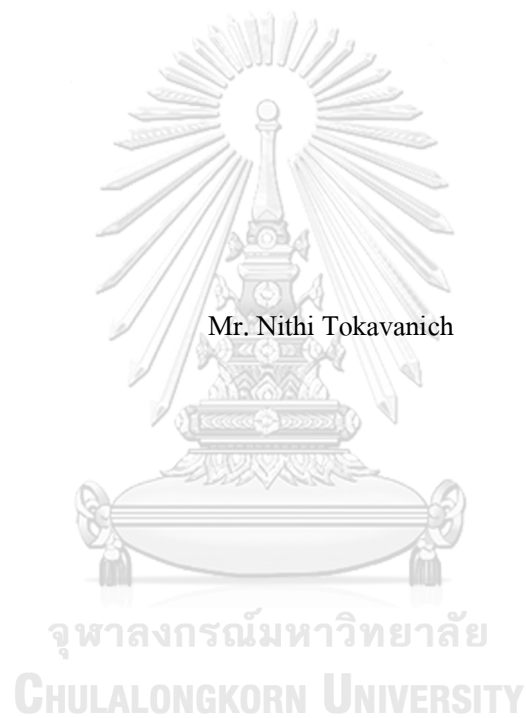


บทบาทของ Growth Differentiation factor 15 (GDF-15) ในการวินิจฉัยการปฏิเสธเนื้อเยื่อในผู้ป่วย
หลังปลูกถ่ายหัวใจ



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2562
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15), for Diagnosis of Cardiac Allograft Rejection



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 2019

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

บทบาทของ Growth Differentiation factor 15 (GDF-15)

ในการวินิจฉัยการปฏิเสธเนื้อเยื่อในผู้ป่วยหลังปลูกถ่าย

หัวใจ

โดย

นายนิธิ โตควณิชย์

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงศรียุญา ภูวนันท์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณะบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงปวีณา สุสัณฐิตพงษ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงศรียุญา ภูวนันท์)

..... กรรมการ

(อาจารย์ แพทย์หญิงปณิธิณี ลวสุต)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(พันตำรวจโท แพทย์หญิงรัฐยววรรณ โชตินิมิตรคุณ)

นิธิ โดควานิษฐ์ : บทบาทของ Growth Differentiation factor 15 (GDF-15) ในการวินิจฉัยการปฏิเสธเนื้อเยื่อในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายหัวใจ . (Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15), for Diagnosis of Cardiac Allograft Rejection) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ. พญ.ศรีัญญา ภูวนันท์

ที่มา: Growth differentiation factor 15 (GDF15) เป็นคิณินทางชีวภาพตัวใหม่ที่เพิ่งมีการค้นพบขึ้นโดยสารตัวนี้จะถูกหลั่งออกมาจากเซลล์เพื่อตอบสนองต่อภาวะการอักเสบและการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ

มีการศึกษาถึงประโยชน์ของสาร GDF15 ในการพยากรณ์โรคต่างๆ อาทิ เช่น โรคหัวใจล้มเหลว โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation และ โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน แต่ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยหลังเปลี่ยนหัวใจ

วัตถุประสงค์: การศึกษาวิจัยนี้ถูกจัดทำเพื่อประเมินหาความสัมพันธ์ของระดับ GDF 15 ในเลือดกับการเกิดการต่อต้านเนื้อเยื่อหัวใจในผู้ป่วยหลังเปลี่ยนหัวใจ (acute cardiac allograft rejection) โดยการวินิจฉัยจากการตัดชิ้นเนื้อ

วิธีการวิจัย: จำนวนชิ้นเนื้อที่สามารถเก็บรวบรวมได้ทั้งหมด 115 ชิ้นจากผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนหัวใจ 37 คน ในระยะเวลาระหว่างเดือน พฤษภาคม ค.ศ. 2019 ถึง ธันวาคม ค.ศ. 2019 วิธีการเก็บเลือดเพื่อหาค่า GDF 15 นั้นจะทำก่อนการตัดชิ้นเนื้อหัวใจ สาร GDF15 จะถูกนำไปแช่แข็งและวิเคราะห์โดยวิธี Elecsys® assay (บริษัทโรช ประเทศเยอรมันดี) ชิ้นเนื้อหัวใจ 112 ชิ้นจากทั้งหมดถูกนำมาเปรียบเทียบกับสาร GDF15 ในเลือด สำหรับเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลันนั้นทางผู้วิจัยได้ใช้เกณฑ์มาตรฐานจากสมาคมเปลี่ยนถ่ายหัวใจและปอดปี 2004 และจากชิ้นเนื้อทั้งหมด 112 ชิ้น มี 60 ชิ้น ได้จากผู้ป่วยใหม่ที่ได้รับการเปลี่ยนหัวใจ นอกจากนี้ทางผู้วิจัยยังได้เก็บตัวอย่าง GDF15 ก่อนการเปลี่ยนหัวใจของผู้ป่วยจำนวน 9 คน อีกด้วย

ผลการวิจัย: จากตัวอย่างจำนวน 112 ตัวอย่าง ค่าเฉลี่ยของสาร GDF15 ในเลือดคือ 1,818 pg/ml (IQR: 510-100000 pg/ml) ระยะเวลาเฉลี่ยในการเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้ออยู่ที่ 18 สัปดาห์ (IQR: 1-267 สัปดาห์) จากผลชิ้นเนื้อทั้งหมด มีชิ้นเนื้อที่มีการต่อต้านเนื้อเยื่อแบ่งตามระดับความรุนแรงดังนี้ OR = 92 (83%), 1R = 18 (16%) และ 2R = 1 (1%) การศึกษาพบว่าระดับ GDF15 ในเลือด หลังการเปลี่ยนหัวใจ ไม่มีความสัมพันธ์กับการต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลัน สำหรับในผู้ป่วยใหม่ที่ได้รับการเปลี่ยนหัวใจทั้งหมด 60 ตัวอย่างจากผู้ป่วย 11 คนมีการค้นพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับ GDF 15 อยู่ที่ 2,255 pg/ml (IQR: 567-100,000 pg/ml) ระยะเวลาเฉลี่ยที่ได้รับการตัดชิ้นเนื้ออยู่ที่ 6 สัปดาห์ (IQR: 1-31 สัปดาห์) จากการศึกษาพบว่าระดับของ GDF15 ในเลือดหลังการผ่าตัดค้อยๆต่ำลงจนต่ำสุดในสัปดาห์ที่ 3 หลังจากนั้นจะสูงขึ้นอีกรอบในสัปดาห์ที่ 4 สำหรับตัวอย่าง GDF15 จำนวน 9 ตัวอย่างซึ่งเก็บจากผู้ป่วยก่อนได้รับการเปลี่ยนหัวใจ ค้นพบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับการตายและการใช้อุปกรณ์ฟุ้งหัวใจ ($p=0.0004$) โดยมีค่า GDF15 ที่ใช้ในการพยากรณ์ผลลัพธ์หลังการผ่าตัดอยู่ที่ระดับ 8,158 pg/ml มีค่า sensitivity และ specificity ที่ 100%

สรุป: 1.ระดับ GDF15 ในเลือดหลังการเปลี่ยนหัวใจ ไม่มีความสัมพันธ์กับการต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลันหลังเปลี่ยนหัวใจ 2. ระดับ GDF15 จะลดลงจนต่ำที่สุด 3 สัปดาห์หลังการเปลี่ยนหัวใจ 3. ระดับ GDF15 ก่อนผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจเป็นเครื่องมือที่ดีในการพยากรณ์ผลลัพธ์ของการเปลี่ยนหัวใจในเรื่องการตายและการใช้เครื่องฟุ้งหัวใจ

สาขาวิชา อักษรศาสตร์
ปีการศึกษา 2562

ลายมือชื่อนิธิ
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6174054930 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Growth differentiation factor 15, Heart transplant, Heart failure, Mechanical circulatory support, acute cellular cardiac allograft rejection

Nithi Tokavanich : Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15), for Diagnosis of Cardiac Allograft Rejection . Advisor: Asst. Prof. SARINYA PUWANANT, M.D.

Background: Growth Factor Differentiation 15 (GDF-15) is a novel biomarker responsible to inflammatory response and cellular stress. GDF-15 has been shown to be a prognostic factor in heart failure, atrial fibrillation, and pulmonary thrombosis. However, the role of GDF-15 has not been studied in acute cellular rejection after heart transplant.

Objectives: The objectives of this study were to evaluate the association between post-transplant GDF-15 concentration and acute cellular cardiac allograft rejection.

Methods: One hundred and fifteen serum samples were collected consecutively in thirty-seven post heart transplant recipients undergoing routine endomyocardial biopsy from May 2019 to December 2019. Serum samples were taken from vascular access prior to endomyocardial biopsies. GDF-15 levels were measured using Elecsys® assay (Roche Diagnostics, Germany). Of 115 serum samples, 112 posttransplant samples were matched to endomyocardial biopsies in 32 patients; 3 biopsies were considered as inadequate tissue samples for histological analysis. Acute cellular rejection (ACR) was diagnosed and graded according to the 2007 ISHLT criteria. Of 115 post-operative serum samples, 60 sequential samples were taken in 11 de novo transplant recipients who had operation during May-December 2019. Among 11 de novo heart transplant patients, 9 preoperative samples were taken prior to anesthesia induction. Post-transplant adverse outcomes included composite endpoints of death and primary graft failure/ right ventricular failure requiring mechanical circulatory support.

Results: In 112 post-operative serum samples, the median GDF-15 concentration was 1,818 pg/dl (IQR: 510 – 100,000 pg/dl), with the median time of serum collection of 18 weeks (IQR: 4-267 weeks) posttransplant. Of 112 endomyocardial biopsies, 92 (83%), 18 (16%), and 1 (1%) were graded as ISHLT grade 0R, 1R, and 2R, respectively. Post-transplant GDF-15 concentration was not associated with acute cellular rejection. In 60 sequential serum samples in 11 de novo heart transplant recipients, the median GDF-15 concentration was 2,255 pg/dl (IQR: 567 – 100,000 pg/dl), with the median time of serum collection of 6 weeks (IQR: 1-31 weeks) Conclusions: (1) Post-transplant GDF-15 concentration was not associated with acute cellular rejection.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2019

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนเกี่ยวข้องที่ทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วง
ผมขอกราบขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ศรีัญญา ภูวนันท์ อาจารย์ที่ปรึกษาที่คอย
ชี้แนะในการทำงานวิจัยชิ้นนี้

ขอขอบคุณ นางกนกวรรณ ธรรมนารถสกุล พยาบาลวิชาชีพประจำศูนย์ปลูกถ่ายอวัยวะ
สภากาชาดไทย สำหรับการอำนวยความสะดวกในการติดต่อผู้ป่วย

ตลอดจนคณาจารย์หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์
มหาวิทยาลัยทุกท่าน

นิธิ ไตควนิชย์



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ	ฉ
สารบัญตาราง	ฅ
สารบัญรูปภาพ	ฉุ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญ และ ที่มา (Rationale).....	1
1.2 วัตถุประสงค์ (Objective)	1
1.3 คำถามของงานวิจัย	2
1.4 รูปแบบการวิจัย (Research design)	2
1.5 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research Methodology)	2
1.6 วิธีการวิจัย.....	3
1.7 วิธีการเก็บตัวอย่าง	4
1.8 สมมติฐานการวิจัย	5
1.9 กรอบแนวคิดการวิจัย (Conceptual framework)	5
1.10. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration).....	6
1.11. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย (Expected or Anticipated Benefit Gain)	6
1.12. ข้อจำกัดของงานวิจัย.....	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	7
2.1 ภาวะการต่อต้านเนื้อเยื่อในผู้ป่วยเปลี่ยนหัวใจ.....	7

2.1.1.ระบาดวิทยา (Epidemiology).....	7
2.1.2.กลไกการเกิดโรค (Pathophysiology)	8
2.1.3.อาการแสดงทางคลินิก (Clinical presentation).....	9
2.1.4.การวินิจฉัยโรค.....	10
2.2.สาร Growth differentiation factor 15	12
2.2.1.สาร Growth differentiation factor 15 และ ภาวะทางหัวใจ (Cardiac disease).....	12
2.2.2.สาร Growth differentiation factor 15 และ ภาวะอื่นๆ	15
2.2.3.ค่าปกติของ Growth differentiation factor 15 และ การเพิ่มขึ้น-ลดลง	15
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย	16
3.1. ระเบียบการวิจัย	16
3.2.ขนาดตัวอย่าง (Sample size).....	17
3.3.ตัวแปรของการศึกษา.....	18
3.4.ขั้นตอนการทำวิจัย.....	18
3.5.วิธีการเก็บตัวอย่าง	19
3.6.การรวบรวมข้อมูล	19
3.7.การวิเคราะห์ข้อมูล	19
บทที่ 4 ผลการวิจัย	21
4.1. คุณลักษณะประชากร (Baseline Characteristics).....	21
4.2.สาร GDF 15 กับ การต่อต้านเนื้อเยื่อหัวใจแบบเฉียบพลัน (Acute cellular rejection;ACR) .	24
4.3. ระดับสาร GDF 15 กับระยะเวลาหลังเปลี่ยนหัวใจ (GDF 15 and phase of heart transplant)	
.....	25
บทที่ 5 อภิปราย สรุปผล และข้อเสนอแนะ	34
5.1.อภิปราย	34

5.1.1. สาร GDF 15 กับการต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลัน (Post-transplant GDF-15 and Acute cellular rejection)	34
5.1.2. ระดับสาร GDF 15 กับระยะเวลาหลังเปลี่ยนหัวใจ (GDF 15 and phase of heart transplant)	35
5.1.3. ระดับสาร GDF 15 ก่อนการเปลี่ยนหัวใจ กับ การพยากรณ์โรคหลังการผ่าตัด (Pre-transplant GDF 15 and Clinical Outcome)	36
5.1.4. ภาวะที่ทำให้ GDF-15 ขึ้นสูงได้.....	38
5.2. จุดแข็งของงานวิจัย.....	39
5.3. ข้อจำกัดของงานวิจัย.....	39
5.4. สรุปผลการวิจัย.....	40
บรรณานุกรม	41
ภาคผนวก	46
ภาคผนวก ก	47
ภาคผนวก ข	52
ภาคผนวก ค	56
ประวัติผู้เขียน	65

สารบัญตาราง

หน้า

ตาราง 1 KCMH routine surveillance of endomyocardial biopsy protocol.....	4
ตาราง 2 แสดงคุณลักษณะพื้นฐาน (Baseline characteristics)	28
ตาราง 3 แสดงค่า GDF 15 กับ การต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลัน (Acute cellular rejection)	31



สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูป 1 แสดงกลไกการเกิดภาวะต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลัน (Acute cellular rejection) Courtesy of Barra, J. M. and H. M. Tse (2018). "Redox-Dependent Inflammation in Islet Transplantation Rejection." <i>Frontiers in Endocrinology</i> 9(175).....	9
รูป 2 แสดงวิธีการตัดชิ้นเนื้อหัวใจ (Endomyocardial biopsy) Courtesy of Standford medicine	11
รูป 3 แสดงระดับขั้นการต่อต้านเนื้อเยื่อโดยเฉียบพลัน โดย ISHLT grading system 2004	11
รูป 4 แสดงกระบวนการหลังสาร Growth differentiation factor 15 (GDF 15).....	13
รูป 5 แสดง ABC death risk score for non-valvular atrial fibrillation	14
รูป 6 แสดงการเก็บตัวอย่างจากผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนหัวใจโดยแบ่งออกเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนหัวใจใหม่ภายใน 1 เดือนก่อนเริ่มการศึกษา (De novo heart transplant) และผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนหัวใจเดิม (Non de novo heart transplant)	27
รูป 7 แสดงผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อหัวใจ (Endomyocardial biopsy) ตาม International heart lung society (ISHLT) grading	30
รูป 8 แสดงระดับสาร GDF 15 ก่อนและหลังการเปลี่ยนหัวใจ โดยเส้นประแสดงถึง เฉลี่ยของสาร GDF 15 ในผู้ป่วยที่เสียชีวิตหลังเปลี่ยนหัวใจในเวลา 30วันในโรงพยาบาลหรือ ได้รับการรักษาด้วยเครื่องพุงหัวใจ	32
รูป 9 แสดงระดับสาร GDF 15 ก่อนการเปลี่ยนหัวใจเปรียบเทียบผู้ป่วยที่เสียชีวิตหลังเปลี่ยนหัวใจในเวลา 30วันในโรงพยาบาลหรือ ได้รับการรักษาด้วยเครื่องพุงหัวใจ (MCS therapy) กับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะดังกล่าว.....	33

บทที่ 1 บทนำ

1.1 ความสำคัญ และ ที่มา (Rationale)

Growth Differentiation Factor 15 (GDF 15) ตัวชี้วัดทางชีวภาพชนิดใหม่ซึ่งถูกนำมาใช้ในการวินิจฉัยและพยากรณ์โรคทางคลินิกในผู้ป่วยโรคหัวใจหลายชนิด เช่น ในผู้ป่วย atrial fibrillation ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว (heart failure)^{1, 2} แต่ยังไม่มีการศึกษาและการนำตัวชี้วัดทางชีวภาพชนิดนี้ ไปใช้เพื่อวินิจฉัยและทำนายภาวะต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลัน (Cardiac acute allograft rejection) ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจ จึงนำไปสู่การตั้งสมมติฐานของงานวิจัยชิ้นนี้ว่า Growth Differentiation Factor 15 (GDF 15) สามารถนำมาใช้วินิจฉัยการเกิดภาวะต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลัน (Cardiac acute allograft rejection)

1.2 วัตถุประสงค์ (Objective)

วัตถุประสงค์หลัก (Primary Objective) เพื่อทดสอบสมมติฐานว่า Growth differentiation Factor 15 (GDF15) สามารถใช้ในการวินิจฉัยภาวะการต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลัน (Acute cardiac allograft rejection) ในผู้ป่วยหลังเปลี่ยนหัวใจเมื่อเทียบกับการตัดชิ้นเนื้อหัวใจซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน

1.3 คำถามของงานวิจัย

คำถามหลัก (Primary research question)

Growth differentiation Factor 15 (GDF15) สามารถใช้ในการวินิจฉัยภาวะการต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลัน (Acute cardiac allograft rejection) ในผู้ป่วยหลังเปลี่ยนหัวใจเมื่อเทียบกับการตัดชิ้นเนื้อหัวใจหรือไม่

คำถามรอง (Secondary research question)

1. ลักษณะการขึ้นและลงของ GDF15 ในผู้ป่วยหลังเปลี่ยนถ่ายหัวใจมีลักษณะเป็นอย่างไร (Rise and fall pattern of serum GDF15 in post-operative heart transplant patients)
2. สาร GDF15 นั้นสามารถนำไปใช้พยากรณ์ผลลัพธ์ในการเปลี่ยนหัวใจได้หรือไม่ โดยผลลัพธ์แบ่งออกเป็น สามารถอยู่รอดได้โดยไม่ใช้เครื่องพยุงหัวใจ (MCS) อยู่รอดได้ด้วยการใช้เครื่องพยุงหัวใจ และผู้ป่วยที่เสียชีวิต

1.4 รูปแบบการวิจัย (Research design)

Prospective study and diagnostic study

1.5 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research Methodology)

ประชากร (Population) : ผู้ใหญ่และเด็ก (อายุ ≥ 12 ปีขึ้นไป เนื่องจากเป็นค่าเฉลี่ยอายุที่เด็กจะเข้าสู่ puberty ทำให้มีสภาวะทางร่างกายคล้ายกับผู้ใหญ่)

ประชากรเป้าหมาย (Target Population) : ผู้ใหญ่และเด็ก (อายุ ≥ 12 ปี) ที่ได้รับการเปลี่ยนหัวใจในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้างานวิจัย (Inclusion criteria)

- (1) Post heart transplant patients both adult and pediatric patients who will undergo **clinically indicated endomyocardial biopsy** as per KCMH's protocol or suggestive symptoms of rejection.
- (2) Patient will be required for signed informed consent

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)

- (1) Patients who decline participation.
- (2) Patients with active infection including upper respiratory tract infection
- (3) Patients with cancer.
- (4) Pregnancy

1.6 วิธีการวิจัย

- เริ่มต้นการวิจัย : ผู้ป่วยจะได้รับการอธิบายถึงขั้นตอนการวิจัย ขั้นตอนการเก็บตัวอย่างเลือด ประโยชน์ของงานวิจัย และ ผลเสียที่สามารถเกิดขึ้นกับตัวผู้ป่วยได้ โดย แพทย์และพยาบาลที่มีความเชี่ยวชาญ
- ผู้ป่วยจะได้รับการเก็บเลือดเพื่อตรวจระดับ GDF 15 และ อาการทางคลินิก เมื่อผู้ป่วยได้รับการเปิดเส้นเลือดก่อนทำการตัดชิ้นเนื้อหัวใจ (Blood drawn for GDF-15 will be done **at the time** of venous access for endomyocardial biopsy) โดยไม่จำกัดผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาว่าต้องเป็นผู้ป่วยใหม่เท่านั้น การเจาะเลือดหาระดับ GDF 15 จะทำในทั้งผู้ป่วยที่มี Clinical acute graft rejection และ ผู้ป่วย Routine biopsy โดยจะมีการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับอาการของผู้ป่วยด้วยใน Case record form
- แพทย์พยาบาลผู้อ่านผลชิ้นเนื้อจะไม่ทราบระดับ GDF 15 ของผู้ป่วยที่ได้รับการทำ endomyocardial biopsy แต่จะทราบ อาการทางคลินิกของผู้ป่วย
- ผู้วิจัยเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโดยใช้ Case record form รวมถึงเก็บข้อมูลระดับยา GDF 15 และ ผลพยาธิวิทยา ข้อมูลสำคัญต่างๆ ใน Case record form

- นำระดับ serum GDF 15 และ ผลทางพยาธิวิทยาจาก endomyocardial biopsy โดยใช้ระดับการปฏิเสธเนื้อเยื่อที่ 1R (ตาม ISHLT 2004 ที่กล่าวไว้ก่อนหน้านี้) สร้าง ROC curve เพื่อหา sensitivity และ specificity ของ diagnostic tool ชนิดนี้
- หากเกิดผลข้างเคียงจากขั้นตอนในการเก็บตัวอย่างผู้ป่วยสามารถติดต่อ ผู้วิจัยและผู้วิจัยร่วมได้โดยตรง

1.7 วิธีการเก็บตัวอย่าง

- ตัวอย่างการทดลองจะถูกเก็บในปริมาณ 10 มิลลิตร (10 mL.) ใน heparin tube เจียว
- การเก็บตัวอย่างการทดลองจะถูกแช่ในอุณหภูมิ 2-8 c ตัวอย่างการทดลองทั้งหมดจะถูกเก็บไว้ ณ ห้องปฏิบัติการเวชศาสตร์ชั้นสูงตร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย อธิการภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 3 โดยได้รับความร่วมมือกับทางภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูงตร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
- การวิเคราะห์ตัวอย่างจะทำเมื่อสามารถเก็บตัวอย่างได้ครบตามจำนวนที่คาดหมายไว้ (Calculated sample size)

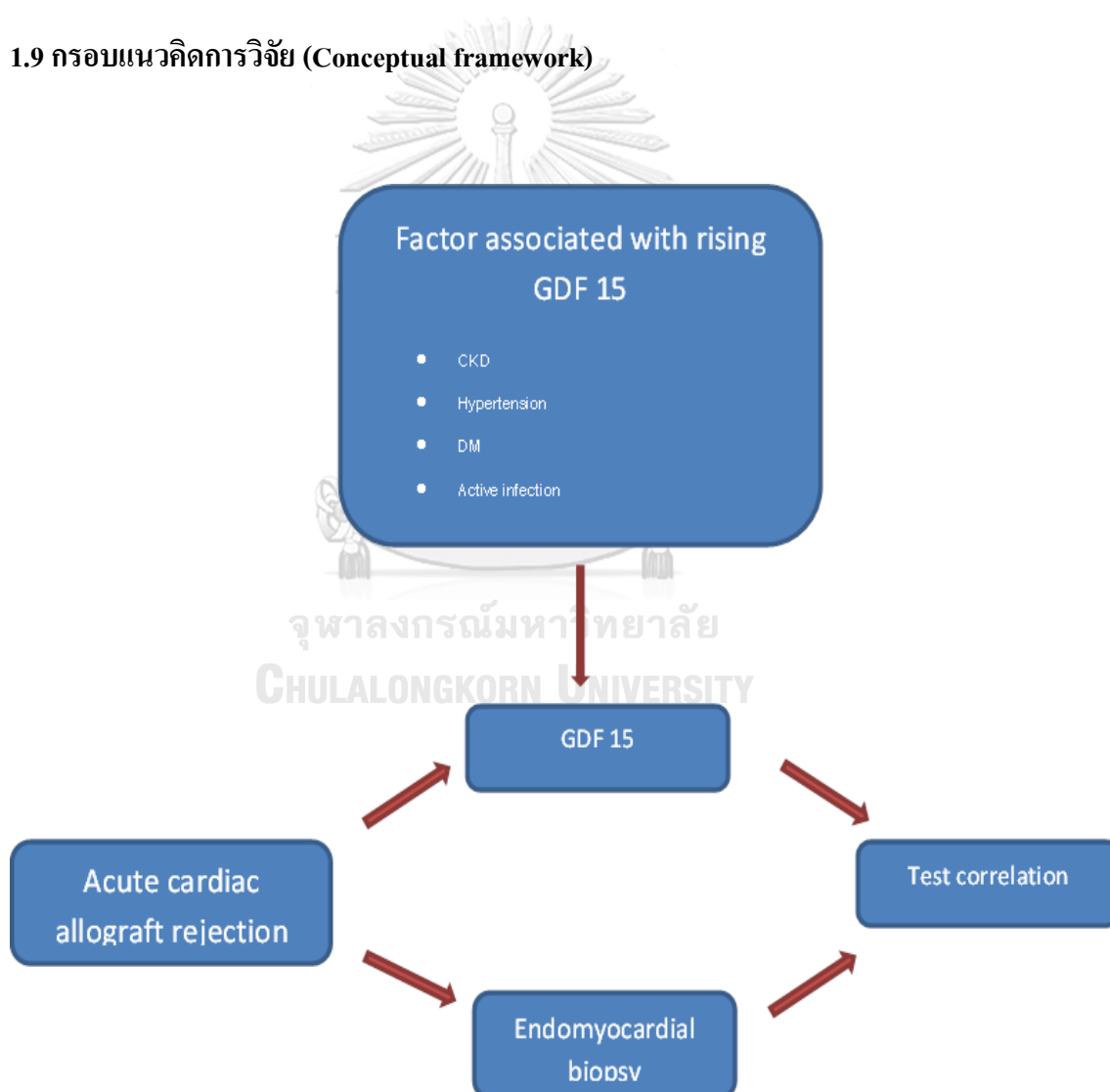
ตาราง 1 KCMH routine surveillance of endomyocardial biopsy protocol

Post-Transplant		Frequency	Numbers of the same	Numbers per year
Year	Month			
1	1	q 1 week	4	12
	2	q 2 week	2	
	3-6	q 4 week	4	
	7-12	q 3 months	2	
2		q 6 months		2
3, 4, 5		q 1 year		1
6-10		individualized		

1.8 สมมติฐานการวิจัย

ระดับสาร GDF15 ในเลือดมีความสัมพันธ์กับการต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยหลังเปลี่ยนถ่ายหัวใจ นอกจากนี้ระดับ GDF15 ก่อนการผ่าตัดสามารถพยากรณ์ถึงผลลัพธ์ของผู้ป่วย โดยผู้ป่วยที่มีระดับ GDF15 ที่สูงกว่าจะมีพยากรณ์โรคที่แย่กว่าในกลุ่มที่มี GDF15 ต่ำ

1.9 กรอบแนวคิดการวิจัย (Conceptual framework)



1.10. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration)

- Respect for person ผู้ป่วยจะได้รับข้อมูลเกี่ยวกับ GDF 15 ขั้นตอนของการวิจัย รวมทั้งขั้นตอนของการเจาะเลือดเก็บตัวอย่าง อย่างครบถ้วน ในการเก็บข้อมูลผู้ป่วยจะใช้ตัวอักษรและตัวเลขแทนชื่อของผู้ป่วยเพื่อเป็นการรักษาสิทธิของผู้ป่วย
- Beneficence / Non- maleficence หากผลของการศึกษาพบว่าระดับ GDF 15 สามารถใช้ในการวินิจฉัยภาวะการต่อต้านเนื้อเยื่อแบบกลับพลันได้ (acute cellular rejection) จะทำให้จำนวนครั้งของการตัดชิ้นเนื้อหัวใจลดลงได้และในการศึกษานี้ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องได้รับการเจาะเลือดเพิ่มเติมเนื่องจากผู้ป่วยต้องได้รับการเปิดเส้นเลือดในการทำ การตัดชิ้นเนื้อหัวใจอยู่แล้ว
- Justice มีการกำหนด inclusion และ exclusion criteria ของการศึกษาอย่างชัดเจน

1.11. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected or Anticipated Benefit Gain)

1. Serum GDF 15 อาจจะเป็น diagnostic tool ชนิดใหม่ที่ทำให้สามารถใช้วินิจฉัยภาวะการปฏิเสธเนื้อเยื่อ (Acute cellular rejection) หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายหัวใจได้ (Heart transplant)
2. ลดจำนวนการทำหัตถการ (Invasive procedure) เช่น การตัดชิ้นเนื้อหัวใจ (Endomyocardial biopsy) และจะนำไปสู่การลดจำนวนภาวะแทรกซ้อนจากการทำหัตถการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1.12. ข้อจำกัดของงานวิจัย

1. ปัจจุบันยังไม่มี การตรวจ GDF 15 ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
2. ค่าใช้จ่ายในการส่งตรวจ GDF 15 อยู่ที่ sample ละประมาณ 1,000 บาทซึ่งเป็นราคาที่สูง

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม

2.1 ภาวะการต่อต้านเนื้อเยื่อในผู้ป่วยเปลี่ยนหัวใจ

การต่อต้านเนื้อเยื่อในผู้ป่วยหลังจากได้รับการเปลี่ยนหัวใจ (Heart transplant rejection) นั้นสามารถเกิดขึ้นได้ตั้งแต่เปลี่ยนหัวใจจนถึงระยะเวลาหลายปีหลังจากการผ่าตัด โดยจะสามารถแบ่งออกเป็นตามกลไกการเกิดโรคได้เป็น 3 ชนิด คือ 1.ภาวะการต่อต้านเนื้อเยื่อเฉียบพลันโดยเซลล์เม็ดเลือดขาวของผู้รับ (Acute cellular rejection) 2.ภาวะการต่อต้านเนื้อเยื่อเฉียบพลันโดยโปรตีนต่อต้านสิ่งแปลกปลอมของผู้รับ (Acute antibody mediated cellular rejection) 3.ภาวะหลอดเลือดหัวใจของหัวใจที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายเสื่อมสภาพ (Coronary artery vasculopathy)¹ โดยชนิดที่เกิดขึ้นมากที่สุดและมีความสำคัญต่อผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายหัวใจคือ ภาวะต่อต้านเนื้อเยื่อเฉียบพลันโดยเซลล์เม็ดเลือดขาว (Acute cellular rejection)² โดยการเกิดภาวะนั้นทำให้ผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายหัวใจมีอัตราการพิการและอัตราการตายที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้การต่อต้านเนื้อเยื่อชนิดนี้ยังเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งในผู้ป่วยเปลี่ยนหัวใจ³ การวินิจฉัยภาวะต่อต้านเนื้อเยื่อให้ได้รวดเร็วและได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมจึงเป็นสิ่งที่มีความสำคัญในการดูแลผู้ป่วยหลังเปลี่ยนหัวใจ

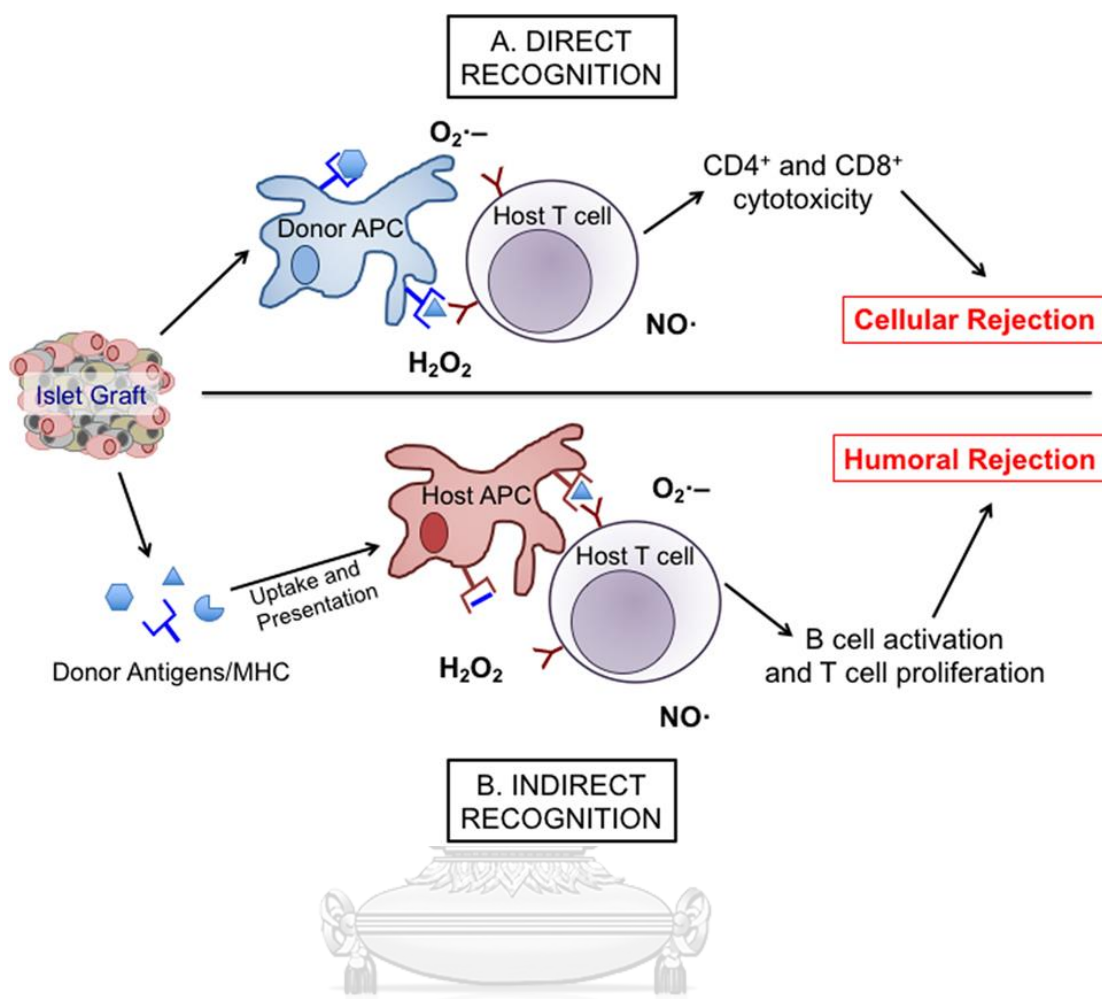
2.1.1.ระบาดวิทยา (Epidemiology) ทางการแพทย์มหาวิทยาลัย

อัตราการเกิดภาวะต่อต้านเนื้อเยื่อเฉียบพลันโดยเซลล์เม็ดเลือดขาว (ACR) ในปัจจุบันขึ้นอยู่กับระดับที่ยังคงค่อนข้างสูงถึงแม้ว่าจะมีการพัฒนาของยากกดภูมิคุ้มกัน (Immunosuppressive therapy) ที่ดีขึ้นกว่าในอดีต โดยอัตราการเกิดโรคนั้นอยู่ที่ระดับ 25% จากการศึกษาในปี ค.ศ. 2010-2015 ในผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการเปลี่ยนหัวใจ แตกต่างจากในปี ค.ศ. 1990 ที่มีอัตราการเกิดการต่อต้านเนื้อเยื่อชนิดนี้ถึง 50% โดยอัตราการต่อต้านเนื้อเยื่อนั้นลดลงเรื่อยๆจากการพัฒนาเทคนิคการผ่าตัดและยาต่อต้านเนื้อเยื่อ⁴ โดยในปี ค.ศ.2001-2004 อัตราการเกิดโรคอยู่ที่ 30.5% และลดต่ำมาจนระดับในปัจจุบัน⁵ สำหรับในประเทศไทยนั้นยังไม่มีการศึกษาอัตราการเกิดการต่อต้านเนื้อเยื่อโดยรวมของทั้งประเทศ แต่มีการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยซึ่งเป็นโรงพยาบาลแห่งแรก และ เป็นโรงพยาบาลที่ทำการเปลี่ยนหัวใจเยอะที่สุดในประเทศคิดเป็น 60%

(ในปี 2561 มีผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนหัวใจทั้งหมด 26 คนของทั้งประเทศ เป็นการเปลี่ยนหัวใจในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 14 คน) พบว่าอัตราการเกิดภาวะต่อต้านเนื้อเยื่อโดยเฉียบพลันโดยเซลล์เม็ดเลือดขาวนั้นอยู่ที่ระดับ 25%⁶ ไม่แตกต่างจากอัตราการเกิดโรคในต่างประเทศ

2.1.2.กลไกการเกิดโรค (Pathophysiology)

- การเกิดการต่อต้านเนื้อเยื่อเฉียบพลัน โดยเซลล์เม็ดเลือดขาว (Acute cellular rejection) เกิดจากเซลล์เม็ดเลือดขาวของผู้รับเข้าไปทำลายหัวใจที่ได้รับการปลูกถ่ายมาใหม่ โดยในประชากรนั้นมีการแสดงของ Major and minor histocompatibility antigens ที่แตกต่างกัน ผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนหัวใจนั้น หัวใจดวงใหม่จะมีการแสดงออกของโปรตีนเหล่านี้ที่แตกต่างจากเซลล์อื่นๆของร่างกาย ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันรับรู้หัวใจดวงใหม่นั้นเป็นสิ่งแปลกปลอม และเกิดการกระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวชนิด Cytotoxic T cell ให้มาทำลายเนื้อเยื่อหัวใจโดยการหลั่งสาร inflammatory marker อาทิเช่น interleukin-2 (IL-2), tumor necrosis factor-beta (TNF-beta), and interferon-gamma (IFN-gamma) โดยตรง หรือจะได้รับการกระตุ้นให้ทำลายเนื้อเยื่อจากเซลล์อื่นๆของร่างกายที่ทำหน้าที่จับสิ่งแปลกปลอม (Antigen presenting cell) และทำให้เกิดภาวะต่อต้านเนื้อเยื่อ เกิดการตายของเซลล์หัวใจ (Program cell death: apoptosis) และทำให้การทำงานของหัวใจโดยรวมแย่ลง^{2,7}
- การเกิดการต่อต้านเนื้อเยื่อเฉียบพลัน โดยโปรตีนต่อต้านสิ่งแปลกปลอม (Acute antibody-mediated rejection) กลไกการเกิดนั้นยังไม่ได้รับการศึกษาทั้งหมด มีการศึกษาว่าการเกิดการต่อต้านเนื้อเยื่อนี้เกิดจาก โปรตีนต่อต้านสิ่งแปลกปลอมในตัวผู้ได้รับการเปลี่ยนหัวใจ หัวใจดวงใหม่เป็นสิ่งแปลกปลอม (circulating anti-HLA antibodies) หลังจากนั้นจึงไปกระตุ้นทำให้เกิดกระบวนการอักเสบภายในเซลล์หัวใจ (Deposition of immunoglobulin and complements within myocardial) นำไปสู่กระบวนการ การทำลายเนื้อเยื่อหัวใจและการทำงานของหัวใจที่แย่ลงต่อไป⁸
- ภาวะหลอดเลือดหัวใจของหัวใจที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายเสื่อมสภาพ (Coronary artery vasculopathy) ภาวะนี้เกิดจากผนังหลอดเลือดของหัวใจดวงใหม่โดนทำลายจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายผู้รับทำให้มีการหนาตัวของผนังหลอดเลือดและเกิดการอุดตันของเส้นเลือดนำมาสู่การทำงานที่แย่ลงของหัวใจในที่สุด ภาวะนี้จะเกิดในระยะเวลาเป็นปีหลังจากเปลี่ยนหัวใจ⁹



รูป 1 แสดงกลไกการเกิดภาวะต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลัน (Acute cellular rejection) Courtesy of Barra, J. M. and H. M. Tse (2018). "Redox-Dependent Inflammation in Islet Transplantation Rejection." *Frontiers in Endocrinology* 9(175).

2.1.3.อาการแสดงทางคลินิก (Clinical presentation)

อาการแสดงทาง clinic ของผู้ป่วยที่มีการต่อต้านเนื้อเยื่อหัวใจนั้นมีได้ตั้งแต่ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแสดง (Asymptomatic) จนถึงอาการหัวใจล้มเหลวมีภาวะช็อก โดยอาการแสดงนั้นไม่มีความจำเพาะต่อโรคอาการส่วนใหญ่เกิดจากการทำงานที่แย่งของหัวใจ เช่น การทำงานของหัวใจห้องซ้ายแย่ง (Left ventricular dysfunction) อาการหัวใจล้มเหลว (Acute heart failure) อาการหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Cardiac arrhythmia) ทั้งการเต้นผิดจังหวะของหัวใจห้องบน (Atrial tachycardia, Atrial

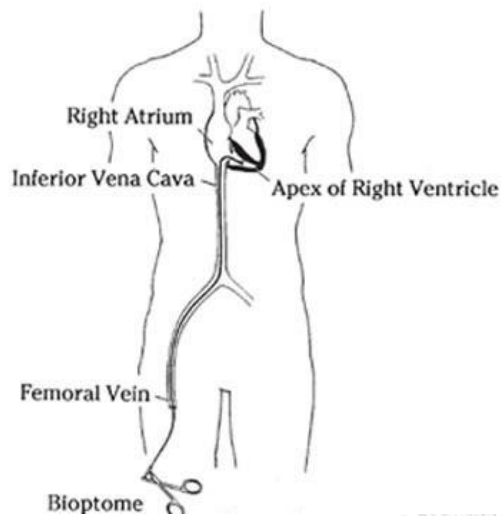
fibrillation, Atrial flutter) และ หัวใจห้องล่าง (Ventricular tachycardia) นอกจากนี้ผู้ป่วยยังสามารถมาด้วยอาการของระบบอื่นๆใน

ร่างกาย (Systemic symptom) เช่น อาการไข้ ปวดเมื่อยตามตัว ได้เช่นกัน¹⁰ โดยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะนี้มากที่สุดคือกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ และได้รับการวินิจฉัยจากการตรวจชิ้นเนื้อ ผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤติสามารถเจอได้ 5%¹¹

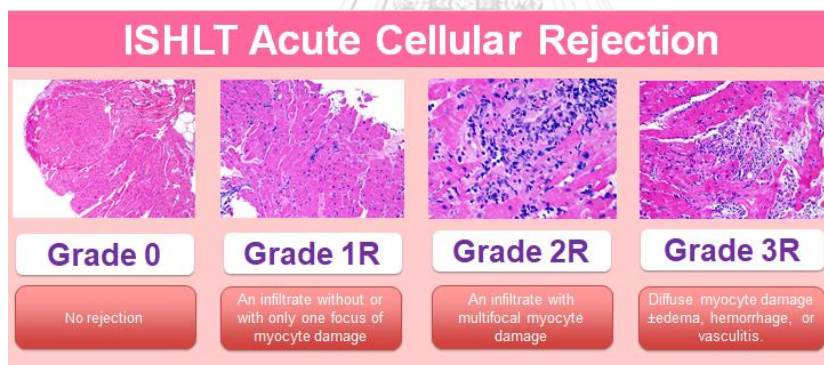
2.1.4. การวินิจฉัยโรค

วิธีการวินิจฉัยภาวะต่อต้านเนื้อเยื่อโดยเฉียบพลันในปัจจุบันวิธีมาตรฐาน (Gold standard) คือ การตัดชิ้นเนื้อหัวใจ เพื่อตรวจดูพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อหัวใจ (Endomyocardial biopsy and histopathology diagnosis) โดยการตัดชิ้นเนื้อหัวใจในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ 1. การตัดชิ้นเนื้อหัวใจตามตารางที่วางไว้ (Surveillance biopsy schedule) 2. การตัดชิ้นเนื้อหัวใจในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงเข้าได้กับภาวะการต่อต้านเนื้อเยื่อโดยเฉียบพลัน การตัดชิ้นเนื้อหัวใจ (Endomyocardial biopsy)¹² สามารถทำได้โดยการใส่สายสวนหัวใจเข้าทางหลอดเลือดดำใหญ่ที่ขาหรือที่คอ (Femoral vein or internal jugular vein) เข้าไปตัดชิ้นเนื้อหัวใจบริเวณห้องล่างขวา ดังแสดงในรูปภาพที่ 2 ในผู้ป่วยกลุ่มแรกนั้นจะได้รับการตัดชิ้นเนื้อเพื่อวินิจฉัยภาวะต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลัน ตามตารางที่วางไว้ อาทิเช่น ทุก 1 สัปดาห์ในเดือนแรกหลังการเปลี่ยนหัวใจ ทุก 2 สัปดาห์ในเดือนที่สองหลังการเปลี่ยนหัวใจ ทุกเดือนระหว่าง 3-6 เดือนหลังเปลี่ยนหัวใจ ทุกสามเดือนจนกระทั่งครบ 1 ปีในการเปลี่ยนหัวใจ^{13, 14}

ชิ้นเนื้อหัวใจจะได้รับการตรวจและย้อมโดยวิธี hematoxylin and eosin stained หลังจากนั้นจะได้รับการแบ่งระดับการต่อต้านเนื้อเยื่อออกเป็นระดับต่างๆ ตาม International heart and lung society grading system 2004 ออกเป็นทั้งหมด 4 ระดับ คือ 0 1R 2R และ 3R รูปภาพที่ 3 โดยระดับที่มีความสำคัญและมีความจำเป็นต่อการรักษาโดยใช้ยากภูมิคุ้มกันคือระดับตั้งแต่ 2R ขึ้นไป¹⁵



รูป 2 แสดงวิธีการตัดชิ้นเนื้อหัวใจ (Endomyocardial biopsy) Courtesy of Stanford medicine



รูป 3 แสดงระดับขั้นการต่อต้านเนื้อเยื่อโดยเฉียบพลัน โดย ISHLT grading system 2004

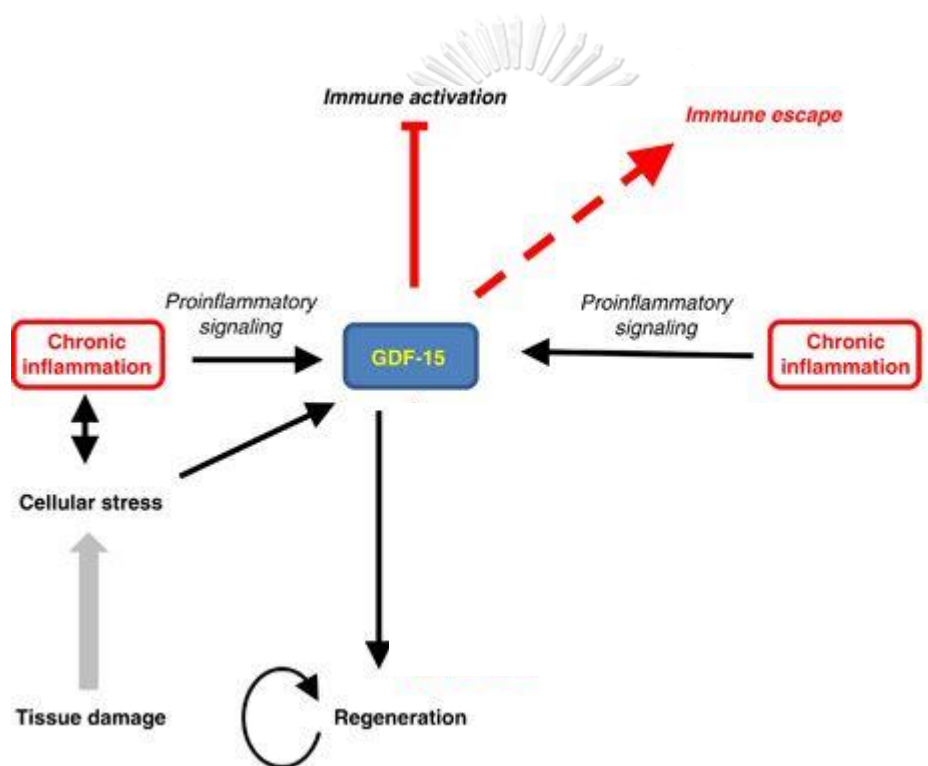
2.2.สาร Growth differentiation factor 15

สาร Growth differentiation factor 15 (GDF 15) เป็นสารตัวใหม่ที่เพิ่งถูกค้นพบขึ้นมาไม่นาน ซึ่งจะถูกหลั่งออกมาจากอวัยวะต่างๆ อาทิเช่น เนื้อเยื่อของหัวใจ (Cardiac myocyte) เนื้อเยื่อของตับ (Liver tissue) เนื้อเยื่อไต (Kidney tissue) และ เนื้อเยื่อผนังหลอดเลือด (Endothelium) เมื่อมีภาวะการอักเสบหรือการบาดเจ็บต่อเนื้อเยื่อของอวัยวะนั้นๆ โดยสาร GDF 15 นั้นจัดอยู่ในตระกูลของ transforming growth factor - β super family หรือที่รู้จักกันในนามของ Prostate derived factor (PDF), Macrophage inhibitory cytokine-1(MIC-1), NSAID-activated gene (NAG-1) and Placental TGF-Beta (PTGFB) สารชนิดนี้จะถูกกระตุ้นออกมาจาก macrophage แบบ autocrine response เพื่อทำหน้าที่ยับยั้งกระบวนการอักเสบ (Inflammatory inhibitor) และลด oxidative stress¹⁶⁻¹⁸ ดังรูปที่ 4 นอกจากนี้การศึกษาในสัตว์ทดลองค้นพบว่าสาร GDF 15 ทำหน้าที่ในการป้องกันหัวใจจากภาวะการบาดเจ็บต่างๆ ป้องกันไม่ให้เกิดแผลเป็นภายในหัวใจ และป้องกันการตายของเซลล์หัวใจ แต่ข้อมูลด้านนี้ในมนุษย์ยังไม่ชัดเจน¹⁹

2.2.1.สาร Growth differentiation factor 15 และ ภาวะทางหัวใจ (Cardiac disease)

สาร GDF 15 นั้นมีการศึกษาในโรคหัวใจหลายชนิด อาทิเช่น โรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (chronic heart failure) โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation และ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาสาร GDF 15 ในการหาความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจในอนาคตอีกด้วย²⁰ สำหรับการศึกษาในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวแบบเรื้อรังนั้นได้มีการทำการศึกษาระบบ meta-analysis and systemic review โดย George M. et al. มีการรวบรวมการศึกษาทั้งหมด 21 การศึกษาโดยประกอบด้วย การศึกษาแบบ prospective cohort study ทั้งหมด 16 การศึกษา การศึกษาแบบ Randomized control trial ทั้งหมด 3 การศึกษา และ การศึกษาแบบ Cross-sectional study ทั้งหมด 2 การศึกษา ได้ค้นพบว่า ระดับ GDF 15 ที่เพิ่มสูงขึ้นนั้นมีความสัมพันธ์กับอัตราการตาย (All-cause mortality) โดยรวมของผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²¹ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Lok et al. ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างสาร 6 ชนิด เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง สาร 6 ชนิดประกอบด้วย NT-proBNP, growth differentiation factor 15 (GDF-15), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP),

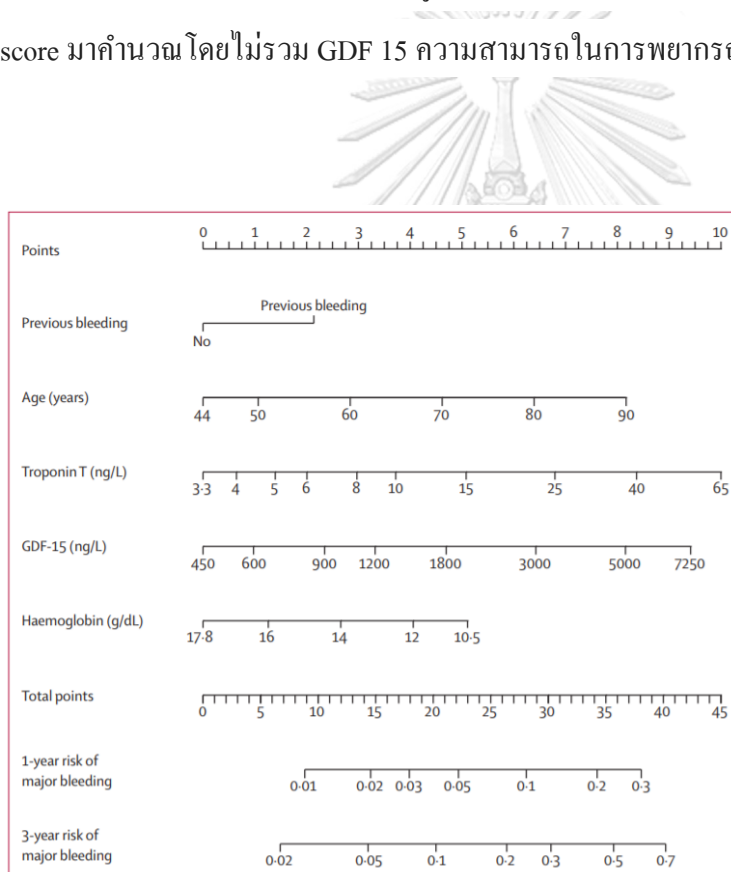
galectin-3 (Gal-3), and high-sensitivity troponin T (hs-TnT) โดยจากการศึกษานี้พบว่า สาร GDF 15 มีประสิทธิภาพในการพยากรณ์โรคมามากที่สุดเมื่อเทียบกับสารตัวอื่นๆ โดยผลการศึกษาพบว่า GDF 15 มี Area under the curve (AUC) มากที่สุด NT-proBNP was 0.63, GDF-15 0.78, hs-CRP 0.66, Gal-3 0.68, and hs-TnT 0.68 (all $p < 0.01$) และยังคงพบว่า GDF 15 สามารถพยากรณ์อัตราการตายได้ (hazard ratio [HR] 1.41, confidence interval [CI] 1.1 to 178, $p = 0.005$)²²



รูป 4 แสดงกระบวนการหลังสาร Growth differentiation factor 15 (GDF 15)

การศึกษาในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ในการศึกษา ARISTOTLE study ซึ่งเป็นการศึกษา เปรียบเทียบระหว่างการให้ยา Apixaban กับ Warfarin ในผู้ป่วย non-valvular atrial

fibrillation มีการทำการศึกษาเกี่ยวกับสาร GDF 15 ร่วมด้วย และผลของการศึกษาพบว่า สาร GDF 15 สามารถใช้ในการพยากรณ์การเกิด ลิ่มเลือดอุดตันเส้นเลือดสมอง และพยากรณ์การตายในผู้ป่วย non-valvular atrial fibrillation ได้อย่างมีนัยสำคัญ²³ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่ใช้ข้อมูลจาก ARISTOTLE มาทำการศึกษาเพื่อนำสาร GDF 15 มาใช้ในการคำนวณความเสี่ยงที่จะเกิดลิ่มเลือดอุดตันเส้นเลือดสมอง และทำนายความเสี่ยงในการเสียชีวิต (Biomarker-based risk score) ในผู้ป่วย non-valvular atrial fibrillation ชื่อ ABD stroke risk score²⁴ และ ABC death risk score รูปที่ 5 ก็นพบว่า การเพิ่มขึ้นของ GDF 15 พร้อมกับสารอื่นๆ อาทิเช่น Troponin T, NT-pro BNP มีความสัมพันธ์กับการตายที่มากขึ้นในผู้ป่วย non-valvular atrial fibrillation หากนำ ABC death risk score มาคำนวณโดยไม่รวม GDF 15 ความสามารถในการพยากรณ์ที่แม่นยำจะลดลง²⁴⁻²⁶



รูป 5 แสดง ABC death risk score for non-valvular atrial fibrillation

Hijazi, Z., et al. (2018). "A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score." *European heart journal* **39**(6): 477-485.

2.2.2.สาร Growth differentiation factor 15 และ ภาวะอื่นๆ

สาร GDF 15 ในสามารถเพิ่มสูงขึ้นได้จากภาวะต่างๆนอกเหนือจากโรคทางหัวใจ โรคที่มีการศึกษาเกี่ยวกับสาร GDF 15 จำนวนมากคือ โรคมะเร็ง ซึ่ง GDF 15 นั้นถูกศึกษาในมะเร็งหลายชนิด อาทิ เช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่ (Colorectal cancer) มะเร็งต่อลูกหมาก (Prostate cancer) และ มะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma)^{17, 27, 28}

การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Colorectal cancer) ค้นพบว่า ค่า GDF 15 มีค่าสูงกว่าประชากรปกติที่ไม่ได้เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) นอกจากนี้ในการศึกษานี้ยังค้นพบว่า ค่า GDF 15 จะเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่มีการแพร่กระจายไปยังตับ (Liver metastasis) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0001$)²⁷ มีการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวาน (Diabetes mellitus) ค้นพบว่าผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับ GDF 15 สูงกว่าปกติ มีอัตราการเกิดเนื้องอกที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ GDF 15 ไม่สูง โดยมี Hazard ratio อยู่ที่ 2.13 95% CI 1.53-2.97 $P < 0.001$ โดยมะเร็งที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยมีทั้ง มะเร็งโรคเลือด (Hematologic malignancy) มะเร็งทางเดินปัสสาวะ (Urologic cancer) มะเร็งปอด (Lung cancer) และอื่นๆ

นอกจากในกลุ่มของมะเร็งแล้วสาร GDF 15 ยังสามารถเพิ่มสูงได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายทั้งเฉียบพลัน (Acute kidney injury) และ ไตวายเรื้อรัง (Chronic kidney injury)^{29, 30} ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (Sepsis) และ ภาวะติดเชื้อตามระบบต่างๆ^{31, 32}

2.2.3.ค่าปกติของ Growth differentiation factor 15 และ การเพิ่มขึ้น-ลดลง

สาร GDF 15 นั้นยังไม่มีค่าปกติที่ชัดเจนในทั้งในผู้ป่วยโรคหัวใจ และผู้ป่วยปกติ การศึกษาแต่ละการศึกษายังใช้ค่าปกติที่แตกต่างกัน สำหรับการศึกษาวงโรคหัวใจนั้นพบว่า จาก Dallas heart study ระดับของ GDF 15 ในคนปกติอยู่ที่ $< 1,200 \text{ pg/ml}$ ²⁰ แต่ในการศึกษาบางชิ้นพบว่าระดับปกติของ GDF 15 ต่ำถึง $< 750 \text{ pg/ml}$. ในการศึกษา Heart failure action study ค้นพบว่าค่ากลางของ GDF 15 ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรังอยู่ที่ $1,596 \text{ pg/ml}$.³³ สำหรับค่าปกติของ GDF 15 นั้นอาจจะยังจำเป็นต้องมีการเก็บข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อให้ได้ค่าเฉลี่ยในประชากรทั้งหมด GDF 15 มีค่าอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 20 นาที ถึงสามชั่วโมงขึ้นอยู่กับแต่ละการศึกษา³⁴

บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1. ระเบียบการวิจัย

ประชากร (Population) และ ตัวอย่าง (Sample)

ประชากร (Population) : ผู้ใหญ่และเด็ก (อายุ ≥ 12 ปีขึ้นไป เนื่องจากเป็นค่าเฉลี่ยอายุที่เด็กจะเข้าสู่ puberty ทำให้มีสภาวะทางร่างกายคล้ายกับผู้ใหญ่)

ประชากรเป้าหมาย (Target Population) : ผู้ใหญ่และเด็ก (อายุ ≥ 12 ปี) ที่ได้รับการเปลี่ยนหัวใจในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion Criteria)

- ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยทั้งผู้ป่วยเด็ก และ ผู้ใหญ่ และได้รับการตัดชิ้นเนื้อหัวใจทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการตัดชิ้นเนื้อตามตารางที่กำหนดไว้ และ ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางคลินิกที่ทำให้สงสัยภาวะการต่อต้านเนื้อเยื่อโดยเฉียบพลัน (Post heart transplant patients who will undergo **clinically indicated endomyocardial biopsy** as per KCMH's protocol or suggestive symptoms of rejection.)
- ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าการวิจัย และ ต้องเซ็นเอกสารยินยอม (Patient will be required for signed informed consent)

เกณฑ์การคัดกลุ่มตัวอย่างออกจากโครงการวิจัย (Exclusion Criteria)

- ผู้ป่วยที่ปฏิเสธจะเข้าร่วมการวิจัย (Patients who decline participation.)
- ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อตามอวัยวะต่างๆ รวมทั้ง การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน (Patients with active infection including upper respiratory tract infection)
- ผู้ป่วยมะเร็ง (Patients with cancer)
- ผู้ป่วยตั้งครรภ์ (Pregnancy)

3.2.ขนาดตัวอย่าง (Sample size)

ใช้คำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตรของ Diagnostic study เพื่อนำไปคำนวณค่า sensitivity และ specificity ของสาร GDF 15 ต่อไป

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 p q}{d^2}$$

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ายังไม่เคยมีการศึกษาใดในอดีตนำสาร GDF 15 มาศึกษาในผู้ป่วยหลังการเปลี่ยนหัวใจ (Post heart transplant patient) และ ไม่มีการศึกษาใดในอดีตเคยศึกษาหาความสัมพันธ์ของสาร GDF 15 และ การเกิดภาวะต่อต้านเนื้อเยื่อ โดยเฉียบพลันมาก่อน

- an alpha of 0.05, p of 0.12, a 10% percentage of error
- โดยที่กำหนด ความชุกของการต่อต้านเนื้อเยื่อ โดยเฉียบพลัน ในผู้ป่วยเปลี่ยนหัวใจอยู่ที่ 25% (Prevalence of \geq ISHLT grade 2R acute cellular rejection in patients post heart transplant of 25%.)
- อ้างอิงจากความชุกของภาวะการต่อต้านเนื้อเยื่อเฉียบพลันในผู้ป่วยเปลี่ยนหัวใจในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ Kittipibul et al. ; Low dose basiliximab induction therapy in heart transplantation; clinical transplant 2017)⁶

$$n = \frac{(1.96)^2 \times (0.8(1-0.8))}{(0.15)^2}$$

$$(0.15)^2$$

N = 28 From the prevalence of graft rejection of 25%

Number of sample is 28/0.25 = 112 samples

หลังจากที่คำนวณแล้วพบว่าจำนวนประชากรที่ต้องการคือ 112 ตัวอย่างซึ่งในการศึกษานี้ 1 ตัวอย่างมีความหมายคือ 1 ชิ้นเนื้อ และ 1 ตัวอย่างเลือดของสาร GDF 15

3.3. ตัวแปรของการศึกษา

- คำถามการวิจัยหลัก (Primary research question)
 - ตัวแปรต้น: ระดับสาร GDF 15 ในผู้ป่วยเปลี่ยนหัวใจ (Post heart transplant)
 - ตัวแปรตาม: การต่อต้านเนื้อเยื่อโดยเฉียบพลันวินิจฉัยจากการตัดชิ้นเนื้อ โดย ISHLT grading system 2004

3.4. ขั้นตอนการทำวิจัย

- เริ่มต้นการวิจัย : ผู้ป่วยจะได้รับการอธิบายถึงขั้นตอนการวิจัย ขั้นตอนการเก็บตัวอย่างเลือด ประโยชน์ของงานวิจัย และ ผลเสียที่สามารถเกิดขึ้นกับตัวผู้ป่วยได้ โดย แพทย์และพยาบาลที่มีความเชี่ยวชาญ
- ผู้ป่วยจะได้รับการเก็บเลือดเพื่อตรวจระดับ GDF 15 และ อาการทางคลินิก เมื่อผู้ป่วยได้รับการเปิดเส้นเลือดก่อนทำการตัดชิ้นเนื้อหัวใจ (Blood drawn for GDF-15 will be done **at the time** of venous access for endomyocardial biopsy) โดยไม่จำกัดผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาว่าต้องเป็นผู้ป่วยใหม่เท่านั้น การเจาะเลือดหาระดับ GDF 15 จะทำในทั้งผู้ป่วยที่มี Clinical acute graft rejection และ ผู้ป่วย Routine biopsy โดยจะมีการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับอาการของผู้ป่วยด้วยใน Case record form
- แพทย์พยาธิวิทยาผู้อ่านผลชิ้นเนื้อจะไม่ทราบระดับ GDF 15 ของผู้ป่วยที่ได้รับการทำ endomyocardial biopsy แต่จะทราบ อาการทางคลินิกของผู้ป่วย
- ผู้วิจัยเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโดยใช้ Case record form รวมถึงเก็บข้อมูลระดับยา GDF 15 และ ผลพยาธิวิทยา ข้อมูลสำคัญต่างๆ ใน Case record form
- นำระดับ serum GDF 15 และ ผลทางพยาธิวิทยาจาก endomyocardial biopsy โดยใช้ระดับการปฏิเสธเนื้อเยื่อที่ 1R (ตาม ISHLT 2004 ที่กล่าวไว้ก่อนหน้านี้) สร้าง ROC curve เพื่อหา sensitivity และ specificity ของ diagnostic tool ชนิดนี้
- หากเกิดผลข้างเคียงจากขั้นตอนในการเก็บตัวอย่างผู้ป่วยสามารถติดต่อ ผู้วิจัยและผู้วิจัยร่วมได้โดยตรง

3.5.วิธีการเก็บตัวอย่าง

- ตัวอย่างการทดลองจะถูกเก็บในปริมาณ 10 มิลลิตร (10 mL.) ใน heparin tube เขียว
- การเก็บตัวอย่างการทดลองจะถูกแช่ในอุณหภูมิ 2-8 c ตัวอย่างการทดลองทั้งหมดจะถูกเก็บไว้ ณ ห้องปฏิบัติการเวชศาสตร์ชั้นสูงตร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย อธิการภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 3 โดยได้รับความร่วมมือกับทางภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูงตร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
- การวิเคราะห์ตัวอย่างจะทำเมื่อสามารถเก็บตัวอย่างได้ครบตามจำนวนที่คาดหมายไว้
(Calculated sample size)

3.6.การรวบรวมข้อมูล

- สถานที่เก็บข้อมูล: ห้องสวนหัวใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย (Cardiac catheterization) ห้องผ่าตัดหัวใจและทรวงอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย (Cardio-thoracic surgery operation room)
- ผู้เก็บข้อมูล: ผู้ดำเนินการวิจัยเก็บตัวอย่างเลือด GDF 15 และ ชิ้นเนื้อหัวใจไปวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ
- ผู้บันทึกข้อมูล: ผู้ดำเนินการวิจัยบันทึกข้อมูลผลการตรวจตัวอย่างเลือด GDF 15 และ ผลทางพยาธิวิทยาเนื้อเยื่อหัวใจ ผู้ดำเนินการวิจัยบันทึกข้อมูลในแบบสอบถามข้อมูลส่วนตัว (ภาคผนวก และภาคผนวก) การรวบรวม ข้อมูลท าโดยผู้ดำเนินการวิจัย กรอกรข้อมูลลงในคอมพิวเตอร์ และใช้โปรแกรม SPSS version 19 (SPSS,Chicago, IL) และ JMP statistical software (JMP 10, SAS Inst.)

3.7.การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้รับในส่วนของ GDF 15 นั้น เป็นข้อมูลเชิงปริมาณลักษณะข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data) ส่วนข้อมูลผลวิเคราะห์ทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อหัวใจเป็นข้อมูลเชิงคุณภาพลักษณะข้อมูลระดับอันดับ (Ordinal data) ในส่วนของ ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับคำถามวิจัยรองคือ การพยากรณ์ผลลัพธ์ของการเปลี่ยนหัวใจ (ตาย หรือจำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยใส่เครื่องพุงหัวใจ) เป็นข้อมูลชนิด Categorical data

ในส่วนข้อมูล Continuous data จะถูกนำเสนอออกมาในรูปแบบของ median, range, mean และ Standard of deviation ในส่วนข้อมูล Categorical data จะถูกนำเสนอออกมาในรูปแบบของ frequency และ percentage

ในส่วนคำถามหลักของการศึกษาคือการหาความสัมพันธ์ระหว่าง ระดับของสาร GDF 15 ในเลือดกับการต่อต้านเชื้อเชื้อหวัดชนิดเฉียบพลันหากเป็นข้อมูล continuous data จะได้รับการวิเคราะห์ด้วย t test ในข้อมูลที่มีการกระจายแบบปกติ และ Wilcoxon rank-sum test ในข้อมูลที่มีการกระจายแบบไม่ปกติ ข้อมูล categorical data จะได้รับการวิเคราะห์ด้วย Chi-square test นอกจากนี้ข้อมูลที่ได้รับจะถูกนำไปวิเคราะห์ทางสถิติเพื่อหาว่า GDF 15 เป็นเครื่องมือในการวินิจฉัยภาวะต่อต้านเชื้อแบบเฉียบพลัน โดยใช้ receiver operating characteristic (ROC) curve เพื่อหาค่าที่ใช้ในการวินิจฉัยโรคที่มี sensitivity และ specificity ที่ดีที่สุด ในการศึกษาครั้งนี้มีการกำหนดค่าความต่างอย่างมีนัยสำคัญอยู่ที่ $P < 0.05$ โดยกำหนด α (Alpha) หรือ Type I error = 0.05

ผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 19 (SPSS, Chicago, IL) and JMP statistical software (JMP 10, SAS Inst.).

บทที่ 4 ผลการวิจัย

4.1. คุณลักษณะประชากร (Baseline Characteristics)

จากการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยหลังจากเปลี่ยนหัวใจทั้งหมด 39 คน โดยในผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถเก็บชิ้นเนื้อหัวใจได้ทั้งหมด 115 ชิ้น และในส่วนของ serum GDF 15 นั้นสามารถเก็บรวบรวมได้ทั้งหมด 124 ตัวอย่าง โดยประกอบด้วย ผู้ป่วยหลังเปลี่ยนหัวใจ (post-operative heart transplant) จำนวน 115 ตัวอย่าง และจากผู้ป่วยก่อนเปลี่ยนหัวใจ (pre-operative heart transplant) จำนวน 9 ตัวอย่าง ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการตัดชิ้นเนื้อหัวใจตามตารางที่วางไว้ และผู้ป่วยที่ได้รับการตัดชิ้นเนื้อหัวใจเนื่องจากมีอาการทางคลินิกที่เข้าได้กับภาวะการต่อต้านเนื้อเยื่ออย่างเฉียบพลัน ดังแสดงในรูปภาพที่ 6

จากผู้ป่วยที่เข้ารับการเปลี่ยนหัวใจทั้งหมด 39 คน มีผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการเปลี่ยนหัวใจภายใน 1 เดือนก่อนหน้าที่จะได้รับการคัดเลือกเข้าการศึกษาทั้งหมด 11 คน และจากจำนวนชิ้นเนื้อทั้งหมด 115 ชิ้น มีชิ้นเนื้อ 112 ชิ้นได้รับการวิเคราะห์คู่กับระดับ GDF 15 ส่วนชิ้นเนื้ออีก 3 ชิ้นนั้นถูกคัดออกจากการศึกษาเนื่องจาก ผลทางพยาธิวิทยาบ่งชี้ว่าไม่สามารถนำไปวิเคราะห์ได้ว่าผู้ป่วยมีภาวะการต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลันหรือไม่

จากข้อมูลพื้นฐานทางกายภาพของผู้ป่วยที่เก็บรวบรวมได้ของผู้ป่วยพบว่าอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยอยู่ระหว่าง 11-67 ปี โดยมีอายุเฉลี่ยที่ 47 ปี ในส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนหัวใจใหม่ภายใน 1 เดือนมีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 34 ปี สำหรับเพศของผู้ป่วยทั้งหมด ส่วนใหญ่เป็นเพศชายจำนวน 34 คน (ร้อยละ 87) เพศหญิง 5 คน (ร้อยละ 13) และในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการเปลี่ยนหัวใจ เป็นเพศชาย 10 คน (ร้อยละ 90) เพศหญิง 1 คน (ร้อยละ 9)

จากผู้ป่วยเปลี่ยนหัวใจใหม่ 11 คน น้ำหนักของผู้ป่วยเฉลี่ยอยู่ที่ 57 กิโลกรัม (น้ำหนักน้อยที่สุด 29 กิโลกรัม น้ำหนักมากที่สุด 82 กิโลกรัม) ส่วนสูงเฉลี่ยของผู้ป่วย 170 เซนติเมตร (ส่วนสูงน้อยที่สุด 145 เซนติเมตร ส่วนสูงมากที่สุด 177 เซนติเมตร) ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดมีสัญชาติไทยจำนวน 33 คน (ร้อยละ 97) มี 1 คนที่เป็นชาวต่างชาติ (ร้อยละ 3) ผู้ป่วยทุกรายได้รับการอธิบายถึงขั้นตอนในการเข้าร่วมงานวิจัยเก็บตัวอย่าง การวิเคราะห์ และ ได้เซ็นใบยินยอม (consent form) ทุกคน

จากการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับโรคหัวใจที่ผู้ป่วยเป็นก่อนได้รับการเปลี่ยนหัวใจ พบว่าสาเหตุของโรคหัวใจของผู้ป่วยเกิดจากการขาดเลือดของกล้ามเนื้อหัวใจจำนวน 11 คน (ร้อยละ 27) สาเหตุอื่นๆ เช่น หัวใจโต (Dilated cardiomyopathy) หัวใจผิดปกติตั้งแต่กำเนิด (Congenital heart disease) และอื่นๆ จำนวน 23 คน (ร้อยละ 73) สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนหัวใจใหม่นั้นพบว่าสาเหตุของโรคหัวใจจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดจำนวน 4 คน (ร้อยละ 36) สาเหตุอื่นๆ 7 คน (ร้อยละ 64) ผู้ป่วยก่อนเปลี่ยนหัวใจมีอุปกรณ์อิเล็กทรอนิกส์ฝังหัวใจแจกแจงตามชนิดดังนี้ เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด Cardiac resynchronize therapy (CRT) จำนวน 10 คน (ร้อยละ 26) เครื่องกระตุ้นหัวใจ (Pacemaker) จำนวน 4 คน (ร้อยละ 10) เครื่องช็อกไฟฟ้าหัวใจ automated intracardiac defibrillator (AICD) 22 คน (ร้อยละ 56) ในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการเปลี่ยนหัวใจมีอุปกรณ์อิเล็กทรอนิกส์ฝังหัวใจดังนี้ เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด Cardiac resynchronize therapy (CRT) จำนวน 4 คน (ร้อยละ 36) เครื่องช็อกไฟฟ้าหัวใจ automated intracardiac defibrillator (AICD) 5 คน (ร้อยละ 45)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ข้อมูลการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยก่อนเปลี่ยนหัวใจพบว่า การบีบตัวของหัวใจ (Cardiac output; CO) อยู่ที่ 3.4 ลิตรต่อนาที (ค่าสูงสุดอยู่ที่ 7.2 ลิตรต่อนาที ค่าต่ำสุดอยู่ที่ 1.6 ลิตรต่อนาที) ค่าความต้านทานของหลอดเลือดปอด (Pulmonary vascular resistance; PVR) อยู่ที่ 2.8 Wood unit (ค่าสูงสุดอยู่ที่ 8 Wood unit ค่าต่ำสุดอยู่ที่ 0.8 Wood unit) ค่า Transpulmonary gradient (TPG) อยู่ที่ 9 มิลลิเมตรปรอท (ค่าสูงสุดอยู่ที่ 26 มิลลิเมตรปรอท ค่าต่ำสุดอยู่ที่ 0 มิลลิเมตรปรอท) ค่าความดันปอดตัวบน (Pulmonary artery systolic pressure; PASP) อยู่ที่ 50 มิลลิเมตรปรอท (ค่าสูงสุดอยู่ที่ 93 มิลลิเมตรปรอท ค่าต่ำสุดอยู่ที่ 17 มิลลิเมตรปรอท) ค่าความดันปอดตัวล่าง (Pulmonary artery diastolic pressure; PADP) อยู่ที่ 25 มิลลิเมตรปรอท (ค่าสูงสุดอยู่ที่

42 มิลลิเมตรปรอท ค่าต่ำสุดอยู่ที่ 3 มิลลิเมตรปรอท) แรงดันเลือดฝอยในปอด (Pulmonary capillary wedge pressure; PCWP) อยู่ที่ระดับ 24 มิลลิเมตรปรอท (ค่าสูงสุดอยู่ที่ 58 มิลลิเมตรปรอท ค่าต่ำสุดอยู่ที่ 6 มิลลิเมตรปรอท) ค่าความดันหลอดเลือดดำกลาง (Central venous pressure; CVP) อยู่ที่ระดับ 12 มิลลิเมตรปรอท (ค่าสูงสุดอยู่ที่ 32 มิลลิเมตรปรอท ค่าต่ำสุดอยู่ที่ 1 มิลลิเมตรปรอท) ในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการเปลี่ยนหัวใจพบว่า การบีบตัวของหัวใจ (Cardiac output; CO) อยู่ที่ 3.3 ลิตรต่อนาที (ค่าสูงสุดอยู่ที่ 5.3 ลิตรต่อนาที ค่าต่ำสุดอยู่ที่ 2.3 ลิตรต่อนาที) ค่าความต้านทานของหลอดเลือดปอด (Pulmonary vascular resistance; PVR) อยู่ที่ 4.5 Wood unit (ค่าสูงสุดอยู่ที่ 8 Wood unit ค่าต่ำสุดอยู่ที่ 1.5 Wood unit) ค่า Transpulmonary gradient (TPG) อยู่ที่ 10 มิลลิเมตรปรอท (ค่าสูงสุดอยู่ที่ 26 มิลลิเมตรปรอท ค่าต่ำสุดอยู่ที่ 5 มิลลิเมตรปรอท) ค่าความดันปอดตัวบน (Pulmonary artery systolic pressure; PASP) อยู่ที่ 54.5 มิลลิเมตรปรอท (ค่าสูงสุดอยู่ที่ 93 มิลลิเมตรปรอท ค่าต่ำสุดอยู่ที่ 17 มิลลิเมตรปรอท) ค่าความดันปอดตัวล่าง (Pulmonary artery diastolic pressure; PADP) อยู่ที่ 29 มิลลิเมตรปรอท (ค่าสูงสุดอยู่ที่ 42 มิลลิเมตรปรอท ค่าต่ำสุดอยู่ที่ 14 มิลลิเมตรปรอท) แรงดันเลือดฝอยในปอด (Pulmonary capillary wedge pressure; PCWP) อยู่ที่ระดับ 25 มิลลิเมตรปรอท (ค่าสูงสุดอยู่ที่ 58 มิลลิเมตรปรอท ค่าต่ำสุดอยู่ที่ 20 มิลลิเมตรปรอท) ค่าความดันหลอดเลือดดำกลาง (Central venous pressure; CVP) อยู่ที่ระดับ 13 มิลลิเมตรปรอท (ค่าสูงสุดอยู่ที่ 25 มิลลิเมตรปรอท ค่าต่ำสุดอยู่ที่ 7 มิลลิเมตรปรอท) ค่าการบีบตัวของหัวใจห้องซ้ายประเมินจากคลื่นเสียงสะท้อน (Left ventricular ejection fraction; LVEF) อยู่ที่ร้อยละ 21 (ค่าสูงสุดอยู่ที่ร้อยละ 65 ค่าต่ำสุดอยู่ที่ร้อยละ 9)

ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนเปลี่ยนหัวใจของผู้ป่วย ผล Panel reactive antibody (PRA) Class I และ Class II มีผลเป็น ร้อยละ 0 ในผู้ป่วยทุกคน ค่า Blood urea nitrogen (BUN) เฉลี่ยอยู่ที่ 20 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (ค่าสูงสุดที่ 81 มิลลิกรัมต่อ เดซิลิตร ค่าต่ำสุดอยู่ที่ 8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) ค่า creatinine เฉลี่ยอยู่ที่ 1.06 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (ค่าสูงสุดที่ 0.6 มิลลิกรัมต่อ เดซิลิตร ค่าต่ำสุดอยู่ที่ 2.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)

ระดับ Intermac level ก่อนได้รับการเปลี่ยนหัวใจแบ่งออกเป็น ระดับ 1 จำนวน 0 คน ระดับสองจำนวน 2 คน (ร้อยละ 5) ระดับสามจำนวน 6 คน (ร้อยละ 15) ระดับสี่จำนวน 8 คน (ร้อยละ 21) ระดับห้าจำนวน 12 คน (ร้อยละ 31) ระดับหกจำนวน 9 คน (ร้อยละ 28)

ระยะเวลาเฉลี่ยในการรอเปลี่ยนหัวใจอยู่ที่ 58 วัน (เข้าสู่คอยู่ 443 วัน เร็วสุดอยู่ที่ 1 วัน) สำหรับผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจระยะเวลาเฉลี่ยในการรอเปลี่ยนหัวใจอยู่ที่ 23 วัน (เข้าสู่คอยู่ 293 วัน เร็วสุดที่ 2 วัน)

ในส่วนของรายละเอียดข้อมูลพื้นฐานของผู้บริจาคอวัยวะนั้นพบว่าอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 29 ปี (อายุมากที่สุดคือ 43 ปี อายุน้อยอยู่ที่ 13 ปี) โดยผู้บริจาคเกือบทั้งหมดเป็นผู้ชายจำนวน 37 คน (ร้อยละ 95) ผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการเปลี่ยนหัวใจพบว่าผู้บริจาคของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 29 ปี (อายุมากที่สุด 42 ปี อายุน้อยที่สุด 14 ปี) และเป็นผู้ชายทั้งหมด 11 คน (ร้อยละ 100)

ระดับ GDF 15 ในเลือดมีค่าเฉลี่ยที่ 1,118 pg/dl. (ค่าสูงสุดที่ ค่าน้อยสุดที่) ในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการเปลี่ยนหัวใจอยู่ที่ 2,311 pg/dl. (ค่าสูงสุดที่ ค่าน้อยที่สุด)

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้า

4.2.สาร GDF 15 กับ การต่อต้านเนื้อเยื่อหัวใจแบบเฉียบพลัน (Acute cellular rejection; ACR)

สำหรับสาร GDF 15 ในตัวอย่างเลือดหลังเปลี่ยนหัวใจ (Post-operative serum sample) ของผู้ป่วยทั้งหมดพบว่ามีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 1,818 pg/ml. (ค่าสูงสุดอยู่ที่ 510-25,000 pg/ml.) โดยสาร GDF 15 ทั้งหมดได้รับการเก็บตัวอย่างในระยะเวลาเฉลี่ย 18 สัปดาห์หลังผ่าตัด (ระยะเวลานานที่สุดหลังเปลี่ยนหัวใจอยู่ที่ 267 สัปดาห์ ระยะเวลาสั้นที่สุดหลังเปลี่ยนหัวใจอยู่ที่ 1 สัปดาห์) ชิ้นเนื้อหัวใจทั้งหมด 112 ชิ้น มีผลทางพยาธิวิทยา ดังนี้ พบผู้ป่วยที่ไม่มีการต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลัน (ISHLT grade 0) จำนวน 92 ชิ้น คิดเป็นร้อยละ 83 ของชิ้นเนื้อทั้งหมด ผู้ป่วยที่มีการต่อต้านเนื้อเยื่อระดับ ISHLT grade 1R จำนวน 18 ชิ้น คิดเป็นร้อยละ 16 ของชิ้นเนื้อทั้งหมด และ ผู้ป่วยที่มีการต่อต้านเนื้อเยื่อระดับ ISHLT grade 2R จำนวน 1 ชิ้น คิดเป็นร้อยละ 1 ดังแสดงในรูปที่ 7

สำหรับในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการเปลี่ยนหัวใจ (De novo heart transplant) พบว่ามีความชุกของการต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลันอยู่ที่ร้อยละ 7 โดยมีชิ้นเนื้อจำนวน 4 ชิ้นจากทั้งหมด 54 ชิ้นที่พบว่ามี การต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลัน โดยทั้งหมดมีการต่อต้านเนื้อเยื่อในระดับ ISHLT grade 1R

ระดับสาร GDF 15 ในผู้ป่วยหลังเปลี่ยนหัวใจไม่มีความสัมพันธ์กับการต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลัน (ACR) โดยมีค่า P อยู่ที่ 0.37 ตารางที่ 3

4.3. ระดับสาร GDF 15 กับระยะเวลาหลังเปลี่ยนหัวใจ (GDF 15 and phase of heart transplant)

ในคำถามการวิจัยข้อนี้ทางผู้วิจัยได้ทำการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการเปลี่ยนหัวใจภายใน 1 เดือนก่อนเริ่มการศึกษา (De novo heart transplant) จำนวนทั้งหมด 11 คน โดยมีตัวอย่างสาร GDF 15 ในกลุ่มนี้ทั้งหมด 68 ตัวอย่าง แบ่งเป็น ตัวอย่างสาร GDF 15 ก่อนการเปลี่ยนหัวใจ 9 ตัวอย่าง และสาร GDF 15 หลังการเปลี่ยนหัวใจ 59 ตัวอย่าง พบว่า สาร GDF 15 นั้นลดลงตามระยะเวลาหลังจากเปลี่ยนหัวใจจนถึงต่ำที่สุด ณ เวลา 4 สัปดาห์หลังการเปลี่ยนหัวใจ แต่ระดับยังคงสูงกว่าค่าปกติ ดังที่แสดงในรูปภาพที่ 8

ในผู้ป่วยที่เปลี่ยนหัวใจมากกว่า 1 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา (Non de novo heart transplant) จากตัวอย่างสาร GDF 15 จำนวน 53 ตัวอย่าง พบว่าค่าเฉลี่ยของสาร GDF 15 ในผู้ป่วยที่เปลี่ยนหัวใจไปแล้วนานกว่า 1 ปีก่อนเข้าร่วมการศึกษา กับ ผู้ป่วยที่เปลี่ยนหัวใจไปแล้วน้อยกว่า 1 ปี ก่อนเข้าร่วมการศึกษา ไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีระดับสาร GDF 15 อยู่ที่ 1651 กับ 1888 pg/ml. ตามลำดับ มีระดับค่า P อยู่ที่ 0.48

4.1 ระดับสาร GDF 15 ก่อนการเปลี่ยนหัวใจ กับ การพยากรณ์โรคหลังการผ่าตัด (Pre-transplant GDF 15 and Clinical Outcome)

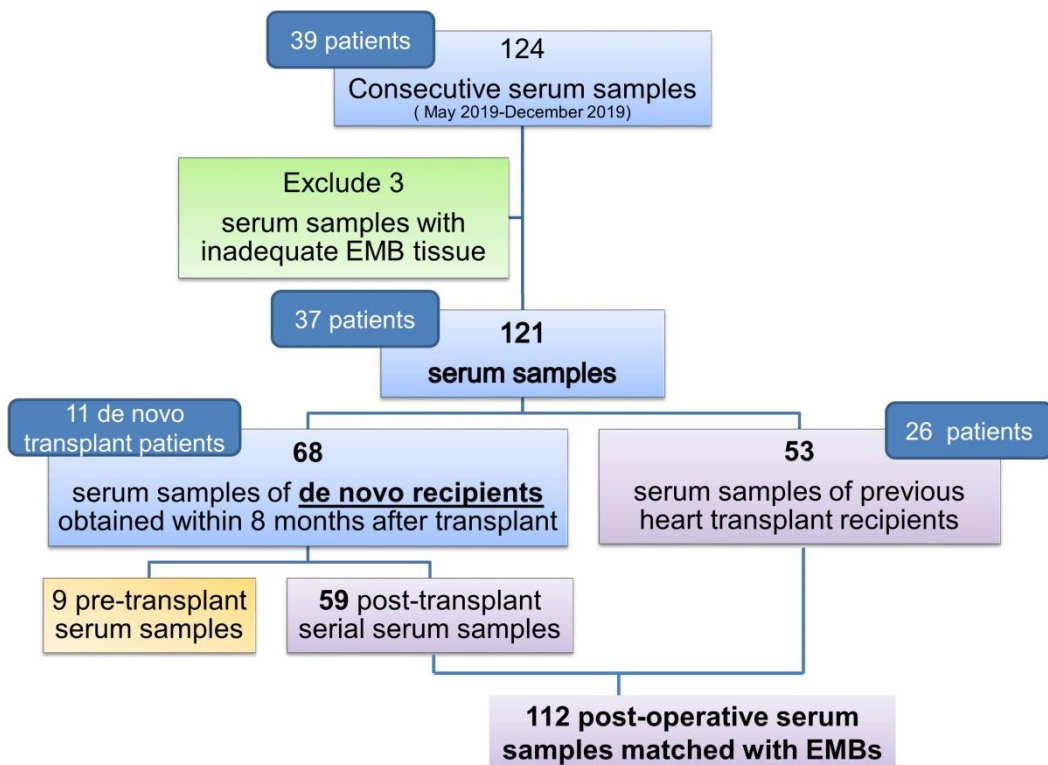
จากตัวอย่างสาร GDF 15 ของผู้ป่วยก่อนผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจทั้งหมด 9 ตัวอย่าง มีค่าเฉลี่ยของสาร GDF 15 อยู่ที่ 12,498 pg/ml. (ค่าสูงสุดอยู่ที่ 74,339 pg/ml. ค่าต่ำสุดอยู่ที่ 569 pg/ml.) จากผู้ป่วย

ที่ได้รับการเปลี่ยนหัวใจใหม่ (De novo heart transplant) จำนวน 11 คน พบว่าผู้ป่วย 3 คน เสียชีวิต หลังการเปลี่ยนหัวใจภายในระยะเวลา 30 วัน คิดเป็นร้อยละ 37 ของผู้ป่วยทั้งหมด ในผู้ป่วย 3 คนมี ผู้ป่วยเสียชีวิตจากภาวะการต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลัน 2 คน และผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการติดเชื้อ จำนวน 1 คน ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยใช้เครื่องพุงหัวใจ (Mechanical circulatory support therapy; MCS therapy) จำนวน 5 คน คิดเป็นร้อยละ 46 ของผู้ป่วยทั้งหมด

สาร GDF 15 ก่อนการเปลี่ยนหัวใจในผู้ป่วยกลุ่มที่เสียชีวิตภายใน 30 หลังเปลี่ยนหัวใจหรือมีความจำเป็นต้องใช้เครื่องพุงหัวใจ (MCS therapy) มีค่าสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีเหตุการณ์ดังกล่าวอย่าง มีนัยสำคัญที่ระดับ 15,990 pg/ml. เทียบกับ 1,092 pg/ml โดยมีค่า P ที่ระดับ 0.028 ดังในรูปที่ 8 และ รูปที่ 9

ระดับสาร GDF 15 มีความสัมพันธ์กับการตายหลังเปลี่ยนหัวใจในระยะเวลา 30 วันของการนอนโรงพยาบาล หรือมีความจำเป็นต้องใช้เครื่องพุงหัวใจ (risks of in-hospital postoperative mortality and the requirement of MCS) มี Odd ratio อยู่ที่ 5.6 และมีค่า 95% Confident interval อยู่ที่ 1.61-19.49

ค่า Cut-off สำหรับสาร GDF 15 ก่อนการเปลี่ยนหัวใจอยู่ที่ 8,158 pg/ml. มีค่า Sensitivity และ specificity ที่ 100% สำหรับการทำนายผลลัพธ์ของการเปลี่ยนหัวใจ (การตายหลังเปลี่ยนหัวใจในระยะเวลา 30 วันของการนอนโรงพยาบาล หรือมีความจำเป็นต้องใช้เครื่องพุงหัวใจ ; in-hospital postoperative mortality and the requirement of MCS)



รูป 6 แสดงการเก็บตัวอย่างจากผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนหัวใจ โดยแบ่งออกเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนหัวใจใหม่ภายใน 1 เดือนก่อนเริ่มการศึกษา (De novo heart transplant) และผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนหัวใจเดิม (Non de novo heart transplant)

ตาราง 2 แสดงคุณลักษณะพื้นฐาน (Baseline characteristics)

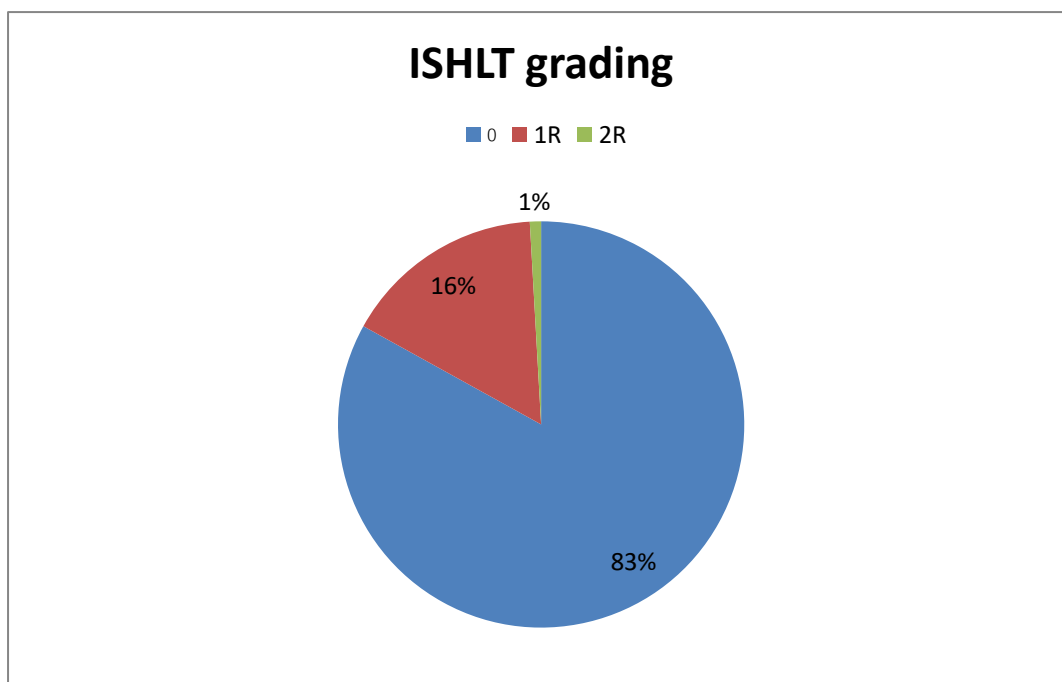
	All patients (n= 39)	De novo heart transplant (n=11)
Recipients characteristics		
Age (years)	47 (11-67)	34 (11-67)
Male, n (%)	34 (87%)	10 (91%)
Weight (kilograms)	57 (29-82)	52 (29-73)
Height (centimeters)	170 (145-177)	165 (147-175)
Pretransplant ischemic etiology, n (%)	11 (27%)	4 (36%)
Pretransplant CIED, n (%)		
CRT	10 (26%)	4 (36%)
ICD	22(56%)	5 (45%)
Pacemaker	4 (10%)	0
Pretransplant hemodynamics		
CO (L/min)	3.4 (1.6-7.2)	3.3 (2.3-5.3)
PVR (WU)	2.8 (0.8-8)	4.5 (1.5-8)
TPG (mmHg)	9 (0-26)	10 (5-26)
PASP (mmHg)	50 (17-93)	54.5 (17-93)
PADP (mmHG)	25 (3-42)	29 (14-42)
PCWP (mmHg)	24 (6-58)	25 (20-58)
CVP (mmHG)	12 (1-32)	13 (7-25)
PRA class I/II (%)	0/0	0/0
Pre transplant BUN (mg/dl)	20 (8-81)	33 (14-81)
Pre transplant Cr (mg/dl)	1.06 (0.6-2.2)	1.22 (0.6-2.1)
Pre transplant LVEF (%)	21 (9-65)	25 (15-40)

Pre transplant INTERMACS, n (%)		
1	0	0
2	2(5%)	1 (9%)
3	6 (15%)	3 (27.3%)
4	8 (21%)	3 (27.3%)
5	12 (31%)	3 (27.3%)
6	9 (28%)	1 (9%)
7	0	0
Waiting time on waiting list (days)	58 (1-443)	23 (2-293)
Donor characteristics		
Age (years)	29 (13-43)	29(14-42)
Male, n (%)	37(95%)	11(100%)
Operative characteristics		
Ischemic time (min)	244 (106-327)	242 (106-290)
Lab variables		
Serum GDF 15 (pg/dl.)	1,818 (510-100,000)	2,255 (567-100,000)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

BUN: blood urea nitrogen, Cr: creatinine, CIED: cardiac implantable electronic device; CRT: cardiac resynchronization therapy, CO: cardiac output, CVP: central venous pressure, LVEF: left ventricular ejection fraction, PASP: pulmonary artery systolic pressure, PADP: pulmonary artery diastolic pressure, PCWP: pulmonary artery capillary wedge pressure, PVR: pulmonary vascular resistance, TPG: transpulmonary pressure gradient



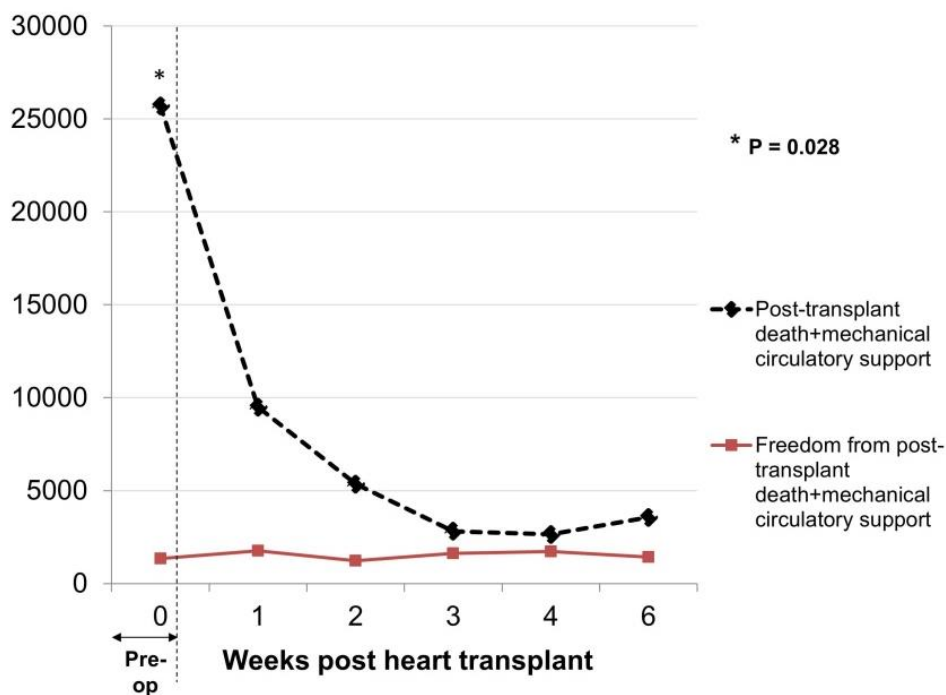
รูป 7 แสดงผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อหัวใจ (Endomyocardial biopsy) ตาม International heart lung society (ISHLT) grading

ตาราง 3 แสดงค่า GDF 15 กับ การต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลัน (Acute cellular rejection)

GDF-15 in acute cellular rejection (pg/ml.)	GDF-15 in non-acute cellular rejection (pg/ml.)	P value
1,328	3,155	0.37



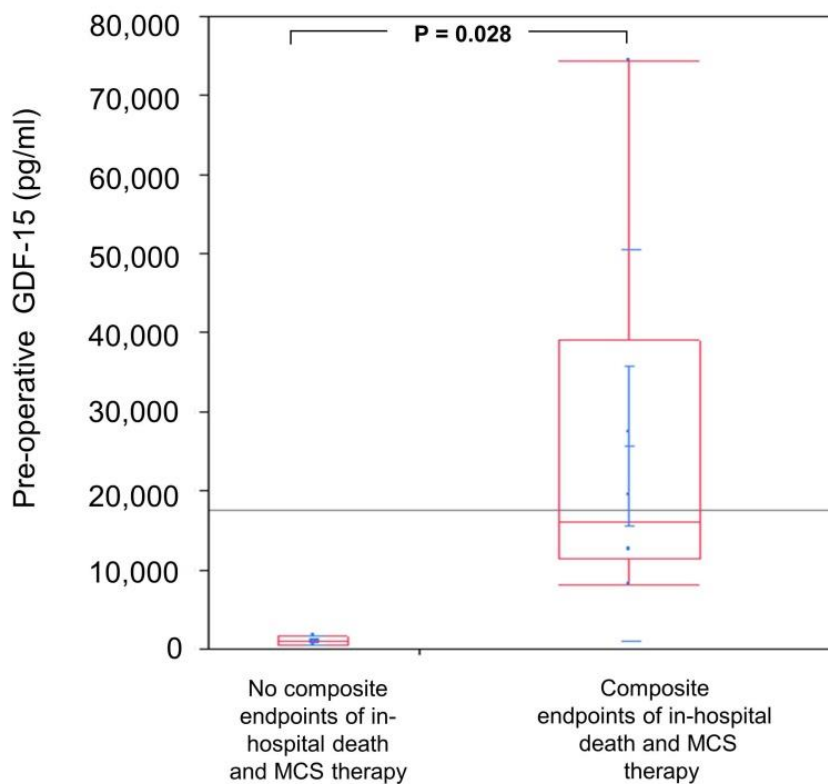
Mean GDF-15 (pg/ml)



รูป 8 แสดงระดับสาร GDF 15 ก่อนและหลังการเปลี่ยนหัวใจ โดยเส้นประแสดงถึง เฉลี่ยของสาร GDF 15 ในผู้ป่วยที่เสียชีวิตหลังเปลี่ยนหัวใจในเวลา 30 วันใน โรงพยาบาลหรือ ได้รับการรักษาด้วย เครื่องพุงหัวใจ

Circulating growth differentiation factor -15 (GDF-15) before and after heart transplantation.

The dotted line indicates mean GDF-15 concentration in patients with adverse post-transplant outcomes



รูป 9 แสดงระดับสาร GDF 15 ก่อนการเปลี่ยนหัวใจเปรียบเทียบผู้ป่วยที่เสียชีวิตหลังเปลี่ยนหัวใจในเวลา 30 วันในโรงพยาบาลหรือ ได้รับการรักษาด้วยเครื่องพยุงหัวใจ (MCS therapy) กับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะดังกล่าว

Pre-transplant growth differentiation factor -15 (GDF-15) concentrations stratified by the presence or absence of composite endpoints of post-transplant adverse outcomes

บทที่ 5 อภิปราย สรุปผล และข้อเสนอแนะ

5.1.อภิปราย

งานวิจัยชิ้นนี้เป็นงานวิจัยชิ้นแรกที่ทำขึ้นเกี่ยวกับสาร GDF 15 ในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนหัวใจ และจากข้อมูลที่เก็บรวบรวมได้ในการศึกษานี้ มีการค้นพบความรู้ที่สำคัญทั้งหมด 3 ประการด้วยกันคือ

1. สาร GDF 15 ไม่มีความสัมพันธ์กับการต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนหัวใจ (Post-transplant serum GDF 15 was not associated with Acute cellular rejection)
2. สาร GDF 15 ลดลงตามระยะเวลาภายใน 1 เดือนหลังจากผู้ป่วยได้รับการเปลี่ยนหัวใจ แต่ยังคงสูงกว่าค่าปกติ (GDF-15 decreased overtime in the first month after heart transplant; however, it remained elevated post-transplant)
3. สาร GDF 15 ก่อนผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจเป็นตัวบ่งชี้ที่ดีในการพยากรณ์ผลลัพธ์ของการผ่าตัดในด้าน การเสียชีวิตในโรงพยาบาล และความจำเป็นที่ผู้ป่วยจะต้องได้รับการรักษาด้วยเครื่องพยุงหัวใจ (Pre-transplant serum GDF-15 is a robust marker predicting in-hospital death and requirement of mechanical circulatory support therapy)

5.1.1.สาร GDF 15 กับการต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลัน (Post-transplant GDF-15 and Acute cellular rejection)

การต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลัน (Acute cellular rejection) เป็นปัญหาที่สำคัญที่ทำให้เกิดอัตราการตายและพิการในผู้ป่วยหลังเปลี่ยนหัวใจ^{2,4} โดยกลไกหลักเกิดขึ้นจากเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด Cytotoxic T cell ของผู้รับหัวใจทำลายกล้ามเนื้อหัวใจทำให้เกิดกระบวนการอักเสบเป็นผลให้การทำงานของหัวใจนั้นแย่ลง³⁵

ถึงแม้ว่าตามทฤษฎีนั้นสาร GDF 15 จะเพิ่มสูงขึ้นเมื่อเกิดกระบวนการอักเสบของหัวใจ แต่ในการศึกษาของเราได้ค้นพบว่า สาร GDF 15 นั้นไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดการต่อต้านเนื้อเยื่อหัวใจแบบเฉียบพลัน (Post-transplant serum GDF 15 was not associated with Acute cellular rejection) จากข้อค้นพบดังกล่าว ผู้ศึกษาได้ตั้งสมมติฐานว่า เนื่องจากกระบวนการอักเสบของกล้ามเนื้อหัวใจในการศึกษาของเราเกิดขึ้นในระดับที่ไม่รุนแรงจะสังเกตได้ว่าผู้ป่วยที่มีการต่อต้าน

เนื้อเยื่อแบบเฉียบพลันในการศึกษานี้เกือบทั้งหมดเกิดขึ้นในระดับที่น้อยคือ ISHLT grade 1R มีผู้ป่วยเพียงหนึ่งคนที่เกิดการต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลันในระดับ ISHLT grade 2R ซึ่งอยู่ในระดับที่ไม่มีความสำคัญทางคลินิกและเนื่องจากการคำนวณขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้อ้างอิงจากความชุกของผู้ป่วยที่มีการต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลันในระดับ ISHLT grade 2R ดังนั้นจึงนับได้ว่าการศึกษานี้ underpower นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Torre-Amione et al³⁶ ซึ่งค้นพบว่าสาร Tumor necrosis factor alpha นั้นเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยหลังการเปลี่ยนหัวใจที่ไม่มีหลักฐานว่ามีอาการหรือผลขึ้นเนื้อที่ได้รับการพิสูจน์ว่ามีภาวะการต่อต้านเนื้อเยื่อหัวใจแบบเฉียบพลัน จากการศึกษาข้างต้นจึงอาจจะสรุปได้ว่า สารบ่งชี้ทางชีวภาพ (Biomarker) อาจจะสูงขึ้นจากกระบวนการอักเสบอื่นๆที่ไม่เกี่ยวข้องกับการต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยหลังเปลี่ยนหัวใจ การศึกษาต่อๆออกต่อจากนี้อาจจะจำเป็นต้องเพิ่มตัวอย่างชิ้นเนื้อหัวใจที่มีการต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลัน (Acute cellular rejection) ในระดับที่สูงมากกว่า ISHLT grade 1R มากขึ้น

5.1.2. ระดับสาร GDF 15 กับระยะเวลาหลังเปลี่ยนหัวใจ (GDF 15 and phase of heart transplant)

สาร GDF 15 ในผู้ป่วยหลังเปลี่ยนหัวใจนั้นจะค่อยๆลดลงในระยะเวลา 1 เดือนหลังจากเปลี่ยนหัวใจ และค่อยๆเพิ่มขึ้นอีกครั้งหลัง 6 สัปดาห์นับจากการเปลี่ยนหัวใจ มีการศึกษาที่ทำโดย Lok et al.²² ทำในผู้ป่วยโคหัวใจล้มเหลวระยะสุดท้าย พบว่าสาร GDF 15 นั้นลดลงในระยะเวลา 1 เดือนหลังจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ใส่เครื่องพยุงหัวใจข้างซ้าย (Left ventricular assist device; LVAD) หรือได้รับการรักษาที่ทำให้หัวใจด้านซ้ายทำงานลดลง

ในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนหัวใจในช่วงระยะเวลาระหว่างการผ่าตัดนำหัวใจจากผู้บริจาค มาให้ผู้รับนั้นกระบวนการเหล่านี้ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบ (Inflammatory process) จากการผลิตเลือดชั่วคราวของหัวใจ และสภาวะการไหลเวียนโลหิตของร่างกายที่ไม่ปกติ ขึ้นซึ่งจะทำให้สาร GDF 15 เพิ่มขึ้นได้ในเลือดชั่วคราว หลังจากทีกระบวนการอักเสบเหล่านี้ลดลงระดับ GDF 15 จะลดลงตามภายในระยะเวลา 1 เดือน อย่างไรก็ตามระดับ GDF 15 ในเลือดนั้นยังสูงกว่าค่าปกติ เนื่องจากในผู้ป่วยบางส่วนหลังการเปลี่ยนหัวใจยังมีการทำงานของหัวใจห้องขวาที่ต่ำกว่าปกติ (Right ventricular dysfunction) หรือมีภาวะอื่นๆที่ทำให้หัวใจยังต้องทำงานหนักกว่าปกติ อาทิเช่น

มีการติดเชื้อแทรกซ้อนหลังการผ่าตัด เป็นต้น มีการศึกษาอื่นๆ พบว่าในสารชีวคทางชีวภาพ (Biomarker) อื่นๆ ลักษณะการขึ้นและลงเกิดขึ้นในช่วงระหว่างการผ่าตัดและช่วงระยะเวลาสั้นๆ หลังผ่าตัดเช่นเดียวกับในการศึกษานี้³⁷ เช่นการศึกษาของ Kimball et al พบว่าสาร interleukin-6 ลดลงสู่ค่าปกติภายในเวลา 3 สัปดาห์หลังจากเปลี่ยนหัวใจ มีการศึกษาของ Nykanen et al³⁸ ค้นพบว่าสาร NT pro BNP ซึ่งเป็นสารที่ถูกหลั่งออกมาจากหัวใจเช่นกัน ลดลงหลังจากการเปลี่ยนหัวใจ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Boilson et al³⁹ รายงานไว้ว่ากระบวนการอักเสบที่เกิดจากเซลล์ของผู้รับหัวใจที่เข้าไปทำลายหัวใจดวงใหม่ทำให้เกิดการบวมและการทำงานที่ลดลงนั้นค่อยๆ ลดลงตามระยะเวลาหลังจากเปลี่ยนหัวใจแล้ว จะเห็นได้จากการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้นทั้งหมด เป็นไปในทิศทางเดียวกันและเป็นการสนับสนุนว่าสาร GDF 15 ที่ลดลงตามหลังการเปลี่ยนหัวใจ 4-6 สัปดาห์เข้าได้กับภาวะการอักเสบที่ลดลงหลังการผ่าตัด

5.1.3.ระดับสาร GDF 15 ก่อนการเปลี่ยนหัวใจ กับ การพยากรณ์โรคหลังการผ่าตัด (Pre-transplant GDF 15 and Clinical Outcome)

จากการศึกษาก่อนหน้านี้เกี่ยวกับสาร GDF 15 ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง พบว่าระดับค่าเฉลี่ยของสาร GDF 15 อยู่ระหว่าง 815-3,839 pg/ml. จากการศึกษาของ Foley et al พบว่าค่าเฉลี่ยของสาร GDF 15 ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มี NYHA FC III-IV อยู่ที่ 3,839 ng/L (pg/ml). Lok et al ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการพยากรณ์โรคด้วยสาร GDF 15 และตัวชีวคทางชีวภาพอื่นๆ (Other biomarkers) ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรังจำนวน 240 คน ระดับสาร GDF 15 ในกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตระหว่างการศึกษามีค่าสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 1,900 ng/L.(pg/ml.) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Sherma et al ได้รายงานค่าเฉลี่ยของสาร GDF 15 ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มี NYHA FC III-IV และมีค่าการทำงานของหัวใจห้องซ้ายลดลงตามเกณฑ์ของ Heart failure with reduce left ventricular ejection fraction พบว่าอยู่ที่ระดับ 815 pg/ml.

สำหรับในการศึกษาของเรานั้นมีค่าเฉลี่ยของสาร GDF 15 ก่อนการเปลี่ยนหัวใจอยู่ที่ระดับ 12,498 pg/ml. ซึ่งจากค่าที่พบดังกล่าวมีค่าสูงกว่าในการศึกษาของผู้ป่วยโรคหัวใจเรื้อรังที่ได้กล่าวมาข้างต้นอย่างชัดเจน

สาร GDF 15 เป็นสารที่เพิ่มสูงขึ้นในสภาวะที่กล้ามเนื้อหัวใจมีการอักเสบ การหนาตัวที่ผิดปกติ การตายของเซลล์ จากการมีความดันและเลือดที่เพิ่มมากขึ้นในหัวใจ ในการศึกษาของเรา ตัวอย่างเลือด GDF 15 ทั้งหมดเก็บจากผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรังระยะสุดท้ายก่อนการเปลี่ยนหัวใจซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับในการศึกษาอื่นๆแล้วผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความรุนแรงของโรคมามากที่สุด เราจึงอาจจะสรุปจากการศึกษานี้ที่ได้ว่า GDF 15 เป็นตัวชี้วัดที่บ่งบอกถึงความรุนแรงของผู้ป่วยโรคหัวใจเรื้อรังได้

จากข้อมูลที่ได้รับเพิ่มเติมในการศึกษาของเราค้นพบว่าสาร GDF 15 ก่อนการเปลี่ยนหัวใจนั้นมีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ที่ไม่ดีของการเปลี่ยนหัวใจคือ การตายภายในโรงพยาบาลในระยะเวลา 30 วันแรกหลังการผ่าตัด และ ความจำเป็นที่ต้องได้รับการรักษาจากเครื่องพุงหัวใจ (Post-heart transplant in-hospital death and MCS therapy) ก่อนหน้านั้นเคยมีการศึกษาเกี่ยวกับสารชีวตัวทางชีวภาพตัวอื่น เช่น tumor necrosis alpha interleukin-6, neutrophils และ procalcitonin สำหรับใช้ช่วยในการวินิจฉัยผลของการเปลี่ยนหัวใจ อย่างไรก็ตาม

ในการศึกษาก่อนหน้านี้ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาที่ทำในผู้บริจาคหัวใจ ไม่ใช่ในผู้รับหัวใจ⁴⁰ Starling et al⁴¹ ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับสารชีวตัวทางชีวภาพ ยกเว้น GDF 15 ในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนหัวใจจำนวน 200 คน โดยการศึกษานี้เป็นการศึกษาชนิด cohort study จัดทำในโรงพยาบาลในประเทศสหรัฐอเมริกาจำนวน 12 โรงพยาบาล ในการศึกษานี้ได้สรุปไว้ว่าตัวชีวตัวทางชีวภาพต่าง ๆ นั้น ไม่มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ที่ไม่ดีของการเปลี่ยนหัวใจคือ การเสียชีวิต ความเสียหายของหัวใจดวงใหม่ การเกิดการต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลัน และการเส้นเลือดของหัวใจดวงใหม่มีความเสียหายในระยะเวลา 6-8 สัปดาห์หลังการเปลี่ยนหัวใจ (a composite of death, graft loss, acute cellular rejection, and cardiac allograft vasculopathy from 6-8 weeks post-transplant)

อย่างไรก็ดีในการศึกษานี้มีตัวชี้วัดทางชีวภาพสองชนิดคือ vascular endothelial growth factor C และ endothelin-1 ที่มีความสัมพันธ์กับภาวะหลอดเลือดหัวใจของหัวใจที่ได้รับการเปลี่ยนถ่าย เลื่อมสภาพ (Coronary artery vasculopathy)

สำหรับในการศึกษานี้ที่ได้ค้นพบว่าสาร GDF 15 ก่อนการเปลี่ยนหัวใจนั้นสามารถทำนาย ผลของการผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจได้เป็นอย่างดี อย่างไรก็ตามยังไม่มีทฤษฎีที่นำมาอธิบายความสัมพันธ์ นี้ได้ องค์ความรู้ในส่วนนี้จำเป็นต้องมีการศึกษาต่อไปในอนาคต สาร GDF 15 ก่อนการผ่าตัดนั้น สามารถนำมาใช้เป็นเครื่องมือที่ดีในการทำนายผลการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการเปลี่ยนหัวใจได้ อย่างดีเยี่ยม โดยมี sensitivity 100% และ specificity 100% จากการค้นพบนี้เราสามารถนำสาร GDF 15 ก่อนการเปลี่ยนหัวใจมาใช้ประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยได้โดยหากผู้ป่วยมีสาร GDF 15 ก่อน การเปลี่ยนหัวใจที่มีค่าสูงผิดปกติควรได้รับการเฝ้าระวังและอาจได้รับการรักษาด้วยเครื่องพยุง หัวใจ (Mechanical circulatory support therapy) ให้เร็วขึ้นกว่าปกติ

5.1.4. ภาวะที่ทำให้ GDF-15 เพิ่มขึ้นได้

จากการศึกษาวิจัยในอดีตพบว่าสาร GDF -15 นั้นสามารถถูกตรวจพบได้ในนั้นมีขนาดของ โมเลกุลอยู่ที่ 16.7 กิโลดาลตัน โดยเป็นสาย peptide ที่ประกอบด้วย 151 amino acids โดยเรา สามารถค้นพบ GDF-15 ได้ในอวัยวะอื่นๆนอกจากหัวใจ อาทิเช่น ในตับไตและปอด ดังนั้นหาก เกิดกระบวนการอักเสบหรือการบาดเจ็บต่ออวัยวะเหล่านี้สามารถทำให้ค่า GDF-15 นั้นเพิ่มสูงขึ้น ด้วยได้ ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวระยะสุดท้ายนั้นผู้ป่วยอาจจะมีภาวะอวัยวะล้มเหลวได้หลายอวัยวะ (Multi organ failure) ในการศึกษาของเรานั้น pre-transplant GDF-15 ที่เพิ่มสูงขึ้นนั้นอาจไม่ได้เกิด จากหัวใจล้มเหลวอย่างเดียวแต่อาจเกิดจากอวัยวะอื่นๆ อาทิเช่น ไตหรือตับที่ทำงานแย่ลงด้วย ผล ของการศึกษาชิ้นนี้ที่ค้นพบว่า Pretransplant GDF 15 สามารถใช้เป็น prognostic marker ที่ดีใน คนไข้ที่ได้รับการเปลี่ยนหัวใจอาจไม่ได้เป็นผลเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนหัวใจ โดยตรงแต่เป็นผลจาก ภาวะหัวใจล้มเหลวที่แยกว่า ภาวะการทำงานผิดปกติของอวัยวะอื่นๆที่แยกว่า คนไข้ที่ pretransplant GDF 15 ขึ้นไม่มาก

5.2. จุดแข็งของงานวิจัย

งานวิจัยชิ้นนี้เป็นงานวิจัยเพื่อหาความสัมพันธ์ของระดับสาร GDF 15 (Growth differentiation factor 15) กับ การเกิด acute cellular rejection ในผู้ป่วยหลังเปลี่ยนถ่ายหัวใจ เป็นวัตถุประสงค์หลักของการศึกษา และการหาความสัมพันธ์ของสาร GDF 15 ก่อนการเปลี่ยนหัวใจ กับผลลัพธ์ของการเปลี่ยนหัวใจซึ่งประกอบไปด้วยการเสียชีวิตภายในโรงพยาบาล (In-hospital death) และความต้องการในการใช้เครื่องพยุงหัวใจ (Mechanical circulatory support therapy) เป็นวัตถุประสงค์รองของการวิจัยนี้ โดยในส่วนของทั้งวัตถุประสงค์หลักและรองเป็นจุดแข็งของการศึกษาเนื่องจากไม่เคยมีการศึกษาใดก่อนหน้านี้ที่ศึกษาความสัมพันธ์ของสาร GDF 15 ในผู้ป่วยก่อนและหลังการเปลี่ยนหัวใจมาก่อนและผลของการวิจัยในส่วนของวัตถุประสงค์รองที่พบว่าสาร GDF 15 ก่อนการเปลี่ยนหัวใจสามารถใช้เป็นเครื่องมือที่ดีเยี่ยมในการทำนายผลของการเปลี่ยนหัวใจได้ในส่วนนี้สามารถนำไปต่อยอดเพื่อการดูแลรักษาผู้ป่วยหลังเปลี่ยนหัวใจให้ดีขึ้นได้ในอนาคตนอกจากนี้ในงานวิจัยนี้ยังค้นพบลักษณะการเพิ่มขึ้นและลดลงของสาร GDF 15 ในเลือดของผู้ป่วยหลังเปลี่ยนหัวใจโดยได้ค้นพบว่าสาร GDF 15 นั้นลดลงตามระยะเวลาหลังจากเปลี่ยนหัวใจจนถึงต่ำที่สุด ณ เวลา 4 สัปดาห์หลังการเปลี่ยนหัวใจ แต่ระดับยังคงสูงกว่าค่าปกติความรู้ในส่วนนี้อาจนำไปใช้ต่อยอดในการศึกษาวิจัยต่อไปได้ในอนาคต

โดยสรุปแล้วจุดแข็งของงานวิจัยฉบับนี้คือได้ความรู้ใหม่เกี่ยวกับสาร GDF 15 ในผู้ป่วยก่อนและหลังเปลี่ยนหัวใจเพื่อนำไปใช้ประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยและการวิจัยต่อไปในอนาคต

5.3. ข้อจำกัดของงานวิจัย

สำหรับข้อจำกัดของงานวิจัยชิ้นนี้ประการแรกคือจำนวนผู้ป่วยเปลี่ยนหัวใจที่เข้าการศึกษา นั้นมีปริมาณน้อยทำให้ (small sample size) ในส่วนนี้จึงอาจทำให้ผลการวิจัยคลาดเคลื่อนได้ นอกจากนี้ในประชากรกลุ่มนี้ยังมีผู้ป่วยที่มีการต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลัน (Acute cellular rejection) ในระดับ $\geq 2R$ แต่ 1 คน ทำให้ผลกาวิจัยในวัตถุประสงค์หลักอาจคลาดเคลื่อนได้

ในอนาคตจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาสาร GDF 15 ในผู้ป่วยหลังเปลี่ยนหัวใจโดยจำเป็นต้องมีประชากรที่ศึกษาเพิ่มมากขึ้นเพื่อให้มีประชากรที่มีการต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลัน (Acute cellular rejection) ในระดับ $\geq 2R$ มากขึ้น

5.4. สรุปผลการวิจัย

จากงานวิจัยฉบับนี้เราสามารถสรุปผลของงานวิจัยออกมาได้ทั้งหมด 3 ประการคือ

1. สาร GDF 15 ในผู้ป่วยหลังเปลี่ยนหัวใจไม่มีความสัมพันธ์กับการต่อต้านเนื้อเยื่อหัวใจแบบเฉียบพลัน (GDF-15 was not associated with acute cellular rejection)
2. สาร GDF 15 ในผู้ป่วยก่อนการเปลี่ยนหัวใจเป็นเครื่องมือที่ใช้ทำนายผลของการเปลี่ยนหัวใจคือ การเสียชีวิตในโรงพยาบาลและความต้องการในการใช้เครื่องพยุงหัวใจ (Pre-heart transplant GDF-15 is a robust biomarker in the prediction of post-transplant adverse outcomes)
3. สาร GDF 15 ในผู้ป่วยหลังเปลี่ยนหัวใจจะเพิ่มสูงขึ้นและสูงที่สุดในสัปดาห์ที่ 4 หลังการเปลี่ยนหัวใจหลังจากนั้นจะค่อยๆลดต่ำลงแต่ยังมีค่าสูงกว่าในคนปกติ (Elevated pre-transplant GDF-15 declined after transplant.)

บรรณานุกรม

1. Patel JK, Kittleson M and Kobashigawa JA. Cardiac allograft rejection. *Surgeon*. 2011;9:160-167.
2. Benzimra M, Calligaro GL and Glanville AR. Acute rejection. *J Thorac Dis*. 2017;9:5440-5457.
3. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Waltz DA, Keck BM, Hertz MI, International Society for H and Lung T. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult heart transplantation report--2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:869-879.
4. Subherwal S, Kobashigawa JA, Cogert G, Patel J, Espejo M and Oeser B. Incidence of acute cellular rejection and non-cellular rejection in cardiac transplantation. *Transplant Proc*. 2004;36:3171-2.
5. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Chambers DC, Yusef RD, Stehlik J, International Society for H and Lung T. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:1037-1046.
6. Kittipibul V, Tantrachoti P, Ongcharit P, Ariyachaipanich A, Siwamogsatham S, Sritangsirikul S, Thammanatsakul K and Puwanant S. Low-dose basiliximab induction therapy in heart transplantation. *Clinical transplantation*. 2017;31:10.1111/ctr.13132.
7. Ingulli E. Mechanism of cellular rejection in transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:61-74.
8. Colvin Monica M, Cook Jennifer L, Chang P, Francis G, Hsu Daphne T, Kiernan Michael S, Kobashigawa Jon A, Lindenfeld J, Masri Sofia C, Miller D, O'Connell J, Rodriguez ER, Rosengard B, Self S, White-Williams C and Zeevi A. Antibody-Mediated Rejection in Cardiac Transplantation: Emerging Knowledge in Diagnosis and Management. *Circulation*. 2015;131:1608-1639.
9. Costello JP, Mohanakumar T and Nath DS. Mechanisms of chronic cardiac allograft rejection. *Tex Heart Inst J*. 2013;40:395-399.

10. McGiffin DC and Marasco SF. Chapter 2 - Heart and lung transplantation. In: S. D. Gregory, M. C. Stevens and J. F. Fraser, eds. *Mechanical Circulatory and Respiratory Support*: Academic Press; 2018: 37-89.
11. Mills RM, Naftel DC, Kirklin JK, Van Bakel AB, Jaski BE, Massin EK, Eisen HJ, Lee FA, Fishbein DP and Bourge RC. Heart transplant rejection with hemodynamic compromise: a multiinstitutional study of the role of endomyocardial cellular infiltrate. Cardiac Transplant Research Database. *J Heart Lung Transplant*. 1997;16:813-821.
12. White JA, Guiraudon C, Pflugfelder PW and Kostuk WJ. Routine surveillance myocardial biopsies are unnecessary beyond one year after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1995;14:1052-1056.
13. Shah KB, Flattery MP, Smallfield MC, Merinar G, Tang DG, Sheldon EH, Thacker LR, Kasirajan V, Cooke RH and Hess ML. Surveillance Endomyocardial Biopsy in the Modern Era Produces Low Diagnostic Yield for Cardiac Allograft Rejection. *Transplantation*. 2015;99:e75-e80.
14. Strecker T, Rösch J, Weyand M and Agaimy A. Endomyocardial biopsy for monitoring heart transplant patients: 11-years-experience at a german heart center. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6:55-65.
15. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, Andersen CB, Angelini A, Berry GJ, Burke MM, Demetris AJ, Hammond E, Itescu S, Marboe CC, McManus B, Reed EF, Reinsmoen NL, Rodriguez ER, Rose AG, Rose M, Suci-Focia N, Zeevi A and Billingham ME. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1710-1720.
16. Lindahl B. The Story of Growth Differentiation Factor 15: Another Piece of the Puzzle. *Clinical Chemistry*. 2020;59:1550-1552.
17. Ratnam NM, Peterson JM, Talbert EE, Ladner KJ, Rajasekera PV, Schmidt CR, Dillhoff ME, Swanson BJ, Haverick E, Kladney RD, Williams TM, Leone GW, Wang DJ and Guttridge DC. NF- κ B regulates GDF-15 to suppress macrophage surveillance during early tumor development. *J Clin Invest*. 2017;127:3796-3809.
18. Emmerson PJ, Duffin KL, Chintharlapalli S and Wu X. GDF15 and Growth Control. *Frontiers in Physiology*. 2018;9.
19. Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, Brown DA, Bauskin AR, Klevitsky R, Hewett TE, Breit SN

- and Molkenkin JD. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. *Circ Res.* 2006;98:342-350.
20. Rohatgi A, Patel P, Das SR, Ayers CR, Khera A, Martinez-Rumayor A, Berry JD, McGuire DK and de Lemos JA. Association of growth differentiation factor-15 with coronary atherosclerosis and mortality in a young, multiethnic population: observations from the Dallas Heart Study. *Clinical chemistry.* 2012;58:172-182.
21. George M, Jena A, Srivatsan V, Muthukumar R and Dhandapani VE. GDF 15--A Novel Biomarker in the Offing for Heart Failure. *Curr Cardiol Rev.* 2016;12:37-46.
22. Lok DJ, Klip IT, Lok SI, Bruggink-André de la Porte PW, Badings E, van Wijngaarden J, Voors AA, de Boer RA, van Veldhuisen DJ and van der Meer P. Incremental prognostic power of novel biomarkers (growth-differentiation factor-15, high-sensitivity C-reactive protein, galectin-3, and high-sensitivity troponin-T) in patients with advanced chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2013;112:831-837.
23. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M, Horowitz JD, Hylek EM, Lopes RD, Asberg S, Granger CB, Siegbahn A and Investigators A. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation.* 2014;130:1847-1858.
24. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Oldgren J, Siegbahn A, Stewart RAH, White HD, Granger CB, Wallentin L, Aristotle and Investigators S. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37:1582-1590.
25. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Yusuf S, Granger CB, Siegbahn A, Wallentin L, Aristotle and Investigators R-L. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score. *Eur Heart J.* 2018;39:477-485.
26. Berg David D, Ruff Christian T, Jarolim P, Giugliano Robert P, Nordio F, Lanz Hans J, Mercuri Michele F, Antman Elliott M, Braunwald E and Morrow David A. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial

Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation*. 2019;139:760-771.

27. Vocka M, Langer D, Fryba V, Petrtyl J, Hanus T, Kalousova M, Zima T and Petruzelka L. Growth/differentiation factor 15 (GDF-15) as new potential serum marker in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Biomark*. 2018;21:869-874.

28. Pavo N, Wurm R, Neuhold S, Adlbrecht C, Vila G, Strunk G, Clodi M, Resl M, Brath H, Prager R, Luger A, Pacher R and Hülsmann M. GDF-15 Is Associated with Cancer Incidence in Patients with Type 2 Diabetes. *Clinical Chemistry*. 2020;62:1612-1620.

29. Nair V, Robinson-Cohen C, Smith MR, Bellovich KA, Bhat ZY, Bobadilla M, Brosius F, de Boer IH, Essioux L, Formentini I, Gadegbeku CA, Gipson D, Hawkins J, Himmelfarb J, Kestenbaum B, Kretzler M, Magnone MC, Perumal K, Steigerwalt S, Ju W and Bansal N. Growth Differentiation Factor-15 and Risk of CKD Progression. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:2233-2240.

30. Sun L, Zhou X, Jiang J, Zang X, Chen X, Li H, Cao H and Wang Q. Growth differentiation factor-15 levels and the risk of contrast induced acute kidney injury in acute myocardial infarction patients treated invasively: A propensity-score match analysis. *PLoS One*. 2018;13:e0194152-e0194152.

31. Buendgens L, Yagmur E, Bruensing J, Herbers U, Baeck C, Trautwein C, Koch A and Tacke F. Growth Differentiation Factor-15 Is a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients with Sepsis. *Dis Markers*. 2017;2017:5271203-5271203.

32. Verhamme FM, Freeman CM, Brusselle GG, Bracke KR and Curtis JL. GDF-15 in Pulmonary and Critical Care Medicine. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2019;60:621-628.

33. Sharma A, Stevens SR, Lucas J, Fiuzat M, Adams KF, Whellan DJ, Donahue MP, Kitzman DW, Piña IL, Zannad F, Kraus WE, O'Connor CM and Felker GM. Utility of Growth Differentiation Factor-15, A Marker of Oxidative Stress and Inflammation, in Chronic Heart Failure: Insights From the HF-ACTION Study. *JACC Heart Fail*. 2017;5:724-734.

34. Xiong Y, Walker K, Min X, Hale C, Tran T, Komorowski R, Yang J, Davda J, Nuanmanee N, Kemp D, Wang X, Liu H, Miller S, Lee K, Wang Z and Véniant M. Long-acting MIC-1/GDF15 molecules to treat obesity: Evidence from mice to monkeys. *Science Translational Medicine*. 2017;9:eaan8732.

35. Boilson BA, McGregor CGA and Kushwaha SS. Pathophysiological changes after cardiac transplantation: the role of chronic inflammation and rejection. *Heart*. 2011;97:1634.

36. Torre-Amione G, MacLellan W, Kapadia S, Weilbaecher D, Farmer J, Young J and Mann D. Tumor necrosis factor-alpha is persistently expressed in cardiac allografts in the absence of histological or clinical evidence of rejection. *Transplantation proceedings*. 1998;30:875-877.
37. Kimball PM, RadovancĚvic B, Isom T, Spickard A and Frazier OH. The paradox of cytokine monitoring-predictor of immunologic activity as well as immunologic silence following cardiac transplantation. *Transplantation*. 1996;61:909-915.
38. Nykänen Antti I, Holmström Emil J, Tuuminen R, Krebs R, Dhaygude K, Kankainen M, Jokinen Janne J, Lommi J, Helanterä I, Räisänen-Sokolowski A, Syrjälä Simo O and Lemström Karl B. Donor Simvastatin Treatment in Heart Transplantation. *Circulation*. 2019;140:627-640.
39. Boilson BA, McGregor CGA and Kushwaha SS. Pathophysiological changes after cardiac transplantation: the role of chronic inflammation and rejection. *Heart (British Cardiac Society)*. 2011;97:1634-1635.
40. Dengler TJ, Gleissner CA, Klingenberg R, Sack F-U, Schnabel PA and Katus HA. Biomarkers after heart transplantation: nongenomic. *Heart Fail Clin*. 2007;3:69-81.
41. Starling RC, Stehlik J, Baran DA, Armstrong B, Stone JR, Ikle D, Morrison Y, Bridges ND, Putheti P, Strom TB, Bhasin M, Guleria I, Chandraker A, Sayegh M, Daly KP, Briscoe DM, Heeger PS and the C-c. Multicenter Analysis of Immune Biomarkers and Heart Transplant Outcomes: Results of the Clinical Trials in Organ Transplantation-05 Study. *American Journal of Transplantation*. 2016;16:121-136.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก

แบบสอบถามข้อมูลทั่วไปผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไป

1. Patient's code: N T F
P T F
2. Gender M F
3. DOB _____ age _____ year
4. Marital status: Single Married divorce Widow
5. Income (THB) /Month: <2000 2000-5000 5000-20,000 > 20,000
6. การศึกษา: ≤ประถมศึกษา 6 มัธยม 1-3 มัธยม 4-6 อุดมศึกษา หรือ มากกว่า
ม. 6
7. อาชีพ _____
8. จังหวัด (ภูมิลำเนา) _____
9. สิทธิการรักษา: 302 ปกส. เงินสด ราชการ รัฐวิสาหกิจ หรือบริษัท
อื่นๆ _____
10. Who refer? : CU Cardiology CU CVT CU Ped Outside hospital referral :
ระบุ _____

Pre-transplant

11. Pre-transplant diagnosis: Ischemic Cardiomyopathy Dilated cardiomyopathy
 LVNC Peripartum CM Myocarditis HCM ARVD Amyloid
 Congenital Heart Disease Refractory VT Other
12. Pretransplant LVEF (%): _____ (ถ้ามี MRI เอา EF by MRI ถ้าไม่มี MRI เอา latest
echo)
13. Family history of heart disease: yes no
14. CIED: no CRTD ICD Pacer
15. Pre transplant size:

BW(kgs): _____ Height(cm) _____

16. Pretransplant Right Heart Cath:

16.1 Date _____ / _____ / _____

16.2 CO (L/min) _____

16.3 PVR (WU) _____

16.4 TPG (mmHG) _____

16.5 PASP (mmHg) _____

16.6 PADP (mmHg) _____

16.7 PCWP (mmHg) _____

16.8 CVP (mmHg) _____

16.9 Heart rate (beat /min) _____

17. Pretransplant CPET (Cpx)

17.1 Date _____ / _____ / _____

17.2 Vo₂ max (ml/kg/min) _____

17.3 RER หรือ RQ _____

18. Pretransplant

18.1 Date _____ / _____ / _____

18.2 PRA Class I (%) _____

18.3 PRA Class II (%) _____

19. ABO blood group A B O AB

20. Pretransplant BUN (mg/dl) _____ Cr (mg/dl) _____

21. Pretransplant INTERMACS: 1 2 3 4 5 6 7

22. Waiting time from listing to transplant _____ days

Peritransplant and Donor

23. Donor age (yr) _____

24. Donor sex: M F

25. ABO blood group A B O AB

26. Echo pre harvesting: yes No Unknown

27. Ischemic time _____ min

28. CMV Serology Donor/Recipient: D+/R- D+/R+ D-/R+

INDEX (First Enrollment)

1. Date of index GDF-15: _____ / _____ / _____
2. GDF-15 (pg/ml) : _____
3. Blood drawn at the time of vascular access before endomyocardial biopsy: Yes No (This means blood drawn at the time of immunosuppressive drug levels)
4. Date of Embx: _____ / _____ / _____
5. Embx ครั้งที่ _____ (นับจาก post heart transplant)
6. Embx route: IJ femoral
7. ISHLT grading of Embx patho :
 0 1R 2R 3R
8. Embx for : Routine Surveillance Clinical suspicion for rejection

Subsequent GDF-15 at the time of Embx

	Date	GDF-15 (pg/ml)	Embx	Patho: ISHLT grading	Remarks
1			<input type="checkbox"/> Routine Surveillance <input type="checkbox"/> Clinical suspicion for	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1R <input type="checkbox"/> 2R <input type="checkbox"/>	
2			<input type="checkbox"/> Routine Surveillance	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1R	
3			<input type="checkbox"/> Routine Surveillance	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1R	
4			<input type="checkbox"/> Routine Surveillance	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1R	
5			<input type="checkbox"/> Routine Surveillance	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1R	
6			<input type="checkbox"/> Routine Surveillance	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1R	
7			<input type="checkbox"/> Routine Surveillance	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1R	
8			<input type="checkbox"/> Routine Surveillance	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1R	
9			<input type="checkbox"/> Routine Surveillance	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1R	
10			<input type="checkbox"/> Routine Surveillance	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1R	
11			<input type="checkbox"/> Routine Surveillance	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1R	
12			<input type="checkbox"/> Routine Surveillance	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1R	
13			<input type="checkbox"/> Routine Surveillance	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1R	
14			<input type="checkbox"/> Routine Surveillance	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1R	
15			<input type="checkbox"/> Routine Surveillance	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1R	
16			<input type="checkbox"/> Routine Surveillance	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1R	
17			<input type="checkbox"/> Routine Surveillance	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1R	
18			<input type="checkbox"/> Routine Surveillance	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1R	

Quality of life at index (SF-36)

1. Date of QOL: _____ / _____ / _____
2. QOL at index (see supplement)



ภาคผนวก ข

แบบสอบถามข้อมูลหลังเปลี่ยนหัวใจ

Post-transplant Outcomes

A) 30-DAY HOSPITAL

3. Post-operative RV failure: Yes No

Day	CVP	Swan out	Mean BP	HR	Provided on the day of peak/ highest CVP				
					PSAP	PDAP	PCWP	PVR	CO
0									
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
> 14									

4. Post-operative inotrope/pressor : Yes No

Agent	Duration (days)	Max dose (mcg/k/min)
Epi : <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
NE : <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
Dobutamine : <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
Dopamine : <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
Milrinone : <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
Isuprel : <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		

5. Induction: No ATG dose _____ Simulect day 0, 4 dose _____ Simulect day 0 only

dose _____

6. Post-operative graft dysfunction/failure : Yes if yes provide LVEF _____% No
If yes, please provide Date _____
7. TR grading : No : mild : mod : severe
8. Tricuspid valve tear : No : yes
9. Post-operative MCS : No Centrimag ECMO IABP Date of

10. Post-operative hemodialysis : No yes If yes, please provide Date

11. Death : No yes Date of date _____
Cause of death _____
12. Highest grade of rejection 0 1R 2R 3R Date if
>=2R ____./____./____:
13. Latest rejection at 30 days 0 1R 2R 3R Date if
>=2R ____./____./____
14. Treated Infection: No yes Date of date _____
Cause _____
15. Treated CMV infection: No yes Date of date _____
Peak CMV viral load _____
16. Renal dysfunction : No yes Date of
date _____ Cr= _____
17. Cyclosporine : No yes dose (mg/day) _____ C0 level (ng/ml)

18. Tacrolimus : No yes dose (mg/day) _____ C0 level (ng/ml)

19. MMF: No yes dose (mg/day) _____ C0 level (ng/ml)

20. Everolimus : No yes dose (mg/day) _____ C0 level (ng/ml)

21. Rapamune : No yes dose (mg/day) _____ C0 level (ng/ml)

22. Prednisolone : No yes dose (mg/day) _____ C0 level (ng/ml)

B) 1-YEAR POST TRASPLANT OUTCOMES

23. GDF-15 at 1 year (pg/ml) : _____

24. LVEF _____% Date _____

25. BW _____ kgs.

26. TR grading : No : mild : mod : severe

27. Tricuspid valve tear : No : yes

28. Death : No yes Date of date _____ Cause of

death _____

29. Highest grade of rejection (in 1 year) 0 1R 2R 3R Date if

>=2R ____./____./____;

30. Latest Embx at 1 year 0 1R 2R 3R Date if

>=2R ____./____./____

31. Treated Infection: No yes Date of date _____ Cause

_____ จพาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

32. Treated CMV infection: No yes Date of date _____

33. Peak CMV viral load _____

34. Renal dysfunction : No yes Date of

date _____ Cr=_____

35. Cyclosporine : No yes dose (mg/day) _____ C0 level (ng/ml)

36. Tacrolimus : No yes dose (mg/day) _____ C0 level (ng/ml)

37. MMF: No yes dose (mg/day) _____ C0 level (ng/ml)

38. Everolimus : No yes dose (mg/day) _____ C0 level (ng/ml)

39. Rapamune : No yes dose (mg/day) _____ C0 level (ng/ml)

40. Prednisolone : No yes dose (mg/day) _____ C0 level (ng/ml)

41. First year cost (THB): _____

42. QOL (SF-36) at 1 year



ภาคผนวก ค
เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับ
ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย บทบาทของ Growth factor differentiate 15 (GDF15) ในการวินิจฉัยภาวะการต่อต้านเนื้อเยื่อแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายหัวใจเปรียบเทียบกับ การตัดชิ้นเนื้อหัวใจ

Role of a New Biomarker, Growth Factor Differentiation 15 (GDF-15), for Diagnosis of Cardiac Allograft Rejection and Prognosis in Patients after Heart Transplantation

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายหัวใจ ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

1. **สาร GDF 15** ในเลือด (ได้จากการตรวจเลือดเพียง 1 มิลลิลิตร หรือ ครึ่งช้อนชา) ได้รับการพิสูจน์ว่ามีความสัมพันธ์กับการ **อักเสบของเนื้อเยื่อ** ในร่างกาย

2. **การปฏิเสธเนื้อเยื่อของผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจ (rejection)** เป็นภาวะเกี่ยวข้องกับการ **อักเสบ**ของเนื้อเยื่อหัวใจ
3. ในปัจจุบัน ยังไม่ทราบว่าสาร GDF 15 ในเลือดของผู้ป่วยหลังเปลี่ยนหัวใจ หรือ ปลูกถ่ายหัวใจ นั้น สามารถทำนายการปฏิเสธเนื้อเยื่อ (rejection) ได้หรือไม่ และ
4. ไม่ทราบว่า สาร GDF-15 นี้ สามารถทำนายภาวะแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายหัวใจได้หรือไม่ เช่น การตาย การมีหัวใจที่บีบตัวลดลง คุณภาพชีวิต การติดเชื้อ เป็นต้น

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

1. ต้องการศึกษาว่าสาร GDF 15 ซึ่งได้จากการวัดระดับในเลือด (ใช้เลือดเพียง 1 มิลลิลิตร หรือ ครึ่งช้อนชา) ของผู้ป่วยหลังเปลี่ยนหัวใจ (ปลูกถ่ายหัวใจ)สามารถ ทำนายภาวะการ**ปฏิเสธเนื้อเยื่อของผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจ (rejection)** ได้หรือไม่
2. ต้องการศึกษาว่าสาร GDF 15 ซึ่งได้จากการวัดระดับในเลือด (ใช้เลือดเพียง 1 มิลลิลิตร หรือ ครึ่งช้อนชา) ของผู้ป่วยหลังเปลี่ยนหัวใจ (ปลูกถ่ายหัวใจ)สามารถ ทำนายภาวะแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายหัวใจได้หรือไม่ เช่น การตาย การมีหัวใจที่บีบตัวลดลง คุณภาพชีวิต การติดเชื้อ เป็นต้น

จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย คือ 60 คน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอ

- (1) **ดูดเลือด**เพิ่มจำนวน 1 มิลลิลิตร หรือ ครึ่งช้อนชา ขณะที่ดูดเลือดเพื่อตรวจระดับยา กดภูมิคุ้มกันตามแพทย์นัด และ ขอ**ดูดเลือด**เพิ่มจำนวน 1 มิลลิลิตร หรือ ครึ่งช้อนชา ขณะที่ เจาะเลือดเพื่อใส่สายสวนต่อนก่อนตรวจชิ้นเนื้อ (หลอดเลือดที่คอหรือขา) ตามนัดปกติของท่าน

- (2) สัมภาษณ์แบบสอบถามคุณภาพชีวิตโดยพยาบาลประจำตัวของท่าน ขณะที่ท่านรอพบแพทย์ตรวจตามนัด (ใช้เวลาไม่เกิน 5 นาที)

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่รับจากการเจาะเลือด

ของท่านจะเท่ากับความเสี่ยงในการเจาะเลือดจะไม่มากกว่าปกติ หรือใกล้เคียงกับปกติ เนื่องจากท่านจำเป็นต้องได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจระดับยาภูมิคุ้มกันอยู่แล้ว และ ท่านจะได้รับการดูแลเลือดก่อนใส่สายสวนเพื่อตรวจชิ้นเนื้อหัวใจอยู่แล้ว ตามมาตรฐานปฏิบัติทั่วไป เพียงแค่ผู้วิจัยขอเลือดเพิ่ม 1 มิลลิลิตร หรือ ครึ่งช้อนชา เพื่อส่งตรวจระดับสาร GDF-15 ในเลือด

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านจะเสียเวลานั่งรอแพทย์ตรวจตามนัด ประมาณไม่เกิน 5 นาทีเพื่อสัมภาษณ์คุณภาพชีวิต ซึ่งสัมภาษณ์โดยพยาบาลประจำตัวของท่าน

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ข้อมูลวิจัยอาจไม่ได้มีประโยชน์กับท่านโดยตรง แต่อาจมีประโยชน์กับคนไข้หรือผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายหัวใจ (heart transplant) โดยองค์รวมในอนาคต ซึ่งประโยชน์ดังกล่าวได้แก่

- (1) ถ้าสารที่มีชื่อว่า GDF-15 ที่ตรวจในเลือดผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจนี้สามารถทำนายการปฏิเสธเนื้อเยื่อหลังปลูกถ่ายหัวใจ (Rejection) ได้อย่างแม่นยำ อาจช่วยทำให้ลดความถี่ในการตรวจชิ้นเนื้อผ่านทางคอหรือ ขาของผู้ป่วย heart transplant ลดลง
- (2) ถ้าสารที่มีชื่อว่า GDF-15 ที่ตรวจในเลือดผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจนี้สามารถทำนายพยากรณ์โรคหลังปลูกถ่ายหัวใจ ได้อย่างแม่นยำ อาจช่วยทำให้การวางแผนในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ดีขึ้น

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วม โครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่นๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

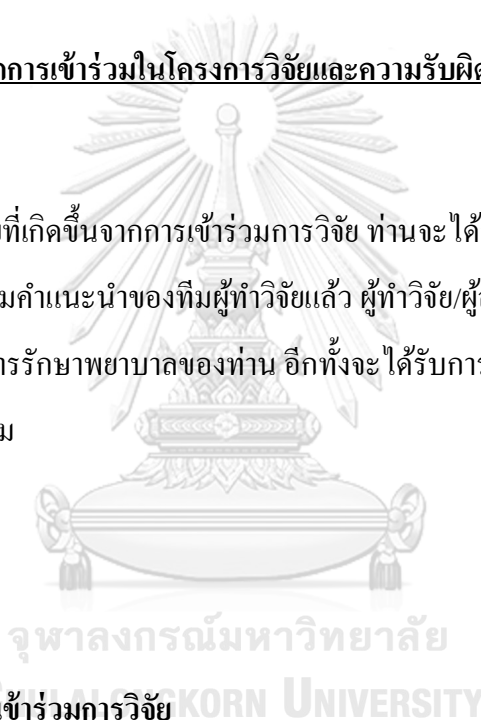
ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านมีไข้ เป็นหวัด หรือตั้งครรรภ์

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน อีกทั้งจะได้รับการชดเชยการสูญเสียเวลา เสียหายได้ตามความเหมาะสม



ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ไม่มี : ท่านจะได้รับการตรวจเลือด (GDF 15 และอื่นๆ) ในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย

ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด

คำตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย ไม่มี

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านที่มีข้อห้ามในการเจาะเลือด หรือ ส่งตรวจเลือด

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่ท่านนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ผู้ตรวจสอบการวิจัย และหน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมาย สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม โดยไม่ละเมิดสิทธิของท่านในการรักษาความลับเกินขอบเขตที่กฎหมายและระเบียบกฎหมายอนุญาตไว้

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ของท่านให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

การยกเลิกการให้ความยินยอม

หากท่านต้องการยกเลิกการให้ความยินยอมดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอ
ยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ น.พ.นิตี โตควณิชย์ สาขาวิชาโรคหัวใจและหลอดเลือด
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูล
ส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อ
ประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูล
ของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ทำลายตามวิธีมาตรฐานทันทีที่เสร็จสิ้นการวิจัย

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมใน โครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและ
อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อ
ท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วม
ในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย

8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใดๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล

Nithi Tokavanich

วัน เดือน ปี เกิด

13 December 1989

สถานที่เกิด

วุฒิการศึกษา

ที่อยู่ปัจจุบัน

123 Pattanakan 56 Pattanakan road Suan Luang district Bangkok,
10250,Thailand

ผลงานตีพิมพ์



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY