



### ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)

Ductus arteriosus เริ่มพัฒนาเมื่ออายุครรภ์ได้ประมาณ 6 สัปดาห์ เป็นส่วนของเส้นเลือดที่พัฒนาจาก Aortic arch ที่ 6 ด้านซ้าย ซึ่งเป็นทางติดต่อระหว่าง main pulmonary artery กับ ascending aorta และเปิดสู่ pulmonary artery ที่ตำแหน่ง bifurcation ในกรณีที่ DA ยังคงเปิดอยู่จะเกิดเป็น Patent ductus arteriosus (PDA) โดยปัจจัยการเกิดเป็น PDA คือ ภาวะขาดออกซิเจนระหว่างคลอด, ภาวะหายใจลำบากในทารกแรกคลอด , โรคหัวใจพิการตั้งแต่กำเนิด , การติดเชื้อ Rubella ของมารดาในการตั้งครรภ์ระยะแรก และทารกที่คลอดก่อนกำหนด

อุบัติการณ์การเกิด PDA ประมาณ 0.09-2.1/1000 live birth โดยมีอัตราส่วนหญิงต่อชายคือ 2:1 ซึ่งพบประมาณ 45% ในทารกที่มีน้ำหนักแรกคลอดต่ำกว่า 1,750 กรัม และ พบประมาณ 80% ในทารกที่มีน้ำหนักแรกคลอดน้อยกว่า 1,200 กรัม

PDA มีผลให้เลือดบางส่วนจาก aorta ไหลเข้าสู่ pulmonary artery ทำให้เกิด aortic runoff physiology ทั้งนี้ปริมาณเลือดจาก aorta ที่จะไหลไปสู่ pulmonary artery จะขึ้นอยู่กับ ขนาดของ PDA และ อัตราส่วนระหว่างความต้านทานในหลอดเลือด pulmonary artery กับ aorta (pulmonary to systemic vascular resistance ratio) ในปัจจุบันเราทำการปิด PDA ในผู้ป่วยทุกรายที่ตรวจพบว่ามี PDA แม้ว่าไม่มีอาการก็ตาม เนื่องจากความเสี่ยงในการปิด PDA ไม่ว่าจะโดยการผ่าตัดหรือโดย transcatheter closure มีน้อยมาก ในขณะที่ผู้ป่วยที่มี PDA ทุกรายมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด infective endocarditis

ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้อย่างหนึ่งภายหลังการปิด PDA คือ ภาวะความดันโลหิตสูง (systemic hypertension) ซึ่งมักเป็นชั่วคราว บางรายอาจพบความรุนแรงถึงขั้น severe systemic hypertension ได้ ภาวะนี้สามารถหายได้เองภายใน 1-3 สัปดาห์ (1)

Renin เป็นฮอร์โมนที่ตอบสนองต่อความดันโลหิตที่ไปเลี้ยงไต (renal perfusion pressure) ถ้าความดันโลหิตที่ไปเลี้ยงไตลดลง จะมีการกระตุ้นให้หลั่ง renin ออกมา ซึ่งจะเปลี่ยน Angiotensinogen เป็น Angiotensin I แล้วจึงเปลี่ยนเป็น Angiotensin II โดย Angiotensin converting enzyme(ACE) Angiotensin II จะมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ sodium filtration fraction และกระตุ้นต่อมหมวกไตให้สร้าง aldosterone เพื่อเก็บโซเดียมไว้ในร่างกายมากขึ้น มีผลทำให้ปริมาณของเหลวในร่างกายเพิ่มมากขึ้น และตัว Angiotensin II เองยังเป็น potent vasoconstrictor จึงมีผลทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นได้

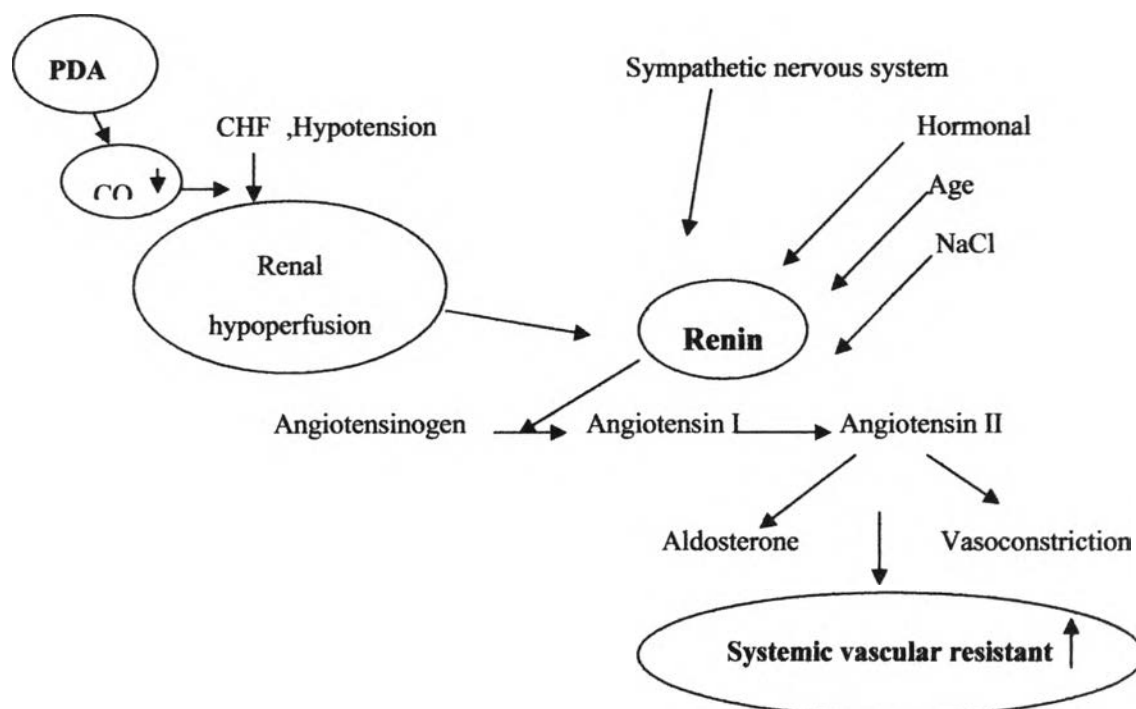
Renin ถูกควบคุมด้วยระบบต่างๆทั้งกลไกทาง mechanic, กลไกทางระบบประสาท และระบบฮอร์โมน โดยทาง mechanic renin จะถูกกระตุ้นให้สร้างและหลั่ง จากภาวะ renal hypoperfusion เช่น มีการลดลงของสารน้ำในเส้นเลือด, congestive heart failure(CHF), cirrhosis, renal artery stenosis ,ภาวะขาดเกลือ โซเดียม และภาวะขาดคลอไรด์

ระบบประสาท sympathetic มีบทบาทในการควบคุมการหลั่ง renin ด้วยเช่นเดียวกัน โดยผ่านทาง renal nerve ซึ่งควบคุมการทำงานของ juxtaglomerular apparatus, extraglomerular mesangium และ macular densa เชื่อว่าภาวะต่างๆซึ่งทำให้ sympathetic activity ของร่างกายเพิ่มขึ้น เช่น การออกกำลังกาย, การเปลี่ยนท่าเป็น upright หรือ tilting posture, การได้รับ catecholamine, และภาวะ volume depletion ทำให้ PRA เพิ่มขึ้นได้ โดยการกระตุ้นผ่าน renal nerve ระบบฮอร์โมน มีฮอร์โมนหลายชนิดสามารถควบคุมการสร้างและหลั่ง renin คือ  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGI}_2$ , Atrial natriuretic peptide, Nitric oxide, Endothelin, Vasopressin, Adenosine, Calmodulin inhibitor ซึ่งฮอร์โมนเหล่านี้ออกฤทธิ์กระตุ้น renin ได้ทางกลไกต่างๆกันไป (2)

ปัจจุบันเรายังไม่ทราบกลไกการเกิดความดันโลหิตสูงในภายหลังการปิด PDA น่าจะเกิดจากการเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamics ที่เกิดขึ้นในขณะมี PDA คือมี wide pulse pressure ทำให้ mean arterial pressure ลดลง และมีผลทำให้ perfusion pressure ไปยังไตลดลง และมีการหลั่งของ catecholamine และ renin ทำให้ มี systemic vasoconstriction และมี systemic vascular resistance เพิ่มขึ้น การปิด PDA มีผลทำให้ภาวะ aortic runoff physiology หายไปอย่างทันที ในขณะที่ในร่างกายยังมีระดับrenin สูงอยู่ จึงอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะ hypertension ขึ้นได้หลังทำการปิด PDA

ที่ผ่านมายังไม่มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของระดับ renin ในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamic ภายหลังการปิด PDA ว่าเกี่ยวข้องกันหรือไม่ ซึ่งอาจอธิบายถึงสาเหตุการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงภายหลังการรักษาปิด PDA ได้

## Conceptual framework



## คำถามการวิจัย (Research questions)

ระดับ PRA ก่อนและหลังการปิด PDA มีความแตกต่างกันหรือไม่ และมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamic และการเกิด systemic hypertension หลังการปิด PDA หรือไม่

## วัตถุประสงค์ (Objectives)

1. เพื่อศึกษาระดับ renin ในเลือด โดยการหาค่า plasma rennin activity (PRA) ก่อนและหลังการปิด PDA
2. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความต้านทานของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงร่างกายที่ได้จากการตรวจ Echocardiogram กับระดับ Plasma Renin Activity (PRA) ในเลือดก่อนและหลังการปิด PDA

## รูปแบบการศึกษา (Study design)

Prospective comparative study

### การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลทั่วไปใช้ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
2. ทดสอบความแตกต่างของระดับ PRA ก่อนและหลังการรักษาปิด PDA โดยใช้ pair t-test
3. ทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างค่า PRA กับ Mean Arterial Pressure (MAP), Systemic vascular resistance (RS), Cardiac out put index(COI) โดยใช้ linear regression test

### ปัญหาทางจริยธรรม

เนื่องจากการวิจัยครั้งนี้จำเป็นต้องเก็บข้อมูลโดยการเจาะเลือด จึงจำเป็นต้องได้รับการยินยอมจากผู้ปกครองของผู้ป่วย โดยผู้ปกครองจะได้คำอธิบายจากผู้วิจัย วิชาการศึกษา ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ และผลเสียที่ผู้ป่วยอาจจะได้รับ และเซ็นยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย และข้อมูลทุกอย่างที่อยู่ในงานวิจัยนี้ จะเป็นความลับ ไม่เปิดเผยสู่สาธารณชน

### ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

ทำให้ทราบถึงระดับ PRA ก่อนและหลังการรักษาปิด PDA และความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamics และระดับ PRA ซึ่งอาจจะช่วยอธิบายการเกิดภาวะ hypertension หลังการปิด PDA ได้

### อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นในการวิจัย

1. จำนวนผู้ป่วยที่สามารถเก็บข้อมูลได้ครบอาจมีจำนวนน้อย ซึ่งมีผลต่อการวิเคราะห์ข้อมูล และไม่สามารถเป็นตัวอย่างของประชากรทั้งหมดได้
2. การเก็บเลือดตัวอย่างเพื่อดูระดับ PRA มีค่าความคลาดเคลื่อนมาก ถ้าไม่สามารถรักษาตัวอย่างภายใต้อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส
3. จำเป็นต้องเก็บเลือดตัวอย่างทั้งหมด 4 ครั้ง ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถมาติดตามผลการรักษาได้ครบทั้งหมด 4 ครั้งได้ จะทำให้ข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์ได้ ไม่ครบถ้วน

### งบประมาณ

ค่าส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ หาระดับ PRA (ครั้งละ 800 บาท, 4 ครั้ง, จำนวน 30 ราย)	
800 x 4 x 30 บาท	96,000 บาท
ค่าวัสดุ ( วัสดุสำนักงาน,เครื่องเขียน และอุปกรณ์ที่ใช้ในการเจาะเลือด)	4,000 บาท
รวมเป็นเงิน	100,000 บาท