

ความสัมพันธ์ของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัวที่ไม่มีอาการในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีกับค่า
กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบโทรโปนิน



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2561
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Correlation between high-sensitive troponin I and subclinical coronary atherosclerosis
in well-controlled HIV-infected adults.



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 2018
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความสัมพันธ์ของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัวที่ไม่มีอาการ ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีกับค่ากล้ามเนื้อหัวใจอักเสบโทร โปนิน
โดย	น.ส.มนัสวี วัชรสระ
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ไพโรจน์ ฉัตรานุกุลชัย

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์พลภัทร โรจน์นครินทร์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ไพโรจน์ ฉัตรานุกุลชัย)

..... กรรมการ
(อาจารย์ นายแพทย์ยงเกษม วรเศรษฐการกิจ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ แพทย์หญิงอัญชลี อวิหิงสานนท์)

มนัสวี วัชรระ : ความสัมพันธ์ของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัวที่ไม่มีอาการในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีกับค่ากล้ามเนื้อหัวใจอักเสบโทรโปนิน. (Correlation between high-sensitive troponin I and subclinical coronary atherosclerosis in well-controlled HIV-infected adults.) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ. นพ.ไพโรจน์ ฉัตรานุกุลชัย

วัตถุประสงค์ เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างค่า high-sensitive troponin I (hs-TnI) และภาวะการเกิดหลอดเลือดแดงแข็งตัวที่ยังไม่เกิดอาการ (subclinical atherosclerosis) ในกลุ่มประชากรที่ติดเชื้อไวรัส HIV

วิธีการวิจัย ใช้การศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบตัดขวาง โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาคือประชากรไทยที่ติดเชื้อไวรัส HIV ที่ไม่มีโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดหรือภาวะอื่นที่ส่งผลต่อการตรวจ มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป โดยกลุ่มประชากรจะเป็นอาสาสมัครจากผู้ป่วยในโครงการวิจัยของศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย ผู้เข้าร่วมการศึกษานี้จะได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อประเมินปริมาณหินปูนของเกาะผนังหลอดเลือดแดงหัวใจ (computed tomography coronary artery calcification) และนำเลือดไปส่งตรวจค่า hs-TnI และใช้สถิติในการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่าง coronary artery calcium score (CAC score) และ ค่า hs-TnI โดย spearman correlation coefficient และ univariate และ multivariate logistic regression

ผลการศึกษา มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 338 ราย อายุเฉลี่ย 54 ปี เป็นเพศชาย 211 ราย (62%) ทุกรายได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส โดยมีค่าซีดีโฟร์ (CD4) เฉลี่ย อยู่ที่ 614 cell/mm³ และ 98% ของกลุ่มประชากรตรวจไม่พบปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (Viral load < 50 copies/mL) พบว่าค่า hs-TnI มีความสัมพันธ์กับค่า CAC score ($r = 0.287, p < 0.0001$) และการวิเคราะห์ multivariate logistic regression พบว่า hs-TnI ที่เพิ่มขึ้นจะเพิ่มอัตราส่วนปัจจัยเสี่ยงการตรวจพบหินปูนที่ผนังหลอดเลือดแดงหัวใจ odd ratio = 1.64 (95% CI, 1.05 – 2.56, $p = 0.029$) อย่างไรก็ตาม เมื่อนำ hs-TnI ไปรวมกับ Thai CV risk score ยังไม่พบประโยชน์เพิ่มเติมในการทำนายการตรวจพบหินปูนที่ผนังหลอดเลือดแดงหัวใจ (ROC_{AUC} เพิ่มขึ้นจาก 0.6827 เป็น 0.692 , $p = 0.45$)

สรุปผลการศึกษา ในกลุ่มประชากรผู้ติดเชื้อ HIV ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการรักษาแล้ว และไม่เคยมีโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด พบว่า hs-TnI มีความสัมพันธ์กับค่าหินปูนที่ผนังหลอดเลือดแดงหัวใจ

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ปีการศึกษา 2561

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6074027930 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: HIGH-SENSITIVE TROPONIN I / CORONARY ARTERY CALCIFICATION / SUBCLINICAL
ATHEROSCLEROSIS / HIV-INFECTED PATIENTS

Manasawee Vassara : Correlation between high-sensitive troponin I and subclinical coronary atherosclerosis in well-controlled HIV-infected adults.. Advisor: Asst. Prof. Pairoj Chattranukulchai, M.D.

Background : High-sensitive troponin I (hs-TnI) is associated with coronary artery calcification as determined by non-contrast cardiac computed tomography (CT) in general population without established cardiovascular disease. Objective is aim to determine the relationship between hs-tnI and subclinical atherosclerosis in well-controlled HIV-infected individuals.

Method: A cross-sectional study among HIV-infected adults aged > 50 years free from known CVDs. All subjects underwent non-contrast cardiac CT and blood test for serum hs-TnI was concomitantly performed. Relationship between Agatston score, a parameter used to quantify coronary artery calcification and serum hs-TnI level was analysed using spearman correlation and logistic regression models.

Results: A total of 338 HIV-infected adults (median age 54 years, 62% men) were included. All of them were in antiretroviral therapy with a median 18 years of exposure. The median CD4 cell count was 614 cell/mm³, 98% were virologically suppressed. Hs-TnI was correlated with coronary artery calcification with the correlation coefficient of 0.287 (p<0.0001). Multivariate logistic regression analysis demonstrated that serum hs-TnI concentration was associated with an increased odd of coronary artery calcification (Agatston score>0) (OR 1.64; 95% CI, 1.05 – 2.56, p=0.029). To detect coronary artery calcification, using the hs-TnI in addition to Thai CV risk score slightly increased the ROC_{AUC} from 0.6827 to 0.692 (p=0.45).

Conclusion: Among well-controlled HIV-infected patients without established CVDs, hs-TnI concentration was associated with coronary artery calcification. This could be a potential biomarker for an early risk stratification of subclinical coronary atherosclerosis in this population. The association with long-term adverse cardiovascular outcome needs to be validated in the future study.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2018

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วง โดยได้รับคำแนะนำและการช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ไพโรจน์ ฉัตรานุกุลชัย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก รวมไปถึงคณาจารย์ที่คอยให้ปรึกษาและข้อเสนอแนะต่าง ได้แก่ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สมนพร บุญยรัตนเวช สองเมือง, อาจารย์ แพทย์หญิง อัญชลี อวิหิงสานนท์, รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง มนตร์รวี ทุมโฆสิต, อาจารย์ นายแพทย์ วศิน พุทธาริ, อาจารย์ นายแพทย์ สรวุฒิ ศิวโมกษธรรม และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ตีอกเตอร์ ชูติธร เกตุลอย ซึ่งผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอบพระคุณแพทย์ พยาบาลและเจ้าหน้าที่ศูนย์ประสานความร่วมมือระหว่างไทย ออสเตรเลีย เนเธอร์แลนด์ เพื่อการศึกษาวิจัยทางคลินิกด้านโรคเอดส์ทุกท่าน ที่ให้ความกรุณาในการเก็บข้อมูล และขอบพระคุณผู้ป่วยและผู้ดูแลทุกท่านที่เสียสละเวลาอันมีค่าในการเข้าร่วมโครงการครั้งนี้

ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ ซึ่งมีส่วนให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่คอยให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจมาโดยตลอด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

มนัสวี วัชรระ

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญรูปภาพ.....	1
สารบัญตาราง.....	2
สารบัญแผนภูมิ.....	3
บทที่ 1 บทนำ.....	4
1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย.....	4
1.2 คำถามของงานวิจัย.....	5
1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย.....	6
1.4 สมมติฐาน.....	6
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	6
1.6 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	7
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	8
1.8 รูปแบบงานวิจัย.....	9
1.9 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	9
1.10 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย.....	9
1.11 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัย.....	10
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	11
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	21

3.1 รูปแบบการวิจัย	21
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	21
3.3 ขนาดตัวอย่าง	23
3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย.....	24
3.5 การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)	25
3.6 การรวบรวมข้อมูล.....	26
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล	27
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	30
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	30
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ.....	45
5.1 อภิปรายผลการวิจัย.....	45
5.2 สรุปผลการศึกษา	53
5.3 เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้าที่เคยศึกษา	53
5.4 ข้อดีของการศึกษานี้.....	53
5.5 ข้อด้อยของการศึกษานี้.....	53
บรรณานุกรม.....	55
ประวัติผู้เขียน.....	59

สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดวิจัย.....	7
รูปภาพที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี อัตราการเสียชีวิต และ จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา โดยยาต้านไวรัส ตามการศึกษา HIV Outpatient Study trial (HOPS) ในปี ค.ศ. 1996 - 2004	12
รูปภาพที่ 3 แสดงอัตราส่วนอัตราการเสียชีวิตโดยโรคหัวใจและหลอดเลือดต่อโรคการติดเชื้อเนื่องจาก ไวรัสเอชไอวีในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ตามการศึกษา HIV Outpatient Study trial (HOPS) ในปี ค.ศ. 1996 - 2004.....	13
รูปภาพที่ 4 สมมติฐานกลไกการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งตัวจากเชื้อไวรัสเอชไอวี.....	14
รูปภาพที่ 5 แผนภูมิแสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งตัวใน ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี	15
รูปภาพที่ 6 แผนภูมิแสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งตัวและอุด กั้นในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี	16
รูปภาพที่ 7 ส่วนประกอบของกล้ามเนื้อหัวใจ และการสลายของ troponin เข้าสู่กระแสเลือดเมื่อมี ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด.....	19
รูปภาพที่ 8 แสดงลักษณะ plaque ที่พบในภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว.....	50
รูปภาพที่ 9 แสดงลักษณะการเกิด plaque ที่หลอดเลือดแดงแตกหรือฉีกขาด	50

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	32
ตารางที่ 2 ค่าอ้างอิงขีดจำกัดบนของ hs-TnI ในกลุ่มประชากรติดเชื้อไวรัสเอชไอวี (upper reference limit; 99 th percentile).....	35
ตารางที่ 3 การกระจายตัวข้อมูล hs-TnI จำแนกตามคอรัไทล์.....	36
ตารางที่ 4 logistic regression analysis แสดงความสัมพันธ์ของ hs-TnI และปัจจัยอื่นๆต่อการพบหินปูนที่หลอดเลือดหัวใจ.....	40



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แสดงการกระจายตัวข้อมูล hs-Tnl จำแนกตามควอร์ไทล์ แสดงเป็นร้อยละ	36
แผนภูมิที่ 2 แสดงพลอตกราฟจุดแสดงการกระจายตัวของ hs-Tnl และ Agatston score ในกลุ่มประชากรติดเชื่อไวรัสเอชไอวี.....	37
แผนภูมิที่ 3 แสดงพลอตกราฟจุดแสดงการกระจายตัวของ hs-TnT และ Agatston score ในกลุ่มประชากรติดเชื่อไวรัสเอชไอวี.....	38
แผนภูมิที่ 4 Receiver operator characteristic (ROC) curves แสดงประสิทธิภาพของ hs-Tnl ในการพยากรณ์การพบหินปูนเกาะหลอดเลือดหัวใจ.....	41
แผนภูมิที่ 5 Receiver operator characteristic (ROC) curves แสดงประสิทธิภาพของ hs-Tnl เปรียบเทียบกับ hs-Tnl ในการพยากรณ์การพบหินปูนเกาะหลอดเลือดหัวใจ	42
แผนภูมิที่ 6 Receiver operator characteristic (ROC) curves แสดงประสิทธิภาพของ Thai CV risk score ในการพยากรณ์การพบหินปูนเกาะหลอดเลือดหัวใจ.....	43
แผนภูมิที่ 7 Receiver operator characteristic (ROC) curves แสดงประสิทธิภาพของ Thai CV risk score เปรียบเทียบกับ Thai CV risk score ร่วมกับ hs-Tnl ในการพยากรณ์การพบหินปูนเกาะหลอดเลือดหัวใจ.....	44
แผนภูมิที่ 8 แสดงอุบัติการณ์ของการตรวจพบจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดโคโรนารี.....	51

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย

ในปัจจุบัน การรักษาโรคติดเชื้อไวรัสเอชไอวี (HIV) มีการพัฒนามากขึ้น ส่งผลให้ประชากรที่ติดเชื้อ เอชไอวี (HIV) มีคุณภาพชีวิตและการคาดการณ์อัตราการรอดชีวิตที่ยาวขึ้น เนื่องจากอัตราการเสียชีวิตจากโรคติดเชื้อลดลง ในทางกลับกันพบว่าอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดกลับเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้

มีการศึกษาอย่างแพร่หลายเพื่อหาความสัมพันธ์และกลไกที่เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีภาวะหลอดเลือดแข็งเร็วกว่าประชากรทั่วไปที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี (accelerated atherosclerosis) จากการศึกษาต่างๆทำให้เกิดสมมติฐานเกี่ยวกับกลไกดังกล่าว ได้แก่ จากเชื้อไวรัสเอชไอวี ที่มีผลติดเชื้อไปที่เซลล์ของหลอดเลือดทำให้เกิดการอักเสบตามมา หรือเกิด กลไกจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย หรือมีผลจากยาบางกลุ่มในการรักษา มีการศึกษาหลายการศึกษาที่พยายามหาข้อมูลเพื่อสนับสนุนความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อเอชไอวี และภาวะการเกิดหลอดเลือดแข็งตัวโดยที่ยังไม่เกิดอาการ (subclinical atherosclerosis) เพื่อหวังผลในการคาดการณ์การเกิดอุบัติการณ์โรคหัวใจและหลอดเลือด เพื่อหาแนวทางป้องกันการเกิดอุบัติการณ์ดังกล่าว

จากข้อมูลข้างต้น ทำให้เกิดสมมติฐานว่าหากสามารถรักษาเอชไอวี ควบคุมปริมาณไวรัสให้ไม่พบเหลือในเลือดได้นั้น อัตราการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งตัวโดยที่ยังไม่เกิดอาการจะไม่ได้แตกต่างกันกับประชากรทั่วไป ในปัจจุบันการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อประเมินหินปูนที่ผนังหลอดเลือดแดงโคโรนารี (coronary artery calcium score) ถือเป็นเครื่องมือที่เป็นที่

ยอมรับในการตรวจคัดกรองภาวะ subclinical atherosclerosis ในประชากรทั่วไป อันจะนำไปสู่การป้องกันโรคในระดับปฐมภูมิ แต่อาจจะมีประเด็นถกเถียงในแง่ความจำเป็นต่อการสัมผัสรังสี หรือในแง่ความคุ้มค่า หรือการเข้าถึงเครื่องมือทดสอบ ดังนั้นหากมีการศึกษาพบทางเลือกในการตรวจทางห้องปฏิบัติการวิธีอื่นที่สามารถทำได้ง่ายและเข้าถึงง่ายกว่า รวมไปถึงค่าใช้จ่ายที่ลดลงนำมาซึ่งความคุ้มค่า อาจจะนำไปสู่แนวทางปฏิบัติในการตรวจคัดกรองสุขภาพของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี เพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด อันเป็นสาเหตุของการเจ็บป่วยและอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นในประชากรกลุ่มนี้

1.2 คำถามของงานวิจัย

คำถามหลัก (Primary research question)

high-sensitive troponin I (hs-TnI) มีความสัมพันธ์กับการพบภาวะหลอดเลือดแดงโคโรนารีแข็งตัวโดยไม่แสดงอาการในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่มีปริมาณไวรัสต่ำอย่างไร

คำถามรอง (Secondary research questions)

- ค่าอ้างอิงขีดจำกัดบนของ hs-TnI (Upper reference limit; 99th percentile) ในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่ตรวจพบระดับเชื้อไวรัสต่ำและไม่มีอาการมีค่าเท่าไร
- hs-TnI มีประสิทธิภาพการแตกต่างจาก hs-TnT ในการประเมินความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารีแข็งตัว ในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่มีปริมาณไวรัสต่ำอย่างไร

- hs-TnI มีประสิทธิภาพการประเมินความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี
แข็งตัว โดยใช้ ร่วมกับ THAI CV risk score ในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่มี
ปริมาณไวรัสต่ำอย่างไร

1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของค่า hs-TnI และการตรวจพบภาวะหลอดเลือดแดงโคโรนารี
แข็งตัวโดยไม่แสดงอาการในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่มีปริมาณไวรัสต่ำ

1.4 สมมติฐาน

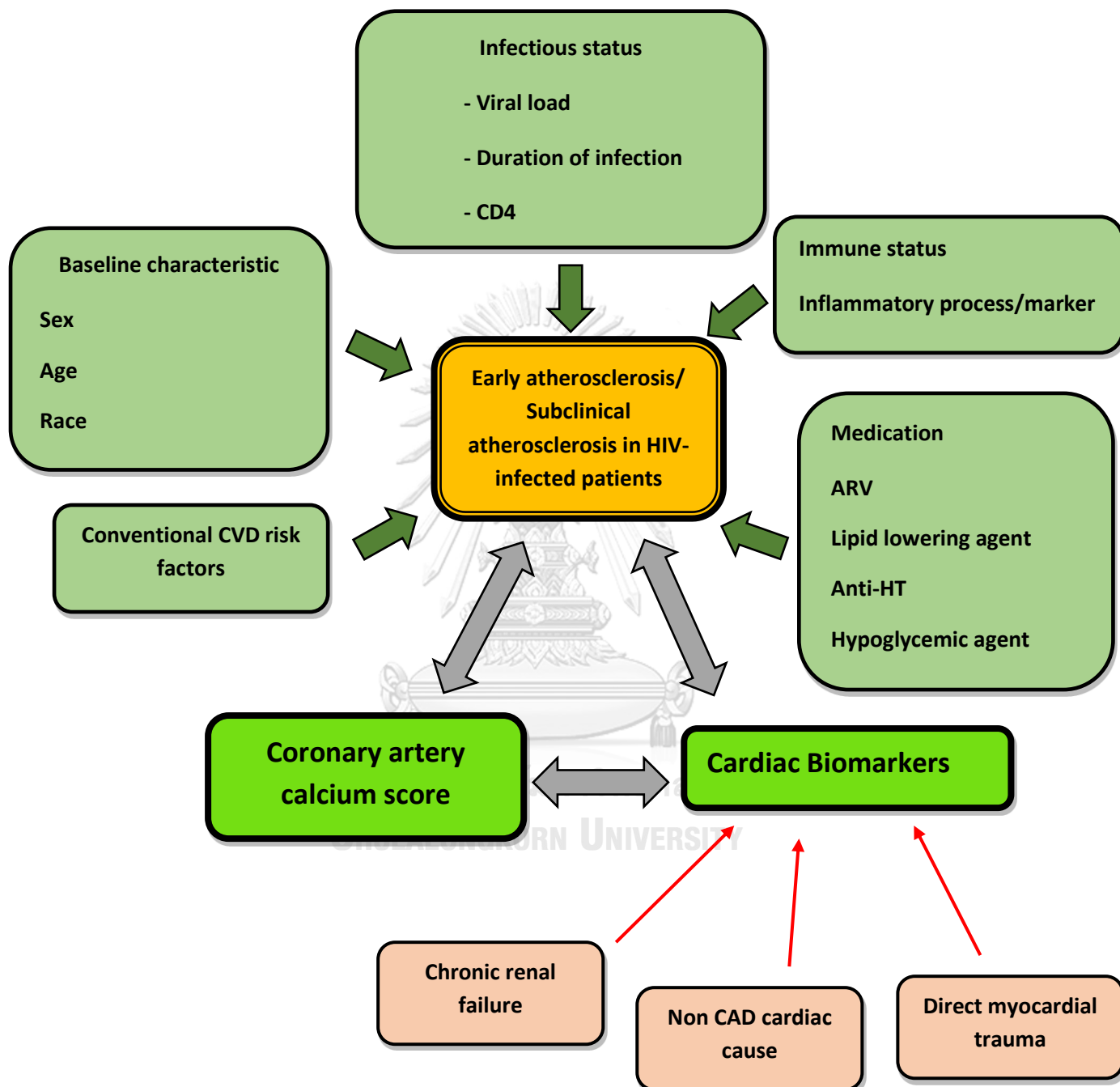
ค่า hs-TnI มีความสัมพันธ์กับภาวะหลอดเลือดแดงโคโรนารีแข็งตัวที่ไม่แสดงอาการในกลุ่ม
ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่มีปริมาณไวรัสต่ำ

1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่เข้าร่วมการศึกษาทุกรายจะต้องไม่เคยได้รับการวินิจฉัยโรคหัวใจและ
หลอดเลือด หรือภาวะอื่นทางสุขภาพที่ส่งผลต่อการวัดค่า hs-TnI

1.6 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดวิจัย



1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี (Human immunodeficiency virus) หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจเลือดพบว่าไม่มีไวรัสที่ชื่อ human immunodeficiency virus อยู่ภายในร่างกาย
2. โรคหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular diseases) ในการศึกษาหมายถึง โรคหลอดเลือดโคโรนารีตีบ (Coronary heart disease)
3. ภาวะหลอดเลือดแดงหัวใจตีบที่ไม่มีอาการ (Subclinical atherosclerosis) หมายถึงอ้างอิงจากผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ประเมินหินปูนที่ผนังหลอดเลือดหัวใจ (Coronary Artery Calcium Score; CAC Score) ใช้ค่าตัดอ้างอิงตาม Agatston score มากกว่าศูนย์
4. ข้อมูล CAC Score ได้จากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ 64 slice บริษัท Siemens Medical Systems และวัดค่าโดยใช้เกณฑ์การคำนวณตาม Agatston score^(1, 2) และประเมินผลโดย รังสีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (รศ. พญ. มนตร์รวี ทุมไฉลิต) ซึ่งไม่ทราบข้อมูลอื่นของผู้เข้าร่วมการศึกษา
5. Cardiac Troponin I ได้จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยใช้ High sensitivity assay จากบริษัท Abbot และดำเนินการตรวจโดยห้องปฏิบัติการของโรคพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (Center for Medical Diagnostic Laboratories, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University) โดยใช้ส่งตรวจจากโครงการวิจัยเดิมโดยผ่านการเก็บส่งตรวจไว้ที่อุณหภูมิติดลบ 80 องศาเซลเซียส (โดยทางบริษัท Abbot ให้การสนับสนุนชุดตรวจ โดยไม่มีผลประโยชน์ในงานวิจัย)

1.8 รูปแบบงานวิจัย

การวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบตัดขวาง (Cross-sectional analytic study)

1.9 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ

รวบรวมอาสาสมัครจากโครงการของศูนย์ความร่วมมือระหว่างไทย-ออสเตรเลีย-เนเธอร์แลนด์ เพื่อการศึกษาวิจัยทางคลินิกด้านโรคเอดส์ (HIV-NAT) โดยเป็นผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีอายุมากกว่า 50 ปี ไม่มีอาการของโรคติดเชื้ออยู่ในขณะที่คัดเลือกอาสาสมัคร และไม่เคยมีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือมีประวัติหัวใจล้มเหลว หรือมีการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจ หรือมีค่าการทำงานของไตบกพร่อง ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยจากฐานข้อมูลของ HIV-NAT โดยข้อมูลพื้นฐานผู้เข้าร่วมวิจัย hs-TnT และผลตรวจ CT Coronary Artery Calcium (CAC) score สามารถรวบรวมได้จากระบบข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ และทำการตรวจเลือดเพิ่มเติมได้แก่ hs-TnI โดยทำการตรวจโดยห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (Center for Medical Diagnostic Laboratories, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University) โดยใช้สิ่งส่งตรวจจากโครงการวิจัยเดิมโดยผ่านการเก็บสิ่งส่งตรวจตามมาตรฐาน และนำตัวแปลต่างๆมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ทางสถิติ

1.10 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อหาเครื่องมือการคัดกรองผู้ป่วยที่อาจจะมีโอกาสการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคตผ่านการตรวจผลเลือดทางห้องปฏิบัติการด้วย hs-TnI หากเรา

สามารถคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงด้วยเครื่องมือที่มีความน่าเชื่อถือและสามารถเข้าถึงง่าย ได้ก่อนที่ผู้ป่วยจะเกิดโรค จะทำให้เราสามารถหาทางป้องกันการเกิดโรคหรือให้การรักษาเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ และทำให้อัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดลดลงได้ในอนาคต

1.11 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัย

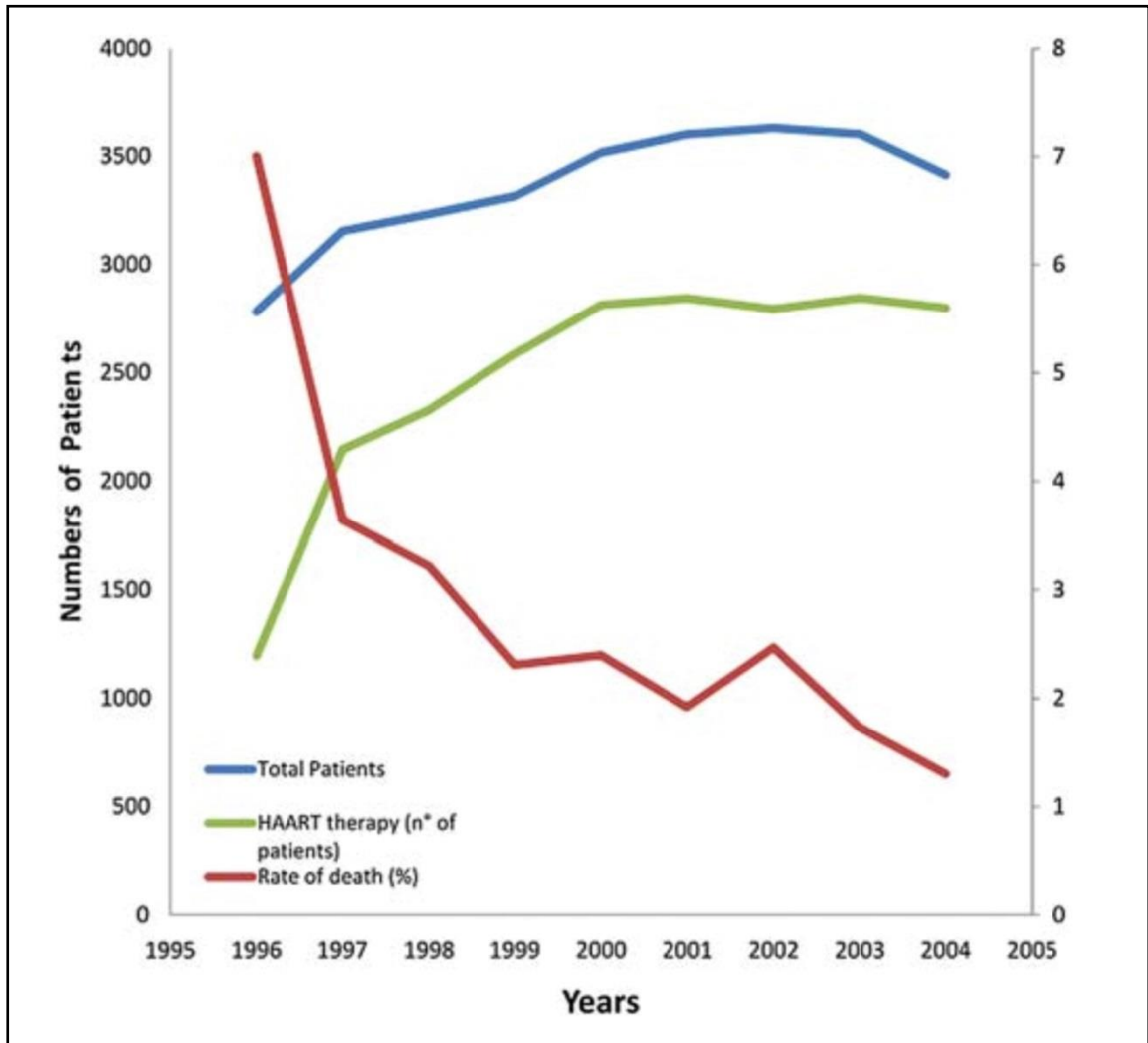
1. การเข้าถึงข้อมูลของผู้ป่วยซึ่งเป็นความลับและมีข้อจำกัด
2. เนื่องจากการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมจากตัวอย่างเลือดที่เก็บไว้ก่อนหน้า
นี้ อาจมีปัญหาสิ่งส่งตรวจไม่เพียงพอ

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

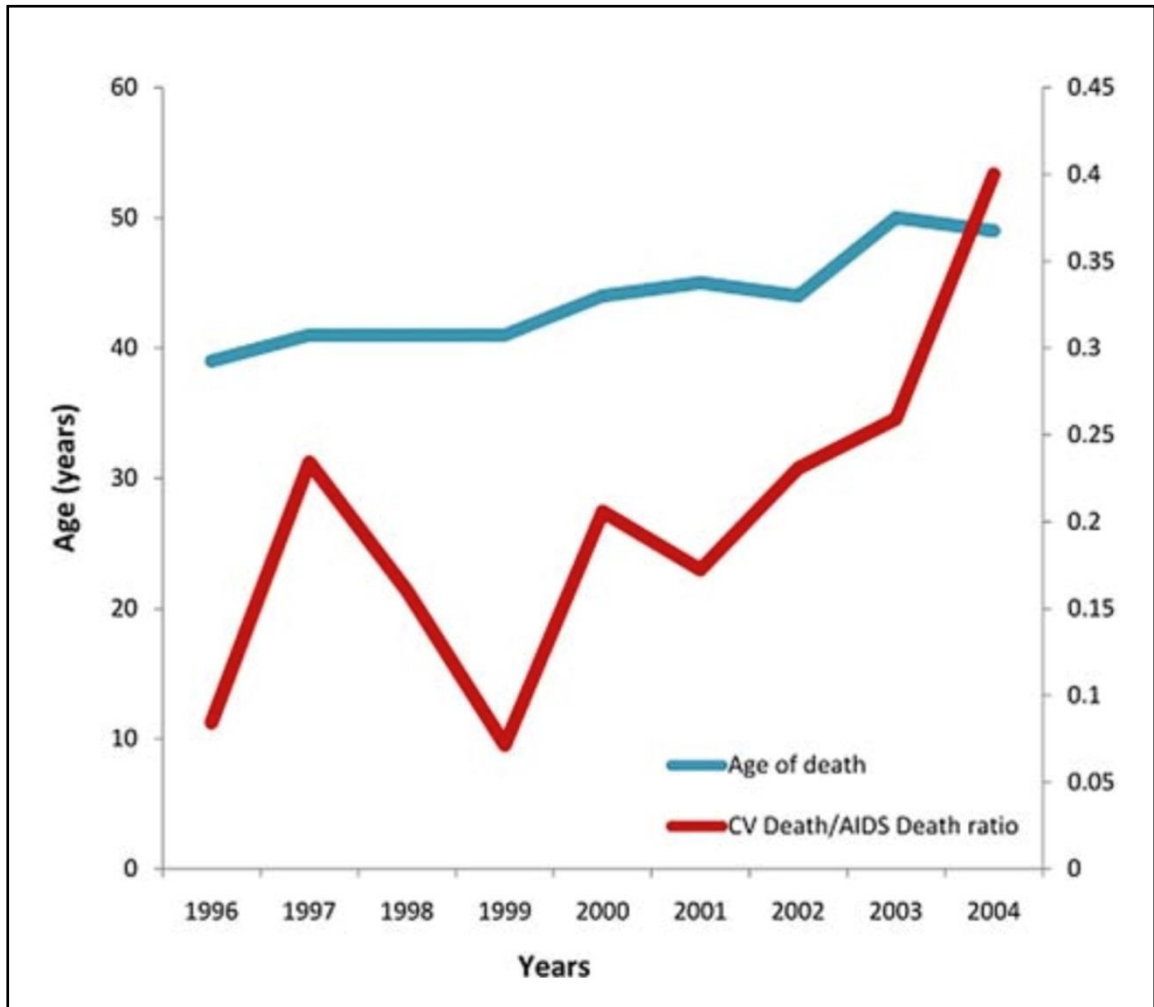
เนื่องด้วยการรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวี (HIV) ในปัจจุบัน ไม่ว่าจะเป็ดยาต้านเชื้อไวรัสเอชไอวี หรือยารักษาโรคติดเชื้อฉวยโอกาส ได้มีการพัฒนาเพิ่มมากขึ้นและทำให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการรักษาได้ง่ายขึ้น และได้รับการรักษามากขึ้น ส่งผลให้ลดอุบัติการเสียชีวิตจากโรคติดเชื้อเอชไอวีลดลงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และมีช่วงอายุชีวิตยืนยาวขึ้น อย่างไรก็ตามสาเหตุการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็กลับพบว่าเพิ่มขึ้นด้วยสาเหตุที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อเอชไอวี หากแต่เกิดจากโรคหัวใจและหลอดเลือด⁽³⁾ (รูปภาพที่ 2 และ รูปภาพที่ 3) โดยพบว่าสาเหตุอันเป็นปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ นอกจากจะมีปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดดังเช่นคนทั่วไปแล้ว ยังเชื่อว่ามีกลไกจากตัวไวรัสที่ก่อให้เกิดภาวะอักเสบในร่างกายและภาวะตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน (รูปภาพที่ 4) รวมไปถึงมีการปรับเปลี่ยนส่วนประกอบของอัตราส่วนไขมันในหลอดเลือด ส่งผลให้เกิดภาวะไขมัน LDL สูงขึ้น และมี HDL ลดต่ำลง มีข้อมูลพบว่า การติดเชื้อไวรัสเอชไอวีทำให้มีการปรับเปลี่ยนกลไกการแข็งตัวของเลือด ทำให้เกิดภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายขึ้น นอกจากนี้ยังอาจรวมไปถึงสาเหตุจากยารักษาเอชไอวีเองด้วย (รูปภาพที่ 5 และ รูปภาพที่ 6)⁽⁴⁻⁷⁾

รูปภาพที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี อัตราการเสียชีวิต และ จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา โดยยาต้านไวรัส ตามการศึกษา HIV Outpatient Study trial (HOPS) ในปี ค.ศ. 1996 - 2004



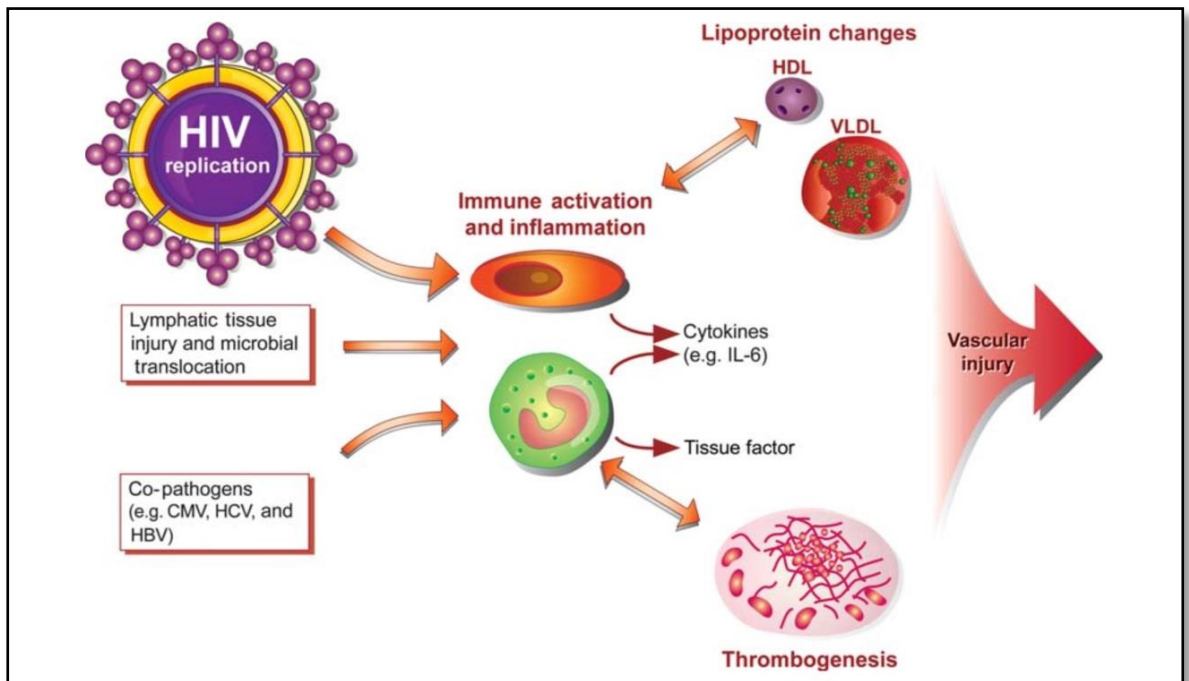
ภาพดัดแปลงจากรายการอ้างอิงที่ 3⁽³⁾

รูปภาพที่ 3 แสดงอัตราส่วนอัตราการเสียชีวิตโดยโรคหัวใจและหลอดเลือดต่อโรคการติดเชื้อเนื่องจากไวรัสเอชไอวีในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ตามการศึกษา HIV Outpatient Study trial (HOPS) ในปี ค.ศ. 1996 - 2004



ภาพดัดแปลงจากรายการอ้างอิงที่ 3⁽³⁾

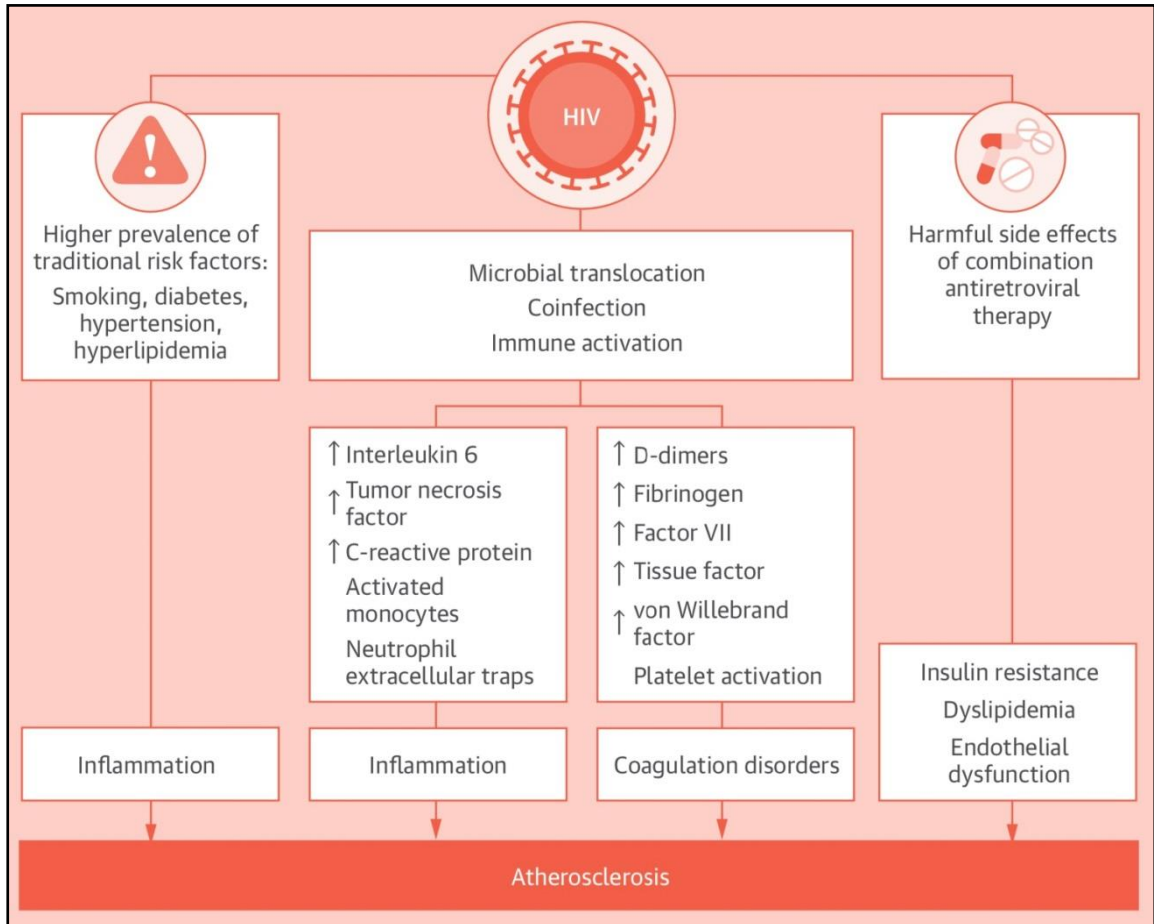
รูปภาพที่ 4 สมมติฐานกลไกการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งตัวจากเชื้อไวรัสเอชไอวี



ภาพดัดแปลงจากรายการอ้างอิงที่ 4⁽⁴⁾

มีการศึกษาเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีกับภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว และหลายการศึกษาพบว่าสถานะของโรคติดเชื้อ เช่น ระดับ CD4 หรือ ระดับของไวรัสที่ตรวจพบในเลือด มีความสัมพันธ์กับภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว โดยพบว่าจากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ CD4 ต่ำมีความสัมพันธ์กับการพบหลอดเลือดแดงแข็งตัวที่มากกว่า ดังนั้นจึงได้มีการรวบรวมข้อมูลการศึกษาในแง่มุมนี้มาทำเป็น meta-analysis ศึกษาความชุกของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงหัวใจแข็งตัวในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาควบคุมการติดเชื้อ จนระดับ CD4 สูงขึ้น ความชุกของการพบภาวะหลอดเลือดแดงหัวใจแข็งตัว ไม่ต่างจากผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อไวรัสเอชไอวี⁽⁸⁾

รูปภาพที่ 5 แผนภูมิแสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งตัวในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

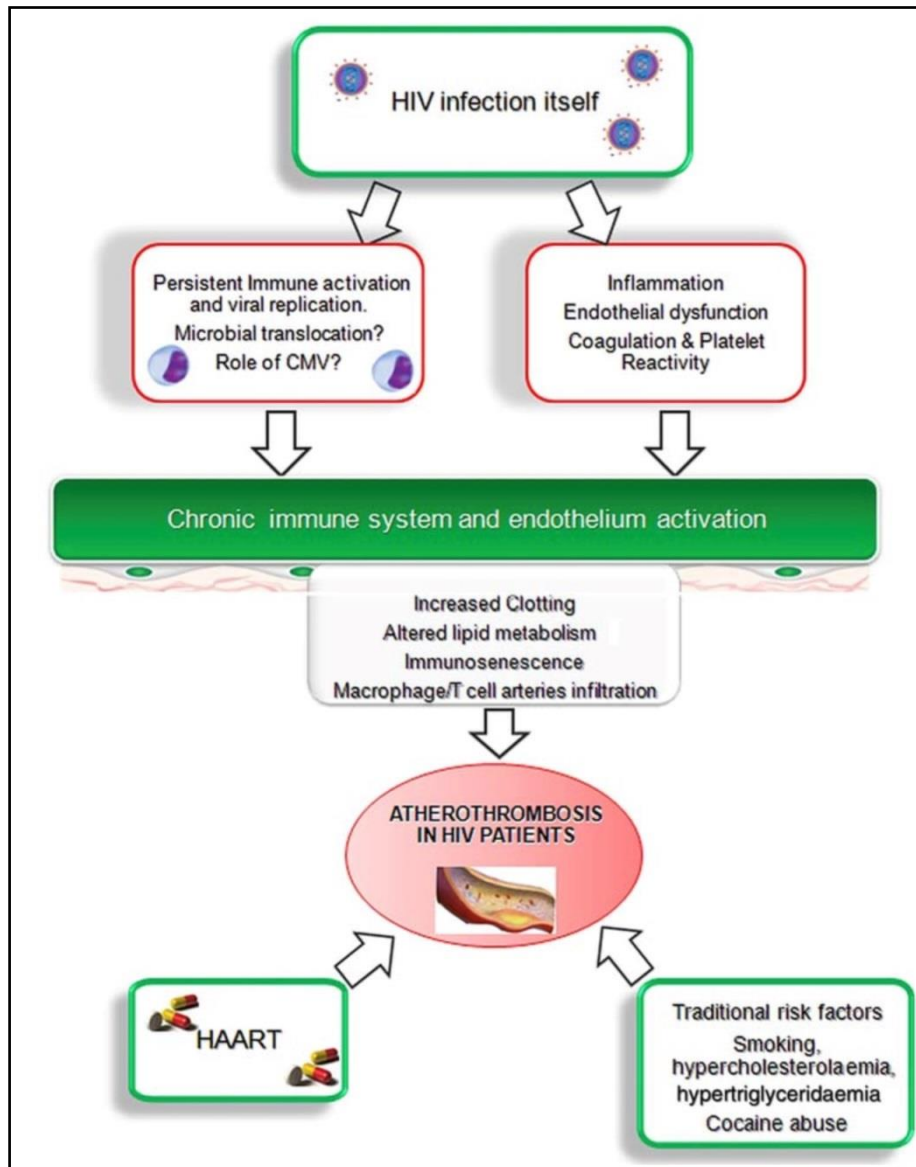


จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ภาพดัดแปลงจากรายการอ้างอิงที่ 7(7)
CHULALONGKORN UNIVERSITY

มีการตั้งข้อสังเกตว่า สาเหตุที่ทำให้อัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่เพิ่มขึ้นมาในยุคสมัยของยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงขึ้น (HAART) อาจมีความสัมพันธ์กับยาต้านไวรัสเอชไอวีบางกลุ่ม โดยเฉพาะกลุ่ม Protease inhibitor (PI) ที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะไขมันในหลอดเลือดสูง⁽⁹⁾ จึงได้มีการทำการศึกษาเพิ่มเปรียบเทียบลักษณะหลอดเลือดหัวใจโดยใช้วิธีเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ทำในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาไม่พบเชื้อปริมาณเชื้อไวรัสในเลือด และได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสชนิดต่างๆกัน พบว่าหลักฐาน

การเกิดหลอดเลือดหัวใจแข็งตัวจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ไม่แตกต่างกันในกลุ่มที่ได้รับยาแต่
 ละกลุ่ม⁽¹⁰⁾

รูปภาพที่ 6 แผนภูมิแสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งตัวและอุด
 กั้นในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี



ภาพดัดแปลงจากรายการอ้างอิงที่ 3⁽³⁾

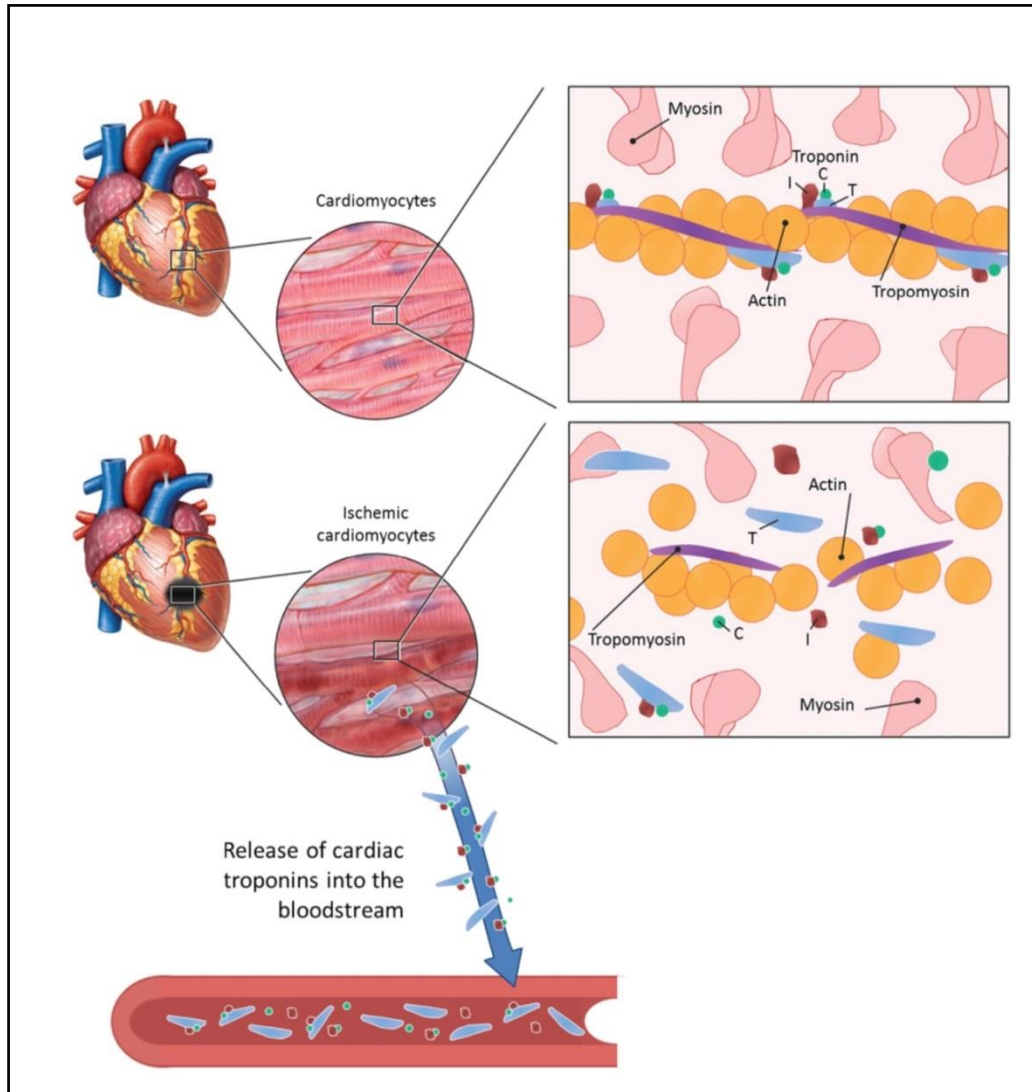
การตรวจคัดกรองภาวะหลอดเลือดแดงหัวใจแข็งตัวในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการมีการตรวจได้หลายวิธี การตรวจโดยใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อประเมินปริมาณแคลเซียมที่หลอดเลือดนับเป็นหนึ่งในวิธีที่มีข้อมูลการศึกษาได้รับความนิยมและการยอมรับอย่างแพร่หลาย มีการศึกษา observational study ของ Budoff et al. ซึ่งเป็นการศึกษาที่มีจำนวนประชากรเป็นจำนวนมาก ได้ให้ข้อมูลว่าการประเมินปริมาณแคลเซียมของหลอดเลือดแดงหัวใจโดยวิธีเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (coronary artery calcium score) ในประชากรปกติมีความสัมพันธ์ในกับการตรวจพบโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมไปถึงอัตราการเสียชีวิต⁽¹¹⁾ และต่อมามีการศึกษาเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ดังกล่าวเพิ่มมากขึ้นและให้ข้อมูลที่สอดคล้องกัน⁽¹²⁻¹⁵⁾ ในปัจจุบันจึงนับเป็นเครื่องมือที่มีการแนะนำให้ใช้เพิ่มเติมได้ เพื่อประโยชน์ในการประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เพื่อนำไปสู่การป้องกันปฐมภูมิในกลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงปานกลาง⁽¹⁶⁾ ในปัจจุบันการตรวจโดยใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อประเมินปริมาณแคลเซียมที่หลอดเลือดจึงนับเป็นอีกหนึ่งเครื่องมือการคัดกรองที่ได้รับความสนใจ และมีการนำมาศึกษาเพื่อหาข้อมูลในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

การศึกษาของ Giovanni Guaraldi ได้ให้ข้อมูลว่าการติดเชื้อเอชไอวี มีความสัมพันธ์กับภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัวที่ไม่มีอาการ โดยวัดผลการตรวจโดยใช้การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อประเมินแคลเซียมที่หลอดเลือดแดงหัวใจ (coronary artery calcium score) สรุปข้อมูลได้ว่าผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อไวรัสเอชไอวีสัมพันธ์กับอัตราการเพิ่มขึ้นของแคลเซียมที่หลอดเลือดหัวใจมากกว่าเท่ากับ 15% ต่อปี อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้เก็บข้อมูลในส่วนของสถานะการติดเชื้อของผู้ติดเชื้อแต่ละราย เช่นค่า CD4 หรือปริมาณไวรัสที่ตรวจพบได้ เป็นต้น⁽¹⁷⁾ ต่อมามีการศึกษาของ Anders Boyd ให้ข้อมูลว่าการตรวจพบเหลือจำนวนเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือด (residual viremia) มีผลเพิ่มอัตราการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัวเช่นกัน⁽¹⁸⁾

กล้ามเนื้อลายของร่างกายจะมีส่วนประกอบต่างๆเพื่อร่วมกันทำหน้าที่ให้กล้ามเนื้อหดบีบตัว ได้แก่ แอคติน (actin) และ ไมโอซิน (myosin) ซึ่งแอคตินเป็นเส้นใยโปรตีนขนาดบางอันประกอบไปด้วยโทรโปไมโอซิน (tropomyosin) ซึ่งจะมีโปรตีนโทรโปนิน (troponin) เกาะอยู่ ซึ่งในตำแหน่งของกล้ามเนื้อหัวใจจะพบว่ามี troponin I, troponin T และ troponin C เกาะอยู่ และเมื่อกกล้ามเนื้อหัวใจเกิดอันตรายหรืออักเสบหรือมีการขาดเลือด จะเกิดการสลายตัวของโปรตีนดังกล่าวเข้ามาในกระแสเลือดทำให้สามารถตรวจพบได้ (รูปภาพที่ 6)⁽¹⁹⁾ ซึ่ง biomarker ที่จำเพาะต่อกล้ามเนื้อหัวใจ ได้แก่ troponin I และ troponin T ซึ่งทั้งสองตัวได้รับการยอมรับในแง่การเป็นตัวบ่งชี้ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจถูกทำลาย และได้แนะนำให้ใช้เพื่อตรวจวินิจฉัยในภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดฉับพลัน⁽²⁰⁾

ต่อมาได้มีหลายการศึกษาเกี่ยวกับ cardiac troponin และความสัมพันธ์กับภาวะ stable coronary heart disease เช่นการศึกษาของ Tonkin AM. et al. ได้ศึกษาหา biomarkers ที่สัมพันธ์กับ coronary heart disease ซึ่งพบว่า high-sensitive troponin I สัมพันธ์กับการคาดคะเนโอกาสเกิดเป็นซ้ำของโรคหัวใจและหลอดเลือด⁽²¹⁾ และยังมีการศึกษาของ Hochholzer et al. ที่ให้ข้อมูลในทางเดียวกันคือ การใช้ค่า high-sensitivity troponin T ร่วมในการประเมินโอกาสโรคหลอดเลือดหัวใจร่วมกับลักษณะอาการทางคลินิก จะช่วยคาดคะเนหรือจัดกลุ่มความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจ เนื่องจากพบว่ามีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตหรืออัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด⁽²²⁾

รูปภาพที่ 7 ส่วนประกอบของกล้ามเนื้อหัวใจ และการสลายของ troponin เข้าสู่กระแสเลือดเมื่อมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด



ภาพดัดแปลงจากรายการอ้างอิงที่ 19⁽¹⁹⁾

การศึกษาของ Olson et al. ได้ทำการศึกษาเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ High-sensitivity troponin I เทียบกับ การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ประเมินแคลเซียมในหลอดเลือดหัวใจ (Coronary artery calcium score) ซึ่งทำการศึกษาในกลุ่มประชากรทั่วไปในประเทศเดนมาร์ก ได้ผลการศึกษาว่าระดับผล hs-Tni สัมพันธ์กับการพบแคลเซียมในหลอดเลือดหัวใจ โดยที่

ยิ่งระดับ hs-TnI ที่สูงขึ้นจะยิ่งเพิ่มอัตราส่วนปัจจัยเสี่ยงการตรวจพบแคลเซียมของหลอดเลือดแดง
หัวใจที่เพิ่มขึ้น⁽²³⁾

Fitch et al. ได้ทำการศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างการพบหลอดเลือดแดงโคโรนารีแข็งตัว
กับการตรวจ biomarker ต่างๆ ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่มีอาการ จากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วย
กลุ่มนี้มีลักษณะหลอดเลือดแดงโคโรนารีแข็งตัวจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์มากกว่ากลุ่ม
ประชากรที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวี และสัมพันธ์กับการตรวจพบ hs-TnT ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว⁽²⁴⁾

อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากการศึกษาเรื่องการใช้ cardiac troponin ในกลุ่มประชากรติดเชื้อ
เอชไอวีเพื่อการคัดกรองภาวะหลอดเลือดแข็งตัวในปัจจุบันยังมีไม่มากนัก และข้อมูลความสัมพันธ์
ดังกล่าวในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โดยเฉพาะกลุ่มที่มีอายุมากซึ่งนับเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจ
และหลอดเลือดสูงชันนั้นยังไม่มีระบุไว้อย่างชัดเจน

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบตัดขวาง (Cross-sectional analytic study)

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

กลุ่มประชากร (Population)

- ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี (HIV) และไม่ติดเชื้อเอชไอวี ในประเทศไทย

- ประชากรที่ศึกษา (Study Population)

ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี (HIV) และไม่ติดเชื้อเอชไอวีที่เข้าร่วมการศึกษาของศูนย์ความร่วมมือระหว่างไทย-ออสเตรเลีย-เนเธอร์แลนด์ เพื่อการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกด้าน

โรคเอดส์ (HIV-NAT)

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี (HIV) และไม่ติดเชื้อเอชไอวี อายุตั้งแต่อายุ 50 ปีขึ้นไป
- ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี (HIV) และไม่ติดเชื้อเอชไอวี ที่เข้าร่วมการศึกษาของศูนย์ความร่วมมือระหว่างไทย-ออสเตรเลีย-เนเธอร์แลนด์ เพื่อการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกด้านโรคเอดส์ (HIV-NAT)

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)

- ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี (HIV) ที่มีอาการ หรือมีการติดเชื้อแทรกซ้อน ณ วันที่คัดเลือกอาสาสมัคร
- มีประวัติเจ็บป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือมีประวัติหัวใจล้มเหลว หรือมีการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจ (โดยวินิจฉัยจากการมีประวัติฉีดสีสวนหลอดเลือดหัวใจ พบรอยโรค หรือมีผลการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจพบการบีบตัวของหัวใจผิดปกติ)
- การทำงานของไตบกพร่อง ($Cr > 1.5 \text{ mg/dL}$ หรือ $GFR < 60 \text{ mL/min}$)
- มีประวัติโรคหลอดเลือดสมอง
- มีประวัติโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังหรือหลอดเลือดปอดอุดกั้น
- มีอาการเจ็บป่วยวิกฤต
- ตั้งครรภ์
- ปฏิเสธการเข้าร่วมการศึกษา

3.3 ขนาดตัวอย่าง

ขนาดตัวอย่างงานวิจัย ใช้สูตร

$$n_1 = \left[\frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\bar{p}\bar{q}} \left(1 + \frac{1}{r}\right) + z_{1-\beta} \sqrt{p_1 q_1 + \frac{p_2 q_2}{r}}}{\Delta} \right]^2$$

$$r = \frac{n_2}{n_1}, q_1 = 1 - p_1, q_2 = 1 - p_2$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + p_2 r}{1 + r}, \bar{q} = 1 - \bar{p}$$

อ้างอิงจากการศึกษาของ Fitch et al.

Proportion of undetectable cardiac troponin (P1) = 0.23

Proportion of detectable cardiac troponin (P2) = 0.49

Alpha error = 0.05

Beta error = 0.1

ด้วยจำนวนประชากร 300 คน จะสามารถให้อำนาจการทดสอบที่ 99%

ในการศึกษาสามารถรวบรวมอาสาสมัครจากประชากรในโครงการศึกษาวิจัยของศูนย์ความร่วมมือระหว่างไทย-ออสเตรเลีย-เนเธอร์แลนด์ เพื่อการศึกษาวิจัยทางคลินิกด้านโรคเอดส์ (HIV-NAT) ที่มีข้อมูลครบถ้วน ประกอบไปด้วยผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวี 338 ราย

3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย

1. ขอใบรับรองจริยธรรม จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. ขออนุญาตหัวหน้าศูนย์ความร่วมมือระหว่างไทย-ออสเตรเลีย-เนเธอร์แลนด์ เพื่อการศึกษาวิจัยทางคลินิกด้านโรคเอดส์ (HIV-NAT) ศาสตราจารย์กิตติคุณ นายแพทย์ ประพันธ์ ภาณุภาค และขออนุเคราะห์การใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูล และตัวอย่างส่งส่งตรวจจากอาสาสมัครในโครงการวิจัย ภาวะซึมเศร้า การขาดวิตามินดี และ ภาวะกระดูกพรุน ในผู้สูงอายุที่ติดและไม่ติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทย (HIV-NAT 006 IRB No. 442/58) โดยได้รับการอนุญาตจากหัวหน้าโครงการวิจัยหลัก แพทย์หญิง อัญชลี อวิหิงสานนท์ และผู้เกี่ยวข้อง ให้ใช้ข้อมูลผู้ป่วยและตัวอย่างเลือดที่เหลือจากโครงการหลักดังกล่าว
3. ทำการศึกษาเก็บข้อมูลตัวแปรต่างๆ ณ เวลาเดียวกันคือเมื่อเริ่มเข้าร่วมการศึกษา โดยเริ่มเก็บข้อมูลอาสาสมัครตั้งแต่เดือน มีนาคม พ.ศ. 2559 ถึง พฤษภาคม พ.ศ. 2560
4. เก็บรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยจากฐานข้อมูลของศูนย์ความร่วมมือระหว่างไทย-ออสเตรเลีย-เนเธอร์แลนด์ เพื่อการศึกษาวิจัยทางคลินิกด้านโรคเอดส์ (HIV-NAT) โดยข้อมูลพื้นฐานผู้เข้าร่วมวิจัย hs-TnT และผลตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ Coronary Artery Calcium (CAC) score สามารถรวบรวมได้จากฐานข้อมูลของการศึกษา HIV-NAT 006 (ข้างต้น) โดยบันทึกในระบบข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์
5. การตรวจเลือดเพิ่มเติมได้แก่ hs-TnI โดยใช้ส่งตรวจจากโครงการวิจัยเดิมโดยผ่านการเก็บส่งตรวจไว้ที่อุณหภูมิติดลบ 80 องศาเซลเซียส นำส่งตรวจมาวิเคราะห์โดย

ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I immunoassay on i2000SR analyzer บริษัท Abbott Laboratories ทำการตรวจโดยห้องปฏิบัติการของโรคพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (Center for Medical Diagnostic Laboratories, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University) ซึ่งทดสอบค่าสัมประสิทธิ์การแปรผัน (Coefficient of variation) น้อยกว่าร้อยละ 5 ที่แต่ละระดับการทดสอบ

6. นำตัวแปรต่างๆมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์โดยวิธีทางสถิติ

3.5 การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

ตัวแปรที่ทำการศึกษา ได้แก่

1. เพศ
2. อายุ
3. ดัชนีมวลกาย (body mass index)
4. ความยาวรอบเอว
5. พฤติกรรมการสูบบุหรี่
6. ความดันโลหิตสูง
7. ภาวะเบาหวาน
8. ไขมันในเลือดสูง
9. ประวัติครอบครัวญาติสายตรง (first degree relatives) มีผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดก่อนวัยอันสมควร (เพศชายก่อนอายุ 55 ปี เพศหญิงก่อนอายุ 65 ปี)

10. ประวัติการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี
11. ประวัติการใช้สารเสพติด
12. ระดับไวรัสเอชไอวี (HIV) ในเลือด
13. ระดับภูมิคุ้มกันในร่างกาย (CD4 level)
14. ชนิดของยาด้านไวรัสที่ได้รับ (Antiretroviral drug)
15. ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มได้รับยาด้านไวรัส (Antiretroviral drug)
16. ประวัติการใช้อื่น ได้แก่ ยาลดไขมัน ยาลดน้ำตาลในหลอดเลือด ยาลดความดันโลหิต
17. ผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อประเมินแคลเซียมที่หลอดเลือดแดงโคโรนารี (coronary artery calcium score) โดยเก็บข้อมูลผลตรวจ ณ วันที่คัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัย
18. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ Cardiac biomarker ; High sensitivity Troponin I, High sensitivity Troponin T โดยเก็บข้อมูลผลตรวจจากสิ่งส่งตรวจ ณ วันที่คัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัย
19. ผลตรวจการทำงานของไต (serum creatinine)

3.6 การรวบรวมข้อมูล

- สถานที่เก็บข้อมูล: ศูนย์ความร่วมมือระหว่างไทย-ออสเตรเลีย-เนเธอร์แลนด์ เพื่อการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกด้านโรคเอดส์ (HIV-NAT) และ สาขาวิชาโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- ผู้เก็บรวบรวมข้อมูลและผู้บันทึกข้อมูล คือผู้ทำการวิจัย
- การรวบรวมข้อมูลทำโดยผู้ดำเนินการวิจัย กรอกข้อมูลลงในคอมพิวเตอร์ และใช้โปรแกรม Stata version 13.0 ในการวิเคราะห์
- ผู้ประสานงานที่ HIV-NAT ไม่ถือเป็นผู้วิจัยร่วม

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลเชิงกลุ่ม เช่น เพศ โรคประจำตัวของผู้ป่วย จะแสดงเป็นจำนวนและร้อยละ สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงแบบปกติจะแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ส่วนข้อมูลเชิงปริมาณที่ไม่มีได้การแจกแจงแบบปกติจะแสดงเป็นค่ามัธยฐานและพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range; IQR) โดยการแจกแจงของข้อมูลใช้วิธีทดสอบโดยการทดสอบ Shapiro and wilk ได้มีการปรับค่า hs-TnI โดยใช้ลอการิทึมธรรมชาติ (natural logarithm) และแบ่งการกระจายของข้อมูลเป็นควอไทล์ (quartile) การตรวจหาหिनปูนเกาะผนังหลอดเลือดหัวใจโดยการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์มีการประเมินค่าโดยใช้เกณฑ์ของ Agatston score แบ่งเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ 0, 1 – 99, 100 – 399, ≥ 400 ตามลำดับ ศึกษาความสัมพันธ์ของค่า hs-TnI และ Agatston score ที่เป็นตัวแปรต่อเนื่องเชิงปริมาณ ควบคู่ไปกับการ ศึกษาความสัมพันธ์ของค่า hs-TnI และ Agatston score โดยใช้ Spearman's rank correlation coefficient และศึกษาความสัมพันธ์ของ hs-TnI และการตรวจพบหिनปูนที่ผนังหลอดเลือดหัวใจหรือไม่ (Agatston score เท่ากับศูนย์ หรือมากกว่า ศูนย์) โดยใช้ logistic regression model วิเคราะห์แบบ univariate และ multivariate กับตัวแปรที่มีข้อมูลว่ามีผลกับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัวหรือการพบหिनปูนเกาะหลอดเลือดหัวใจ ซึ่ง

ได้แก่ เพศ อายุ ความยาวเส้นรอบเอว น้ำหนัก ภาวะความดันโลหิตสูง ภาวะไขมันในเลือดสูง เบาหวาน การสูบบุหรี่ ค่า CD4 และการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โดยคัดเลือกตัวแปรจากการวิเคราะห์ univariate analysis และพบความสัมพันธ์ที่ $p < 0.2$ ความสัมพันธ์แสดงผลการวิเคราะห์เป็นอัตราส่วนปัจจัยเสี่ยง (odd ratio) และช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% (confidence interval)

การทดสอบหาค่าอ้างอิงขีดจำกัดบนของ hs-TnI (Upper reference limit; 99th percentile) ในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีทำการวิเคราะห์โดยมีพื้นฐานว่าเครื่องมือที่ใช้ทดสอบ hs-TnI ในการศึกษาได้รับมาตรฐานผ่านการทดสอบว่ามีความแม่นยำ โดยมีค่าโอกาสความคลาดเคลื่อนน้อยกว่าร้อยละ 10 Coefficient of variation (CV) ตามข้อกำหนดของ high sensitive assay ซึ่งในการศึกษานี้เราได้ทดสอบความแม่นยำของการส่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการในการวิจัยตามข้อกำหนดของ National Committee for Clinical Laboratory Standards โดยมีการตรวจสอบเทียบกับน้ำยาและสิ่งส่งตรวจควบคุมที่ 3 ระดับ ค่าเฉลี่ยของ hs-TnI แต่ละระดับได้แก่ 20.35 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร , 205.35 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร และ 15722.12 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร และมีค่าความคลาดเคลื่อนอยู่ที่ร้อยละ 3.35 CV, ร้อยละ 2.8 CV และ ร้อยละ 2.3 CV ตามลำดับ

การศึกษาความสามารถของ hs-TnI และ hs-TnT ในการบ่งบอกการตรวจพบหินปูนเกาะหลอดเลือดหัวใจ ทำการวิเคราะห์โดยใช้ Receiver operator characteristic (ROC) curves และศึกษาความสามารถในการบ่งบอกการตรวจพบหินปูนเกาะหลอดเลือดเมื่อเปรียบเทียบระหว่างการใช้ Thai CV risk score ซึ่งเป็นเกณฑ์ที่ได้รับการยอมรับในการประเมินความเสี่ยงของประชากรไทย และการเพิ่ม hs-TnI ควบคู่ไปกับการใช้ Thai CV risk score เพื่อประเมินความสามารถในการบ่งบอกการตรวจพบหินปูนเกาะหลอดเลือดหัวใจ

การวิเคราะห์กำหนดค่าการมีนัยสำคัญทางสถิติของผลวิเคราะห์ที่ $p < 0.05$ ผู้วิจัยทำการ

วิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม STATA/SE 13.0



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลพื้นฐานประชากรที่นำมาศึกษา (ตารางที่ 1)

ในการศึกษาได้จำนวนอาสาสมัครเป็นผู้ป่วยเอชไอวี 338 ราย โดยเป็นเพศชายจำนวน 211 ราย (ร้อยละ 62) อายุมีค่ามัธยฐานที่ 54 ปี (IQR = 52 - 59 ปี) มีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยภาวะความดันโลหิตสูง 107 ราย (ร้อยละ 32) โดยมีค่ามัธยฐานของความดัน systolic และ diastolic อยู่ที่ 128 และ 78 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ มีเบาหวาน 52 ราย (ร้อยละ 15) และไขมันในเลือดสูง 25 ราย (ร้อยละ 7) โดยมีค่ามัธยฐานของค่า total cholesterol, LDL cholesterol และ HDL cholesterol ที่ 203, 46 และ 46 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรตามลำดับ ณ วันที่เข้าร่วมเป็นอาสาสมัคร โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่มสแตติน (statin) เป็นจำนวน 200 ราย (ร้อยละ 59) และได้เก็บข้อมูลพบว่ามีผู้ป่วยที่สูบบุหรี่หรืออยู่เป็นจำนวน 48 ราย (ร้อยละ 14) ดัชนีมวลกาย มีค่ามัธยฐานที่ 23 (IQR = 21 - 25) เส้นรอบเอว 84 เซนติเมตร (IQR = 78 - 90 เซนติเมตร)

ผู้ป่วย 331 รายตรวจไม่พบปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด หรือคิดเป็นร้อยละ 98 โดยมีค่ามัธยฐานของ CD4 ที่ 614 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (IQR = 483 - 803 cell/mm³) ซึ่งผู้ป่วยทุกรายได้รับการติดตามการรักษาต่อเนื่องและรับการรักษาด้วยยาด้านไวรัสเอชไอวี โดยค่ามัธยฐานเวลาที่ได้รับการรักษาอยู่ที่ 18 ปี (IQR = 14 - 21 ปี) และยาที่ได้รับ เป็นกลุ่ม Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) backbone 301 ราย (ร้อยละ 89) และในสูตรยาด้านไวรัสเอชไอวีที่ใช้ ส่วนมากใช้เป็นกลุ่ม Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NRTI) คิด

เป็นจำนวน 198 ราย หรือ ร้อยละ 59 มีการใช้ Protease inhibitor (PI) เป็นจำนวน 130 ราย หรือ คิดเป็นร้อยละ 38 มีการใช้ยาในกลุ่ม Integrase Strand Transfer Inhibitor(INSTI)เป็นจำนวน 9 ราย หรือร้อยละ 2.7 และ ในจำนวนอาสาสมัครทั้งหมด พบผู้ป่วยที่มีประวัติการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ร่วมด้วยเป็นจำนวน 29 ราย (ร้อยละ 8.6)

ในการนำข้อมูลพื้นฐานมาคำนวณความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดของกลุ่ม ประชากรโดยใช้ Thai CV risk score และแบ่งกลุ่มประชากรเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่กลุ่มความเสี่ยงต่ำ (<10%), ความเสี่ยงปานกลาง (≥ 10 , <20%) และ ความเสี่ยงสูง ($\geq 20\%$) จะพบว่าผู้ป่วยจัดอยู่ใน กลุ่มความเสี่ยงต่ำ 240 ราย คิดเป็นร้อยละ 71 และอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง 67 ราย (ร้อยละ 20) และ ความเสี่ยงสูง 31 ราย (ร้อยละ 9)

พบว่าในประชากรอาสาสมัครที่อยู่ในการศึกษา ครึ่งหนึ่ง หรือร้อยละ 50 (170 ราย) ตรวจ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ไม่พบหินปูนเกาะที่หลอดเลือดแดงหัวใจ โดยผู้ป่วยที่ตรวจพบหินปูนเกาะที่ หลอดเลือดหัวใจแบ่งเป็นกลุ่ม Agatston score 1 -99 จำนวน 114 ราย (ร้อยละ 34) Agatston score 100 -399 จำนวน 31 ราย (ร้อยละ 9) และ Agatston score ≥ 400 จำนวน 23 ราย (ร้อยละ 7)

ค่า hs-TnT ในกลุ่มประชากรมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 5.55 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร (IQR = 3.82 – 8.85 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร) จากการทดสอบค่า hs-TnI พบว่ามีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 3.75 พิโคกรัมต่อ มิลลิลิตร (IQR = 2.7 – 5.2 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร) และพบค่าอ้างอิงขีดจำกัดบนของประชากรกลุ่มนี้ (upper reference limit; 99th percentile) อยู่ที่ 39.7 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร โดยมีค่าความคลาด เคลื่อนที่ระดับนี้ต่ำกว่าร้อยละ 5 coefficient of variation ซึ่งในกลุ่มประชากรทั่วไปที่ไม่ติดเชื้อ เอชไอวีจะมีค่าอยู่ที่ 26.2 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ)
เพศชาย	211 (62)
อายุ	54 (52 - 59) *
ความดันโลหิตสูง	107 (32)
เบาหวาน	52 (15)
ไขมันในเลือดสูง	25 (7)
สูบบุหรี่	48 (14)
Systolic blood pressure, mmHg	128 (118 - 137) *
Diastolic blood pressure, mmHg	78 (71-85) *
ดัชนีมวลกาย, kg/m ²	23 (21 - 25) *
ความยาวเส้นรอบเอว, cm	84 (78 - 90) *
Total cholesterol , mg/dl	203 (178 - 238) *
LDL cholesterol, mg/dl	46 (38 - 56) *
HDL cholesterol, mg/dl	46 (39 - 57) *

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ)
Absolute CD4, cell/mm ³	614 (483 - 803) *
Viral load < 50 copies/mL	331 (98)
ระยะเวลาที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี, ปี	18 (14 - 21) *
NNRTI based ART regimen	301 (89)
<ul style="list-style-type: none"> • NRTI used 	198 (59)
<ul style="list-style-type: none"> • PI used 	130 (38)
<ul style="list-style-type: none"> • INSTI used 	9 (2.7)
<ul style="list-style-type: none"> • Other used 	1 (0.3)
จำนวนผู้ป่วยได้รับยากลับ statin	200 (59)
การติดเชื้อไวรัส HCV	29 (8.6)
hs-TnT, pg/ml	5.55 (3.82 – 8.85) *
hs-Tnl, pg/ml	3.75(2.7 – 5.2) *
hs-Tnl >Limit of detection – no. (%)	317 (94%)

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ)
CAC score, agatston score	
● 0	170 (50)
● 1 – 99	114 (34)
● 100 – 399	31 (9)
● ≥ 400	23 (7)
%Thai CV risk score	
● Low risk (<10%)	240 (71)
● Moderate risk ($\geq 10, <20\%$)	67 (20)
● High ($\geq 20\%$)	31 (9)

อักษรย่อ: LDL: low-density lipoprotein, HDL: high-density lipoprotein, ART: antiretroviral therapy, NNRTI: Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NRTI: Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, PI: Protease inhibitor, INSTI: Integrase Strand Transfer Inhibitor, HCV: hepatitis C virus, hs-TnT: high-sensitive troponin T, hs-TnI: high-sensitive troponin I, CAC: coronary artery calcium, CV: cardiovascular

หมายเหตุ: * - ค่ามัธยฐานและพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range; IQR)

ตารางที่ 2 ค่าอ้างอิงขีดจำกัดบนของ hs-TnI ในกลุ่มประชากรติดเชื้อไวรัสเอชไอวี (upper reference limit; 99th percentile)

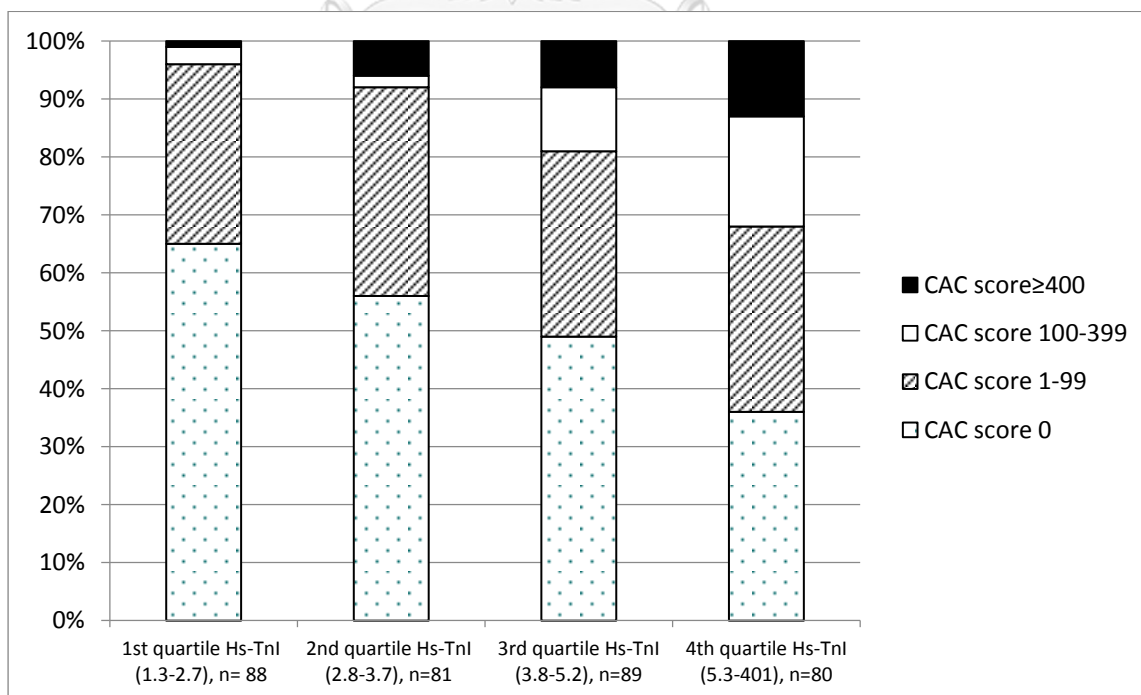
เพศ	99 th percentile Upper Reference Limit (URL) in HIV-infected	99 th percentile Upper Reference Limit (URL) in non-HIV (standard reference ¹)
เพศชาย	41.6	34.2
เพศหญิง	27.2	15.6
Overall	39.7	26.2

เมื่อจัดแบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดยอิงตามผลตรวจ hs-TnI ออกเป็น 4 quartile และนำแจกแจงตามกลุ่มของ Agatston score ที่ได้กำหนดไว้ข้างต้น จะได้ผลดังแสดงในตารางที่ 3 และแผนภูมิที่ 1 โดยจะเห็นได้ว่ากลุ่มประชากรที่มีค่า hs-TnI ต่ำ หรือตกอยู่ในควอร์ไทล์แรก กว่าครึ่งของประชากรกลุ่มนี้ ตรวจไม่พบการมีหินปูนเกาะที่หลอดเลือดหัวใจ หรือเท่ากับ 57 จาก 88 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 65% กล่าวอีกนัยหนึ่งคือในประชากรกลุ่มที่ตรวจพบ hs-TnI ใน ควอร์ไทล์ที่หนึ่ง มีผู้ป่วยตรวจพบหินปูนเกาะที่หลอดเลือดหัวใจ 31 ราย (ร้อยละ 35) และมีเพียง 4 รายที่พบหินปูนที่ Agatston score ≥ 100 และเมื่อดูผู้ป่วยในกลุ่มที่ตรวจพบ hs-TnI ที่สูงขึ้นหรืออยู่ในกลุ่ม ควอร์ไทล์ที่ 2, 3 และ 4 จะพบว่ามีโอกาสตรวจพบหินปูนเกาะที่หลอดเลือดหัวใจเพิ่มมากขึ้น เป็นจำนวน 36, 45 และ 51 ราย ตามลำดับ หรือคิดเป็น 64% ในกลุ่มควอร์ไทล์ที่ 4

ตารางที่ 3 การกระจายตัวข้อมูล hs-Tnl จำแนกตามควอร์ไทล์

	Hs-Troponin I quartiles				
	1st	2nd	3rd	4th	Total
CAC 0	57	45	44	29	175
CAC 1-99	27	29	28	26	110
CAC 100-399	3	2	10	15	30
CAC \geq 400	1	5	7	10	23
total	88	81	89	80	338

แผนภูมิที่ 1 แสดงการกระจายตัวข้อมูล hs-Tnl จำแนกตามควอร์ไทล์ แสดงเป็นร้อยละ

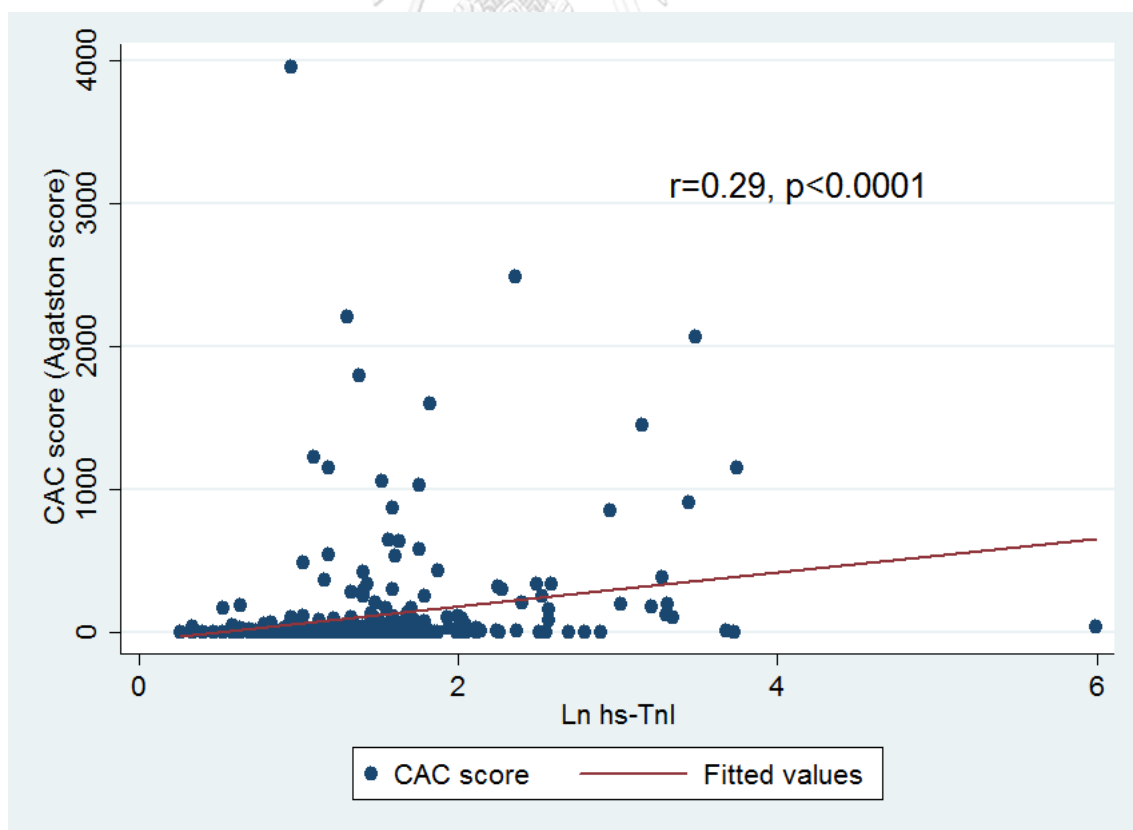


CAC; coronary artery calcium

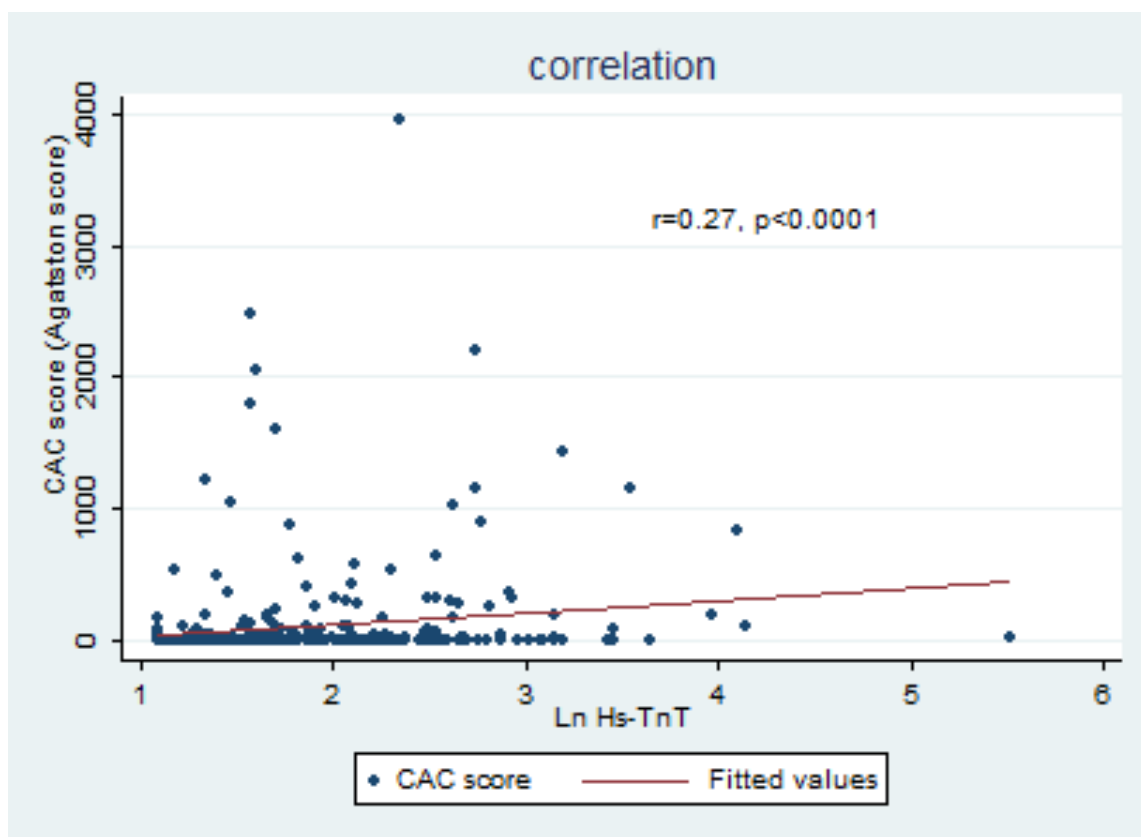
ความสัมพันธ์ของตัวแปร hs-Tnl, hs-TnT กับ ค่าหินปูนเกาะที่หลอดเลือดแดงหัวใจ

เมื่อนำข้อมูล CAC score และ ผลการตรวจผล hs-Tnl ของประชากรทั้งหมดมาดูการกระจายตัวของข้อมูล (แผนภูมิที่ 2) และวิเคราะห์ความสัมพันธ์โดยใช้ Spearman's rank correlation จะพบว่าข้อมูลมีความสัมพันธ์กันในเชิงเส้นตรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ค่าความสัมพันธ์ $r = 0.29$ ($p < 0.0001$) และเมื่อนำผลตรวจ hs-TnT มาศึกษาในทำนองเดียวกัน (แผนภูมิที่ 3) ได้ผลการวิเคราะห์ไปในทางเดียวกันว่าข้อมูลมีความสัมพันธ์กันในเชิงเส้นตรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ค่าความสัมพันธ์ $r = 0.27$ ($p < 0.0001$)

แผนภูมิที่ 2 แสดงพลอตกราฟจุดแสดงการกระจายตัวของ hs-Tnl และ Agatston score ในกลุ่มประชากรติดเชื้อไวรัสเอชไอวี



แผนภูมิที่ 3 แสดงพลอตกราฟจุดแสดงการกระจายตัวของ hs-TnT และ Agatston score ในกลุ่มประชากรติดเชื้อไวรัสเอชไอวี



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

เมื่อศึกษาอัตราส่วนปัจจัยเสี่ยงของการเกิดหินปูนเกาะหลอดเลือดหัวใจ กำหนด Agatston score > 0 วิเคราะห์โดยใช้ univariate logistic regression และปรับค่า hs-TnI ด้วยลอการิทึมธรรมชาติ (ตารางที่ 4) จะพบได้ว่า hs-TnI ที่เพิ่มขึ้นจะมีโอกาสการตรวจพบหินปูนเกาะหลอดเลือดหัวใจเพิ่มมากขึ้นโดยมีอัตราส่วนปัจจัยเสี่ยงอยู่ที่ 2.41 ($p<0.001$) และแม้เมื่อจำแนก hs-TnI เป็นควอร์ไทล์ก็ยังคงพบความสัมพันธ์เช่นเดียวกันในควอร์ไทล์ที่ 3 และ 4 โดยมีอัตราส่วนปัจจัยเสี่ยงอยู่ที่ 1.87 ($p = 0.041$) และ 3.25 ($p<0.001$) ตามลำดับ ในส่วนของควอร์ไทล์ที่ 2 นั้น มีแนวโน้มที่จะมีอัตราส่วนปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นเช่นกัน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อวิเคราะห์ตัวแปรอื่นๆจะพบว่ามี

ตัวแปรที่ส่งผลเพิ่มอัตราส่วนปัจจัยเสี่ยงที่ตรวจพบหินปูนเกาะหลอดเลือดหัวใจได้เช่นกัน ได้แก่ เพศชาย จะมีโอกาสการตรวจพบหินปูนเกาะหลอดเลือดหัวใจเพิ่มมากขึ้นโดยมีอัตราส่วนปัจจัยเสี่ยงอยู่ที่ 3.55 ($p < 0.001$) อายุที่เพิ่มมากขึ้นจะมีอัตราส่วนปัจจัยเสี่ยงที่ 1.08 ($p < 0.001$) ความดันโลหิตสูง และเบาหวานก็จะมีอัตราส่วนปัจจัยเสี่ยงที่ 3.7 ($p < 0.001$) และ 4.11 ($p < 0.001$) ตามลำดับ ค่าCD4 และค่าการทำงานของไต (serum creatinine) ก็พบอัตราส่วนปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มมากขึ้นเช่นกัน จึงได้ทำการวิเคราะห์ Multivariate logistic regression analysis และแสดงให้เห็นว่า hs-TnI เป็นปัจจัยอิสระที่สัมพันธ์กับการเพิ่มโอกาสการตรวจพบหินปูนเกาะหลอดเลือดหัวใจเพิ่มมากขึ้นโดยมีอัตราส่วนปัจจัยเสี่ยงอยู่ที่ 1.64 ($p = 0.029$) และนอกจากนี้ยังพบว่า เพศชาย อายุ ภาวะความดันโลหิตสูง และเบาหวาน ต่างก็เป็นปัจจัยอิสระที่เพิ่มโอกาสการตรวจพบหินปูนเกาะหลอดเลือดหัวใจอย่างน้อยสำคัญทางสถิติเช่นกัน โดยมีอัตราส่วนปัจจัยเสี่ยงอยู่ที่ 3.35 , 1.05, 2.95 และ 2.73 ตามลำดับ

ความสามารถในการบ่งบอกการตรวจพบหินปูนเกาะหลอดเลือดหัวใจโดยใช้ Receiver operator characteristic (ROC) curves

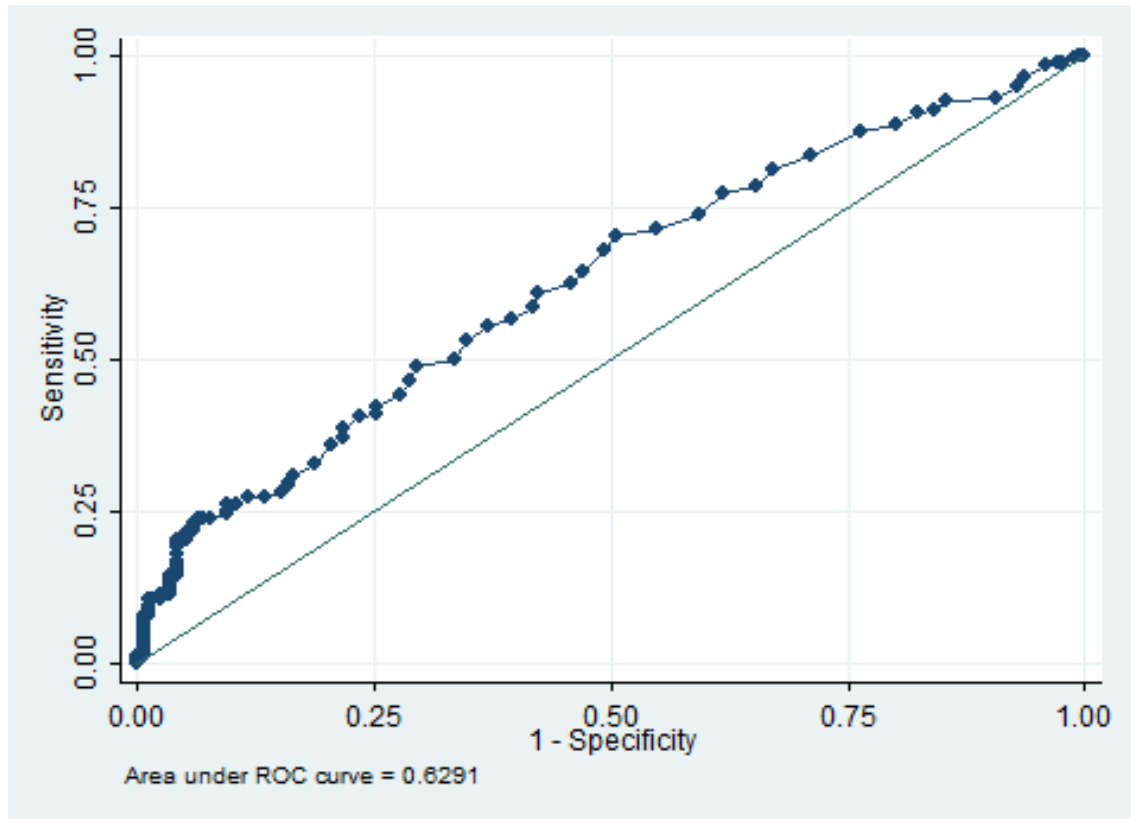
จากการนำข้อมูลการตรวจ hs-TnI มาวิเคราะห์โดยใช้ ROC curve เพื่อประเมิน

ประสิทธิภาพของเครื่องมือในการพยากรณ์การพบหินปูนเกาะหลอดเลือดหัวใจพบว่า hs-TnI มีความสามารถเชิงบวกในการบ่งบอกการตรวจพบภาวะดังกล่าว โดยมีพื้นที่ใต้โค้ง ROC อยู่ที่ 0.629 (แผนภูมิที่ 4) และเมื่อนำมาเปรียบเทียบกับ hs-TnT พบว่าตัวแปรทั้งสองไม่แตกต่างกันในแง่ของประสิทธิภาพในการพยากรณ์การพบหินปูนเกาะหลอดเลือดหัวใจ โดย hs-TnT มีพื้นที่ใต้โค้ง ROC เท่ากับ 0.643 ($p = 0.64$) (แผนภูมิที่ 5)

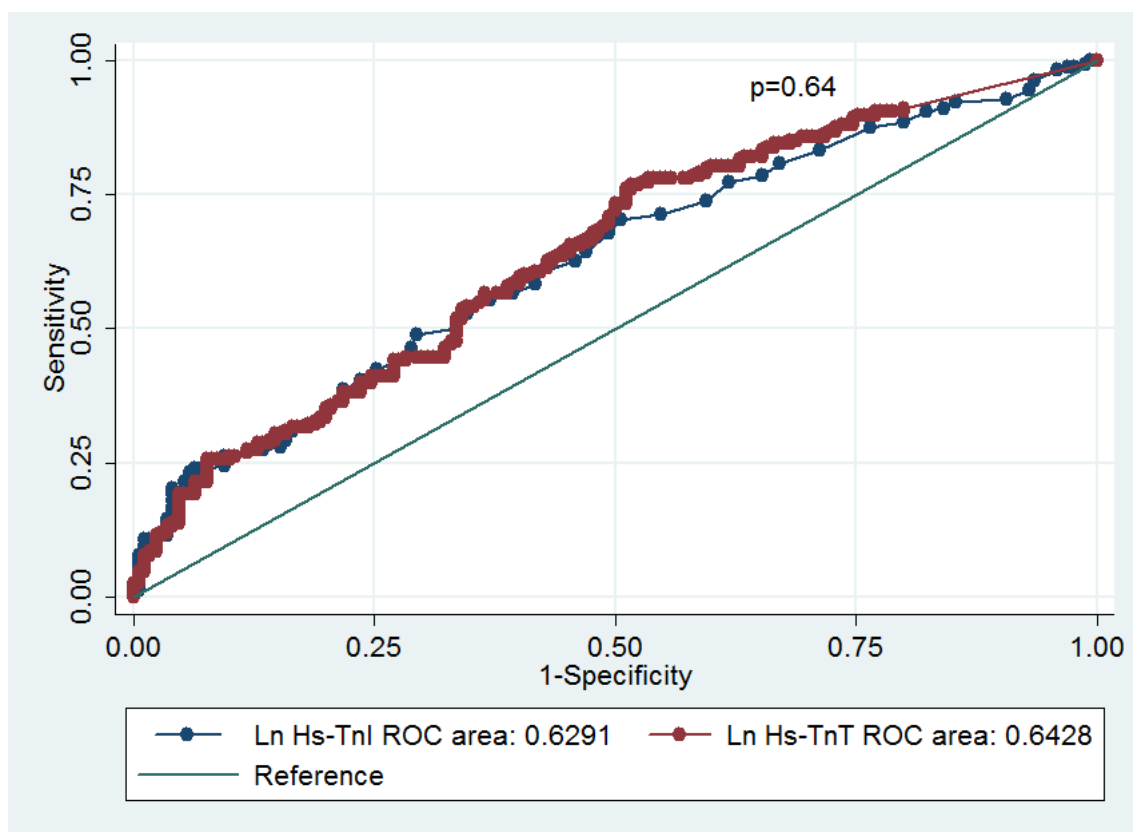
ตารางที่ 4 logistic regression analysis แสดงความสัมพันธ์ของ hs-Tnl และปัจจัยอื่นๆต่อการพบ
หินปูนที่หลอดเลือดหัวใจ

Prediction of CAC Agatston score > 0							
Predictor		Univariate logistic regression			Multivariate logistic regression		
		OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
hs-Tnl (ln)		2.41	1.61-3.61	<0.001	1.64	1.05-2.56	0.029
hs-Tnl by quartiles	1 st	reference	-	-			
	2 nd	1.55	0.84 – 2.86	0.165			
	3 rd	1.87	1.03 – 3.42	0.041			
	4 th	3.25	1.73 – 6.12	<0.001			
เพศชาย		3.55	2.22 – 5.67	<0.001	3.35	1.84 – 6.08	<0.001
อายุ		1.08	1.04 – 1.13	<0.001	1.05	1.01 – 1.11	0.022
ความดันโลหิตสูง		3.70	2.26 – 6.07	<0.001	2.95	1.68 – 5.16	<0.001
เบาหวาน		4.11	2.07 – 8.17	<0.001	2.73	1.25 – 5.97	0.012
ไขมันในเลือดสูง		1.1	0.49 – 2.50	0.811	0.80	0.32 – 1.98	0.631
ความยาวรอบเอว		1.02	0.999 – 1.046	0.056	0.99	0.96 – 1.02	0.434
สูบบุหรี่		1.36	0.73 – 2.51	0.329	1.00	0.49 – 2.04	0.996
Absolute CD4		1.00	0.998 – 1.000	0.047	1.00	0.998 – 1.0	0.259
Serum creatinine		2.46	1.03 – 5.90	0.042	0.34	0.11 – 1.05	0.061
การติดเชื้อไวรัสHCV		1.27	0.59 – 2.73	0.539	1.25	0.53 – 2.93	0.614

แผนภูมิที่ 4 Receiver operator characteristic (ROC) curves แสดงประสิทธิภาพของ hs-TnI ในการพยากรณ์การพบหินปูนเกาะหลอดเลือดหัวใจ

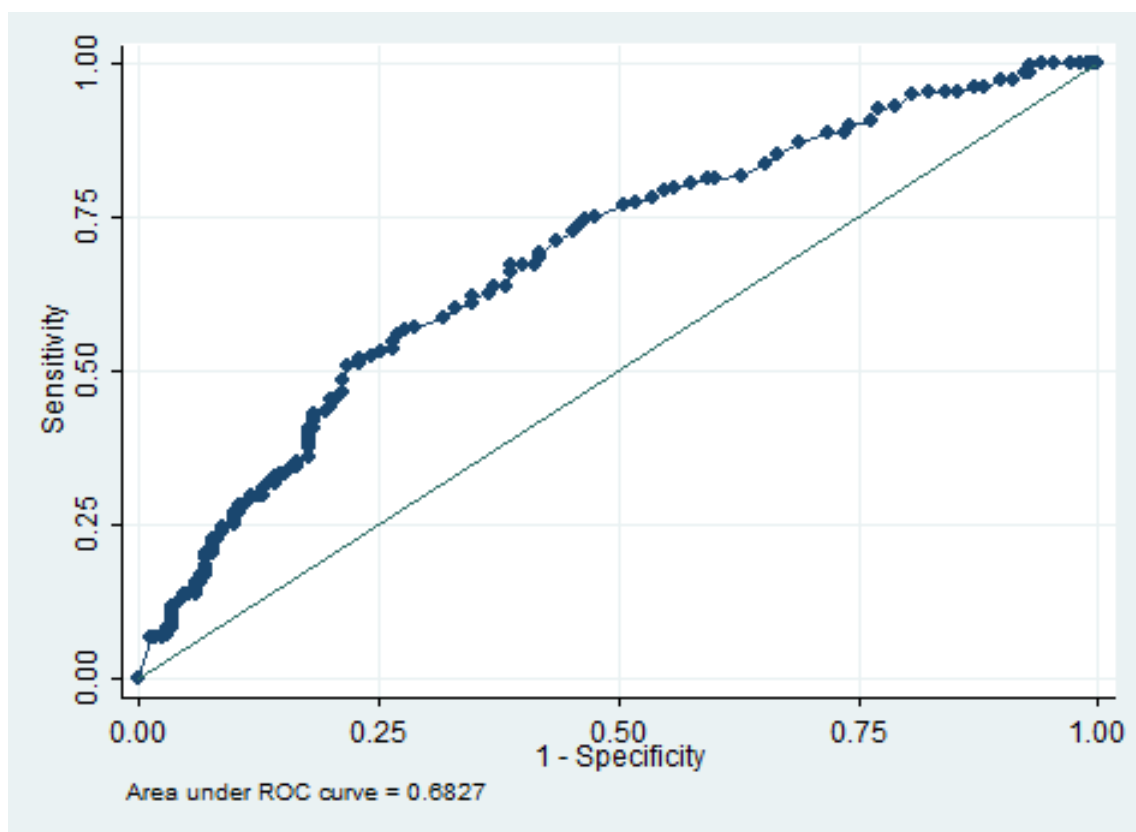


แผนภูมิที่ 5 Receiver operator characteristic (ROC) curves แสดงประสิทธิภาพของ hs-TnI
เปรียบเทียบกับ hs-TnT ในการพยากรณ์การพบหินปูนเกาะหลอดเลือดหัวใจ



ในปัจจุบัน Thai CV risk score ถือเป็นเครื่องมือที่ได้รับการยอมรับในการใช้ประเมินความเสี่ยงหรือโอกาสในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในคนไทย เนื่องจากเป็นแนวทางการประเมินที่ได้มาจากการเก็บข้อมูลต่อเนื่องในกลุ่มประชากรศึกษาในประเทศไทย จึงได้มีการนำเครื่องมือนี้มาประกอบในการประเมินเพื่อให้การรักษาป้องกันในระดับปฐมภูมิในประชากรที่มีความเสี่ยง เพื่อป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต เมื่อได้นำ Thai CV risk score มาศึกษาในแง่ของประสิทธิภาพในการพยากรณ์การพบหินปูนเกาะหลอดเลือดหัวใจนั้น พบว่า Thai CV risk score มีความสามารถเชิงบวกในการบ่งบอกการตรวจพบภาวะดังกล่าวเช่นเดียวกัน โดยมีพื้นที่ใต้โค้ง ROC อยู่ที่ 0.683 (แผนภูมิที่ 6)

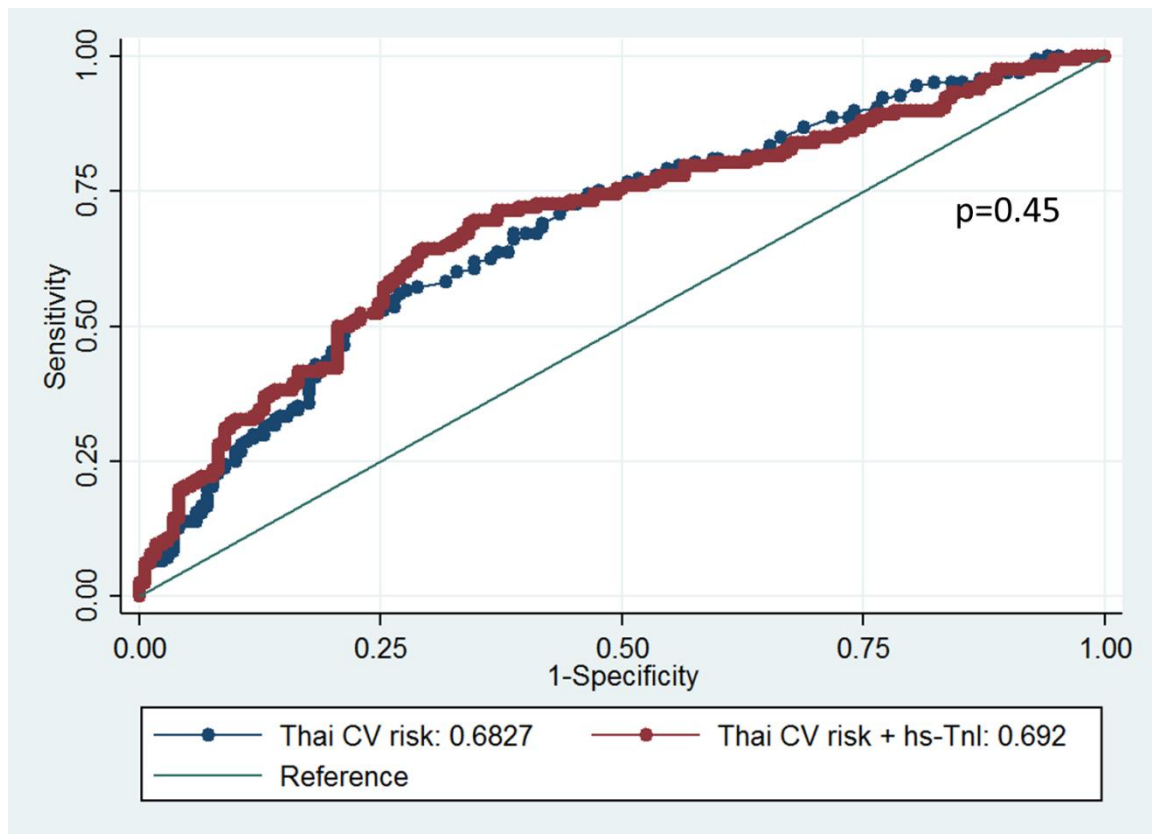
แผนภูมิที่ 6 Receiver operator characteristic (ROC) curves แสดงประสิทธิภาพของ Thai CV risk score ในการพยากรณ์การพบหินปูนเกาะหลอดเลือดหัวใจ



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

จากข้อมูลข้างต้น จึงได้ทำการวิเคราะห์เพื่อศึกษาความสามารถในการเพิ่มประสิทธิภาพของการพยากรณ์การพบหินปูนเกาะหลอดเลือดหัวใจเมื่อทำการเพิ่ม hs-TnI ร่วมกับการประเมิน Thai CV risk score พบว่าไม่สามารถเพิ่มประสิทธิภาพได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพื้นที่ใต้โค้ง ROC ของ Thai CV risk score และ Thai CV risk score ร่วมกับ hs-TnI อยู่ที่ 0.683 และ 0.692 ตามลำดับ ($p=0.45$) (แผนภูมิที่ 7)

แผนภูมิที่ 7 Receiver operator characteristic (ROC) curves แสดงประสิทธิภาพของ Thai CV risk score เปรียบเทียบกับ Thai CV risk score ร่วมกับ hs-Tnl ในการพยากรณ์การพบหินปูนเกาะหลอดเลือดหัวใจ



บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษาพบว่าข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในงานวิจัยมีการกระจายตัวแบบไม่ปกติ เช่น อายุ ดัชนีมวลกาย ความยาวเส้นรอบเอว ค่าไขมันคอเลสเตอรอล และค่าซีที4 ซึ่งตัวแปรเหล่านี้ถือเป็นตัวแปรที่มีผลต่อความเสี่ยงการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่ากลุ่มประชากรติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่เข้าร่วมในการศึกษานี้ นอกเหนือจากภาวะการติดเชื้อเอชไอวีแล้วนั้น ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆจัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ ซึ่งสอดคล้องไปกับการคำนวณ Thai CV risk score ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งพบว่ากว่าร้อยละ 70 ตกอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ (Thai CV risk score < 10%) นอกจากนี้ยังพบว่าประชากรในการศึกษานี้ได้รับการรักษาโรคร่วมอื่นๆด้วยเช่นกัน ดังจะสังเกตเห็นได้จากข้อมูลความดันโลหิตทั้งค่าความดันโลหิต systolic และความดันโลหิต diastolic ซึ่งมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 128 และ 78 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ รวมไปถึงข้อมูลส่วนใหญ่มักตกอยู่ในเกณฑ์ความดันปกติ และพบว่ามีผู้ป่วยในกลุ่มประชากรได้รับยาลดไขมันในเลือดเป็นส่วนใหญ่ โดยพบว่ามีผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม Statin มากถึง 200 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 59 ดังนั้นจากข้อมูลพื้นฐานของประชากรเป็นไปตามดังที่กล่าว จึงสอดคล้องไปกับผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อดูหินปูนเกาะที่หลอดเลือดหัวใจด้วยเช่นกัน ดังแสดงให้เห็นว่าครึ่งหนึ่งของประชากรศึกษานี้ไม่พบว่ามีหินปูนที่หลอดเลือดหัวใจเลย และมีเพียงร้อยละ 16 ที่มีค่าหินปูนที่หลอดเลือดหัวใจ Agatston score ≥ 100 หรืออาจจะกล่าวโดยรวมได้ว่ากลุ่มประชากรผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เข้าร่วมการศึกษานี้ เป็นตัวอย่างของกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่ได้รับการรักษาจนไม่พบปริมาณไวรัสในกระแสเลือด ไม่มีอาการ และได้รับการรักษา

ควบคุมโรคร่วมอื่นๆจนมีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดต่ำ ซึ่งผลการทดสอบในการส่งตรวจ hs-TnI ในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่าค่ามัธยฐานอยู่ที่ 3.75 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งอาจจะเป็นค่าที่ดูไม่สูง แต่อาจจะกล่าวได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ แม้จะไม่มีอาการและปัจจัยความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดอยู่ในเกณฑ์ต่ำ แต่ยังสามารถพบว่ามี การสลายของ troponin I เข้าสู่กระแสเลือด โดยจะเห็นได้ว่ามีผู้ป่วยมากถึงจำนวน 314 ราย หรือร้อยละ 94 ที่มีการตรวจพบ hs-TnI ในกระแสเลือด (มากกว่า limit of detection) ดังสมมติฐานที่กล่าวว่าภาวะการติดเชื้อเอชไอวี มีกลไกการอักเสบหรือการทำอันตรายต่อเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ จึงทำให้มีการสลายของโปรตีน cardiac troponin ออกมาในกระแสเลือด

เมื่อศึกษาค่า hs-TnI ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะพบได้ว่ามีผู้ป่วย 10 ราย หรือร้อยละ 3 ที่มีค่า hs-TnI สูงเกินค่าอ้างอิงขีดจำกัดบน (99th percentile) ในกลุ่มประชากรปกติ ที่ใช้เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial ischemia) ดังนั้นค่า hs-TnI ที่จุดตัดเกณฑ์ 26.2 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตรในกลุ่มประชากรปกติ อาจไม่ใช่ค่าอ้างอิงขีดจำกัดบนของกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งในงานวิจัยนี้เราจึงได้ทำการวิเคราะห์หาค่าอ้างอิงขีดจำกัดบน หรือค่าที่เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 99 ของกลุ่มประชากรในการศึกษา จะพบว่ามีความเท่ากับ 39.7 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งการนำไปประยุกต์ใช้ หรือแปลผลตามข้อกำหนดจะต้องผ่านการทำทดสอบความแม่นยำของเครื่องมือในการทดสอบผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของ hs-TnI หรือมีค่าโอกาสความคลาดเคลื่อนน้อยกว่าร้อยละ 10 coefficient of variation จึงจะสามารถยอมรับได้ตามเกณฑ์ข้อกำหนด high-sensitive assay ซึ่งในการศึกษานี้ได้มีการตรวจความแม่นยำของเครื่องมือการส่งตรวจที่ห้องตรวจปฏิบัติการของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์แล้ว โดยช่วงผลตรวจที่ครอบคลุมค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 99 หรือ 39.7 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร นั้นมีค่าโอกาสความคลาดเคลื่อนน้อยกว่าร้อยละ 5 coefficient of variation จึงเป็นที่น่าสนใจว่าค่าสำหรับเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial ischemia) ใน

กลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีควรจะเป็นเท่าไรจึงจะเหมาะสม อย่างไรก็ตามก็ดี ตัวเลขจากงานวิจัยนี้อาจเป็นเพียงข้อมูลเบื้องต้นเพื่อสนับสนุนสมมติฐานว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีค่า hs-TnI ที่สูงกว่าประชากรปกติแม้ว่าจะได้รับการรักษาอย่างดีและไม่มีอาการแล้วก็ตาม แต่การศึกษานี้จำนวนประชากรไม่ได้คำนวณมาสำหรับการพิสูจน์ทราบเพื่อหาค่าเกณฑ์วินิจฉัยดังกล่าว จึงอาจจะยังไม่สามารถสรุปค่าที่เหมาะสมได้จากการศึกษานี้

ในปัจจุบันข้อมูลเกี่ยวกับการตรวจพบหินปูนเกาะที่หลอดเลือดหัวใจมีมากขึ้นเรื่อยๆในกลุ่มประชากรทั่วไป ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต รวมไปถึงความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้นด้วย^(11, 25) ดังส่งผลให้ข้อเสนอแนะในการส่งตรวจหาหินปูนที่หลอดเลือดหัวใจ ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดในระดับปานกลาง ซึ่งเป็นกลุ่มที่จะได้ประโยชน์จากการส่งตรวจดังกล่าว ซึ่งในการศึกษารั้งนี้ประชากรส่วนมากจัดอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดต่ำ เมื่อใช้เกณฑ์ของกลุ่มประชากรทั่วไป ดังนั้นประโยชน์ของการส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยภาวะเสี่ยงของผู้ป่วยในกลุ่มประชากรการศึกษา อาจจะได้ไม่ชัดเจนเท่ากลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลาง ดังนั้นอาจจะพออธิบายได้ว่าจากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของ hs-TnI และค่าหินปูนที่หลอดเลือดหัวใจนั้นแม้ว่าจะมีความสัมพันธ์เชิงบวกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หากแต่ค่าความสัมพันธ์จึงไม่สูงมาก ($r = 0.29, p < 0.0001$) หากการศึกษามีกลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงสูงขึ้น หรือจัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดและหัวใจอยู่ในระดับปานกลาง อาจจะทำให้ผลการศึกษาที่แตกต่างไป อย่างไรก็ตามจากการศึกษาอ้างอิงที่ทำการศึกษาค่าความสัมพันธ์ในกลุ่มประชากรปกติก็พบว่าค่าความสัมพันธ์ไม่แตกต่างกันกับกลุ่มประชากรศึกษาในการศึกษานี้⁽²³⁾ ดังนั้นอาจจะพอตั้งสมมติฐานได้ว่าหากให้การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่จนไม่แสดงอาการและไม่พบปริมาณไวรัสในกระแสเลือด ร่วมไปกับการรักษาควบคุม

ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด ผู้ป่วยในกลุ่มนี้น่าจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดไม่แตกต่างไปจากประชากรทั่วไปที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี

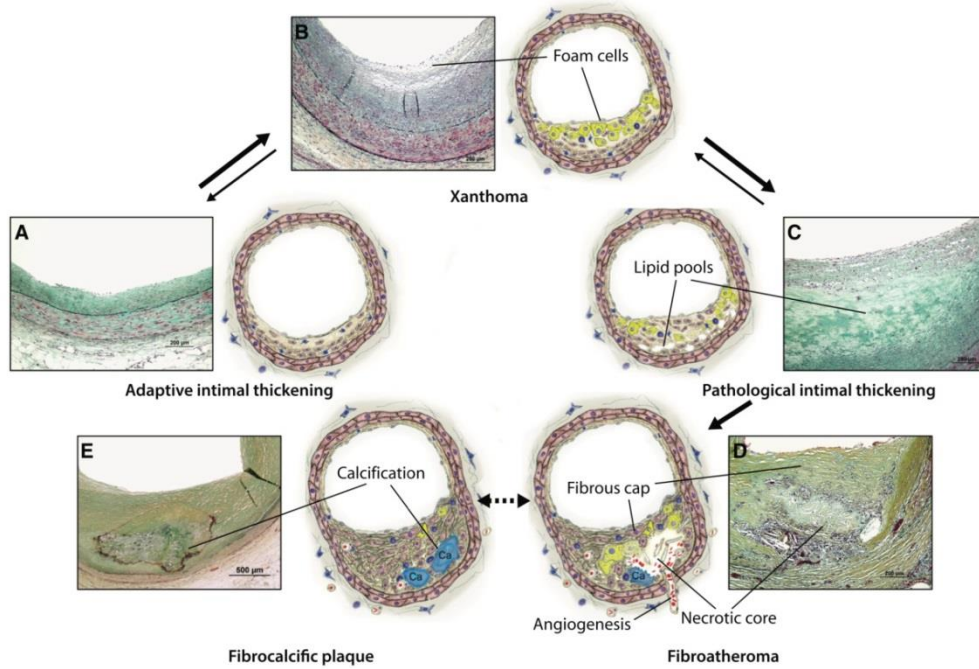
Plaque ที่สามารถพบได้ในหลอดเลือดหัวใจของผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัวมีได้หลายลักษณะขึ้นกับส่วนประกอบของ plaque ยกตัวอย่างดังในรูปภาพที่ 7 ซึ่งในทางทฤษฎีจะพบว่า plaque นั้นเป็นส่วนประกอบของไขมัน เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน และเซลล์ต่างๆรวมไปถึงเซลล์การอักเสบ และจากที่เราทราบกันดีว่าการเกิดเส้นเลือดหัวใจอุดตันฉับพลันนั้น สาเหตุโดยหลักมักเกิดจากการที่ plaque ในหลอดเลือดหัวใจมีการแตกหรือฉีกขาด และนำไปสู่การเกิดการรวมตัวของเซลล์การอักเสบต่างๆ และ เกร็ดเลือด ตามมาด้วยการเกิดเส้นเลือดหัวใจอุดตัน จึงเป็นเหตุให้มีการศึกษาลักษณะของ plaque ที่มีกพบการแตกหรือฉีกขาด เราจะพบว่าลักษณะของ plaque ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการแตกหรือฉีกขาดจะมีลักษณะที่มีเนื้อเยื่อส่วนที่คลุม plaque ที่บาง (Thin fibrous cap) และมีส่วนกลางของ plaque ที่ประกอบไปด้วยเซลล์และไขมัน (lipid rich core หรือ necrotic core) รูปภาพที่ 8 ⁽²⁶⁾ ซึ่ง plaque ลักษณะดังกล่าวมีส่วนประกอบของหินปูนน้อย หรือไม่มีเลย กล่าวคือหากทำการตรวจโดยวิธีเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดหัวใจเพื่อดูหินปูนอาจตรวจไม่พบ หรือพบปริมาณน้อย ดังนั้นการสืบค้นโดยวิธีดังกล่าวอาจจะไม่สามารถช่วยคาดการณ์โอกาสในการเกิดเส้นเลือดหัวใจอุดตันฉับพลันได้ อย่างไรก็ตามการตรวจพบหินปูนเกาะหลอดเลือดหัวใจมีข้อมูลที่พบว่ามีประโยชน์ในกลุ่มประชากรทั่วไปในแง่การพยากรณ์โอกาสเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในกรณีอื่น เช่น เส้นเลือดหัวใจตีบเรื้อรัง รวมถึงสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต

อย่างไรก็ตาม สมมติฐานข้างต้นอ้างอิงตามการศึกษาในกลุ่มประชากรทั่วไป ซึ่งมีข้อมูลสนับสนุนว่าหากตรวจไม่พบหินปูนที่หลอดเลือดหัวใจ จะสามารถจัดกลุ่มผู้ป่วยรายนั้นๆว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดต่ำได้ หากแต่ข้อมูลดังกล่าวไม่ได้ทำการศึกษาในประชากร

ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวี มีการศึกษาของ Metkus et al. ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ prospective cohort เพื่อศึกษาความชุกของการตรวจพบ plaque ที่ไม่ใช่หินปูน (non-calcified plaque) ในหลอดเลือดหัวใจ โดยศึกษาในผู้ที่ได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์และไม่พบหินปูนที่หลอดเลือดหัวใจ (CAC score = 0) โดยทำการเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและกลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งจากการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีมีความสัมพันธ์กับการพบ non-calcified plaque ที่หลอดเลือดหัวใจมาก แม้ผล CAC score จะเท่ากับศูนย์ โดยพบว่าความสัมพันธ์นี้ถือเป็นตัวแปรอิสระโดยไม่ขึ้นกับตัวแปรอื่น(27) ซึ่งจากผลการศึกษาดังกล่าวพบว่าสอดคล้องไปกับการศึกษา meta-analysis ของ D'Ascenzo et al. ซึ่งพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีมีโอกาสในการพบเส้นเลือดหัวใจตีบ หรือ การตรวจพบหินปูนในหลอดเลือดหัวใจไม่แตกต่างจากกลุ่มประชากรที่ไม่ติดเชื้อ แต่พบว่ากลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีมีโอกาสพบ non-calcified plaque มากกว่าประชากรที่ไม่ติดเชื้ออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁸⁾ (แผนภูมิที่ 8)

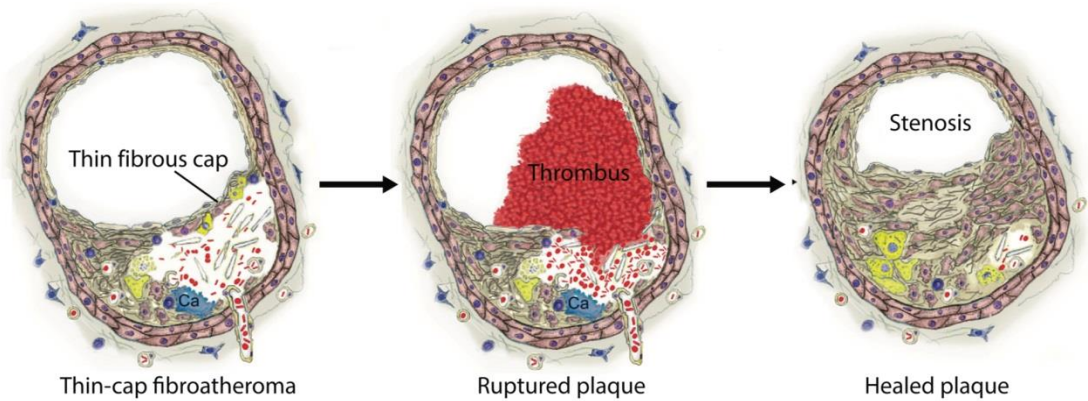
จากการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้น สอดคล้องไปกับผลการศึกษาที่โดยจะสังเกตเห็นได้ว่า ประชากรครึ่งหนึ่งในการศึกษานี้ตรวจไม่พบหินปูนที่หลอดเลือดหัวใจ และหากวิเคราะห์ในส่วนของกลุ่มที่มีค่า hs-TnI ค่อนข้างสูง หรือกลุ่มควอร์ไทล์ที่ 4 ก็ยังจะพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มนี้มากถึงร้อยละ 36 ที่ตรวจไม่พบหินปูนที่หลอดเลือดหัวใจ ดังนั้นอาจเกิดเป็นข้อสมมติฐานได้ว่า ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวี การส่งตรวจหาหินปูนเกาะผนังหลอดเลือดหัวใจ อาจจะไม่ใช่เครื่องมือสืบค้นที่ไวพอ หรือสามารถนำมาซึ่งประโยชน์สูงสุดในประชากรกลุ่มนี้

รูปภาพที่ 8 แสดงลักษณะ plaque ที่พบในภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว



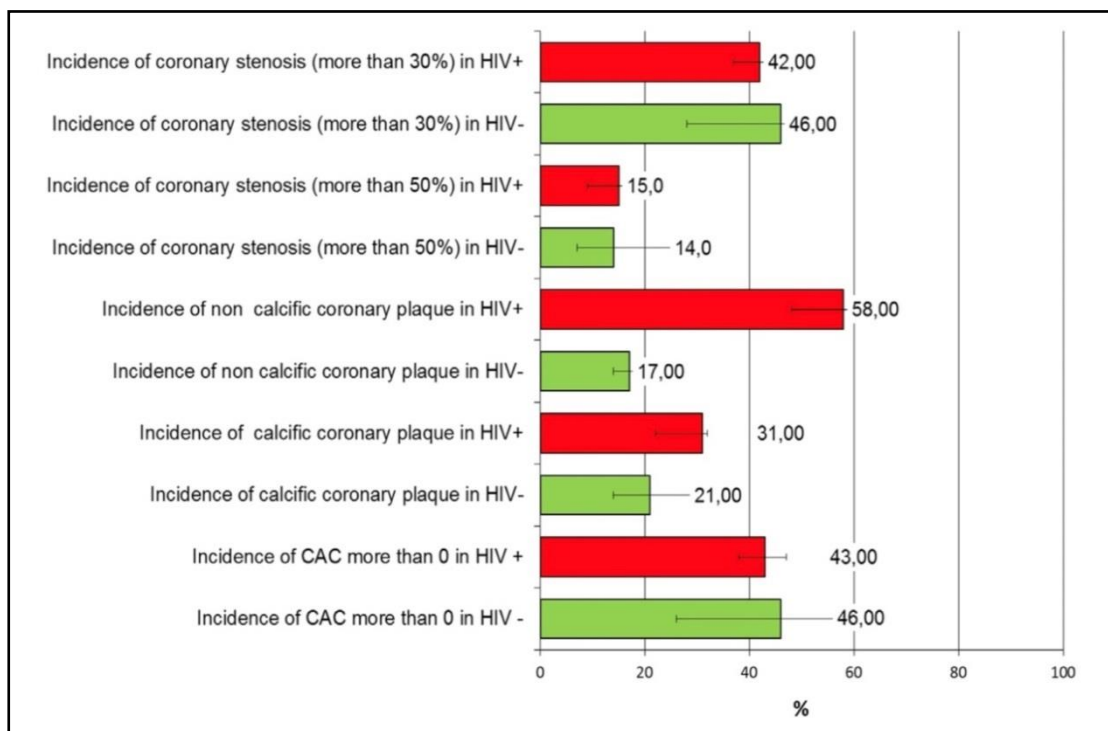
ภาพดัดแปลงจากรายการอ้างอิงที่ 26⁽²⁶⁾

รูปภาพที่ 9 แสดงลักษณะการเกิด plaque ที่หลอดเลือดแดงแตกหรือฉีกขาด



ภาพดัดแปลงจากรายการอ้างอิงที่ 26⁽²⁶⁾

แผนภูมิที่ 8 แสดงอุบัติการณ์ของการตรวจพบจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดโคโรนารี



แผนภูมิดัดแปลงจากรายการอ้างอิงที่ 8⁽⁸⁾

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

มีการศึกษา ของ Foster et al. ซึ่งมีวัตถุประสงค์ในการต้องการหาเครื่องมือการสืบค้นที่มีความสัมพันธ์กับการตรวจพบ non-calcified plaque ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โดยได้ทำการศึกษาหาความสัมพันธ์ของผลตรวจ cardiac troponin T กับการส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ร่วมกับการฉีดสารทึบรังสีเพื่อประเมิน non-calcified plaque ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โดยการศึกษาทำในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี จำนวน 58 ราย ผลการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์เชิงบวกเล็กน้อยระหว่างปริมาณของ non-calcified plaque กับ ผลตรวจ cardiac troponin T ในกระแสเลือด โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²⁸⁾ ดังนั้นอาจจะทำให้เกิดแนวคิดที่ว่า high-sensitive troponin อาจมี

ความเป็นไปได้ว่าจะเป็นเครื่องมือที่ไวมากพอในการสืบค้นการพบภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัวในผู้ป่วยที่ยังไม่แสดงอาการในกลุ่มประชากรผู้ติดเชื้อเอชไอวี เนื่องจากพบความสัมพันธ์กับการตรวจพบ non-calcified plaque จากการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์โดยใช้สารทึบรังสี อันเป็นลักษณะของ plaque ในระยะต้นของการดำเนินโรค อย่างไรก็ตามค่าความสัมพันธ์จากการศึกษานี้อาจจะยังไม่มากพอให้นำไปสรุปใช้ ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อสนับสนุนสมมติฐานข้างต้นต่อไป เพื่อให้ได้แนวทางการสืบค้นที่เหมาะสมทั้งในแง่ประสิทธิภาพ ความคุ้มค่า และการเข้าถึงได้



5.2 สรุปผลการศึกษา

ผลการตรวจ hs-TnI ในกระแสเลือดมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการตรวจพบหินปูนและปริมาณหินปูนที่หลอดเลือดหัวใจในกลุ่มประชากรผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่ได้รับการรักษา และไม่มีอาการ และไม่เคยตรวจพบโรคหัวใจและหลอดเลือดมาก่อน

5.3 เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้าที่เคยศึกษา

ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่ในกลุ่มประชากรทั่วไป และการศึกษาในกลุ่มประชากรผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวี โดยใช้เป็นค่า hs-TnT กับการตรวจพบหินปูนที่หลอดเลือดหัวใจ

5.4 ข้อดีของการศึกษานี้

ได้ข้อมูลของผู้ป่วยครบถ้วนและทุกรายได้รับการรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวีตามมาตรฐาน เนื่องจากเป็นการเก็บข้อมูลในอาสาสมัครของผู้ป่วยในโครงการของ HIV-NAT

5.5 ข้อด้อยของการศึกษานี้

กลุ่มประชากรตัวอย่างในการศึกษานี้อาจไม่เป็นตัวแทนที่ดีสำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด เนื่องจากข้อมูลพื้นฐานของประชากรในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ไม่ว่าจะเป็น อายุ หรือปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ จึงอาจเป็นส่วน

หนึ่งที่ทำให้ผลการศึกษาเห็นประโยชน์ไม่มากเท่ากลุ่มประชากรทั่วไปที่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดในระดับปานกลางขึ้นไป อย่างไรก็ตามจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงข้อมูลในกลุ่มประชากรผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่ได้รับการรักษาควบคุมทั้งตัวโรคและปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดหัวใจต่างๆ มีแนวโน้มข้อมูลความสัมพันธ์กับการพบโรคหัวใจและหลอดเลือดใกล้เคียงกับการศึกษาในประชากรทั่วไป



บรรณานุกรม

1. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(4):827-32.
2. McEvoy JW, Blaha MJ, Defilippis AP, Budoff MJ, Nasir K, Blumenthal RS, et al. Coronary artery calcium progression: an important clinical measurement? A review of published reports. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(20):1613-22.
3. Cerrato E, Calcagno A, D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Mancone M, Grosso Marra W, et al. Cardiovascular disease in HIV patients: from bench to bedside and backwards. *Open heart.* 2015;2(1):e000174.
4. Baker JV, Lundgren JD. Cardiovascular implications from untreated human immunodeficiency virus infection. *European heart journal.* 2011;32(8):945-51.
5. Sackoff JE, Hanna DB, Pfeiffer MR, Torian LV. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. *Ann Intern Med.* 2006;145(6):397-406.
6. Triant VA. HIV infection and coronary heart disease: an intersection of epidemics. *The Journal of infectious diseases.* 2012;205 Suppl 3:S355-61.
7. Vachiat A, McCutcheon K, Tsabedze N, Zachariah D, Manga P. HIV and Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(1):73-82.
8. D'Ascenzo F, Cerrato E, Calcagno A, Grossomarra W, Ballocca F, Omedè P, et al. High prevalence at computed coronary tomography of non-calcified plaques in asymptomatic HIV patients treated with HAART: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2015;240(1):197-204.
9. Thomas GP, Li X, Post WS, Jacobson LP, Witt MD, Brown TT, et al. Associations between antiretroviral use and subclinical coronary atherosclerosis. *AIDS (London, England).* 2016;30(16):2477.
10. Triant VA. Epidemiology of coronary heart disease in HIV patients. *Reviews in cardiovascular medicine.* 2014;15(0 1):S1.
11. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Tseng PH, Flores FR, et al. Long-term

prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(18):1860-70.

12. Budoff MJ, Mohlenkamp S, McClelland R, Delaney JA, Bauer M, Jockel HK, et al. A comparison of outcomes with coronary artery calcium scanning in unselected populations: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Heinz Nixdorf RECALL study (HNR). *Journal of cardiovascular computed tomography*. 2013;7(3):182-91.
13. McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, Blaha MJ, Post WS, Kronmal RA, et al. 10-Year Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Coronary Artery Calcium and Traditional Risk Factors: Derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) With Validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Study). *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(15):1643-53.
14. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, McEvoy JW, Blankstein R, Budoff MJ, et al. Role of Coronary Artery Calcium Score of Zero and Other Negative Risk Markers for Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2016;133(9):849-58.
15. Budoff MJ, Hokanson JE, Nasir K, Shaw LJ, Kinney GL, Chow D, et al. Progression of coronary artery calcium predicts all-cause mortality. *JACC Cardiovascular imaging*. 2010;3(12):1229-36.
16. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation*. 2018;Cir0000000000000625.
17. Guaraldi G, Zona S, Orlando G, Carli F, Ligabue G, Fiocchi F, et al. Human immunodeficiency virus infection is associated with accelerated atherosclerosis. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(8):1857-60.
18. Boyd A, Meynard J-L, Morand-Joubert L, Michon A, Boccara F, Bastard J-P, et al. Association of residual plasma viremia and intima-media thickness in antiretroviral-treated patients with controlled human immunodeficiency virus infection. *PloS one*. 2014;9(11):e113876.
19. Klinkenberg L. High-sensitivity cardiac troponins in health and disease: Maastricht University; 2016.
20. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of

cardiac injury. *Canadian Medical Association Journal*. 2005;173(10):1191-202.

21. Tonkin AM, Blankenberg S, Kirby A, Zeller T, Colquhoun DM, Funke-Kaiser A, et al. Biomarkers in stable coronary heart disease, their modulation and cardiovascular risk: The LIPID biomarker study. *International journal of cardiology*. 2015;201:499-507.

22. Hochholzer W, Valina CM, Stratz C, Amann M, Schlittenhardt D, Büttner HJ, et al. High-sensitivity cardiac troponin for risk prediction in patients with and without coronary heart disease. *International journal of cardiology*. 2014;176(2):444-9.

23. Olson F, Engborg J, Grønhøj MH, Sand NP, Lambrechtsen J, Steffensen FH, et al. Association between high-sensitive troponin I and coronary artery calcification in a Danish general population. *Atherosclerosis*. 2016;245:88-93.

24. Fitch KV, DeFilippi C, Christenson R, Srinivasa S, Lee H, Lo J, et al. Subclinical myocyte injury, fibrosis and strain in relationship to coronary plaque in asymptomatic HIV-infected individuals. *AIDS (London, England)*. 2016;30(14):2205.

25. Budoff MJ, Young R, Burke G, Jeffrey Carr J, Detrano RC, Folsom AR, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J*. 2018;39(25):2401-8.

26. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circulation research*. 2014;114(12):1852-66.

27. Metkus TS, Brown T, Budoff M, Kingsley L, Palella FJ, Jr., Witt MD, et al. HIV infection is associated with an increased prevalence of coronary noncalcified plaque among participants with a coronary artery calcium score of zero: Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *HIV medicine*. 2015;16(10):635-9.

28. Foster P, Sokoll L, Li J, Gerstenblith G, Fishman EK, Kickler T, et al. Circulating levels of cardiac troponin T are associated with coronary noncalcified plaque burden in HIV-infected adults: a pilot study. *International journal of STD & AIDS*. 2018;956462418800873.



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล พญ. มนัสวี วัชรระ
วัน เดือน ปี เกิด 16 กรกฎาคม 2531
สถานที่เกิด กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา ตำแหน่งทางการศึกษาปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์
โรคหัวใจและหลอดเลือด คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

พ.ศ.2550 - 2556 นักศึกษาคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

พ.ศ.2556 - 2560 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ และแพทย์ใช้ทุนสอบวุฒิบัตร
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

พ.ศ.2560 - ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคหัวใจ
และหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์
มหาวิทยาลัย

ที่อยู่ปัจจุบัน 58/41 ม.1 ซอย บางกรวย - ไทรน้อย 7 ถ.บางกรวย-ไทรน้อย ต.บางกรวย
อ.บางกรวย จ.นนทบุรี 11130

รางวัลที่ได้รับ ปริญญาและประกาศนียบัตร

พ.ศ.2556 แพทยศาสตร์บัณฑิต

พ.ศ.2560 วุฒิบัตรผู้มีความรู้ความชำนาญประกอบวิชาชีพเวชกรรม
สาขาอายุรศาสตร์