterosclerosis)

เมื่อมีอาการแสดงของสมองขาดเลือดบริเวณสมองซีกซ้าย (cerebrum) หรือ สมองซีกขวา (cerebellum) ที่ไม่ใช่ กลุ่มโรคหลอดเลือดดำ (lacunar syndrome) โดยภาพรังสีเอกซเรย์พบบริเวณที่ขาดเลือดมีเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 1.5 เซนติเมตรบริเวณคอร์เทกซ์ (cortex) ใต้ชั้นคอร์เทกซ์ (subcortex) สมองซีกซ้าย หรือก้านสมอง และมีหลักฐานการตีบของหลอดเลือดบริเวณนอกหรือในโพรงกะโหลกศีรษะมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 และไม่พบหลักฐานของลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจ

#### 2. ภาวะหลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจ (Cardioembolism)

เมื่อมีอาการแสดงของสมองขาดเลือดบริเวณสมองซีกซ้าย หรือซีกขวา ที่ไม่ใช่กลุ่มโรคหลอดเลือดดำ โดยภาพรังสีเอกซเรย์พบบริเวณที่ขาดเลือดมีเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 1.5 เซนติเมตร บริเวณคอร์เทกซ์ ใต้ชั้นคอร์เทกซ์ สมองซีกซ้าย หรือก้านสมอง และมีหลักฐานของลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจ มากกว่าหรือเท่ากับ 1 อย่างดังต่อไปนี้

ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยเสี่ยงของหลอดเลือดสมองตีบจากลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจ

กลุ่มความเสี่ยงสูง	กลุ่มความเสี่ยงปานกลาง
<ul style="list-style-type: none"> <li>- ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ</li> <li>- ลิ้นหัวใจไมตรัลตีบและหัวใจเต้นพรีว (mitral stenosis with atrial fibrillation)</li> <li>- ภาวะหัวใจเต้นพรีว</li> <li>- พบลิ่มเลือดที่หัวใจห้องบนซ้าย หรือห้องล่างซ้าย</li> <li>- โรค sick sinus syndrome</li> <li>- กล้ามเนื้อหัวใจตายภายใน 4 สัปดาห์</li> <li>- กล้ามเนื้อหัวใจเสื่อมแบบพองโต (dilated cardiomyopathy)</li> <li>- กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหยุดเต้นบางส่วน (left ventricle wall akinesia)</li> <li>- เนื้องอกในหัวใจห้องซ้ายบน (atrial myxoma)</li> <li>- โรคติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ (infective endocarditis)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ลิ้นหัวใจไมตรัลยื่นผิดปกติ (mitral valve prolapse)</li> <li>- ลิ้นหัวใจไมตรัลแข็งจากหินปูน</li> <li>- ตรวจพบกระแสเลือดหมุนวนในหัวใจห้องบนซ้าย</li> <li>- ผนังหัวใจห้องบนโป่งพอง (atrial septal aneurysm)</li> <li>- ผนังหัวใจห้องบนรั่วหรือไม่ปิด (PFO, ASD)</li> <li>- ลิ้นหัวใจเทียมชนิดเนื้อเยื่อ</li> <li>- ภาวะหัวใจวาย</li> <li>- ภาวะหัวใจตายระหว่าง 4 สัปดาห์ถึง 6 เดือน</li> <li>- กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายเต้นน้อยลงบางส่วน</li> </ul>

### 3. การตีบของหลอดเลือดแขนง (Small artery occlusion)

เมื่อมีอาการแสดงของกลุ่มโรคหลอดเลือดสมองตีบอย่างหนึ่งอย่าง และไม่พบอาการแสดงของชั้นคอร์เทกซ์ และภาพรังสีวินิจฉัยผิดปกติหรือพบเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยกว่า 1.5 เซนติเมตรของจุดที่สมองขาดเลือดบริเวณใต้ชั้นคอร์เทกซ์ หรือ สมองเซเรเบลลัม และไม่พบหลักฐานของลิ่มเลือดจากหัวใจ และไม่พบว่าการตีบของหลอดเลือดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 กลุ่มโรคหลอดเลือดตีบได้แก่ มีอาการอ่อนแรงของใบหน้าหรือแขนขาครึ่งซีกเพียงอย่างเดียว (pure motor), มีอาการชาตามร่างกายครึ่งซีกเพียงอย่างเดียว (pure sensory), มีอาการอ่อนแรงของแขน

ขาเพียงเล็กน้อยร่วมกับการมีการสูญเสียการควบคุมประสานงานของกล้ามเนื้อในร่างกายซีกเดียวกัน (ataxic hemiparesis), มีอาการพูดไม่ชัดร่วมกับการเคลื่อนไหวของมือข้างใดข้างหนึ่งโดยไม่มีอาการอ่อนแรงชัดเจน (dysarthria-clumsy hand) หรือมีอาการชาและอ่อนแรงของร่างกายซีกเดียวกันโดยไม่มีคามผิดปกติของการทำงานขั้นสูงของสมอง (sensory motor)

#### 4. หลอดเลือดสมองที่เกิดจากสาเหตุอื่น (Acute stroke of other determined etiology)

ภาวะสมองขาดเลือดที่ไม่ได้เกิดจากสาเหตุที่ 1-3 เช่น ภาวะหลอดเลือดแดงอักเสบ ภาวะเลือดแข็งตัวง่ายกว่าปกติ

#### 5. หลอดเลือดสมองที่ไม่ทราบสาเหตุ (Stroke of undetermined etiology)

ภาวะสมองขาดเลือดที่ไม่แน่ใจสาเหตุเนื่องจากพบลักษณะของชนิดที่ 1 หรือ 2 หรือ 3 ร่วมกัน หรือทำการสืบค้นเท่าที่ทำได้แล้วไม่พบสาเหตุของสมองขาดเลือด

### 2.1.3 ปัจจัยเสี่ยงของโรคสมองขาดเลือด

จาก INTERSTROKE<sup>[26]</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาย้อนหลังระหว่างปีค.ศ.2007-2010 ใน 22 ประเทศทั่วโลก รวมถึงประเทศไทยตะวันออกเฉียงใต้ มีจำนวนโรคหลอดเลือดสมองทั้งหมด 3,000 ราย แบ่งออกเป็น สมองขาดเลือด 2,337 ราย และเลือดออกในสมอง 663 ราย และกลุ่มควบคุม 3,000 ราย พบว่าปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองคือ โรคความดันโลหิตสูง (OR 2.64, 99% CI 2.26–3.08) การสูบบุหรี่ในปัจจุบัน (2.09, 95%CI 1.75–2.51) สัดส่วนของเอเวตต่อสะโพก (1.65, 95%CI 1.36–1.99) โรคเบาหวาน (1.36, 95%CI 1.10–1.68) การดื่มสุรามากกว่า 30 หน่วยต่อเดือน (1.51, 95%CI 1.18–1.92) สัดส่วนของอะโปไลโปโปรตีนชนิดบีต่อเอชนิดที่หนึ่ง (1.89, 95%CI 1.49–2.40) เช่นเดียวกับโรคสมองขาดเลือด แต่มีเพียงโรคความดันโลหิตสูง การสูบบุหรี่ สัดส่วนของเอเวตต่อสะโพก การดื่มสุรามากกว่า 30 หน่วยต่อเดือนเท่านั้นที่เป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคเลือดออกในสมอง

จากการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ของปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองในงานวิจัยชนิดไปข้างหน้าตั้งแต่อดีตจนถึงปี ค.ศ.2013 โดย **Chen และคณะ(2014)**<sup>[27]</sup> พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในประเทศกลุ่มตะวันตกคือ ความดันโลหิตสูง (OR 1.79 95%CI 1.39-2.30) โรคเบาหวาน (OR 1.85 95%CI 1.43-2.38) โรคหลอดเลือดหัวใจ (OR 1.74 95%CI 1.47-2.04) ส่วนในประเทศกลุ่มตะวันออก คือ ดัชนีมวลกายที่มากกว่าเท่ากับ 25 กิโลกรัมต่อตาราง

เมตร (OR 1.28 95%CI 1.15-1.46) โรคความดันโลหิตสูง (OR 2.84 95%CI 2.10-3.82)  
โรคเบาหวาน (OR 1.95 95%CI 1.42-2.67) โรคหลอดเลือดหัวใจ (OR 1.87 95%CI 1.45-2.42)  
สูบบุหรี่ (OR 1.27 95%CI 1.04-1.55) การดื่มแอลกอฮอล์ (OR 1.28 95%CI 1.07-1.53)

สำหรับในประเทศไทยจากการศึกษาของ TES พบว่าปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองคือเพศชาย ภูมิภาคที่อยู่ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคไขมันคอเลสเตอรอลในเลือดสูง (p-value <0.05)

ปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองแบ่งออกเป็น 2 อย่าง<sup>[28, 29]</sup> คือ

1. โรคหลอดเลือดสมองที่มีความผิดปกติจากยีนเดียว (Monogenic stroke syndrome) ตัวอย่างดังตารางที่ 2
2. ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนที่เป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมอง (Genetic polymorphism with stroke) ซึ่งแบ่งออกเป็นเกี่ยวข้องกันโดยตรงกับโดยอ้อมโดยผ่านปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองก่อน ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 2 แสดงกลุ่มโรคและยีนเดี่ยวผิดปกติที่เกี่ยวข้อง

โรค	การถ่ายทอดทางพันธุกรรม	โครโมโซม	ยีน
CADASIL	Autosomal dominance	19p13.2-13.1 10q26.3	<i>NOTCH3</i> <i>HTRA1</i>
Homocysteinuria	Autosomal recessive	21q22.3 1p36.3	<i>CBS</i> <i>MTHFR</i>
Hereditary cerebral amyloid angiopathy	Autosomal dominance	21q21.3	<i>APP</i>
Pseudoxanthoma elasticum	Autosomal recessive	16p13.1	<i>ABC6</i>
MELAS	Mitochondrial DNA	-	<i>several</i>

ตารางที่ 3 แสดงความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคสมองขาดเลือด

ยีน	โพลิมอร์ฟิซึม	การถ่ายทอดทางพันธุกรรม	Odds ratio	p-value
Factor V Leiden	Arg506Gln	Autosomal dominance	1.33	0.03
<i>MTHFR</i>	C677T	Autosomal recessive	1.24	0.22
<i>Prothrombin</i>	G20210A	Autosomal dominance	1.44	0.91
<i>ACE</i>	Numerous	Autosomal recessive	1.21	0.47
<i>ApoE</i>	E4	-	0.96	0.02
<i>eNOS</i>	Glu298Asp	Autosomal recessive	0.98	0.40
<i>PAI1</i>	4G/5G	Autosomal recessive	1.47	0.75
<i>GPIBA</i>	T/T	Kozak sequence	1.88	<0.001

## 2.2 ความชุกและปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อตำแหน่งการตีบหรืออุดตันของหลอดเลือดในโรคสมองขาดเลือดที่ไม่ได้เกิดจากลิ่มเลือด (non-embolic ischemic stroke)

จากการศึกษาของ Dharmasaroja (2008) พบผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันจากหลอดเลือดแดงแคโรติคตีบอย่างน้อยร้อยละ 50 มีอยู่ร้อยละ 16.8 (31 รายจาก 184 ราย) แบ่งเป็นตีบจากภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะ 17 ราย และภายในโพรงกะโหลกศีรษะ 14 ราย จากการตรวจหลอดเลือดแดงแคโรติคด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง<sup>[30]</sup>

จากการศึกษาของ **Dharmasaroja และคณะ (2010)** พบการตีบของหลอดเลือดแดงแคโรติคอย่างน้อยร้อยละ 50 ในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองตีบ ร้อยละ 18.3 (84 รายจาก 458 ราย) แบ่งออกเป็นภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะ 50 รายและภายในโพรงกะโหลกศีรษะ 34 ราย จากการตรวจหลอดเลือดแดงแคโรติคด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง พบว่าในกลุ่มที่หลอดเลือดแดงแคโรติคตีบมีอายุเฉลี่ย , ประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจ, ประวัติโรคหลอดเลือดสมองและการสูบบุหรี่มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีหลอดเลือดแดงแคโรติคตีบ แต่มีเพียงอายุเฉลี่ยเท่านั้นที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=4.00, p-value <0.0001)<sup>[3]</sup>

จากการศึกษา **Rincon และคณะ (2009)** พบภาวะเบาหวาน ในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบมากกว่าภายนอกโพรงกะโหลกตีบ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (adjusted OR, 10.8; 95% CI, 2.0–57 vs adjusted OR, 6.2; 95% CI, 1.2–32 vs adjusted OR, 2.7; 95% CI, 1.9–3.9, p-value < 0.05)<sup>[5]</sup>

จากการศึกษาของ **Suwanwela และคณะ (2003)** ศึกษาสมองขาดเลือด 100 ราย พบว่าเกิดจากหลอดเลือดภายนอกโพรงกะโหลกตีบ 49 รายและภายในโพรงกะโหลกตีบ 51 ราย อายุเฉลี่ยในกลุ่มหลอดเลือดภายนอกกะโหลกศีรษะตีบสูงกว่ากลุ่มหลอดเลือดภายในกะโหลกศีรษะตีบ (66 vs 62 ปี p-value 0.055) พบภาวะเบาหวาน และหลอดเลือดหัวใจตีบในกลุ่มหลอดเลือดภายนอกกะโหลกศีรษะตีบมากกว่ากลุ่มหลอดเลือดภายในกะโหลกศีรษะตีบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 1.84 p-value 0.043 และ OR 3.30 p-value 0.004 ตามลำดับ)<sup>[2]</sup>

จากการศึกษาของ **Wityk และคณะ (1996)** ศึกษาผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลัน 274 รายพบว่าเชื้อชาติและเพศมีผลต่อตำแหน่งการเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง คือพบว่าชาวผิวขาวมีภาวะหลอดเลือดภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบมากกว่าชาวผิวดำ (OR 2.2, p-value = 0.001) เพศชายมีภาวะหลอดเลือดภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบมากกว่าเพศหญิง (OR2.1, p-value = 0.03)<sup>[31]</sup>

จากการศึกษาของ **Arenillas และคณะ (2004)** ศึกษาผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือด 166 ราย พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนการเกิดหลอดเลือดภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบกับระดับลิโปโปรตีนชนิดเอ (OR 2.52,95%CI 1.03-6.18, p-value = 0.043) และภาวะเบาหวานสัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 2.4, 95%CI 1.04-5.57, p-value = 0.04)<sup>[32]</sup>



สาเหตุที่เชื้อชาติมีผลต่อตำแหน่งของการเกิดหลอดเลือดสมองตีบทำให้มีหลายงานวิจัยที่ศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน จากการวิเคราะห์ห่อถั่วในชาวเอเชียของ **Banerjee และคณะ (2007)** พบว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนเมทิลีนเตตระไฮโดรโฟเลตชนิดซี 677 ที (methylenetetrahydrofolate C677T) และ อะโปไลโปโปรตีนอีชนิดอัลลีลอี 4 (ApoE e4 allele) มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคสมองขาดเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 1.47, p-value = 0.0004 และ OR 1.47, p-value = 0.049 ตามลำดับ)<sup>[33]</sup>

จากการศึกษาของ **Chutinet และคณะ (2012)** ได้ศึกษาผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือด 141 ราย ประกอบด้วยหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกตีบ 83 ราย และหลอดเลือดแดงภายนอกโพรงกะโหลกตีบ 58 ราย พบว่าอะโปไลโปโปรตีนอีชนิดอัลลีลอี 4 สัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดแดงภายนอกโพรงกะโหลกตีบ (OR 2.85, 95%CI 1.35-5.99) นอกจากนี้ยังพบว่าเพศชาย โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด สัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดแดงภายนอกโพรงกะโหลกตีบ<sup>[6]</sup>

จากการศึกษาของ **Liu และคณะ (2008)** พบว่ารีแอคทีฟโปรตีนชนิดซี (C-reactive protein) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ตอบสนองต่อภาวะอักเสบเฉียบพลันชนิดหนึ่ง ไม่มีความสัมพันธ์ต่อตำแหน่งการเกิดหลอดเลือดสมองตีบ แต่พบว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนรีแอคทีฟโปรตีนชนิดซี ชนิดจี1059ซี (CRP G1059C) สัมพันธ์กับภาวะหลอดเลือดแดงภายนอกโพรงกะโหลกตีบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 3.41, 95%CI 1.124–10.347, p-value=0.03) เช่นเดียวกับอายุ, โรคเบาหวาน, โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด<sup>[34]</sup>

ตารางที่ 4 แสดงความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนที่มีผลต่อสาเหตุและตำแหน่งการตีบหรืออุดตันของหลอดเลือดแดงสมอง [35, 36]

ยีน	ความสัมพันธ์	โครโมโซม	ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน	Odds ratio	p-value
<i>PITX2</i>	Embolic stroke	4q25	rs1906591	1.64	$2.8 \times 10^{-16}$
<i>ZFHX3</i>	Embolic stroke	16	rs879324	1.25	$2.28 \times 10^{-8}$
<i>HDAC9</i>	Large vessel thrombosis	7	rs2107595	1.39	$2.03 \times 10^{-16}$
-	Large vessel thrombosis	9p21	rs2383207	1.15	$3.32 \times 10^{-5}$
<i>ATP10d</i>	Intracranial carotid atherosclerosis	4p12	rs2351791	-	<0.001

### 2.3 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคโมยาโมยา ธรรมชาติการดำเนินโรค พยาธิสรีระวิทยาการเกิดโรค

โรคโมยาโมยาเป็นโรคที่มีการตีบของส่วนปลายหลอดเลือดแดงแคโรทิดภายในโพรงกะโหลกศีรษะทั้งสองด้าน (terminal supraclinoid portion of internal carotid artery, C1-C2) หรือตรงส่วนต้นของหลอดเลือดสมองเส้นกลาง (M1 portion of middle cerebral artery) หรือในส่วนต้นของหลอดเลือดสมองเส้นด้านหน้า (A1 portion of anterior cerebral artery) ทำให้มีการเกิดใหม่ของหลอดเลือดโมยาโมยาบริเวณใกล้จุดอุดตันใกล้ส่วนของหลอดเลือดเลนติคูโลสไตรเอท และ ทาลาโมเพอโฟเรท (Moyamoya vessel adjacent to lenticulostriate, thalamoperforate artery) หรือมีการขยายตัวของหลอดเลือดบริเวณหลอดเลือดเอทมอยด์ส่วนหน้าและหลัง (anterior and posterior ethmoidal artery) หรือ หลอดเลือดคอรอยด์ส่วนหน้า (anterior choroidal artery) หรือหลอดเลือดพอริคอลลอสส่วนหลัง (posterior pericallosal artery) มีการสร้างหลอดเลือดใหม่เชื่อมระหว่างเยื่อหุ้มสมองชั้นเพียร์กับดูรา (pia mater and dura mater)<sup>[37]</sup> ในปัจจุบันการ

วินิจฉัยโรคใช้หลักเกณฑ์วินิจฉัยของคณะกรรมการวิจัยการเกิดการอุดตันของหลอดเลือดภายในวงจร  
วิลลิสในประเทศญี่ปุ่นปีค.ศ.1997 (research committee on spontaneous occlusions of the  
circle or Willis)<sup>[37]</sup>ซึ่งจะต้องคัดแยกกลุ่มโรคที่มีลักษณะคล้ายกันได้เช่น การสะสมของไขมันใน  
หลอดเลือด การได้รับการฉายแสง โรคท้าวแสนปมชนิดที่ 1(Neurofibromatosis type 1) และโรค  
ดาวน์ซินโดรม (Down syndrome) เป็นต้น <sup>[37, 38]</sup>



ตารางที่ 5 หลักเกณฑ์วินิจฉัยโรคโคม่าโคม่าของคณะกรรมการวิจัยการเกิดการอุดตันของหลอดเลือด  
ภายในวงจรวาลลิในประเศศญีปุ่นปีค.ศ.1997

ข้อที่	หลักเกณฑ์
1	<p>ผลหลอดเลือดแดงของสมองโดยฉีดยาโดยตรงที่หลอดเลือด พบข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ ข้อ 1 ข้อ</p> <p>1.1 การตีบหรืออุดตันของหลอดเลือดแดงแคโรติดส่วนปลายหรือส่วนต้นของหลอดเลือดสมองเส้นกลางหรือเส้นหน้า</p> <p>1.2 การพบกลุ่มของหลอดเลือดผิดปกติใกล้บริเวณที่ตีบหรืออุดตัน</p> <p>1.3 พบความผิดปกติสองด้าน</p>
2	<p>ผลตรวจหลอดเลือดด้วยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก พบทั้ง 3 ข้อดังต่อไปนี้</p> <p>2.1 การตีบหรืออุดตันของหลอดเลือดแดงแคโรติดส่วนปลายหรือส่วนต้นของหลอดเลือดสมองเส้นกลางหรือเส้นหน้า</p> <p>2.2 ตรวจพบหลอดเลือดผิดปกติบริเวณเบซิลแกงเกลีย หรือพบลักษณะ flow void อย่างน้อย 2 ที่บริเวณเบซิลแกงเกลีย</p> <p>2.3 พบความผิดปกติสองด้าน</p>
3	<p>สาเหตุของโรคไม่ทราบ และไม่พบโรคดังต่อไปนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- หลอดเลือดแดงแข็ง</li> <li>- โรคออร์โตอิมมูน</li> <li>- โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ</li> </ul>

ตารางที่ 5 หลักเกณฑ์วินิจฉัยโรคโมยาโมยาของคณะกรรมการวิจัยการเกิดการอุดตันของหลอดเลือด  
ภายในวงจรวิลลิสในประเทศญี่ปุ่นปีค.ศ.1997

ข้อที่	หลักเกณฑ์
3	<p>สาเหตุของโรคไม่ทราบ และไม่พบโรคดังต่อไปนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- โรคเนื้องอกในสมอง</li> <li>- กลุ่มอาการดาวน์</li> <li>- โรคท้าวแสนปม</li> <li>- ประวัติอุบัติเหตุทางสมอง</li> <li>- ฉายแสงบริเวณศีรษะ</li> <li>- โรคเลือดชนิดซิกเคิล และโรคทูเบอร์คูลอสเคลอโรสิส (sickle cell anemia, tuberous sclerosis)</li> </ul>
4	<p>ผลตรวจทางพยาธิวิทยาพบ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- การหนาตัวของหลอดเลือด มีการตีบหรืออุดตันของรูหลอดเลือดแดงแคโรติดส่วนปลายหรือส่วนต้นของหลอดเลือดสมองเส้นกลางหรือเส้นหน้า อาจจะเป็นทั้งสองข้าง โดยที่พบไขมันสะสมปริมาณเล็กน้อย</li> <li>- หลอดเลือดที่เป็นส่วนประกอบของวงจรวิลลิส (ACA, MCA, PComA) มีการหนาตัวของผนังหลอดเลือดอย่างไม่สม่ำเสมอ</li> <li>- พบหลอดเลือดใหม่ขนาดเล็ก หรือหลอดเลือดเชื่อมใหม่บริเวณวงจรวิลลิส</li> <li>- พบหลอดเลือดเล็กปริมาณมากที่บริเวณเยื่อหุ้มสมองชั้นเพีย</li> </ul>

พบในผู้หญิงมากกว่าเพศชายในอัตราส่วน 1.8 ต่อ 1 การแสดงออกของโรคจะพบมากในสองช่วงอายุคือสูงสุดที่อายุ 20-24 ปีและ 50-54 ปี โดยลักษณะการแสดงออกของโรคก็ต่างกันคือ หากอายุน้อยมักมาด้วยสมองขาดเลือดหรือลมชัก การดำเนินโรคจะเร็วกว่า แต่หากอายุมากขึ้นจะพบได้ทั้งขาดเลือดและเลือดออกในสมอง และการแสดงออกของโรคจะรุนแรงมากกว่า สามารถพบการเปลี่ยนแปลงทางรังสีวินิจฉัยก่อนมีอาการได้ 5-10 ปี โดยพบเป็นลักษณะสมองขาดเลือดชนิดไม่มีอาการ (silent infarction) หรือค่าการสกัดออกซิเจนมากขึ้นเมื่อทดสอบด้วยยาอะเซตาโซลาไมด์ (oxygen extraction in acetazolamide challenge test) หรือมีการตีบของหลอดเลือดดังที่กล่าวไว้ด้านบน<sup>[7, 37]</sup>

ปัจจุบันสาเหตุเกิดโรคโมยาโมยายังไม่ทราบชัดเจนแต่พบว่าอธิบายจากสาเหตุทางพันธุกรรมได้เพียงร้อยละ 15 อย่างไรก็ตามจากผลพยาธิวิทยาของหลอดเลือดแคโรติดส่วนปลายและแขนงอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องพบมีการหนาตัวของผนังหลอดเลือด (thickening fibrocellular intimal media) อย่างไม่สม่ำเสมอ (irregular elastic lamina) โดยสาเหตุของการหนาตัวคาดว่าตามมาจากการอักเสบหรือการติดเชือบริเวณศีรษะและคอ ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของไฟโบรบลาสต์โกรทแฟคเตอร์ (basic fibroblast growth factor, bFGF), แอดฮีชันโมเลกุลชนิดหลอดเลือดและภายในเซลล์ (vascular cell adhesion molecule, VCAM 1, intracellular adhesion molecule, ICAM-1), เฮปาทอไซต์โกรทแฟคเตอร์ (hepatocyte growth factor, HGF) ภายในน้ำไขสันหลัง และกระแสเลือด ส่งผลให้มีการเคลื่อนย้ายเซลล์กล้ามเนื้อภายในหลอดเลือดมาอยู่ใกล้บริเวณเอนโดทีเลียม (endothelium) มากขึ้น การเพิ่มขึ้นของพรอสตาแกลนดินอี2 และ อินเตอร์ลิวคิน1 (prostaglandinE2, Interleukin-1) ทำให้เพิ่มการสร้างเซลล์กล้ามเนื้อ การเพิ่มมากขึ้นของเอนโดทีเลียลโกรทแฟคเตอร์ (vascular endothelial growth factor, VEGF) และไฮโปกสิกอินดิวิซิเบิลแฟคเตอร์ (hypoxic inducible factor, HIF-1 $\alpha$ ) ทำให้มีการสร้างหลอดเลือดโมยาโมยาที่มีโครงสร้างผิดปกติมีลักษณะไม่ต่อเนื่อง (fragmented elastic lamina) ทำให้ง่ายต่อการเกิดหลอดเลือดโป่งพอง (aneurysm) และรูหลอดเลือดตีบจนเกิดลิ้มเลือดภายในรูหลอดเลือดตามมา<sup>[38]</sup>

อาการแสดงของโรคโมยาโมยามีหลายลักษณะ ได้แก่สมองขาดเลือดเฉียบพลัน ชักเลือดออกภายในเนื้อสมอง ภายในโพรงน้ำไขสันหลัง และเยื่อหุ้มสมองจากการแตกของหลอดเลือดโมยาโมยาบริเวณทาลามัส (thalamus) เบซัลแกงเกลีย (basal ganglia) และหลอดเลือดโป่งพองบริเวณรอยต่อของหลอดเลือดเบซิลาร์ (basilar artery) กับ หลอดเลือดเซเลเบลัมส่วนบน (superior cerebellar artery)

นอกจากนี้ยังมีอาการปวดหัวไมเกรน พัฒนาการทางสมองช้า สมองเสื่อม การเคลื่อนไหว ผิดปกติชนิดคลอโรฟอร์ม (chloreiform) หรือพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง สามารถมีอาการนอกระบบประสาทได้เช่น โครงสร้างหัวใจผิดปกติ ต่อมไทรอยด์ทำงานมากกว่าปกติ และหลอดเลือดแดงบริเวณไตตีบ เป็นต้น

ความรุนแรงของโรคโมยาโมย่าสามารถแบ่งได้ตามลักษณะภาพเอกซเรย์หลอดเลือด ตาม Susuki และคณะ ปีค.ศ. 1969 โดยใช้การตรวจหลอดเลือดโดยการฉีดสารทึบแสง เป็น 6 ระดับ ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงการแบ่งความรุนแรงของโรคโมยาโมย่าตามเกณฑ์ของ Susuki <sup>[39]</sup>

ระดับ	คำนิยาม
1	มีการแคบลงของปลายสุดของหลอดเลือดแดงแคโรติดส่วนใน
2	มีการเกิดขึ้นของหลอดเลือดโมยาโมย่าเล็กน้อย
3	มีการแคบลงของหลอดเลือดแดงแคโรติดส่วนในและหลอดเลือดโมยาโมย่า
4	มีการเกิดขึ้นของหลอดเลือดใหม่บริเวณหลอดเลือดแดงแคโรติดส่วนนอก
5	หลอดเลือดใหม่บริเวณหลอดเลือดแดงแคโรติดส่วนนอกมีจำนวนมากขึ้น
6	การตีบทั้งหมดของหลอดเลือดแดงแคโรติดส่วนในและการหายไปของหลอดเลือดแดงโมยาโมย่า

อย่างไรก็ตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคโมยาโมย่าสามารถใช้การตรวจหลอดเลือดด้วยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กแทนได้ตั้งแต่ 1.5 เทสลา เป็นต้นไป โดยพบว่ามีคุณสมบัติร้อยละ 83 และวินิจฉัยไวเกินร้อยละ 17 เมื่อเทียบกับการตรวจหลอดเลือดด้วยการฉีดสารทึบรังสีผ่านสายสวนเข้าไปยังหลอดเลือดโดยตรง<sup>[40]</sup> แต่สำหรับการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในโมยาโมย่ายังไม่มีการใช้แพร่หลาย แต่จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าหากใช้ความหนาอย่างน้อย 5 มิลลิเมตร และสารทึบรังสีอย่างน้อย 60 มิลลิตรจะมีความสอดคล้องกับการฉีดสารทึบรังสีผ่านสายสวนโดยตรงร้อยละ 95 ในหลอดเลือดแดงแคโรติดตีบอย่างน้อยร้อยละ 50<sup>[41]</sup>

## 2.4 ระบาดวิทยาและปัจจัยทางพันธุกรรมของโรคโมยาโมยา คุณสมบัติทางชีวโมเลกุลของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน ลักษณะความหลากหลายทางพันธุกรรมยีนริงฟิงเกอร์โปรตีนกับโรคโมยาโมยา

จากข้อมูลทางระบาดวิทยาพบความชุกมากที่สุดสามอันดับแรกคือญี่ปุ่น(ค.ศ.2008) เกาหลี (ค.ศ.2004) และจีน (ค.ศ.2007) กล่าวคือ 10.5, 5.2, 3.9 ในประชากร 100,000 ราย<sup>[7, 16, 42]</sup>แต่ในประเทศไทยยังไม่มีผู้ศึกษาถึงความชุกของโรค มีเพียงการศึกษาของ **Goto และคณะ (1992)** ที่ได้อ้างอิงว่ามี 4 ราย<sup>[15]</sup>

ในปัจจุบันพบว่าเกิดจากหลายสาเหตุ โดยพบว่าเกิดจากสาเหตุทางพันธุกรรมร้อยละ 15<sup>[43]</sup>โดยเป็นลักษณะการกลายพันธุ์ของยีนแบบโพลีเจนิค และมีการถ่ายทอดแบบยีนเด่นไม่สมบูรณ์ (low penetrance autosomal dominance) โดยเกิดการกลายพันธุ์ของยีนที่มีผลต่อความหนาของหลอดเลือด (intima media thickness) และ การสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis)<sup>[7]</sup> ปัจจุบันพบตำแหน่งโครโมโซมที่มีผลต่อโรคโมยาโมยาคือ 3p24-p26<sup>[8]</sup>, 6q25<sup>[9]</sup>, 8q23<sup>[10]</sup>

นอกจากปัจจัยทางพันธุกรรม สาเหตุที่อธิบายโรคโมยาโมยาร้อยละ 75 (sporadic case) เช่น ระดับเมทิลโลโปรตีนเอสเอนไซม์ชนิดที่เก้า (MMP-9)<sup>[44]</sup>, โฟโบรบราสโกรทแฟคเตอร์ (b-FGF)<sup>[43]</sup>, การขาดโปรตีนซีหรือโปรตีนเอส<sup>[38]</sup>, ภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อตนเอง<sup>[45]</sup> และโรคไทรอยด์<sup>[46]</sup> เป็นต้น

การศึกษาของ **Yamauchi และคณะ (2000)** พบว่ายีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคโมยาโมยา อยู่ในโครโมโซมตำแหน่ง 17q25.3<sup>[11]</sup>

การศึกษาของ **Kamada และคณะ (2011)** ค้นพบว่ายีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ในโครโมโซมตำแหน่งดังกล่าวมีผลต่อการเกิดโรคโมยาโมยา โดยยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน ย่อมาจาก Ring (Really interesting new gene) finger protein 213 ประกอบด้วย 137,943 คู่เบสและเปลี่ยนเป็นโปรตีนได้ 15,768 อะมิโนเอซิด (aminoacid) โดยลักษณะโปรตีนมีส่วนประกอบของซิงค์ฟิงเกอร์ (Zinc finger) และ ทริปเปิ้ลเอโดเมน (AAA domain) จึงทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ยูบิควิตินไลเกสชนิดอีสาม(Ubiquitin ligase E3)และ เอทีพีเอส (ATPase) ซึ่งควบคุมการเกิดวงจรชีวิตของเซลล์ให้ปกติ<sup>[47]</sup>แต่อย่างไรก็ตามการเกิดโรคโมยาโมยาไม่สามารถอธิบายได้โดยยูบิควิตินไลเกสชนิดอีสามได้ทั้งหมดจึงคาดว่ายีนนี้อาจสัมพันธ์กับภาวะความดันโลหิตสูง<sup>[45]</sup>หรือการสร้างหลอดเลือดมากขึ้นจากการแบ่งตัวของหลอดเลือดที่ผิดปกติ<sup>[48]</sup>



จากการศึกษาของ **Hitomi และคณะ (2013)** พบว่ายีนส์ RNF213 เกี่ยวข้องกับการสร้าง เอนไซม์ Ubiquitin ligase E3 ซึ่งทำหน้าที่ cell signal transduction ในกลไก angiogenesis ทำให้ Wnt signaling pathway ถูกยับยั้ง จากการที่ FLNA, NFATC2 และ RSPO3 ซึ่งเป็นหนึ่งใน สัญญาณภายในเซลล์ผิดปกติไป จึงทำหลอดเลือดที่ปกติดี และเกิดหลอดเลือดใหม่รอบบริเวณที่ตีบ ตามมา<sup>[48]</sup>

การศึกษาของ **Liu และคณะ (2011)** พบว่ายีนรีงฟิงเกอร์โปรตีน 213 มีลักษณะของสแน็ปส์ (SNPs) ทั้งหมด 39 แบบและพบว่าลักษณะการกลายพันธุ์แบบ p.R4810K (หรือ c.14576G>A หรือ rs 112735431 หรือ ss179362673 ) พบมากที่สุด (OR111.8,  $p=10^{-119}$ ) และในม้าน้ำที่ทำให้มีการ กลายพันธุ์ในตำแหน่งดังกล่าวมีลักษณะหลอดเลือดในสมองเช่นเดียวกับโรคโมยาโมยา<sup>[49]</sup>

การศึกษาของ **Miyatake และคณะ (2012)** ศึกษาในผู้ป่วยญี่ปุ่น 487 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วย โรคโมยาโมยา 204 รายและคนปกติ 283 ราย พบการกลายพันธุ์ของ c.14576G>A ในผู้ป่วยโมยาโม ยาแบบถ่ายทอดทางครอบครัวร้อยละ 95.1 และชนิดไม่มีประวัติครอบครัวร้อยละ 79.2 และในคน ปกติร้อยละ 1.8 (OR 259,  $p<0.001$ ) ผู้ป่วยที่มี c.14576G>A จะพบอายุที่เริ่มมีอาการเร็วกว่าและมี การทำนายโรคที่ไม่ดีมากกว่า โดยอาการแสดงคือภาวะสมองตายจากการขาดเลือดโดยเฉพาะที่ บริเวณหลอดเลือดสมองเส้นหลัง (posterior cerebral artery)<sup>[50]</sup>

การศึกษาของ **Miyawaki และคณะ (2012)** ศึกษาในผู้ป่วยญี่ปุ่น 196 รายแบ่งเป็นโรคโม ยาโมยา 48 ราย หลอดเลือดแดงในโพรงสมองตีบโดยไม่ใช่โรคโมยาโมยา 41 รายและ คนปกติหรือมี หลอดเลือดในสมองโป่งพอง 61ราย พบ c.14576 G>A ร้อยละ 21.9 (OR 14.9 95%CI 0.82-268.4  $p 0.01$ ) ในผู้ที่มีการตีบของหลอดเลือดแดงในโพรงศีรษะแต่ไม่ได้เป็นโรคโมยาโมยาและ ร้อยละ 85.4(OR 292.8 95%CI 15.4-5153.0  $p<0.0001$ ) ในผู้ที่เป็นโรคโมยาโมยาและร้อยละ 1.6 ในคน ปกติ<sup>[12]</sup>

การศึกษาของ **Liu และคณะ (2012)** ได้ศึกษาความถี่ของอัลลีล R4810K ในประชากร ทั่วไปที่ไม่ใช่โรคโมยาโมยาในประชากรจีน 587 ราย ญี่ปุ่น 1,474ราย เกาหลี 294 ราย เวียดนาม 103ราย และฟิลิปปินส์ 50 ราย พบความถี่ของ อัลลีล R4810K ร้อยละ 0.34, 1.36, 1.36, 0, 0 ตามลำดับ<sup>[51]</sup>

การศึกษาของ **Wu และคณะ (2012)** ศึกษาในชาวจีน 170 รายที่เป็นโรคโมยาโมยา และ 507 รายที่เป็นคนปกติ พบ R4810K ร้อยละ 13 ในผู้ป่วยโมยาโมยา และร้อยละ 0.4 ในคนปกติ

(OR=36.7 95% CI 8.6-156.6  $p<0.0001$ ) และความหลากหลายชนิดอื่นนอกเหนือจาก R4810K คือ P4007R, Q4367L, A4399T, T4586P, L4631V, E4950D, A5021V and M5136I โดยชนิดที่พบว่าสัมพันธ์กับโมยาโมยาคือ A4399T โดยพบในผู้ป่วยโมยาโมยาร้อยละ 16.5 และ 8.9 ในคนปกติ (OR2.0 95%CI 1.2-3.3  $p=0.004$ ) โดยเฉพาะสัมพันธ์กับชนิดเลือดออกในสมองมากกว่าสมองตายจากหลอดเลือดตีบ<sup>[52]</sup>

การศึกษาของ **Miyawaki และคณะ (2013)** ได้ศึกษาในชาวญี่ปุ่น 323 รายแบ่งเป็น โรคโมยาโมยา 30 ราย โรคหลอดเลือดแดงในโพรงสมองตีบที่ไม่ได้เป็นโรคโมยาโมยา 84 ราย โรคหลอดเลือดแดงนอกโพรงสมองตีบ 34 ราย หลอดเลือดสมองโป่งพอง 44 ราย เลือดออกในเนื้อสมอง 21 ราย และคนปกติ 110 ราย พบ c.14576 G>A ร้อยละ 1.8 ในคนปกติ ร้อยละ 66.7 ในโรคโมยาโมยา (OR 144.0 95%CI 26.7-775.9  $p<0.0001$ ) ร้อยละ 23.8 ในโรคหลอดเลือดแดงในโพรงสมองตีบที่ไม่ได้เป็นโรคโมยาโมยา (OR 16.8 95%CI 3.81-74.5  $p=0.0001$ ) ร้อยละ 2.9 ในหลอดเลือดแดงนอกโพรงสมองตีบ ( $p=0.55$ )<sup>[13]</sup>

อย่างไรก็ตามในประเทศไทยยังไม่เคยศึกษายืนยันดังกล่าวในประชากรทั่วไป หรือผู้ที่มีหลอดเลือดสมองตีบ ซึ่งในประเทศไทยจากข้อมูลที่ผ่านมาพบโรคโมยาโมยาน้อยกว่าประเทศญี่ปุ่น และในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ไม่เคยพบยืนยันดังกล่าวเลย จากหลักฐานจึงไม่สามารถสรุปได้ว่าการกลายพันธุ์ของยีนดังกล่าวมีผลต่อการเกิดการตีบของหลอดเลือดภายในโพรงสมองจริง

ตารางที่ 7 สรุปลักษณะความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคโมยาโมยา

ยีน	ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน	การถ่ายทอด	เชื้อชาติ	OR	p-value	ผล
MMP2	rs243866 G>A	AD	Korean	1.03 <sup>[53]</sup>	0.94	---
	rs243865 C>T	AD	Korean	0.87 <sup>(53)</sup>	0.75	
MMP9	rs3918242 C>T	AR	Korean	6.45 <sup>(53)</sup>	0.11	Possible
	rs17576 G>A	AD	Korean	0.61 <sup>(53)</sup>	0.04	
TIMP2	rs8179090G>C  A853G	AD	Korean	18.00 <sup>[54]</sup>	0.02	Possible
		AD	Korean	2.39 <sup>(54)</sup>	<0.01	
		AD	Chinese	1.05 <sup>[55]</sup>	1.0	
		AD	Korean	3.20 <sup>(54)</sup>	0.18	
VEGF	rs699947 C>A	AD	Korean	0.83 <sup>[56]</sup>	0.42	-
	rs1570360 G>A	AD	Korean	0.83 <sup>(56)</sup>	0.50	
	rs2010963 G>C	AD	Korean	1.12 <sup>(56)</sup>	0.63	
	rs3025039 C>T	AD	Korean	1.48 <sup>(56)</sup>	0.12	
KDR	rs2071559 T>C	AD	Korean	1.13 <sup>(56)</sup>	0.61	-
	rs2305948 G>A	AD	Korean	1.10 <sup>(56)</sup>	0.73	

ตารางที่ 7 สรุปลักษณะความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคโมยาโมย่า

ยีน	ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน	การถ่ายทอด	เชื้อชาติ	OR	p-value	ผล
<i>KDR</i>	rs1870377 T>A	AD	Korean	0.78 <sup>(56)</sup>	0.37	
<i>PDGFRB</i>	rs3828610 A>C	AD	Chinese	0.66 <sup>(55)</sup>	0.19	
<i>TGF-β</i>	rs1800470 C>T	AD	European	1.41 <sup>[57]</sup>	0.26	
	rs1800471 C>G	AD	Japanese	0.91 <sup>[58]</sup>	0.91	
<i>RNF213</i>	rs112735431G>A	AD	European	7.65 <sup>(57/)</sup>	0.12	
			Chinese	9.83 <sup>(55)</sup>	0.02	Possible
	rs148731719G>A	AD	Chinese	36.7 <sup>(52)</sup>	<0.001	
			Chinese	NA <sup>(55)</sup>	<0.01	Possible
		AD	Chinese	2.09 <sup>(52)</sup>	0.004	

## 2.5 ลักษณะความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงส์ฟิงเกอร์โปรตีนกับตำแหน่งการตีบหรืออุดตันของหลอดเลือดในโรคสมองขาดเลือดที่ไม่ได้เกิดจากโรคโมยาโมย่า

การศึกษาลักษณะความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงส์ฟิงเกอร์โปรตีนกับตำแหน่งการตีบหรืออุดตันของหลอดเลือดในผู้ที่สมองขาดเลือดแต่ไม่มีโรคโมยาโมย่ายังมีข้อมูลจำกัด แต่พบว่าการศึกษาของ **Miyawaki และคณะ (2013)** ในผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคโมยาโมย่าแต่พบว่ามี การตีบของหลอดเลือดภายในโพรงกะโหลกศีรษะจำนวน 84 ราย และผู้ป่วยที่มีการตีบของหลอดเลือดภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะ 34 ราย และในคนปกติ 110 รายพบว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนชนิด c.14576G>A ในรูปแบบเฮเทอโรไซกัส (heterozygous) จำนวน 20, 1, 2 รายตามลำดับ OR

16.8 และ 1.63 (p-value <0.001, 0.55 ตามลำดับ) เมื่อรวมข้อมูลจากปี ค.ศ. 2012 จะมีผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดภายในและภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบ 125 และ 55 รายตามลำดับ มีความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนชนิดเดียวกันแบบเฮเทอโรไซกัส 28 ราย และโฮโมไซกัส 1 รายในกลุ่มที่มีหลอดเลือดภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ OR 20 และ 1.23 (p-value <0.0001, 1.00 ตามลำดับ) โดยการมีความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนไม่เกี่ยวข้องกับการเริ่มเป็นโรคสมองขาดเลือดที่เร็วขึ้น เหมือนในโรคโมยาโมยา (p-value >0.05)<sup>(13)</sup>

จากการศึกษาของ **Bang และคณะ (2015)** ทำการศึกษาในประเทศเกาหลีในช่วงปี ค.ศ. 2008-2013 ในผู้ป่วยที่มีสมองขาดเลือดเฉียบพลันจากการตีบของหลอดเลือดในโพรงกะโหลกศีรษะที่ไม่ได้เกิดจากลิ่มเลือดในหัวใจจำนวน 352 ราย พบว่า 131 รายมีลักษณะภาพเอกซเรย์วินิจฉัยหลอดเลือดเข้าได้กับโรคโมยาโมยา 131 ราย และไม่เป็นโรคโมยาโมยา 221 ราย พบความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนชนิด c.14576G>A ในรูปแบบเฮเทอโรไซกัสทั้งหมด 175 ราย โดย 99 รายเป็นโรคโมยาโมยา และ 76 รายไม่ใช่โรคโมยาโมยา และพบในรูปแบบโฮโมไซกัส 1 ราย ในกลุ่มโรคโมยาโมยา<sup>[59]</sup>

## 2.6 การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาลำดับนิวคลีโอไทด์ดีเอ็นเอ (DNA sequencing technique)<sup>[60]</sup>

การเตรียมแม่แบบดีเอ็นเอ (DNA template) ก่อนการนำไปหาลำดับนิวคลีโอไทด์ดีเอ็นเอ ประกอบไปด้วย

1. การสกัดดีเอ็นเอจากสารตัวอย่าง (DNA extraction)
2. การวัดปริมาณดีเอ็นเอ (DNA quantification) ด้วยวิธีสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ (spectrophotometer)
3. การเพิ่มจำนวนดีเอ็นเอด้วยวิธีพีซีอาร์ (Polymerase chain reaction, PCR)

3.1 Denaturation ทำให้สายดีเอ็นเอแยกตัวออกมาเป็นสายเดี่ยว โดยใช้ความร้อนที่อุณหภูมิ 94 องศาเซลเซียส

3.2 Annealing หมายถึงการรวมตัวระหว่างแม่แบบกับลำดับเบสที่สอดคล้องกัน

3.3 Polymerization เป็นการต่อสายแม่แบบโดยใช้เอนไซม์ Taq polymerase ซึ่งสกัดจาก bacteria *Thermus aquaticus* ซึ่งมีคุณสมบัติทนความร้อนได้ดี

3.4 Cycling ทำซ้ำจากข้อ 3.1-3.3 อีกหลายๆรอบ นิยมทำประมาณ 25-30รอบ

ข้อเสียเปรียบของวิธีการนี้คือไม่มีคุณสมบัติตรวจสอบ (proof reading) ดังนั้นอาจมีความผิดพลาดในการนำเบสที่ถูกต้องมาต่อสาย ทำให้ได้ดีเอ็นเอผิดไปจากต้นแบบ อีกประการหนึ่งคือการทำพีซีอาร์ จะไวต่อการปนเปื้อนของสารดีเอ็นเอ อื่นที่ไม่ต้องการ ปัจจุบันพีซีอาร์มีหลายเทคนิคได้แก่ แบบ conventional, nested, real-time, reverse transcription เป็นต้น

เทคนิคในการหาลำดับนิวคลีโอไทด์ดีเอ็นเอ ที่นิยมใช้ในปัจจุบันมี 2 วิธีด้วยกัน ดังต่อไปนี้

#### 1. Maxam-Gilbert sequencing

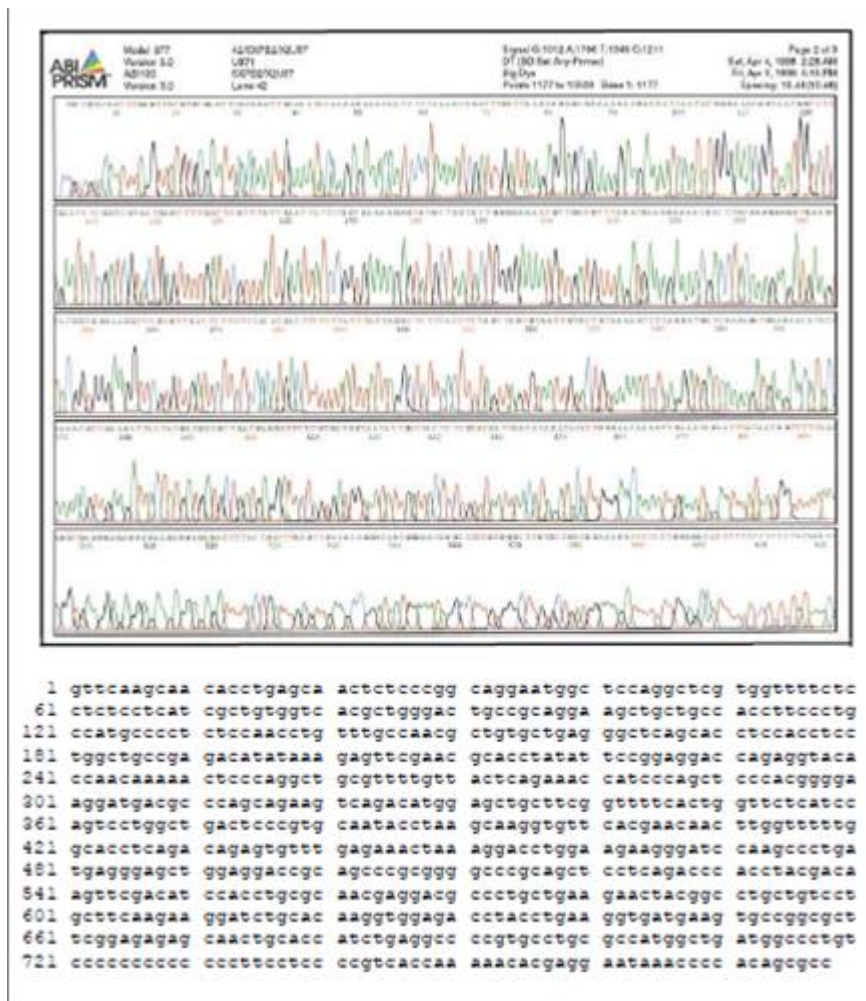
ดีเอ็นเอที่ต้องการต้องมีขนาดประมาณ 200-1000 คู่เบส เริ่มด้วยการตัดฉลากด้วยสารกัมมันตภาพรังสี (P32) ที่ปลาย 5' หรือ 3' แล้วนำมาตัดสายดีเอ็นเอให้กลายเป็นสายเดี่ยว แล้วเติมสารเคมีที่มีปฏิกิริยาเฉพาะที่เบสตัวใดตัวหนึ่งเท่านั้น จากนั้นนำมาแยกขนาดตามความยาวของเบสโดยใช้วิธี polyacrylamide gel electrophoresis

#### 2. Sanger sequencing<sup>[60]</sup>

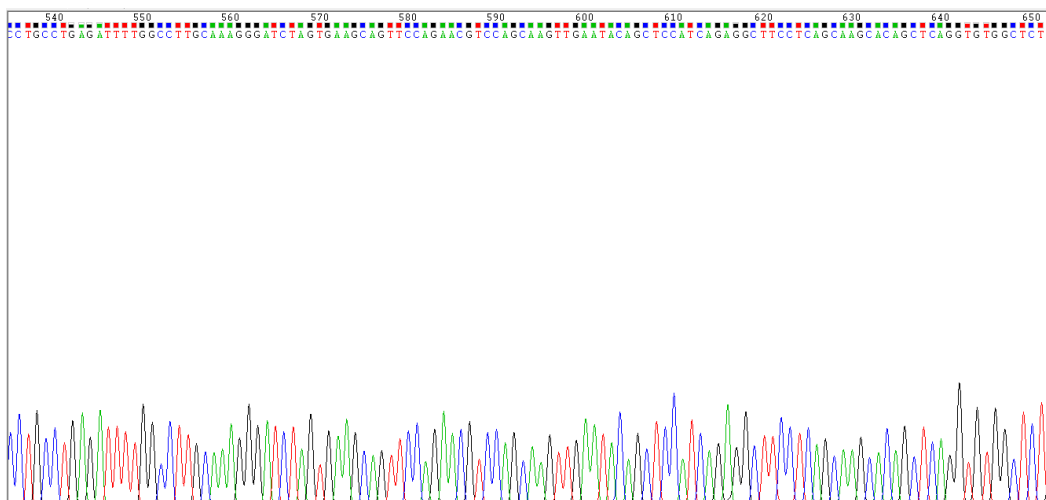
ดีเอ็นเอจะถูก denature โดยใช้ความร้อนให้กลายเป็นสายเดี่ยวและเป็นนิวคลีโอไทด์สายสั้นๆ นำมาติดฉลากรังสี จากนั้นเติมสารไพรเมอร์ (primer), DNA polymerase enzyme, dNTP และ ddNTP แล้วนำมาทำปฏิกิริยาลูกโซ่ต่อคล้ายกับการทำ PCR ดังนั้นการสร้างดีเอ็นเอสายใหม่จะมีการใช้ทั้ง ddNTP และ dNTP แบบสุ่มตัวอย่าง ดังนั้นดีเอ็นเอสายใหม่จึงอาจจะหยุดได้ทุกตำแหน่ง สายใหม่ขนาดต่างๆเหล่านี้ก็จะมีปลายสุดเป็น ddNTP เสมอ แล้วนำแต่ละชนิดของ ddNTP มาแยกขนาดต่อกับ polyacrylamide gel electrophoresis ต่อไปและนำมาประกบกับฟิล์มเอกซเรย์ แล้วนำมาอ่านด้วย autoradiogram ต่อไป หรืออาจพัฒนาโดยใช้เลเซอร์อ่านสารเรืองแสงด้วยคอมพิวเตอร์อัตโนมัติออกมาเป็น chromatogram วิธี Sanger นี้ยังมีข้อจำกัดที่หาลำดับดีเอ็นเอได้ในช่วง 200-1000 คู่เบส

ข้อดีคือความผิดพลาดในการอ่านลำดับน้อยมากคืออยู่ในช่วงร้อยละ 0.001-1 ขึ้นกับความยาวของแม่แบบ ชนิดโปรแกรมคอมพิวเตอร์ในการอ่านลำดับ เป็นต้น

รูปภาพที่ 1 แสดงตัวอย่างผลลำดับดีเอ็นเอจากเครื่องอ่านลำดับอัตโนมัติ



## รูปภาพที่ 2 แสดง DNA sequencing



## 2.7 การตรวจหลอดเลือดสำหรับโรคสมองขาดเลือด

การตรวจหลอดเลือดที่นิยมในปัจจุบันแบ่งออกเป็น 4 วิธี คือ

### 1. การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonography)

เป็นการใช้คลื่นเสียงความถี่สูงสะท้อนเห็นภาพ (B-mode) และ ตรวจการไหลเวียนของโลหิตในหลอดเลือด (Doppler mode) ทั้งสองอย่างควบคู่กันจะเรียกว่าดูเพลกซ์ (duplex) โดยแบ่งออกเป็น การตรวจหลอดเลือดบริเวณคอ (carotid or vertebral artery) และการตรวจหลอดเลือดในสมอง (transcranial ultrasonography)

#### 1.1 การตรวจหลอดเลือดแดงแคโรติดบริเวณคอ<sup>[61, 62]</sup>

วิธีการตรวจหลอดเลือดแดงแคโรติดบริเวณคอ เริ่มจากให้ผู้ป่วยนอนหงายคอไม่ให้มากไปจนเลือดไปเลี้ยงสมองลดลงโดยทั่วไปประมาณ 45-60 องศา แล้วเริ่มทำการตรวจโดยใช้หัวตรวจที่มีความถี่อยู่ระหว่าง 7-10 MHz ร่วมกับการใช้สารหล่อลื่น แล้วนำไปวางบนผิวหนังตามแนวยาวของลำคอ จนเห็นภาพหลอดเลือด โดยผลที่ได้เกิดจากบริเวณที่ตรวจเองหรือส่วนปลายแล้วมีผลต่อหลอดเลือดบริเวณที่ทำการตรวจก็ได้ การแปลผลจะดูว่ามีการตีบหรือไม่จากการพิจารณา



1.ความหนาของหลอดเลือด (intima-media thickness) โดยพบว่าหากเกินกว่า 0.8 มิลลิเมตร จะสัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดสมอง และปัจจัยเสี่ยงต่างเช่น เบาหวาน สูบบุหรี่ ความดันโลหิตสูง

2.คุณลักษณะของแผ่นคราบไขมัน จากความเข้มของภาพตาม Steffen และคณะ ความเรียบเพื่อดูแผล หรือลิ้มเลือดเกาะที่ผิวหรือเลือดออกในผนัง เช่น ชนิดที่ 1 มีสีค่อนข้างดำ มีฝาปิดเป็นสีขาวยาวๆ ชนิดที่ 2 มีสีค่อนข้างดำและมีสีขาวแทรกปริมาณเล็กน้อย ชนิดที่ 3 มีสีค่อนข้างขาวโดยมีส่วนสีดำน้อยกว่าร้อยละ 25 ชนิดที่ 4 เป็นสีขาวค่อนข้างทั่วไป

3.ความเร็วของการไหลของเลือดจากเกณฑ์ของสมาคมรังสีแพทย์ด้านการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงปีค.ศ.2002กำหนดไว้ดังต่อไปนี้ (sensitivity 99% specificity 86% ถ้า stenosis มากกว่าเท่ากับร้อยละ70 และ sensitivity 93% specificity 68%ถ้า stenosis ร้อยละ 50-69 )

ตารางที่ 8 เกณฑ์การวินิจฉัยหลอดเลือดแดงแคโรติดส่วนในตึบตามสมาคมรังสีแพทย์ด้านการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงปีค.ศ. 2002<sup>[63]</sup>

ขนาดการตีบ (%)	ข้อมูลปฐมภูมิ		ข้อมูลเพิ่มเติม	
	ICA PSV (ชม./วินาที)	เปอร์เซ็นต์แผ่นไขมัน	สัดส่วนค่า PSV ของค่า ICA/CCA	ICA EDV (ชม./วินาที)
ปกติ	<125	ไม่มี	<2.0	<40
<50	<125	<50	<2.0	<40
50-69	125-230	≥50	2.0-4.0	40-100
≥70	>230	≥50	>4.0	>100
เกือบตันทั้งหมด	สูง, ต่ำ หรือวัดไม่ได้	มองเห็น	หลากหลาย	หลากหลาย
ตันทั้งหมด	วัดไม่ได้	มองเห็นแต่ไม่เห็นรู	-	-

หมายเหตุ : PSV หมายถึง ความเร็วสูงสุดขณะหัวใจบีบตัว, EDV หมายถึงความเร็วขณะหัวใจคลายตัว , ICA หมายถึงหลอดเลือดแดงแคโรติดส่วนใน, CCA หมายถึงหลอดเลือดแคโรติดรวม

## 1.2 การตรวจหลอดเลือดแดงเวอร์ทีบรัลบริเวณคอ (vertebral artery)

เริ่มโดยให้นอนเอียงหัวไปทางด้านหลังของคอจะเห็นหลอดเลือดเวอร์ทีบรัลอยู่ระหว่างทรานสเวิร์สโพรเซส (transverse process) ของกระดูกสันหลัง ซึ่งมักจะเห็นชัดเจนสุดบริเวณส่วนกลาง (V2) ในคนปกติจะมีค่าความเร็วสูงสุดในช่วงหัวใจบีบตัว (peak systolic velocity, PSV) 19-98 เซนติเมตรต่อวินาที และค่าความเร็วต่ำสุดในช่วงหัวใจคลายตัว (end diastolic velocity, EDV) อยู่ในช่วง 6-30 เซนติเมตรต่อวินาที

## 1.3 การตรวจหลอดเลือดในสมอง

โดยใช้คลื่นความถี่ความถี่ต่ำอยู่ระหว่าง 1.5-3.5 MHz วางที่ศีรษะในบริเวณเหนือกกหู ท้ายทอย ลูกตา แล้วปรับเอียงหัวตรวจเพื่อหาหลอดเลือด ซึ่งจะเห็นได้ตีบริเวณฐานสมอง จะพบผลผิดปกติได้ถ้ามีการตีบของหลอดเลือดในสมองมากกว่าร้อยละ 50, การตีบของหลอดเลือดแคโรติดบริเวณคอ, ผู้ป่วยมีภาวะ high cardiac output state, มีการหดตัวของหลอดเลือด (vasospasm) ตารางที่ 9 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยหลอดเลือดในสมองตีบจากวิธีการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง

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

หมายเหตุ : MFV หมายถึงความเร็วเฉลี่ย, PSV หมายถึงความเร็วสูงสุดขณะหัวใจบีบตัว, ICA หมายถึงหลอดเลือดแดงแคโรติดส่วนใน, ACA หมายถึงหลอดเลือดสมองเส้นหน้า, PCA หมายถึงหลอดเลือดสมองเส้นหลัง, BA หมายถึงหลอดเลือดแดงเบซิลาร์, VA หมายถึงหลอดเลือดแดงกระดูกสันหลัง

ข้อจำกัดของการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงคือ บริเวณที่มีหินปูนหนาจะทำให้การวัดการไหลของเลือดปลายต่อจุดนั้นผิดพลาด ค่าการไหลของเลือดขึ้นอยู่กับมุมมองของหัวส่งสัญญาณกับลำคอของผู้ป่วย บางบริเวณอาจเห็นไม่ชัดเจนเช่นบริเวณมุมของขากรรไกร ถ้าหากหลอดเลือดมีความคดงอมากจะมีผลต่อการวัดได้ ผู้ป่วยที่มีการส่งผ่านสัญญาณเสียง ไม่ชัดเจนเช่นผู้สูงอายุ คนอ้วน อาจแสดงภาพไม่ได้ และหากไม่พบหลอดเลือดแยกได้ยากระหว่างหลอดเลือดอุดตันจริงกับเทคนิคการตรวจ เป็นต้น

## 2. การตรวจหลอดเลือดด้วยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (Magnetic resonance angiography)

สามารถตรวจกายวิภาคของหลอดเลือดรวมทั้งทิศทางและความเร็วของหลอดเลือดได้โดยใช้เทคนิคต่าง ๆ กันเช่น Phase contrast, Time-of-flight, contrast-enhanced MRA มีข้อจำกัดของการตรวจคือ ในกรณีใช้ phase contrast จะทำให้เห็นหลอดเลือดดีกว่าความเป็นจริงได้กรณีอยู่ใกล้บริเวณที่มีกระแสเลือดวนหรือหากมีการตีบบริเวณส่วนต้นของหลอดเลือดก็อาจดูคล้ายกับว่ามี การตีบของหลอดเลือดส่วนปลายด้วย นอกจากนี้ยังอาจไม่เห็นภาพของหลอดเลือดขนาดเล็กมากๆ ในสมองได้ ซึ่งหากใช้สารทึบรังสีจะไม่มีข้อจำกัดเหล่านี้

## 3. การตรวจหลอดเลือดด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography angiography)

## 4. การตรวจหลอดเลือดด้วยการฉีดสารทึบรังสีผ่านสายสวนเข้าไปยังหลอดเลือดโดยตรง (digital subtraction angiography)

เป็นวิธีการตรวจมาตรฐานของหลอดเลือด ซึ่งต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญและผู้ป่วยต้องมีความเสี่ยงเนื่องจากการเจาะเข้าที่หลอดเลือดแดง

### บทที่ 3

#### วิธีดำเนินการวิจัย

##### 3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นชนิด Cross-sectional study

##### 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

###### ประชากรที่ศึกษา (Study population)

ผู้ป่วยไทยที่มีโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่มารักษากับรพ.จุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ.2558 จนถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2559 ด้วย โรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (acute ischemic stroke or TIA) ที่ไม่ได้เกิดจากลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจ

###### เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันเข้าร่วมการศึกษาวินิจฉัย (Inclusion criteria)

1. มีเชื้อชาติไทยและสัญชาติไทย
2. มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
3. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคสมองขาดเลือด และตรวจด้วยภาพรังสีวินิจฉัยด้วยคอมพิวเตอร์หรือคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก เข้าได้กับภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือด
4. ได้ลงชื่อในใบยินยอมว่าสมัครใจเข้าร่วมการศึกษา

###### เกณฑ์การคัดผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันออกจากการศึกษาวินิจฉัย(Exclusion criteria)

1. พบว่ามี ลิ่มเลือดในหัวใจจากการทำคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจหรือ คาดว่าจะเป็นลิ่มเลือดในหัวใจ เพราะมีความเสี่ยงปานกลางถึงสูงตามการแบ่งประเภทของ TOAST เช่น หัวใจเต้นพริ้ว ลิ่มหัวใจ ไม่ตรัสตีบ เป็นต้น
2. ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการเจาะเลือดจากหลอดเลือดดำ

3. ผู้ป่วยตั้งครรภ์หรืออยู่ในระหว่างการให้นมลูก
4. ผู้ป่วยมีประวัติการฉายรังสีที่ศีรษะและคอ, เป็นดาวน์ซินโดรม, ท้าวแสนปม, โรคออร์โตอิมมูน (autoimmune disease), โรคมาร์แฟน (Marfan syndrome), โรคมะเร็งที่กำลังเป็นอยู่หรือรักษาหายไม่เกิน 1 ปี

### 3.3 ขนาดตัวอย่าง

$$N = Z^2 \alpha^2 P(1-P) / e^2$$

$$Z\alpha/2 = Z_{0.05/2} \text{ for two-tailed test} = 1.96$$

$$P = \text{Prevalence of genetic polymorphism of RNF213 rs112735431 Gene} = 0.067$$

$$e = \text{Maximum tolerable error for the prevalence estimate} = 0.035$$

$$N = 196$$

ต้องมีผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจเข้าร่วมการศึกษาอย่างน้อย 196 ราย หากอ้างอิงตามความชุกของการศึกษา pilot study ที่ทำโดยผู้ศึกษาเองตั้งแต่วันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2558 ถึง 28 กุมภาพันธ์ 2558 โดยเก็บข้อมูลผู้ที่มีสมองขาดเลือด 15 รายพบว่า มี 1 ราย ที่มีความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 คิดเป็นร้อยละ 6.7 และหากยอมรับค่าความผิดพลาดในช่วงร้อยละ 95 (95% confidence interval) ความชุกของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 จะอยู่ในช่วงร้อยละ 3.2-10.2

### 3.4 ขั้นตอนการวิจัย

ผู้เข้าร่วมการวิจัยสอดคล้องกับ inclusion criteria และไม่มีข้อห้ามตาม exclusion criteria จะได้รับการอธิบายรายละเอียดงานวิจัยและลงนามในคำยินยอม หรือใช้ผู้แทนผู้เข้าร่วมการวิจัยแทน

ในกรณีผู้เข้าร่วมอยู่ในภาวะไร้สติหรือไม่สามารถสื่อสารได้ หากผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการวิจัยจะได้รับ การตรวจหลอดเลือดสมองด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งคือการตรวจหลอดเลือดด้วยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก , การตรวจหลอดเลือดด้วยคลื่นความถี่สูงบริเวณคอและในสมอง, การตรวจหลอดเลือดด้วยเอกซเรย์ คอมพิวเตอร์ เพื่อแยกออกเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มที่ไม่พบการตีบหรือตีบน้อยกว่าร้อยละ 50 ของหลอดเลือด สมอง, กลุ่มหลอดเลือดภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ, กลุ่มหลอดเลือดภายนอกโพรงกะโหลก ศีรษะตีบ จากนั้นจะมีการซักประวัติ ตรวจร่างกาย เก็บข้อมูลลงในแบบฟอร์มการเก็บข้อมูล เก็บ ตัวอย่างเลือดของผู้เข้าร่วมการวิจัยเพื่อตรวจหาลำดับดีเอ็นเอด้วยวิธี Sanger และผลเลือดที่เกี่ยวข้อง

การตรวจหลอดเลือดด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงบริเวณคอใช้เครื่อง GE LOGIQ E9 ทำที่หน่วย หลอดเลือดสมอง ภาควิชาประสาทวิทยา รพ.จุฬาลงกรณ์ โดยผู้ทำจะไม่ทราบว่าผู้ป่วยได้เข้าร่วม โครงการวิจัยหรือไม่ และผลการตรวจลำดับดีเอ็นเอเป็นอย่างไร ใช้หัวตรวจ 10 Hz เป็นชนิดหัวตรง เรียบ ทำมุมขนาดเท่ากับลำคอผู้ป่วย 60 องศา แล้ววัด PSV, ESV, plaque grading ที่หลอดเลือดแดง แครโรติดและหลอดเลือดแดงกระดูกสันหลัง ขณะที่การตรวจหลอดเลือดแดงด้วยคลื่นความถี่สูงใน สมองใช้เครื่อง Viasys Healthcare SONARA ที่บริเวณกกหูสองข้าง ทำยทอย เพื่อตรวจหลอดเลือด แดงเส้นหน้า เส้นกลาง เส้นหลัง หลอดเลือดแดงเบซิลลาร์ หลอดเลือดแดงกระดูกสันหลัง บันทึกค่า PSV, EDV, MFV, plaque grading

การตรวจหลอดเลือดด้วยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กด้วยเครื่อง Siemens Model Magnetom Essenza 1.5 tesla และการตรวจหลอดเลือดด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ด้วยเครื่อง Siemen model Somatom sensation 64 slice 3mm ภาควิชารังสีวิทยา รพ.จุฬาลงกรณ์ โดย ผลที่ได้จะทำการอ่านโดยรังสีแพทย์ และแพทย์ระบบประสาท ในกรณีผลไม่สอดคล้องกันจะนำไป ประเมินกับรังสีแพทย์อีกท่านต่อไป

ผู้ป่วยแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มคือ

1. กลุ่มหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ คือ มีการตีบของหลอดเลือดในโพรง กะโหลกศีรษะได้แก่ ICA, MCA, ACA, PCA, BA และVA เหนือตำแหน่ง foramen magnum เป็น ต้นไป ที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของหลอดเลือดปกติ โดยไม่พบการตีบ ของหลอดเลือดสมองภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะหรือพบน้อยกว่าร้อยละ 50

2. กลุ่มหลอดเลือดแดงภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบ คือ มีการตีบของหลอดเลือดนอกโพรงกะโหลกศีรษะ ซึ่งได้แก่ ICA,VA ในตำแหน่งใต้ต่อ foramen magnum เป็นต้นไป โดยจะพบหรือไม่พบการตีบของหลอดเลือดสมองภายในโพรงกะโหลกศีรษะก็ได้
3. กลุ่มที่เหลือคือ ผู้ป่วยที่ไม่พบการตีบของหลอดเลือดหรือมีการตีบน้อยกว่าร้อยละ 50 ของหลอดเลือดปกติ

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

มีการตรวจ Fasting plasma glucose, cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, HbA1C ในกลุ่มทั้งสามกลุ่ม ในกรณีที่ไม่มีข้อมูลอยู่เดิมหรือมีผลการตรวจนานมากกว่า 3 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัย

### ขั้นตอนในการ identification ของ RNF213 c.14576G/A variant

1. ตัวอย่างเลือดที่เก็บมาจากผู้เข้าร่วมการศึกษา 3 ml ใน EDTA tube ที่เก็บในอุณหภูมิ 4°C ไม่นานเกิน 1 สัปดาห์จะถูกปั่นแยกด้วย centrifuge 3000 RPM นาน 10 นาทีที่อุณหภูมิ 25°C เพื่อแยก plasma ที่นำส่วนของเซลล์มาเติม buffer จนได้ 9ml แล้วนำไปทำ centrifuge 3000 RPM นาทีเพื่อแยกเอาเฉพาะ leukocyte
2. นำ leukocyte ไปทำ DNA extraction โดยวิธี Phenochloroform extraction ที่หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งเริ่มโดยเติม 10% sodium dodecylsulfate, proteinaseK แล้ว incubation ที่อุณหภูมิ 55°C นาน 12 ชั่วโมง เพื่อให้เกิดการแตกของเซลล์
3. นำมาสกัดสารโปรตีน โดยเติม phenol chloroform isoamyl แล้ว centrifuge 8000 RPM นาน 15 นาทีแล้วนำ supernatant มาเติม absolute ethanol และ 2M sodium acetate แล้วเก็บที่ -20°C นาน 5 นาทีแล้ว centrifuge ที่ 13400 RPM เป็นเวลา 30 นาทีแล้วทำจนกว่า DNA จะบริสุทธิ์ แล้วเติมน้ำละลายตะกอนเก็บที่ Room air นาน 12 ชั่วโมง

4. การทำ DNA quantification วัดโดย spectrophotometer ที่ความเข้มแสงที่ความยาวคลื่น 260nm และวัด DNA purify โดยดูเกณฑ์ความบริสุทธิ์ที่ A260/A280 ไม่ต่ำกว่า 1.8 หากผ่านเกณฑ์แล้ว dilute DNA ให้ได้ความเข้มข้น 50ng/ml
5. ขั้นตอนการทำ PCR คือ นำ template ที่ได้ 1 mcg ไปทำ PCR โดยเติม Primer ซึ่งผลิตโดย oligonucleotide sensitizer คือ RNF213 F: 5'TTT GCT GTC TAG CAA GGA TGA 3' และ RNF213 R: 5'TTA GGC TAT AGA GCA CCC ATC A 3' จำนวน 1 pmol/microL และเติม Taq DNA polymerase และ dNTP และ 10% demethyl sulfoxide buffer และ MgCl<sub>2</sub> รวมทั้งหมด 20 microlit แล้วนำมาเข้าเครื่อง thermal cycler ซึ่งประกอบด้วย Heat 95°C นาน 5 นาที denature ที่ 95°C นาน 45 วินาที annealing 50°C เป็นเวลา 45 วินาที และ extension ที่ 72°C นาน 45 วินาที รวมทั้งหมด 40 รอบ และต่อด้วย cool ที่ 72°C อีก 7 min และพักที่อุณหภูมิ 4°C
6. PCR product ที่ได้จะถูกวัดขนาดโดยวิธี agarose gel electrophoresis ซึ่งผสม 1% agarose gel 0.3g เติม buffer 1% TBE 30ml คนให้สารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน เติมสี ethidium bromide เพียงปลายปิเปตแล้วดูคลื่นลง ค่อยๆ เทบนแก้วที่เตรียมไว้ใช้เวลา 30 min โดยถาดมีช่องหวีเสียบอยู่ เมื่อเจลแข็งให้จัดด้านหวีอยู่ที่ขั้วลบสีดำ แล้วใส่ buffer 1% TBP ไปจนท่วมถึง marker แล้วดึงหวีออก จากนั้นนำ sample ที่เตรียมไว้ผสมกับกับสีน้ำตาลโดยใช้หยดละ 2 microlitre เช่นเดียวกับ DNA ladder จากนั้นต่อกับขั้วไฟฟ้าตั้งค่า 100 volt เป็นเวลา 30 นาที กดปุ่ม start เมื่อครบนำมาอ่านในแสง ultraviolet
7. ทำการ purified PCR product ด้วยวิธี ExoSAP-IT (USB Corporation USA) เพื่อทำ DNA sequencing ด้วยวิธี Sanger-Couson technique แบบ automated analysis ที่บริษัท Macrogen Inc., South Korea ซึ่งผลที่ได้แบ่งออกเป็น RNF213 c.14576 G>A A/A, A/G, G/G แล้วนำมาบันทึกเป็น genotype และ allele frequency ระหว่างสามกลุ่ม



### 3.5 ขั้นตอนการเก็บข้อมูล

เก็บข้อมูลจากการซักประวัติ ตรวจร่างกายผู้ป่วยหรือญาติผู้ป่วยโดยตรง หรือจากเวช  
ทะเบียน เวชทะเบียนใน/นอกของผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยหลอดเลือด  
สมอง หน่วยงานประสาทวิทยา รพ.จุฬาลงกรณ์ตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2558 แล้วบันทึกลงใน  
แบบฟอร์มการเก็บข้อมูลงานวิจัย นอกจากนี้ต้องบันทึกผลตรวจหลอดเลือดด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง  
ภาพเอกซเรย์วินิจฉัยที่เกี่ยวข้อง โดยผู้เก็บข้อมูลคือผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูลคือ  
ผู้ดำเนินการวิจัย

ตารางที่ 10 Methods of data collection

Variables		Method
Demographic variables	-gender, age at onset of stroke,	Interview
Confounding variables	-BMI - ethnicity - Comorbidity :DM type 2, dyslipidemia, hypertension, ischemic heart disease, old ischemic stroke - FBS, LDL,HDL, HbA1C,Total cholesterol - FH of ischemic stroke -Smoking, alcohol drinking	Measure weight and height or Interview Interview, ID card Interview, extracting from record, Blood test, EKG, Echocardiography -Blood test Interview Interview
Outcome variables	-Stroke syndrome -CDUS, TCD, CTA, MRA results	Extracting from record, physical examination Extracting from record, physical examination Extracting from imaging

	-Genetic polymorphism of RNF213 - NIHSS, mRS scale, Bathel index, GCS at admission and discharge	DNA sequencing  - Extract from record
--	---	---

### 3.6 ข้อจำกัดในการวิจัย

เนื่องจากงานวิจัยเป็นส่วนหนึ่งของรายวิชาวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต จะมีเวลาในการทำวิจัยที่ค่อนข้างจำกัด นอกจากนี้ไม่สามารถไปเก็บข้อมูลที่โรงพยาบาลอื่นได้ รวมทั้งมีข้อจำกัดด้านเงินทุนจึงไม่สามารถเก็บตัวอย่างได้มาก นอกจากนี้ข้อมูลบางอย่างอาจได้ไม่ครบเพราะผู้ป่วยอาจติดต่อสื่อสารไม่ได้ทำให้ต้องสอบถามจากญาติแทน ซึ่งอาจตอบไม่ได้หรือตอบผิดได้ สำหรับข้อมูลเกี่ยวกับประวัติโรคสมองขาดเลือดในครอบครัวอาจได้ข้อมูลไม่ถูกต้องเนื่องจากผู้ป่วยอาจมีความรู้เกี่ยวกับโรคไม่ดีพอและมีอคติจากการนึกย้อนหลังได้

### 3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย

ข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด สำหรับการนำข้อมูลไปวิเคราะห์ จะใช้รหัสแทนตัวผู้ป่วยแต่ละราย ในการตีพิมพ์ผลงานการวิจัยหรือนำเสนอผลงานวิชาการจะเสนอในภาพรวมของผลการวิจัย จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด หากมีความจำเป็นต้องแสดงข้อมูลที่เป็นตัวตนของผู้ป่วย จะต้องได้รับการยินยอมจากผู้ป่วยเป็นลายลักษณ์อักษรเท่านั้น

### 3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ข้อมูลอายุ เพศ สัญญาณชีพ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม จะแสดงเป็นจำนวนและร้อยละ และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Chi-square Test หรือ Fischer's exact test สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงแบบปกติจะแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Unpaired T – Test ส่วนข้อมูลเชิงปริมาณที่ไม่ได้มีการแจกแจงแบบปกติจะแสดงเป็นค่ามัธยฐานและพิสัยระหว่างควอไทล์ (IQR) และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Mann-Whitney U Test การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความหลากหลายทางพันธุกรรม จะ

วิเคราะห์โดยใช้ Univariate analysis ผู้วิจัยทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 17.0 และ STATA version 13.0

ตารางที่ 11 Demonstration of data summary

Variables		Data analysis		
		Data summary		
		Type of data	Central tendency	Test
Demographic data	-gender	Categorical	Percentage, proportion	p-value
	-age	Continuous	Mean	p-value
Confounding variables	-comorbidity: DM type 2, DLD, HT, IHD, old ischemic stroke -FH of ischemic stroke -smoking	Categorical	Percentage, proportion	p-value
	-BMI	Continuous	Mean	p-value
Outcome variables	NIHSS, mRS, GCS, Bathel index at first visit and at discharge	Continuous	Mean	p-value
	-Stroke syndrome -CDUS, TCD, CTA, MRA results, gene result	Categorical	Percentage, proportion	p-value

## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

#### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

##### 1. ประชากรที่นำมาศึกษา

จากผลการศึกษาพบว่าในช่วงระหว่างมิถุนายน พ.ศ.2558 ถึง มีนาคม พ.ศ.2559 พบว่ามีผู้ป่วยด้วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจ มารับการรักษาที่ หน่วยประสาทวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่อยู่ในเกณฑ์การเข้าร่วมการศึกษาและยินยอมเข้าร่วมการรักษา จำนวนทั้งหมด 261 ราย ในจำนวนนี้สามารถส่งตรวจเพื่อหาความแปรปรวนทางพันธุกรรม และได้ผลที่สมบูรณ์ทั้งหมด 234 ราย คิดเป็นร้อยละ 89.7

##### 2. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจได้ผลการตรวจเพื่อหาความแปรปรวนทางพันธุกรรมจนสมบูรณ์ 234 ราย โดยทุกรายเป็นเชื้อชาติไทย ไม่ได้เป็นโรค มาร์แฟน, ท้าวแสนปม, โรคคอร์โตอิมมูน, โรคดาวน์ซินโดรม, โรคมะเร็งที่กำลังเป็นอยู่หรือรักษาหายไม่เกิน 1 ปี, ไม่มีประวัติการฉายรังสีบริเวณศีรษะและลำคอ และไม่พบภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ การนอนโรงพยาบาล นั้นประกอบด้วย เพศชาย 135 ราย คิดเป็นร้อยละ 57.7 อายุเฉลี่ยจนถึงวันที่เกิดโรคสมองขาดเลือด  $62.5 \pm 14.4$  ปี (ช่วง 29-99ปี) เป็นโรคหลอดเลือดสมองที่อายุน้อยกว่า 45 ปี จำนวน 36 ราย เป็นร้อยละ 15.4 มีโรคประจำตัวเป็นโรคเบาหวาน 77 ราย คิดเป็นร้อยละ 32.9 เป็นโรคความดันโลหิตสูง 154 ราย คิดเป็นร้อยละ 65.8 เป็นโรคไขมันในเลือดสูง 115 ราย คิดเป็นร้อยละ 49.1 เป็นโรคไตวายเรื้อรัง 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.7 เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ (ก่อนที่จะเป็นโรคสมองขาดเลือดนานเกิน 1 เดือน โดยที่มีดัชนีการบีบตัวของหัวใจห้องซ้ายล่างมากกว่าร้อยละ 45 และไม่มีลิ่มเลือดในหัวใจห้องซ้ายล่าง) 19 ราย เป็นร้อยละ 8.1 มีประวัติเป็นโรคสมองขาดเลือดมาก่อน 65 ราย เป็นร้อยละ 21.8 มีประวัติสูบบุหรี่ 70 ราย คิดเป็นร้อยละ 29.9 มีดัชนีมวลกายเฉลี่ย  $25 \pm 6.8$  กิโลกรัมต่อตารางเมตร มีประวัติครอบครัวเป็นโรคสมองขาดเลือด 6 ราย คิดเป็นร้อย

ละ 2.6 มีค่ามัธยฐานของคะแนนโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันของสถาบันสุขภาพแห่งชาติ สหรัฐอเมริกา (NIH stroke scale) ที่แรกเข้าโรงพยาบาล 4 (range 1-24) มีค่ามัธยฐานของระดับความพิการของผู้ป่วยสมองขาดเลือดตามสเกลแรนกิน (modified Rankin scale) ที่แรกเข้าโรงพยาบาล เท่ากับ 2 (จำนวนผู้ที่มี modified rankin scale score มากกว่าเท่ากับ 4 มีจำนวน 30 รายคิดเป็นร้อยละ 27) มีค่าเฉลี่ยจำนวนวันการนอนโรงพยาบาล  $7.7 \pm 8.5$  วัน โดยจำนวน 234 รายนี้พบว่าผู้ป่วยเสียชีวิตภายใน 1 ปีหลังจากได้รับการวินิจฉัยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันทั้งสิ้น 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.3 เนื่องจากภาวะสมองเลื่อนตามหลังสมองขาดเลือดหรือเลือดออกในสมอง

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการมีค่าเฉลี่ยดังนี้ ระดับน้ำตาลในเลือดหลังจากอดอาหาร  $116.6 \pm 43.5$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระดับคลอเลสเตอรอลรวม  $196.8 \pm 55.1$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระดับไตรกลีเซอไรด์  $132.2 \pm 110.6$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระดับไขมันเอชดีแอล (HDL)  $45.3 \pm 23.7$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระดับไขมันแอลดีแอล (LDL)  $125.8 \pm 48.4$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระดับฮีโมโกลบินเอวันซี (HbA1C)  $6.7 \pm 2.1$  มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์

ตารางที่ 12 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

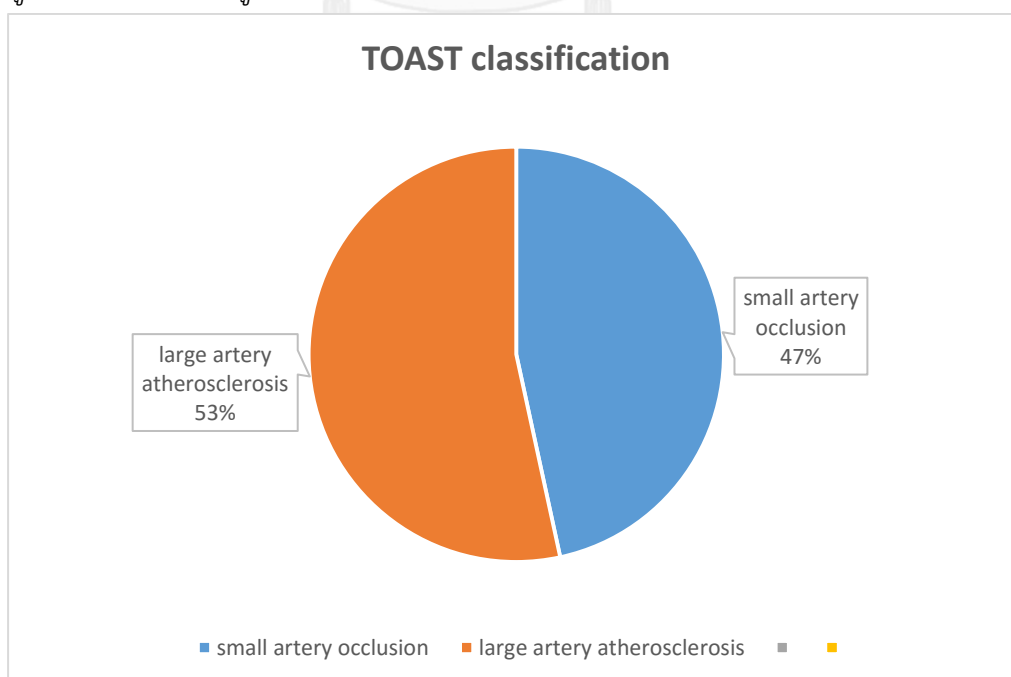
ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (ร้อยละ)
อายุ (ปี)	62.5 (14.4)
เพศ (ชาย:คน) (%)	135 (57.7)
เบาหวาน (คน)(%)	77 (32.9)
ความดันโลหิตสูง (คน)(%)	154 (65.8)
ไขมันในเลือดสูง (คน)(%)	115 (49.1)
หัวใจขาดเลือด (คน)(%)	19 (8.1)
ประวัติสมองขาดเลือด (คน)(%)	65 (21.8)
ดัชนีมวลกาย (กก./ม <sup>2</sup> )	25.0 (6.8)
ภาวะอ้วน (คน)(%)	10 (4.3)
การสูบบุหรี่ (คน)(%)	70 (29.9)
ประวัติโรคหลอดเลือดสมองในครอบครัว (คน)(%)	6 (2.6)
FBS (มก./ดล.)	116.6 (43.5)
HbA1C (มก.%)	6.7 (2.1)

Total cholesterol (มก./ดล.)	196.8 (55.1)
HDL (มก./ดล.)	45.3 (25.7)
LDL (มก./ดล.)	125.8 (48.4)
Triglyceride (มก./ดล.)	132.2 (110.0)

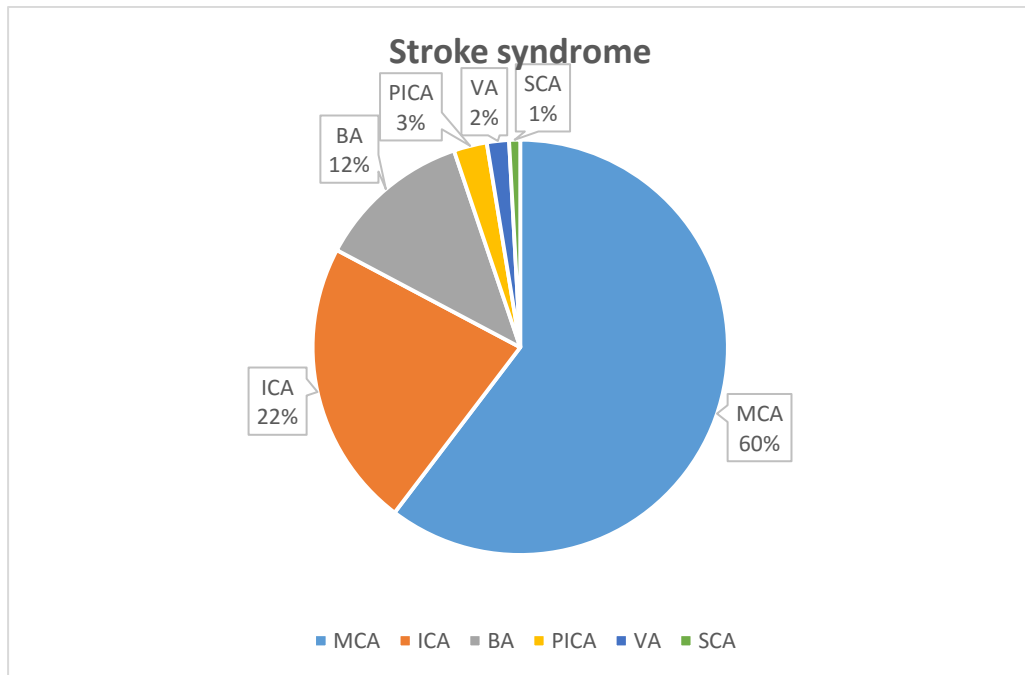
ผู้ป่วยทั้งหมด 234 รายได้รับการตรวจสอบขนาดหลอดเลือดด้วยภาพวินิจฉัยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก 164 ราย คิดเป็นร้อยละ 70.1 ได้รับการตรวจด้วยภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์จำนวน 70 ราย คิดเป็นร้อยละ 29.9 สำหรับการตรวจภาพเอกซเรย์หลอดเลือดสมองพบว่าผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงบริเวณแคโรติดบริเวณคอ ได้รับการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์จำนวน 170 รายคิดเป็นร้อยละ 72.6 และตรวจด้วยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก 64 รายคิดเป็นร้อยละ 26.4

ในผู้ป่วยทั้งหมด 234 ราย แบ่งเป็นชนิดโรคสมองขาดเลือดตาม TOAST classification ดังแผนภูมิที่ 3 พบว่า เป็นชนิด small artery occlusion จำนวน 109 ราย คิดเป็น 46.6% และเป็น large artery atherosclerosis จำนวน 125 ราย โดยจัดเป็นประเภท MCA 70 ราย ICA 26 ราย PCA 9 ราย vertebral artery 2 ราย basilar artery 14 ราย SCA 1 ราย และ PICA 3 ราย ดังแผนภูมิที่ 4

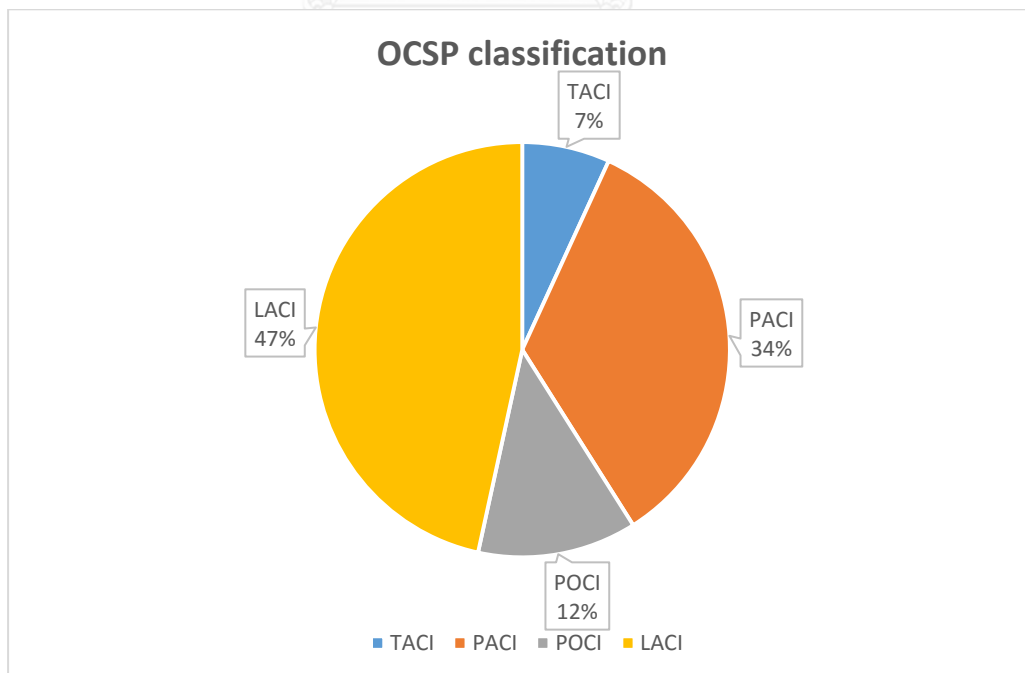
แผนภูมิที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยสมองขาดเลือดเมื่อแบ่งประเภทตาม TOAST <sup>(25)</sup>



แผนภูมิที่ 3 แสดงจำนวนผู้ป่วยสมองขาดเลือดแบ่งตามกลุ่มอาการของหลอดเลือดที่ตีบ



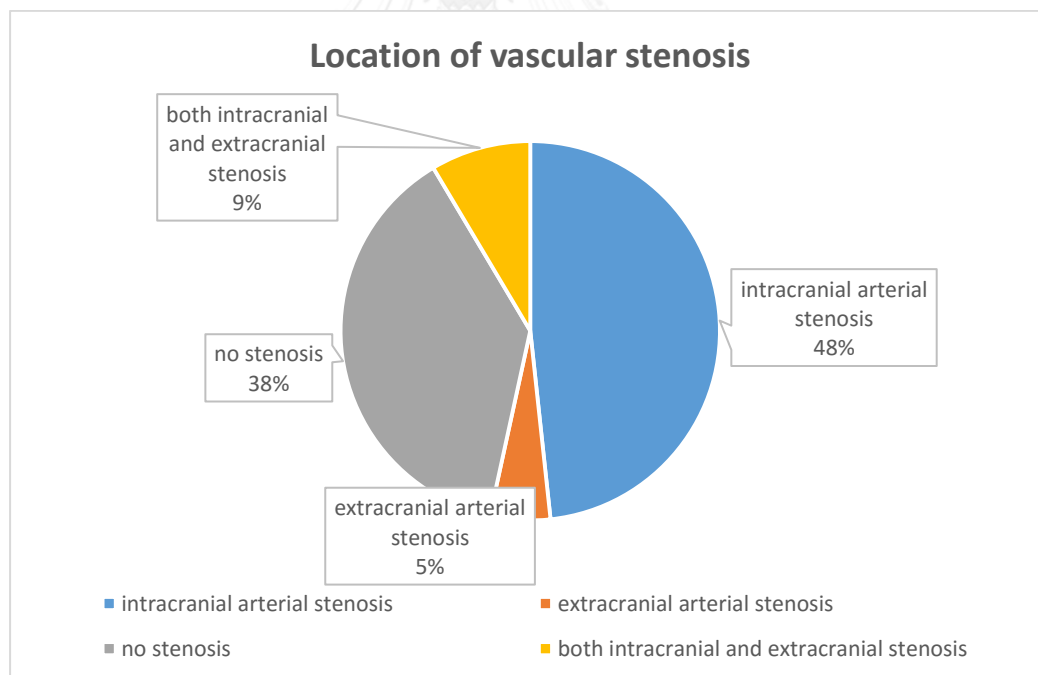
แผนภูมิที่ 4 แสดงจำนวนผู้ป่วยสมองขาดเลือดแบ่งตามเกณฑ์ของ Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP)



แบ่งเป็นชนิดโรคสมองขาดเลือดตาม Oxfordshire Community Stroke Project classification (OCSP) ดังคำจำกัดความในภาคผนวก พบว่า TACI 16 ราย PACI 80 ราย POCI 28 ราย และ LACI 109 ราย ดังแผนภูมิที่ 5

แบ่งตามตำแหน่งของหลอดเลือดสมองตีบพบว่าในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันทั้งหมด 234 ราย มีการตีบของหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะจำนวน 113 ราย คิดเป็นร้อยละ 48.3 และมีการตีบของหลอดเลือดแดงภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะจำนวน 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.1 โดยมีหลอดเลือดแดงทั้งภายนอกและภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.5 และไม่มีการตีบของหลอดเลือดสมองจำนวน 89 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.0 ดังที่แสดงในแผนภูมิที่ 6

แผนภูมิที่ 5 แสดงจำนวนผู้ป่วยสมองขาดเลือดเมื่อแบ่งตามตำแหน่งการตีบของหลอดเลือดแดงในสมอง



ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 234 รายพบว่า จากการศึกษาลเอกซเรย์หลอดเลือดด้วยวิธีเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography angiography) หรือ การตรวจด้วยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (magnetic resonance angiography) พบว่าผู้ป่วยที่มีการตีบหรืออุดตันของหลอดเลือด



เลือดแดงแคโรติดส่วนปลาย (distal internal carotid artery) มีทั้งหมด 93 ราย คิดเป็นร้อยละ 39.7 แบ่งออกเป็นพบร่วมกับการตีบของหลอดเลือดสมองเส้นกลางส่วนต้น (proximal middle cerebral artery) 21 ราย และพบร่วมกับการตีบของหลอดเลือดสมองเส้นหน้าส่วนต้น (proximal anterior cerebral artery) 6 ราย และพบมีการตีบทั้งหลอดเลือดสมองเส้นหน้าและเส้นกลางส่วนต้นทั้งหมด 5 ราย พบกลุ่มของหลอดเลือดผิดปกติใกล้บริเวณที่ตีบหรืออุดตัน (basal collateral) ทั้งหมด 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.4 พบการตีบหรืออุดตันของหลอดเลือดแดงแคโรติดส่วนปลายร่วมกับหลอดเลือดผิดปกติใกล้บริเวณที่ตีบหรืออุดตันทั้งสองด้าน ทั้งหมด 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.4 ดังนั้นหากประเมินตามเกณฑ์วินิจฉัยโรคโมยาโมยาของคณะกรรมการวิจัยการเกิดการอุดตันของหลอดเลือดภายในวงจรวิลลิสในประเทศญี่ปุ่นปี.ศ.1997<sup>(8)</sup> พบว่าตรงตามเกณฑ์วินิจฉัยทั้งสามข้อ ทั้งหมด 3 ราย สองข้อทั้งหมด 3 ราย และ 1 ข้อทั้งหมด 88 ราย ตามตารางที่ 12

ตารางที่ 13 แสดงหลักเกณฑ์วินิจฉัยที่พบในผู้ป่วย แจกแจงตามเกณฑ์วินิจฉัยโรคโมยาโมยาของคณะกรรมการวิจัยการเกิดการอุดตันของหลอดเลือดภายในวงจรวิลลิสในประเทศญี่ปุ่นปี.ศ.1997<sup>(8)</sup>

Diagnostic criteria	จำนวน	ร้อยละ
- Steno-occlusion lesion around terminal portions of the ICA	93	39.7
- Basal collateral vessels	8	3.4
- Finding 1 and 2 are present bilaterally	3	1.3
<b>จำนวนข้อวินิจฉัยที่พบ</b>		
0	140	59.8
1	88	37.6
2	3	1.3
All of 3	3	1.3

เมื่อนำข้อมูลพื้นฐานและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 234 รายมาเปรียบเทียบกันโดยแบ่งออกเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มภาวะหลอดเลือดแดงใหญ่แข็ง (large artery atherosclerosis) และกลุ่มที่มีการตีบของหลอดเลือดแขนง (small artery occlusion) ตามการแบ่งชนิดโรคสมองขาดเลือดตามเกณฑ์ของ TOAST<sup>(25)</sup> พบว่ากลุ่มภาวะหลอดเลือดแดงใหญ่แข็ง จะมี

อายุเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มที่มีการตีบของหลอดเลือดแขนง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.01$ , 95% CI 1.36-8.65) แต่มีค่าเฉลี่ยของดัชนีมวลกายน้อยกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.05$ , 95%CI 0.02-11.1) ในขณะที่เพศชาย โรคความดันโลหิตสูง,โรคไขมันในเลือดสูง,โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ,การสูบบุหรี่,ค่าเฉลี่ยของระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร,ค่าเฉลี่ยของระดับHbA1C, ค่าเฉลี่ยของระดับคลอเลสเตอรอลในเลือด,ค่าเฉลี่ยของ HDL ในเลือด,ค่าเฉลี่ยของ LDL ในเลือด และค่าเฉลี่ยของไตรกลีเซอไรด์ในเลือดไม่มีผลต่อประเภทการเกิดสมองขาดเลือดเมื่อแบ่งตามเกณฑ์ของ TOAST <sup>(25)</sup> อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 14

ตารางที่ 14 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเมื่อจัดประเภทตาม TOAST <sup>(25)</sup>

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (ร้อยละ)		P-value
	Large artery atherosclerosis (n= 126)	Small artery occlusion (n=108)	
อายุ (ปี)	64.8 (14.3)	59.7 (14.0)	0.01*
เพศ (ชาย:คน) (%)	68 (54.0)	67 (62.0)	0.21
เบาหวาน (คน)(%)	44 (34.9)	33 (30.6)	0.48
ความดันโลหิตสูง (คน) (%)	86 (68.3)	68 (63.0)	0.40
ไขมันในเลือดสูง (คน) (%)	69 (54.8)	46 (42.6)	0.06
หัวใจขาดเลือด (คน) (%)	13 (10.3)	6 (5.6)	0.18
ดัชนีมวลกาย (กก./ม <sup>2</sup> )	22.4 (3.9)	28.0 (8.3)	0.05 *
การสูบบุหรี่ (คน)(%)	22 (17.5)	25 (23.1)	0.28
FBS (มก./ดล.)	121.4 (46.7)	111.1 (39.0)	0.08
HbA1C (มก.%)	7.0 (2.4)	6.5 (1.6)	0.1
Total cholesterol (มก./ดล.)	198.5 (54.8)	195.0 (55.7)	0.65
HDL (มก./ดล.)	44.1 (12.9)	46.8 (32.0)	0.41

LDL (มก./ดล.)	127.9 (47.5)	123.5 (49.4)	0.50
Triglyceride (มก./ดล.)	127.8 (128.5)	137.5 (85.3)	0.53

หมายเหตุ สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ ประกอบด้วย อายุ, ดัชนีมวลกาย, FBS, HbA1C, Total cholesterol, HDL, LDL, TG ค่าในตาราง คือ ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

\* ข้อมูลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ )

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยแบ่งเป็นสองกลุ่มคือกลุ่มที่พบหลอดเลือดสมองตีบจากการตรวจภาพวินิจฉัยหลอดเลือดและกลุ่มที่ไม่พบหลอดเลือดสมองตีบ พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการตีบของหลอดเลือดสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือภาวะเบาหวาน, ความดันโลหิตสูง และไขมันในเลือดสูง โดยมีค่า OR 2.04 (95%CI 1.13-3.69), OR 1.83 (95%CI 1.05-3.17), OR 2.38 (95%CI 1.38-4.10) ตามลำดับ ในขณะที่ไม่พบว่าอายุเฉลี่ย, เพศชาย, โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ, ค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกาย, การสูบบุหรี่, ค่าเฉลี่ยของระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร, ค่าเฉลี่ยของระดับHbA1C, ค่าเฉลี่ยของระดับคลอเลสเตอรอลในเลือด, ค่าเฉลี่ยของ HDL ในเลือด, ค่าเฉลี่ยของ LDL ในเลือด และค่าเฉลี่ยของไตรกลีเซอไรด์ในเลือด มีผลต่อการตีบของหลอดเลือดสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังที่แสดงในตารางที่15

ตารางที่ 15 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่พบการตีบของหลอดเลือดในสมองและกลุ่มที่ไม่พบการตีบของหลอดเลือดในสมองจากการตรวจหลอดเลือดด้วยภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (ร้อยละ)		P-value
	Moderate to severe cerebral artery stenosis (n=145)	Mild or no cerebral artery stenosis (n=89)	
อายุ (ปี)	64.5 (13.8)	59.1 (14.6)	0.67
เพศ (ชาย:คน) (%)	79 (54.5)	56 (62.9)	0.21
เบาหวาน (คน)(%)	56 (38.6)	21 (23.6)	0.02*
ความดันโลหิตสูง (คน)(%)	103 (71.0)	51 (57.3)	0.03*
ไขมันในเลือดสูง (คน)(%)	83 (57.2)	32 (36.0)	0.002*
หลอดเลือดหัวใจตีบ (คน)(%)	15 (10.3)	4 (4.5)	0.11
ดัชนีมวลกาย (กก./ม <sup>2</sup> )	22.6 (4.0)	28.3 (8.5)	0.06
FBS (มก./ดล.)	119.7 (44.8)	111.6 (41.0)	0.18
HbA1C (มก.%)	6.8 (2.3)	6.5 (1.7)	0.31
Total cholesterol (มก./ดล.)	196.8 (57.0)	196.9 (52.1)	1.00
HDL (มก./ดล.)	44.2 (12.6)	47.2 (35.0)	0.38
LDL (มก./ดล.)	125.6 (49.3)	126.1 (47.1)	0.93
Triglyceride (มก./ดล.)	130.2 (123.6)	135.7 (84.8)	0.73

หมายเหตุ สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ ประกอบด้วย อายุ, ดัชนีมวลกาย, FBS, HbA1C, Total cholesterol, HDL, LDL, TG ค่าในตาราง คือ ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

\* ข้อมูลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ )

จากตารางที่ 16 พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการตีบของหลอดเลือดสมองนอกโพรงกะโหลกศีรษะ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ ภาวะเบาหวาน โดยมีค่า OR 2.54 (95%CI 1.14-5.65) แต่ไม่พบว่าอายุเฉลี่ย, เพศชาย, ภาวะความดันโลหิตสูง, ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ, ภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ, ดัชนีมวลกาย, การสูบบุหรี่, HbA1C, ค่าเฉลี่ยของระดับคลอเลสเตอรอลในเลือด, ค่าเฉลี่ยของ HDL ในเลือด, ค่าเฉลี่ยของ LDL ในเลือด และค่าเฉลี่ยของไตรกลีเซอไรด์ในเลือดมีผลต่อการตีบของหลอดเลือดสมองนอกโพรงกะโหลกศีรษะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 16 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่พบการตีบของหลอดเลือดสมองในโพรงกะโหลกศีรษะและกลุ่มที่พบการตีบของหลอดเลือดสมองนอกโพรงกะโหลกศีรษะจากการตรวจหลอดเลือดด้วยภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (ร้อยละ)		P-value
	Extracranial arterial stenosis/occlusion (n=32)	Intracranial arterial stenosis/occlusion (n=113)	
อายุ (ปี)	67.5 (12.6)	63.7 (14.1)	0.17
เพศ (ชาย:คน) (%)	20 (62.5)	59 (52.2)	0.30
เบาหวาน (คน)(%)	18 (56.3)	38 (33.6)	0.02*
ความดันโลหิตสูง (คน) (%)	25 (78.1)	78 (69.0)	0.32
ไขมันในเลือดสูง(คน)(%)	21 (65.6)	62 (54.9)	0.28
โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (คน)(%)	6 (18.8)	9 (8.0)	0.08
ดัชนีมวลกาย (กก./ม <sup>2</sup> )	22.5 (3.3)	22.6 (4.4)	0.94
การสูบบุหรี่ (คน)(%)	8 (25)	20 (17.6)	0.36
FBS (มก./ดล.)	125.6 (43.5)	118.0 (45.2)	0.41

HbA1C (มก.%)	7.1 (2.3)	6.7 (2.3)	0.46
Total cholesterol (มก./ดล.)	180.9 (48.4)	201.8 (58.8)	0.07
HDL (มก./ดล.)	42.6 (11.1)	44.7 (13.1)	0.41
LDL (มก./ดล.)	111.6 (41.5)	129.6 (50.8)	0.08
Triglyceride (มก./ดล.)	117.5 (46.6)	133.9 (138.1)	0.52
RNF 213 R4810K	0 (0)	2 (1.8)	-

หมายเหตุ สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ ประกอบด้วย อายุ, ดัชนีมวลกาย, FBS, HbA1C, Total cholesterol, HDL, LDL, TG ค่าในตาราง คือ ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

\* ข้อมูลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ )

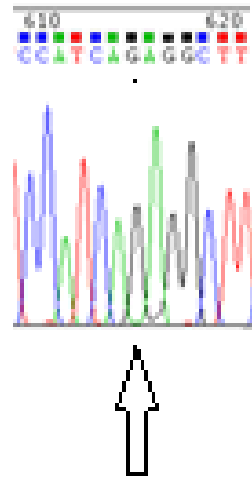
### 3. ผลการหาลำดับนิวคลีโอไทด์บนสายดีเอ็นเอ โดยใช้วิธี Sanger DNA sequencing

เมื่อนำสาย primer ที่ได้กล่าวไว้เบื้องต้น เข้าสู่กระบวนการหาลำดับนิวคลีโอไทด์ตามขั้นตอนจะได้ผลลำดับนิวคลีโอไทด์ของที่ต้องการคือ rs112735431 ของโครโมโซม 17q25 ประกอบด้วยจีโนไทป์

อัลลีลของเบสในตำแหน่ง 3 รูปแบบคือ

1. **แบบปกติ (wild type)** คือจะเป็นเบสกวานีน (guanine, G) ทั้งสองตำแหน่งในอัลลีล จึงมีจีโนไทป์ในอัลลีลเป็น G/G

รูปภาพที่ 3 การเรียงตัวของเบสที่มีลักษณะปกติที่มีตำแหน่ง rs 112735431 จะเป็นเบส guanine (G) แสดงจีโนไทป์แบบ G/G



- ลักษณะที่มีความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสเพียงหนึ่งตำแหน่งแบบเฮเทอโรไซกัส (heterozygous) เป็นเบสกวานีน และมีคู่เบสที่เปลี่ยนจากกวานีน เป็นอะดีนีน (adenine, A) จึงมีจีโนไทป์ในอัลลีลเป็น A/G
- ลักษณะที่มีความแปรปรวนทางพันธุกรรมของเบสเพียงหนึ่งตำแหน่งแบบโฮโมไซกัส (homozygous) คือมีการเปลี่ยนแปลงของเบสทั้งสองบนอัลลีลเดียวเป็นอะดีนีน (adenine, A) จึงมีจีโนไทป์อัลลีลเป็น A/A



รูปภาพที่ 4 แสดง polyacrylamide gel electrophoresis ของผู้ป่วย

เมื่อนำเลือดจากกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 234 ราย ไปทำการตรวจเพื่อหาลำดับการเรียงตัวของเบสในสายนิวคลีโอไทด์ ได้ผลการตรวจที่สมบูรณ์รวม 234 ราย โดยสามารถแสดงความถี่ของแต่ละจีโนไทป์อัลลีลได้จากตารางที่ 17

ตารางที่ 17 แสดงความถี่ของแต่ละจีโนไทป์อัลลีลที่พบในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือด

ยีนส์	จำนวน	ร้อยละ
<b>rs112735431</b>		
● G/G	232	99.1
● A/G	2	0.9
● A/A	0	0
<b>rs79367959</b>		
● A/A	203	86.8
● A/C	24	10.3
● C/C	7	3.0
<b>rs374468136</b>		
● G/G	232	99.1
● A/G	2	0.9
● A/A	0	0
<b>rs553124940</b>		
● C/C	233	99.6
● C/T	1	0.4
● T/T	0	0

การศึกษานี้พบว่าความชุกของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในผู้ป่วยไทยที่มีภาวะสมองขาดเลือดที่ไม่ได้มีการอุดตันจากลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจเท่ากับร้อยละ 0.9 คือพบลักษณะที่มีความหลากหลายของพันธุกรรมชนิดเฮเทอโรไซกัสของยีนส์ริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ทั้งหมด 2 รายจากผู้ป่วยโรคสมองขาด



เลือดที่ไม่ได้มีการอุดตันจากลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจ 234 ราย โดยที่ไม่พบผู้ป่วยที่มีความหลากหลายของพันธุกรรมชนิดโฮโมไซกัสของยีนสร้างฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431

ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่ไม่ได้มีการอุดตันจากลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจ 234 ราย พบความหลากหลายของพันธุกรรมชนิดอื่นหากตรวจยีนสร้างฟิงเกอร์โปรตีน 213 ด้วยไพรเมอร์ RNF213 F: 5'TTT GCT GTC TAG CAA GGA TGA 3' และ RNF213 R: 5'TTA GGC TAT AGA GCA CCC ATC A 3' ในตำแหน่งที่ใกล้เคียงกับ rs112735431 ทั้งหมด 3 รูปแบบของความแตกต่างทางพันธุกรรม คือ rs79367959, rs374468136, rs553124940 คิดเป็นร้อยละ 13.3, 0.9, 0.4 ตามลำดับ โดยจากการสืบค้นข้อมูลพบเพียง rs79367959 ที่มีการศึกษาข้อมูลในประชากรทั่วไปในทั่วโลก พบความหลากหลายทางพันธุกรรมชนิดเฮเทอโรไซกัส ร้อยละ 15.7 ซึ่งใกล้เคียงกับที่พบในการศึกษาเราจึงอนุมานได้ว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมในตำแหน่งนี้ไม่มีผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบ

การศึกษานี้พบความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนสร้างฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในผู้ป่วยที่มีการตีบของหลอดเลือดสมองภายในโพรงกะโหลกศีรษะจำนวน 113 รายทั้งหมด 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.8 และไม่พบความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนสร้างฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในผู้ป่วยที่มีการตีบของหลอดเลือดสมองภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะและผู้ป่วยสมองขาดเลือดชนิดที่มีการตีบของหลอดเลือดแขนงเลย

จากตารางที่ 18 พบว่าผู้ป่วยที่มีความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนสร้างฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 มีอายุเฉลี่ยที่เริ่มเป็นโรคสมองขาดเลือดครั้งแรกน้อยกว่า, เป็นเพศชายมากกว่า, ความรุนแรงของโรคสมองขาดเลือดมากกว่าเมื่อวัดตามคำมัธยฐานของความพิการของผู้ป่วยสมองขาดเลือดตามสเกลแรงกิน และตามคะแนนโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันของสถาบันสุขภาพแห่งชาติสหรัฐอเมริกา เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ผลการตรวจของยีนปกติ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่มีความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนสร้างฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ทุกคนมีโรคประจำตัวเป็นโรคความดันโลหิตสูง, เบาหวาน, ไขมันเลือดสูง, ไม่พบประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดสมอง และมีหลอดเลือดสมองผิดปกติคือตีบบริเวณหลอดเลือดแดงแคโรติดส่วนปลาย, หลอดเลือดแดงสมองเส้นกลางส่วนต้น, หลอดเลือดแดงสมองเส้นหน้าส่วนต้น หรือมีลักษณะตรงตามเกณฑ์วินิจฉัยโรคโมยาโมยาภาวะกรรมกรการวิจัยการเกิดการอุดตันของหลอดเลือดภายในวงจรวิลิสในประเทศญี่ปุ่นปี.ศ.1997<sup>(8)</sup> อย่างน้อย 1 ข้อ แต่พบว่าผู้ป่วยที่มีลักษณะตรง

ตามเกณฑ์วินิจฉัยครบ 3 ข้อ ไม่พบลักษณะความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431

ตารางที่ 18 แสดงข้อมูลพื้นฐาน, ลักษณะหลอดเลือดของสมอง และผลการรักษา หากแบ่งตามการพบความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431

	RNF213 Wild type (n=232)	RNF213 G/A or A/A (n=2)	p-value
อายุ (ปี)	62.4 (14.4)	66.5 (6.4)	0.69
อายุที่เริ่มเป็นโรคสมองขาดเลือดครั้งแรก (ปี)	61.5 (14.2)	57.5 (7.8)	0.69
เพศ (ชาย:คน) (%) †	133 (57.3)	2 (100)	0.50
มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดสมอง (%) †	6 (2.6)	0 (0)	1.0
ปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดแดงแข็ง †			
- ความดันโลหิตสูง (คน) (%)	152 (65.5)	2 (100)	0.55
- เบาหวาน (คน) (%)	75 (32.3)	2 (100)	0.11
- ไชมันในเลือดสูง (คน) (%)	113 (48.7)	2 (100)	0.24
ลักษณะหลอดเลือดที่ตรวจพบ †			
- Distal ICA or proximal MCA or proximal ACA (คน) (%)	91 (39.2)	2 (100)	0.16
- Basal collaterals (คน) (%)	7 (3.0)	1 (50)	0.07
- Bilateral involvement (คน) (%)	3 (1.3)	0 (0)	-
จำนวนข้อวินิจฉัยของโรคโมยาโมยา †			
- 0	140 (60.3)	0 (0)	-
- 1	87 (37.5)	1 (50)	1.00

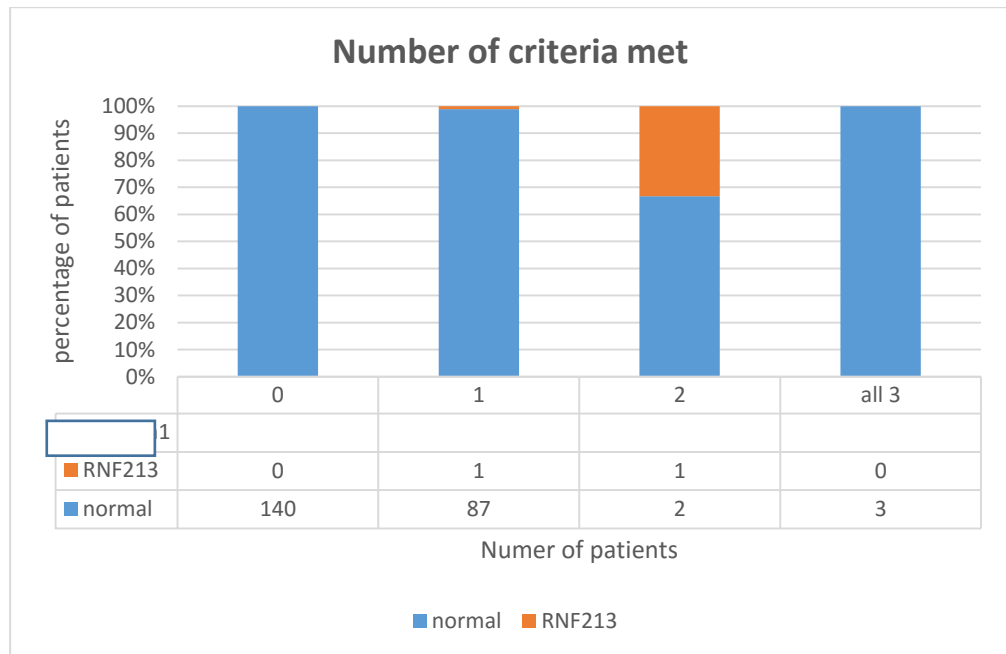
- 2	2 (0.9)	1 (50)	0.03
- ทั้งหมดสามข้อ	3 (1.3)	0 (0)	-
ความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมอง <sup>‡</sup>			
- GCS	15	15	0.66
- mRS	2	4	0.11
- NIHSS ขณะเข้าโรงพยาบาล	4	5	0.85
- Bathel index ขณะเข้า โรงพยาบาล	75	70	0.95
ผลการรักษา			
- จำนวนวันการนอนโรงพยาบาล (วัน)	7.8 (8.5) 3	5.0 (2.8) 3	0.65 0.92
- NIHSS ขณะออกจาก โรงพยาบาล <sup>‡</sup>	1 95	4 50	0.07 0.09
- mRS ขณะออกจากโรงพยาบาล <sup>‡</sup>			
- Bathel index ขณะออกจาก โรงพยาบาล <sup>‡</sup>			

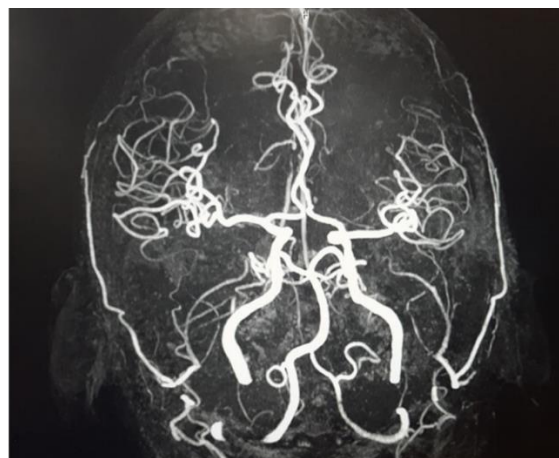
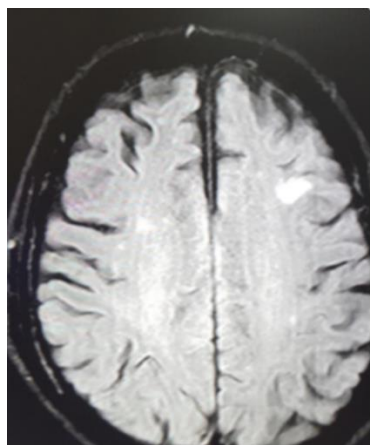
<sup>†</sup> เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มน้อยกว่า 5 จึงใช้การเปรียบเทียบเชิงอนุมานระหว่างสองกลุ่มโดยวิธี Fisher's exact test

<sup>‡</sup> เนื่องจากชนิดตัวแปรเป็นลำดับขั้น (ordinal scale) จึงใช้การเปรียบเทียบเชิงอนุมานระหว่างสองกลุ่มโดยวิธี Mann-Whitney test

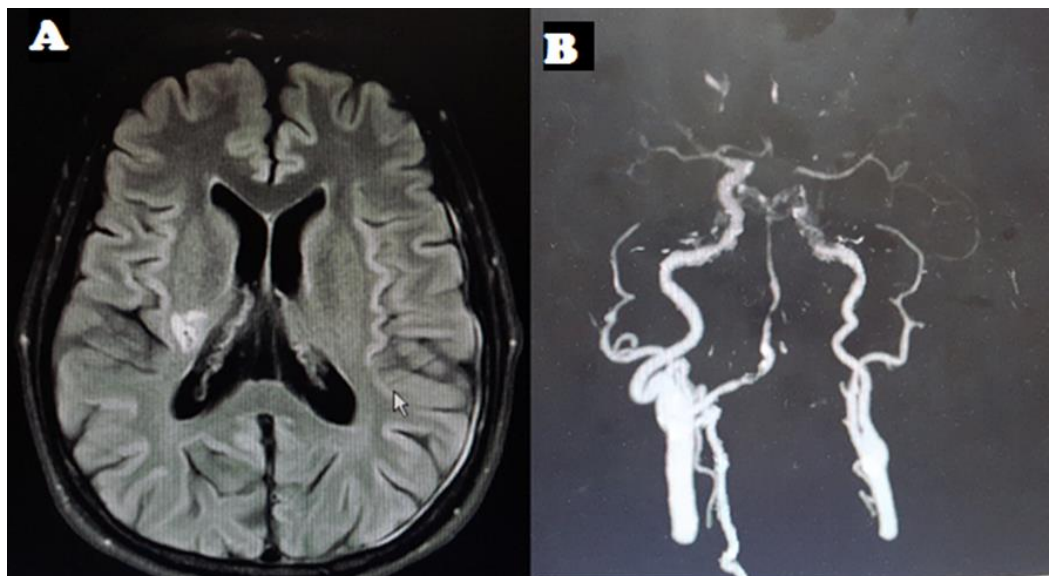
สำหรับผลการรักษาของผู้ป่วยที่พบความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนส์ริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 พบว่ามีค่ามัธยฐานของความพิการของผู้ป่วยสมองขาดเลือดตามสเกลแรงกินขณะออกจากโรงพยาบาล มากกว่าผู้ป่วยที่มียีนปกติ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่ามีค่ามัธยฐานของคะแนนปฏิบัติการประจำวันของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตามดัชนีบาร์เรลขณะออกจากโรงพยาบาลน้อยกว่า และจำนวนวันการนอนโรงพยาบาลน้อยกว่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

แผนภูมิที่ 6 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีลักษณะเข้าได้กับเกณฑ์วินิจฉัยโรคโมยาโมยาระหว่างกลุ่มที่พบความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนส์รีงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 และกลุ่มที่มีเยีนปกติ





รูปภาพที่ 5 แสดงภาพรังสีวินิจฉัยของผู้ป่วยที่ยีน RNF213 rs112735431 รายที่ 1 ผู้ป่วยชายไทยคู่อายุ 71 ปี มาด้วยอาการแขนขาอ่อนแรงด้านขวา 3 วันก่อนมารพ. มีโรคประจำตัวเป็น โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคไตวายเรื้อรังจากภาวะ renal artery aneurysm และ stenosis โรคไขมันโลหิตสูง และเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบเมื่อ 1 ปีก่อนมารพ. บริเวณ Lt cerebellar hemisphere ภาพ MRI พบ hyper FLAIR SI lesion involving cortical and subcortical left and right frontal area ภาพ MRA แสดง irregular narrowing of cavernous and clinoid segments of bilateral ICA, 2mm outpouching aneurysm at origin of right PCoA ตรวจพบว่ามี rs374468136 (het) , rs112735431 (het)

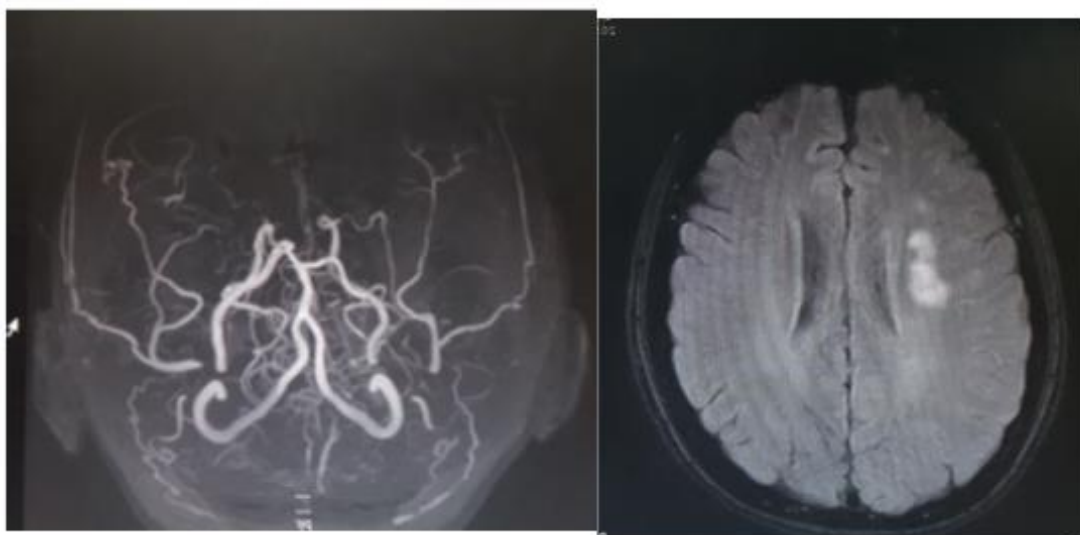


รูปภาพที่ 6 แสดงภาพรังสีวินิจฉัยของผู้ป่วยที่ยีน RNF213 rs112735431 รายที่ 2

ผู้ป่วยชายไทยคู่อายุ 62 ปี มาด้วยอาการเวียนศีรษะ อ่อนแรงแขนขาด้ว้ซ้าย และเดินเซด้ว้ซ้าย 1 วันก่อนมา รพ.และอาการหายสนิทภายใน 24 ชั่วโมง (TIA) มีโรคประจำตัวเป็นโรคเบาหวาน โรคไขมันในเลือดผิดปกติ ไมเกรน ภาพ A ภาพ MRI แสดง hyper FLAIR SI ที่ posterior limb of right internal capsule and posterior aspect of right lentiform nucleus (old infarction) ภาพ B แสดง CTA พบ Severe stenosis ของ both distal VA, Diffuse small sized along left cervical ICA, Severe stenosis ของ supraclinoid, petrous parts ของ right และพบว่า Absent A1 segment ของ left ACA และ left PcoA

รูปภาพที่ 7 แสดงภาพรังสีวินิจฉัยของผู้ป่วยที่เป็นโรคโมยาโมยา

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ 49 ปี มาด้วยอาการใบหน้าด้านซ้ายอ่อนแรงและพูดไม่ชัด 1 วันก่อนมารพ. ไม่มีโรคประจำตัว มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดสมอง 2 ราย ภาพ MRI แสดง hyper FLAIR SI ที่ right corona radiate (Internal watershed of MCA territory) ภาพ MRA แสดง total occlusion of bilateral distal ICA and dilated vss from leptomeningeal branch of bilat mca and bilat pca



## บทที่ 5

### อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 อภิปรายผลและเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่เคยศึกษา

##### 5.1.1 ความชุกของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาดเลือดที่ไม่ได้มีการอุดตันจากลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจ

จากผลการศึกษาพบว่าในช่วงระหว่างมิถุนายน พ.ศ.2558 ถึง มีนาคม พ.ศ.2559 ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบผู้ป่วยด้วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจ และได้ผลการส่งตรวจเพื่อหาความหลากหลายทางพันธุกรรมจนได้ผลสมบูรณ์ทั้งหมด 234 ราย ในจำนวนนี้พบความหลากหลายของพันธุกรรมชนิดเฮเทอโรไซกัสของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ทั้งหมด 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.9 ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจ และคิดเป็นร้อยละ 1.8 ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่พบหลอดเลือดแดงในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ แต่ไม่พบความหลากหลายทางพันธุกรรมชนิดโฮโมไซกัสของยีนดังกล่าวในผู้ป่วยที่ทำการศึกษา

ความชุกของยีนดังกล่าวในการศึกษานี้พบน้อยกว่าผลการศึกษาของ Miyawaki และคณะ (2013) ซึ่งพบความหลากหลายของพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในประชากรญี่ปุ่นที่มีหลอดเลือดสมองในโพรงกะโหลกศีรษะที่ไม่เข้ากับเกณฑ์วินิจฉัยของโรคโมยาโมยาและไม่พบหลอดเลือดผิดปกติบริเวณ basal ganglia และไม่มีความเสี่ยงต่อหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือดหัวใจหรือหลอดเลือดอักเสบ 20 รายจากจำนวน 84 ราย คิดเป็นร้อยละ 23.8 โดยทั้งหมดเป็นชนิดเฮเทอโรไซกัสและคิดเป็น OR 16.8 ( $p < 0.0001$ , 95%CI 3.81-74.5) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งพบความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ทั้งหมด 2 รายคิดเป็นร้อยละ 1.8<sup>(13)</sup>



ตารางที่ 19 เปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยและผลการตรวจ rs112735431 ในการศึกษาต่างๆที่  
ศึกษาในผู้ป่วยที่พบหลอดเลือดสมองในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ

ผลการศึกษา	Travanichakul, et al (2016)	Miyawaki,et al (2013) <sup>(13)</sup>	Miyawaki, et al (2012,2013) <sup>(12)</sup>	Bang, et al (2015) <sup>[59]</sup>
จำนวนผู้ป่วย	113 (include MMD)	84 (nonMMD ICASO)	125 (nonMMD ICASO)	352 (include MMD)
เชื้อชาติ	ไทย	ญี่ปุ่น	ญี่ปุ่น	เกาหลี
อายุ (ปี)	63.7 (14.1)	61.5 (12.6)	61.7 (12.1)	51.3±13.7
เพศ (หญิง:คน) (%)	54 (47.8)	34 (40.4)	51 (40.8)	220 (62.5)
ความดันโลหิตสูง (%)	78 (69.0)	58 (69.0)	77 (61.6)	246
โรคเบาหวาน (%)	38 (33.6)	23 (27.3)	33 (26.4)	99
โรคไขมันในเลือด ผิดปกติ(%)	62 (54.9)	28 (33.3)	42 (33.6)	147
โรคหลอดเลือดหัวใจ (%)	9 (8.0)	8 (9.5)	11 (8.8)	-
สูบบุหรี่ (%)	20 (17.6)	20 (23.8)	32 (25.6)	-
rs112735431 (คน) (%)				
-wild type :G/G	111 (98.2)	64 (76.2)	96 (76.8)	176 (50.0)
-heterogenous :G/A	2 (1.8)	20 (23.8)	28 (22.4)	175 (49.7)
-homogenous :A/A	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.3)

นอกจากนี้หากเปรียบเทียบกับการศึกษาของ **Bang และคณะ (2015)** ที่ศึกษาในผู้ป่วยโรค  
สมองขาดเลือดในประเทศเกาหลี ที่มีอาการเป็นกลุ่มโรคหลอดเลือดสมองเส้นกลางตีบ และจากหลอดเลือด

เลือดสมองในโพรงกะโหลกศีรษะตีบบริเวณอื่น โดยที่ตรวจไม่พบหลอดเลือดแดงบริเวณคอตีบ หรือ ลิ่มเลือดจากหัวใจ จำนวน 352 ราย พบผู้ป่วยที่ผลการตรวจหลอดเลือดสมองเข้าได้กับโรคโมยาโมยา จำนวน 131 ราย และพบความหลากหลายของพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ทั้งหมด 176 ราย คิดเป็นร้อยละ 50 แบ่งเป็นชนิดเฮเทอโรไซกัส 175 ราย และโฮโมไซกัส จำนวน 1 ราย แต่หากคิดเฉพาะรายที่พบหลอดเลือดแดงในโพรงกะโหลกศีรษะตีบโดยไม่เป็นโรคโมยาโมยาจะพบความหลากหลายของพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ทั้งหมด 77 ราย คิดเป็นร้อยละ 34.8 โดยทั้งหมดพบเป็นลักษณะ เฮเทอโรไซกัสและไม่พบชนิดโฮโมไซกัสเลย <sup>[59]</sup>

สาเหตุที่ความชุกของความหลากหลายของพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่ไม่ได้เกิดจากลิ่มเลือดในหัวใจ ของการศึกษานี้ มีจำนวนน้อยกว่าการศึกษาอื่น เพราะ ประชากรแรก ผู้ป่วยทั้งหมดเป็นคนไทย ซึ่งเป็นเชื้อชาติเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ซึ่งแตกต่างจากประเทศเกาหลีและญี่ปุ่นซึ่งเป็นเชื้อชาติเอเชียตะวันออกเฉียงใต้เป็นเชื้อชาติที่พบโรคโมยาโมยาได้มากกว่า กล่าวคือจากข้อมูลทางระบาดวิทยาพบความชุกมากของโรคโมยาโมยามากที่สุดสามอันดับแรกคือ ญี่ปุ่น(ค.ศ.2008) เกาหลี(ค.ศ.2004) และจีน (ค.ศ.2007) เท่ากับ 10.5, 5.2 และ 3.9 รายในประชากร 100,000 รายตามลำดับ <sup>[7, 16, 42]</sup> แต่ในประเทศไทยยังไม่มีผู้ศึกษาถึงความชุกของโรค มีเพียงการศึกษาของ **Goto และคณะ (1992)** ที่ได้อ้างอิงว่ามี 4 ราย <sup>(15)</sup>เท่านั้น ส่วนสำหรับผลของการศึกษาของความหลากหลายของพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในประชากรทั่วไป ก็พบยีนดังกล่าวมากกว่าในประเทศญี่ปุ่น เกาหลี พบน้อยรองลงมาในประเทศจีน และไม่พบยีนดังกล่าวเลยในประเทศเวียดนามและฟิลิปปินส์<sup>[51]</sup> เช่น การศึกษาของ **Jang และคณะ (2015)** ที่ได้รวบรวมผลความหลากหลายของพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในประชากรทั่วไปพบความชุกของยีนดังกล่าวเท่ากับ ร้อยละ 2.25, 2.51, 0.85 ในประชากรชาวเกาหลี ญี่ปุ่น และจีน ตามลำดับ<sup>[64]</sup> ในขณะที่เดียวกันความหลากหลายของพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในโรคโมยาโมยา ยังพบมากในประเทศญี่ปุ่น เกาหลี แต่พบน้อยกว่าในประเทศจีน กล่าวคือการศึกษาของ **Lee และ คณะ (2015)** ที่ศึกษาความชุกของผลความหลากหลายของพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในผู้ป่วยโรคโมยาโมยาพบ ความชุกของยีนเท่ากับร้อยละ 16.7, 90, 79, และ 23 ในประเทศไต้หวัน ญี่ปุ่น เกาหลี และจีน ตามลำดับ<sup>[65]</sup> และจากการศึกษาของ **Cecchi และ**

**คณะ (2014)** ยืนยันว่าไม่พบความหลากหลายของพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในผู้ป่วยโรคโคมยาโมย่าในยุโรป แอฟริกา อเมริกา เวียดนาม และฟิลิปปินส์เลย<sup>[66]</sup>

ประการที่สอง การเกิดการตีบของหลอดเลือดสมองในโพรงกะโหลกศีรษะในไทยอาจเกิดจากความหลากหลายของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ในตำแหน่งอื่นซึ่งไม่ได้ทำการศึกษาในครั้งนี้ ดังที่เห็นได้จากการศึกษาเราพบผู้ป่วยมีลักษณะหลอดเลือดสมองตีบเข้าได้กับเกณฑ์วินิจฉัยโรคโคมยาโมย่าจำนวน 3 ราย แต่ผู้ป่วยทั้ง 3 รายไม่พบความหลากหลายของพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 เลย ซึ่งจากการศึกษาเชิงอภิธานของ **Sun และคณะ (2016)** ที่รวบรวมข้อมูลจากทั้งหมดงานตีพิมพ์ทั้งหมด 8 ชิ้นในช่วงก่อนปีคศ.2015 พบว่าผู้ป่วยโคมยาโมย่าจำนวน 904 รายและ กลุ่มควบคุม 2258 รายมี มีความหลากหลายของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ตำแหน่ง rs112735431 และ rs148731719 สัมพันธ์กับโรคโคมยาโมย่ามี OR103.39 (95%CI 52.25-204.55) (p-value <0.0001) และ OR 8.34 (95%CI 1.72-40.47, P= 0.008) ตามลำดับ โดยตำแหน่ง rs14873179 เป็นตำแหน่งที่พบได้บ่อยในประเทศจีน<sup>[66]</sup> และจากการศึกษาของ **Cecchi และคณะ (2014)** ศึกษาในชาวคอเคเซียน พบความหลากหลายของพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิดอื่นคือ p. D4013N ในผู้ป่วยชาวอเมริกาเหนือ 3 ราย<sup>[65]</sup>

ประการที่สามในการศึกษานี้ตัวอย่างที่เข้าร่วมการศึกษาประกอบด้วยผู้ที่ไม่มีหลอดเลือดสมองอุดตันเลยถึงร้อยละ 38 ซึ่งเป็นสัดส่วนที่มากกว่าการศึกษาที่ผ่านมา คือ **Miyawaki และคณะ (2013)** มีร้อยละ 20.1<sup>[13]</sup> และ **Bang และคณะ (2015)** ร้อยละ 0<sup>[59]</sup> จึงทำให้ความชุกของความหลากหลายของพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในการศึกษานี้น้อยกว่าการศึกษาอื่น

### 5.1.2 ลักษณะพื้นฐานทางประชากร ผลการตรวจของหลอดเลือดสมอง และความรุนแรงของโรคสมองขาดเลือดในผู้ป่วยที่พบความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431

ผู้ป่วยที่พบความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 จำนวน 2 รายเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ผลการตรวจทางพันธุกรรมปกติ พบว่ามีอายุเฉลี่ยที่เริ่มเป็นโรคสมองขาดเลือดครั้งแรกน้อยกว่า, ความรุนแรงของโรคสมองขาดเลือดมากกว่าเมื่อวัดตามระดับความพิการของผู้ป่วยสมองขาดเลือดตามสเกลแรงกิน ตั้งแต่วันแรกของการนอนโรงพยาบาล แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่มีความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์

โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ทุกคนมีโรคประจำตัวเป็นโรคความดันโลหิตสูง, เบาหวาน, ไขมันเลือดสูง, ไม่พบประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดสมอง เป็นเพศชาย และมีผลหลอดเลือดแดงในโพรงกะโหลกศีรษะผิดปกติคือตีบบริเวณหลอดเลือดแดงแคโรติดส่วนปลาย, หลอดเลือดแดงสมองเส้นกลางส่วนต้น, หลอดเลือดแดงสมองเส้นหน้าส่วนต้น หรือมีลักษณะตรงตามเกณฑ์วินิจฉัยโรคโมยาโมยาของคณะกรรมการวิจัยการเกิดการอุดตันของหลอดเลือดภายในวงจรวิลิสในประเทศญี่ปุ่นปีค.ศ.1997<sup>(8)</sup> อย่างน้อย 1 ข้อ สำหรับผลการรักษาของกลุ่มความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนส์ริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 พบว่ามีค่ามัธยฐานของค่าระดับความพิการของผู้ป่วยสมองขาดเลือดตามสเกลแรงกินขณะออกจากโรงพยาบาล มากกว่าผู้ป่วยที่มียืนปกติ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่ามีค่ามัธยฐานของค่า คะแนนการปฏิบัติกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตามดัชนีบาร์เธลล์หลังจากออกจากโรงพยาบาลน้อยกว่า และค่าเฉลี่ยของจำนวนวันการนอนโรงพยาบาลน้อยกว่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

จากผลการศึกษาพบว่าสอดคล้องกับลักษณะการดำเนินโรคโมยาโมยา กล่าวคือจากการศึกษาของ **Kaint และคณะ (2013)** พบว่าผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่เป็นโรคโมยาโมยาจะมีอายุที่เริ่มเป็นโรคสมองขาดเลือดน้อยกว่าผู้ป่วยทั่วไป และมีประวัติโรคสมองขาดเลือดในครอบครัวมากกว่าผู้ป่วยทั่วไป รวมทั้งมีอาการจากสมองขาดเลือดรุนแรงกว่าในผู้ป่วยโมยาโมยาชาวเอเชียที่มีความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนส์ริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยโมยาโมยาชาวคอเคเซียนและไม่พบยีนส์ดังกล่าว<sup>[67]</sup>

จากการศึกษาของ **Miyawaki และคณะ (2013)** พบว่าอายุที่เริ่มเป็นโรคสมองขาดเลือดในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบที่ไม่ได้เป็นโรคโมยาโมยาและพบว่ามี ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนส์ริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 มีอายุน้อยกว่าผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงตีบภายในโพรงกะโหลกศีรษะที่มียืนปกติ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(13)</sup>

ข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่าพบผู้ป่วยโรคโมยาโมยาในเพศหญิงมากกว่าชาย แต่ในปัจจุบันยังสรุปไม่ได้เนื่องจาก ข้อมูลที่ศึกษาในแต่ละเชื้อชาติมีความขัดแย้งกัน คือพบสัดส่วนเพศหญิงต่อเพศชายในผู้ป่วยโรคโมยาโมยาเท่ากับ 1.8, 1.9, 1.1 ในประเทศญี่ปุ่น เกาหลี และจีนตามลำดับ<sup>[16, 68, 69]</sup> ดังนั้นการศึกษาของเราที่พบความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนส์ริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในผู้ป่วยเพียง 2 คน ซึ่งเป็นเพศชายทั้งหมดจึงไม่สรุปได้ว่าเพศชายเป็นปัจจัยเสี่ยงของการพบความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนส์ริงฟิงเกอร์โปรตีนจริง

สำหรับสาเหตุผู้ที่มีความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนส์ริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 มีลักษณะหลอดเลือดสมองตีบไม่ตรงตามหลักเกณฑ์วินิจฉัยโรคโมยาโมยาอาจเป็น เพราะ ในระยะเริ่มแรกของโรคโมยาโมยาอาจไม่พบหลอดเลือดแดงในวงจรวิลิสตีบได้ แต่จะตีบได้ หากติดตามด้วยภาพวินิจฉัยหลอดเลือดต่อในอนาคต กล่าวคือจากการศึกษาของ **Kelly และคณะ (2006)** พบว่าผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดตีบตามเกณฑ์วินิจฉัยโรคโมยาโมยาเพียงข้างเดียว เมื่อติดตามภาพเอกซเรย์หลอดเลือดในอนาคต พบว่าร้อยละ 40 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ หลอดเลือดแดงจะตีบสองข้างในที่สุด ประการที่สองผู้ป่วยทั้งสองรายมีอายุมาก และมีโรคประจำตัวที่เสี่ยงต่อหลอดเลือดแดงแข็งจึงทำให้ความสามารถในการสร้างหลอดเลือดใหม่รอบหลอดเลือดที่มีการตีบลดลง<sup>[70]</sup>

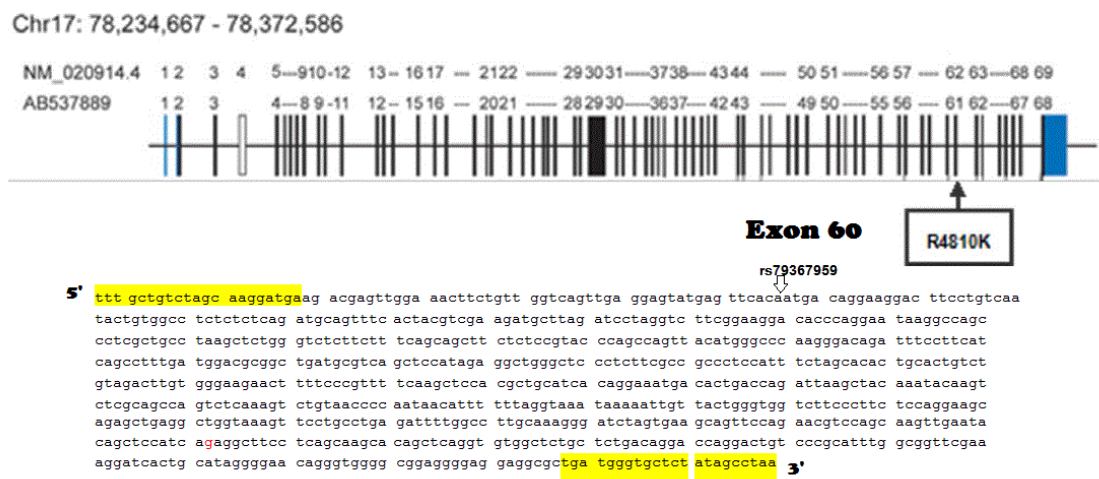
ในการศึกษานี้พบผู้ป่วยหนึ่งรายที่มี ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนส์ริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 และตรวจพบว่ามี การตีบของหลอดเลือดแดงส่วนหลัง (posterior circulation) และมีการตีบของหลอดเลือดแดงภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะร่วมด้วย ซึ่งจากการศึกษาของ **Miyamoto และคณะ (1984)** พบว่าผู้ป่วยโรคโมยาโมยาสามารถมีการตีบของหลอดเลือดสมองส่วนหลังได้<sup>[71]</sup> และการศึกษาของ **Miyatake และคณะ (2012)** พบผู้ป่วยโรคโมยาโมยาที่มีความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนส์ริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 จะมีอายุที่เริ่มเป็นโรคสมองขาดเลือดน้อยกว่า และมีการตีบของหลอดเลือดสมองเส้นหลัง (posterior cerebral artery) ที่มากกว่าผู้ที่เป็นโรคโมยาโมยาแต่ไม่พบความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนส์ดังกล่าว<sup>[50]</sup> และจากการศึกษาของ **Hua และคณะ (2012)** พบว่าโรคโมยาโมยาสามารถพบการตีบทั้งหลอดเลือดแดงภายในและภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะร่วมกันได้<sup>[72]</sup>

ผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนส์ริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ทั้งสองรายพบว่ามีโรคประจำตัวเป็นโรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน และโรคไขมันในเลือดสูง ซึ่งจากการศึกษาของ **Koizumi และคณะ (2013)** พบว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนส์ริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 มีผลต่อความดันโลหิตสูง โดยเฉพาะค่าความดันซิสโตลิก<sup>[44]</sup> แต่ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่แสดงถึงความสัมพันธ์ของยีนส์ดังกล่าวกับโรคเบาหวาน และโรคไขมันในเลือดสูง

ในการศึกษานี้พบความหลากหลายของพันธุกรรมชนิดอื่นนอกเหนือจากตำแหน่ง อาร์เอส 112735431 ทั้งหมด 3 รูปแบบ คือ rs79367959, rs374468136, rs553124940 คิดเป็นร้อยละ 13.3, 0.9, 0.4 ตามลำดับ โดยจากการสืบค้นข้อมูลพบเพียง rs79367959 ที่มีการศึกษาข้อมูลในประชากรทั่วไปทั่วโลก ตาม **NCBI Reference Sequence FASTA** พบความหลากหลายทาง

พันธุกรรมชนิด heterozygous ร้อยละ 15.7 ซึ่งใกล้เคียงกับที่พบในการศึกษาเราจึงอนุมานได้ว่า ความหลากหลายทางพันธุกรรมในตำแหน่งนี้ไม่มีผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบ

รูปภาพที่ 8 แสดงตำแหน่งยีนรีงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ที่ทำการศึกษา



## 5.2 สรุปผล

จากผลการศึกษาพบว่าในช่วงระหว่างมิถุนายน พ.ศ.2558 ถึง มีนาคม พ.ศ.2559 ใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบผู้ป่วยด้วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากลิ่มเลือดที่มาจาก หัวใจ และได้ผลการส่งตรวจเพื่อหาความหลากหลายทางพันธุกรรมจนได้ผลสมบูรณ์ทั้งหมด 234 ราย ในจำนวนนี้พบลักษณะหลอดเลือดตีบที่ตรงตามเกณฑ์วินิจฉัยโรคโมยาโมยาทั้งหมด 3 ราย คิดเป็น ร้อยละ 1.3 และพบความหลากหลายของพันธุกรรมของยีนรีงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ทั้งหมด 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.9 ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจาก ลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจ และคิดเป็นร้อยละ 1.8 ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่พบหลอดเลือดสมองโนโพรงกะโหลกศีรษะตีบหรืออุดตัน โดยทั้งหมดเป็นลักษณะเฮเทอโรไซกัส และไม่พบ ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนรีงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในผู้ป่วย

ที่มีการตีบของหลอดเลือดสมองภายนอกโพรงกะโหลกศีรษะและผู้ป่วยสมองขาดเลือดชนิดการตีบของหลอดเลือดแขนง

### 5.3 ข้อดีของการศึกษานี้

การศึกษานี้ใช้การตรวจด้วยวิธีหาลำดับดีเอ็นเอ ( DNA sequencing) ด้วย Sanger technique ซึ่งเป็นวิธีที่มีความแม่นยำในการตรวจสูง คือ ความผิดพลาดในการอ่านลำดับน้อยมากคืออยู่ในช่วงร้อยละ 0.001-1 หากลำดับคู่เบสอยู่ในช่วง 200-2000 ซึ่งลำดับดีเอ็นเอในการศึกษาของเราคือ 792 คู่เบส

ภาพวินิจฉัยหลอดเลือดของการศึกษาเราถึงจะไม่ได้ทำ conventional angiography แต่ผู้ป่วยทุกคนได้รับการตรวจหลอดเลือดสมอง คือ ได้รับการตรวจด้วยหลอดเลือดสมองด้วย เอกซเรย์คอมพิวเตอร์จำนวน 170 รายคิดเป็นร้อยละ 72.6 และตรวจด้วยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก 64 รายคิดเป็น ร้อยละ 26.4 อีกทั้งผลการอ่านได้รับการอ่านทั้งหมดสองครั้งคือประสาทแพทย์และแพทย์รังสีวินิจฉัยจึงมีความแม่นยำในการแปลผลมากขึ้น

การศึกษานี้เป็นรูปแบบตัดขวาง ที่ได้รับข้อมูลจากทั้งเวชทะเบียน สอบถามจากผู้ป่วยโดยตรง และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจึงทำให้การเก็บข้อมูลที่ต้องการครบถ้วน

การศึกษานี้ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจทางพันธุกรรม เป็นโรคสมองขาดเลือดชนิดที่มีการตีบของหลอดเลือดแขนง จำนวน 109 ราย คิดเป็น 46.6% และไม่มีการตีบของหลอดเลือดสมองจำนวน 89 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.0 ซึ่งเป็นสัดส่วนที่มากกว่าการศึกษาอื่นๆที่ผ่านมา จึงอาจสรุปได้ว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ไม่พบในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่ไม่มีการตีบของหลอดเลือดสมอง

### 5.4 ข้อด้อยของการศึกษานี้

การศึกษานี้จัดทำขึ้นเพื่อหาความชุกของหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเป็นหลัก จึงไม่ได้ศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในประชากรทั่วไปที่ไม่เป็นโรค จึงทำให้ไม่สามารถสรุปผลได้ว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 มีผลต่อการเกิดหลอดเลือดสมองตีบ หรือ หลอดเลือดสมอง

ในโพรงกะโหลกศีรษะตีบจริง แต่หากอ้างอิงตามการศึกษาของ Liu และคณะ (2012)<sup>(52)</sup> ที่ไม่พบความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในประชากรทั่วไปของประเทศเวียดนามหรือฟิลิปปินส์ ซึ่งการศึกษาดังกล่าวตรวจยืนยันด้วยวิธี DNA sequencing แบบเดียวกัน จึงอาจอนุมานได้ว่าค่า ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองภายในโพรงกะโหลกศีรษะตีบ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับประชากรปกติ เมื่อคำนวณโดยใช้วิธี two sample test of proportion ( $p=0.31$ , 95%CI -0.008-0.028)

การที่ไม่พบความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในผู้ป่วยที่มีลักษณะหลอดเลือดเข้าได้กับโรคโคม่าโคม่า อาจเป็นเพราะโรคโคม่าโคม่ามีพยาธิกำเนิดของโรคซับซ้อนคือเป็น multifactorial phenomenon ประกอบด้วยสาเหตุทางพันธุกรรม เนื้อพันธุกรรม (epigenetic) และปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาที่เพียงพอที่จะสรุปผลได้ นอกจากนี้ปัจจัยทางพันธุกรรมของโรคโคม่าโคม่าเป็นลักษณะโพลีเจนิก และมีการถ่ายทอดแบบยีนส์เด่นไม่สมบูรณ์ ซึ่งในการศึกษานี้ไม่ได้ตรวจหาความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิดอื่น ที่อาจตรวจพบในโรคโคม่าโคม่า

ความชุกของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในการศึกษาครั้งนี้แตกต่างจาก pilot study ซึ่งอาจเป็นเพราะความผิดพลาดในการจับคู่สมมากกว่าอคติในการเลือกศึกษา (selection bias) เนื่องจากข้อมูลพื้นฐานของประชากรของใน pilot study ไม่แตกต่างจากการศึกษาทั้งหมด

การศึกษานี้เก็บข้อมูลแต่ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ซึ่งเป็นโรงพยาบาลขนาดตติยภูมิ จึงทำให้ความชุกของโรคโคม่าโคม่ามีมากกว่าประชากรทั่วไปได้

## 5.5 ข้อเสนอแนะ

ควรมีการเก็บข้อมูลความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ในประชากรทั่วไปที่ไม่ได้เป็นโรคสมองขาดเลือดโดยใช้ Match case-control study เพื่อตอบคำถามเรื่องผลของหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431 ต่อโรคสมองขาดเลือด



ควรตรวจหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนริงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิดอื่นเช่น ชนิด rs14873179 ซึ่งเป็นตำแหน่งที่พบได้บ่อยในประเทศจีน ซึ่งเป็นเชื้อชาติที่ใกล้เคียงกับคนไทยมากกว่า ชาวญี่ปุ่น หรือเกาหลี



## รายการอ้างอิง

1. Viriyavejakul A PN, Vannasaeng S. The prevalence of stroke in urban community of Thailand. *J Neurology* 1985;232 Suppl 1:S93.
2. Suwanwela NC, Chutinetr A. Risk Factors for Atherosclerosis of Cervicocerebral Arteries: Intracranial versus Extracranial. *Neuroepidemiology* 2003;22:37-40.
3. Dharmasaroja PA, Intharakham K. Risk factors for carotid stenosis in Thai patients with ischemic stroke/TIA. *Angiology* 2010;61:789-92.
4. Timsit SG SR, Mohr JP. Early clinical differentiation of cerebral infarction from severe atherosclerosis and cardioembolism. *Stroke* 1992;23:486-91.
5. Rincon F, Sacco RL, Kranwinkel G, Xu Q, Paik MC, Boden-Albala B, et al. Incidence and risk factors of intracranial atherosclerotic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 2009;28:65-71.
6. Chutinetr A, Suwanwela NC, Snabboon T, Chaisinanunkul N, Furie KL, Phanthumchinda K. Association between genetic polymorphisms and sites of cervicocerebral artery atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:379-85.
7. Burke GM, Burke AM, Sherma AK, Hurley MC, Batjer HH, Bendok BR. Moyamoya disease: a summary. *Neurosurg Focus* 2009;26:E11.
8. Ikeda H, Sasaki T, Yoshimoto T, Fukui M, Arinami T. Mapping of a familial moyamoya disease gene to chromosome 3p24.2-p26. *Am J Hum Genet* 1999;64:533-7.
9. Inoue TK, Ikezaki K, Sasazuki T, Matsushima T, Fukui M. Linkage analysis of moyamoya disease on chromosome 6. *J Child Neurol* 2000;15:179-82.
10. Sakurai K, Horiuchi Y, Ikeda H, Ikezaki K, Yoshimoto T, Fukui M, et al. A novel susceptibility locus for moyamoya disease on chromosome 8q23. *J Hum Genet* 2004;49:278-81.
11. Yamauchi T, Tada M, Houkin K, Tanaka T, Nakamura Y, Kuroda S, et al. Linkage of Familial Moyamoya Disease (Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis) to Chromosome 17q25. *Stroke* 2000;31:930-5.

12. Miyawaki S, Imai H, Takayanagi S, Mukasa A, Nakatomi H, Saito N. Identification of a genetic variant common to moyamoya disease and intracranial major artery stenosis/occlusion. *Stroke* 2012;43:3371-4.
13. Miyawaki S, Imai H, Shimizu M, Yagi S, Ono H, Mukasa A, et al. Genetic variant RNF213 c.14576G>A in various phenotypes of intracranial major artery stenosis/occlusion. *Stroke* 2013;44:2894-7.
14. Suwanwela C. Moyamoya Disease in Thailand. In: Suzuki J, editor. *Advances in Surgery for Cerebral Stroke*. Japan: Springer Japan; 1988. p. 123-4.
15. Goto Y, Yonekawa Y. Worldwide distribution of moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1992;32:883-6.
16. Miao W, Zhao PL, Zhang YS, Liu HY, Chang Y, Ma J, et al. Epidemiological and clinical features of Moyamoya disease in Nanjing, China. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:199-203.
17. Sacco RL KS, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:2064-89.
18. Lang RM BM, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology Chamber. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440.
19. Bazzochi M QE, Zuiani C, et al. Transcranial Doppler: state of the art/. *Eur J Radio* 1998;27:141-8.
20. Hathout GM, Fink JR, El-Saden SM, Grant EG. Sonographic NASCET index: a new doppler parameter for assessment of internal carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:68-75.
21. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:e6-e245.

22. Viriyavejakul A, Senanarong V, Prayoonwiwat N, Praditsuwan R, Chaisevikul R, Pongvarin N. Epidemiology of stroke in the elderly in Thailand. *J Med Assoc Thai* 1998;81:497-505.
23. Hanchaiphibookkul S, Pongvarin N, Nidhinandana S, Suwanwela NC, Puthkhao P, Towanabut S, et al. Prevalence of stroke and stroke risk factors in Thailand: Thai Epidemiologic Stroke (TES) Study. *J Med Assoc Thai* 2011;94:427-36.
24. Suwanwela NC. Stroke epidemiology in Thailand. *J Stroke* 2014;16:1-7.
25. Adams HP BB, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
26. Donnell M XD, Liu L, Zhang H, Chin SL. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries-the interstroke study: a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-23.
27. Chen X ZL, Zhang Y, Yi D, Liu L, Rao W, Wu Y, Ma D, Liu X. Risk factors of stroke in western and asian countries:a systematic review and meta-analysis of prospective cohort study. *BMC Public Health* 2014;14:1471-2458.
28. Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol* 2004;61:1652-61.
29. Lindgren A. Stroke genetics: a review and update. *J Stroke* 2014;16:114-23.
30. Dharmasaroja P. Prevalence of extracranial carotid stenosis in Thai ischemic stroke/TIA patients. *J Neurol Sci* 2008;269:92-5.
31. Wityk RJ, Lehman D, Klag M, Coresh J, Ahn H, Litt B. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis. *Stroke* 1996;27:1974-80.
32. Arenillas JF MC, Chacón P. High lipoprotein (a), diabetes,and the extent of symptomatic intracranial atherosclerosis. *neurology* 2004;27-32.
33. Banerjee I GV, Ganesh S. Association of gene polymorphism with genetic susceptibility to stroke in Asian populations: A meta-analysis. *J Hum Genet* 2007;52:205-19.

34. Liu ZZ LH, Gao F, Liu G, Zheng HG, Zhou YL, Wang YJ, Kang XX. Polymorphism in the human C-reactive protein (CRP) gene, serum concentrations of CRP, and the difference between intracranial and extracranial atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2008;389:40-4.
35. Traylor M, Farrall M, Holliday EG, Sudlow C, Hopewell JC, Cheng YC, et al. Genetic risk factors for ischaemic stroke and its subtypes (the METASTROKE collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol* 2012;11:951-62.
36. Kengia JT, Ko KC, Ikeda S, Hiraishi A, Mieno-Naka M, Arai T, et al. A gene variant in the Atp10d gene associates with atherosclerotic indices in Japanese elderly population. *Atherosclerosis* 2013;231:158-62.
37. Kuroda S, Houkin K. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2008;7:1056-66.
38. Scott RM, Smith ER. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:1226-37.
39. Suzuki J TA. Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol* 1969;20:288-99.
40. Houkin K AT, Takahashi A Diagnosis of moyamoya disease with magnetic resonance angiography. *stroke* 1994;25:2159-64.
41. Leclerc X, Godefroy O, Pruvo JP, Leys D. Computed tomographic angiography for the evaluation of carotid artery stenosis. *Stroke* 1995;26:1577-81.
42. Im SH, Cho CB, Joo WI, Chough CK, Park HK, Lee KJ, et al. Prevalence and epidemiological features of moyamoya disease in Korea. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 2012;14:75-8.
43. Kronenburg A, Braun KP, van der Zwan A, Klijn CJ. Recent advances in moyamoya disease: pathophysiology and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14:423.

44. Koizumi A, Kobayashi H, Liu W, Fujii Y, Senevirathna ST, Nanayakkara S, et al. P.R4810K, a polymorphism of RNF213, the susceptibility gene for moyamoya disease, is associated with blood pressure. *Environ Health Prev Med* 2013;18:121-9.
45. Fujimura M, Sonobe S, Nishijima Y, Niizuma K, Sakata H, Kure S, et al. Genetics and Biomarkers of Moyamoya Disease: Significance of RNF213 as a Susceptibility Gene. *J Stroke* 2014;16:65-72.
46. Kim SJ HK, Shin HY, Bang OY, Kim GM, Chung CS. Association of thyroid autoantibodies with moyamoya-type cerebrovascular disease: a prospective study. *Stroke* 2010;41:173-6.
47. Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, et al. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet* 2011;56:34-40.
48. Hitomi T, Habu T, Kobayashi H, Okuda H, Harada KH, Osafune K, et al. The moyamoya disease susceptibility variant RNF213 R4810K (rs112735431) induces genomic instability by mitotic abnormality. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;439:419-26.
49. Liu W, Morito D, Takashima S, Mineharu Y, Kobayashi H, Hitomi T, et al. Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *PLoS One* 2011;6:e22542.
50. Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, et al. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology* 2012;78:803-10.
51. Liu W, Hitomi T, Kobayashi H, Harada KH, Koizumi A. Distribution of moyamoya disease susceptibility polymorphism p.R4810K in RNF213 in East and Southeast Asian populations. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012;52:299-303.
52. Wu Z, Jiang H, Zhang L, Xu X, Zhang X, Kang Z, et al. Molecular analysis of RNF213 gene for moyamoya disease in the Chinese Han population. *PLoS One* 2012;7:e48179.
53. Park YS, Jeon YJ, Kim HS, Han IB, Oh SH, Kim DS, et al. The GC + CC genotype at position -418 in TIMP-2 promoter and the -1575GA/-1306CC genotype in MMP-2 is

genetic predisposing factors for prevalence of moyamoya disease. *BMC Neurol* 2014;14:180.

54. Kang HS, Kim SK, Cho BK, Kim YY, Hwang YS, Wang KC. Single nucleotide polymorphisms of tissue inhibitor of metalloproteinase genes in familial moyamoya disease. *Neurosurgery* 2006;58:1074-80; discussion -80.
55. Wang X, Zhang Z, Liu W, Xiong Y, Sun W, Huang X, et al. Impacts and interactions of PDGFRB, MMP-3, TIMP-2, and RNF213 polymorphisms on the risk of Moyamoya disease in Han Chinese human subjects. *Gene* 2013;526:437-42.
56. Park YS, Jeon YJ, Kim HS, Chae KY, Oh SH, Han IB, et al. The role of VEGF and KDR polymorphisms in moyamoya disease and collateral revascularization. *PLoS One* 2012;7:e47158.
57. Roder C PV, Kasuya H, Nishizawa T Polymorphisms in TGFB1 and PDGFRB are associated with Moyamoya disease in European patients. *Acta Neurochir* 2010;152:2153-60.
58. Liu C RC, Schulte C, Kasuya H. Analysis of TGFB1 in European and Japanese Moyamoya disease patients. *European journal of medical genetics* 2012;55:531-4.
59. Bang OY, Ryoo S, Kim SJ, Yoon CH, Cha J, Yeon JY, et al. Adult Moyamoya Disease: A Burden of Intracranial Stenosis in East Asians? *PLoS One* 2015;10:e0130663.
60. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977;74:5463-7.
61. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 2003;229:340-6.
62. Feldmann E, Wilterdink JL, Kosinski A, Lynn M, Chimowitz MI, Sarafin J, et al. The Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) trial. *Neurology* 2007;68:2099-106.
63. Tsvigoulis G NM, Alexandrov VA. Cerebrovascular ultrasound in stroke prevention and treatment. Oxford: Wiley-blackwel; 2011. 87-143 p.
64. Jang MA, Shin S, Yoon JH, Ki CS. Frequency of the moyamoya-related RNF213 p.Arg4810Lys variant in 1,516 Korean individuals. *BMC Med Genet* 2015;16:109.

65. Lee MJ, Chen YF, Fan PC, Wang KC, Wang K, Wang J, et al. Mutation genotypes of RNF213 gene from moyamoya patients in Taiwan. *J Neurol Sci* 2015;353:161-5.
66. Cecchi AC, Guo D, Ren Z, Flynn K, Santos-Cortez RL, Leal SM, et al. RNF213 rare variants in an ethnically diverse population with Moyamoya disease. *Stroke* 2014;45:3200-7.
67. Kainth D, Chaudhry SA, Kainth H, Suri FK, Qureshi AI. Epidemiological and clinical features of moyamoya disease in the USA. *Neuroepidemiology* 2013;40:282-7.
68. Kuriyama S, Kusaka Y, Fujimura M, Wakai K, Tamakoshi A, Hashimoto S, et al. Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Stroke* 2008;39:42-7.
69. Ahn IM, Park DH, Hann HJ, Kim KH, Kim HJ, Ahn HS. Incidence, prevalence, and survival of moyamoya disease in Korea: a nationwide, population-based study. *Stroke* 2014;45:1090-5.
70. Kelly ME, Bell-Stephens TE, Marks MP, Do HM, Steinberg GK. Progression of unilateral moyamoya disease: A clinical series. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:109-15.
71. Miyamoto S, Kikuchi H, Karasawa J, Nagata I, Ikota T, Takeuchi S. Study of the posterior circulation in moyamoya disease. Clinical and neuroradiological evaluation. *J Neurosurg* 1984;61:1032-7.
72. Hua le H, Dodd RL, Schwartz NE. Concurrent stenoocclusive disease of intracranial and extracranial arteries in a patient with polycythemia vera. *Case Rep Med* 2012;2012:151767.





ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตารางที่ 20 Bathel index of activity of daily living

Daily activity living	หลักเกณฑ์	คะแนนของ ผู้ป่วย
การกลืนอุจจาระ	0 = กลืนอุจจาระไม่ได้ 5 = มีอุจจาระราดบ้าง (ไม่เกิน 1 ครั้งต่อสัปดาห์) 10= สามารถกลืนอุจจาระได้	
การกลืนปัสสาวะ	0 = กลืนปัสสาวะไม่ได้เลยหรือใส่สายสวนปัสสาวะ 5 = มีปัสสาวะราดบ้าง ไม่เกิน 1 ครั้งต่อวัน 10= สามารถกลืนอุจจาระได้	
การดูแลสุขลักษณะส่วนบุคคล	0 = ต้องการความช่วยเหลือ 5 = ล้างหน้า,แปรงฟัน,หวีผม,โกนหนวดเองได้	
การเข้าห้องน้ำและการดูแลตัวเองระหว่างถ่ายอุจจาระและปัสสาวะ	0 = ไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้เลย 5 = ต้องการความช่วยเหลือเพียงเล็กน้อย 10= ถอดกางเกง ใส่กางเกง ราดน้ำได้เอง	
การรับประทานอาหาร	0 = ต้องมีคนป้อน 5 = พอตักอาหารเองได้ แต่ต้องการความช่วยเหลือบ้างเช่นหั่นเนื้อหรือทาเนย 10= รับประทานอาหารเองได้ปกติ	
การเคลื่อนย้ายจากเก้าอี้ไปยังเตียงนอน	0 = ช่วยตัวเองไม่ได้เลย 5 = นั่งเองได้ แต่ต้องมีคนช่วยย้ายจากเก้าอี้ไปเตียง 10= ต้องการความช่วยเหลือบ้างถึงจะนั่งเองได้	

	15= นั่งได้เองโดยไม่ต้องการความช่วยเหลือ	
การเดิน	0 = เดินไม่ได้ 5 = ใช้ wheelchair ได้โดยไม่ต้องมีคนช่วยเหลือ 10= เดินได้เองโดยใช้คนพยุง หรือใช้ไม้เท้า 15= เดินได้เอง	
การแต่งตัว	0 = ต้องการความช่วยเหลือ 5 = ต้องการความช่วยเหลือบ้างน้อยกว่าเท่ากับครึ่ง 10= แต่งตัวเอง ใส่กระดุมเองได้	
การขึ้นบันได	0 = เดินขึ้นบันไดไม่ได้ 5= เดินขึ้นบันไดได้โดยมีคนช่วยเหลือ 10= เดินขึ้นบันไดได้เอง	
การอาบน้ำ	0 = ต้องการความช่วยเหลือ 5 = อาบน้ำได้เอง	

### Neurofibromatosis type 1 ตาม NIH 1988 diagnostic criteria

มีภาวะดังต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ข้อใน 7 ข้อ

1. มีพี่น้อง หรือพ่อแม่ หรือลูกอย่างน้อยหนึ่งคนที่เป็นโรค Neurofibromatosis type1
2. มี café au lait macule ที่มีขนาดมากกว่าเท่ากับ 0.5 เซนติเมตรในก่อนเจริญพันธุ์ และ 1.5 เซนติเมตรในภาวะเจริญพันธุ์ จำนวนตั้งแต่ 6 จุดเป็นต้นไป
3. มี freckling ที่บริเวณรักแร้หรือขาหนีบอย่างน้อย 1 ตำแหน่ง
4. มี neurofibroma ตั้งแต่ 2 อัน หรือมี plexiform neurofibroma ตั้งแต่ 1 อัน
5. มี optic glioma
6. มี Lisch nodule ตั้งแต่ 2 อัน
7. มี sphenoid wing dysplasia หรือ pseudoarthrosis หรือ การบางของ long bone cortex

### Marfan syndrome จาก 2010 Revised Ghent Nosology for Marfan syndrome

มีข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

1. Aortic Root Dilatation Z score  $\geq 2$  หรือ aortic dissection และ Ectopia Lentis
2. Aortic Root Dilatation Z score  $\geq 2$  หรือ aortic dissection และ FBN1 mutation
3. Aortic Root Dilatation Z score  $\geq 2$  หรือ aortic dissection และ Systemic Score มากกว่า

เท่ากับ 7 Systemic score คือ

- Wrist and thumb sign -3
- Wrist or thumb sign -1
- Pectus carinatum deformity -2
- Pectus excavatum or chest asymmetry -1
- Hindfoot deformity -2
- Plain flat foot -1
- Spontaneous pneumothorax -2
- Dural ectasia -2
- Protucio acetabulum -2
- Scoliosis or thoracolumbar kyphosis -1
- Reduced elbow extension -1
- 3 of 5 facial feature -1
- Skin striae -1

- Mitral valve prolapsed -1
- Upper/lower segment ratio  $<0.85$  and armspan/height  $>1.05$  -1

### Toast classification of subtype of stroke จาก TOAST classification (3)

#### 1. Large artery atherosclerosis

เมื่อมีอาการแสดงของสมองขาดเลือดบริเวณ cerebrum และ cerebellum ที่ไม่ใช่ lacunar syndrome โดยภาพรังสีเอกซเรย์พบบริเวณที่ขาดเลือดมีเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 1.5 เซนติเมตรบริเวณ cortical, subcortical, cerebellum, brainstem และมีหลักฐานการตีบของเส้นเลือดบริเวณนอกหรือในโพรงศีรษะมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 และไม่พบหลักฐานของ cardiac embolism

#### 2. Cardioembolism

เมื่อมีอาการแสดงของสมองขาดเลือดบริเวณ cerebrum และ cerebellum ที่ไม่ใช่ lacunar syndrome โดยภาพรังสีเอกซเรย์พบบริเวณที่ขาดเลือดมีเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 1.5 เซนติเมตรบริเวณ cortical, subcortical, cerebellum, brainstem และมีหลักฐานของ cardiogenic emboli มากกว่าหรือเท่ากับ 1 อย่างดังต่อไปนี้

##### High-risk sources

- Mechanical prosthetic valve
- Mitral stenosis with atrial fibrillation
- Atrial fibrillation (other than lone atrial fibrillation)
- Left atrial/atrial appendage thrombus
- Sick sinus syndrome
- Recent myocardial infarction ( $<4$  weeks)
- Left ventricular thrombus
- Dilated cardiomyopathy
- Akinetic left ventricular segment
- Atrial myxoma
- Infective endocarditis

##### Medium-risk sources

- Mitral valve prolapse
- Mitral annulus calcification
- Mitral stenosis without atrial fibrillation
- Left atrial turbulence (smoke)
- Atrial septal aneurysm
- Patent foramen ovale
- Atrial flutter
- Lone atrial fibrillation
- Bioprosthetic cardiac valve
- Nonbacterial thrombotic endocarditis
- Congestive heart failure
- Hypokinetic left ventricular segment
- Myocardial infarction ( $>4$  weeks,  $<6$  months)

#### 3. Small artery occlusion

เมื่อมีอาการแสดงของ lacunar syndrome อย่างน้อยหนึ่งอย่าง และไม่พบ cortical dysfunction sign และภาพรังสีวินิจฉัยปกติหรือพบเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยกว่า 1.5 เซนติเมตร ของจุดที่สมองขาดเลือดบริเวณ subcortical หรือ cerebellum และไม่พบหลักฐานของ cardiogenic emboli และไม่พบว่ามีการตีบของเส้นเลือดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50

#### 4. Acute stroke of other determined etiology

ภาวะสมองขาดเลือดที่ไม่ได้เกิดจากสาเหตุที่ 1-3 เช่น vasculitis, hypercoagulation

#### 5. Stroke of undetermined etiology

ภาวะสมองขาดเลือดที่ไม่แน่ใจสาเหตุเนื่องจากพบลักษณะของชนิดที่ 1 หรือ 2 หรือ 3 ร่วมกัน หรือทำการสืบค้นเท่าที่ทำได้แล้วไม่พบสาเหตุของสมองขาดเลือด



ตารางที่ 21 *The Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) stroke classification*

Classification	คำนิยาม
TACI (total anterior circulation ischemia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemiparesis or Hemianesthesia and</li> <li>- Homonymous hemianopia and</li> <li>- Aphasia or neglect</li> </ul>
PACI (partial anterior circulation ischemia)	<p>มีสองอย่างเป็นอย่างน้อยของ</p> <p>hemiparesis/hemianesthesia, homonymous hemianopia, aphasia/neglect</p>
POCI (posterior circulation ischemia)	<p>มีข้อใดข้อหนึ่งของ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Isolated homonymous hemianopia</li> <li>- Alteration of consciousness</li> <li>- Cerebellum or brainstem syndrome</li> </ul>
LACI (lacunar circulation ischemia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pure motor/ pure sensory syndrome</li> <li>- Ataxic hemiparesis</li> <li>- Without higher cortical sign deficit</li> </ul>



ตารางที่ 22 NIHSS scale score

หัวข้อประเมิน	แต้ม
<p><b>1a ระดับความรู้สึกตัว</b></p> <p>0 รู้สึกตัวปกติ ตอบสนองได้ดี</p> <p>1 ปลุกตื่นด้วยการกระตุ้นเพียงเบาๆ ตอบคำถามได้</p> <p>2 ปลุกตื่นแต่ต้องใช้การกระตุ้นแรงๆ หรือกระตุ้นซ้ำ</p> <p>3 ไม่ตอบสนองหรือตอบสนองโดยรีเฟรกซ์</p>	
<p><b>1b ถาม “เดือน” และ “อายุ” ใช้คำตอบแรกที่ผู้ป่วยตอบ</b></p> <p>0 ตอบได้ถูกทั้งสองคำถาม</p> <p>1 ตอบถูกหนึ่งคำถาม</p> <p>2 ตอบไม่ถูกเลย</p> <p>ในกรณีพูดไม่ได้จากการใส่ท่อช่วยหายใจ หรือพูดไม่ชัดอย่างมากจากสาเหตุใดก็ตาม หรือมีปัญหา aphasia ให้ใช้แต้ม UN</p>	
<p><b>1c ให้หลับตา ลืมตา กำมือ และแบมือ</b></p> <p>0 ทำได้ทั้งหมด</p> <p>1 ทำได้ถูกหนึ่งอย่าง</p> <p>2 ทำไม่ถูกเลย</p>	
<p><b>2 กลอกตา ให้ผู้ป่วยกลอกตาไปมา มองซ้ายขวา ขึ้นบนล่าง</b></p> <p>0 กลอกตาได้ทุกทิศทาง</p> <p>1 ตาข้างใดข้างหนึ่งหรือทั้งสองข้างเหลื่อมไปมองด้านข้างได้แต่ไม่สู้</p>	

<p>2 เหลือบตามองด้านข้างไม่ได้เลยหรือตามองไปด้านใดด้านหนึ่งจนสุดจนไม่สามารถแก้ไขได้ด้วย oculoccephalic maneuver ได้</p>				
<p><b>3 การมองเห็นโดยให้ผู้ป่วยมองนิ้วผู้ตรวจ</b></p> <p>0 มองเห็นได้ปกติ</p> <p>1 มองไม่เห็นเป็นบางส่วนทั้งสองตา</p> <p>2 มองไม่เห็นครึ่งซีกทั้งสองตา</p> <p>3 มองไม่เห็นเลยทั้งสองตา</p>				
<p><b>4 การมีหน้าเบี้ยว ตรวจโดยให้ผู้ป่วยหลับตา และยิงฟัน ในผู้ป่วยไม่ร่วมมือให้สังเกตจาก facial grimace เมื่อกระตุ้นให้เจ็บ</b></p> <p>0 ไม่มีหน้าเบี้ยว</p> <p>1 หน้าเบี้ยวเล็กน้อย เวลายิงฟันจะเห็นว่าใบหน้า สองข้างไม่เท่ากัน</p> <p>2 หน้าเบี้ยวมากไม่สามารถขยับมุมปากได้แต่ยังหลับตา ยกคิ้วได้</p> <p>3 ไม่สามารถเคลื่อนไหวใบหน้าครึ่งซีก หลับตาไม่สนิท ยิงฟันไม่ได้</p>				
<p><b>5 กำลักร้ามนเนื้อแขนให้ผู้ปวยนั่ง ให้ผู้ป่วยเหยียดแขนออกไปด้านหน้าจนสุดค้างไว้ 10 วินาทีในท่าคว่ำมือ โดยท่ามุม 90 องศาในท่านั่ง และ 45 องศาในท่านอน</b></p> <p>0 แขนค้างในตำแหน่งที่ต้องการได้ตลอด 10 วินาที (ขา 5 วินาที)</p> <p>1 สามารถคงแขนไว้ในตำแหน่งที่ต้องการได้ไม่ถึง 10 วินาทีโดยที่แขนไม่ตกบนเตียง (ขา 5 วินาที)</p> <p>2 ยกแขน (ขา)ได้แต่ไม่สามารถคงๆไว้ในตำแหน่งที่ต้องการ ยกแล้วแขน(ขา)ตกลงบนเตียง</p> <p>3 ไม่สามารถยกขา(ขา)ได้ ขยับได้เฉพาะในแนวราบหรือแค่กระดิก</p>	<p>แขน ซ้าย</p>	<p>แขน ขวา</p>	<p>ขา ซ้าย</p>	<p>ขา ขวา</p>

<p>4 ไม่มีการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อแขน(ขา)เลย</p> <p>UN แขนพิการหรือถูกตัด หรือข้อมือยึดจนไม่สามารถแปลผลได้</p>				
<p>7 อาการเสียการประสานงานของกล้ามเนื้อ แขนตรวจด้วย Finger to nose to finger ขาตรวจด้วย knee to heel test</p> <p>0 ไม่มีการเสียการประสานงานของกล้ามเนื้อ</p> <p>1 มีความผิดปกติของกล้ามเนื้อแขนข้างเดียว</p> <p>2 มีความผิดปกติที่แขนหรือขาสองข้าง</p>				
<p>8 การรับรู้รู้สึก</p> <p>0 ปกติไม่มีอาการชา</p> <p>1 มีอาการชาเพียงเล็กน้อยหรือปานกลางเมื่อใช้ของแหลมทดสอบ</p> <p>2 มีอาการชามากหรือไม่รู้สึกละเลย</p> <p>ในกรณีสูญเสียความรู้สึกตัวหรือ aphasia ให้ 0 หรือ 1 คะแนน</p>				
<p>9 การใช้ภาษา ประเมินความสามารถในการสื่อสาร และความเข้าใจภาษา โดยดูจากการตอบสนองต่อคำสั่งที่ใช้ การพูดตาม การอ่าน ประโยค การเรียกชื่อสิ่งของต่างๆ</p> <p>0 ปกติ</p> <p>1 มีความผิดปกติของภาษาเล็กน้อย พูดตะกุกตะกักหรือไม่เข้าใจรูปภาพบ้าง</p> <p>2 มีความผิดปกติของภาษาอย่างรุนแรง พูดตะกุกตะกักมากต้องอาศัยผู้ตรวจช่วยเดาความหมาย ไม่เข้าใจภาษาพูด</p> <p>3 ไม่พูดเลย ไม่เข้าใจภาษาพูดเลย global aphasia</p> <p>กรณีใส่เครื่องช่วยหายใจให้ประเมินโดยใช้การเขียน</p>				
<p>10 เสียงพูด</p>				

<p>0 เสียงปกติ</p> <p>1 เสียงพูดผิดปกติเล็กน้อย พูดไม่ชัด แต่พอฟังรู้เรื่อง</p> <p>2 เสียงพูดผิดปกติอย่างมาก ฟังไม่รู้เรื่อง</p> <p>3 ใส่ท่อช่วยหายใจหรือมีภาวะอื่นที่ทำให้ไม่สามารถพูดได้</p> <p>UN ใส่ท่อช่วยหายใจหรือมีปัญหาทางกายที่มีผลต่อการเปล่งเสียงเช่น neck injury</p>	
<p><b>11 ภาวะการไม่สนใจร่างกายซีกใดซีกหนึ่ง</b></p> <p>0 ไม่มีความผิดปกติเลย</p> <p>1 มีความผิดปกติไม่สนใจซีกใดซีกหนึ่งของร่างกายเล็กน้อย ไม่ว่าจะ เป็นลายสายตาหรือการสัมผัส</p> <p>2 มีความผิดปกติอย่างรุนแรง ไม่สนใจซีกใดซีกหนึ่งของร่างกาย</p>	

ตารางที่ 23 Modified Rankin scale score

คะแนน	คำนิยาม
0	ไม่มีอาการเลย
1	มีอาการบ้างเล็กน้อย แต่ไม่ได้กระทบกับกิจกรรมที่ทำในปัจจุบันเลย
2	มีความพิการบ้างเล็กน้อย คือไม่สามารถทำกิจกรรมที่เคยทำอยู่เดิมได้ แต่ยังสามารถช่วยเหลือตัวเองในกิจวัตรประจำวันได้ตามปกติ
3	มีความพิการปานกลาง คือต้องการความช่วยเหลือในการทำกิจวัตรประจำวัน แต่สามารถเดินได้เองโดยไม่ต้องมีเครื่องช่วยเดิน
4	มีความพิการปานกลางอย่างมาก คือทำกิจวัตรประจำวันเองไม่ได้เลย ต้องเดินโดยใช้เครื่องช่วยเดิน
5	มีความพิการมาก นอนติดเตียง ต้องมีคนช่วยเหลือตลอดเวลาจึงจะอยู่รอดได้
6	เสียชีวิต

เลขที่แบบสอบถาม .....

วันที่เก็บข้อมูล. ....

### แบบฟอร์มเก็บข้อมูลผู้เข้าร่วมการวิจัย

เรื่อง ความสำเร็จความสัมพันธ์ของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนสร้างฟิงเกอร์โปรตีน 213 และการตีบหรือการอุดตันของเส้นเลือดภายในและภายนอกกะโหลกศีรษะในผู้ป่วยไทยที่มีภาวะสมองขาดเลือด

#### คำชี้แจง

- แบบฟอร์มการเก็บข้อมูลนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาโท สาขา อายูรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยผลที่ได้จะนำไปใช้เพื่อวัตถุประสงค์ทางการศึกษาเท่านั้น

- กรุณาทำเครื่องหมาย  $\checkmark$  ใน  หรือเติมคำในช่องว่างตามความเป็นจริง

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมการวิจัย

1. เพศ  1.ชาย  2. หญิง
2. วันเดือนปีเกิด วันที่..... เดือน..... พ.ศ.....
3. น้ำหนัก .....กิโลกรัม (ทศนิยม 1 ตำแหน่ง)
4. ส่วนสูง .....เซนติเมตร (ทศนิยม 1 ตำแหน่ง)
5. โรคประจำตัว  1.hypertension  2.diabetes mellitus  3.Dyslipidemia  
 4.coronary heart disease  5.atrial fibrillation  6. VHD  
 7.cardiomyopathy  8.ไม่มี  
 9. Others.....
6. เบาหวาน  (1) ไม่เป็น  
 (2) เป็น ทราบโดยการ  (1) ตรวจ FPG >\_ 126 mg/dl  
 (2) random plasma glucose >\_ 200 mg/dl ร่วมกับอาการที่เข้า  
 ได้กับโรคเบาหวาน  
 (3) มีประวัติการโรคเบาหวาน หรือ กำลังได้รับยารักษาโรคเบาหวาน  
 อยู่ ได้แก่..... มานาน.....ปี ผล FBS เมื่อ ..... ได้ ..... mg/dl  
 HbA1C เมื่อ ..... ได้ ..... % ภาวะแทรกซ้อน ได้แก่.....
- 7.โรคความดันโลหิตสูง  
 (1) ไม่เป็น

(2) เป็น ทราบโดย  (1) วัดความดันโลหิตได้มากกว่า 140/90 mmHg ขณะพัก โดยทำการวัดอย่างถูกต้อง 2 ครั้ง

(2) มีประวัติเคยวัดความดันโลหิตได้มากกว่า 140/90 mmHg

(3) มีประวัติการโรคความดันโลหิตสูง หรือ กำลังได้รับยารักษาโรคความดันโลหิตสูงอยู่ เป็นมานาน ..... ปี BP ประมาณ ..... mmHg

8. โรคไขมันในเลือดสูง  (1) ไม่เป็น

(2) เป็น ทราบโดย  (1) ตรวจพบระดับ cholesterol > 200 mg/dl

(2) LDL > 100 mg/dl

(3) HDL < 40 mg/dl

(4) มีประวัติการโรคไขมันในเลือดสูง หรือ กำลังได้รับยารักษาโรคไขมันในเลือดสูงอยู่ เป็นมานาน ..... ปี

9. ท่านเคยมีภาวะ ischemic stroke หรือ TIA มาก่อนหรือไม่

(1) none  (2) TIA  (3) stroke

age at onset.....clinical.....frequency..... 2.ไม่มี

9.ไม่ทราบ

10. บิดา, มารดา, พี่น้องร่วมบิดาหรือมารดาเดียวกัน ลูกในสายเลือด มีประวัติเป็นอัมพาตจากเส้นเลือดสมองตีบหรือไม่

1.มี จำนวน.....คน  2.ไม่มี  9.ไม่ทราบ

11. ปู่ย่าตายายหรือหลาน มีประวัติเป็นอัมพาตจากเส้นเลือดสมองตีบหรือไม่

1.มี จำนวน.....คน  2.ไม่มี  9.ไม่ทราบ

12. ลูกป้าน้ำอ่า มีประวัติเป็นอัมพาตจากเส้นเลือดสมองตีบหรือไม่

1.มีจำนวน.....คน  2.ไม่มี  9.ไม่ทราบ

13. ลูกของลูกป้าน้ำอ่า มีประวัติเป็นอัมพาตจากเส้นเลือดสมองตีบหรือไม่

1.มีจำนวน.....คน  2.ไม่มี  9.ไม่ทราบ

14. สูบบุหรี่หรือไม่  1.กำลังสูบบุหรี่เลิกสูบไม่เกิน 1 เดือน  2.เคยแต่เลิกสูบบุหรี่เกิน1 เดือน  3.ไม่เคยสูบบุหรี่

15.จำนวนบุหรี่ที่สูบ ..... packs year

16. ดื่มสุราหรือไม่  1.กำลังดื่มหรือเลิกไม่เกิน6เดือน  2.เลิกดื่มเกิน 6 เดือน

มาแล้วหรือไม่เคยดื่มเหล้า

17. ความถี่เฉลี่ยที่ดื่มสุรา 1.น้อยกว่าเดือนละครั้ง 2. 1-2 ครั้งต่อเดือน 3.มากกว่า2ครั้งต่อเดือน
18. ระดับการศึกษา 1.น้อยกว่าประถมศึกษา 2.ประถมศึกษาหรือมัธยม  
3.ปริญญาตรี  
4.สูงกว่าปริญญาตรี
19. อาชีพ 1.นักเรียน นักศึกษา 2.ข้าราชการ 3.แม่บ้าน  
4.ธุรกิจส่วนตัว 5.พนักงานรัฐวิสาหกิจ 6.พนักงานเอกชน  
7. อื่นๆ.....
20. สภาพพื้นฐานก่อนผู้ป่วยเกิดภาวะสมองขาดเลือด Barthel index score.....
21. ท่านเคยมีอาการชักมาก่อนหรือไม่ 1. ใช่ 2. ไม่ใช่
22. ท่านเป็นกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในช่วงภายในระยะเวลา 1 เดือนนี้หรือไม่  
1. ใช่ 2. ไม่ใช่
23. ท่านเป็น down syndrome หรือไม่ 1. ใช่ 2. ไม่ใช่
24. ท่านเป็น neurofibromatosis หรือไม่ 1. ใช่ 2. ไม่ใช่
25. ท่านเคยได้รับการฉายรังสีบริเวณศีรษะและคอมาก่อนหรือไม่  
1. ใช่ 2. ไม่ใช่
26. ท่านเคยเป็นมะเร็งและรักษาหายในช่วงหนึ่งปีหรือกำลังเป็นมะเร็งอยู่หรือไม่  
1. ใช่ 2. ไม่ใช่
27. ท่านเป็น marfan syndrome หรือไม่  
1. ใช่ 2. ไม่ใช่
28. ท่านเป็น autoimmune disease หรือไม่  
1. ใช่ 2. ไม่ใช่

## ส่วนที่2 ภาวะเส้นเลือดสมองอุดตันในวันแรกที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

29. NIHSS แกรรับ ..... mRS score .....
- Barthel index score.....GCS.....
30. วันที่ของ stroke onset วันที่..... เดือน..... พ.ศ.....
31. ผลตรวจแรกรับ Plasma glucose.....mg/dl Total cholesterol.....mg/dl  
Triglyceride.....mg/dl  
HDL.....mg/dl LDL.....mg/dl Hct.....g%
32. EKG แกรรับ 1.พบ AF/flutter 2. ไม่พบ AF/flutter



3. พบ IHD (STE/pathological Q/TwI) 4. ไม่พบ ischemic heart disease

33. อาการที่ตรวจพบ GCS .....

33.1 hemiparesis 1.Left 2.Right 3.None

33.2 hemiparesis 1.Left 2.Right 3.None

33.3 Neglect 1.Left 2.Right 3.None

33.4 Aphasia 1.Sensory 2.Motor 3.Global 4.None

33.5 Dysarthria 1.Yes 2.No

33.6 Ataxia 1.Left 2.Right 3.None

33.7 facial palsy 1.Left 2.Right 3.None

33.8 Visual field defect 1.Left Hemianopia 2.Right hemianopia

3.Quadrantanopia 4. None

**ส่วนที่ 3 ผลของ imaging ตลอดจนการนอนรพ.ด้วยเรื่องภาวะเส้นเลือดสมองอุดตัน**

34. ชนิดของ imaging 1.CT/CTA 2.MRI/MRA 3.TCD/CDUS

35. บริเวณที่มีการ infarction มีมากกว่าหนึ่งตำแหน่งใช่หรือไม่

1.ใช่ จำนวน.....ตำแหน่ง คือ

.....

และบริเวณที่เป็นตำแหน่งที่อธิบายอาการครั้งนี้คือ

.....

2.ไม่ใช่

36. ชนิดของ ischemic stroke ตาม TOAST classification

1.small-artery occlusion 2.Large artery atherosclerosis

3.cardioembolism 4. Stroke of undetermined etiology

5. Stroke of other determined etiology ระบุ.....

37. ตำแหน่งของการเกิด infarction ทั้งหมด

1.frontal lobe[Lt/Rt] 2.temporal lobe[Lt/Rt] 3.parietal lobe[Lt/Rt]

4.occipital lobe[Lt/Rt] 5.basal ganglia[Lt/Rt] 6. Internal capsule[Lt/Rt]

7. thalamus[Lt/Rt] 8.midbrain [Lt/Rt]

9.pons [Lt/Rt] 10.medular [Lt/Rt] 11.others

38. MRA/MRI หรือ CT/CTA ที่พบ

1. พบ stenosis หรือ occlusion  $\geq$  50%

1. Intracranial 2.extracranial

1. ICA [Lt/Rt]   2. ECA [Lt/Rt]   3. ACA [Lt/Rt] [A...]   
4. MCA [Lt/Rt] [M...]    5. AComA   6. PCA [Lt/Rt] [P...]   
7. PComA    8. Basilar A    9. Vertebral [Lt/Rt] [V...]   
10. SCA [Lt/Rt]   11. AICA [Lt/Rt]   12. PICA [Lt/Rt]

2. พบ abnormal vascular network in basal ganglia (more than 2 flow voids)

3. พบ Pial collaterals or ivy sign

4. Transdural branches of middle meningeal or dural branch

5. ไม่พบ stenosis/occlusion หรือ พบน้อยกว่า 50% หรือ ไม่พบ abnormal vessel ดังที่

ระบุไว้เบื้องต้น

39. MRA/MRI หรือ CTA/CT พบ Leukoencephalopathy

(1) none    (2) present extended to temporal pole    (3) present

extended to external capsule

(4) present at other sites ระบุ.....

40. MRA/MRI หรือ CTA/CT พบ Subcortical infarct

(1) none    (2) present at.....

41. MRA/MRI หรือ CTA/CT พบ Microbleeding

(1) none    (2) present at.....

42. TCD or CDUS

1. Lt. ICA stenosis/occlusion  $\geq 50\%$  (PSFV  $> 120$  cm/s)

2. Rt. ICA stenosis/occlusion  $\geq 50\%$  (PSFV  $> 120$  cm/s)

3. Lt. A1 stenosis/occlusion  $\geq 50\%$  (PSFV  $> 120$  cm/s)

4. Rt. A1 stenosis/occlusion  $\geq 50\%$  (PSFV  $> 120$  cm/s)

5. Lt. M1 stenosis/occlusion  $\geq 50\%$  (PSFV  $> 140$  cm/s)

6. Rt. M1 stenosis/occlusion  $\geq 50\%$  (PSFV  $> 140$  cm/s)

7. Lt. P1 stenosis /occlusion  $\geq 50\%$  (PSFV  $> 100$  cm/s)

8. Rt. P1 stenosis/occlusion  $\geq 50\%$  (PSFV  $> 100$  cm/s)

9. Lt. vertebral stenosis/occlusion  $\geq 50\%$  (PSFV  $> 100$  cm/s)

8. Lt. external carotid stenosis/occlusion  $\geq 50\%$

9. Rt. external carotid stenosis/occlusion  $\geq 50\%$

10. Others.....

**ส่วนที่4 ผลการตรวจเลือดหา genetic polymorphism ของผู้ป่วย**

43. วันที่เก็บตัวอย่างเลือด .....
44. วันที่ทำการตรวจตัวอย่างเลือด .....
45. ผลการตรวจ
- 1. พบ RNF213 R4810K c.14576 G>A mutation
    - 1.1 Homozygous A/A
    - 1.2 Heterozygous A/G
    - 1.3 Major homozygous G/G
  - 2. ไม่พบ RNF 213 R4810K gene mutation

- ขอขอบคุณครับ/ค่ะ -



ตารางที่ 24 แสดงข้อมูลพื้นฐานเชิงประชากรและชนิดของโรคสมองขาดเลือดในกลุ่มตัวอย่างที่ไม่พบความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนส์รีงฟิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431

Code	Gender	Age(yr)	DM	HT	DLD	FH of stroke	TOAST	Vascular dyndrome	Type of stenosis
2	male	69.0	no	no	no	none	large vss	ica	extra
3	female	86.0	no	yes	yes	none	large vss	mca	intra
4	female	48.0	no	no	no	none	small vss	none	intra
5	male	53.0	yes	yes	yes	none	large vss	mca	intra
6	male	68.0	no	no	no	none	large vss	ica	extra
8	female	49.0	no	yes	no	none	large vss	mca	intra
9	female	64.0	no	no	no	none	large vss	mca	intra
10	male	90.0	yes	yes	yes	none	small vss	none	none
11	male	55.0	no	no	no	yes	large vss	va	intra
13	female	62.0	no	no	no	none	large vss	mca	none
14	male	37.0	no	yes	yes	none	large vss	mca	both
15	male	53.0	yes	yes	yes	none	large vss	mca	both
16	female	76.0	no	yes	no	none	large vss	pca	intra
17	male	42.0	no	yes	no	none	small vss	none	none
18	female	81.0	yes	yes	yes	none	large vss	mca	intra
19	male	68.0	no	yes	no	none	small vss	none	extra
20	male	60.0	no	no	no	none	small vss	none	none
21	male	40.0	no	no	no	none	large vss	mca	intra
22	female	93.0	no	yes	yes	yes	large vss	mca	intra
23	female	78.0	no	yes	yes	none	large vss	mca	intra
24	female	63.0	yes	yes	no	none	small vss	none	none
25	male	52.0	yes	yes	no	none	small vss	none	none
26	male	63.0	no	yes	yes	none	large vss	ica	intra
27	male	62.0	yes	yes	no	none	small vss	none	intra

Code	Gender	Age(yr)	DM	HT	DLD	FH of stroke	TOAST	Vascular dyndrome	Type of stenosis
28	female	64.0	yes	yes	no	none	large vss	mca	intra
29	female	51.0	no	no	no	none	small vss	none	none
30	male	51.0	no	no	no	none	small vss	none	none
31	female	48.0	no	yes	no	none	small vss	none	none
32	male	63.0	no	no	no	none	small vss	none	none
33	female	57.0	yes	yes	yes	none	large vss	mca	none
35	female	35.0	no	no	no	none	large vss	ica	intra
37	male	79.0	no	yes	yes	none	large vss	mca	intra
38	male	58.0	no	yes	no	none	large vss	mca	none
39	female	29.0	no	no	no	none	small vss	none	none
40	male	48.0	no	yes	no	none	small vss	none	none
41	male	45.0	no	yes	yes	none	small vss	none	none
42	male	32.0	no	yes	no	none	large vss	va	intra
43	male	50.0	no	no	no	none	large vss	mca	none
44	male	71.0	yes	yes	no	none	large vss	mca	intra
45	male	52.0	no	yes	no	none	large vss	ica	both
46	male	61.0	no	yes	yes	none	small vss	none	none
47	female	65.0	no	no	no	none	large vss	mca	intra
48	female	55.0	no	no	no	none	small vss	none	none
49	male	59.0	no	yes	yes	none	large vss	mca	intra
50	female	76.0	yes	yes	no	none	large vss	mca	intra
51	male	69.0	no	no	no	none	small vss	none	none
52	female	65.0	yes	yes	yes	none	small vss	none	none
53	male	68.0	no	no	no	none	large vss	mca	intra
54	male	52.0	no	no	no	none	large vss	mca	intra
55	female	59.0	yes	yes	yes	none	large vss	basilar	both
56	male	77.0	yes	yes	yes	none	large vss	ica	both

Code	Gender	Age(yr)	DM	HT	DLD	FH of stroke	TOAST	Vascular dyndrome	Type of stenosis
57	female	72.0	no	no	no	none	small vss	none	none
58	female	57.0	no	yes	yes	none	small vss	none	intra
59	female	43.0	yes	no	yes	none	large vss	mca	intra
60	female	87.0	no	yes	yes	none	large vss	mca	intra
61	male	57.0	no	yes	yes	none	large vss	basilar	intra
62	male	53.0	no	no	yes	none	small vss	none	none
63	male	47.0	no	yes	yes	none	small vss	none	none
64	female	63.0	no	yes	no	none	small vss	none	none
65	female	65.0	no	no	yes	none	small vss	none	none
66	female	62.0	no	no	no	none	large vss	ica	intra
67	female	60.0	no	yes	no	none	small vss	none	none
68	female	43.0	no	yes	no	none	small vss	none	intra
69	female	40.0	no	yes	yes	none	small vss	none	none
70	male	59.0	no	yes	yes	none	large vss	mca	intra
71	male	55.0	no	no	no	none	large vss	mca	intra
72	female	55.0	no	yes	yes	none	small vss	none	intra
73	female	69.0	no	yes	yes	none	large vss	mca	intra
74	female	68.0	yes	yes	yes	none	small vss	none	intra
75	female	81.0	yes	yes	yes	none	large vss	mca	intra
76	male	62.0	yes	yes	yes	none	large vss	mca	intra
77	female	64.0	no	no	no	none	large vss	mca	intra
91	male	79.0	no	yes	yes	none	large vss	mca	extra
79	male	35.0	no	yes	no	none	small vss	none	none
81	male	66.0	no	yes	no	none	small vss	none	none
82	female	78.0	no	yes	yes	none	small vss	none	intra
90	male	49.0	yes	yes	yes	none	small vss	none	intra

Code	Gender	Age(yr)	DM	HT	DLD	FH of stroke	TOAST	Vascular dyndrome	Type of stenosis
93	male	38.0	no	no	no	none	large vss	basilar	intra
88	female	49.0	no	no	yes	yes	small vss	none	none
89	female	66.0	yes	yes	yes	none	large vss	ica	intra
92	male	62.0	yes	yes	yes	none	large vss	ica	both
94	female	79.0	yes	yes	no	none	small vss	none	none
95	female	85.0	yes	yes	yes	none	large vss	ica	both
96	female	68.0	no	no	no	none	large vss	mca	intra
97	male	78.0	no	yes	no	none	large vss	basilar	intra
98	male	62.0	no	no	no	none	large vss	mca	both
99	male	65.0	yes	yes	yes	none	large vss	ica	intra
100	female	57.0	yes	yes	yes	yes	small vss	none	intra
101	male	52.0	no	yes	yes	none	small vss	none	none
102	male	32.0	no	no	no	none	small vss	none	none
103	female	70.0	yes	yes	yes	none	large vss	ica	intra
104	female	50.0	yes	no	yes	none	large vss	ica	intra
105	male	63.0	yes	yes	yes	none	large vss	mca	both
106	male	76.0	no	yes	yes	none	large vss	pca	both
107	female	75.0	yes	yes	yes	none	small vss	none	extra
108	male	41.0	no	yes	no	none	small vss	none	none
109	male	80.0	no	yes	no	none	large vss	mca	intra
110	male	76.0	yes	yes	yes	none	small vss	none	extra
111	female	59.0	no	yes	yes	none	large vss	mca	intra
112	male	68.0	no	yes	no	none	small vss	none	none
113	male	58.0	yes	yes	yes	none	small vss	none	none
114	female	83.0	yes	yes	yes	none	small vss	none	extra
115	male	60.0	yes	yes	no	none	large vss	mca	intra

Code	Gender	Age(yr)	DM	HT	DLD	FH of stroke	TOAST	Vascular dyndrome	Type of stenosis
116	male	62.0	yes	yes	yes	none	large vss	basilar	intra
117	male	94.0	no	yes	no	none	small vss	none	none
118	female	57.0	no	no	no	none	large vss	basilar	intra
119	female	63.0	no	no	no	none	large vss	mca	intra
120	female	75.0	yes	yes	yes	none	large vss	pca	both
121	male	42.0	no	yes	yes	none	small vss	none	extra
122	male	66.0	no	yes	yes	none	small vss	none	none
123	male	67.0	no	yes	no	none	large vss	mca	intra
125	male	44.0	no	no	no	none	small vss	none	none
126	male	82.0	no	yes	no	none	small vss	none	none
127	female	79.0	yes	no	yes	none	large vss	pca	both
128	male	64.0	no	yes	no	none	small vss	none	none
129	female	87.0	no	no	no	none	large vss	ica	intra
130	male	68.0	no	yes	yes	none	small vss	none	intra
131	female	73.0	yes	yes	yes	none	small vss	none	none
132	female	64.0	no	no	no	None	small vss	none	none
133	female	76.0	yes	yes	yes	none	large vss	mca	intra
134	male	69.0	no	no	no	none	large vss	basilar	intra
135	male	56.0	no	no	no	none	small vss	none	none
136	male	43.0	no	no	no	none	small vss	none	none
137	male	70.0	no	no	no	none	small vss	none	none
138	female	57.0	no	yes	no	none	small vss	none	none
139	female	62.0	yes	yes	yes	none	small vss	none	none
140	male	75.0	no	yes	yes	none	small vss	none	intra
141	female	61.0	no	yes	no	none	small vss	none	intra
142	female	84.0	no	yes	yes	none	large vss	mca	intra



Code	Gender	Age(yr)	DM	HT	DLD	FH of stroke	TOAST	Vascular dyndrome	Type of stenosis
143	female	75.0	no	no	no	none	small vss	none	none
144	male	55.0	no	no	yes	none	large vss	basilar	intra
145	male	40.0	yes	no	no	none	small vss	none	intra
146	male	90.0	no	yes	no	none	large vss	pica	intra
147	female	72.0	no	yes	no	none	large vss	mca	both
148	male	68.0	no	no	no	none	small vss	none	none
149	female	83.0	no	yes	yes	none	large vss	basilar	intra
150	male	46.0	no	yes	no	none	small vss	none	none
151	female	71.0	no	yes	yes	none	small vss	none	none
152	female	83.0	no	no	yes	none	small vss	none	none
153	male	61.0	no	no	no	none	small vss	none	none
154	male	81.0	no	yes	no	none	small vss	none	none
155	female	60.0	yes	yes	yes	none	large vss	mca	intra
156	male	63.0	yes	yes	yes	none	small vss	none	both
157	female	83.0	no	yes	yes	none	large vss	basilar	intra
158	male	74.0	no	no	no	none	large vss	mca	intra
159	female	65.0	no	no	no	none	large vss	ica	both
160	male	73.0	yes	yes	yes	none	large vss	ica	both
161	male	69.0	no	yes	no	none	large vss	ica	intra
162	female	68.0	no	no	no	none	small vss	none	none
163	male	31.0	yes	yes	yes	none	small vss	none	none
164	male	72.0	yes	yes	yes	none	large vss	ica	intra
165	male	64.0	yes	yes	yes	none	large vss	ica	both
166	female	60.0	no	no	no	none	small vss	none	none
167	female	66.0	yes	yes	yes	none	small vss	none	none
168	female	59.0	yes	yes	no	none	large vss	pica	intra

Code	Gender	Age(yr)	DM	HT	DLD	FH of stroke	TOAST	Vascular dyndrome	Type of stenosis
169	male	61.0	no	no	yes	none	large vss	ica	intra
170	female	70.0	yes	yes	no	none	small vss	none	intra
171	male	30.0	yes	yes	yes	none	large vss	pca	intra
172	female	90.0	yes	yes	yes	none	small vss	none	none
173	male	58.0	no	no	no	none	large vss	mca	intra
174	female	84.0	no	no	no	none	large vss	mca	intra
175	male	65.0	yes	yes	yes	none	small vss	none	none
176	female	66.0	yes	no	yes	none	large vss	ica	intra
178	male	56.0	no	no	no	none	small vss	none	none
179	male	60.0	no	yes	no	none	small vss	none	none
180	male	67.0	no	no	no	none	small vss	none	none
181	male	61.0	yes	yes	yes	none	small vss	none	none
182	female	61.0	yes	yes	yes	none	small vss	none	extra
183	male	84.0	yes	yes	yes	none	small vss	none	intra
184	male	63.0	no	yes	no	none	large vss	basilar	intra
185	female	64.0	no	no	yes	none	large vss	mca	intra
186	male	65.0	yes	yes	yes	none	small vss	none	none
187	male	70.0	no	yes	yes	none	large vss	mca	intra
188	male	80.0	no	no	no	none	small vss	none	none
189	male	38.0	no	yes	no	none	large vss	mca	intra
190	female	39.0	no	no	no	none	large vss	mca	intra
191	male	43.0	yes	yes	yes	none	large vss	mca	intra
192	female	60.0	no	no	no	none	small vss	none	none
193	male	44.0	no	yes	yes	none	large vss	pca	intra
194	female	39.0	no	no	no	none	large vss	mca	extra
195	male	64.0	yes	yes	yes	none	small vss	none	intra

Code	Gender	Age(yr)	DM	HT	DLD	FH of stroke	TOAST	Vascular dyndrome	Type of stenosis
212	female	53.0	no	no	yes	none	small vss	none	none
213	male	61.0	yes	yes	yes	none	small vss	none	none
214	male	48.0	no	no	no	none	small vss	none	none
215	male	67.0	no	no	yes	none	large vss	mca	intra
216	male	44.0	no	no	no	none	small vss	none	none
218	male	56.0	yes	yes	no	none	small vss	none	none
219	female	68.0	no	no	yes	none	small vss	none	none
222	female	34.0	no	no	no	none	small vss	none	none
223	male	34.0	no	yes	no	none	small vss	none	none
224	male	67.0	yes	yes	yes	none	large vss	ica	intra
225	female	75.0	yes	yes	yes	none	large vss	ica	intra
226	male	70.0	no	yes	yes	none	large vss	mca	intra
227	male	53.0	no	yes	yes	none	small vss	none	none
228	female	77.0	no	yes	yes	none	large vss	mca	intra
229	female	76.0	yes	yes	yes	none	large vss	pica	intra
230	female	40.0	no	no	no	none	large vss	mca	intra
231	male	53.0	yes	yes	yes	none	large vss	ica	intra
232	male	66.0	no	yes	no	none	large vss	mca	extra
233	female	78.0	yes	yes	no	none	large vss	mca	both
234	female	68.0	no	yes	yes	none	large vss	mca	intra
235	male	68.0	no	no	no	none	small vss	none	intra
236	male	65.0	no	yes	yes	none	small vss	none	none
237	female	99.0	no	yes	yes	none	large vss	pca	none
238	male	33.0	yes	yes	no	none	small vss	none	none
239	male	41.0	no	yes	no	yes	small vss	none	none
240	male	75.0	yes	yes	yes	none	small vss	none	none

Code	Gender	Age(yr)	DM	HT	DLD	FH of stroke	TOAST	Vascular dyndrome	Type of stenosis
241	male	77.0	no	no	no	none	small vss	none	none
sy15	female	61.0	no	yes	no	none	large vss	mca	none
sy132	male	46.0	yes	yes	yes	none	large vss	mca	intra
sy45	female	74.0	yes	yes	yes	none	large vss	ica	both
sy134	male	66.0	no	yes	no	none	large vss	pca	intra
sy19	male	53.0	no	no	no	none	large vss	mca	intra
sy88	male	70.0	no	yes	no	none	large vss	mca	intra
sy131	male	66.0	no	yes	no	none	large vss	pca	intra
sy123	male	74.0	yes	yes	yes	none	large vss	basilar	intra
sy119	female	81.0	no	yes	no	none	large vss	mca	intra
cs74-1	female	49.0	yes	yes	yes	none	large vss	mca	intra
sy127	male	88.0	no	no	no	none	large vss	basilar	both
st76-1	female	51.0	no	yes	yes	yes	large vss	ica	intra

ตารางที่ 25 แสดงข้อมูลพื้นฐานเชิงประชากรและชนิดของโรคสมองขาดเลือดในกลุ่มตัวอย่างที่พบความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนส์รีนังพิงเกอร์โปรตีน 213 ชนิด อาร์เอส 112735431แบบเฮเทอโรไซกัส

Code	Gender	Age(yr)	DM	HT	DLD	FH of stroke	TOAST	Vascular dyndrome	Type of stenosis
1	male	71.0	yes	yes	yes	none	large vss	none	intra
92	male	62.0	yes	yes	yes	none	large vss	ica	both



## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นางสาวศุภร ตรีวณิชกุล

วันเดือนปีเกิด 18 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2529 จังหวัดกรุงเทพมหานคร

สถานภาพ โสด

ตำแหน่งทางการศึกษาปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์ประสาท

วิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

พ.ศ.2547 - 2553 นิสิตคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ.2553 - 2555 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น

พ.ศ.2554 - 2557 แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัด  
ขอนแก่น

พ.ศ.2558 - ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาประสาทวิทยา

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปริญญาและประกาศนียบัตร

พ.ศ.2553 แพทยศาสตร์บัณฑิต

พ.ศ.2557 วุฒิบัตรผู้มีความรู้ความชำนาญประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกแพทยสภา

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย