

ความสัมพันธ์ของระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์และความดันโลหิตที่ปอดของผู้ป่วยเด็ก
ที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น



นางสาวพัชร เกียรติสารพิภพ

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-17-6848-6

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE RELATION OF PLASMA NITRIC OXIDE LEVEL AND PULMONARY ARTERIAL PRESSURE
OF CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE WITH INCREASED PULMONARY BLOOD FLOW

Miss Patchara Kiettisanpipop

สถาบันวิทยบริการ

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

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2004

ISBN 974-17-6848-6

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ความสัมพันธ์ของระดับพลาสติกมาโนทริกออกไซด์และความดันโลหิตที่ปอดของผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น

โดย

นางสาวพัชร เกียรติสารพิภพ

สาขาวิชา

กุมารเวชศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษา

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์พรเทพ เลิศทรัพย์เจริญ

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ยัง ภู่วรรณ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณะบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สังคม จงพิพัฒน์วิชย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์พรเทพ เลิศทรัพย์เจริญ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ยัง ภู่วรรณ)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ไพโรจน์ โชติวิทย์ธรรมากร)

..... กรรมการ
(นายแพทย์สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์)

พัชร เกียรติสารพิภพ : ความสัมพันธ์ของระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์และความดันโลหิตที่ปอดของผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น (THE RELATION OF PLASMA NITRIC OXIDE LEVEL AND PULMONARY ARTERIAL PRESSURE OF CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE WITH INCREASED PULMONARY BLOOD FLOW)

อ. ที่ปรึกษา : รศ.นพ.พรเทพ เลิศทรัพย์เจริญ, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ศ.นพ.ยง ภู่วรวรรณ
48 หน้า ISBN 974-17-6848-6.

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นกับความดันโลหิตที่ปอด

วิธีการดำเนินการวิจัย: ศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดจำนวน 32 ราย อายุตั้งแต่ 3 เดือนถึง 12 ปี โดยจำแนกตามลักษณะการไหลเวียนโลหิตที่ปอดเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นจาก left-to-right shunt จำนวน 21 คน , กลุ่มที่ 2 มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นจาก right-to-left shunt จำนวน 7 คน และกลุ่มที่ 3 มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดลดลงจำนวน 4 คน ทำการเก็บตัวอย่างเลือด ณ ตำแหน่งต่างๆจากการสวนหัวใจ และทำการวิเคราะห์หาระดับพลาสมาไนเตรทและไนไตรท์โดยอาศัย Griess reaction เพื่อหาความสัมพันธ์กับความดันโลหิตที่ปอด

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยเด็กที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น (กลุ่มที่ 1 และ 2) มีระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์สูงกว่าผู้ป่วยเด็กที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดลดลง (กลุ่มที่ 1;58.11 $\mu\text{mol/L}$, กลุ่มที่ 2;52.53 $\mu\text{mol/L}$, กลุ่มที่ 3;39.96 $\mu\text{mol/L}$) อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.027$) และมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตที่ปอด ($R=0.668, p=0.005$) อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบว่าระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ลดลงในผู้ป่วย 3 รายที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูงมากที่มีสัดส่วนของความต้านทานในปอด (R_p/R_s) > 0.5

สรุปผลการวิจัย: ไนตริกออกไซด์มีส่วนสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตที่ปอดในผู้ป่วยที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์
ปีการศึกษา 2547

ลายมือชื่อนิสิต.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4774754530 : MAJOR PEDIATRICS

KEY WORD : PLASMA NITRIC OXIDE / PULMONARY ARTERIAL PRESSURE /

CONGENITAL HEART DISEASE

PATCHARA KIETTISANPIPOP : THE RELATION OF PLASMA NITRIC OXIDE LEVEL AND PULMONARY ARTERIAL PRESSURE OF CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE WITH INCREASE PULMONARY BLOOD FLOW. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. PORNTHEP LERTSAPCHAROEN , THESIS COADVISOR : PROF. YONG POOVORAWAN , 48 pp. ISBN 974-17-6848-6.

OBJECTIVE: To evaluate the relationship between blood levels of nitric oxide(NO) in patients with congenital heart defects(CHD) with increased pulmonary blood flow and degree of pulmonary hypertension(PH)

SETTING: Pediatric Cardiology Unit , Chulalongkorn Memorial Hospital.

METHODS: Thirty-two patients (ages 3 months to 12 years) with CHD were divided into three groups on the basis of their hemodynamic characteristics : group 1 (n=21) left-to-right shunt ; group 2 (n=7) right-to-left shunt with increased pulmonary blood flow ; group 3 (n=4) right-to-left shunt with decreased pulmonary blood flow. Blood samples were obtained from right atrium , pulmonary artery , left atrium or pulmonary capillary wedge and left ventricle or aorta during cardiac catheterization. All Nitric oxide-related compounds(Nitrate and Nitrite) in whole blood were measured by Griess reaction.

RESULTS: The patients with increased pulmonary blood flow (group 1 and group 2) had significantly higher ($p=0.027$) blood levels of NO-related compounds($58.11 \mu\text{mol/L}$ and $52.53 \mu\text{mol/L}$ respectively) than the patients with decreased pulmonary blood flow (group 3, $39.96 \mu\text{mol/L}$).The Nitric oxide-related compounds in group 1 was directly correlated with level of pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance. In addition, the levels of Nitric oxide-related compound were decrease in 3 patients with severe pulmonary hypertension ($R_p/R_s > 0.5$).

Department of Pediatrics Student's signature.....

Field of study Pediatrics Advisor's signature.....

Academic year 2004 Co-advisor's signature.....

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์นายแพทย์พรเทพ เลิศทรัพย์เจริญ , ศาสตราจารย์ นายแพทย์ยัง ภู่วรรณ และ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ไพโรจน์ โชติวิทย์ธารากร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์เป็นอย่างยิ่ง ที่กรุณาให้คำแนะนำต่างๆในการทำวิจัย ตลอดจนช่วยตรวจสอบแก้ไขและเขียนวิทยานิพนธ์จนสำเร็จลุล่วงเป็นอย่างดี

ขอขอบพระคุณศาสตราจารย์แพทย์หญิงพิมลรัตน์ ไทยธรรมยานนท์ หัวหน้าภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่อนุญาติให้ทำการวิจัยและนำเสนอวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

ขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์อภิชัย คงพัฒนะโยธิน อาจารย์ประจำหน่วยกุมารเวชศาสตร์โรคหัวใจ ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษาและข้อคิดต่างๆในการทำวิจัย ตลอดจนการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่น่าสนใจและเป็นประโยชน์ในการศึกษาครั้งนี้

ขอขอบพระคุณนางรัตนา อุทัยลาวัณย์ และนางมาลี คงมณี เจ้าหน้าที่ประจำหน่วยกุมารเวชศาสตร์โรคหัวใจ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ได้กรุณาให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่น่าสนใจ ตลอดจนเจ้าหน้าที่ประจำห้องปฏิบัติการไวรัสตับอักเสบบี ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่าน ที่ได้กรุณาให้ความร่วมมือในการเก็บตัวอย่างเลือดและทำการวิเคราะห์หาค่าระดับ plasma nitric oxide ที่เป็นประโยชน์ในการวิจัยครั้งนี้

ท้ายสุดผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้ปกครองของผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดทุกท่าน ที่ร่วมเป็นส่วนหนึ่งของการวิจัยครั้งนี้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
คำถามของการวิจัย.....	3
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
รูปแบบการวิจัย.....	4
สมมติฐานการวิจัย.....	4
กรอบแนวคิดของการวิจัย.....	5
วิธีดำเนินการวิจัย.....	6
ข้อตกลงเบื้องต้น.....	7
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	8
แนวคิดและทฤษฎี.....	8
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	11
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	15
ประชากรเป้าหมายและเกณฑ์ในการคัดเลือกและคัดออกจากการศึกษา.....	15
การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	15
การสังเกตและการวัด.....	16
วิธีทำการศึกษา.....	19
การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	19
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	20

บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	21
ข้อมูลทั่วไป.....	21
การตรวจระดับ Plasma Nitrate and Nitrite.....	23
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	25
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	30
อภิปรายผลการวิจัย.....	30
ข้อเสนอแนะ.....	31
รายการอ้างอิง.....	33
ภาคผนวก.....	37
ภาคผนวก ก. Mechanisms of Nitric oxide (NO)/cGMP –induced vasodilation.....	38
ภาคผนวก ข. Oxygen Consumption per Body Surface Area.....	39
ภาคผนวก ค. ข้อมูลผู้ป่วยที่ทำการศึกษา.....	40
ภาคผนวก ง. แบบฟอร์มในการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ทำการศึกษา.....	42
ภาคผนวก จ. เอกสารประกอบคำแนะนำสำหรับผู้เข้าร่วมเป็นอาสาสมัครในการศึกษา...	45
ภาคผนวก ฉ. หนังสือยินยอมเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครในการศึกษา.....	46
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	47

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 Pathology associated with NO.....	10
ตารางที่ 2 Physiologic functions of NO in the Cardiovascular system.....	10
ตารางที่ 3 จำนวนผู้ป่วยและชนิดของความพิการของผู้ป่วยที่ทำการศึกษา.....	22
ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มที่ทำการศึกษา.....	23
ตารางที่ 5 ระดับ plasma nitric oxide ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มที่ทำการศึกษา.....	25
ตารางที่ 6 เปรียบเทียบระดับ plasma nitric oxide ระหว่างกลุ่มที่มีการไหลเวียนโลหิต ไปปอดเพิ่มขึ้นและลดลง.....	25



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

ภาพประกอบ	หน้า
กราฟที่ 1 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง Nitrate และ MPA pressure จากการศึกษาของ J Takaya.....	16
กราฟที่ 2 กราฟมาตรฐานของ Nitrate assay.....	24
กราฟที่ 3 กราฟมาตรฐานของ Nitrite assay.....	24
กราฟที่ 4 กราฟเปรียบเทียบระดับ Prepulmonary- NO _x	26
กราฟที่ 5 กราฟเปรียบเทียบระดับ Postpulmonary- NO _x	26
กราฟที่ 6 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง Prepulmonary-NO _x และ MPA pressure.....	27
กราฟที่ 7 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง Postpulmonary- NO _x และ MPA pressure.....	27
กราฟที่ 8 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง Plasma nitric oxide และ MPA pressure ในผู้ป่วยที่มี Left-to-Right shunt.....	28
กราฟที่ 9 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง Plasma nitric oxide และ Pulmonary to Systemic resistance Ratio (Rp/Rs) ในผู้ป่วยที่มี Left-to-Right shunt.....	28

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูง (Pulmonary hypertension) เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด โดยเฉพาะในโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น (increased pulmonary blood flow) เป็นปัญหาที่สำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยและโดยเฉพาะในกรณีที่มีความต้านทานของหลอดเลือดในปอดสูง จนไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ ดังนั้นการทราบถึงกลไกที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่นำไปสู่ภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูง ทั้งทางกายภาพและการทำงานของหลอดเลือดในปอด จะนำไปสู่แนวทางในการควบคุมและดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้

การศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดในปอดที่เกิดขึ้นในปัจจุบัน มุ่งเน้นที่จะศึกษาเปลี่ยนแปลงทาง สรีรวิทยาและชีวโมเลกุลที่เกิดขึ้นอย่างลึกซึ้ง ไม่ว่าจะเป็นการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนและ mediators ต่างๆ, cellular energetic, tissue/myocyte interaction และ ขบวนการ remodeling เพื่อนำไปสู่การพัฒนาแนวคิดและวิธีการดูแลรักษาผู้ป่วย ให้เป็นไปในแนวทางที่สอดคล้องกับการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น (1,2,3)

บทบาทของ Nitric oxide ต่อระบบหัวใจและการไหลเวียนโลหิต เป็นประเด็นที่ได้รับความสนใจเป็นอย่างมากในระยะเวลา 15 ปีที่ผ่านมาหลังจากที่มีการค้นพบว่า Nitric oxide เป็น Endothelial-derived relaxing factor และมีบทบาทเป็น distal inflammatory mediator โดยมีหน้าที่ในการควบคุม vascular tone, relaxation, myocardial function, long term apoptosis และ remodeling process (4,5)

ในภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูง Nitric oxide เป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่หลั่งจาก vascular endothelium และมีบทบาทในการควบคุม pulmonary vascular tone และ vascular reactivity โดยในผู้ใหญ่ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง มีการปรับตัวของร่างกายให้มีการสังเคราะห์ Nitric oxide เพิ่มขึ้นและมีความผิดปกติในการตอบสนองของหลอดเลือดต่อ Nitric oxide ที่หลั่งออกมา (nitric oxide-dependent vasodilatation) อันเป็นผลจากการที่มีเลือดคั่งในปอดเป็น

ระยะเวลาสั้น และการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวมีผลให้เกิดภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูงตามมา (6,7,8,9,10,11,12)

ในผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด ชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น จะมีภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูงตามมา อันเป็นผลเนื่องจากสภาวะที่มีการไหลเวียนโลหิตที่ปอดมากตลอดเวลา (pulmonary overcirculation) ซึ่งกลไกการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาที่เกิดขึ้นไม่สามารถอธิบายได้จากการศึกษาในผู้ใหญ่ทั้งหมด เนื่องจากมีความแตกต่างเกี่ยวกับสรีรวิทยาการไหลเวียนที่เกิดขึ้น รวมทั้งลักษณะทางกายวิภาคและการปรับตัวของหลอดเลือดในปอดต่อความดันภายในหลอดเลือดที่ต่างจากผู้ใหญ่ ตลอดจนระดับ Nitric oxide พื้นฐานในเด็กที่มากกว่าผู้ใหญ่ รวมทั้งผลของ Nitric oxide ที่มีต่อ pulmonary vascular reactivity ซึ่งมีความสำคัญในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดแก้ไขความพิการแต่กำเนิดเหล่านั้น การศึกษาถึงบทบาทของ Nitric oxide ในเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น จึงเป็นอีกแง่มุมที่ควรได้รับการศึกษาโดยไม่สามารถอ้างอิงจากการศึกษาในผู้ใหญ่ได้ทั้งหมด

การศึกษาในเด็กที่ผ่านมา ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นจากภาวะ Left-to-Right shunt โดยมักพบว่าระดับ plasma nitrate และ nitrite ซึ่งเป็น stable product ของ Nitric oxide จะสูงกว่าในเด็กปกติหรือผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดลดลง และจะลดลงภายหลังการผ่าตัดแก้ไขความพิการแต่กำเนิดเหล่านั้น โดยมีบางการศึกษาพบความสัมพันธ์ระหว่าง Nitric oxide และภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูง และ vascular reactivity ภายหลังการผ่าตัด

แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาที่ผ่านมาเป็นการศึกษาในประชากรที่จำกัดคือ Left-to-Right shunt เท่านั้น ตลอดจนความสัมพันธ์ระหว่าง Nitric oxide และภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูงยังไม่ชัดเจนพอที่จะสามารถอธิบายกลไกในการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นได้ทั้งหมด ตลอดจนไม่สามารถขยายผลการศึกษา เพื่ออธิบายการเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นชนิดเฉียบ อันเนื่องมาจากมีปัจจัยอื่นเช่นภาวะ hypoxia และ blood viscosity เข้ามาเกี่ยวข้อง และทำให้การอ้างอิงผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดลดลง ซึ่งมีปัจจัยกวนเหล่านี้อยู่เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ อาจทำให้การแปลผลการศึกษาผิดพลาดได้

ในการศึกษานี้ จึงมุ่งศึกษาเพื่อพิสูจน์ความสัมพันธ์ระหว่างระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์กับภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูง รวมทั้งศึกษาความแตกต่างของระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ในตำแหน่งต่างๆของระบบไหลเวียนโลหิต เพื่ออนุมานถึงตำแหน่งที่มีการสร้าง Nitric oxide และศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ในผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจ

พิการแต่กำเนิดชนิดเขียว ทั้งที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นและลดลง เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานอ้างอิงในการพัฒนาความรู้ต่อไปในอนาคต

คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก

ระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น มีความสัมพันธ์กับความดันโลหิตที่ปอด (Mean pulmonary arterial pressure) หรือไม่

คำถามรอง

1. ระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิด ที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับสัดส่วนของ Pulmonary to systemic blood flow (Qp/Qs), Pulmonary to systemic pressure ratio (Pp/Ps), Pulmonary to systemic resistance ratio (Rp/Rs), Cardiac output (CO) และ Cardiac index (CI) หรือไม่
2. ระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดเขียว ที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น มีการเปลี่ยนแปลงแตกต่างกับในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเขียวหรือไม่
3. ระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดเขียว ที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น มีการเปลี่ยนแปลงแตกต่างกับในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดเขียวที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดลดลงหรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นกับความดันโลหิตที่ปอด
2. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นกับสัดส่วนของ Pulmonary

to systemic blood flow (Q_p/Q_s), Pulmonary to systemic pressure ratio (P_p/P_s), Pulmonary to systemic resistance ratio (R_p/R_s), Cardiac output (CO) และ Cardiac index (CI)

3. เพื่อศึกษาความแตกต่างของระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นที่มีและไม่มีภาวะเขียว
4. เพื่อศึกษาความแตกต่างของระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดเขียวที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น กับผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดเขียวที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดลดลง

รูปแบบการวิจัย

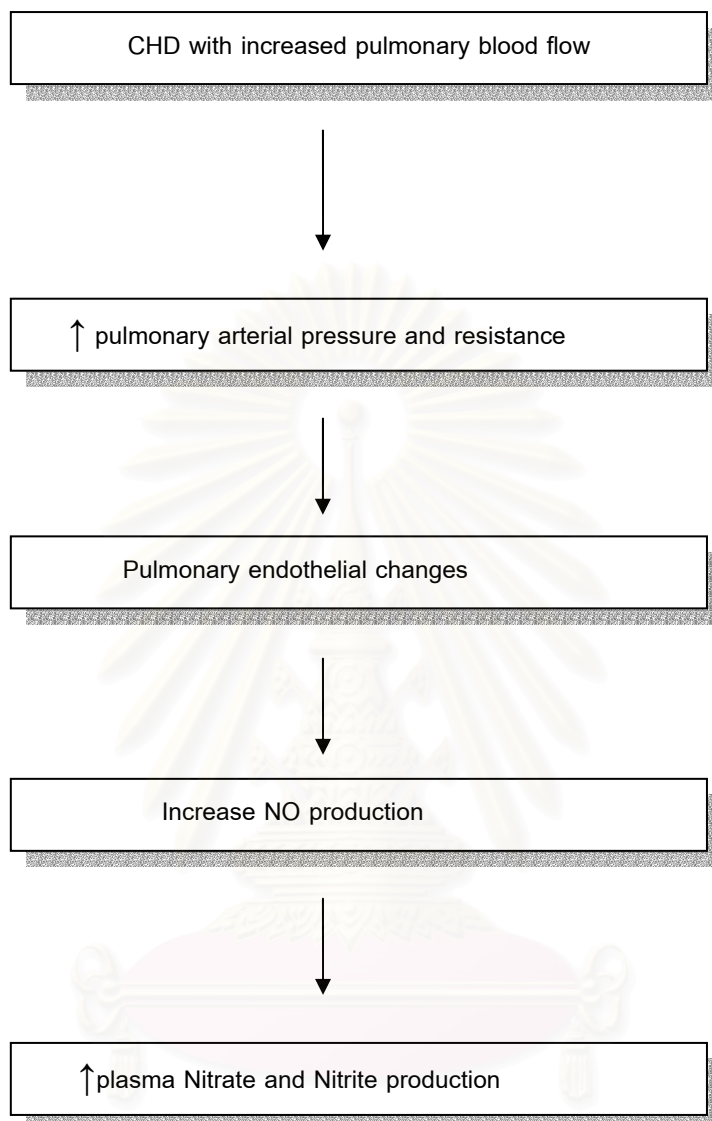
ทำการศึกษาเชิงวิเคราะห์ทางคลินิก (observational clinical study design)

สมมติฐานการวิจัย

ระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ ในผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น มีความสัมพันธ์กับความดันโลหิตที่ปอด

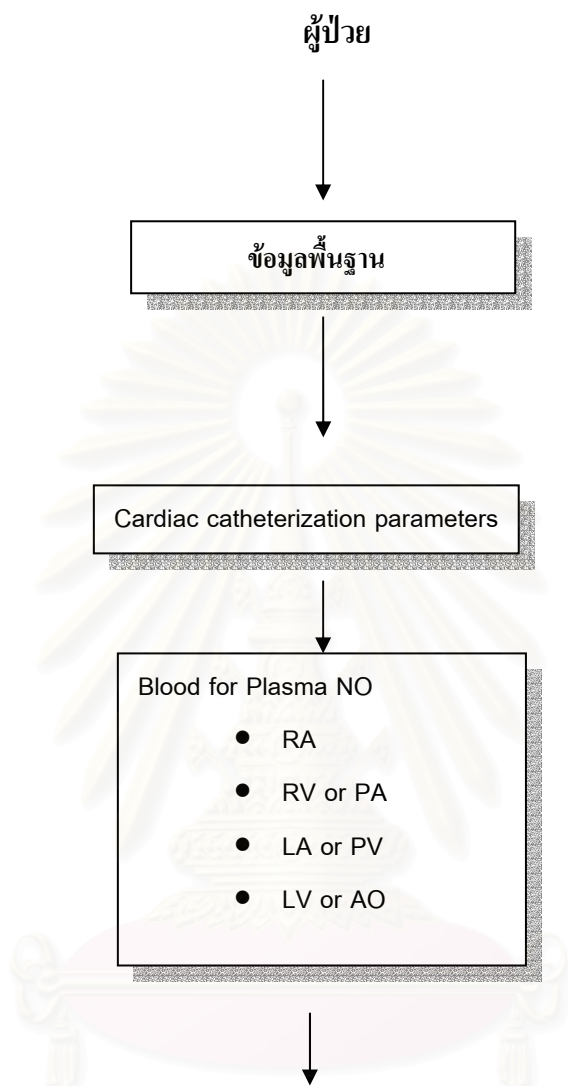
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กรอบแนวคิดของการวิจัย



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิธีดำเนินการวิจัย



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อตกลงเบื้องต้น

Congenital heart disease with increased pulmonary blood flow

หมายถึง ภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีปริมาณเลือดไปปอด (pulmonary blood flow) เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงร่างกาย (systemic blood flow) ได้แก่

Left-to-Right shunt (Acyanotic) cardiac lesion เช่น Ventricular septal defect (VSD), Atrial septal defect(ASD), Patent ductus arteriosus (PDA), Endocardial cushion defect (ECDs)

Right-to-Left shunt (Cyanotic) cardiac lesion เช่น Double outlet right ventricle without pulmonary stenosis, Single ventricle without pulmonary stenosis, Single atrium, Total anomalous pulmonary venous connection, Truncus arteriosus, d-TGA with VSD

Congenital heart disease with decreased pulmonary blood flow

หมายถึง ภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีปริมาณเลือดไปปอด (pulmonary blood flow) ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงร่างกาย (systemic blood flow) ได้แก่

Tetralogy of Fallot(TOF), Double outlet right ventricle with pulmonary stenosis, Single ventricle with pulmonary stenosis, Pulmonary atresia with intact ventricular septum, Pulmonary atresia with ventricular septal defect, Tricuspid atresia with pulmonary stenosis

Pulmonary hypertension(PH)

หมายถึง การที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูงตามคำจำกัดความ คือ

mean pulmonary arterial pressure มากกว่า 20 mmHg ในขณะที่พัก ณ ระดับน้ำทะเล

(13)

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

การไหลเวียนและความดันโลหิตที่ปอด เป็นปัจจัยที่มีความสำคัญต่อสรีรวิทยาการไหลเวียนในผู้ป่วยที่มีหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น ทั้งชนิดเขียวและไม่เขียว เนื่องจากการไหลเวียนโลหิตในปอด มีผลต่อ afterload และ output ของหัวใจห้องล่างขวา มีผลควบคุมเลือดที่ไหลเวียนกลับหัวใจห้องล่างซ้าย และป้องกันหัวใจห้องล่างซ้ายต่อ preload ที่สูงเกินไป การที่มีภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูงเป็นเวลานานจากการที่มีภาวะหัวใจวายเรื้อรังและการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นเป็นเวลานานจึงมีผลให้ afterload ของ right ventricle และ preload ของ left ventricle เพิ่มขึ้น และมีผลในระยะยาวต่อการเปลี่ยนแปลงและการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ อีกทั้งภาวะที่ความดันโลหิตที่ปอดสูงมากเกินกว่าความดันโลหิตของร่างกาย มีผลให้เกิดภาวะ Eisenmenger's syndrome ซึ่งเป็นผลให้ผู้ป่วยไม่สามารถผ่าตัดแก้ไขความผิดปกติได้(13)

นอกจากนั้น การที่มีการไหลเวียนไปปอดเพิ่มขึ้นและความดันโลหิตที่ปอดสูงเป็นเวลานาน ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของผนังหลอดเลือดภายในปอด โดยมี hypertrophy และ hyperplasia ของ vascular smooth muscle มีการสะสมของ elastic และ fibrous tissue ซึ่งถ้าไม่ได้รับการแก้ไขสาเหตุจะมีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงถาวรของผนังหลอดเลือด (เช่นใน grade IV-VI ของ Health-Edwards grading) และเกิดภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูงเรื้อรังในทางกลับกันการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นไม่นาน อาจสามารถกลับเป็นปกติได้ภายหลังได้รับการผ่าตัดแก้ไขสาเหตุ (เช่นใน grade I-III ของ Health-Edwards grading) แต่ยังเป็นปัจจัยที่มีผลกระทบต่อผลลัพธ์ของการผ่าตัดเนื่องจากทำให้ความต้านทานโลหิตในปอดสูงขึ้นในช่วงระยะหลังผ่าตัดทันที อันเกิดจากผนังหลอดเลือดมีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงของ mediators ที่เกิดขึ้นจากการผ่าตัด และผลของ cardiopulmonary bypass มีผลให้ afterload ของ right ventricle เพิ่มขึ้นและมีผลอย่างมากต่อการทำงานของหัวใจห้องล่างขวา(14)

การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า endothelium มีบทบาทในการควบคุม basal pulmonary vascular tone และ pulmonary vascular reactivity(15) โดยเป็นผลจากปฏิสัมพันธ์ของ local vasoactive substance จาก pulmonary vascular endothelial เอง โดยเฉพาะ Nitric oxide ซึ่งมีบทบาทเป็น endothelium derived relaxing factor และ Endothelin ซึ่งมีทั้งบทบาทในแง่ vasodilatation และ vasoconstriction(16)

Nitric oxide ค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1980 โดย Furchgott และ Zawadski(17) ในชื่อ Endogenous endothelium-derived relaxation factor (EDRF) ซึ่ง Palmer, Ferrige และ Moncada(18) เป็นผู้พบว่าแท้จริง EDRF คือ Nitric oxide ในปี 1987 ช่วงเวลา 15 ปีที่ผ่านมาการศึกษาเกี่ยวกับ Nitric oxide เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วและมีผลให้เกิดความเข้าใจในการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของอวัยวะต่างๆ ในระดับการสื่อสารภายในเซลล์และระหว่างอวัยวะมากยิ่งขึ้น

Nitric oxide เป็น noxious, free-radical, unstable gas ได้จากการเปลี่ยนของ L-arginine โดยอาศัย enzyme nitric oxide synthase (NOS) ซึ่งมี 2 major classes คือ 2 constitutive isoforms พบใน endothelial cell (eNOS) และ neuron (nNOS) ซึ่งปล่อย Nitric oxide ปริมาณเล็กน้อย และมีผลต่อการทำงานของเนื้อเยื่อใกล้เคียง และ inducible isoform (iNOS) ซึ่งพบมากใน inflammatory cell และปล่อย Nitric oxide ในปริมาณมากขณะมีการกระตุ้น inflammatory process ต่างๆ(19)

เนื่องจาก Nitric oxide เป็น small diatomic molecule ที่พบสามารถกระจายตัวผ่านผนังเยื่อหุ้มเซลล์ได้อย่างดี และทำปฏิกิริยากับออกซิเจนได้อย่างรวดเร็ว และมีผลทางชีววิทยาหลากหลาย เนื่องจากมี "Dual effect" ซึ่งเกิดจากความแตกต่างของการกระตุ้นการทำงานที่แตกต่างกันทั้งที่เกิดขึ้นจากตัว Nitric oxide และอนุพันธ์ที่เกิดขึ้น (NO derived molecule) อาทิ เช่น Peroxynitrite (ONOO^-), Dinitrogen trioxide (N_2O_3)(19) ทำให้ Nitric oxide มีบทบาทในกระบวนการทางสรีรวิทยาของร่างกาย ในทุกระบบ โดยเฉพาะแต่หัวใจและการไหลเวียนโลหิตเท่านั้นและมีส่วนเกี่ยวข้องในพยาธิสรีรวิทยาที่เกิดขึ้นในหลายๆโรค (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 Pathology associated with Nitric oxide

Cardiovascular

Ischemic heart disease
Hypertension
Hypercholesterolemia
Atherosclerosis
Diabetes mellitus
Ischemic-reperfusion
Disease risk in male gender
Arterial restenosis
Heart failure

Other systems

Cerebrovascular disease and stroke
Memory disorder
Alzheimer's disease
Multiple sclerosis
Parkinson's disease
Chronic hepatitis
Liver failure
Ulcerative colitis
Eclampsia

การศึกษาที่ผ่านมาทำให้ทราบว่าบทบาทของ Nitric oxide ต่อระบบหัวใจและการไหลเวียนโลหิตมีทั้งบทบาทต่อการทำงานของหัวใจ ความคุมการไหลเวียนโลหิตไปยังอวัยวะต่างๆ และการเปลี่ยนแปลงในระยะยาวต่อผนังหลอดเลือดและกล้ามเนื้อหัวใจ (ตารางที่ 2)(20,21)

ตารางที่ 2 Physiologic functions of Nitric oxide in the Cardiovascular system

Maintain vascular smooth muscle relaxation
Regulate vascular tone
Regulate blood flow to tissues
Regulate blood pressure
Regulate myocardial contractility
Regulate endothelial integrity and permeability
Regulate vascular cell proliferation
Regulate endothelium-leukocyte interaction

ในภาวะปกติพบว่า Nitric oxide มีผลต่อ pulmonary vascular resistance โดยการกระตุ้นผ่านทาง cyclic GMP ทำให้มีผลต่อ cellular calcium metabolism และทำให้เกิด vasorelaxing effect (ภาคผนวก ก)(22) จึงมีการนำ exogenous nitric oxide มาใช้ในการรักษาเด็กที่มีภาวะ Persistent pulmonary hypertension of newborn และผู้ป่วยหลังผ่าตัด

หัวใจเพื่อหวังผลลด pulmonary pressure ซึ่งจนถึงปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจนว่า exogenous nitric oxide มีประโยชน์อย่างแท้จริงในผู้ป่วยดังกล่าว(23)

การศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงและบทบาทของ endogenous nitric oxide ในผู้ใหญ่ ที่มีภาวะหัวใจวายเรื้อรังพบว่า pulmonary vascular nitric oxide synthesis เพิ่มขึ้น อันเป็นผลจากกลไกการปรับตัวของร่างกายเพื่อตอบสนองต่อความดันในหลอดเลือดที่สูงขึ้น และมีความผิดปกติในการหลั่ง Nitric oxide จาก pulmonary vascular endothelium รวมทั้งมีความผิดปกติของ Nitric oxide-dependent pulmonary vasodilatation อย่างไรก็ตามภาวะที่ Nitric oxide สูงขึ้น ก่อให้เกิดผลกระทบต่อหลอดเลือดอันเป็นผลจาก toxic effect ของ Nitric oxide radical และผลของ Nitric oxide ต่อ vascular remodeling มีผลให้เกิด secondary pulmonary hypertension ตามมา(24)

ในทารกแรกเกิด Nitric oxide มีบทบาทสำคัญในกระบวนการเปลี่ยนจากการไหลเวียนของทารกในครรภ์ซึ่งมีความต้านทานโลหิตในปอดสูง มาเป็นการไหลเวียนแบบผู้ใหญ่ที่ความต้านทานโลหิตในปอดลดลง โดยพบว่ามีสารสังเคราะห์ Nitric oxide ปริมาณมากในช่วงใกล้คลอด และมากที่สุดในช่วง 2-3 วันหลังคลอดและค่อยๆลดลงในผู้ใหญ่(25)

ในเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น พบว่ามีระดับของ Nitric oxide เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับเด็กปกติและเพิ่มมากยิ่งขึ้นในเด็กที่มีภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูง โดยมีความสัมพันธ์กับปริมาณเลือดที่ไหลเวียนไปปอดและจะลดลงภายหลังได้รับการผ่าตัดแก้ไขความพิการแต่กำเนิดนั้นๆ

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ปี 1997 Marie-Christine. Seghaye(26) ทำการศึกษาในทารกที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิด 14 คนที่เป็น VSD / Atrioventricular septal defect ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมกับความดันโลหิตที่ปอดสูงที่รับตัวไว้ในรพ.เพื่อผ่าตัดแก้ไข โดยศึกษาระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ โดย Griess Method ควบคู่กับระดับ cGMP และ ANP ก่อนผ่าตัด,ระหว่างผ่าตัดและ 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด เปรียบเทียบกับทารกที่เป็น TOF ซึ่งไม่มีภาวะหัวใจล้มเหลว

พบว่าระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ในกลุ่มแรก สูงกว่าในกลุ่มหลังอย่างมีนัยสำคัญและพบว่าระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ 24 ชั่วโมงหลังการผ่าตัดลดลงอย่างมีนัยสำคัญต่างกับในกลุ่มหลังที่ก่อนผ่าตัดและหลังผ่าตัดไม่แตกต่างกัน รวมทั้งพบว่ามี inverse correlation ระหว่าง

ระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์กับ systolic pulmonary arterial pressure ภายหลังจากผ่าตัด ซึ่งน่าจะเป็นกลไกสำคัญในการควบคุม pulmonary vascular tone ภายหลังจากผ่าตัด

ปี 1998 J Takaya (27) ทำการศึกษาในเด็ก 38 คน อายุ 2 เดือนถึง 9 ปี ที่เป็น VSD โดยศึกษาถึงระดับ plasma nitrate ที่ได้จากการสวนหัวใจจากตำแหน่งต่างๆโดย HPLC method วัดความสัมพันธ์กับ Cardiac output , Mean pulmonary arterial pressure , Pulmonary/Systemic blood pressure ratio ,Pulmonary/Systemic blood flow ratio ที่วัดได้จากการสวนหัวใจ เปรียบเทียบกับเด็กที่มีประวัติเคยเป็น Kawasaki disease จำนวน 14 คน

พบว่าระดับ plasma nitrate ในผู้ป่วยที่มี VSD สูงกว่าในกลุ่มที่มีประวัติเคยเป็น Kawasaki disease อย่างมีนัยสำคัญ โดยค่าระดับ plasma nitrate ที่ได้จากแต่ละตำแหน่งไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ plasma nitrate กับ Mean pulmonary arterial pressure

นอกจากนั้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มี VSD มีผู้ป่วย 4 คน ได้รับการผ่าตัดแก้ไข VSD และได้ศึกษาทั้งก่อนและภายหลังจากผ่าตัด พบว่าระดับ plasma nitrate ภายหลังจากผ่าตัดลดลงและมีความสัมพันธ์กับ Pulmonary/Systemic blood flow ratio ที่ลดลงทุกคนและ Pulmonary/Systemic blood pressure ratio ที่ลดลงในผู้ป่วย 3 คน และได้สรุปว่า Nitric oxide ที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย VSD เป็น compensatory mechanism และควบคุมโดยทั้ง Pulmonary blood flow และ Pulmonary blood pressure

ปี 2000 Narin F (28) ทำการศึกษาในเด็กที่มีและไม่มีภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูง (Mean pulmonary arterial pressure > 25 mmHg) พบว่าระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ในกลุ่มที่มีภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูงต่ำกว่าในกลุ่มที่มีความดันโลหิตที่ปอดปกติอย่างมีนัยสำคัญ

ปี 2000 J Takaya(29) ทำการศึกษาในเด็ก 27 คน อายุ 2 เดือนถึง 12 ปี ที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิด ได้แก่ ASD, VSD, Repaired VSD ใน NYHA class I or II โดยศึกษา ระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์โดยอาศัย HPLC method ควบคู่กับ TNF α , ANP , BNP โดยหาความสัมพันธ์กับ Cardiac output, Cardiac index, Mean pulmonary arterial pressure, Pulmonary/ Systemic blood flow ratio ที่วัดได้จากการสวนหัวใจ เปรียบเทียบกับเด็กปกติที่รับไว้ในรพ.ด้วยอาการแน่นหน้าอกที่ไม่พบความผิดปกติ

พบว่าระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์มีความสัมพันธ์ในเชิงลบกับ Cardiac index และมีความสัมพันธ์ในเชิงบวกกับสัดส่วนของ Pulmonary/Systemic blood pressure ratio รวมทั้งมีความสัมพันธ์ระหว่างระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์กับระดับของ TNF α

ปี 2000 Jiang H(30) ทำการศึกษาระดับของ Endothelin-1 , Nitric oxide และ ANP ในเด็กที่มี VSD 60 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่มี Mean pulmonary arterial pressure มากกว่าและน้อยกว่า 20 mmHg พบว่าระดับ plasma Endothelin-1, Nitric oxide และ ANP ในกลุ่มที่มี Mean pulmonary arterial pressure มากกว่า 20 mmHg สูงกว่าอีกกลุ่มหนึ่งอย่างมีนัยสำคัญ และ การใช้ cardio-pulmonary bypass (CPB) มีผลให้ระดับ plasma Endothelin-1 เพิ่มขึ้นและระดับ plasma nitric oxide ลดลง ในขณะที่ inhaled nitric oxide มีผลให้ระดับ plasma Endothelin-1 ลดลงและระดับ plasma nitric oxide เพิ่มขึ้นภายหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิต ที่ปอดสูง

ปี 2000 Kotake F(31) ทำการศึกษความสัมพันธ์ระหว่างระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ และความรุนแรงของภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูง โดยศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่มีหัวใจพิการแต่กำเนิด 36 คน แบ่งเป็น 3 กลุ่มตามสรีรวิทยาการไหลเวียนและภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูง โดยทำการวัดระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ที่ได้จากการสวนหัวใจจากตำแหน่งต่าง ๆ โดยวิธี Chemiluminescent ไม่พบความแตกต่างของระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ที่ได้จากเส้นเลือดแต่ละตำแหน่ง (RA, PA, LA, AO)

พบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูงจะมีระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์สูงกว่าในกลุ่มที่ไม่มีภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูงอย่างมีนัยสำคัญ และพบความสัมพันธ์เชิงลบระหว่างระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์และระดับของ Pulmonary arterial resistance (Rp) ที่มากกว่า 6 Wood U/m^2

ปี 2001 Reiner B(32) ทำการศึกษาในเด็กเล็ก 15 คน ที่มี Left-to-Right shunt เปรียบเทียบกับเด็กเล็ก 11 คน ที่มี Cyanotic heart disease ที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดลดลง โดยเปรียบเทียบทั้งระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ TNF-R1 และ TNF-R2 โดยระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์วัดโดย Griess method พบว่าในกลุ่มที่มี Left-to-Right Shunt มีระดับของ mediators ทั้ง 3 มากกว่าในกลุ่ม Cyanotic heart disease อย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งพบความสัมพันธ์ระหว่างระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ กับ TNF-R1 และ TNF-R2

ปี 2001 Gorenflo M(33) ทำการศึกษาในเด็กที่เป็น VSD, ASD และ Atrioventricular canal จำนวนทั้งหมด 29 คน โดยทำการวัดระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ที่ได้จากการสวนหัวใจจากตำแหน่ง pulmonary vein โดยวิธี HPLC method พบว่าไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่มี Pulmonary/Systemic blood flow ratio (Qp/Qs) มากกว่า 1.5 และน้อยกว่า 1.5

ปี 2002 Ikemoto Y(34) ทำการศึกษาระดับ plasma nitrate ที่ได้จากการสวนหัวใจในเด็กที่มีหัวใจพิการแต่กำเนิด 46 คน เปรียบเทียบกับเด็กปกติจำนวน 48 คนพบว่าระดับ plasma nitrate เพิ่มขึ้นในเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูงเมื่อเทียบกับเด็กปกติ โดยมีความสัมพันธ์กับ Pulmonary/Systemic flow ratio แต่ไม่แตกต่างในเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีความดันโลหิตที่ปอดปกติ เทียบกับกลุ่มควบคุม

ปี 2003 Lu H(35) ทำการศึกษาระดับ Endothelin , Nitric oxide และ Adrenomedullin ในเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิด 33 คน โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่มตามระดับของความดันโลหิตที่ปอด เปรียบเทียบกับเด็กปกติ 15 คน โดยอาศัย radioimmunoassay พบว่าระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่มีภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูงและกลุ่มควบคุม แต่แนวโน้มระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์จะลดต่ำลงเมื่อความดันโลหิตที่ปอดเพิ่มขึ้น

นอกจากนี้ยังได้ศึกษาเพิ่มในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดพบว่า ระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ก่อนและหลังผ่าตัดไม่แตกต่างกัน

จากการศึกษาที่ผ่านมาจึงไม่สามารถสรุปได้แน่นอนถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์ที่เกิดขึ้น ในภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูงในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น โดยส่วนใหญ่จะพบว่าระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์จะเพิ่มขึ้นและสัมพันธ์กับปริมาณโลหิตที่ไหลเวียนไปปอดและความดันโลหิตที่ปอด รวมทั้งภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูงโดยยังไม่สามารถอธิบายถึงกลไกการเปลี่ยนแปลงได้อย่างชัดเจน

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

ประชากร

ประชากรเป้าหมาย(Target populations)

ทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด ซึ่งรับไว้ในหอผู้ป่วยฝ่ายกุมารเวชศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์ เพื่อทำการสวนหัวใจ ตามข้อบ่งชี้ของการรักษาระหว่างวันที่ 1 มี.ค. 2547 ถึง 31 ธ.ค. 2547

กฎเกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา(Inclusion criteria)

- ผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 1 เดือนถึง 12 ปี
- มีประวัติหรือการตรวจร่างกาย ที่บ่งชี้ว่ามีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น(increased pulmonary blood flow) หรือลดลง(decreased pulmonary blood flow)

กฎเกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา(Exclusion criteria)

- มีการทำงานของตับและไตผิดปกติ
- มีความผิดปกติในการแลกเปลี่ยนก๊าซที่ปอด
- มีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง
- มีภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ

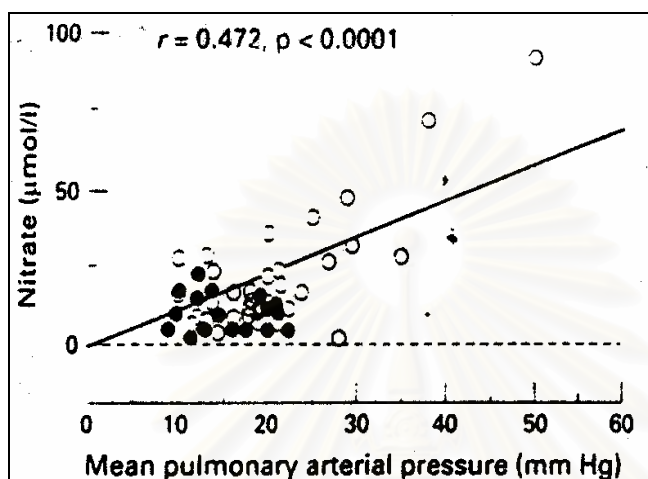
การคำนวณขนาดตัวอย่าง(Sample size)

โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ J Takaya ปี 1998 ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่มี Ventricular Septal Defect จำนวน 29 คน

พบความสัมพันธ์ระหว่าง Plasma NO_x level กับ mean pulmonary arterial pressure

โดยมีค่า Correlation coefficient (r) เท่ากับ 0.472 , $p < 0.0001$ ดังในกราฟที่ 1

กราฟที่ 1 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง Nitrate และ MPA pressure จากการศึกษาของ J Takaya



โดยกำหนดให้มี Type I error 0.05

Type II error 0.20

อ้างอิงจาดตารางในการประมาณขนาดตัวอย่างของ Cohen ,1988

ขนาดตัวอย่าง(Sample size) เท่ากับ 32

จึงทำการศึกษาในประชากรเป้าหมายทั้งหมดในช่วงเวลาที่กำหนด โดยกำหนดจำนวนผู้ป่วยที่จะศึกษาในขั้นต้นไม่ต่ำกว่าขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้คือ 32 คน

การสังเกตและการวัด(Observation and Measurement)

1. การประเมินระดับของความดันโลหิตที่ปอดและค่าพารามิเตอร์ ที่ได้จากการสวนหัวใจ (Cardiac catheterization)

ทำการประเมินโดยกุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาโรคหัวใจ โดยประเมินค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ดังนี้

1 Mean Pulmonary Arterial Pressure (MPA)

ได้จากการวัดขณะทำการสวนหัวใจ หน่วยเป็น mmHg

2 Pulmonary to systemic flow ratio(Qp/Qs)

คำนวณจาก Pulmonary flow(Qp)

Systemic flow(Qs)

$$\text{Pulmonary flow(Qp)} = \frac{V_{O_2}}{C_{PV} - C_{PA}}$$

$$\text{Systemic flow(Qs)} = \frac{V_{O_2}}{C_{AO} - C_{MV}}$$

V_{O_2} คือ oxygen consumption (ml/min) ประมาณค่าจากตาราง ตามอายุ เพศและอัตราการเต้นของหัวใจ (ภาคผนวก ข.)

C คือ oxygen content (ml/L) ในตำแหน่งต่างๆ

คำนวณจาก (O_2 capacity * O_2 saturation) + dissolved O_2

$$O_2 \text{ capacity} = 1.34 * \text{Hemoglobin(g/dl)}$$

$$\text{dissolved } O_2 = P_{O_2} * 0.003$$

3 Pulmonary to systemic pressure ratio(Pp/Ps)

คำนวณจาก Pulmonary pressure(Pp)

Systemic pressure(Ps)

4 Pulmonary to systemic resistance ratio(Rp/Rs)

คำนวณจาก Pulmonary vascular resistance(Rp)

Systemic vascular resistance(Rs)

$$\text{Pulmonary vascular resistance(Rp)} = \frac{\text{Mean PA pressure} - \text{Mean LA pressure}}{\text{Pulmonary flow(Qp)}}$$

$$\text{Systemic vascular resistance(Rp)} = \frac{\text{Mean AO pressure} - \text{Mean RA pressure}}{\text{Systemic flow(Qs)}}$$

5 Cardiac output(CO)

$$\text{คำนวณจาก } \frac{V_{O_2}}{C_{AO} - C_{MV}}$$

หน่วยเป็น L/min

V_{O_2} คือ oxygen consumption (ml/min)

C คือ oxygen content (ml/L) ในตำแหน่งต่างๆ

6 cardiac index (CI)

$$\text{คำนวณจาก } \frac{\text{Cardiac output(CO)}}{\text{Body surface area(BSA)}}$$

หน่วยเป็น L/min/m²

2. การตรวจระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์(Plasma nitric oxide product)

2.1 การเก็บตัวอย่าง (Sample collection and storage)

เก็บตัวอย่างเลือดใน sample collecting tube ที่มี EDTA เป็น anticoagulant ปริมาณ 3 มล. เก็บในอุณหภูมิ 4 °C จัดส่งห้องปฏิบัติการที่ตึกสิริกิติ์ ชั้น 9 ภายใน 1 วัน นำเลือดที่ได้มาปั่นแยก 1000 รอบ/นาที นาน 10 นาที แยก plasma เก็บที่อุณหภูมิ ≤ -20°C เพื่อเป็นตัวอย่างในการตรวจหาระดับ plasma nitric oxide product

2.2 การตรวจระดับ Plasma Nitrate and Nitrite

ทำการตรวจระดับ plasma Nitrate and Nitrite โดยอาศัยชุดทดสอบ Nitric oxide assay ของบริษัท R&D System, Inc ที่อาศัย Griess reaction มีการเตรียม Nitric และ Nitrite standard curves สำหรับชุดทดสอบเฉพาะ โดยมีความไวขั้นต่ำในการวิเคราะห์ระดับของ Nitrate เท่ากับ 0.54 μmol/L, Nitrite เท่ากับ 0.22 μmol/L

วิธีทำการศึกษา

1. บันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเมื่อแรกเริ่มเกี่ยวกับลักษณะทั่วไป การวินิจฉัยโรค ประวัติ การเจ็บป่วยในอดีตและยาที่เคยได้รับ โดยผู้วิจัยสอบถามจากผู้ป่วย บิดามารดา และข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน
2. ตรวจร่างกายผู้ป่วยและบันทึกอาการและอาการแสดงต่างๆ
3. ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานคือ CBC, BUN, Creatinine, CXR, EKG
4. ทำการสวนหัวใจเพื่อประเมินความผิดปกติทางกายวิภาค และบันทึกค่าพารามิเตอร์ที่ใช้ อ้างอิงในการศึกษา
5. ทำการเก็บตัวอย่างเลือดจากตำแหน่งต่างๆ ในขณะที่ทำการสวนหัวใจในตำแหน่งต่างๆ คือ Right atrium, Right ventricle หรือ Pulmonary artery, Pulmonary vein หรือ Left atrium และ Left ventricle โดยเป็นตัวอย่างเลือดที่ได้ขณะที่ผู้ป่วยหายใจในความเข้มข้นออกซิเจนปกติและ นำส่งห้องปฏิบัติการเพื่อปั่นแยกพลาสมาภายใน 6 ชั่วโมง
6. ทำการตรวจหาระดับ plasma nitric oxide product คือ nitrate และ nitrite โดยแบ่งเป็น Prepulmonary NO_x และ Postpulmonary NO_x
 - ในผู้ป่วยที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น
 - Prepulmonary NO_x ได้จากตัวอย่างเลือดที่ได้จาก PA หรือ RV
 - Postpulmonary NO_x ได้จากตัวอย่างเลือดที่ได้จาก LA หรือ LV
 - ในผู้ป่วยที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดลดลง
 - Prepulmonary NO_x ได้จากตัวอย่างเลือดที่ได้จาก RV
 - Postpulmonary NO_x ได้จากตัวอย่างเลือดที่ได้จาก LV
7. บันทึกข้อมูลและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวิเคราะห์ทางสถิติ

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย , ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ , ค่าพารามิเตอร์ ที่ได้จากการสวนหัวใจ และผลการตรวจหาระดับ plasma Nitrate และ Nitrite assay ในตำแหน่งต่างๆ จะได้รับการบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูล (ภาคผนวก ง.) และทำการเก็บข้อมูลทั้งหมดลงในคอมพิวเตอร์ เพื่อนำมาตรวจและวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. หาค่าความสัมพันธ์ระหว่างระดับ Plasma nitric oxide product กับ Mean pulmonary arterial pressure(MPA)
2. หาค่าความสัมพันธ์ระหว่างระดับ Plasma nitric oxide product กับสัดส่วนของ Pulmonary to systemic blood flow(Qp/Qs), Pulmonary to systemic pressure ratio(Pp/Ps), Pulmonary to systemic resistance ratio(Rp/Rs), Cardiac output(CO)และ Cardiac index(CI)
3. เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับ Prepulmonary NO_x และ Postpulmonary NO_x
4. เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับ Plasma nitric oxide product ระหว่างประชากรที่มีหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดเขียวและไม่เขียว
5. เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับ Plasma nitric oxide product ระหว่างประชากรที่มีหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดเขียวที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น กับในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดเขียวที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดลดลง

โดย 1. และ 2. เป็นการหาค่าความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลชนิด continuous data เหมือนกัน จึงอาศัยสถิติ Pearson correlation ช่วยในการวิเคราะห์

โดย 3. เป็นการทดสอบความแตกต่างระหว่างข้อมูลชนิด continuous data ที่ได้จากประชากรที่มีความสัมพันธ์กัน จึงอาศัยสถิติ Pair t test ช่วยในการวิเคราะห์

โดย 4. และ 5. เป็นการทดสอบความแตกต่างระหว่างข้อมูลชนิด continuous data ที่ได้จากประชากรที่ไม่มีความสัมพันธ์กัน จึงอาศัยสถิติ Student t test ช่วยในการวิเคราะห์

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการวิเคราะห์

ข้อมูลทั่วไป

จากการรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด ที่มีอายุตั้งแต่ 1 เดือนถึง 12 ปี ซึ่งรับไว้ในหอผู้ป่วยฝ่ายกุมารเวชศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์ เพื่อทำการสวนหัวใจ ตามข้อบ่งชี้ของการรักษาระหว่างวันที่ 1 มี.ค. 2547 ถึง 31 ธ.ค. 2547 มีผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาทั้งหมด 34 ราย มีอายุตั้งแต่ 3 เดือน ถึง 12ปี 9 เดือน (อายุเฉลี่ย 3ปี 10 เดือน) แบ่งเป็นเพศชาย 16 ราย เพศหญิง 18 ราย โดยเป็นผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น (increased pulmonary blood flow) 28 ราย เป็นผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดลดลง (decreased pulmonary blood flow) 4 ราย และเป็นผู้ป่วยเด็กที่มีความผิดปกติอื่นที่น่าสนใจนอกเหนือจากผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวอีก 2 ราย ดังที่แสดงการแจกแจงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 จำนวนผู้ป่วยและชนิดของความพิการของผู้ป่วยที่ทำการศึกษา

	เพศชาย(คน)	เพศหญิง(คน)	รวม(คน)
1.กลุ่มที่มีการไหลเวียนโลหิตไป ปอดเพิ่มขึ้นที่ไม่เขียว(Left-to- Right shunt)			
- VSD	6	8	14
- Complete AV canal	-	2	2
- PDA	1	1	2
- VSD and PDA	1	2	3
รวม	8	13	21
2.กลุ่มที่มีการไหลเวียนโลหิตไป ปอดเพิ่มขึ้นที่เขียว(Right-to-Left shunt with increased pulmonary blood flow)			
- Truncus arteriosus	2	1	3
- DORV with VSD	1	1	2
- TAPVR(supracardiac)	1	-	1
- Single atrium	-	1	1
รวม	4	3	7
3.กลุ่มที่มีการไหลเวียนโลหิตไป ปอดลดลง			
- TOF	2	2	4
4.อื่น ๆ			
- PV stenosis	1	-	1
- Primary Pulmonary Hypertension	1	-	1

ทุกรายมีการทำงานของไตปกติ โดยในแต่ละกลุ่มมีการกระจายของข้อมูลตามเพศ อายุ ไม่แตกต่างกันดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มที่ทำการศึกษา

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	total
เพศ(คน) ชาย	8	4	2	2	16
หญิง	13	3	2	0	18
อายุเฉลี่ย (ช่วงอายุ)	4 2/12 yr (5 mo - 12 9/12 yr)	1 11/12 yr (3 mo - 10 yr)	5 7/12 yr (1 8/12 yr - 12 yr)	2 3/12 yr (1 1/12 yr-3 5/12 yr)	3 10/12 yr (3 mo - 12 9/12 yr)
Hgb*(mg/dl)	12.35±1.33	13.97±1.29	16.26±2.63	13.65±2.47	13.22±1.98
Cr*(mg/dl)	0.35±0.17	0.28±0.08	0.35±0.13	0.40±0.14	0.34±0.15

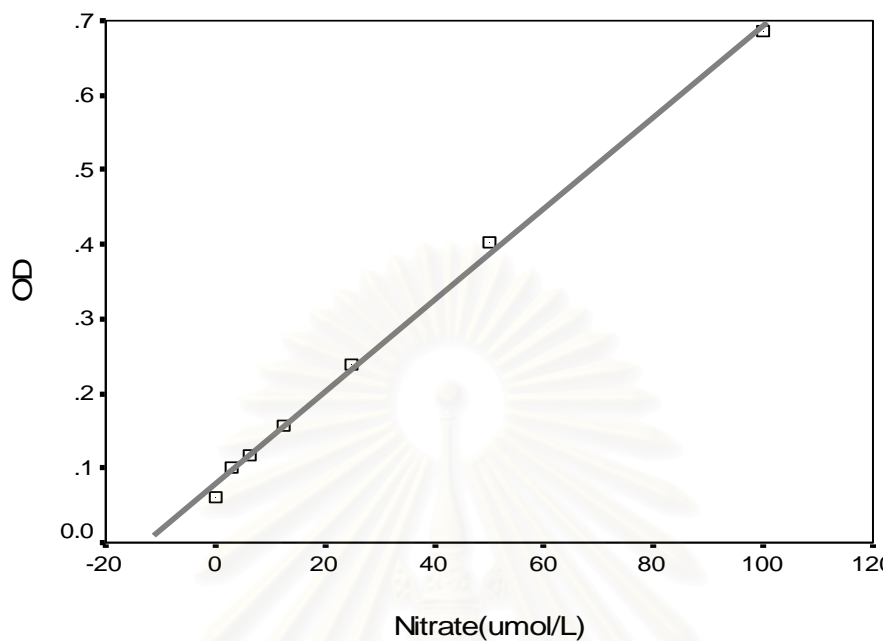
* Mean±SD

โดยในกลุ่มที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น มีผู้ป่วย 18 รายที่ต้องได้รับยาเพื่อควบคุมภาวะหัวใจวายคือ Lanoxin , Angiotensin converting enzyme inhibitor, Aldactone , Furosemide

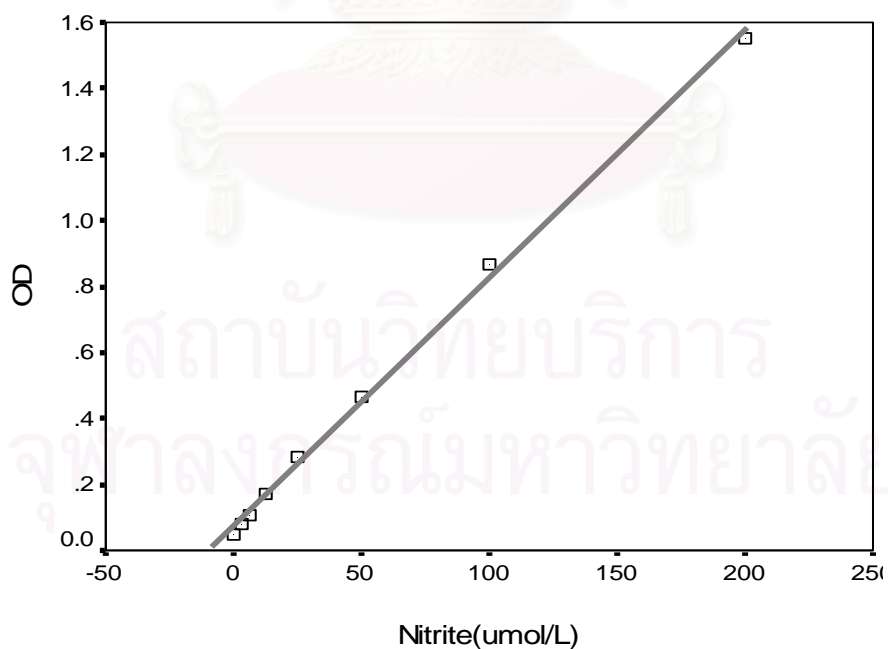
การตรวจระดับ Plasma Nitrate and Nitrite

ทำการเก็บตัวอย่างเลือดจากหัวใจห้องล่างขวา 34 ตัวอย่าง ห้องบนซ้ายหรือล่างซ้าย 34 ตัวอย่างโดยวัดเป็นความเข้มแสง (OD) ที่เกิดจากปฏิกิริยา Griess reaction เปรียบเทียบกับ Nitric และ Nitrite standard curves สำหรับชุดทดสอบเฉพาะ ดังในกราฟที่ 2 และ 3

กราฟที่ 2 กราฟมาตรฐานของ Nitrate assay



กราฟที่ 3 กราฟมาตรฐานของ Nitrite assay



โดย Plasma nitric oxide = Nitrate + Nitrite

การวิเคราะห์ข้อมูล

เมื่อเปรียบเทียบค่า Prepulmonary NO_x และ Postpulmonary NO_x พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติดังในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ระดับ plasma nitric oxide ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มที่ทำการศึกษา

	Prepulmonary*		Postpulmonary*		<i>p</i>
Group 1					
Nitrate	55.25±12.73	(37.51-85.19)	59.67±17.37	(37.83-94.89)	0.146
Nitrite	2.22±2.01	(0-6.91)	2.26±2.00	(0-6.39)	0.950
NO _x	58.11±12.96	(38.87-88.40)	62.43±19.05	(37.83-101.28)	0.239
Group 2					
Nitrate	51.60±7.78	(41.87-63.85)	54.07±17.94	(35.89-76.78)	0.666
Nitrite	1.00±0.59	(0-1.63)	2.40±2.45	(0.30-7.18)	0.225
NO _x	52.53±7.42	(42.97-64.29)	56.25±18.96	(37.25-81.86)	0.566
Group 3					
Nitrate	39.45±9.59	(28.46-46.08)	42.25±10.78	(32.82-54.00)	0.507
Nitrite	0.66±0.49	(0-1.10)	0.76±0.82	(0-1.76)	0.854
NO _x	39.96±9.17	(29.42-46.08)	43.20±10.64	(34.58-55.10)	0.503

*Mean±SD(range of data)

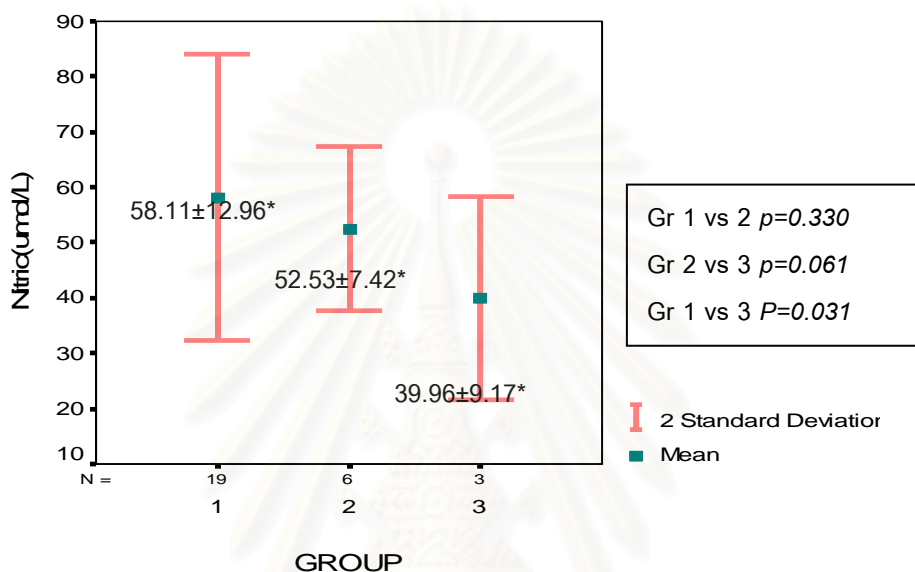
ตารางที่ 6 เปรียบเทียบระดับ plasma nitric oxide ระหว่างกลุ่มที่มีการไหลเวียนโลหิตไปอดเพิ่มขึ้นและลดลง

	Increased flow* (Gr 1+2)	Decreased flow* (Gr 3)	<i>p</i>
Prepulmonary Nitrate	54.41±11.74	39.45±9.59	0.044
Nitrite	1.90±1.83	0.66±0.49	0.004
NO _x	56.77±11.97	39.96±9.17	0.027
Postpulmonary Nitrate	58.38±17.30	42.25±10.78	0.129
Nitrite	2.30±2.08	0.76±0.82	0.023
NO _x	60.94±18.82	43.20±10.64	0.125

*Mean±SD

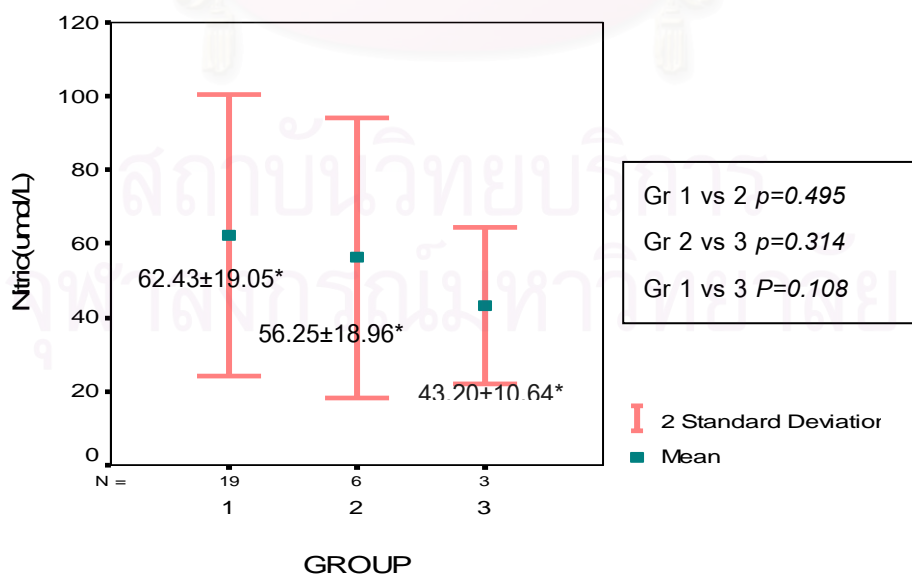
จากตารางที่ 5 จะเห็นได้ว่าค่าเฉลี่ยของ Nitrate , Nitrite และ NO_x ในกลุ่มที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นทั้งที่เขียวและไม่เขียวสูงกว่าในกลุ่มที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดลดลง และมีการแจกแจงค่าเฉลี่ยดังในกราฟที่ 4 และ 5

กราฟที่ 4 กราฟเปรียบเทียบระดับ Prepulmonary NO_x



*Mean±SD

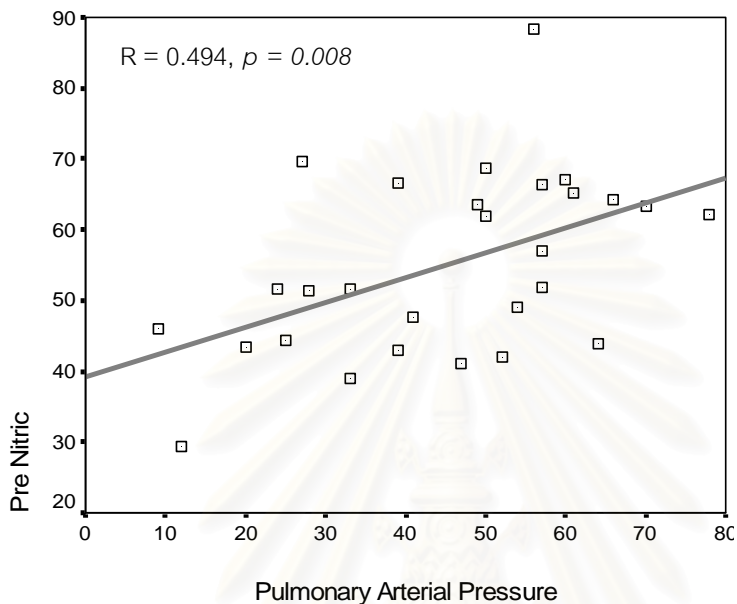
กราฟที่ 5 กราฟเปรียบเทียบระดับ Postpulmonary NO_x



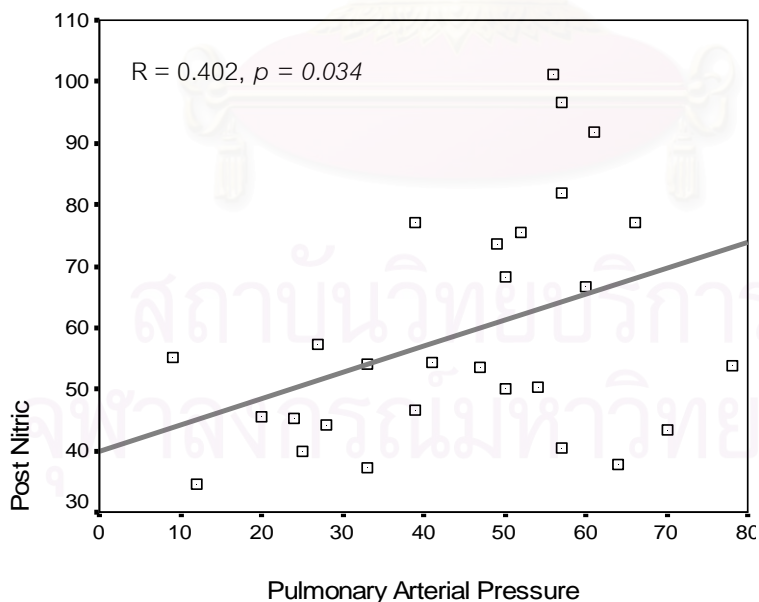
*Mean±SD

โดย plasma nitric oxide ที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับ Mean pulmonary arterial pressure ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และมีแนวโน้มจะเพิ่มขึ้นเมื่อ Rp/Rs เพิ่มขึ้นแต่ไม่มีความสัมพันธ์กับ Qp/Qs , Cardiac output หรือ Cardiac index ดังในกราฟที่ 6 และ 7

กราฟที่ 6 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง Prepulmonary- NO_x และ MPA pressure



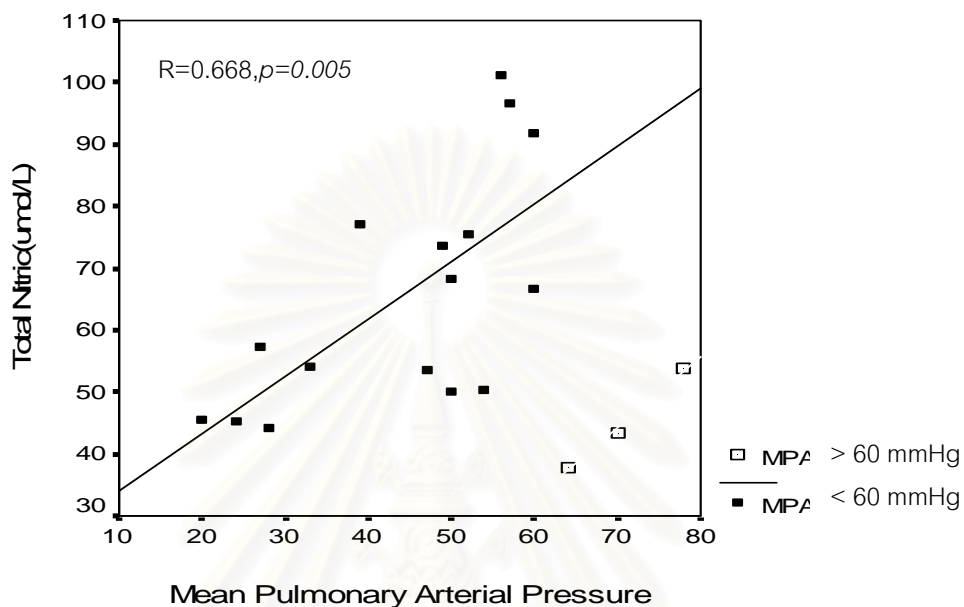
กราฟที่ 7 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง Postpulmonary- NO_x และ MPA pressure



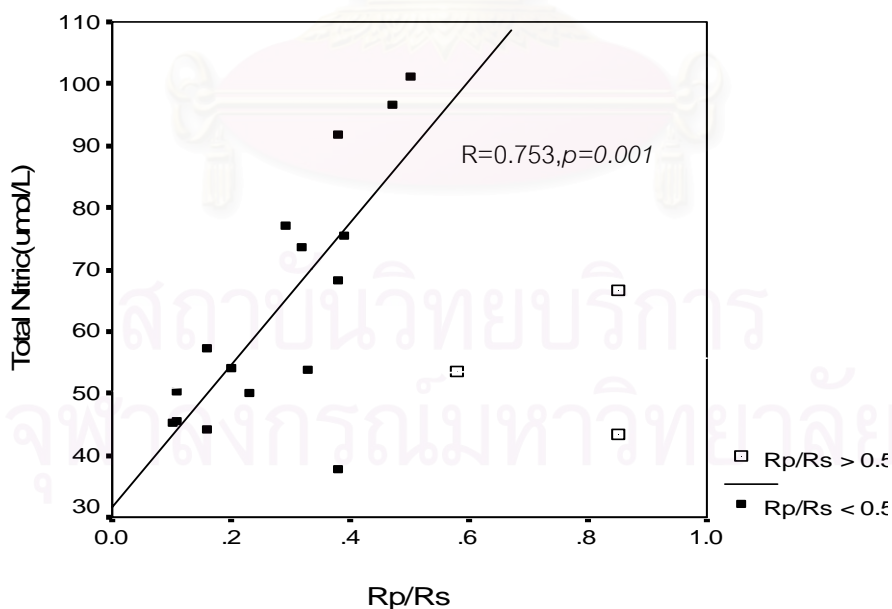
เมื่อพิจารณาข้อมูลในกลุ่มที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นพบว่าผู้ป่วยที่มี Left-to-Right shunt ที่มีความดันโลหิตในปอดสูงปานกลางจะมีระดับ plasma nitric oxide สัมพันธ์กับ Mean pulmonary arterial pressure แต่มีแนวโน้มลดลงในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตในปอดสูง

มากหรือมีกลุ่มที่มีความต้านทานโลหิตในปอดสูงมากแต่ไม่มีความสัมพันธ์ทางสถิติ ดังแสดงในกราฟที่ 8 และ 9

กราฟที่ 8 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง Plasma nitric oxide และ MPA pressure ในผู้ป่วยที่มี Left-to-Right shunt



กราฟที่ 9 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง Plasma nitric oxide และ Pulmonary to Systemic resistance Ratio (Rp/Rs) ในผู้ป่วยที่มี Left-to-Right shunt



เช่นเดียวกับในผู้ป่วยที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นที่เฉิว ที่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ plasma nitric oxide กับ Mean pulmonary arterial pressure ($R = 0.693, p = 0.127$) และ Rp/Rs ($R = 0.749, p = 0.087$) ในขณะที่ระดับ plasma nitric oxide ของทั้งสองกลุ่มไม่สัมพันธ์กับ Qp/Qs , Cardiac output หรือ Cardiac index

ในการศึกษานี้ได้ศึกษาในผู้ป่วยอีก 2 ราย ที่มีความดันโลหิตที่ปอดสูงจาก Primary pulmonary hypertension 1 ราย และ Pulmonary vein stenosis 1 ราย พบว่ามีระดับ Plasma nitric oxide สูงมาก โดยเฉพาะเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยอื่นในการศึกษาที่มีความดันโลหิตที่ปอดใกล้เคียงกัน



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

อภิปรายผลการวิจัย

Nitric oxide เป็นสารที่หลั่งจาก vascular endothelium cell ต่างๆ ของร่างกายรวม endothelium ของ pulmonary vascular bed การศึกษานี้พบว่าระดับ Plasma nitric oxide ในห้องหัวใจก่อนไปปอด (pre-pulmonary NO_x) มีระดับต่ำกว่า Plasma nitric oxide ในห้องหัวใจภายหลังกลับจากปอด (post-pulmonary NO_x) ในผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีปริมาณโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นและปริมาณโลหิตไปปอดลดลง แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้อาจเนื่องจากจำนวนประชากรน้อย การที่มีระดับ Plasma nitric oxide ในห้องหัวใจภายหลังกลับจากปอดสูงขึ้นน่าจะแสดงว่า pulmonary endothelium มีส่วนสำคัญในการสร้าง nitric oxide และการศึกษานี้พบว่าระดับ Plasma nitric oxide ในผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีปริมาณโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นและมีภาวะ pulmonary artery hypertension มีปริมาณสูงกว่าโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีปริมาณโลหิตไปปอดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งคล้ายคลึงกับการศึกษาที่ผ่านมา แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีปริมาณโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน พบว่าผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดไม่เขียวมีระดับ Plasma nitric oxide สูงกว่าผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดเขียว แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่าปริมาณ Plasma nitric oxide ที่เพิ่มสูงขึ้นเป็นผลเนื่องจากการมีภาวะ pulmonary hypertension และภาวะ hypoxia ทำให้การสร้าง Nitric oxide ลดลง

การศึกษาส่วนใหญ่พบว่าระดับ Plasma nitric oxide ในผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีปริมาณโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์โดยตรงกับความดันโลหิตในปอดและความต้านทานของหลอดเลือดในปอด ส่วนการที่มีปริมาณโลหิตที่ไหลไปปอดสูงขึ้นแต่ไม่มีภาวะ pulmonary hypertension ระดับ Plasma nitric oxide ไม่เพิ่มขึ้น ในการศึกษานี้พบลักษณะเช่นเดียวกัน โดยมีความสัมพันธ์ในระดับปานกลางถึงสูง การมีระดับ Plasma nitric oxide ในผู้ป่วยที่มี chronic pulmonary hypertension เพิ่มขึ้นเชื่อว่าเป็นผลจากการที่มี endogenous nitric oxide synthase (eNOs) activity เพิ่มขึ้น ซึ่งเกิดจากการปรับตัวต่อการมี transmural pressure สูงขึ้น รวมทั้งเกิด

จากการมี endothelial dysfunction ทำให้มีความผิดปกติในการตอบสนองต่อ nitric oxide dependent pulmonary vasodilatation ทำให้มีการสังเคราะห์ nitric oxide เพิ่มขึ้น

การศึกษาในลูกแกะพบว่า ในกรณีที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างถาวรของหลอดเลือดในปอด มีการทำลาย pulmonary vascular endothelial ทำให้มี vascular remodeling ร่วมกับมีการลดลงของ pulmonary vascular bed ทำให้การสร้าง nitric oxide ลดลง ซึ่งในการศึกษานี้กลุ่มผู้ป่วยที่นำมาศึกษาส่วนใหญ่มีความดันโลหิตในปอดสูง มีอายุมากและมีความดันโลหิตในปอดสูงเป็นเวลานาน พบว่าในผู้ป่วยที่มีความต้านทานของหลอดเลือดในปอดสูงมากกว่า 60 mmHg มี Rp/Rs ratio มากกว่า 0.5 ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด pulmonary vascular disease มีระดับ Plasma nitric oxide ลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มี Rp/Rs ratio น้อยกว่า 0.5 ดังนั้นระดับ Plasma nitric oxide จึงอาจสามารถนำมาใช้ในการติดตามผู้ป่วยหรือใช้ในการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการทำผ่าตัด total correction ได้

ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่จำนวนประชากรน้อยกว่าที่ตั้งเป้าหมาย คือมีผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้นทั้งที่เขียวและไม่เขียวรวม 28 คนจากที่คำนวณขนาดตัวอย่างไว้ 32 คน และผู้ป่วยแต่ละคนมีความพิการแตกต่างกันทำให้มีการเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamics ต่างกันซึ่งอาจส่งผลให้มีการสร้าง nitric oxide ไม่เท่ากัน และระดับ plasma nitric oxide ที่วัดได้ ณ ตำแหน่งต่างๆแตกต่างกัน ทำให้ข้อมูลมีการกระจายตัวค่อนข้างมากและไม่สามารถหาว่าปัจจัยใดที่มีผลต่อระดับ plasma nitric oxide และไม่สามารถเปรียบเทียบข้อมูลในแต่ละกลุ่มโดยการจับคู่ประชากรที่มีค่าพารามิเตอร์อื่นที่คล้ายคลึงกันได้ รวมทั้งไม่มี normal control group อย่างแท้จริงเนื่องจากใน case TOF อาจมีผลจากภาวะ chronic hypoxia เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการสร้าง nitric oxide ดังที่ได้อภิปรายข้างต้น ซึ่งถ้าได้มีการเก็บรวบรวมข้อมูลเพิ่มขึ้นและมีการแจกแจงชนิดของความพิการอย่างเป็นระเบียบมากขึ้น รวมทั้งมีการเก็บตัวอย่างเลือดในตำแหน่งของ Pulmonary vein ,Systemic/SVC และ Pulmonary artery นำมาประกอบการวิเคราะห์ข้อมูลอาจทำให้พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนขึ้น

นอกจากนั้น ในการศึกษาไม่สามารถควบคุมผลจากยาที่ใช้ในการควบคุมภาวะหัวใจวายที่อาจมีผลต่อระดับ plasma nitric oxide ได้และไม่สามารถศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการสร้าง nitric oxide กับการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของหลอดเลือดภายในปอดและ vascular reactivity ต่อ Acetylcholine และ Sodium nitroprusside ซึ่งน่าจะเป็นประเด็นสำคัญที่ช่วย

พยากรณ์โรคในผู้ป่วยที่มีภาวะ Pulmonary vascular disease และภาวะความดันโลหิตที่ปอดสูง
ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น (increased
pulmonary blood flow)



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. Auslender, M., and Artman, M. Overview of the management of pediatric heart failure. Prog Pediatr Cardiol 11(2000): 231-241
2. Wells, G., and Little, W. C. Current treatment and future directions in heart failure. Curr Opin Pharmacol 2(2002): 148-153
3. Young, J. B. New therapeutic choices in the management of acute congestive heart failure. Rev Cardivasc Med Supp 2(2001): S19-24
4. Anderson, M. R. The systemic inflammatory response in heart failure. Prog Pediatr Cardiol 11(2000): 219-230
5. Paulus, W. J. The role of nitric oxide in the failing heart. Heart Fail Rev 6(2001): 105-118
6. Takahashi, M., Takeda, S., Kurokawa, S., Kubo, T., Fukuda, N., and Izumi, T. Cyclic GMP production by ANP, BNP and NO during worsening and improvement of chronic heart failure. Jpn Heart J 44(2003): 713-724
7. Katz, S. D., Khan, T., Zeballos, G. A., Mathew, L., Potharlanka, P., Knecht, M., et al. Decreased activity of the L-arginine-nitric oxide metabolic pathway in patients with congestive heart failure. Circulation 99(1999): 2113-2117
8. Sugamori, T., Ishibashi, Y., Shimada, T., Takahashi, N., Sakane, T., Ohata, S., et al. Increased nitric oxide in proportion to the severity of heart failure in patients with dilated cardiomyopathy: close correlation of tumor necrosis factor-alpha with systemic and local production of nitric oxide. Circ J 66(2002): 627-632
9. Sumino, H., Sato, K., Sakamaki, T., Masuda, H., Nakamura, T., and Kanda, T. Decreased basal production of nitric oxide in patients with heart disease. Chest 113(1998): 317-322
10. Yu, C. M., Fung, P. C., Chan, G., Lai, K. W., Wang, Q., and Lau, C. P. Plasma nitric oxide level in heart failure secondary to left ventricular diastolic dysfunction. Am J Cardiol 88(2001): 867-870

11. Mitsuke, Y., Lee, J. D., Shimizu, H., Uzui, H., Iwasaki, H., and Ueda, T. Nitric oxide synthase activity in peripheral polymorphonuclear leukocytes in patients with chronic congestive heart failure. Am J Cardiol 87(2001): 183-187
12. Node, K., Kitakaze, M., Yoshihara, F., Sasaki, T., Kuzuya, T., and Hori, M. Increased cardiac levels of nitric oxide in patients with chronic heart failure. Am J Cardiol 86(2000): 474-477
13. Park, Y. K. Pediatric cardiology for practitioners pp. 417-426
14. Steinhorn, R. H., and Fineman, J. R. The pathophysiology of pulmonary hypertension in congenital heart disease. Artif Organs 23(1999): 970-974
15. Moraes, D. L., Colucci, W. S., and Givertz, M. M. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure. Circulation 102(2000): 1718-1723
16. Alonso, D., and Radomski, M. W. The Nitric oxide-Endothelin-1 connection. Heart Fail Rev 8(2003): 107-115
17. Fuechgott, R. F., and Zawadzki, J. V. The obligatory roles of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 288 (1980): 373-376
18. Palmer, R. M., Ferrige, A. G., and Moncada, S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 327(1987): 524-526
19. Liaudet, L., Soriano, F. G., and Szabo, C. Biology of nitric oxide signaling. Crit Care Med Supp 4 28(2000): N37-52
20. Walter, J. P., and Jean, G. F. Myocardial contractile effects of nitric oxide. Heart Fail Rev 7(2001): 371-383
21. Bodh, I. J. Nitric oxide in heart failure: Friend or foe. Heart Fail Rev 7(2002): 385-389
22. Hampl, V., and Herget, J. Role of nitric oxide in the pathogenesis of chronic pulmonary hypertension. Physiol Rev 80(2000): 1337-1372

23. Neidecker, J. Pulmonary hypertension : the role of nitric oxide in adults. Rev Esp Anesthesiol Reanim 48(2001): 457-459
24. Bishop, J. E., Guerreiro, D., and Laurent, G. J. Changes in the composition and metabolism of arterial collagen during the development of pulmonary hypertension in rabbits. Am Rev Respir Dis 141(1990): 450-455
25. Hislop, A. A., Springall, D. R., Buttery, L. D., Pollock, J. S., and Haworth, S. G. Abundance of endothelial nitric oxide synthase in newborn intrapulmonary arteries. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 73(1995): F17-21
26. Seghaye, M. C., Duchateau, J., Bruniaux, J., Demontoux, S., Detruit, H., Bosson, C., et al. Endogenous nitric oxide production and atrial natriuretic peptide biological activity in infants undergoing cardiac operations. Crit Care Med 25(1997): 1063-1070
27. Takaya, J., Teraguchi, M., Nogi, S., Ikemoto, Y., and Kobayashi, Y. Relation between plasma nitrate and mean pulmonary arterial pressure in ventricular septal defect. Arch Dis Child 79(1998): 498-501
28. Narin, F., Narin, N., Pasaoglu, H., Uzum, K., and Erdogan, R. Nitric oxide level in children with pulmonary hypertension. Indian J Physiol Pharmacol 44(2000): 335-339
29. Takaya, J., Ikemoto, Y., Teraguchi, M., Nogi, S., and Kobayashi, Y. Plasma nitric oxide products correlate with cardiac index of congenital heart disease. Pediatr Cardiol 21(2000): 378-381
30. Jiang, H., Zhang, R., Gong, H., Ma, Z., Li, X., and Song, H. Level of plasma endothelin, nitric oxide and atrial natriuretic peptide after cardiopulmonary bypass and influence of inhaled nitric oxide in patients with ventricular septal defect and pulmonary hypertension. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 40(2002): 290-293
31. Kotake, F., Kobayashi, J., Sonoda, M., and Komoda, T.; Nitric oxide-related compounds in patients with congenital heart defects and pulmonary hypertension. Pediatr Int. 42(2000): 249-254.

32. Buchhorn, R., Wessel, A., Hulpke-Wette, M., Bursch, J., Werdan, K., and Loppnow, H. Endogenous nitric oxide and soluble tumor necrosis factor receptor levels are enhanced in infants with congenital heart disease. Crit Care Med 29(2001): 2208-2210
33. Gorenflo, M., Zheng, C., Poge, A., Bettendorf, M., Werle, E., Fiehn, W., et al. Metabolites of the L-arginine-NO pathway in patients with left to right shunt. Clin lab 47(2001): 441-447
34. Ikemoto, Y., Teraguchi, M., and Kobayashi, Y. Plasma levels of nitrate in congenital heart disease: comparison with healthy children. Pediatr Cardiol 23(2002): 132-136
35. Lu, H., Chen, S., Wang, H., and Cheng, P. Role of adrenomedullin in congenital heart disease associated with pulmonary hypertension. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 23(2003): 275 -277



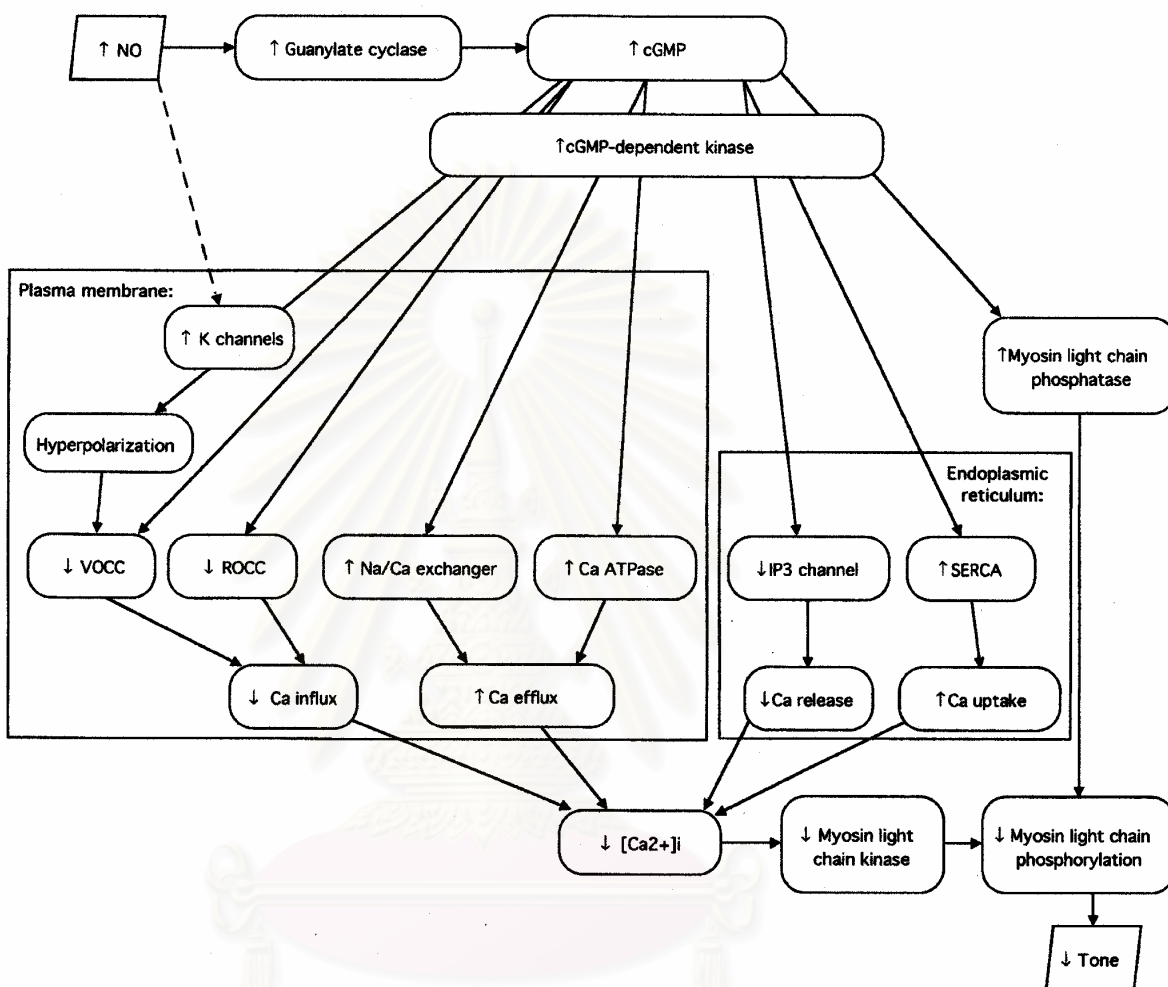
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก. Mechanisms of Nitric oxide (NO)/cGMP –induced vasodilation



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข. Oxygen Consumption per Body Surface Area

Table A-5. Oxygen Consumption per Body Surface Area*

Age (yr)	Heart Rate (beats/min)												
	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170
Male Patients													
3				155	159	163	167	171	175	178	182	186	190
4			149	152	156	160	163	168	171	175	179	182	186
6		141	144	148	151	155	159	162	167	171	174	178	181
8		136	141	145	148	152	156	159	163	167	171	175	178
10	130	134	139	142	146	149	153	157	160	165	169	172	176
12	128	132	136	140	144	147	151	155	158	162	167	170	174
14	127	130	134	137	142	146	149	153	157	160	165	169	172
16	125	129	132	136	141	144	148	152	155	159	162	167	
18	124	127	131	135	139	143	147	150	154	157	161	166	
20	123	126	130	134	137	142	145	149	153	156	160	165	
25	120	124	127	131	135	139	143	147	150	154	157		
30	118	122	125	129	133	136	141	145	148	152	155		
35	116	120	124	127	131	135	139	143	147	150			
40	115	119	122	126	130	133	137	141	145	149			
Female Patients													
3				150	153	157	161	165	169	172	176	180	183
4			141	145	149	152	156	159	163	168	171	175	179
6		130	134	137	142	146	149	153	156	160	165	168	172
8		125	129	133	136	141	144	148	152	155	159	163	167
10	118	122	125	129	133	136	141	144	148	152	155	159	163
12	115	119	122	126	130	133	137	141	145	149	152	156	160
14	112	116	120	123	127	131	134	133	143	146	150	153	157
16	109	114	118	121	125	128	132	136	140	144	148	151	
18	107	111	116	119	123	127	130	134	137	142	146	149	
20	106	109	114	118	121	125	128	132	136	140	144	148	
25	102	106	109	114	118	121	125	128	132	136	140		
30	99	103	106	110	115	118	122	125	129	133	136		
35	97	100	104	107	111	116	119	123	127	130			
50	94	98	102	105	109	112	117	121	124	128			

*In (mL/min)/m². From LaFarge CG, Miettinen OS: The estimation of oxygen consumption. Cardiovasc Res 4:23, 1970.

ภาคผนวก ค. ข้อมูลผู้ป่วยที่ทำการศึกษา

No	DIAGNOSIS	MPA pressure	Cardiac Output	Cardiac index	Qp/Qs	Rp/Rs	Prepulmonary		Postpulmonary	
							Nitrate	Nitrite	Nitrate	Nitrite
Group 1 Left-to-Right shunt										
1	VSD	20	3.07	5.44	1.35	0.03	42.68	0.83	41.39	4.01
2	PDA	23	3.67	4.82	1.05	0.07		0.96		1.49
3	Complete AV canal	24	3.16	3.76	2.17	0.04	49.63	2.02	41.55	3.74
4	VSD	26	4.07	3.76	1.37	0.05	44.30		51.09	
5	VSD	27	4.69	4.05	1.71	0.05	62.72	6.91	54.97	2.42
6	VSD	28	4.22	4.31	1.57	0.05	48.18	3.21	44.30	0.00
7	VSD	33	0.85	3.88	3.00	0.07	37.51	1.36	53.51	0.57
8	PDA	39	2.29	4.60	1.44	0.07	62.40	4.14	73.88	3.34
9	VSD	47	1.76	5.03	1.14	0.12	39.77	1.23	48.99	4.53
10	VSD	49	1.44	4.56	2.25	0.08	63.53	0.00	72.26	1.23
11	VSD	50	3.08	5.18	1.67	0.08	60.78	1.10	66.93	1.23
12	VSD,PDA	50	2.18	4.19	2.27	0.06	68.54	0.17	49.31	0.83
13	VSD,PDA	52	1.58	4.03	2.36	0.10	41.55	0.57	72.42	3.08
14	VSD	54	3.27	3.41	1.47	0.05	45.27	3.74	49.96	0.44
15	Complete AV canal	56	1.10	3.70	1.88	0.50	85.19	3.21	94.89	6.39
16	VSD	57	0.79	3.14	1.65	0.17	65.96	0.44	91.01	5.72
17	VSD,PDA	60	1.32	3.93	1.95	0.12	64.66	0.44	87.29	4.40
18	VSD	60	3.67	7.07	1.25	0.12	66.93	0.17	65.47	1.10
19	VSD	64	2.94	4.01	2.27	0.10	39.61	4.27	37.83	0.00
20	VSD	70	0.71	1.18	1.00	0.89	59.01	4.27	43.33	0.04
21	VSD	78	0.94	2.92	2.35	0.13	56.74	5.33	53.03	0.70
Group 2 Right-to-Left shunt with increase pulmonary blood flow										
22	SA	33	4.15	3.92	3.43	0.03	50.12	1.49	35.89	1.36
23	Truncus type I	39	0.88	3.92	2.23	0.10	41.87	1.10	45.75	0.83
24	TAPVR(Supracardiac)	41	1.42	5.45	1.38	0.11	46.56	0.96	53.67	0.57
25	DORV,VSD	57	2.28	6.83	1.50	0.09	50.28	1.63	37.67	2.82
26	Truncus type I	57	1.27	4.66	1.50	0.13	56.90	0.00	74.68	7.18
27	Truncus type I	58	1.06	3.54	2.91	0.10		1.36		3.74
28	DORV,VSD,COAT	66	0.80	2.53	2.22	0.19	63.85	0.44	76.78	0.30

No	DIAGNOSIS	MPA pressure	Cardiac Output	Cardiac index	Qp/Qs	Rp/Rs	Prepulmonary		Postpulmonary	
							Nitrate	Nitrite	Nitrate	Nitrite
Group 3 Right-to-Left shunt with decrease pulmonary blood flow										
29	TOF	12	1.36	3.33	0.69	0.07	28.46	0.96	32.82	1.76
30	TOF	25	2.68	5.22	0.63	0.12	43.81	0.57	39.93	0.00
31	TOF	9	3.54	5.34	0.39	0.05	46.08	0.00	54.00	1.10
32	TOF		3.41	5.13	0.19		.	1.10	.	0.17
Group 4 Others										
33	PV stenosis	67	2.26	4.41	0.60	0.39	77.43	5.59	68.54	0.96
34	Primary Pulmonary HT	41	-0.95	-1.79	0.97	-8.38	146.93	1.36	170.36	2.02



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ง. แบบฟอร์มในการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ทำการศึกษา

แบบฟอร์มในการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ทำการศึกษา

ความสัมพันธ์ของระดับพลาสมาไนตริกออกไซด์และความดันโลหิตที่ปอด
ของผู้ป่วยเด็กโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น

THE RELATION OF PLASMA NITRIC OXIDE LEVEL AND PULMONARY ARTERIAL PRESSURE
OF CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE WITH
INCREASE PULMONARY BLOOD FLOW

ลำดับที่.....เก็บข้อมูลโดย.....

วันที่.....ward.....

ข้อมูลทั่วไป

ชื่อ.....HN.....AN.....

วัน เดือน ปี เกิด.....เพศ.....อายุ.....ปี.....เดือน

น้ำหนัก.....kg. ส่วนสูง.....cm. (Body Surface Area.....m²)

ที่อยู่.....

.....โทรศัพท์.....

ชื่อบิดา.....ชื่อมารดา.....

ประวัติ

1.คลอด ครบกำหนด ก่อนกำหนด(อายุครรภ์.....สัปดาห์)

น้ำหนักแรกคลอด.....g.

2. โรคประจำตัวและประวัติอดีต

*โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด การวินิจฉัย.....

*เคยได้รับการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (Echocardiogram) หรือสวนหัวใจ (Cardiac catheterization)

เคย Date...../...../.....

ผลการตรวจ: Structural abnormality.....

: Evidence of Pulmonary hypertension มี ไม่มี

ไม่เคยตรวจ

- *ยาโรคหัวใจที่ใช้ประจำ.....
- *ความพิการแต่กำเนิดอื่น มี คือ..... ไม่มี
- *โรคประจำตัวอื่น.....
- *ยาอื่นนอกเหนือจากยาโรคหัวใจ

Physical Examination แรกรับ

- General BT..... °c PR...../min HR...../min
 BP.....mmHg RR...../min O₂ Sat room air.....%
- Respiratory ปกติ ผิดปกติ ระบุ.....
- CVS *Active precordium มี ไม่มี
 *Heave Rt Lt
 *S₁S₂ ปกติ ผิดปกติ ระบุ.....
 *Murmur มี ระบุ.....
 ไม่มี
 *Other abnormal heart sound.....
- Abdomen *Liver.....cm. from Right costal margin
- Ext *Clubbing มี ไม่มี

Initial laboratory Date...../...../.....

CBC Hb.....g/dl WBC...../mm³ Plt...../mm³

BUN/Cr.....

CXR Date...../...../.....

CT ratio =.....

EKG Date...../...../.....

QT_c interval =.....

Cardiac catheterization Date...../...../..... ประเมินโดย.....

1 Structural abnormality.....

2 Parameters

- MPA.....mmHg

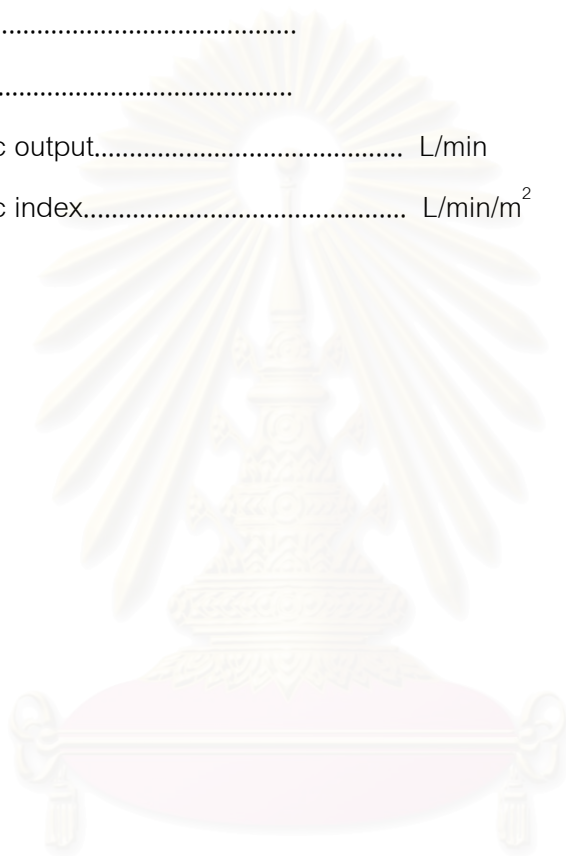
- Qp/Qs.....

- Pp/Ps.....

- Rp/Rs.....

- Cardiac output..... L/min

- Cardiac index..... L/min/m²



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก จ. เอกสารประกอบคำแนะนำสำหรับผู้เข้าร่วมเป็นอาสาสมัครในการศึกษา

เอกสารประกอบคำแนะนำสำหรับผู้เข้าร่วมเป็นอาสาสมัครในการศึกษา ความสัมพันธ์ของระดับพลาสมาไนทริกออกไซด์และความดันโลหิตที่ปอด ของผู้ป่วยเด็กโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของระดับพลาสมาไนทริกออกไซด์ และความดันโลหิตที่ปอด ของผู้ป่วยเด็กโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตไปปอดเพิ่มขึ้น เพื่อให้ทราบถึงกลไกการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดในปอด ในภาวะที่มีการไหลเวียนโลหิตที่ปอดเพิ่มขึ้น เพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาแนวความคิดและวิธีการดูแลรักษา ผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตที่ปอดเพิ่มขึ้น ให้เกิดความเหมาะสมและมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากที่สุดในอนาคต

วิธีการศึกษา

ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการประเมินค่าพารามิเตอร์ต่างๆ โดยการสวนหัวใจ (Cardiac catheterization) โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคหัวใจในเด็กตามข้อบ่งชี้ และทำการเก็บตัวอย่างเลือดในตำแหน่งต่างๆขณะทำการสวนหัวใจ เพื่อทำการตรวจหาระดับพลาสมาไนทริกออกไซด์ เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาใช้ในการแปลผลการศึกษาวิจัยครั้งนี้

ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะไม่เสียค่าใช้จ่ายแต่อย่างใด สำหรับการเก็บเลือดตัวอย่างเพื่อใช้ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้และจะไม่ได้รับผลข้างเคียงอื่นใดจากการเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ นอกเหนือไปจากผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการสวนหัวใจ

ข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับผู้เข้าร่วมวิจัยจะเป็นความลับและเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัยหรือในกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ฉ. หนังสือยินยอมเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครในการศึกษา

หนังสือยินยอมเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครในการศึกษา
ความสัมพันธ์ของระดับพลาสมาในทริกออกไซด์และความดันโลหิตในปอด
ของผู้ป่วยเด็กโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตที่ปอดเพิ่มขึ้น

เขียนที่.....

วันที่.....

ข้าพเจ้า (นาย, นางสาว, นาง).....อายุ.....ปี
มีความสัมพันธ์เป็น.....กับ (ค.ช., ค.ญ.).....อายุ.....ปี
อยู่บ้านเลขที่.....หมู่ที่.....ซอย.....ถนน.....
แขวง/ตำบล.....เขต/อำเภอ.....จังหวัด.....

ได้รับการทบทวนให้เข้าร่วมในการศึกษาวิจัยเรื่อง “ความสัมพันธ์ของระดับพลาสมาในทริกออกไซด์และความดันโลหิตที่ปอดของผู้ป่วยเด็กโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีการไหลเวียนโลหิตที่ปอดเพิ่มขึ้น” โดย พญ. พัชร เกียรติสารพิภพ แพทย์ประจำบ้านแผนกกุมารเวชศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์ โดยข้าพเจ้าได้รับทราบถึงที่มาและวัตถุประสงค์ของการวิจัย รวมทั้งผลดีและสิ่งที่ไม่พึงประสงค์ ที่อาจเกิดได้จากการวิจัยดังกล่าวอย่างละเอียดแล้ว

ข้าพเจ้ายินยอมให้ใน(ค.ช.,ค.ญ.).....ซึ่งเป็น.....ของ
ข้าพเจ้า เข้าร่วมในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ และยินดีให้ข้อมูลแก่แพทย์ผู้ทำการวิจัย และยอมรับผลที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยในครั้งนี้ โดยข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมศึกษาวิจัยเวลาใดก็ได้ และการบอกเลิกจะไม่มีผลต่อการให้การรักษาพยาบาลแก่บุตรหลานของข้าพเจ้าโดยแพทย์ที่ทำการศึกษาวิจัยเรื่องนี้แต่อย่างใด และแพทย์ผู้ทำการวิจัยมีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมใน โครงการนี้เมื่อใดก็ได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับบุตรหลานของข้าพเจ้าเป็นความลับ และเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัยหรือในกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการ

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความดังกล่าวแล้ว และได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นหลักฐานต่อหน้าพยาน

(ลงชื่อ).....ผู้ให้ความยินยอม

(ลงชื่อ).....ผู้วิจัย

(ลงชื่อ).....พยาน

(ลงชื่อ).....พยาน

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ	นางสาวพัชร เกียรติสารพิภพ
วัน เดือน ปีเกิด	9 เมษายน 2522 กรุงเทพมหานคร
ที่อยู่ปัจจุบัน	52/397 หมู่7 ถ.พหลโยธิน ต.หลักหก อ.เมือง จ.ปทุมธานี 12000.
การศึกษา	แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 1) คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พ.ศ. 2542
การทำงาน	พ.ศ.2543-2546 นายแพทย์4 โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ฉัตรราชินี จ.ชลบุรี พ.ศ.2546-ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย