

ระดับซีรีเอกที่ฟโปรตีนในคนไทยปกติและผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน

นาย เอกรัตน์ ศิริคะรินทร์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2542

ISBN 974-334-580-9

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

12 พ.ย. 2548

I 19280622

C-REACTIVE PROTEIN LEVEL IN NORMAL THAI SUBJECTS AND PATIENTS
WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Mr. Akegarat Sirikharin

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 1999

ISBN 974-334-580-9


หัวข้อวิทยานิพนธ์	ระดับซีรีเอกทีฟโปรตีนในคนไทยปกติและผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือด เฉียบพลัน
โดย	นาย เอกภรณ์ ศิริคะรินทร์
ภาควิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง นวพรรณ จารุวัักษ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต


.....
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณบดีคณะแพทยศาสตร์

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


.....
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พินิจ กุลละวณิชย์)


ประธานกรรมการ


.....
(อาจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์)

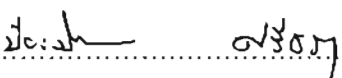
อาจารย์ที่ปรึกษา


.....
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง นวพรรณ จารุวัักษ์)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม


.....
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุธัชชัย จิตะพันธ์กุล)

กรรมการ


.....
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ปิยะมิตร ศรีธีรา)

กรรมการ

เอกรัตน์ ศิริคะรินทร์ : ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในคนไทยปกติและผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (C-REACTIVE PROTEIN LEVEL IN NORMAL THAI SUBJECTS AND PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME) อ.ที่ปรึกษา : อ. นพ. สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ. พญ. นวพรรณ จารุรักษ์, 66 หน้า. ISBN 974-334-580-9.

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาว่ามีความแตกต่างของระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน ในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน และในคนไทยปกติเช่นเดียวกับที่พบในประชากรผิวขาวหรือไม่

วิธีการวิจัย ผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วยอาการเจ็บหน้าอกภายใน 24 ชั่วโมง และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน จะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจหาระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน เลือดที่เจาะจะถูกรักษาไว้ที่อุณหภูมิ 20 องศาเซลเซียสและจะนำมาตรวจพร้อมกัน ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามผลหลังจากวันที่มาโรงพยาบาล 1 เดือนเพื่อเก็บข้อมูล สำหรับคนปกติซึ่งมาตรวจร่างกายประจำปี จะได้รับการสัมภาษณ์ถึงอายุ เพศ ตลอดจนการสูบบุหรี่เพื่อเลือกคนที่เข้ากันได้กับกลุ่มผู้ป่วย การเจาะเลือด การเก็บ และการตรวจจะทำเช่นเดียวกับของกลุ่มผู้ป่วย

ผลการวิจัย การวิจัยประกอบด้วยผู้ป่วยและคนปกติกลุ่มละ 50 ราย ค่าเฉลี่ยของระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนของผู้ป่วยสูงกว่าของคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบความแตกต่างของระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนระหว่างกลุ่มผู้ป่วยแต่ละโรคอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของซีรีแอกทีฟโปรตีนระหว่างผู้ป่วยที่มีและไม่มีผลลัพธ์ทางคลินิกซึ่งได้แก่การเข้าอยู่โรงพยาบาลซ้ำ การขยายเส้นเลือดหรือการต่อเส้นเลือด การเสียชีวิต และผลลัพธ์รวม พบว่ากลุ่มแรกมีค่าสูงกว่ากลุ่มที่สองแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป ซีรีแอกทีฟโปรตีนมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างคนปกติและผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างค่าเฉลี่ยของระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนของผู้ป่วยที่มีและไม่มีผลลัพธ์ทางคลินิก บทบาทของซีรีแอกทีฟโปรตีนในการพยากรณ์โรคจึงยังไม่ชัดเจน

ภาควิชาอายุรศาสตร์.....
สาขาวิชาอายุรศาสตร์.....
ปีการศึกษา 2542.....

ลายมือชื่อนิติ.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม x.....

4175283930 : MAJOR MEDICINE(CARDIOLOGY)

KEY WORD : C-REACTIVE PROTEIN / ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS / NORMAL THAI SUBJECTS

AKEGARAT SIRIKHARIN : C-REACTIVE PROTEIN LEVEL IN NORMAL THAI SUBJECTS AND PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME. THESIS ADVISOR : SOMKIAT SANGWATANAROJ, M.D., THESIS COADVISOR : ASSO. PROF. NAVAPUN CHARURUKS, M.D., 66 pp. ISBN 974-334-580-9.

Objective : To evaluate the difference of C-reactive protein (CRP) level between patients with acute coronary syndrome (ACS) and normal Thai subjects

Methods : Patients who visited King Chulalongkorn Memorial Hospital with acute coronary syndrome within 24 hours after onset of chest pain would have blood samples collected for CRP. All blood samples were stored at -20 degree Celsius and were measured for CRP at the same time. We followed the patients at one month after admission. We interviewed normal Thai people who visited the hospital for routine check up for age, sex, and smoking status to match the patients. Blood samples of normal subjects were collected, stored, and measured as of the patients.

Results : There were 50 cases in each groups of patients and normal subjects. Mean CRP level of patients was significantly higher than that of normal Thai people. There was significantly difference of mean CRP level between unstable angina, non-Q-wave and Q-wave myocardial infarction. Mean CRP level of patients with positive outcomes(readmission, revascularization, death or combine outcome) was higher than that of patients with negative outcomes but not reached statistic significant.

Conclusions : There was significant difference of CRP level between normal Thai people and patients. There was no significant difference between mean CRP level of patients with positive and negative outcomes. The role of CRP in predicting clinical outcome is still unclear.

ภาควิชาอายุรศาสตร์
สาขาวิชาอายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2542

ลายมือชื่อผู้จัดทำ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของอาจารย์ นายแพทย์สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านได้ให้คำแนะนำและ ข้อคิดเห็นต่างๆ อันเป็นประโยชน์ในการวิจัยด้วยดีมาโดยตลอด รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง นวพรรณ จารุรักษ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ได้กรุณาช่วยเหลือให้คำปรึกษาโดยเฉพาะ ในด้านการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ทำให้สามารถแก้ไขปัญหาต่างๆ ได้ด้วยดี คุณรัตนา ฉัตรศานติกุล คุณเกษร ศรีจินดารัตน์ และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการเวชศาสตร์ชั้นสูงตร ได้ช่วยเก็บ รักษาตัวอย่างเลือดและประสานงานในการตรวจ เจ้าหน้าที่หอผู้ป่วยหนักทั้ง ซีซียู ไอซีซียู และ ไอซียู ที่ให้ความร่วมมือในการเก็บตัวอย่างเลือด คุณนาตยา สืบสายทองคำ คุณขวัญแก้ว ปานล้ำเลิศ และพยาบาลประจำคลินิกเวชศาสตร์ ภาปร 2 ที่ได้ช่วยในการคัดกรองตัวอย่าง คุณอัญชลี พัตราภรณ์ ที่คอยประสานงานด้านธุรการ ตลอดจนคณาจารย์ภาควิชาอายุรศาสตร์ โดยเฉพาะอาจารย์หน่วยโรคหัวใจที่คอยให้การสนับสนุนมาโดยตลอด

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยใคร่กราบขอพระคุณ บิดามารดา ซึ่งให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยเสมอมา จนสำเร็จการศึกษา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

บทที่	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญภาพ.....	ฅ
คำอธิบายย่อ.....	ญ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
3. วิธีดำเนินการวิจัย.....	16
4. ผลการวิจัย.....	22
5. สรุปผลการวิจัยอภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	42
รายการอ้างอิง.....	51
ภาคผนวก	
ภาคผนวก ก.....	56
ภาคผนวก ข.....	60
ภาคผนวก ค.....	63
ประวัติผู้เขียน.....	66

สารบัญตาราง

ตารางลำดับที่	หน้า
1. เปรียบเทียบอายุระหว่างผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและคนปกติ.....	23
2. เปรียบเทียบเพศระหว่างผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและคนปกติ.....	23
3. เปรียบเทียบการสูบบุหรี่ระหว่างคนปกติและผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน.....	24
4. ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและคนปกติ.....	24
5. ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนจำแนกตามการสูบบุหรี่ในประชากรทั้งหมด.....	26
6. ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในคนปกติและการสูบบุหรี่.....	28
7. ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันกับการสูบบุหรี่.....	29
8. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจำแนกตามการวินิจฉัยโรคเป็น unstable angina, non Q-wave myocardial infarction และ Q-wave myocardial infarction	31
9. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจำแนกเป็น unstable angina และ acute myocardial infarction..	34
10. ข้อมูลพื้นฐานจำแนกตามผลลัพธ์รวม.....	37
11. ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนจำแนกตามการเกิดผลลัพธ์ทางคลินิก.....	39
12. ความไวและความจำเพาะต่อการเกิดผลลัพธ์สำหรับแต่ละจุดตัดของซีรีแอกทีฟโปรตีน.....	45
13. ความสามารถในการทำนายโรคที่จุดตัดต่างๆกัน.....	47

สารบัญภาพ

ภาพลำดับที่	หน้า
1. ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและคนปกติ.....	25
2. ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนจำแนกตามการสูบบุหรี่ในประชากรทั้งหมด.....	27
3. ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนจำแนกตามการสูบบุหรี่ในคนปกติ.....	28
4. ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันกับการสูบบุหรี่.....	29
5. ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนใน unstable angina (UA), non Q-wave myocardial infarction (NQMI) และ Q-wave myocardial infarction (QMI).....	33
6. ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนระหว่าง unstable angina (UA) และ acute myocardial infarction (AMI).....	36
7. ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนจำแนกตามการเข้าอยู่โรงพยาบาลซ้ำ.....	39
8. ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนจำแนกตามการทำ revascularization.....	40
9. ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนจำแนกตามการเสียชีวิต.....	40
10. ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนจำแนกตามผลลัพธ์รวม.....	41
11. ROC curve.....	46

คำอธิบายคำย่อ

ACS	= acute coronary syndrome
AMI	= acute myocardial infarction
ANOVA	= analysis of variance
CABG	= coronary artery bypass graft
CRP	= C-reactive protein
CXR	= chest X - ray
DBP	= diastolic blood pressure
EKG	= electrocardiography
HR	= heart rate
LSD	= least significant difference
mg/dl	= milligram per deciliter
NQMI	= non-Q-wave myocardial infarction
PTCA	= percutaneous transluminal coronary angioplasty
QMI	= Q-wave myocardial infarction
RR	= respiratory rate
SBP	= systolic blood pressure
U/A	= urinary analysis
UA	= unstable angina

บทที่ 1

บทนำ



ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคหัวใจเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญมากขึ้นเรื่อยๆ ในเมืองไทย โรคหลอดเลือดหัวใจตีบเป็นโรคหัวใจที่พบได้บ่อยโดยที่ผู้ป่วยอาจมีอาการหรือไม่ก็ได้ นอกจากนี้ยังอาจเกิดโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันตามมาได้ซึ่งจะก่อให้เกิดความพิการหรืออาจถึงแก่ความตายได้ ในปัจจุบัน แม้ว่าวิทยาการทางการแพทย์จะก้าวหน้าไปอย่างมากแต่ก็มีข้อจำกัดโดยเฉพาะเรื่องค่าใช้จ่าย ผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันควรจะได้รับ การทำการจัดระดับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนและการพยากรณ์โรค บางวิธีในปัจจุบันสามารถทำได้ง่าย เช่น การวิ่งสายพาน บางวิธีก็ทำได้ในบางโรงพยาบาลที่มีเครื่องมือเท่านั้น เช่น การตรวจทางนิวเคลียร์ ดังนั้นถ้ามีวิธีที่ทำได้ง่ายไม่ยุ่งยาก ราคาไม่แพงก็จะเป็นประโยชน์อย่างมาก ภายหลังได้มีการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน พบว่าส่วนหนึ่งเกิดจากกระบวนการอักเสบ จึงอาจใช้เครื่องมือสำหรับวัดว่ามีการอักเสบมากน้อยเพียงใดสำหรับการพยากรณ์โรค ซีรีเอกทีฟโปรตีนก็เป็นเครื่องมืออันหนึ่งที่ใช้วัดการอักเสบ จากรายงานของต่างประเทศซึ่งส่วนใหญ่เป็นชาวคอเคเซียน พบว่าซีรีเอกทีฟโปรตีนสามารถบอกการพยากรณ์โรคได้ การตรวจซีรีเอกทีฟโปรตีนทำได้ไม่ยากและไม่แพง ดังนั้นถ้าสามารถใช้กับคนไทยก็อาจเป็นประโยชน์อย่างมาก แต่เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลในคนไทยแม้แต่ค่าปกติ และในคนไทยก็มีลักษณะแตกต่างจากชาวคอเคเซียนเช่น อาหารการกิน โรคติดเชื้อประจำถิ่น ดังนั้นระดับซีรีเอกทีฟโปรตีนในคนไทยปกติอาจไม่แตกต่างจากในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญ ทำให้ไม่สามารถนำมาใช้ในการพยากรณ์โรคได้ จึงน่าจะมีการวิจัยที่จะตอบปัญหานี้

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาว่ามีความแตกต่างของระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและในคนไทยปกติเช่นเดียวกับที่พบในประชากรผิวดำหรือไม่

ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยที่ทำในคน มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการและติดตามผู้ป่วย โดยมีได้มีส่วนเกี่ยวข้องกับการตัดสินใจในการรักษาแต่อย่างใด สถานที่ที่ทำวิจัยจำกัดอยู่ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เท่านั้น

ข้อตกลงเบื้องต้น

ผู้ที่มาตรวจร่างกายประจำปีหรือมาบริจาคเลือดและได้ผ่านการซักประวัติ ตรวจร่างกายเบื้องต้นแล้วว่าปกติ ถือว่าเป็นคนปกติ

ข้อจำกัดของการวิจัย

ข้อจำกัดของการวิจัยเกิดจากสาเหตุดังนี้

1. การวิจัยนี้เป็นแบบ cross sectional study ดังนั้นจึงบอกแต่เพียงว่าซีรีแอกทีฟโปรตีนมีแตกต่างกันระหว่างคนปกติกับผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันหรือไม่เป็นหลักซึ่งเป็นเพียงจุดเริ่มต้นให้การวิจัยต่อไปและการอนุมานว่าซีรีแอกทีฟโปรตีน สามารถใช้ได้เช่นเดียวกับประชากรผิวดำ
2. การติดตามผู้ป่วยเพื่อดูภาวะแทรกซ้อนและการรอดชีวิตที่ 30 วัน เป็นคำถามรองทำให้จำนวนตัวอย่างอาจน้อยไป ดังนั้นอาจบอกได้ไม่ชัดเจนว่ามีความแตกต่างของระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน แต่ละกลุ่มที่เปรียบเทียบกัน

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

1. คนไทยหมายถึงคนที่มีสัญชาติไทย เชื้อชาติไทย คนปกติหมายถึงผู้ที่มีสุขภาพแข็งแรงดี ไม่มีโรคประจำตัวใดๆ

2. ผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันหมายถึงผู้ป่วยที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอกและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นข้อใดข้อหนึ่งใน 3 ข้อต่อไปนี้คือ

2.1 unstable angina มีเกณฑ์ในการวินิจฉัยคือ new onset angina (อาการเจ็บหน้าอกที่เกิดขึ้นใหม่) crescendo angina (อาการเจ็บหน้าอกบ่อยขึ้นและรุนแรงขึ้น) หรือ rest angina (อาการเจ็บหน้าอกเกิดขึ้นขณะพัก) ร่วมกับมีความผิดปกติของ ST segment หรือ T wave

2.2 non Q-wave myocardial infarction มีเกณฑ์ในการวินิจฉัยคือ (1) มีอาการเจ็บหน้าอก (2) คลื่นไฟฟ้าหัวใจมีการเปลี่ยนแปลงชนิด ST segment elevation หรือ depression อย่างน้อย 1 ช่องเล็ก (3) มีการเพิ่มขึ้นของ cardiac enzyme มากกว่า 2 เท่าของ upper limit โดยที่คลื่นไฟฟ้าหัวใจไม่ปรากฏ Q-wave

2.3 Q-wave myocardial infarction ใช้เกณฑ์ในการวินิจฉัยของกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันตาม WHO criteria โดยจะต้องมีอย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อดังต่อไปนี้คือ (1) มีอาการเจ็บหน้าอก (2) คลื่นไฟฟ้าหัวใจมีการเปลี่ยนแปลงชนิด ST segment elevation 2 ช่องเล็กหรือมากกว่า อย่างน้อย 2 leads ในกลุ่มเดียวกัน (3) มีการเพิ่มขึ้น (มากกว่า 2 เท่าของ upper limit) และลดลงของ cardiac enzyme ร่วมกับมี Q-wave กว้างและลึกมากกว่า 1 ช่องปรากฏในคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. สามารถนำซีรีแอกทีฟโปรตีน มาช่วยในการวินิจฉัยโรคและบอกการพยากรณ์โรค
2. ผลจากการวิจัยจะเป็นพื้นฐานในการที่จะนำผลการวิจัยของต่างประเทศซึ่งทำในประชากรผิวขาวมาใช้กับคนไทย
3. กระตุ้นให้เกิดการใช้ประโยชน์จาก C-reactive protein มากขึ้นทั้งในทางโรคหัวใจและโรคอื่นๆ



บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

ปัจจุบันพบว่า การเกิด atherosclerosis มีความสัมพันธ์กับภาวะการอักเสบ โดยมีหลักฐานต่างๆ สนับสนุนทั้งในทางคลินิกและทางห้องปฏิบัติการ เช่น

1. พบเซลล์อักเสบเป็นส่วนประกอบใน atheroma เช่น macrophage, T cell, mast cell โดยเฉพาะในส่วนที่มีการปริแตกจะพบมาก^(1,2)
2. พบ antibody ต่อ oxidized LDL ในน้ำเหลืองของผู้ที่มี atherosclerosis และยังพบ immune complex ที่มี oxidized LDL อยู่ใน atherosclerotic plaque⁽³⁾
3. การติดเชื้อบางชนิดอย่างเรื้อรัง เช่น Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori หรือ cytomegalovirus อาจเป็นตัวกระตุ้นทำให้เกิดการอักเสบตามมาที่ coronary artery และ aorta โดยผ่านกลไกบางอย่างที่ยังไม่ทราบ⁽⁴⁾ ทำให้เกิด atherosclerosis ตามมา สำหรับ Chlamydia pneumoniae มีการตรวจพบเชื้ออยู่ใน atherosclerotic lesion^(5,6,7) นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วย coronary heart disease มีการตรวจพบ antibody ต่อ Chlamydia pneumoniae ด้วย^(8,9) ส่วน cytomegalovirus ก็มีการตรวจพบดีเอ็นเอในผนังหลอดเลือดที่มี atherosclerosis^(10,11) นอกจากนี้ Helicobacter pylori ก็พบว่ามีหลักฐานการติดเชื้อในผู้ป่วย coronary heart disease^(12,13,14) แต่การศึกษาส่วนใหญ่เป็นแบบ cross-section หรือ case-control study ซึ่งไม่สามารถบอกได้ชัดเจนว่าการติดเชืวดังกล่าวเป็นสาเหตุจริงหรือไม่

เนื่องจากการอักเสบมีความสัมพันธ์กับ atherosclerosis จึงได้มีการศึกษาโดยใช้ acute phase protein เช่น ซีรีแอคทีฟโปรตีน ซึ่งการตรวจไม่ยุ่งยากและสามารถบ่งชี้ถึงการอักเสบได้ดี

แม้ว่าจะไม่จำเพาะต่อโรค เพื่อมาทำนายการเกิดโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันใช้เป็นเครื่องมือช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอก และใช้ทำนายความรุนแรงรวมถึงภาวะแทรกซ้อนต่างๆในโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน เป็นต้น ซึ่งการวิจัยที่ผ่านๆมาพบว่าซีรีแอกทีฟโปรตีน มีความสัมพันธ์กับ coronary heart disease โดยเฉพาะโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเป็นอย่างดี แต่ก่อนที่จะนำผลการวิจัยต่างๆเหล่านี้ซึ่งทำในประชากรผิวขาวมาใช้กับคนไทย ควรจะมีการพิสูจน์ในขั้นแรกก่อนว่าซีรีแอกทีฟโปรตีน มีความสัมพันธ์กับ coronary heart disease จริงในคนไทย เนื่องจากประชากรผิวขาวกับผิวเหลืองมีความแตกต่างกันทั้งในด้านพันธุกรรม อาหารการกิน การติดเชื้อประจำถิ่น เป็นต้น เช่นในกรณีซีรีแอกทีฟโปรตีน ของตัวอย่างเลือดที่บริจาคจากประชากรที่อาศัยในเมือง Sao Paulo มีค่าสูงกว่าปกติ⁽¹⁵⁾ ในปัจจุบันยังไม่มีการหาค่าปกติของซีรีแอกทีฟโปรตีน ในคนไทย ดังนั้น ซีรีแอกทีฟโปรตีน อาจไม่สามารถใช้ประโยชน์ได้เหมือนในประชากรผิวขาว ถ้าคนไทยมีระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน โดยเฉลี่ยสูงกว่าปกติอยู่แล้วซึ่งจะทำให้ความแตกต่างอาจไม่ชัดเจนหรือไม่มีความสัมพันธ์กับโรค

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Acute phase reactants (APRs) เป็นกลุ่มของโปรตีนซึ่งจะมีการเปลี่ยนแปลงเมื่อมีการอักเสบเกิดขึ้น APRs แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ positive APRs เช่น CRP, serum amyloid A protein, ceruloplasmin, alpha one-antitrypsin ซึ่งเมื่อมีการอักเสบจะมีระดับสูงขึ้น ตรงข้ามกับ negative APRs อันได้แก่ albumin, prealbumin, transferin เป็นต้น⁽¹⁶⁾

ซีรีแอกทีฟโปรตีน ถูกค้นพบในครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1930 โดย Tillet และ Francis⁽¹⁷⁾ ซึ่งขณะนั้นพบว่าซีรัมของผู้ที่ติดเชื้อ pneumococcus สามารถทำปฏิกิริยาตกตะกอนกับส่วน polysaccharide ของผนังเซลล์ของ pneumococcus ได้ ส่วนซีรัมของคนปกติไม่ทำให้เกิด

ปฏิกิริยาดังกล่าว ต่อมาจึงพบว่าปรากฏการณ์ดังกล่าวเกิดจากสารที่อยู่ในซีรัม ซึ่งต่อมาเรียกว่าซีรีแอกทีฟโปรตีน นั่นเอง⁽¹⁷⁾ ซีรีแอกทีฟโปรตีน เป็น pentaxin (pentraxin) ซึ่งก็คือกลุ่มของโปรตีนที่ประกอบด้วยหน่วยย่อยซึ่งเป็น polypeptide 5 หน่วยที่เหมือนกัน มาต่อกันเป็นรูปโดมหรือห้าเหลี่ยม เชื่อมกันแบบ noncovalent^(16,17,18) ซีรีแอกทีฟโปรตีน มีคุณสมบัติเป็น heat labile protein ซึ่งไม่คงทนต่อความร้อน มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 11,500 ถึง 140,000 สร้างจากตับ การสร้างถูกควบคุมโดยยีนที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่หนึ่ง⁽¹⁷⁾ โดย IL-6 มีผลกระตุ้นให้มีการสร้างมากขึ้น เมื่อทำ serum electrophoresis จะพบแถบของซีรีแอกทีฟโปรตีน อยู่บริเวณ slow gamma ถึง mid beta region^(16,18) หน้าที่ซีรีแอกทีฟโปรตีน จะคล้ายกับ immunoglobulin แต่จะเกี่ยวกับ nonspecific immune response⁽¹⁶⁾ เช่น

1. opsonization^(17,19)
2. กระตุ้น complement system เฉพาะ classical pathway^(16,17) แต่จะยับยั้ง alternative pathway⁽¹⁷⁾
3. immune modulator⁽¹⁶⁾ กระตุ้น macrophage, PMN, NK cell ในส่วนของ macrophage จะกระตุ้นให้มีการทำลายเซลล์มะเร็งด้วย
4. กำจัดเซลล์ที่ตายแล้ว⁽¹⁷⁾ เซลล์แปลกปลอม ตลอดจนสิ่งแปลกปลอมต่างๆ

ปกติระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน จะน้อยกว่า 0.8 mg/dl เมื่อมีการอักเสบ ระดับอาจสูงขึ้นเป็น 1000 เท่า ภายใน 24 ถึง 48 ชั่วโมง⁽¹⁷⁾ การวัดซีรีแอกทีฟโปรตีน อาจวัดแบบ qualitative ด้วยวิธี latex agglutination test ซึ่งมีผลลบลวงได้จาก prozone-type phenomenon ส่วนการวัดแบบ quantitative สามารถวัดได้หลายวิธีได้แก่ radial immunodiffusion (RID), nephelometry, enzyme multiplied immunoassay techniques (EMIT), และ fluorescence polarization

assay (FPA) เป็นต้น ได้มีการศึกษาระดับ ซีรีแอกทีฟโปรตีน ในประชากรที่มาบริจาคเลือด พบว่าค่าของซีรีแอกทีฟโปรตีน ไม่ได้มีการกระจายแบบโค้งปกติ⁽²⁰⁾

เนื่องจากซีรีแอกทีฟโปรตีน เป็นตัวบ่งชี้ถึงการมีการอักเสบได้ค่อนข้างดีแม้จะไม่จำเพาะก็ตาม การวัดก็ไม่ยุ่งยากมากนัก จึงได้มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างซีรีแอกทีฟโปรตีน กับ coronary heart disease เพื่อที่จะได้นำมาใช้ประโยชน์อย่างกว้างขวาง โดยอาจแบ่งการวิจัยออกเป็นข้อๆ ดังนี้

1. การศึกษาในประชากรเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างซีรีแอกทีฟโปรตีน กับ coronary heart disease ซึ่งมีการวิจัยทั้งแบบ retrospective cross-section และ prospective ได้แก่

1.1. Ridker PM และคณะ⁽²¹⁾ ได้ทำการศึกษาแพทย์เพศชายที่มีสุขภาพแข็งแรงจำนวน 543 คนซึ่งอยู่ใน Physicians' Health Study โดยได้เจาะเลือดเก็บไว้ตั้งแต่เริ่มการวิจัยแล้วติดตามจนพบว่าเกิด myocardial infarction, stroke หรือ venous thrombosis พบว่าค่าซีรีแอกทีฟโปรตีน ในเลือดที่เจาะไว้ตั้งแต่แรกของคนต่อมาเกิด myocardial infarction หรือ ischemic stroke จะสูงกว่าคนที่ไม่เกิดอย่างมีนัยสำคัญ และยังพบว่าการใช้แอสไพรินสามารถลดการเกิด myocardial infarction ได้อย่างมีนัยสำคัญ ในกลุ่มที่มีซีรีแอกทีฟโปรตีน อยู่ใน quartile สูงสุดเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มต่ำสุด

1.2. Haverkate F และคณะ⁽²²⁾ ได้วัดระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน และ serum amyloid protein ในผู้ป่วยนอกที่มีอาการเจ็บหน้าอกรวม 2121 คนโดยแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม คือ unstable angina, stable angina และ rest atypical angina ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดเป็นส่วนหนึ่งของ European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities (ECAT) Angina Pectoris Study ผู้วิจัยได้ติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 2 ปี พบว่าระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน ที่เจาะตั้งแต่เริ่มการวิจัยมีความสัมพันธ์กับการเกิด coronary event ในผู้ป่วยที่

เป็น stable หรือ unstable angina โดยผู้ที่มีระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน อยู่ใน quintile ที่ห้า จะเกิด coronary event มากกว่ากลุ่มที่เหลือทั้งหมด 2 เท่า นอกจากนี้ซีรีแอกทีฟโปรตีน ยังมีความสัมพันธ์ในทางบวกกับ อายุ การสูบบุหรี่ body mass index (BMI) ระดับ triglyceride การตีบของหลอดเลือดแดงโคโรนารี ประวัติ myocardial infarction มาก่อน และ ejection fraction ต่ำ

1.3. Mendall MA และคณะ⁽²³⁾ ได้ทำการทดสอบสมมติฐานที่ว่า การมีการอักเสบเล็กน้อยแต่เรื้อรัง เช่น การสูบบุหรี่ หลอดลมอักเสบเรื้อรัง การติดเชื้อ Chlamydia pneumoniae และ Helicobacter pylori จะทำให้ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน สูงขึ้นแต่ไม่เกินค่าปกติ และมีความสัมพันธ์กับ chronic coronary heart disease โดยได้สุ่มตัวอย่างจากประชากรเพศชายอายุ 50-69 ปี จำนวน 388 คน มาเจาะหาระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน ด้วยวิธี ELISA และดูว่ามี coronary heart disease เป็นจำนวนเท่าไรโดยใช้ Rose angina questionnaire ร่วมกับ Minnesota coded electrocardiogram พบว่าอายุที่มากขึ้น การสูบบุหรี่ หลอดลมอักเสบเรื้อรัง การติดเชื้อทั้งสองชนิดและ BMI มีความสัมพันธ์กับระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน ที่สูงขึ้น ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน ก็มีความสัมพันธ์กับ fibrinogen cholesterol triglyceride น้ำตาลในเลือด และ apolipoprotein B ที่สูงขึ้นด้วย ตรงข้ามกับ HDL นอกจากนี้ ซีรีแอกทีฟโปรตีน ยังมีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับ coronary heart disease

1.4. Ridker PM และคณะ⁽²⁴⁾ ได้ทำการศึกษาผู้ที่เข้าร่วมใน Cholesterol and Recurrent Events (CARE) จำนวน 391 คนพบว่าซีรีแอกทีฟโปรตีน มีระดับสูงในกลุ่มที่มี recurrent nonfatal myocardial infarction หรือ fatal coronary event มากกว่าในกลุ่มที่ไม่มี อย่างมีนัยสำคัญ

- 1.5. Heinrich J และคณะ⁽²⁵⁾ พบว่าซีรีแอกทีฟโปรตีน, fibrinogen, d-dimer, plasminogen มีระดับสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สัมพันธ์กับความรุนแรงของ coronary heart disease ในผู้ป่วยชายที่อยู่ใน coronary rehabilitation unit
- 1.6. Mori T และคณะ⁽²⁶⁾ ได้พิสูจน์ว่ามีความสัมพันธ์ทางบวกระหว่าง glycoprotein ซึ่งได้แก่ alpha one-antitrypsin, alpha 1-acid glycoprotein, alpha2-macroglobulin, ceruloplasmin, haptoglobin, fibrinogen, C4b binding protein, lipoprotein(a) และซีรีแอกทีฟโปรตีนกับความรุนแรงของ coronary atherosclerosis จากการทำการฉีดสีเข้าหลอดเลือดแดงโคโรนารี ในผู้ป่วยชาย 133 คน และหญิง 92 คน
- 1.7. Kuller LH และคณะ⁽²⁷⁾ ได้หาความสัมพันธ์ระหว่างซีรีแอกทีฟโปรตีน, alpha 1-acid glycoprotein และ albumin ซึ่งเป็น acute phase protein กับการเกิด myocardial infarction และ coronary heart disease ในผู้ที่ร่วมในการศึกษา Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) โดยได้ติดตามเป็นเวลา 17 ปี สำหรับการตายและ 6-7 ปี สำหรับ myocardial infarction พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญระหว่างซีรีแอกทีฟโปรตีนและการตายจาก coronary heart disease โดยในกลุ่มที่สูบบุหรี่มีความเสี่ยงต่อการตายจาก coronary heart disease เท่ากับ 4.3(95% CI 1.74-10.8) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีซีรีแอกทีฟโปรตีน ใน quartile ที่ 4 กับ quartile ที่ 1
- 1.8. Danesh J และคณะ⁽²⁸⁾ ได้ทำ meta-analysis ของการศึกษาทางระบาดวิทยาที่เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าและมีการหาความสัมพันธ์ระหว่าง fibrinogen, CRP, albumin และ leukocyte count กับความเสี่ยงต่อการเกิด coronary heart disease ในเวลาต่อมา พบว่าในส่วนของซีรีแอกทีฟโปรตีน เองมี combined risk ratio 1.7 (95% CI 1.4 -2.1)

ซึ่งสัมพันธ์กับความแตกต่างของซีรีแอกทีฟโปรตีน ที่ 1.4 mg/L (2.4 กับ 1.0 mg/L) อย่างมีนัยสำคัญ

2. การศึกษาทางพยาธิวิทยา พบว่าซีรีแอกทีฟโปรตีน มีความสัมพันธ์กับ coronary atherosclerosis โดยมีรายงานดังนี้

2.1. Torzeaski J และคณะ⁽²⁹⁾ ได้ทำการตรวจ atherosclerotic lesion พบว่ามีซีรีแอกทีฟโปรตีน ร่วมกับ complement complex กระจายอยู่ทั่วไปใน fibroelastic และ fibromuscular layer และยังพบซีรีแอกทีฟโปรตีน ใน foam cell ด้วย

2.2. Reynolds GD และคณะ⁽³⁰⁾ ได้นำ aorta ที่ได้จากการตรวจศพ มาศึกษาพบว่ามีซีรีแอกทีฟโปรตีน อยู่ตามบริเวณต่างๆดังนี้ บริเวณที่ดูปกติ 3.3% fatty streak, 75% atheromatous plaque, 90.2% และ fibrous plaque 64.6%

2.3. Vlaicu R และคณะ⁽³¹⁾ พบว่าบริเวณที่มี atherosclerosis ของ aorta ส่วนที่เป็น fibrous plaque มี immunoglobulin complement รวมถึงซีรีแอกทีฟโปรตีน เป็นปริมาณสูงกว่าบริเวณที่เป็น fatty streak

2.4. Lagrand WK⁽³²⁾ ได้ทดสอบว่าซีรีแอกทีฟโปรตีน มีส่วนในการเกิดการอักเสบเฉพาะที่บริเวณ jeopardized myocardium หรือไม่ จึงได้ตรวจชิ้นเนื้อหัวใจจากผู้ป่วย 17 คน ที่ตายจาก acute myocardial infarction พบว่ามีซีรีแอกทีฟโปรตีน อยู่บริเวณที่เป็น infarct โดยไม่พบในบริเวณที่ดูปกติ และยังพบ C4 C3 activation fragment อยู่ด้วย

3. การศึกษาใน acute coronary syndrome

3.1. Mach F และคณะ⁽³³⁾ ได้ทำการทดสอบสมมติฐานว่า ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน ในผู้ป่วยที่มาเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการเจ็บหน้าอก สามารถเป็นเครื่องชี้บ่งของโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ได้ โดยศึกษาในผู้ป่วย 110 คนที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอก

และไม่มี CK-MB สูงในช่วงแรก ต่อมาได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มตามการวินิจฉัยโรคขั้นสุดท้าย พบว่าระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน ในกลุ่มที่เป็น acute myocardial infarction มีระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน สูงขึ้น 59% ส่วนในกลุ่ม unstable angina มีซีรีแอกทีฟโปรตีน สูงขึ้นเพียง 5% ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

- 3.2. Pietila KO และคณะ⁽³⁴⁾ ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างซีรีแอกทีฟโปรตีน และการตายใน acute myocardial infarction ในแง่ของการพยากรณ์โรค ในผู้ป่วย acute myocardial infarction 188 คน ที่ได้ thrombolytic therapy ติดตามเป็นเวลา 24 เดือนพบว่าซีรีแอกทีฟโปรตีน มีค่าสูงสุดในวันที่ 2-4 และเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของซีรีแอกทีฟโปรตีน ในกลุ่มที่มีชีวิตจนสิ้นสุดการวิจัย กับกลุ่มที่เสียชีวิตในเดือนที่ 3 3-6 6-12 และ 12-24 เดือน มีค่าเท่ากับ 65 (95% CI 58-71) 166 (95% CI 139-194) 136 (95% CI 88-184) 85 (95% CI 52-119) และ 74 (95% CI 38-111) ตามลำดับ โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ตายใน 3 และ 3-6 เดือน กับกลุ่มที่มีชีวิตอยู่ถึง 24 เดือน
- 3.3. Ueda S และคณะ⁽³⁵⁾ พบว่าในผู้ป่วย acute myocardial infarction ที่มี cardiac rupture จะมีซีรีแอกทีฟโปรตีน สูงขึ้นอย่างมากและรวดเร็ว โดยสูงมากกว่า 20 mg/dl ในวันที่สอง และระดับยังคงสูงอยู่นานกว่ากลุ่มที่ไม่มี cardiac rupture
- 3.4. Kazmierczak M และคณะ⁽³⁶⁾ ได้ทำการเจาะเลือดเพื่อหาระดับ acute phase protein เช่น ซีรีแอกทีฟโปรตีน, alpha 1-acid glycoprotein, alpha 1-antichymotrypsin ในผู้ป่วยที่เป็น acute myocardial infarction ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม แยกโดยการมีหรือไม่มี acute heart failure พบว่าซีรีแอกทีฟโปรตีน มีค่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่มี heart failure เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มี

3.5. Oltrona L และคณะ⁽³⁷⁾ รายงานว่าซีรีแอกทีฟโปรตีนไม่ได้บอกถึงการเกิดผลร้ายหรือภาวะแทรกซ้อนใน 72 ชั่วโมงแรกหลังจากเกิด unstable angina การศึกษานี้ใช้ผู้ป่วย 140 คน พบว่า 33 คนมีระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน สูงตั้งแต่แรก และ 33 คนเกิด myocardial infarction หรือ refractory angina เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ Kaplan-Meier analysis ไม่พบว่า cardiac event แตกต่างกันไม่ว่าระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน จะแตกต่างกันหรือไม่ก็ตาม

3.6. Toss H และคณะ⁽³⁸⁾ ได้ทำการศึกษาว่าซีรีแอกทีฟโปรตีน และ fibrinogen สามารถพยากรณ์โรค ใน acute coronary syndrome (unstable angina หรือ non-Q-wave myocardial infarction) ได้หรือไม่ ผู้ป่วยที่ศึกษามีทั้งหมด 965 คน และถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งได้ low molecular weight heparin (LMWH) อีกกลุ่มได้ยาหลอก เป็นเวลา 5 สัปดาห์เท่ากัน และติดตามเป็นเวลา 5 เดือน พบว่าที่ระดับ C-reactive ต่างกัน คือน้อยกว่า 2 ตั้งแต่ 2-10 และมากกว่า 10 mg/L จะมีโอกาสตายเท่ากับ 2.2% 3.6% และ 7.5% ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อทำ logistic multiple regression analysis พบว่าซีรีแอกทีฟโปรตีน ที่สูงขึ้นจะสัมพันธ์กับการตายโดยมี $P=0.012$

3.7. Berk BC และคณะ⁽³⁹⁾ พบว่าในผู้ป่วยที่เข้าอยู่โรงพยาบาลด้วย unstable angina, nonischemic illness และ stable coronary artery disease มีระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน สูงกว่าปกติอย่างมีนัยสำคัญเท่ากับ 90% 20% และ 13% ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของซีรีแอกทีฟโปรตีน ในกลุ่มที่เป็น unstable angina เมื่อเปรียบเทียบกับอีก 2 กลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

- 3.8. De Beer FC และคณะ⁽⁴⁰⁾ ได้ตรวจซีรีแอกทีฟโปรตีน ในผู้ป่วย 4 กลุ่มคือ myocardial infarction unstable angina หลังทำการฉีดสีหลอดเลือดแดงโคโรนารี และ noncardiac chest pain ใน myocardial infarction ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน จะขึ้นสูงสุด ประมาณ 50 ชั่วโมงหลังเจ็บหน้าอก จากนั้นจะลดลงสู่ค่าปกติใน 7 วันถ้าไม่มีภาวะแทรกซ้อน แต่ถ้ามีภาวะแทรกซ้อน ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน จะยังคงสูงอยู่ ส่วนกลุ่ม angina หรือหลังทำการฉีดสีหลอดเลือดแดงโคโรนารี ไม่พบการเพิ่มขึ้นของซีรีแอกทีฟโปรตีน
- 3.9. Pietila K และคณะ⁽⁴¹⁾ พบว่าในผู้ป่วย acute myocardial infarction ที่ไม่ได้รับ thrombolytic agent จะมีความสัมพันธ์ระหว่าง infarct size ซึ่งวัดจาก CK-MB และ thallium-201 isotope emission tomography กับซีรีแอกทีฟโปรตีน เป็นเส้นตรง โดยมี correlation coefficient ระหว่าง concentration-time integral ของ CK-MB และ CRP เท่ากับ 0.96 ในกรณีที่ได้ thrombolytic agent ความสัมพันธ์จะขึ้นกับความสำเร็จในการเปิดเส้นเลือดที่ตีบ ในผู้ป่วยที่ยาได้ผลพบว่าซีรีแอกทีฟโปรตีน มีค่าประมาณ 20 % เมื่อเทียบกับ ไม่ได้ยาหรือยาไม่ได้ผล
- 3.10. Morrow DA⁽⁴²⁾ ได้ให้ CRP และ cardiac troponin T (cTnT) เพื่อทำนายการตายใน 14 วันในผู้ป่วย unstable angina หรือ non-Q wave myocardial infarction ที่ได้ enoxaparin ซึ่งเป็น LMWH การวิจัยนี้เป็นส่วนหนึ่งของ Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI 11A) พบว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิตจะมีระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ความน่าจะเป็นที่จะพบ cTnT ให้ผลบวกจะเพิ่มขึ้นตามระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน ที่สูงขึ้น ในกลุ่มที่ cTnT ให้ผลลบถ้ามีซีรีแอกทีฟโปรตีน มากกว่าหรือเท่ากับ 1.55mg/dl จะมีอัตราตายสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ กลุ่มที่มี

อัตราตายสูงที่สุดคือกลุ่มที่ cTnT ให้ผลบวกและมีซีรีแอกทีฟโปรตีน สูงมากกว่าหรือเท่ากับ 1.55 mg/dl



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

ประชากรและตัวอย่าง

นิยามของประชากรและตัวอย่าง (population and sample)

- 1 ประชากรเป้าหมาย (target population) ได้แก่ คนไทยที่อาศัยอยู่ในประเทศไทยและผู้ป่วยไทยที่มาด้วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน
- 2 ตัวอย่าง (sample) ได้แก่ผู้ป่วยที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน และคนปกติที่เป็นคนไทย

2.1 กฎเกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา

2.1.1 กลุ่มศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยไทยที่เข้ามาับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วยอาการเจ็บหน้าอกที่เกิดล่าสุดภายใน 24 ชั่วโมงและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันตามเกณฑ์การวินิจฉัยดังที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น

2.1.2 กลุ่มควบคุม ได้แก่ คนไทยปกติที่มาตรวจสุขภาพที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์หรือผู้ที่มาบริจาคเลือดที่ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ ที่มี เพศ อายุ และการสูบบุหรี่ตรงกับผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันโดยให้อายุแตกต่างกันได้ไม่เกิน 5 ปี

2.2 กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา

2.2.1 กลุ่มควบคุม (คนปกติ)

2.2.1.1 คนที่มีเชื้อสายอื่นที่ไม่ใช่ชาวเอเชีย

2.2.1.2 คนปกติที่มีไข้หรือได้รับบาดเจ็บรวมถึงการผ่าตัดภายใน 1 สัปดาห์

2.2.2 กลุ่มศึกษา (ผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน)

2.2.2.1 ผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่มีการอักเสบจากภาวะอื่นๆ

เช่น มีการติดเชื้อในขณะนั้น หรือมีโรคมาลาเรีย หรือมีโรคภูมิคุ้มกัน

หรือมีระดับ creatinine มากกว่า 3 mg/dl หรือมีเชื้อสาย

Caucasian

2.2.2.2 ได้รับยา NSAID (ยกเว้นแอสไพริน) steroid ยาแผนโบราณ

2.2.3 สตรีมีครรภ์

การคำนวณขนาดตัวอย่าง กรณีตัวอย่าง 2 กลุ่มที่ไม่สัมพันธ์กัน

$$\text{สูตร } N / \text{group} = 2 (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 S^2 / (Mc-Mt)^2$$

$$= 2 \times 10.49 \times 4.65 / 2.25 = 43.4 \text{ ดังนั้นจะใช้ตัวอย่างกลุ่มละ 50 คน}$$

$$\text{กำหนดให้ } Z_{\alpha} = 0.05 \text{ และ } Z_{\beta} = 0.01$$

$$\text{pool variance} = 4.65$$

mean ของซีรีแอกทีฟโปรตีน ในกลุ่มควบคุม (Mc) เท่ากับ 0.7 mg/dl (ในที่นี้ใช้ค่าของผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกที่ไม่ได้เป็นโรคหัวใจแทน)⁽³⁹⁾

$$\text{mean ของซีรีแอกทีฟโปรตีน ในผู้ป่วย (Mt) เท่ากับ 2.2 mg/dl}^{(39)}$$

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการเฝ้าติดตามผู้ป่วย ดังนั้น

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยจึงประกอบด้วย

1. ชุดน้ำยาสำหรับตรวจซีรีแอกทีฟโปรตีน
2. เครื่อง automate สำหรับทำการตรวจซีรีแอกทีฟโปรตีน ในการวิจัยนี้ใช้เครื่องที่ห้องปฏิบัติการ ตึก ภปร ชั้น 1 รุ่น Integra 400
3. อุปกรณ์สื่อสารไม่ว่าจะเป็นจดหมาย โทรศัพท์ สำหรับการติดตามผู้ป่วย

การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. กลุ่มเปรียบเทียบคือผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่มาโรงพยาบาลจุฬาฯจะได้รับ
 - 1.1. การซักประวัติรวมถึงข้อมูลพื้นฐานและตรวจร่างกายเพื่อการวินิจฉัยโรคตามปกติโดยแพทย์ที่ปฏิบัติงานในโรงพยาบาลจุฬาฯ
 - 1.2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ
 - 1.2.1. การตรวจตามปกติได้แก่ การตรวจเลือดโดยเจาะเลือดตั้งแต่แรกรับเพื่อหา CBC, BUN, creatinine, CPK, CK-MB, cholesterol, triglyceride, HDL ที่ห้องปฏิบัติการกลาง การตรวจปัสสาวะ การตรวจภาพรังสีทรวงอก และการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ
 - 1.2.2. การตรวจซีรีแอกทีฟโปรตีน ทำโดยเจาะเลือดภายใน 24 ชั่วโมงหลังอยู่โรงพยาบาล พร้อมกับการเจาะเลือดเพื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ แล้วใส่หลอดทดลองตั้งทิ้งไว้เพื่อแยกเอาซีรัมมาปั่นแล้วเก็บไว้ในตู้ปรับอุณหภูมิที่ -20 องศาเซลเซียส เพื่อรอการตรวจพร้อมกันทั้งหมดโดยใช้เครื่อง automate (Cobas integra) ด้วยวิธี immunoturbidimetric

- 1.3. การติดตาม การทำ PTCA หรือ CABG การเข้าอยู่โรงพยาบาลซ้ำด้วยโรคหัวใจ การเสียชีวิตภายใน 30 วันหลังจากเข้าโรงพยาบาล ซึ่งจะทำโดยจะโทรศัพท์หรือส่งจดหมายเพื่อเก็บข้อมูลหรือนัดมาตรวจที่โรงพยาบาล
2. กลุ่มควบคุมซึ่งก็คือคนปกติจะเลือกหลังจากได้กลุ่มเปรียบเทียบแต่ละรายให้เป็นคู่กัน โดยจะให้ มีเพศ การสูบบุหรี่(แบ่งออกเป็น ไม่เคยสูบ เคยสูบแต่เลิกแล้ว และ สูบอยู่) ตรงกันและมีอายุต่างกันไม่เกิน 5 ปี โดยเป็นผู้ที่มารับการตรวจร่างกายตามปกติหรือมาบริจาคเลือดที่โรงพยาบาลจุฬาฯ ซึ่งจะมีการซักประวัติโรคประจำตัว ประวัติใช้ อุบัติเหตุ การผ่าตัด การสูบบุหรี่ และเจาะเลือดเพื่อตรวจซีรีแอกทีฟโปรตีน โดยทำแบบเดียวกับในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่เป็นจำนวนนับ (category data) จะแสดงในรูปของจำนวนและร้อยละ (percent) แล้วเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Chisquare test ส่วนข้อมูลที่เป็นค่าต่อเนื่อง (continuous data) จะแสดงด้วยค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean \pm SD) ส่วนการเปรียบเทียบกันจะใช้ student-t-test พร้อมทั้ง 95% confident interval (95% CI) กรณีมี 2 กลุ่ม ถ้ามีมากกว่า 2 กลุ่มจะใช้ one-way ANOVA (analysis of variance) และหาคู่ที่แตกต่างกันด้วย LSD (Least Significant Difference) โดยถือว่ามันัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาถึงความแตกต่างของระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน ในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน เปรียบเทียบกับในคนปกติที่มีเพศ อายุและการสูบบุหรี่เหมือนกัน ข้อมูลที่ได้จะนำมาแสดงผลในรูปตารางข้อมูลของทั้ง 2 กลุ่ม และหา

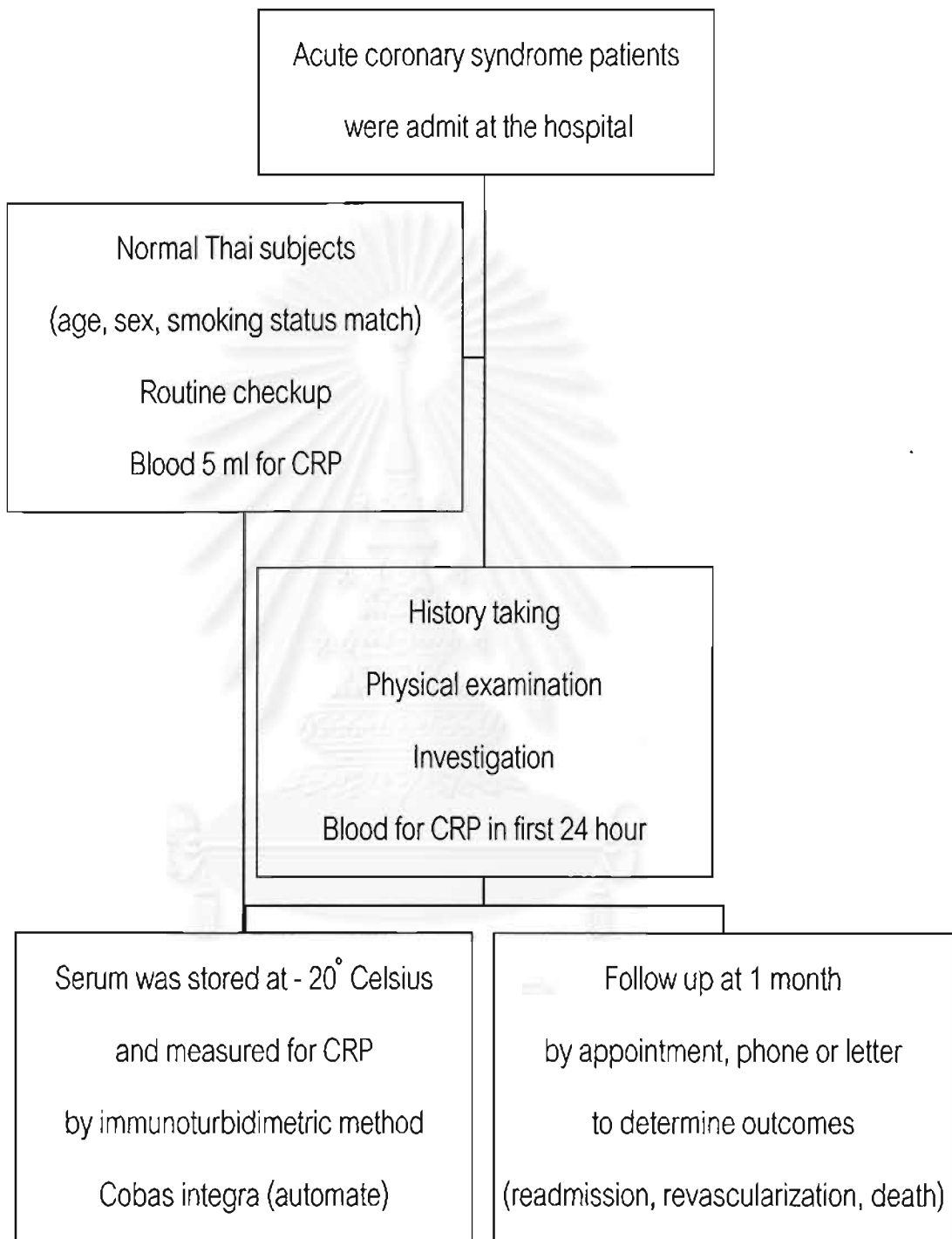
1. ค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของซีรีเอกทีฟโปรตีน ในแต่ละกลุ่มแยกกันและแสดงด้วยกราฟ

2. ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของซีรีเอกทีฟโปรตีน ระหว่าง 2 กลุ่ม และทดสอบความแตกต่างด้วย unpaired t-test พร้อมทั้งแสดงค่า 95% confidence interval

3. ความแตกต่างระหว่างระดับซีรีเอกทีฟโปรตีนกับผลลัพธ์ในกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน โดยหาค่าเฉลี่ยในแต่ละกรณีมาเปรียบเทียบกับกันด้วย student-t-test พร้อมทั้งแสดง 95% confidence interval



สรุปขั้นตอนการดำเนินการวิจัยดังแผนภูมิ



บทที่ 4

ผลการวิจัย

ตอนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของประชากรทั้งหมด

การวิจัยนี้ประกอบด้วยประชากร 2 กลุ่ม ได้แก่

1. คนไทยปกติ

กลุ่มนี้ประกอบด้วยคนไทยที่มีสุขภาพแข็งแรง ไม่มีโรคประจำตัว ไม่ได้รับประทานยาใดๆ เป็นประจำ จำนวน 50 ราย พบว่ามีอายุอยู่ระหว่าง 43 ถึง 77 ปี โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 59.70 ± 8.60 ปี แบ่งเป็น ชาย 27 ราย (54%) และหญิง 23 ราย (46%) อายุเฉลี่ยของผู้ชายมีค่าน้อยกว่าผู้หญิง ซึ่งมีค่าเท่ากับ 57.07 ± 8.45 ปี และ 62.78 ± 7.88 ปี ตามลำดับ ส่วนการสูบบุหรี่พบว่า มีผู้ไม่เคยสูบบุหรี่ 23 ราย (46%) เคยสูบแต่เลิกแล้ว 20 ราย (40%) และยังสูบบุหรี่อยู่ 7 ราย (14%) ผู้ชายส่วนมากจะเคยสูบบุหรี่แต่เลิกสูบแล้ว ส่วนผู้หญิงมักจะไม่สูบบุหรี่เป็นส่วนใหญ่

2. ผู้ป่วยด้วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน

ผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน มีจำนวนเท่ากับในคนไทยปกติคือเท่ากับ 50 ราย มีอายุระหว่าง 38 ถึง 77 ปี คิดเป็นค่าเฉลี่ยเท่ากับ 61.28 ± 8.54 ปี ผู้ชายมีอายุเฉลี่ย 60.06 ± 8.73 ปี น้อยกว่าผู้หญิงซึ่งมีอายุเฉลี่ย 63.44 ± 7.95 ปี ผู้ป่วยประกอบด้วยเพศชาย 32 ราย (64%) และ หญิง 18 ราย (36%) ส่วนการสูบบุหรี่พบว่า มีผู้ที่ไม่เคยสูบบุหรี่ 19 ราย (38%) เคยสูบแต่เลิกแล้ว 18 ราย (36%) และยังสูบบุหรี่อยู่ 13 ราย (26%) ส่วนใหญ่ของผู้ชายจะเคยสูบหรือยังสูบบุหรี่อยู่ ผู้หญิงมักไม่สูบบุหรี่

ตอนที่ 2 เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยและคนไทยปกติ

เมื่อนำข้อมูลจากทั้งของผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและคนปกติมาเปรียบเทียบกัน พบว่าผู้ป่วยมีอายุมากกว่าคนปกติเล็กน้อยแต่มีอายุเฉลี่ยไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อใช้ student-t-test ($p = 0.37$) ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบอายุระหว่างผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและคนปกติ

	ผู้ป่วย	คนปกติ	p - value (95% CI)
อายุ (ปี)(mean \pm SD)	61.26 \pm 8.52	59.70 \pm 8.60	0.37(-1.84 - 4.96)

เมื่อเปรียบเทียบเพศของทั้งสองกลุ่มพบว่า มี 5 รายที่เพศต่างกัน เนื่องจากการหาตนปกติเพื่อมาเป็นคู่เปรียบเทียบนั้นนอกจากจะต้องดูอายุแล้วยังต้องดูเพศและการสูบบุหรี่ด้วย ทำให้อาจหาไม่ได้ตรงกันตามที่ควรจะเป็นภายในเวลาอันจำกัด แต่อย่างไรก็ตามได้ทำการทดสอบทางสถิติด้วย Chi - square test แล้วพบว่าทั้งคนไทยปกติและผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.42$) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบเพศระหว่างผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและคนปกติ

เพศ	ผู้ป่วย (ราย)	คนปกติ (ราย)
1. เพศชาย (ราย)(%)	31 (62%)	27 (54%)
2. เพศหญิง (ราย)(%)	19 (38%)	23 (46%)

สำหรับการสูบบุหรี่พบว่าประชากรทั้งสองกลุ่มมีการสูบบุหรี่ไม่แตกต่างกันจาก Chi - square test โดยคนปกติส่วนใหญ่จะไม่ได้สูบบุหรี่ (46%) หรือเคยสูบบุหรี่มาก่อนแต่เลิกแล้ว (40%)

แต่ผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันส่วนใหญ่จะเคยสูบบุหรี่มาก่อน (36%) หรือ ยังสูบบุหรี่อยู่ (26%) เมื่อนำมาเปรียบเทียบกันพบว่าทั้งผู้ป่วยและคนปกติไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.32$) ข้อมูลเปรียบเทียบการสูบบุหรี่ระหว่างคนปกติและผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันสรุปได้ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบการสูบบุหรี่ระหว่างคนปกติและผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน

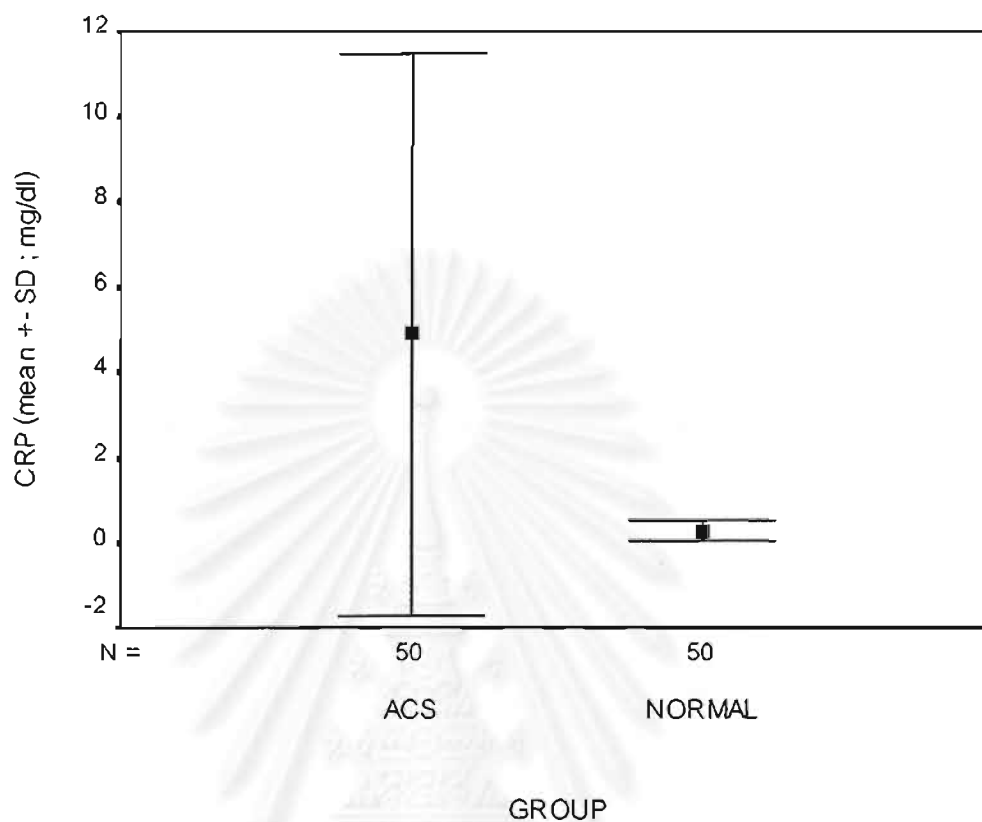
บุหรื	ผู้ป่วย (ราย)	คนปกติ (ราย)
1. ไม่เคยสูบ (ราย)(%)	19 (38%)	23 (46%)
2. เคยสูบแต่เลิกแล้ว (ราย)(%)	18 (36%)	20 (40%)
3. สูบบุหรี่ (ราย)(%)	13 (26%)	7 (14%)

ระดับซีรีเอกทีฟโปรตีนในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 4.83 ± 6.62 mg/dl ส่วนของคนปกติมีค่าเท่ากับ 0.26 ± 0.25 mg/dl เมื่อนำค่าเฉลี่ยมาเปรียบเทียบกันโดยใช้ student-t-test พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) ดังแสดงในตารางที่ 4 และภาพที่ 1

ตารางที่ 4 ระดับซีรีเอกทีฟโปรตีนในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและคนปกติ

CRP level	ผู้ป่วย	คนปกติ	p - value (95% CI)
Mean \pm SD (mg/dl)	4.83 ± 6.62	0.26 ± 0.25	< 0.01 (2.68 - 6.45)

ภาพที่ 1 ระดับซีรีเอกทีฟโปรตีนในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและคนปกติ



ACS หมายถึงผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน

NORMAL หมายถึงคนไทยปกติ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตอนที่ 3 ซีรีแอกทีฟโปรตีนกับการสูบบุหรี่

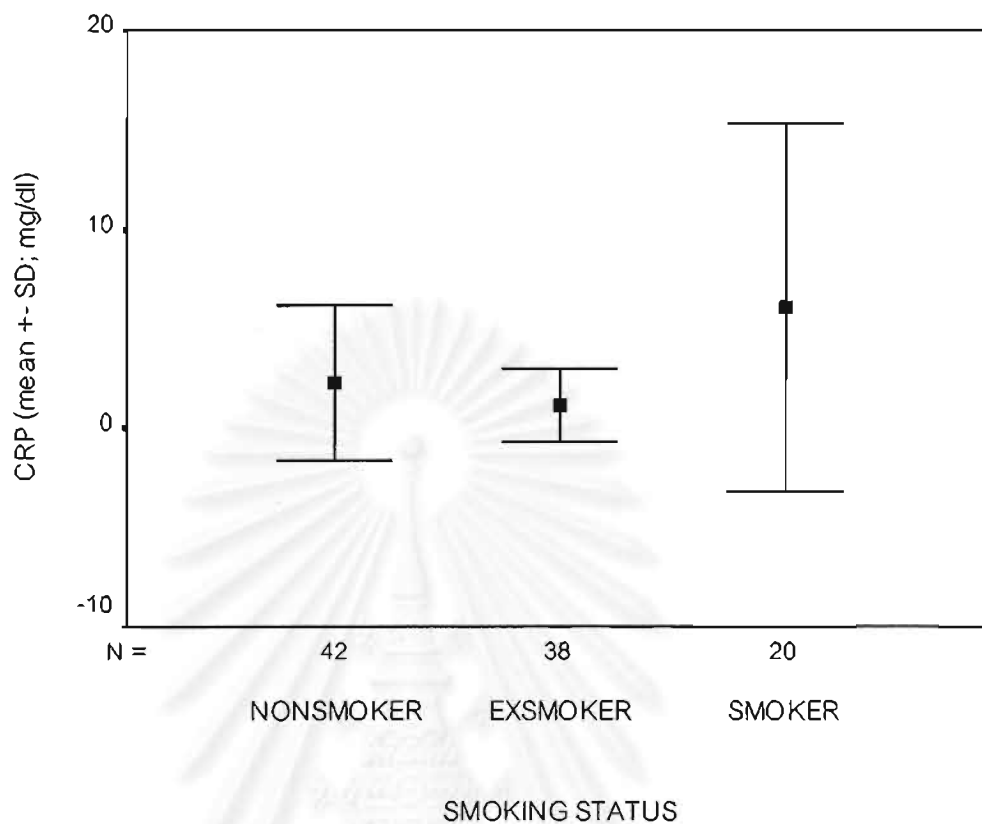
เมื่อพิจารณาระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนจากประชากรทั้งหมด 100 ราย จำแนกตามการสูบบุหรี่ พบว่ามีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 2.28 ± 3.85 1.01 ± 1.71 และ 6.00 ± 9.25 mg/dl สำหรับกลุ่มที่ไม่เคยสูบบุหรี่ เคยสูบบุหรี่แต่เลิกแล้ว และยังสูบบุหรี่อยู่ ตามลำดับ เมื่อนำมาเปรียบเทียบเพื่อดูความแตกต่างโดยใช้ one - way ANOVA (analysis of variance) พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนจำแนกตามการสูบบุหรี่ในประชากรทั้งหมด

การสูบบุหรี่	CRP (mean \pm SD mg/dl)
1. ไม่เคยสูบบุหรี่	2.28 ± 3.85
2. เคยสูบบุหรี่แต่เลิกแล้ว	1.02 ± 1.71
3. สูบบุหรี่	6.00 ± 9.26

เมื่อทำการเปรียบเทียบเพื่อหาว่ามีคู่ใดที่มีความแตกต่างกันโดยใช้ LSD (Least significant different) พบว่า กลุ่มที่ไม่สูบบุหรี่มีความแตกต่างจากกลุ่มที่สูบบุหรี่ และ กลุ่มที่เคยสูบบุหรี่มีความแตกต่างจากกลุ่มที่สูบบุหรี่ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) เมื่อนำระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนมาแสดงในรูปกราฟจะได้ดังภาพที่ 2

ภาพที่ 2 ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนจำแนกตามการสูบบุหรี่ในประชากรทั้งหมด

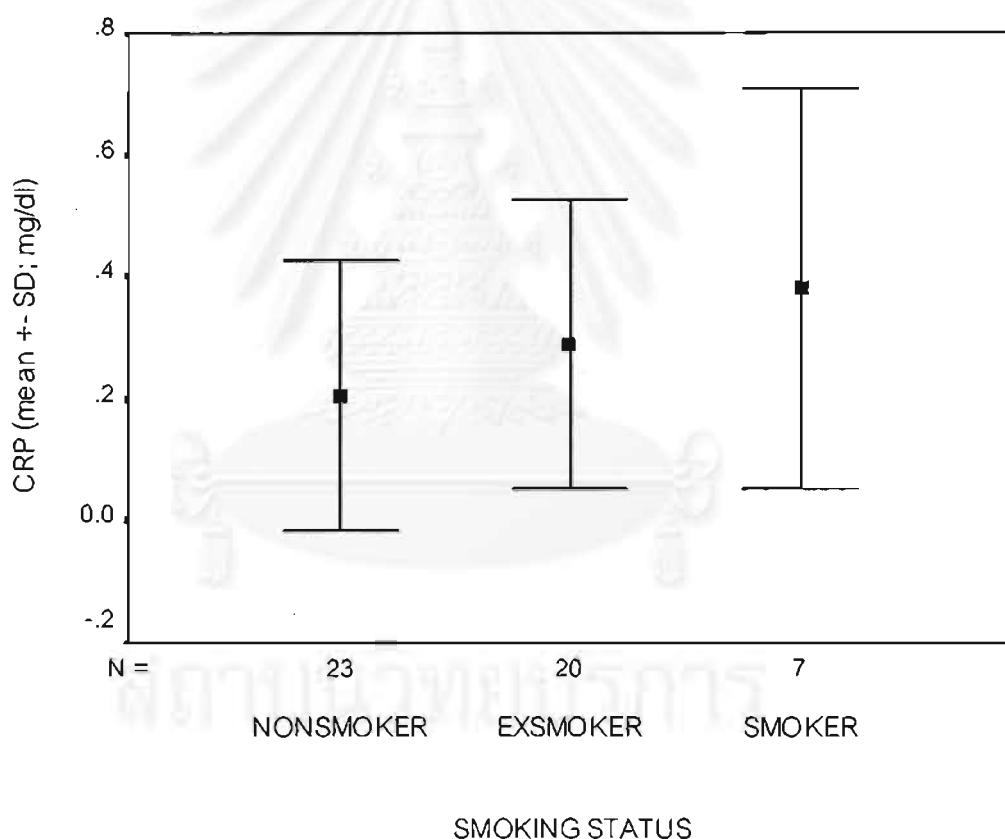


เมื่อทำการแยกเฉพาะคนปกติมาคำนวณหาระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนและการสูบบุหรี่ พบว่าผู้ไม่สูบบุหรี่มีระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนเท่ากับ 0.20 ± 0.22 mg/dl ผู้ที่เคยสูบแต่เลิกแล้วมีระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนเท่ากับ 0.29 ± 0.24 mg/dl และผู้ที่ยังสูบบุหรี่อยู่มีระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนเท่ากับ 0.38 ± 0.33 mg/dl ซึ่งเมื่อวิเคราะห์ด้วยวิธี ANOVA ไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.22$) ดังตารางที่ 6 และภาพที่ 3

ตารางที่ 6 ระดับซีรีเอกทีฟโปรตีนในคนปกติและการสูบบุหรี่

การสูบบุหรี่	CRP (mean \pm SD mg/dl)
1. ไม่เคยสูบบุหรี่	0.20 \pm 0.22
2. เคยสูบแต่เลิกแล้ว	0.29 \pm 0.24
3. สูบบุหรี่	0.38 \pm 0.33

ภาพที่ 3 ระดับซีรีเอกทีฟโปรตีนจำแนกตามการสูบบุหรี่ในคนปกติ

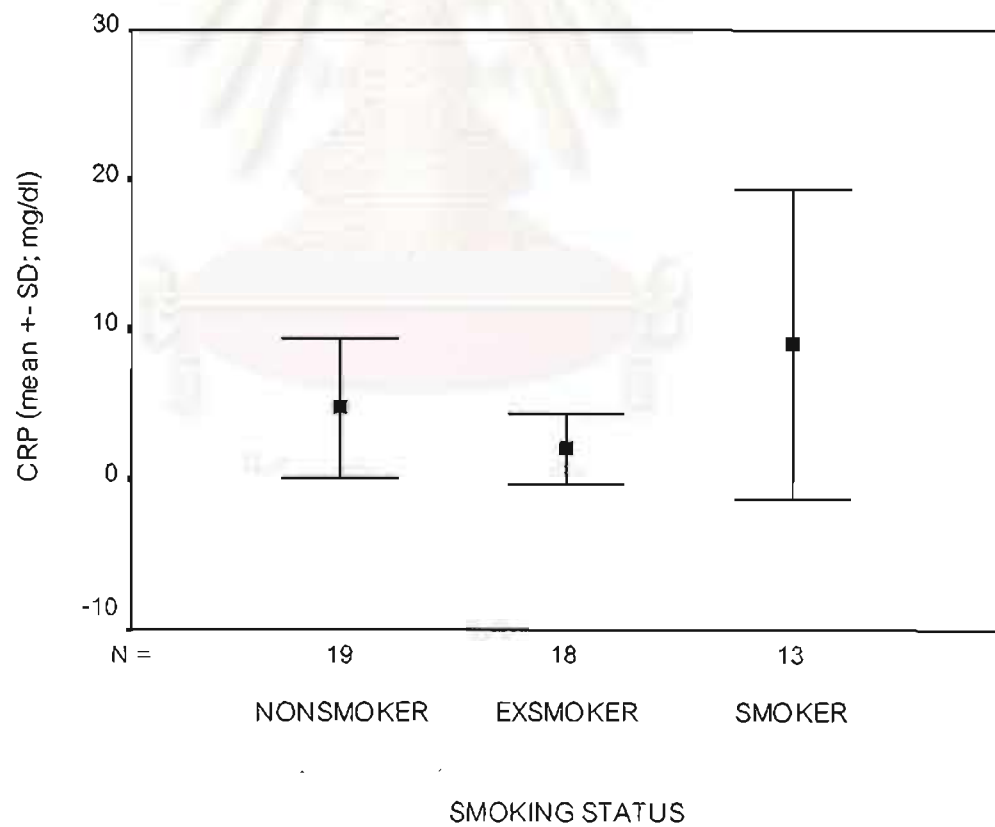


เมื่อพิจารณาถึงระดับซีรีเอกทีฟโปรตีนและการสูบบุหรี่ในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน พบว่าผู้ที่เคยสูบบุหรี่แต่เลิกแล้วมีระดับซีรีเอกทีฟโปรตีนต่ำที่สุด และ กลุ่มที่ยังสูบบุหรี่อยู่มีระดับซีรีเอกทีฟโปรตีนสูงที่สุดโดยทั้งสามกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.01$) เมื่อวิเคราะห์ด้วย ANOVA ดังตารางที่ 7 และภาพที่ 4

ตารางที่ 7 ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันกับการสูบบุหรี่

การสูบบุหรี่	CRP (mean \pm SD mg/dl)
1. ไม่เคยสูบบุหรี่	4.76 \pm 4.67
2. เคยสูบแต่เลิกแล้ว	2.01 \pm 2.33
3. สูบบุหรี่	9.05 \pm 10.33

ภาพที่ 4 ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันกับการสูบบุหรี่



ตอนที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน

ผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันมีทั้งสิ้น 50 ราย อายุเฉลี่ยเท่ากับ 61.28 ± 8.54 ปี (38 ถึง 77 ปี) แบ่งเป็นเพศชาย 32 ราย (64%) หญิง 18 ราย (36%) มีผู้ไม่สูบบุหรี่ 19 ราย (38%) เคยสูบบุหรี่แล้ว 18 (36%) และ สูบบุหรี่ 13 ราย (26%) พบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันนี้ โรคความดันโลหิตสูง 20 ราย (40%) รองลงมาคือโรคเบาหวาน 14 ราย (28%) และ ไช้มันผิดปกติ 8 ราย (16%) ส่วนใหญ่ไม่ประวัติโรคหัวใจขาดเลือดในครอบครัว 45 ราย (90%) นอกนั้นพบว่ามีการดา 1 ราย (2%) และพี่น้องอีก 4 ราย (8%) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น unstable angina 22 ราย (44%) non-Q-wave myocardial infarction 18 ราย (36%) และ Q-wave myocardial infarction 10 ราย (20%) แต่ถ้ารวม non-Q-wave myocardial infarction และ Q-wave myocardial infarction เข้าด้วยกันเป็น acute myocardial infarction จะมีจำนวน 28 ราย (56%) สำหรับผลลัพธ์ทางคลินิก (outcome) จำแนกเป็น การเข้าอยู่โรงพยาบาลซ้ำ (readmission) 8 ราย (16%) การทำ revascularization ซึ่งประกอบด้วย การขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยลูกโป่ง (PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasty) หรือการผ่าตัดต่อเส้นเลือดหัวใจ (CABG, coronary artery bypass graft) มีทั้งสิ้น 25 ราย (50%) มีผู้เสียชีวิต 1 ราย (2%) อยู่ในกลุ่ม Q-wave myocardial infarction มีผู้ป่วย 27 ราย (54%) ที่มีผลลัพธ์ทางคลินิกข้อใดข้อหนึ่งใน 3 ข้อ (combine outcome) ข้างต้น ข้อมูลพื้นฐานและผลที่ได้ของกลุ่มผู้ป่วยเมื่อจำแนกเป็น unstable angina, non Q-wave myocardial infarction และ Q-wave myocardial infarction จะได้ดังตารางที่ 8 ซึ่งพบว่า การสูบบุหรี่ อุณหภูมิ จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือด (WBC) cardiac enzyme และ ซีรีแอกทีฟโปรตีน มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการสูบบุหรี่พบในกลุ่ม Q-wave myocardial infarction มากที่สุด และในกลุ่มนี้ยังพบว่า มีอุณหภูมิสูงกว่า non Q-wave myocardial infarction และ unstable angina อย่างมีนัย

สำคัญ แต่ความแตกต่างระหว่าง unstable angina และ non Q-wave myocardial infarction ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ในส่วนของจำนวนเม็ดเลือดขาวพบที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในคู่ของ unstable angina และ non Q-wave myocardial infarction cardiac enzyme มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติยกเว้น non Q-wave myocardial infarction และ Q-wave myocardial infarction สำหรับระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนพบที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 3 กลุ่ม ดังภาพที่ 5

ตารางที่ 8 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจำแนกตามการวินิจฉัยโรคเป็น unstable angina, non Q-wave myocardial infarction และ Q-wave myocardial infarction

	DIAGNOSIS			p-value
	UA(N=22)	NQMI(N=18)	QMI(N=10)	
1. Age(year)	63.05±10.32	59.33±6.81	60.90±6.74	0.39
2. Sex(case)				0.36
Male	12(54.55%)	12(66.67%)	8(80.00%)	
Female	10(45.45%)	6(33.33%)	2(20.00%)	
3. Smoking(case)				0.01
Nonmoker	7(31.82%)	6(33.33%)	6(60.00%)	
ex-smoker	13(59.09)	4(22.22%)	1(10.00%)	
smoker	2(9.09%)	8(4.44%)	3(30.00%)	
4. DM(case)	5(22.73%)	5(27.78%)	4(40.00%)	0.60
5. HT(case)	7(31.82%)	7(38.89%)	6(60.00%)	0.32

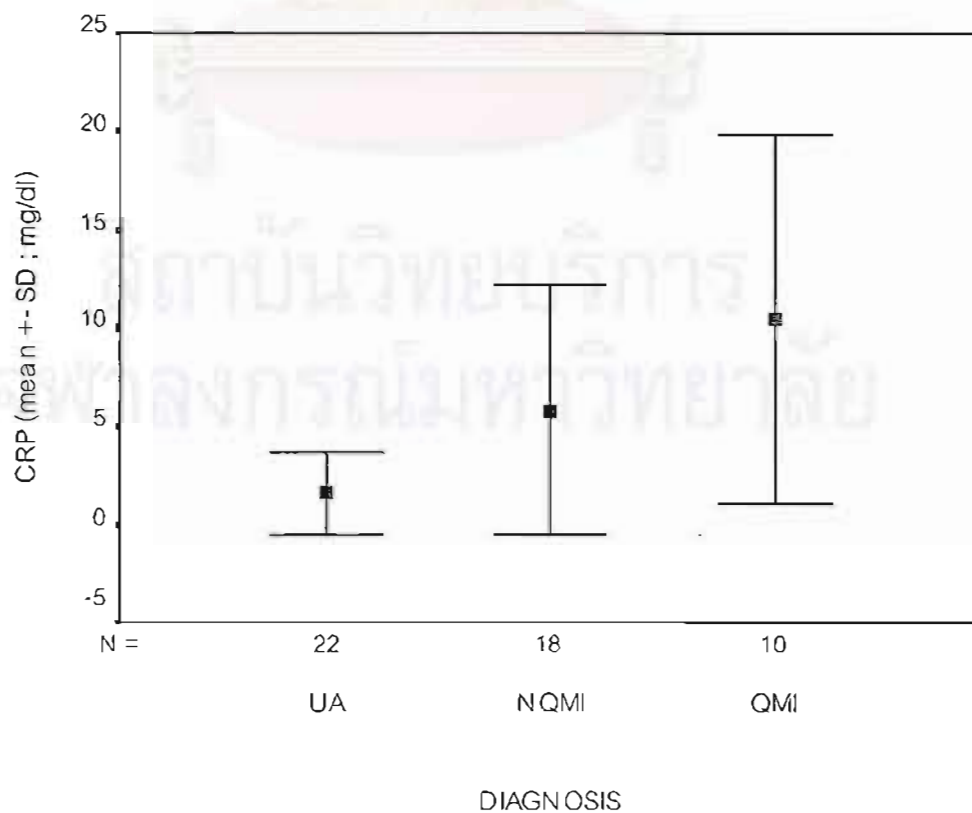
	UA(N=22)	NQMI(N=18)	QMI(N=10)	p-value
6. Dyslipidemia	3(13.64%)	4(5.56%)	1(10.00%)	0.65
7. Vital sign				
Temperature(Celsius)	36.54±0.46	36.62±0.44	37.20±1.08	0.03
HR(time/min)	87.05±21.8	85.29±23.78	90.20±22.18	0.86
RR(time/min)	22.10±2.64	23.06±3.33	24.50±4.14	0.16
SBP(mmHg)	137.81±28.98	134.35±22.58	140.30±26.42	0.84
DBP(mmHg)	84.05±15.29	82.76±16.20	83.50±20.99	0.97
8. CBC				
Hct(%)	37.12±5.57	36.94±4.60	37.91±5.05	0.89
WBC(perml)	8826.67 ±2097.84	11798.24 ±4002.23	10470.00 ±5228.64	0.05
Platelet(perml)	247428.57 ±77593.54	267705.88 ±68092.55	277000.00 ±79145.44	0.53
9. Cardiac enzyme				
CPK(mg/dl)	144.29 ±81.68	1572.06 ±1253.77	2359.00 ±2017.70	<0.01
CKMB(mg/dl)	32.38±14.87	133.24±98.09	193.60±143.02	<0.01
10. Duration(day)	7.33±3.88	9.24±5.55	12.00±7.35	0.08
11. Outcome(case)				

	UA(N=22)	NQMI(N=18)	QMI(N=10)	p-value
Readmission	3(13.64%)	2(11.11%)	3(30.00%)	0.39
Revascularization	9(40.91%)	11(61.11%)	5(50.00%)	0.45
Death	0(0%)	0(0%)	1(10.00%)	0.13
Combine	9(40.91%)	12(66.67%)	6(60.00%)	0.24
12. CRP (mean \pm SD ; mg/dl)	1.59 \pm 2.09	5.80 \pm 6.33	10.49 \pm 9.41	<0.01

Continuous data present with mean \pm standard deviation

Category data present with count(percent)

ภาพที่ 5 ระดับซีรีเอกทีฟโปรตีนใน unstable angina (UA), non Q-wave myocardial infarction(NQMI) และ Q-wave myocardial infarction (QMI)



ถ้าแบ่งผู้ป่วยออกเป็น unstable angina และ acute myocardial infarction จะพบว่ามีความแตกต่างของการสูบบุหรี่ cardiac enzyme และ ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนเท่านั้นที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าผู้ป่วย acute myocardial infarction ส่วนใหญ่ยังสูบบุหรี่อยู่ แต่กลุ่ม unstable angina มักจะไม่ได้สูบบุหรี่แล้วในปัจจุบัน สำหรับ cardiac enzyme ก็พบว่ากลุ่ม acute myocardial infarction มีค่าทั้ง CPK และ CK-MB สูงกว่ากลุ่ม unstable angina ตามที่ควรจะเป็น ในส่วนของระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนก็พบว่าค่าในกลุ่ม acute myocardial infarction สูงกว่าของ unstable angina ชัดเจน ดังตารางที่ 9 และภาพที่ 6

ตารางที่ 9 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจำแนกเป็น unstable angina และ acute myocardial infarction

Patient characteristic	DIAGNOSIS		p - value
	UA (n=22)	AMI (n=28)	
1. Age (year)	63.05±10.32	59.89±6.70	0.20
2. Sex (case)			0.22
Male	12(54.55%)	20(71.43%)	
Female	10(45.45%)	8(28.57%)	
3. Smoking status (case)			0.01
Nonsmoker	7(31.82%)	12(42.86%)	
Ex-smoker	13(59.09%)	5(17.86%)	
Smoker	2(9.09%)	11(39.29%)	
4. Diabetes (case)	5(22.73%)	9(32.14%)	0.68

	UA (n=22)	AMI (n=28)	p - value
5. Hypertension (case)	7(31.82%)	13(46.43%)	0.29
6. Dyslipidemia (case)	3(13.64%)	5(17.86%)	0.99
7. Vital signs			
Temperature(Celsius)	36.54±0.46	36.83±0.78	0.13
HR (perminute)	87.05±21.80	87.11±22.89	0.99
RR (perminute)	22.10±2.64	23.59±3.64	0.12
SBP (mmHg)	137.81±28.98	136.56±23.75	0.87
DBP (mmHg)	84.05±15.29	83.04±17.73	0.84
8. CBC			
Hct (%)	37.12±5.57	37.30±4.70	0.90
WBC (per ml)	8826.67±2097.84	11306.30±4443.85	0.23
Platelet (per ml)	247428.57±77593.54	271148.15±71010.67	0.28
9. Cardiac enzyme			
CPK (mg/dl)	144.29±81.68	1863.52±1589.51	< 0.01
CK-MB (mg/dl)	32.38±14.87	155.59±117.83	< 0.01
10. Duration (days)	7.33±3.88	10.26±6.29	0.68
11. Outcomes			
Readmission (cases)	3(13.64%)	5(17.86%)	0.67
Revascularization (cases)	9(40.91%)	16(57.14%)	0.25

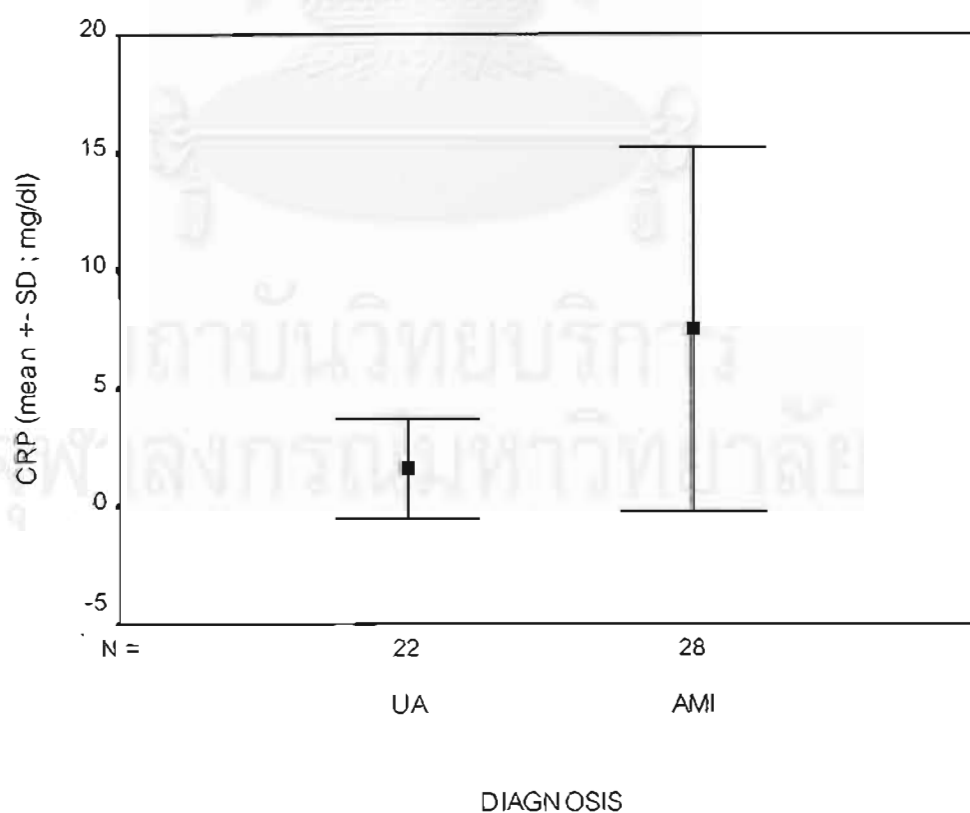
	UA (n=22)	AMI (n=28)	p-value
death (case)	0(0%)	1(3.57%)	0.37
combine outcome (cases)	9(40.91%)	18(64.29%)	0.10
12. CRP level(mg/dl)	1.59±2.09	7.48±7.74	< 0.01

Continuous data present with mean \pm standard deviation

Category data present with count (percent)

ถ้าตารางข้างต้นไม่ว่าจะจำแนกการวินิจฉัยโรคออกเป็น 2 หรือ 3 โรคจะพบว่าผลลัพธ์ทางคลินิกก็ไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ภาพที่ 6 ระดับซีรีเอกทีฟโปรตีนระหว่าง unstable angina (UA) และ acute myocardial infarction (AMI)



ตอนที่ 5 เปรียบเทียบระหว่างผลลัพธ์ทางคลินิกที่ได้

เนื่องจากผลลัพธ์ทางคลินิกประกอบด้วย การเข้าอยู่โรงพยาบาลซ้ำ การเสียชีวิต การทำ revascularization และผลลัพธ์อย่างใดอย่างหนึ่งซึ่งเป็นผลลัพธ์รวม ในที่นี้จะขอแสดงเฉพาะข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีผลลัพธ์รวมซึ่งถือเป็นตัวแทนของการเกิดผลลัพธ์ทางคลินิกทั้งหมดดังตารางที่ 10 ซึ่งพบว่ามีเฉพาะอัตราการหายใจและระยะเวลาที่อยู่โรงพยาบาลเท่านั้นที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยในกลุ่มที่มีผลลัพธ์รวมจะมีค่าสูงกว่า

ตารางที่ 10 ข้อมูลพื้นฐานจำแนกตามผลลัพธ์รวม

Patient characteristic	Combine outcomes		p - value
	NO (n=23)	YES (n=27)	
1. Age (year)	61.04±10.41	61.48±6.74	0.86
2. Sex (case)			0.87
Male	15(65.22%)	17(62.96%)	
Female	8(34.78%)	10(37.04%)	
3. Smoking status (case)			0.58
Nonsmoker	8(34.78%)	8(29.63%)	
Ex-smoker	10(43.48%)	8(29.63%)	
Smoker	5(21.74%)	7(25.93%)	
4. DM (case)	7(30.43%)	7(25.93%)	0.72
5. HT (case)	8(34.78%)	12(44.44%)	0.49
6. Dyslipidemia (case)	6(26.09%)	2(7.41%)	0.07

	มี (n=23)	ไม่มี (n=27)	p - value
7. Vital sign			
Temperature (Celsius)	36.79±0.83	36.62±0.48	0.39
HR (perminute)	83.48±24.79	90.40±19.40	0.26
RR (perminute)	21.91±3.16	23.88±3.19	0.04
SBP (mmHg)	140.61±25.85	133.88±26.01	0.37
DBP (mmHg)	84.87±14.32	82.20±18.55	0.58
8. CBC			
Hct (%)	36.57±5.59	37.80±4.52	0.39
WBC (perml)	10020.30±3837.71	10406.00±3809.51	0.73
Platelet (perml)	258391.30±75928.04	262960.00±73904.49	0.83
9. Cardiac enzyme			
CPK (mg/dl)	745.30±888.95	1448.12±1796.25	0.97
CK-MB (mg/dl)	78.96±65.22	122.60±133.60	0.15
10. Duration (days)	6.91±3.19	10.73±6.45	0.01

Continuous data present with mean ± standard deviation

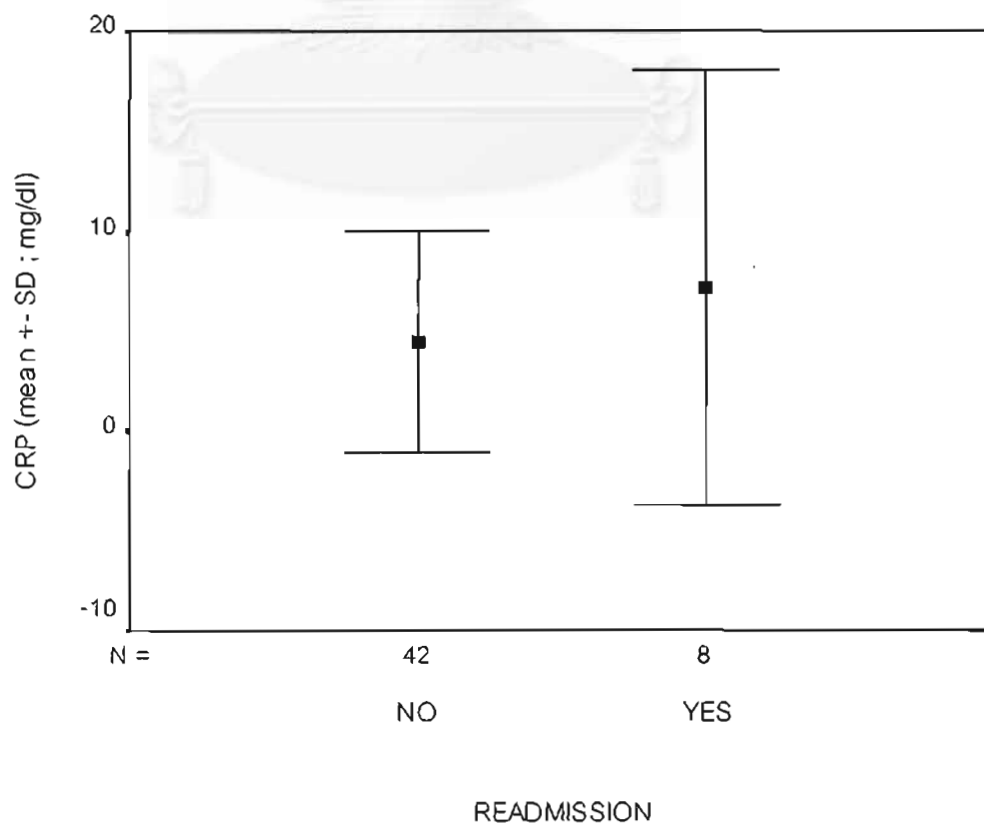
Category data present with count (percent)

ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในกลุ่มที่มีผลลัพธ์ทางคลินิกจะมีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีผลลัพธ์ทางคลินิกแต่ไม่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยใช้ student-t-test ดังแสดงในตารางที่ 11 และภาพที่ 7 8 9 และ 10

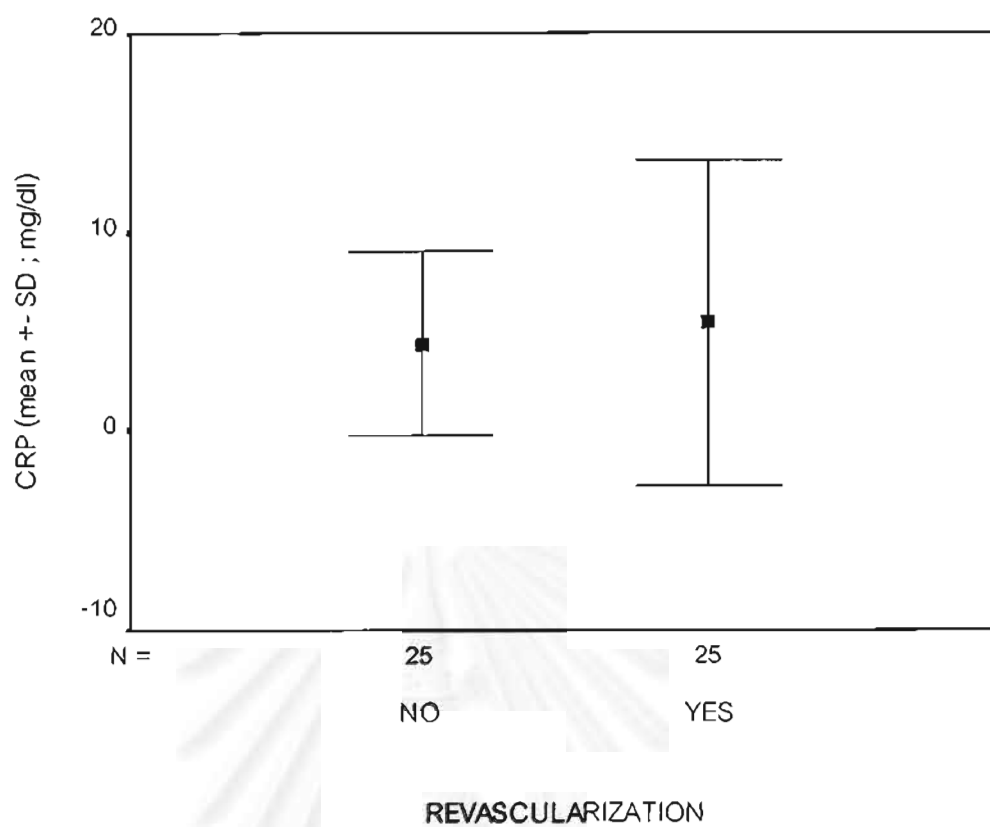
ตารางที่ 11 ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนจำแนกตามการเกิดผลลัพธ์ทางคลินิก

Outcomes	CRP level (mg/dl)		p -value
	Mean \pm SD		
	Outcome result		
	NO (n=23)	YES (n=27)	
1. Readmission (case)	4.45 \pm 5.53	7.17 \pm 10.91	0.29
2. Revascularization (case)	4.36 \pm 4.67	5.41 \pm 8.17	0.58
3. death (case)	4.82 \pm 6.66	8.25	-
4. combine outcomes (case)	4.00 \pm 4.70	5.64 \pm 7.89	0.39

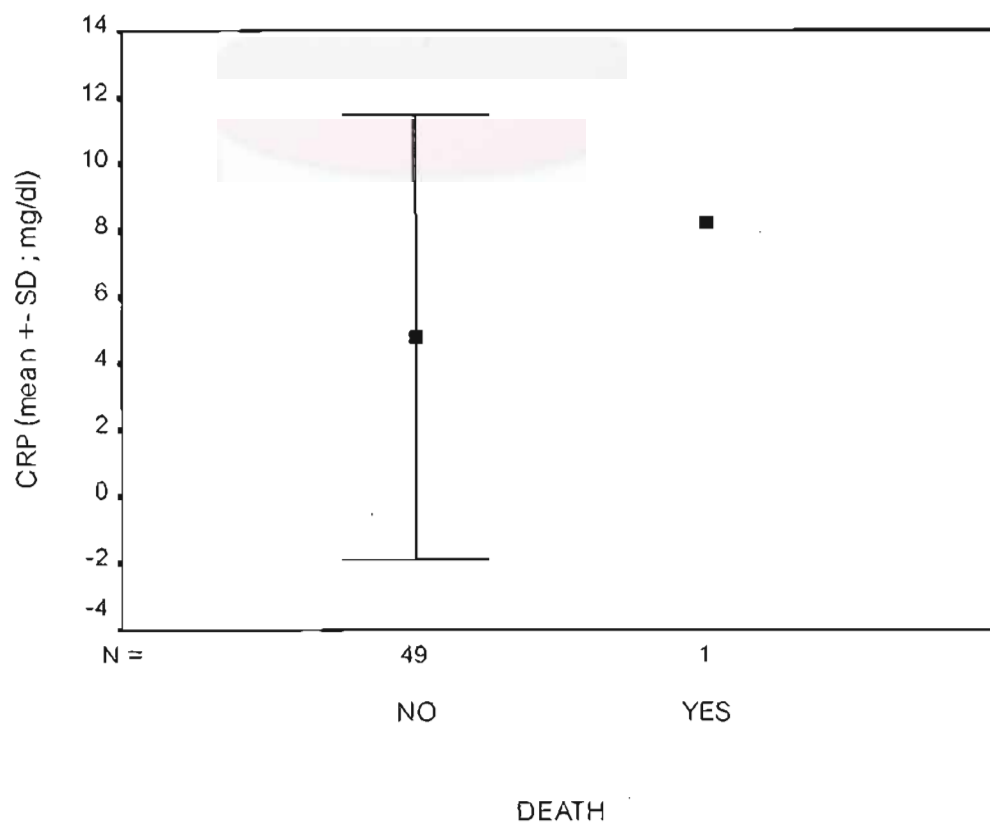
ภาพที่ 7 ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนจำแนกตามการเข้าอยู่โรงพยาบาลซ้ำ



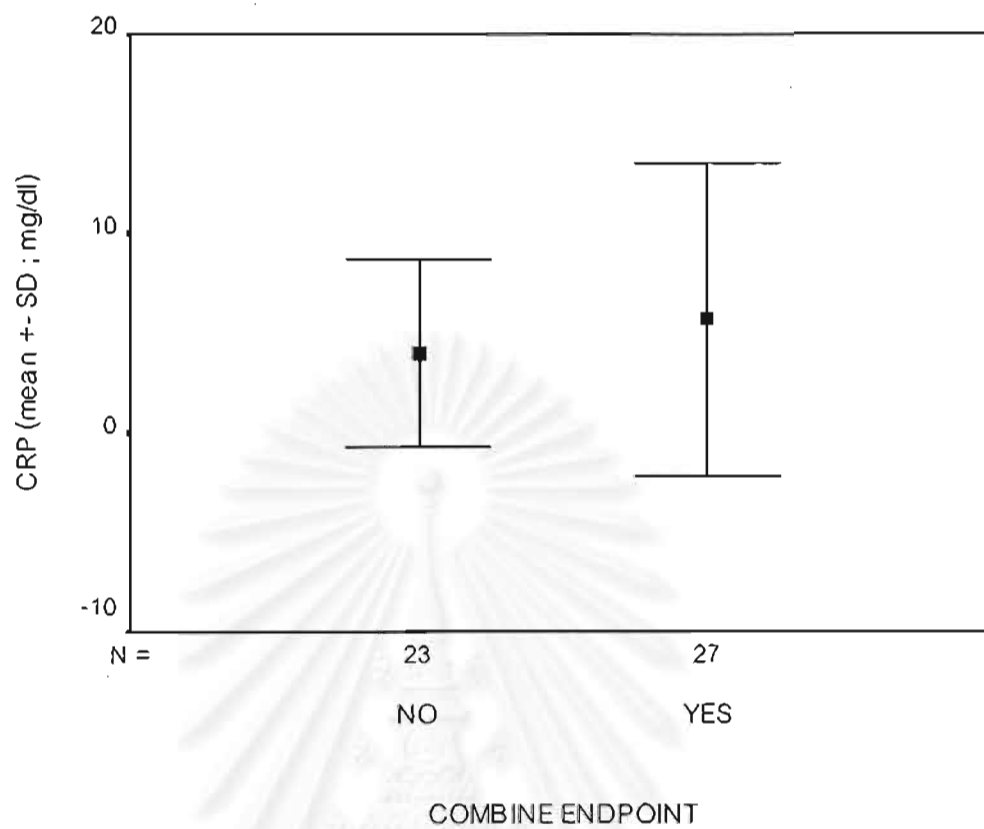
ภาพที่ 8 ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนจำแนกตามการทำ revascularization



ภาพที่ 9 ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนจำแนกตามการเสียชีวิต



ภาพที่ 10 ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนจำแนกตามผลลัพธ์รวม



สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผลการวิจัย

ประชากรทั้งสองกลุ่มแม้ว่าจะมีความแตกต่างกันอยู่บ้างในส่วนของเพศและการสูบบุหรี่ เนื่องจากไม่สามารถหาคนไทยปกติที่มีเพศและการสูบบุหรี่ให้ตรงกับผู้ป่วยได้ทั้งหมดภายในเวลาอันจำกัด แต่อย่างไรก็ตามเมื่อทำการทดสอบความแตกต่างกันทั้งในเรื่องอายุ เพศ และการสูบบุหรี่ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันตามหลักของสถิติ ดังนั้นจึงสามารถนำมาวิเคราะห์ต่อไปได้

ในส่วนของคนปกติแม้ว่าจะได้ทำการซักประวัติและตรวจร่างกายเบื้องต้นแล้วว่าไม่มีโรคประจำตัวใดๆ แต่ก็อาจไม่ใช่คนปกติในอุดมคติจริงๆ ซึ่งถ้าต้องการเช่นนั้นจะต้องมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจพิเศษอีกหลายๆอย่าง เช่น การเดินสายพาน การตรวจสวนหัวใจ เพื่อตัดผู้ที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจออก แต่เพียงเท่านี้ก็น่าจะพอเพียงเนื่องจากประชากรเป้าหมายก็เป็นคนปกติทั่วไปนั่นเอง

ผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันในการวิจัยนี้ มีอายุค่อนข้างมากซึ่งก็สอดคล้องกับข้อมูลทางระบาดวิทยา ปัจจุบันเสี่ยงพบว่ามีโรคความดันโลหิตสูงมากที่สุดถึง 40 % รองลงมาคือ โรคเบาหวาน พบประมาณ 30 % ในส่วนของการสูบบุหรี่พบว่าผู้ป่วยส่วนมากจะเคยสูบบุหรี่มาก่อน หรือยังสูบบุหรี่อยู่

เมื่อเปรียบเทียบระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนระหว่างคนปกติและผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มผู้ป่วยจะมีระดับที่สูงกว่า ซึ่งสอดคล้องกับในรายงานของต่างประเทศ ดังนั้นจึงอาจพอที่จะอนุมานผลการวิจัยของต่างประเทศมาใช้กับคนไทย แต่ก็ควรมีการศึกษาในคนไทยด้วยเพื่อยืนยันว่าเหมือนกัน สำหรับการสูง

ขึ้นของระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนนั้น น่าจะเป็นผลจากโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันโดยตรงเนื่องจากการวิจัยได้พยายามที่จะตัดปัจจัยก่อวนที่จะทำให้ระดับซีรีแอกทีฟเพิ่มขึ้น เช่น การติดเชื้อ ภาวะไตวาย และได้จำกัดปัจจัยที่อาจทำให้ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนลดลงด้วยเช่น ยาต้านการอักเสบ ยาสตีรอยด์ อย่างไรก็ตามอาจมีปัญหาสำหรับยาแอสไพริน เนื่องจากยานี้ก็สามารถลดระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนได้เช่นกัน แต่ถ้าจะตัดผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินออกก็จะทำให้หาผู้ป่วยที่สามารถเข้าร่วมการวิจัยได้ยากเพราะส่วนใหญ่จะเป็นผู้ป่วยใหม่ที่ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยมาก่อนนั่นเอง

การตรวจหาระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในการวิจัยนี้ใช้วิธี immunoturbidimetric method ซึ่งใช้ antiserum เป็นตัวจับกับซีรีแอกทีฟโปรตีน และวัดปริมาณแสงที่ถูกดูดซับไว้ (adsorbance) โดยให้ความถี่ของแสงที่ 340 นาโนเมตร ปัจจัยที่อาจมีผลต่อการตรวจได้แก่ การแตกของเม็ดเลือด (hemolysis) ภาวะไขมันในเลือดสูง (lipemia) ซึ่งจะทำให้วัดระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนได้ต่ำกว่าความเป็นจริง และ rheumatoid factor ซึ่งจะทำให้วัดระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนได้สูงกว่าความเป็นจริง วิธีนี้เป็นที่ยอมรับและมีความถูกต้องใกล้เคียงกับวิธี nephelometric⁴³ จึงสามารถเชื่อถือได้ แม้จะไม่ดีเท่ากับการตรวจด้วยวิธี ELISA นอกจากนี้ยังมีการวิจัยพบว่าการตรวจด้วยวิธี latex-enhance assay (Latex) และวิธี ELISA ในการทำนายการเกิดโรคหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral arterial disease) ในคนที่ไม่มีอาการมาก่อน ได้ผลเหมือนกันแม้ว่าระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนจากทั้งสองวิธีจะไม่เท่ากันโดยวิธี Latex จะมีค่าสูงกว่าวิธี ELISA เล็กน้อย⁴⁴

ราคาของการตรวจซีรีแอกทีฟโปรตีนในการวิจัยนี้ตกประมาณ 100 บาทต่อครั้ง โดยทำการตรวจครั้งละ 50 ตัวอย่าง ในส่วนของน้ำยาจะต้องซื้อเป็นชุดๆหนึ่งตรวจได้ 300 ครั้ง และต้องมีน้ำยามาตรฐานอีกต่างหาก ในส่วนของน้ำยาสำหรับการตรวจ เมื่อทำการเปิดใช้แล้วจะเก็บไว้ได้ประมาณ 6 เดือน ดังนั้นถ้าการตรวจทำไม่บ่อยอาจจะไม่คุ้มค่า

ในส่วนองระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในกลุ่มผู้ป่วยพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง unstable angina non-Q-wave myocardial infarction และ Q-wave myocardial infarction หรือระหว่าง unstable angina และ acute myocardial infarction เช่นเดียวกับรายงานของต่างประเทศ โดยพบว่าระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนจะสูงที่สุดในผู้ป่วย Q-wave myocardial infarction น้อยที่สุดใน unstable angina ซึ่งดูเหมือนจะสอดคล้องกับความรุนแรงของพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในแง่ความเสียหายที่เกิดขึ้นต่อกล้ามเนื้อหัวใจ (necrosis and ischemia) แต่อาจจะไม่สอดคล้องกับความรุนแรงของการตีบของเส้นเลือด เนื่องจากโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันมักจะเกิดในหลอดเลือดที่มีการตีบไม่รุนแรง (น้อยกว่า 70 เปอร์เซ็นต์) สำหรับการที่ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในกลุ่มผู้ป่วยมีการกระจายของข้อมูลค่อนข้างกว้าง อาจเกิดจาก ปัจจัยกวน (confounding factor) ที่ยังอาจมีอยู่ เช่น ยาแอสไพริน ภาวะอ้วน หรืออาจเกิดจากช่วงเวลาในการเจาะเลือดนั้นยังมีความแตกต่างกันอยู่เนื่องจากระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนจะสูงขึ้นภายใน 6 ถึง 8 ชั่วโมงและขึ้นถึงระดับสูงสุดภายใน 24 ถึง 48 ชั่วโมง

การใช้ซีรีแอกทีฟโปรตีนในการพยากรณ์โรคนั้นเป็นที่สนใจมากขึ้นในระยะหลัง เนื่องจาก การทดสอบที่มีอยู่เดิมนั้นมีไม่มากและบางอย่างก็มีค่าใช้จ่ายสูง ต้องใช้เครื่องมือที่ซับซ้อน เช่น การตรวจทางนิวเคลียร์ ในต่างประเทศพบว่าซีรีแอกทีฟโปรตีนอาจใช้พยากรณ์โรคในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันได้ จากผลการวิจัยนี้พบว่าระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในกลุ่มที่เกิดผลลัพธ์ทางคลินิก (การอยู่โรงพยาบาลซ้ำ การทำ revascularization และการเสียชีวิต) มีแนวโน้มที่สูงกว่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อนำระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนมาหาจุดตัดในการที่จะทำนายการเกิดหรือไม่เกิดผลลัพธ์ต่างๆทางคลินิก จะได้ดังตารางที่ 12

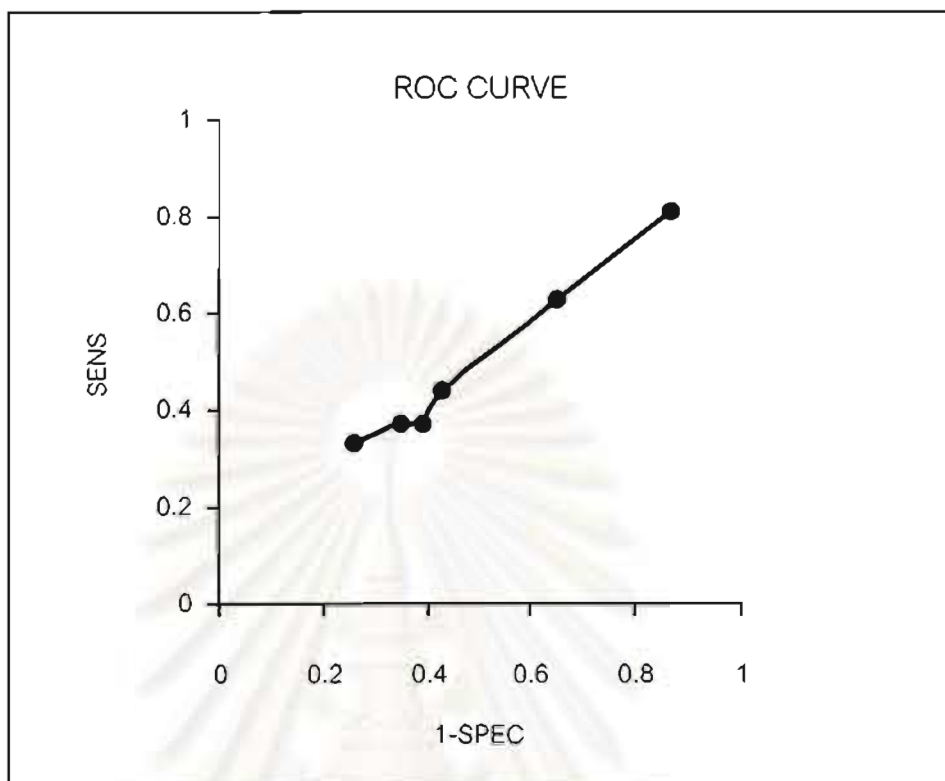
ตารางที่ 12 ความไวและความจำเพาะต่อการเกิดผลลัพธ์สำหรับแต่ละจุดตัดของซีรีแอกทีฟโปรตีน

Cut-off point of CRP (mg/dl)	Sensitivity	Specificity
0.5	0.81	0.13
1.0	0.63	0.35
2.0	0.44	0.57
3.0	0.37	0.61
4.0	0.37	0.65
5.0	0.33	0.74
6.0	0.33	0.74

จากตารางข้างต้นพบว่าเมื่อความไว (sensitivity) สูงขึ้น ความจำเพาะ (specificity) จะต่ำลงอย่างเห็นได้ชัด เมื่อนำมาหาจุดตัด (cut-off point) เพื่อแยกการเกิดและไม่เกิดผลลัพธ์ทางคลินิกโดยใช้ Receiver Operating Characteristic (ROC) curve จะได้ดังภาพที่ 11

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 11 ROC curve



จาก ROC curve จะพบว่าเมื่อเลือกความไวสูงก็จะมีผลบวกสูงตามขึ้นไปด้วยทำให้ประโยชน์ที่จะใช้ในทางคลินิกนั้นลดลงไป ปัญหาจึงอยู่ที่อันตรายจากการเกิดผลบวกสูงมีมากหรือไม่ เพราะถ้ามีมากกลับจะเป็นโทษมากกว่าได้ประโยชน์ ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่ได้ผลบวกจากการทดสอบจะต้องถูกฉีดสีเพื่อดูหลอดเลือดหัวใจ ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจากการฉีดสีและต้องเสียเงินในการตรวจซึ่งยังไม่ทราบว่ามี cost-effectiveness แค่ไหน

เมื่อพิจารณาถึงความสามารถในการทำนายการเกิดโรคที่ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนต่างๆ จะได้ดังตารางที่ 13 ซึ่งพบว่าค่าความสามารถในการทำนายการเกิดผลบวก และ ความสามารถในการทำนายการเกิดผลลบ มีค่าไม่สูงมากนัก ดังนั้นซีรีแอกทีฟโปรตีนเพียงอย่างเดียวยังไม่มีความสามารถมากพอที่จะใช้ทำนายการเกิดหรือไม่เกิดผลลัพธ์ทางคลินิก

ตารางที่ 13 ความสามารถในการทำนายโรคที่จุดตัดต่างๆกัน

Cut-off point of CRP(mg/dl)	Positive predictive value	Negative predictive value
0.5	52.38	62.50
1.0	53.13	55.56
2.0	54.55	53.57
3.0	53.63	54.84
4.0	55.56	53.13
5.0	60.00	51.43
6.0	60.00	51.43

อย่างไรก็ตามมีปัจจัยบางประการที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคแต่ไม่นำมาพิจารณาในการวิจัยนี้ เช่น การบีบตัวของหัวใจ (left ventricular ejection fraction) ระดับ troponin ทำให้การแปลผลทำได้ไม่สมบูรณ์ นอกจากนี้การดูผลที่ 1 เดือนก็อาจทำให้ไม่เห็นความแตกต่างเนื่องจากช่วงเวลาค่อนข้างสั้นการเกิดเหตุการณ์ต่างๆยังน้อย ประกอบกับจำนวนตัวอย่างที่ใช้ก็น้อยเช่นกัน เพราะไม่ได้เป็นคำถามหลักของการวิจัย

เมื่อนำผลการวิจัยนี้มาเปรียบเทียบกับของต่างประเทศพบว่าค่าเฉลี่ยของซีรีแอกทีฟโปรตีนในคนปกติของต่างประเทศมีค่าเท่ากับ 0.20 ± 0.33^{28} mg/dl ในคนไทยมีค่าเท่ากับ 0.26 ± 0.25 mg/dl ส่วนระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันในต่างประเทศมีค่าเท่ากับ 0.50 ± 0.27 และ 1.70 ± 2.21 mg/dl³³ สำหรับ unstable angina และ acute myocardial infarction ตามลำดับ แต่รายงานหนึ่งพบว่าค่าเฉลี่ยของซีรีแอกทีฟโปรตีนใน

unstable angina เท่ากับ 2.2 ± 2.9 mg/dl³⁹ ส่วนค่าเฉลี่ยของซีรีแอกทีฟในผู้ป่วยไทยมีค่าเท่ากับ 1.59 ± 2.09 และ 7.48 ± 7.74 mg/dl สำหรับ unstable angina และ acute myocardial infarction ตามลำดับ โดยมีค่าเฉลี่ยรวม 4.83 ± 6.62 mg/dl

สรุปผลการวิจัย

ผลการวิจัยสรุปได้เป็นข้อๆดังนี้

1. ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันมีค่าสูงกว่าคนไทยปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
2. ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในผู้ป่วย Q-wave myocardial infarction สูงกว่า non-Q-wave myocardial infarction และสูงกว่า unstable angina อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
3. ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในกลุ่มที่มีผลลัพธ์ทางคลินิกมีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีผลลัพธ์ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และยังไม่มีความชัดเจนที่เหมาะสมในการพยากรณ์โรค
4. ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในคนปกติของคนไทยกับชาวต่างประเทศมีค่าใกล้เคียงกัน
5. ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันในคนไทยมีค่าเฉลี่ยสูงกว่าของชาวต่างประเทศ

ดังนั้นผลการวิจัยที่สอดคล้องกับของต่างประเทศได้แก่ข้อ 1 และ 2 ข้างต้น แต่สำหรับการใช้ซีรีแอกทีฟโปรตีนในการพยากรณ์โรคนั้นยังไม่สามารถสรุปได้ แต่ก็อาจจะอนุมานจากข้อมูลของต่างประเทศมาใช้ได้บ้างในระดับหนึ่ง

ข้อเสนอแนะ

การที่รูปแบบการวิจัยเป็นแบบ cross section ร่วมกับ case-control study การเลือกกลุ่มควบคุม (control) จึงมีความสำคัญมาก เพราะถ้าจำนวนตัวอย่างไม่มากจะทำให้ปัจจัยกวนมีผล

ได้มาก ดังนั้นควรจะควบคุมเกณฑ์การเลือกกลุ่มควบคุมให้รัดกุมมากขึ้นนอกจาก เพศ อายุ การสูบบุหรี่ซึ่งควรจะกำหนดไปว่ากลุ่มที่หยุดสูบบุหรี่แล้วนั้นหยุดไปนานเท่าไรด้วย นอกจากนี้ body mass index ก็อาจเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ต้องควบคุมให้ทั้งสองกลุ่มมีค่าใกล้เคียงกันด้วยเนื่องจากมีผลต่อระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนเช่นกัน

ในกลุ่มของคนปกตินั้นอาจกำหนดให้ความหมายของคำว่าปกติแตกต่างออกไปจากนี้ได้ อีก เช่น เป็นกลุ่มคนที่ได้ทำการทดสอบการออกกำลังกาย (exercise stress test) เช่น วิ่งสายพานแล้วปกติ หรือ ถ้าจะให้แน่ใจว่าไม่มีโรคหลอดเลือดหัวใจตีบอยู่อย่างแน่นอนก็เลือกกลุ่มที่ได้ทำการสวนหัวใจ (coronary angiography)

ในส่วนของระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่มีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานกว้างนั้นนอกจากเกิดจากความรุนแรงของโรคเองแล้วยังอาจเกิดจากสาเหตุอื่นที่เป็นตัวเสริมได้หลายประการ เช่น ยาแอสไพริน เวลาในการเจาะเลือดที่แตกต่างกัน เลือดที่เจาะมีเม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) หรือไขมันในเลือดสูง หรือมี rheumatoid factor ดังนั้นในการวิจัยต่อไปควรจะมีการกำจัดปัจจัยเหล่านี้ด้วย

จากผลการวิจัยก่อนหน้านี้ในต่างประเทศพบว่าระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนจะเพิ่มขึ้นและลดลงจนกลับสู่ระดับเดิมภายในเวลาประมาณ 1 สัปดาห์ ดังนั้นน่าจะมีการวิจัยว่าเวลาที่เหมาะสมที่สุดในการเจาะเลือดคือเมื่อไหร่ที่จะใช้ช่วยในการวินิจฉัย แยกความรุนแรง หรือ พยากรณ์โรค โดยการเจาะระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนเป็นอนุกรมเวลา

การที่ซีรีแอกทีฟโปรตีนบอกถึงการอักเสบ และการอักเสบนั้นเกี่ยวเนื่องกับการเกิด atherosclerosis และ โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากการแตกของ vulnerable plaque ซึ่งมีไขมันและเซลล์อักเสบอยู่มาก ดังนั้น ซีรีแอกทีฟโปรตีนจึงอาจใช้ทำนายว่า vulnerable plaque มีอยู่หรือไม่ ซึ่งในขณะนี้การที่จะบอกว่าเป็น vulnerable plaque นั้นได้

จากการตรวจทางพยาธิวิทยาเท่านั้น นอกจากนี้ซีรีแอกทีฟโปรตีนอาจมีความสัมพันธ์กับปริมาณกล้ามเนื้อหัวใจที่เสี่ยงต่อการขาดเลือด (myocardial at risk) ซึ่งขึ้นกับจำนวนตำแหน่งของการตีบของหลอดเลือดหัวใจ สำหรับการให้ซีรีแอกทีฟโปรตีนร่วมกับวิธีการตรวจอื่นๆ เช่น การวิ่งสายพาน หรือ การวัดอุณหภูมิของ atherosclerotic plaque อาจช่วยในการทำนายการเกิดโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันได้ดียิ่งขึ้น

ประโยชน์ของซีรีแอกทีฟโปรตีนในแง่อื่นนอกจากการทำนายการเกิด coronary event ทำนายภาวะแทรกซ้อนจากโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันแล้ว ยังอาจใช้เป็นตัวติดตามการรักษาด้วยยาแอสไพรินว่าควรจะใช้ปริมาณเท่าไรในแต่ละคน และทำนายว่าคนไหนที่อาจไม่ได้ประโยชน์จากยาแอสไพริน ทั้งใน primary และ secondary prevention ซึ่งเป็นเรื่องที่น่าจะมีการศึกษาต่อไป

แม้ว่าการวิจัยนี้ยังมีประโยชน์ทางคลินิกไม่มากนักเนื่องจากการวิจัยนี้เพียงแต่ตอบคำถามว่าระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนระหว่างคนปกติและผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันหรือไม่ ไม่ได้มีวัตถุประสงค์หลักในการตอบคำถามเรื่องการใช้ซีรีแอกทีฟโปรตีนในการพยากรณ์โรคซึ่งมีประโยชน์ทางคลินิกมากกว่า ทำให้ไม่มี statistic power ที่มากพอในการตอบคำถามนี้ ผลก็คือไม่สามารถชี้ชัดลงไปได้ว่าซีรีแอกทีฟโปรตีนสามารถใช้พยากรณ์โรคได้หรือไม่ ถ้าจะตอบคำถามเรื่องนี้คงต้องมีการวิจัยที่ทำเพื่อตอบคำถามนี้โดยตรงซึ่งต้องอาศัยจำนวนตัวอย่างที่สูงขึ้น มีการจำกัดปัจจัยกวนให้ดียิ่งขึ้น และมีการติดตามผู้ป่วยที่นานขึ้น ถ้าซีรีแอกทีฟโปรตีนสามารถใช้พยากรณ์โรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันได้จริงแล้ว ก็น่าจะเป็นประโยชน์ต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยให้ดียิ่งขึ้น เนื่องจากวิธีการตรวจไม่ยุ่งยาก ไม่แพง เครื่องมือที่ใช้ก็หาได้ไม่ยากนักและเป็นเครื่องที่ใช้ตรวจสอบสารเคมีในเลือดอยู่ปกติทั่วไป



รายการอ้างอิง

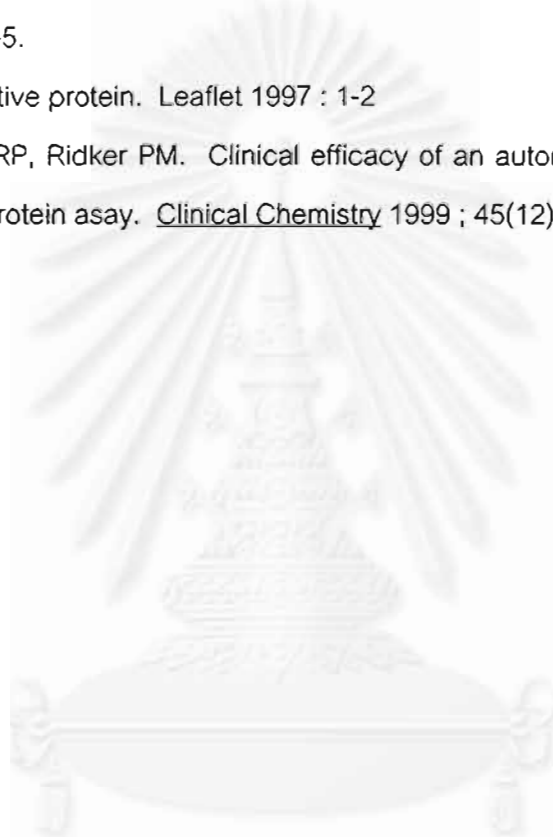
1. Van der wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. Circulation 1994 ; 89 : 36-44.
2. Kloner RA, Giacomelli F, Alker KJ, Hale SL, Matthews R, Bellows S. Influx of neutrophils into the walls of large epicardial coronary arteries in response to ischemia / reperfusion. Circulation 1991 ; 84 : 1758-72.
3. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes : implications for plaque rupture. Circulation 1994 ; 90 : 775-8.
4. Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R, et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. Lancet 1992 ; 339 : 883-7.
5. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen MS, Asikainen S. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. Clin Infect Dis 1998 ; 26 (3) : 719-34.
6. Kuo CC, Shor A, Campbell L, Fukushi H, Patton DL, Grayston JT. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic lesions of coronary arteries. J Infect Dis 1993 ; 167 : 841-9.
7. Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, Radicke E, Thomson MJ, Karagounis LA, et al. Increased incidence of Chlamydia species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 1996 ; 27 : 1555-61.
8. Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Molineaux N, et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. BMJ 1995 ; 311 : 711-4.
9. Saikku P, Mattila K, Nieminen MS, Huttunen JK, Leinonen M, Ekman M-R, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with

- chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. Lancet 1988 ; 2 : 983-6.
10. Thom DH, Grayston JT, Siscovick D, Way S-P, Weiss NS, Daling JR. Association of prior infection with *Chlamydia pneumoniae* and angiographically demonstrated coronary artery disease. JAMA 1992 ; 268 : 68-72.
 11. Melnick JL, Hu C, Burek J, Adam E, DeBaakey ME. Cytomegalovirus DNA in arterial walls of patients with atherosclerosis. J Med Virol 1994 ; 42 : 170-4.
 12. Wu TC , Hruban RH, Ambinder RF, Pizzomo M, Cameron DE, Baumgartner WA, et al. Demonstration of cytomegalovirus nucleic acids in the coronary arteries of transplanted hearts. Am J Pathol 1992 ; 140 : 739-47.
 13. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. Br Heart J 1994 ; 71 : 437-9.
 14. Pasceri V, Cammarota G, Patti G, Cuoco L, Gasbarrini A, Grillo RL, et al. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. Circulation 1998 ; 97 : 1675-9.
 15. Ribeiro MA. Levels of C-reactive protein in serum samples from healthy children and adults in São Paulo, Brazil. Braz J Med Biol Res 1997 ; 30(9) : 1055-9.
 16. Lee-lewandrowski E and Lewandrowski K. The plasma protein. In : McClatchey KD, editor. Clinical laboratory medicine. Baltimore : Williams and Wilkins 1994 : 242-3, 251, 1545, 1560.
 17. Duane R, Schultz and Patricia I, Arnold. Properties of four acute phase proteins : C reactive protein, serum amyloid A protein, alpha one-acid glycoprotein, and fibrinogen. Seminars in arthritis and rheumatism 1990 ; 20(3) : 129-47.
 18. Burtis CA and Ashwood ER, editor. Tietz textbook of clinical chemistry. 2nd ed. Philadelphia : Saunders 1994 : 713-4.
 19. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. Lancet 1981 ; 1:653-7.
 20. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects : implications for reference intervals and epidemiological applications. Clin Chem 1997 ; 43(1) : 52-8.

21. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. NEJM 1997 ; 336(14) : 973-9.
22. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Lancet 1997 ; 349(9050) : 462-6.
23. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors : a population based cross sectional study. BMJ 1996 ; 312(7038) : 1061-5.
24. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Circulation 1998 ; 98(9) : 839-44.
25. Heinrich J, Schulte H, Schonfeld R, Kohler E, Assmann G. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. Thromb Haemost 1995 ; 73(3) : 374-9.
26. Mori T, Sasaki J, Kawaguchi H, Handa K, Takada Y, Matsunaga A, et al. Serum glycoproteins and severity of coronary atherosclerosis. Am Heart J 1995 ; 129(2) : 234-8.
27. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Mewilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol 1996 ; 144(6) : 537-47.
28. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease : meta-analyses of prospective studies. JAMA 1998 ; 279(18) : 1477-82.
29. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Frohlich M, Koenig W, Waltenberger J, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998 ; 18(9) : 1386-92.

30. Reynolds GD, Vance RP. C-reactive protein immunohistochemical localization in normal and atherosclerotic human aortas. Arch Pathol Lab Med 1987 ; 111(3) : 265-9.
31. Vlaicu R, Rus HG, Niculescu F, Cristea A. Immunoglobulins and complement components in human aortic atherosclerotic intima. Atherosclerosis 1985 ; 55 (1) : 35-50.
32. Legrand WK, Niessen HW, Wolbink GJ, Jaspars LH, Visser CA, Verheugt FW, et al. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. Circulation 1997 ; 95(1) : 97-103.
33. Mach F, Lovis C, Gaspoz JM, Unger PF, Bouillie M, Urban P, et al. C-reactive protein as a marker for acute coronary syndromes. Eur Heart J 1997 ; 18(12) : 1897-902.
34. Beranek JT. C-reactive protein and complement in myocardial infarction and postinfarction heart failure. Eur Heart J 1997 ; 18(11) : 1834-6.
35. Ueda S, Ikeda U, Yamamoto K, Takahashi M, Nishinaga M, Nago N, et al. C-reactive protein as a predictor of cardiac rupture after acute myocardial infarction. Am Heart J 1996 ; 131(5) : 857-60.
36. Kazmierczak M, Sobieska M, Wiktorowicz K, Wysocki H. Changes of acute phase proteins glycosylation profile as a possible prognostic marker in myocardial infarction. Int J Cardiol 1995 ; 49(3) : 201-7.
37. Oltrona L, Ardissino D, Merlini PA, Sponola A, Chiodo F, Pezzano A. C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1997 ; 80(8) : 1002-6.
38. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. Circulation 1997 ; 06(12) : 4204-10.
39. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. Am J Cardiol 1990 ; 65(3) : 168-72.
40. De Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. Br Heart J 1982 ; 47(3) : 230-43.

41. Pietila K, Harmoinen A, Poyhonen L, Koskinen M, Heikkila J, Ruosteenoja R. Intravenous streptokinase treatment and serum C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. Br Heart J 1987 ; 58(3) : 225-9.
42. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes : a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 1998 ; 31 (7) : 1460-5.
43. Roche. C-reactive protein. Leaflet 1997 : 1-2
44. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. Clinical Chemistry 1999 ; 45(12) : 2136-2141.





ภาคผนวก ก

แบบบันทึกข้อมูลสำหรับการวิจัย

เลขที่ ___

		เฉพาะตัวเลข
1. ข้อมูลส่วนตัว		
1.1. ชื่อ.....HN.....		
1.2. ที่อยู่.....โทร.....		
1.3. อายุ.....ปี		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.4. เพศ		
.....1.ชาย2.หญิง	<input type="checkbox"/>
1.5. การศึกษาสูงสุด		
.....1.ต่ำกว่าปริญญาตรี		<input type="checkbox"/>
.....2.ปริญญาตรี		
.....3.สูงกว่าปริญญาตรี		
1.6. การประกอบอาชีพ		
.....1.ทำงาน2.ไม่ได้ทำงาน	<input type="checkbox"/>
1.7. รายได้เฉลี่ยต่อเดือน.....บาท		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.8. สภาพสมรสในปัจจุบัน		
.....1.โสด2.สมรส	<input type="checkbox"/>
.....3.หม้าย4.หย่า	
.....5.แยกกันอยู่		
1.9. โรคประจำตัว		
.....1.ไม่มี		<input type="checkbox"/>
.....2.มี(ระบุชื่อโรค).....		
1.10. การสูบบุหรี่		
.....1.ไม่เคยสูบ		<input type="checkbox"/>
.....2.เคยสูบแต่เลิกแล้ว		
.....3.สูบบุหรี่		
1.11. การดื่มเหล้า		
.....1.ดื่ม		<input type="checkbox"/>
.....2.เคยดื่มแต่หยุดมาแล้ว.....ปี		
.....3.ไม่เคยดื่ม		
1.12. ประวัติโรคหัวใจขาดเลือดหรือการตายอย่างปัจจุบันทันด่วนในครอบครัว		
.....1.บิดา2.มารดา	<input type="checkbox"/>
.....3.พี่น้องร่วมสายโลหิต		

2. การตรวจร่างกาย	
2.1. น้ำหนัก.....กิโลกรัม	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.2. ส่วนสูง.....เซนติเมตร	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.3. อุณหภูมิ.....องศาเซลเซียส	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.4. ชีพจร.....ครั้งต่อนาที	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.5. อัตราการหายใจ.....ครั้งต่อนาที	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.6. ความดันโลหิต...../.....มิลลิเมตรปรอท	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.7. ระบบตาหูคอจมูก.....1.ปกติ2.ผิดปกติ	<input type="checkbox"/>
2.8. ระบบหัวใจและหลอดเลือด.....1.ปกติ2.ผิดปกติ.....	<input type="checkbox"/>
2.9. ระบบทางเดินหายใจ.....1.ปกติ2.ผิดปกติ.....	<input type="checkbox"/>
2.10. ระบบทางเดินอาหาร.....1.ปกติ2.ผิดปกติ	<input type="checkbox"/>
2.11. ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก.....1.ปกติ2.ผิดปกติ	<input type="checkbox"/>
2.12. ระบบประสาท.....1.ปกติ2.ผิดปกติ	<input type="checkbox"/>
3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	
3.1. CBC	
3.1.1. Hct.....%	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.1.2. WBC...../ml	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.1.3. Platelet...../ml	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.2. Urinalysis	
3.2.1. WBC...../high power field	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.3. Renal function test	
3.3.1. BUN.....mg/dl	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.3.2. Creatinine.....mg/dl	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.4. CPK.....mg/dl	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.5. CK-MB(%).....mg/dl (.....%)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.6. Troponin T.....1.+2.-	<input type="checkbox"/>
3.7. C-reactive protein.....mg/dl	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.8. ESR.....mm/hr	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.9. Chest X-ray	
.....1.ปกติ	<input type="checkbox"/>
.....2.ผิดปกติ(ระบุ).....	
3.10. Electrocardiogram	
.....1.ปกติ	<input type="checkbox"/>
.....2.ผิดปกติ(ระบุ).....	

<p>4. การวินิจฉัยโรคขั้นสุดท้าย</p> <p>.....1.unstable angina</p> <p>.....2.non-Q-wave myocardial infarction</p> <p>.....3.Q-wave myocardial infarction</p>	<p><input type="checkbox"/></p>
<p>5. การเข้าอยู่โรงพยาบาลซ้ำ 1.มี 2. ไม่มี</p>	<p><input type="checkbox"/></p>
<p>6. revascularization(PTCA or CABG)</p> <p>.....1.ทำ(ระบุ)..... 2.ไม่ได้ทำ</p>	<p><input type="checkbox"/></p>
<p>7. ผลลัพธ์ที่ 30 วัน</p> <p>.....1.alive</p> <p>.....2.death(ระบุสาเหตุ.....)</p>	<p><input type="checkbox"/></p>
<p>8. admit.....discharge.....total.....days</p>	<p><input type="checkbox"/></p>





ภาคผนวก ข

หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย	ระดับซีรีเอกทีฟโปรตีนในคนไทยปกติและในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือด เฉียบพลัน
สถานที่ทำการวิจัย	หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ข้าพเจ้าได้รับทราบข้อมูลและรายละเอียดของโครงการวิจัย เรื่องระดับซีรีเอกทีฟโปรตีนในคนไทยปกติและผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน แล้วจาก นายแพทย์ เอกภรณ์ ศิริคะรินทร์ ข้าพเจ้ามีความสมัครใจจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ จึงลงลายมือชื่อไว้เป็นหลักฐานต่อหน้าพยาน

ลงชื่อ.....ผู้ยินยอม
()

ข้าพเจ้า นายแพทย์เอกภรณ์ ศิริคะรินทร์ ได้ชี้แจงและอธิบายถึงวิธีและวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัยนี้ ให้แก่ผู้ป่วยดังมีชื่อปรากฏในเอกสารนี้จนเป็นที่เข้าใจแล้ว

ลงชื่อ.....แพทย์ผู้ดำเนินการ
()

ลงชื่อ.....พยาน
()

วันที่.....

ข้อมูลสำหรับผู้ป่วยควรรทราบ (Patient Information)

ชื่อโครงการวิจัย	ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในคนไทยปกติและผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน
สถานที่ทำการวิจัย	หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ กรุงเทพมหานคร
ผู้ทำการวิจัย	นายแพทย์เอกรัตน์ ศิริคะรินทร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์นายแพทย์สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์

ข้อมูลทั่วไป

สาเหตุการตายด้วยโรคหัวใจเป็นปัญหาในระดับประเทศ โรคหัวใจในผู้ใหญ่มักได้แก่โรคเส้นเลือดหัวใจตีบ อันนำไปสู่การเกิดโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน จากการศึกษาพบว่าการอักเสบมีส่วนในการเกิดเส้นเลือดหัวใจตีบ และมีการใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ระดับซีรีแอกทีฟโปรตีน เพื่อทำนายการพยากรณ์โรคได้ทั้งในคนปกติ และในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน โดยพบว่าระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนจะมีระดับสูงขึ้นในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ

ข้อมูลของโครงการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาถึงความแตกต่างของระดับซีรีแอกทีฟโปรตีนในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันกับคนปกติ เพื่อศึกษาถึงความเป็นไปได้ที่จะใช้ซีรีแอกทีฟโปรตีนในคนไทย ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการรักษาตามมาตรฐานสากล และ ได้รับการตรวจเลือดซึ่งเจาะพร้อมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ส่วนในคนปกติที่มาตรวจสุขภาพจะได้รับการเจาะเลือดสำหรับการตรวจนี้พร้อมกับการตรวจเลือดอื่นๆเช่นกัน ในส่วนของผู้ป่วยจะได้รับการติดต่อเพื่อขอข้อมูลหลังจากนั้นอีก 1 เดือน ข้อมูลที่ได้ทั้งหมดจะถูกเก็บเป็นความลับและจะไม่มีการเรียกเก็บค่าตรวจซีรีแอกทีฟโปรตีนแต่อย่างใด

ประโยชน์ของโครงการวิจัย

1. สามารถนำซีรีแอกทีฟโปรตีนมาช่วยในการวินิจฉัยโรคและบอกการพยากรณ์โรค
2. ผลจากการวิจัยจะเป็นพื้นฐานในการที่จะนำผลการวิจัยของต่างประเทศซึ่งทำในประชากรผิวขาวมาใช้กับคนไทย
3. กระตุ้นให้เกิดการใช้ประโยชน์จากซีรีแอกทีฟโปรตีนมากขึ้น



ภาคผนวก ค

C-Reactive Protein

Order information

Cassette C-Reactive Protein	300 Tests	Art. 07 3770 4
CRP T Standard	5 × 1.0 mL	Art. 07 3722 4
CRP T Control	5 × 0.5 mL	Art. 07 3723 2
NaCl Diluent 9%	6 × 23 mL	Art. 07 5635 0

Intended use

The cassette COBAS® INTEGRA C-Reactive Protein (CRP) contains an *in vitro* diagnostic reagent system intended for use on COBAS INTEGRA for the quantitative immunological determination of human C-reactive protein in serum and plasma (test CRP, 0-070).

Summary and explanation of test^{1,2}

Most tissue-damaging processes such as infections or inflammatory diseases and malignant neoplasms are associated with a major acute phase response of the C-reactive protein (CRP) and other acute phase reactants (e.g. AAT, AAGP, C3C, C4, HAPT). The CRP response frequently precedes clinical symptoms, including fever. In normal healthy individuals CRP is a trace protein with a range up to 5 mg/L. After onset of an acute phase response the serum CRP concentration rises rapidly and extensively. Alterations are detectable within 6 to 8 hours and the peak value is reached within 24 to 48 hours. Levels of up to thousandfold the normal value are associated with severe stimuli such as myocardial infarction, major trauma, surgery, or malignant neoplasms. CRP activates the classical complement pathway. CRP has a half-life of only a few hours, making it an ideal tool for clinical monitoring. Postoperative monitoring of CRP levels of patients indicates either the normal recovery process (decreasing levels to normal) or unexpected complications (persisting high levels). Measuring changes in the concentration of CRP provides useful diagnostic information about the acuteness or the seriousness of a disease. It also allows the assessment of complications during the disease as well as judgements about the disease genesis. Persistence of a high serum CRP concentration is usually a grave prognostic sign which mostly indicates the presence of an uncontrolled infection. CRP determination may replace the classical determination of ESR (Erythrocytes Sedimentation Rate), due to its prompt response to changes in disease activity and its good correlation to ESR.

Method³⁻⁶

Immuno-turbidimetric.

Principle

Human C-reactive protein forms a precipitate with a specific antiserum which is determined turbidimetrically at 340 nm.

Reagents

R1	Accelerator Polyethylene glycol (PEG) in phosphate buffer stabilized with 0.09% sodium azide in vial A and B (liquid).
R2 = SR	Anti-CRP T antiserum (sheep) specific for human CRP in phosphate buffer stabilized with 0.09% sodium azide in vial C (liquid).

Warnings and precautions

Pay attention to all warnings and precautions listed in Chapter 1, Introduction, particularly point 6 (sodium azide).

Storage and stability

Shelf life at 2 to 8°C See expiration date on cassette
On-board *in use* at 8°C 8 weeks

Additionally required

NaCl 9.0% (10-fold concentrated isotonic saline solution) for automatic sample postdilution and standard serial dilutions. Use NaCl Diluent 9%, Art. 07 5635 0, or prepare the 9.0% NaCl solution with commercially available sodium chloride tablets or concentrated saline solutions.

The NaCl solution is placed in its predefined rack position.

Specimen

Serum and plasma.

The only acceptable anticoagulant is heparin.

Collection, preparation, and preservation

Serum should be separated immediately from the clot and analyzed promptly.

Samples should be fresh, stored for a maximum of one week at 2 to 8°C, or stored frozen once at -20°C.

Interfering substances

Hemolysis	Hemoglobin levels higher than 0.44 mmol/L (7 g/L) decrease the apparent CRP concentration significantly.
Icterus	No significant interference.
Lipemia	Triglyceride levels higher than 750 mg/dL decrease the apparent CRP concentration significantly.
Rheumatoid factors	High levels of rheumatoid factors (>200 IU/mL) may increase the apparent CRP concentration. An overview of existing RF interference in CRP tests is given by Müller et al. ⁷

Application for serum and plasma

Test definition

Measuring mode	Absorbance
Abs. calculation mode	Endpoint
Reaction mode	R1-S-SR
Reaction direction	Increase
Wavelength A/B	340/639 nm
Calc. first/last	44/85
Typical test range	5-160 mg/L (0.5-16 mg/dL)
with postdilution	5-1600 mg/L (0.5-160 mg/dL)
Typical prozone effect	>4500 mg/L (>450 mg/dL)
Antigen excess check	No
Postdilution factor	10
Postconcentration factor	No
Unit	mg/L

Pipetting parameters	Diluent (H ₂ O)	
R)	88 µL	8 µL
Sample	10 µL	14 µL
SR	10 µL	6 µL
Total volume	136 µL	

Calibration definition	
Calibrator	CRP T Standard
Calibrator dilution ratio	1:1, 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32 performed automatically by the instrument
Calibration mode	Logit/log 5
Calibration replicate	Duplicate recommended
Calibration interval	Each lot

Enter the assigned lot-specific CRP value of the undiluted calibrator, indicated in the package insert of the CRP T Standard. Standardization with regard to the IFCC/BCR/CAP reference preparation CRM 470 (RPPHS 91/0619) for 14 serum proteins.*

Control definition	
Quality control	CRP T Control
Control interval	24 hours recommended
Control sequence	User defined
Control after calibration	Recommended

Results
 COBAS INTEGRA determines rate mean values (ΔA) for the diluted standards. A nonlinear regression algorithm is used to calculate the best-fit curve (rate mean values versus assigned CRP concentration). The CRP concentration in each sample is then interpolated from this curve using its measured rate value. For more details please refer to Chapter 7, Data Analysis, User Manual.

Expected values⁹
 Adults <5 mg/L (<0.5 mg/dL)

Note
 It is recommended that each laboratory establishes and maintains its own reference ranges. The values given here are only to be used as a guideline.

Performance characteristics
 This data represents a typical reagent performance and is not to be viewed as specification for the test.

Accuracy
 CRP values for human serum samples obtained on COBAS INTEGRA with the cassette COBAS INTEGRA C-Reactive Protein were compared to those determined with reagents for CRP on COBAS MIRA and a commercially available alternative automated system (nephelometric determination). Samples were measured in duplicate. Sample size (n) represents all replicates. Values ranged from 11 to 118 mg/L (1.1 to 11.8 mg/dL).

	COBAS MIRA	Alternative system
Sample size (n)	246	246
Corr. coefficient (r)	0.994	0.988
(r _c)	0.993	0.986
Lin. regression	y = 1.10x + 5.5 mg/L	y = 1.05x - 0.3 mg/L
Passing Bablok	y = 1.11x - 4.7 mg/L	y = 1.07x - 0.7 mg/L

Sensitivity
 The sensitivity is determined by the lower limit of the standard curve which varies with the CRP concentration of the calibrator. A typical detection limit for CRP is 5 mg/L (0.5 mg/dL).

Precision
 Precision was evaluated on COBAS INTEGRA using two human serum pools and following the guidelines of the NCCLS Manual EP5-T2.

	Level 1	Level 2
Mean	53 mg/L (5.3 mg/dL)	114 mg/L (11.4 mg/dL)
CV within-run	2.0%	2.4%
CV day-to-day	1.7%	1.4%
CV total	2.5%	2.4%

- Bibliography**
1. Pepys MB, Baltz MC. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol.* 1983;34:141-212.
 2. Bowman BH. In: *Hepatic Plasma Proteins*. San Diego: Academic Press; 1993:47-95.
 3. Becker W, Rapp W, Schenk HG, Stüriko K. Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation. *Z Klin Chem Klin Biochem.* 1968;6:113-122.
 4. Melanides L. Rapid quantification of C-reactive protein by centrifugal analysis. *Clin Chem.* 1983;29:696-697.
 5. Otsuji S, Shibata H, Umada M. Turbidimetric immunoassay of serum C-reactive protein. *Clin Chem.* 1982;28:2121-2124.
 6. Byrjatsen I, Ingwersen SH. Immunoturbidimetry of serum C-reactive protein in low concentration of polyethylene glycol. *Ann Clin Biochem.* 1985;22:269-272.
 7. Müller W, Mierau R, Wohltmann D. Interference of IgM rheumatoid factor with nephelometric C-reactive protein determinations. *J Immunol Methods.* 1985;80:77-90.
 8. Johnson AM. A new international reference preparation for proteins in human serum. *Arch Pathol Lab Med.* 1993;117:29-31.
 9. Schumann G, Dati F. Vorläufige Referenzbereiche für 14 Proteine im Serum (für Erwachsene) nach Standardisierung immunchemischer Methoden unter Bezug auf das internationale Referenzmaterial CRM 470. *Lab Med.* 1993;19:401-403.

Edition: April 1997



ประวัติผู้เขียน

นายเอกรัตน์ ศิริคะรินทร์ เกิดวันที่ 29 ตุลาคม พ.ศ. 2510 ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรีแพทยศาสตรบัณฑิต จากคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ในปี 2535 หลังจากนั้นได้เข้ารับราชการเป็นแพทย์ประจำกลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ เป็นเวลา 1 ปี จึงเข้ารับการศึกษาต่อเป็นแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างปี พ.ศ. 2537 ถึง 2540 จนสอบได้วุฒิปดฺตรผู้มีความรู้ความชำนาญทางวิชาชีพเวชกรรมสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป แล้วกลับไปรับราชการต่อ ณ โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์อีก 1 ปี ในปี พ.ศ. 2541 ได้เข้ารับการศึกษาต่อในหลักสูตรวุฒิปดฺตรอายุรศาสตร์ สาขาโรคหัวใจและหลอดเลือด และ หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาอายุรศาสตร์โรคหัวใจ ณ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อจบการศึกษาในปี พ.ศ. 2543 แล้วจะกลับเข้ารับราชการที่โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ต่อไป

