

ความชุกของการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีนเคซีเอ็นเจไฟว์ ในผู้ป่วยโรคเนื้องอกต่อมหมวกไตที่สร้าง  
ฮอร์โมนอัลโดสเตอโรนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



นางสาววาสิตา วราชิต

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 2559

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PREVALENCE OF SOMATIC *KCNJ5* MUTATIONS IN PATIENTS WITH ALDOSTERONE-  
PRODUCING ADENOMA IN KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL

Miss Wasita Warachit



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 2016

Copyright of Chulalongkorn University





# # 5874067430 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: ALDOSTERON-PRODUCING ADENOMA / SOMATIC *KCNJ5* MUTATIONS / LAPAROSCOPIC ADRENALECTOMY / RESOLUTION OF HYPERTENSION

WASITA WARACHIT: PREVALENCE OF SOMATIC *KCNJ5* MUTATIONS IN PATIENTS WITH ALDOSTERONE-PRODUCING ADENOMA IN KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL. ADVISOR: ASST. PROF. SARAS SUNTHORNYOTHIN, 57 pp.

Background: Aldosterone-producing adenoma was the major cause of sporadic primary aldosteronism. Somatic *KCNJ5* mutations results in excess aldosterone production and were reported to be more common in patients from Asia than elsewhere.

Method: We analyzed paraffin-embedded tissue for somatic *KCNJ5* mutations from 71 patients with sporadic APAs who underwent unilateral laparoscopic adrenalectomy in KCMH during 1997-2016. We also investigated the clinical and biochemical characteristics associated with somatic mutations.

Results: From 71 patients, there were 52 somatic mutations in *KCNJ5* (33 in G151R, 19 in L168R). Of all the 71 patients presented with hypertension, hypokalemia was documented in 98.59 percent of patients. Median level of PAC, plasma renin activity (PRA) and aldosterone-to-renin ratio (ARR) was 54.00 ng/dL, 0.43 ng/mL/hour and 65.73 respectively. There was no significant difference in preoperative PAC, PRA, ARR, potassium level and tumor size among patients in *KCNJ5*-mutant and non-mutant groups. At one year after surgery, hypertension cure rate was 29.58 percent, The rate did not differ between *KCNJ5*-mutant and non-mutant group.

Conclusions: Prevalence of somatic *KCNJ5* mutations in patients with sporadic APAs in Thailand was consistent with previous studies done in Asia.

Department: Medicine

Student's Signature .....

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature .....

Academic Year: 2016

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยคำแนะนำของผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สารัช สุนทรโยธิน อาจารย์ที่ปรึกษา รวมถึงขอขอบพระคุณอาจารย์หน่วยต่อมไร้ท่อ และ เมตะบอลิซึม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยทุกท่านที่ให้คำแนะนำตลอดการวิจัย รวมถึงขอขอบพระคุณ อาจารย์ นายแพทย์ เทวินทร์ อดิการกุล ที่ช่วยเหลือในการหาตำแหน่งเนื้องอกต่อมหมวกไตที่แน่ในพาราฟินเพื่อการวิเคราะห์การกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน KCNJ5 และช่วยวิเคราะห์ลักษณะทางพยาธิวิทยาของเนื้องอกต่อมหมวกไต

ขอขอบพระคุณ นักวิทยาศาสตร์ คุณ ฐิติญา ห่วงงาม ที่ช่วยเหลือเป็นอย่างยิ่งในการวิเคราะห์การกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน KCNJ5 ของผู้ป่วยทุกราย รวมถึงให้ความร่วมมือช่วยเหลือในการทำวิจัยจนลุล่วงได้ด้วยดี



## สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	จ
กิตติกรรมประกาศ .....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	1
สารบัญรูปภาพ.....	4
บทที่ 1.....	5
บทนำ .....	5
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา (Background and rationale).....	5
1.2 คำถามของการวิจัย (Research Question).....	6
คำถามหลัก (Primary research question).....	6
คำถามรอง (Secondary research question) .....	6
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives).....	6
1.4 สมมติฐาน (Hypothesis).....	6
1.5 กรอบแนวความคิดทางการวิจัย .....	7
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption) .....	7
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational Definitions).....	8
1.8 รูปแบบการวิจัย (study design) .....	8
1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	8
1.10 ข้อพิจารณาทางด้านจริยธรรม (Ethical consideration).....	9
1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation) .....	9
1.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected or Anticipated Benefit Gain).....	9

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and Strategies to solve the problem) .....	10
บทที่ 2.....	11
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง .....	11
2.1 Renin-angiotensin-aldosterone system.....	11
2.2 Aldosterone.....	14
2.3 ภาวะ Primary aldosteronism (PA) .....	16
2.3.1 Case detection .....	16
2.3.2 Case confirmation and subtype classification .....	18
2.3.3 Treatment .....	19
2.4 การกลายพันธุ์แบบโซมาติกของ PA (Somatic mutations in PA) .....	20
2.4.1 การกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน <i>KCNJ5</i> (Somatic <i>KCNJ5</i> mutations) .....	23
2.5 ลักษณะทางพยาธิวิทยา และ อิมมูโนฮิสโตเคมีของ APA (Immunohistochemical characterization of APA).....	26
2.6 ผลของการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน <i>KCNJ5</i> ต่อภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด (Somatic <i>KCNJ5</i> mutations and cardiovascular effects).....	28
บทที่ 3.....	29
วิธีดำเนินการวิจัย .....	29
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design).....	29
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research Methodology) .....	29
ประชากร (Population).....	29
ประชากรกลุ่มควบคุม (control population) ไม่มี.....	29
กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรเข้าร่วมโครงการวิจัย (inclusion criteria).....	29
กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรออกจากโครงการวิจัย (exclusion criteria) .....	30



กระบวนการขอความยินยอม (Informed consent process).....	30
การรวบรวมข้อมูล (Data Collection).....	30
ขนาดตัวอย่าง และ การคำนวณ.....	32
การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ (Data Analysis and Statistics).....	33
บทที่ 4.....	34
ผลการศึกษา.....	34
4.1 รายละเอียดข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้มีภาวะ PA จาก APA ที่เข้ารับการรักษาต่อมหมวกไต ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่ปีพ.ศ.2549-2559 .....	34
4.2 ผลการตรวจหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีน <i>KCNJ5</i> ด้วยวิธี DNA sequencing เพื่อความ ชุกของการเกิดการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน <i>KCNJ5</i> .....	39
4.3 การหายของความดันโลหิตสูง และ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำภายหลังการผ่าตัดต่อม หมวกไต.....	45
4.4 อัตราการกรองของไต และ ระดับเกลือแร่ ก่อนและหลังผ่าตัด.....	48
4.5 ผลทางพยาธิวิทยา .....	51
โดยเมื่อพยากรณ์การกลายพันธุ์ของยีน <i>KCNJ5</i> จากลักษณะทางพยาธิวิทยาเนื้องอกต่อมหมวกไต ที่เป็น ZF-like พบว่ามีความไว (sensitivity) เท่ากับ 84.78 และ ความจำเพาะ (specificity) เท่ากับ 50.00 โดยค่าทำนายเมื่อผลเป็นบวก (positive predictive value) เท่ากับ 81.25 และ ค่าทำนายเมื่อผลเป็นลบ (negative predictive value) เท่ากับ 56.25 .....	51
บทที่ 5.....	52
อภิปรายผลการวิจัย.....	52
อภิปรายผล.....	52
การกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน <i>KCNJ5</i> .....	52
ลักษณะของผู้ป่วยที่พบการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน <i>KCNJ5</i> .....	53
การหายของโรคความดันโลหิตสูง.....	54

การหายของภาวะโพแทสเซียมต่ำ .....	55
การเกิดภาวะโพแทสเซียมสูงหลังผ่าตัด .....	56
การลดลงของอัตราการกรองของไตหลังผ่าตัด.....	56
ลักษณะทางพยาธิวิทยาของเนื้องอกต่อมหมวกไต และ การกลายพันธุ์ของยีน <i>KCNJ5</i> .....	57
สรุปผลการวิจัย.....	57
รายการอ้างอิง.....	2
ภาคผนวก.....	9
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	22



## สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 : Subtype classification of PA (23).....	19
ตารางที่ 2: ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย APA จากปารีส แยกตามการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน (16) .....	22
ตารางที่ 3: ความชุกของการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน <i>KCNJ5</i> จากการศึกษาในประเทศต่าง ๆ.....	24
ตารางที่ 4: การกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีนเปรียบเทียบกับ ลักษณะทางคลินิก พยาธิวิทยา และ อิมมูโนฮิสโตเคมีของเนื้องอก.....	27
ตารางที่ 5: แสดง primer .....	32
ตารางที่ 6 : แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย APA ทั้งหมด 71 คน.....	37
ตารางที่ 7: แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย 71 คน.....	38
ตารางที่ 8: แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย APA 71 คน จำแนกตามผลการตรวจกลายพันธุ์ของยีน <i>KCNJ5</i> .....	42
ตารางที่ 9: แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย APA 71 คน จำแนกตามตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยีน <i>KCNJ5</i> .....	43
ตารางที่ 10: แสดงความสัมพันธ์ของการกลายพันธุ์ของยีน <i>KCNJ5</i> กับลักษณะทางคลินิกโดยการวิเคราะห์แบบ univariate.....	44
ตารางที่ 11: แสดงความสัมพันธ์ของการกลายพันธุ์ของยีน <i>KCNJ5</i> กับลักษณะทางคลินิกโดยการวิเคราะห์แบบ multivariate.....	45
ตารางที่ 12: แสดงการตรวจติดตามของผู้ป่วย 71 คน.....	46
ตารางที่ 13: แสดงการตรวจติดตามของผู้ป่วย 71 คน จำแนกตามผลการตรวจกลายพันธุ์ของยีน <i>KCNJ5</i> .....	47
ตารางที่ 14: แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 71 คน จำแนกตามการเกิดภาวะโพแทสเซียมสูงหลังผ่าตัด .....	50

ตารางที่ 15: แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาของเนื้องอกต่อมหมวกไตของผู้ป่วย 71 คน จำแนกตามผลการตรวจกลายพันธุ์ของยีน <i>KCNJ5</i> .....	51
ตารางที่ 16: แสดงข้อมูลการหายจากโรคความดันโลหิตสูงการศึกษาจากประเทศต่าง ๆ.....	54
ตารางที่ 17: แสดงข้อมูลการศึกษาจากประเทศต่าง ๆ กับจำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมต่ำ และ ระยะเวลา นับจากวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงจนวินิจฉัย APA.....	55





## สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1 : แสดงองค์ประกอบของ RAA system .....	11
รูปที่ 2: แสดงโครงสร้างของ aldosterone .....	12
รูปที่ 3: แสดง RAA system และ ความสัมพันธ์ระหว่างการหลั่ง aldosterone กับปัจจัยต่าง ๆ ...	15
รูปที่ 4: แสดงแนวทางการตรวจคัดกรอง, วินิจฉัย และ รักษาภาวะ PA.....	17
รูปที่ 5: แสดง ZG ในสภาวะต่าง ๆ.....	21
รูปที่ 6: แผนภูมิแสดงการคัดเลือกผู้ป่วยเข้า และ ออกจากการศึกษา .....	34
รูปที่ 7: แผนภูมิแสดงจำนวนผู้ป่วยแยกตามกลุ่มอายุ .....	35
รูปที่ 8: แสดงลักษณะทางรังสีวิทยาของเนื้องอกต่อมหมวกไต.....	39
รูปที่ 9: แผนภูมิแสดงการกลายพันธุ์ของยีน <i>KCNJ5</i> .....	40
รูปที่ 10: Kaplan-Meier curve แสดงการหายของความดันโลหิตสูงในผู้ป่วย 71 คน.....	46
รูปที่ 11: Kaplan-Meier curve แสดงการหายของความดันโลหิตสูงในผู้ป่วย 71 คน จำแนกตามผลการตรวจกลายพันธุ์ของยีน <i>KCNJ5</i> .....	47
รูปที่ 12 : แสดงอัตราการกรองของไต (eGFR) ในผู้ป่วย 71 คน เทียบระหว่างก่อน และ หลังผ่าตัด .....	48

## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา (Background and rationale)

ภาวะ aldosterone ในเลือดสูง (primary aldosteronism หรือ PA) ทำให้เกิดโรคความดันโลหิตสูงในประชากรมากกว่าร้อยละ 5 ที่เข้ารับการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติ (1) จากการศึกษาในกลุ่มประชากรที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงจากสาเหตุต่าง ๆ ที่มีระดับความดันโลหิตอยู่ในระดับเดียวกัน พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ PA มีอัตราการเจ็บป่วย และ เสียชีวิตจากโรคหัวใจ และ หลอดเลือดสูงกว่าประชากรที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงจากสาเหตุอื่น ๆ ในกลุ่มอายุ และ เพศเดียวกัน (2, 3)

ภาวะ PA เป็นสาเหตุของโรคความดันโลหิตสูงที่ต้องการการรักษาที่เฉพาะเจาะจง เช่น ในกรณีที่มีผู้ป่วยมีเนื้องอกที่ต่อมหมวกไตที่ผลิต aldosterone (aldosterone-producing adenoma หรือ APA) การผ่าตัดต่อมหมวกไต (unilateral adrenalectomy) ทำให้ภาวะความดันโลหิตสูงของผู้ป่วยดีขึ้น และ มีอัตราการตายจากโรคความดันโลหิตสูงถึงร้อยละ 75 ในบางการศึกษา (1, 4-6) โดย APA เป็นสาเหตุสำคัญของภาวะ PA

พบว่าการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* ที่ส่งผลต่อโครงสร้างของ G-protein-coupled inwardly rectifying  $K^+$  channel (Kir 3.4) ที่ aldosterone-producing cell ในชั้น zona glomerulosa (ZG) ของต่อมหมวกไต ทำให้เกิด  $Na^+$  influx ส่งผลให้เกิดภาวะ depolarization และ มีการสร้าง aldosterone ที่มากกว่าปกติ (7-13)

จาก meta-analysis ของ Lenzini L และคณะ ในปี พ.ศ. 2557 (14) พบว่าความชุกของการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* ในผู้ป่วยที่มี APA 1636 คน คือ ร้อยละ 43 โดยพบความ

ซุกของการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* ในผู้ป่วยในทวีปเอเชีย มากกว่าผู้ป่วยในทวีปยุโรป อเมริกา และ ออสเตรเลีย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยคิดเป็นร้อยละ 63 และ 35 ตามลำดับ ( $P$ -value  $< 0.03$ ) (14-22)

อย่างไรก็ตาม ยังไม่เคยมีการศึกษาความซุกของการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* ในผู้ป่วยที่มี APA ในประเทศไทย ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาถึงความซุกของการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* และ ความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* กับลักษณะทางคลินิกในผู้ป่วยชาวไทย เพื่อนำข้อมูลไปใช้ประโยชน์ในการรักษาและพัฒนาการรักษาต่อไป

## 1.2 คำถามของการวิจัย (Research Question)

คำถามหลัก (Primary research question)

ความซุกของการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* ในผู้ป่วยที่มี APA ที่เข้ารับการผ่าตัดต่อมหมวกไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เท่ากับเท่าไร

คำถามรอง (Secondary research question)

การกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* บน APA มีความสัมพันธ์อย่างไรกับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย ทั้งในด้านของ อายุ เพศ ระดับ plasma aldosterone concentration (PAC) ระดับโพแทสเซียมในเลือด ปริมาณโซเดียมในปัสสาวะ ขนาดเนื้องอกต่อมหมวกไต รวมถึงลักษณะทางพยาธิวิทยา

## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

วัตถุประสงค์(หลัก) เพื่อศึกษาความซุกของการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* ในผู้ป่วย ที่มี APA และเข้ารับการผ่าตัดต่อมหมวกไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วัตถุประสงค์(รอง) เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* กับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่มี APA รวมถึงศึกษาความสัมพันธ์ของการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* กับลักษณะทางพยาธิวิทยา

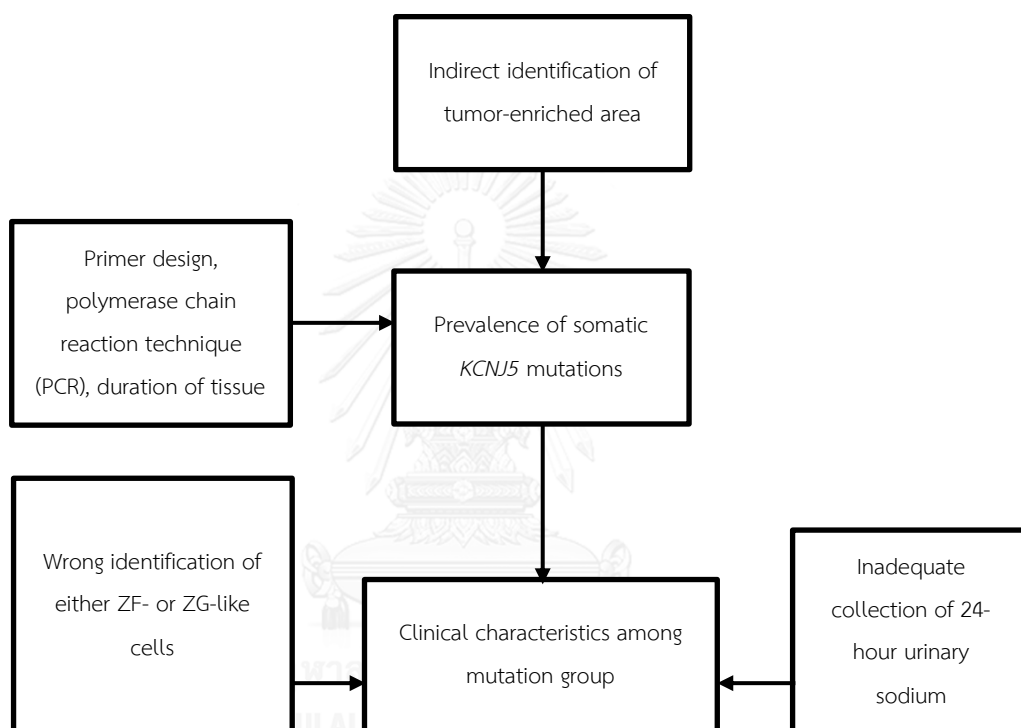
## 1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

H1 = ความซุกของการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* ในผู้ป่วยที่มี APA ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เท่ากับการศึกษาที่ทำในประชากรจีน



H0 = ความชุกของการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* ในผู้ป่วยที่มี APA ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย น้อยกว่าหรือเท่ากับการศึกษาที่ทำในประชากรจีน

### 1.5 กรอบแนวความคิดทางการวิจัย



### 1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

ผู้ที่มีภาวะ PA คือ ผู้ที่มีภาวะความดันโลหิตสูง ที่มีระดับ PAC มากกว่า หรือ เท่ากับ 15 นาโนกรัมต่อเดซิลิตร ร่วมกับระดับ plasma renin activity (PRA) ต่ำ และ aldosterone/renin ratio (ARR) มากกว่า หรือ เท่ากับ 20

ผู้ที่มี APA คือ ผู้ที่มีภาวะ PA ร่วมกับผลการวินิจฉัยทางรังสีพบความผิดปกติของต่อมหมวกไตหนึ่งข้าง หรือ ทำ adrenal venous sampling (AVS) พบว่ามี lateralization คือ cortisol-corrected-aldosterone ratio ของต่อมหมวกไตหนึ่งข้างสูงมากกว่า หรือ เท่ากับ 4 เท่าเมื่อเทียบกับต่อมหมวกไตอีกหนึ่งข้าง

ผู้ที่ไม่หายจากภาวะ PA คือ ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มี APA และ เข้ารับการผ่าตัดต่อมหมวกไต โดยหลังจากผ่าตัดที่หนึ่งปี หรือ สิ้นสุดการตรวจติดตามแล้วผู้เข้าร่วมวิจัยยังมีภาวะความดันโลหิตสูง โดย

อาจยังมี หรือ ไม่มีระดับโพแทสเซียมต่ำ ร่วมกับระดับ PAC มากกว่า หรือ เท่ากับ 15 นาโนกรัมต่อเดซิลิตร และ PRA น้อยกว่า 1 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรต่อชั่วโมง และ ARR มากกว่า หรือ เท่ากับ 20

## 1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational Definitions)

ไม่มี

## 1.8 รูปแบบการวิจัย (study design)

เป็นการวิจัยย้อนหลัง (retrospective study)

## 1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

ผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปี ที่วินิจฉัยว่าเป็นเป็นผู้มีภาวะ PA และ ได้รับการวินิจฉัยว่ามี APA ซึ่งเข้ารับการผ่าตัดต่อมหมวกไต (unilateral adrenalectomy) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยมีชิ้นเนื้อพยาธิของต่อมหมวกไตสมบูรณ์ในชิ้นเนื้อที่มีพยาธิสภาพสำหรับการวิเคราะห์การกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* โดยหลังจากเข้ารับการผ่าตัดแล้วต้องมีการหายจากภาวะ PA กล่าวคือ มีการหาย หรือ ตีขึ้นของภาวะความดันโลหิตสูง ภาวะโพแทสเซียมต่ำ ร่วมกับระดับ PAC ลดลง

โดยผู้วิจัยจะทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย PA จาก APA ที่รักษาและติดตาม การรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 ทั้งเวชระเบียนผู้ป่วยนอก และ ในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ในส่วนของผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกคนตั้งแต่ปี พ.ศ.2559 หลังจากได้การรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยแล้ว จะได้รับหนังสือยินยอมเข้าร่วมการวิจัยทุกคน โดยระบุให้ความยินยอมในการให้ข้อมูลส่วนตัว ข้อมูลทางคลินิก

ผู้วิจัยจะใช้แบบบันทึกข้อมูลซึ่งประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไป ลักษณะทางคลินิก ซึ่งรวมถึงระดับ PAC, PRA, ARR, ระดับโพแทสเซียมในเลือดก่อน และ หลังผ่าตัด, อัตราการกรองของไต (eGFR) ก่อน และ หลังผ่าตัด, ปริมาณโซเดียมในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงก่อนผ่าตัด รวมถึง ขนาดของก้อนเนื้อที่ต่อมหมวกไต โดยวัดจากเส้นผ่าศูนย์กลางที่มากที่สุดจากชิ้นเนื้อต่อมหมวกไต

ในส่วนของชิ้นเนื้อพยาธิ จะนำมาวิเคราะห์สารทางพันธุกรรมโดยใช้ชิ้นเนื้อพยาธิที่ย้อมสี hematoxylin and eosin (H&E) เพื่อเป็นแนวทางในการหาตำแหน่งของก้อนเนื้อต่อมหมวกไตที่แน่ในพาราฟิน โดยพยาธิแพทย์ผู้วิเคราะห์ผลเพียงผู้เดียว หลังจากนั้นนำมาสกัดสารทางพันธุกรรม และตรวจหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีน *KCNJ5* ด้วยวิธี DNA Sequencing

### 1.10 ข้อพิจารณาทางด้านจริยธรรม (Ethical consideration)

โดยวิเคราะห์ตามหลักจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ดังนี้

1.10.1 หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person) โดยการให้ข้อมูลอย่างครบถ้วน จนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดี และ ตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย

1.10.2 หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/non-maleficence) โดยชี้แจงประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับจากการเข้าร่วมวิจัย ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น นอกจากนี้ยังรวมไปถึงการรักษาความลับของผู้ป่วย โดยในแบบบันทึกข้อมูลจะไม่มี identifier ที่จะสามารถระบุตัวบุคคล

1.10.3 หลักความยุติธรรม (Justice) โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกและออกชัดเจน มีการกระจายความเสี่ยง และ ผลประโยชน์อย่างเท่าเทียมกัน

นอกจากนี้การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากผู้เข้าร่วมวิจัยไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว สามารถถอนตัวได้ การขอลถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของแต่อย่างใด แพทย์จะให้การรักษาตามมาตรฐานและยุติธรรม นอกจากนี้ข้อมูลที่อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวผู้เข้าร่วมวิจัย จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของผู้เข้าร่วมวิจัยเท่านั้น

### 1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

เป็นการศึกษาที่ใช้งบประมาณสูง เนื่องจากมีการสกัดสารทางพันธุกรรม ซึ่งต้องสั่งซื้อวัสดุอุปกรณ์ และน้ำยาต่าง ๆ อย่างเพียงพอ เนื่องจากมีการเก็บข้อมูลในส่วนที่เป็นข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนทำให้ความสมบูรณ์ของข้อมูลลดลง หรืออาจพร่องไป

### 1.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected or Anticipated Benefit Gain)

เพื่อเป็นองค์ความรู้ และ พิสูจน์ว่าความชุกของการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* ในทวีปเอเชีย และ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศไทยว่ามีความชุกของการกลายพันธุ์ของยีนนี้สูงกว่าทวีปอื่น ๆ ทั่วโลกจริงหรือไม่ อันจะนำมาซึ่งการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีนเพิ่มเติม

เพื่อทราบลักษณะทางคลินิกในผู้ป่วย APA ที่มีการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* อันจะเป็นประโยชน์ในการตรวจคัดกรองประชากรกลุ่มนี้ในเวชปฏิบัติได้เร็วขึ้น ทำให้รักษาได้ทันท่วงทีขึ้น เพื่อลดความเจ็บป่วย และการเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ และ หลอดเลือด

อาจจะสามารถพัฒนาการรักษาที่มีผลต่อ potassium channel บน ZG เพื่อรักษาผู้ป่วยที่มี APA ซึ่งไม่เหมาะสมกับการผ่าตัด (unfit for surgery) หรือ เป็นการรักษาทางเลือกในผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับ APA ที่มีการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5*

### 1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and Strategies to solve the problem)

เป็นการศึกษาที่ใช้งบประมาณสูง เนื่องจากมีการสกัดสารทางพันธุกรรม ซึ่งต้องสั่งซื้อวัสดุ อุปกรณ์ และน้ำยา นอกจากนี้การสกัดสารพันธุกรรมจากพาราฟิน อาจทำให้สารทางพันธุกรรมมีความเสียหาย ส่งผลถึงการตรวจพบหรือไม่พบการกลายพันธุ์ จำเป็นต้องมีนักวิทยาศาสตร์ที่มีความชำนาญสูง ร่วมกับต้องมีการประสานงานอย่างดีกับภาควิชาพยาธิวิทยา เพื่อติดต่อขอชิ้นเนื้อที่สมบูรณ์ที่สุด และ ปริมาณที่เพียงพอ

เนื่องจากมีการเก็บข้อมูลในส่วนที่เป็นข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนทำให้ความสมบูรณ์ของข้อมูลลดลง ทำให้ต้องใช้การวิเคราะห์ข้อมูลอย่างรัดกุม

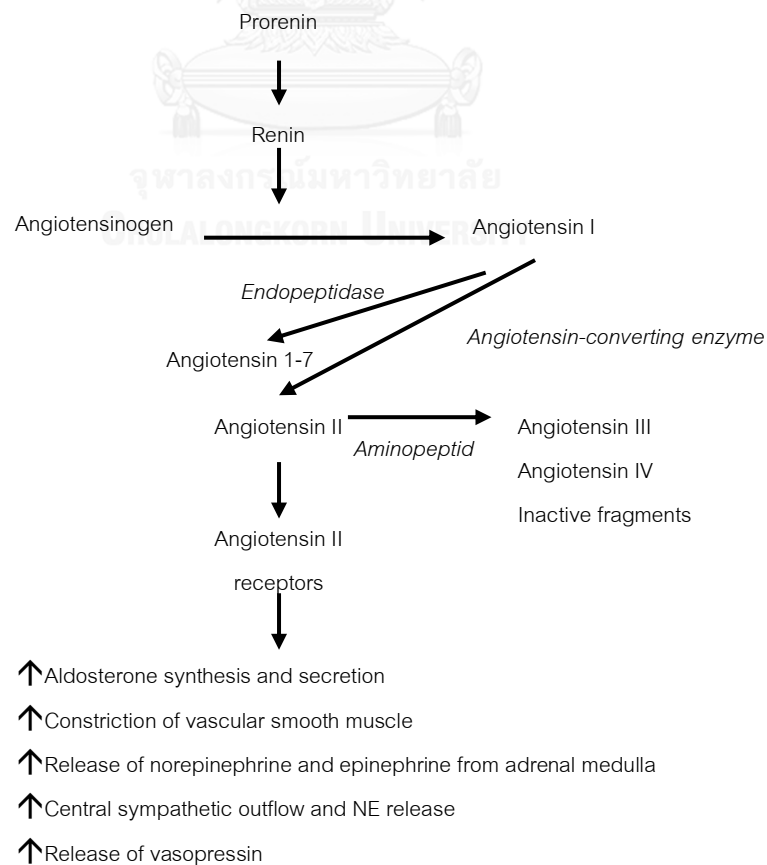
## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 Renin-angiotensin-aldosterone system

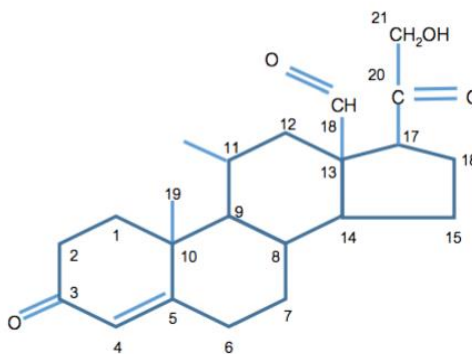
Renin-angiotensin-aldosterone (RAA) system ดังแสดงในรูปที่ 1 มีหน้าที่สำคัญในการควบคุมสมดุลเกลือแร่ ประกอบด้วยฮอร์โมน และ เอนไซม์ที่สำคัญหลายชนิดดังจะกล่าวต่อไป

รูปที่ 1 : แสดงองค์ประกอบของ RAA system (23)



Aldosterone เป็นฮอร์โมนที่สร้างจากต่อมหมวกไตชั้นนอกในส่วนของ zona glomerulosa เท่านั้น เนื่องจากเป็นบริเวณที่มีการแสดงออกของเอนไซม์ aldosterone synthase (CYP11B2) ซึ่งเปลี่ยน corticosterone เป็น aldosterone โดยการสร้าง และหลัง aldosterone ถูกควบคุมด้วยปัจจัยต่าง ๆ คือ angiotensin II, ระดับโพแทสเซียมในเลือด และ adrenocorticotrophic hormone (ACTH)

รูปที่ 2: แสดงโครงสร้างของ aldosterone (24)



Aldosterone

Renin เป็นเอนไซม์ที่สร้างจาก juxtaglomerular apparatus ของไต โครงสร้างของ renin ประกอบด้วยกรดอะมิโน 340 โมเลกุล เมื่อมีการตัด prosegment ของ prorenin จะทำให้ renin สามารถทำงานได้เต็มที่ การหลั่ง renin ซึ่งเป็น rate-limiting step ของ RAA system ถูกควบคุมโดยปัจจัยต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

- Macula densa อยู่บริเวณท่อไตส่วนปลาย (distal tubular cells) ทำหน้าที่เป็น chemoreceptors โดยจะรับรู้การเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียม และ คลอไรด์ที่บริเวณท่อไต
- Juxtaglomerular cells อยู่บริเวณผนังหลอดเลือดไตบริเวณ afferent arteriole รับรู้การเปลี่ยนแปลงของเลือดที่มาเลี้ยงที่ไตผ่านทาง การยืดขยาย (stretch) ของผนังหลอดเลือด
- Sympathetic nervous system โดยมีการตอบสนองกับท่าทาง เช่น ทำยืน เป็นต้น
- Humoral factors เช่น ระดับโพแทสเซียม angiotensin และ atrial natriuretic peptide (ANP)

โดย renin จะถูกกระตุ้นให้หลั่งเต็มที่ในกรณีที่มีเลือด หรือ โซเดียมไปบริเวณไตน้อย (low renal perfusion pressure หรือ low tubular sodium content) เช่น ในผู้ป่วยที่มีเส้นเลือดแดงที่ไตตีบ (renal artery stenosis), มีภาวะเสียเลือด (hemorrhage) หรือ ขาดน้ำ (dehydration) ในทางกลับกันการหลั่ง renin จะถูกยับยั้งโดยภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณไต (elevated perfusion pressure) ดังที่พบในผู้ที่มีความดันโลหิตสูง หรือ รับประทานอาหารที่มีปริมาณโซเดียมสูง (high-sodium diet)

Angiotensinogen เป็นโปรตีนที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 485 โมเลกุล การทำปฏิกิริยากันของ angiotensinogen และ renin จะทำให้เกิด angiotensin I ซึ่งเป็นโปรตีนที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 10 โมเลกุล จากนั้นจะมีเอนไซม์ชื่อ angiotensin-converting enzyme (ACE) ซึ่งอยู่บริเวณ cell membrane ของเส้นเลือดฝอยที่บริเวณปอดมาตัด หรือ cleave ให้ angiotensin I เปลี่ยนเป็น angiotensin II ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ (biologically active) และสามารถกระตุ้นให้มีการหลั่ง aldosterone ได้ดังแสดงในรูปที่ 1 สำหรับค่าครึ่งชีวิตของ angiotensin II นั้นคือประมาณ 60 วินาที

Angiotensin II กระตุ้น angiotensin II receptor ทำให้ร่างกายสามารถรักษาระดับ extracellular volume และ ความดันโลหิตที่ปกติได้ โดยทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญดังนี้

- เพิ่มการหลั่ง aldosterone จาก zona glomerulosa (ZG) เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของ transcription ของ CYP11B2
- ทำให้มีกล้ามเนื้อบริเวณเส้นเลือดมีการหดตัว (vascular smooth muscle constriction) เพื่อเพิ่มความดันโลหิต และ เพิ่มปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงไต
- กระตุ้นการหลั่ง norepinephrine (NE) และ epinephrine (EPI)
- เพิ่ม central sympathetic outflow ทำให้มีการทำงานของ sympathetic nervous system เพิ่มขึ้น
- เป็นปัจจัยเสริมที่ทำให้มีการหลั่ง vasopressin

โดย angiotensin II และ aldosterone จะควบคุมโดยสมดุลต่าง ๆ โดยมี negative feedback loop ที่รวมไปถึงการได้รับสัญญาณจาก extracellular fluid volume อีกด้วย

RAA system เป็นระบบที่มีความไวต่อปริมาณโซเดียมในอาหารมาก โดยปริมาณโซเดียมที่มากเกินไปจะทำให้มีการตอบสนองต่อ angiotensin II บริเวณต่อมหมวกไตลดลง ในขณะที่การตอบสนองที่บริเวณไต และ อวัยวะอื่น ๆ เพิ่มขึ้น

การจำกัดปริมาณโซเดียม จะทำให้เกิดการกระตุ้น RAA system โดย angiotensin II จะออกฤทธิ์ทั้งที่บริเวณต่อมหมวกไต และ เส้นเลือดบริเวณไตเพื่อทำให้เกิดการเก็บโซเดียมของไต (renal sodium conservation) ดังรูปที่ 3

## 2.2 Aldosterone

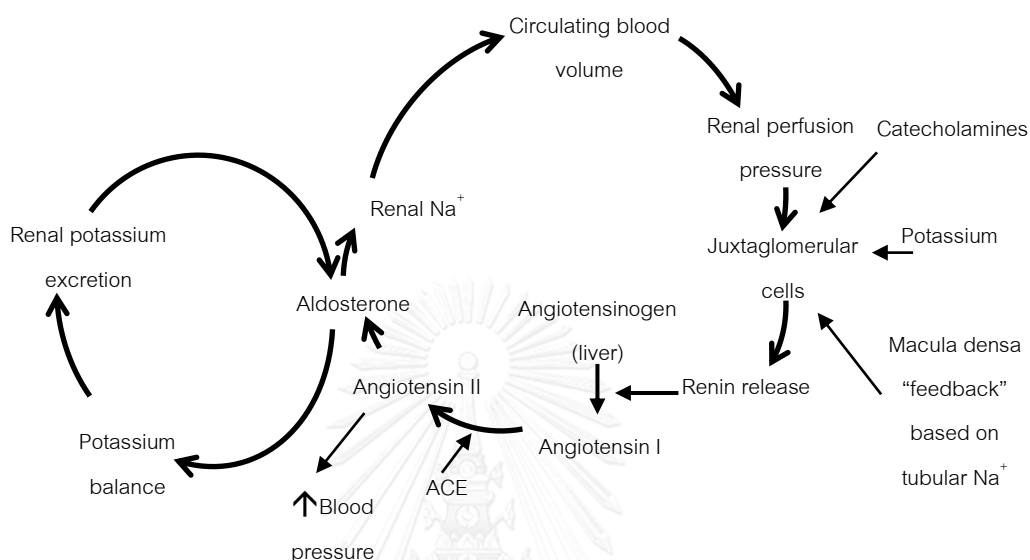
ประมาณร้อยละ 50-70 ของ aldosterone จับกับ albumin ด้วยพันธะที่ไม่แข็งแรง (weakly bound) และ จับกับ cortisol-binding globulin นอกจากนี้จะเป็น aldosterone ที่อยู่อย่างอิสระ โดย aldosterone จะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็น tetrahydroaldosterone ซึ่งเป็นสารที่ไม่ออกฤทธิ์ (inactive metabolites)

หน้าที่สำคัญของ aldosterone คือการควบคุม extracellular volume และ ระดับโพแทสเซียม ผ่านทางการกระตุ้น mineralocorticoid receptors (MR)

สำหรับ MR มี tissue-specific expression โดยพบที่มีความเข้มข้น (concentration) สูงสุดบริเวณท่อไตส่วนปลาย ลำไส้ใหญ่ และ สมองส่วน hippocampus โดย MR มีความเข้มข้นต่ำลงในหัวใจ และ ระบบทางเดินอาหาร การกระตุ้น MR ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงในส่วนของ aldosterone-regulated kinase นำมาซึ่งการเปลี่ยนแปลงของ apical sodium channel ส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของการขนส่งโซเดียม (sodium ion transport) ผ่าน cell membrane ทำให้เกิด luminal negativity และ ส่งเสริมให้มี การหลั่งของโพแทสเซียมจากท่อไต และ ไฮโดรเจนจาก interstitial cells โดยทั้ง glucocorticoids และ mineralocorticoids มีความสามารถ (affinity) ในการจับ MR เท่า ๆ กัน อย่างไรก็ตามในภาวะปกติ จะมีกลไกป้องกันไม่ให้ glucocorticoids กระตุ้น MR คือจะมี inactivating enzyme เช่น  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 ทำหน้าที่เปลี่ยน cortisol เป็น cortisone ซึ่งเป็นสารที่ไม่ออกฤทธิ์ (inactive metabolites)



รูปที่ 3: แสดง RAA system และ ความสัมพันธ์ระหว่างการหลั่ง aldosterone กับปัจจัยต่าง ๆ (23)



Aldosterone นั้นนอกจากจะจับกับ MR และ ทำให้เกิดเป็น classic genomic actions แล้ว ยังสามารถกระตุ้น unidentified cell surface receptor ผ่าน G-protein signaling pathway รวมถึง sodium-hydrogen exchange activity ซึ่งมีทั้งบริเวณ epithelial และ non-epithelial cells เกิดเป็น nongenomic actions ได้อีกด้วย

Aldosterone นั้นสามารถกระตุ้น cytosolic MR (genomic effects) ทำให้เกิด nonclassic effects ที่บริเวณ non-epithelial cells ซึ่งทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของยีนที่ควบคุม tissue growth factors และ ส่วนที่ทำให้เกิดการอักเสบ เช่น plasminogen activator inhibitor type 1 และ transforming growth factor- $\beta$  โดยผลรวมจะทำให้เกิด microangiopathy และ พังผืด (fibrosis) ในอวัยวะต่าง ๆ เช่น หัวใจ เส้นเลือด หรือ ไต เป็นต้น โดยพบว่าปัจจัยที่ทำให้การเกิด nonclassic effects ดังกล่าวคือ ความไม่สมดุลระหว่าง volume/sodium balance state กับ ระดับ aldosterone โดยไม่ได้ขึ้นกับระดับ aldosterone ที่สูงแต่เพียงอย่างเดียว

## 2.3 ภาวะ Primary aldosteronism (PA)

### 2.3.1 Case detection

ความผิดปกติของ RAA system ทำให้เกิดความผิดปกติของการควบคุมความดันโลหิต หรือ สมดุลเพิ่มขึ้นของ aldosterone โดยที่พบว่ามี renin ต่ำ (suppressed plasma renin activity) โดยสาเหตุที่พบได้บ่อยในภาวะ PA เป็นดังแสดงในตารางที่ 1

ภาวะ PA พบว่าเป็นสาเหตุของภาวะความดันโลหิตสูงของผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง มากกว่าร้อยละ 5 ที่พบในเวชปฏิบัติ (1) จากการศึกษาในกลุ่มประชากรที่โรคความดันโลหิตสูง จากสาเหตุต่าง ๆ ที่มีระดับความดันโลหิตอยู่ในระดับเดียวกัน พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ PA มีอัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าประชากรที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงจากสาเหตุอื่น ๆ ในกลุ่มอายุ และ เพศเดียวกัน (2, 3)

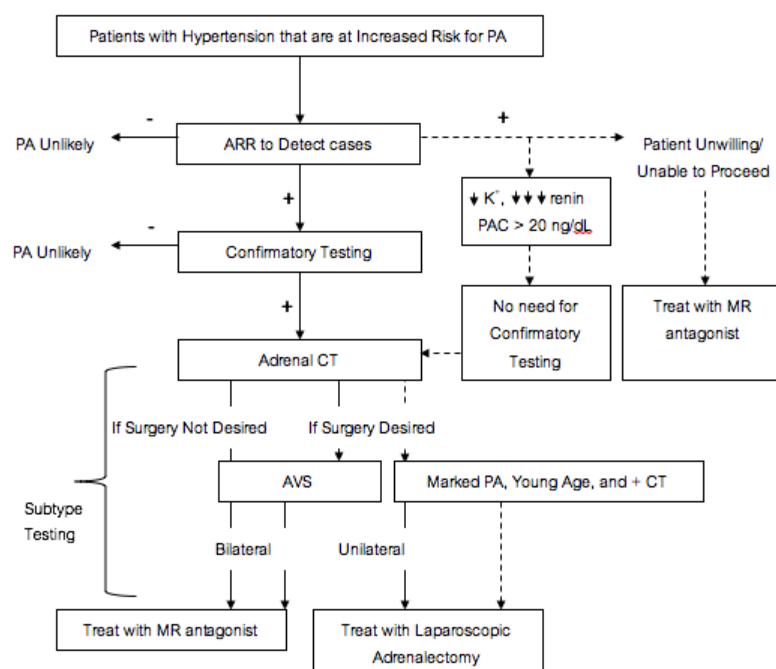
ตาม guidelines ของ Endocrine society พ.ศ.2559 (1) แนะนำให้คัดกรองภาวะ PA ในผู้ป่วยที่มีลักษณะดังต่อไปนี้

1. มีความดันโลหิตสูงมากกว่า 150/100 mmHg โดยมีการวัดความดันโลหิตอย่างน้อย สามครั้ง ในวันที่แตกต่างกัน
2. Drug-resistant hypertension คือ มีความดันโลหิตมากกว่า 140/90 mmHg โดยได้รับยาลดความดันโลหิตมากกว่า หรือ เท่ากับสามชนิด (โดยที่มียาขับปัสสาวะ) หรือ ใช้ยาลดความดันโลหิตมากกว่าเท่ากับสี่ชนิดเพื่อควบคุมความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 140/90 mmHg
3. เป็นโรคความดันโลหิตสูง ร่วมกับมีโพแทสเซียมต่ำ ทั้งที่ได้ และ ไม่ได้รับยาขับปัสสาวะ
4. เป็นโรคความดันโลหิตสูง ร่วมกับตรวจพบก้อนเนื้อที่ต่อมหมวกไต
5. เป็นโรคความดันโลหิตสูง ร่วมกับมีประวัติว่ามีสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคความดันโลหิตสูง หรือ มีหลอดเลือดในสมองตีบหรือแตกก่อนอายุ 40 ปี
6. เป็นโรคความดันโลหิตสูง ร่วมกับมีประวัติญาติสายตรง (first-degree relatives) มีภาวะ PA
7. เป็นโรคความดันโลหิตสูง ร่วมกับมีภาวะหายใจอุดกั้น

โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้แนะนำให้ตรวจคัดกรอง หากพบว่ามีคามผิดปกติ จำเป็นต้องได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยภาวะ PA เนื่องจากจำเป็นต้องได้รับการรักษาที่เหมาะสม ตามแนวทางตรวจคัดกรอง, วินิจฉัย และ รักษาภาวะ PA ดังแสดงในรูปที่ 4 (1)

ทาง endocrine society แนะนำให้ใช้ aldosterone/renin ratio (ARR) ในการตรวจคัดกรอง โดยก่อนตรวจ plasma aldosterone concentration (PAC), plasma renin activity (PRA) หรือ direct renin concentration (DRC) แนะนำให้เจาะเลือดในช่วงเช้า หลังจากตื่นนอนแล้วอยู่ในท่า upright อย่างน้อย 2 ชั่วโมง ผู้ป่วยต้องอยู่ในท่านั่งอย่างน้อย 5-15 นาทีก่อนเจาะเลือดรับประทานอาหารโดยไม่จำกัดปริมาณเกลือ ร่วมกับหลีกเลี่ยงการใช้จ่ายที่มีผลต่อ RAA system เป็นเวลาที่เหมาะสม คือ หยุดยาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ หากใช้ยาดังนี้ คือ spironolactone, eplerenone, amiloride, triamterene, potassium-wasting diuretics, ผลติภัณฑ์จากรากของชะเอม หรือ หยุดยาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ หากใช้ยาดังนี้ คือ  $\beta$ -adrenergic blockers, central alpha agonists, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, dihydropyridine calcium channel blockers

รูปที่ 4: แสดงแนวทางการตรวจคัดกรอง, วินิจฉัย และ รักษาภาวะ PA (1)



ARR, aldosterone/renin ratio; PAC, plasma aldosterone concentration; CT, computed tomography; MR, mineralocorticoid receptor; AVS, adrenal venous sampling

ยาลดความดันโลหิตที่มีผลต่อ RAA system น้อย และ แนะนำให้ใช้ในการควบคุมความดันโลหิตระหว่างทำการตรวจคัดกรอง หรือ ยืนยันการวินิจฉัย คือ verapamil slow-release, hydralazine, prazosin hydrochloride, doxazosin mesylate และ terazosin hydrochloride (1)

จากนั้นผู้ป่วยที่ตรวจคัดกรองพบความผิดปกติ คือ ระดับ PAC มากกว่า หรือ เท่ากับ 15 นาโนกรัมต่อเดซิลิตร (ng/dL) ร่วมกับ PRA น้อยกว่า 1 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรต่อชั่วโมง (ng/mL/hour) หรือ ค่าน้อยกว่าขอบล่างที่สามารถตรวจวัดได้ของการตรวจนั้น ๆ (lower limit of detection for the assay) ร่วมกับ ARR มากกว่า หรือ เท่ากับ 20 แนะนำให้ทำการตรวจยืนยันการวินิจฉัยก่อน การแยกสาเหตุของ PA (subtype classification)

### 2.3.2 Case confirmation and subtype classification

สำหรับการตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัย (case confirmation) ประกอบด้วย oral sodium loading test, saline infusion test, fludrocortisone suppression test และ captopril challenge test โดยแนะนำให้ใช้อย่างน้อยหนึ่งจากสี่วิธีดังกล่าว ขึ้นอยู่กับความเหมาะสม และ ข้อจำกัดของการทำการตรวจ ซึ่งไม่ได้กล่าวโดยละเอียดในที่นี้

แนะนำให้ทำการแยกสาเหตุของ PA (subtype classification) ในผู้ป่วยทุกราย โดยการ ทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณต่อมหมวกไต หรือ adrenal computed tomography (CT) สามารถบอกตำแหน่งของเนื้องอกต่อมหมวกไตได้เหมาะสมก่อนผ่าตัด ร่วมกับสามารถแยกภาวะที่ผู้ป่วยมาด้วยเนื้องอกต่อมหมวกไตขนาดใหญ่ เช่น มะเร็งต่อมหมวกไต (adrenocortical carcinoma) ได้ สำหรับการ ทำเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า หรือ magnetic resonance imaging (MRI) ไม่ได้ประโยชน์ที่เหนือกว่าการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในการแยกสาเหตุของ PA ตามตารางที่

ตารางที่ 1 : Subtype classification of PA (23)

Subtypes	frequency
Aldosterone-producing adenoma (APA)	30%
Bilateral idiopathic hyperplasia (IHA)	60%
Primary (unilateral) adrenal hyperplasia	2%
Aldosterone-producing adrenal carcinoma	<1%
Familial hyperaldosteronism (FH)	
- Glucocorticoid-remediable aldosteronism (FH type I)	<1%
- FH type 2	<6%
- FH type 3 (germline <i>KCNJ5</i> mutations)	<1%
Ectopic aldosterone-producing adenoma or carcinoma	<0.1%

สำหรับการทำ adrenal venous sampling (AVS) ทาง endocrine society แนะนำให้ทำในผู้ป่วยที่ต้องการรักษาโดยวิธีผ่าตัด แต่อาจพิจารณาไม่ทำได้ในกรณีที่ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 35 ปี ร่วมกับภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ, ระดับ PAC สูงมาก และ พบเนื้องอกต่อมหมวกไตข้างเดียว จากการตรวจทางรังสีวิทยา โดยก่อนนั้นต้องมีลักษณะเข้าได้กับ cortical adenoma โดยในการทำ AVS หากพบว่ามี lateralization บ่งถึงการมีการหลั่ง aldosterone ที่มากกว่าของต่อมหมวกไตหนึ่งข้าง หรือ มี APA

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

### 2.3.3 Treatment

เนื่องจากภาวะ PA ทำให้ความดันโลหิตสูง ร่วมกับ aldosterone ทำให้เกิดผลทางหัวใจ และหลอดเลือดที่ไม่ดี จำเป็นต้องได้รับการรักษาที่เหมาะสม และ เฉพาะเจาะจง กล่าวคือ ในผู้ป่วยที่มี unilateral PA (APA หรือ unilateral adrenal hyperplasia) แนะนำให้ผ่าตัดต่อมหมวกไต (unilateral adrenalectomy) แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ต้องการผ่าตัด หรือ เป็น bilateral disease แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม MR antagonist

การผ่าตัดต่อมหมวกไตทำให้ภาวะความดันโลหิตสูงของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ดีขึ้น เกือบร้อยละ 100 และ อัตราการหายจากโรคความดันโลหิตสูงถึงร้อยละ 75 (1, 4-6)

## 2.4 การกลายพันธุ์แบบโซมาติกของ PA (Somatic mutations in PA)

เมื่อแยกตามสาเหตุของ PA แล้ว พบว่าเกิดจาก sporadic hyperaldosteronism มากที่สุด คือ ร้อยละ 95 เทียบกับกลุ่มที่เป็น familial hyperaldosteronism (ร้อยละ 5) (25) โดยสาเหตุหลักของการเกิด sporadic hyperaldosteronism ในผู้ป่วยที่มีเนื้องอกต่อมหมวกไตข้างเดียว (unilateral adrenal adenoma) คือการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีนที่มีผลต่อการสร้างและ หลั่ง aldosterone โดยพบเป็นสาเหตุมากกว่าร้อยละ 50

สำหรับการกลายพันธุ์แบบโซมาติกที่ทราบในปัจจุบัน คือ *KCNJ5*, *ATP1A1*, *ATP2B3* และ *CACNA1D* ซึ่งการกลายพันธุ์ในตำแหน่งดังกล่าวจะทำให้มีการ transcription ของ CYP11B2 เพิ่มขึ้น จึงทำให้มีการสร้างเอนไซม์ aldosterone synthase เพิ่มขึ้น ส่งผลให้สร้าง aldosterone เพิ่มขึ้น ดังในรูปที่ 7 และ เกิดภาวะ PA ตามลำดับ โดยการกลายพันธุ์ที่พบได้บ่อยที่สุดคือการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* (1, 2, 25-28)

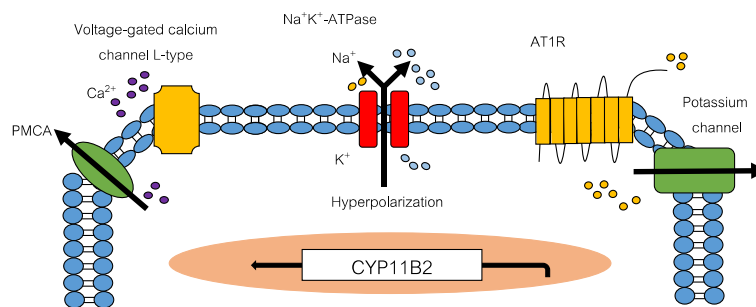
จากรูป 5.1 แสดง ZG ในสภาวะปกติ และ ระดับโพแทสเซียมในเลือดปกติ โดย ZG จะสามารถคง negative membrane potential โดยการขับโพแทสเซียมออกนอกเซลล์ แต่ในสภาวะที่มีระดับโพแทสเซียมในเซลล์เพิ่มขึ้น และ ระดับโพแทสเซียมในเซลล์ลดลง จะทำให้มีการยับยั้ง  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$  นำมาซึ่งการ depolarization ของ ZG และ มีการเปิดของ  $\text{Ca}^{2+}$  channel ทำให้  $\text{Ca}^{2+}$  เข้าเซลล์ จะทำให้มีการกระตุ้น calcium signaling pathway กระตุ้นการสร้าง aldosterone ผ่านทางการ transcription ของ CYP11B2

จากรูป 5.2 แสดง ZG ในขณะที่มีการออกฤทธิ์ของ angiotensin II ซึ่ง angiotensin II จะออกฤทธิ์ผ่าน angiotensin two subtype I receptor (AT1R) และ กระตุ้นการหลั่ง inositol triphosphate-dependent  $\text{Ca}^{2+}$  จาก endoplasmic reticulum นอกจากนี้ angiotensin II จะทำให้เกิดการยับยั้ง  $\text{K}^+$  channel และ  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$  ทำให้ระดับโพแทสเซียมในเซลล์สูงขึ้นเกิด depolarization ของ ZG นำมาซึ่งการเปิดของ  $\text{Ca}^{2+}$  channel โดยการเพิ่มขึ้นของ  $\text{Ca}^{2+}$  ในเซลล์ จะทำให้มีการกระตุ้น calcium signaling pathway กระตุ้นการสร้าง aldosterone ผ่านทางการ transcription ของ CYP11B2

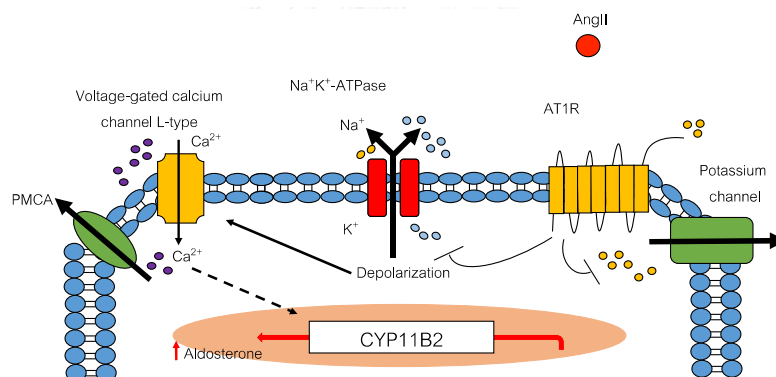
จากรูป 5.3 แสดง ZG ในกรณีที่มีการกลายพันธุ์ของยีนต่าง ๆ ซึ่งการเกิดการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* แบบ gain-of-function จะส่งผลต่อ GIRK4 ทำให้ระดับโพแทสเซียมในเซลล์สูงขึ้น ส่วน

การกลายพันธุ์ของ *ATP1A1* ส่งผลต่อ  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$  ซึ่งจะทำให้ระดับโซเดียมในเซลล์สูงขึ้น ทำให้เกิด depolarization ของ cell membrane ผ่านทางการเปิดของ voltage-gated  $\text{Ca}^{2+}$  channel สำหรับการกลายพันธุ์ของ *ATP2B3* และ *CACNA1D* จะส่งผลกระทบต่อ plasma membrane  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase (PMCA) และ Cav1.3 subunit ของ L-type voltage-gated calcium channel ตามลำดับ ซึ่งมีผลโดยตรงต่อระดับ  $\text{Ca}^{2+}$  ในเซลล์ ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของการสร้าง aldosterone

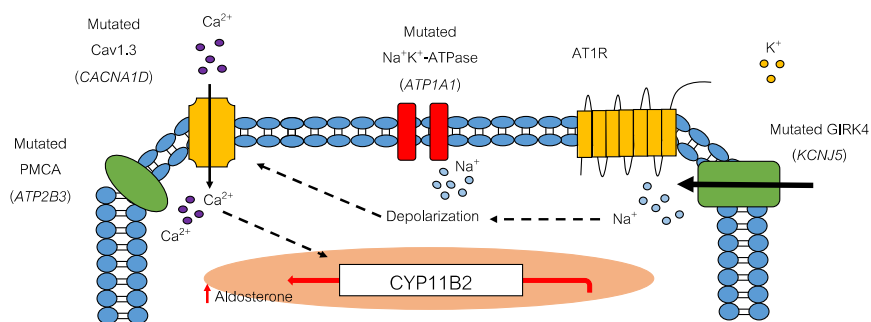
รูปที่ 5: แสดง ZG ในสภาวะต่าง ๆ (13)



รูป 5.1 ZG ในสภาวะที่มีระดับโพแทสเซียมปกติ



รูป 5.2 ZG ในสภาวะที่มีการกระตุ้นจาก angiotensin II (AngII)



รูป 5.3 ZG ในสภาวะที่มีกลายพันธุ์ของ *KCNJ5*, *ATP1A1*, *ATP2B3* และ

จาก meta-analysis ของ Lenzini L และ คณะ (14) ซึ่งรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วย APA 1636 คน จาก 13 ประเทศ จากทวีปเอเชีย, ยุโรป และ ออสเตรเลีย โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* เทียบกับในกลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* (wild type) พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* เป็นเพศหญิงมากกว่า อายุน้อยกว่า ขนาดของเนื้องอกต่อมหมวกไตใหญ่กว่า ระดับ PAC สูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีนนี้ (wild type) อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่ของความดันโลหิตทั้งซิสโตลิก และ ไดแอสโตลิก รวมถึงระดับโพแทสเซียมในเลือด (14)

ตารางที่ 2: ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย APA จากปารีส แยกตามการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน (16)

ลักษณะทางคลินิก	กลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์ (A) (n=86)	<i>KCNJ5</i> (B) (n=74)	<i>CACNA1D</i> (C) (n=27)	<i>ATP1A1</i> (n=9)	<i>ATP2B3</i> (n=3)	P-value เทียบจากทุกกลุ่ม	A vs B	A vs C	B vs C
เพศหญิง (ร้อยละ)	45	72	33	11	67	<0.001	0.001	0.370	0.001
อายุที่วินิจฉัยโรค ความดันโลหิตสูง (ปี)	39.5 (31-45)	36.5 (28-43)	39 (35-44)	40 (35-46)	38 (38-38)	0.33	-	-	-
อายุที่วินิจฉัย APA (ปี)	45.5 (40-51)	40 (35-45)	46 (39-51)	50 (43-53)	44 (42-53)	0.001	<0.001	0.95	0.007
ระดับโพแทสเซียมที่ต่ำที่สุด (มิลลิโมลต่อลิตร)	3.0 (2.7-3.3)	3.3 (3.0-3.6)	3.0 (2.8-3.3)	3.1 (2.5-3.2)	1.9 (1.7-3.3)	<0.001	<0.001	0.69	0.009
ขนาดเนื้องอกต่อมหมวกไต (มิลลิเมตร)	12 (10-20)	16 (13-20)	9 (8-12)	10 (10-18)	20 (12-25)	<0.001	0.02	0.002	<0.001

ข้อมูลนำเสนอเป็นค่ามัธยฐาน และ interquartile range (IQR)



เช่นเดียวกับการกลายพันธุ์แบบโซมาติกที่แตกต่างกันก็มีผลต่อลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างกันของผู้ป่วย APA โดยมีการศึกษาของ Fernandes-Rosa FL และ คณะ (16) เปรียบเทียบผู้ป่วย APA 113 คน โดยพบการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* 74 คน, *CACNA1D* 27 คน, *ATP1A1* 9 คน และ *ATP2B3* 3 คน ผลการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* เทียบกับ *CACNA1D* แสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่มีการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* เป็นเพศหญิงมากกว่า (72 vs. 33,  $P$ -value  $<0.001$ ), อายุน้อยกว่า (36.5 vs. 39,  $P$ -value = 0.007) และ มีขนาดเนื้องอกต่อมหมวกไตใหญ่กว่า (16 vs. 9,  $P <0.001$ ) ในกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *CACNA1D* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังตารางที่ 2

#### 2.4.1 การกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* (Somatic *KCNJ5* mutations)

จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* ที่ส่งผลต่อการทำงานของที่ผิดปกติของ GIRK4 นำมาสู่การสร้าง aldosterone ที่เพิ่มขึ้นมีหลายตำแหน่ง โดยตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุดคือ p.Gly151Arg (G151R) และ p.Leu168Arg (L168R) สำหรับตำแหน่งอื่น ๆ ได้แก่ p.Glu145Gln, p.Thr158Ala, p.Ile157del พบได้น้อยกว่า

นอกจากนี้การศึกษาที่มีการเปรียบเทียบ peripheral blood DNA และ ชิ้นเนื้อในผู้ป่วยรายเดียวกันที่พบการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของ *KCNJ5* ไม่พบการกลายพันธุ์ที่มีลักษณะเป็น germline mutation (22, 25, 29-31)

พบว่าความชุกของการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของ *KCNJ5* มีความแตกต่างกันระหว่างทวีปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าในทวีปเอเชียมีความชุกของการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีนนี้มากกว่าภูมิภาคอื่นซึ่งคือยุโรป อเมริกา และ ออสเตรเลีย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือร้อยละ 63 เปรียบเทียบกับร้อยละ 35 โดยค่า  $P$ -value น้อยกว่า 0.003 (14) ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3: ความชุกของการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* จากการศึกษาในประเทศต่าง ๆ

ประเทศ	จำนวนผู้ป่วย (คน)	จำนวนผู้ป่วยที่พบการกลายพันธุ์ของ <i>KCNJ5</i> (ร้อยละ)	ตำแหน่งที่พบการกลายพันธุ์			เอกสารอ้างอิง
			G151R (ร้อยละ)	L168R (ร้อยละ)	ตำแหน่งอื่น ๆ	
จีน	168	76.8	39.9	35.7	T158A (n=1) T148- T149insR (c.445-446 ins GAA n=1)	Zheng F และ คณะ พ.ศ. 2558 (20)
เกาหลี	66	71.2	46.9	24.2	-	Hong A และ คณะ พ.ศ. 2559 (21)
ญี่ปุ่น	23	65.2	52.2	13.0	-	Taguchi R และ คณะ พ.ศ. 2554 (32)
ไต้หวัน	148	59.5	30.4	27.7	I157del (n=1) T158A (n=1)	Vin-Cent W และ คณะ พ.ศ. 2558 (22)
ออสเตรเลีย, ฝรั่งเศส, เยอรมัน, สวีเดน	348	45.1	24.1	20.4	E145Q (n=2)	Akerstrom T และ คณะ พ.ศ. 2555 (33)
ออสเตรเลีย, อังกฤษ	73	41.1	26.0	13.7	I157del (n=1)	Azizan EA และ คณะ พ.ศ. 2555 (34)

ประเทศ	จำนวนผู้ป่วย (คน)	จำนวนผู้ป่วยที่พบการกลายพันธุ์ของ <i>KCNJ5</i> (ร้อยละ)	ตำแหน่งที่พบการกลายพันธุ์			เอกสารอ้างอิง
			G151R (ร้อยละ)	L168R (ร้อยละ)	ตำแหน่งอื่น ๆ	
อิตาลี, ญี่ปุ่น, สหรัฐอเมริกา	47	38.3	17.0	21.3	-	Monticone S และ คณะ พ.ศ. 2554 (35)
ฝรั่งเศส, เยอรมัน, อิตาลี	308	38.3	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	Beuschlein F และ คณะ พ.ศ. 2556 (36)
สวีเดน	22	36.4	9.1	27.3	-	Choi M และ คณะ พ.ศ. 2554 (37)
สหรัฐอเมริกา	64	32.8	18.8	14.1	-	Scholl UI และ คณะ พ.ศ. 2556 (38)
อิตาลี	127	24.4	15.0	7.9	T158A (n=1) Ins T149 (c.446insAAC, n=1)	Rossi GP และ คณะ พ.ศ. 2557 (39)

ปัจจัยที่ส่งผลต่อการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* ขณะนี้ยังไม่ชัดเจน โดยมีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณโซเดียมในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง และ การกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* พบว่ามีความสัมพันธ์กัน ( $r = 0.60$ ,  $P = 0.03$ ) อย่างไรก็ตามก็ยังไม่สามารถตอบ

คำถามได้ว่าความสัมพันธ์นี้เกิดจากปัจจัยภายใน เช่น พันธุกรรม หรือ ปัจจัยภายนอกต่าง ๆ เช่น ปริมาณโซเดียมในอาหารที่แตกต่างกัน เป็นต้น นอกจากนี้การศึกษานี้ยังไม่มีการศึกษาในด้านของ ปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* ที่แตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค

## 2.5 ลักษณะทางพยาธิวิทยา และ อิมมูโนฮิสโตเคมีของ APA (Immunohistochemical characterization of APA)

ต่อมหมวกไตชั้นนอกประกอบด้วยเซลล์สามกลุ่ม ดังนี้คือ zona glomerulosa (ZG), zona fasciculata (ZF) และ zona reticularis (ZR) โดยเซลล์ในแต่ละชั้นทำหน้าที่สร้างฮอร์โมนที่แตกต่างกัน โดยจากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า APA ประกอบด้วยเซลล์ที่เป็นลักษณะของ ZF (ZF-like cells) ซึ่งสร้าง cortisol หรือ มีลักษณะผสมระหว่าง ZG และ ZF (Hybrid) มากกว่าที่จะเซลล์ที่มีลักษณะเป็นเหมือน ZG (ZG-like cells) ซึ่งเป็นชั้นที่สร้าง aldosterone โดยมีการบรรยายลักษณะที่แตกต่างกันของเซลล์ทั้งสองชนิดดังนี้

1. ZF-like cells เป็นเซลล์ขนาดใหญ่ ไซโทพลาซึมใหญ่ มี lipid-laden และ นิวเคลียสเล็ก
2. ZG-like cells เป็นเซลล์ขนาดเล็ก สัดส่วนนิวเคลียสต่อไซโทพลาซึมมาก มีไขมันน้อยกว่า

โดยจะจำแนกกว่าเป็นเนื้องอกต่อมหมวกไตที่มีลักษณะ ZF-like ก็ต่อเมื่อมีเซลล์ที่มีลักษณะเป็น ZF-like cells ในเนื้องอกมากกว่าร้อยละ 50 หาก ZF-like cells น้อยกว่าร้อยละ 50 ร่วมกับมีเซลล์ส่วนใหญ่มีลักษณะเป็น ZG-like cells จะจัดว่าเป็นเนื้องอกที่มีลักษณะเป็น ZG-like

ซึ่งพบว่าลักษณะที่แตกต่างกันทางพยาธิวิทยาสามารถพยากรณ์การตอบสนองจากฮอร์โมนที่ใช้กระตุ้นได้ โดยเนื้องอกที่มีลักษณะเป็น ZF-like มักตอบสนองต่อ angiotensin II (16, 40, 41) มีการยืนยันลักษณะดังกล่าวโดยการย้อมอิมมูโนฮิสโตเคมี โดยใช้หลักการตามฮอร์โมนที่เซลล์ในแต่ละชั้นของต่อมหมวกไตส่วนนอกผลิต กล่าวคือ ZG จะมีการแสดงออกของ CYP11B2 ที่จำเป็นในการสร้าง aldosterone มากกว่า ZF โดยที่ ZF มีการแสดงออกของ CYP11B1 ซึ่งสำคัญในการสร้าง cortisol มากกว่า ZG

จากการศึกษาของ Nanba K และ คณะ (42) ที่ทำในผู้ป่วย 32 คน แบ่งเป็นผู้ป่วยที่มี APA 22 คน และ ไม่มี APA 10 คน โดยใช้ชิ้นเนื้อที่เป็น formalin-fixed paraffin-embedded tissue พบว่า 15 จาก 22 คน ในกลุ่ม APA มีลักษณะเป็น CYP11B2 dominant (CYP11B2/CYP11B1 มากกว่า 1) ในขณะที่อีก 7 คนจาก 22 คน มีชิ้นเนื้อที่เป็นลักษณะ CYP11B2/CYP11B1-

equivalent หรือ CYP11B1 dominant ในขณะที่มีบางส่วนในกลุ่ม non-APA มีลักษณะเป็น CYP11B2-dominant แต่ไม่พบลักษณะที่เป็น CYP11B2/CYP11B1-equivalent หรือ CYP11B1 dominant

ตารางที่ 4: การกระจายพันธุ์แบบโชมาติกของยีนเปรียบเทียบกับ ลักษณะทางคลินิก พยาธิวิทยา และ อิมมูโนฮิสโตเคมีของเนื้องอก

การกระจายพันธุ์	Cellular composition		CYP11B1 expression	CYP11B2 expression	
	ZF	ZG		Low	High
<i>KCNJ5</i>	25 (92.59%)	2 (7.41%)	21 (30%)	26 (96.27%)	1 (3.7%)
<i>CACNA1D</i>	2 (22.22%)	7 (77.78%)	3 (33%)	5 (55.56%)	4 (44.44%)
<i>ATP1A1</i>					
<i>ATP2B3</i>					
ไม่พบการกระจายพันธุ์	16 (45.71%)	19 (54.29)	21 (60%)	24 (68.57%)	11 (31.43%)

พบว่าเนื้องอกส่วนใหญ่ที่มีการกระจายพันธุ์แบบโชมาติกของยีน *KCNJ5* มีการแสดงออกของ CYP17A1 มากกว่าเมื่อเทียบกับเนื้องอกที่ไม่พบการกระจายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* (wild type) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ  $\log_2$  FC -0.96 [95%CI (-0.07, -1.85)] vs. -2.54 [95%CI (-1.61, -3.46)] ( $P$ -value = 0.017) และ ZG-like cells ในเนื้องอกที่พบการกระจายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* [15.8 (95% CI [-03.6, 27.9] %)] เทียบกับ wild type APA [39.8 (95% CI [29.1, 50.4] %)] ซึ่ง CYP17A1 มีความสำคัญในการสร้าง glucocorticoids (43)

Monticone S และ คณะในปี พ.ศ. 2558 (44) ได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์แบบโซมาติกที่ต่างกัน กับการย้อมติดอิมมูโนฮิสโตเคมี พบว่าเนื้องอกที่มีการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* มี CYP11B1 expression สูงกว่าเนื้องอกที่ไม่มีการกลายพันธุ์ หรือมีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งอื่น ได้แก่ *ATP1B1*, *ATP2B3* และ *CACNA1D* ดังตารางที่ 4 โดยอธิบายจากการศึกษาแบบ in vitro พบว่าการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* ที่ตำแหน่ง G151R และ L168R ทำให้เพิ่ม CYP11B1 transcription เช่นเดียวกับ CYP11B2 เทียบกับ wild type *KCNJ5* (38)

## 2.6 ผลของการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* ต่อภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด (Somatic *KCNJ5* mutations and cardiovascular effects)

เนื่องจาก aldosterone มีผลเสียต่อความดันหัวใจและหลอดเลือด เนื่องจากทำให้เกิดพังผืดที่กล้ามเนื้อหัวใจ และ ไช้ขาวรั่วในปัสสาวะ ซึ่งการผ่าตัดต่อมหมวกไตทำให้ผลทางหัวใจและหลอดเลือดดีขึ้นอย่างชัดเจน

โดยมีการศึกษาของ Kitamoto T และ คณะ ในปี พ.ศ. 2558 (45) ซึ่งได้ศึกษาความสัมพันธ์ของการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* ต่อผลทางด้านความดันหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular outcomes) ของผู้ป่วย 108 คน โดยเทียบกับกลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์ และ ตัดกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของ *ATP1A1*, *ATP2B3* และ *CACNA1D* ออก โดยศึกษาผลลัพธ์เป็น left ventricular mass index (LVMI), brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) และ maximum carotid intima-media thickness (max IMT) พบว่า LVMI, baPWV และ max IMT ในกลุ่มที่มี พบการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* เทียบกับกลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อพิจารณา postoperative LVMI, baPWV, max IMT ในกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* พบว่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P$ -value  $< 0.05$ ) ต่างจากในกลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* ที่ทั้งสามตัวแปรไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design)

เป็นการวิจัยย้อนหลัง (retrospective)

#### 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research Methodology)

ประชากร (Population)

ประชากรเป้าหมาย (target population) ผู้มีภาวะ PA และ ได้รับการวินิจฉัยว่ามี APA โดยเข้ารับการผ่าตัดต่อมหมวกไต (unilateral adrenalectomy) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 ที่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และมีชิ้นเนื้อพยาธิของต่อมหมวกไตสมบูรณ์สำหรับการวิเคราะห์การกลายพันธุ์ทางโซมาติกของ *KCNJ5*

ประชากรกลุ่มควบคุม (control population) ไม่มี

วิธีการเข้าถึงอาสาสมัคร (approach to participant) เช่น เป็นผู้ป่วยในความดูแลของแพทย์ผู้วิจัย หรือ ติดต่อแพทย์เจ้าของผู้ป่วยในการแนะนำตัวผู้วิจัยในแก้อาสาสมัคร

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรเข้าร่วมโครงการวิจัย (inclusion criteria)

1. เป็นผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปี
2. เป็นผู้มีภาวะ PA และได้รับการวินิจฉัยว่ามี APA ตามเกณฑ์วินิจฉัยของ Endocrine Society พ.ศ. 2559 (1)
3. เข้ารับการผ่าตัดต่อมหมวกไต (unilateral adrenalectomy) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 ที่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

#### 4. มีชิ้นเนื้อพยาธิของต่อมหมวกไตสมบูรณ์สำหรับการตรวจวิเคราะห์การกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5*

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรออกจากโครงการวิจัย (exclusion criteria)

กลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาจะต้องไม่เป็นผู้ที่ไม่หายจากภาวะ PA หลังจากผ่าตัดต่อมหมวกไต กล่าวคือ ยังมีระดับความดันโลหิตสูงมากกว่า หรือ เท่ากับ 140/90 มิลลิเมตรปรอท หรือ ต้องใช้ยาลดความดันโลหิต ร่วมกับตรวจพบระดับ PAC มากกว่า หรือ เท่ากับ 15 นาโนกรัมต่อเดซิลิตร ร่วมกับ PRA น้อยกว่า 1 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรต่อชั่วโมง และ ARR มากกว่า หรือ เท่ากับ 20

กระบวนการขอความยินยอม (Informed consent process)

แพทย์ผู้ทำวิจัยอธิบายข้อมูลให้กับอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาดังแต่ปี พ.ศ. 2559 หลังจากได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยแล้ว โดยผู้วิจัยแจกเอกสารข้อมูล และ แบบขอความยินยอมให้อาสาสมัครนำไปพิจารณาก่อน หากได้รับความยินยอมจึงสามารถทบทวนเวชระเบียน รวมถึงตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5*

การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

ผู้วิจัยทำการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย PA จาก APA ที่รักษา และ ติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549-2559 โดยเรียงตามลำดับผู้ป่วย 71 คนแรกที่มา รักษาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 โดยในส่วนของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาลงได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยต้องมีกระบวนการขอความยินยอมตามที่ได้กล่าวในข้างต้น

ข้อมูลที่ผู้วิจัยบันทึกในแบบบันทึกการรักษา ประกอบด้วย

1. ข้อมูลทั่วไป (demographic data) ประกอบด้วย อายุ เพศ โรคประจำตัว น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย (BMI)
2. ลักษณะทางคลินิก (clinical characteristics) โดยแยกเป็นก่อน และ หลังผ่าตัด ดังนี้
  - ก่อนผ่าตัด : PAC, PRA, ARR, ระดับโพแทสเซียมในเลือด, อัตราการกรองของไต (eGFR) ภายใน 6 เดือนก่อนผ่าตัด, ปริมาณโซเดียมในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง, จำนวนและ ขนาดยารักษาความดันโลหิตสูงที่ได้รับการปรับจากแพทย์ก่อนเข้ารับการรักษา รวมถึงขนาดของก้อนเนื้อที่ต่อมหมวกไต (tumor size) โดยวัดจากเส้นผ่าศูนย์กลางที่มากที่สุด (maximal diameter) จากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography) หรือ เอกซเรย์แม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging)



- หลังผ่าตัด : PAC, ระดับโพแทสเซียมในเลือด, eGFR, จำนวน และ ขนาดยารักษา ความดันโลหิตสูง ที่ 1 เดือน และ ระหว่าง 6-12 เดือนหลังผ่าตัดก้อนเนื้อต่อมหมวกไต
3. ขนาดของก้อนเนื้อที่ต่อมหมวกไต (tumor size) โดยวัดจากเส้นผ่าศูนย์กลางที่มากที่สุด จากชิ้นเนื้อทางพยาธิที่ได้รับการบันทึกผลจากพยาธิแพทย์

ในส่วนของตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* จะใช้ชิ้นเนื้อต่อมหมวกไตของผู้เข้าร่วมการวิจัยที่ได้รับการวิเคราะห์ผลทางพยาธิวิทยาแล้วเท่านั้น และ จะต้องได้รับการอนุญาตจาก ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย หากมีการเก็บชิ้นเนื้อใหม่ จะเก็บเฉพาะในผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ซึ่งจะนำไปหลังจากได้รับการรับรองจาก คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยแล้วเท่านั้น โดยการตรวจสอบทางพันธุกรรมทำโดย นักวิทยาศาสตร์หนึ่งคน และ ทางผู้วิจัยปิดบังลักษณะทางคลินิกของผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด ซึ่ง ขั้นตอนการตรวจสอบทางพันธุกรรมจะทำที่ห้องปฏิบัติการของหน่วยต่อมไร้ท่อ และ เมตะบอลิสม คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยขั้นตอนการตรวจหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีน *KCNJ5* ด้วยวิธี DNA Sequencing เป็นดังนี้

#### 1. การสกัดดีเอ็นเอ (DNA extraction)

-ใช้ชิ้นเนื้อพยาธิที่ย้อมสี hematoxylin and eosin (H&E) เพื่อเป็นแนวทางในการหา ตำแหน่ง ก้อนเนื้อต่อมหมวกไตที่แช่ในพาราฟินโดยพยาธิแพทย์ผู้วิเคราะห์ผลคือ นายแพทย์ เทวินทร์ อติกานต์กุล

-ละลายพาราฟิน (deparaffin) ด้วย Xylene และ absolute ethanol

-สกัด DNA โดยใช้ชุดสกัด DNA สำเร็จรูป (QIAamp DNA MiniKit; QIAGEN GmbH, Hilden, Germany)

-วัดปริมาณ DNA ที่ได้ด้วยเครื่อง Nano drop ที่ความยาวคลื่น 260 นาโนเมตร

#### 2. การเพิ่มปริมาณ DNA

-เพิ่มปริมาณ DNA โดยวิธี PCR (Polymerase Chain Reaction) โดยใช้ primer ดังที่ได้ แสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5: แสดง primer

Exon	Forward Oligo (5' to 3')	Reverse Oligo (5' to 3')	Size (bp)
2.1	GAGGATTTTCACGCCCTGAC	CCCGGATATAAGCAATGAGC	490
2.2	CGCTTCAACTTGCTCGTCTT	ATGAACTCCCCCTCTTTGGT	491
2.3	TCCAACAACGCAGTCATCTC	CCAGTACCCCTCAAACCACA	485
3	GGATGAATGGATGAATGGATG	GGATGCCACTGGCTCAGG	717

-นำผลิตภัณฑ์ PCR (PCR product) ที่เพิ่มจำนวนได้มาตรวจสอบโดยวิธี gel electrophoresis

-ตรวจหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีน *KCNJ5* ด้วยวิธี DNA Sequencing ที่บริษัท 1<sup>st</sup> BASE DNA Sequencing ประเทศมาเลเซีย

สำหรับการดูลักษณะทางพยาธิวิทยา ทำโดยพยาธิแพทย์หนึ่งคน ซึ่งไม่ทราบผลการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* เพื่อจำแนกว่าลักษณะชิ้นเนื้อต่อมหมวกไตประกอบด้วยลักษณะทางพยาธิวิทยาของเซลล์ชนิดใดเป็นหลัก โดยเกณฑ์การจำแนกอ้างอิงจากการศึกษาของ Monticone S และ คณะ (49) โดยอธิบายลักษณะของเซลล์ต่าง ๆ ดังนี้

1. Zona glomerulosa (ZG) มีขนาดเล็ก เรียงตัวชิดกับเซลล์ข้างเคียง มีอัตราส่วนระหว่างนิวเคลียส และ ไซโทพลาซึมสูง มีปริมาณไขมันปานกลาง
2. Zona fasciculate (ZF) มีขนาดใหญ่ ไซโทพลาซึมใส นิวเคลียสมีลักษณะกลม หรือ รี
3. Zona reticularis (ZR) เซลล์เรียงตัวชิดกับเซลล์ข้างเคียง มีปริมาณไขมันน้อย

โดยจำแนกว่าชิ้นเนื้อต่อมหมวกไตมีลักษณะเหมือน ZF หรือ เป็น ZF-like ก็ต่อเมื่อประกอบด้วยเซลล์ที่มีลักษณะเหมือน ZF มากกว่า หรือ เท่ากับร้อยละ 50 หากเซลล์ที่มีลักษณะเหมือน ZF น้อยกว่าร้อยละ 50 ร่วมกับมีเซลล์ลักษณะเหมือน ZG มากกว่า หรือ เท่ากับร้อยละ 50 จะจำแนกเป็น ZG-like

ขนาดตัวอย่าง และการคำนวณ

จากการศึกษาของ Zheng F และ คณะ (20) ในผู้ป่วยชาวจีน ซึ่งพบว่ามีความชุกของประชากรที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* ของเนื้องอกที่ต่อมหมวกไตเท่ากับร้อยละ 76.8 จากนั้นจึงนำมาคำนวณหาขนาดตัวอย่างต่อไป ตามสูตรดังนี้

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 p(1-p)/d^2$$

p=proportion ในที่นี้กำหนดให้เป็น 0.76

d =error ในที่นี้กำหนดให้เป็น 0.10

$$\alpha = 0.05$$

หลังจากแทนค่าในสูตรจะได้  $n=71$  คน ดังนั้นขนาดตัวอย่างที่ต้องใช้ในการศึกษานี้คือ 71 คน

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ (Data Analysis and Statistics)

1. ข้อมูลเชิงลักษณะ (categorical data) สรุปข้อมูลโดยการใช้ จำนวน และ ร้อยละ (percentage) ในส่วน ข้อมูลแบบต่อเนื่อง (continuous data) ในกรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ (normal distribution) จะนำเสนอข้อมูลโดยใช้ ค่าเฉลี่ย (mean) และ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) หากข้อมูลไม่มีการแจกแจงแบบปกติ จะนำเสนอข้อมูลโดยใช้ค่ามัธยฐาน (median) และ interquartile range (IQR)
2. การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ข้อมูล และการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* ข้อมูลเชิงลักษณะ (categorical data) ใช้ไคสแควร์ (chi-square test) ในส่วนข้อมูลแบบต่อเนื่อง (continuous data) ใช้ student t-test ข้อมูลมีลำดับชั้น (ordinal scale) ใช้ Mann-Whitney U test
3. เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่มี การกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* และ ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* โดยวิธี independent t-test โดยรายงานผลเป็นค่า *P-value* น้อยกว่า 0.05
4. วิเคราะห์การหายของโรคความดันโลหิตสูงหลังการผ่าตัดต่อมหมวกไตโดยใช้ข้อมูลทั้งหมด และ แยกตามการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* โดยใช้ Kaplan-Meier survival curve
5. การวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* และ ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย PA ที่มี APA ที่มารักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย วิเคราะห์โดยใช้ multiple logistic regression analysis โดยจะเลือกตัวแปรที่มีค่า *P-value* น้อยกว่า 0.10 จากการวิเคราะห์แบบ univariate analysis เข้ามาสู่ขั้นตอนการวิเคราะห์แบบ multivariate analysis จากนั้นจะทำการฟิตโมเดล (fitting model) โดยใช้วิธีแบบ backward elimination จนได้โมเดลสุดท้ายที่ให้ทุกตัวแปรในโมเดลมีค่า *P-value* น้อยกว่า 0.05 การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมด ทำโดยใช้โปรแกรม SPSS version 22

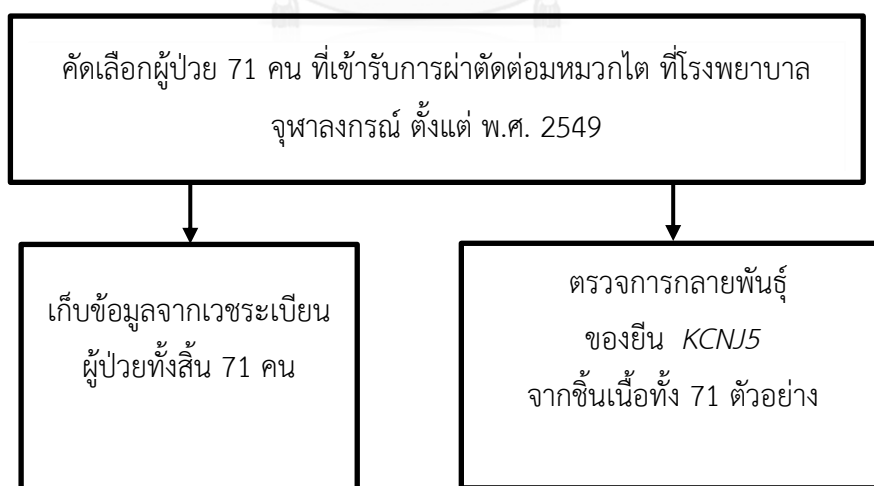
## บทที่ 4

### ผลการศึกษา

#### 4.1 รายละเอียดข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้มีภาวะ PA จาก APA ที่เข้ารับการผ่าตัดต่อมหมวกไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่ปีพ.ศ.2549-2559

มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 133 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ PA จาก APA โดยอ้างอิงเกณฑ์วินิจฉัยตามข้อตกลงของ Endocrine society พ.ศ. 2559 (1) และมีคุณสมบัติครบถ้วนตามเกณฑ์การคัดเลือกประชากรเข้าในบทที่ 3 โดยมีผู้ป่วยทั้งหมดสองคนได้รับการคัดออก เนื่องจากยังมีภาวะ PA หลังจากการการผ่าตัดต่อมหมวกไต โดยผู้ป่วยหนึ่งรายได้รับการยืนยันการวินิจฉัยโดยการทำการ saline infusion test (SLT) ทำนึ่งพบว่ายังมีระดับ PAC ที่สูงมากกว่า 6 นาโนกรัมต่อเดซิลิตร และมี PRA น้อยกว่า 1 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรต่อชั่วโมง ดังแสดงในรูปที่ 6

รูปที่ 6: แผนภูมิแสดงการคัดเลือกผู้ป่วยเข้า และ ออกจากการศึกษา



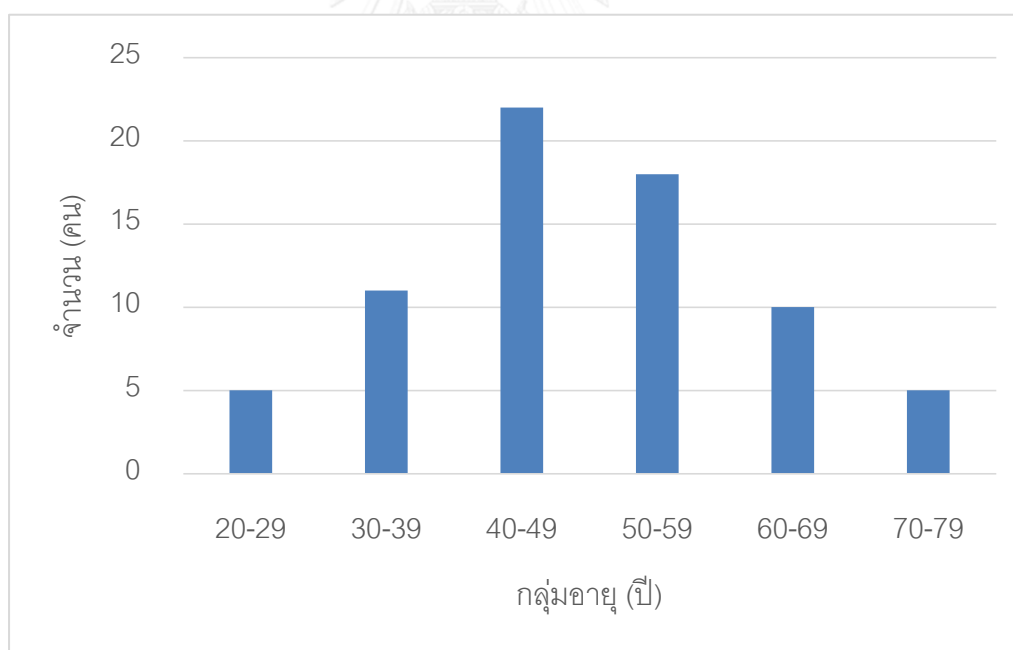
โดยข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก และ ในของผู้ป่วย APA 71 คนแรกที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 เรียงตามลำดับเวลาที่เข้ารับการผ่าตัด โดยผู้ป่วยคนสุดท้ายเข้ารับการผ่าตัดในปี พ.ศ. 2558 ข้อมูลของผู้ป่วยจะได้รับการบันทึกลงใน

แบบบันทึกข้อมูล สำหรับขึ้นเนื้อทางพยาธิทั้ง 71 ตัวอย่างมีความสมบูรณ์สำหรับการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* ทั้งสิ้น

ผู้ป่วย 71 คน จำแนกเป็นแต่ละกลุ่มตามช่วงอายุดังแสดงในรูปที่ 7 จะเห็นว่าผู้ป่วยส่วนมากอายุในช่วง 40 ถึง 59 ปี คือ ผู้ป่วยจำนวน 22 คนมีอายุตั้งแต่ 40 ถึง 49 ปี และ ผู้ป่วยจำนวน 18 คนมีอายุตั้งแต่ 50 ถึง 59 ปี สำหรับข้อมูลพื้นฐานอื่น ๆ เช่น เพศ น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย โรคร่วม และ ยาที่ใช้ประจำแสดงในตารางที่ 6

ผู้ป่วย 45 คน (ร้อยละ 63.40) เป็นเพศหญิง ค่าเฉลี่ยของน้ำหนักคือ 65.88 กิโลกรัม ค่าเฉลี่ยของดัชนีมวลกายเท่ากับ 25.70 กิโลกรัมต่อตารางเมตร โดยผู้ป่วยทุกคนเป็นโรคความดันโลหิตสูง สำหรับโรคร่วมอื่น ๆ ประกอบด้วย ไขมันในเลือดสูง 23 คน (ร้อยละ 32.40), เบาหวาน 3 คน (ร้อยละ 4.20), impaired fasting glucose หรือ prediabetes 9 คน (ร้อยละ 12.70), โรคหลอดเลือดสมอง หรือ หัวใจ 3 คน (ร้อยละ 4.20) สำหรับภาวะหายใจอุดกั้น มีผู้ป่วยได้รับการตรวจ polysomnography 4 คน พบว่าทั้ง 4 คนมีภาวะหายใจอุดกั้น (ร้อยละ 5.63)

รูปที่ 7: แผนภูมิแสดงจำนวนผู้ป่วยแยกตามกลุ่มอายุ



ระยะเวลาที่วินิจฉัยความดันโลหิตสูง ก่อนวินิจฉัย APA มีค่ามัธยฐานคือ 72 เดือน ค่าเฉลี่ยของชนิดยาลดความดันโลหิตก่อนผ่าตัดคือ 2.27 ชนิด โดยผู้ป่วย 32 คน (ร้อยละ 45.10) ได้รับความดันโลหิต 2 ชนิด ในขณะที่ผู้ป่วย 28 คน (ร้อยละ 39.40) ได้รับความดันมากกว่า หรือ

เท่ากับ 3 ชนิด ซึ่งยาลดความดันโลหิตที่ผู้ป่วยรับประทานมีดังนี้ คือ ยาในกลุ่ม calcium channel blockers ทั้งหมด 60 คน (ร้อยละ 84.51) โดยแยกเป็น non-dihydropyridines 41 คน (ร้อยละ 57.75) และ dihydropyridines 24 คน (ร้อยละ 33.80) โดยมีผู้ใช้ยา non-dihydropyridines ร่วมกับยาในกลุ่ม dihydropyridines ทั้งหมด 5 คน สำหรับยาในกลุ่ม alpha-blockers มีผู้ป่วยใช้ทั้งหมด 52 คน (ร้อยละ 73.24) และ vasodilators 26 คน (ร้อยละ 36.62) โดยมีผู้ป่วย 7 คน (ร้อยละ 9.86) ที่ได้รับ mineralocorticoid receptor antagonists ก่อนผ่าตัด โดยเป็น spironolactone ทั้งหมด

พบว่าผู้ป่วย 70 คน (ร้อยละ 98.59) มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ โดยค่าเฉลี่ยของระดับโพแทสเซียมในเลือดที่ต่ำสุดเท่ากับ 2.52 มิลลิโมลต่อลิตร สำหรับค่ามัธยฐานของขนาดของโพแทสเซียมที่ผู้ป่วยรับประทานเสริมเท่ากับ 90 มิลลิอิกวิวาเลนท์ต่อวัน ดังแสดงในตารางที่ 6

ในส่วนของผลทางห้องปฏิบัติการก่อนผ่าตัด นำเสนอข้อมูลระดับ PAC, PRA และ ARR เป็นค่ามัธยฐาน และ interquartile range (IQR) โดยระดับ PAC มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 54.00 นาโนกรัมต่อเดซิลิตร ระดับ PRA มีค่ามัธยฐานที่ 0.43 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรต่อชั่วโมง และ ระดับ ARR มีค่ามัธยฐานที่ 65.73 โดยทั้งหมดมีค่า ARR มากกว่า 20

สำหรับอัตราการกรองของไต ระดับโพแทสเซียมก่อนผ่าตัด และ ระดับโพแทสเซียมที่ต่ำที่สุด นำเสนอเป็นค่าเฉลี่ย  $\pm$  ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน โดยค่าเฉลี่ยของอัตราการกรองของไตเท่ากับ  $85.35 \pm 22.82$  มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร ค่าเฉลี่ยของระดับโพแทสเซียมก่อนผ่าตัดเท่ากับ  $3.63 \pm 0.61$  มิลลิโมลต่อลิตร

สำหรับการตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัย PA (case confirmation) พบว่ามีผู้ป่วยทั้งสิ้น 58 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 81.70 ได้รับการทำ saline infusion test (SLT) โดยพบค่ามัธยฐานของระดับ PAC หลังทำ SLT เท่ากับ 25.02 นาโนกรัมต่อเดซิลิตร และ มีค่ามากกว่า 6 นาโนกรัมต่อเดซิลิตรในผู้ป่วยทุกราย ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 6 : แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย APA ทั้งหมด 71 คน

ข้อมูลพื้นฐาน	
อายุ : ปี	48.94 ± 12.80
เพศหญิง : จำนวนคน (ร้อยละ)	45 (63.40)
น้ำหนัก : กิโลกรัม	65.88 ± 15.92
ดัชนีมวลกาย : กิโลกรัมต่อตารางเมตร	25.70 ± 6.07
โรคร่วม : จำนวนคน (ร้อยละ)	
— ความดันโลหิตสูง	71 (100)
— ไชมันในเลือดสูง	23 (32.40)
— Dysglycemia	12 (16.90)
— เบาหวาน	3 (4.20)
— Impaired fasting glucose หรือ prediabetes	9 (12.70)
— โรคหลอดเลือดสมอง หรือ โรคหลอดเลือดหัวใจ	3 (4.20)
จำนวนคนที่มีภาวะโพแทสเซียมต่ำ : จำนวนคน (ร้อยละ)	70 (98.59)
ปริมาณโพแทสเซียมที่รับประทานเสริม : มิลลิคิววาเลนต่อวัน	90 (40-120)
ยาที่ใช้ประจำ : จำนวนคน (ร้อยละ)	
— Calcium channel blockers (CCBs)	60 (84.51)
— Non-dihydropyridines CCBs	41 (57.75)
— Dihydropyridines CCBs	24 (33.80)
— Alpha-blockers	52 (73.24)
— Vasodilators	26 (36.62)
— Mineralocorticoid antagonists (MRAs)	7 (9.86)
— ชนิดของยาลดความดันโลหิตก่อนผ่าตัด : จำนวนชนิด	2.27 ± 0.99
— ระยะเวลานับจากวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงจนวินิจฉัย APA : เดือน	72 (24-120)
— ระยะเวลาที่ตรวจติดตามการรักษาที่โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ : เดือน	11 (3-25.5)

ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่ามัธยฐาน (IQR) หรือ จำนวนคน (ร้อยละ)

ตารางที่ 7: แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย 71 คน

ข้อมูลพื้นฐาน	
PAC : นาโนกรัมต่อเดซิลิตร	54.00 (31.63-79.11)
PRA : นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรต่อชั่วโมง	0.43 (0.23-0.77)
Aldosterone/renin ratio (ARR)	115.81 (66.58-223.47)
อัตราการกรองของไต : มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร	85.35 ± 22.82
ระดับโพแทสเซียมก่อนผ่าตัด : มิลลิโมลต่อลิตร	3.63 ± 0.61
ระดับโพแทสเซียมในเลือดที่ต่ำที่สุด : มิลลิโมลต่อลิตร	2.52 ± 0.62
PAC หลังทำ SLT : นาโนกรัมต่อเดซิลิตร	25.02 (12.85-51.35)

ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือ ค่ามัธยฐาน (IQR)

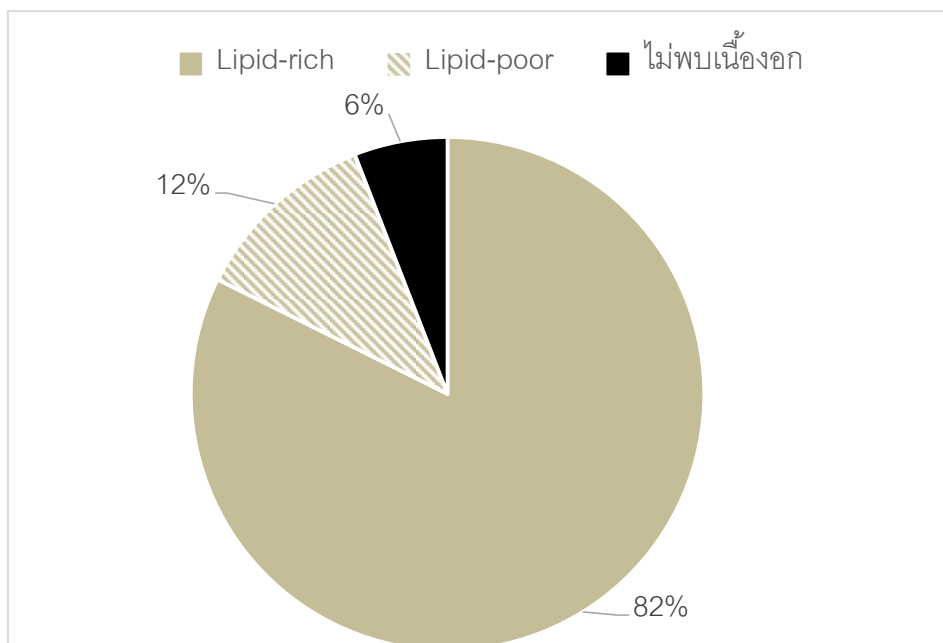
### CHULALONGKORN UNIVERSITY

ผู้ป่วย 66 คน (ร้อยละ 93) ได้รับการตรวจทางรังสีวิทยาโดยการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT) ในขณะที่ผู้ป่วยอีก 5 คน (ร้อยละ 7) ได้รับการตรวจเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) เพื่อดูลักษณะ และ ตำแหน่งของเนื้องอกต่อมหมวกไต โดยจะพิจารณาว่าเนื้องอกต่อมหมวกไตมีลักษณะเป็น lipid-rich ก็ต่อเมื่อมีคุณสมบัติดังนี้คือ มี hounsfield unit (HU) น้อยกว่า 10 จากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือ ให้สัญญาณที่ลดลงจากการตรวจเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (loss on opposed-phase) โดยพบว่าเนื้องอกต่อมหมวกไตร้อยละ 82 มีลักษณะเป็น lipid-rich ในขณะที่ร้อยละ 11.76 มีลักษณะเป็น lipid-poor มีผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบเนื้องอกต่อมหมวกไตจากการตรวจทางรังสีวิทยาร้อยละ 5.88 และ มีผู้ป่วยร้อยละ 9.8 ที่พบเนื้องอกต่อมหมวกไตสองข้างจากการตรวจทางรังสีวิทยา ดังรูปที่ 8



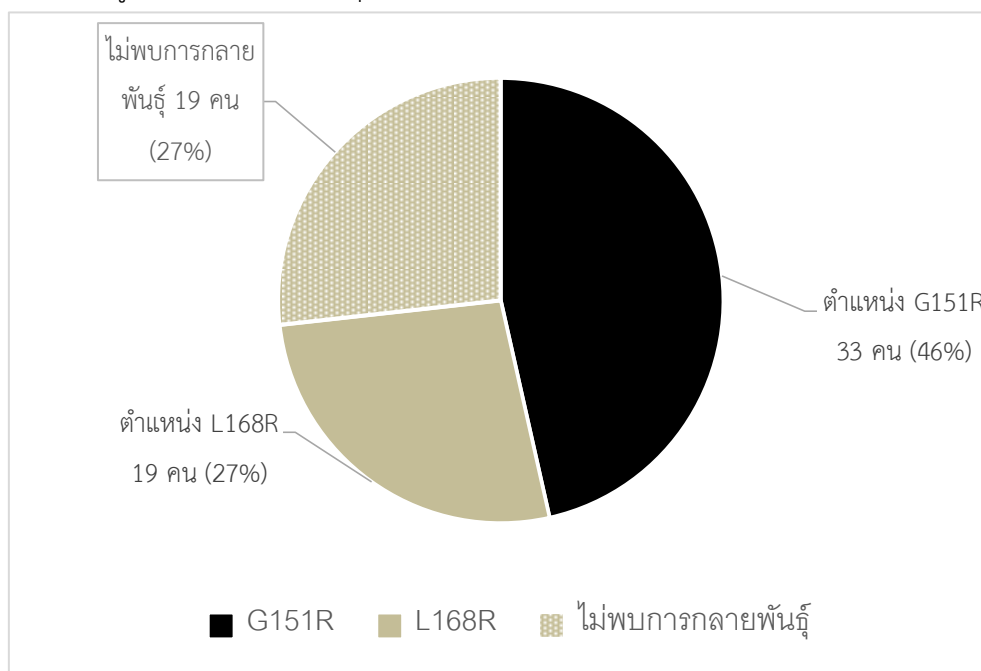
โดยผู้ป่วยที่การตรวจทางรังสีวิทยาไม่พบเนื้องอกต่อมหมวกไต หรือ พบเนื้องอกต่อมหมวกไตมากกว่า 1 ก้อนได้รับการทำ adrenal venous sampling และ พบว่ามีการหลั่ง aldosterone สูงจากต่อมหมวกไตข้างหนึ่งมากกว่าอีกข้างหนึ่ง (lateralization)

รูปที่ 8: แสดงลักษณะทางรังสีวิทยาของเนื้องอกต่อมหมวกไต



#### 4.2 ผลการตรวจหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีน *KCNJ5* ด้วยวิธี DNA sequencing เพื่อดูความชุกของการเกิดการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5*

ทำการตรวจหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีน *KCNJ5* ด้วยวิธี DNA sequencing เพื่อดูความชุกของการเกิดการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* จากเนื้องอกต่อมหมวกไตของผู้ป่วยทั้ง 71 คน โดยตรวจพบการกลายพันธุ์แบบโซมาติกยีน *KCNJ5* ในผู้ป่วยทั้งสิ้น 52 คน (ร้อยละ 73.24) โดยพบว่าผู้ป่วย 33 คน (ร้อยละ 46.50) มีการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง G151R และ ผู้ป่วย 19 คน (ร้อยละ 26.80) มีการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง L168R โดยจำแนกตามร้อยละดังรูปที่ 9

รูปที่ 9: แผนภูมิแสดงการกระจายพันธุ์ของยีน *KCNJ5*

เมื่อพิจารณาลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยในกลุ่มที่พบการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* จำนวน 52 คนเทียบกับกลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* ทั้งหมด 19 คน พบว่ามีความแตกต่างกันดังนี้ คือ ในกลุ่มที่พบการกลายพันธุ์ของ *KCNJ5* มีประชากรที่เป็นเพศหญิงน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* คือ 35 คน (ร้อยละ 67.31) เทียบกับ 16 คน (ร้อยละ 84.21) ตามลำดับ แต่เมื่อใช้วิธี independent t-test ในการดูความแตกต่างของสองกลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่า *P*-value เท่ากับ 0.278

ค่าเฉลี่ยของดัชนีมวลกาย (BMI) ของผู้ป่วยในกลุ่มที่พบ และ ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* เท่ากับ  $25.82 \pm 6.14$  และ  $25.36 \pm 6.10$  กิโลกรัมต่อตารางเมตรตามลำดับ (*P*-value = 0.820) ส่วนค่ามัธยฐานของระยะเวลานับจากวินิจฉัยโรคความดันโลหิตจนวินิจฉัย APA ในกลุ่มที่พบ และ ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* เท่ากับ 72 และ 48 เดือน ตามลำดับ โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P*-value = 0.900)

นอกจากนี้เมื่อพิจารณาข้อมูลพื้นฐานอื่น ๆ เช่น ระดับ PAC, PRA, ARR, ปริมาณโพแทสเซียมที่รับประทานเสริม และ ขนาดเนื้องอกต่อมหมวกไต พบว่าในกลุ่มที่พบการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* มีระยะเวลานับจากวินิจฉัยโรคความดันโลหิต, ระดับ PAC, ARR, ปริมาณโพแทสเซียมที่รับประทานเสริมต่อวัน รวมถึงขนาดเนื้องอกต่อมหมวกไตที่มากกว่ากลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 8

ค่าเฉลี่ยของระดับโพแทสเซียมในเลือดที่ต่ำที่สุดของผู้ป่วยในกลุ่มที่พบ และ ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* เท่ากับ  $2.58 \pm 0.60$  และ  $2.33 \pm 0.64$  มิลลิโมลต่อลิตร โดยที่ค่าเฉลี่ย

ของระดับโพแทสเซียมก่อนผ่าตัดในผู้ป่วยสองกลุ่มเท่ากับ  $3.69 \pm 0.60$  และ  $3.49 \pm 0.63$  มิลลิโมลต่อลิตร ค่ามัธยฐานของปริมาณโพแทสเซียมที่รับประทานเสริมเท่ากับ 115 และ 80 มิลลิอิกิวาเลนต่อวันตามลำดับ โดยพบว่าทั้งระดับโพแทสเซียมในเลือดที่ต่ำที่สุด, ระดับโพแทสเซียมก่อนผ่าตัด และ ปริมาณโพแทสเซียมที่รับประทานเสริมต่อวัน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

ค่าเฉลี่ยของอัตราการกรองของไตก่อนผ่าตัดในผู้ป่วยกลุ่มที่พบ และไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* เท่ากับ  $83.02 \pm 20.14$  และ  $90.86 \pm 28.27$  มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร โดย *P*-value เท่ากับ 0.286

หลังผ่าตัดพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่พบการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* หายจากโรคความดันโลหิตสูง 14 คน (ร้อยละ 26.92) ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* หายจากโรคความดันโลหิตสูง 7 คน (ร้อยละ 36.84) และ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P*-value = 0.558)

ในผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมต่ำก่อนผ่าตัดทุกคน หายจากภาวะดังกล่าวร้อยละ 100 หลังผ่าตัด ทั้งในกลุ่มที่พบ และไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5*

เมื่อวิเคราะห์แยกตามตำแหน่งของการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง G151R และ L168R อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในด้านเพศ อายุ ดัชนีมวลกาย จำนวนชนิดของยาลดความดันโลหิตก่อนผ่าตัด ระยะเวลานับจากวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงจนวินิจฉัย APA ระดับฮอริโมน และ เกลือแร่ รวมถึงการหายของโรคความดันโลหิตสูง ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 8: แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย APA 71 คน จำแนกตามผลการตรวจกลายพันธุ์ของยีน KCNJ5

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มที่พบการกลายพันธุ์ของยีน KCNJ5 (n=52)	กลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน KCNJ5 (n=19)	P-value
ผู้หญิง : จำนวนคน (ร้อยละ)	35(67.31)	16 (84.21)	0.278
อายุ : ปี	48.63 ± 12.20	49.06 ± 14.70	0.739
ดัชนีมวลกาย : กิโลกรัมต่อตารางเมตร	25.82 ± 6.14	25.36 ± 6.10	0.820
ระยะเวลานับจากวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงจนวินิจฉัย APA : เดือน	72 (24-120)	48 (36-120)	0.900
PAC : นาโนกรัมต่อเดซิลิตร	57.75 (33.2-76.48)	35 (30.30-64.50)	0.144
PRA : นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรต่อชั่วโมง	0.41 (0.24-0.73)	0.46 (0.22-0.85)	0.854
ARR	127.52 (68.29-274.50)	96.30 (57.66-165.56)	0.324
ระดับโพแทสเซียมในเลือดที่ต่ำที่สุด : มิลลิโมลต่อลิตร	2.58 ± 0.60	2.33 ± 0.64	0.135
ระดับโพแทสเซียมก่อนผ่าตัด : มิลลิโมลต่อลิตร	3.69 ± 0.60	3.49 ± 0.63	0.229
ปริมาณโพแทสเซียมที่รับประทานเสริม : มิลลิอควิวาเลนต่อวัน	115 (50-120)	80 (40-115)	0.18
อัตราการกรองของไตก่อนผ่าตัด : มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร	83.02 ± 20.14	90.86 ± 28.27	0.286
ขนาดเนื้ออกต่อมหมวกไตจากผลพยาธิวิทยา : เซนติเมตร	1.82 ± 0.92	1.65 ± 0.94	0.484
การหายของโรคความดันโลหิตสูง : จำนวนคน (ร้อยละ)	14 (26.92)	7 (36.84)	0.558
การหายของภาวะโพแทสเซียมต่ำ : จำนวนคน (ร้อยละ)	51 (100)	19 (100)	0.268

ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่ามัธยฐาน (IQR) หรือ จำนวนคน (ร้อยละ)

ตารางที่ 9: แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย APA 71 คน จำแนกตามตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยีน KCNJ5

ข้อมูลพื้นฐาน	G151R (n=33)	L168R (n=19)	P-value
ผู้หญิง : จำนวนคน (ร้อยละ)	23	10	0.761
อายุ : ปี	50.09 ± 12.26	46.11 ± 12.00	0.260
ดัชนีมวลกาย : กิโลกรัมต่อตารางเมตร	24.74 ± 6.54	27.44 ± 5.30	0.188
ชนิดของยาลดความดันโลหิตก่อนผ่าตัด : จำนวนชนิด	2.09 ± 1.04	2.52 ± 0.61	0.063
ระยะเวลานับจากวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงจนวินิจฉัย APA : เดือน	72 (24-120)	72 (12-120)	0.684
PAC : นาโนกรัมต่อเดซิลิตร	58.10 (37.35-107.80)	56.90 (32.10-65.85)	1.00
PRA : นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรต่อชั่วโมง	0.38 (0.25-0.72)	0.54 (0.21-0.77)	0.492
ARR	132.12 (80.29-267.46)	101.74 (63.03-301.29)	0.560
ระดับโพแทสเซียมในเลือดที่ต่ำที่สุด : มิลลิโมลต่อลิตร	2.56 ± 0.62	2.62 ± 0.60	0.745
ระดับโพแทสเซียมก่อนผ่าตัด : มิลลิโมลต่อลิตร	3.78 ± 0.61	3.53 ± 0.58	0.166
ปริมาณโพแทสเซียมที่รับประทานเสริม : มิลลิอิกวาเลนซ์ต่อวัน	120 (80-120)	80 (50-120)	0.869
อัตราการกรองของไตก่อนผ่าตัด : มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร	79.51 ± 20.46	88.42 ± 19.15	0.214
ขนาดเนื้องอกต่อมหมวกไตจากผลพยาธิวิทยา : เซนติเมตร	1.71 ± 0.62	2.08 ± 1.21	0.231
การหายของโรคความดันโลหิตสูง : จำนวนคน (ร้อยละ)	10 (30.30)	5 (26.31)	0.738

ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่ามัธยฐาน (IQR) หรือ จำนวนคน (ร้อยละ)

เมื่อวิเคราะห์แบบ univariate analysis เพื่อหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* พบว่า ระดับ PAC และ ระดับโพแทสเซียมที่ต่ำที่สุด สัมพันธ์กับการเกิดการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 10 โดยปัจจัยอื่น เช่น อายุ เพศ หญิง และ ขนาดเนื้องอกต่อมหมวกไตไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติกับการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5*

เมื่อนำปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* ดังกล่าวมาวิเคราะห์แบบ multivariate analysis พบว่าระดับ PAC และ ระดับโพแทสเซียมที่ต่ำที่สุดไม่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของ *KCNJ5* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย adjusted odds ratio ของระดับ PAC เท่ากับ 0.982 ค่า 95% confidence interval เท่ากับ 0.962-1.003 โดยมีค่า *P*-value เท่ากับ 0.092 และ adjusted odds ratio ของระดับโพแทสเซียมที่ต่ำที่สุดเท่ากับ 0.464 ค่า 95% confidence interval เท่ากับ 0.168-1.282 โดยมีค่า *P*-value เท่ากับ 0.139 ดังแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 10: แสดงความสัมพันธ์ของการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* กับลักษณะทางคลินิกโดยการวิเคราะห์แบบ univariate

	Crude OR	95% Confidence interval (CI)	<i>P</i> -value
อายุ	1.007	(0.966-1.050)	0.735
เพศ			
- หญิง	0.540	(0.185-0.575)	0.259
- ชาย	1		
PAC	0.985	(0.967-1.004)	<b>0.113*</b>
ระดับโพแทสเซียมที่ต่ำสุด	0.500	(0.201-1.245)	<b>0.136*</b>
ขนาดเนื้องอกต่อมหมวกไต	0.864	(0.438-1.704)	0.672

\**P*-value < 0.2

ตารางที่ 11: แสดงความสัมพันธ์ของการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* กับลักษณะทางคลินิกโดยการวิเคราะห์แบบ multivariate

	Adjusted OR	95% CI	P-value
PAC	0.982	(0.962-1.003)	0.092
ระดับโพแทสเซียมในเลือดที่ต่ำที่สุด	0.464	(0.168-1.282)	0.139

#### 4.3 การหายของความดันโลหิตสูง และ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำภายหลังการผ่าตัดต่อมหมวกไต

ที่หนึ่งปีหลังจากการผ่าตัดต่อมหมวกไต หรือ ครั้งสุดท้ายของการตรวจติดตามในกรณีที่ผู้ป่วยขาดการติดตามก่อนหนึ่งปี พบว่าผู้ป่วยทั้งสิ้น 21 คน (ร้อยละ 29.58) สามารถหยุดยาลดความดันโลหิตได้ ดังรูปที่ 10 และ มีระดับความดันโลหิตน้อยกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอทโดยพบว่าผู้ป่วยทั้งหมดสามารถหยุดยาลดความดันโลหิตได้ภายใน 1 ปี โดยมีค่าเฉลี่ยของชนิดยาลดความดันโลหิตที่ใช้หลังผ่าตัดเท่ากับ  $1.40 \pm 0.93$  ชนิด โดยเมื่อเทียบกับจำนวนชนิดยาลดความดันโลหิตที่ใช้ก่อนผ่าตัด สามารถลดลงจาก  $2.44 \pm 0.84$  ชนิดก่อนผ่าตัด และ เมื่อคำนวณโดยวิธีทางสถิติแล้ว พบว่ามีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P$ -value < 0.001)

จากตารางที่ 12 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่หายจากโรคความดันโลหิตสูง และ จำนวนผู้ป่วยที่ยังติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ณ เวลาต่าง ๆ แสดงเป็นจำนวนวันหลังผ่าตัด โดยผู้ป่วยที่ขาดการติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ไม่มีรายงานว่าการเสียชีวิตก่อนมาพบแพทย์ตามวันนัด

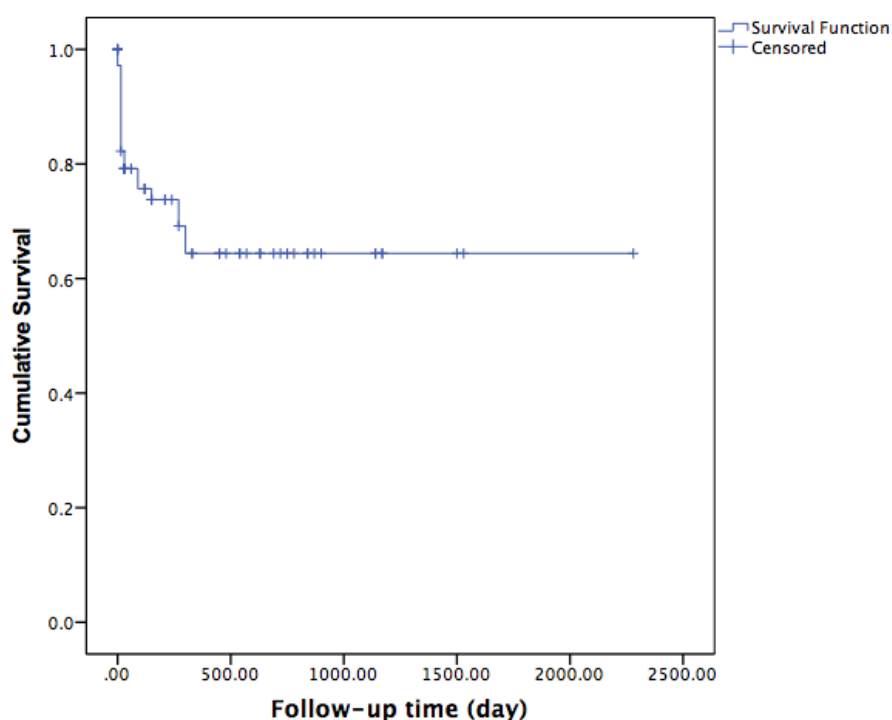
โดยเมื่อวิเคราะห์การหายของโรคความดันโลหิตสูงแยกตามการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* โดยวิธี log-rank test พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย  $P$ -value เท่ากับ 0.487 ตามรูปที่ 11 โดยตารางที่ 13 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่หายจากโรคความดันโลหิตสูง และ จำนวนผู้ป่วยที่ยังติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ณ เวลาต่าง ๆ แสดงเป็นจำนวนวันหลังผ่าตัด จำแนกตามการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5*

นอกจากนี้ เมื่อประกอบกับระดับ PAC หลังผ่าตัด โดยมีการวัดระดับในผู้ป่วยทั้งสิ้น 56 คน พบว่าค่ามัธยฐานของ PAC เท่ากับ 2.8 นาโนกรัมต่อเดซิลิตร ผู้ป่วย 50 คนมีระดับ PAC น้อย

กว่า 15 นาโนกรัมต่อเดซิลิตร (ร้อยละ 89.29) โดยผู้ป่วย 6 คนที่มีระดับ PAC มากกว่าหรือเท่ากับ 15 นาโนกรัมต่อเดซิลิตร สามารถลดความดันโลหิตลงได้ ร่วมกับมีการหายของภาวะโพแทสเซียมต่ำ โดยมีสองรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหายใจอุดกั้นโดยการตรวจตามมาตรฐาน คือ การตรวจการนอนหลับ (polysomnography)

โดยพบว่าที่ 1 ปี มีผู้ป่วยมาติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ทั้งสิ้น 25 คน (ร้อยละ 35.21) และ ที่สิ้นสุดการศึกษา มีผู้ป่วยทั้งหมด 20 คน คิดเป็นร้อยละ 28.16 ที่ยังมาติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยค่ามัธยฐานของการตรวจติดตามเท่ากับ 11 เดือน

รูปที่ 10: Kaplan-Meier curve แสดงการหายของความดันโลหิตสูงในผู้ป่วย 71 คน

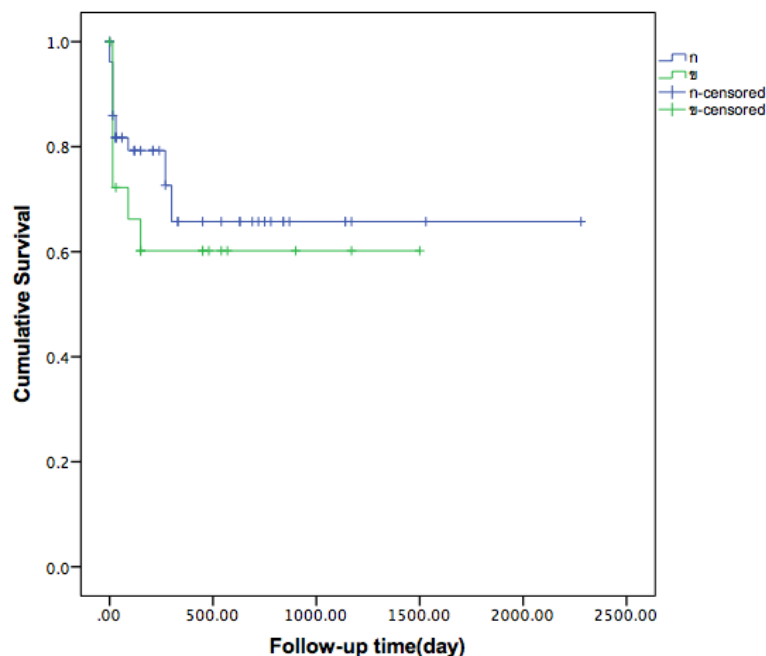


ตารางที่ 12: แสดงการตรวจติดตามของผู้ป่วย 71 คน

ระยะเวลาหลังผ่าตัด (วัน)	0	90	180	270	365	สิ้นสุดการติดตาม
จำนวนผู้ป่วยที่หายจากโรคความดันโลหิตสูง (คน)	0	16	17	19	21	21
จำนวนผู้ป่วยที่ยังตรวจติดตามการรักษา (คน)	71	43	36	29	25	20



รูปที่ 11: Kaplan-Meier curve แสดงการหายของความดันโลหิตสูงในผู้ป่วย 71 คน จำแนกตามผลการตรวจกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5*



กลุ่ม ก คือกลุ่มที่พบการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5*, กลุ่ม ข คือกลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5*  
 ตารางที่ 13: แสดงการตรวจติดตามของผู้ป่วย 71 คน จำแนกตามผลการตรวจกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5*

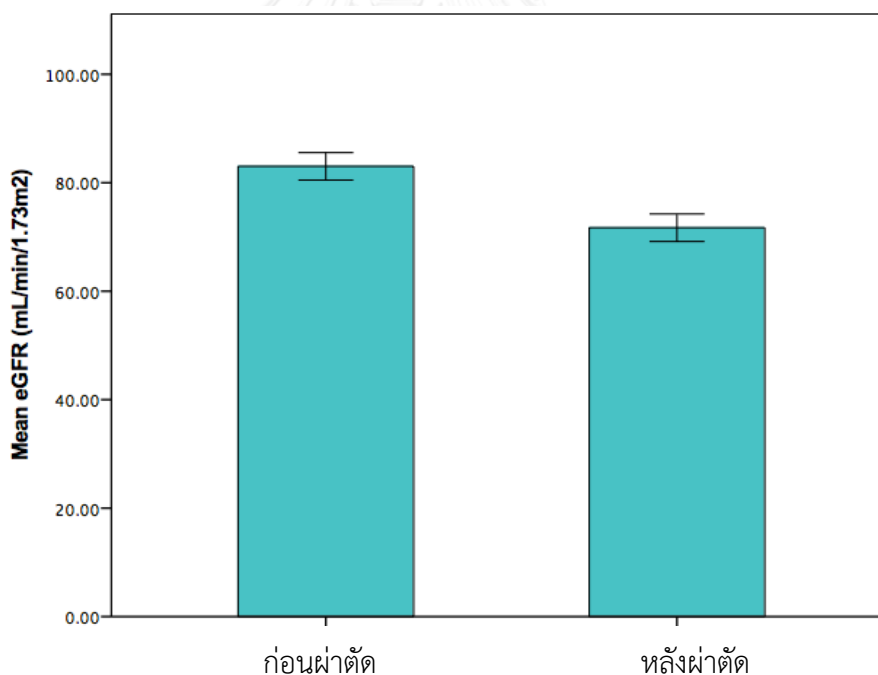
	ระยะเวลาหลังผ่าตัด (วัน)	0	90	180	270	365	สิ้นสุดการติดตาม
กลุ่มที่พบการกลายพันธุ์ของยีน <i>KCNJ5</i>	จำนวนผู้ป่วยที่หายจากโรคความดันโลหิตสูง (คน)	52	10	10	12	14	14
	จำนวนผู้ป่วยที่ยังตรวจติดตามการรักษา (คน)	52	32	28	21	17	11
กลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน <i>KCNJ5</i>	จำนวนผู้ป่วยที่หายจากโรคความดันโลหิตสูง (คน)	19	6	7	7	7	7
	จำนวนผู้ป่วยที่ยังตรวจติดตามการรักษา (คน)	19	11	8	8	8	9

สำหรับภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ พบว่ามีผู้ป่วย 70 คนที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ภายจากภาวะดังกล่าวทุกคนหลังผ่าตัด 1 เดือนแรก กล่าวคือมีระดับโพแทสเซียมในเลือดมากกว่า หรือ เท่ากับ 3.5 มิลลิโมลต่อลิตร โดยไม่ได้รับประทานโพแทสเซียม หรือ ยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม mineralocorticoid antagonists

#### 4.4 อัตราการกรองของไต และ ระดับเกลือแร่ ก่อนและหลังผ่าตัด

สำหรับอัตราการกรองของไตคิดตาม MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) พบว่าค่าเฉลี่ยของอัตราการกรองของไตก่อนการผ่าตัดเท่ากับ  $83.02 \pm 6.40$  มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร ในขณะที่ค่าเฉลี่ยของอัตราการกรองของไตหลังผ่าตัดเท่ากับ  $71.70 \pm 6.40$  มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร โดยพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ ) ดังรูปที่ 12

รูปที่ 12 : แสดงอัตราการกรองของไต (eGFR) ในผู้ป่วย 71 คน เทียบระหว่างก่อน และ หลังผ่าตัด



ค่าเฉลี่ยของระดับโพแทสเซียมในเลือดก่อนผ่าตัดเท่ากับ  $3.63 \pm 0.61$  มิลลิโมลต่อลิตร ในขณะที่หลังผ่าตัด ค่าเฉลี่ยของระดับโพแทสเซียมในเลือดหลังผ่าตัดเท่ากับ  $4.26 \pm 0.47$  มิลลิโมลต่อลิตร โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P$ -value  $< 0.001$ )

หลังผ่าตัดมีผู้ป่วย 11 คน (ร้อยละ 15.49) มีระดับโพแทสเซียมสูง โดยมีผู้ป่วย 4 คน มีภาวะโพแทสเซียมสูงแบบชั่วคราว และมีผู้ป่วย 7 คนมีภาวะโพแทสเซียมสูงแบบถาวร ซึ่งจัดว่าเป็นภาวะโพแทสเซียมสูงแบบชั่วคราว หากผู้ป่วยมีระดับโพแทสเซียมลดลงน้อยกว่า 5 มิลลิโมลต่อลิตรภายใน 3 เดือนหลังการผ่าตัดโดยไม่ได้รับยาลดระดับโพแทสเซียม หรือ fludrocortisone แต่ในกรณีที่มีระดับโพแทสเซียมยังสูงมากกว่า 5.0 มิลลิโมลต่อลิตร หลังการติดตามที่ 3 เดือนหลังจากการผ่าตัดจะถือว่าเป็นภาวะโพแทสเซียมสูงแบบถาวร

ในผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมสูงหลังการผ่าตัด มีลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะโพแทสเซียมสูงหลังการผ่าตัดดังแสดงในตารางที่ 14 โดยพบว่ากลุ่มที่มีภาวะโพแทสเซียมสูงหลังผ่าตัดเป็นเพศหญิงมากกว่า อายุมากกว่า และมีอัตราการกรองของไตที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะโพแทสเซียมสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

โดยในกลุ่มที่มี และ ไม่มีภาวะโพแทสเซียมสูงหลังผ่าตัด มีจำนวนผู้ป่วยที่เป็นเพศหญิง 10 คน (ร้อยละ 90.91) และ 35 คน (ร้อยละ 58.22) ตามลำดับ โดย  $P$ -value เท่ากับ 0.046 สำหรับอายุเฉลี่ย ในสองกลุ่มเท่ากับ  $53.09 \pm 12.19$  และ  $48.18 \pm 12.34$  ปี ตามลำดับ โดย  $P$ -value เท่ากับ 0.039

ค่าเฉลี่ยของอัตราการกรองของไตก่อนผ่าตัดในกลุ่มที่มี และ ไม่มีภาวะโพแทสเซียมสูงหลังผ่าตัดเท่ากับ  $69.49 \pm 8.55$  และ  $87.24 \pm 23.29$  มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P$ -value = 0.005)

สำหรับระยะเวลานับจากวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงจนวินิจฉัย APA, จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ mineralocorticoid antagonist (MRA) ก่อนผ่าตัด และ ขนาดเนื้อออกต่อมหมวกไตจากการตรวจทางพยาธิวิทยา พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยสองกลุ่ม

ในผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมสูงหลังผ่าตัดทั้งหมด 11 คน มีการตรวจวัดระดับ PAC ในผู้ป่วย 5 คน โดยพบว่ามีผู้ป่วย 3 คนที่ PAC น้อยกว่า 3.5 นาโนกรัมต่อเดซิลิตรในขณะที่ระดับโพแทสเซียมมากกว่า 5 มิลลิโมลต่อลิตร โดยทั้ง 3 คนมีภาวะโพแทสเซียมสูงแบบถาวร

ไม่มีรายงานการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะในผู้ป่วยทั้งหมด และ มีเพียงหนึ่งคนที่พบระดับโพแทสเซียมสูงมากกว่า 6 มิลลิโมลต่อลิตร ในรายนี้ได้รับการรักษาด้วย fludrocortisone ต่อเนื่อง

ตารางที่ 14: แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 71 คน จำแนกตามการเกิดภาวะโพแทสเซียมสูงหลังผ่าตัด

ข้อมูลพื้นฐาน	ผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมสูงหลังผ่าตัด (n=11)	ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะโพแทสเซียมสูงหลังผ่าตัด (n=60)	P-value
ผู้หญิง : จำนวนคน (ร้อยละ)	10 (90.91)	35 (58.22)	0.046
อายุ : ปี	53.09 ± 15.02	48.18 ± 12.34	0.039
ระยะเวลานับจากวินิจฉัยโรค	120 (67.5-120)	48 (24-120)	0.096
ความดันโลหิตสูงจนวินิจฉัย APA : เดือน			
ผู้ป่วยที่ได้รับยา mineralocorticoid antagonists ก่อนผ่าตัด : คน (ร้อยละ)	1 (9.09)	6 (10.00)	0.926
อัตราการกรองของไตก่อนผ่าตัด	69.49 ± 8.55	87.24 ± 23.29	0.005
: มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร			
ขนาดเนื้องอกต่อมหมวกไตจากการตรวจทางพยาธิวิทยา : เซนติเมตร	1.81 ± 0.45	1.77 ± 0.99	0.911

ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่ามัธยฐาน (IQR) หรือ จำนวนคน (ร้อยละ)

ผู้ป่วยทั้ง 71 คน เข้ารับการผ่าตัดต่อมหมวกไต (unilateral adrenalectomy) ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยพบว่าไม่มีภาวะแทรกซ้อนทางศัลยกรรม เช่น ภาวะเลือดออก ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นต้น

#### 4.5 ผลทางพยาธิวิทยา

ผลทางพยาธิวิทยาของเนื้องอกต่อมหมวกไตทั้งหมดได้รับการอ่านโดยพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ โดยค่าเฉลี่ยของขนาดก้อนเท่ากับ  $1.82 \pm 0.88$  เซนติเมตร เป็นก้อนทางด้านซ้าย 52 ตัวอย่าง (ร้อยละ 73.20)

เมื่อจำแนกลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็น ZF-like หรือ ZG-like พบว่าลักษณะทางพยาธิวิทยาของกลุ่มที่พบ และไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P$ -value = 0.01) โดยในกลุ่มที่พบการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* เนื้องอกต่อมหมวกไตมีลักษณะเป็น ZF-like ทั้งหมด 42 คน และ ZG-like เท่ากับ 10 คน ในขณะที่กลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* เนื้องอกต่อมหมวกไตมีลักษณะเป็น ZF-like 10 คน และ ZF-like 9 คน ดังแสดงในตารางที่ 15

ตารางที่ 15: แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาของเนื้องอกต่อมหมวกไตของผู้ป่วย 71 คน จำแนกตามผลการตรวจกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5*

ลักษณะทางพยาธิวิทยา	กลุ่มที่พบการกลายพันธุ์ของยีน <i>KCNJ5</i>	กลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน <i>KCNJ5</i>
	(n=52)	(n=19)
ZF-like	42 (80.76)	10 (52.63)
ZG-like	10 (19.24)	9 (47.36)

ข้อมูลแสดงเป็นจำนวนคน (ร้อยละ)

โดยเมื่อพยากรณ์การกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* จากลักษณะทางพยาธิวิทยาเนื้องอกต่อมหมวกไตที่เป็น ZF-like พบว่ามีความไว (sensitivity) เท่ากับ 84.78 และ ความจำเพาะ (specificity) เท่ากับ 50.00 โดยค่าทำนายเมื่อผลเป็นบวก (positive predictive value) เท่ากับ 81.25 และ ค่าทำนายเมื่อผลเป็นลบ (negative predictive value) เท่ากับ 56.25

## บทที่ 5

### อภิปรายผลการวิจัย

#### อภิปรายผล

##### การกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5*

การศึกษานี้ให้ผลการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* ในผู้ป่วย APA เท่ากับร้อยละ 73.24 ซึ่งใกล้เคียงกับในการศึกษาที่ทำในทวีปเอเชีย โดยเฉพาะเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ทำในผู้ป่วย 168 คน ประเทศจีน ของ Zheng F และ คณะ (20) ซึ่งพบการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* ในผู้ป่วยร้อยละ 76.8 และ การศึกษาของ Hong A และ คณะ (21) ที่ทำในผู้ป่วย 66 คน ที่ประเทศเกาหลี ซึ่งพบการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* ทั้งสิ้นในผู้ป่วยร้อยละ 71.20

โดยตำแหน่งของการเกิดการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* ในผู้ป่วยจากการศึกษานี้ พบว่ามีการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง G151R มากกว่า L168R โดยมีผู้ป่วย 33 คน (ร้อยละ 46.50) มีการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง G151R และ ผู้ป่วย 19 คน (ร้อยละ 26.80) มีการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง L168R ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาที่ทำในประเทศ จีน, เกาหลี, ญี่ปุ่น, ไต้หวัน, สหรัฐอเมริกา, ฝรั่งเศส, อิตาลี และ ออสเตรเลีย (16, 20-22, 32-34, 38, 39, 46) ดังแสดงในตารางที่ 3 จากบทที่ 2 โดยมีเพียงสองการศึกษาที่ให้ผลแตกต่างไป คือการศึกษาของ Monticone S และ คณะ (35) ที่ทำในประเทศอิตาลี, ญี่ปุ่น และ สหรัฐอเมริกา ซึ่งพบการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง G151R ในผู้ป่วยร้อยละ 17.00 และ ตำแหน่ง L168R ในผู้ป่วยร้อยละ 21.30 จากผู้ป่วยทั้งหมด 47 คน และ อีกหนึ่งการศึกษาคือการศึกษาของ Choi M และ คณะ (40) ซึ่งทำในผู้ป่วย 22 คนในประเทศสวีเดน โดยพบการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง G151R ในผู้ป่วยร้อยละ 9.10 และ ตำแหน่ง L168R ในผู้ป่วยร้อยละ 27.30

สำหรับปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* เช่น ปริมาณโซเดียมในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง จากการศึกษานี้มีข้อจำกัดในการอภิปราย เนื่องจากมีผู้ป่วยที่มีการตรวจปริมาณโซเดียมในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพียงสามคน

### ลักษณะของผู้ป่วยที่พบการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5*

จาก meta-analysis ของ Lenzini L และ คณะ (14) ซึ่งรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วย APA 1636 คน จาก 13 ประเทศ ทั้งจากทวีปเอเชีย, ยุโรป และ ออสเตรเลีย พบว่าในผู้ป่วยในกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* เทียบกับกลุ่มที่ไม่มีอาการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* มีอายุน้อยกว่า, เป็นเพศหญิงมากกว่า ระดับ PAC สูงกว่า และ ขนาดเนื้องอกต่อมหมวกไตใหญ่กว่า ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* มีระดับ PAC และ ขนาดเนื้องอกต่อมหมวกไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีอาการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นจากขนาดตัวอย่างที่เล็ก

โดยเมื่อพิจารณาในระดับโพแทสเซียมในเลือด จากผลการศึกษานี้พบว่าระดับโพแทสเซียมที่ต่ำที่สุดระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่พบ และ ไม่พบการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในประเทศเกาหลี ฝรั่งเศส และ อิตาลี (21, 36) ในขณะที่การศึกษาในประเทศจีน และ ญี่ปุ่น (20, 22, 34) พบว่าระดับโพแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* ต่ำกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการศึกษาที่วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างระดับโพแทสเซียมในเลือดกับการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* โดยในการศึกษานี้พบว่าระดับโพแทสเซียมที่ต่ำสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* จากการวิเคราะห์แบบ univariate แต่เมื่อวิเคราะห์แบบ multivariate แล้วพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการศึกษาแบบ meta-analysis ของ Lenzini L และ คณะ (14) พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* มีระดับ PAC ที่สูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* โดยในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* มีระดับ PAC ที่ไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* อาจเป็นจากขนาดตัวอย่างเล็ก ทำให้ไม่สามารถแสดงว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้

สำหรับลักษณะทางคลินิกระหว่างผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* ในตำแหน่งที่แตกต่างกัน ได้แก่ตำแหน่ง G151R และ L168R พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการศึกษาที่วิเคราะห์การทำงานของยีน พบว่าการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง G151R และ L168R ทำให้เกิดความผิดปกติของ  $K^+$ -channel ลักษณะเดียวกันคือทำให้มีระดับโซเดียมในเซลล์สูงขึ้น อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาในด้านความแตกต่างทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* ที่แตกต่างกัน

### การหายของโรคความดันโลหิตสูง

จากการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่หายจากโรคความดันโลหิตสูง 21 คน (ร้อยละ 29.58) เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมา สอดคล้องกับการศึกษาของ Zarnegar R และ คณะ (47) ซึ่งเก็บข้อมูลจากผู้ป่วย 100 คนในประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งพบว่าการหายของโรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยร้อยละ 35 และสามารถลดจำนวนยาลดความดันโลหิตได้ในผู้ป่วยที่ไม่หายจากโรคความดันโลหิตสูง โดยเกณฑ์การหายจากโรคความดันโลหิตสูงในการศึกษาดังกล่าวเหมือนกับในการศึกษานี้คือ ความดันโลหิตน้อยกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท โดยไม่มียาลดความดันโลหิต

สัดส่วนของผู้ป่วยที่หายจากโรคความดันโลหิตสูงในแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกัน โดยพบการหายของโรคความดันโลหิตสูงที่ตั้งแต่ร้อยละ 22-52 (48) ขึ้นอยู่กับลักษณะประชากร ระยะเวลาที่ติดตามการรักษา และ เกณฑ์การหายของโรคความดันโลหิตสูง ดังตารางที่ 16

ตารางที่ 16: แสดงข้อมูลการหายจากโรคความดันโลหิตสูงการศึกษาจากประเทศต่าง ๆ

ประเทศ	จำนวน : คน	อายุ : ปี	ระยะเวลา นับ จาก วินิจฉัยโรค ความดันโลหิต สูงจนวินิจฉัย APA : เดือน	จำนวนยาลด ความดันโลหิต ที่ใช้ก่อนผ่าตัด : ชนิด	สัดส่วน ผู้ป่วยที่หาย จากโรค ความดัน โลหิตสูง (ร้อยละ)	เกณฑ์การ หายจากโรค ความดันโลหิต สูง	การศึกษา อ้างอิง
ไต้หวัน	148	56.3 ± 12.3 <sup>n</sup>	120 (60-144) <sup>p</sup>	ไม่มีข้อมูล แสดง	84	ความดันโลหิต < 140/90 mmHg	Vin-Cent W และ คณะ พ.ศ. 2558 (22)
สหรัฐอเมริกา	58	52.6 ± 10.8 <sup>n</sup>	162 ± 110 <sup>n</sup>	3.3 ± 1.6 <sup>n</sup>	22	ความดันซิสโตลิก ≤130 mmHg	Worth PJ และ คณะ พ.ศ. 2559 (49)
สหรัฐอเมริกา	100	54.7 ± 12.4 <sup>n</sup>	10 (1-34) <sup>p</sup>	3 (1-6) <sup>p</sup>	35	ความดันโลหิต < 140/90 mmHg	Zarnegar R. และ คณะ พ.ศ. 2551 (47)
ไทย	71	48.94 ± 12.80 <sup>n</sup>	72 (24-120) <sup>p</sup>	2.27 ± 0.99 <sup>n</sup>	29.58	ความดันโลหิต < 140/90 mmHg	การศึกษานี้

<sup>n</sup> ข้อมูลนำเสนอเป็นค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน <sup>p</sup> ข้อมูลนำเสนอเป็นค่ามัธยฐาน และ IQR



โดยที่การหายของโรคความดันโลหิตสูงในกลุ่มที่พบ และไม่พบการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของ *KCNJ5* ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากวิธี log-rank test และ เมื่อผู้วิจัยใช้วิธีทางสถิติแบบ Cox regression ไม่พบว่ามีการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของ *KCNJ5* สัมพันธ์กับการหายของโรคความดันโลหิตสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

#### การหายของภาวะโพแทสเซียมต่ำ

ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยร้อยละ 98.59 ที่มีภาวะโพแทสเซียมต่ำ เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมา พบว่ามีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมต่ำสูงกว่าการศึกษาในญี่ปุ่น, อิตาลี และ เยอรมัน (32, 39, 40) โดยในการศึกษาของประเทศเยอรมัน มีผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมต่ำ ร้อยละ 64 ดังแสดงในตารางที่ 17

ตารางที่ 17: แสดงข้อมูลการศึกษาจากประเทศต่าง ๆ กับจำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมต่ำ และระยะเวลานับจากวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงจนวินิจฉัย APA

ประเทศ	จำนวน : คน	อายุ : ปี	เพศหญิง : คน (ร้อยละ)	จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะ โพแทสเซียม ต่ำ : คน (ร้อยละ)	ระยะเวลานับ จาก วินิจฉัยโรค ความดันโลหิต สูงจนวินิจฉัย APA : เดือน	การศึกษา อ้างอิง
ญี่ปุ่น	23	58 (48-64) <sup>๒</sup>	13 (56.52)	20 (86.96)	120 <sup>๒</sup> (60-144)	Taguchi R และ คณะ พ.ศ. 2554 (32)
อิตาลี	127	ไม่มีข้อมูล แสดง	41 (32.54)	61 (48)	ไม่มีข้อมูล แสดง	Rossi GP และ คณะ พ.ศ. 2557 (39)
เยอรมัน	555	55 ± 13 <sup>๑</sup>	228 (41)	353 (64)	144 ± 120 <sup>๑</sup>	Schirpenbach C และ คณะ พ.ศ. 2552 (50)
ไทย	71	48.94 ± 12.80 <sup>๑</sup>	45 (63.40)	70 (98.59)	72 (24-120) <sup>๒</sup>	การศึกษานี้

<sup>๑</sup> ข้อมูลนำเสนอเป็นค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน <sup>๒</sup> ข้อมูลนำเสนอเป็นค่ามัธยฐาน และ IQR

จากการศึกษานี้ มีผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมต่ำมากกว่าการศึกษาอื่น อาจเป็นจากการที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เป็นโรงพยาบาลตติยภูมิ จึงรับผู้ป่วยส่งต่อที่มีโรคความดันโลหิตสูง และมีภาวะโพแทสเซียมต่ำ กล่าวคือมีอาการที่ทำให้ผู้ป่วยต้องไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาล อย่างไรก็ตามระยะเวลาห่างจากวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงจนวินิจฉัย APA ไม่ได้แตกต่างจากในการศึกษาอื่น อาจเกิดจากผู้ป่วยไม่ได้มาเข้ารับการตรวจสุขภาพประจำปี ทำให้ระยะเวลาที่วินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงต่ำกว่าที่ควรจะเป็น

อย่างไรก็ตามการหายของภาวะโพแทสเซียมต่ำในการศึกษานี้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Zarnegar R และ คณะ (47) ซึ่งพบการหายของภาวะโพแทสเซียมต่ำในผู้ป่วยร้อยละ 98 โดยทั้งหมดเกิดขึ้นภายใน 1 เดือนแรกหลังผ่าตัด

### การเกิดภาวะโพแทสเซียมสูงหลังผ่าตัด

จากการศึกษานี้พบว่าหลังผ่าตัดต่อมหมวกไต เกิดภาวะโพแทสเซียมสูงหลังผ่าตัดในผู้ป่วยร้อยละ 15.49 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Fischer E และ คณะ (51) ที่นำข้อมูลจากผู้ป่วย APA 110 คน ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ German Conn's registry-Else Kröner-Fresenius Hyperaldosteronismus registry ที่เก็บข้อมูลในประเทศเยอรมัน (50) โดยจากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 16 เกิดภาวะโพแทสเซียมสูงหลังผ่าตัด โดยพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยเกิดภาวะโพแทสเซียมสูงหลังผ่าตัดมีอายุที่มากกว่า และมีอัตราการกรองของไตที่ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะโพแทสเซียมสูงหลังผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ยาในกลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonists ไม่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะโพแทสเซียมสูงหลังผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับผลการศึกษาของ Park KS และ คณะ (52) ที่ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างการใช้ยาในกลุ่ม mineralocorticoid antagonists กับการเกิดภาวะโพแทสเซียมสูงหลังผ่าตัด

### การลดลงของอัตราการกรองของไตหลังผ่าตัด

จากการศึกษานี้พบว่าหลังผ่าตัดต่อมหมวกไต มีการลดลงของอัตราการกรองของไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา ที่ทำในผู้ป่วย APA 81 คน (53) โดยพบว่าอัตราการกรองของไตในผู้ป่วยลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับอัตราการกรองของไตที่ 1 เดือนหลังผ่าตัด โดยอัตราการกรองของไตก่อนผ่าตัดเท่ากับ 81 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร ในขณะที่อัตราการกรองของไตหลังผ่าตัด 1 เดือนเท่ากับ 68 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร

### ลักษณะทางพยาธิวิทยาของเนื้องอกต่อมหมวกไต และ การกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5*

พบว่าเนื้องอกต่อมหมวกไตที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* มีลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็นแบบ ZF-like cells มากกว่าเนื้องอกต่อมหมวกไตที่ไม่พบการกลายพันธุ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาที่ผ่านมายังไม่มีข้อมูลที่ใช้ทำนายการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ5* โดยอาศัยลักษณะทางพยาธิวิทยา อย่างไรก็ตามมีข้อจำกัดในการนำมาใช้ในทางคลินิก เช่น ในกรณีที่ต้องการให้ยาที่ออกฤทธิ์บริเวณ  $K^+$ -channel ที่มีการกลายพันธุ์ของ *KCNJ5* เพื่อลดการหลั่ง aldosterone ซึ่งมีการศึกษาในกลุ่มของยา macrolides (54) เนื่องจากจำเป็นต้องทราบลักษณะทางพยาธิวิทยาของเนื้องอกต่อมหมวกไตก่อน

### สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษานี้พบว่าในผู้ป่วย APA ที่เข้ารับการผ่าตัดต่อมหมวกไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย พบการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของ *KCNJ5* ในผู้ป่วยทั้งสิ้น 52 คน (ร้อยละ 73.24) โดยพบว่าผู้ป่วย 33 คน (ร้อยละ 46.50) มีการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง G151R และผู้ป่วย 19 คน (ร้อยละ 26.80) มีการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง L168R และ ที่หลังผ่าตัดต่อมหมวกไตหนึ่งปี มีผู้ป่วยหายจากโรคความดันโลหิตสูง 21 คน (ร้อยละ 29.58) โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่มี และ ไม่มีการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* รวมถึงไม่มีความแตกต่างทางคลินิกระหว่างผู้ป่วยที่พบการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีน *KCNJ5* ที่ตำแหน่ง G151R และ L168R อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ





รายการอ้างอิง



1. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(5):1889-916.
2. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1243-8.
3. Stowasser M, Sharman J, Leano R, Gordon RD, Ward G, Cowley D, et al. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(9):5070-6.
4. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med*. 2001;135(4):258-61.
5. Lo CY, Tam PC, Kung AW, Lam KS, Wong J. Primary aldosteronism. Results of surgical treatment. *Ann Surg*. 1996;224(2):125-30.
6. Proye CA, Mulliez EA, Carnaille BM, Lecomte-Houcke M, Decoux M, Wemeau JL, et al. Essential hypertension: first reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? *Surgery*. 1998;124(6):1128-33.
7. Gomez-Sanchez CE, Oki K. Minireview: potassium channels and aldosterone dysregulation: is primary aldosteronism a potassium channelopathy? *Endocrinology*. 2014;155(1):47-55.
8. Beuschlein F. Regulation of aldosterone secretion: from physiology to disease. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(6):R85-93.
9. Cheng CJ, Sung CC, Wu ST, Lin YC, Sytwu HK, Huang CL, et al. Novel KCNJ5 mutations in sporadic aldosterone-producing adenoma reduce Kir3.4 membrane abundance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(1):E155-63.

10. Feldman RD. Aldosterone and blood pressure regulation: recent milestones on the long and winding road from electrocortin to KCNJ5, GPER, and beyond. *Hypertension*. 2014;63(1):19-21.
11. Monticone S, Bandulik S, Stindl J, Zilbermint M, Dedov I, Mulatero P, et al. A case of severe hyperaldosteronism caused by a de novo mutation affecting a critical salt bridge Kir3.4 residue. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(1):E114-8.
12. Scholl UI, Lifton RP. New insights into aldosterone-producing adenomas and hereditary aldosteronism: mutations in the K<sup>+</sup> channel KCNJ5. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22(2):141-7.
13. Zennaro MC, Boulkroun S, Fernandes-Rosa F. An update on novel mechanisms of primary aldosteronism. *J Endocrinol*. 2015;224(2):R63-77.
14. Lenzini L, Rossitto G, Maiolino G, Letizia C, Funder JW, Rossi GP. A Meta-Analysis of Somatic KCNJ5 K(+) Channel Mutations In 1636 Patients With an Aldosterone-Producing Adenoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(8):E1089-95.
15. Dutta RK, Welander J, Brauckhoff M, Walz M, Alesina P, Arnesen T, et al. Complementary somatic mutations of KCNJ5, ATP1A1, and ATP2B3 in sporadic aldosterone producing adrenal adenomas. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(1):L1-4.
16. Fernandes-Rosa FL, Williams TA, Riester A, Steichen O, Beuschlein F, Boulkroun S, et al. Genetic spectrum and clinical correlates of somatic mutations in aldosterone-producing adenoma. *Hypertension*. 2014;64(2):354-61.
17. Wang B, Li X, Zhang X, Ma X, Chen L, Zhang Y, et al. Prevalence and characterization of somatic mutations in Chinese aldosterone-producing adenoma patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(16):e708.
18. Xekouki P, Hatch MM, Lin L, Rodrigo de A, Azevedo M, de la Luz Sierra M, et al. KCNJ5 mutations in the National Institutes of Health cohort of patients with primary hyperaldosteronism: an infrequent genetic cause of Conn's syndrome. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(3):255-60.



19. Xu S, Hardege I, Murthy M, Gordon R, Stowasser M, O'Shaughnessy K. 9B.03: A NOVEL INSERTIONAL SOMATIC KCNJ5 MUTATION IN AN AUSTRALIAN PATIENT WITH AN ALDOSTERONE PRODUCING ADENOMA. *J Hypertens*. 2015;33 Suppl 1:e120.
20. Zheng FF, Zhu LM, Nie AF, Li XY, Lin JR, Zhang K, et al. Clinical characteristics of somatic mutations in Chinese patients with aldosterone-producing adenoma. *Hypertension*. 2015;65(3):622-8.
21. Hong AR, Kim JH, Song YS, Lee KE, Seo SH, Seong MW, et al. Genetics of Aldosterone-Producing Adenoma in Korean Patients. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147590.
22. Wu VC, Huang KH, Peng KY, Tsai YC, Wu CH, Wang SM, et al. Prevalence and clinical correlates of somatic mutation in aldosterone producing adenoma-Taiwanese population. *Sci Rep*. 2015;5:11396.
23. Shlomo M, S. PK, Larsen R, M. KH. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13th ed. F. YW, editor. Philadelphia: Elsevier; 2016. 1853 p.
24. . !!! INVALID CITATION !!!
25. Stowasser M. Update in primary aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(10):3623-30.
26. Arlt W. A detour guide to the Endocrine Society Clinical Practice Guideline on case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(3):435-8.
27. Tauber P, Penton D, Stindl J, Humberg E, Tegtmeier I, Sterner C, et al. Pharmacology and pathophysiology of mutated KCNJ5 found in adrenal aldosterone-producing adenomas. *Endocrinology*. 2014;155(4):1353-62.
28. Monticone S, Else T, Mulatero P, Williams TA, Rainey WE. Understanding primary aldosteronism: impact of next generation sequencing and expression profiling. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;399:311-20.
29. Williams TA, Monticone S, Schack VR, Stindl J, Burrello J, Buffolo F, et al. Somatic ATP1A1, ATP2B3, and KCNJ5 mutations in aldosterone-producing adenomas. *Hypertension*. 2014;63(1):188-95.
30. Kuppusamy M, Caroccia B, Stindl J, Bandulik S, Lenzini L, Gioco F, et al. A novel KCNJ5-insT149 somatic mutation close to, but outside, the selectivity filter

causes resistant hypertension by loss of selectivity for potassium. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(9):E1765-73.

31. Li NF, Li HJ, Zhang DL, Zhang JH, Yao XG, Wang HM, et al. Genetic variations in the KCNJ5 gene in primary aldosteronism patients from Xinjiang, China. *PLoS One*. 2013;8(1):e54051.
32. Taguchi R, Yamada M, Nakajima Y, Satoh T, Hashimoto K, Shibusawa N, et al. Expression and mutations of KCNJ5 mRNA in Japanese patients with aldosterone-producing adenomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(4):1311-9.
33. Akerstrom T, Crona J, Delgado Verdugo A, Starker LF, Cupisti K, Willenberg HS, et al. Comprehensive re-sequencing of adrenal aldosterone producing lesions reveal three somatic mutations near the KCNJ5 potassium channel selectivity filter. *PLoS One*. 2012;7(7):e41926.
34. Azizan EA, Murthy M, Stowasser M, Gordon R, Kowalski B, Xu S, et al. Somatic mutations affecting the selectivity filter of KCNJ5 are frequent in 2 large unselected collections of adrenal aldosteronomas. *Hypertension*. 2012;59(3):587-91.
35. Monticone S, Hattangady NG, Nishimoto K, Mantero F, Rubin B, Cicala MV, et al. Effect of KCNJ5 mutations on gene expression in aldosterone-producing adenomas and adrenocortical cells. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(8):E1567-72.
36. Beuschlein F, Boulkroun S, Osswald A, Wieland T, Nielsen HN, Lichtenauer UD, et al. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension. *Nat Genet*. 2013;45(4):440-4, 4e1-2.
37. Choi M, Scholl UI, Yue P, Bjorklund P, Zhao B, Nelson-Williams C, et al. K<sup>+</sup> channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science*. 2011;331(6018):768-72.
38. Scholl UI, Goh G, Stolting G, de Oliveira RC, Choi M, Overton JD, et al. Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. *Nat Genet*. 2013;45(9):1050-4.
39. Rossi GP, Cesari M, Letizia C, Seccia TM, Cicala MV, Zinamosca L, et al. KCNJ5 gene somatic mutations affect cardiac remodelling but do not preclude cure of high

blood pressure and regression of left ventricular hypertrophy in primary aldosteronism. *J Hypertens.* 2014;32(7):1514-21; discussion 22.

40. Fernandes-Rosa FL, Amar L, Tissier F, Bertherat J, Meatchi T, Zennaro MC, et al. Functional histopathological markers of aldosterone producing adenoma and somatic KCNJ5 mutations. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;408:220-6.

41. Nanba K, Chen AX, Omata K, Vinco M, Giordano TJ, Else T, et al. Molecular Heterogeneity in Aldosterone-Producing Adenomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2016;101(3):999-1007.

42. Nanba K, Tsuiki M, Sawai K, Mukai K, Nishimoto K, Usui T, et al. Histopathological diagnosis of primary aldosteronism using CYP11B2 immunohistochemistry. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2013;98(4):1567-74.

43. Azizan EA, Lam BY, Newhouse SJ, Zhou J, Kuc RE, Clarke J, et al. Microarray, qPCR, and KCNJ5 sequencing of aldosterone-producing adenomas reveal differences in genotype and phenotype between zona glomerulosa- and zona fasciculata-like tumors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2012;97(5):E819-29.

44. Monticone S, Castellano I, Versace K, Lucatello B, Veglio F, Gomez-Sanchez CE, et al. Immunohistochemical, genetic and clinical characterization of sporadic aldosterone-producing adenomas. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;411:146-54.

45. Kitamoto T, Suematsu S, Matsuzawa Y, Saito J, Omura M, Nishikawa T. Comparison of cardiovascular complications in patients with and without KCNJ5 gene mutations harboring aldosterone-producing adenomas. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22(2):191-200.

46. Boulkroun S, Beuschlein F, Rossi GP, Golib-Dzib JF, Fischer E, Amar L, et al. Prevalence, clinical, and molecular correlates of KCNJ5 mutations in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2012;59(3):592-8.

47. Zarnegar R, Young WF, Jr., Lee J, Sweet MP, Kebebew E, Farley DR, et al. The aldosteronoma resolution score: predicting complete resolution of hypertension after adrenalectomy for aldosteronoma. *Ann Surg.* 2008;247(3):511-8.

48. Benham JL, Eldoma M, Khokhar B, Roberts DJ, Rabi DM, Kline GA. Proportion of Patients With Hypertension Resolution Following Adrenalectomy for Primary

Aldosteronism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical hypertension* (Greenwich, Conn). 2016;18(12):1205-12.

49. Worth PJ, Kunio NR, Siegfried I, Sheppard BC, Gilbert EW. Characteristics predicting clinical improvement and cure following laparoscopic adrenalectomy for primary aldosteronism in a large cohort. *Am J Surg*. 2015;210(4):702-9.
50. Schirpenbach C, Segmiller F, Diederich S, Hahner S, Lorenz R, Rump LC, et al. The diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism in Germany: results on 555 patients from the German Conn Registry. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(18):305-11.
51. Fischer E, Hanslik G, Pallauf A, Degenhart C, Linsenmaier U, Beuschlein F, et al. Prolonged zona glomerulosa insufficiency causing hyperkalemia in primary aldosteronism after adrenalectomy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(11):3965-73.
52. Park KS, Kim JH, Ku EJ, Hong AR, Moon MK, Choi SH, et al. Clinical risk factors of postoperative hyperkalemia after adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenoma. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(6):725-31.
53. Iwakura Y, Morimoto R, Kudo M, Ono Y, Takase K, Seiji K, et al. Predictors of decreasing glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease after treatment of primary aldosteronism: renal outcome of 213 cases. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(5):1593-8.
54. Scholl UI, Abriola L, Zhang C, Reimer EN, Plummer M, Kazmierczak BI, et al. Macrolides selectively inhibit mutant KCNJ5 potassium channels that cause aldosterone-producing adenoma. *The Journal of clinical investigation*. 2017;127(7):2739-50.



**ข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย**  
(ในกรณีที่เข้าโครงการหลังได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย)

**ชื่อโครงการวิจัย**

ความชุกของการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีนเคซีเอ็นเจไฟว์ ในผู้ป่วยโรคเนื้องอกต่อมหมวกไตที่สร้างฮอร์โมนอัลโดสเตอโรนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

Prevalence of somatic *KCNJ5* mutations in patients with aldosterone-producing adenoma in King Chulalongkorn Memorial Hospital

**ผู้สนับสนุนการวิจัย** หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ผู้วิจัยหลัก**

ชื่อ

แพทย์หญิง วาสิตา วราชิต

ที่อยู่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย

หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม

ภาควิชา

อายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์

มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ที่ทำงาน

02-2564101

เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง

081-0948585

**ผู้วิจัยร่วม**

ชื่อ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สารัช สุขทรโยธิน

ที่อยู่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย

หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม

ภาควิชา

อายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์

มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ที่ทำงาน

02-2564101

เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง

081-6969489

**เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน**

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านมีก้อนเนื้อต่อมหมวกไตที่ผลิตฮอร์โมนอัลโดสเตอโรน โดยก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

### เหตุผลความเป็นมา

เนื้องอกที่ต่อมหมวกไตที่สร้างฮอร์โมนอัลโดสเตอโรนเป็นสาเหตุของความดันโลหิตสูงที่รุนแรงได้มาก การกลายพันธุ์ของสารพันธุกรรม KCNJ5 (เคซีเอ็นเจไฟว์) บนเนื้องอกเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเกิดโรค เนื่องจากการกลายพันธุ์ทำให้เกิด อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการศึกษาในประเทศไทย ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของสารพันธุกรรมดังกล่าว ลักษณะทางคลินิก รวมถึงทางพยาธิวิทยาและอิมมูโนฮิสโตเคมีในผู้ป่วยชาวไทย เพื่อนำข้อมูลไปใช้ประโยชน์ในการรักษาต่อไป

### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือเพื่อศึกษาความชุกของการกลายพันธุ์บนเนื้องอกต่อมหมวกไตในผู้ป่วยที่มีเนื้องอกต่อมหมวกไตที่ผลิตฮอร์โมนอัลโดสเตอโรนในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดต่อมหมวกไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ นอกจากนี้ยังศึกษาความสัมพันธ์ของการกลายพันธุ์นี้กับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย ลักษณะทางพยาธิวิทยา และอิมมูโนฮิสโตเคมี เพื่อเป็นประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป โดยจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาคือ 130 คน

### วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอตรวจเลือดและปัสสาวะ โดยจะเจาะเก็บเลือดปริมาณ 10 ซีซี (2 ซ้อนชา) ก่อนผ่าตัดและภายใน 1 เดือนหลังผ่าตัด เป็นจำนวนทั้งหมด 2 ครั้ง ร่วมกับเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ก่อนผ่าตัด จำนวน 1 ครั้ง พร้อมไปกับการตรวจร่างกายโดยแพทย์ผู้ดูแล เพื่อติดตามผลการรักษาในผู้ป่วยที่มีเนื้องอกต่อมหมวกไตที่หลังฮอร์โมนอัลโดสเตอโรนและได้รับการผ่าตัดต่อมหมวกไตตามมาตรฐานการรักษา การเจาะเลือดจะนำไปดูระดับฮอร์โมนอัลโดสเตอโรนที่หลังจากต่อมหมวกไต ซึ่งระดับฮอร์โมนนี้สัมพันธ์กับภาวะความดันโลหิตสูงของท่าน ร่วมกับตรวจระดับเกลือแร่ (โพแทสเซียม) ในเลือด และตรวจปัสสาวะเพื่อดูระดับเกลือแร่โซเดียมในปัสสาวะ ซึ่งมีการศึกษาว่าสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของเนื้องอกต่อมหมวกไตเช่นกัน โดยท่านจะอยู่ในโครงการวิจัยนี้เป็นเวลา 6 เดือนนับจากการเข้ารับการผ่าตัดต่อมหมวกไต เมื่อสิ้นสุดโครงการวิจัยนี้แพทย์ผู้ดูแลจะนัดหมายท่านเพื่อตรวจร่างกายและตรวจเลือดอย่างน้อยปีละหนึ่งครั้งตามมาตรฐานเวชปฏิบัติของการผ่าตัดเนื้องอกต่อมหมวกไตที่สร้างฮอร์โมนอัลโดสเตอโรน

ขึ้นเนื้อที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยจะขออนุญาตจากท่านในการเก็บรักษาตัวอย่างชิ้นเนื้อเพื่อการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเกี่ยวกับโรคในอนาคต โดยไม่ระบุที่มาของสิ่งส่งตรวจจนทำให้ติดตาม

แหล่งที่มาได้ ทั้งนี้ผู้วิจัยจะเสนอโครงการวิจัยให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยพิจารณา ก่อนดำเนินการวิจัย โดยจะเก็บขึ้นเนื้อที่ห้องปฏิบัติการชั้น 4 ตึกภูมิสิริ มังคลานุสรณ์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เป็นระยะเวลา 1 ปี แต่สำหรับเลือดและปัสสาวะที่ทำการเก็บนี้เมื่อตรวจเสร็จแล้ว ทางผู้วิจัยจะทำการกำจัดตามมาตรฐานต่อไป

### **ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย**

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรใช้วัคซีน หรือรับประทานยาอื่น จากการจ่ายยาโดยแพทย์อื่นหรือซื้อยาจากร้านขายยา ขอให้ท่านปรึกษาผู้ทำวิจัย ทั้งนี้เนื่องจากวัคซีน หรือยาดังกล่าวอาจมีผลต่อการตรวจเลือด (ค่าฮอร์โมนอัลโดสเตอโรน) ดังนั้นขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

### **ความเสี่ยงที่อาจได้รับ**

#### **ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด**

ท่านมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ซ้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

#### **ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน**

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัย

### **การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง**

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย



### **ประโยชน์ที่อาจได้รับ**

ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆจากการเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาที่ได้จะเป็นองค์ความรู้เพื่อศึกษาความชุกของการกลายพันธุ์ของสารพันธุกรรมนั้นบนเนื้ออกต่อมหมวกไตที่ผลิตฮอร์โมนอัลโดสเตอโรนในประเทศไทย ศึกษาความสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย เพื่อจะสามารถตรวจคัดกรองผู้ป่วยที่มีโรคนี้นในเวชปฏิบัติได้เร็วขึ้น รักษาได้ทันท่วงทีมากขึ้น เพื่อลดความเจ็บป่วยและการเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงการพัฒนาในอนาคต

### **วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร**

การรักษาในผู้ที่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เป็นการรักษาตามมาตรฐานเวชปฏิบัติ อย่างไรก็ตามท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ แต่จะยังได้รับการรักษาตามมาตรฐานนี้ไม่แตกต่างไปจากผู้ที่เข้าร่วมโครงการ

### **ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย**

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่ท่านได้รับจากการรักษาตามมาตรฐาน รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การชื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นที่นอกเหนือจากที่ท่านได้รับจากการรักษาตามมาตรฐาน

### **อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย**

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน อีกทั้งจะได้รับการชดเชยการสูญเสียเวลา เสียรายได้ตามความเหมาะสม

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถ

ติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ แพทย์หญิง วาสิตา วราชิต เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง 081-0948585

### **ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย**

ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และ ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด

### **ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย**

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย และไม่ได้รับเงินชดเชยค่าเดินทาง เนื่องจากการวิจัยนี้ทางผู้วิจัยได้ให้การดูแลรักษาตามมาตรฐานการรักษาตามมาตรฐานเวชปฏิบัติการรักษาผู้ป่วยที่มีเนื้องอกต่อมหมวกไตที่ผลิตฮอร์โมนอัลโดสเตอโรน ทั้งนี้รวมถึงการนัดมาตรวจติดตามและตรวจเลือดภายหลังการผ่าตัดด้วย

### **การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย**

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอลงตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากโครงการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย

### **การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร**

ข้อมูลที่สามารถนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ผู้ตรวจสอบการวิจัย และหน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมาย สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม โดยไม่ละเมิดสิทธิของท่านในการรักษาความลับเกินขอบเขตที่กฎหมายและระเบียบกฎหมายอนุญาตไว้

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ของท่านให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

### **การยกเลิกการให้ความยินยอม**

หากท่านต้องการยกเลิกการให้ความยินยอมดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่แพทย์หญิง วาสิตา วราชิต หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อ

ประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

### **การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ**

ตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร เช่น ชิ้นเนื้อที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยจะจัดการดังต่อไปนี้ คือขอเก็บตัวอย่างสำหรับตรวจซ้ำ เพื่อยืนยันความถูกต้องของผลการทดลองเป็นระยะเวลา 1 ปี แต่สำหรับเลือดและปัสสาวะที่ทำการเก็บนี้เมื่อตรวจเสร็จแล้ว ทางผู้วิจัยจะทำการกำจัดตามมาตรฐานต่อไป

### **สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย**

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับการวิจัย
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
5. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
6. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
7. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
8. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
9. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุม

วัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4493 ในเวลาราชการ การลงนามในเอกสารให้ความยินยอม  
ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ขอขอบคุณในการให้ความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้



## หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง ความชุกของการกลายพันธุ์แบบโซมาติกของยีนเคซีเอ็นเจไฟว์ ในผู้ป่วยโรคเนื้องอก  
ต่อมหมวกไตที่สร้างฮอร์โมนอัลโดสเตอโรนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

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

ข้าพเจ้า

นาย/นาง/

นางสาว.....ที่อยู่

.....ได้อ่านรายละเอียดจาก

เอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่..... และ

ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลง  
นาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบ  
ยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลา  
ของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้ง  
ประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและ  
โอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ  
ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการ  
การรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล  
และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึง  
ได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อ  
ได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการ  
พิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามา  
ตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความ  
ถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการ  
ตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้า  
ร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถ  
สืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและ  
สามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการ  
เปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและใน

คอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัย ด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม  
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพ

- ไม่มีตัวอย่างชีวภาพ  
 มีแต่ไม่มีการขอเก็บ  
 มีและขอเก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

ข้าพเจ้า  ยินยอม  
 ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม  
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย  
(แพทย์หญิง วาสิตา วราชิต) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

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

## แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย

1.	Sex	1. Female 2. Male
2.	Year of arrival	
3.	Age at diagnosis(yr)	
4.	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	
5.	Comorbidities	0. None 1. Hypertension 2. T2DM 3. DLP 4. Myocardial infarction/Stroke
6.	Family history	0.No 1. First degree relatives 2. Non-first degree relatives
7.	Onset (months)	
8.	Highest blood pressure at diagnosis	
9.	PE	SBP DBP Cushingoid appearance Acanthosis nigricans Proximal muscle weakness
10.		Plasma aldosterone concentration (ng/dL) Plasma renin concentration (ng/mL/hr) Serum potassium level (mmol/L) 24-hr urinary sodium excretion 1 mg dexamethasone suppression test
11.	Confirmatory test	Saline loading test Fludocortisone challenge test Captopril challenge test Oral sodium loading test
12.	Lab at confirmatory test	Plasma aldosterone concentration (ng/dL) Plasma renin concentration (ng/mL/hr) Serum potassium level (mmol/L)
13.	Lab	FPG HbA1c BUN Cr Na K Cl HCO <sub>3</sub> TC TG HDL LDL

14.	Lowest serum potassium concentration (mmol/L)	
15.	EKG	1.Left axis deviation 2.Q wave 3.ST segment deviation
16.	Chest X-ray	1.CT ratio > 0.5      2.normal
17.	Imaging	Kind 1. CT    2. MRI Number of Tumor 0. Not seen mass 1. 1 mass 2. More than 1 mass Tumor size (mm)
18.	Adrenal venous sampling	1.Yes      2.No
19.	Potassium supplement requirement/day (mEq)	
20.	Antihypertensive agents	Name 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. Dose (mg/day)
21.	Plasma aldosterone concentration (ng/dL)	
22.	Resolution of hypokalemia	1.Yes      2.No



23.	Blood pressure			
24.	Antihypertensive agents	Name	Dose (mg/day)	
		1.		
		2.		
		3.		
		4.		
		5.		
25.	Post op lab	FBS	HbA1c	
		BUN	Cr	
		Na	K	Cl
		HCO3		
		TC	TG	HDL
		LDL		
26.	Outcome	1.Cure for hypertension and hypokalemia		
		2.Cure for hypokalemia only		
		3.Cure for hypertension only		
27.	Follow up time(months)			

Date					
SBP					
DBP					
K					
Antihypertensive agents					

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ พญ. วาสิตา วราชิต อายุ 30 ปี เกิดวันที่ 11 พฤศจิกายน 2529

ที่อยู่ จังหวัดกรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษา

ประถมศึกษา : โรงเรียนอนุบาลทวีรัตน์

มัธยมศึกษา : โรงเรียนหาดใหญ่วิทยาลัย เกรดเฉลี่ย 4.00

มหาวิทยาลัย : คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เกรดเฉลี่ย 3.63

ว. อายุรศาสตร์ ปี พ.ศ. 2558

ปัจจุบัน : แพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยต่อมไร้ท่อ และ เมตะบอลิสม คณะ  
แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รางวัลและผลงานที่เคยได้รับ

- รางวัลที่สามจากการประกวด oral presentation, “Emergency medicine,” 19th East Asian Medical Students’ Conference, Bandung Indonesia, พ.ศ. 2550
- รางวัลชมเชย จากการคิดค้นและประดิษฐ์บอร์ดเกมเพื่อให้ความรู้ในการป้องกันภาวะอ้วนในเด็ก และ วิयरุ่น จากการประกวด Brand’s gen 2 ฉลาดคิดแบบคนรุ่นใหม่ พ.ศ. 2552
- ชนะเลิศการประกวด oral presentation, “Diagnostic utility of pleural fluid to serum carcinoembryonic antigen (CEA) ratio for malignant pleural effusion,” จากการประชุมวิชาการประจำปีคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ พ.ศ. 2558
- ชนะเลิศการประกวด oral and poster presentation, “Diagnostic utility of pleural fluid to serum carcinoembryonic antigen (CEA) ratio for malignant pleural effusion,” จากการประชุมวิชาการประจำปี ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ ครั้งที่ 31 พ.ศ. 2558

