ขนาดและลักษณะของเอ็นร้อยหวายสำหรับการวินิจฉัย
ภาวะคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมในผู้ป่วยไทย

น.ส.ภัทรวรรณ โกมุทบุตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2563
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ACHILLES TENDON SIZE AND CHARACTERISTICS FOR DIAGNOSIS OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA AMONG THAI PATIENTS

Miss Patrawon Gomutput

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

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 2020
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ขนาดและลักษณะของเอ็นร้อยหวายสำหรับการวินิจฉัยภาวะคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมในผู้ป่วยไทย
โดย	น.ส.ภัทรวรรณ โกมุทบุตร
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ศาสตราจารย์ นายแพทย์วีรพันธุ์ โขวิฑูรกิจ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงน้ำผึ้ง นำการุณอรุณโรจน์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

.... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.... ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์)

.... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์วีรพันธุ์ โขวิฑูรกิจ)

.... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงน้ำผึ้ง นำการุณอรุณโรจน์)

.... กรรมการ

(อาจารย์ แพทย์หญิงปณิสินี ลวสุต)

.... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนันทกร ทองแตง)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภัทรวรรณ โกมุทบุตร : ขนาดและลักษณะของเอ็นร้อยหวายสำหรับการวินิจฉัยภาวะคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมในผู้ป่วยไทย. (ACHILLES TENDON SIZE AND CHARACTERISTICS FOR DIAGNOSIS OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA AMONG THAI PATIENTS) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ศ. นพ.วีรพันธุ์ โขวิฑูรกิจ, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. พญ.น้ำผึ้ง นำการุณอรุณโรจน์

วัตถุประสงค์ : การตรวจหาการสะสมของไขมันบริเวณเอ็นร้อยหวายด้วยการคลำมีความแม่นยำต่ำ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทราบขนาดและลักษณะของเอ็นร้อยหวายที่วัดโดยใช้เครื่องหนีบ ภาพถ่ายรังสี และการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง ในการวินิจฉัยภาวะคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมในผู้ป่วยไทย

วิธีการศึกษา : ตรวจวัดความหนาของเอ็นร้อยหวายแต่ละข้างในตำแหน่งที่เอ็นร้อยหวายหนาที่สุดโดยใช้เครื่องหนีบ ภาพถ่ายรังสี และการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม 51 คน ผู้ที่มีไขมันสูงที่ไม่ใช่คอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม 51 คน และประชากรปกติ 51 คน ศึกษาลักษณะทางกายภาพของเอ็นร้อยหวายโดยคลื่นเสียงความถี่สูง และวิเคราะห์ความไวและความจำเพาะของความหนาของเอ็นร้อยหวายในข้างที่หนาที่สุดจากการวัดด้วยวิธีต่างๆในการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม

ผลการศึกษา : การวัดความหนาของเอ็นร้อยหวายด้วยเครื่องหนีบมีความแม่นยำ 60% ความหนาของเอ็นร้อยหวายจากภาพถ่ายรังสี ≥ 7.8 มิลลิเมตร มีความไว 86% และความจำเพาะ 83% ความหนาของเอ็นร้อยหวายจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง ≥ 6.6 มิลลิเมตร มีความไว 51 % และความจำเพาะ 96% และพื้นที่หน้าตัดของเอ็นร้อยหวาย ≥ 95 ตารางมิลลิเมตร มีความไว 43 % และความจำเพาะ 98% ในการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงพบว่าขอบเอ็นร้อยหวายที่ไม่เรียบ การเปลี่ยนแปลงลักษณะภายในของเอ็นร้อยหวายและการมีหินปูนพบได้ในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมมากกว่าผู้ที่มีไขมันสูงจากสาเหตุอื่นและประชากรปกติ

สรุป : การวัดความหนาของเอ็นร้อยหวายด้วยเครื่องหนีบมีความแม่นยำต่ำ การวัดด้วยภาพถ่ายรังสีมีความไวสูงในขณะที่การวัดด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงมีความจำเพาะสูง ลักษณะทางกายภาพของเอ็นร้อยหวายที่สนับสนุนการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมได้แก่ การขอบเอ็นร้อยหวายที่ไม่เรียบ ลักษณะภายในผิดปกติทั่วๆ และการมีหินปูน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สาขาวิชา	อายุรศาสตร์		ลายมือชื่อนิสิต ....
ปีการศึกษา	2563		ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก ....
			ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม ....

6270054130 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Achilles tendon, familial hypercholesterolemia

Patrawon Gomutput : ACHILLES TENDON SIZE AND CHARACTERISTICS FOR DIAGNOSIS OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA AMONG THAI PATIENTS. Advisor: Prof. WEERAPAN KHOVIDHUNKIT, M.D. Co-advisor: Asst. Prof. NUMPHUNG NUMKARUNARUNROTE, M.D.

Background : The presence of tendon xanthomas defined as thickening or nodularities of tendons was subjective. This study was aimed to determine Achilles tendon thickness cutoff values with the highest diagnostic accuracy for familial hypercholesterolemia (FH) among Thai patients.

Materials and Method : 51 probable and definite FH, 51 non-FH hypercholesterolemia subjects and 51 normolipidemia subjects were recruited. Achilles tendon thickness was measured on each side separately at the point of maximum thickness using skin calipers, plain radiograph of lateral heels and ultrasonography. Ultrasonographic characteristics of the tendons were also recorded. The diagnostic performance of the maximum Achilles tendon thickness (maximum value of either left or right Achilles tendon of each person) obtained by each method was determined by Receiver-Operating Characteristic curves.

Results : Skinfold calipers demonstrated 60% accuracy for diagnosing FH. An anteroposterior (AP) diameter on plain radiographs ≥ 7.8 mm. (sensitivity 86%, specificity 83%), ultrasonographic thickness ≥ 6.6 mm. (sensitivity 51%, specificity 96%) and tendon area ≥ 95 mm^2 (sensitivity 43%, specificity 98%) demonstrated a high diagnostic accuracy of 80%. Tendon border irregularities, diffuse hypoechogenicity and calcification were reported in a higher percentage of patients with FH, compared with the other 2 groups.

Conclusion: Achilles tendon thickness measured by calipers showed low accuracy for diagnosis of FH. An AP diameter on plain radiographs demonstrated highest sensitivity, whereas ultrasonographic thickness and area of Achilles tendon showed high specificity. Tendon irregularities, diffuse hypoechogenicity and calcification might serve as supportive findings.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Field of Study: Medicine		Student's Signature ....
Academic Year: 2020		Advisor's Signature ....
		Co-advisor's Signature ....

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณา และความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก ศาสตราจารย์นายแพทย์วีรพันธุ์ โขวิฑูรกิจ, ผศ.พญ.น้ำผึ้ง นำการุณอรุณโรจน์,

นักเทคนิคการแพทย์ประจำสาขาวิชาต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิสม ภาควิชาอายุรศาสตร์ และเจ้าหน้าที่ประจำศูนย์ภาพวินิจฉัย ภาควิชารังสีวิทยาทุกท่าน

ขอบพระคุณผู้ป่วยและอาสาสมัครทุกท่านที่เสียสละเวลาอันมีค่าในการเข้าร่วมโครงการครั้งนี้ สุดท้ายนี้ ขอขอบพระคุณบิดา มารดา และเพื่อนที่ให้กำลังใจตลอดมา

ภัทรวรรณ โกมุทบุตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

หน้า

.... ค
บทคัดย่อภาษาไทย.. ค
.... ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.. ง
กิตติกรรมประกาศ.. จ
สารบัญ.. ฉ
สารบัญตาราง.. ฌ
สารบัญรูปภาพ.. ญ
สารบัญแผนภูมิ.. ฌ
บทที่ 1 1
บทนำ.. 1
1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย.. 1
1.2 คำถามของการวิจัย.. 5
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย 5
1.4 สมมุติฐาน 6
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.. 6
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.. 6
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย 7
1.8 รูปแบบการวิจัย 13
1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ 13
บทที่ 2 14

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง 14
เครื่องมือที่ใช้วัดความหนาและแสดงลักษณะของเอ็นร้อยหวายที่มีการใช้ในงานวิจัย 14
ปัจจัยที่มีผลต่อความหนาของเอ็นร้อยหวายในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม 16
บทที่ 3 19
วิธีดำเนินการวิจัย 19
3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย 19
3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย 22
3.3 การรวบรวมข้อมูล 23
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล 23
บทที่ 4 25
ผลการวิจัย 25
บทที่ 5 34
อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ 34
อภิปรายผล 34
จุดแข็งของการวิจัย 36
ข้อจำกัดในการวิจัย 36
ข้อเสนอแนะ 37
บรรณานุกรม 38
ภาคผนวก 42
ภาคผนวก ก 43
ประวัติผู้เขียน 50

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมตาม Dutch Lipid Clinic Network criteria....2 และ 7

ตารางที่ 2 เกณฑ์การวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมตาม Simon Broome Register Group in the United Kingdom....3

ตารางที่ 3 เกณฑ์การวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมตาม US MEDPED Program....4

ตารางที่ 4 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้ง 3 กลุ่ม....25

ตารางที่ 5 แสดงขนาดและลักษณะของเอ็นร้อยหวายที่ได้จากการวัดด้วยเครื่องหนีบ ภาพถ่ายรังสี และการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง....27

ตารางที่ 6 แสดงค่า Pearson’s correlation coefficient (R^2) ของความหนาและความกว้างของเอ็นร้อยหวายที่ได้จากการวัดด้วยวิธีต่างๆ....30

ตารางที่ 7 ค่าจุดตัดของลักษณะเอ็นร้อยหวายข้างที่หนาที่สุดในการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม....32

ตารางที่ 8 ค่าจุดตัดของค่าเฉลี่ยลักษณะเอ็นร้อยหวายที่ใช้ในการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม....33

ตารางที่ 9 ค่าจุดตัดของความหนาเอ็นร้อยหวายข้างที่หนาที่สุดในการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมตามเพศ....33

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่ 1 การวัดความหนาเอ็นร้อยหวายโดย Beta Technologies Lange skinfold caliper.....8

รูปภาพที่ 2 การวัดความหนาเอ็นร้อยหวายโดย Slim Guide skinfold caliper..............................8

รูปภาพที่ 3 ภาพถ่ายรังสีด้านข้างของเอ็นร้อยหวาย..9

รูปภาพที่ 4 การวัดความหนาของเอ็นร้อยหวาย (Achilles tendon thickness)............................10

รูปภาพที่ 5 การวัดความกว้างของเอ็นร้อยหวาย (Achilles tendon width)................................10

รูปภาพที่ 6 ลักษณะภายในของเอ็นร้อยหวายปกติ (normal fibrillar structure of Achilles tendon)...11

รูปภาพที่ 7 ลักษณะภายในของเอ็นร้อยหวายผิดปกติทั่วๆ (diffuse heterogeneous pattern of Achilles tendon)...11

รูปภาพที่ 8 ลักษณะภายในของเอ็นร้อยหวายผิดปกติในบางตำแหน่ง (focal hypoechoic lesions of Achilles tendon)...11

รูปภาพที่ 9 หินปูนภายในเอ็นร้อยหวาย (calcification of Achilles tendon).............................12

รูปภาพที่ 10 ขอบเขตเอ็นร้อยหวายเรียบ (regular Achilles tendon border)...,,,,,,...................12

รูปภาพที่ 11 ขอบเขตเอ็นร้อยหวายไม่เรียบ (irregular Achilles tendon border)......................12

รูปภาพที่ 12 แสดงความสอดคล้องกันของความหนาเอ็นร้อยหวายที่ได้จากการวัดด้วยวิธีต่างๆ โดย Lin's correlation coefficient...28

รูปภาพที่ 13 แสดง Pearson’s correlation coefficient ของความหนาเอ็นร้อยหวายที่ได้จากการวัดด้วยวิธีต่างๆ..29

รูปภาพที่ 14 Receiver-operating characteristic curves แสดงความแม่นยำในการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมของความหนาเอ็นร้อยหวายที่ได้จากการวัดด้วยวิธีต่างๆ..............31

CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดในการวิจัย..6

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย

ภาวะคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนเพียงอัลลีลเดียว (Heterozygous familial hypercholesterolemia) เป็นโรคที่พบได้ใน 1/500 - 1/200 ของประชากร หรือประมาณ 14 - 34 ล้านคนทั่วโลก (1) มีการถ่ายทอดแบบยีนเด่นบนออโตโซม (autosomal dominance) โดยเกิดจากความผิดปกติของยีนที่ควบคุมระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอล (LDL cholesterol) ได้แก่ *LDL receptor* (*LDLR*), *apolipoprotein B* (*APOB*) และ *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (*PCSK9*) ซึ่งพบว่ามีการกลายพันธุ์ของยีนดังกล่าว 90%, 5% และ 1% ตามลำดับในผู้ป่วยที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนก่อโรค (2)

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยคือมีระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลสูงต่อเนื่อง อาจตรวจพบการสะสมของไขมันบริเวณเส้นเอ็น (tendon xanthoma) และนำไปสู่การเกิดโรคหลอดเลือดก่อนวัยอันควร ซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญ โดยพบว่าผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจสูงเป็น 4 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไป (2) และการค้นหาผู้ป่วยกลุ่มนี้เพื่อให้การรักษาอย่างรวดเร็วสามารถลดอัตราการเสียชีวิตดังกล่าวได้ (3)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

โดยทั่วไปผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมเมื่อเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยอย่างน้อย 1 เกณฑ์ ดังนี้

1. The Dutch Lipid Clinic Network (4) คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 3

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมตาม Dutch Lipid Clinic Network criteria

เกณฑ์การวินิจฉัย	คะแนน
ประวัติครอบครัว	
ประวัติของโรคหลอดเลือดหัวใจก่อนวัยอันควรในญาติสายตรง (อายุ < 55 ปี ในเพศชาย, อายุ < 60 ปี ในเพศหญิง)	1
ญาติสายตรงที่มีระดับ LDL-cholesterol > 95th percentile และ/หรือ	1
ญาติสายตรงที่ตรวจพบ tendon xanthoma และ/หรือ arcus cornealis	2
อายุ < 18 ปี ร่วมกับ LDL-cholesterol > 95th percentile	2
อาการ	
ผู้ป่วยมีโรคหลอดเลือดหัวใจก่อนวัยอันควร	2
ผู้ป่วยมีโรคหลอดเลือดสมองและหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบก่อนวัยอันควร (ก่อนอายุ 55 ปี ในเพศชาย และก่อนอายุ 60 ปี ในเพศหญิง)	1
ตรวจร่างกาย	
Tendon Xanthomas	6
Arcus cornealis ในผู้ที่มีอายุ < 45 ปี	4
LDL Cholesterol (มก./ดล.)	
LDL-cholesterol > 330	8
LDL-cholesterol 250 – 329	5
LDL-cholesterol 190 - 249	3
LDL-cholesterol 155 – 189	1
การวิเคราะห์ดีเอ็นเอ การกลายพันธุ์ของยีน *LDLR, APOB, LDLRAP1* หรือ *PCSK9*	8
การวินิจฉัย แน่นอน (definite) น่าจะเป็น (probable) เป็นไปได้ (possible) ไม่น่าจะเป็น (unlikely)	 >8 6-8 3-5 0-2

2. The Simon Broome Register Group in the United Kingdom (5) เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย definite หรือ possible

ตารางที่ 2 เกณฑ์การวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมตาม Simon Broome Register Group in the United Kingdom

วินิจฉัย	ประวัติหรืออาการแสดง		ระดับไขมันในเลือด		การตรวจพันธุกรรม
Definite FH	ตรวจพบ Tendon xanthoma	และ	ระดับไขมันสูงเกินเกณฑ์*	หรือ	ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *LDLR, APOB, PCSK9*
Possible FH	มีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจในญาติสายตรงอายุ <60 ปี หรือญาติลำดับที่ 2 อายุ<50 ปี และ/หรือ มีประวัติครอบครัวของญาติสายตรงหรือญาติลำดับที่ 2 มี TC>290 มก./ดล.หรือในลูกหรือพี่น้องที่อายุ<16 ปี มีระดับ TC>260 มก./ดล.	และ	ระดับไขมันสูงเกินเกณฑ์*	หรือ	ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *LDLR, APOB, PCSK9*
เกณฑ์ระดับไขมัน ได้แก่* - ผู้ใหญ่ total cholesterol > 290 มก./ดล. หรือ LDL-C > 190 มก./ดล. - เด็ก < 16 ปี total cholesterol > 260 มก./ดล. หรือ LDL-C > 155 มก./ดล.					

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

3. The US MEDPED Program (6) ระดับคอเลสเตอรอลสูงกว่าค่าที่กำหนดตามอายุ ดังแสดง

ตารางที่ 3 เกณฑ์การวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมตาม US MEDPED Program

อายุ (ปี)	Total cholesterol / LDL cholesterol (มก./ดล.)			
	มีญาติสายตรงเป็น FH	มีญาติในลำดับที่ 2 เป็น FH	มีญาติในลำดับที่ 3 เป็น FH	ประชากรทั่วไป
< 20	220/155	230/165	240/170	270/200
20-29	240/170	250/180	260/185	290/220
30-39	270/190	280/200	290/210	340/240
≥ 40	290/205	300/215	310/225	260/260

การศึกษาความไว ความจำเพาะ และความแม่นยำของเกณฑ์การวินิจฉัยต่างๆดังกล่าวในประชากรสเปนเทียบกับการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน LDL receptor (*LDLR*) และ apolipoprotein B (*APOB*) พบว่า The Dutch Lipid Clinic Network score ≥ 6 มีความแม่นยำสูงสุด (accuracy 77%) รวมถึงมีความไวและความจำเพาะที่ดี (89% และ 62% ตามลำดับ) (7)

การวินิจฉัยใน The Dutch Lipid Clinic Network และ The Simon Broome Register Group in the United Kingdom ให้ความสำคัญกับการตรวจพบการสะสมของไขมันบริเวณเส้นเอ็น ซึ่งเกิดจากการสะสมของไขมัน เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) และแมคโครฟาจโฟมเซลล์ (macrophage foam cells) (8) และเป็นพยาธิกำเนิดเดียวกับการเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) สอดคล้องกับการพบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างอิสระ (Independent association) ระหว่างการตรวจพบการสะสมของไขมันบริเวณเส้นเอ็นและการพบคราบหินปูนในหลอดเลือดหัวใจ (Coronary artery calcium score) (9) ผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่มีการสะสมของไขมันบริเวณเส้นเอ็นมีความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจมากกว่าผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่ไม่มีการสะสมของไขมันบริเวณเส้นเอ็นถึง 3.2 เท่า พยาธิกำเนิดดังกล่าวอาศัยระยะเวลาที่มีระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในกระแสเลือดสูง จึงมีรายงานว่าเริ่มตรวจพบการสะสมของไขมันบริเวณเส้นเอ็นในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไป

จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นว่าความแม่นยำในการตรวจพบการสะสมของไขมันบริเวณเส้นเอ็นจึงมีความสำคัญ ปัจจุบันในเวชปฏิบัติอาศัยการตรวจร่างกายคลำหาการหนาตัวหรือก้อนนูน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บริเวณเอ็นร้อยหวาย (Achilles tendon xanthoma) ซึ่งเป็นบริเวณที่ตรวจได้ง่ายและพบความผิดปกติได้บ่อย อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลขนาดความหนาและลักษณะของเอ็นร้อยหวายที่ได้จากการวัดด้วยเครื่องมือต่างๆ ตลอดจนประสิทธิภาพทางคลินิก (clinical performance) ของเครื่องมือดังกล่าวในผู้ป่วยไทย จึงเป็นที่มาของการศึกษาเพื่อหาขนาดและลักษณะของเอ็นร้อยหวายสำหรับการวินิจฉัยภาวะคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมในผู้ป่วยไทย โดยใช้เครื่องหนีบ (caliper) ภาพถ่ายรังสี (Plain radiography) และการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง (Ultrasound) เพื่อให้สามารถเลือกนำข้อมูลจากการวัดในแต่ละวิธีดังกล่าวไปประกอบการวินิจฉัยผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมอย่างเหมาะสมตามศักยภาพของแต่ละสถานพยาบาล

1.2 คำถามของการวิจัย

<u>คำถามหลัก</u> (Primary Question)

ลักษณะคลื่นเสียงความถี่สูงของเอ็นร้อยหวาย ได้แก่ลักษณะภายใน ขอบเขต รูปร่าง หินปูน และค่าความหนาของเอ็นร้อยหวายจากการวัดด้วยวิธีต่างๆได้แก่

1. ความหนาในด้านข้างจากเครื่องหนีบ
2. ความหนาในด้านหน้าหลังจากภาพถ่ายรังสี
3. ความหนาในด้านหน้าหลังจากคลื่นเสียงความถี่สูง

มีความไวและความจำเพาะเพียงพอในการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมในคนไทยหรือไม่ อย่างไร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

<u>คำถามรอง</u> (Secondary research question)

ค่าความหนาของเอ็นร้อยหวายที่ได้จากการวัดด้วยเครื่องหนีบ, การวัดด้วยภาพถ่ายรังสีและคลื่นเสียงความถี่สูงมีความสัมพันธ์กันหรือไม่ อย่างไร

อายุ เพศ ระยะเวลาที่วินิจฉัยไขมันในเลือดสูง ระดับเอลดีแอลคอเลสเตอรอล ประวัติการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ และการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด เป็นปัจจัยที่มีผลต่อความหนาของเอ็นร้อยหวายของผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

ศึกษาลักษณะคลื่นเสียงความถี่สูงของเอ็นร้อยหวายในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม และหาค่าความหนาของเอ็นร้อยหวาย จากการวัดด้วยเครื่องหนีบ การตรวจด้วยภาพถ่าย

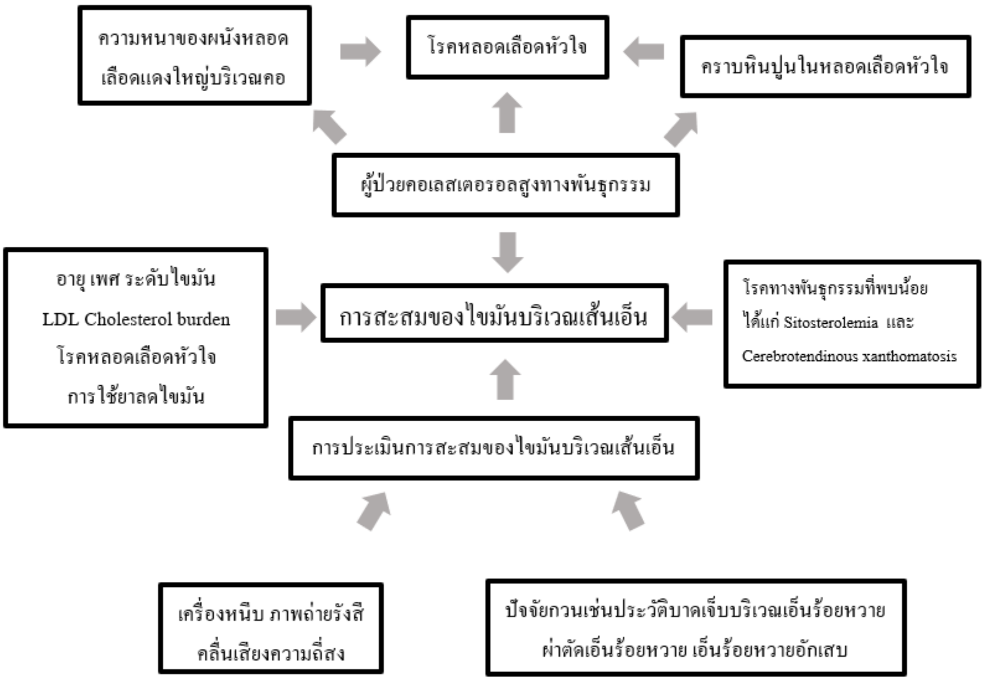
รังสีและคลื่นเสียงความถี่สูง ที่มีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมในคนไทย

1.4 สมมุติฐาน

Null hypothesis : ลักษณะคลื่นเสียงความถี่สูงของเอ็นร้อยหวายและความหนาของเอ็นร้อยหวายในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมไม่แตกต่างจากผู้ที่มีไขมันสูงจากสาเหตุอื่นและประชากรปกติ

Alternative hypothesis : ลักษณะคลื่นเสียงความถี่สูงของเอ็นร้อยหวายและความหนาของเส้นเอ็นร้อยหวายในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม แตกต่างจากผู้ที่มีไขมันสูงจากสาเหตุอื่นและประชากรปกติ และสามารถใช้แยกภาวะดังกล่าวออกจากกันได้โดยมีความไวและความจำเพาะที่ดี

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดในการวิจัย

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

1. ข้อมูลทางคลินิกของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้จากการสัมภาษณ์ ตรวจร่างกาย และตรวจทางห้องปฏิบัติการ ณ วันที่ทำการเก็บข้อมูลเป็นข้อมูลที่นำมาใช้ในการวิเคราะห์

2. เนื่องจากข้อมูลทางคลินิกได้แก่ อายุ ระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอล มีความสัมพันธ์กับขนาดของเอ็นร้อยหวาย ระยะเวลาที่เก็บข้อมูลทางคลินิกและตรวจด้วยภาพถ่ายรังสีและคลื่นเสียงความถี่สูงในการศึกษานี้ห่างกันไม่เกิน 3 เดือน

1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

1. ผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าการศึกษาเมื่อได้รับการวินิจฉัย Probable familial hypercholesterolemia (score 6-8) หรือ Definite familial hypercholesterolemia (score >8) ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ The Dutch Lipid Clinic Network ซึ่งมีความไวและความจำเพาะที่ดีเทียบกับการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน (4)

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมตาม Dutch Lipid Clinic Network

เกณฑ์การวินิจฉัย	คะแนน
ประวัติครอบครัว	
ประวัติของโรคหลอดเลือดหัวใจก่อนวัยอันควรในญาติสายตรง (อายุ < 55 ปี ในเพศชาย, อายุ < 60 ปี ในเพศหญิง)	1
ญาติสายตรงที่มีระดับ LDL-cholesterol > 95th percentile และ/หรือ	1
ญาติสายตรงที่ตรวจพบ tendon xanthoma และ/หรือ arcus cornealis	2
อายุ < 18 ปี ร่วมกับ LDL-cholesterol > 95th percentile	2
อาการ	
ผู้ป่วยมีโรคหลอดเลือดหัวใจก่อนวัยอันควร	2
ผู้ป่วยมีโรคหลอดเลือดสมองและหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบก่อนวัยอันควร (ก่อนอายุ 55 ปี ในเพศชาย และก่อนอายุ 60 ปี ในเพศหญิง)	1
ตรวจร่างกาย	
Tendon Xanthomas	6
Arcus cornealis < 45 ปี	4
LDL Cholesterol (มก./ดล.)	
LDL-cholesterol > 330	8
LDL-cholesterol 250 - 329	5
LDL-cholesterol 190 - 249	3
LDL-cholesterol 155 – 189	1

CHULALONGKORN UNIVERSITY

การวิเคราะห์ดีเอ็นเอ การกลายพันธุ์ของยีน *LDLR, APOB, LDLRAP1* หรือ *PCSK9*	8
การวินิจฉัย แน่นอน (definite) น่าจะเป็น (probable) เป็นไปได้ (possible) ไม่น่าจะเป็น (unlikely)	 >8 6-8 3-5 0-2

2. นิยามของการตรวจการสะสมของไขมันบริเวณเอ็นร้อยหวาย

2.1 การตรวจร่างกาย

2.1.1 การคลำ ผู้เข้าร่วมการศึกษามีการสะสมของไขมันบริเวณเอ็นร้อยหวายเมื่อคลำพบการหนาตัวทั่วๆหรือก้อนนูนเฉพาะที่ของเอ็นร้อยหวาย โดยเป็นไปตามดุลยพินิจของผู้วิจัย

2.1.2 การวัดด้วยเครื่องหนีบ ใช้เครื่องหนีบวัดความหนาในด้านข้างของเอ็นร้อยหวายทั้ง 2 ข้างขนานกับพื้นราบโดยวัดในบริเวณเอ็นร้อยหวายที่หนาที่สุด โดยใช้เครื่องหนีบ 2 ชนิด ได้แก่ Lange skinfold caliper และ Slim Guide skinfold caliper รายงานค่าความหนาแต่ละข้างแยกกันเป็นมิลลิเมตร (รูปภาพที่ 1 และ 2)

รูปภาพที่ 1
การวัดความหนาเอ็นร้อยหวายโดย
Beta Technologies Lange skinfold caliper

รูปภาพที่ 2
การวัดความหนาเอ็นร้อยหวายโดย
Slim Guide skinfold caliper

2.2 การใช้ภาพถ่ายรังสี

ถ่ายภาพรังสีบริเวณเอ็นร้อยหวายทั้ง 2 ข้างโดยผู้เข้าร่วมการศึกษานั่งลง ยืดขาออกไปด้านหน้าทีละข้างและวางเท้าลงกับพื้น บิดปลายเท้าออกจากลำตัวเล็กน้อยเพื่อให้ปลายเท้าทำมุมตั้งฉากกับปลายขา ถ่ายภาพเอ็นร้อยหวายจากด้านข้าง (lateral) โดยด้วยข้อจำกัดของภาพถ่ายรังสีจะไม่สามารถแยกขอบหลังของเอ็นร้อยหวายออกจากเนื้อเยื่อและผิวหนังด้านหลังได้ชัดเจน ระยะที่วัดคือขอบหน้าของเอ็นร้อยหวายถึงขอบหลังของ soft tissue density ในตำแหน่งที่กว้างที่สุดของเส้นเอ็นแต่ละข้าง ซึ่งเป็นตำแหน่งทางกายภาพ (ระยะที่วัดจากจุดเกาะของเอ็นร้อยหวายกับกระดูก Calcaneus) เดียวกับที่พบว่าเอ็นร้อยหวายหนาที่สุดจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในผู้เข้าร่วมการศึกษารายนั้นๆ รายงานผลโดยรังสีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญระบบกล้ามเนื้อและโครงกระดูก 1 ท่าน รายงานค่าความหนาเป็นมิลลิเมตร (รูปภาพที่ 3)

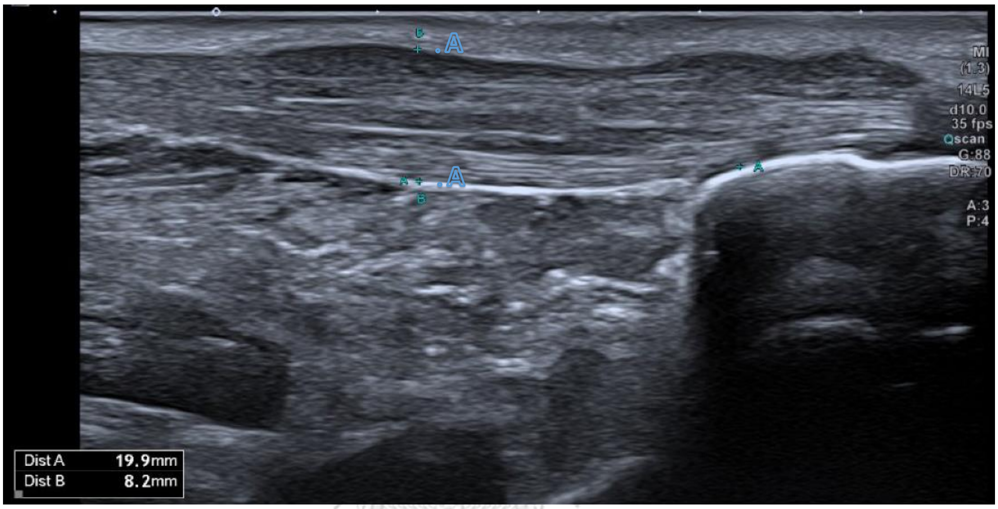
รูปภาพที่ 3
ภาพถ่ายรังสีด้านข้างของเอ็นร้อยหวาย
ลูกศรแสดงความหนาเอ็นร้อยหวาย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

2.3 การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง

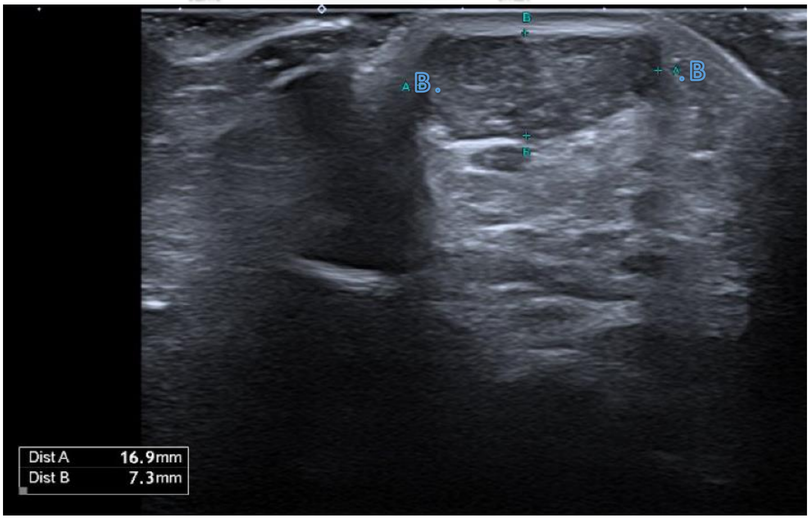
รังสีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญระบบกล้ามเนื้อและโครงกระดูก 1 ท่าน ทำการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงโดยเครื่อง Canon Aplio i800 และ transducer 14L5 รหัสรุ่น PLT-1005BT frequency 10.0 MHz, frequency range 3.8-10.0 MHz เครื่องเดิมตลอดการศึกษา โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาอยู่ในท่านอนคว่ำห้อยเท้าลงจากขอบเตียงให้ข้อเท้างอตั้งฉากกับพื้น วาง transducer ตั้งฉากและขนานกับเอ็นร้อยหวายของผู้เข้าร่วมการศึกษา วัดความหนาหรือ Achilles tendon thickness (AT-T) ความกว้างหรือ Achilles tendon width (AT-W) ในบริเวณที่มีความหนามากที่สุด (รูปภาพที่ 4 และ 5) และคำนวณพื้นที่ตัดขวางหรือ Achilles tendon area (AT-A) จากสูตรคำนวณพื้นที่วงรี คือ AT-A เท่ากับ AT-T x AT-W x $\pi/4$ รายงานค่าแต่ละข้างแยกกันเป็นมิลลิเมตรและตารางมิลลิเมตร

รายงานลักษณะภายใน (echogenicity) ของเอ็นร้อยหวายแต่ละข้างโดยแบ่งเป็น 3 Grades (10) ได้แก่ Grade 1 ลักษณะภายในปกติ (normal fibrillar structure of the tendon preserved) (รูปภาพที่ 6) Grade 2 ลักษณะภายในผิดปกติทั่วๆ (diffuse heterogeneous pattern) (รูปภาพที่ 7) Grade 3 ลักษณะภายในผิดปกติในบางตำแหน่ง (focal hypoechoic lesions) (รูปภาพที่ 8) รายงานลักษณะอื่นๆที่พบได้แก่การมีหินปูน (calcification) (รูปภาพที่ 9) และการมีขอบเขตไม่เรียบ (irregular border)



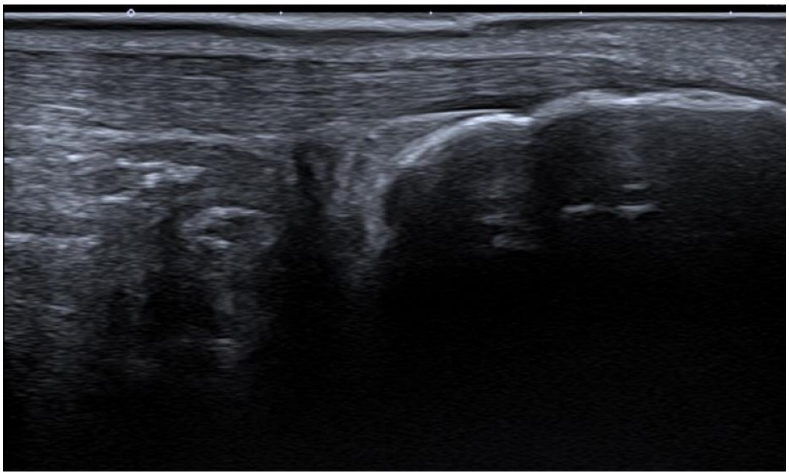
รูปภาพที่ 4 การวัดความหนาของเอ็นร้อยหวาย (Achilles tendon thickness)

จากภาพระยะ A คือความหนาของเอ็นร้อยหวาย

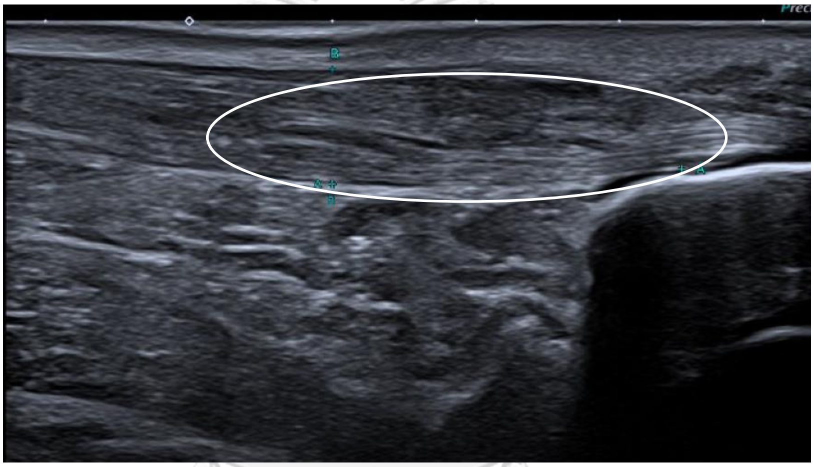


รูปภาพที่ 5 การวัดความกว้างของเอ็นร้อยหวาย (Achilles tendon width)

จากภาพระยะ B คือความกว้างของเอ็นร้อยหวาย

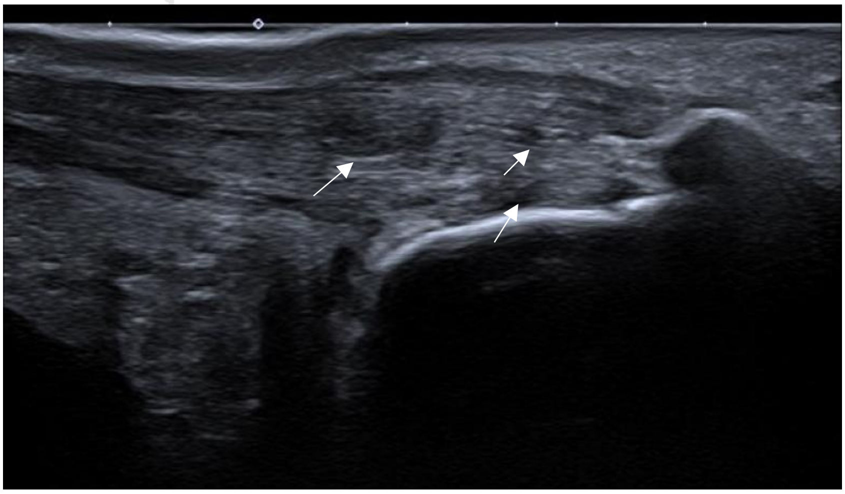


รูปภาพที่ 6 ลักษณะภายในปกติ (normal fibrillar structure of the tendon preserved)

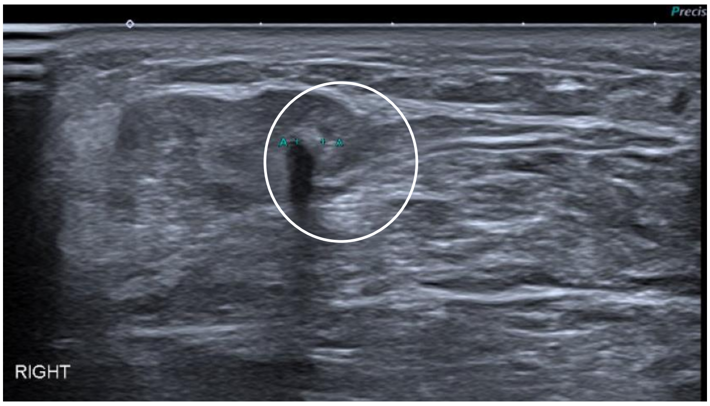


รูปภาพที่ 7 ลักษณะภายในผิดปกติทั่วๆ (diffuse heterogeneous pattern)

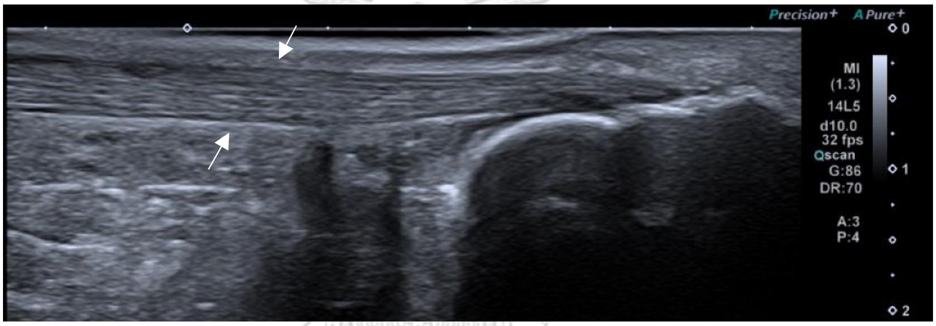
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



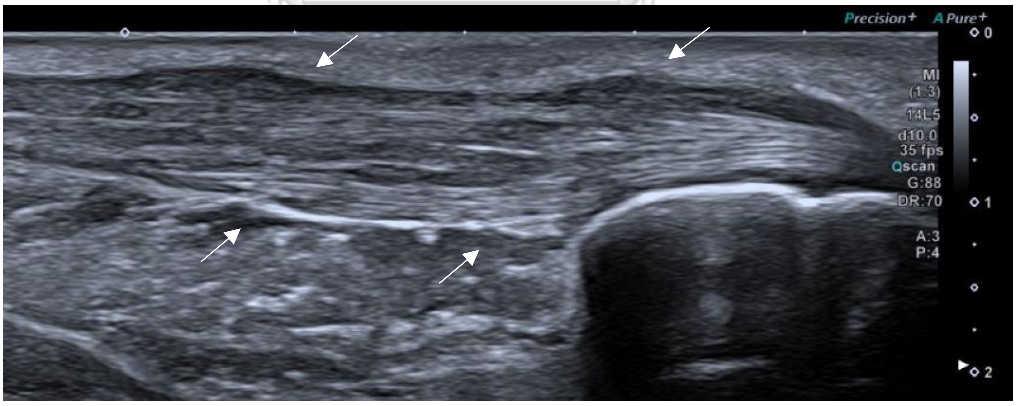
รูปภาพที่ 8 ลักษณะภายในผิดปกติในบางตำแหน่ง (focal hypoechoic lesions)



รูปภาพที่ 9 หินปูน (calcification)



รูปภาพที่ 10 ขอบเขตเรียบ (regular border)



รูปภาพที่ 11 ขอบเขตไม่เรียบ (irregular border)

3. นิยามของระดับไขมันในเลือดสูง

การศึกษาก่อนหน้าพบว่าระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลเท่านั้นที่สัมพันธ์กับความหนาของเอ็นร้อยหวาย (11) (12) (13) ในการศึกษานี้นิยามผู้ป่วยมีระดับไขมันในเลือดสูงเมื่อมีระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลมากกว่าหรือเท่ากับ 130 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (14)

4. นิยามของ LDL cholesterol burden

คือผลคูณของผลรวมระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลทั้งหมดในช่วงชีวิตในหน่วยมิลลิกรัม/เดซิลิตรหรือมิลลิโมล/ลิตร และอายุในหน่วยปี (15) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง (16) และความหนาของเอ็นร้อยหวาย (12)

1.8 รูปแบบการวิจัย

Cross-sectional analytic study

1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

หลังจากผู้เข้าร่วมการศึกษาให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้วิจัยจะซักประวัติ ทบทวนประวัติและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในอดีต ตรวจร่างกายหา arcus cornealis, tendon xanthoma และวัดความหนาของเอ็นร้อยหวายโดยใช้เครื่องหนีบ หลังจากนั้นผู้เข้าร่วมการศึกษาเข้ารับการเจาะเลือดเพื่อตรวจระดับไขมัน (หากไม่มีผลเลือดภายใน 3 เดือนก่อนหน้า) และเข้ารับการถ่ายภาพรังสีและตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของเอ็นร้อยหวายทั้ง 2 ข้าง โดยรังสีแพทย์ผู้รายงานผลไม่ทราบกลุ่มของผู้เข้าร่วมการศึกษา ระยะเวลาที่อยู่ในโครงการวิจัยคือ 1 วัน

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

เครื่องมือที่ใช้วัดความหนาและแสดงลักษณะของเอ็นร้อยหวายที่มีการใช้ในงานวิจัย

เครื่องมือที่ใช้วัดความหนาและแสดงลักษณะของเอ็นร้อยหวายที่มีการใช้ในงานวิจัยได้แก่ การใช้เครื่องหนีบ (caliper) ภาพถ่ายรังสี (Plain radiography) การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง (Ultrasound) เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computerized Tomography Scan) และคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic Resonance Imaging)

1. การตรวจร่างกาย

การคลำหาการหนาตัวหรือก้อนนูนบริเวณเอ็นร้อยหวายในผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมด้วยการตรวจยีนกลายพันธุ์มีความไวร้อยละ 20 – 50 ในขณะที่การตรวจดังกล่าวในผู้ป่วยที่วินิจฉัยด้วยอาการทางคลินิกแต่ตรวจไม่พบยีนกลายพันธุ์มีความไวร้อยละ 22 โดยตรวจไม่พบการสะสมของไขมันบริเวณเอ็นร้อยหวายในผู้ที่มีไขมันในเลือดปกติและผู้ป่วยไขมันสูงจากสาเหตุอื่นเลย (17) (18) สำหรับการวัดโดยเครื่องหนีบเพื่อวัดความหนาในด้านข้าง (lateral) การศึกษาของ Ueda et al. ในปี 1980 พบว่าค่าเฉลี่ยความหนาของเอ็นร้อยหวายที่วัดโดยเครื่องหนีบในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมคือ 28.3 มิลลิเมตร ซึ่งมีขนาดใหญ่กว่ากลุ่มผู้ป่วยไขมันสูงจากสาเหตุอื่นและประชากรปกติอย่างมีนัยสำคัญ และพบว่าค่าความหนาจากการวัดด้วยเครื่องหนีบมีความสัมพันธ์กับค่าความหนาที่วัดจากภาพถ่ายรังสี (Correlation coefficient = 0.77) (18) อย่างไรก็ตามการศึกษาก่อนหน้าในปี 1969 พบว่าแม้ว่าความหนาของเอ็นร้อยหวายในด้านข้างจะมากกว่าด้านหน้าหลัง(anteroposterior) ทำให้ความไวในการวัดความหนาด้านข้างสูงกว่า แต่การวัดความหนาด้านข้างด้วยเครื่องหนีบมีความแม่นยำไม่ดีนักจึงแนะนำให้ใช้การวัดความหนาเอ็นร้อยหวายด้านหน้าหลังด้วยภาพถ่ายรังสีมากกว่า (19)

2. การใช้ภาพถ่ายรังสี (Plain radiography)

วิธีการถ่ายภาพรังสีที่ได้รับความนิยมคือถ่ายภาพรังสีด้านข้าง (lateral) ของเอ็นร้อยหวายทั้ง 2 ข้างโดยข้อเท้าด้านตาตุ่มนอกวางแนบลงกับแผ่นฟิล์มในลักษณะที่ปลายเท้าทำมุมตั้งฉากกับปลายขา ระยะห่างระหว่างแผ่นฟิล์มกับแหล่งกำเนิดแสงเท่ากับ 1 เมตร ถ่ายภาพโดยใช้ Table top soft tissue technique ให้สามารถมองเห็นขอบด้านหน้า (anterior border)

และขอบด้านหลัง (posterior border) ของเส้นเอ็นได้ชัดเจน วัดระยะจากด้านหน้าจนถึงด้านหลังที่กว้างที่สุด (9) (19) และรายงานค่าเฉลี่ยของความหนาเอ็นร้อยหวายทั้ง 2 ข้างเป็นมิลลิเมตร

การศึกษาของ Mabuchi et al. ในปี 1977 พบว่าค่าเฉลี่ยความหนาของเอ็นร้อยหวายจากการวัดด้วยภาพถ่ายรังสีทั้ง 2 ข้างในผู้ใหญ่ที่มีระดับไขมันปกติจะไม่เกิน 8.5 มิลลิเมตร และไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับความหนาของเอ็นร้อยหวายในผู้ที่มีไขมันในเลือดสูงจากสาเหตุอื่น ผู้ป่วยไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ (hypothyroidism) และผู้ป่วยกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (nephrotic syndrome) (20) Japan Atherosclerosis Society ใช้ค่าเฉลี่ยความหนาของเอ็นร้อยหวายที่วัดจากภาพถ่ายรังสีทั้ง 2 ข้างมากกว่าหรือเท่ากับ 9 มิลลิเมตรเป็นส่วนหนึ่งในเกณฑ์การวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมโดยมีความไวร้อยละ 94.5 และความจำเพาะร้อยละ 99.1 (11) (21)

3. การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง (Ultrasound)

ทำการตรวจโดยผู้รับการตรวจนอนคว่ำ ห้อยข้อเท้าลงจากขอบเตียงให้ข้อเท้าตั้งฉากกับพื้น ใช้ linear type probe ที่มี central frequency 10 MHz วัดความหนา (Achilles tendon thickness), ความกว้าง (Achilles tendon width) และพื้นที่ตัดขวาง (Achilles tendon area) ในบริเวณที่มีความหนามากที่สุด และรายงานค่าเฉลี่ยของความหนาเอ็นร้อยหวายทั้ง 2 ข้างเป็นมิลลิเมตร นอกจากนี้การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงยังสามารถบอกลักษณะภายใน (echogenicity) ของเส้นเอ็นได้ ทำให้สามารถตรวจพบการสะสมของไขมันในเอ็นร้อยหวายที่มีขนาดปกติได้ (21) การศึกษาของ Descamps et al. ในปี 2001 พบว่าค่าความหนาของเอ็นร้อยหวายที่วัดโดยคลื่นเสียงความถี่สูง 5.8 มิลลิเมตรสามารถแยกผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมออกจากผู้ที่มีไขมันในเลือดปกติและผู้ป่วยไขมันสูงจากสาเหตุอื่น โดยมีความไวร้อยละ 75 และความจำเพาะร้อยละ 85 (22) สอดคล้องกับการศึกษาในประชากรญี่ปุ่นในปี 2017 (21) นอกจากนี้พบว่าความหนาของเอ็นร้อยหวายจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงมีความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกันกับค่าความหนาจากภาพถ่ายรังสี (Correlation coefficient =0.924) (21) , การตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Correlation coefficient = 0.96) (23) และการตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Correlation coefficient = 0.95) (24) จะเห็นได้ว่าการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงมีความสะดวก ปลอดภัย และได้ข้อมูลเทียบเท่าการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า

ลักษณะคลื่นเสียงความถี่สูงของเอ็นร้อยหวายปกติ จะมีความหนาและลักษณะภายใน (echogenicity) สม่ำเสมอ ขอบด้านหน้าในภาพตัดขวางเว้า (concave anterior margin) ซึ่ง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

แตกต่างจากลักษณะคลื่นเสียงความถี่สูงของเอ็นร้อยหวายในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมซึ่งจะมีการหนาตัวขึ้น อาจมีลักษณะภายในปกติ (grade 1), มี hypoechogenicity กระจายทั่วๆ (grade 2) หรือพบ hypoechogenicity เป็นบางตำแหน่ง (grade 3) นอกจากนี้อาจพบหินปูน (calcification) และมีขอบไม่เรียบได้ (irregular tendon border) อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของเอ็นร้อยหวายดังกล่าวไม่จำเพาะกับภาวะคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม โดยสามารถพบได้ในผู้ป่วยโรคเกาต์จากการสะสมของผลึกยูริก การบาดเจ็บของเอ็นร้อยหวาย และภาวะเอ็นร้อยหวายอักเสบ (10) (24)

Ebeling และคณะ (25) ศึกษาลักษณะคลื่นเสียงความถี่สูงของเอ็นร้อยหวายในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม 30 คน ผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงจากสาเหตุอื่น 27 คน และกลุ่มควบคุม 31 คน พบว่าลักษณะทางกายภาพ 3 อย่างได้แก่ความหนา (thickness), ความกว้าง (breadth) และลักษณะภายใน (echogenicity) มีความไวและความจำเพาะที่ดีในการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมดังนี้

ความหนาที่มากกว่าหรือเท่ากับ 5.9 มิลลิเมตร มีความไวร้อยละ 97 และความจำเพาะร้อยละ 78
ความกว้างที่มากกว่าหรือเท่ากับ 13 มิลลิเมตร มีความไวร้อยละ 87 และความจำเพาะร้อยละ 81
Hypoechogenicity มีความไวร้อยละ 89 และความจำเพาะร้อยละ 100 และหากมีลักษณะทางกายภาพข้างต้น 2-3 อย่าง จะมีความไวร้อยละ 93 และความจำเพาะร้อยละ 96 ในการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม

4. การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computerized Tomography Scan) และคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic Resonance Imaging)

ข้อดีของการตรวจทั้งสองวิธีนี้คือสามารถเห็นขอบเขตของเส้นเอ็นได้ชัดเจนทำให้การวัดขนาดมีความแม่นยำมากขึ้น การตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าทำให้เห็นโครงสร้างภายในเส้นเอ็นได้ชัดเจนมากที่สุดและสามารถจำแนกไขมันและน้ำซึ่งเป็นองค์ประกอบของเส้นเอ็น (fat water separation) ทำให้มีความจำเพาะต่อโรคคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม อย่างไรก็ตามยังมีข้อจำกัดเรื่องระยะเวลาในการตรวจ ราคาและความสามารถในการเข้าถึงเครื่องมือดังกล่าว (23) (24)

ปัจจัยที่มีผลต่อความหนาของเอ็นร้อยหวายในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม

การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อความหนาของเอ็นร้อยหวายในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมได้แก่ อายุ เพศ ระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอล ประวัติการเกิดโรค

CHULALONGKORN UNIVERSITY

หลอดเลือดหัวใจ (13) (21) การตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน (26) โดยผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน LDL receptor (*LDLR*) จะตรวจพบการสะสมของไขมันบริเวณเอ็นร้อยหวายมากกว่าผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ของยีนดังกล่าวถึง 7 เท่า และการได้รับยาลดระดับไขมันในเลือด ดังนี้

ยาลดไขมันกลุ่มสแตติน (Statins) (27)

การศึกษาการเปลี่ยนแปลงของขนาดเอ็นร้อยหวายเมื่อวัดด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมก่อนและหลังการรักษาด้วย atorvastatin พบว่าเมื่อติดตามที่ 1 ปี ระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลลดลงอย่างมีนัยสำคัญจาก 230 มิลลิกรัม/เดซิลิตรไปเป็น 140 มิลลิกรัม/เดซิลิตรขนาดเอ็นร้อยหวายในผู้ที่มี Achilles tendon thickness grade 2 (hypoechogenicity กระจายทั่วๆ) และ grade 3 (hypoechogenicity เป็นบางตำแหน่ง) ก่อนเริ่มการรักษาไม่เปลี่ยนแปลง และ grading ของ Achilles tendon thickness ไม่เปลี่ยนแปลง อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยที่มี Achilles tendon thickness grade 1 ก่อนเริ่มการรักษาจะมีขนาดเอ็นร้อยหวายลดลงได้ประมาณ 0.25 มิลลิเมตร โดยไม่พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลที่เปลี่ยนแปลงและการเปลี่ยนแปลงขนาดของเอ็นร้อยหวาย มีสมมติฐานว่าขนาดเอ็นร้อยหวายที่ลดลงเกิดจากผลต้านการอักเสบของสแตติน ร่วมกับการสลายตัวของแมคโครฟาจโฟมเซลล์ (macrophage foam cells) ที่เกิดจากระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในกระแสเลือดลดลง

ยายับยั้งเอนไซม์พีซีเอสเค 9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors) (28)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

การศึกษาในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมกลุ่มที่ได้รับยายับยั้งเอนไซม์พีซีเอสเค 9 ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาลดระดับไขมันในเลือดอย่างเดียว พบว่ากลุ่มที่ได้รับยายับยั้งเอนไซม์พีซีเอสเค 9 สามารถลดระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลได้มากกว่า (ลดลง 80 มิลลิกรัม/เดซิลิตร เทียบกับลดลง 57 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, $p < 0.001$) และพบว่าความหนาของเอ็นร้อยหวายลดลงประมาณ 5% ในกลุ่มที่ได้รับยายับยั้งเอนไซม์พีซีเอสเค 9 เท่านั้น โดยการได้รับยายับยั้งเอนไซม์พีซีเอสเค 9 มีความสัมพันธ์อย่างอิสระกับความหนาเอ็นร้อยหวายที่ลดลง

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาอย่างแพร่หลายว่าระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลมีผลต่อความหนาของเอ็นร้อยหวายในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงจากสาเหตุอื่นและประชากรปกติหรือไม่ การศึกษาโดยใช้ภาพถ่ายรังสีในผู้เข้าร่วมการศึกษา 3 กลุ่ม (13) พบว่าผู้ที่มีระดับแอลดีแอล

คอเลสเตอรอลมากกว่าหรือเท่ากับ 160 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ระหว่าง 130-159 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และน้อยกว่า 130 มิลลิกรัม/เดซิลิตร มีความหนาของเอ็นร้อยหวายต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดคือไม่ได้ตรวจพันธุกรรมในผู้เข้าร่วมการศึกษา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

1. กลุ่มผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

ผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี และได้รับการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม Definite Familial Hypercholesterolemia หรือ Probable Familial Hypercholesterolemia ตามเกณฑ์การ วินิจฉัย The Dutch Lipid Clinic Network โดยอาจเป็นผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก หรือเป็นผู้ป่วยเก่าซึ่งอยู่ระหว่างการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ตั้งครรภ์

2. ไขมันในเลือดสูงโดยมีสาเหตุ (secondary cause of hypercholesterolemia) ได้แก่ ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ (hypothyroidism) ภาวะน้ำดีคั่ง (cholestasis) กลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (nephrotic syndrome) กลุ่มอาการที่มีฮอร์โมนคอร์ติซอลสูง (Cushing's syndrome) และการใช้ยาบางอย่าง ได้แก่ เบต้า บล็อกเกอร์ (β-Blockers) ยาขับปัสสาวะกลุ่มไธอะไซด์ (thiazide diuretics) ขนาดสูง สเตียรอยด์ (steroids) ไซโคลสปอริน (cyclosporine) ทาโครลิมัส (tacrolimus) และยายับยั้งเอนไซม์โปรติเอส (protease inhibitors)

3. ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคเกาต์ เคยได้รับการบาดเจ็บ หรือการผ่าตัดบริเวณเอ็นร้อยหวาย หรือเคยมีประวัติเอ็นร้อยหวายอักเสบ

2. กลุ่มผู้ที่มีไขมันในเลือดสูงจากสาเหตุอื่น

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

ผู้มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี และมีระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลมากกว่าหรือเท่ากับ 130 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ที่ไม่มีประวัติเข้าได้กับคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม ไม่ว่าจะกำลังได้รับยาลดระดับไขมันในเลือดหรือไม่ และเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ตั้งครรภ์

2. ไขมันในเลือดสูงโดยมีสาเหตุ (secondary cause of hypercholesterolemia) ได้แก่ ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ (hypothyroidism) ภาวะน้ำดีคั่ง (cholestasis) กลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (nephrotic syndrome) กลุ่มอาการที่มีฮอร์โมนคอร์ติซอลสูง (Cushing's syndrome) และการใช้ยาบางอย่าง ได้แก่ เบต้า บล็อกเกอร์ (β-Blockers) ยาขับปัสสาวะกลุ่มไธอะไซด์ (thiazide diuretics) ขนาดสูง สเตียรอยด์ (steroids) ไซโคลสปอริน (cyclosporine) ทาโครลิมัส (tacrolimus) และยายับยั้งเอนไซม์โปรติเอส (protease inhibitors)

3. ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคเกาต์ เคยได้รับการบาดเจ็บ หรือการผ่าตัดบริเวณเอ็นร้อยหวาย หรือเคยมีประวัติเอ็นร้อยหวายอักเสบ

3. กลุ่มผู้ที่มีไขมันในเลือดปกติ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

ผู้มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี และมีระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลน้อยกว่า 130 มิลลิกรัม/เดซิลิตร โดยต้องไม่เป็นผู้ที่กำลังได้รับยาลดระดับไขมันในเลือดหรือเคยได้รับยาลดระดับไขมันในเลือด

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ตั้งครรภ์

2. ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคเกาต์ เคยได้รับการบาดเจ็บ หรือการผ่าตัดบริเวณเอ็นร้อยหวาย หรือเคยมีประวัติเอ็นร้อยหวายอักเสบ

ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

การศึกษาของ Junyent et al. (17) พบว่า ความหนาของเอ็นร้อยหวายในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมจากการวัดด้วยเครื่องเสียงความถี่สูง มากกว่าความหนาของเอ็นร้อยหวายในผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงจากสาเหตุอื่นและผู้ที่มีไขมันในเลือดปกติ โดยมีผลต่างระหว่างค่าเฉลี่ยของความหนาเอ็นร้อยหวายคือ 2.3 มิลลิเมตรและมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 3.1 การศึกษานี้ต้องการตรวจพบความแตกต่างของความหนาเอ็นร้อยหวายตั้งแต่ 2 มิลลิเมตรขึ้นไป โดยมีระดับความมั่นใจ 80%

$$N_{pergroup} = \frac{2 \times (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{MCD^2}$$

n = ขนาดตัวอย่างในแต่ละกลุ่มการศึกษา

Z1-a/2 และ Z1-b คือ critical values เพื่อให้ได้ statistical significance 0.05 และ power 90%

Z1-a/2 = 1.96 และ Z1-b = 1.28

σ = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

MCD (minimum clinical difference) = ความแตกต่างของความหนาเอ็นร้อยหวายที่ต้องการตรวจพบเท่ากับ 2.3 มิลลิเมตร

n = 2x(10.5)x(3.1x3.1)/(2x2)

ดังนั้นต้องใช้ประชากรในการศึกษา 51 คนในแต่ละกลุ่มการศึกษา รวมทั้งหมด 153 คน

(กลุ่มผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม กลุ่มผู้ที่มีไขมันสูงจากสาเหตุอื่น และกลุ่มประชากรปกติ)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

1. ข้อมูลทั่วไปทางคลินิก ได้แก่ เพศ อายุ การสูบบุหรี่ ประวัติโรคประจำตัวต่างๆ ได้แก่ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด ระยะเวลาที่วินิจฉัยไขมันในเลือดสูง ยาที่ใช้รักษาไขมันในเลือดสูงและเกณฑ์การวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่ใช้

2. ข้อมูลจากการตรวจร่างกาย ดัชนีมวลกาย arcus cornealis การสะสมของไขมันในชั้นผิวหนังและความหนาของเอ็นร้อยหวายจากการวัดด้วยเครื่องหนีบ

3. ผลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ lipid profile (Total cholesterol, LDL cholesterol , HDL cholesterol, Triglyceride) ในหน่วย มก./ดล., ความหนาและลักษณะของเอ็นร้อยหวายจากการวัดด้วยภาพถ่ายรังสีและการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงซึ่งรายงานผลโดยรังสีแพทย์ผู้ไม่ทราบประวัติผู้ป่วย 1 ท่าน

4. ประเมินความน่าเชื่อถือของการวัด (Intraobserver reliability) โดยรังสีแพทย์รายงานรายงานลักษณะเอ็นร้อยหวายจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของอาสาสมัคร 10 คน ห่างกันอย่างน้อย 2 สัปดาห์

3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ขออนุญาตเข้าถึงฐานข้อมูลผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย Definite Familial Hypercholesterolemia หรือ Probable Familial Hypercholesterolemia ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ The Dutch Lipid Clinic Network

2. เชิญชวนผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม ผู้ป่วยไขมันสูงจากสาเหตุอื่น (ไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมและไม่พบสาเหตุของไขมันสูงอื่นๆ) และผู้ที่มีไขมันในเลือดปกติ ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยเข้าร่วมการศึกษา

3. ผู้ทำการวิจัยชี้แจงรายละเอียดและวิธีการศึกษาและให้ผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกคนลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา (informed consent) และหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการตรวจด้านเวชพันธุศาสตร์ (เฉพาะกลุ่มผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

4. ซักประวัติ ทบทวนเวชระเบียน

5. ผู้ทำการวิจัยตรวจร่างกายหา arcus cornealis, tendon xanthoma และวัดความหนาของเอ็นร้อยหวายทั้ง 2 ข้าง โดย skin calipers 2 ชนิด

6. เจาะเลือดผู้เข้าร่วมการศึกษา ดังนี้

กลุ่มประชากรปกติและผู้ที่มีไขมันในเลือดสูงจากสาเหตุอื่น เจาะเลือดปริมาณ 4 ซีซีเพื่อตรวจระดับไขมัน

กลุ่มผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม เจาะเลือดปริมาณ 22 ซีซี แบ่งเป็น 4 ซีซีเพื่อตรวจระดับไขมัน และ 18 ซีซี เพื่อตรวจการกลายพันธุ์ของยีน

7. ผู้เข้าร่วมการศึกษาเข้ารับการถ่ายภาพรังสีของเอ็นร้อยหวายทั้ง 2 ข้าง

8. ผู้เข้าร่วมการศึกษาเข้ารับการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงบริเวณเอ็นร้อยหวายทั้ง 2 ข้าง ที่หน่วยรังสีวินิจฉัย ชั้น 4 ตึกสก. โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์โดยรังสีแพทย์ผู้รายงานผลไม่ทราบกลุ่มของผู้เข้าร่วมการศึกษา

9. บันทึกข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายลงในแบบบันทึกข้อมูล (case record form)

10. วิเคราะห์ข้อมูล

3.3 การรวบรวมข้อมูล

สถานที่เก็บข้อมูล: หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิสม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตึกภูมิสิริชั้น 4
ผู้เก็บข้อมูล: ผู้ดำเนินการวิจัยทบทวนเวชระเบียน ซักประวัติ และตรวจร่างกายผู้เข้าร่วมการศึกษา
ผู้บันทึกข้อมูล: ผู้ดำเนินการวิจัยบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกข้อมูล (ภาคผนวก ก)
การรวบรวมข้อมูลทำโดยผู้ดำเนินการวิจัย กรอกข้อมูลลงในคอมพิวเตอร์ และใช้โปรแกรม Stata version 16.1 ในการวิเคราะห์

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

1. เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้ง 3 กลุ่ม โดย Kruskal Wallis test สำหรับ continuous data และ 2-sided Fisher's exact test สำหรับ categorical data

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2. ศึกษา diagnostic performance ของความหนาของเอ็นร้อยหวายข้างที่หนาที่สุดที่ได้จากวัดด้วยวิธีต่างๆ ได้แก่การวัดด้วยเครื่องหนีบ การวัดจากภาพถ่ายรังสี และการวัดจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม โดยใช้ Receiver-Operating Characteristic (ROC) curves และ Youden's index และรายงาน diagnostic accuracy โดยอ้างอิงจาก area under the ROC curve

3. หาความสัมพันธ์ของความหนาของเอ็นร้อยหวายที่วัดโดยเครื่องหนีบ ภาพถ่ายรังสี และการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง โดยใช้ Bland-Altmann plot และ Lin's correlation coefficient

4. ศึกษาปัจจัยที่อาจมีผลต่อความหนาของเอ็นร้อยหวายได้แก่ อายุ เพศ การสูบบุหรี่ การมีโรคหลอดเลือดหัวใจ และ LDL cholesterol burden ในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม และผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด โดยใช้ Spearman rank-order correlation coefficient

กำหนด α (Alpha) หรือ Type I error = 0.05 และใช้โปรแกรม Stata version 16.1 ในการวิเคราะห์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 4

ผลการวิจัย

คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

พบว่า 39% ของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดเป็นเพศชาย อายุเฉลี่ย 47 ปี เมื่อเปรียบเทียบลักษณะของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้ง 3 กลุ่มพบว่า เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย และการสูบบุหรี่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมมีแอลดีแอลคอเลสเตอรอลและ LDL cholesterol burden สูงกว่ากลุ่มอื่น รวมถึงมีประวัติได้รับการรักษาด้วย high intensity statins และ ezetimibe สูงกว่ากลุ่มอื่นโดยมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ได้รับยาลดระดับไขมันในเลือดนาน 3.9 ปี (ตารางที่ 4)

ในกลุ่มคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม พบว่าค่า median ของคะแนนตาม Dutch Lipid Clinic Network criteria คือ 10 คะแนน (8-12) โดย 37 คน (72.5%) เป็น definite FH (score > 8) และ 14 คน (27.5%) เป็น probable FH (score 6-8)

ตารางที่ 4 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้ง 3 กลุ่ม

	ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 153 คน	คอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม 51 คน	ไขมันสูงจากสาเหตุอื่น 51 คน	ไขมันปกติ 51 คน	P value
เพศชาย (%)	38.6	33.3	43.1	39.2	0.623
อายุ (ปี)	47.0 ± 13.7	49.7 ± 13.1	47.3 ± 13.3	44.0 ± 14.2	0.106
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	64.75 ± 11.5	63.4 ± 11.2	66.3 ± 17.4	64.4 ± 14.8	0.57
ดัชนีมวลกาย (kg/m^2)	24.6 ± 4.5	24.6 ± 3.8	25.2 ± 5.1	24.1 ± 4.6	0.448
Tendon xanthoma (%)	40 (26.1)	35 (68.6) [a,b]	4 (7.8)	1 (1.9)	<0.0001
Arcus cornealis (%)	24 (15.6)	24 (47.1) [a,b]	0 (0)	0 (0)	<0.0001
โรคหลอดเลือดหัวใจ (%)	2.6	7.8 [a,b]	0	0	0.034
เบาหวาน (%)	16.3	9.8	21.6	17.6	0.311
สูบบุหรี่ (%)	9.2	15.7	7.8	4.0	0.141
high intensity statins (%)	27.5	45.0	9.8	0	<0.0001
PCSK9i (%)	2.0	3.9	0	0	0.495
ezetimibe (%)	19.6	37.3	2.0	0	<0.0001

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ไม่ได้รับยาลดไขมัน (%)	38.2	23.5	53.0	100	0.004
ระยะเวลาที่ได้รับยาลดไขมัน (ปี)	1.0 (0-6)	3.9 (0.03-12)	0 (0-3)	0	0.0002
LDL cholesterol burden (mg-year/dl)	7688 ± 3447	11203 ± 3364 [a,b]	7579 ± 3929 [c]	4343 ± 1543	<0.0001
LDL cholesterol (mg/dl)	141.9 ± 69.0	183.9 ± 101.2 [a,b]	135.7 ± 29.0 [c]	106.0 ± 16.7	<0.0001
Total cholesterol (mg/dl)	214.3 ± 69.7	254.8 ± 101.1 [a,b]	206.9 ± 35.0 [c]	178.8 ± 19.9	<0.0001
Triglyceride (mg/dl)	113.9 ± 67.8	123.0 ± 60.0	114.7 ± 79.8	103.7 ± 60.1	0.5
HDL cholesterol (mg/dl)	55.4 ± 13.6	55.8 ± 13.9	54.4 ± 13.5	56.3 ± 13.5	0.68

[a] *P value < 0.05 : กลุ่มคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมเปรียบเทียบกับกลุ่มไขมันสูงจากสาเหตุอื่น*

[b] *P value < 0.05 : กลุ่มคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมเปรียบเทียบกับกลุ่มไขมันปกติ*

[c] *P value < 0.05: กลุ่มไขมันสูงจากสาเหตุอื่นเปรียบเทียบกับกลุ่มไขมันปกติ*

เมื่อเปรียบเทียบขนาดและลักษณะของเอ็นร้อยหวายในผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้ง 3 กลุ่ม พบว่า ผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมมีความหนา ความกว้าง และพื้นที่หน้าตัดของเอ็นร้อยหวายจากการวัดด้วย Lange skinfold caliper, Slim Guide skinfold caliper, ภาพถ่ายรังสี และคลื่นเสียงความถี่สูงมากกว่ากลุ่มอื่น (ตารางที่ 5) ผู้ที่มีไขมันสูงจากสาเหตุอื่นมีความหนาของเอ็นร้อยหวายจากการวัดด้วย Slim Guide skinfold caliper ภาพถ่ายรังสี และคลื่นเสียงความถี่สูงไม่แตกต่างจากผู้ที่มีไขมันปกติ สำหรับลักษณะทางกายภาพอื่นๆจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงพบว่ากลุ่มคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมพบเอ็นร้อยหวายมีขอบไม่เรียบ, มีลักษณะภายในผิดปกติทั่วๆ และมีหินปูนได้มากกว่ากลุ่มอื่น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตารางที่ 5 แสดงขนาดและลักษณะของเอ็นร้อยหวายที่ได้จากการวัดด้วยเครื่องหนีบ ภาพถ่ายรังสี และการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง

	ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 153 คน	คอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม 51 คน	ไขมันสูงจากสาเหตุอื่น 51 คน	ไขมันปกติ 51 คน	P value
ความหนาวัดโดย Lange skinfold caliper (มม.)	19.9 ± 5.0	21.8 ± 6.2 [c,d]	19.7 ± 4.5 [e]	18.0 ± 3.4	0.0005
ความหนาวัดโดย Slim Guide skinfold caliper (มม.)	19.1 ± 5.1	21.0 ± 6.1 [c,d]	19.3 ± 4.8	17.1 ± 3.4	0.0007
ความหนา วัดโดยภาพถ่ายรังสี (มม.)	8.0 ± 3.0	10.8 ± 0.6 [c,d]	6.3 ± 1.0	6.5 ± 1.2	<0.0001
ความหนา วัดโดยคลื่นเสียงความถี่สูง (มม.)	5.8 ± 2.3	7.4 ± 3.3 [c,d]	5.0 ± 0.8	4.8 ± 0.9	<0.0001
ความกว้าง วัดโดยคลื่นเสียงความถี่สูง (มม.)	15.06 ± 2.7	16.4 ± 3.7 [c,d]	14.6 ± 1.8	14.2 ± 1.6	<0.0001
พื้นที่หน้าตัด (ตร.มม.) [b]	72.7 ± 54.4	105.5 ± 82.5 [c,d]	58.1 ± 16.0	54.5 ± 15.7	<0.0001
ขอบไม่เรียบ (%)[a]	15.0	40.2 [c,d]	2.0	2.0	<0.0001
ขอบด้านหน้านูนออก (%)[a]	64.0	69.6	68.6	55.0	0.23
ลักษณะภายในผิดปกติในบางตำแหน่ง (%)[a]	4.0	4.9	4.9	0	0.97
ลักษณะภายในผิดปกติทั่วๆ (%)[a]	14.7	42.2 [c,d]	0	2.0	<0.0001
หินปูน (%)[a]	13.0	30.4 [c,d]	4.9	3.9	<0.0001

[a] *จากเอ็นร้อยหวาย 102 ข้างต่อผู้เข้าร่วมการศึกษา 1 กลุ่ม*

[b] *พื้นที่หน้าตัดได้จากการคำนวณจากความหนาและความกว้างที่วัดโดยคลื่นเสียงความถี่สูง*

[c] *P value < 0.05: เปรียบเทียบกับกลุ่มไขมันสูงจากสาเหตุอื่น*

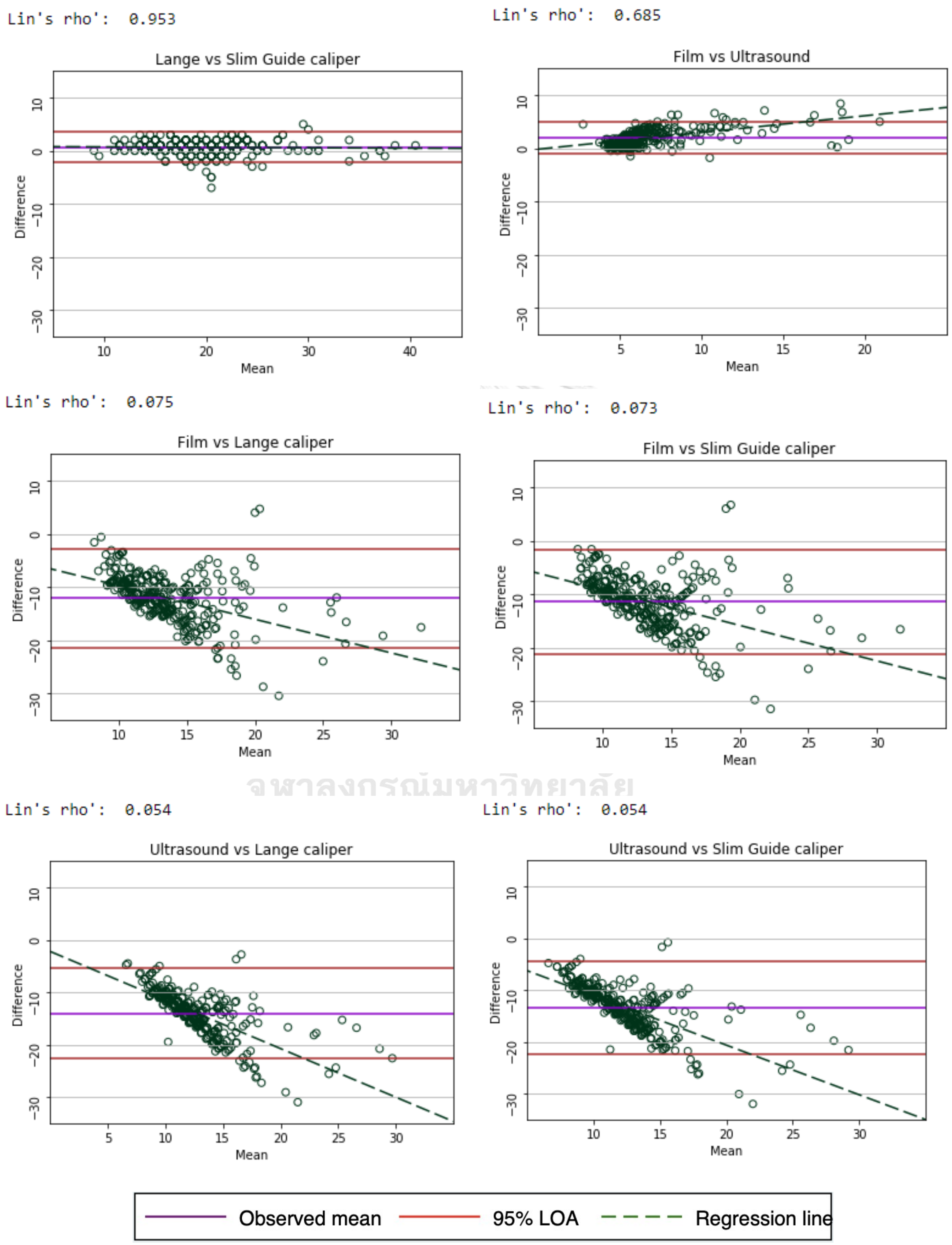
[d] *P value < 0.001: เปรียบเทียบกับกลุ่มไขมันปกติ*

[e] *P value < 0.05 : เปรียบเทียบกับกลุ่มไขมันปกติ*

เมื่อศึกษาความสอดคล้องกันในการวัดด้วยวิธีต่างๆพบว่า ความหนาที่ได้จากการวัดด้วยเครื่องหนีบ Lange skinfold caliper และ Slim Guide skinfold caliper มีความสอดคล้องกันสูงโดยมี correlation coefficient 0.96 ความหนาที่ได้จากการวัดด้วยภาพถ่ายรังสีและการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงมี correlation coefficient 0.83 และความหนาที่ได้จากการวัดด้วยเครื่องหนีบทั้ง 2 วิธีมีความสอดคล้องกับการวัดด้วยภาพถ่ายรังสีและการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงต่ำ ดังแสดงใน

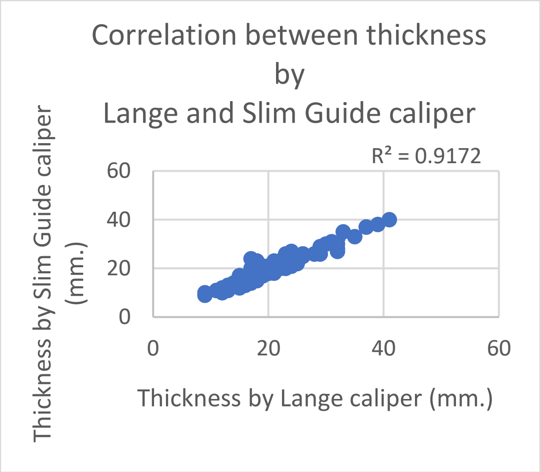
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

รูปภาพที่ 12, 13 และตารางที่ 6 ความน่าเชื่อถือของการวัด (Intraobserver reliability) พิจารณาจากการวัดความหนาเอ็นร้อยหวายโดยคลื่นเสียงความถี่สูงของอาสาสมัคร 10 คน เป็นจำนวน 2 ครั้ง มี correlation coefficient = 0.72

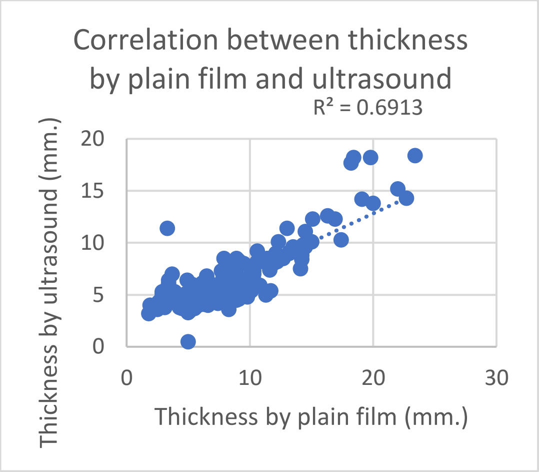


จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

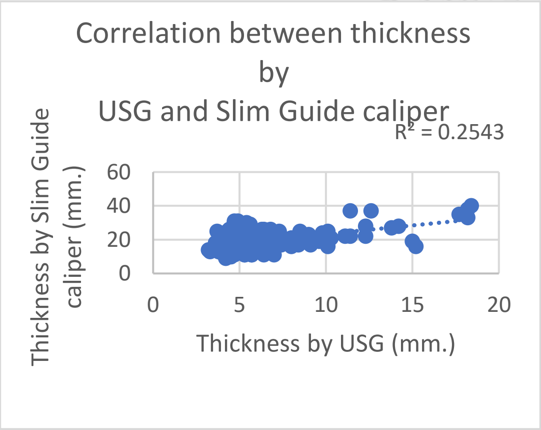
รูปภาพที่ 12 แสดงความสอดคล้องกันของความหนาเอ็นร้อยหวายที่ได้จากการวัดด้วยวิธีต่างๆ โดย Lin's correlation coefficient



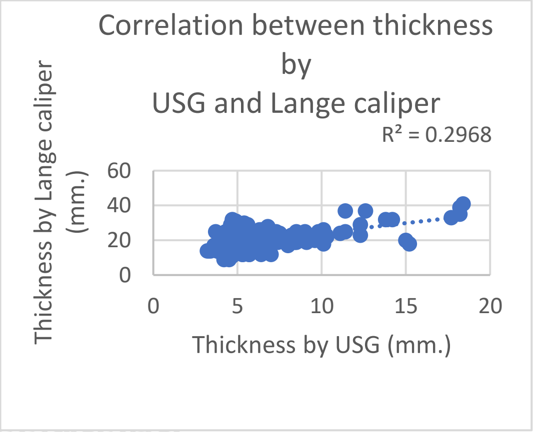
รูปภาพที่ 13.1



รูปภาพที่ 13.2



รูปภาพที่ 13.3



รูปภาพที่ 13.4

รูปภาพที่ 13 แสดง Pearson’s correlation coefficient ของความหนาเอ็นร้อยหวายที่ได้จากการวัดด้วยวิธีต่างๆ

รูปภาพที่ 13.1 Lange skinfold caliper และ Slim Guide skinfold caliper

รูปภาพที่ 13.2 ภาพถ่ายรังสีและคลื่นเสียงความถี่สูง

รูปภาพที่ 13.3 คลื่นเสียงความถี่สูงและ Slim Guide skinfold caliper

รูปภาพที่ 13.4 คลื่นเสียงความถี่สูงและ Lange skinfold caliper

ตารางที่ 6 แสดงค่า Pearson’s correlation coefficient (R^2) ของความหนาและความกว้างของเอ็นร้อยหวายที่ได้จากการวัดด้วยวิธีต่างๆ

	Lange skinfold caliper (mm.)	Slim Guide skinfold caliper (mm.)	Plain film (mm.)	Thickness by ultrasound (mm.)	Width by ultrasound (mm.)
Lange skinfold caliper (mm.)	1	0.9172	0.1761	0.2968	0.1647
Slim Guide skinfold caliper (mm.)		1	0.1456	0.2543	0.1586
Plain film (mm.)			1	0.6913	0.6094
Thickness by ultrasound (mm.)				1	0.3580
Width by ultrasound (mm.)					1

ปัจจัยที่มีผลต่อความหนาของเอ็นร้อยหวายในผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด ได้แก่ ดัชนีมวลกายและ LDL cholesterol burden ปัจจัยที่มีผลต่อความหนาของเอ็นร้อยหวายในกลุ่มคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม ได้แก่ ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยและคะแนน Dutch Lipid Clinic Network criteria

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

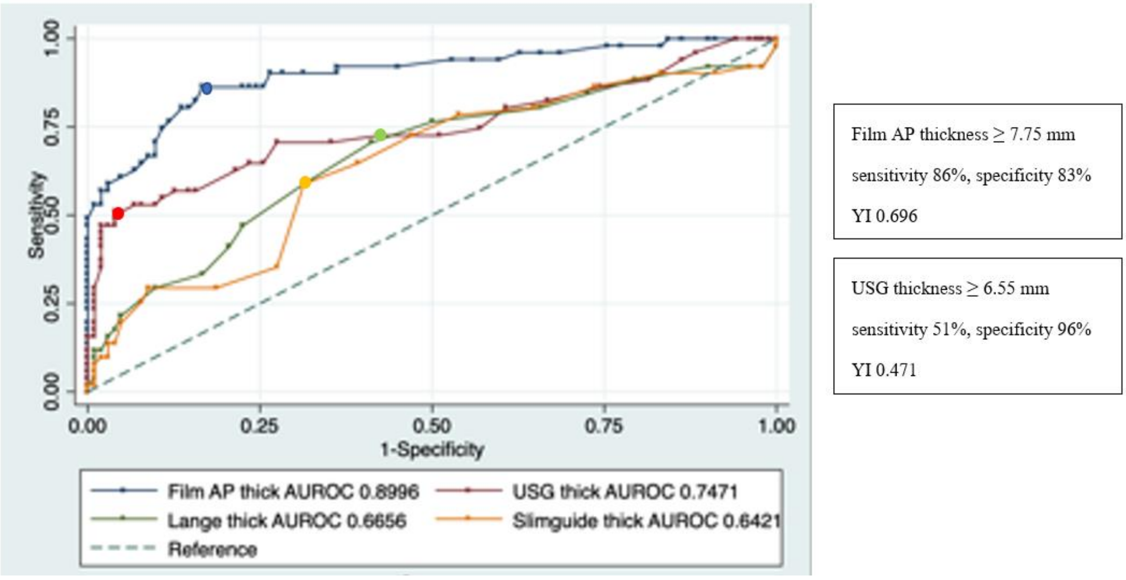
จากการวิเคราะห์ความแม่นยำในการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมของความหนาเอ็นร้อยหวายที่ได้จากการวัดด้วยวิธีต่างๆโดยใช้ receiver-operating characteristic curves (รูปภาพที่ 14) พบว่าเครื่องหนีบมีความแม่นยำ 60% ความหนาของเอ็นร้อยหวายจากภาพถ่ายรังสี ≥ 7.8 มิลลิเมตร มีความไว 86% ความจำเพาะ 74% และความแม่นยำ 79% ความหนาของเอ็นร้อยหวายจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง ≥ 6.6 มิลลิเมตร มีความไว 51 % ความจำเพาะ 96% และพื้นที่หน้าตัดของเอ็นร้อยหวาย ≥ 95 ตารางมิลลิเมตร มีความไว 43 % และความจำเพาะ 98% (ตารางที่ 7) คลื่นเสียงความถี่สูงมีความสามารถในการตรวจพบการสะสมของไขมันที่เอ็นร้อยหวายเหนือกว่าการตรวจร่างกายโดยการคลำในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม 3 คน (6%) และตรวจพบผลการตรวจบวกลวงจากการตรวจร่างกายในผู้ป่วย 12 คน (23.5%) ซึ่งเมื่อประเมินคะแนน

Dutch Lipid Clinic Network criteria อีกครั้งในผู้ป่วย 12 คนดังกล่าวพบว่าผู้ป่วย 6 คน ยังคงเข้าเกณฑ์การวินิจฉัย Probable หรือ Definite familial hypercholesterolemia

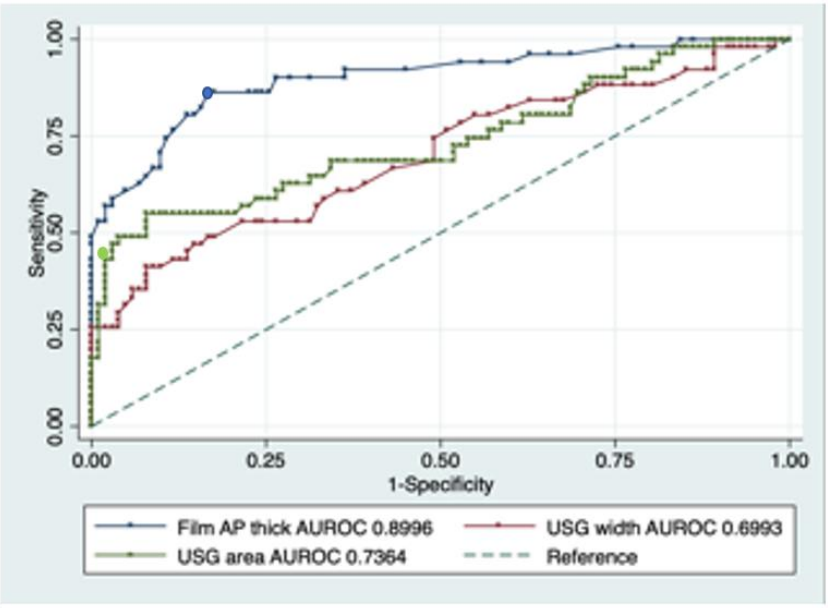
หากวิเคราะห์ความแม่นยำในการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมของความหนาเอ็นร้อยหวายที่ได้จากการวัดด้วยวิธีต่างๆโดยเลือกใช้ค่าความหนาเฉลี่ยของเอ็นร้อยหวายทั้งสองข้าง พบว่าความหนาของเอ็นร้อยหวายจากภาพถ่ายรังสี ≥ 7.4 มิลลิเมตร มีความไว 80% ความจำเพาะ 86% และความแม่นยำ 83% ส่วนความหนาของเอ็นร้อยหวายจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง ≥ 6.0 มิลลิเมตร มีความไว 55 % ความจำเพาะ 94% และความแม่นยำ 75 % (ตารางที่ 8)

ตารางที่ 9 แสดงความแม่นยำในการวินิจฉัยคอเสลเตอรอลสูงทางพันธุกรรมของค่าจุดตัดความหนาเอ็นร้อยหวายที่ได้จากการวัดโดยภาพถ่ายรังสีและการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในเพศชายและเพศหญิง ซึ่งพบว่ามีความแม่นยำไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 เพศ

รูปภาพที่ 14 Receiver-operating characteristic curves แสดงความแม่นยำในการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมของความหนาเอ็นร้อยหวายที่ได้จากการวัดด้วยวิธีต่างๆ



รูปภาพที่ 14.1 ความหนาของเอ็นร้อยหวายวัดโดย Lange skinfold caliper,
Slim Guide skinfold caliper, ภาพถ่ายรังสีและคลื่นเสียงความถี่สูง



USG area ≥ $95mm^2$
sensitivity 43% specificity 92%
YI 0.471

รูปภาพที่ 14.2 ความหนาของเอ็นร้อยหวายวัดโดยภาพถ่ายรังสี, ความกว้างและพื้นที่หน้าตัดของเอ็นร้อยหวายวัดโดยคลื่นเสียงความถี่สูง

ตารางที่ 7 ค่าจุดตัดของลักษณะเอ็นร้อยหวายข้างที่หนาที่สุดในการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม

	ความไว (%)	ความจำเพาะ (%)	ความแม่นยำ (%)
ความหนาวัดโดย Lange skinfold caliper ≥ 20 มม.	71	59	63
ความหนาวัดโดย Slim Guide skinfold caliper ≥ 20 มม.	65	61	62
ความหนาวัดโดยภาพถ่ายรังสี ≥ 7.8 มม.	86	83	85
ความหนาวัดโดยคลื่นเสียงความถี่สูง ≥ 6.6 มม.	51	96	81
ความกว้างวัดโดยคลื่นเสียงความถี่สูง ≥ 18 มม.	41	92	75
พื้นที่หน้าตัด*≥ 95 ตร.มม.	43	98	80

**พื้นที่หน้าตัดได้จากการคำนวณจากความหนาและความกว้างที่วัดโดยคลื่นเสียงความถี่สูง*

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 8 ค่าจุดตัดของค่าเฉลี่ยลักษณะเอ็นร้อยหวายที่ใช้ในการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม

	ความไว (%)	ความจำเพาะ (%)	ความแม่นยำ (%)
ความหนาวัดโดย Lange skinfold caliper ≥ 18.8 มม.	76	54	65
ความหนาวัดโดย Slim Guide skinfold caliper ≥ 18.8 มม.	69	58	63
ความหนาวัดโดยภาพถ่ายรังสี ≥ 7.4 มม.	82	83	83
ความหนาวัดโดยคลื่นเสียงความถี่สูง ≥ 6.0 มม.	55	94	75
ความกว้างวัดโดยคลื่นเสียงความถี่สูง ≥ 16 มม.	49	84	73
พื้นที่หน้าตัด*≥ 73 ตร.มม.	55	94	75

**พื้นที่หน้าตัดได้จากการคำนวณจากความหนาและความกว้างที่วัดโดยคลื่นเสียงความถี่สูง*

ตารางที่ 9 ค่าจุดตัดของความหนาเอ็นร้อยหวายข้างที่หนาที่สุดในการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมตามเพศ

	ความไว (%)	ความจำเพาะ (%)	ความแม่นยำ (%)
เพศหญิง			
ความหนาวัดโดยภาพถ่ายรังสี ≥ 7.8 มม.	94	76	85
ความหนาวัดโดยคลื่นเสียงความถี่สูง ≥ 6.0 มม.	53	90	72
เพศชาย			
ความหนาวัดโดยภาพถ่ายรังสี ≥ 8.0 มม.	82	90	86
ความหนาวัดโดยคลื่นเสียงความถี่สูง ≥ 7.5 มม.	53	95	74

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 5

อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผล

การศึกษาค่าจุดตัดความหนาเอ็นร้อยหวายสำหรับการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมก่อนหน้ามีความหลากหลายจากหลายปัจจัย (24) เช่น เกณฑ์การวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่ใช้โดยบางการศึกษาใช้ลักษณะทางคลินิก บางการศึกษาใช้ผลการตรวจทางพันธุกรรม, ความแตกต่างของลักษณะผู้เข้าร่วมการศึกษา เช่น เพศ อายุ ระดับไขมัน และโรคร่วมต่างๆ และตำแหน่งที่วัดความหนาเอ็นร้อยหวาย เช่น ตำแหน่งที่เอ็นร้อยหวายหนาที่สุด หรือตำแหน่งทางกายภาพเหนือต่อจุดเกาะเอ็นร้อยหวาย

Japan Atherosclerosis Society ใช้ค่าจุดตัดความหนาเอ็นร้อยหวายจากภาพถ่ายรังสี ≥ 9 มิลลิเมตรเป็นหนึ่งในเกณฑ์การวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม (29) สำหรับการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงการศึกษาจากประเทศญี่ปุ่นโดย Michikura M ในปี 2017 (21) ทำการศึกษาในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมโดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยตาม Japan Atherosclerosis Society เสนอค่าจุดตัดความหนาเอ็นร้อยหวายซึ่งเป็นค่าเฉลี่ยเอ็นร้อยหวายทั้ง 2 ข้างที่ 5.8 มิลลิเมตรในผู้ชาย (ความไว 71% ความจำเพาะ 78%) และ 5.5 มิลลิเมตรในผู้หญิง (ความไว 80% ความจำเพาะ 81%) และพบว่ามีความสอดคล้องกันระหว่างค่าความหนาเอ็นร้อยหวายที่วัดจากภาพถ่ายรังสีและคลื่นเสียงความถี่สูง (R=0.924) อีกการศึกษาจากประเทศเบลเยียม (22) ทำการศึกษาในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมซึ่งได้รับการยืนยันโดยการตรวจพันธุกรรมเสนอค่าจุดตัดค่าเฉลี่ยความหนาเอ็นร้อยหวายทั้ง 2 ข้างที่ 5.8 มิลลิเมตร (ความไว 75% ความจำเพาะ 85%) ซึ่งมีความแม่นยำในเพศหญิงสูงกว่าเพศชาย

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ในปี 2019 (24) ซึ่งรวบรวมการศึกษาความหนาเอ็นร้อยหวายโดยคลื่นเสียงความถี่สูงในกลุ่มไขมันสูงทางพันธุกรรม 572 คน และกลุ่มควบคุม 825 คน พบว่ายังไม่มีค่าจุดตัดของความหนาเอ็นร้อยหวายที่เป็นข้อสรุปจากหลายๆการศึกษา โดยมีค่าอยู่ระหว่าง 5.5 ถึง 10 มิลลิเมตร อย่างไรก็ตามผู้เขียนสรุปว่าการศึกษาที่มีในปัจจุบันมีจำนวนไม่มากและมีคุณภาพของการศึกษาต่ำ

ความแตกต่างของจุดค่าตัดความหนาเอ็นร้อยหวายในการศึกษานี้และการศึกษาก่อนหน้า (17) (21) (22) อาจเกิดจากเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษากลุ่มคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมเป็นเกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิก จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อยกว่า ระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลต่ำกว่า และค่าความหนาเอ็นร้อยหวายที่ใช้วิเคราะห์ต่างกัน โดยการศึกษาก่อนหน้าศึกษาค่าเฉลี่ยความหนาเอ็นร้อยหวายทั้ง 2 ข้าง ส่วนการศึกษานี้ศึกษาความหนาเอ็นร้อยหวายจากข้างที่หนาที่สุด เนื่องจากมีรายงานการพบเอ็นร้อยหวายหนาไม่เท่ากันได้ในกลุ่มไขมันสูงทางพันธุกรรม (29) (30) ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของความหนาเอ็นร้อยหวายทั้ง 2 ข้างโดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูงในการศึกษานี้คือ 0.61 มิลลิเมตรในกลุ่มไขมันสูงทางพันธุกรรม 0.56 มิลลิเมตรในกลุ่มไขมันสูงจากสาเหตุอื่น และ 0.43 มิลลิเมตรในกลุ่มไขมันปกติ ค่าจุดตัดความหนาเอ็นร้อยหวายที่วัดจากข้างที่หนาที่สุดสูงกว่าค่าจุดตัดความหนาเอ็นร้อยหวายที่ได้จากค่าเฉลี่ยของความหนาเอ็นร้อยหวายทั้ง 2 ข้างเล็กน้อย แต่พบว่ามีความแม่นยำในการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมใกล้เคียงกัน

การศึกษานี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่มีคะแนน Dutch Lipid Clinic Network criteria ตั้งแต่ 6 คะแนนขึ้นไปเท่านั้น เนื่องจากมีการศึกษารองรับว่าเกณฑ์ดังกล่าวสามารถทำนายการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *LDLR* และ *APOB* โดยมีความแม่นยำถึง 77% (7)

ผลการศึกษาพบว่าการตรวจร่างกายด้วยการคลำมีโอกาสพบผลบวกลวงสูง การวัดความหนาเอ็นร้อยหวายโดยใช้เครื่องหนีบมีความแม่นยำไม่เพียงพอในการนำมาใช้ทางคลินิก ซึ่งเกิดจากการคลำและการวัดด้วยเครื่องหนีบไม่สามารถแยกความหนาของเอ็นร้อยหวายออกจากเนื้อเยื่อและผิวหนังรอบข้างได้ ความหนาเอ็นร้อยหวายจากภาพถ่ายรังสี ≥ 7.8 มิลลิเมตรสามารถนำมาใช้เป็นการตรวจคัดกรองได้ และความหนาเอ็นร้อยหวายจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง ≥ 6.6 มิลลิเมตรมีความจำเพาะสูง สามารถนำมาใช้ในการยืนยันการวินิจฉัยได้ ค่าความหนาที่ได้จากวัดด้วยภาพถ่ายรังสีจะมากกว่าค่าความหนาจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเนื่องจากการวัดด้วยภาพถ่ายรังสีจะวัดรวมเนื้อเยื่อและผิวหนังด้านหลังเอ็นร้อยหวาย ต่างจากการวัดด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงซึ่งสามารถเห็นขอบเขตของเอ็นร้อยหวายได้ชัดเจน การใช้ภาพถ่ายรังสีและ/หรือคลื่นเสียงความถี่สูงสามารถตรวจพบผลบวกลวงจากการคลำและการวัดด้วยเครื่องหนีบ ทำให้สามารถให้การวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมได้ถูกต้องมากขึ้น นอกจากนี้การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงพบว่าขอบเอ็นร้อยหวายที่ไม่เรียบ การเปลี่ยนแปลงลักษณะภายในของเอ็นร้อยหวายแบบทั่วๆ และการพบหินปูน พบได้ในผู้ป่วย

คอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมมากกว่าผู้ที่มีไขมันสูงจากสาเหตุอื่นและผู้ที่มีไขมันปกติ สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าซึ่งไม่พบหินปูนในกลุ่มควบคุมเลย (31)

จุดแข็งของการวิจัย

1. ศึกษาความสามารถทางคลินิกของการวัดขนาดเอ็นร้อยหวายด้วยวิธีการต่างๆ ซึ่งสามารถนำมาใช้ในเวชปฏิบัติได้ตามความเหมาะสมของสถานพยาบาล

ข้อจำกัดในการวิจัย

1. การศึกษานี้ไม่มีการตรวจพันธุกรรมเพื่อยืนยันการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม

2. ผู้ทำการวิจัยซึ่งทราบกลุ่มของผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็นผู้วัดความหนาของเอ็นร้อยหวายโดยใช้เครื่องหนีบ ได้แก้ไขโดยวัดความหนาเอ็นร้อยหวายของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้ง 3 กลุ่ม กลุ่มละ 5 คนอีกครั้งโดยแพทย์ผู้ที่ไม่ทราบกลุ่มของผู้เข้าร่วมการศึกษา พบว่ามีความสอดคล้องของค่าความหนาที่ได้ โดยมี correlation = 0.98

3. ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีระดับไขมันในเลือดสูงได้รับการรักษาจนมีแอลดีแอลคอเลสเตอรอลลดลงอยู่ในระดับปกติ ซึ่งอาจมีผลต่อความหนาของเอ็นร้อยหวาย

4. การตรวจเอ็นร้อยหวายโดยคลื่นเสียงความถี่สูงเป็น operator dependent และเป็นการประเมินตามความคิดเห็นของรังสีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญท่านเดียว

5. มีผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจจำนวนไม่มาก ทำให้ไม่สามารถศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหนาของเอ็นร้อยหวายและการมีโรคหลอดเลือดหัวใจได้

6. ส่วนหนึ่งของผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่เข้าร่วมการศึกษาสามารถตรวจพบการสะสมของไขมันบริเวณเอ็นร้อยหวายได้จากการคลำ ทำให้ไม่สามารถแสดงประโยชน์ของการตรวจทางรังสีวิทยาเพิ่มเติมจากการตรวจร่างกายได้อย่างชัดเจน

สรุปผล

การวัดความหนาของเอ็นร้อยหวายด้วยเครื่องหนีบมีประสิทธิภาพทางคลินิกต่ำ การวัดด้วยภาพถ่ายรังสีมีความไวสูง ในขณะที่การวัดด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงมีความจำเพาะสูง ลักษณะทางกายภาพของเอ็นร้อยหวายจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงที่สนับสนุนการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ทางพันธุกรรมได้แก่ ขอบเอ็นร้อยหวายที่ไม่เรียบ การเปลี่ยนแปลงลักษณะภายในของเอ็นร้อยหวายทั่วๆ และหินปูน

ข้อเสนอแนะ

การศึกษาลักษณะของเอ็นร้อยหวายจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง เช่น ขอบเขต ลักษณะภายในและการมีหินปูนอย่างเป็นระบบสามารถนำมาใช้เป็นเกณฑ์การวินิจฉัยและติดตามการรักษาผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมเพิ่มเติมจากการวัดความหนาเอ็นร้อยหวายได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บรรณานุกรม

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal. 2013;34(45):3478-90.

2. Marks D, Thorogood M, Neil HAW, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis. 2003;168(1):1-14.

3. Sharifi M, Rakhit RD, Humphries SE, Nair D. Cardiovascular risk stratification in familial hypercholesterolaemia. Heart. 2016;102(13):1003-8.

4. Austin MA. Genetic Causes of Monogenic Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A HuGE Prevalence Review. American Journal of Epidemiology. 2004;160(5):407-20.

5. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. BMJ. 1991;303(6807):893-6.

6. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. Am J Cardiol. 1993;72(2):171-6.

7. Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J, et al. Comparison of Genetic Versus Clinical Diagnosis in Familial Hypercholesterolemia. The American Journal of Cardiology. 2008;102(9):1187-93.e1.

8. Taylor B, Cheema A, Soslowsky L. Tendon Pathology in Hypercholesterolemia and Familial Hypercholesterolemia. Current Rheumatology Reports. 2017;19(12):76.

9. Mangili LC, Miname MH, Silva PRS, Bittencourt MS, Rocha VZ, Mangili OC, et al. Achilles tendon xanthomas are associated with the presence and burden of subclinical coronary atherosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolemia: A pilot study. Atherosclerosis. 2017;263:393-7.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

10. Bureau NJ, Roederer G. Sonography of Achilles tendon xanthomas in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. AJR Am J Roentgenol. 1998;171(3):745-9.

11. Harada-Shiba M, Arai H, Okamura T, Yokote K, Oikawa S, Nohara A, et al. Multicenter study to determine the diagnosis criteria of heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan. J Atheroscler Thromb. 2012;19(11):1019-26.

12. Tsouli SG, Kiortsis DN, Argyropoulou MI, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Pathogenesis, detection and treatment of Achilles tendon xanthomas. European Journal of Clinical Investigation. 2005;35(4):236-44.

13. Wang B, Zhang Q, Lin L, Pan L-l, He C-y, Wan X-x, et al. Association of Achilles tendon thickness and LDL-cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia. Lipids in Health and Disease. 2018;17(1):131.

14. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Adults ToHBCi. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002;106(25):3143-421.

15. Vuorio A, Docherty KF, Humphries SE, Kuoppala J, Kovanen PT. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia – Trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: Are we approaching a consensus? Atherosclerosis. 2013;226(2):315-20.

16. Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. Lancet. 2014;384(9943):607-17.

17. Junyent M, Gilabert R, Zambón D, Núñez I, Vela M, Civeira F, et al. The Use of Achilles Tendon Sonography to Distinguish Familial Hypercholesterolemia from Other Genetic Dyslipidemias. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2005;25(10):2203-8.

18. Ueda K, Yoshimura A, Watanabe A, Wakasugi T, Tadami R, Ueda R, et al. [The diagnostic value of measurement of Achilles tendon thickness by skin fold caliper for discrimination of familial hypercholesterolemia and non-familial hypercholesterolemia (author's transl)]. Nihon Ronen Igakkai Zasshi Japanese Journal of Geriatrics. 1980;17(6):618-23.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

19. Blankenhorn DH, Meyers HI. Radiographic determination of Achilles tendon xanthoma size. Metabolism: Clinical and Experimental. 1969;18(11):882-6.

20. Mabuchi H, Ito S, Haba T, Ueda K, Ueda R. Discrimination of familial hypercholesterolemia and secondary hypercholesterolemia by Achilles' tendon thickness. Atherosclerosis. 1977;28(1):61-8.

21. Michikura M, Ogura M, Yamamoto M, Sekimoto M, Fuke C, Hori M, et al. Achilles Tendon Ultrasonography for Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia Among Japanese Subjects. Circulation Journal. 2017;81(12):1879-85.

22. Descamps OS, Leysen X, Van Leuven F, Heller FR. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2001;157(2):514-8.

23. Steinmetz A, Schmitt W, Schuler P, Kleinsorge F, Schneider J, Kaffarnik H. Ultrasonography of achilles tendons in primary hypercholesterolemia. Comparison with computed tomography. Atherosclerosis. 1988;74(3):231-9.

24. Scott A, Zahradnik TM, Squier K, Beck C, Brunham LR. Diagnostic accuracy of ultrasound and MRI for Achilles tendon xanthoma in people with familial hypercholesterolemia: A systematic review. Journal of Clinical Lipidology. 2019;13(1):40-8.

25. Ebeling T, Farin P, Pyörälä K. Ultrasonography in the detection of achilles tendon xanthomata in heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 1992;97(2-3):217-28.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

26. Damgaard D, Larsen ML, Nissen PH, Jensen JM, Jensen HK, Soerensen VR, et al. The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in a Danish population. Atherosclerosis. 2005;180(1):155-60.

27. Tsouli SG, Xydis V, Argyropoulou MI, Tselepis AD, Elisaf M, Kiortsis DN. Regression of Achilles tendon thickness after statin treatment in patients with familial hypercholesterolemia: An ultrasonographic study. Atherosclerosis. 2009;205(1):151-5.

28. Bea AM, Perez-Calahorra S, Marco-Benedi V, Lamiquiz-Moneo I, Jarauta E, Mateo-Gallego R, et al. Effect of intensive LDL cholesterol lowering with PCSK9 monoclonal antibodies on tendon xanthoma regression in familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2017;263:92-6.

29. Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, Ishibashi S, Okamura T, Ogura M, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia 2017. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2018;25(8):751-70.

30. Bhatnagar D. Diagnosis and screening for familial hypercholesterolaemia: finding the patients, finding the genes. Annals of Clinical Biochemistry. 2006;43(Pt 6):441-56.

31. Yuzawa K, Yamakawa K, Tohno E, Seki M, Akisada M, Yanagi H, et al. An ultrasonographic method for detection of Achilles tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 1989;75(2-3):211-8.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก

แบบฟอร์มการบันทึกข้อมูลผู้ป่วยในงานวิจัย (Case record form)

Date _ _ _ _ _ _ _ _ _

Patient Code : _ __ _ _ _ผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่ม_ _ _

(1) Gender ☐ Male ☐ Female

(2) อายุ _ _ _ _ ปี

(3) สำหรับผู้ป่วยกลุ่ม 1 และ 2

3.1 ผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่ม 1 familial hypercholesterolemia

อายุขณะวินิจฉัย familial hypercholesterolemia : _ _ _ _ ปี วินิจฉัยมาเป็นระยะเวลา_ _ _ _ปี

เกณฑ์การวินิจฉัย Dutch Lipid Clinic Network

Criteria	Score
Family History	
First-degree relative with premature coronary and/or vascular disease (men < 55 years, women < 60 years), OR First-degree relative with known LDL-cholesterol > 95th percentile for age and sex	1
First-degree relative with tendon xanthomata and/or arcus cornealis, OR Children aged < 18 years with known LDL-cholesterol > 95th percentile for age and sex	2
Clinical History	
Patient with premature coronary artery disease (age as above)	2
Patient with premature cerebral or peripheral vascular disease (age as above)	1
Physical Examination	
Tendon Xanthomas	6
Arcus cornealis at age < 45 years	4
LDL Cholesterol (mmol/L) (mg/dL)	
LDL-C > 8.5 (330)	8
LDL-C 6.5 - 8.4 (250 - 329)	5
LDL-C 5.0 - 6.4 (190 - 249)	3
LDL-C 4.0 - 4.9 (155 - 189)	1
DNA Analysis – functional mutation LDLR, APOB and PCSK9	8

☐ Probable familial hypercholesterolemia (score 6-8)

☐ Definite familial hypercholesterolemia (score >8)

Cholesterol burden

LDL cholesterol ขณะวินิจฉัย_ _ _ _ _ mg/dl   ผลเลือดวันที่ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

ใช้ยาลดระดับไขมันมาเป็นระยะเวลา _ _ _ _ _ _ ปี

ช่วงปี (พ.ศ.)	จำนวนปี (ปี)	LDL-c (mg/dl)	ยาที่ใช้	Cholesterol burden(mg/dl)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ผลรวม Cholesterol burden =__________________________________mg/dl 38.67 = __________________________________mmol/L				

Pedigree

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

3.2 ผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่ม 2 ไขมันสูงจากสาเหตุอื่น

Cholesterol burden

อายุขณะวินิจฉัยไขมันในเลือดสูง : _ _ _ _ ปี วินิจฉัยมาเป็นระยะเวลา_ _ _ _ปี

LDL cholesterol ขณะวินิจฉัย_ _ _ _ _ mg/dl ผลเลือดวันที่ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

ใช้ยาลดระดับไขมันมาเป็นระยะเวลา _ _ _ _ _ _ ปี

ช่วงปี (พ.ศ.)	จำนวนปี (ปี)	LDL-c (mg/dl)	ยาที่ใช้	Cholesterol burden(mg/dl)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="5">ผลรวม Cholesterol burden
=____mg/dl
38.67

= ____mmol/L</td></tr>
</table>

(4) โรคประจำตัวอื่น *

☐ Hypertension ☐ Diabetes

☐ Coronary heart disease ☐ Ischemic stroke ☐ Peripheral arterial disease

☐ HIV/Chronic inflammatory disease

☐ Other ____

Smoking status ☐ Yes ☐ No

(5) Patient characteristic *

Weight (kg) _ _ _ _ _ _ Height (cm) _ _ _ _ _ _ BMI (kg/m2) _ _ _ _ _ _

☐ Arcus cornealis (under 45 years old)

☐ Xanthoma at _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Achilles tendon

Right ☐ Diffusely enlarged ☐ Nodularity Size by caliper (mm) _ _ _ _ _ _

Left ☐ Diffusely enlarged ☐ Nodularity Size by caliper (mm) _ _ _ _ _ _

Mean size by caliper (mm) _ _ _ _ _ _

(6) Laboratory investigations * ผลเลือดวันที่ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Total cholesterol (mg/dl) _ _ _ _ _ _

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

LDL-c (mg/dl) _ _ _ _ _ _ HDL-c (mg/dl) _ _ _ _ _ _ Triglyceride (mg/dl) _ _ _ _ _ _

*หมายเหตุ : ขณะเข้าร่วมโครงการวิจัย

(7) Imaging of Achilles tendon

7.1 Plain film วันที่ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Point of measurement _ _ _ _ _ _ _ _ _cm above calcaneal insertion

Right AP Size (mm) _ _ _ _ _ _ Left AP Size (mm) _ _ _ _ _ _

7.2 Ultrasound วันที่ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Right side

1. **Border** ☐ Regular border ☐ Irregular border

2. **Anterior margin** ☐ Concave ☐ Straight ☐ Convex

3. **Echogenicity** ☐ Normal echogenicity ☐ Focal hypoechogenicity ☐ Diffuse hypoechogenicity

4. **Calcification** ☐ Present ☐ Absent

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

5. **Measurement**

Point of measurement _ _ _ _ _ _ _ _ _cm above calcaneal insertion

Thickness (mm) _ _ _ _ _ _ _Width (mm) _ _ _ _ _ _ _ Area (mm2) _ _ _ _ _ _ _

Left side

1. **Border** ☐ Regular border ☐ Irregular border

2. **Anterior margin** ☐ Concave ☐ Straight ☐ Convex

3. **Echogenicity** ☐ Normal echogenicity ☐ Focal hypoechogenicity
☐ Diffuse hypoechogenicity

4. **Calcification** ☐ Present ☐ Absent

5. **Measurement**

Point of measurement _ _ _ _ _ _ _ _ _ _cm above calcaneal insertion

Thickness (mm) _ _ _ _ _ _ _Width (mm) _ _ _ _ _ _ _ Area (mm2) _ _ _ _ _ _ _

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	Patrawon Gomutput
วัน เดือน ปี เกิด	14 Oct 1991
สถานที่เกิด	Bangkok
วุฒิการศึกษา	Faculty of medicine, Chulalongkorn University Internal medicine, Prince of Songkla University Fellowship in Endocrinology and Metabolism, Chulalongkorn University
ที่อยู่ปัจจุบัน	320 Soi Vorarit Phayathai road Ratchathewi Bangkok 10400

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University