

# Journal of the Nephrology

Society of Thailand

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ปีที่ 22 ฉบับที่ 1 มกราคม-มีนาคม 2559

10  
MARCH  
2016



— KIDNEY —  
DISEASE  
& CHILDREN

**ACT EARLY  
TO PREVENT IT!**



<http://www.worldkidneyday.org>

[www.nephrothai.org](http://www.nephrothai.org)

ISBN : 0859-239X

# Simplify Anemia Management



# NESP<sup>®</sup>

Darbepoetin alfa

**Abbreviated Prescribing Information** NESP<sup>®</sup> (Darbepoetin alfa) prefill syringes 20, 30, 40 mcg. Nesp<sup>®</sup>, Novel Erythropoiesis Stimulating Protein, **Indication:** Nesp<sup>®</sup> (Darbepoetin alfa) is indicated for the treatment of anaemia associated with chronic renal failure and cancer patients. **Dosage and administration:** The recommended dose for chronic renal failure patients, The initial Nesp<sup>®</sup> dosage by SC or IV administration is 0.45µg/kg body weight, as a single injection once weekly. For patients with non-myeloid malignancies receiving chemotherapy, the recommended initial dose is 500µg or 6.75µg/kg body weight given once every 3 weeks as a single SC injection. Alternatively, once-weekly SC dosing can be given at 2.25µg/kg body weight. If the response is not satisfactory in terms of reducing red blood cell transfusion requirements, the dose should be doubled to 4.5µg/kg given once weekly. **Contraindication:** uncontrolled hypertension, known sensitivity to products derived from mammalian cells, and known hypersensitivity to darbepoetin alfa or any of the excipients found in Nesp<sup>®</sup>. **Precautions/warning:** iron status should be evaluated for all patients before and during treatment, supplemental iron therapy is recommended for all CRF patients whose serum ferritin is below 100µg/L or serum transferrin saturation is below 20%. **Interactions with Other Drugs:** No evidence of drug interactions with darbepoetin alfa was observed during the course of clinical studies. **Adverse Events:** In CRF Patients reported in ± 5% of patients treated with darbepoetin alfa is hypertension, In Cancer Patients common adverse events is fatigue. **Storage:** at 2°C to 8°C (Refrigerate. Do not freeze). Protect from light. Do not shake.

Further information, please contact

**KYOWA KIRIN**

Kyowa Hakko Kirin(Thailand) Co.,Ltd  
323 United center Building, 20th fl.,Room 2003B Silom Road  
Silom, Bangrak, Bangkok 10500

หมายเหตุ เป็นยาใหม่ใช้เฉพาะสถานพยาบาล แพทย์ควรติดตามผลการรักษา  
โปรดอ่านรายละเอียดเพิ่มเติมในเอกสารอ้างอิงฉบับสมบูรณ์และเอกสารกำกับยา  
ใบอนุญาตสิทธิโฆษณาเลขที่ ขส. 81/2555

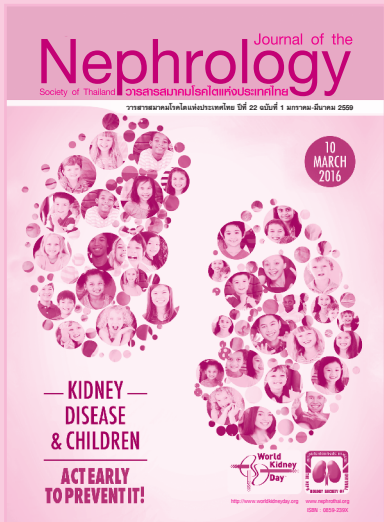
PLN\_3\_71211



# Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ปีที่ 22 ฉบับที่ 1 มกราคม-มีนาคม 2559



## บรรณาธิการ

รศ.พล.ต.หญิงประไพพิมพ์ วีระคุปต์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

## ผู้ช่วยบรรณาธิการ

พ.ต.บัญญัติ สติระพจน์

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

พ.ท.คงกระพัน ศรีสุวรรณ

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผศ.พญ.วรางคณา พิชัยวงศ์

โรงพยาบาลราชวิถี

## กองบรรณาธิการ

พญ.สุทธทัย เลขยานนท์

มูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทย

รศ.นพ.ชลธิป พงศ์สกุล

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

รศ.พญ.สุทธเกษม โฆษิตเศรษฐ์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

นพ.สิริ สุภาพ

โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์

ผศ.พญ.รัตนา ชวนะสุนทรพจน์

คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

น.ต.หญิง ปิยะวดี หอมไกรลาศ

โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

นพ.อดิสร ปทุมราษฎร์

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล

## คณะที่ปรึกษา

ศ.นพ.เกรียง ตั้งสง่า

ศ.นพ.วิจิตร บุญพรคนาวิก

ศ.นพ.วิศิษฎ์ ลิตปรีชา

ศ.นพ.สุชาติ อินทรประสิทธิ์

ศ.คลินิก นพ.สุพัฒน์ วาณิชยการ

พล.ต.หญิง อุษณา สุวีระ

## คณะกรรมการบริหารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ศ.นพ.สมชาย เอี่ยมอ่อง

รศ.นพ.เกรียงศักดิ์ วารีแสงทิพย์

รศ.พล.ต.หญิงประไพพิมพ์ วีระคุปต์

รศ.นพ.เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์

พ.อ.อินทรีย์ กาญจนกุล

พญ.ธันนดา ตระการวณิช

ผศ.นพ.สุรศักดิ์ กันทชูเวสศิริ

พ.อ.อดิสรณ์ ลำเพาพงศ์

ผศ.พญ.วรางคณา พิชัยวงศ์

ผศ.พญ.อรุณ วงษ์จิราษฏร์

นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข

**เจ้าของ สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย** อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 4 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัยถนนเพชรบุรีตัดใหม่ 47 บางกะปิ หัวขวาง กรุงเทพฯ 10320 โทรศัพท์ 0 2716 6091, 0 2716 7450, 0 2718 1819, 0 2716 6661-4 ต่อ 4002 โทรสาร 0 2718 1900 E-mail:kidney@loxinfo.co.th **ออกแบบรูปเล่มและภาพประกอบ** บริษัท เนติกุลการพิมพ์ จำกัด **จัดพิมพ์** บริษัท เนติกุลการพิมพ์ จำกัด 115 ซ.วิวัฒน์วัน ถ.พระราม 5 แขวงถนนนครไชยศรี เขตดุสิต กรุงเทพฯ 10300 โทรศัพท์ 0 2669 3131-4, 0 2669 2447-8 **กำหนดออก** รายสามเดือน **อัตราค่าบำรุง** ประเภทบุคคล 300 บาทต่อปี ประเภทสถาบัน 600 บาทต่อปี บอกรับเป็นสมาชิกได้ที่ คุณอัญชลี แจ่มกระจ่าง สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ส่งจ่ายเช็คในนามของ "สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย"

สงวนลิขสิทธิ์ตามกฎหมายไทยและสากล จะนำมาเผยแพร่หรือใช้การใดๆ ต้องได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษร จากสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย สำหรับรูปเล่มและภาพที่เป็นลิขสิทธิ์ของ บริษัท เนติกุลการพิมพ์ จำกัด จะต้องได้รับอนุญาตจากบริษัท เนติกุลการพิมพ์ จำกัด ร่วมด้วย

## Content

### Contents

#### 4 Review Article

##### 4 ตัวชี้วัดทางชีวภาพในโรคไตเรื้อรัง

ธีรศักดิ์ ตั้งวงษ์เลิศ, บัญชา สติระพจน์

##### 13 ตัวชี้วัดทางชีวภาพในปัสสาวะและการวินิจฉัยภาวะต่อไตที่ปลูกถ่ายอย่างเฉียบพลัน

เศรษฐพร เศรษฐการุณย์, บุญธรรม จิระจันทร์

##### 22 ภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงานในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง

อักษรา ขจรกิจเจริญ, ไกรวิพร เกียรติสุนทร

#### 31 Practical point

##### 31 การให้สารน้ำทดแทนกับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดและผลต่อการทำงานของไต

เปรียบเทียบระหว่างน้ำเกลือไอโซโอสโมลกับสารน้ำคริสตัลลอยด์ที่มีสมมูลของอิเล็กโทรไลต์

วุฒิกิร ศิริพลับพลา, ขจรศักดิ์ นพคุณ, วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข

##### 42 การให้เหล็กทางหลอดเลือดในภาวะชืดของผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไต

สิริวรรณ นาควรรณ, ปวีณา สุสันฐิตพงษ์

#### 55 Original Article

##### 55 Efficacy of adjusted and fixed dosage of calcium carbonate regimens as phosphate binder in dialysis patients: A randomized controlled trial

Norrawee Pumchandh, Janjira Prapakorn, Ouppatham Supasyndh, Amnart Chaiprasert,

Naowanit Nata, Bancha Satirapoj

##### 62 Free light chain in peritoneal effluent and bacterial peritonitis in chronic peritoneal dialysis

Kam Wongtuntakorn, Thatsaphun Srithongkul, Nipa Aiyasanon, Pensiri Srisuntorn,

Suchai Sritippayawan

#### 69 Interview

##### 69 พลโท นายแพทย์ชนะ แยมบุญเรือง

#### 73 CPC – Clinicopathological conference

##### 73 Rapidly decline renal function in patients with respiratory failure and pulmonary hemorrhage

ธีรพล บุญจชัยพรพล, มงคล เจริญพิทักษ์ชัย, บัญชา สติระพจน์

#### 77 ปฏิทินการประชุมวิชาการสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยตลอดปี 2555

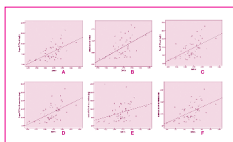
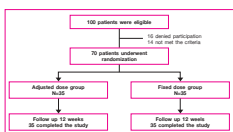
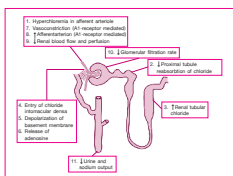
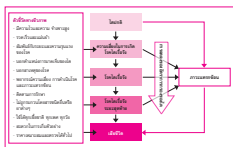
#### 78 กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

##### 78 การประชุมวิชาการ แผนกโรคไต รพ.พระมงกุฎเกล้า ครั้งที่ 3

“The 3rd PMK Renal Conference: The Spaceship of Knowledge”

##### 79 งานประชุม Dialysis Weekend

##### 80 การประชุมวิชาการ Nephrology Meeting



## บรรณาธิการแถลง



วารสารสมาคมโรคไตฉบับนี้เป็นฉบับต้อนรับปี 2559 โดยมีคุณหมอ บัญชา สถิระพจน์ เป็นผู้ช่วยบรรณาธิการหลัก ในเล่มนี้มีบทความที่น่าสนใจหลายเรื่อง ได้แก่เรื่อง ตัวชี้วัดทางชีวภาพในโรคไตเรื้อรัง ตัวชี้วัดทางชีวภาพในปัสสาวะและการวินิจฉัยภาวะต่อต้านไตที่ปลูกถ่ายอย่างเฉียบพลัน และเรื่องภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงานในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง ซึ่งผู้เขียนได้ทบทวนความรู้เดิมและความรู้ใหม่ในแต่ละเรื่องมานำเสนออย่างครบถ้วน

สำหรับ Practical point ในฉบับนี้เป็นเรื่องการให้สารน้ำทดแทนกับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดและผลต่อการทำงานของไต เปรียบเทียบระหว่างน้ำเกลือออร์มัลกับสารน้ำคริสตัลลอยด์ที่มีสมมูลของอเล็กโทรไลต์ และเรื่องการให้เหล็กทางหลอดเลือดในภาวะซีดของผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไต ผู้อ่านสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วย นอกจากนี้ยังมีนิพนธ์ต้นฉบับที่น่าสนใจ 2 เรื่อง มี case ผู้ป่วยที่น่าสนใจ และมีภาพกิจกรรมของสมาคมฯ มาฝากเช่นเดิม

บทสัมภาษณ์ในฉบับนี้เป็นการสัมภาษณ์ พลโท นายแพทย์ ชนะ แยมบุญเรือง ปรมาจารย์ด้านโรคไตรุ่นแรกของประเทศไทย อาจารย์เป็นผู้ก่อตั้งแผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และเป็นผู้บุกเบิกงานด้านการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม อาจารย์ได้เล่าถึงประสบการณ์การทำงาน หลักการในการดำเนินชีวิต และฝากข้อคิดดีๆ ให้กับแพทย์โรคไตรุ่นหลัง

สุดท้ายนี้ในนามของกองบรรณาธิการ วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ขออาราธนาคุณพระศรีรัตนตรัยและสิ่งศักดิ์สิทธิ์ในสากลโลก จงดลบันดาลให้สมาชิกสมาคมโรคไตทุกท่านมีแต่ความสุข มีสุขภาพแข็งแรง และประสบความสำเร็จในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไตตามที่ท่านมุ่งหวัง สวัสดีปีใหม่ 2559 ค่ะ

รศ.พล.ต.หญิงประไพพิมพ์ ชีรคุปต์  
บรรณาธิการ

## Review Article

## ตัวชี้วัดทางชีวภาพในโรคไตเรื้อรัง

ธีรศักดิ์ ตั้งวงษ์เลิศ, บัญชา สภิระพจน์

หน่วยไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

## บทคัดย่อ

โรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาด้านสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย แต่การใช้ระดับครีเอตินินในเลือดและการตรวจพบแอลบูมินในปัสสาวะเป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพของโรคไตเรื้อรังในเวชปฏิบัตินั้นมีข้อจำกัดหลายประการ ด้วยเหตุนี้วงการแพทย์จึงได้ศึกษาค้นหาตัวชี้วัดทางชีวภาพที่มีคุณลักษณะเหมาะสมเพื่อใช้ในการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะต้น รวมถึงประเมินความรุนแรงและพยากรณ์การดำเนินโรค ซึ่งตัวชี้วัดทางชีวภาพที่ได้รับความสนใจ ได้แก่ cystatin C, beta-trace protein, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, kidney injury molecule-1, n-acetyl-beta-D-glucosaminidase, angiotensinogen, liver-type fatty acid-binding protein, periostin, asymmetric dimethylarginine และ fibroblast growth factor 23 การนำตัวชี้วัดทางชีวภาพเหล่านี้มาประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติต้องมีการศึกษาในประชากรขนาดใหญ่เพิ่มเติม เพื่อตรวจสอบความไวและความจำเพาะของตัวชี้วัดนั้นๆ บทความนี้ได้รวบรวมตัวชี้วัดทางชีวภาพที่มีข้อมูลว่าสามารถใช้ในการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังและพยากรณ์การดำเนินโรคได้ อันจะก่อให้เกิดประโยชน์ในการศึกษาค้นคว้าต่อไป

**คำสำคัญ:** ตัวชี้วัดทางชีวภาพ, โรคไตเรื้อรัง, อัตรากรองของไต

**ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. ธีรศักดิ์ ตั้งวงษ์เลิศ แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า 315 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400 Email: theerasak.pmk@gmail.com**

โรคไตเรื้อรัง<sup>1</sup> หมายถึง ภาวะที่มีความผิดปกติในโครงสร้างหรือหน้าที่การทำงานของไต เป็นระยะเวลาเวลานานมากกว่า 3 เดือน โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัย ดังตารางที่ 1

## ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคไตเรื้อรัง

ตัวชี้วัดที่บ่งถึงความผิดปกติของโครงสร้างไต	การตรวจพบแอลบูมินในปัสสาวะ
	• แอลบูมินในปัสสาวะ $\geq 30$ มิลลิกรัมต่อ 24 ชั่วโมง
	• แอลบูมินในปัสสาวะ $\geq 30$ มิลลิกรัมต่อกรัมของครีเอตินินในปัสสาวะ
	ความผิดปกติของตะกอนในปัสสาวะ
	ความผิดปกติของเกล็ดแร่และความผิดปกติอื่นอันเป็นผลจากท่อไตทำงานผิดปกติ
	ความผิดปกติทางพยาธิวิทยา
ความผิดปกติในการทำงานของไต	ความผิดปกติของรูปร่างไตที่ตรวจพบโดยวิธีการตรวจทางรังสีวิทยา
	ประวัติการปลูกถ่ายไต
อัตรากรองของไต	อัตรากรองของไต $< 60$ มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร

โรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาด้านสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทยในปี พ.ศ.2552 ความชุกของผู้ที่มีโรคไตเรื้อรังเท่ากับร้อยละ 17.5 ของประชากร<sup>2</sup> โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ทราบว่าเป็นโรคไตเรื้อรัง สาเหตุที่ผู้ป่วยไม่ทราบนั้นมีหลายประการ ส่วนหนึ่งเกิดจากการประเมินหน้าที่การทำงานของไตโดยใช้ระดับครีเอตินินในเลือด ซึ่งเริ่มพบความผิดปกติเมื่ออัตราการกรองของไตลดลง

มากกว่าร้อยละ 50 นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นๆที่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของระดับครีเอตินินในเลือด ได้แก่ อายุ เพศ มวลกล้ามเนื้อ และอาหารที่รับประทาน รวมถึงการหลังครีเอตินินของท่อไตที่ถูกรบกวนโดยยาบางชนิด เช่น pyrimethamine, trimethoprim และ cimetidine เป็นต้น

สาเหตุอีกประการหนึ่ง คือ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ



ระยะแรกของการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบการประเมินอัตราการกรองของไตในผู้ใหญ่พบว่า การประเมินด้วยระดับ cystatin C ในเลือดมีความถูกต้องแม่นยำเท่ากับระดับครีเอตินินในเลือด แต่การศึกษาในระยะหลังพบว่า การประเมินด้วยระดับ cystatin C ในเลือดมีความถูกต้องแม่นยำเหนือกว่าระดับครีเอตินินในเลือด เช่น การศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อหุ้ม (Meta-analysis) ของ Shlipak MG และคณะ<sup>4</sup> ซึ่งพบว่า ความชุกของโรคไตเรื้อรังจากการประเมินโดยใช้ระดับครีเอตินิน, cystatin C และครีเอตินินร่วมกับ cystatin C ในเลือดเท่ากับร้อยละ 9.7, 13.7 และ 10 ของประชากร ตามลำดับ แสดงว่าการประเมินอัตราการกรองของไตด้วยระดับ cystatin C ในเลือดเพียงอย่างเดียวหรือใช้ร่วมกับระดับครีเอตินินในเลือดเป็นผลให้การวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังมีความถูกต้องแม่นยำมากขึ้น จากการศึกษาพบว่า การเปลี่ยนระยะของโรคไตเรื้อรังจากการประเมินด้วยระดับ cystatin C ในเลือดสัมพันธ์กับการเสียชีวิตและการเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย หากอัตราการกรองของไตจากการประเมินด้วยระดับ cystatin C ในเลือดมากกว่าการประเมินด้วยระดับครีเอตินินในเลือดจะมีโอกาสเสียชีวิตและการเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจะลดลง โดยอัตราเสี่ยงลดลงเท่ากับ 0.23 (95% CI, 0.18-0.28) และ 0.1 (95% CI, 0.00-0.21) ตามลำดับ ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ มีผู้ที่เป็โรคเบาหวานเข้าร่วมการศึกษาในปริมาณน้อย ทั้งที่โรคเบาหวานเป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของโรคไตเรื้อรัง และไม่มีผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นชนชาติเอเชีย จึงต้องระมัดระวังในการนำความรู้จากการศึกษานี้มาประยุกต์ใช้ในประชากรไทย

การประเมินอัตราการกรองของไตด้วยระดับ cystatin C ในเลือดในประชากรบางกลุ่ม เช่น เด็ก ผู้สูงอายุ ผู้ที่ได้รับเชื้อไวรัสภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต เป็นต้น พบว่า มีความถูกต้องแม่นยำเหนือกว่าระดับครีเอตินินในเลือดเช่นกัน เช่น การศึกษาของ Risch L และคณะ<sup>5</sup> ที่ประเมินอัตราการกรองของไตในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต 38 ราย โดยใช้วิธี [<sup>125</sup>I] Iothalamate เป็นมาตรฐาน พบว่า การประเมินด้วยระดับ cystatin C ในเลือดสัมพันธ์กับอัตราการกรองของไตมากที่สุด โดยมีค่าสหสัมพันธ์ (r) เท่ากับ 0.83 และมีความถูกต้องแม่นยำเหนือกว่าระดับครีเอตินินในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Choi A และคณะ<sup>6</sup> ในผู้ที่ได้รับเชื้อไวรัสภูมิคุ้มกันบกพร่อง 922 ราย ติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 5 ปี พบว่า ความชุกของโรคไตเรื้อรังจากการประเมินด้วยระดับครีเอตินินและ cystatin C ในเลือดเท่ากับร้อยละ 5 และ 11 ของผู้เข้าร่วมการศึกษาตามลำดับ แสดงว่าการประเมินอัตราการกรองของไตด้วยระดับ cystatin C ในเลือดเป็นผลให้การวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังมีความถูกต้องแม่นยำมากขึ้น จากการศึกษา ผู้ที่มีโรคไตเรื้อรังจากการประเมินด้วยระดับ cystatin C ในเลือดมีโอกาสเสี่ยงในการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น โดยอัตราการกรองของไตที่ลดลง 10 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร เพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตร้อยละ 14 (95% CI, 3-27)

นอกจากการประเมินหน้าที่การทำงานของไตแล้วระดับ cystatin C ในเลือดสามารถพยากรณ์การเสียชีวิต การเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ เช่น การศึกษาของ Shlipak MG และคณะ<sup>7</sup> ในผู้สูงอายุที่ไม่มีโรคไตเรื้อรัง 4,663 ราย พบว่า ระดับ cystatin C ในเลือดสัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากทุก

สาเหตุ [อัตราเสี่ยง 1.33 (95% CI, 1.25-1.4)] การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด [อัตราเสี่ยง 1.42 (95% CI, 1.30-1.54)] โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด [อัตราเสี่ยง 1.2 (95% CI, 1.06-1.36)] และโรคหลอดเลือดสมอง [อัตราเสี่ยง 1.22 (95% CI, 1.08-1.38)] จากการติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 4 ปี พบว่า ผู้ที่มีระดับ cystatin C ในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อลิตรมีความเสี่ยงในการเกิดโรคไตเรื้อรังเป็น 4 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มีระดับ cystatin C ในเลือดน้อยกว่า 1 มิลลิกรัมต่อลิตร อย่างไรก็ตาม การศึกษาว่า หากลดระดับ cystatin C ในเลือดแล้วจะมีผลต่ออัตราเสี่ยงการเสียชีวิต การเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

ข้อสรุป คือ การใช้ระดับ cystatin C ในเลือด เป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพในการประเมินหน้าที่การทำงานของไตทำให้การวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังมีความถูกต้องแม่นยำมากขึ้น นอกจากนี้ระดับ cystatin C ในเลือดสามารถพยากรณ์การเสียชีวิต การเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในประชากรทั่วไป รวมถึงผู้ที่โรคไตเรื้อรัง แต่ต้องระมัดระวังในการแปลผลหากมีความผิดปกติในการทำงานของต่อมธัยรอยด์ หรือได้รับยาละลายเลือดขนาดสูง รวมถึงอาจต้องมีการศึกษาในประชากรไทยเพิ่มเติมด้วย

แนวทางปฏิบัติของ Kidney Disease Improving Global Outcomes หรือ KDIGO สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แนะนำให้ใช้ระดับครีเอตินินในเลือดเพื่อประเมินอัตราการกรองของไตในเบื้องต้น และใช้ระดับ cystatin C ในเลือด ในกรณีต่อไปนี้

ก. คาดว่าอาจเกิดความผิดพลาดจากการประเมินอัตราการกรองของไตด้วยระดับครีเอตินินในเลือด

ข. ยืนยันการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังในผู้ใหญ่ที่มีอัตราการกรองของไตเท่ากับ 45-59 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตรจากการประเมินด้วยระดับครีเอตินินในเลือด แต่ไม่พบลักษณะอื่นๆ ของโรคไตเรื้อรัง

เหตุผลที่ KDIGO ให้คำแนะนำเช่นนี้ ทั้งที่ที่มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า การประเมินอัตราการกรองของไตด้วยระดับ cystatin C ในเลือดมีความถูกต้องแม่นยำเหนือกว่าการประเมินด้วยระดับครีเอตินินในเลือด เนื่องจากค่าใช้จ่ายในการตรวจระดับ cystatin C ในเลือดมีราคาสูง และห้องตรวจปฏิบัติการบางแห่งไม่สามารถตรวจระดับ cystatin C ในเลือดได้

## 2. Beta-trace protein (BTP)

**คุณลักษณะ** BTP<sup>8</sup> จัดอยู่ในตระกูล lipocalin protein เป็นไกลโคโปรตีนขนาดเล็กที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 168 ตัว มวลโมเลกุล 23,000-29,000 ดาลตัน (ขึ้นอยู่กับกระบวนการ glycosylation) จึงกรองผ่านโกลเมอรูลัสที่ปกติได้อย่างอิสระ จากนั้นถูกดูดซึมกลับและทำลายที่เซลล์ท่อไตส่วนต้นเกือบทั้งหมด BTP มีบทบาทเกี่ยวกับการต่อต้านการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด การกระตุ้นการขยายของหลอดเลือด และการตีบของหลอดเลือด สามารถตรวจพบ BTP ที่ไต สมอง น้ำไขสันหลัง หัวใจ จอประสาทตา และอวัยวะสืบพันธุ์ชาย

จากการศึกษาประเมินอัตราการกรองของไตด้วยระดับ BTP ในเลือดมีการขัดแย้งของข้อมูลบางประการ บางศึกษารายงานว่า มีความถูกต้องแม่นยำเท่ากับระดับครีเอตินินในเลือด แต่บางศึกษารายงานว่า มีความถูกต้องแม่นยำเหนือกว่าระดับ

ครีเอทีนินในเลือด เช่น การศึกษาของ White CA และคณะ<sup>9</sup> ในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต 92 รายและเด็ก 54 ราย พบว่า การประเมินด้วยระดับ BTP ในเลือดมีความถูกต้องแม่นยำเหนือกว่าการประเมินด้วยสูตรคำนวณ Modification of Diet in Renal Disease Study ในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต เช่นเดียวกับในเด็กที่การประเมินด้วยระดับ BTP ในเลือดมีความถูกต้องแม่นยำเหนือกว่าการประเมินด้วยสูตรคำนวณ Schwartz

นอกจากการประเมินหน้าที่การทำงานของไตแล้ว ระดับ BTP ในเลือดสามารถพยากรณ์การเสียชีวิต การเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ เช่น การศึกษาของ Astor BC และคณะ<sup>10</sup> ในประชากรทั่วไป 9,988 ราย ติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 10 ปี พบว่า กลุ่มที่มีระดับ BTP ในเลือดสูงที่สุดมีอัตราเสี่ยงในการเสียชีวิต การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดภาวะหัวใจวาย และโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายเท่ากับ 1.9 (95% CI, 1.54–2.36), 1.5 (95% CI, 1.19–1.89), 2.02 (95% CI, 1.54–2.65) และ 12.44 (95% CI, 6.18–25.06) ตามลำดับ การศึกษานี้พบว่าระดับ BTP ในเลือดสัมพันธ์กับภาวะดังกล่าวมากกว่าระดับครีเอทีนิน

ในเลือด แต่น้อยกว่าระดับ cystatin C ในเลือด

Shafi T และคณะ<sup>11</sup> ศึกษาในผู้ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 503 ราย พบว่า ระดับ BTP ในเลือดที่เพิ่มขึ้นสองเท่าเพิ่มอัตราเสี่ยงการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ 1.36 (95% CI, 1.09–1.69) โดยกลุ่มที่มีระดับ BTP ในเลือดสูงที่สุดมีอัตราเสี่ยงในการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเท่ากับ 1.72 (95% CI, 1.25–2.37) และ 1.63 (95% CI, 1.03–2.58) ตามลำดับ

ข้อสรุป คือ การใช้ระดับ BTP ในเลือดเป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพในการประเมินหน้าที่การทำงานของไตต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมก่อนนำมาประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติ ระดับ BTP ในเลือดสามารถพยากรณ์การเสียชีวิต การเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ ทั้งในประชากรทั่วไป ผู้ที่มีโรคไตเรื้อรัง รวมถึงผู้ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม แต่ต้องระมัดระวังในการแปลผล หากพบว่ามีเนื้องอกในสมองหรือมีความผิดปกติของน้ำไขสันหลัง สามารถสรุปคุณลักษณะตัวชี้วัดทางชีวภาพในโรคไตเรื้อรัง โดยประเมินอัตราการกรองของไตในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 คุณลักษณะตัวชี้วัดทางชีวภาพในโรคไตเรื้อรัง โดยประเมินอัตราการกรองของไต

คุณลักษณะ	ครีเอทีนิน	Cystatin C	Beta-trace protein
มวลโมเลกุล	113 ดาลตัน	13,000 ดาลตัน	23,000-29,000 ดาลตัน
โครงสร้าง	อนุพันธ์ของกรดอะมิโน	โปรตีนที่ไม่ผ่านกระบวนการ glycosylation	โปรตีนที่ผ่านกระบวนการ glycosylation
การสังเคราะห์	กล้ามเนื้อ	เซลล์ที่มีนิวเคลียส	ไต อวัยวะสืบพันธุ์ชาย สมองน้ำไขสันหลัง จอประสาทตาหัวใจ
วิธีตรวจทางห้องปฏิบัติการ	Colorimetric and enzymatic assays	Immunonephelometric assay	Immunonephelometric assay
ความถูกต้องแม่นยำ	เมื่ออัตราการกรองของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 50	มาก	มาก
ข้อดี	ห้องตรวจปฏิบัติการตรวจได้ทุกแห่งและราคาถูก	ความถูกต้องแม่นยำเหนือกว่าระดับครีเอทีนินในเลือด	ความถูกต้องแม่นยำเหนือกว่าระดับครีเอทีนินในเลือด
ข้อจำกัด	1. การหลังครีเอทีนินของเซลล์ท่อไต 2. ความแม่นยำต่ำในกรณีที่มีอัตราการกรองของไตผิดปกติเล็กน้อย	1. ภาวะต่อมธัยรอยด์ทำงานผิดปกติ 2. การได้รับยาสเตียรอยด์ขนาดสูง 3. ห้องตรวจปฏิบัติการไม่สามารถตรวจได้ ทุกแห่ง 4. ราคาสูง	1. ภาวะเนื้องอกในสมอง hemangiopericytomas และ meningiomas 2. ภาวะที่มีความผิดปกติของน้ำไขสันหลัง เช่น spina bifida 3. ห้องตรวจปฏิบัติการ ไม่สามารถตรวจได้ ทุกแห่ง 4. ราคาสูง

### ตัวชี้วัดทางชีวภาพในโรคไตเรื้อรัง โดยประเมินการบาดเจ็บของ tubulointerstitium

#### 1. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

คุณลักษณะ NGAL<sup>12</sup> อยู่ในตระกูล lipocalin protein เช่นเดียวกับ BTP เป็นไกลโคโปรตีนขนาดเล็ก ประกอบด้วยกรดอะมิโน

198 ตัว ขนาดมวลโมเลกุล 25,000 ดาลตัน มีบทบาทในการต่อต้านเชื้อแบคทีเรียกลุ่มแกรมลบและเชื้อกลุ่มวัณโรค สามารถตรวจพบ NGAL ในเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ เซลล์ตับ เซลล์เยื่อต่างๆ เซลล์หลอดเลือดแดงที่มีการสะสมของไขมัน รวมถึงเซลล์เยื่อของท่อไตที่หน่วยไตส่วนปลาย

จากการศึกษาส่วนใหญ่พบว่า ระดับ NGAL ในเลือดและในปัสสาวะช่วยวินิจฉัยภาวะไตวายฉับพลัน แต่มีรายงานว่า ระดับ NGAL ในเลือดและในปัสสาวะเป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังบางโรค เช่น โรคถุงน้ำในไตจากพันธุกรรม (autosomal dominant polycystic kidney disease) โรคไตอักเสบจากภูมิคุ้มกัน (lupus nephritis) และโรคไตจากอิมมูโนโกลบูลินเอ (IgA nephropathy) เป็นต้น

นอกจากนี้ ระดับ NGAL ในเลือดและในปัสสาวะสามารถพยากรณ์การดำเนินโรคของโรคไตเรื้อรังได้ Bolognani D และคณะ<sup>13</sup> รายงานผลการศึกษาในผู้ที่มีอัตราการกรองของไตมากกว่าหรือเท่ากับ 15 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร จำนวน 93 ราย พบว่า ผู้ที่มีระดับ NGAL ในเลือดมากกว่า 435 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร หรือระดับ NGAL ในปัสสาวะมากกว่า 231 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร มีอัตราการกรองของไตลดลงเร็วกว่าผู้ที่มีระดับ NGAL ในเลือดและในปัสสาวะต่ำกว่าค่าข้างต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยระดับ NGAL ในเลือดและในปัสสาวะที่เพิ่มขึ้น 10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรเพิ่มโอกาสเสี่ยงในการลดลงของอัตราการกรองของไตเท่ากับอัตราเสี่ยง 1.02 (95% CI, 1.01-1.03) และ 1.03 (95% CI, 1.02-1.04) ตามลำดับ

## 2. Kidney injury molecule-1 (KIM-1)

**คุณลักษณะ** KIM-1<sup>14</sup> เป็นโปรตีนในตระกูล immunoglobulin gene พบที่ผนังเซลล์ท่อไต แบ่งเป็น 3 ส่วน คือ ส่วนที่อยู่ในไซโตพลาสซึม ส่วนที่อยู่ในผนังเซลล์และส่วนที่อยู่นอกเซลล์ ยังไม่ทราบหน้าที่ของ KIM-1

จากการศึกษาระดับ KIM-1 ในปัสสาวะสัมพันธ์กับพังผืดการอักเสบบริเวณ tubulointerstitium ของไต และระดับ KIM-1 ในเนื้อเยื่อไตสามารถใช้ในการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรัง รวมถึงพยากรณ์การดำเนินโรคได้ Waanders F และคณะ<sup>15</sup> พบว่า ระดับ KIM-1 ในปัสสาวะเพิ่มขึ้นในผู้ที่เป็นโรคไตจากสาเหตุอื่นนอกจากโรคเบาหวานและตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ การจำกัดเกลือในอาหารที่รับประทานและยาลดความดันเลือดที่ยับยั้งระบบ renin-angiotensin-aldosterone สามารถลดระดับ KIM-1 ในปัสสาวะได้ ซึ่งการลดลงนี้สัมพันธ์กับปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะที่ลดลงในผู้ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ด้วย

van Timmeren MM และคณะ<sup>16</sup> รายงานผลการศึกษาในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต 145 ราย พบว่า อุบัติการณ์การสูญเสียไตเพิ่มขึ้นตามระดับ KIM-1 ในปัสสาวะที่สูงขึ้น โดยกลุ่มที่มีระดับ KIM-1 ในปัสสาวะสูงที่สุดมีอัตราเสี่ยงเท่ากับ 5.1 (95% CI, 1.5-17.8) ดังนั้นระดับ KIM-1 ในปัสสาวะสามารถพยากรณ์การสูญเสียไตในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตได้

## 3. N-Acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG)

**คุณลักษณะ** NAG<sup>17</sup> เป็นเอนไซม์ชนิดหนึ่ง พบที่ไลโซโซมในเซลล์ท่อไตส่วนต้น ขนาดมวลโมเลกุล 130,000 ดาลตัน จึงไม่สามารถกรองผ่านโกลเมอรูลัสได้

จากการศึกษาระดับ NAG ในปัสสาวะเพิ่มขึ้นในผู้ที่มีความผิดปกติของ tubulointerstitium ของไต แต่มีรายงานว่า ระดับ NAG ในปัสสาวะเพิ่มขึ้นในผู้ที่มีความผิดปกติของโกลเมอรูลัสเช่นกัน การตรวจพบระดับ NAG ในปัสสาวะของผู้ที่เป็นโรคไตจากเบาหวานตั้งแต่ระยะแรกของโรคสัมพันธ์กับอัตราการกรองของไตที่ลดลง

จากการศึกษาของ Kern EF และคณะ<sup>18</sup> พบว่า ระดับ NAG ในปัสสาวะสามารถพยากรณ์การตรวจพบแอลบูมินในปัสสาวะของผู้ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ได้ การลดลงของระดับ NAG ในปัสสาวะสัมพันธ์กับการลดลงของปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะเช่นเดียวกับ KIM-1 อย่างไรก็ตามการตรวจวัดระดับ NAG ในปัสสาวะอาจถูกรบกวนโดยระดับน้ำตาลในปัสสาวะ ดังนั้นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

## 4. Angiotensinogen (AGT)

**คุณลักษณะ** AGT<sup>19</sup> อยู่ในตระกูล serpine gene เป็นไกลโคโปรตีนที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 458 ตัว มวลโมเลกุล 55,000-60,000 ดาลตัน ส่วนใหญ่สร้างจากเซลล์ตับ ส่วนน้อยสร้างจากเซลล์ท่อไตส่วนต้น อวัยวะสืบพันธุ์ สมองและปอด บทบาทของ AGT เกี่ยวกับระบบ renin-angiotensin-aldosterone โดย AGT เป็นสารตั้งต้นของ angiotensin

จากการศึกษาระดับ AGT ในปัสสาวะสัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ของ angiotensin II ในไต ซึ่งทำให้อัตราการกรองของไตลดลงในผู้ที่มีโรคไตเรื้อรัง มีรายงานว่า ระดับ AGT ในปัสสาวะเพิ่มขึ้นในผู้ที่เป็นโรคความดันเลือดสูง นวัตกรรมทางเดินปัสสาวะและภาวะครรภ์เป็นพิษ การศึกษาของ Satirapoj B และคณะ<sup>20</sup> ในผู้ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 155 ราย พบว่า ระดับ AGT ในปัสสาวะเพิ่มสูงขึ้นตั้งแต่ระยะที่ตรวจไม่พบแอลบูมินในปัสสาวะ และเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อตรวจพบแอลบูมินในปัสสาวะ [ระดับ AGT ในปัสสาวะเท่ากับ 63.44 (IQR : 22.08-174.8) และ 398.38 (IQR : 205.03-673.68) นาโนกรัมต่อมิลลิกรัมของครีเอทีนินในผู้ที่ตรวจพบแอลบูมินในปัสสาวะปานกลาง (moderately increased albuminuria) และรุนแรง (severely increased albuminuria) ตามลำดับ]

## 5. Liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP)

**คุณลักษณะ** L-FABP<sup>21</sup> อยู่ในตระกูล lipid-binding protein ประกอบด้วยกรดอะมิโน 127 ตัว มวลโมเลกุล 14,000 ดาลตัน พบมากในไซโตพลาสซึมของเซลล์ โดยมีบทบาทเกี่ยวกับการขนส่งกรดไขมันอิสระในเซลล์ พบครั้งแรกในเซลล์ตับ จึงเรียกว่า liver-type ต่อมาพบที่เซลล์ในอวัยวะอื่นๆ ได้แก่ ท่อไตส่วนต้น ลำไส้ กระเพาะอาหาร ตับอ่อน และปอด

จากการศึกษาพบ ระดับ L-FABP ในปัสสาวะสัมพันธ์กับพังผืด การอักเสบบริเวณ tubulointerstitium ของไตและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ จากการศึกษพบว่า ระดับ L-FABP ในปัสสาวะสามารถพยากรณ์การเสียชีวิตได้ เช่น การศึกษาของ Nielsen SE และคณะ<sup>22</sup> ในผู้ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 277 ราย พบว่า กลุ่มที่มีระดับ L-FABP ในปัสสาวะสูงที่สุดมีอัตราเสี่ยงในการเสียชีวิตเท่ากับ 3.0 (95% CI, 1.3-7.0) นอกจากนี้ยังเพิ่มอัตราเสี่ยงในการตรวจพบแอลบูมินในปัสสาวะด้วย

## 6. Periostin

**คุณลักษณะ** periostin<sup>23</sup> เป็น vitamin K-dependent-carboxylated protein จัดอยู่ในตระกูล matricellular protein มวลโมเลกุลประมาณ 90,000 ดาลตัน สร้างจากเซลล์ตัวอ่อนของกระดูก มีบทบาทเกี่ยวกับการสร้างและซ่อมแซมเนื้อเยื่อ

จากการศึกษาระยะแรกพบว่า สามารถตรวจพบ periostin ได้ในกระบวนการพัฒนาไตของตัวอ่อนในครรภ์และภาวะที่มีความ

ผิดปกติของไตในผู้ใหญ่ โดยพบว่า periostin อาจกระตุ้นการเพิ่มขนาดของถุงน้ำและการสร้างพังผืดในบริเวณ tubulointerstitium ของไต Satirapoj B และคณะ<sup>24</sup> ศึกษาในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต 42 ราย พบว่า ผู้ที่มีภาวะ chronic allograft nephropathy มีระดับ periostin ในปัสสาวะสูงกว่าผู้ที่ไม่มีความผิดปกติของไตอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งระดับ periostin ในปัสสาวะนี้สัมพันธ์กับปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ (ค่าสหสัมพันธ์เท่ากับ 0.522) และแปรผกผันกับอัตราการกรองของไต (ค่าสหสัมพันธ์เท่ากับ -0.431)

ข้อสรุป คือ ระดับ NGAL ในเลือด และระดับ NGAL, KIM-1, NAG, AGT, L-FABP และ periostin ในปัสสาวะเป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพในการประเมินการบาดเจ็บของ tubulointerstitium ของไตที่สามารถใช้ในการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรัง พยากรณ์การเสียชีวิตและการเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ แต่การศึกษาเกี่ยวกับตัวชี้วัดดังกล่าวในผู้ที่มีโรคไตเรื้อรังส่วนใหญ่เป็นการศึกษาขนาดเล็กและยังมีปริมาณน้อย รวมถึงยังมีภาวะหรือปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจส่งผลต่อวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ทำให้การแปลผลมีความคลาดเคลื่อนได้ ดังนั้นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม รวมถึงพัฒนาวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการให้สะดวกและได้มาตรฐาน เพื่อนำมาประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติต่อไป

### ตัวชี้วัดทางชีวภาพในโรคไตเรื้อรัง โดยประเมินการทำงานของเซลล์เยื่อบุชั้นใน (endothelium)

#### 1. Asymmetric dimethylarginine (ADMA)

**คุณลักษณะ** ADMA<sup>25</sup> มีโครงสร้างคล้าย L-arginine เกิดขึ้นจากกระบวนการเผาผลาญโปรตีนในร่างกาย ADMA มีบทบาทยับยั้งกระบวนการสร้าง nitric oxide เป็นผลให้เซลล์เยื่อบุชั้นในทำงานผิดปกติ เลือดไปเลี้ยงไตลดลงและเกิดโรคไตเรื้อรังในที่สุด นอกจากนี้ ADMA ทำให้มีการสะสมเกลือในร่างกายและเกิดภาวะความดันสูงในไกลเมอรูลัสด้วย

ระดับ ADMA ในเลือดสามารถพยากรณ์การเสียชีวิตและการดำเนินโรคในผู้ที่มีโรคไตเรื้อรัง รวมถึงผู้ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เช่น การศึกษาของ Fliser D และคณะ<sup>26</sup> ในผู้ที่เป็นโรคไตจากสาเหตุอื่นนอกจากเบาหวาน 227 ราย พบว่า ผู้ที่มีระดับ ADMA ในเลือดสูงมีการดำเนินโรคเร็วกว่าผู้ที่มีระดับ ADMA ในเลือดต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยอัตราเสี่ยงเพิ่มขึ้น 1.47 (95% CI, 1.12-1.93) ต่อระดับ ADMA ที่เพิ่มขึ้น 0.1 ไมโครโมลต่อลิตร ในขณะที่การศึกษาของ Zoccali C และคณะ<sup>27</sup> พบว่า ระดับ ADMA ในเลือดที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการเสียชีวิต [(อัตราเสี่ยง 1.26 (95% CI, 1.11-1.41)] โรคหัวใจและหลอดเลือด [(อัตราเสี่ยง 1.17 (95% CI, 1.04-1.33) ในผู้ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

ข้อสรุป คือ ระดับ ADMA ในเลือด เป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพที่พยากรณ์การดำเนินโรคและการเสียชีวิตในผู้ที่มีโรคไตเรื้อรังได้ แต่ต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมก่อนนำมาประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติ เนื่องจากพบข้อจำกัดที่สำคัญ คือ ระดับ ADMA ในเลือดเพิ่มขึ้นได้ในโรคหรือภาวะอื่นๆ ที่มีความผิดปกติของเซลล์เยื่อบุชั้นในด้วย

### ตัวชี้วัดทางชีวภาพในโรคไตเรื้อรัง โดยประเมินความผิดปกติด้านเมตาบอลิก (metabolic disorders)

#### 1. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23)

**คุณลักษณะ** FGF-23<sup>28</sup> อยู่ในตระกูล fibroblast growth factor สร้างจากเซลล์กระดูกตัวอ่อนและตัวแก่ มีลักษณะเป็นโพลีเปปไทด์ ประกอบด้วยกรดอะมิโน 251 ตัว บทบาทของ FGF-23 เกี่ยวกับการควบคุมระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือด โดยมีกลไก ดังนี้

ก. จับกับ Klotho และยับยั้งการทำงานของ sodium-dependent phosphate cotransporters (Na/Pi IIa and Na/Pi IIc) ที่เซลล์ท่อไตส่วนต้น เป็นผลให้การดูดกลับฟอสเฟตในบริเวณนี้ลดลง

ข. ยับยั้งการทำงานของ 1 $\alpha$ -hydroxylase เป็นผลให้ลดการสังเคราะห์วิตามินดี

ค. ยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนพาราไธรอยด์จากต่อมพาราไธรอยด์

ระดับ FGF-23 ในเลือดเริ่มผิดปกติเมื่ออัตราการกรองของไตน้อยกว่า 90 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตรและเพิ่มสูงขึ้นตามระยะของโรค จากการศึกษาพบว่า ระดับ FGF-23 ในเลือดที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับความผิดปกติของหัวใจ จึงเพิ่มอัตราเสี่ยงการเสียชีวิต เช่น การศึกษาของ Kendrick J และคณะ<sup>29</sup> ในผู้ที่มีโรคไตเรื้อรัง 1,099 ราย ติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 2.9 ปี พบว่า ระดับ FGF-23 ในเลือดที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการเสียชีวิต การบำบัดทดแทนไต การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยกลุ่มที่มีระดับ FGF-23 ในเลือดสูงที่สุดมีอัตราเสี่ยงการเสียชีวิตเท่ากับ 2.17 (95% CI, 1.56-3.08)

Gutierrez OM และคณะ<sup>30</sup> ศึกษาในผู้ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 10,044 ราย พบว่า ระดับ FGF-23 ในเลือดเมื่อเริ่มรับการบำบัดทดแทนไตสัมพันธ์กับการเสียชีวิต โดยกลุ่มที่มีระดับ FGF-23 ในเลือดสูงที่สุดมีอัตราเสี่ยงเท่ากับ 5.7 (95% CI, 2.6-12.6) อย่างไรก็ตามพบว่า อาจมีปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่อระดับ FGF-23 ในเลือด เช่น อายุ เพศ อาหาร ระดับฟอสเฟตในเลือดและระดับวิตามินดีในร่างกาย ดังนั้นต้องมีการแปลผลอย่างระมัดระวัง

ข้อสรุป คือ การศึกษาส่วนใหญ่ของระดับ FGF-23 ในเลือดเกี่ยวกับการพยากรณ์การเสียชีวิต การดำเนินโรค การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ที่มีโรคไตเรื้อรัง รวมถึงผู้ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม แต่ต้องมีการศึกษาขนาดใหญ่เพิ่มเติมและกำจัดภาวะหรือปัจจัยที่อาจรบกวนการแปลผลก่อนที่จะนำไปประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติ

#### สรุป

การวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังต้องอาศัยการซักประวัติและการตรวจร่างกายที่ละเอียด รวมถึงวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ถูกต้องแม่นยำ ปัจจุบันวงการแพทย์ได้ค้นพบตัวชี้วัดทางชีวภาพหลายตัวที่มีคุณลักษณะเหมาะสมเหนือกว่าระดับครีเอตินินในเลือด (ดังตารางที่ 4) โดยเฉพาะระดับ cystatin C ในเลือด ซึ่งเริ่มมีการนำมาประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติมากขึ้น อย่างไรก็ตาม อาจต้องมีการศึกษาเกี่ยวกับตัวชี้วัดทางชีวภาพดังกล่าวเพิ่มเติมในประชากรไทยทั้งในด้านการวินิจฉัยและการพยากรณ์โรค เพื่อความถูกต้องของข้อมูล

ตารางที่ 4 สรุปตัวชี้วัดทางชีวภาพในโรคไตเรื้อรัง

ตัวชี้วัด	ตัวอย่าง	แหล่งที่สร้าง	การศึกษา	คำอธิบาย
Cystatin C	เลือด	เซลล์ที่มีนิวเคลียส	ไตเรื้อรัง	มีความไวและแม่นยำมากกว่าระดับครีเอตินินในเลือด
BTP	เลือด ปัสสาวะ	ไต สมอง หัวใจ น้ำไขสันหลัง จอประสาทตา	ไตเรื้อรัง	มีความไวและแม่นยำมากกว่าระดับครีเอตินินในเลือด แต่น้อยกว่าระดับ Cystatin C ในเลือด
NGAL	เลือด ปัสสาวะ	เซลล์ท่อไตส่วนต้น	ไตวายฉับพลัน >ไตเรื้อรัง	ประเมินการทำงานของท่อไตและบ่งถึงความรุนแรงของโรค
KIM-1	ปัสสาวะ	เซลล์ท่อไตส่วนต้น	ไตวายฉับพลัน >ไตเรื้อรัง	พบเมื่อมีความผิดปกติในไตเท่านั้นสัมพันธ์กับการอักเสบใน tubulointerstitium
NAG	ปัสสาวะ	เซลล์ท่อไตส่วนต้น	ไตวายฉับพลัน >ไตเรื้อรัง	สัมพันธ์กับการอักเสบใน tubulointerstitium
AGT	ปัสสาวะ	เซลล์ท่อไตส่วนต้น	ไตเรื้อรัง	สัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ของ Angiotensin II ในไต
L-FABP	ปัสสาวะ	เซลล์ท่อไตส่วนต้น	ไตเรื้อรัง	สัมพันธ์กับพังผืดและการอักเสบใน tubulointerstitium
Periostin	ปัสสาวะ	เซลล์กระดูกตัวอ่อน	ไตเรื้อรัง	พบเมื่อมีความผิดปกติในไตเท่านั้น สัมพันธ์กับพังผืดใน tubulointerstitium
ADMA	เลือด	การเผาผลาญโปรตีนในร่างกาย	ไตเรื้อรัง	พยากรณ์การดำเนินโรคและการเสียชีวิต
FGF-23	เลือด	เซลล์กระดูกตัวอ่อนและตัวแก่	ไตเรื้อรัง	มีความไวในการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรัง

### เอกสารอ้างอิง

- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int suppl* 2013; 3: S1-163.
- Ingsathit A, Thakkinstian A, Chairasert A, Sangthawan P, Gojaseni P, Kiattisunthorn K, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in the Thai adult population: Thai SEEK study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1567-75.
- Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez-Bruc C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005;38:1-8.
- Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med* 2013;369:932-43.
- Risch L, Blumberg A, Huber A. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1991-6.
- Choi A, Scherzer R, Bacchetti P, Tien PC, Saag MS, Gibert CL, et al. Cystatin C, albuminuria, and 5-year all-cause mortality in HIV-infected persons. *Am J Kidney Dis* 2010;56:872-82.
- Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006;145:237-46.
- Urade Y, Hayaishi O. Prostaglandin D synthase: structure and function. *Vitam Horm* 2000;58:89-120.
- White CA, Akbari A, Doucette S, Fergusson D, Hussain N, Dinh L, et al. Estimating GFR using serum beta trace protein: accuracy and validation in kidney transplant and pediatric populations. *Kidney Int* 2009;76:784-91.
- Astor BC, Shafi T, Hoogeveen RC, Matsushita K, Ballantyne CM, Inker LA, et al. Novel markers of kidney function as predictors of ESRD, cardiovascular disease, and mortality in the general population. *Am J Kidney Dis* 2012;59:653-62.
- Shafi T, Parekh RS, Jaar BG, Plantinga LC, Oberai PC, Eckfeldt JH, et al. Serum beta-trace protein and risk of mortality in incident hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1435-45.
- Coles M, Diercks T, Muehlenweg B, Bartsch S, Zolzer V, Tschesche H, et al. The solution structure and dynamics of human neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Mol Biol* 1999;289:139-57.
- Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Campo S, Fazio MR, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:337-44.
- Huo W, Zhang K, Nie Z, Li Q, Jin F. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel kidney-specific injury molecule playing potential double-edged functions in kidney injury. *Transplant Rev (Orlando)* 2010;24:143-6.
- Waanders F, Vaidya VS, van Goor H, Leuvenink H, Damman K, Hamming I, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction, and/or diuretics on urinary kidney injury molecule 1 excretion in nondiabetic proteinuric kidney

- disease: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009;53:16-25.
16. van Timmeren MM, Vaidya VS, van Ree RM, Oterdoom LH, de Vries AP, Gans RO, et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of graft loss in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007;84:1625-30.
  17. Skalova S. The diagnostic role of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) activity in the detection of renal tubular impairment. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2005;48:75-80.
  18. Kern EF, Erhard P, Sun W, Genuth S, Weiss MF. Early urinary markers of diabetic kidney disease: a nested case-control study from the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Am J Kidney Dis* 2010;55:824-34.
  19. Lynch KR, Peach MJ. Molecular biology of angiotensinogen. *Hypertension* 1991;17:263-9.
  20. Satirapoj B, Siritaweek N, Supasynhdh O. Urinary angiotensinogen as a potential biomarker of diabetic nephropathy. *Clin Kidney J* 2014;7:354-60.
  21. Storch J, McDermott L. Structural and functional analysis of fatty acid-binding proteins. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl:S126-31.
  22. Nielsen SE, Sugaya T, Hovind P, Baba T, Parving HH, Rossing P. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts progression to nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010;33:1320-4.
  23. Couto DL, Wu JH, Monette A, Rivard GE, Blostein MD, Galipeau J. Periostin, a member of a novel family of vitamin K-dependent proteins, is expressed by mesenchymal stromal cells. *J Biol Chem* 2008;283:17991-8001.
  24. Satirapoj B, Witton R, Ruangkanhanasetr P, Wantanasiri P, Charoenpitakchai M, Choovichian P. Urine periostin as a biomarker of renal injury in chronic allograft nephropathy. *Transplant Proc* 2014;46:135-40.
  25. Teerlink T. ADMA metabolism and clearance. *Vasc Med* 2005;10 Suppl 1:S73-81.
  26. Fliser D, Kronenberg F, Kielstein JT, Morath C, Bode-Boger SM, Haller H, et al. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2456-61.
  27. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001;358:2113-7.
  28. Kocelak P, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J. Fibroblast growth factor 23--structure, function and role in kidney diseases. *Adv Clin Exp Med* 2012;21:391-401.
  29. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, Smits G, et al. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1913-22.
  30. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359:584-92.

# Biomarkers for chronic kidney disease

Theerasak Tangwonglert, Bancha Satirapoj

*Division of Nephrology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine*

---

## Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is a major public health problem in Thailand. Serum creatinine and albuminuria are the sensitive markers of CKD progression in clinical practice, but these have limitations. Hence, early, more sensitive, biomarkers are required. There are many researches to find novel biomarkers with the appropriate attributes for diagnosis, assessing the severity of kidney injury and prognosis of CKD. The interesting biomarkers are cystatin C, beta-trace protein, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, kidney injury molecule-1, n-acetyl-beta-D-glucosaminidase, angiotensinogen, liver-type fatty acid-binding protein, periostin, asymmetric dimethylarginine and fibroblast growth factor 23. It will be important in future studies to validate the sensitivity and specificity of these biomarkers in a large cohort populations prior to implementation into routine CKD management. This review article summarized the most promising biomarkers for facilitating early detection and predicting clinical outcomes in CKD.

**Keywords:** biomarker, chronic kidney disease, glomerular filtration rate

---

# ตัวชี้วัดทางชีวภาพในปัสสาวะและการวินิจฉัยภาวะต่อต้านไตที่ปลูกถ่ายอย่างเฉียบพลัน

เศรษฐพร เศรษฐการุณย์, บุญธรรม จิระจันทร์  
งานโรคไต กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

## บทคัดย่อ

ภาวะต่อต้านไตที่ปลูกถ่ายอย่างเฉียบพลันเป็นปัจจัยสำคัญต่ออายุการทำงานของไตใหม่และระยะเวลาอยู่รอดของผู้ป่วย การวินิจฉัยภาวะต่อต้านไตในปัจจุบันต้องอาศัยการเจาะชิ้นเนื้อไตเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา การค้นพบตัวชี้วัดทางชีวภาพที่มีความไวและความจำเพาะสามารถทำให้วินิจฉัยภาวะต่อต้านไตได้รวดเร็วโดยไม่ต้องทำการเจาะชิ้นเนื้อไต ซึ่งเป็นหัตถการที่มีความเสี่ยงและอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนกับผู้ป่วย หลายการศึกษาที่ผ่านมาได้นำเสนอตัวชี้วัดในปัสสาวะที่อาจช่วยการวินิจฉัยภาวะต่อต้านไตได้ ซึ่งสามารถแบ่งออกได้เป็น 4 กลุ่ม 1) โปรตีนขนาดเล็กที่กรองผ่านโกลเมอรูลัส ได้แก่  $\alpha$ 1-microglobulin (A1MG) และ haptoglobin (Hp) 2) โปรตีนที่มีการสร้างขึ้นจำเพาะที่ไต ได้แก่ Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) และ Human leukocyte antigen class-II (HLA class II) 3) เอนไซม์ในปัสสาวะที่สร้างขึ้นที่ไต ได้แก่ TT isoenzymes of glutathione S-transferase (TT-GST), N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG), alkaline phosphatase (ALP), g-glutamyltransferase (GGT) และ alanylaminopeptidase (AAP) และ 4) เคมีโมโคโรไนโคโรไน และสารพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ได้แก่ tumor necrosis factor receptor-1 (TNFR1), interleukin-6 (IL-6), soluble IL6 receptor (sIL6R), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), และ monokine induced by IFN- $\gamma$  (Mig หรือ CXCL9) โดย NGAL, IL-6, sIL6R1, TNFR1, sVCAM-1 และ CXCL9 มีหลักฐานสนับสนุนว่าน่าจะเป็นตัวชี้วัดที่ดีสำหรับภาวะต่อต้านไต อย่างไรก็ตามความไวและความจำเพาะของตัวชี้วัดเหล่านี้ยังค่อนข้างต่ำและเป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ที่ไปข้างหน้าเท่านั้น จำเป็นต้องมีการศึกษาไปข้างหน้าที่มีการควบคุมในการยืนยันประสิทธิภาพของตัวชี้วัดเหล่านี้ต่อไป

**คำสำคัญ:** ภาวะต่อต้านไตที่ปลูกถ่ายอย่างเฉียบพลัน, ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต, ดัชนีชี้วัดทางไต

**ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ. เศรษฐพร เศรษฐการุณย์** หน่วยงานโรคไต กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี 2 ถนนพญาไท เขตราชเทวี กทม. 10400 E mail: [jsethaporn@gmail.com](mailto:jsethaporn@gmail.com)

การปลูกถ่ายไต (kidney transplantation) เป็นการบำบัดทดแทนไตที่ดีที่สุดสำหรับผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้น เพิ่มคุณภาพชีวิตให้ผู้ป่วย และลดภาระค่าใช้จ่ายจากการฟอกเลือดระยะยาว<sup>1</sup> แต่ภายหลังการปลูกถ่ายไตอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนตามมา ได้แก่ การติดเชื้อ เบาหวาน ความดันเลือดสูง และไตวายฉับพลัน

ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยและรุนแรง มีผลลดอายุการอยู่รอดของไตใหม่ที่ได้รับการปลูกถ่าย (allograft survival) คือภาวะไตวายฉับพลัน (acute kidney injury; AKI) พบอุบัติการณ์ร้อยละ 4-10 สำหรับการปลูกถ่ายไตที่ได้รับจากผู้บริจาคมีชีวิต (Living related kidney transplant) และร้อยละ 5-50 สำหรับการปลูกถ่ายไตที่ได้รับจากผู้บริจาคเสียชีวิต (Deceased donor kidney transplant)<sup>2</sup> ภาวะไตวายฉับพลันเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น การมีเลือดคั่งไปเลี้ยงไตใหม่อีกครั้งภายหลังการขาดเลือดไปเลี้ยง (ischemia-reperfusion) การขาดสารน้ำของร่างกาย การติดเชื้อแบคทีเรียหรือไวรัส พิษจากยา การกลับเป็นซ้ำของโรคไตเดิม (recurrent disease) และสาเหตุที่สำคัญคือ ภาวะต่อต้านไตที่ปลูกถ่ายอย่างเฉียบพลัน (acute allograft rejection) พบว่าภาวะต่อต้านไตที่ปลูกถ่าย

อย่างเฉียบพลันเป็นปัจจัยสำคัญลดอายุการทำงานของไตใหม่และลดอายุการอยู่รอดของผู้ป่วย<sup>3</sup> เดิมความผิดปกติที่สงสัยว่าผู้ป่วยอาจมีภาวะต่อต้านไตที่ปลูกถ่ายอย่างเฉียบพลัน คือ การมีระดับซีรั่มครีเอตินินที่สูงผิดปกติจากเดิม เนื่องจากซีรั่มครีเอตินินมีข้อจำกัดหลายประการ<sup>4</sup> ได้แก่

- 1) ค่าที่สูงขึ้นจะบอกภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดขึ้นมาแล้ว 24-48 ชั่วโมง
- 2) มีความไวต่ำกว่าระดับการทำงานของไต (Glomerular filtration rate, GFR) ที่เสียหาย โดยซีรั่มครีเอตินินจะสูงขึ้นเมื่อมีความเสียหายเกิดขึ้นกับไตไปแล้วกว่าร้อยละ 50
- 3) มีความจำเพาะต่อพยาธิสภาพของไตต่ำ
- 4) ไม่สามารถบอกความรุนแรงได้จนกว่าจะมีระดับจะเข้าสู่สภาวะเสถียร (steady state) ซึ่งใช้เวลาหลายวัน

ปัจจุบันการวินิจฉัยภาวะต่อต้านไตต้องอาศัยการเจาะชิ้นเนื้อไต (kidney biopsy) เพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา ซึ่งเป็นหัตถการที่มีการบาดเจ็บต่อร่างกาย (invasive procedure) เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดเลือดออก และการติดเชื้อระหว่างการทำหัตถการได้ ผู้ป่วยที่มีภาวะต่อต้านไตอย่างเฉียบพลันและไม่ได้รับการรักษาที่ทันท่วงที

จะมีการสูญเสียหน้าที่ของไตใหม่เรื้อรัง (chronic allograft dysfunction) จนเกิดการสูญเสียไตใหม่ (graft loss) มากถึงร้อยละ 50 และเพิ่มอัตราการตายของผู้ป่วยเป็น 3 เท่า ทำให้คุณภาพชีวิตเลวลง และเพิ่มค่ารักษาพยาบาลขึ้น 4 เท่า<sup>6</sup> ด้วยเหตุนี้จึงมีความพยายามศึกษาและทดลองหาตัวชี้วัดทางกายภาพ (biomarker) ที่มีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ที่สูงขึ้น เพื่อสามารถช่วยในการวินิจฉัยและให้การรักษากภาวะไตวายฉับพลันได้ทันที่ โดยไม่ต้องทำการเจาะชิ้นเนื้อไตและส่งตรวจทางพยาธิวิทยา ปัสสาวะเป็นสารคัดหลั่งของร่างกายที่เก็บได้ง่าย สะดวก เก็บได้ปริมาณมาก ไม่ทำให้มีการบาดเจ็บต่อร่างกาย และค่อนข้างเสถียร จึงมีการศึกษาสารต่างๆ ในปัสสาวะเพื่อหาตัวชี้วัดที่มีทั้งความไวและแม่นยำสูงสำหรับการวินิจฉัยภาวะต่อไตตั้งแต่ระยะแรกเกิด

ตัวชี้วัดทางกายภาพ หรือ biomarker หมายถึง เซลล์ สารเคมี โมเลกุล หรือการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม ที่เป็นเครื่องมือช่วยการวินิจฉัยและพยากรณ์โรค<sup>7</sup> โดยตัวชี้วัดทางกายภาพในปัสสาวะที่ดีควรมีคุณสมบัติดังนี้

- 1) บ่งชี้ถึงพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในไต และสามารถระบุได้ว่าเกิดกับส่วนไหนของไต
- 2) ได้ผลตรวจรวดเร็ว และแม่นยำ
- 3) เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีความคุ้มค่า (cost-effectiveness) เช่น colorimetric-based assay, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) หรือ เทคนิคจุ่มแถบวัดในปัสสาวะ (urine dip stick test)
- 4) ระดับที่ตรวจพบในปัสสาวะสัมพันธ์กับพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นฉับพลันในไต
- 5) ช่วยทำนายการดำเนินโรคและภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้
- 6) ช่วยตัดสินใจการรักษาที่เหมาะสมได้ทันที่

ปัจจุบันตัวชี้วัดทางชีวภาพในปัสสาวะสำหรับการวินิจฉัยภาวะต่อไต อาจแบ่งเป็น 4 กลุ่มใหญ่ ดังนี้

- 1) โปรตีนขนาดเล็กที่กรองผ่านโกลเมอรูลัส
- 2) โปรตีนที่สร้างขึ้นจำเพาะที่ไต
- 3) เอนไซม์ที่สร้างจากไต
- 4) เคมีไคน์ (chemokines) และไซโตไคน์ (cytokines)

รวมถึงสารพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ

ต่อไปนี้จะกล่าวรายละเอียดของตัวชี้วัดแต่ละกลุ่มรวมถึงการศึกษาที่เกี่ยวข้อง

### 1. โปรตีนขนาดเล็กที่กรองผ่านโกลเมอรูลัส

เป็นโปรตีนที่สร้างจากเซลล์ต่างๆ ของร่างกายเข้าสู่กระแสเลือด มีขนาดโมเลกุลน้อยกว่า 40 กิโลดาลตัน ถูกกรองอย่างอิสระผ่านโกลเมอรูลัส และถูกดูดกลับทั้งหมดที่ท่อไตส่วนต้น โปรตีนกลุ่มนี้ได้แก่  $\alpha$ -1-microglobulin และ haptoglobin การพบระดับโปรตีนในปัสสาวะที่สูงขึ้นบ่งบอกถึง การมีโปรตีนเหล่านี้จำนวนมากถูกกรองผ่านไต หรือ หมายถึงท่อไตทำงานผิดปกติไม่สามารถดูดกลับโปรตีนเหล่านี้ได้หมด ในภาวะต่อไต มีการอักเสบ การบาดเจ็บของท่อไต ทำให้โปรตีนเหล่านี้สูงขึ้น จึงมีการศึกษานำโปรตีนเหล่านี้มาช่วยวินิจฉัยภาวะต่อไต

Beatrice Stubendorff และคณะ<sup>8</sup> ตรวจวัดโปรตีน 2 ชนิดในปัสสาวะ คือ  $\alpha$ -1-microglobulin (A1MG) และ haptoglobin

(Hp) เพื่อใช้เป็นตัวชี้วัดภาวะต่อไตอย่างเฉียบพลัน โดยศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 116 ราย ประกอบด้วยผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไตยืนยันว่ามีภาวะต่อไตจำนวน 58 ราย และผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ 58 ราย ผลการศึกษาพบว่า ระดับโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะต่อไตสูงกว่ากลุ่มที่มีการทำงานของไตปกติอย่างมีนัยสำคัญ คือ A1MG 29.13 เทียบกับ 22.06 ไมโครกรัม/มล. ( $p=0.001$ ), Hp 628.34 เทียบกับ 248.57 ไมโครกรัม/มล. ( $p=0.003$ ) การใช้ A1MG หรือ Hp ตัวใดตัวหนึ่งสำหรับวินิจฉัยภาวะต่อไต พบว่าโปรตีนทั้งสองเป็นตัวชี้วัดที่มีความไวต่ำ โดย A1MG มีความไวและความจำเพาะร้อยละ 65 และ 80 ตามลำดับ ส่วน Hp มีความไวและความจำเพาะร้อยละ 67 และ 91 ตามลำดับ การใช้โปรตีน 2 ชนิดร่วมกันเพื่อตรวจหาภาวะต่อไตช่วยเพิ่มความไวของตัวชี้วัดเป็นร้อยละ 85 และมีความจำเพาะร้อยละ 80 การศึกษานี้ A1MG และ Hp ดูเหมือนจะเป็นตัวชี้วัดทางกายภาพที่ดีสำหรับการวินิจฉัยและทำนายภาวะต่อไตได้อย่างเฉียบพลัน แต่การศึกษานี้มีข้อจำกัด เพราะ Hp เป็นโปรตีนในกระแสเลือดที่จับกับฮีโมโกลบินอิสระ และเป็นโปรตีนที่เพิ่มขึ้นในภาวะที่มีการอักเสบของร่างกายด้วย ดังนั้น ระดับฮีโมโกลบินและภาวะการอักเสบจึงอาจรบกวนการแปลผลของระดับ Hp นอกจากนี้ ยังเป็นการศึกษาย้อนหลังจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาแบบไปข้างหน้าและมีการควบคุมตัวแปรต่างๆ (prospective randomized controlled trial) เพื่อยืนยันถึงประโยชน์ของ A1MG และ Hp ในปัสสาวะ

### 2. โปรตีนที่สร้างขึ้นจำเพาะที่ไต

เป็นโปรตีนที่ตรวจพบจากการวิเคราะห์ทางพันธุกรรม (genomic และ proteomic) ถูกสร้างขึ้นจำเพาะที่ไตเมื่อเกิดพยาธิสภาพ โปรตีนกลุ่มนี้ได้แก่ Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), Human leukocyte antigen class-II (HLA class II)

#### 2.1 Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

NGAL เป็นโปรตีนขนาดโมเลกุล 21 กิโลดาลตัน สร้างขึ้นจากนิวโทรฟิลล์ และเซลล์เยื่อในร่างกาย NGAL มีหน้าที่ลำเลียงขนส่งธาตุเหล็ก ควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ และการแบ่งตัวของเซลล์ และเป็นส่วนหนึ่งของภูมิคุ้มกันตามกำเนิด (innate immunity) ต่อการติดเชื้อแบคทีเรีย<sup>9</sup> NGAL ถูกสร้างจาก 2 แหล่งใหญ่ๆ

- 1) ตับ ม้าม และนิวโทรฟิลล์ที่ถูกกระตุ้น ซึ่งเป็น systemic pool
- 2) ไต

NGAL ผ่านการกรองที่โกลเมอรูลัสและถูกดูดกลับที่ท่อไตส่วนต้น ในภาวะที่ไม่มีมีการอักเสบของร่างกาย NGAL ที่กรองผ่านจะถูกดูดกลับหมด ทำให้ตรวจไม่พบ NGAL ในปัสสาวะ ในกรณีที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากสาเหตุต่างๆ NGAL จะเพิ่มปริมาณสูงขึ้นอย่างรวดเร็วบริเวณ loops of Henle และ distal tubule และถูกขับทิ้งทางปัสสาวะ<sup>4</sup> NGAL ทนต่อการย่อยสลายทางโปรตีน และถูกตรวจพบได้ทางห้องปฏิบัติการ

การศึกษาต่างๆ ที่ผ่านมารวมถึงการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเมื่อเร็วๆ นี้แสดงให้เห็นว่า NGAL สามารถนำมาใช้วินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างถูกต้องแม่นยำ สำหรับการศึกษา

ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต การตรวจพบ NGAL ในปัสสาวะของผู้บริจาคไตและผู้รับไตสามารถทำนาย delayed initial graft function ได้<sup>10, 11</sup> มีการศึกษาที่สนับสนุนประโยชน์ของ NGAL เพื่อใช้วินิจฉัยแยกโรคไตวายเฉียบพลันที่เกิดจากภาวะต่อต้านไตออกจากสาเหตุอื่นๆ และสามารถใช้ตรวจติดตามผลการรักษาได้ด้วย ทั้งหมดเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า

ปีค.ศ. 2012 Nils Heyne และคณะ<sup>4</sup> ทำการศึกษาผู้ป่วยที่รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 182 ราย พบผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน 44 ราย คิดเป็นร้อยละ 24.2 ของทั้งหมด และผู้ป่วย 44 รายนี้มีสาเหตุไตวายจากภาวะต่อต้านไตเฉียบพลัน 9 ราย ทั้งหมดยืนยันการวินิจฉัยโดยการเจาะชิ้นเนื้อไตตรวจทางพยาธิวิทยา ส่วนผู้ป่วยที่เหลือ 35 รายเกิดไตวายจากสาเหตุอื่นๆ ได้แก่ ภาวะขาดสารน้ำ การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อไวรัส (cytomegalovirus and polyoma virus infection) พิษจากยากดภูมิคุ้มกัน calcineurin inhibitor ไตวายเฉียบพลันชนิด acute tubular necrosis การศึกษานี้พบค่ามัธยฐานของระดับ NGAL ในปัสสาวะสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะต่อต้านไต (339 ไมโครกรัม/มล.) และกลุ่มผู้ป่วยไตวายจากสาเหตุอื่นๆ (59.1 ไมโครกรัม/มล.) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ (7.8 ไมโครกรัม/มล.;  $p < 0.001$ ) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะต่อต้านไตมีระดับ NGAL ในปัสสาวะสูงที่สุดเมื่อใช้ระดับ NGAL ที่ 100 ไมโครกรัม/มล. เป็นตัวทำนายภาวะต่อต้านไต พบว่า NGAL สามารถทำนายภาวะต่อต้านไตได้ถูกต้อง โดยมีความไวเท่ากับร้อยละ 100 และความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 93 หลังผู้ป่วยได้รับการรักษาพบระดับ NGAL ในปัสสาวะลดลงอย่างรวดเร็ว อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดตรงที่มีกรคัดผู้ป่วยที่มีภาวะการอักเสบ (systemic inflammatory response syndrome) ออก ทำให้การนำไปใช้หรือการแปลผลยังไม่ชัดเจน นอกจากนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้มีค่าซีรัมครีเอตินินที่ค่อนข้างสูง ซึ่งอาจหมายถึงผู้ป่วยมีภาวะต่อต้านไตที่ค่อนข้างรุนแรงแล้ว ทำให้ผลวัดจุดประสงค์ของการหาตัวชี้วัดเพื่อช่วยวินิจฉัยภาวะต่อต้านไตตั้งแต่ระยะเริ่มแรก

ปีค.ศ. 2013 Junko Kohei และคณะ<sup>12</sup> ทำการศึกษาผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคมีชีวิตจำนวน 71 ราย ด้วยการตรวจวัดระดับ NGAL ในเลือด NGAL, interleukin-18, liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP) ในปัสสาวะ พบ ระดับ NGAL ในเลือดและในปัสสาวะสัมพันธ์กับการเกิดภาวะต่อต้านไตมากกว่าตัวชี้วัดอื่นๆ ทั้งหมดได้รับการยืนยันการวินิจฉัยภาวะต่อต้านไตโดยการเจาะชิ้นเนื้อไตตรวจทางพยาธิวิทยา การศึกษานี้เสนอค่าที่เหมาะสมของการวินิจฉัยภาวะต่อต้านไตดังนี้ ระดับ NGAL ในเลือด 161.9 นาโนกรัม/มล. ซึ่งมีความไวร้อยละ 67 และความจำเพาะร้อยละ 83 (positive predictive value; PPV ร้อยละ 44) และระดับ NGAL ในปัสสาวะที่ 60 นาโนกรัม/มล. ซึ่งมีความไวร้อยละ 75 และความจำเพาะร้อยละ 81 (PPV ร้อยละ 45)

## 2.2 Human leukocyte antigen class-II (HLA class II)

ผู้ป่วยที่มีภาวะต่อต้านไตอย่างเฉียบพลันพบมีการแสดงออกของแอนติเจน HLA class II รวมถึง HLA-DR เพิ่มสูงขึ้นที่บริเวณเซลล์เยื่อบุท่อไต โดยจำนวนเซลล์ที่มีการแสดงออกของ HLA-DR ในปัสสาวะของผู้ป่วยที่มีภาวะต่อต้านไตเพิ่มสูงขึ้น 6 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีค่าการทำงานของไตใหม่ปกติ<sup>1</sup>

Sigdel และคณะ<sup>13</sup> ศึกษาตัวอย่างปัสสาวะของผู้ป่วย 3 กลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตใหม่ปกติ ผู้ป่วยที่มีภาวะต่อต้านไต และผู้ป่วยสุขภาพแข็งแรงไม่เคยได้รับการปลูกถ่ายไต พบมีโปรตีน 9 ชนิดที่จำเพาะต่อการวินิจฉัยภาวะต่อต้านไต มีโปรตีน 4 ชนิดใน 9 ชนิดที่เกี่ยวข้องกับ HLA-class II โดยตรวจพบ HLA-DR ในปัสสาวะสูงขึ้นได้ตั้งแต่ 5 วันก่อนที่จะมีอาการของภาวะต่อต้านไต โดย HLA class II มีความไวและความจำเพาะในการทำนายภาวะต่อต้านไตร้อยละ 80 และ 98 ตามลำดับ

## 3. เอนไซม์ในปัสสาวะที่สร้างจากไต

สามารถแบ่งออกตามตำแหน่งของส่วนประกอบของเซลล์ที่ทำหน้าที่สร้างสารเหล่านี้ได้ ดังนี้

**3.1 Ptiisoenzymes of glutathione S-transferase (TT-GST)** เป็นเอนไซม์ที่สร้างในไซโตพลาสซึมของเซลล์ท่อไต มีหลักฐานสนับสนุนการนำ TT-GST มาใช้ประโยชน์เพื่อวินิจฉัยแยกโรคภาวะต่อต้านไต Jakub Kuzniar และคณะ<sup>14</sup> ศึกษาการปลูกถ่ายไตที่ได้รับบริจาคจากผู้เสียชีวิตจำนวน 60 ราย ซึ่งแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตใหม่ปกติ 26 ราย ผู้ป่วยมีภาวะต่อต้านไตที่ได้รับการยืนยันโดยเจาะชิ้นเนื้อไตตรวจทางพยาธิวิทยา 22 ราย และ ผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน 12 ราย ผลการศึกษาพบระดับ TT-GST ในปัสสาวะสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่มีภาวะต่อต้านไต 17.24 ไมโครกรัมต่อลิตร เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ 11.95 ไมโครกรัมต่อลิตร ( $p < 0.0002$ ) และผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน 11.71 ไมโครกรัมต่อลิตร ( $p < 0.007$ ) อย่างไรก็ตามการใช้ TT-GST ยังมีข้อจำกัด เนื่องจากค่า TT-GST ในปัสสาวะที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับระยะเวลาการขาดเลือดมาเลี้ยงไตก่อนการปลูกถ่ายไต (cold ischemic และ warm ischemic time) ด้วย

**3.2 N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG)** เป็นเอนไซม์ที่สร้างจาก lysosome ของเซลล์ท่อไตส่วนต้น มีขนาดโมเลกุลมากกว่า 130 กิโลดาลตัน ในภาวะที่มีการทำลายของเซลล์ท่อไตหรือกรณีที่มีการทำงานเพิ่มขึ้นของ lysosome จะตรวจพบ NAG ปริมาณสูงในปัสสาวะ NAG เป็นตัวชี้วัดที่มีความไวมาก ขณะเดียวกันก็เป็นข้อเสีย เนื่องจากปัจจัยแม้เพียงเล็กน้อยที่มากกระทบต่อเซลล์ท่อไตก็สามารถทำให้ NAG มีระดับสูงขึ้น ทำให้ความจำเพาะของ NAG ต่ำ นอกจากนี้ NAG ยังมีข้อจำกัดในการเก็บตัวอย่างที่ทำได้ยากและเป็นเอนไซม์ที่ไม่เสถียร การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า NAG มีประโยชน์ช่วยวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันมากกว่า<sup>15</sup>

ปีค.ศ. 2000 Peter Kotanko<sup>16</sup> ศึกษาผู้ป่วยที่รับการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคเสียชีวิตจำนวน 123 ราย พบเป็นผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติจำนวน 27 ราย เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะต่อต้านไตโดยวินิจฉัยจากการเจาะชิ้นเนื้อไตตรวจทางพยาธิวิทยา 5 ราย และเป็นผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันชนิด acute tubular necrosis (ATN) 22 ราย กลุ่ม ATN มีค่า NAG ในปัสสาวะเพิ่มขึ้นสูงสุด คือ  $12 \pm 10$  ยูนิต/มิลลิโมล รองลงมาคือกลุ่มที่มีภาวะต่อต้านไต  $7 \pm 8$  ยูนิต/มิลลิโมล ซึ่งสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายไต (กลุ่มควบคุม)  $1.8 \pm 1$  ยูนิต/มิลลิโมล อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$  และ  $p < 0.01$  ตามลำดับ) ในการศึกษาที่ยังรายงานเพิ่มเติมเกี่ยวกับระดับโปรตีน neopterin ในปัสสาวะ พบ neopterin สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่มีภาวะต่อต้านไต  $508 \pm 419$  นาโนโมล/มิลลิโมล เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม  $270 \pm 126$  นาโนโมล/

มิลลิโมล ( $p < 0.01$ ) และมีการนำเสนอลำดับส่วนของ neopterin และ NAG ในปัสสาวะ (ratio of urinary neopterin to NAG excretion, UNNR) ซึ่งพบว่า UNNR มีค่าสูงที่สุดในกลุ่มที่มีภาวะต่อต้านไต คือ 80 นาโนโมล/ยูนิท และมีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยภาวะต่อต้านไตเป็นร้อยละ 80 และร้อยละ 79 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามการใช้ UNNR มีข้อจำกัดสำหรับผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตปกติ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีระดับ NAG ในปัสสาวะต่ำ ทำให้ค่า UNNR สูง เกิดการแปลผลผิดพลาดว่าผู้ป่วยมีภาวะต่อต้านไต

Jakub Kuzniar และคณะ<sup>14</sup> ศึกษาในระดับเอนไซม์และโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคเสียชีวิตจำนวน 60 ราย พบว่าระดับ NAG ในปัสสาวะของผู้ป่วยที่มีภาวะต่อต้านไตมีค่า 1,036.45 นาโนโมล/ชม./มก.ของครีเอตินินสูงกว่าผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน 717.3 นาโนโมล/ชม./มก.ของครีเอตินิน ( $p < 0.005$ ) และผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ 382.41 นาโนโมล/ชม./มก.ของครีเอตินิน ( $p < 0.05$ ) แต่เมื่อเปรียบเทียบเฉพาะระหว่างกลุ่มที่มีภาวะต่อต้านไตกับกลุ่มไตวายเฉียบพลัน พบว่าผลที่ได้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ และการศึกษาของ Sureshkumar KK และคณะ<sup>17</sup> ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 20 ราย ผู้ป่วย 5 รายได้รับการวินิจฉัยจากการเจาะชิ้นเนื้อไตตรวจทางพยาธิวิทยาว่ามีภาวะต่อต้านไต พบว่า การใช้ NAG ที่ 20 มิลลิยูนิท/มก. เพื่อวินิจฉัยภาวะต่อต้านไตอย่างเฉียบพลันมีความไวที่ร้อยละ 67 และความจำเพาะที่ร้อยละ 73 เท่านั้น ผลการศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นว่า NAG ไม่ใช่ตัวชี้วัดที่ดีสำหรับภาวะต่อต้านไตเนื่องจากความจำเพาะต่อภาวะต่อต้านไตต่ำ

**3.3 Alkaline phosphatase (ALP),  $\gamma$ -glutamyltransferase (GGT), alanylaminopeptidase (AAP)** เป็นเอนไซม์ที่สร้างบริเวณ brush border ของเซลล์ การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์เหล่านี้ในปัสสาวะแสดงว่า brush border ของเซลล์มีการถูกทำลาย การศึกษาเกี่ยวกับเอนไซม์กลุ่มนี้ในแง่ตัวชี้วัดสำหรับภาวะต่อต้านไตยังมีน้อย และผลจากการศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่าเอนไซม์เหล่านี้ยังไม่มี ความจำเพาะพอที่จะเป็นตัวชี้วัดสำหรับภาวะต่อต้านไต<sup>14</sup> อีกทั้งเอนไซม์เหล่านี้มีข้อจำกัดในการเก็บส่งตรวจเนื่องจากความเสถียรของเอนไซม์ต่ำ ทำให้การตรวจวิเคราะห์ยุ่งยาก คือต้องรีบทำการตรวจภายใน 4 ชั่วโมงหลังจากเก็บตัวอย่างปัสสาวะ และจำเป็นต้องกำจัดสารต่างๆ ที่รบกวนการแปลผลออกโดยการกรองผ่าน chromatographic column<sup>15</sup>

#### 4. Chemokines, cytokines และสารพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ

Chemokines และ cytokines เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ส่งสัญญาณทางเคมีและเป็นโปรตีนกลุ่มแรกที่ดึงดูดเม็ดเลือดขาวมายังบริเวณที่มีการอักเสบ มีหน้าที่เพื่อสื่อสารปฏิสัมพันธ์ระหว่างเซลล์เป็นตัวกระตุ้นกระบวนการอักเสบ และตอบสนองต่อการติดเชื้อ

แนวคิดของการศึกษาโปรตีนกลุ่มนี้เพื่อนำมาเป็นตัวชี้วัดภาวะต่อต้านไตสืบเนื่องมาจากระหว่างการเกิดภาวะต่อต้านไตจะเกิดกระบวนการอักเสบ ซึ่งกระตุ้นเซลล์เยื่อของไตให้หลั่ง chemokines และ cytokines เข้าสู่เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน นำไปสู่การทำลายเนื้อเยื่อตามมา ดังนั้นการตรวจวัดระดับ chemokines และ cytokines ที่สูงผิดปกติอาจเป็นตัวชี้วัดการมีภาวะต่อต้านไต

ระยะแรกเป็นการศึกษาทางพยาธิวิทยาของเซลล์เยื่อไต

มนุษย์ที่เพาะเลี้ยงในห้องทดลอง<sup>18</sup> พบว่า เซลล์ที่ถูกกระตุ้นด้วย interleukin-17 (IL-17) สามารถสร้าง inflammatory mediators เช่น interleukin-6 (IL-6) และ interleukin-8 (IL-8) ทำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันตามมา ดังนั้นการตรวจพบระดับของ cytokines เหล่านี้สูงผิดปกติอาจเป็นสัญญาณเตือนให้เราทราบว่ามีภาวะต่อต้านไตอย่างเฉียบพลันเกิดขึ้น

Tumor necrosis factor (TNF) เป็น cytokine ที่มีบทบาทสำคัญมากในกระบวนการอักเสบและการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน TNF ออกฤทธิ์ผ่านตัวรับ receptor 2 ชนิด คือ tumor necrosis factor receptor-1 (TNFR1) และ tumor necrosis factor receptor-2 (TNFR2) การศึกษาเบื้องต้นพบว่า ในภาวะต่อต้านไต TNF ออกฤทธิ์ผ่าน TNFR2

ปีค.ศ. 2009 U. Hoffmann และคณะ<sup>19</sup> ศึกษาการแสดงออกของ TNFR2 ในชิ้นเนื้อไตของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายควบคู่ไปกับการทดลองในหนู ผลพบว่าชิ้นเนื้อทั้งจากของรายและหนูที่มีภาวะต่อต้านไตเกิดขึ้นมีการแสดงออกของ TNFR2 สูงขึ้นในเซลล์เยื่อบุไต podocytes, B lymphocytes, monocytes และ macrophages อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) การแสดงออกของ TNFR2 สัมพันธ์กับการทำงานของไต คือผู้ป่วยที่มีระดับซีรัมครีเอตินินสูงซึ่งก็พบการแสดงออกของ TNFR2 สูงขึ้นเช่นกัน ข้อดีของการตรวจวัด TNFR2 คือ คุณลักษณะของผู้บริจาคไตไม่ว่าอายุ เพศ ของผู้บริจาค ระยะเวลาที่ขาดเลือดไปเลี้ยงไตก่อนการปลูกถ่าย รวมถึงจำนวนที่ไม่ตรงกันของสารพันธุกรรม (number of mismatches) ไม่มีผลต่อการแสดงออกของ TNFR2 อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ออกแบบเป็นลักษณะเชิงวิเคราะห์ที่ไปข้างหน้า บทบาทของ TNFR2 ต่อภาวะต่อต้านไตจึงเป็นเพียงสมมติฐานเท่านั้น บทบาทที่แน่ชัดจำเป็นต้องอาศัยการศึกษาแบบ prospective controlled trial เพื่อการพิสูจน์ต่อไปในอนาคต

Cytokines อื่นๆ ที่ศึกษาเพื่อใช้เป็นตัวชี้วัดสำหรับภาวะต่อต้านไต ได้แก่ interleukin-1Ra (IL-1Ra), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), interleukin-20 (IL-20), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), soluble CD40 ligand (sCD40L), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) และ monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) ส่วนใหญ่ยังเป็นเพียงการศึกษาแบบ cohort<sup>20,21</sup> การศึกษาพบว่า IL-6 มีแนวโน้มอาจเป็นตัวชี้วัดสำหรับภาวะต่อต้านไตได้ แต่ทั้งหมดยังรอการพิสูจน์ทางคลินิกที่ยืนยันทั้งความไวและความจำเพาะ

ปีค.ศ. 2012 Stephen W. Reinhold และคณะ<sup>22</sup> ศึกษาทดสอบสมมติฐานที่ว่าระดับ cytokines ในปัสสาวะที่สูงขึ้นบ่งชี้ถึงการมีภาวะต่อต้านไตอย่างเฉียบพลัน ด้วยการตรวจวัดระดับ interleukin-6 (IL-6), soluble IL6 receptor (sIL6R), tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1) และ soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) ในปัสสาวะของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 35 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะต่อต้านไตเกิดขึ้นเร็ว ภาวะต่อต้านไตเกิดขึ้นภายใน 14 วัน หลังการปลูกถ่ายไต (early acute transplant rejection) จำนวน 8 ราย กลุ่มที่ 2 เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะต่อต้านไตเกิดขึ้น 2-3 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต จำนวน 9 ราย โดยทั้งสองกลุ่มข้างต้นได้รับการยืนยันการวินิจฉัยจากชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยาและกลุ่มที่ 3 ซึ่งเป็นกลุ่มควบคุม เป็นผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะต่อต้านไตเกิดขึ้นทั้งที่ 14 วัน และ

ที่ 3 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต จำนวน 18 ราย พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับ IL-6, sIL6R, TNFR1 และ sVCAM-1 สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 ( $p < 0.01$ ) นอกจากนี้ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ก็มีระดับ sIL6R และ sVCAM-1 ในปัสสาวะสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ 3 ( $p = 0.042$ ) โดยสรุป การเพิ่มขึ้นของระดับ IL-6, sIL6R, TNFR1 และ sVCAM-1 ในปัสสาวะสามารถเป็นตัวบ่งชี้การเกิดภาวะต่อต้านไตที่เกิดขึ้นเร็ว นอกจากนี้ sVCAM-1 ยังเป็นตัวชี้วัดของการเกิดภาวะต่อต้านไตที่จะเกิดขึ้นตามมาภายหลังได้ โดยผู้ป่วยมีระดับ sVCAM-1 เพิ่มขึ้นตั้งแต่วันที่ 14 หลังการปลูกถ่ายไต แต่มีภาวะต่อต้านไตเกิดขึ้นที่ 2-3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต นอกจากนี้ sVCAM-1 มีแนวโน้มนำมาใช้ตรวจติดตามผลการรักษาได้ด้วย เนื่องจากพบว่า ระดับ sVCAM-1 ที่สูงในผู้ป่วยที่มีภาวะต่อต้านไตลดลงภายหลังให้การรักษาด้วยยากดภูมิ ( $p = 0.05$ ) PPV ความไว ความจำเพาะ สำหรับค่าของ cytokine แต่ละตัวในการนำมาใช้วินิจฉัยภาวะต่อต้านไตอย่างเฉียบพลัน แสดงไว้ในตารางที่ 1

สำหรับ chemokines และ cytokines อื่นๆ ที่มีหลักฐานทางการศึกษาได้แก่ interferon gamma (IFN- $\gamma$ )-induced protein 10 kDa หรือ IP-10 หรืออีกชื่อหนึ่งคือ CXCL10 และ monokine induced by IFN- $\gamma$  หรือ Mig หรืออีกชื่อหนึ่งคือ CXCL9 ความสนใจในโปรตีนทั้งสองชนิดนี้เริ่มต้นมาจากการศึกษาของ Hu และคณะ<sup>23, 24</sup> แบบเชิงวิเคราะห์ไปข้างหน้า จุดประสงค์เพื่อหาตัวชี้วัดที่บ่งชี้การบาดเจ็บของไตตั้งแต่ระยะเริ่มแรก โดยศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 113 ราย มีผู้ป่วยที่มีระดับซีรัมครีเอตินินเพิ่มขึ้นร้อยละ 20 จากค่าปกติจำนวน 84 ราย และเป็นผู้ป่วยที่มีระดับซีรัมครีเอตินินคงที่จำนวน 29 ราย เป็นกลุ่มควบคุม ทั้งหมดจะถูกเก็บตัวอย่างปัสสาวะก่อนที่จะได้รับการปลูกถ่ายไต นอกจากนี้ยังมีกลุ่มควบคุมอีกกลุ่มหนึ่ง ซึ่งเป็นผู้ที่มีสุขภาพแข็งแรงและไม่ได้รับการปลูกถ่ายไตมาก่อนจำนวน 19 ราย พบว่าปัสสาวะมีระดับ IP-10 (CXCL10) และ Mig (CXCL9) สูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะต่อต้านไตอย่างเฉียบพลัน และสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันจากการติดเชื้อไวรัส BK ที่ไตด้วย โดยทั้งหมดได้รับการวินิจฉัยด้วยการเจาะชิ้นเนื้อไตตรวจทางพยาธิวิทยา

ปีค.ศ. 2011 Jackson และคณะ<sup>24, 25</sup> ศึกษาในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 125 ราย พบว่าระดับ CXCL9 และ CXCL10 ในปัสสาวะสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะต่อต้านไตอย่างเฉียบพลันและผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัส BK ที่ไตเช่นกัน

ปีค.ศ. 2011 Ho และคณะ<sup>26</sup> ศึกษาประสิทธิภาพของ CXCL9 และ CXCL10 เพื่อเป็นตัวชี้วัดภาวะอักเสบที่เกิดขึ้นระหว่างที่มีภาวะต่อต้านของไตที่ได้รับการปลูกถ่าย โดยศึกษาตัวอย่างปัสสาวะจำนวน 102 ตัวอย่างของผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและเจาะเนื้อไตตรวจทางพยาธิวิทยาจำนวน 91 ราย แบ่งผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็น 6 กลุ่ม กลุ่มแรกมีผลทางพยาธิวิทยาปกติจำนวน 22 ราย กลุ่มที่ 2 เป็นกลุ่มที่มีพังผืดของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันและมีท่อไตฝ่อ (IFTA) จำนวน 20 ราย กลุ่มที่ 3 เป็นผู้ที่มีพังผืดของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันและมีท่อไตฝ่อร่วมกับเริ่มมีการอักเสบของท่อไต (IFTA and borderline tubulitis) จำนวน 13 ราย กลุ่มที่ 4 เป็นผู้ที่เริ่มมีการอักเสบของท่อไต (borderline tubulitis) จำนวน 13 ราย กลุ่มที่ 5 เป็นกลุ่มที่มีการอักเสบของท่อไตโดยไม่มีอาการทางคลินิก (subclinical tubulitis) จำนวน 17 ราย และกลุ่มที่ 6 เป็นผู้ป่วยที่มีการอักเสบของท่อไตร่วมกับมีอาการทาง

คลินิก (clinical tubulitis) จำนวน 17 ราย พบว่า CXCL10 สามารถแยกผู้ป่วยที่มีภาวะท่อไตอักเสบออกจากผู้ที่มีพยาธิวิทยาของไตปกติได้ อีกทั้งยังนำสัดส่วนระหว่าง CXCL10 กับซีรัมครีเอตินิน (CXCL10:Cr) มาใช้ด้วย พบว่าค่าของ CXCL10:Cr ที่ 1.97 นาโนกรัมของ CXCL10/มิลลิโมลของครีเอตินิน ให้ความไวและความจำเพาะสูงที่สุดเพื่อแยกผู้ที่มีท่อไตอักเสบ (borderline และ subclinical tubulitis) ออกจากผู้ที่มีผลทางพยาธิวิทยาของไตปกติ และค่าของ CXCL10:Cr ที่ 2.87 นาโนกรัมของ CXCL10/มิลลิโมลของครีเอตินิน เป็นค่าที่ดีที่สุดเพื่อแยกระหว่างผู้ป่วย subclinical tubulitis กับ clinical tubulitis การศึกษาของ Ho และคณะ ช่วยยืนยันถึงความไวของ CXCL10 ในการนำมาใช้เป็นตัวชี้วัดการอักเสบของไตใหม่

ปีค.ศ. 2012 Hirt-Minkowski P และคณะ<sup>27</sup> ได้ประยุกต์ CXCL10 มาใช้ในทางคลินิก โดยศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 213 ราย ผู้ป่วยได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไตหลังการปลูกถ่ายที่ 3 และ 6 เดือนจำนวน 362 ครั้ง แบ่งผู้ป่วยเป็น 5 กลุ่ม ตาม Banff criteria ได้แก่ 1) ผู้ที่มีคะแนนเป็น 0 (acute score zero) 2) ผู้ที่มีเม็ดเลือดขาวแทรกเฉพาะในชั้นเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (interstitial infiltrates only) 3) ผู้ที่มีท่อไตอักเสบระดับ t1 ร่วมกับมีการอักเสบบริเวณอื่น 4) ผู้ที่มีท่อไตอักเสบระดับ t2-3 ร่วมกับมีการอักเสบบริเวณอื่น และ 5) ผู้ที่มีการอักเสบเฉพาะที่หลอดเลือดเท่านั้น การศึกษานี้เก็บปัสสาวะเพื่อตรวจระดับ CXCL10 แบบย้อนหลัง ผลการศึกษาพบว่าค่าของ CXCL10:Cr มีระดับแตกต่างกันในแต่ละกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ โดยผลของความแตกต่างนี้ยังมีนัยสำคัญหลังจากตัดผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัส BK และมีการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะออกไปแล้ว พบว่าระดับของ CXCL10:Cr สามารถใช้แยกระหว่างผู้ที่มีการอักเสบของท่อไตออกจากผู้ที่ยังไม่มีการอักเสบของท่อไต และแยกระหว่างผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกกับผู้ป่วยที่ยังไม่มีอาการทางคลินิกได้อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ระดับของ CXCL10:Cr มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการอักเสบ โดย CXCL10:Cr มีระดับที่สูงขึ้นเมื่อมีการอักเสบมากขึ้น

อย่างไรก็ตามทั้งการศึกษาของ Ho และ Hirt-Minkowski P เป็นการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าเพื่อพิสูจน์ประสิทธิภาพของ CXCL9 และ CXCL10 ในการนำมาเป็นเครื่องมือในการตรวจหาภาวะอักเสบหรือภาวะต่อต้านไตของไตที่ได้รับการปลูกถ่ายจำเป็นต้องมีการศึกษาแบบ prospective control trials เพิ่มเติมต่อไป

ปีค.ศ. 2013 Hricik DE และคณะ<sup>28</sup> ศึกษาแบบ multicenter observational โดยเก็บตัวอย่างปัสสาวะจำนวนมากกว่า 2,000 ตัวอย่างจากผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 258 ราย พบว่าระดับ CXCL10 ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะต่อต้านไตและผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ แต่ระดับ CXCL9 สามารถใช้แยกภาวะต่อต้านไตอย่างเฉียบพลัน (ยืนยันการวินิจฉัยโดยการเจาะชิ้นเนื้อไตตรวจทางพยาธิวิทยา) ออกจากสาเหตุอื่นๆ ของการทำงานของไตผิดปกติได้ การใช้โปรตีน CXCL9 ร่วมกับ mRNA สามารถบอกโอกาสไม่มีภาวะต่อต้านไตอย่างเฉียบพลัน (negative predictive value; NPV) ได้ร้อยละ 92.5 ส่วนกลุ่มที่มีภาวะต่อต้านไตพบว่ามีระดับ CXCL9 สูงขึ้นตั้งแต่ 30 วันก่อนที่ปรากฏอาการทางคลินิกที่มีการทำงานของไตผิดปกติ หากติดตามระดับ CXCL9 ที่ 6 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต ผู้ที่มีระดับ CXCL9 ต่ำเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดภาวะต่อต้านไตอย่างเฉียบพลันในอนาคต ส่วนผู้ที่มีระดับ CXCL9 สูงจะพบ

ท่อไตอักเสบจากการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่า การใช้ CXCL9 เพื่อวินิจฉัยภาวะต่อต้านไตมี PPV เพียงร้อยละ 67.6 เท่านั้น สรุป การศึกษานี้สนับสนุนประโยชน์ของ CXCL9 ในการใช้แยกภาวะต่อต้านไตออกไปจากสาเหตุอื่นๆ ที่ทำให้การทำงานของไตผิดปกติ ส่วนประโยชน์ในการนำมาช่วยวินิจฉัยภาวะต่อต้านไต CXCL9 ยังไม่มีประสิทธิภาพดีเท่าที่ควร

Suthanthiran M และคณะ<sup>29</sup> ทำการศึกษาแบบ multicenter prospective observational ตรวจหาระดับ mRNA ในปัสสาวะ จำนวน 4,300 ตัวอย่างของผู้เข้ารับการรักษาปลูกถ่ายไตจำนวน 485 ราย โดยตรวจสารพันธุกรรม 3 ตัว ได้แก่ CD3e mRNA, CXCL10 mRNA และ 18s ribosomal RNA เพื่อแยก acute cellular rejection จาก acute antibody-mediated rejection และกลุ่ม borderline rejection ซึ่งวินิจฉัยจากการเจาะชิ้นเนื้อไตตรวจทางพยาธิวิทยา พบว่าการใช้สารพันธุกรรมทั้งสามตัวร่วมกันโดยมีคะแนนการวินิจฉัยที่  $-1.213$  (ได้จากการคำนวณตามสมการในงานวิจัย) มีความไวร้อยละ 79 และความจำเพาะร้อยละ 78 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะต่อต้านไตจากการเจาะชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยา พบว่าระดับสารพันธุกรรมนี้สูงขึ้นอย่างรวดเร็วหลายสัปดาห์ก่อนเกิด acute rejection แต่จากการศึกษานี้พบว่า การตรวจหาสารพันธุกรรมเหล่านี้ยุ่งยาก ไม่สามารถตรวจทางห้องปฏิบัติการทั่วไปได้ และความไวและความจำเพาะของสารพันธุกรรมทั้งสามในการช่วยวินิจฉัยภาวะต่อต้านไตยังต่ำ

มีการศึกษาความสัมพันธ์ของระดับฮอร์โมนและโปรตีนกลุ่มอื่นๆ ต่อการเกิด acute rejection ด้วย เนื่องจากมีการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่า ฮอร์โมน norepinephrine อาจมีบทบาทกระตุ้นเม็ดเลือดขาวผ่านทางตัวรับ adrenergic ที่ผิวเซลล์ได้ และภาวะอักเสบเรื้อรังจะมีการเปลี่ยนแปลงของสเตียรอยด์ฮอร์โมนที่ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory steroid hormones) ไปเป็นสเตียรอยด์ฮอร์โมนที่เป็นตัวตั้งต้นของการอักเสบ (proinflammatory steroid hormones) ปี 2013 Stephen W. Reinhold และคณะ<sup>30</sup> ได้ทดสอบสมมติฐานนี้ว่าเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะต่อต้านไตด้วยหรือไม่ โดยการตรวจวัดระดับการเพิ่มขึ้นของ catecholamine degradation product ในปัสสาวะ ซึ่งเป็นผลจากการสร้าง cytokine และนำไปสู่ acute rejection โดยศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 35 ราย

พบระดับของ normetanephrine ในปัสสาวะสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี acute rejection ภายใน 2 สัปดาห์หลังการปลูกถ่ายไต เป็นการยืนยันถึงบทบาทของ neuroendocrine axis ว่าเกี่ยวข้องกับภาวะต่อต้านไตที่ปลูกถ่ายอย่างเฉียบพลัน แต่ยังไม่สามารถนำมาใช้วินิจฉัยภาวะต่อต้านไตที่ปลูกถ่ายอย่างเฉียบพลันได้จริง เนื่องจากมีอีกหลายปัจจัยเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนเหล่านี้ซึ่งการศึกษาของ Stephen W. Reinhold ไม่ได้กล่าวถึงและไม่ได้มีการออกแบบการศึกษาเพื่อจัดตัวแปรเหล่านี้

กล่าวโดยสรุปการศึกษาเพื่อค้นคว้าหา urinary biomarker เพื่อวินิจฉัยภาวะต่อต้านไตที่ปลูกถ่ายอย่างเฉียบพลันเป็นประโยชน์อย่างมากทางคลินิก และช่วยลดการเจาะชิ้นเนื้อไต ซึ่งเป็นหัตถการที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บและมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อผู้ป่วยได้ ปัจจุบันมีการศึกษา urinary biomarkers ทั้งกลุ่มโปรตีนขนาดเล็กที่กรองผ่านโกลเมอรูลัส โปรตีนที่สร้างจำเพาะที่ไต เอนไซม์ที่สร้างจากไต และ chemokines/cytokines รวมถึงสารพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ดังแสดงในตารางที่ 2 จากการศึกษาต่างๆ ที่ได้กล่าวมาเบื้องต้น พบ urinary biomarkers หลายชนิด ได้แก่ NGAL, IL-6, sIL6R1, TNFR1, sVCAM-1 และ CXCL9 มีหลักฐานสนับสนุนว่าน่าจะใช้วินิจฉัยภาวะต่อต้านไตที่ปลูกถ่ายอย่างเฉียบพลันได้ อย่างไรก็ตามความไวและความจำเพาะของ biomarkers เหล่านี้ยังไม่สูงมากนักและเป็นการศึกษาแบบ cohort เท่านั้น ในความคิดเห็นของผู้เขียน คิดว่า urinary NGAL อาจเป็น biomarker ที่เป็นไปได้มากที่สุดในการนำมาช่วยวินิจฉัยภาวะต่อต้านไต เนื่องจาก มีความไวและความจำเพาะสูงสุดในบรรดา biomarkers ทั้งหมดที่มีการศึกษา และมีห้องปฏิบัติการหลายแห่งในประเทศไทยที่มีศักยภาพในการตรวจ NGAL ได้ นอกจากนี้ยังพบว่า ระดับ urinary NGAL ลดลงหลังได้รับการรักษา ดังนั้นจึงอาจใช้ติดตามผลการรักษาได้ด้วย อย่างไรก็ตามข้อจำกัดที่สำคัญในการนำมาใช้ทางคลินิกของ urinary NGAL คือยังมี positive predictive value ต่ำ และเช่นเดียวกับตัวชี้วัดตัวอื่นๆ ยังเป็นการศึกษาแบบ cohort เท่านั้น ดังนั้น ณ ปัจจุบัน ยังไม่มี biomarkers ตัวใดที่มีประสิทธิภาพมากพอที่จะสามารถทดแทนการเจาะชิ้นเนื้อไตได้ จำเป็นต้องมีการศึกษาแบบ prospective controlled trials เพื่อยืนยันประสิทธิภาพของตัวชี้วัดเหล่านี้ต่อไป

**ตารางที่ 1** ความแม่นยำ ความไว ความจำเพาะ และ positive predictive value ของไซโตไคน์แต่ละชนิดในการนำมาใช้วินิจฉัยภาวะต่อต้านไตอย่างเฉียบพลันตามการศึกษาของ Stephen W. Reinhold

	ระดับของตัวชี้วัด	ความแม่นยำ	ความไว	ความจำเพาะ	PPV
(I) การวินิจฉัยภาวะต่อต้านไตอย่างเฉียบพลันที่ 2 สัปดาห์หลังการปลูกถ่ายไต					
sVCAM-1	0.32 ng/ml	0.92	0.88	0.94	0.88
IL6	20.43 pg/ml	0.92	0.88	0.94	0.88
sIL6R	1.46 ng/ml	0.88	0.75	0.94	0.86
TNFR1	13.85 ng/ml	0.85	0.75	0.89	0.75
(II) การวินิจฉัยภาวะต่อต้านไตอย่างเฉียบพลันที่ 2-3 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต					
sVCAM-1	0.24 ng/ml	0.74	0.33	0.94	0.75
sIL6R	0.55 ng/ml	0.81	0.67	0.89	0.75
(III) การใช้ระดับไซโตไคน์ที่ 2 สัปดาห์ในการทำนายภาวะต่อต้านไตที่เกิดขึ้นที่ 2-3 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต					
sVCAM-1	0.08 ng/ml	0.81	0.78	0.83	0.7

PPV; positive predictive value

ตารางที่ 2 การศึกษา urinary biomarkers เพื่อวินิจฉัยภาวะต่อไตอย่างเฉียบพลัน

Urinary biomarkers	คุณสมบัติ	ระดับตัวชี้วัด	ความไว (%)	ความจำเพาะ (%)	ROC	PPV (%)	NPV (%)	เอกสารอ้างอิง
<b>1. โปรตีนขนาดเล็กที่กรองผ่านโกลเมอรูลัส</b>								
A1MG	- โปรตีนขนาดเล็ก (<40 kDa)	28.52 µg/ml	65	80	0.81	81	84	Stubendorff B, et al. 2014
Hp	- ตัวชี้วัดสำหรับ tubular dysfunction	324 ng/ml	67	91	0.76	88	73	
A1MG ร่วมกับ Hp	- Hp อาจเพิ่มขึ้นจากการอักเสบของร่างกาย		85	80		81	84	
<b>2. โปรตีนที่สร้างขึ้นจำเพาะที่ไต</b>								
HLA class II	- มีการแสดงออกเพิ่มขึ้นบน TEC ของไตที่มีภาวะต่อไตเกิดขึ้น	6 เท่า จากค่าปกติ	80	98	0.88			Sigdel TK, et al. 2010
NGAL	- ตัวชี้วัดสำหรับ distal tubular injury	100 ng/ml	100	93	0.98			Heyne N, et al. 2012
NGAL	- ตัวชี้วัดสำหรับ distal tubular injury	60 ng/ml	75	81	0.79	45		Kohei J, et al. 2013
<b>3. เอนไซม์ในปัสสาวะที่สร้างจากไต</b>								
Neopterin/NAG	Neopterin - ตัวชี้วัดสำหรับ cellular immune response NAG - lysosomal enzyme - ตัวชี้วัดสำหรับ proximal tubular injury - อาจสูงขึ้นจากการมี ↑ lysosomal activity	80 nmol/U	80	79	0.88			Kotanko P, et al. 2000
TT-GST	- cytoplasmic enzyme - ตัวชี้วัดสำหรับ distal tubular injury - สัมพันธ์กับ ischemic time ด้วย	17.24 µg/L						Kuzniar J, et al. 2006
NAG	- lysosomal enzyme - ตัวชี้วัดสำหรับ proximal tubular injury	20 mU/mg	67	73	0.73	67	73	Sureshkumar KK, et al. 2010
<b>4. Chemokines, cytokines และสารพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ</b>								
CXCL9	- chemokines หลังจาก เซลล์เม็ดเลือดขาว เมื่อมีการอักเสบของ allografts และ TEC	1.925x10 <sup>-6</sup> normalized unit	85.2	80.7	0.86	67.6	92	Hricik DE, et al. 2013
CD3emRNA +CXCL10mRNA +18s rRNA	- สารพันธุกรรมสร้าง chemokines, cytokines	-1.213 diag-nostic score	79	78	0.85			Suthanthiran M, et al. 2013

A1MG; α1-microglobulin, CXCL9; monokine induced by interferon gamma, CXCL10; interferon gamma-induced protein 10 kDa, HLA class II; Human leukocyte antigen class-II, Hp; haptoglobin, NAG; N-acetyl-β-D-glucosaminidase, NGAL; Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NPV; negative predictive value, PPV; positive predictive value, TT-GST; Ttisoenzymes of glutathione S-transferase, Roc; receiver operating characteristic.

## เอกสารอ้างอิง

- Quintana LF, Banon-Maneus E, Sole-Gonzalez A, Campistol JM. Urine proteomics biomarkers in renal transplantation: an overview. *Transplantation* 2009;88:S45-9.
- Premasathian N, Avihingsanon Y, Ingsathit A, Pongskul C, Jittiganont S, Sumethkul V. Risk factors and outcome of delayed graft function after cadaveric kidney transplantation: a report from the Thai Transplant Registry. *Transplant Proc* 2010;42:4017-20.
- Gwinner W. Renal transplant rejection markers. *World J Urol* 2007;25:445-55.
- Heyne N, Kemmer S, Schneider C, Nadalin S, Konigsrainer A, Haring HU. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin accurately detects acute allograft rejection among other causes of acute kidney injury in renal allograft recipients. *Transplantation* 2012;93:1252-7.
- Ting YT, Coates PT, Walker RJ, McLellan AD. Urinary tubular biomarkers as potential early predictors of renal allograft rejection. *Nephrology (Carlton)* 2012;17:11-6.
- Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996;50:235-42.
- Lesko LJ, Atkinson AJ, Jr. Use of biomarkers and surrogate endpoints in drug development and regulatory decision making: criteria, validation, strategies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:347-66.
- Stubendorff B, Finke S, Walter M, Kniemeyer O, von Eggeling F, Gruschwitz T, et al. Urine protein profiling identified alpha-1-microglobulin and haptoglobin as biomarkers for early diagnosis of acute allograft rejection following kidney transplantation. *World J Urol* 2014;32:1619-24.
- Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:407-13.
- Hollmen ME, Kyllonen LE, Inkinen KA, Lalla ML, Salmela KT. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a marker of graft recovery after kidney transplantation. *Kidney Int* 2011;79:89-98.
- Lebkowska U, Malyszko J, Lebkowska A, Koc-Zorawska E, Lebkowski W, Malyszko JS, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could predict renal outcome in patients undergoing kidney allograft transplantation: a prospective study. *Transplant Proc* 2009;41:154-7.
- Kohei J, Ishida H, Tanabe K, Tsuchiya K, Nitta K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a sensitive biomarker for the early diagnosis of acute rejection after living-donor kidney transplantation. *Int Urol Nephrol* 2013;45:1159-67.
- Sigdel TK, Kaushal A, Gritsenko M, Norbeck AD, Qian WJ, Xiao W, et al. Shotgun proteomics identifies proteins specific for acute renal transplant rejection. *Proteomics Clin Appl* 2010;4:32-47.
- Kuzniar J, Marchewka Z, Krasnowski R, Boratynska M, Dlugosz A, Klinger M. Enzymuria and low molecular weight protein excretion as the differentiating marker of complications in the early post kidney transplantation period. *Int Urol Nephrol* 2006;38:753-8.
- Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, Reith DM, Saltissi D, Morgan TJ. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:543-51.
- Kotanko P, Margreiter R, Pfaller W. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and neopterin aid in the diagnosis of rejection and acute tubular necrosis in initially nonfunctioning kidney grafts. *Nephron* 2000;84:228-35.
- Sureshkumar KK, Marcus RJ. Urinary biomarkers as predictors of long-term allograft function after renal transplantation. *Transplantation* 2010;90:688-9.
- Loong CC, Hsieh HG, Lui WY, Chen A, Lin CY. Evidence for the early involvement of interleukin 17 in human and experimental renal allograft rejection. *J Pathol* 2002;197:322-32.
- Hoffmann U, Bergler T, Rihm M, Pace C, Kruger B, Rummele P, et al. Upregulation of TNF receptor type 2 in human and experimental renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2009;9:675-86.
- De Serres SA, Mfarrej BG, Grafals M, Riella LV, Magee CN, Yeung MY, et al. Derivation and validation of a cytokine-based assay to screen for acute rejection in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1018-25.
- Xu X, Huang H, Cai M, Qian Y, Li Z, Bai H, et al. Combination of IL-1 receptor antagonist, IL-20 and CD40 ligand for the prediction of acute cellular renal allograft rejection. *J Clin Immunol* 2013;33:280-7.
- Reinhold SW, Straub RH, Kruger B, Kaess B, Bergler T, Weingart C, et al. Elevated urinary sVCAM-1, IL6, sIL6R and TNFR1 concentrations indicate acute kidney transplant rejection in the first 2 weeks after transplantation. *Cytokine* 2012;57:379-88.
- Hu H, Kwun J, Aizenstein BD, Knechtle SJ. Noninvasive detection of acute and chronic injuries in human renal transplant by elevation of multiple cytokines/chemokines in urine. *Transplantation* 2009;87:1814-20.
- Kim SC, Page EK, Knechtle SJ. Urine proteomics in kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2014;28:15-20.
- Jackson JA, Kim EJ, Begley B, Cheeseman J, Harden T, Perez SD, et al. Urinary chemokines CXCL9 and CXCL10 are noninvasive markers of renal allograft rejection and BK viral infection. *Am J Transplant* 2011;11:2228-34.
- Ho J, Rush DN, Karpinski M, Storsley L, Gibson IW, Bestland J, et al. Validation of urinary CXCL10 as a marker of borderline, subclinical, and clinical tubulitis. *Transplantation* 2011;92:878-82.
- Hirt-Minkowski P, Amico P, Ho J, Gao A, Bestland J, Hopfer H, et al. Detection of clinical and subclinical tubulo-interstitial inflammation by the urinary CXCL10 chemokine in a real-life setting. *Am J Transplant* 2012;12:1811-23.
- Hricik DE, Nickerson P, Formica RN, Poggio ED, Rush D, Newell KA, et al. Multicenter validation of urinary CXCL9 as a risk-stratifying biomarker for kidney transplant injury. *Am J Transplant* 2013;13:2634-44.
- Suthanthiran M, Schwartz JE, Ding R, Abecassis M, Dadhania D, Samstein B, et al. Urinary-cell mRNA profile and acute cellular rejection in kidney allografts. *N Engl J Med* 2013;369:20-31.
- Reinhold SW, Straub RH, Bergler T, Hoffmann U, Kruger B, Banas MC, et al. Urine of patients with acute kidney transplant rejection show high normetanephrine and decreased 2-hydroxyestrogens concentrations. *Transplant Proc* 2013;45:1503-7.

# Urinary biomarkers and diagnosis of acute allograft rejection

Sethaporn Sethakarun, Boonthum Jirajan

*Division of Nephrology, Department of Medicine, Rajavithi Hospital*

---

## Abstract

Acute allograft rejection is one of the important factors that determine long-term function and survival in renal transplant patients. The standard test for the diagnosis of acute allograft rejection is pathology of the renal biopsy. The development of sensitive and specific noninvasive biomarkers for early diagnosis of acute allograft rejection and to replace the protocol of kidney biopsy which is more risks and complications would be preferable. Many studies presented new candidates for urinary biomarkers for the detection of acute allograft rejection which can be classified into 4 groups 1) Low-molecular-weight proteins such as  $\alpha$ 1-microglobulin (A1MG) and haptoglobin (Hp) 2) Protein specifically produced in the kidney such as Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), Human leukocyte antigen class-II (HLA class II) 3) Urinary enzymes of renal origin such as  $\Gamma$ isoenzymes of glutathione S-transferase ( $\Gamma$ -GST), N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG), alkaline phosphatase (ALP),  $\gamma$ -glutamyltransferase (GGT), alanylaminopeptidase (AAP) and 4) Chemokines/cytokines and genetic factors encoding cytokines such as tumor necrosis factor receptor-1 (TNFR1), interleukin-6 (IL-6), soluble IL6 receptor (sIL6R), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), and monokine induced by IFN- $\gamma$  (Mig or CXCL9). Among these biomarkers, NGAL, IL-6, sIL6R1, TNFR1, sVCAM-1, and CXCL9 seems to be the promising urinary biomarkers for diagnosis acute allograft rejection. However, all of these biomarkers have low sensitivity and specificity and most studies were cohort studies. Further prospective control trials are necessary to confirm the potential of these biomarkers.

**Keywords:** acute allograft rejection, renal transplant patients, urinary biomarkers

---

# ภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงานในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง

อักษร ขจรกิจเจริญ, ไกรวิพร เกียรติสุนทร

สาขาวัชกะวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

## บทคัดย่อ

ภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงานเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยและมีความสำคัญในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังทุกระยะ ภาวะนี้ส่งผลต่ออัตราการเกิดทุพพลภาพและอัตราการตายเพิ่มขึ้น ปัจจัยส่งเสริมให้เกิดความผิดปกติดังกล่าวอาจเป็นผลของปัญหาจากโรคไตหรือจากโรคร่วมพื้นฐานอื่นๆ ของผู้ป่วย เช่น เบื่ออาหาร การจำกัดอาหาร การอักเสบ ภาวะเลือดเป็นกรด การมีโรคร่วมเรื้อรัง ความแปรปรวนของระบบเผาผลาญพลังงานและโปรตีนรวมทั้งฮอร์โมนต่างๆ เป็นต้น การสลายโปรตีนและกล้ามเนื้อในอัตราที่มากกว่าปกติในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเป็นผลมาจากหลากหลายกลไก ได้แก่ การตอบสนองต่อ leptin และการกระตุ้น type 4 melonocortin receptor กลไกเร่งการสลายกรดอะมิโนผ่าน ubiquitin และภาวะดื้อต่ออินซูลิน และ IGF-1 การรักษาภาวะนี้จำเป็นต้องให้การรักษาลายอย่างร่วมกันตามกลไกการเกิด นอกเหนือจากการเสริมสารอาหารอย่างเหมาะสมเพื่อให้ได้รับพลังงานและโปรตีนที่เพียงพอแล้ว การลดการคั่งของสารพิษยูเรีย (uremic toxin) และการแก้ไขภาวะกรดในเลือดยังเป็นกุญแจสำคัญในการแก้ไขภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงานในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเช่นกัน ส่วนการรักษาด้วยการให้ฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (testosterone) ฮอร์โมนกระตุ้นการเจริญเติบโต (growth hormone) อาจทำให้ผลเลือดและคุณภาพชีวิตดีขึ้นได้ อย่างไรก็ตามข้อมูลปัจจุบันที่แสดงว่าการรักษานี้มีประโยชน์ต่อการลดอัตราเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังยังไม่ชัดเจน รวมถึงแพทย์ควรคำนึงถึงผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์ในกรณีที่ต้องใช้ในระยะเวลานานด้วย ส่วนแนวทางการรักษา และยาใหม่ๆ ที่มีแนวโน้มว่าจะเกิดประโยชน์ต่อการรักษาภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงานได้อยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัย และยังไม่ใช้ในทางคลินิก

**คำสำคัญ:** ภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงาน, ภาวะทุพโภชนาการ, ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง

**ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ. ไกรวิพร เกียรติสุนทร หน่วยวัชกะวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล เลขที่ 2 ถนนพหลโยธิน แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700 Email: [kraiwiporn.kia@mahidol.ac.th](mailto:kraiwiporn.kia@mahidol.ac.th)**

ถึงแม้ว่าความก้าวหน้าทางวิทยาการต่างๆ ทำให้กระบวนการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังถูกพัฒนาไปอย่างมาก ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการเสียชีวิตลดลงและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับผลการรักษาในอดีต อย่างไรก็ตามผู้ป่วยยังคงมีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิต และมีความเจ็บป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสูง กล่าวคือ ผู้ป่วยระยะก่อนฟอกไตโดยเฉพาะไตวายเรื้อรังระยะที่ 4-5 และผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายมีอัตราเสียชีวิตโดยรวม 1.5-2 เท่า และ 3-4 เท่าตามลำดับ เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป<sup>1</sup> สาเหตุส่วนใหญ่ของการเสียชีวิต ได้แก่ โรคหัวใจและหลอดเลือดแดง และการติดเชื้อ<sup>1,2</sup> โดยมีปัจจัยหลายอย่างที่พบในผู้ป่วยไตเรื้อรังส่งเสริมโรคดังกล่าว ทั้งประเภทที่พบในผู้ป่วยโรคหัวใจทั่วไป (traditional atherosclerotic factors) และพบในผู้ป่วยกลุ่มเฉพาะโรค (non-traditional atherosclerotic factors) ซึ่งภาวะทุพโภชนาการโดยเฉพาะภาวะขาดโภชนาการ<sup>3,4</sup> และการอักเสบในร่างกาย<sup>2,4</sup> เป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งจากโรคไตเรื้อรัง ซึ่งส่งเสริมภาวะผนังหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) นอกจากนี้ยังทำให้ภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อลดลงด้วย

ผู้ป่วยโรคไตมีความเสี่ยงต่อภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงาน

ประมาณร้อยละ 18-75 โดยจะพบความชุกมากขึ้นตามความรุนแรงของการเสื่อมของหน้าที่ไต ข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ของภาวะทุพโภชนาการและโรคไตเรื้อรัง รวมทั้งผลของภาวะดังกล่าวต่อความเจ็บป่วย ความเสี่ยงต่อการต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ลดลงและมีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น กลไกที่ทำให้เกิดภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีความซับซ้อน และมีความเชื่อมโยงกับการทำงานของระบบอื่นๆ ในร่างกาย โดยเฉพาะระบบต่อมไร้ท่อ และระบบประสาทส่วนกลางและอัตโนมัติ วัตถุประสงค์ของการทบทวนวรรณกรรมนี้เพื่อรวบรวมข้อมูลและหลักฐานจากการศึกษาวิจัยให้ผู้อ่านมีความเข้าใจพยาธิสรีรวิทยาการเกิดภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงานในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง รวมทั้งแนวทางในการป้องกันและดูแลรักษาภาวะดังกล่าว

## คำจำกัดความ

คณะทำงานของ the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) ได้ให้คำจำกัดความของ “ภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงาน” (Protein energy wasting,

PEW) หมายถึง สภาวะที่มีการลดลงของแหล่งสะสมพลังงานและโปรตีนในร่างกาย ได้แก่ มวลไขมัน มวลกล้ามเนื้อ และโปรตีนที่สะสมตามอวัยวะต่างๆ<sup>5</sup> โดยชื่อเรียกเดิมมีความหลากหลาย เช่น protein energy malnutrition, malnutrition-inflammation atherosclerosis syndrome, malnutrition-inflammation complex syndrome, uremic malnutrition, kidney disease wasting เป็นต้น การนิยามศัพท์ใหม่นี้เพื่อให้มีความชัดเจนในการระบุโรคมากขึ้น เนื่องจากคำว่า “ทุพโภชนาการ” (malnutrition) มีความหมายบอถึงภาวะโภชนาการไม่สมดุลอาจเป็นภาวะขาดอาหาร หรือโภชนาการเกินก็ได้ นอกจากนี้ภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงานในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอาจไม่ได้มีสาเหตุหลัก หรือเหตุเริ่มต้นจากโรคไตเพียงอย่างเดียว เช่น มีโรคหัวใจล้มเหลวรุนแรง หรือการติดเชื้อเรื้อรังเป็นโรคร่วม รวมถึงบางรายอาจพบมีภาวะนี้ก่อนได้รับการวินิจฉัยโรคไต

### เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงาน

ในปี พ.ศ. 2549 International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) ได้กำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยของภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงานที่สามารถใช้ได้ใภาวะไตวายเฉียบพลัน

**ตารางที่ 1** เกณฑ์การวินิจฉัยของภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงาน กำหนดโดย International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) พ.ศ. 2549 (ดัดแปลงจาก Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). J Ren Nutr 2013;23:77-90.<sup>6</sup>)

กลุ่มเกณฑ์วินิจฉัย	รายละเอียด
1. การตรวจทางห้องปฏิบัติการเคมีคลินิก	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ระดับแอลบูมินในเลือด &lt;3.8 กรัม/ดล.</li> <li>- ระดับพรีแอลบูมิน หรือ transthyretin ในเลือด &lt;30 มก./ดล. ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (ระดับในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะที่ 2-5 มีความแตกต่างกันขึ้นกับอัตราการกรองของไต)</li> <li>- ระดับโคเลสเตอรอลในเลือด &lt;100 มก./ดล.</li> </ul>
2. มวลร่างกาย (body mass)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ดัชนีมวลกาย &lt;23 กก./ม<sup>2</sup></li> <li>- น้ำหนักตัวลดลงโดยไม่ตั้งใจลดน้ำหนัก มากกว่าร้อยละ 5 ในระยะเวลา 3 เดือน หรือ มากกว่าร้อยละ 10 ในระยะเวลา 6 เดือน</li> <li>- เปอร์เซ็นต์ของมวลไขมันทั้งร่างกายน้อยกว่าร้อยละ 10</li> </ul>
3. มวลกล้ามเนื้อ (muscle mass)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- การสูญเสียมวลกล้ามเนื้อมากกว่าร้อยละ 5 ในระยะเวลา 3 เดือน หรือ มากกว่าร้อยละ 10 ในระยะเวลา 6 เดือน</li> <li>- การลดลงของเส้นรอบวงแขนวัดที่ระดับกึ่งกลางความยาวของแขนส่วนต้น (mid-arm circumference) มากกว่าร้อยละ 10 เทียบกับค่ากึ่งกลางของค่าอ้างอิงจากประชากร (50<sup>th</sup> percentile)</li> <li>- Creatinine appearance<sup>a</sup></li> </ul>
4. ปริมาณและสัดส่วนอาหารที่รับประทาน	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ปริมาณโปรตีนที่รับประทานต่อวัน &lt;0.6 ก./น้ำหนักตัว (กก.) นาน 2 เดือน สำหรับผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะ 2-5</li> <li>- &lt;0.8 ก./น้ำหนักตัว (กก.) นาน 2 เดือน สำหรับผู้ป่วยฟอกเลือดแล้ว</li> <li>- ปริมาณพลังงานที่รับประทานต่อวัน น้อยกว่า 25 กิโลแคลอรี/น้ำหนักตัว (กก.) อย่างน้อย 2 เดือน</li> </ul>

<sup>a</sup>การประเมินค่า creatinine appearance ทำได้โดยการวัดค่าครีเอตินินในปัสสาวะที่เก็บ 24 ชั่วโมง และ ใน filtrate ที่ผ่านตัวกรองฟอกเลือด หรือน้ำยาฟอกไตที่ปล่อยออกจากช่องท้อง

และไตวายเรื้อรัง โดยอาศัยลักษณะทางคลินิกจากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ<sup>6</sup> ดังแสดงในตารางที่ 1 การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงานได้แก่ ผู้ป่วยที่มีลักษณะตามเกณฑ์อย่างน้อย 3 ใน 4 กลุ่ม และมีความผิดปกติอย่างน้อย 1 ข้อของแต่ละกลุ่ม โดยผ่านการประเมินอย่างน้อย 3 ครั้ง ห่างกันครั้งละ 2-4 สัปดาห์ อย่างไรก็ตาม ข้อสังเกตบางประการที่ผู้ประเมินพึงระวังในการใช้เกณฑ์ดังกล่าว ได้แก่

- 1) ค่าดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) ในการบ่งชี้ว่าเข้าเกณฑ์ผิดปกติในคนไทยอาจแตกต่างจากค่าที่กำหนดโดย ISRNM เนื่องจากโครงสร้างของคนไทยมีขนาดเล็กกว่าคนเชื้อชาติตะวันตก โดยค่าที่เหมาะสมสำหรับคนไทยควรใช้ค่า <20.5 กก./ม<sup>2</sup> เป็นเกณฑ์ที่เหมาะสม
- 2) ปัจจัยอื่นที่มีผลเปลี่ยนแปลงการตรวจทางห้องปฏิบัติการบางชนิด
  - 2.1 การสูญเสียแอลบูมินทางไต หรือทางเดินอาหาร เช่น nephrotic syndrome, protein losing enteropathy
  - 2.2 โรคตับรุนแรง เช่น โรคตับแข็ง Child Pugh C
  - 2.3 การได้รับยาลดไขมัน ทำให้โคเลสเตอรอลในเลือดต่ำ

การประเมินปริมาณพลังงาน และโปรตีนที่ผู้ป่วยรับประทานในแต่ละวัน อาจทำได้โดยการสัมภาษณ์ปริมาณและลักษณะส่วนประกอบของอาหารที่รับประทานในแต่ละวันอย่างน้อย 3 วัน (dietary interview and recall) หรืออาจทำได้โดยประเมินจากรายการอาหารและปริมาณที่ผู้ป่วยจดบันทึกไว้ นอกจากนี้การเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพื่อตรวจวัดค่ายูเรียไนโตรเจนในปัสสาวะก็สามารถนำมาคำนวณหา

ปริมาณโปรตีนที่รับประทานต่อวัน (estimated dietary protein intake, eDPI) ได้ โดยกรณีนี้ควรทำในเฉพาะผู้ป่วยที่มีสภาวะทางคลินิกคงที่ ไม่อยู่ในสภาวะที่มีการสลายพลังงานและโปรตีน (catabolism) สูงกว่าปกติ สูตรการคำนวณที่ใช้กันโดยทั่วไป อาจใช้สูตรใดสูตรหนึ่งของ Maroni BJ. และคณะ หรือ Kopple JD. และคณะ

**ตารางที่ 2** สูตรคำนวณค่าประมาณโปรตีนที่รับประทานต่อวัน (estimated dietary protein intake, eDPI)

Maroni BJ. <sup>7</sup>	$6.25 * (UNA^a \text{ (g/d)} + 0.031 * \text{body weight (kg)})$
Kopple JD. <sup>8</sup>	$6.25 * (1.2 * UNA \text{ (g/d)} + 1.74)$
<sup>a</sup> UNA, urine nitrogen appearance	

นอกจากนี้แบบทดสอบที่มีการให้คะแนนและแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มตามระดับความรุนแรงของภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงานได้แก่ Subjective Global Assessment (SGA), 7-point SGA score, Malnutrition inflammation score (MIS), Dialysis malnutrition score เป็นต้น สามารถถูกนำมาใช้ในการวินิจฉัยและการติดตามการเปลี่ยนแปลงของผู้ป่วยหลังให้การรักษาได้ การศึกษาใช้แบบทดสอบ SGA และ MIS เพื่อประเมินภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงานในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกไต พบว่า

ทั้งสองแบบทดสอบมีความแม่นยำในการวินิจฉัยและการติดตามผู้ป่วยได้ และเป็นการประเมินที่ทำได้ในระยะเวลาสั้น ทำความเข้าใจได้ง่าย อาศัยข้อมูลจากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ทำได้ทั่วไปจึงสามารถนำมาใช้ในทางคลินิกได้<sup>9</sup> ส่วนการตรวจวัดระดับ cytokines ได้แก่ IL-6, tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), leptin, ghrelin เป็นต้น อาจยังไม่สามารถทำได้ในเวชปฏิบัติ มักทำในงานวิจัย

**ตารางที่ 3** เปรียบเทียบแบบประเมินภาวะทุพโภชนาการ ได้แก่ SGA, DMS, MIS

SGA <sup>9</sup> (subjective global assessment)	DMS <sup>10</sup> (Dialysis malnutrition score)	MIS <sup>11</sup> (Malnutrition inflammation score)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- น้ำหนักลดในช่วง 6 เดือน</li> <li>- การรับประทานอาหาร</li> <li>- เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ที่มีมา &gt; 2 สัปดาห์</li> <li>- การประกอบกิจวัตรประจำวัน</li> <li>- โรคร่วมเรื้อรัง (จำนวนปีที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต)</li> <li>- พอมชมพู/ไขมันบริเวณแขน/ขา ลดลง</li> <li>- กล้ามเนื้อลีบ ต้นแขน/ต้นขา</li> <li>- บวมที่เท้า/ขา/ก้นกบ**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- น้ำหนักลดในช่วง 6 เดือน</li> <li>- การรับประทานอาหาร</li> <li>- เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ที่มีมา &gt; 2 สัปดาห์</li> <li>- การประกอบกิจวัตรประจำวัน</li> <li>- โรคร่วมเรื้อรัง (จำนวนปีที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต)</li> <li>- พอมชมพู/ไขมันบริเวณแขน/ขา ลดลง</li> <li>- กล้ามเนื้อลีบ ต้นแขน/ต้นขา</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- น้ำหนักลดในช่วง 6 เดือน</li> <li>- การรับประทานอาหาร</li> <li>- เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ที่มีมา &gt; 2 สัปดาห์</li> <li>- การประกอบกิจวัตรประจำวัน</li> <li>- โรคร่วมเรื้อรัง (จำนวนปีที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต)</li> <li>- พอมชมพู/ไขมันบริเวณแขน/ขา ลดลง</li> <li>- กล้ามเนื้อลีบ ต้นแขน/ต้นขา</li> <li>- ดัชนีมวลกาย (BMI)*</li> <li>- ระดับแอลบูมินในเลือด*</li> <li>- ระดับTIBCในเลือด (total iron binding capacity)*</li> </ul>
SGA ส่วนใหญ่ตอบข้อ A – ปกติ	ไม่มีการประเมินเรื่อง Edema Score 0-35 (แต่ละข้อคะแนน 1-5)	คะแนนแต่ละข้อ 0-3
B – มีความเสี่ยงหรือขาดอาหารเล็กน้อย	คะแนนยิ่งมากยิ่งมีความเสี่ยงขาดอาหาร	คะแนนรวม 0-30
C – ขาดอาหารปานกลาง/มาก		คะแนนยิ่งมากยิ่งมีความเสี่ยงขาดอาหาร

### พยาธิสรีรวิทยาของภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงาน

เมื่อร่างกายได้รับพลังงานและโปรตีนไม่เพียงพอ จะมีการปรับตัวทางสรีรวิทยาโดยสมองถูกกระตุ้นให้เกิดความรู้สึกอยากอาหารโดยลดการสร้าง leptin และเพิ่ม ghrelin ระบบต่างๆ ของร่างกายใช้พลังงานลดลง ตับและไตมีการสร้างกลูโคส (gluco-

neogenesis) และกรดอะมิโน (aminoneogenesis) มากขึ้น ตับมีการสร้างแอลบูมินมากขึ้น กล้ามเนื้อลายมีความไวต่ออินซูลินเพิ่มขึ้น และมีการสลายโปรตีนเป็นกรดอะมิโน อย่างไรก็ตามการสลายโปรตีนจากกล้ามเนื้อลายจะเกิดขึ้นในช่วงระยะ 2 สัปดาห์แรกของการขาดพลังงานหลังจากนั้น ร่างกายจะใช้โปรตีนจากอวัยวะภายในอื่น

(visceral protein) ทดแทน ทำให้ไม่เกิดการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ และระดับแอลบูมินในเลือดยังปกติ แต่ถ้ามารักษาพลังงานและโปรตีน ยังเกิดอย่างต่อเนื่องยาวนาน โดยเฉพาะกรณีที่ได้รับโปรตีนน้อยกว่า 0.5 กรัม/น้ำหนักตัว (กก.) จะมีการสลายแหล่งไขมันสะสม (lipolysis) และมีไขมันสะสมในเนื้อตับ (fatty liver) การสร้างโปรตีนบกพร่องร่วมด้วย จึงเกิดภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงานในที่สุด<sup>6</sup>

ในขณะที่ผู้ป่วยโรคไตมีปัจจัยหลายประการที่ทำให้เกิดความแปรปรวนของการตอบสนองทางสรีรวิทยาที่กล่าวมา ทำให้มีความเสี่ยงต่อภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงานมากกว่าประชากรทั่วไป ซึ่งสามารถสรุปเป็นสาเหตุหลักได้ 2 กลุ่ม คือ 1) การได้รับพลังงานและโปรตีนจากอาหารไม่เพียงพอ และ 2) การสูญเสียโปรตีนและไขมันสะสมมากกว่าปกติ โดยอาจเกิดจากการเพิ่มของอัตราการเผาผลาญพลังงานและโปรตีน หรือมีการสูญเสียโปรตีนจากการฟอกไต (รูปที่ 1) กล่าวโดยสรุป คือ

1) ภาวะเบื่ออาหาร เป็นผลจากระดับ leptin และ ghrelin ในร่างกายสูงกว่าปกติ ร่วมกับสมองมีการตอบสนองต่อ ghrelin ลดลง

- Leptin สร้างมาจากเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) ระดับของ leptin ในเลือดจะสูงขึ้นเมื่ออัตราการกรองของไตลดลง โดยเฉพาะผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ไม่มีการทำงานของไตที่เหลืออยู่ (residual renal function) แล้ว ฮอร์โมนนี้จะไปออกฤทธิ์ที่เซลล์ pro-opiomelanocortin (POMC) โดยจับกับ leptin receptor ทำให้ปลายเส้นประสาท axon ของเซลล์ POMC มีผลทำให้ความอยากอาหารลดลง และอัตราการเผาผลาญพลังงาน และโปรตีนเพิ่มขึ้นผ่านกลไก 1) ปลดปล่อย a-melanocyte stimulating hormone (a-MSH) ไปกระตุ้น type 4 melanocortin receptor (MC-4R) 2) มีผลยับยั้งการสร้าง neuropeptide Y (NPY) ที่เป็นสารมีฤทธิ์กระตุ้นความอยากอาหารและลดอัตราการเผาผลาญพลังงาน และ 3) ยับยั้งการสร้าง agouti-related protein (AgRP) ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการออกฤทธิ์ของ a-MSH<sup>12</sup>

- Ghrelin เป็นฮอร์โมนที่ถูกหลั่งมาจากกระเพาะอาหาร และลำไส้ขณะท้องว่าง และลดลงอย่างรวดเร็วหลังรับประทานอาหาร มีผลเพิ่มความอยากอาหาร ถึงแม้ว่าระดับของ ghrelin จะสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตลดลง แต่ร่างกายมีการตอบสนองต่อ ghrelin และไม่มีตอบสนองตามมื้ออาหารเหมือนคนปกติ กล่าวคือ ไม่มีการลดลงของ ghrelin หลังมื้ออาหารจึงทำให้เกิดความเบื่ออาหาร

2) ภาวะเบื่ออาหารจากสาเหตุอื่นๆ ได้แก่ ภาวะยูเรียคั่ง โรคซึมเศร้า สุขภาพในช่องปากและฟัน ปัญหาโรคทางเดินอาหาร เป็นต้น นอกจากนี้ยังอาจเป็นผลต่อเนื่องจากการจำกัดอาหาร โดยเฉพาะการจำกัดเกลือโซเดียมทำให้ผู้ป่วยรู้สึกเจริญอาหารลดลง บางรายมีความเข้าใจผิดหรือความกังวลในการเลือกและจำกัดประเภทและสัดส่วนของอาหารมากเกินไป ขาดความหลากหลายในการรับประทานอาหาร และเกิดความเบื่ออาหารในที่สุด

3) ภาวะกรดในเลือด (metabolic acidosis) ทำให้กล้ามเนื้อ

ลายมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) และทำให้เร่งการสร้าง glucocorticoids จากต่อมหมวกไต ซึ่งมีผลขัดขวาง intracellular signaling ของ insulin like growth factor-1 (IGF-1) ภาวะความเป็นกรดในเลือดจึงทำให้เกิดการสลายโปรตีนในกล้ามเนื้อลาย โดยเฉพาะ branch chain amino acids ผ่าน proteasome ubiquitin pathway

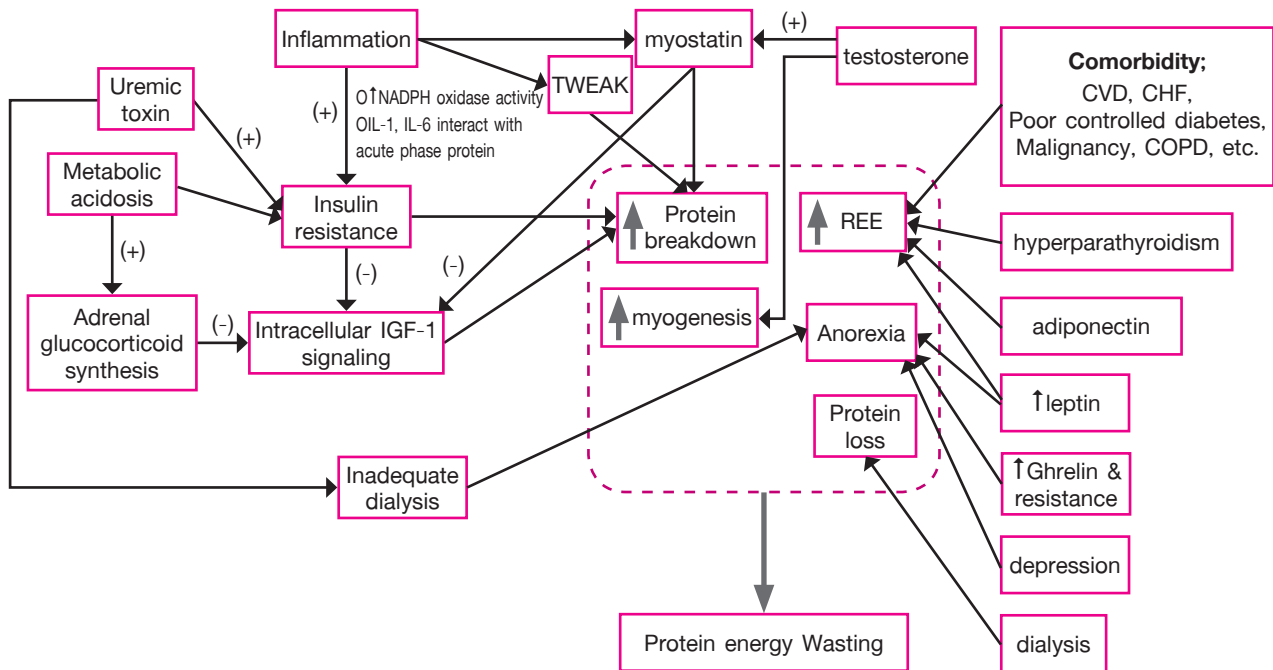
4) การอักเสบในร่างกาย (inflammation) ซึ่งมีผลทำให้กล้ามเนื้อลายเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินจากการเร่งการทำงานของ NADPH oxidase การเพิ่มขึ้นของ inflammatory cytokines บางชนิด เช่น interleukin-6 (IL-6), interleukin 1b (IL-1b), TNF $\alpha$  หรือ tumor necrosis factor (TNF) related weak inducer of apoptosis (TWEAK) เป็นต้น ซึ่งทำให้เกิดการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ ภาวะไตเสื่อมยังทำให้มีการสะสมของระดับ myostatin (tumor growth factor b superfamily of protein) ยับยั้ง intracellular signaling ของ IGF-1 นอกจากนี้ภาวะอักเสบยังมีผลยับยั้งการสร้าง แอลบูมิน และเร่งการสลายแอลบูมิน

5) ภาวะขาดฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (testosterone) ซึ่งบทบาทของฮอร์โมนชนิดนี้จะช่วยยับยั้งการปรากฏของ myostatin และกระบวนการ apoptosis รวมทั้งทำให้เร่งการเปลี่ยนแปลงของ mesenchymal derived pluripotent stem cell เป็นเซลล์กล้ามเนื้อด้วย

6) ภาวะขาดฮอร์โมนไธรอยด์ (thyroid hormone) ยังไม่ทราบกลไกแน่ชัด แต่มีข้อมูลแสดงว่าระดับของ triiodothyronine ต่ำสัมพันธ์กับระดับของ inflammatory markers ที่สูงขึ้น

7) กระบวนการฟอกไต ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจะมีการสูญเสียกรดอะมิโนระหว่างการฟอกเลือด ประมาณ 4-7 กรัมต่อครั้งของการฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรองชนิด polysulfone ที่มีการล้างและนำกลับมาใช้ซ้ำ (reused dialyzer) 10-19 ครั้ง<sup>13</sup> นอกจากนี้จะมีการสูญเสียน้ำตาลโประหว่างการฟอกเลือดแต่ละครั้ง 14-19 กรัมหากใช้น้ำยาฟอกเลือดที่ไม่มีกลูโคสเป็นส่วนประกอบเลย แต่อย่างไรก็ตามการสูญเสียน้ำตาลจะลดลงอย่างมากเหลือเพียง 2-8 กรัม หากใช้น้ำยาที่มีความเข้มข้นของกลูโคส 90 มก./ดล.<sup>14</sup> สำหรับผู้ป่วยที่ฟอกไตทางช่องท้องมักไม่ค่อยมีปัญหาการสูญเสียกลูโคส แต่มักจะสูญเสียโปรตีน และกรดอะมิโนผ่านเยื่อช่องท้อง ปริมาณที่สูญเสียขึ้นกับคุณสมบัติของเยื่อช่องท้อง กล่าวคือ 6-8 กรัม/วัน และ 10-20 กรัม/วันของโปรตีนสำหรับเยื่อช่องท้องชนิด low และ high transporter ตามลำดับ

8) โรคร่วมและสาเหตุอื่นๆ เช่น โรคเบาหวานซึ่งมักมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน และอาจพบมี gastroparesis ในบางราย โรคหลอดเลือดหัวใจและภาวะหัวใจล้มเหลว chronic kidney disease-mineral and bone disorders (CKD-MBD) ซึ่ง hyperparathyroidism ทำให้มีอัตราการเผาผลาญ (resting energy expenditure, REE) สูงขึ้น ภาวะขาดวิตามินดีทำให้มีผลต่อความแข็งแรงของกล้ามเนื้อและทำให้มีภาวะอักเสบในร่างกาย เป็นต้น



รูปที่ 1 กลไกการเกิดภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงานในโรคไตเรื้อรัง

REE, resting energy expenditure; TWEAK, tumor necrosis factor (TNF) related weak inducer of apoptosis; IGF-1, insulin like growth factor-1; CVD, cardiovascular disease; CHF, congestive heart failure; COPD, chronic obstructive pulmonary disease

## การป้องกันและรักษาภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงานในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทุกระดับความรุนแรงควรได้รับการประเมินภาวะโภชนาการ (Nutritional status) เป็นระยะๆ อย่างน้อยทุก 3 เดือน ด้วยการสัมภาษณ์ประเภทและสัดส่วนของอาหารที่รับประทานว่ามีเหมาะสมและเพียงพอหรือไม่ (ตารางที่ 3) การสัมภาษณ์อาการและการตรวจร่างกาย ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว การวัดเส้นรอบเอว ความหนาของชั้นไขมันใต้ผิวหนัง และเส้นรอบวงแขน (mid-arm circumference) รวมทั้งการติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ระดับแอลบูมินในเลือด ปริมาณเม็ดเลือดขาวรวมและชนิดที่เป็นลิมโฟไซต์ (lymphocyte) เป็นต้น การใช้แบบทดสอบ SGA หรือ MIS ร่วมในการประเมินจะทำให้จัดระดับความรุนแรงของภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงานได้ชัดเจนขึ้น เพื่อเป็นแนวทางในการให้คำปรึกษาและการดูแลผู้ป่วยได้<sup>15</sup>

การป้องกันภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงานควรทำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทุกราย โดยการให้ความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องในการเลือกรับประทานอาหาร (nutritional education) และยังมีความจำเป็นที่จะมีการประเมินเป็นระยะๆ ถึงแม้ว่าจะไม่มีลักษณะแสดงหรือแนวโน้มในการเกิดภาวะนี้ก็ตาม รวมถึงการปรับการฟอกไตให้เพียงพอ แก่ไขภาวะความเป็นกรดในเลือดให้ระดับไบคาร์บอเนตอยู่ในเกณฑ์ปกติ (22-24 มิลลิโมล/ลิตร) และการแก้ไขโรคร่วมต่างๆ เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว การติดเชื้อ ภาวะซีมีเคร้า เป็นต้น

แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงาน ขึ้นอยู่กับสาเหตุและระดับความรุนแรงของโรค อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการประเมินสัปดาห์ละของภาวะดังกล่าวเสมอ และให้การแก้ไข ร่วมกับวิธีการอื่นๆ ได้แก่

1. การรักษาทางโภชนาการ โดยควรเลือกวิธีการรับประทานเองเป็นอันดับแรก ในกรณีที่ผู้ป่วยรับประทานเองได้ไม่เพียงพอ อาจใส่สายให้อาหารโดยเลือกชนิดและตำแหน่งที่ใส่ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย สัดส่วนของของสารอาหารสำหรับผู้ป่วยไตเรื้อรังอาจมีความแตกต่างขึ้นกับความรุนแรงของโรค และโรคร่วม เช่น โรคเบาหวาน โรคไขมันในเลือดสูง (ตารางที่ 3) การให้อาหารเสริมทางการแพทย์อาจมีความจำเป็นในผู้ป่วยบางราย<sup>16</sup> ได้แก่

- ภาวะเบื่ออาหาร รับประทานอาหารได้พลังงานไม่เพียงพอ หรือน้อยกว่า 30 กิโลแคลอรี/น้ำหนักตัว 1 กก.
- ปริมาณของโปรตีนที่รับประทานแต่ละวัน (Daily protein intake, DPI) น้อยกว่า 1.2 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กก. ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต หรือน้อยกว่า 0.7 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กก. สำหรับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 3-4
- ระดับแอลบูมินในเลือดน้อยกว่า 3.8 ก./ดล. หรือระดับพรีแอลบูมินในเลือดน้อยกว่า 28 มก./ดล.
- น้ำหนักตัวลดลงมากกว่า 5 เปอร์เซ็นต์ ในช่วงเวลา 3 เดือน
- SGA ระดับ B-C
- การเปลี่ยนแปลงของตัวชี้วัดทางโภชนาการ (Nutritional marker) มีค่าที่บ่งบอกว่ามีภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงาน

วิธีการให้อาหารเสริมทางการแพทย์ในปัจจุบันมี 2 วิธี คือ การให้รับประทาน (enteral nutrition) และการให้ทางหลอดเลือดระหว่างการทำฟอกไต (intradialytic parenteral nutrition) ถึงแม้การศึกษาแสดงประโยชน์ของการให้อาหารเสริมในปัจจุบันยังไม่มีมากนักก็เป็นการศึกษาแบบสุ่ม และมักมีการติดตามผู้ป่วยในระยะสั้น รวมทั้งมักวัดผลลัพธ์ของการศึกษาโดยใช้ผลลัพธ์ตัวแทน (surrogate

outcome) ของผลลัพธ์ทางคลินิก (clinical outcome) แต่ข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันที่เป็น meta-analysis และ retrospective study ที่รวบรวมผู้ป่วยจำนวนมากและผู้วิจัยวิเคราะห์ผลโดยพยายามลดปัจจัยรบกวน เช่น cohort matched study โดยเฉพาะการใช้ propensity matched cohort study มีแนวโน้มสนับสนุนการเสริมอาหารทางการแพทย์นอกเหนือไปจากสูตรปกติในผู้ที่มีลักษณะภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงานดังที่ได้กล่าวไป Stratton RJ. และคณะ<sup>17</sup> ได้ทำการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าการให้อาหารเสริมโดยการรับประทานช่วยเพิ่มระดับแอลบูมินในเลือดได้ แต่ไม่ช่วยลดอัตราการเสียชีวิต อย่างไรก็ตามการศึกษาใน meta-analysis นี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มเพียง 5 จาก 18 การศึกษา และมีระยะเวลาการติดตามส่วนใหญ่เพียง 1-3 เดือน นอกจากนี้วิธีการเสริมเพิ่มระหว่างที่มารับการฟอกเลือดสามารถลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายได้ การศึกษาแบบย้อนหลังแบบ propensity matched cohort study จากผู้วิจัย 2 กลุ่ม โดย Lacson E, Jr. และคณะ<sup>18</sup> และ Weiner DE. และคณะ<sup>19</sup> ซึ่งมีการติดตามผู้ป่วยที่มารับการฟอกเลือดสม่ำเสมอจำนวน 28,611 ราย นานเฉลี่ย 15 เดือน และ 2,556 ราย นานเฉลี่ย 14 เดือน ตามลำดับ พบว่าการให้อาหารเสริมทางการแพทย์โดยไม่ต้องจำกัดลักษณะสูตรอาหารสามารถลดอัตราการเสียชีวิตลงประมาณร้อยละ 30

สำหรับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด

ที่ได้รับการปรับสูตรอาหารที่รับประทานและเสริมอาหารทางการแพทย์แล้วไม่สามารถแก้ไขอาการและอาการแสดงของภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงานได้ อาจพิจารณาการให้สารอาหารทดแทนทางหลอดเลือดดำระหว่างการฟอกเลือด แต่ไม่แนะนำให้เริ่มใช้ เป็นวิธีการแรก เนื่องจากไม่มีหลักฐานสนับสนุนว่ามีประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากกว่าการให้แบบรับประทาน ทั้งในด้านอัตราการรอดชีวิต และการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว แอลบูมิน ฟรีแอลบูมิน รวมถึงคุณภาพชีวิต ข้อมูลจาก French Intradialytic Nutrition Evaluation study<sup>20</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบการให้อาหารเสริมทางหลอดเลือดดำระหว่างการฟอกเลือดเสริมร่วมกับการให้อาหารเสริมโดยการรับประทาน กับกลุ่มที่ให้เสริมแบบรับประทานเพียงอย่างเดียว ในผู้ป่วยฟอกเลือด 186 รายเป็นระยะเวลา 1 ปี แสดงให้เห็นว่าไม่มีความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิต และการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัว แอลบูมิน ฟรีแอลบูมินและ Karnofsky score ของผู้ป่วย ทั้ง 2 กลุ่ม นอกจากนี้การให้อาหารเสริมทางหลอดเลือดดำเป็นการให้สารอาหารปริมาณมากในระยะเวลาดำเนินการ 4 ชั่วโมง ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบเผาผลาญของร่างกายต่างไปจากสรีรวิทยามีค่าใช้จ่ายสูง และอาจเกิดภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ การติดเชื้อภาวะน้ำตาลต่ำหลังการฟอกเลือด หรือ reactive hypoglycemia ได้ จึงควรเลือกใช้วิธีนี้ในกรณีจำเป็น

ตารางที่ 3 คำแนะนำปริมาณโปรตีน พลังงาน และเกลือแร่ที่ต้องการต่อวัน

ประเภทสารอาหาร	โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5	ฟอกเลือด	ฟอกไตทางช่องท้อง
โปรตีน	0.6-0.8 กรัม/กก./วัน เจ็บป่วย 1.0 กรัม/กก.	>1.2 กรัม/กก./วัน	>1.2 กรัม/กก./วัน เยื่อช่องท้องอักเสบ > 1.5 กรัม/กก.
พลังงาน	30-35 กิโลแคลอรี/กก./วัน <sup>a</sup>		
โซเดียม	1,800-2,300 มก./วัน		
โพแทสเซียม	<40 มก./กก.กรณีระดับโพแทสเซียมในเลือดสูง		
ฟอสฟอรัส	800-1,000 มก.และ ให้ยาจับกับฟอสฟอรัส กรณีที่ระดับฟอสเฟตในเลือดสูงกว่าปกติ		

<sup>a</sup> ในผู้สูงอายุมีกิจกรรมน้อย แนะนำ พลังงาน กิโลแคลอรี/กก./วัน

## 2. ยา (Medication)

(a) **Anabolic androgenic steroid** ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายมักมีระดับ testosterone ในเลือดต่ำกว่าคนปกติ การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบการให้ oxymetholone กับยาหลอก (placebo) ในผู้ป่วยฟอกเลือดคนไทยเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ oxymetholone มีการเพิ่มของมวลกล้ามเนื้อไขมัน (fat free lean body mass) ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อที่วัดจาก handgrip strength และพบการเปลี่ยนแปลงของเซลล์กล้ามเนื้อลายว่ามีการเพิ่มของปริมาณของ myosin heavy chain, IGF-I, และ IGF-II receptor<sup>21</sup> นอกจากนี้ การให้ nandrolone decanoate ในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะที่ 4-5 จำนวน 29 รายนาน 3 เดือน ก็แสดงผลว่ามีการเพิ่มของ lean body mass เช่นกัน<sup>22</sup> อย่างไรก็ตามการใช้ยากลุ่มนี้อาจมีผลข้างเคียง ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของเอ็นไซม์ตับ ชนิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiomyopathy) มะเร็งตับ ระดับไขมันชนิด

HDL ลดลง<sup>23</sup> แนะนำควรใช้ในระยะสั้นเพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงดังกล่าว

### (b) ฮอรโมนกระตุ้นการเจริญเติบโต (Growth hormone)

มักพบการใช้ยาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเด็กทำให้เพิ่มส่วนสูงได้ ส่วนในผู้ป่วยไตวายผู้ใหญ่ที่ได้รับการฟอกเลือดก็สามารถทำให้ระดับแอลบูมินในเลือดและมวลกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น<sup>16</sup> แต่ไม่ลดอัตราการเสียชีวิต อาจช่วยลด C-reactive protein (CRP), homocystine ได้<sup>16</sup>

### (c) ยากกระตุ้นเจริญอาหาร (Appetite stimulant)

เช่น Megestrol acetate ช่วยเพิ่มระดับของ neuropeptide Y และลดระดับ IL-6, TNF- $\alpha$ <sup>16</sup> dronabinol สกัดมาจากกัญชาออกฤทธิ์ช่วยเพิ่มความอยากอาหาร thalidomide ช่วยลดการอักเสบในร่างกาย (anti-inflammation) cypheptadine, melatonin และ ghrelin ช่วยกระตุ้นเจริญอาหาร ยาดังกล่าวข้างต้นมีเพียงการศึกษาขนาดเล็กในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่มีภาวะสูญเสียโปรตีนและพลังงาน

(d) การดูแลรักษาต้านการอักเสบ (Anti-inflammatory intervention) เช่น มีข้อมูลแสดงว่าการใช้ omega-3 และ cholecalciferol สามารถลดการอักเสบได้<sup>24</sup> pentoxifylline สารต้านการอักเสบ etanercept (anti TNF) IL-1 receptor antagonist ยังต้องรอการศึกษาขนาดใหญ่ที่ใช้รักษา PEW ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

### 3. การออกกำลังกาย (Exercise)

การออกกำลังกายนอกจากจะช่วยลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ลดน้ำหนักแล้วยังช่วยป้องกันภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อและพลังงานได้ การออกกำลังกายด้วยแรงต้าน (resistance exercise) ช่วยลดการสลายโปรตีนจากกล้ามเนื้อและกระตุ้นการสร้างกล้ามเนื้อมากกว่าการออกกำลังกายแอโรบิค

### สรุป

ภาวะสูญเสียมวลโปรตีนและพลังงาน (PEW) ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญประการหนึ่งซึ่งเพิ่มอัตราตายและความเจ็บป่วยที่สามารถป้องกันและรักษาได้ ซึ่งการเข้าใจถึงพยาธิสรีรวิทยาของการเกิด PEW เช่น การเบื่ออาหาร การเผาผลาญภายในร่างกายที่เพิ่มขึ้น การอักเสบทั้งร่างกาย ภาวะกรดในเลือด การดื้อต่ออินซูลิน เป็นต้น เพื่อการดูแลรักษาตรงสาเหตุจะช่วยลดการเกิดการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อและผลเสียจากการขาดอาหารได้ ดังนั้นการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่สงสัยว่าอาจมีภาวะทุพโภชนาการและรีบให้การดูแลรักษาที่รวดเร็วจะส่งผลให้มีคุณภาพชีวิตที่ดี ลดอัตราความเจ็บป่วยได้ดีกว่ามารักษาเมื่ออยู่ในภาวะขาดอาหารมากแล้ว การรักษาในปัจจุบันมีคำแนะนำให้รับประทานโปรตีนและพลังงานที่เพียงพอต่อวันและหลีกเลี่ยงการบริโภคโปรตีนที่มากเกินไปเกินคำแนะนำ ควรทำในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังทุกรายเพื่อป้องกันการเกิด PEW และการให้อาหารเสริมในผู้ป่วยที่อยู่ในความเสี่ยงหรือมีภาวะทุพโภชนาการแล้ว เป็นวิธีที่ได้ผลดี สะดวกปลอดภัย และราคาถูก ส่วนการรักษาอื่นที่อาจมีประโยชน์เช่นยาที่ช่วยเสริมสร้างกล้ามเนื้อ ลดการสลายโปรตีน พบว่ามีค่าตัวชี้วัดทางโภชนาการที่ดีขึ้น แต่ยังต้องรอการศึกษาที่ติดตามผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับอัตราตายและความเจ็บป่วยต่อไป

### เอกสารอ้างอิง

1. US Renal Data System. USRDS 2014 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MA: National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2014.
2. de Jager DJ, Vervloet MG, Dekker FW. Noncardiovascular mortality in CKD: an epidemiological perspective. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:208-14.
3. Ricardo AC, Anderson CA, Yang W, Zhang X, Fischer MJ, Dember LM, et al. Healthy Lifestyle and Risk of Kidney Disease Progression, Atherosclerotic Events, and Death in CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2014.
4. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Why is protein-energy wasting associated with mortality in chronic kidney disease? *Semin Nephrol* 2009;29:3-14.
5. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease.

*Kidney Int* 2008;73:391-8.

6. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr* 2013;23:77-90.
7. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1985;27:58-65.
8. Kopple JD, Gao XL, Qing DP. Dietary protein, urea nitrogen appearance and total nitrogen appearance in chronic renal failure and CAPD patients. *Kidney Int* 1997;52:486-94.
9. de Mutsert R, Grootendorst DC, Boeschoten EW, Brandts H, van Manen JG, Krediet RT, et al. Subjective global assessment of nutritional status is strongly associated with mortality in chronic dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2009;89:787-93.
10. Janardhan V, Soundararajan P, Rani NV, Kannan G, Thennarasu P, Chacko RA, et al. Prediction of Malnutrition Using Modified Subjective Global Assessment-dialysis Malnutrition Score in Patients on Hemodialysis. *Indian J Pharm Sci* 2011;73:38-45.
11. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1251-63.
12. Mak RH, Cheung W, Cone RD, Marks DL. Leptin and inflammation-associated cachexia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;69:794-7.
13. Ikizler TA, Flakoll PJ, Parker RA, Hakim RM. Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney Int* 1994;46:830-7.
14. Burmeister JE, Scapini A, da Rosa Miltnersteiner D, da Costa MG, Campos BM. Glucose-added dialysis fluid prevents asymptomatic hypoglycaemia in regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1184-9.
15. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. ข้อเสนอแนะเวชปฏิบัติการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม พ.ศ. 2557. 2014:68-80.
16. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int* 2013;84:1096-107.
17. Stratton RJ, Bircher G, Fouque D, Stenvinkel P, de Mutsert R, Engfer M, et al. Multinutrient oral supplements and tube feeding in maintenance dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:387-405.
18. Lacson E, Jr., Wang W, Zebrowski B, Wingard R, Hakim RM. Outcomes associated with intradialytic oral nutritional supplements in patients undergoing maintenance hemodialysis: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis* 2012;60:591-600.
19. Weiner DE, Tighiouart H, Ladik V, Meyer KB, Zager PG, Johnson DS. Oral intradialytic nutritional supplement use and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2014;63:276-85.
20. Cano NJ, Fouque D, Roth H, Aparicio M, Azar R, Canaud B, et al. Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in

- malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2583-91.
21. Supasyndh O, Satirapoj B, Aramwit P, Viroonudomphol D, Chaiprasert A, Thanachatweij V, et al. Effect of oral anabolic steroid on muscle strength and muscle growth in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:271-9.
  22. Eiam-Ong S, Buranaosot S, Eiam-Ong S, Wathanavaha A, Pansin P. Nutritional effect of nandrolone decanoate in predialysis patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2007;17:173-8.
  23. Orr R, Fiatarone Singh M. The anabolic androgenic steroid oxandrolone in the treatment of wasting and catabolic disorders: review of efficacy and safety. *Drugs* 2004;64:725-50.
  24. Stubbs JR, Idiculla A, Slusser J, Menard R, Quarles LD. Cholecalciferol supplementation alters calcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:353-61.

# Protein energy wasting in chronic kidney disease patients

Aksara Kajornkijaroen, Kraiwiporn Kiattisunthorn

*Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Siriraj Medicine, Mahidol University*

---

## Abstract

Protein-energy wasting (PEW) syndrome is a common and significant comorbidity influencing quality of life and mortality in patients with chronic kidney disease (CKD) across the spectrum of the disease. A multitude of both uremic related and non-related factors have been demonstrated to be involved in pathogenesis of PEW, including ageing, comorbidities, anorexia, diet restriction, inflammation, metabolic acidosis, and multiple metabolic and hormonal response derangement. Increased catabolism of muscle and protein in CKD patients is resulted from leptin- and type 4 melonocortin receptor- mediated process, and ubiquitin-proteosome proteolytic pathway as well as insulin/ IGF-1 resistance. Accompanying with nutritional intervention to increase energy and protein intake, decreasing uremic toxin retention and correcting metabolic are also the keys of management against PEW. Anabolic hormones, testosterone and growth hormone, may improve some biological markers and well-being condition among patients ongoing dialysis, however, patient survival has not been definitely demonstrated yet and their adverse events should be considered for a long-term exposure. Novel treatments medications are still under investigated and elucidated.

**Keywords:** protein energy wasting syndrome, malnutrition, chronic kidney disease

---

## Practical Point

# การให้สารน้ำทดแทนกับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรด และผลต่อการทำงานของไต เปรียบเทียบระหว่าง น้ำเกลือนอร์มัลกับสารน้ำคริสตัลลอยด์ ที่มีสมมูลของอิเล็กโทรไลต์

วุฒิกร ศิริพลัปลา, ขจรศักดิ์ นพคุณ, วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข  
หน่วยวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

### บทคัดย่อ

การให้สารน้ำทดแทนเป็นการรักษาที่มีความสำคัญประการหนึ่งในการรักษาภาวะขาดสารน้ำ โดยมีจุดประสงค์เพื่อเพิ่มปริมาณเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ที่สำคัญ สารน้ำคริสตัลลอยด์ยังคงเป็นสารน้ำที่ถูกเลือกใช้เป็นอันดับแรกในการให้สารน้ำทดแทน เนื่องจากราคาถูกและให้ผลการรักษาไม่แตกต่างจากสารน้ำคอลลอยด์ น้ำเกลือนอร์มัลเป็นสารน้ำคริสตัลลอยด์ที่ซึบย้อยที่สุด จากการศึกษาต่างๆ พบว่าการให้น้ำเกลือนอร์มัลในปริมาณที่มากเกินไปส่งผลให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรด และอาจทำให้การทำงานของไตเสื่อมลงจากปริมาณคลอไรด์ที่สูง อย่างไรก็ตามยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ว่าภาวะเหล่านี้สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของภาวะความเจ็บป่วยหรือไม่ ในปัจจุบันจึงมีความสนใจในการใช้สารน้ำคริสตัลลอยด์ที่มีสมมูลของอิเล็กโทรไลต์มากขึ้น แม้ยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนว่าสารน้ำเหล่านี้สามารถช่วยลดอัตราการเจ็บป่วยหรืออัตราการตายได้ งานทบทวนวรรณกรรมนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลทางคลินิกของการใช้น้ำเกลือนอร์มัลและสารน้ำคริสตัลลอยด์ที่มีสมมูลของอิเล็กโทรไลต์ โดยพบว่า การให้น้ำเกลือนอร์มัลในปริมาณมากเกินไปทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากคลอไรด์เกิน ซึ่งอธิบายได้จาก 2 สมการของเฮนเดอร์สัน-แฮสเซลบัลด์และของสจีวิต อย่างไรก็ตามภาวะเลือดเป็นกรดที่เกิดขึ้นมักไม่รุนแรง เกิดขึ้นชั่วคราว และไม่มีหลักฐานจากการศึกษาแบบสุ่มขนาดใหญ่ที่แสดงให้เห็นว่าภาวะเลือดเป็นกรดนี้ก่อให้เกิดผลกระทบต่อทางคลินิก โดยสรุปผู้เขียนมีความเห็นว่าประโยชน์ของการนำสารน้ำคริสตัลลอยด์ที่มีสมมูลของอิเล็กโทรไลต์มาใช้ทดแทนน้ำเกลือนอร์มัลยังไม่ชัดเจน ทั้งนี้การตัดสินใจเลือกใช้สารน้ำชนิดใดจึงขึ้นอยู่กับสภาวะของผู้ป่วยและองค์ประกอบของสารน้ำนั้นๆ

**คำสำคัญ:** สารน้ำคริสตัลลอยด์, น้ำเกลือนอร์มัล, ภาวะไตวายเฉียบพลัน

**ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข หน่วยวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 110 ถ.อินทวโรธ ต.ศรีภูมิ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200 Email: vophasch@mail.med.cmu.ac.th**

การให้สารน้ำทดแทนแก่ผู้ป่วยมีจุดประสงค์เพื่อเพิ่มปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ โดยแพทย์จะพิจารณาให้สารน้ำใน 2 กรณี ได้แก่ การให้เพื่อทดแทนประจำวัน และการให้เพื่อทดแทนสารน้ำที่สูญเสียไป ผู้ป่วยที่รับไว้ในโรงพยาบาลส่วนใหญ่มีภาวะความเจ็บป่วยต่างๆ ที่จำเป็นต้องได้รับสารน้ำทดแทน เช่น การขาดน้ำจากการรับประทานได้น้อย การสูญเสียเลือด และภาวะความดันเลือดต่ำ เป็นต้น การให้สารน้ำทดแทนตามข้อบ่งชี้ที่เหมาะสมทั้งระยะเวลา ปริมาณ และชนิดของสารน้ำอาจส่งผลให้อัตราความเจ็บป่วย และอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยลดลง ทั้งนี้แพทย์ยังต้องคำนึงถึงผลของสารน้ำที่มีต่อผู้ป่วยด้วย โดยเฉพาะในกรณีที่ต้องให้สารน้ำในปริมาณมาก สารน้ำที่ให้อาจส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับเกลือแร่ และความเป็นกรดต่างในเลือด การแข็งตัวของเลือด ระดับกรดเลือด รวมถึงการตอบสนองในระดับเซลล์ของร่างกาย อย่างไรก็ตามการ

ศึกษาเกี่ยวกับผลของสารน้ำต่อการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาในร่างกายยังมีไม่มากนัก

โดยทั่วไปชนิดของสารน้ำทดแทนแบ่งเป็น 3 ประเภท ได้แก่ (1) เลือดและส่วนประกอบของเลือด (2) สารน้ำคริสตัลลอยด์ (crystalloids) และ (3) สารน้ำคอลลอยด์ (colloids) เลือดและส่วนประกอบของเลือดมักใช้ในกรณีจำเป็น เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดจางจากการสูญเสียเลือดปริมาณมาก ภาวะเลือดออกที่เกิดจากการขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือด หรือเกร็ดเลือดต่ำ เป็นต้น แต่การให้เลือดต้องระวังปัญหาเรื่องการติดเชื้อและการเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ นอกจากนี้ถ้าให้เลือดปริมาณมากสามารถทำให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำได้ ซึ่งเกิดจากซีเตรทที่ใช้เป็นสารกันเลือดแข็งตัวไปจับกับแคลเซียม ทำให้ระดับแคลเซียมอิสระในเลือดลดลง ผู้ป่วยอาจเกิดอาการของภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำจนเกิดอันตรายได้

สารน้ำคอลลอยด์มีส่วนประกอบของสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง ทำให้คงอยู่ในกระแสเลือดได้นานประมาณ 3-6 ชั่วโมง จึงมีการใช้สารน้ำชนิดนี้เพื่อทดแทนแก่ผู้ป่วยที่มีภาวะความดันเลือดต่ำหรือมีระดับความดันออสโมซิสโปรตีน (oncotic pressure) ในเลือดต่ำเพื่อหวังผลในการเพิ่มระดับสารน้ำในหลอดเลือด และช่วยดึงน้ำจากช่องว่างระหว่างเซลล์ (interstitium) ให้เข้ามาในหลอดเลือด โดยสามารถเพิ่มปริมาณน้ำในหลอดเลือดได้ดีกว่าสารน้ำคริสตัลลอยด์ประมาณ 3-4 เท่า ถ้าใช้ในปริมาณเท่ากัน สามารถแบ่งสารน้ำคอลลอยด์ออกได้เป็น 4 ประเภท ได้แก่ (1) เจลาติน (gelatin) (2) แป้ง (starch) (3) แอลบูมิน (albumin) และ (4) เดกซ์แทรน (dextran) อย่างไรก็ตามสารน้ำชนิดนี้ราคาสูงกว่าสารน้ำคริสตัลลอยด์

มีการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างการให้สารน้ำคริสตัลลอยด์และสารน้ำคอลลอยด์ในผู้ป่วยอุบัติเหตุและผู้ป่วยวิกฤตพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน การศึกษา ALBIO<sup>1</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มขนาดใหญ่เปรียบเทียบผลการให้สารละลายแอลบูมินความเข้มข้นร้อยละ 20 (20% human albumin) ร่วมกับสารน้ำคริสตัลลอยด์เทียบกับการให้สารน้ำคริสตัลลอยด์เพียงอย่างเดียวในผู้ป่วยติดเชื้อมีภาวะเลือดข้น ผลการศึกษาพบว่าในช่วง 7 วันแรกค่าความดันเลือดเฉลี่ย (mean arterial pressure) ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้แอลบูมินร่วมกับสารน้ำคริสตัลลอยด์สูงกว่ากลุ่มที่ได้สารน้ำคริสตัลลอยด์เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.03$ ) แต่อย่างไรก็ตามพบว่าอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ 28 และ 90 วันระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน นอกจากนี้การใช้สารน้ำคอลลอยด์ที่มีออสโมลาลิตีสูงอาจต้องระวังผลกระทบต่อการทำงานของไตจากการเกิดภาวะออสโมติกเนฟโรสิส (osmotic nephrosis) โดยมีรายงานการพบภาวะนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับสารละลายไฮดรอกซีเอทิลสตาρχ (hydroxyethyl starch; HES) จากการศึกษา CRYCO (CRYstalloids or COlloids) พบว่าในกลุ่มที่ได้สารละลายแอลบูมินมีอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับสารน้ำคริสตัลลอยด์ แต่ไม่พบความแตกต่างในหน้าที่การทำงานของไตในการศึกษา SAFE<sup>2</sup> สารน้ำคริสตัลลอยด์มีใช้กันมานานกว่า 200 ปีโดยนำมารักษาในผู้ป่วยอหิวาตกโรค สารน้ำคริสตัลลอยด์หมายถึงสารละลายที่มีสารที่สามารถก่อผลึกได้ (crystallization) โดยมีโซเดียมหรือน้ำตาลเป็นองค์ประกอบหลักและมีส่วนประกอบของเกลือแร่ต่างๆ คล้ายกับในพลาสมา สารน้ำชนิดนี้เป็นสารน้ำที่แพทย์ส่วนใหญ่เลือกใช้เป็นตัวนำแรกเนื่องจากให้ผลการรักษาไม่แตกต่างจากสารน้ำชนิดอื่นราคาไม่แพง และสามารถเก็บรักษาได้สะดวก โดยส่วนใหญ่แพทย์มักเลือกใช้สารน้ำคริสตัลลอยด์ที่มีระดับเกลือแร่และออสโมลาลิตีใกล้เคียงกับในเลือด (isotonic solution) เมื่อสารน้ำชนิดนี้เข้าสู่หลอดเลือด ส่วนใหญ่จะกระจายเข้าไปอยู่ในเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์ เพราะฉะนั้นถ้าให้สารน้ำกลุ่มนี้ในปริมาณมากแก่ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องสามารถทำให้เกิดอาการบวมตามมาได้ และถ้าเกิดอาการบวมของเนื้อเยื่อมากอาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของอวัยวะต่างๆ เช่น ทำให้การทำงานของหัวใจลดลง หรือทำให้เกิดกลุ่มอาการความดันในช่องท้องสูง (abdominal compartment syndrome) เป็นต้น สารน้ำคริสตัลลอยด์ที่นิยมใช้ในปัจจุบันมีหลายชนิดแต่ชนิดที่ใช้กันบ่อย ได้แก่ น้ำเกลือธรรมดา (normal saline solution หรือ 0.9% NaCl), สารละลายแลคเตทริงเกอร์ (lactated Ringer's solution), สารละลายอะซีเตทริงเกอร์ (acetated Ringer's solution), และ

พลาสมาไลต์ (plasmalyte) เป็นต้น

สารน้ำคริสตัลลอยด์ที่แพทย์นิยมใช้มากที่สุดชนิดหนึ่งคือน้ำเกลือธรรมดา โดยสามารถใช้ได้ในหลายข้อบ่งชี้ เช่น แก้ไขภาวะความดันเลือดต่ำ หรือการป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ต้องได้รับการผ่าตัดที่บ่งชี้ เป็นต้น อย่างไรก็ตามการให้สารน้ำชนิดนี้สามารถก่อให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากคลอไรด์เกิน (hyperchloremic metabolic acidosis) ซึ่งมีหลักฐานที่ระบุว่าภาวะนี้อาจส่งผลทำให้การทำงานของไตแย่ลง รบกวนการแข็งตัวของเลือด หรือแม้กระทั่งเพิ่มอัตราการเสียชีวิต ด้วยเหตุดังกล่าวจึงมีแนวคิดว่าการใช้สารน้ำคริสตัลลอยด์ที่มีสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ (balanced electrolyte crystalloid solution) ซึ่งไม่ก่อให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรด จะทำให้ผลการรักษาดีขึ้นได้หรือไม่ มีแนวเวชปฏิบัติของ The British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients (GIFTASUP) แนะนำให้ใช้สารน้ำคริสตัลลอยด์ที่มีสมดุลของอิเล็กโทรไลต์แทนน้ำเกลือธรรมดา ยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยมีระดับคลอไรด์ในเลือดต่ำ (หลักฐานระดับ 1b) หลังจากแนวเวชปฏิบัตินี้ถูกเผยแพร่มีบทบรรณาธิการที่เขียนโดย Handy กล่าวว่าด้วยหลักฐานที่ยังไม่เพียงพอที่จะสนับสนุนแนวเวชปฏิบัติดังกล่าว การทบทวนวรรณกรรมนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาข้อมูลเปรียบเทียบผลของการใช้น้ำเกลือธรรมดา กับสารน้ำคริสตัลลอยด์ที่มีสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ โดยเฉพาะการทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดหรือผลต่อการทำงานของไต

### การกระจายของน้ำในร่างกาย

น้ำเป็นองค์ประกอบหลักของร่างกายโดยมีสัดส่วนของน้ำทั้งหมดในร่างกาย (total body water) แตกต่างกันออกไปตามอายุ เพศ และปริมาณไขมัน ตัวอ่อนในครรภ์มีน้ำในร่างกายร้อยละ 100 ของน้ำหนักตัว ทารกแรกเกิดมีน้ำในร่างกายร้อยละ 80 ผู้ใหญ่น้ำในร่างกายร้อยละ 60 และคนชรา มีน้ำในร่างกายร้อยละ 50 ผู้ใหญ่มีสัดส่วนของน้ำในร่างกายประมาณร้อยละ 60 ของน้ำหนักตัว ในเพศชาย และร้อยละ 55 ในเพศหญิง โดยสองในสามส่วนของน้ำในร่างกายอยู่ในเซลล์ (intracellular fluid) อีกหนึ่งในสามอยู่นอกเซลล์ (extracellular fluid) ซึ่งประกอบด้วยน้ำในเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์ (interstitial fluid) คิดเป็นสามในสี่ส่วน และน้ำที่อยู่ในหลอดเลือด (intravascular fluid) คิดเป็นหนึ่งในสี่ส่วน โดยในแต่ละส่วนประกอบด้วยสารและอิเล็กโทรไลต์ที่แตกต่างกัน ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ความเข้มข้นของสารที่สำคัญในน้ำแต่ละองค์ประกอบ

สาร	น้ำในเซลล์ (mmol/L)	น้ำในช่องระหว่างเซลล์ (mmol/L)	น้ำในพลาสมา (mmol/L)
โซเดียม	14	139	142
โพแทสเซียม	140	4	4.2
แคลเซียม	0	1.2	1.3
แมกนีเซียม	20	0.7	0.8
คลอไรด์	4	108	108
ไบคาร์บอเนต	10	28.3	24
ฟอสเฟต	106	5	2
ซัลเฟต	17	5	1

น้ำสามารถเคลื่อนที่ได้อย่างอิสระระหว่างในเซลล์และนอกเซลล์ ปัจจัยที่ควบคุมการเคลื่อนที่ของน้ำคือออสโมลาริตี (osmolality) โดยในภาวะปกติจะมีค่าใกล้เคียงกันระหว่างในเซลล์และนอกเซลล์คือประมาณ 280-300 มิลลิออสโมลต่อลิตร สำหรับน้ำนอกเซลล์คือน้ำที่อยู่ในหลอดเลือดและน้ำในเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์ ซึ่งจะถูกแยกกันด้วยเซลล์บุหลอดเลือด (endothelial cell) น้ำและสารต่างๆ สามารถเคลื่อนที่ผ่านรูของเซลล์บุหลอดเลือดและช่องระหว่างเซลล์ได้ โดยน้ำและโซเดียมในหลอดเลือดสามารถเคลื่อนที่ไปยังน้ำในเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์ได้อย่างอิสระแต่โปรตีนในหลอดเลือดไม่สามารถเคลื่อนที่ผ่านได้ เนื่องจากมีขนาดใหญ่และมีประจุลบ จึงเกิดแรงผลักกับผิวเซลล์ น้ำและโซเดียมที่รั่วจากหลอดเลือดเข้าสู่เนื้อเยื่อระหว่างเซลล์จะถูกดูดเข้าสู่ท่อน้ำเหลือง การวัดปริมาณน้ำในแต่ละส่วนนั้นมีหลายวิธี วิธีที่ถือเป็นมาตรฐานคือวิธีการเจือจาง (dilution methods) ส่วนวิธีอื่นๆ ที่มีความแม่นยำรองลงมา เช่น การใช้เครื่องอัลตราซาวด์, การวิเคราะห์ด้วยเทคนิคไบโออิมพีแดนซ์ (bioimpedance analysis), และการวัดขนาดของร่างกาย (anthropometric assessment) เป็นต้น

### การให้สารน้ำทดแทน

เมื่อผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับสารน้ำแพทย์ควรคำนึงถึงข้อบ่งชี้ ข้อดีข้อเสีย ระยะเวลา ชนิด และปริมาณของสารน้ำที่จะใช้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยวิกฤติที่มีภาวะความดันเลือดต่ำร่วมด้วย ซึ่งมักจำเป็นต้องให้สารน้ำอย่างรวดเร็วและปริมาณมาก การประเมินปริมาณสารน้ำที่หักจะคำนวณตามส่วนต่างๆ ที่ต้องการ ได้แก่ ส่วนที่ทดแทนประจำวัน (maintenance) ส่วนที่สูญเสียไป (deficit) และส่วนที่สูญเสียเพิ่มเติม (loss) โดยมีวัตถุประสงค์หลักคือการเพิ่มปริมาณเลือดให้เพียงพอในการหล่อเลี้ยงอวัยวะสำคัญ สำหรับปริมาณน้ำที่ร่างกายต้องการในแต่ละวันอาจประมาณได้ด้วยวิธีของฮอลิเดย์-ซีการ์ (Holliday-Segar) โดยประมาณว่าร่างกายต้องการน้ำปริมาณ 1 มิลลิลิตรต่อพลังงาน 1 แคลอรี การคำนวณปริมาณน้ำโดยวิธีนี้คือน้ำหนักตัว 1-10 กิโลกรัมแรกเท่ากับปริมาณน้ำ 100 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อวัน 11-20 กิโลกรัมเท่ากับปริมาณน้ำ 50 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อวันและมากกว่า 20 กิโลกรัมเท่ากับปริมาณน้ำ 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อวัน ร่างกายต้องการโซเดียมประมาณวันละ 2-3 มิลลิโมลต่อกิโลกรัมและโพแทสเซียม 1-2 มิลลิโมลต่อกิโลกรัม สำหรับปริมาณน้ำส่วนที่สูญเสียไปคำนวณได้จากร้อยละของการขาดน้ำ (percentage of dehydration) คูณด้วยน้ำหนักตัว อย่างไรก็ตามการพิจารณาปริมาณน้ำและเกลือแร่เหล่านี้จะต้องพิจารณาภาวะของผู้ป่วยและการทำงานของไตร่วมด้วย เนื่องจากถ้าการทำงานของไตเสื่อมผู้ป่วยอาจมีความต้องการน้ำและเกลือแร่ลดลง อีกทั้งในภาวะขาดน้ำไตจะปรับตัวโดยการเก็บน้ำและเกลือแร่มากขึ้นอยู่แล้ว

### ชนิดของสารน้ำทดแทน

บทความนี้เป็นการเปรียบเทียบสารน้ำคริสตัลลอยด์ 2 ชนิด ได้แก่

#### 1. น้ำเกลือออร์มัล (Normal saline solution)

น้ำเกลือออร์มัลเป็นสารน้ำคริสตัลลอยด์ที่ใช้กันมานานกว่า 50 ปี โดยใช้ได้หลายข้อบ่งชี้ ได้แก่ ให้เพื่อทดแทน ให้ในระหว่างการผ่าตัด หรือให้เพื่อแก้ไขภาวะขาดสารน้ำหรือภาวะความดันเลือดต่ำ มีส่วนประกอบหลักคือโซเดียมและคลอไรด์ความเข้มข้นร้อยละ 0.9

ซึ่งประกอบด้วยโซเดียมและคลอไรด์อย่างละ 154 มิลลิโมลต่อลิตร และมีออสโมลาริตีเท่ากับ 308 มิลลิออสโมลต่อลิตรซึ่งสูงกว่าในเลือด แต่ถ้านำค่าสัมประสิทธิ์ออสโมล (osmotic coefficient) มาคำนวณด้วยซึ่งมีค่าเท่ากับ 0.93 จะทำให้น้ำเกลือออร์มัลมีค่าออสโมลาริตีเท่ากับ 286.4 มิลลิออสโมลต่อลิตร เมื่อให้สารน้ำชนิดนี้แก่ผู้ป่วยเนื่องจากมีโซเดียมเป็นส่วนประกอบหลักและโซเดียมส่วนใหญ่จะอยู่ในน้ำนอกเซลล์ ดังนั้นสารน้ำนี้จะกระจายตัวอยู่นอกเซลล์เท่านั้นซึ่งจะกระจายจากหลอดเลือดเข้าสู่เนื้อเยื่อระหว่างเซลล์อย่างรวดเร็ว โดยจะอยู่ในเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์ประมาณสามในสี่ส่วนและคงเหลืออยู่ในหลอดเลือดเพียงหนึ่งในสี่ส่วนเท่านั้น เช่น ถ้าให้น้ำเกลือออร์มัลแก่ผู้ป่วย 1,000 มิลลิลิตร น้ำเกลือจะกระจายอยู่ในเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์ 750 มิลลิลิตรและอยู่ในหลอดเลือดเพียง 250 มิลลิลิตร

เมื่อพิจารณาปริมาณของโซเดียม คลอไรด์ และออสโมลาริตีของน้ำเกลือออร์มัล ซึ่งสูงกว่าของพลาสมามาก การให้สารน้ำชนิดนี้ในปริมาณมากจึงอาจก่อให้เกิดผลเสียต่อร่างกายได้ แพทย์บางท่านจึงเรียกสารน้ำชนิดนี้ว่า “น้ำเกลือไม่ออร์มัล (abnormal saline)” มีข้อมูลทั้งในสัตว์ทดลองและมนุษย์แสดงให้เห็นว่าการที่ร่างกายได้รับคลอไรด์ในปริมาณมากสามารถทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดและทำให้อัตราการกรองของไตลดลงได้ ซึ่งกลไกที่ก่อให้เกิดภาวะดังกล่าวจะได้กล่าวต่อไป อย่างไรก็ตามยังไม่มีความชัดเจนที่ชัดเจนว่าภาวะเลือดเป็นกรดจากการได้รับสารน้ำประเภทนี้จะก่อให้เกิดผลเสียทางคลินิกที่รุนแรงเมื่อเปรียบเทียบกับสารน้ำคริสตัลลอยด์อื่นๆ

#### 2. สารน้ำที่มีสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ (Balanced electrolyte solution)

สารน้ำที่มีสมดุลของอิเล็กโทรไลต์คือ สารน้ำคริสตัลลอยด์หรือสารน้ำคอลลอยด์ที่มีส่วนประกอบของอิเล็กโทรไลต์ใกล้เคียงกับในพลาสมา สารน้ำคริสตัลลอยด์ที่มีสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ที่นิยมใช้มีหลายชนิด เช่น สารละลายแลคเตทริงเกอร์ สารละลายฮาซีเทริงเกอร์ สารละลายฮาร์ทแมน (Hartmann's solution) และพลาสมาไลต์ เป็นต้น ซึ่งแต่ละชนิดมีส่วนประกอบแตกต่างกันดังตารางที่ 2 เนื่องจากในบางภาวะจำเป็นต้องให้สารน้ำในปริมาณมาก เพราะฉะนั้นการให้สารน้ำที่มีส่วนประกอบที่ใกล้เคียงกับพลาสมาอาจช่วยรักษาระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือดให้คงที่ได้ดีกว่า และเป็นทางเลือกเสี่ยงการได้รับคลอไรด์ในปริมาณมากเกินไปเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้น้ำเกลือออร์มัล อย่างไรก็ตามสารน้ำคริสตัลลอยด์ที่มีสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ เช่น สารละลายแลคเตทริงเกอร์ไม่ได้มีส่วนประกอบเหมือนพลาสมาทั้งหมด โดยมีออสโมลาริตีที่ต่ำกว่าในพลาสมาคือ 273 มิลลิออสโมลต่อลิตร ระดับคลอไรด์สูงกว่า ระดับโซเดียมต่ำกว่าในพลาสมาเล็กน้อย และเมื่อเข้าสู่ร่างกายออสโมลาริตีจะลดลงเหลือเพียง 254 มิลลิออสโมลต่อลิตรจึงต้องใช้สารน้ำอย่างระมัดระวัง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อภาวะสมองบวม นอกจากนี้สารละลายแลคเตทริงเกอร์ยังมีส่วนประกอบของแลคเตท ซึ่งเป็นสารตั้งต้นที่ใช้เปลี่ยนเป็นกลูโคสในขบวนการกลูโคเนโอเจเนซิส (gluconeogenesis) ซึ่งอาจทำให้การควบคุมน้ำตาลยากขึ้นในผู้ป่วยเบาหวาน ส่วนพลาสมาไลต์เป็นสารน้ำที่มีส่วนประกอบค่อนข้างใกล้เคียงกับพลาสมามากขึ้นโดยมีค่าพีเอช (pH) เท่ากับ 7.4 และมีคลอไรด์ใกล้เคียงกับในพลาสมา มีอาซีเททและกลูโคเนทซึ่งจะเปลี่ยนเป็นไบคาร์บอเนตที่ตับ โดยอาซีเททยังสามารถเปลี่ยนเป็นไบคาร์บอเนตโดยเนื้อเยื่ออื่นๆ ได้อีกด้วยจึงไม่ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรด

ตารางที่ 2 แสดงคุณสมบัติและส่วนประกอบของสารน้ำคริสตัลลอยด์ชนิดต่างๆ

อิเล็กโทรไลต์	0.9% NaCl	Lactate Ringer's	Hartmann's	Plasmalyte	Sterofundin
โซเดียม (mmol/L)	154	130	131	140	140
โพแทสเซียม (mmol/L)	0	5	5	5	4
คลอไรด์ (mmol/L)	154	109	111	98	127
แคลเซียม (mmol/L)	0	2	2	0	2.5
แมกนีเซียม (mmol/L)	0	0	0	1.5	1
ไบคาร์บอเนต (mmol/L)	0	0	0	0	0
แลคเตท (mmol/L)	0	28	29	0	0
อะซีเตท (mmol/L)	0	0	0	27	24
กลูโคเนท (mmol/L)	0	0	0	23	0
มาลิเอท (mmol/L)	0	0	0	0	5
ค่าพีเอช	5.0	6.5	6.5	7.4	5.1-5.9
ออสโมลาริตี (mOsm/kg)	308	273	278	295	309
สัดส่วนโซเดียมต่อคลอไรด์	1:1	1.19:1	1.18:1	1.43:1	1.14:1
<i>In vivo</i> SIDa*	0	26	25	47	17

\*Apparent strong ion difference (SIDa) =  $[Na^+ + K^+] - [Cl^- + lactate^-]$  แต่เมื่อสารน้ำคริสตัลลอยด์เข้าสู่ร่างกายแลคเตทจะถูกเปลี่ยนเป็นไบคาร์บอเนตจึงทำให้ SIDa =  $[Na^+ + K^+] - [Cl^-]$  ซึ่งเรียกเป็น *In vivo* SIDa ดังตาราง

สารละลายแลคเตทริงเกอร์มีส่วนประกอบของแลคเตทซึ่งจะถูกเมตาโบไลต์ที่ดับโดยขบวนการกลูโคเนโอเจเนซิสร้อยละ 70 และขบวนการออกซิเดชัน (oxidation) ร้อยละ 30 ซึ่งทั้งสองขบวนการนี้ จะมีการจัดไฮโดรเจนอะตอมออกจากแลคเตทและทำให้เกิดการสร้างไบคาร์บอเนตขึ้นมา ในภาวะที่ดับทำงานปกติสารละลายแลคเตทริงเกอร์ 1 ลิตรจะสร้างเป็นน้ำตาลได้ประมาณ 10 มิลลิโมล หรือ 1.6 กรัม และสร้างไบคาร์บอเนตได้ประมาณ 29 มิลลิโมล ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับไม่ดีต้องระวังการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแลคติกด้วย นอกจากนี้ในสารละลายแลคเตทริงเกอร์มีโพแทสเซียมอยู่ประมาณ 5 มิลลิโมล ซึ่งแม้จะไม่มาก แต่ในภาวะไตวายเฉียบพลันที่ไม่มีปัสสาวะอาจก่อให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงได้ อย่างไรก็ตามพบภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงจากสารน้ำคริสตัลลอยด์ที่มีสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ได้น้อยมากเนื่องจากสารน้ำที่ให้เข้าไปจะมีการเจือจางในส่วนของน้ำนอกเซลล์อย่างรวดเร็ว การศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยกล้ามเนื้อสลายตัว (rhabdomyolysis) ที่ได้น้ำเกลือนอร์มัลหรือสารละลายแลคเตทริงเกอร์ด้วยอัตรา 400 มิลลิลิตรต่อชั่วโมงพบว่าระดับโพแทสเซียมหลังได้สารน้ำไม่มีมีความแตกต่างกัน กลุ่มที่ได้สารละลายแลคเตทริงเกอร์มีการลดลงของครีเอตินินไคเนส (creatinine kinase) เร็วกว่าและพบว่าปริมาณการใช้โซเดียมไบคาร์บอเนตในการรักษาน้อยกว่า การศึกษาขนาดเล็กแบบสุ่มในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะคีโตซิส (diabetic ketoacidosis) เปรียบเทียบระหว่างการใช้น้ำเกลือนอร์มัลกับพลาสมาไลต์ พบว่าหลังจากการให้สารน้ำ 12 ชั่วโมงกลุ่มที่ได้พลาสมาไลต์มีระดับไบคาร์บอเนตในเลือดสูงกว่าแต่กลับมีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า (3.9 มิลลิโมลต่อลิตรเมื่อเทียบกับ 4.3 มิลลิโมลต่อลิตรในกลุ่มที่ได้น้ำเกลือนอร์มัล,  $p < 0.05$ )<sup>3</sup>

### ภาวะเลือดเป็นกรดจากคลอไรด์เกิน (Hyperchloremic metabolic acidosis)

ภาวะเลือดเป็นกรดจากคลอไรด์เกินหมายถึงภาวะที่มีระดับไบคาร์บอเนตในเลือดลดลง คลอไรด์เพิ่มขึ้น และแอนไอออนแกป (anion gap) ปกติ ซึ่งมีสาเหตุหลายประการ เช่น ภาวะเลือดเป็นกรดจากท่อไต (renal tubular acidosis) ภาวะไตวาย ท้องเสีย การได้กรดอะมิโน (amino acid) ทางหลอดเลือดดำ และการได้รับสารน้ำที่มีคลอไรด์ปริมาณมาก เช่น น้ำเกลือนอร์มัลซึ่งทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากการเจือจาง (dilutional acidosis) เป็นต้น

เมื่อร่างกายเกิดการเจ็บป่วยมักส่งผลกระทบต่อไต ซึ่งเป็นอวัยวะสำคัญในการควบคุมสารน้ำและอิเล็กโทรไลต์ในร่างกาย เมื่อการทำงานของไตลดลงจะส่งผลให้โซเดียมและคลอไรด์ออกจากร่างกายได้น้อยลง ทำให้โซเดียมและคลอไรด์คั่งในร่างกายมีการศึกษามากขึ้นที่แสดงให้เห็นถึงผลเสียของการให้สารน้ำที่มีคลอไรด์สูงซึ่งทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากคลอไรด์เกิน (ตารางที่ 3) อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนว่าภาวะดังกล่าวสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราความเจ็บป่วยหรืออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย แต่ถ้าวินิจฉัยพบต่ออัตราความเจ็บป่วยจริงก็เชื่อว่ามีผลไม่มากนัก

มีการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการให้น้ำเกลือนอร์มัลในปริมาณมาก (50 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมในเวลา 1 ชั่วโมง) แก้อาสาสมัครที่สุขภาพแข็งแรงทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรด ปัสสาวะออกน้อยลง เกิดอาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน และลดความสามารถของสมองในการทำงานที่ซับซ้อน แต่อาการเหล่านี้ไม่เกิดในผู้ป่วยที่ได้รับสารละลายแลคเตทริงเกอร์ โดยภาวะเลือดเป็นกรดจากคลอไรด์เกินจากการให้น้ำเกลือนอร์มัลสามารถคงอยู่ได้หลายชั่วโมงแม้ในอาสาสมัครที่สุขภาพแข็งแรง สาเหตุที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดเนื่องจากสัดส่วน

ของโซเดียมต่อคลอไรด์ในน้ำเกลือออร์มัลมีค่าเท่ากับหนึ่ง ซึ่งต่ำกว่า สารน้ำคริสตัลลอยด์ที่มีสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ที่มีสัดส่วนของ โซเดียมต่อคลอไรด์เท่ากับ 1.18 ถึง 1.43 ในขณะที่ในพลาสมามี สัดส่วนของโซเดียมต่อคลอไรด์เท่ากับ 1.38

การศึกษาของ Rehm และ Finsterer<sup>4</sup> ในผู้ป่วยที่รอกการผ่าตัด ช่องท้องโดยผู้ป่วยได้รับน้ำเกลือออร์มัล 40 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมพบว่า ระดับคลอไรด์เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญคือจาก 105 เป็น 115 มิลลิโมล ต่อลิตร และค่าต่างเกิน (base excess) ลดลงประมาณ 7 มิลลิโมล ต่อลิตร การศึกษาของ Scheingraber และคณะ<sup>5</sup> สุ่มระหว่างการให้น้ำเกลือออร์มัลหรือสารละลายแลคเตทริงเกอร์ในอัตรา 30 มิลลิลิตร ต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมงในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดทางนรีเวช พบว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือออร์มัลมีค่าพีเอชและไบคาร์บอเนตในเลือดลดลง ขณะที่ ระดับคลอไรด์ในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับสารละลาย แลคเตทริงเกอร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Hadimioglu และคณะ<sup>6</sup> ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดเปลี่ยนไตโดยเปรียบเทียบระหว่างการให้น้ำเกลือออร์มัล พลาสมาไลต์ และสารละลายแลคเตทริงเกอร์ในอัตรา 20-30 มิลลิลิตร ต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมงในช่วงผ่าตัด พบว่าหลังผ่าตัดระดับคลอไรด์ ในเลือดสูงที่สุดและค่าพีเอชในเลือดต่ำที่สุดในกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ ออร์มัล โดยที่ระดับคลอไรด์ในเลือดเพิ่มขึ้นมากถึง 21.2 มิลลิโมล ต่อลิตรเมื่อเทียบกับค่าก่อนผ่าตัด โดยผู้ป่วยได้รับน้ำเกลือออร์มัล ในปริมาณเฉลี่ยเท่ากับ 2,868 มิลลิลิตร ซึ่งเป็นปริมาณที่น้อยกว่า การศึกษาอื่นๆ (ตารางที่ 3)

การศึกษาแบบย้อนหลังของ Chua และคณะ<sup>3</sup> ในผู้ป่วย เบาหวานที่มีคีโตนซีซซึ่งเข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยหนักจำนวน 22 ราย เปรียบเทียบระหว่างการให้พลาสมาไลต์กับน้ำเกลือออร์มัล พบว่า สามารถแก้ไขภาวะเลือดเป็นกรดได้เร็วกว่าในกลุ่มที่ได้รับพลาสมาไลต์ โดยพบว่าระดับไบคาร์บอเนตในเลือดสูงกว่าและระดับคลอไรด์ใน เลือดต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญหลังการรักษา 12 ชั่วโมง และยังพบว่า ปริมาณปัสสาวะในช่วง 4-6 ชั่วโมงแรกของการรักษามากกว่ากลุ่ม ที่ได้รับพลาสมาไลต์ (700 มิลลิลิตรเทียบกับ 205 มิลลิลิตรใน กลุ่มน้ำเกลือออร์มัล,  $p < 0.05$ ) การศึกษาของ Van Zyl และคณะ<sup>7</sup> ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีคีโตนซีซจำนวน 57 รายสุ่มให้ระหว่างน้ำเกลือ ออร์มัลและสารละลายแลคเตทริงเกอร์ไม่พบความแตกต่างของ ระยะเวลาในการแก้ไขภาวะเลือดเป็นกรด โดยกลุ่มที่ได้รับสาร ละลายแลคเตทริงเกอร์คุมน้ำตาลให้กลับมากปกติได้ช้ากว่ากลุ่มที่ ได้รับน้ำเกลือออร์มัล

การศึกษาของ Boldt และคณะ<sup>8</sup> ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัด ช่องท้อง โดยสุ่มให้ระหว่างน้ำเกลือออร์มัลกับสารละลาย แลคเตทริงเกอร์โดยให้สารน้ำในปริมาณมากคือ ให้ 8 ลิตรในห้อง ผ่าตัดและ 10 ลิตรในช่วงหลังผ่าตัด พบว่าในกลุ่มที่ได้น้ำเกลือออร์มัล มีระดับคลอไรด์ในเลือดและค่าต่างขาด (base deficit) ที่ 24 ชั่วโมง หลังผ่าตัดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับสารละลายแลคเตทริงเกอร์อย่างมี นัยสำคัญ แต่เมื่อติดตามไปที่ 48 ชั่วโมงหลังผ่าตัดกลับไม่พบ ความแตกต่างของระดับคลอไรด์ในเลือดระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

### สมการความเป็นกรดต่าง

เมื่อให้น้ำเกลือออร์มัลแก่ผู้ป่วย 1 ลิตรจะทำให้ระดับไบ คาร์บอเนตในเลือดลดลงประมาณ 2-3 มิลลิโมลต่อลิตร แต่จะมีผลต่อ ค่าพีเอชในเลือดต่อเมื่อระดับคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือด ( $PCO_2$ )

ไม่ได้ลดลงตามด้วย การเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากคลอไรด์เกิน อธิบายได้จากสมการสมดุลความเป็นกรดต่าง ซึ่งมีสมการที่สำคัญ 2 สมการ ได้แก่

### สมการของเฮนเดอร์สัน-แฮสเซลบัลค์ (Henderson-Hasselbalch equation)

สำหรับ Henderson-Hasselbalch equation ถือเป็นสมการ มาตรฐานที่ใช้ในทางคลินิก โดยมีรูปแบบสมการคือ

$$pH = pKa + \log\left[\frac{[HCO_3^-]}{(S \times PCO_2)}\right]$$

สมการนี้อธิบายว่าระดับคาร์บอนไดออกไซด์ ( $PCO_2$ ), ไบคาร์บอเนต ( $HCO_3^-$ ), ค่า apparent dissociation constant ของ กรดคาร์บอนิก (pKa), และค่าการละลายตัวของคาร์บอนไดออกไซด์ ในกระแสเลือด (S) มีผลต่อค่าพีเอชในเลือดโดยระดับความรุนแรง ของความเป็นกรดขึ้นอยู่กับว่าสารที่เป็นต่างขาดหรือเกิน (base deficit หรือ base excess) มากน้อยเพียงใด ซึ่งหมายถึงปริมาณ ต่างหรือกรดที่ต้องเติมเข้าไปในเลือด 1 ลิตรแล้วทำให้เลือดมีค่าพีเอช กลับมาอยู่ที่ 7.4 ที่ระดับคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดคงที่เท่ากับ 40 มิลลิเมตรปรอท เมื่อให้น้ำเกลือออร์มัลปริมาณมากน้ำเกลือออร์มัล จะไปเจือจางทำให้ระดับไบคาร์บอเนตในเลือดลดลง ซึ่งจากสูตรจะ เห็นว่าค่าพีเอชในเลือดจะลดลงด้วย

### สมการของสจิวต์ (Stewart equation)

ในปี ค.ศ. 1983 Stewart ได้กล่าวถึงความสำคัญของค่า ความแตกต่างของไอออนหลัก (strong ion difference; SID) โดย กล่าววาระดับความเป็นกรดต่างในเลือดขึ้นกับปัจจัย 3 ประการ คือ (1) ระดับคาร์บอนไดออกไซด์ในพลาสมา (2) ค่าความแตกต่างของ ไอออนหลัก ซึ่งหมายถึงความแตกต่างระหว่างไอออนหลักที่มีประจุ บวก ได้แก่ โซเดียม โพแทสเซียม แมกนีเซียม และแคลเซียม และ ไอออนหลักที่มีประจุลบ ได้แก่ คลอไรด์ ซัลเฟต แลคเตท และอื่นๆ และ (3) ผลรวมความเข้มข้นของสารประจุลบที่มีคุณสมบัติเป็น กรดอ่อน (Atot) ได้แก่ แอลบูมิน โกลบูลิน และฟอสฟอรัส Stewart equation สามารถเขียนในรูปของ Henderson-Hasselbalch equation ได้คือ

$$pH = pKa + \log\left[\frac{SID - Atot}{(1 + 10^{pKa - pH})} / (S \times PCO_2)\right]$$

Stewart equation แสดงให้เห็นความสำคัญของบัฟเฟอร์ และค่าความแตกต่างของไอออนหลัก ซึ่งสามารถอธิบายการเกิดภาวะ เลือดเป็นกรดจากน้ำเกลือออร์มัลได้ดีกว่า Henderson-Hasselbalch equation เนื่องจากน้ำเกลือออร์มัลมีค่าความแตกต่างของไอออนหลัก เท่ากับ 0 (โซเดียม 154 มิลลิโมลต่อลิตรและคลอไรด์ 154 มิลลิโมล ต่อลิตร) การให้น้ำเกลือออร์มัลจึงทำให้ค่าความแตกต่างของไอออน หลักในเลือดลดลง จากสูตรเมื่อค่า SID ลดลงจะส่งผลให้ค่าพีเอช ในเลือดลดลงและเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากคลอไรด์เกิน อย่างไรก็ตาม การให้น้ำเกลือออร์มัลจะส่งผลให้ระดับแอลบูมินในเลือดลดลง ด้วยผลคือค่า Atot จะลดลงและทำให้ค่าพีเอชเพิ่มขึ้นเล็กน้อย การลดลงของแอลบูมินนี้อาจเป็นสาเหตุที่อธิบายว่าเหตุใดภาวะเลือด เป็นกรดที่เกิดจากน้ำเกลือออร์มัลจึงไม่รุนแรง

เมื่ออธิบายด้วย Stewart equation ถ้าให้สารน้ำคริสตัลลอยด์

ที่มีสมมูลของอีเล็กโตรไลต์ ซึ่งมักมีความแตกต่างของไอออนหลักไม่ต่างจากในเลือดมากคือประมาณ 40 มิลลิโมลต่อลิตรจึงมีแนวโน้มจะทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นด่าง Morgan และ Venkatesh ได้คำนวณว่าค่าความแตกต่างของไอออนหลักควรอยู่ที่ประมาณ 24 มิลลิโมลต่อลิตรเพื่อหลีกเลี่ยงภาวะเลือดเป็นกรด อย่างไรก็ตามสารน้ำคริสตัลลอยด์ที่มีสมมูลของอีเล็กโตรไลต์ที่มีสารประจุลบชนิดอินทรีย์ (organic anion) ถ้ายังไม่เข้าสู่ร่างกาย (*in vitro*) จะมีค่าความแตกต่างของไอออนหลักเท่ากับ 0 เช่นกัน แต่ถ้าเข้าสู่ร่างกาย (*in vivo*) แล้วเมตตาบอลิซึมของสารเหล่านี้จะเพิ่มค่าความแตกต่างของไอออนหลักและลดออสโมลาริตีของสารละลายลง

Stewart equation มีความซับซ้อนในการนำมาใช้แต่สามารถทำให้ง่ายขึ้นโดยการนำเฉพาะสารหลักมาคำนวณ คือ โซเดียม โพแทสเซียม คลอไรด์ และแลคเตท เรียกสมการใหม่นี้ว่า Apparent SID (SIDa) โดย

$$\text{Apparent SID (SIDa)} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{lactate}^-])$$

ทั้งสองสมการไม่ว่าจะเป็น Stewart equation หรือ Henderson–Hasselbalch equation นั้นมีความแตกต่างกันในแง่

แนวคิด โดย Stewart equation ไม่เน้นความสำคัญของไบคาร์บอเนต แต่ให้ความสำคัญกับค่าความแตกต่างของไอออนหลักเป็นหลัก ส่วน Henderson–Hasselbalch equation ให้ความสำคัญกับไบคาร์บอเนตเป็นหลักจึงทำความเข้าใจได้ง่ายกว่า แต่ Stewart equation จะมีประโยชน์ในการอธิบายปรากฏการณ์ทางคลินิกที่ซับซ้อนมากกว่า

จากข้อมูลจากการศึกษาต่างๆ แสดงให้เห็นว่าการให้น้ำเกลือ นอร์มัลทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดและคลอไรด์เกินมากกว่าการให้สารน้ำคริสตัลลอยด์ที่มีสมมูลของอีเล็กโตรไลต์อย่างชัดเจนโดยสัมพันธ์กับปริมาณสารน้ำที่ให้ อย่างไรก็ตามถ้าผู้ป่วยไม่มีภาวะไตวายร่วมด้วย ภาวะเลือดเป็นกรดหรือคลอไรด์เกินนี้ส่วนใหญ่ดีขึ้นได้เองภายในระยะเวลาไม่นานเนื่องจากไตสามารถขับโซเดียมและคลอไรด์ออกไปได้ วิถีแก้ไขคือการหยุดให้น้ำเกลือ นอร์มัลและเปลี่ยนเป็นสารน้ำชนิดที่มีคลอไรด์น้อยกว่า มักไม่จำเป็นต้องให้ไบคาร์บอเนตทดแทน เพราะไบคาร์บอเนตที่ลดลงเป็นผลจากการเจือจางเท่านั้น ปริมาณของไบคาร์บอเนตทั้งหมดในน้ำนอกเซลล์ไม่ได้ลดลง และในความเป็นจริงปริมาณไบคาร์บอเนตจะกลับเพิ่มขึ้นด้วยเนื่องจากการสร้างไบคาร์บอเนตขึ้นใหม่จากบัฟเฟอร์ที่ไม่ใช่ไบคาร์บอเนตภายในเซลล์

**ตารางที่ 3** การศึกษาต่างๆที่เปรียบเทียบการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากการให้น้ำเกลือ นอร์มัลและสารน้ำคริสตัลลอยด์ที่มีสมมูลของอีเล็กโตรไลต์

การศึกษา	กลุ่มผู้ป่วย	ชนิดของสารน้ำ	ปริมาณสารน้ำที่ได้รับเฉลี่ย (ml)	คลอไรด์ในเลือดที่เปลี่ยนแปลง (mmol/L)	ไบคาร์บอเนตในเลือดที่เปลี่ยนแปลง (mmol/L)	ค่าต่างเกิน (base excess) หลังได้รับสารน้ำ (mmol/L)	ค่าพีเอชหลังได้รับสารน้ำ
Cieza <sup>9</sup>	ผู้ป่วยขาดน้ำรุนแรงจากท้องร่วง	Lactated	6,250±1,390	+4*	+4.4*	ไม่มีข้อมูล	7.33*
		Ringer's Normal saline	6,510±2,470	+8	+1.9	ไม่มีข้อมูล	7.27
Waters <sup>10</sup>	ผู้ป่วยผ่าตัดเส้นเลือดแดงช่องท้องโป่งพอง	Lactated	6,871±1,100	+2*	-2.2*	-2.2*	7.40*
		Ringer's Normal saline	7,000±1,750	+9	-2.9	-3.8	7.35
Boldt <sup>8</sup>	ผู้ป่วยผ่าตัดช่องท้อง	Lactated	5,966±1,202	+3*	ไม่มีข้อมูล	0.4*	ไม่มีข้อมูล
		Ringer's Normal saline	5,333±1,063	+8	ไม่มีข้อมูล	-5	ไม่มีข้อมูล
Simon <sup>11</sup>	ผู้ป่วยdiabetic ketoacidosis	Plasmalyte	ไม่มีข้อมูล	+8*	+9.5*	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
		Normal saline	ไม่มีข้อมูล	+16.5	+7	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
Boldt <sup>12</sup>	ผู้ป่วยผ่าตัดหัวใจ	Lactated	5,200±610	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	-1.2*	ไม่มีข้อมูล
		Ringer's Normal saline	5,150±570	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	-4.4	ไม่มีข้อมูล
Van Zyl <sup>7</sup>	ผู้ป่วยdiabetic ketoacidosis	Lactated	ไม่มีข้อมูล	+3.58	+9.29	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
		Ringer's Normal saline	ไม่มีข้อมูล	+9.71	+7.52	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
Boldt <sup>13</sup>	ผู้ป่วยผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจ	Lactated	4,010±410	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	0*	ไม่มีข้อมูล
		Ringer's Normal saline	5,450±560	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	-6	ไม่มีข้อมูล
Boldt <sup>14</sup>	ผู้ป่วยผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจ	Lactated	5,090±750	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	-1*	ไม่มีข้อมูล
		Ringer's Normal saline	5,050±680	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	-5	ไม่มีข้อมูล

**ตารางที่ 3** การศึกษาต่างๆที่เปรียบเทียบการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากการให้น้ำเกลืออนอร์มัลและสารน้ำคริสตัลลอยด์ที่มีสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ (ต่อ)

การศึกษา	กลุ่มผู้ป่วย	ชนิดของสารน้ำ	ปริมาณสารน้ำที่ได้รับเฉลี่ย (ml)	คลอไรด์ในเลือดที่เปลี่ยนแปลง (mmol/L)	ไบคาร์บอเนตในเลือดที่เปลี่ยนแปลง (mmol/L)	ค่าต่างเกิน (base excess) หลังได้รับสารน้ำ (mmol/L)	ค่าพีเอชหลังได้รับสารน้ำ
Scheingraber <sup>5</sup>	ผู้ป่วยผ่าตัดทางนรีเวช	Lactated	5,159±1,386	+1*	-0.3*	0*	7.4*
		Ringer's	4,828±952	+12	-5.1	-6	7.3
		Normal saline					
Hadimoglu <sup>6</sup>	ผู้ป่วยผ่าตัดปลูกถ่ายไต	Plasmalyte	2756±800	+1.7*	+0.5*	-0.56*	7.44*
		Lactated	2770±820	+3.3*	-0.71*	-0.98*	7.42*
		Ringer's	2868±780	+21.2	-4	-4.29	7.36
		Normal saline					
Young <sup>15</sup>	ผู้ป่วยอุบัติเหตุ	Plasmalyte	ไม่มีข้อมูล	+4*	ไม่มีข้อมูล	+1.6	7.41*
		normal saline	ไม่มีข้อมูล	+11	ไม่มีข้อมูล	-1.5	7.37
Hakan <sup>16</sup>	ผู้ป่วยขาดน้ำที่มาห้องฉุกเฉิน	Plasmalyte	ไม่มีข้อมูล	+0.6	+1.0*	ไม่มีข้อมูล	7.43*
		Lactated	ไม่มีข้อมูล	+2.6	-0.4*	ไม่มีข้อมูล	7.41*
		Ringer's	ไม่มีข้อมูล	+4.1	-1.6	ไม่มีข้อมูล	7.36
		Normal saline					

\*p<0.05 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลืออนอร์มัล

### พลาสมาภาวะเลือดเป็นกรดจากคลอไรด์เกินกับการทำงานของไต

คลอไรด์เป็นอิเล็กโทรไลต์ที่ถูกขับออกที่ไตเป็นหลักเฉลี่ยจะถูกกรองออกมาประมาณ 19,440 มิลลิโมลต่อวัน แต่ถูกดูดซึมกลับร้อยละ 99.1 เหลือประมาณ 188 มิลลิโมลที่ถูกขับออกมาในปัสสาวะ ส่วนใหญ่ของคลอไรด์จะถูกดูดซึมกลับที่ท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า คลอไรด์มีผลทำให้หลอดเลือดไตหดตัว เพิ่มแรงต้านทานของหลอดเลือดไต ลดอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate; GFR) ลดการขับโซเดียมและลดระดับเรนินในเลือด แต่ผลดังกล่าวนี้อาจส่งผลกระทบต่อคลินิกไม่มากนัก การศึกษาในหนูแสดงให้เห็นว่าการให้โซเดียมคลอไรด์ทำให้ความดันเลือดของหนูสูงขึ้น แต่ความดันเลือดยังคงเป็นปกติเมื่อให้โซเดียมไบคาร์บอเนต การศึกษาในผู้ชายอายุน้อยแสดงให้เห็นว่าการลดลงของระดับเรนินหลังให้น้ำเกลืออนอร์มัลไปเป็นระยะเวลา 30 และ 60 นาที แต่ระดับเรนินจะไม่ลดลงหากให้โซเดียมไบคาร์บอเนตแทน เพราะฉะนั้นอาจสรุปได้ว่าการตอบสนองของความดันเลือดและระดับเรนินที่เกิดจากการได้รับโซเดียมคลอไรด์นั้นเกิดจากผลของคลอไรด์เป็นหลักไม่ใช่จากผลของโซเดียม

การศึกษาโดยการทำเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กในอาสาสมัครที่ได้รับน้ำเกลืออนอร์มัล 2 ลิตรพบว่า มีอัตราการไหลของเลือดในหลอดเลือดแดงที่เข้าไต (renal artery) และเลือดที่ไปเลี้ยงเนื้อไตส่วนนอก (renal cortex) ลดลงเมื่อเทียบกับการได้รับสารน้ำคริสตัลลอยด์ที่มีสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ ปกติในท่อไตจะมีกลุ่มเซลล์ที่เรียกว่าแมคคูลาเดนสา (macula densa) ซึ่งเป็นเซลล์ที่บุผนัง cortical thick ascending limb และเป็นส่วนที่ทำหน้าที่ในการควบคุม tubulo-glomerular feedback เชื่อกันว่าระดับคลอไรด์ในท่อไตมีความสำคัญในการควบคุม tubulo-glomerular feedback มากกว่าระดับโซเดียม การให้สารน้ำที่มีคลอไรด์สูงจะทำให้คลอไรด์ถูกกรอง

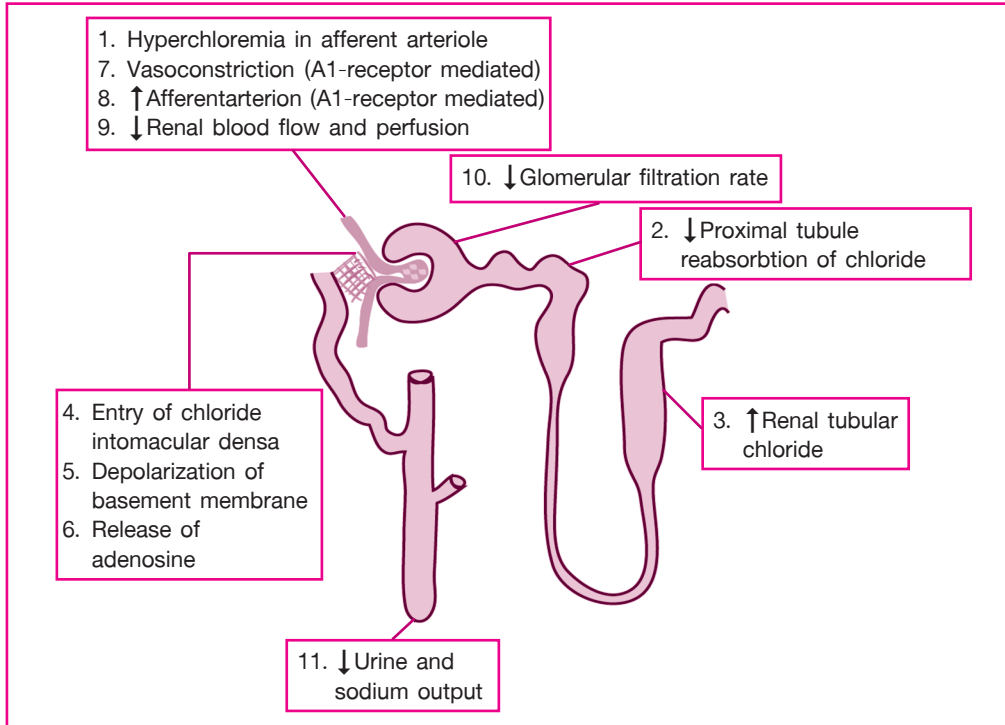
ออกมาในท่อไตมากขึ้น และคลอไรด์จะผ่านเข้าไปในเซลล์ของแมคคูลาเดนสาทำให้เกิดดีโพลาไรเซชัน (depolarization) ของเยื่อหุ้มเซลล์ด้าน basolateral membrane ผ่านทางช่องคลอไรด์ (chloride channels) ทำให้อะดีโนซีน (adenosine) หลั่งออกมาจากแมคคูลาเดนสาซึ่งจะไปกระตุ้น A1 receptor แล้วทำให้เกิดการหดตัวของเส้นเลือดฝอยขาเข้า (afferent arteriole) ทำให้อัตราการกรองของไตลดลง ดังรูปที่ 1<sup>17</sup> นอกจากนี้คลอไรด์อาจไปกระตุ้นการหลั่งของทรอมบอกเซน (thromboxane) ซึ่งทำให้เส้นเลือดหดตัวและอาจมีผลให้เส้นเลือดตอบสนองต่อสารที่ทำให้เส้นเลือดหดตัวมากขึ้น

การศึกษาผลของการให้น้ำเกลืออนอร์มัลแก่อาสาสมัครที่แข็งแรงพบว่าทำให้เกิดอาการบวมในเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์มากกว่า การให้สารน้ำคริสตัลลอยด์ที่มีสมดุลของอิเล็กโทรไลต์และสารละลายน้ำตาลความเข้มข้นร้อยละ 5 (5% dextrose in water) ใต้เป็นอวัยวะที่มีแคปซูลหุ้มอยู่ซึ่งแคปซูลขยายตัวได้ไม่มาก เพราะฉะนั้นถ้าไตบวมมากอาจทำให้เกิดแรงกดดันต่อเนื้อไต สุดท้ายจึงมีการลดลงของเลือดที่มาเลี้ยงและทำให้การทำงานลดลงได้ มีการศึกษาในลิงพบว่า การผ่าตัดแคปซูลในภาวะไตบวมที่เกิดจากการให้สารน้ำปริมาณมากทำให้ปัสสาวะออกมากขึ้นและการทำงานของไตดีขึ้น

น้ำเกลืออนอร์มัลมีออสโมลาลิตีเท่ากับ 308 มิลลิออสโมลต่อลิตร ในขณะที่สารน้ำคริสตัลลอยด์ที่มีสมดุลของอิเล็กโทรไลต์อื่น ๆ เช่น สารละลายแลคเตทริงเกอร์มีออสโมลาลิตีเท่ากับ 273 มิลลิออสโมลต่อลิตร และเมื่อสารละลายแลคเตทริงเกอร์เข้าสู่ร่างกายออสโมลาลิตีจะลดลงไปเหลือ 254 มิลลิออสโมลต่อลิตรเนื่องจากการเกิดการแตกตัวของไอออน (ionization) ที่ไม่สมบูรณ์แตกต่างจากกับน้ำเกลืออนอร์มัลที่เกิดการแตกตัวของไอออนได้สมบูรณ์ เพราะฉะนั้นเมื่อเทียบ

กับในพลาสมาซึ่งมีออสโมลาริตี 285-295 มิลลิออสโมลต่อลิตร สารละลายแลคเตทริ่งเจอร์จึงมีออสโมลาริตีต่ำกว่าในเลือดในขณะที่น้ำเกลือออร์มัลมีออสโมลาริตีเท่ากับหรือสูงกว่าในเลือดเล็กน้อยจากการศึกษาของ Williams และคณะ<sup>18</sup> ในอาสาสมัครที่แข็งแรงพบว่าหลังได้รับสารละลายแลคเตทริ่งเจอร์จะมีปัสสาวะออกเร็วกว่าเมื่อเทียบกับได้รับน้ำเกลือออร์มัล ซึ่งอาจเป็นเพราะสารละลาย

แลคเตทริ่งเจอร์ทำให้ออสโมลาริตีในเลือดต่ำลงมากกว่าจึงยับยั้งการหลั่ง antidiuretic hormone ทำให้ไตขับปัสสาวะออกมาได้เร็วกว่า เช่นเดียวกับการศึกษาของ Reid และคณะ<sup>19</sup> พบว่าเวลาที่เริ่มมีปัสสาวะจะเร็วกว่าในกลุ่มที่ได้รับสารละลายแลคเตทริ่งเจอร์และปัสสาวะที่ออกมาเมื่อออสโมลาริตีต่ำกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือออร์มัล

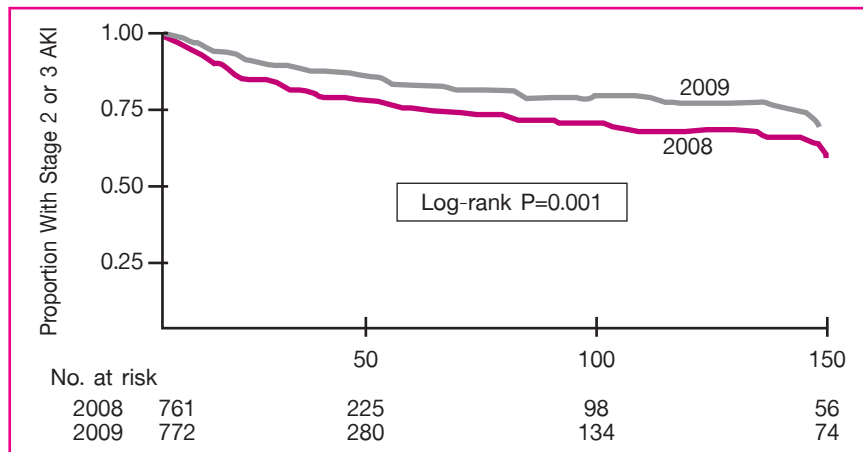


**รูปที่ 1** ผลกระทบต่อไตจากภาวะคลอไรด์ในเลือดสูง เริ่มจากคลอไรด์ถูกกรองออกมาในท่อไตส่วนต้นมากขึ้นและท่อไตส่วนต้นดูดซึมคลอไรด์น้อยลง ส่งผลให้มีคลอไรด์ไปถึง thick ascending limb มากขึ้นจึงถูกดูดเข้าไปในแมคคูลาเดนาและกระตุ้น tubulo-glomerular feedback ทำให้เส้นเลือดแดงฝ่อขยายเข้าหัวตัว ส่งผลให้อัตราการกรองของไตลดลง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 17)

การศึกษาของ Boldt และคณะ<sup>8</sup> ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดช่องท้องไม่พบความแตกต่างกันของปริมาณปัสสาวะและระดับของครีเอตินินในเลือดระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับสารละลายแลคเตทริ่งเจอร์หรือได้รับน้ำเกลือออร์มัลที่หลังการผ่าตัด 24 ชั่วโมง อีกการศึกษาในผู้ป่วยสูงอายุที่เข้ารับการผ่าตัดหัวใจไม่พบความแตกต่างของการทำงานของไต<sup>14</sup> และเมื่อติดตามไปจนถึง 60 วันหลังผ่าตัดยังคงไม่พบความแตกต่างกันของค่าครีเอตินินในเลือดและ neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) ระหว่างทั้งสองกลุ่ม<sup>12</sup> การศึกษาของ O'Malley และคณะ<sup>20</sup> ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตพบว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือออร์มัลมีภาวะเลือดเป็นกรดและโพแทสเซียมในเลือดสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับสารละลายแลคเตทริ่งเจอร์สาเหตุที่โพแทสเซียมในเลือดสูงกว่าน่าจะเกิดจากภาวะเลือดเป็นกรดส่งผลให้โพแทสเซียมเคลื่อนออกจากเซลล์มากขึ้น แต่ไม่พบความแตกต่างของการทำงานของไตหลังผ่าตัด ในขณะที่การศึกษาของ Hadimioglu และคณะ<sup>6</sup> ในผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไตพบว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือออร์มัลมีปัสสาวะออกมากกว่ากลุ่มที่ได้รับสารละลายแลคเตทริ่งเจอร์และพลาสมาไลต์ แต่ค่าครีเอตินินในเลือดลดลงไม่แตกต่างกัน ผู้วิจัยตั้งสมมุติฐานว่าอาจเป็นเพราะผลของน้ำเกลือออร์มัลทำให้การทำงานของไตที่ได้รับปลูกถ่ายดีขึ้นจนสามารถเอาชนะผลของคลอไรด์ที่มีต่อไต และอาจเป็นเพราะไต

ที่ได้รับปลูกถ่ายไม่มีระบบประสาทซิมพาเทติกมาเลี้ยงจึงไม่เกิด tubulo-glomerular feedback

การศึกษาของ Bellomo และคณะ<sup>21</sup> เพื่อดูผลของการใช้สารน้ำที่มีคลอไรด์ต่ำเทียบกับคลอไรด์สูงในหอผู้ป่วยหนักแต่เป็นการเปรียบเทียบกับ historical cohort คือช่วงเดือน กุมภาพันธ์ ถึง สิงหาคม ค.ศ.2008 ใช้สารน้ำที่มีคลอไรด์สูง ได้แก่ น้ำเกลือออร์มัล สารละลายเจลาตินเข้มข้นร้อยละ 4 (4% succinylated gelatin solution) และสารละลายอัลบูมินเข้มข้นร้อยละ 4 (4% albumin solution) แต่หลังจากเดือนสิงหาคม ค.ศ.2008 เป็นต้นไปจะใช้เฉพาะสารน้ำที่มีคลอไรด์ต่ำเท่านั้น ได้แก่ สารละลายฮาร์ทแมน พลาสมาไลต์ และสารละลายอัลบูมินเข้มข้นร้อยละ 20 ที่มีคลอไรด์ต่ำ (chloride-poor 20% albumin) และเก็บข้อมูลระหว่างเดือน กุมภาพันธ์ ถึง สิงหาคม ค.ศ.2009 ผลการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยของการเพิ่มขึ้นของค่าครีเอตินินของผู้ป่วยในช่วงที่ใช้สารน้ำที่มีคลอไรด์สูงเพิ่มขึ้นสูงกว่าในช่วงที่ใช้สารน้ำที่มีคลอไรด์ต่ำคือ 0.25 เทียบกับ 0.17 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (p=0.03) อุบัติการณ์ของการเกิดไตวายเฉียบพลันระดับที่ 2 และ 3 เท่ากับร้อยละ 14 เทียบกับร้อยละ 8.4 (p<0.001) (รูปที่ 2) อัตราการฟอกไตเท่ากับร้อยละ 10 เทียบกับร้อยละ 6.3 (p=0.005) แต่อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิตและระยะเวลาของการรักษาในหอผู้ป่วยหนัก



**รูปที่ 2** แสดงการเกิดไตวายเฉียบพลันระยะที่ 2 หรือ 3 ระหว่างที่อยู่ในผู้ป่วยหนักอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันในช่วงปี ค.ศ. 2008 (ใช้สารน้ำที่มีคลอไรด์สูง) และช่วงปี ค.ศ. 2009 (ใช้สารน้ำที่มีคลอไรด์ต่ำ) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 21)

จากการศึกษาต่างๆ ถึงผลของสารน้ำที่มีคลอไรด์ต่อการทำงานของไตแม้จะมีข้อมูลในสัตว์ทดลองว่ามีผลทำให้การทำงานของไตลดลงจากการหดตัวของหลอดเลือดฝอย แต่จากการศึกษาในมนุษย์ยังไม่สามารถสรุปผลได้ชัดเจนว่าการให้สารน้ำที่มีคลอไรด์สูงมีผลทำให้การทำงานของไตเสื่อมลงเมื่อเทียบกับการให้สารน้ำที่มีคลอไรด์ต่ำ โดยส่วนใหญ่พบว่าการทำงานของไตไม่แตกต่างกันจะแตกต่างกันบ้างในระยะเวลาที่เริ่มมีปัสสาวะออกหรือปริมาณปัสสาวะเท่านั้น โดยผลของคลอไรด์ต่อไตอาจมีจริงแต่เนื่องจากการให้น้ำเกลือ นอร์มัลนั้นสามารถเพิ่มปริมาณน้ำในหลอดเลือดได้มากกว่าสารน้ำคริสตัลลอยด์ที่มีสมดุลของอิเล็กโทรไลต์อยู่เล็กน้อย จึงทำให้ปริมาณเลือดไปที่ไตมากกว่าส่งผลให้ผลต่อการทำงานของไตจึงสมดุลกัน อีกปัญหาหนึ่งคือการวัดการทำงานของไตจากการศึกษาส่วนใหญ่มักใช้ค่าครีเอตินินซึ่งมีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อค่าครีเอตินิน เช่น ปริมาณกล้ามเนื้อเนื้อวิธีการวัดการรับประทานอาหารจำพวกเนื้อสัตว์ เป็นต้น และกว่าค่าครีเอตินินจะขึ้นต้องใช้เวลาหรือการทำงานของไตต้องเสื่อมไปมากแล้ว แต่การศึกษาที่ใช้ตัวบ่งชี้อื่นๆ ที่วัดการทำงานของไต เช่น NGAL ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ที่เปลี่ยนแปลงเร็วเมื่อเกิดไตวายเฉียบพลันยังคงไม่พบความแตกต่างชัดเจน

### พลาสมาภาวะเลือดเป็นกรดจากคลอไรด์เกินกับอัตราการเสียชีวิต

เป็นที่ทราบกันดีว่าภาวะเลือดเป็นกรดสามารถทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ตามมาได้ อย่างไรก็ตามเป็นการยากที่จะสรุปว่าภาวะแทรกซ้อนนั้นเป็นผลมาจากภาวะเลือดเป็นกรดโดยตรงหรือเป็นผลจากสาเหตุหรือโรคที่ก่อให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรด มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้น้ำเกลือ นอร์มัล สารละลายแลคเตทริงเกอร์ และสารละลายแป้งที่มีสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ในหนูที่ติดเชื้อมีภาวะเลือดเป็นกรดพบว่าอัตราการเสียชีวิตของหนูในกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ นอร์มัล และกลุ่มที่ได้รับสารละลายแลคเตทริงเกอร์ไม่มีความแตกต่างกัน แต่หนูที่ได้รับสารน้ำคอลลอยด์มีอัตราการเสียชีวิตน้อยที่สุด

การศึกษาของ Lowery และคณะ<sup>22</sup> ในทหารที่เข้าร่วมสงครามเวียดนามเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ นอร์มัล หรือสารละลายแลคเตทริงเกอร์ไม่พบความแตกต่างในด้านอัตราการเสียชีวิต

ชีวิต การศึกษาแบบสุ่มระหว่างการให้สารละลายแลคเตทริงเกอร์หรือน้ำเกลือ นอร์มัลของ Waters และคณะ<sup>10</sup> ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดหลอดเลือดแดงช่องท้องโป่งพองจำนวน 66 รายไม่พบความแตกต่างทั้งในด้านระยะเวลาที่ใส่เครื่องช่วยหายใจระยะเวลาที่อยู่ในหอผู้ป่วยหนักอัตราการเสียชีวิต และพบว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ นอร์มัล มีปัสสาวะออกมากกว่าแต่การทำงานของไตไม่แตกต่างกัน

การศึกษาแบบสังเกตของ Shaw และคณะ<sup>23</sup> ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดช่องท้อง พบว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ นอร์มัล ในช่วงวันผ่าตัดมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 5.6 ขณะที่กลุ่มที่ได้รับพลาสมาไลต์มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 2.9 ( $p < 0.001$ ) และยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับพลาสมาไลต์มีอัตราการติดเชื้อหลังผ่าตัดอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันที่ต้องได้รับการฟอกเลือดและอัตราการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ นอร์มัล อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาของ Gunnerson และคณะ<sup>24</sup> เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยในหอผู้ป่วยหนักจำนวน 9,799 ราย และเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดเป็นกรดจากสาเหตุต่างๆ ไม่ว่าจะเกิดจากกรดแลคติก, strong ion gap, หรือคลอไรด์เกิน พบว่าอัตราการตายสูงที่สุดในผู้ป่วยที่เลือดเป็นกรดจากกรดแลคติก (ร้อยละ 56) ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดเป็นกรดจากคลอไรด์เกินมีอัตราการเสียชีวิต (ร้อยละ 29) ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ไม่มีภาวะเลือดเป็นกรด (ร้อยละ 26) จากการศึกษาอาจสรุปได้ว่าภาวะเลือดเป็นกรดจากการได้รับคลอไรด์ปริมาณมากนี้ไม่ได้สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอัตราการเสียชีวิต การศึกษาของ Noritomi และคณะ<sup>25</sup> เป็นการศึกษาแบบสังเกตในผู้ป่วย 60 รายที่ติดเชื้อมีภาวะเลือดเป็นกรด พบว่าอัตราการเสียชีวิตสัมพันธ์กับไอออนแก๊ปที่กว้างขึ้นแต่ไม่สัมพันธ์กับระดับของคลอไรด์ในเลือด

### สรุป

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เปรียบเทียบผลการศึกษาระหว่างการใช้น้ำเกลือ นอร์มัลกับสารน้ำคริสตัลลอยด์ที่มีสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ พบว่าน้ำเกลือ นอร์มัล ซึ่งมีสัดส่วนคลอไรด์สูงกว่าพลาสมาทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดเนื่องจากคลอไรด์ไปเจือจางไบคาร์บอเนตในเลือดให้ลดลงแต่ปริมาณของไบคาร์บอเนตทั้งหมดในร่างกายไม่ได้ลดลง ภาวะดังกล่าวมักเกิดขึ้นชั่วคราวและไม่รุนแรง

การเปลี่ยนแปลงนี้ไม่พบในกลุ่มที่ได้รับสารน้ำคริสตัลลอยด์ที่มีสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ ผลกระทบต่อการทำงานของไตมีข้อมูลว่าการได้รับน้ำเกลือออร์มัลทำให้ปัสสาวะออกช้ากว่าในอาสาสมัครที่สุขภาพแข็งแรง ข้อมูลจากการศึกษาที่ไม่ใช่แบบสุ่มในผู้ป่วยหนักพบว่า การใช้สารน้ำที่มีคลอไรด์สูงอาจเพิ่มอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันและอัตราการบำบัดทดแทนไต แต่จากผลการศึกษาล้วนใหญ่ไม่พบความแตกต่างกันในค่าการทำงานของไตและอัตราการเสียชีวิต

## เอกสารอ้างอิง

- Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1412-21.
- Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.
- Chua HR, Venkatesh B, Stachowski E, Schneider AG, Perkins K, Ladanyi S, et al. Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care* 2012;27:138-45.
- Rehm M, Finsterer U. Treating intraoperative hyperchloremic acidosis with sodium bicarbonate or tris-hydroxymethyl aminomethane: a randomized prospective study. *Anesth Analg* 2003;96:1201-8, table of contents.
- Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999;90:1265-70.
- Hadimioglu N, Saadawy I, Saglam T, Ertug Z, Dinckan A. The effect of different crystalloid solutions on acid-base balance and early kidney function after kidney transplantation. *Anesth Analg* 2008;107:264-9.
- Van Zyl DG, Rheeder P, Delpont E. Fluid management in diabetic-acidosis--Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. *QJM* 2012;105:337-43.
- Boldt J, Schollhorn T, Munchbach J, Pabsdorf M. A total balanced volume replacement strategy using a new balanced hydroxyethyl starch preparation (6% HES 130/0.42) in patients undergoing major abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24:267-75.
- Cieza JA, Hinostraza J, Huapaya JA, Leon CP. Sodium chloride 0.9% versus Lactated Ringer in the management of severely dehydrated patients with cholericiform diarrhoea. *J Infect Dev Ctries* 2013;7:528-32.
- Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich MJ, Sprung J, Nelson DR. Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg* 2001;93:817-22.
- Mahler SA, Conrad SA, Wang H, Arnold TC. Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med* 2011;29:670-4.
- Boldt J, Suttner S, Brosch C, Lehmann A, Rohm K, Mengistu A. The influence of a balanced volume replacement concept on inflammation, endothelial activation, and kidney integrity in elderly cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* 2009;35:462-70.
- Boldt J, Suttner S, Brosch C, Lehmann A, Rohm K, Mengistu A. Cardiopulmonary bypass priming using a high dose of a balanced hydroxyethyl starch versus an albumin-based priming strategy. *Anesth Analg* 2009;109:1752-62.
- Boldt J, Mayer J, Brosch C, Lehmann A, Mengistu A. Volume replacement with a balanced hydroxyethyl starch (HES) preparation in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24:399-407.
- Young JB, Utter GH, Schermer CR, Galante JM, Phan HH, Yang Y, et al. Saline versus Plasma-Lyte A in initial resuscitation of trauma patients: a randomized trial. *Ann Surg* 2014;259:255-62.
- Hasman H, Cinar O, Uzun A, Cevik E, Jay L, Comert B. A randomized clinical trial comparing the effect of rapidly infused crystalloids on acid-base status in dehydrated patients in the emergency department. *Int J Med Sci* 2012;9:59-64.
- Lobo DN, Awad S. Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent 'pre-renal' acute kidney injury?: con. *Kidney Int* 2014.
- Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA, Bedel MJ. The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. *Anesth Analg* 1999;88:999-1003.
- Reid F, Lobo DN, Williams RN, Rowlands BJ, Allison SP. (Ab) normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study. *Clin Sci (Lond)* 2003;104:17-24.
- O'Malley CM, Frumento RJ, Hardy MA, Benvenisty AI, Brentjens TE, Mercer JS, et al. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg* 2005;100:1518-24, table of contents.
- Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012;308:1566-72.
- Lowery BD, Cloutier CT, Carey LC. Electrolyte solutions in resuscitation in human hemorrhagic shock. *Surg Gynecol Obstet* 1971;133:273-84.
- Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, Scherer LA, Duan M, Schermer CR, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg* 2012;255:821-9.
- Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care* 2006;10:R22.
- Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA, Cappi SB, Biselli PJ, Liborio AB, et al. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. *Crit Care Med* 2009;37:2733-9.

# The effects of intravenous fluid replacement on metabolic acidosis and kidney function: comparison between normal saline solution and balanced electrolyte crystalloid solution

Wuttikorn Siriplubpla, Kajohnsak Noppakun, Vuddhidej Ophascharoensuk

*Renal Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University*

---

## Abstract

Intravenous fluid resuscitation is one of the most important treatments for hypovolemia. The main reason for fluid resuscitation is to increase blood volume supplying essential organs. Crystalloids remain the replacement solutions of first choice because of its low cost and equivalent treatment outcomes compared with colloids. The most commonly used crystalloid is normal saline solution. It has been observed that an excessive use of normal saline solution results in metabolic acidosis and may be associated with deterioration of kidney function due to high chloride load. However, the morbidity associated with this condition is debatable. Much attention has been given recently to balanced electrolyte crystalloid solutions. However, there is no evidence to suggest that the use of balanced electrolyte crystalloid solutions can reduce morbidity and mortality. This review aims to compare the clinical outcomes of normal saline solution and balanced electrolyte crystalloid solution. We found that hyperchloremic metabolic acidosis is an adverse effect commonly observed in the administration of large-volume normal saline solution, which can be explained by the Henderson-Hasselbach and Stewart equations. Nevertheless, the effect is moderate, relatively transient, and there are no large-scale randomized controlled trials showing significant clinical effects of hyperchloremic metabolic acidosis from normal saline solution. In conclusion, based on the authors' opinion, there is no significant benefit of balanced electrolyte crystalloid solution over normal saline solution. Thus, the decision to use which type of crystalloid solutions depends on patient's condition and its components.

**Keywords:** crystalloid solutions, normal saline solution, acute kidney injury

---

# การให้เหล็กทางหลอดเลือด ในภาวะซีดของผู้ป่วยไตเรื้อรัง ที่ยังไม่รับการบำบัดทดแทนทางไต

สิริวรรณ นาควรรณ, ปวีณา สุสันฐิตพงษ์

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทคัดย่อ

ภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไตนั้นส่วนใหญ่จะได้รับการรักษาด้วยการให้เหล็กชนิดรับประทาน ซึ่งได้มีการทบทวนการศึกษาทางการศึกษาผ่าน Medline เพื่อให้ได้การศึกษาที่เกี่ยวข้อง จากหลักฐานทางการศึกษาส่วนใหญ่สนับสนุนการใช้เหล็กทางหลอดเลือดมากกว่าการให้เหล็กด้วยการรับประทาน เนื่องจากการให้เหล็กทางหลอดเลือดสามารถเพิ่มระดับ ferritin และ transferrin saturation ได้มากกว่าและยังทำให้ระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นได้เร็วและคงอยู่ในเกณฑ์ได้นานกว่าการให้เหล็กด้วยการรับประทาน อย่างไรก็ตามความปลอดภัยในการให้เหล็กทางหลอดเลือดนั้นยังไม่มีผลทางคลินิกที่ชัดเจน ดังนั้นการให้เหล็กทางหลอดเลือดเพื่อรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไตนั้นอาจจะมีประโยชน์ในการช่วยชะลอหรือลดการรักษาระดับซีดด้วยวิธีอื่นโดยเฉพาะการให้ erythropoietin stimulating agent และการให้เลือด

**คำสำคัญ:** ภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก, การให้เหล็กทางหลอดเลือด, โรคไตเรื้อรัง

**ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ. ปวีณา สุสันฐิตพงษ์ สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 1873 ถนนพระรามที่ 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กทม.**

**Email: pesancerinus@hotmail.com**

ภาวะซีดเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยไตเรื้อรังซึ่งสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตที่ลดลง การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต<sup>1</sup> ทั้งในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะที่ 3 ถึง 5 และในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไต<sup>2</sup> การหาสาเหตุและการรักษาให้ทันท่วงทีก่อนที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ตามมา เป็นสิ่งที่แพทย์ผู้ให้การรักษาคควรให้ความสำคัญ เพื่อลดอุบัติการณ์ของการให้เลือด เนื่องจากการได้รับเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่เตรียมปลูกถ่ายไตนั้น เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะต้านเนื้อเยื่อหลังจากปลูกถ่ายไตในอนาคต

สาเหตุของภาวะซีดในผู้ป่วยไตเรื้อรังเกิดจากการสร้าง erythropoietin ที่ลดลง โดยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 1 หรือ 2 สามารถพบได้ประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยมีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 12 กรัม/ดล.<sup>3</sup> นอกจากนี้ยังมีสาเหตุอื่น ได้แก่ การขาดธาตุเหล็กซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะต้นจนถึงระยะสุดท้ายทั้งที่ได้รับและไม่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไต<sup>1</sup> สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยไตเรื้อรังอาจมาจากการเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นจำนวนครั้งที่มากขึ้น การรับประทานอาหารที่มีธาตุเหล็กลดลง การดูดซึมเหล็กทางระบบทางเดินอาหารลดลง ภาวะอักเสบต่างๆ และการใช้ erythropoiesis-

stimulating agent<sup>1</sup>(ESA) แม้ว่าในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไต (non-dialysis CKD) จะไม่มีภาวะที่เสี่ยงต่อการเสียเลือดบ่อยครั้งดังเช่น ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (dialysis CKD) แต่ยังสามารถพบภาวะขาดธาตุเหล็กเป็นจำนวนมาก ซึ่งได้สรุปสาเหตุของการขาดธาตุเหล็กของผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไตดังแสดงในตารางที่ 1

จาก The National Health and Nutritional Examination Survey<sup>4</sup> พบว่าประมาณร้อยละ 60 ของผู้ชาย และร้อยละ 70 ของผู้หญิงที่มีค่าการทำงานของไต (Glomerular filtration rate; GFR) น้อยกว่า 60 มล/นาที/1.73 ม<sup>2</sup> จะมีระดับ transferrin saturation (TSAT) น้อยกว่าร้อยละ 20 และระดับ ferritin น้อยกว่า 100 นาโนกรัม/มล. ซึ่งเป็นค่าที่ใช้บ่งชี้ถึงภาวะขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง<sup>4, 5</sup> ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต การศึกษาของ Gotloib et al. และคณะ<sup>5</sup> ทำการศึกษาโดยทำเจาะไขกระดูกในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการบำบัดทางไตที่มีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 12 กรัม/ดล. พบว่ามีผู้ป่วย 46 ใน 47 ราย ไม่พบเหล็กในไขกระดูกซึ่งบ่งบอกถึงภาวะขาดธาตุเหล็กที่แน่ชัด (absolute iron deficiency) การรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยไตเรื้อรังโดยการให้ยากระตุ้นการสร้าง

## ตารางที่ 1 สาเหตุของภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการบำบัดทางไต

### 1. การได้รับเหล็กจากอาหารไม่เพียงพอ

- ภาวะเบื่ออาหารเนื่องจากภาวะของเสียคั่งในร่างกาย (uremia)
- อาหารมีสัดส่วนของโปรตีนน้อยโดยเฉพาะโปรตีนจากสัตว์

### 2. การเพิ่มขึ้นของการนำธาตุเหล็กไปใช้ (iron utilization)

- การได้รับ erythropoiesis-stimulating agent therapy (ESA)

### 3. การดูดซึมเหล็กจากทางเดินอาหารที่ลดลง

- การสูญเสียตัวพาธาตุเหล็ก (iron transport) เนื่องจากภาวะไตเรื้อรัง (จากการเพิ่มขึ้นของ hepcidin)
- การได้รับแคลเซียม ยาลดกรด(H2 blocker) หรือยาที่ใช้จับฟอสเฟต (phosphate binders)
- การยับยั้งการดูดซึมโดยเป็นผลจากการสร้าง hepcidin ในภาวะอักเสบเรื้อรัง
- Functional achlorhydria
- ภาวะ chronic atrophic gastritis

### 4. การเกิดการดูดซึมที่ลดลงจากภาวะไตเรื้อรังและการเติบโตของแบคทีเรียที่เพิ่มขึ้น

### 5. ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร

- การสูญเสียหน้าที่ของเกล็ดเลือดทำให้เกิดภาวะเลือดออกง่ายจากโรคไตเรื้อรัง
- การใช้ร่วมกันของแอสไพริน หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด

### 6. สาเหตุอื่นของการสูญเสียเลือด เช่น

- ภาวะเลือดประจำเดือนออกมากผิดปกติ
- การเจาะเลือดเพื่อส่งตัวอย่างปฏิบัติการในความถี่ที่มากขึ้น

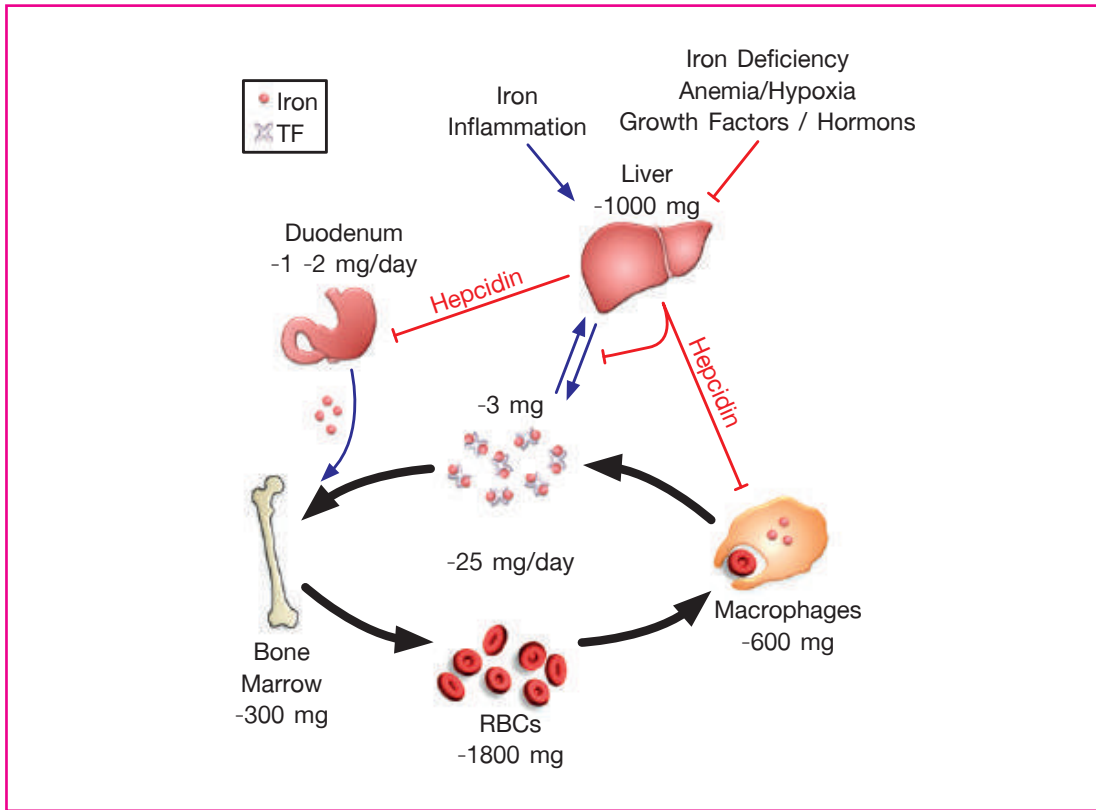
### 7. การสูญเสียเหล็กที่อยู่ร่วมกับโปรตีนทางปัสสาวะในผู้ป่วยที่มีการเสียโปรตีนทางปัสสาวะ

เม็ดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังทั้งในที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไต และที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตจำเป็นต้องให้ธาตุเหล็กทดแทนร่วมด้วยเพื่อทดแทนเหล็กส่วนที่ขาดไป โดยเฉลี่ยประมาณ 1.5 – 3 กรัมต่อปี<sup>6</sup>

#### วงจรของเหล็กในผู้ป่วยไตเรื้อรัง (Iron cycle in chronic kidney disease)<sup>7</sup>

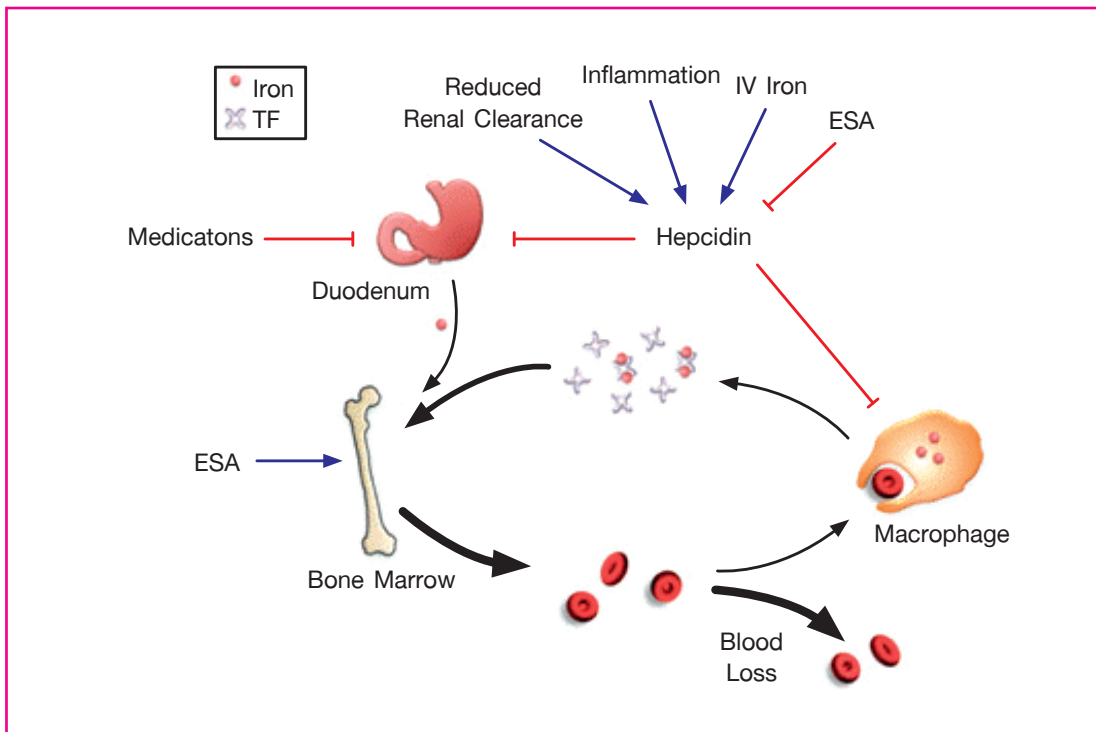
ในรายปกติร่างกายต้องใช้เหล็กประมาณ 25 มก.ต่อวัน โดยร้อยละ 80 จะถูกนำมาใช้ในการสร้างเม็ดเลือดแดง ซึ่งในภาวะปกติเหล็กจะถูกดูดซึมจากอาหารที่รับประทานแต่ละวันประมาณ 1-2 มก. ในส่วนที่เหลือมาจากการนำเหล็กกลับมาใช้ใหม่จากเม็ดเลือดที่หมดอายุผ่านทาง macrophages ในตับ ม้าม และ ไชกระดุก ในขณะที่เหล็กที่หมุนเวียนในร่างกาย มีประมาณร้อยละ 10 (3 มก.) (รูปที่1)<sup>7</sup> โดยการดูดซึมเหล็กมีในรูปของ heme และ non-heme

ถึงแม้ว่ากลไกการดูดซึมเหล็กในรูปของ heme ยังไม่ทราบเป็นที่แน่ชัด แต่มีสมมติฐานว่าถูกดูดซึมผ่าน heme transporter และมี hemoxygenase 1 ทำให้ heme เข้าสู่ common pathway ร่วมกับรูปแบบ non-heme หลังจากดูดซึมผ่าน duodenal enterocytesแต่ในส่วนของ non-heme นั้น เหล็กจะถูกเปลี่ยนจาก ferric form (Fe<sup>3+</sup>) เป็น ferrous form (Fe<sup>2+</sup>) โดยใช้เอนไซม์ ferric reductase ที่อยู่บน intestinal apical cell membrane และมีกรดในกระเพาะอาหารช่วยในปฏิกิริยาดังกล่าว โดยต่อมา Fe<sup>2+</sup> จะผ่านเข้าสู่ apical membrane ทาง enterocyte ด้วย divalent metal transporter 1 (DMT1) ซึ่ง inactive Fe<sup>3+</sup> form ของเหล็กจะถูกเก็บในรูป ferritin โดยในผู้ป่วยไตเรื้อรังนั้นจะมีการดูดซึมเหล็กลดลงจากการเพิ่มขึ้นของ hepcidin ซึ่งเกิดจากภาวะอักเสบเรื้อรัง หรือจากรับประทานยา เช่น phosphate binder (รูปที่ 2)



รูปที่ 1 ระบบการควบคุมเหล็กในร่างกาย<sup>7</sup>

(คัดลอกมาจาก The iron cycle in chronic kidney disease (CKD): from genetics and experimental; models to CKD patients. Nephrol Dial transplant 2014; 29:263-273)



รูปที่ 2 ความผิดปกติของสมดุลของเหล็กในผู้ป่วยไตเรื้อรัง<sup>7</sup>

(คัดลอกมาจาก The iron cycle in chronic kidney disease (CKD): from genetics and experimental; models to CKD patients. Nephrol Dial transplant 2014; 29:263-273)

### การประเมินสถานภาพของธาตุเหล็กในผู้ป่วยไตเรื้อรัง (Iron status evaluation in CKD)

จาก National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) ปี พ.ศ.2549<sup>๑</sup> Anemia Working Group of European Renal Best Practice ปี พ.ศ.2552 และ Kidney Disease Improving Outcomes ปี พ.ศ. 2555 ได้

กำหนดเกณฑ์ของภาวะซีดว่ามีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 12 กรัม/ดล. ในผู้หญิง และฮีโมโกลบินน้อยกว่า 13.5 กรัม/ดล. ในผู้ชาย และกำหนดค่าระดับ ferritin และ transferrin saturation เป็นตัวบ่งบอกภาวะเหล็กในร่างกายดังแสดงในตารางที่ 2 และตารางที่ 3 ซึ่งแสดงถึงเป้าหมายสำหรับตัวบ่งชี้ของธาตุเหล็กในผู้ป่วยไตเรื้อรัง

### ตารางที่ 2 สถานภาพของธาตุเหล็กในการวินิจฉัยภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก

วิธีการวินิจฉัย	ความแม่นยำ	ข้อจำกัด
การเจาะไขกระดูกวัดระดับธาตุเหล็ก (BM biopsy)	มาตรฐานการวินิจฉัย	Invasive test
การเจาะตับวัดระดับธาตุเหล็ก (Liver biopsy)	มาตรฐานการวินิจฉัย	Invasive test
ระดับ ferritin	ระดับ ferritin ที่ต่ำมีความจำเพาะอย่างมากในการวินิจฉัยภาวะ iron deficiency	ระดับ ferritin ที่ค่อนข้างสูงสามารถเกิดได้ในภาวะที่ไม่เกี่ยวข้องกับเหล็ก
Transferrin saturation ratios (iron saturation ratios)	Higher sensitivity มากกว่าระดับ ferritin ในการวินิจฉัยภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก	TIBC สามารถมีระดับที่ต่ำในภาวะขาดสารอาหารหรือภาวะอักเสบเรื้อรัง
ระดับ iron	การวัดโดยตรงของเหล็กในเลือด	มีการเปลี่ยนระหว่างวันทำให้มีระดับต่ำได้ในภาวะอักเสบ
Reticulocyte hemoglobin content	การวัดการรวมกันโดยทันทีของเหล็กที่เข้าสู่ reticulocytes	ข้อมูลจำกัด
Percent of hypochromic red cells	เหมือนกับ reticulocyte hemoglobin content	การนำส่งสิ่งตรวจทำได้ยากและมีผลต่อค่าที่ได้
Soluble transferrin receptor	มีความสัมพันธ์กับจำนวน transferrin receptors บน erythroblasts	ไม่มีค่า cut-off level
Hepcidin	สามารถวินิจฉัย functional iron deficiency จากภาวะอักเสบได้	ยังไม่มีวิธีการวัดที่เชื่อถือได้

(ดัดแปลงจาก Csaba P Kovcsy et al.2009)

### ตารางที่ 3 เป้าหมายสำหรับตัวบ่งชี้ของธาตุเหล็ก (iron indices) ในผู้ป่วยไตเรื้อรัง

	EBPG พ.ศ.2549	NICE พ.ศ.2549	KDOQI พ.ศ.2550
ระดับ ferritin (นาโนกรัม/มล.)	>100 นาโนกรัม/มล. (non-dialysis) >200 นาโนกรัม/มล. (dialysis)	200-500 นาโนกรัม/มล. ไม่ควร >800 นาโนกรัม/มล.	>100 นาโนกรัม/มล. (non-dialysis) >200 นาโนกรัม/มล. (dialysis)
TSAT (transferrin saturation)	≥ร้อยละ 20 เป้าหมายร้อยละ 30-40	>ร้อยละ 20 ยกเว้น ferritin >800 นาโนกรัม/มล.	≥ร้อยละ 20
%HRC (hypochromic red cells)	<ร้อยละ 10 เป้าหมาย <2.5 %	<ร้อยละ 6 ยกเว้น ferritin >800 นาโนกรัม/มล.	-
Chr (reticulocyte hemoglobin content) (พิโกกรัม/เซลล์)	>29 พิโกกรัม/เซลล์)เป้าหมาย ~ 35 พิโกกรัม/เซลล์)	-	-

EBPG=European Best Practice Guidelines, NICE=National Institute for Health and Care Excellence, KDOQI=Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (ดัดแปลงจากคำแนะนำในการให้เหล็กทางหลอดเลือด)

KDIGO ปี พ.ศ.2555 ได้แนะนำการให้เหล็กในผู้ป่วยไตเรื้อรัง ว่าควรให้เมื่อ TSAT  $\leq$  ร้อยละ 30 และ ferritin  $\leq$  500 นาโนกรัม/มล.<sup>9</sup> โดยในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไตนั้นยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่าการให้เหล็กทางหลอดเลือดนั้นดีกว่าการได้รับเหล็กทางการรับประทาน จึงแนะนำให้เหล็กทางการรับประทานในช่วงเริ่มต้นเป็นระยะเวลา 3 เดือน ซึ่งถ้าพบว่าระดับ TSAT  $\leq$  ร้อยละ 30 และ ferritin  $\leq$  500 นาโนกรัม/มล.สามารถเปลี่ยนมาให้เหล็กทางหลอดเลือดได้ ส่วนในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทางไตนั้น การให้เหล็กทางหลอดเลือดนั้นพบว่ามีความปลอดภัยในการเพิ่มระดับฮีโมโกลบินที่ชัดเจนเมื่อเทียบกับการรับประทานเหล็กในการเพิ่มระดับฮีโมโกลบิน<sup>9</sup> ลดปริมาณของ ESA แต่อย่างไรก็ตามยังมีข้อจำกัดในการใช้ระดับ serum ferritin ในการใช้เป็นข้อบ่งชี้ของการให้เหล็ก โดยเฉพาะค่า upper limit ในผู้ป่วยไตเรื้อรัง ซึ่งอาจจะมีผลแตกต่างกันในแต่ละคำแนะนำที่เช่น คำแนะนำในการให้เหล็กทางหลอดเลือด ซึ่งไม่แนะนำในผู้ป่วยที่ระดับ serum ferritin มากกว่า 500 นาโนกรัม/มล. หรือ serum ferritin มากกว่า 800 นาโนกรัม/มล. แต่อย่างไรก็ตาม serum ferritin ที่สูงนั้นอาจเกิดจาก acute phase reaction โดยพบได้บ่อยในภาวะติดเชื้อและภาวะอักเสบจึงควรใช้ TSAT ร่วมประเมินด้วยเสมอ ซึ่งคำแนะนำในการให้เหล็กทางหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการบำบัดทางไตยังไม่ชัดเจน ทั้งในผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ ESA และยังไม่ได้รับ ESA ซึ่งจากที่กล่าวมาจึงเป็นที่มาของการทบทวนการศึกษาในครั้งนี้

#### การให้เหล็กทดแทนในภาวะซีดจากการขาดเหล็ก

มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้เหล็กทางการรับประทาน และทางหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการบำบัดทางไต ซึ่งพบว่าการใช้เหล็กทางการรับประทานมีผลข้างเคียงเกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหารและต้องรับประทานหลายครั้งต่อวัน เนื่องจากมีการดูดซึมเหล็กลดลง โดยเฉพาะเมื่อมีภาวะอักเสบ ซึ่งภาวะดังกล่าวจะส่งผลให้เพิ่มการสร้าง hepcidin จากตับ ซึ่งจะยับยั้งการดูดซึมเหล็กจากลำไส้ รวมถึงยับยั้งการปล่อยเหล็ก

จาก macrophage และ hepatocyte สำหรับการให้เหล็กทางหลอดเลือดนั้นเนื่องจากมีราคาที่สูงกว่าการรับประทาน และอาจมีผลข้างเคียงที่รุนแรงเช่น anaphylactic reactions ได้ จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวัง โดยเฉพาะ iron dextran ซึ่งผลข้างเคียงในระยะยาว เช่น การติดเชื้อ การเกิดหลอดเลือดหัวใจตีบตัน endothelial dysfunction และไตวายจาก transient proteinuria กับ tubular damage ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนในขณะนี้

#### การให้เหล็กทางหลอดเลือด

การบริหารยาทางหลอดเลือดดำเป็นวิธีที่นิยมมากที่สุดเมื่อเทียบกับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ซึ่งการฉีดเข้ากล้ามเนื้อมีข้อเสียหลายอย่าง เช่น ความเจ็บปวดจากการฉีดยา การเปลี่ยนแปลงของสัฟวิบริเวนท์ที่ฉีด การเพิ่มความเสี่ยงของการมีเลือดออกในชั้นกล้ามเนื้อ ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง sarcoma ที่ตำแหน่งที่ฉีดยาและการดูดซึมรวมทั้ง bioavailability ไม่แน่นอน

ธาตุเหล็กในรูปแบบของยาฉีดทางหลอดเลือดดำมีหลายชนิด (ตารางที่ 4 และ 5) แต่ละชนิดมีความแตกต่างกันในด้านขนาดโมเลกุล bioavailability การสลายตัวของยาและผลข้างเคียงของยา โดยแต่ละชนิดมีความแตกต่างใน ส่วนประกอบของคาร์โบไฮเดรตและน้ำหนักรวมของธาตุเหล็กที่มีความซับซ้อนของโมเลกุลน้อยกว่าจะมีการปลดปล่อยธาตุเหล็กออกไปจับกับ transferrin ได้เร็วกว่า<sup>2,10</sup> ซึ่งเดิมมีการใช้ iron dextran จำนวนมาก แต่เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด anaphylactoid reaction ปัจจุบันจึงมีการใช้น้อยลง และหันมาใช้เหล็กในรูปแบบ nondextran มากขึ้น เนื่องจากมีความเสี่ยงในการเกิด anaphylactoid reaction น้อยกว่า อีกทั้งในช่วง 2-3 ปีที่ผ่านมา ได้มีการพัฒนารูปแบบของเหล็กขึ้นมาใหม่ โดยมีขนาดของธาตุเหล็กที่มากขึ้นและมีกลไกการปล่อยธาตุเหล็กที่ช้าลง สามารถให้ในเวลาที่ยาวนานคือประมาณ 15-60 นาที เกิดภาวะ anaphylactoid reaction น้อยกว่า และอยู่ได้นานขึ้น สามารถให้ด้วยความถี่น้อยลง ซึ่งมียาดังนี้ คือ ferumoxytol, ferric carboxymaltose และ iron isomaltoside

ตารางที่ 4 ชนิดของเหล็กที่บริหารทางหลอดเลือดแบบดั้งเดิม<sup>2, 10</sup>

ส่วนประกอบของเหล็ก	Iron dextran	Iron gluconate	Iron sucrose
คาร์โบไฮเดรต	Dextran polysaccharide	Gluconate	Sucrose
ขนาดโมเลกุล (ดาลตัน)	265,000 หรือ 165,000	289,000 - 444,000	34,000 - 60,000
ขนาดยาสูงสุด (มก.)	ขนาดสูงสุด 20 มก/กก.ให้แบบต่อเนื่อง เป็นเวลา 4-6 ชั่วโมง	125	200
การทดสอบก่อนเริ่มยา (Test dose)	ทำ	ไม่ทำ	ไม่ทำ
ปริมาณของเหล็ก (มก/มล.)	50	12.5	20

(ดัดแปลงจาก Csaba P Kovesdy et al.2009)

ตารางที่ 5 เหล็กที่บริหารยาทางหลอดเลือดชนิดใหม่

ส่วนประกอบของเหล็ก	Ferumoxytol	Ferric carboxymaltose	Iron isomaltoside
คาร์โบไฮเดรต	Polyglucose sorbitol carboxymethylether	Carboxymaltose	Isomaltoside
ขนาดโมเลกุล (ดาลตัน)	750,000	150,000	150,000
ขนาดยาสูงสุด (มก.)	510 มก. ทางหลอดเลือด (30 มก./วินาที) ตามด้วยครั้งที่ 2 ขนาด 510 มก.หลังจากครั้งแรก 3-8 วัน	20 มก/กก. แบบต่อเนื่องเป็นเวลา 15 นาทีจำนวน 1 ครั้งต่อสัปดาห์ และปรับจนถึง 200 มก. (3 ครั้งต่อสัปดาห์)	1000 มก.ถ้า น้ำหนัก > 66 กก.
การทดสอบก่อนเริ่มยา (Test dose)	ไม่ทำ	ไม่ทำ	ไม่ทำ
ปริมาณของเหล็ก (มก./มล.)	30	50	100

(ดัดแปลงจาก Michael Auerbach .Am J Hematol 2010;85:650-4 and Hematology Am Soc hemato Edu program 2010:338-47)

### การให้เหล็กทางหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการบำบัดทางไตที่ยังไม่ได้รับ ESA

การศึกษาของ Agarwalet al.<sup>11</sup> ทำการศึกษาผู้ป่วยไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะ 3 ขึ้นไป ที่ยังไม่ได้ ESA ซึ่งระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 12 กรัม/ดล. ระดับ ferritin น้อยกว่า 100 นาโนกรัม/มล. และ TSAT  $\leq$  ร้อยละ 20 จำนวน 75 ราย โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้ sodium ferric gluconate ทางหลอดเลือดขนาด 250 มก.ทุกสัปดาห์ ทั้งหมดสี่ครั้ง จำนวน 36 ราย และกลุ่มที่ได้รับ ferrous sulfate ขนาด 325 มก.สามครั้งต่อวันเป็นเวลา 42 วัน การเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบินไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้ทางหลอดเลือดเท่านั้นที่เพิ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.01$ ) และฮีโมโกลบินในกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางหลอดเลือดจะมีอัตราการเพิ่มฮีโมโกลบินเร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับทางรับประทาน ระดับ TSAT และ ferritin เพิ่มขึ้นมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในปี พ.ศ.2557 มีการศึกษา randomized controlled trial (FIND-CKD)<sup>12</sup> เปรียบเทียบการให้เหล็กทางหลอดเลือดกับทางรับประทานในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไตที่ยังไม่ได้ ESA ซึ่งใช้ ferric carboxymaltose (FCM) ซึ่งเป็นเหล็กตัวใหม่ มีผู้ป่วยทั้งหมด 613 ราย ซึ่งค่าการทำงานของไต  $\leq$  60 มล/นาที/1.73ม<sup>2</sup> ฮีโมโกลบิน 9-11 กรัม/ดล. ระดับ ferritin น้อยกว่า 100 หรือน้อยกว่า 200 ไมโครกรัม/ลิตร และ TSAT น้อยกว่าร้อยละ 20 แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มตามเป้าหมายของระดับ ferritin กลุ่มแรกคือกลุ่ม high ferritin (target a ferritin 400-600 มคก/ล.) จะได้รับ FCM 1,000 มก.และกลุ่มที่ 2 คือกลุ่ม low ferritin (target a ferritin 100-200 มคก/ล.)จะได้รับ FCM ขนาด 200 มก.โดยทุก 4 สัปดาห์ โดยกลุ่ม high ferritin จะได้ FCM อีก 500 มก. และกลุ่ม low ferritin จะได้รับ FCM ขนาด 200 มก.อีกครั้งกลุ่มที่ 3 คือ กลุ่มที่ได้รับเหล็กทางรับประทานได้รับ ferrous sulfate ขนาด 100 มก.ของเหล็กสองครั้งต่อวันเป็นเวลา 52 สัปดาห์ โดยในช่วง 8 สัปดาห์หลังจากการสุ่มแบ่งกลุ่มจะไม่มีให้ ESA หรือเลือดยกเว้นแต่มีภาวะเร่งด่วนเท่านั้น พบว่าการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินในกลุ่ม high ferritin มากกว่ากลุ่มที่ได้รับเหล็กทางรับประทานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับ ferritin ในกลุ่ม high ferritin และ low ferritin มีระดับสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับเหล็กทางรับประทานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และระดับ

TSAT เพิ่มมากขึ้นทั้ง 3 กลุ่ม โดยกลุ่ม high ferritin เพิ่มมากกว่ากลุ่ม oral iron อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเรื่องความปลอดภัยใกล้เคียงกันทั้งสามกลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางการรับประทานมีผลข้างเคียงคือ ท้องผูก ท้องเสีย ความดันเลือดสูง ภาวะบวม ส่วนกลุ่มที่ได้เหล็กทางหลอดเลือดคือ ภาวะบวม ความดันเลือดสูง การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ

โดยจากการศึกษาทั้ง 2 การศึกษานั้นพบว่า ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไตการให้เหล็กทางหลอดเลือดมีแนวโน้มในการเพิ่มระดับฮีโมโกลบินได้เร็ว และเพิ่มมากกว่าการให้เหล็กทางรับประทาน โดยสามารถเพิ่มระดับ serum ferritin และ TSAT ได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 6

### การให้เหล็กทางหลอดเลือดในไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการบำบัดทางไตที่ได้รับ ESA

จากการศึกษาของ Stove et al.<sup>13</sup> ในปี พ.ศ. 2544 เป็นการศึกษาแบบ prospective randomized controlled trial ซึ่งเป็นการศึกษาแรก โดยเป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้เหล็กทางรับประทาน และการให้เหล็กทางหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการบำบัดทางไตที่มีระดับครีเอตินินมากกว่า 250 มิลลิโมล/ลิตร (2.83 มก./ดล.) ทั้งหมด 45 ราย ซึ่งมีฮีโมโกลบินน้อยกว่า 11 กรัม/ดล. ติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 5.2 เดือน โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกผู้ป่วยได้รับ ferrous sulfate ทางรับประทานขนาด 200 มก. รับประทาน 3 ครั้งต่อวัน และกลุ่มที่ 2 ได้รับ iron sucrose ทางหลอดเลือดขนาด 300 มก.ต่อเดือน โดยเริ่ม ESA ขนาด 2,000 ยูนิต 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า การเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินไม่แตกต่างกันทางสถิติ ส่วนระดับ serum ferritin นั้นในกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางหลอดเลือดมีระดับ serum ferritin เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้ทางรับประทานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (330 และ 95 ไมโครกรัม/ลิตร) ที่เวลา 6 เดือน ในขณะที่ปริมาณการใช้ ESA ไม่แตกต่างกัน

การศึกษาของ Agarwal et al.และคณะ<sup>14</sup> ในปี พ.ศ. 2546 เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้เหล็กทางรับประทานเทียบกับทางหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไต โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย 40 รายที่มีระดับฮีโมโกลบิน 5-8 กรัม/ดล.

และแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ซึ่งทั้ง 2 กลุ่ม จะได้รับ ESA 2,000 ยูนิต 2 ครั้งต่อสัปดาห์ กลุ่ม A จะได้รับ ferrous sulfate ขนาด 200 มก. 3 ครั้งต่อวัน ส่วนกลุ่ม B จะได้รับ iron dextran ทางหลอดเลือด ขนาด 100 มก. เป็นจำนวน 2 ครั้งต่อเดือน ระยะเวลาทำการรักษา 3 เดือน ผลการศึกษาพบว่า ระดับฮีโมโกลบินเพิ่มมากขึ้นทั้งสองกลุ่ม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มที่ได้ iron dextran มีการเพิ่มขึ้นมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และระดับ serum iron และ serum

ferritin ในกลุ่มที่ได้เหล็กทางการรับประทานลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนในกลุ่ม iron dextran ระดับ serum iron, serum ferritin, TSAT และ iron stores ในไขกระดูกมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสรุปจากการศึกษานี้ แตกต่างจากการศึกษาของ Stove โดยการศึกษาของ Stove มีการปรับ ESA ตามระดับฮีโมโกลบินเพื่อให้ได้เกณฑ์ที่กำหนด แต่ในการศึกษานี้ไม่มีการปรับขนาด ESA และมีระดับฮีโมโกลบินที่น้อยกว่า

**ตารางที่ 6** การศึกษาที่เปรียบเทียบการให้เหล็กทางหลอดเลือดกับการให้เหล็กทางการรับประทานผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการบำบัดทางไต และไม่ได้รับ ESA

การศึกษา	กลุ่มที่ศึกษา (เหล็ก)	จำนวน (ราย)	ระดับ ฮีโมโกลบิน เฉลี่ย (กรัม/ดล)	TSAT เฉลี่ย (ร้อยละ)	Ferritin เฉลี่ย (นาโนกรัม/มล.)	ผลการศึกษา
Agarwalet al. พ.ศ.2549	1: sodium ferric gluconate 250 มก.	36	10.5	17.2	72.5	- ระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นทั้ง 2 กลุ่ม - โดยกลุ่มที่ได้ทางหลอดเลือดเท่านั้นที่เพิ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.01) และไม่แตกต่างระหว่างกลุ่ม - ระดับ TSAT และ ferritin เพิ่มขึ้นมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับทางหลอดเลือดเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรับประทานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
	2: ferrous sulfate ขนาด 325 มก. (3ครั้ง/วัน) (42 วัน)	39	10.7	17.9	66.4	
Iain c. Macdougall พ.ศ. 2557 (FIND-CKD) : 56 สัปดาห์	1: เป้าหมายของ ferritin สูง ได้รับ FCM (ทางหลอดเลือด) 1,000 มก.	153	10.3	16.2	57.7	- การเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินในกลุ่ม high ferritin มากกว่ากลุ่มที่ได้รับเหล็กทางการรับประทานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ - ระดับ ferritin ในกลุ่ม high ferritin และ low ferritin มีระดับสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับเหล็กทางการรับประทานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ - ระดับ TSAT เพิ่มขึ้นทั้ง 3 กลุ่ม โดยกลุ่ม high ferritin เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่ม oral iron อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
	2: เป้าหมายของ ferritin ต่ำ ได้รับ FCM (ทางหลอดเลือด) 200 มก.	152	10.5	16.1	56.4	
	3: Ferrous sulfate 100 มก.ของเหล็ก (2 ครั้ง/วัน)	308	10.4	15.5	57.3	

Charytan และคณะ<sup>15</sup> ทำการศึกษาในปี พ.ศ.2548 ศึกษาในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไตจำนวน 96 รายที่มีฮีโมโกลบินน้อยกว่า 10.5 กรัม/ดล. TSAT น้อยกว่าร้อยละ 25 และ ferritin น้อยกว่า 300 นาโนกรัม/มล. โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ ferrous sulphate (ขนาด 325 มก. 3 ครั้งต่อวัน) เป็นเวลา 29 วัน เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ iron sucrose ขนาด 200 มก.ทุกสัปดาห์จำนวน 5 ครั้ง โดยทั้งสองกลุ่มจะเริ่มให้ ESA 2,000 ยูนิต ฉีดให้ฉีดยาทุกสัปดาห์เป็นจำนวน 6 ครั้งและมีการประเมินผลที่ 14 วันหลังจากได้รับยาครั้งสุดท้าย ผลการศึกษาพบว่า การเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบินไม่แตกต่างกันระหว่างการได้รับ ferrous sulphate และ iron sucrose แต่มีการเพิ่มขึ้นจากเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 2 กลุ่ม แต่ในกลุ่มที่ได้ iron sucrose มีสัดส่วนของรายที่ระดับฮีโมโกลบินมากกว่า 11 กรัม/ดล. ร้อยละ 54.2 ซึ่งมากกว่ากลุ่ม ferrous sulphate คือ ร้อยละ 31.3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.028) โดยในผู้ป่วยที่ระดับ serum ferritin น้อยกว่า 100 นาโนกรัม/มล. พบว่า ในกลุ่มที่ได้ iron sucrose นั้น ค่าฮีโมโกลบินเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 1.4 กรัม/ดล. เทียบกับกลุ่ม ferrous sulphate คือ 0.9 กรัม/ดล. โดยมีการเพิ่มขึ้นมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่ม ferrous sulphate พบผลข้างเคียงทางทางเดิน

อาหารมากกว่า คือ ท้องผูก คลื่นไส้ และอาเจียน

การศึกษาของ Van Wyck และคณะ<sup>16</sup> ในปี พ.ศ.2548 เป็นการศึกษา randomized, controlled trial ศึกษาในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไตระยะ 3-5 ที่มี ฮีโมโกลบิน  $\leq$  11 กรัม/ดล. TSAT  $\leq$  ร้อยละ 25 และ ferritin < 300 นาโนกรัม/มล. โดยได้รับ erythropoietin ขนาดคงที่หรือไม่ได้ erythropoietin ในช่วง 8 สัปดาห์ก่อนเข้าการศึกษาและไม่มีการเปลี่ยนแปลงระหว่างการรักษา โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้ iron sucrose ทางหลอดเลือดขนาด 1,000 มก.แบ่งให้ใน 14 วันและกลุ่มที่ได้ ferrous sulfate ทางรับประทานขนาด 325 มก.สามครั้งต่อวัน เป็นเวลา 56 วัน ผลการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วยทั้งหมด 161 ราย แบ่งเป็นกลุ่มได้รับเหล็กทางหลอดเลือด 79 ราย และ กลุ่มได้รับทางการรับประทาน 82 ราย พบว่าในกลุ่มได้ รับประทานเหล็กทางหลอดเลือดมีการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบิน  $\geq$  1 กรัม/ดล. มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มได้รับทางการรับประทาน (ร้อยละ 44.3 และ 28% , p=0.03) และมีการเพิ่มของ serum ferritin ในกลุ่มได้รับเหล็กทางหลอดเลือดมากกว่ากลุ่มได้รับทางการรับประทานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ผลข้างเคียงทางด้านทางเดินอาหารพบมากในกลุ่มได้รับทางการรับประทาน

Spinowitz และคณะ<sup>17</sup> ในปี พ.ศ.2551 ทำการศึกษาในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดแทนทางไต เป็น phase III ผู้ป่วยทั้งหมด 304 ราย โดยเป็นไตเรื้อรังระยะ 1-5 แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มอัตราส่วน 3 ต่อ 1 คือ กลุ่มที่ได้รับเหล็กทางหลอดเลือดคือ ferumoxytol จำนวน 228 ราย ให้ ferumoxytol ขนาด 510 มก. สองครั้งในช่วง 2-8 วัน และกลุ่มที่ได้ ferrous fumarate ทางการรับประทานขนาด 200 มก.สามครั้งต่อวันเป็นเวลา 21 วัน โดยผู้ป่วยต้องได้รับ erythropoietin ขนาดคงที่หรือไม่ได้รับ erythropoietin และระหว่างการศึกษาไม่มีการปรับขนาด ผลการศึกษาพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินจากเริ่มต้นในกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางหลอดเลือดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรับประทาน (0.82 และ 0.16 กรัม/ดล. , $p < 0.0001$ ), การเพิ่มขึ้นของ ferritin ในกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางหลอดเลือด (ค่าเฉลี่ยระดับ ferritin ที่เพิ่มขึ้น ,381.8 นาโนกรัม/มล.) มากกว่ากลุ่ม oral iron (6.9 นาโนกรัม/มล.) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.0001$ ) และค่าเฉลี่ย TSAT ที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางหลอดเลือด (เพิ่มขึ้นร้อยละ 9.8) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรับประทาน (เพิ่มขึ้นร้อยละ 1.3,  $p < 0.0001$ ) ผลข้างเคียงในกลุ่มได้รับทางรับประทานพบมากกว่ากลุ่มที่ได้รับเหล็กทางหลอดเลือด (ร้อยละ 24 และร้อยละ 10.6) โดยพบว่าเป็นท้องผูกและอาเจียนเป็นส่วนใหญ่

Qunibi และคณะ<sup>18</sup> ศึกษาในปี พ.ศ.2554 ทำการศึกษาในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีค่าการท่างานของไต  $\leq 45$  มล/นาที่/1.73<sup>2</sup> ฮีโมโกลบิน  $\leq 11$  กรัม/ดล. TSAT  $\leq$  ร้อยละ 25 และ ferritin  $\leq 300$  นาโนกรัม/มล. โดยที่ใช้ ESA ขนาดคงที่ หรือไม่ใช้ ESA มีผู้ป่วยทั้งหมด 250 ราย แบ่งออกเป็นกลุ่มที่ได้ ferric carboxymaltose ทางหลอดเลือดขนาด 1,000 มก.ฉีดในเวลา 15 นาที โดยอาจเพิ่มอีก 500 มก.เป็นจำนวน 2 ครั้งที่ระยะห่าง 2 อาทิตย์ ถ้า TSAT  $\leq$  ร้อยละ 30 และ ferritin  $< 300$  นาโนกรัม/มล.(147 ราย) โดยเทียบกับกลุ่ม ferrous sulfate ทางการรับประทานขนาด 325 มก.สามครั้งต่อวัน เป็นเวลา 56 วัน (103 ราย) จากการศึกษาพบว่า มีจำนวนผู้ป่วยร้อยละ 42 ที่ได้รับ ferric carboxymaltose มากกว่า 1 ครั้ง และการเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบิน  $\geq 1$  กรัม/ดล.ในกลุ่มที่ได้รับทางหลอดเลือดมีจำนวนร้อยละ 60.4 โดยมากกว่าได้รับการรับประทาน ซึ่งพบร้อยละ 34.7 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ในกลุ่มที่ได้รับทางหลอดเลือดพบระดับ serum ferritin และ TSAT เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรับประทาน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติผลข้างเคียงที่พบส่วนใหญ่คือ ท้องผูก ซึ่งพบมากในกลุ่มที่ได้รับทางรับประทานได้ถึงร้อยละ 17.5 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับทางหลอดเลือดพบร้อยละ 1.4

ในปี พ.ศ.2551 ได้มี systematic review และ meta-analysis โดย Benaya Rozen-Zvi และคณะ โดยได้รวบรวมการศึกษาที่เป็น randomized controlled trial<sup>19</sup> เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางหลอดเลือดกับกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางรับประทานใน hemodialysis, peritoneal dialysis และไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดแทนทางไต (GFR  $< 60$  มล/นาที่) โดยรวบรวมการศึกษาได้ทั้งหมด 13 การศึกษา โดยเป็นการศึกษาจากผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดแทนทางไต 6 การศึกษา พบว่าการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินจากจุดเริ่มต้นในกลุ่มกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางหลอดเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรับประทาน 0.31 กรัม/ดล. (95% CI 0.09-0.53) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับ serum ferritin

เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางหลอดเลือดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับเหล็กทางรับประทานคือ 213.35 นาโนกรัม/มล. (95%CI, 56.5-370.2) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และระดับ TSAT ในกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางหลอดเลือดเพิ่มมากกว่ากลุ่มที่ได้รับเหล็กทางรับประทานคือร้อยละ 9.45 (95%CI 1.9-17.1) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่อัตราเสียชีวิตไม่มีความแตกต่างในทั้งสองกลุ่ม และผลข้างเคียงจากการได้เหล็กไม่มีความแตกต่างกัน

ในปี พ.ศ. 2555 Cochrane review<sup>20</sup> รวบรวมการศึกษาการใช้กลุ่มที่ได้รับเหล็กทางหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังทั้งในกลุ่ม hemodialysis, peritoneal dialysis และไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดแทนทางไต ซึ่งมี 10 การศึกษาที่เป็นการศึกษาในกลุ่มไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดแทนทางไตพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางหลอดเลือดมีการเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ยมากกว่า 0.9 กรัม/ดล. (95% CI 0.44-1.37) และจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1 กรัม/ดล.มากกว่ากลุ่มที่ได้รับเหล็กทางรับประทาน โดยมี Risk ratio 1.7 (95%CI 1.36-2.12) และระดับ ferritin ในกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางหลอดเลือดมีค่าเฉลี่ยเพิ่มขึ้นมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางรับประทานคือ 243.3 ไมโครกรัม/ลิตร (95% CI 188.7, 297.8) และระดับ TSAT เพิ่มมากกว่าร้อยละ 10.20 (95%CI 5.56,14.83) แต่การการลดของขนาดยาและการหยุดการใช้ ESA ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ซึ่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตทั้งหมด อัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ และผลข้างเคียงจากเหล็กของทั้ง 2 กลุ่มก็ไม่แตกต่างกัน

ในปี พ.ศ. 2557 มีการศึกษาที่เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางหลอดเลือด<sup>21</sup> 2 ชนิด คือ ferumoxytol และ iron sucrose ในผู้ป่วยภาวะซีดจากการขาดเหล็กในกลุ่ม hemodialysis และไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดแทนทางไตเพื่อศึกษาเทียบดูประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาทั้ง 2 ชนิด เป็น phase II, randomized, open-label, active controlled, multicenter clinical trial โดยรวบรวมผู้ป่วยทั้งหมด 162 ราย แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้ ferumoxytol ขนาด 1,020 มก.จำนวน 80 ราย (2 ครั้ง ครั้งละ 510 มก.) และกลุ่มที่ได้ iron sucrose ขนาด 1,000 มก.จำนวน 82 ราย ให้ทางหลอดเลือดแบบช้า (10 ครั้งสำหรับ hemodialysis และ 5 ครั้ง สำหรับ non-dialysis) โดยผู้ป่วยมีฮีโมโกลบินน้อยกว่า 11 กรัม/ดล., TSAT น้อยกว่าร้อยละ 30 และค่าการทำงานของไตน้อยกว่า 60 มล/นาที่/1.73<sup>2</sup> พบว่าค่าเฉลี่ยของเวลาในการให้ยาต่อครั้งของ ferumoxytol คือ 50 วินาที และในกลุ่ม iron sucrose คือ 7.9 นาที (474 วินาที) ผลข้างเคียงไม่แตกต่างกันทั้ง 2 กลุ่ม การเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบิน, TSAT, ferritin และ serum iron ไม่แตกต่างกันทั้ง 2 กลุ่ม

จากการศึกษาที่เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้เหล็กทางหลอดเลือดกับการให้เหล็กทางรับประทานในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการบำบัดแทนทางไตและได้รับ ESA ทั้งหมด 6 การศึกษาพบว่าการให้เหล็กทางหลอดเลือดสามารถเพิ่มระดับฮีโมโกลบินได้มากกว่าการให้ทางรับประทาน นอกจากนี้พบวาระดับ serum ferritin และ TSAT เพิ่มขึ้นมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผลต่อการใช้ ESA นั้นมีทั้งที่สามารถลดขนาดของ ESA ได้และที่มีขนาดที่แตกต่างกันระหว่างทั้ง 2 วิธี ซึ่งผลข้างเคียงของทั้ง 2 วิธีไม่มีความแตกต่างกัน ดังสรุปในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 การศึกษาที่เปรียบเทียบการให้เหล็กทางหลอดเลือดกับการให้เหล็กทางการรับประทานผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการบำบัดทางไตและได้รับ ESA

การศึกษา ESA	กลุ่มที่ศึกษา (เหล็ก)	จำนวน (ราย)	ระดับ ฮีโมโกลบิน เฉลี่ย (กรัม/ดล)	TSAT เฉลี่ย (ร้อยละ)	Ferritin เฉลี่ย (นาโนกรัม/ มล.)	ผลการศึกษา
Stove et al. พ.ศ. 2544 : ESA2,000ยูนิต (2/สัปดาห์) - ปรับขนาด ESA	1: iron sucrose ขนาด 300 มก. ต่อเดือน (5.2เดือน)	22	9.9	NA	100	- การเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินไม่แตกต่างกันทางสถิติ - serum ferritin เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับทางหลอดเลือดมากกว่ากลุ่มที่ได้ทางการรับประทาน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (330 และ 95 ไมโครกรัม/ลิตร)
	2: ferrous sulfate ขนาด 200 มก. รับประทาน 3 ครั้ง ต่อวัน (5.2 เดือน)	23	9.7	NA	74	
Agarwal et al. พ.ศ.2546 : ESA2,000ยูนิต (2/สัปดาห์) - ไม่มีการปรับขนาด ESA	A: ferrous sulfate ขนาด 200 มก. 3 ครั้งต่อวัน (3 เดือน)	20	6.26	63.56	190.27	- ระดับฮีโมโกลบินเพิ่มมากขึ้นทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ - โดยกลุ่มที่ได้ iron dextran มีการเพิ่มขึ้นมากกว่า ferrous sulphate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ - กลุ่ม iron dextran ระดับ serum iron, serum ferritin, TSAT และ iron stores ในไขกระดูกมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ferrous sulfate ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ)
	B: iron dextran ทางหลอดเลือด (100 มก. 2 ครั้ง ต่อเดือน)	20	5.83	59.78	181.44	
Charytanetal. พ.ศ.2548 : ESA2,000ยูนิต(1/ สัปดาห์)	A: Ferrous sulphate (325 มก. 3 ครั้งต่อวัน) 29 วัน	48	9.7	16.2	103.0	- การเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบินจากเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 2 กลุ่ม - การเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบินไม่แตกต่างกันระหว่าง - กลุ่มที่ได้ iron sucrose มีสัดส่วนของรายที่ระดับฮีโมโกลบินมากกว่า 11 กรัม/ดล. ร้อยละ 54.2 ซึ่งมากกว่ากลุ่ม Ferrous sulphate คือ ร้อยละ 31.3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.028)
	B: iron sucrose (200 มก. ทุกสัปดาห์ จำนวน 5 ครั้ง)	48	9.8	16.1	125.0	
Van Wyck et al. พ.ศ.2548 : ESA ขนาดคงที่	A: Ferrous sulfate (325 มก. 3 ครั้งต่อวัน): 56 วัน	82	10.1	16.7	103.8	- กลุ่มที่ได้รับเหล็กทางหลอดเลือดมีการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบิน $\geq 1$ กรัม/ดล. มากกว่ากลุ่มได้รับการรับประทานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 44.3 และ 28%, p=0.03) - การเพิ่มของ serum ferritin และ TSAT ในกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางหลอดเลือดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับทางการรับประทานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001,p=0.04)
	B: iron sucrose (ขนาด 1,000 มก. แบ่งให้ใน 14 วัน)	79	10.2	16.4	92.6	
Spinowitz et al. พ.ศ.2551 : ESA ขนาดคงที่หรือ ไม่ได้รับ ESA	A: ferrous fumarate (200 มก. 3 ครั้งต่อวัน): 21 วัน	76	9.96	10.1	143.5	- การเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินจากเริ่มต้นในกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางหลอดเลือดมากกว่ากลุ่มได้รับการรับประทาน (0.82 และ 0.16 กรัม/ดล., p<0.0001) - การเพิ่มขึ้นของ ferritin และ TSAT ในกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางหลอดเลือดมากกว่ากลุ่ม oral iron อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.0001)
	B: ferumoxytol ขนาด 510 มก. สองครั้งในช่วง 2-8 วัน	228	9.96	11.3	146.1	
Qunibiet al. พ.ศ.2554 : 56 วัน(A)	A: ferrous sulfate (325 มก. 3 ครั้งต่อวัน)	103	10.0	15.8	104.8	- การเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบิน $\geq 1$ กรัม/ดล. ในกลุ่มที่ได้รับทางหลอดเลือดมีจำนวนร้อยละ 60.4 โดยมากกว่าได้รับการรับประทานซึ่งพบร้อยละ 34.7 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ - ระดับ serum ferritin และ TSAT เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับทางหลอดเลือดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับทางการรับประทานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
	B: ferric carboxymaltose (1,000 มก. ฉีดในเวลา 15 นาที)	147	10.1	15.4	111.8	

### ผลข้างเคียงจากการให้เหล็กทางหลอดเลือด

เหล็กเป็นสารที่สำคัญซึ่งทำหน้าที่นำพาออกซิเจนไปให้เม็ดเลือดแดงและเซลล์ส่วนใหญ่ในร่างกายเป็นส่วนสำคัญในการสร้าง adenosine triphosphate ซึ่งในทางกลับกันเหล็กที่มีปริมาณมากเกินไปก็อาจเกิดผลเสียต่อร่างกายได้จนเกิดภาวะเหล็กเกิน (iron overload) มีการสะสมของเหล็กในเนื้อเยื่อ โดยภาวะปกติในร่างกายจะมี hepcidin เป็นตัวควบคุมการดูดซึมเหล็กที่ลำไส้ และป้องกันไม่ให้เกิดภาวะเหล็กเกินในร่างกาย การให้เหล็กทางหลอดเลือดจะทำให้กลไกการควบคุมโดย hepcidin เสียไป จึงได้สรุปอันตรายจากการให้เหล็กทางหลอดเลือดนั้นไว้ดังนี้คือ<sup>22</sup>

#### 1. ภาวะเหล็กเกิน (Iron overload)

โดยการศึกษาส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ฟอกเลือดทางหลอดเลือด เมื่อทำการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าพบว่า T1 contrast and T2 contrast MRI พบ hepatic iron overload ในระดับน้อยถึงรุนแรงเป็นจำนวนถึงร้อยละ 84 โดยพบว่าเป็นระดับรุนแรงถึงร้อยละ 36 ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กับขนาดของเหล็กที่ให้ทางหลอดเลือดเป็นเวลานานหลายปีและใช้ในปริมาณที่สูง<sup>23</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อทำการ autopsy ในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดทางหลอดเลือดพบภาวะ hepatosplenicsiderosis ร้อยละ 36 และพบว่าเจอเหล็กสะสมในต่อมหมวกไต ต่อมน้ำเหลือง และปอด และพบปริมาณน้อยที่หัวใจไต และ ตับอ่อน

#### 2. การเกิด oxidative stress

ภาวะ oxidative stress มีส่วนเกี่ยวข้องกับภาวะ atherosclerosis และการเกิดโรคหัวใจ โดยมีการศึกษาในหนู<sup>24</sup> เพื่อดูผลของการให้เหล็กทางหลอดเลือดในด้าน lipid oxidation และการทำลายเซลล์ (cell injury) โดยใช้ proximal tubule ของหนู และ human proximal tubule พบว่า เหล็กแต่ละแบบมีการเกิด lipid oxidation เหมือนกันโดยที่พบว่า iron sucrose ทำให้เกิดการทำลายเซลล์มากที่สุด รองลงมาคือ iron glucose และ iron dextran และยังพบว่าที่ aortic endothelial cell มีการบาดเจ็บ ผลต่อไตนั้นพบว่ามีการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเสื่อม พบว่าหลังจากให้เหล็กทางหลอดเลือดจะมี ระดับโปรตีนในปัสสาวะ เพิ่มขึ้น โดยพบมากใน iron sucrose และในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย พบว่ามีความสัมพันธ์ของ common carotid artery intima-media thickness ซึ่งเป็นดัชนีชี้ว่าเกิด atherosclerosis กับปริมาณของธาตุเหล็กที่ได้ทางหลอดเลือดและระดับ serum ferritin<sup>25</sup> มีการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดทางหลอดเลือดโดยการให้เหล็กทางหลอดเลือดพบว่า มีระดับ oxidative stress เพิ่มขึ้น

กลไกหลักของร่างกายที่ใช้ป้องกันการเกิด unbound iron คือ hepcidin, transferrin, ferroportin และ ferritin มีการศึกษาให้เหล็กทางหลอดเลือดคือ iron sucrose 100 มก. ในรายปกติพบว่า มี unbound iron มากขึ้นถึง 4 เท่า และพบมี superoxide generation ถึงร้อยละ 53-70 โดย free iron สามารถทำให้เกิด hydrogen peroxide และส่งผลให้เกิด hydroxyl radical ซึ่งสารตัวนี้มีความเป็นพิษสูงเกิด denature ของ lipid, proteins และ DNA เกิดสาร reactive oxygen species (ROS) เพิ่มขึ้น<sup>26</sup>

#### 3. การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

เนื่องจากการให้เหล็กทางหลอดเลือดทำให้เกิด oxidative stress ส่งผลต่อ vascular endothelium เกิดภาวะ atherosclerosis

มากขึ้น และมีการหนาขึ้นของ carotid artery media-intima ซึ่งมีความสัมพันธ์กับสัดส่วนของขนาดเหล็กที่ให้ทางหลอดเลือดในแต่ละปี<sup>25</sup> โดยพบว่ามีความสัมพันธ์กันระหว่างปริมาณเหล็กกับ protein oxidation product ใน atherosclerotic plaques และระดับ serum ferritin มีความสัมพันธ์กับปริมาณของเหล็กและ lipid oxide ใน carotid endarterectomy specimens จากผู้ป่วยมีภาวะ atherosclerosis<sup>27</sup>

#### 4. การติดเชื้อ

เหล็กเป็นอาหารที่ดีของเชื้อโรคที่ใช้ในการเจริญเติบโต การให้เหล็กทางหลอดเลือดอาจทำให้เชื้อโรคเจริญเติบโตมากขึ้น นอกจากนี้ภาวะเหล็กเกินยังทำให้เกิดภาวะ CD4+ T-cell depletion เกิดอันตรายต่อเซลล์เกิดภาวะ immune dysfunction ในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาด้วยการให้เหล็กทางหลอดเลือด โดยพบว่า การให้เหล็กทางหลอดเลือดขนาดสูงทำให้กลไก phagocytic activity และความสามารถในการทำลายเชื้อโรคลดลง โดยมีการศึกษาของ Parkkinen และคณะ<sup>28</sup> ในผู้ป่วยฟอกเลือดทางหลอดเลือดที่ได้รับเหล็กทางหลอดเลือด โดยใช้ iron sucrose พบว่ามี free iron ในกระแสเลือดและเมื่อนำเลือดมาใช้เพาะเชื้อ Staphylococcus epidermidis จะมีการเจริญเติบโตได้ดี ถึงแม้ว่าในทางคลินิกการให้เหล็กทางหลอดเลือดกับภาวะติดเชื้อยังไม่แน่ชัด แต่อย่างไรก็ตามควรให้เหล็กทางหลอดเลือดเมื่อภาวะติดเชื้อดีขึ้นแล้ว

#### การให้เหล็กทางหลอดเลือดในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว

การศึกษา randomized controlled trial โดย Toblli JE และคณะ<sup>29</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว และภาวะซีดฮีโมโกลบินน้อยกว่า 12.5 กรัม/ดล. TSAT น้อยกว่าร้อยละ 20 ferritin น้อยกว่า 100 นาโนกรัม/มล. LVEF  $\leq$  ร้อยละ 35 และ creatinine clearance น้อยกว่า 90 มล./นาที/1.73 ม<sup>2</sup> ที่ไม่ได้รับ ESA เพื่อดูผล inflammatory status คือ ระดับ NT-proBNP และ CRP ผู้ป่วยทั้งหมด 40 รายแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ iron sucrose 200 มก. ต่อสัปดาห์ และกลุ่ม ยาหลอก โดยให้เป็นเวลา 5 สัปดาห์ วัดผลการศึกษาที่ 6 เดือน พบว่า การกลุ่มที่ให้เหล็กทางหลอดเลือดมีระดับฮีโมโกลบินที่มากกว่า มีระดับ NT-proBNP และ CRP ที่น้อยกว่ากลุ่ม ยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Okonko DO และคณะ<sup>30</sup> โดยการศึกษาดูผลของการให้เหล็กทางหลอดเลือดต่อผลของ exercise tolerance ในผู้ป่วยที่มีภาวะซีดและไม่ซีดที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว และภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก (FERRIC-HF trial) ได้รวบรวมผู้ป่วยทั้งหมด 35 ราย ที่มีอาการของภาวะหัวใจล้มเหลว และภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็กโดยมี peak oxygen consumption [pVO<sub>2</sub>] (14.0 $\pm$ 2.7 มล./กก./นาที) ให้ iron sucrose ทางหลอดเลือดขนาด 200 มก. ต่อสัปดาห์ หลังจากนั้นให้ 200 มก. ต่อเดือนเป็นเวลา 16 สัปดาห์ เทียบกับไม่ให้การรักษาคือ สามารถลด pVO<sub>2</sub> ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับไม่ได้เหล็ก (pVO<sub>2</sub> 2.2 (0.5 to 4.0) มล./กก./นาที, p<0.01) นอกจากนี้สามารถลด New York Heart Association (NYHA) functional class [-0.6 (-0.9 to -0.2), p<0.007] และเพิ่ม patient global assessment ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [1.7 (0.7 to 2.6), p<0.002]

นอกจากนี้มีการศึกษา FAIR-HF trial<sup>31</sup> ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวและมีภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก

เพื่อดูผลของการให้เหล็กทางหลอดเลือด (ferric carboxymaltose) โดยดู self-reported Patient Global Assessment และ NYHA functional class โดยรวบรวมผู้ป่วยทั้งหมด 459 ราย ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว NYHA class II (LVEF < ร้อยละ 40) หรือ NYHA class III (LVEF < ร้อยละ 45) และมี TSAT น้อยกว่าร้อยละ 20 และระดับฮีโมโกลบินอยู่ระหว่าง 95 -135 กรัม/ลิตร นำมาแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มในอัตราส่วน 2:1 โดยกลุ่มที่ได้รับ ferric carboxymaltose ขนาด 200 มก. เทียบกับน้ำเกลือ ดูผลที่ 24 สัปดาห์พบว่า ในกลุ่มที่ได้ ferric carboxymaltose เมื่อเทียบกับยาหลอก มีการเพิ่มขึ้นของ patient global assessment มากกว่าโดยพบ odds ratio for improvement คือ 2.51 (95% CI 1.75 to 3.61) และมีการดีขึ้นของ NYHA 1 class ที่ odd ratio เท่ากับ 2.40 (95% CI 1.55 to 3.71) โดยที่ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงโดยเมื่อแยกกลุ่มที่ค่าการทำงานของไตน้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73ม<sup>2</sup> ก็พบว่า self-reported patient global assessment อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Meta-analysis<sup>32</sup> ในปี พ.ศ.2556 ได้รวบรวมการศึกษาทั้งหมด 5 การศึกษา ที่เป็น randomized controlled trial ที่ศึกษาในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว ที่มี NYHA class  $\geq 2$  และมีภาวะขาดธาตุเหล็กเทียบระหว่างการให้เหล็กทางหลอดเลือดกับยาหลอก โดยดูผลอัตราการนอนโรงพยาบาล อัตราการเสียชีวิต ภาวะแทรกซ้อน NYHA class และ ejection fraction พบว่า การให้เหล็กทางหลอดเลือดสามารถลดอัตราการนอนโรงพยาบาล (OR 0.26, 95% CI 0.08-0.80) ลดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ (OR 0.35, 95% CI 0.21-0.60) และลด NYHA class (mean improvement 1.2 classes, 95% CI 0.69-1.78) และลด LVEF (mean improvement 5.0%, 95% CI 0.13-9.80) แต่ไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต (OR 0.66, 95% CI 0.30-1.44)

โดยจากการศึกษาทั้งหมดแสดงให้เห็นว่า การให้เหล็กทางหลอดเลือดสามารถใช้ในภาวะหัวใจล้มเหลวและมีภาวะขาดธาตุเหล็กที่มีไตเสื่อมและไม่ได้ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต

## บทสรุป

จากผลการศึกษาทั้งหมดพบว่า การให้เหล็กทางหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไตนั้นมีประสิทธิภาพในการเพิ่มระดับฮีโมโกลบินได้ดีกว่าการให้เหล็กโดยการรับประทาน และยังช่วยลดการใช้หรือลดขนาดยา ESA ได้นอกจากนี้การให้เหล็กทางหลอดเลือดสามารถเพิ่มระดับ TSAT และ ferritin ได้ดีกว่าการรับประทานธาตุเหล็ก

## เอกสารอ้างอิง

1. Fishbane S. Anemia and cardiovascular risk in the patient with kidney disease. *Heart Fail Clin* 2008;4:401-10.
2. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Iron therapy in chronic kidney disease: current controversies. *J Ren Care* 2009;35 Suppl 2:14-24.
3. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, Hood S, Lorber DL, Tang KL, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1501-10.
4. Fishbane S, Pollack S, Feldman HI, Joffe MM. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination

Survey 1988-2004. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:57-61.

5. Gotloib L, Silverberg D, Fudin R, Shostak A. Iron deficiency is a common cause of anemia in chronic kidney disease and can often be corrected with intravenous iron. *J Nephrol* 2006;19:161-7.
6. Sakiewicz P, Paganini E. The use of iron in patients on chronic dialysis: mistake and misconceptions. *J Nephrol* 1998;11:5-15.
7. Zumbrennen-Bullough K, Babitt JL. The iron cycle in chronic kidney disease (CKD): from genetics and experimental models to CKD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:263-73.
8. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47:S11-145.
9. Druke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide)line(s). *Kidney Int* 2012;82:952-60.
10. Macdougall IC. Intravenous iron therapy in non-dialysis CKD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:717-20.
11. Agarwal R, Rizkala AR, Bastani B, Kaskas MO, Leehey DJ, Besarab A. A randomized controlled trial of oral versus intravenous iron in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006;26:445-54.
12. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:2075-84.
13. Stoves J, Inglis H, Newstead CG. A randomized study of oral vs intravenous iron supplementation in patients with progressive renal insufficiency treated with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:967-74.
14. Aggarwal HK, Nand N, Singh S, Singh M, Hemant, Kaushik G. Comparison of oral versus intravenous iron therapy in predialysis patients of chronic renal failure receiving recombinant human erythropoietin. *J Assoc Physicians India* 2003;51:170-4.
15. Charytan C, Qunibi W, Bailie GR. Comparison of intravenous iron sucrose to oral iron in the treatment of anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephron Clin Pract* 2005;100:c55-62.
16. Van Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO, Mazey RM, McMurray S. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney Int* 2005;68:2846-56.
17. Spinowitz BS, Kausz AT, Baptista J, Noble SD, Sothinathan R, Bernardo MV, et al. Ferumoxytol for treating iron deficiency anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1599-605.
18. Qunibi WY, Martinez C, Smith M, Benjamin J, Mangione A, Roger SD. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1599-607.
19. Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Shpilberg O, Gafter U. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008;52:897-906.

20. Albaramki J, Hodson EM, Craig JC, Webster AC. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:Cd007857.
21. Macdougall IC, Strauss WE, McLaughlin J, Li Z, Dellanna F, Hertel J. A randomized comparison of ferumoxytol and iron sucrose for treating iron deficiency anemia in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:705-12.
22. Fishbane S, Mathew A, Vaziri ND. Iron toxicity: relevance for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:255-9.
23. Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, Couprie R, Benmaadi A, Bounhiol C, et al. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: a MRI study. *Am J Med* 2012;125:991-9.e1.
24. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY, Wasse H. Parenteral iron formulations: a comparative toxicologic analysis and mechanisms of cell injury. *Am J Kidney Dis* 2002;40:90-103.
25. Drueke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, Descamps-Latscha B, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2212-7.
26. Rooyackers TM, Stroes ES, Kooistra MP, van Faassen EE, Hider RC, Rabelink TJ, et al. Ferric saccharate induces oxygen radical stress and endothelial dysfunction in vivo. *Eur J Clin Invest* 2002;32 Suppl 1:9-16.
27. Lapenna D, Pierdomenico SD, Ciofani G, Ucchino S, Neri M, Giamberardino MA, et al. Association of body iron stores with low molecular weight iron and oxidant damage of human atherosclerotic plaques. *Free Radic Biol Med* 2007;42:492-8.
28. Parkkinen J, von Bonsdorff L, Peltonen S, Gronhagen-Riska C, Rosenlof K. Catalytically active iron and bacterial growth in serum of haemodialysis patients after i.v. iron-saccharate administration. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1827-34.
29. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1657-65.
30. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, Slater RM, Roughton M, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:103-12.
31. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-48.
32. Kapoor M, Schleinitz MD, Gemignani A, Wu WC. Outcomes of patients with chronic heart failure and iron deficiency treated with intravenous iron: a meta-analysis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2013;13:35-44.

# Intravenous iron supplementation in anemia of non-dialysis CKD patients

Siriwan Nakwan, Paweena Susantitaphong

*Division of Nephrology, Department of Medicine, King Chulalongkorn Memorial Hospital*

---

## Abstract

Oral iron therapy is commonly used for iron deficiency anemia therapy in non-dialysis chronic kidney disease. The response rate is still not well. Intravenous iron supplementation might be alternative choice. This strategy remains controversial for anemia management in this population. This review demonstrated that intravenous iron supplementation had significantly increased serum ferritin and transferrin saturation ratios. Intravenous iron therapy could quickly reach and maintain hemoglobin level more than oral iron supplementation. However, the safety of intravenous iron still had unclear clinical relevance from this review. Therefore, Intravenous iron therapy in anemia of non-dialysis chronic kidney disease patients may give some benefits such as delay or reduced the need for other anemia managements including erythropoietin therapy and blood transfusions.

**Keywords:** iron deficiency, intravenous iron supplementation, chronic kidney disease

---

## Original Article

# Efficacy of adjusted and fixed dosage of calcium carbonate regimens as phosphate binder in dialysis patients: A randomized controlled trial

Norrawee Pumchandh, Janjira Prapakorn, Ouppatham Supasyndh, Amnart Chaiprasert,  
Naowanit Nata, Bancha Satirapoj

*Division of Nephrology, Department of Medicine,  
Phramongkutklo Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand*

## Abstract

**Background:** Hyperphosphatemia contributes to cardiovascular disease in dialysis patients. An inadequate relation of phosphate binder dose to meal inorganic phosphorus content may be one of the important factors for uncontrolled serum phosphate.

**Objective:** To compare the mean changes of serum phosphate and calcium levels between the adjusted  $\text{CaCO}_3$  dose regimen (AD) group and the fixed  $\text{CaCO}_3$  dose regimen (FD) group.

**Methods:** We conducted a randomized controlled trial comparing the AD regimen with the FD regimen in dialysis patients for 12 weeks. The adjusted  $\text{CaCO}_3$  dosage to dietary phosphate intake was an individually prescribed AD regimen. The mean change of serum phosphate, calcium and bone biomarkers and the side effects were evaluated.

**Results:** Seventy patients completed the study (35 AD, 35 FD). The average daily doses of  $\text{CaCO}_3$  (2.1 g/day) were similar in both groups. Serum phosphate level at baseline was  $5.44 \pm 1.17$  mg/dL and the mean change in serum phosphate was  $-1.01 \pm 1.59$  mg/dL in the AD group. In the FD group, serum phosphate level at baseline was  $5.15 \pm 1.30$  mg/dL and the mean change in serum phosphate was  $-0.26 \pm 1.35$  mg/dL. A significant difference was found between the mean changes of serum phosphate in both groups ( $p = 0.035$ ). In addition, a significantly greater decrease of serum calcium levels was found in AD regimen (AD;  $-0.52 \pm 1.05$  vs. FD;  $+0.53 \pm 0.77$  mg/dL,  $p < 0.001$ ). Serum intact parathyroid, and dose of vitamin D analogues did not change in either group throughout the study. Incidence of constipation significantly increased in the FD group (17.1% vs. 2.8%,  $p = 0.046$ ).

**Conclusion:** This study indicates that the administration of AD regimen in patients receiving dialysis is effective for controlling serum phosphate and calcium levels and this regimen is safe and well-tolerated in patients undergoing dialysis.

**Keywords:** calcium carbonate, phosphate binder, dialysis

## Background

Hyperphosphatemia is intimately related to the common development of cardiovascular disease risk in chronic kidney disease (CKD), increased fibroblast growth factor (FGF)-23 levels, and secondary hyperparathyroidism.<sup>1,2</sup> These adaptive endocrine alterations are a potential concern because high circulating levels of intact parathyroid hormone (intact-PTH) play an important role in the development of renal osteodystrophy, and elevated circulating FGF-23 concentrations are strongly associated with increased cardiovascular mortality and renal

failure.<sup>3-5</sup> In the setting of hemodialysis patients, comparing serum phosphate concentrations between 4.0 to 5.0 mg/dL (1.29 to 1.61 mmol/L), an increased relative risk of death was noted for serum phosphate levels  $>5.0$  mg/dL (1.61 mmol/L). The relative risk increased gradually from 1.07 to 2.02 at serum phosphate levels of 5.0 to 6.0 and more than 9.0 mg/dL, respectively.<sup>6</sup> Among dialysis patients, the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines suggest maintaining serum phosphate levels between 3.5 and 5.5 mg/dL (1.13 and 1.78 mmol/L). By comparison, the

2009 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) practice guidelines only recommend lowering levels toward the normal range. Two principal modalities are used in an attempt to prevent and/or reverse the hyperphosphatemia of renal failure. The first is restricting dietary phosphate intake and the latter is the administration of different agents, named phosphate binders, to bind ingested phosphate in the gut. Many clinicians use calcium carbonate ( $\text{CaCO}_3$ ) phosphate binders initially for all patients who are not hypercalcemic with careful monitoring of the serum calcium and phosphorous levels.

Calcium carbonate as a phosphate binder effectively reduces intestinal phosphate absorption, but is mostly dosed inadequately in daily clinical practice.<sup>7-9</sup> The typical fixed dosing regimen, such as  $\text{CaCO}_3$  (1.5g) half of pill for each meal, does not take into account meal-to-meal variations in phosphate content. In addition, patient compliance is often poor including complete neglect of the phosphate binder pills, inadequate timing of phosphate binder intake and inadequate ratio of  $\text{CaCO}_3$  to dietary phosphate intake in each meal.

For the first time, this study tested the adjusted dosage and the fixed dosage of  $\text{CaCO}_3$  regimen within a randomized controlled trial. We initiated the dietary phosphate count by a three-day food record method to guide the dietary phosphate intake per meal of the patients to adjust the dosage of  $\text{CaCO}_3$  in each meal monthly for three months of study. Compared with the fixed dosage of  $\text{CaCO}_3$ , it was hypothesized that serum phosphate levels of the patients in the adjusted dosage of  $\text{CaCO}_3$  regimen would be significantly lower.

## Materials and Methods

A 12-week open labeled, randomized, controlled study was conducted in patients undergoing maintenance hemodialysis (MHD) or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) at the Dialysis Unit of Phramongkutkiao Hospital. The study was approved by the Institutional Review Board of the Phramongkutkiao Hospital and College of Medicine. Treatment protocol patients were randomized by a block of four randomizations. Inclusion criteria in the study included age, 18 years or older, treatment with MHD or CAPD for at least 3 months and serum phosphate more than 4.5 mg/dL. Exclusion criteria included primary or tertiary hyperparathyroidism, postsurgical parathyroidectomy, currently using noncalcium-based phosphate binders, patients with adynamic bone disease, persistent hypercalcemia, patients with gastrointestinal problems and patients with psychiatric problems. All patients gave informed written consent and joined medical interviews. Eligible patients were randomly assigned to two groups. The tablets of  $\text{CaCO}_3$  (350mg) were prescribed for the patients in two groups for 6 tablets per

day orally. The dosage of  $\text{CaCO}_3$  in the adjusted dose (AD) group was adjusted to the dietary phosphate intake per meal (Example: 1 tablet orally with breakfast, 2 tablets orally with lunch and 3 tablets orally with dinner when the amount of the dietary phosphate intake at breakfast was less than lunch and lunch was less than dinner). In contrast, the fixed dose (FD) group applied in  $\text{CaCO}_3$  (350 mg) for 2 tablets orally three times a day. The primary outcome was the change of serum phosphate between the adjusted  $\text{CaCO}_3$  dose regimen and the fixed  $\text{CaCO}_3$  dose regimen. The secondary outcomes were the change of serum calcium, intact-PTH and the side effects of both treatment regimens.

### Dietary Phosphate Intake Count Method

A Three-day food record was completed monthly to assess the dietary phosphate intake in each meal for all patients. The dietitian calculated the phosphate count by Immucal Program based on the National Phosphate Database of Thailand, Mahidol University.

### Clinical Laboratory Measurements

Laboratory testing including serum phosphate, serum calcium, serum albumin, serum intact-PTH, completed blood count, blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine were performed in both groups at baseline, 4 weeks, 8 weeks and the end of the study.

### Safety Monitoring

Adverse events that were or were not considered to be related to treatment were monitored every four weeks. The patients were questioned each time in a systematic way about their experiences concerning adverse events during the previous four weeks.

### Statistical Analyses

Statistical analyses were performed using SPSS 16.1 software program. Continuous variables between study and control groups were compared with unpaired t-tests. Continuous variables between baseline and at the end of study for each group of patients were compared using paired t-tests. Chi-square test was used to examine the categorical outcome. Statistical significance was taken as  $p < 0.05$ .

## Result

### Subjects

A total of 100 patients in the dialysis unit were screened for possible study enrollment. Seventy patients were eligible according to the entry criteria. Thirty-five patients were assigned to the FD group, and 35 individuals to the AD group. No patient was lost to follow-up or drop out from this study. All 70 patients were 100 percent adherent to the treatment prescription based on pill counts. The patients' baseline characteristics are shown in Table 1.

**Table 1** Baseline characteristics of the study population

Parameter	Adjusted dose group (N=35)	Fixed dose group (N=35)	p-value
Male (%)	68.8	71.4	0.794
Age (years)	54.4±11.7	54.8±12.5	0.883
Dialysis type (hemodialysis, %)	51.4	48.6	0.564
Duration of dialysis (years)	4.4±3.4	4.1±4.0	0.563
Nutritional vitamin D dose (µg/wk)	75,100±30,300	37,300±20,200	0.308
Active vitamin D dose (IU/wk)	1.7±0.4	1.6±0.3	0.903
Underlying diseases (%)			
-Type 2 diabetes	37.1	48.6	0.334
-Hypertension	97.1	97.1	1.000

Data are mean ±SD

### Blood Measurements

Blood chemistry profiles of the study population at baseline are shown in Table 2. The baseline characteristics and the adequacy of dialysis of the AD and FD groups did not differ. At the end of study, the mean change of serum phosphate in the AD group was significantly decreased from baseline at 4, 8 and 12 weeks (-0.68±0.87 mg/dL, -0.90±1.25 mg/dL, -1.01±1.59 mg/dL, p=0.001) and significantly decreased when compared with the FD group at 12 weeks (the AD group -1.01±1.59 mg/dL vs. the FD group -0.26±1.35 mg/

dL, p=0.035) (Tables 3 and 5). Serum calcium was significantly decreased from baseline in the AD group but increased from baseline in the FD group (the mean change of serum calcium at 12 weeks; the AD group -0.52±1.05 mg/dL vs. the FD group 0.53±0.77 mg/dL, p=0.001) (Tables 4 and 5). Serum intact-PTH decreased from baseline in both groups but not significantly different (the mean change of serum intact-PTH; the AD group -109.33±357.99 ng/mL vs. the FD group -65.16±176.61 ng/mL, p=0.531) (Table 5).

**Table 2** Laboratory characteristics of the study population

Parameters	Adjusted dose group (N=35)	Fixed dose group (N=35)	p-value
Serum calcium (mg/dL)	9.06±0.91	9.28±0.67	0.255
Serum phosphate (mg/dL)	5.44±1.17	5.15±1.30	0.328
Intact-PTH (ng/mL)	475.1±405.3	399.1±334.2	0.400
Serum albumin (g/dL)	3.7±0.4	3.8±0.8	0.635
Hemoglobin (g/dL)	10.8±1.6	10.7±1.9	0.837
BUN (mg/dL)	56.6±14.9	52.3±20.9	0.318
Serum creatinine (mg/dL)	11.2±3.1	11.8±4.1	0.195
spKt/Vurea (hemodialysis cases)	1.7±0.3	1.6±0.2	0.496

Data are mean ±SD, spKt/Vurea: single pool Kt/V urea

**Table 3** Mean change of serum phosphate\* (mg/dL)

Duration	Adjusted dose group (N=35)	Fixed dose group (N=35)	p-value**
Week 4	-0.68±0.87	-0.20±1.15	0.058
Week 8	-0.90±1.25	-0.60±1.48	0.350
Week 12	-1.01±1.59	-0.26±1.35	0.035

Data are mean ±SD, \*Mean change of serum phosphate = Serum phosphate at the end of study – Baseline serum phosphate, \*\* Unpaired t-test

**Table 4** Mean change of serum calcium (mg/dL)

Duration	Adjusted dose group (N=35)	Fixed dose group (N=35)	p-value**
Week 4	-0.19±0.66	0.09±0.78	0.106
Week 8	-0.34±0.89	-0.16±1.73	0.570
Week 12	-0.52±1.05	0.53±0.77	0.001

Data are mean±SD, Mean change of serum calcium = Serum calcium at the end of study – Baseline serum calcium, \*\* Unpaired t-test

**Table 5** Serum phosphate (mg/dL), serum calcium (mg/dL) and iPTH (ng/mL)

Parameter	Duration	Adjusted dose group (N=35)	Fixed dose group (N=35)	p-value**
Serum phosphate (mg/dL)	Week 0	5.44±1.17	5.15±1.29	0.328
	Week 4	4.77±1.14 p=0.001*	4.95±1.12 p=0.310*	0.508
	Week 8	4.54±1.21 p=0.001*	4.55±1.43 p=0.023*	0.957
	Week 12	4.43±1.29 p=0.001*	4.89±1.38 p=0.267*	0.150
Serum calcium (mg/dL)	Week 0	9.06±0.91	9.28±0.67	0.255
	Week 4	8.86±0.75 p=0.092*	9.37±1.09 p=0.500*	0.028
	Week 8	8.72±0.81 p=0.031*	9.12±1.81 p=0.600*	0.234
	Week 12	8.54±0.84 p=0.006*	9.81±0.94 p=0.001*	0.001
iPTH (ng/mL)	Week 0	475.1±405.3	399.1±334.2	0.400
	Week 12	357.8±253.6 p=0.094*	334.9±406.5 p=0.036*	0.777

Data are mean ±SD, \*Paired t-test (compared within group from baseline), \*\* Unpaired t-test (compared between group)

### Dietary Phosphate Intake and the Dosage of Calcium Carbonate

The total dietary phosphate daily intake in both groups did not differ (Table 6). All patients in the FD group took CaCO<sub>3</sub> 2 tablets oral with meal three times daily. The dosage of CaCO<sub>3</sub> was 1 tablet orally with breakfast, 2 tablets orally with lunch and 3-4 tablets orally with dinner for most patients in the AD group.

#### Safety Profile

During the 12-week study period (Table 7), three of

the 35 patients (5.7%) in the AD group developed symptoms of dyspepsia and nausea/vomiting. These adverse events were unreported in the FD group, but showed no significant difference in both groups (p=0.151). Seventeen percent of the patients in the FD group presented constipation whereas this adverse event developed at 2.8% in the AD group (p=0.046). The percentages of the patients with serum calcium between 10 and 10.5 mg/dL were 42.8% in the FD group compared with 2.8% in the AD group (p=0.001). No patients dropped out from the study due to serious adverse events.

**Table 6** Total phosphate dietary intake per day

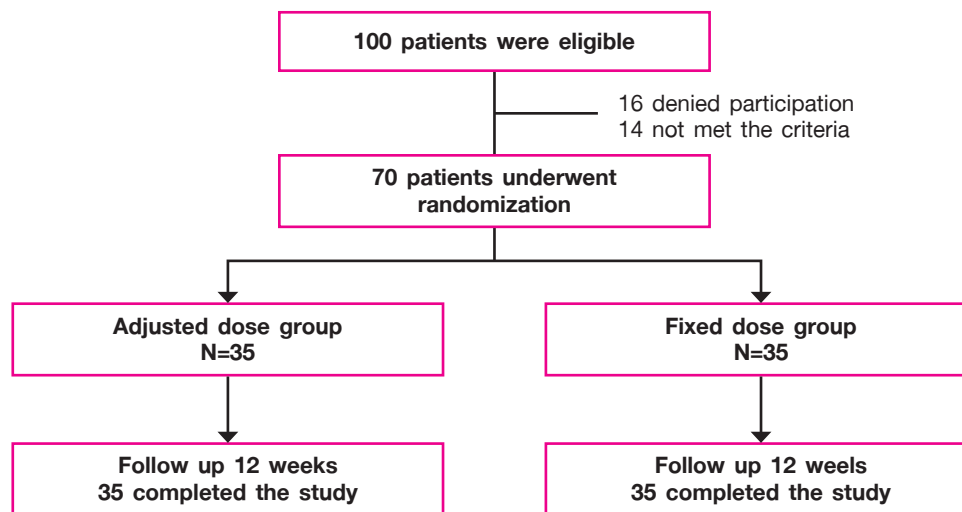
Phosphate intake (mg/day)	Adjusted dose group (N=35)	Fixed dose group (N=35)	p-value**
Week 4	653.19±218.99	597.73±217.37	0.397
Week 8	693.54±227.71	574.88±186.27	0.069
Week 12	657.26±251.71	568.96±196.14	0.267

Data are mean ±SD

**Table 7** Adverse Events

Adverse Events	Adjusted dose group N (%)	Fixed dose group N (%)	p-value*
Dyspepsia	3 (5.7)	0	0.151
Nausea and vomiting	3 (5.7)	0	0.151
Constipation	1 (2.8)	6 (17.1)	0.046
Serum Ca 10-10.5mg/dL	1 (2.8)	15 (42.8)	0.001

\* Chi-square test

**Figure 1** The study population

## Discussion

The present randomized controlled trial introduces a novel concept for the management of hyperphosphatemia in dialysis patients. The adjusted dosage regimen of  $\text{CaCO}_3$  significantly improved serum phosphate levels and decreased the incidence of hypercalcemia from the current treatment. The adjusted dosage regimen decreased the mean change of serum phosphate within group and between groups. The inadequate relation of  $\text{CaCO}_3$  to dietary phosphate intake was a critical point of management of hyperphosphatemia. In clinical practice,  $\text{CaCO}_3$  is preferentially prescribed as a fixed dose regimen, such as one and half tablets of  $\text{CaCO}_3$  1.5 g three times daily. This pattern is based on the assumption that dietary phosphate intake is relatively stable and predictable. However, our analysis of the dietary phosphate intake revealed a strong meal-to-meal and day-to-day variability pattern. The dietary phosphate was higher at lunch and dinner in the most patients on dialysis in this study. With regard to this variability, the  $\text{CaCO}_3$  prescription in fixed dose regimen is obviously inappropriate offering no possibility for  $\text{CaCO}_3$  adjustment to the actual dietary phosphate intake. Therefore, this novel regimen empowered the efficacy of  $\text{CaCO}_3$  to reduce serum phosphate in this setting.

The junior PROPHET study<sup>10</sup> showed the power of the innovative Phosphate Education Program (PEP) in the self-adjustment of phosphate binder bases on the eye-estimate meal phosphate model. This model was applied for real time dietary phosphate monitoring. Serum phosphate at baseline significantly decreased after 12 weeks ( $6.00 \pm 0.71$  mg/dL to  $5.19 \pm 0.92$  mg/dL) by this model. The mean change of serum phosphate of the junior PROPHET study was similar to this present study in that the mean change of serum phosphate at 12 weeks was around 1 mg/dL. The calcium based phosphate binders and the noncalcium based phosphate binders were applied in the previous study. Additionally, the long term effect of this real time adjusted dosage of the phosphate binders failed to demonstrate the efficacy of this regimen after 12 weeks of the study period. The dietary phosphate intake revealed a strong meal-to-meal and day-to-day variability pattern the same as the present study.

Serum calcium in the fixed dose regimen was higher from baseline in contrast with the adjusted dose regimen where serum calcium declined from baseline significantly. Some patients in this study did not consume about 10% of dinner. In addition, the conventional fixed dosage regimen of  $\text{CaCO}_3$  increased the probability of the exposure of  $\text{CaCO}_3$

without meals. Many patients take their  $\text{CaCO}_3$  pills three times daily without considering mealtimes.<sup>11</sup> However, the synchronization with mealtimes is crucial for the adequate binding of dietary phosphate. Unsynchronized intake of phosphate binders significantly increases the absorption of ingested phosphate when compared with concomitant intake of phosphate with meals is well established.<sup>12, 13</sup> In this regard, the adjusted dose regimen offers conditions for more adequate timing of  $\text{CaCO}_3$  intake by relating meals directly to avoid the side effect of  $\text{CaCO}_3$  hypercalcemia. The incidence of the patients with serum calcium in the range of 10–10.5 mg/dL was higher in the fixed dose regimen.

The symptom of constipation developed for 13.4% of the patients, who were prescribed 1.2 g of  $\text{CaCO}_3$  daily to prevent osteoporotic fracture.<sup>14</sup> In this study, the percentage of dialysis patients with constipation was 17.1% and reduced to 2.8% when we applied the adjusted dose regimen. The timing pattern of  $\text{CaCO}_3$  supplementation in the mentioned study produced similar side effects with the fixed dose regimen of  $\text{CaCO}_3$  as phosphate binder in this study.

The cost of treatment of hyperphosphatemia with the novel regimen of adjusted dose  $\text{CaCO}_3$  is only six baht daily. When compared with the higher cost of the noncalcium based phosphate binder, the cost of this treatment regimen is reasonable to apply as a bridging therapy for dialysis patients who develop both hyperphosphatemia and hypercalcemia.

The limitations of this study included no real time dietary phosphate intake monitoring and no determined major outcomes from hyperphosphatemia such as vascular calcification, cardiovascular events and mortality. The three-day food record could only predict the pattern of the amount of the food and the dietary phosphate consumption of individual patients but it could not represent the real dietary phosphate intake in each meal. Further study needs to explore the composite outcome and long term benefit of this novel adjusted dose regimen of  $\text{CaCO}_3$ .

## Conclusion

This is the first randomized controlled trial using the novel adjusted dosage regimen of  $\text{CaCO}_3$  as phosphate binder in treating hyperphosphatemia in dialysis patients. The benefit of this regimen when compared to the fixed dosage regimen included the reduced incidence of hypercalcemia and side effects of  $\text{CaCO}_3$  such as constipation.

## Acknowledgement

This work was supported by a grant from the Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand.

## References

1. Delmez JA, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1992;19:303-17.
2. Foley RN, Collins AJ, Herzog CA, Ishani A, Kalra PA. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:397-404.
3. Wahl P, Wolf M. FGF23 in chronic kidney disease. *Adv Exp Med Biol* 2012;728:107-25.
4. Ketteler M, Biggar PH, Liangos O. FGF23 antagonism: the thin line between adaptation and maladaptation in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:821-5.
5. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011;305:2432-9.
6. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
7. Kuhlmann MK. Management of hyperphosphatemia. *Hemodial Int* 2006;10:338-45.
8. Otoo A, Little G. Controversies in the management of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease. *Manag Care* 2006;15:5-8.
9. Kuhlmann MK. Practical approaches to management of hyperphosphatemia: can we improve the current situation? *Blood Purif* 2007;25:120-4.
10. Ahlenstiel T, Pape L, Ehrich JH, Kuhlmann MK. Self-adjustment of phosphate binder dose to meal phosphorus content improves management of hyperphosphataemia in children with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3241-9.
11. Sanchez CP. Mineral metabolism and bone abnormalities in children with chronic renal failure. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9:131-7.
12. Wesseling K, Bakaloglu S, Salusky I. Chronic kidney disease mineral and bone disorder in children. *Pediatr Nephrol* 2008;23: 195-207.
13. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478-83.
14. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* 2006;166:869-75.

# การศึกษาแบบทดลองสุ่มถึงประสิทธิภาพของ แคลเซียมคาร์บอเนตแบบปรับขนาดตามระดับฟอสเฟต ในมื้ออาหาร และแบบขนาดเท่ากันทุกมื้อ เพื่อเป็นยาจับฟอสเฟตในอาหารในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ที่ได้รับการบำบัดไตทดแทน

นรวิร์ พุ่มจันทร์, จันจิรา ประภากร, อุบลกัมภ์ ศุภสินธุ์, อำนวย ชัยประเสริฐ  
เนาวนิตย์ นาทา, บัญชา สติระพจน์

หน่วยไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

## บทคัดย่อ

**บทนำ:** ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดไตทดแทน การขาดการปรับขนาดยาจับฟอสเฟตตามมื้ออาหารอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ควบคุมภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงไม่ได้

**วัตถุประสงค์:** เพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของระดับฟอสเฟต และแคลเซียม ระหว่างกลุ่มที่มีการปรับขนาดแคลเซียมคาร์บอเนตตามระดับฟอสเฟตในมื้ออาหาร (Adjusted dose, AD regimen) และกลุ่มที่มีการใช้ขนาดแคลเซียมคาร์บอเนตเท่ากันทุกมื้อ (Fix dose, FD regimen)

**วิธีวิจัย:** ทีมผู้วิจัยได้ทำการทดลองสุ่มผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดไตทดแทนแบบฟอกเลือดแบ่งเป็นสองกลุ่มเป็นเวลา 12 สัปดาห์ กลุ่ม AD regimen คือ ปรับขนาดแคลเซียมคาร์บอเนตตามปริมาณฟอสเฟตในอาหารแต่ละมื้อ การติดตามเปลี่ยนแปลงระดับฟอสเฟต แคลเซียม ดัชนีวัดการทำงานของกระดูก และผลข้างเคียงของยา

**ผลวิจัย:** ผู้ป่วยกลุ่ม AD regimen 35 ราย และกลุ่ม FD regimen 35 ราย ได้รับแคลเซียมคาร์บอเนตเฉลี่ย 2.1 กรัมต่อวันทั้งสองกลุ่ม ระดับฟอสเฟตในเลือดก่อนรักษา  $5.44 \pm 1.17$  มก./ดล. แล้วลดลง  $-1.01 \pm 1.59$  มก./ดล. หลังรักษาในกลุ่ม AD regimen และระดับฟอสเฟตในเลือดก่อนรักษา  $5.15 \pm 1.30$  มก./ดล. แล้วลดลง  $-0.26 \pm 1.35$  มก./ดล. หลังรักษาในกลุ่ม FD regimen โดยมีการลดลงของระดับฟอสเฟตในเลือดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.035$ ) นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียมในเลือดลดลงในกลุ่ม AD regimen มากกว่ากลุ่ม FD regimen อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $-0.52 \pm 1.05$  เทียบกับ  $+0.53 \pm 0.77$  มก./ดล.  $P < 0.001$ ) ระดับพาราไธรอยด์ฮอร์โมนในเลือด และขนาดของวิตามินดีไม่มีการเปลี่ยนแปลงทั้งสองกลุ่ม แต่มีสัดส่วนการเกิดภาวะท้องผูกมากกว่ากลุ่ม FD regimen พบร้อยละ 17.1 เทียบกับร้อยละ 2.8,  $P = 0.046$

**สรุป:** จากการศึกษาครั้งนี้ชี้ว่า การปรับขนาดยาจับฟอสเฟตตามมื้ออาหารในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดไตทดแทนสามารถควบคุมระดับฟอสเฟต และแคลเซียมในเลือดได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ยังมีความปลอดภัย และผลข้างเคียงจากการใช้น้อยในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดไตทดแทน

**คำสำคัญ:** แคลเซียมคาร์บอเนต, ยาจับฟอสเฟต, ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดไตทดแทน

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. นรวิร์ พุ่มจันทร์ แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี  
เขตราษฎร์เทพ กม. 10400 Email: kiwi\_2012@hotmail.com

# Free light chain in peritoneal effluent and bacterial peritonitis in chronic peritoneal dialysis

Karn Wongtuntakorn, Thatsaphun Srithongkul, Nipa Aiyasanon, Pensiri Srisuntorn, Suchai Sritippayawan

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University*

## Abstract

**Background:** Free immunoglobulin light chains (FLC) from peritoneal effluent were shown to inhibit some neutrophil functions. These effects depended on the level of FLC. A small previous proteomic study also showed a correlation between the level of FLC and peritonitis rate.

**Objective:** The aim of this study was to demonstrate the value of the FLC level and excretion in peritoneal effluents as a predictor of bacterial peritonitis in chronic peritoneal dialysis (CPD) patients at Siriraj Hospital.

**Methods:** Fifty-three CPD patients having standard peritoneal equilibration test (PET) performed before developing peritonitis and followed up from 2009-2015 were enrolled in the study. The peritoneal effluents at the end of a standard PET were stored at  $-70^{\circ}\text{C}$  before kappa and lambda FLC assays. Peritonitis events including type of organism, duration on CPD and standard PET data were collected to determine the association between variables and FLC data.

**Results:** Fifteen patients had peritonitis (5 gram positive and 6 gram negative bacteria, 4 no growth cultures). The kappa, lambda FLC levels and kappa:lambda ratio were  $5.8\pm 3.5$  mg/L,  $2.7\pm 1.6$  mg/L and  $2.1\pm 0.5$ , respectively. The kappa, lambda FLC and ratio in 4-hour excretions were  $15.2\pm 9.4$  mg,  $7.8\pm 5.2$  mg and  $2.1\pm 0.7$ , respectively. Forty-one patients followed up more than 18 months had no difference in total FLC levels ( $7.7\pm 4.5$  vs.  $8.9\pm 5.6$  mg/L) & excretions ( $20.1\pm 12.5$  vs.  $23.4\pm 14.8$  mg/4hr) between peritonitis & nonperitonitis groups. Gram positive peritonitis patients tended to have higher total FLC levels ( $10.7\pm 3.8$  vs.  $7.0\pm 3.3$  mg/L) and excretions ( $27.9\pm 10.2$  vs.  $19.2\pm 9.5$  mg/4hr) than gram negative peritonitis patients. FLC levels and excretions significantly correlated with the Dcr/Pcr (0.561 and 0.529, respectively,  $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** Peritoneal FLC levels and excretions, both kappa and lambda, depended on peritoneal solute status and could not predict the risk of peritonitis among chronic PD patients.

**Keywords:** peritoneal free light chains, peritonitis, peritoneal dialysis

## Introduction

Peritoneal dialysis related peritonitis is one of the most important causes of morbidity and mortality in chronic peritoneal dialysis (CPD) patients.<sup>1</sup> Peritonitis effects damage to the peritoneal membrane and can lead to discontinued peritoneal dialysis and switching to hemodialysis.<sup>2</sup> Therefore the prevention and rapid treatment of peritonitis to terminate inflammation is the most proper alternative to preserve peritoneal membrane function.

M. Haag-Weber and colleagues<sup>3</sup> isolated and characterized the kappa and lambda light chain monomers and dimers from peritoneal dialysis effluents (PDE) obtained from CPD patients, that could inhibit the phagocytotic functions of neutrophils. Furthermore, the proteomic study of Sritippayawan and colleagues<sup>4</sup> showed the correlation between the level of

free immunoglobulin light chains (FLC) and peritonitis rate, that is, CPD patients who had peritonitis after 1 year follow up tended to have higher levels of immunoglobulin kappa light chain VLJ region in their PDE than peritonitis-free patients. This can explain that both kappa and lambda FLC can disturb the essential neutrophil functions, including chemotaxis and activation of cellular glucose uptake, and can also attenuate neutrophil apoptosis.<sup>5</sup> Therefore, the free immunoglobulin light chains level in PDE is one important factor contributing to enhanced risk of infection in CPD patients.

The objective of this study was to demonstrate the value of the FLC level and excretion in peritoneal effluents using Nephelometric assay as a predictor of bacterial peritonitis in CPD patients at Siriraj Hospital.

## Materials and Methods

### Setting and Study Population

A retrospective cohort study was performed in the Peritoneal Dialysis Clinic of Siriraj Hospital. A total of 53 CPD patients who had standard peritoneal equilibration test (PET) performed and followed up from 2009-2015 were enrolled in the study. All patients were older than 18 years and free from peritonitis before the study. Patients who had hematologic malignancy were excluded.

### Data Collection

The following clinical and demographic data were collected including age, sex, comorbidity disease (Charlson Comorbidity Score, CCS), residual urine output and peritoneal small solute clearances determined by weekly peritoneal urea clearance normalized with distribution volume of urea (pKt/Vurea). Peritonitis events including type of organism, duration on CPD and standard PET data were collected for studying the association between variables and FLC data.

### Sample Collection and Measurement

The peritoneal effluents at the end of a standard PET were stored at  $-70^{\circ}\text{C}$ . We used the Nephelometric assay with Freelite Human Kappa and Lambda Free kit to measure kappa and lambda FLC concentration (reported in mg/L) and calculated the excretions of FLC, both kappa and lambda, by multiplying with the drain volume in 4 hours (reported in mg).

### Statistical Analysis

Descriptive statistics were calculated for all variables of interest. Continuous variables were expressed as the mean  $\pm$  SD and categorical variables were expressed as number of cases and percentages. Correlation was used to assess the relationship between the peritonitis event and the kappa and lambda FLC level and excretion in peritoneal effluents. ANOVA was used to compare the kappa and lambda FLC level and excretion in peritoneal effluents and type of organism, duration on CPD and standard PET data. Analyses were performed with SPSS software, version 20.0.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

The baseline characteristics of the 53 CPD patients are depicted in Table 1. About two thirds of patients were men and diabetes. Residual urine output was preserved (620 mL/day). Dialysate-to-plasma creatinine ratio (D/PCr) by standard PET held high averages of the peritoneal membranes of transport rates (0.67).

**Table 1** Demographic data of 53 CPD patients

Parameters	CPD Patients
Age (years)	64 $\pm$ 13
Men (%)	32 (60.4%)
Body weight (kg)	57 $\pm$ 13
Diabetes mellitus (%)	64
Charlson Comorbidity Score (CCS)	7.1 $\pm$ 2.3
Residual urine output (L/day)	0.62 $\pm$ 0.44
D/PCr	0.67 $\pm$ 0.11
Weekly pKt/Vurea	2.13 $\pm$ 0.56

Abbreviations used: D/PCr = Dialysate-to-plasma creatinine ratio, pKt/Vurea = peritoneal Kt/Vurea

### Peritonitis Events and FLC Level and Excretion in Peritoneal Effluents

Fifteen patients had peritonitis including 5 gram positive, 6 gram negative bacteria and 4 no growth cultures. The kappa, lambda FLC levels and kappa: lambda ratio were  $5.8 \pm 3.5$  mg/L,  $2.7 \pm 1.6$  mg/L and  $2.1 \pm 0.5$ , respectively. The kappa, lambda FLC and ratio in 4-hour excretions were  $15.2 \pm 9.4$  mg,  $7.8 \pm 5.2$  mg and  $2.1 \pm 0.7$ , respectively (Table 2). When we compared the FLC level and excretion between the peritonitis and nonperitonitis group, no significant difference was found of FLC level and excretion between two groups. Moreover, the peritonitis free group tended to have higher FLC level and excretion than the peritonitis group (Table 2).

**Table 2** Peritonitis event and the kappa and lambda FLC level and excretion in peritoneal effluents

	Total (N=53)	Peritonitis (N=15)	No peritonitis (N=38)	P value
Kappa FLC level (mg/L)	5.8 $\pm$ 3.5	4.9 $\pm$ 2.8	6.1 $\pm$ 3.8	0.291
Kappa FLC in 4-hr excretions (mg)	15.2 $\pm$ 9.4	7.7 $\pm$ 13.0	9.9 $\pm$ 16.0	0.301
Lambda FLC level (mg/L)	2.7 $\pm$ 1.6	2.6 $\pm$ 1.5	2.8 $\pm$ 1.6	0.772
Lambda FLC in 4-hr excretions (mg)	7.8 $\pm$ 5.2	4.1 $\pm$ 6.9	5.5 $\pm$ 8.2	0.466
Kappa: lambda ratio	2.1 $\pm$ 0.5	0.4 $\pm$ 1.9	0.6 $\pm$ 2.2	0.071
Kappa: lambda ratio in 4-hr excretions	2.1 $\pm$ 0.7	0.4 $\pm$ 1.9	0.7 $\pm$ 2.2	0.210
Total FLC level (mg/L)	8.8 $\pm$ 5.1	4.2 $\pm$ 7.6	5.4 $\pm$ 9.3	0.277
Total FLC in 4-hr excretions (mg)	13.3 $\pm$ 23.0	11.6 $\pm$ 20.0	13.9 $\pm$ 24.2	0.312

**Table 3** Subgroup analysis of the type of organism and the kappa and lambda FLC level and excretion in peritoneal effluents

	Gram positive	Gram negative	No growth cultures	P value
Kappa FLC level(mg/L)	6.9 ± 2.5	4.6± 2.3	3.0± 2.7	0.282
Kappa FLC in 4-hr excretions (mg)	6.9 ± 17.9	6.6 ± 12.7	7.3± 7.6	0.266
Lambda FLC level (mg/L)	3.8± 1.5	2.3± 1.1	1.7± 1.5	0.218
Lambda FLC in 4-hr excretions (mg)	3.8 ± 9.9	3.1 ± 6.5	4.1± 4.1	0.342
Kappa:lambda ratio	0.5 ± 1.9	0.5 ± 2.0	1.7± 0.2	0.289
Kappa: lambda ratio in 4-hr excretions	0.5 ± 1.9	0.5 ± 1.9	1.7± 0.2	0.604
Total FLC level (mg/L)	3.8 ± 10.7	3.3 ± 7.0	4.1 ± 4.7	0.233
Total FLC in 4-hr excretions (mg)	10.2 ± 27.9	9.5 ± 19.2	11.7 ± 11.4	0.217

Furthermore, subgroups were analyzed for the type of organism and the kappa and lambda FLC level and excretion in peritoneal effluents. No significant difference was found in FLC level and excretion among gram positive, gram negative bacteria and no growth cultures groups (Table 3). Gram positive peritonitis patients tended to have higher total FLC levels (10.7±3.8 vs. 7.0±3.3 mg/L) and excretions (27.9±10.2 vs. 19.2±9.5 mg/4hrs) than gram negative peritonitis patients (Table 3).

#### Duration on CPD and Kappa and Lambda FLC Level and Excretion in Peritoneal Effluents

Forty-one patients followed up more than 18 months had no significant difference in total FLC levels (7.7±4.5 vs. 8.9±5.6 mg/L) and excretions (20.1±12.5 vs. 23.4±14.8 mg/4hrs) between the peritonitis and nonperitonitis groups (Table 4). Moreover, the peritonitis free group tended to have higher total FLC level and excretion than the peritonitis group.

**Table 4** Duration on CPD and the kappa and lambda FLC level and excretion in peritoneal effluents

	Duration on CPD < 18 mo. (N = 12)		Duration on CPD > 18 mo. (N = 41)	
	Peritonitis (N = 2)	No peritonitis (N = 10)	Peritonitis (N = 13)	No peritonitis (N = 28)
Kappa FLC level(mg/L)	4.6 ± 0.1	7.0± 3.6	5.0± 2.9	5.8± 3.8
Kappa FLC in 4-hr excretions (mg)	0.8±12.1	8.1± 18.2	8.3±13.2	10.5±15.2
Lambda FLC level (mg/L)	2.7± 1.3	3.2± 1.8	2.6 ± 1.6	2.6± 1.6
Lambda FLC in 4-hr excretions (mg)	3.8 ± 7.3	3.9 ± 8.1	4.3±6.9	8.2± 6.1
Kappa:lambda ratio	0.9 ± 1.9	2.3± 0.7	0.4 ± 1.9	2.2± 0.5
Kappa: lambda ratio in 4-hr excretions	0.9 ± 1.9	0.8 ± 2.3	0.4 ± 1.9	2.1± 0.7
Total FLC level (mg/L)	1.4±7.4	5.2±10.4	4.5±7.7	8.9± 5.6
Total FLC in 4-hr excretions (mg)	4.6±19.4	11.4±26.2	12.5±20.1	14.8 ± 23.4

#### D/PCr and Kappa and Lambda FLC Level and Excretion in Peritoneal Effluents

Peritoneal membrane transport in our study was shown as D/PCr 0.67. All CPD patients were grouped as high (H), high average (HA), low average (LA), and low (L) transporters, which were defined by dialysate/serum creatinin ratios during 4-hour dwell time (D/PCr) as 0.81-1.03, 0.65-0.80, 0.50-0.64 and 0.34-0.49, respectively. When we compared the FLC level and excretion and type of peritoneal membrane

transport, we found the significant relationship of kappa and total FLC level and excretion was higher in high D/PCr than high average, low average, and low, respectively (Table 5). Posthoc multiple comparisons of the type of peritoneal membrane transport revealed kappa FLC level and excretion significantly differed in all types of membrane transport but lambda FLC level and excretion had no relation with type of membrane transport and total FLC level and excretion significantly differed except in LA and L transport (Table 6).

**Table 5** D/Pcr and the kappa and lambda FLC level and excretion in peritoneal effluents

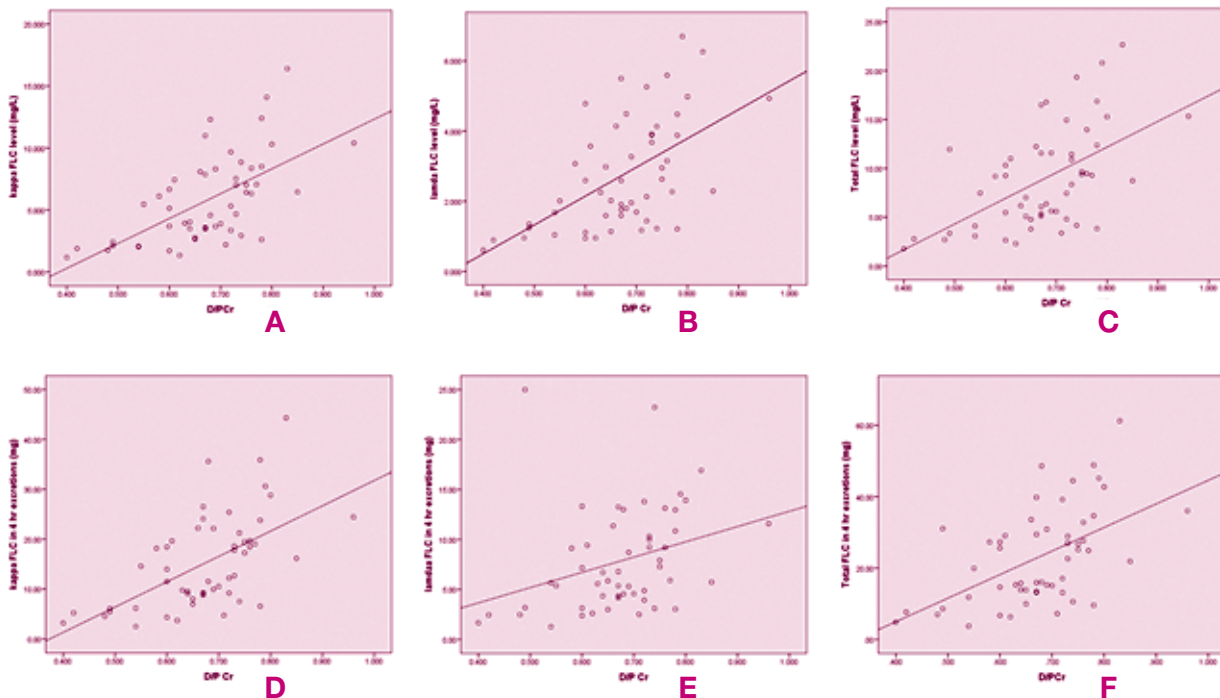
	H (N = 4)	HA (N = 32)	LA (N = 12)	L (N = 5)	P value
Kappa FLC level(mg/L)	10.9 ± 4.1	6.5 ± 3.2	3.9 ± 1.9	1.9 ± 0.5	P=0.000
Kappa FLC in 4-hr excretions (mg)	11.8 ± 28.4	8.4 ± 16.9	10.2 ± 5.6	4.9 ± 1.1	P=0.000
Lambda FLC level (mg/L)	4.6 ± 1.7	3.0 ± 1.5	2.2 ± 1.2	1.0 ± 0.3	P=0.001
Lambda FLC in 4-hr excretions (mg)	4.7 ± 12.0	4.6 ± 8.2	5.7 ± 3.5	6.9 ± 10.0	P=0.177
Total FLC level (mg/L)	5.7±15.5	4.8±9.7	6.1 ± 2.9	4.5 ± 4.2	P=0.001
Total FLC in 4 -r excretions (mg)	16.3±40.5	12.2±25.2	15.9 ± 8.5	11.8 ± 10.8	P=0.001

**Table 6** Posthoc multiple comparisons of D/Pcr and the kappa and lambda FLC level and excretion in peritoneal effluents

	H vs. HA	H vs. LA	H vs. L	HA vs. LA	HA vs. L	LA vs. L
Kappa FLC level(mg/L)	P=0.015	P=0.000	P=0.002	P=0.012	P=0.000	P=0.004
Kappa FLC in 4-hr excretions (mg)	P=0.019	P=0.001	P=0.003	P=0.014	P=0.000	P=0.007
Lambda FLC level (mg/L)	P=0.052	P=0.006	P=0.002	P=0.089	P=0.000	P=0.008
Lambda FLC in 4-hr excretions (mg)	P=0.127	P=0.012	P=0.388	P=0.097	P=0.794	P=0.806
Total FLC level (mg/L)	P=0.034	P=0.001	P=0.012	P=0.022	P=0.030	P=0.368
Total FLC in 4-hr excretions (mg)	P=0.029	P=0.001	P=0.016	P=0.021	P=0.027	P=0.410

**Table 7** Peritonitis eventand the kappa and lambda FLC level and excretion in peritoneal effluents based on D/Pcr group

	D/Pcr < 0.67 (N = 26)		D/Pcr ≥ 0.67 (N = 27)	
	Peritonitis (N = 8)	No peritonitis (N = 18)	Peritonitis (N = 7)	No peritonitis (N = 20)
Kappa FLC level(mg/L)	3.8± 2.5	4.2± 2.5	6.2± 2.5	7.8 ± 3.8
Kappa FLC in 4-hr excretions (mg)	10.7.4±1	11.16.8±	16.47.1±	20.4±10.3
Lambda FLC level (mg/L)	1.9± 1.1	2.1± 1.3	3.4± 1.6	3.3± 1.6
Lambda FLC in 4-hr excretions (mg)	5.5.3 ±3	6.85.6±	8.1.4±9	9.3± 5.3
Total FLC level (mg/L)	5.73.5±	6.93.9±	9.0.4±7	11.5± 5.7
Total FLC in 4-hr excretions (mg)	15.310.7±	17.99.9±	25.4± 10.9	29.7± 14.8



**figure 1:** Scatter plot showing correlation between D/Pcr and the  $\kappa$  and  $\lambda$  FLC level and excretion in peritoneal effluents. A show  $\kappa$  FLC level, correlation coefficient ( $r$ )=0.638,  $P=0.000$ . B show  $\lambda$  FLC level,  $r=0.573$ ,  $P=0.000$ . C show total FLC level,  $r=0.581$ ,  $P=0.000$ . D show  $\kappa$  FLC in 4 hr excretions,  $r=0.611$ ,  $P=0.000$ . E show  $\lambda$  FLC in 4 hr excretions,  $r=0.459$ ,  $P=0.001$  and F show total FLC in 4 hr excretions,  $r=0.529$ ,  $P=0.000$

When we divided the peritoneal membrane in 2 groups based on the mean D/Pcr of our study,  $D/Pcr < 0.67$  and  $D/Pcr \geq 0.67$ , and we compared the peritonitis event and the kappa and lambda FLC level and excretion in peritoneal effluents of the 2 groups, we found no significant difference in the level and excretion of kappa and lambda FLC in the peritonitis and nonperitonitis groups (Table 7).

Figure 1 demonstrates the correlation between D/Pcr and the kappa and lambda FLC level and excretion in peritoneal effluents. We found the kappa, lambda and total FLC levels and excretions significantly correlated with the D/Pcr ( $p=0.000$ )

## Discussion

This is the first study to demonstrate the correlation between the value of FLC level and excretion in peritoneal effluents and the bacterial peritonitis in CPD patients. The previous proteomic study had shown a correlation between the level of FLC and peritonitis rate<sup>4</sup>. In contrast, our study showed no significant difference of FLC level and excretion between the peritonitis and nonperitonitis groups. Furthermore, the peritonitis free group tended to have higher FLC level and excretion than the peritonitis group.

Peritonitis due to gram-positive organisms had significantly better outcome than peritonitis due to gram-

negative organisms<sup>6</sup>. Gram-negative peritonitis have poorer resolution rates than gram-positive peritonitis<sup>7</sup> and gram negative organisms appear to be an important factor of poor outcome of peritonitis. Our study found that gram positive peritonitis patients tended to have higher total FLC levels and excretions than gram negative peritonitis patients. This might be from the contamination with gram positive skin organisms and related techniques, so chronic inflammation might have an FLC level higher than the gram negative peritonitis.

The duration of peritoneal dialysis has been associated with alterations in peritoneal membrane structure and peritoneal macrophage function<sup>8</sup>. Many studies<sup>8, 9</sup> have shown inconclusive results on the duration of peritoneal dialysis affecting the outcome of peritonitis. Our study showed no significant difference in total FLC levels and excretions in patients who were followed up more than 18 months between the peritonitis and nonperitonitis groups.

High peritoneal membrane transport indicated high protein loss in the PDE. Similar to our study, higher peritoneal membrane transport were significantly higher for the kappa, lambda and total FLC level and excretion. When we compared the type of peritoneal membrane transport and kappa, lambda and total FLC level and excretion with posthoc multiple comparisons, only kappa and total

FLC level and excretion significantly differed in all types of membrane transport. However, lambda FLC level and excretion had no relation as kappa and total FLC. Consequently, we can conclude that peritoneal membrane transport is a significant factor to predict the kappa, lambda and total FLC level and excretion.

### Conclusion

Peritoneal FLC levels and excretions, both kappa and lambda, depended on peritoneal solute status and could not predict the risk of peritonitis among chronic PD patients.

### References

1. Brown MC, Simpson K, Kerssens JJ, Mactier RA. Peritoneal dialysis-associated peritonitis rates and outcomes in a national cohort are not improving in the post-millennium (2000-2007). *Perit Dial Int* 2011;31:639-50.
2. Li PK, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo AE, Gupta A, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int* 2010;30:393-423.
3. Haag-Weber M, Horl WH. Are granulocyte inhibitory proteins contributing to enhanced susceptibility to infections in uraemia? *Nephrol Dial Transplant* 1996;11 Suppl 2:98-100.
4. Sritippayawan S, Chiangjong W, Semangoen T, Aiyasanon N, Jaetanawanitch P, Sinchaikul S, et al. Proteomic analysis of peritoneal dialysate fluid in patients with different types of peritoneal membranes. *J Proteome Res* 2007;6:4356-62.
5. Cohen G. Immunoglobulin light chains in uremia. *Kidney Int* 2003;63:S15-S8.
6. Krishnan M, Thodis E, Ikonomopoulos D, Vidgen E, Chu M, Bargman JM, et al. Predictors of outcome following bacterial peritonitis in peritoneal dialysis. *Peritoneal Dialysis International* 2002;22:573-81.
7. Bunke CM, Brier ME, Golper TA. Outcomes of single organism peritonitis in peritoneal dialysis: gram negatives versus gram positives in the Network 9 Peritonitis Study. *Kidney Int* 1997; 52:524-9.
8. Troidle L, Gorban-Brennan N, Kliger AS, Finkelstein FO. Effect of duration of chronic peritoneal dialysis therapy on the development of peritonitis. *Perit Dial Int* 1999;19:376-9.
9. Selgas R, Paiva A, Bajo MA, Cirugeda A, Aguilera A, Diaz C, et al. Consequences of peritonitis episodes appearing late during peritoneal dialysis (PD) in patients able to continue PD. *Adv Perit Dial* 1998;14:168-72.

# ความสัมพันธ์ของระดับฟรีไลต์เชนในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องและการติดเชื้อแบคทีเรียในช่องท้องในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง

กานต์ วงศ์ทันตกร, ทศน์พรรณ ศรีทองกุล, นิภา อัยยสานนท์, เพ็ญศิริ ศรีสุนทร, สุชาย ศรีทิพยวรรณ  
หน่วยวิภะวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช มหาวิทยาลัยมหิดล

## บทคัดย่อ

**บทนำ:** Free immunoglobulin light chains (FLC) ในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องพบว่ามีบทบาทในการยับยั้งการทำงานของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ซึ่งขึ้นอยู่กับระดับของ FLC จากการศึกษาก่อนหน้านี้โดยวิธีโพรตีโอมิคพบความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ FLC และอัตราการติดเชื้อในช่องท้อง

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระดับและปริมาณของ FLC ในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องกับการติดเชื้อแบคทีเรียในช่องท้องในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง

**วิธีวิจัย:** ผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องจำนวน 53 รายที่มีผลตรวจการทำงานของเยื่อช่องท้องก่อนมีการติดเชื้อในช่องท้องและติดตามการรักษาระหว่างปี ค.ศ. 2009 และ 2015 นำน้ำยาล้างช่องท้องที่เก็บไว้มาตรวจวัดระดับและปริมาณของ FLC ทั้งชนิด kappa และ lambda เพื่อหาความสัมพันธ์กับการติดเชื้อในช่องท้อง ชนิดของเชื้อก่อโรค ระยะเวลาของการล้างไตทางช่องท้อง และชนิดของเยื่อช่องท้อง

**Warningsศึกษา:** ผู้ป่วยจำนวน 15 รายมีการติดเชื้อแบคทีเรียในช่องท้อง โดยเป็นเชื้อกรัมบวก 5 ราย เชื้อกรัมลบ 6 รายและไม่พบเชื้อ 4 ราย ผลการตรวจระดับ Kappa, Lambda FLC และสัดส่วนของ kappa ต่อ lambda เท่ากับ  $5.8 \pm 3.5$  มก./ลิตร,  $2.7 \pm 1.6$  มก./ลิตร และ  $2.1 \pm 0.5$  ตามลำดับ สำหรับปริมาณของสาร Kappa, Lambda FLC และสัดส่วนของ kappa ต่อ lambda ที่ 4 ชั่วโมง เท่ากับ  $15.2 \pm 9.4$  มก.,  $7.8 \pm 5.2$  มก. และ  $2.1 \pm 0.7$  ตามลำดับ ผู้ป่วยจำนวน 41 รายที่ทำการล้างไตทางช่องท้องนานมากกว่า 18 เดือนพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของระดับ Kappa กับ Lambda FLC ( $7.7 \pm 4.5$  เทียบกับ  $8.9 \pm 5.6$  มก./ลิตร) และปริมาณ Kappa กับ Lambda FLC ( $20.1 \pm 12.5$  เทียบกับ  $23.4 \pm 14.8$  มก.) ระหว่างกลุ่มที่มีการติดเชื้อและไม่มีการติดเชื้อในช่องท้องตามลำดับ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียกรัมบวกในช่องท้องมีระดับ Kappa กับ Lambda FLC ( $10.7 \pm 3.8$  เทียบกับ  $7.0 \pm 3.3$  มก./ลิตร) และปริมาณ Kappa กับ Lambda FLC ( $27.9 \pm 10.2$  เทียบกับ  $19.2 \pm 9.5$  มก.) สูงกว่าเชื้อแบคทีเรียกรัมลบตามลำดับ ระดับและปริมาณ Kappa กับ Lambda FLC มีความสัมพันธ์กับชนิดของเยื่อช่องท้องอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 0.561 และ 0.529 ตามลำดับ

**สรุป:** ระดับและปริมาณของ Kappa กับ Lambda FLC ในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องแปรผันตามชนิดของเยื่อช่องท้อง แต่ไม่สามารถบอกถึงความเสี่ยงในการติดเชื้อในช่องท้องในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องได้

**คำสำคัญ:** free light chain ในน้ำช่องท้อง, ภาวะติดเชื้อในเยื่อช่องท้อง, การล้างไตทางหน้าท้อง

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. กานต์ วงศ์ทันตกร หน่วยวิภะวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล เลขที่ 2 ถนนพราณนก แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700 Email: Karnmed@hotmail.com

# ศีกษณะรับดี



## บทสัมภาษณ์ พลโท uw. ณะ แยมบุญเรือง

สัมภาษณ์โดย พันตรี นพ. วีรศักดิ์ ตั้งวงษ์เลิศ

**พลโท uw. ณะ แยมบุญเรือง**  
อาจารย์ผู้ก่อตั้งแผนกโรคไต กองอายุรกรรม  
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

รักที่จะเป็นอายุรแพทย์โรคไตแล้ว ต้องตั้งใจทำให้ดีที่สุด และดูแลผู้ป่วยทุกๆ คนอย่างเท่าเทียมกัน ขอให้ทำประโยชน์เพื่อผู้ป่วย แต่อย่าหวังแสวงหาผลประโยชน์จากผู้ป่วย

### อาจารย์มีแรงบันดาลใจอย่างไรถึงเลือกเรียนแพทย์และ ได้เข้าทำงานเป็นแพทย์ทหาร และอาจารย์แพทย์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ตั้งแต่เด็กๆ ผมอยากจะเป็นทหาร เด็กๆ สมัยก่อนนั้นนิยมเป็นทหารกัน พอเรียนจบมัธยมศึกษาปีที่ 6 ซึ่งเป็นช่วงที่มีสงครามโลก ผมได้สมัครสอบเข้าโรงเรียนนายเรือ แต่สอบไม่ผ่าน จึงกลับมาเรียนพิเศษ เมื่อสงครามสิ้นสุดลงในปีถัดมา จึงได้สมัครสอบที่โรงเรียนนายเรืออีกครั้งและได้สมัครสอบโรงเรียนเตรียมอุดมด้วย ปรากฏว่าเกิดเหตุการณ์รัชกาลที่ 8 สวรรคต ทางโรงเรียนนายเรือประกาศหยุดทำการเป็นเวลา 30 วัน สุดท้ายผมเลยต้องรายงานตัวเข้าเรียนที่โรงเรียนเตรียมอุดม

ที่โรงเรียนเตรียมอุดม เพื่อนๆส่วนหนึ่งเลือกเรียนแพทย์ ผมก็เลยสมัครเรียนแพทย์ด้วยทั้งๆที่ไม่เคยตั้งใจที่จะเรียนแพทย์มาก่อน โดยผมเรียนเตรียมแพทย์ที่จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2 ปีแล้วไปเรียนแพทย์ที่คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ขณะที่เรียนอยู่ปี 4 มีประกาศจากทางรัฐบาลให้ผู้ชายที่เรียนจบปริญญาตรีทุกคนเข้ารับการเกณฑ์ทหารเพื่อเป็นทหาร 1 ปี แต่หลังสอบเสร็จช่วงเดือนเมษายน ผมไปเที่ยวกับเพื่อนจนไม่ได้ไปรายงานตัวเกณฑ์ทหาร เพื่อนเลยชวนมาสมัครเป็นแพทย์ทหารที่ รพ.พระมงกุฎเกล้า



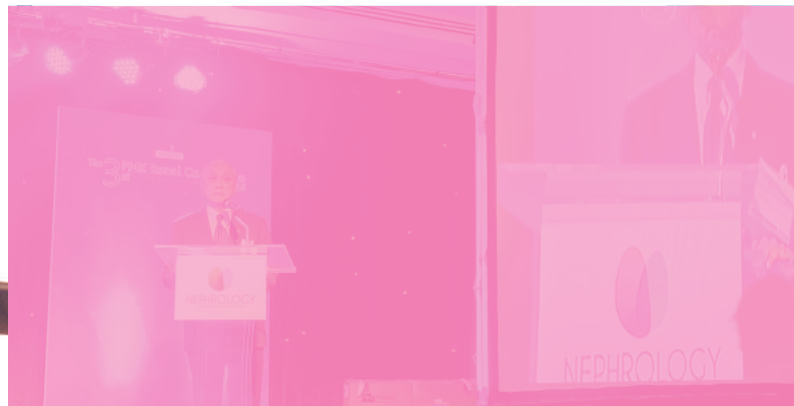
แรกเริ่มทำงานที่ รพ.พระมงกุฎเกล้า ผมได้ทำงานที่กองอายุรกรรม 6 เดือน แล้วหมุนเวียนไปทำงานที่กองอื่นๆด้วย แต่ก็ตั้งใจไว้แล้วว่า ผมจะเรียนต่อด้านอายุรศาสตร์ เมื่อกลับจากการซ้อมรบที่ อ.แม่จัน จ.เชียงราย ผมได้บรรจุที่มณฑลทหารบกที่ 6 (ปัจจุบันคือค่ายสรรพสิทธิประสงค์ จ.อุบลราชธานี) อยู่ที่นั่นได้ 1 ปี เมื่อมีกำลังพลมาบรรจุทดแทน ผมจึงขอย้ายกลับมากรุงเทพฯ โดยได้ย้ายมาทำงานที่กองพยาบาล กรมการขนส่งทหารบกแถวสะพานแดง เนื่องจากตอนนั้นตำแหน่งที่ รพ.พระมงกุฎเกล้าเต็ม

ต่อมา กรมแพทย์ทหารบกได้รับทุนสนับสนุนจากประเทศสหรัฐอเมริกาให้ส่งแพทย์ไปศึกษาต่อในหลักสูตรแพทย์ประจำบ้าน ซึ่งมีหลายสาขารวมถึงอายุรศาสตร์ด้วย แพทย์รุ่นพี่ในที่ทำงานสนับสนุนให้ผมไปสมัครรับทุนนี้ เมื่อประกาศผล ปรากฏว่า ผมได้ทุนไปศึกษาต่อด้านอายุรศาสตร์ จึงต้องไปเรียน postgraduate ที่ Pennsylvania 1 ปีและเรียนแพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์อีก 3 ปีที่ Temple University Hospital, Philadelphia เมื่อเรียนจบในปี พ.ศ.2507 ผมก็กลับมาบรรจุเป็นอาจารย์แพทย์ที่กองอายุรกรรม รพ.พระมงกุฎเกล้า โดยดูแลผู้ป่วยโรคไตต่อมไร้ท่อเป็นหลัก

### อยากให้อาจารย์เล่าช่วงริเริ่มก่อตั้งแผนกโรคไต โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ในปี พ.ศ.2510 ทางรพ.พระมงกุฎเกล้า รับเป็นโรงพยาบาลฝึกหัดแพทย์ประจำบ้าน จึงมีการก่อตั้งแผนกโรคไตขึ้น ท่านผู้อำนวยการกองอายุรกรรม พันเอกสะอาด ประเสริฐสม (ยศขณะนั้น) จึงให้ผมช่วยดูแลแผนกโรคไตด้วย

เมื่อเริ่มก่อตั้ง แผนกโรคไตอยู่ที่ตึกถนนรัชต์ ชั้น 1 และมี พ.ต.นพ.จอห์น พี มัลลอย Walter Reed General Hospital, Washington, D.C. ย้ายมาช่วยทำงาน ทำให้แผนกมีเครื่องไตเทียมรุ่นแรก ซึ่งใช้ระบบ RSP (recirculating single pass) โดยใช้ coil dialyzer เหมือนกับเครื่องไตเทียมที่ใช้ใน Walter Reed General Hospital



เมื่อ นพ.สุรพล คุรุเวช มาทำงานที่แผนกต่อมไร้ท่อ ผมจึงได้ดูแลผู้ป่วยโรคไตและแผนกโรคไตอย่างเต็มที่ โดยต่อมาแผนกโรคไตได้รับการบรรจุอาจารย์แพทย์ 2 ท่าน คือ นพ.สุจินต์ อุบลวัตร และพญ.อุษณา สุวีระ มาช่วยทำงาน ผมจึงลาไปศึกษาดูงานโรคไตที่ Walter Reed General Hospital 6 เดือน

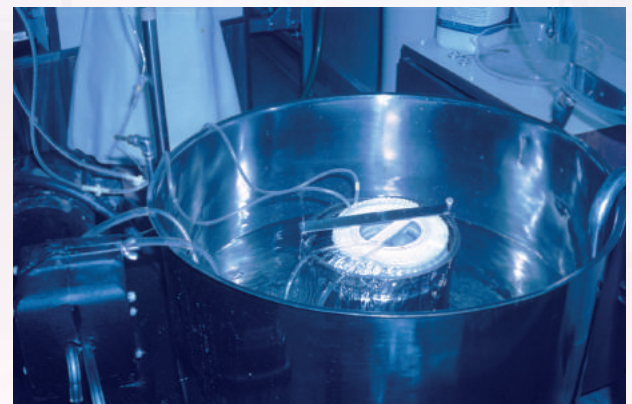
### ส่วนงานของโรคไต อาจารย์มีความสนใจในด้านไตเป็นพิเศษ

งานโรคไตก็สนใจใน General Nephrology และพัฒนาการรักษาให้ดีและทันสมัยที่สุด แต่ตอนที่ไปศึกษาดูงานที่ Walter Reed General Hospital เน้นการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเป็นพิเศษ เนื่องจากตอนนั้นทางแผนกได้รับเครื่องไตเทียมจากผู้บริจาค

### อยากให้อาจารย์เล่าประสบการณ์การทำงาน ของอาจารย์ตั้งแต่อดีตถึงปัจจุบัน

เมื่อกลับมาจากการศึกษาดูงานที่ Walter Reed General Hospital แผนกโรคไตได้จัดซื้อเครื่องไตเทียมและได้รับเครื่องไตเทียมจากผู้บริจาค จึงเริ่มรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

ในปี พ.ศ. 2516 นพ.สุทธชาติ พิษผล มาทำงานที่แผนกโรคไต หลังจากนั้นผมได้รับโอกาสให้ทำงานฝ่ายบริหาร ผมจึงมีส่วนร่วมพัฒนาโรงพยาบาลในหลายๆ ส่วน โดยเป็นผู้ช่วยผู้อำนวยการโรงพยาบาล และรองผู้อำนวยการโรงพยาบาลตามลำดับ ต่อมาช่วงปี พ.ศ.2525-2526 ผมได้ย้ายไปเป็นผู้อำนวยการโรงพยาบาลอานันทมหิดล ก็ได้เริ่มพัฒนาที่ รพ.อานันทมหิดลในหลายๆ ส่วน เช่นกัน ตำแหน่งบริหารสุดท้ายที่ผมได้รับโอกาส คือ ผู้อำนวยการศูนย์อำนวยการแพทย์พระมงกุฎเกล้า





### อาจารย์มีหลักการและข้อคิดในการดำเนินชีวิตอย่างไร เพื่อให้ประสบความสำเร็จทั้งในชีวิตครอบครัวและการทำงาน

พอได้เป็นแพทย์แล้วนั้น เราก็ต้องทำหน้าที่ของเราให้ดีที่สุด  
ทำเพื่อผู้ป่วย เพื่อโรงพยาบาล และได้ยึดแนวทางการปฏิบัติตาม  
แนวพระราชดำริของพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัวที่ว่า **“พอมี  
พอกิน พออยู่”** และดูแลครอบครัวให้ดีที่สุด

### อยากให้อาจารย์ฝากข้อคิดในการทำงานถึงแพทย์อายุรแพทย์ โรคไตรุ่มน้องและสมาชิกสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ในเมื่อรักที่จะเป็นอายุรแพทย์โรคไตแล้ว ต้องตั้งใจทำให้  
ดีที่สุดและดูแลผู้ป่วยทุกๆ คนอย่างเท่าเทียมกัน ขอให้ทำประโยชน์  
เพื่อผู้ป่วย แต่อย่าหวังแสวงหาผลประโยชน์จากผู้ป่วย ขอให้ทำงาน  
อย่างซื่อสัตย์ตรงไปตรงมา สู้ตายแล้วผลมันจะตามมาเอง



## CPC-Clinicopathological Conference

# Rapidly decline renal function in patients with respiratory failure and pulmonary hemorrhage

ธีรพล ปัญจชัยพรพล<sup>1</sup>, มงคล เจริญพิทักษ์ชัย<sup>2</sup>, บัญชา สติระพจน์<sup>1</sup>

<sup>1</sup>แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าและวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

<sup>2</sup>ภาควิชาพยาธิวิทยา กองการศึกษาวินิจฉัยวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ 66ปี ภูมิลำเนากรุงเทพฯ ไม่ได้ประกอบอาชีพ

### อาการสำคัญ

หอบเหนื่อย 2 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล

### ประวัติปัจจุบัน

2 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการไอเสมหะขาว อ่อนเพลีย น้ำหนักลด ไม่มีไข้ ไม่มีเจ็บแน่นหน้าอก นอนราบได้ ไม่มีขาบวม ปัสสาวะออกเท่าๆเดิม และไม่มีปัสสาวะเป็นฟองหรือเป็นเลือด

1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการไอ เหนื่อยมากขึ้น ไม่มีไอปนเลือด และไม่มีไข้ ไปรพ.เอกชนรักษาแบบ acute bronchitis อาการไม่ดีขึ้น

1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีไข้ต่ำๆ ไอเสมหะปนเลือดและเหนื่อยมากขึ้นจนต้องใส่ท่อช่วยหายใจ นอนรักษาปอดบวมในโรงพยาบาลด้วยยา levofloxacin และ ceftriaxone ระหว่างนอนโรงพยาบาล 1 สัปดาห์มีปัญหาปัสสาวะออกลดลง และภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยมีระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นจาก 5.5 เป็น 7.6 มก./ดล. อาการไม่ดีขึ้นจึงส่งตัวมารักษาต่อ

### ประวัติอดีต

- โรคเบาหวาน และความดันเลือดสูงวินิจฉัยปี พ.ศ. 2558 รักษาด้วยการควบคุมอาหาร

- ปฏิเสธยาสูบกลอน ยาสมุนไพร
- ปฏิเสธดื่มสุรา สูบบุหรี่
- ปฏิเสธประวัติโรคไต
- ปฏิเสธประวัติหอบหืด ไช้น้ำหนักเกิน ผื่นแพ้แสง ผมร่วง และ ปวดข้อ

### การตรวจร่างกาย

**Vital signs:** Body temperature 36°C, pulse rate 80/min, respiratory rate 22/min, blood pressure 140/60 mmHg

**GA:** An elderly Thai woman, stuporous, and tachypnea on ET TUBE

### HEENT:

Moderately pale conjunctiva, no icteric sclera, no oral ulcer, no malar rash, no discoid rash and no lymphadenopathy

### CVS:

JVP 3cm above sternal angle, pulse full and regular, PMI at 6<sup>th</sup> ICS MCL, normal S1/S2, no murmur

### Lungs:

Crepitation both lungs, no wheezing

### Abdomen:

Active bowel sound, soft, liver span 10 cm, no splenic dullness on percussion

### KUB:

Not tender at both sides of CVA

### Extremities:

No pitting edema

### Eye grounds:

No diabetic retinopathy

### Neurological:

E3V4M6, no neurological deficits

### ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

### CBC:

Hb 12.6 g/dL, Hct 38.6%, WBC 48,200/mm<sup>3</sup> (PMN 84% L 6% M 5%), Platelets 430,000/mm<sup>3</sup>, MCV 82.7 fl, RDW 16.5%, Reticulocyte count 2.6%

### UA:

Clear, yellow, pH 5.0, sp gr. 1.011, protein 2+, WBC 5-10/HPF, RBC 10-20/HPF and RBC casts

**Urine protein 24 hr:** 1.62 g/day

### Renal function:

BUN 142.4 mg/dL, serum Cr 6.4 mg/dL

### Serum Electrolytes:

Serum Na 132, K 4.0, Cl 83, CO<sub>2</sub> 31 mEq/L

### Arterial blood gas:

pH 7.21, pO<sub>2</sub> 83.5 mmHg, pCO<sub>2</sub> 82.9 mmHg, HCO<sub>3</sub> 33 mEq/L, FiO<sub>2</sub> 1.0

**Random plasma glucose:** 321 mg/dL

### LFT:

Albumin 2.7 g/dL, globulin 4.4 g/dL, total bilirubin 0.7 mg/dL, direct bilirubin 0.6 mg/dL, AST 13 U/L, ALT 5 U/L, ALP 156 U/L, LDH 484 mg/dL

### CXR:

Diffuse alveolar infiltration at both lungs and no cardiomegaly

**Ultrasound kidneys:** Diffuse increased parenchymal echogenic pattern of both kidneys without hydronephrosis. The right kidney is 10.3x4.5 cm with 1.9cm cortical thickness and the left kidney is 9.9x4.2 cm with 1.7cm cortical thickness.

**Serum C3:** 0.4 g/L (0.9-2.1)  
**Serum C4:** 0.1 g/L (0.1-0.4)  
**Anti-dsDNA antibody:** Negative  
**ANCA (P-ANCA):** Positive (1:100)  
**Anti-MPO antibody:** Positive 3+  
**Anti-PR3 antibody:** Borderline  
**Anti-GBM antibody:** Negative

### สรุปปัญหาของผู้ป่วย

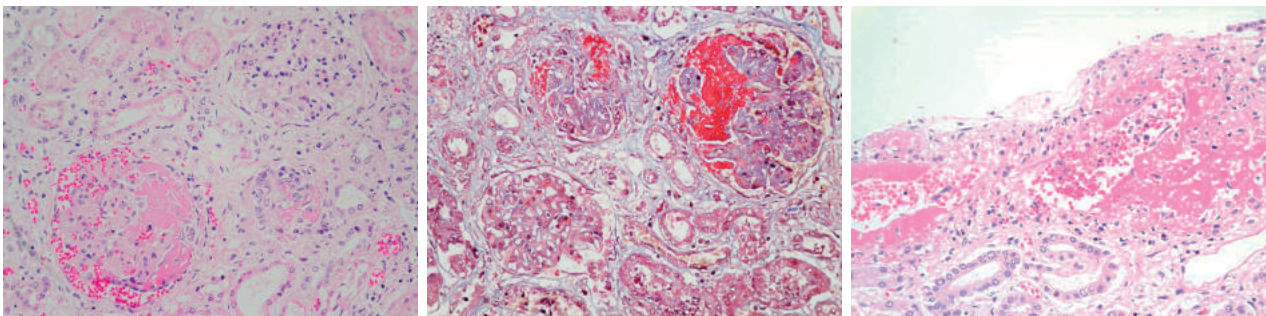
- 1) Progressive dyspnea with respiratory failure and hemoptysis
- 2) Progressive rising of serum creatinine
- 3) Type 2 diabetes mellitus
- 4) Hypertension

### ผลการตรวจเพิ่มเติม

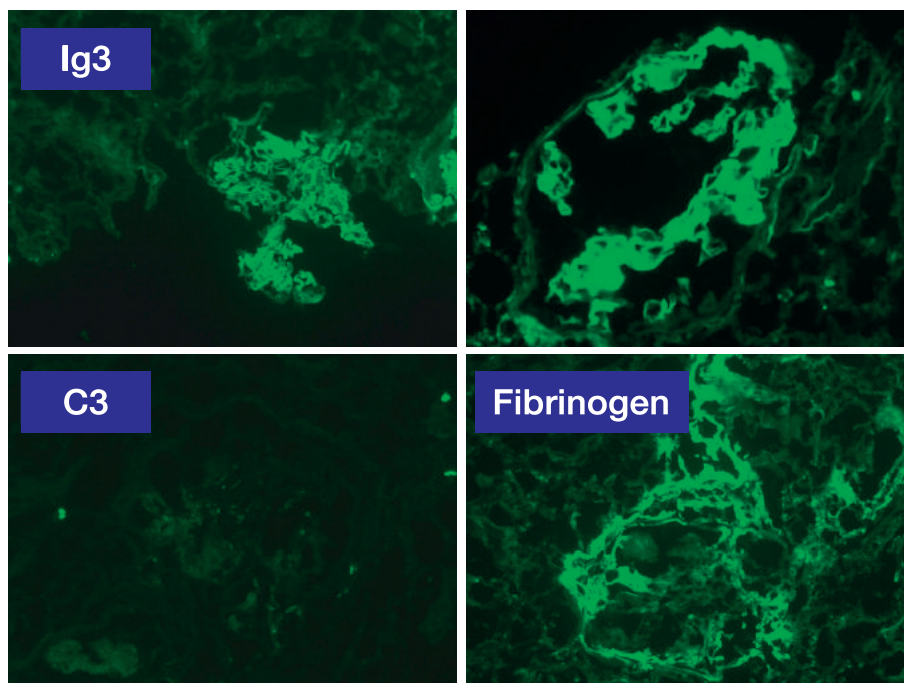
**ANA:** Negative  
**Rheumatoid factor:** 20.9 IU/ml (0-14)

### ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไต (รูปที่ 1 และ 2)

Light microscopy shows multiple glomeruli with crescentic formation in multi-stages pattern (cellular crescents, fibrocellular crescents, fibrous crescents) and necrosis. There are vasculitis and fibrinoid necrosis of small blood vessels. Immunofluorescence show strong IgG linear glomerular capillary loop staining without granular deposits. There are also positive fibrinogen staining in necrotic area. Electron microscopy show no electron dense deposits.



รูปที่ 1 Renal pathology: necrotizing proliferative GN with crescentic formation and necrosis; vasculitis and fibrinoid necrosis of small blood vessels.



รูปที่ 2 Immunofluorescence staining shows linear IgG deposits in glomerular basement membrane.

## การวินิจฉัยโรค

ANCA positive glomerulonephritis and anti-GBM glomerulonephritis

## อภิปราย

ผู้ป่วยรายนี้มีประวัติไข้ อ่อนเพลีย น้ำหนักลด หอบเหนื่อย และไอออกเลือดนำมาก่อน 1-2 เดือน ต่อมามีการทำงานของไตลดลงในช่วงระยะเวลาเป็นสัปดาห์ เข้าได้กับภาวะไตวายเฉียบพลัน ซึ่งส่วนใหญ่จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น acute tubular necrosis หลังการติดเชื้อแบคทีเรียรุนแรง แต่เนื่องจากรายนี้ตรวจพบเม็ดเลือดแดง RBC casts เม็ดเลือดขาว และโปรตีนในปัสสาวะจึงควรนึกถึงกลุ่มอาการ acute severe glomerulonephritis หรือกลุ่ม rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN)ที่มีการลดลงของการทำงานของไตมากกว่าร้อยละ 50 ในช่วงเวลาเป็นสัปดาห์ โดยมีพยาธิสภาพทางไตเป็น crescentic glomerulonephritis ที่ทำให้เกิดไตวายเฉียบพลัน นอกจากนี้ผู้ป่วยรายนี้มีประวัติของภาวะหายใจล้มเหลว ไอออกเป็นเลือดและความผิดปกติของภาพรังสีวิทยาของปอด จึงควรนึกถึงภาวะ pulmonary renal syndrome โดยมีสาเหตุของกลุ่มอาการดังตารางที่ 1

### ตารางที่ 1 สาเหตุของ pulmonary renal syndrome

Goodpasture syndrome

#### Systemic vasculitides:

Granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA), allergic granulomatous angiitis (AGA) and systemic lupus erythematosus

#### Other vasculitides:

Rheumatoid vasculitis, Behcet disease, cryoglobulinemia

#### Other causes of acute kidney injury and lung hemorrhage:

- Pulmonary edema with acute kidney injury
- Severe pneumonia (in particular Legionella)
- Paraquat poisoning
- Renal vein thrombosis with pulmonary emboli

จากสาเหตุของกลุ่มอาการ pulmonary renal syndrome ที่กล่าวมา ในผู้ป่วยรายนี้เป็นผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี จึงทำให้คิดถึง RPGN จาก systemic vasculitis หรือ Goodpasture syndrome ซึ่งเมื่อแบ่งตามกลุ่มอาการ RPGN ตามลักษณะการย้อมติด immunofluorescence แบ่งได้ดังนี้

**1) Type I RPGN-anti glomerular basement membrane (anti-GBM) glomerulonephritis** คือ การย้อมติด immunoglobulin (IgG) เป็นแนวยาวต่อเนื่องตาม glomerular basement membrane (GBM) ซึ่งส่วนใหญ่จะให้ผลบวกต่อ anti-GBM antibody เกิดจากการสร้าง antibodies ต่อ non-collagenous domain ของ type IV collagen ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ GBM เมื่อมีอาการทางปอดร่วมด้วยจะเรียกว่า Goodpasture syndrome

**2) Type II RPGN-immune complex glomerulonephritis** คือ การย้อมติด immunofluorescence เป็นลักษณะ diffuse granular pattern พบได้ในผู้ป่วย lupus nephritis, IgA nephropathy, post-infectious glomerulonephritis และ cryoglobulinemia

**3) Type III RPGN-pauciimmune glomerulonephritis** คือ การย้อม immunofluorescence ติดเพียงเล็กน้อย หรือไม่ติดเลย และส่วนใหญ่ให้ผลบวกต่อ anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) ในเลือด จึงเรียกกลุ่มนี้ว่า ANCA-associated glomerulonephritis ได้แก่ granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA), Churg-Strauss syndrome หรือปัจจุบันเรียกว่า allergic granulomatous angiitis (AGA)

ปัจจุบันมีการแบ่งกลุ่มเพิ่มขึ้นตามผลการตรวจเลือด และพยาธิสภาพไต จึงสามารถแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเพิ่มได้อีก 2 กลุ่มคือ

**4) Type IV RPGN** เกิดการอักเสบของไตร่วมกับตรวจเลือดพบ ANCA และ anti-GBM antibody เป็นบวกทั้งคู่ เรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่า double positive disease ซึ่งมีพยาธิกรรมโรคเลวร้ายคล้าย anti-GBM antibody-mediated glomerulonephritis และมีอัตราการกำเริบสูงคล้าย ANCA-associated glomerulonephritis

**5) Type V RPGN** เกิดการอักเสบของไตเหมือนกลุ่ม pauci-immune glomerulonephritis และตรวจเลือดไม่พบ ANCA เรียกกลุ่มนี้ว่า idiopathic crescentic glomerulonephritis

ดังนั้นผู้ป่วยรายนี้จึงส่งตรวจเลือดเพื่อหาสาเหตุของกลุ่มอาการของ RPGN ข้างต้น พบว่า ผล anti-GBM antibody เป็นลบ แต่ผลการตรวจ indirect immunofluorescence เป็นผลบวกของ perinuclear staining (P-ANCA) และผลการตรวจด้วยวิธี direct antigen specific assay จาก ELISA ให้ผลบวกต่อ anti-myeloperoxidase antibodies (anti-MPO) ซึ่งเป็นการตรวจหา antibodies ที่ทำปฏิกิริยาต่อ myeloperoxidase antigen ภายใน granules ของ neutrophil โดยให้ผลบวกที่จำเพาะเจาะจงสำหรับโรค systemic vasculitis จาก MPA, AGA และ renal limited RPGN<sup>1</sup> จึงให้การวินิจฉัยเบื้องต้นเป็น ANCA-associated glomerulonephritis และได้ทำการตรวจชิ้นเนื้อไตเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค และวางแผนการรักษาต่อไป

จากผลพยาธิสภาพไตของผู้ป่วยรายนี้พบ necrotizing glomerulonephritis ร่วมกับ crescentic lesion โดยย้อมติดเฉพาะ linear IgG staining ตาม GBM จึงให้การวินิจฉัยโรคเป็น anti-GBM mediated glomerulonephritis ร่วมกับ ANCA-associated glomerulonephritis เรียกว่า double positive disease หรือ type IV RPGN ซึ่งมีพยาธิกรรมโรคเลวร้ายคล้าย anti-GBM mediated glomerulonephritis และมีอัตราการกำเริบสูงคล้าย ANCA-associated glomerulonephritis

จากผลการตรวจ anti-GBM antibody ในเลือดเป็นลบในผู้ป่วยรายนี้ แต่ผลพยาธิสภาพไตเข้าได้กับ anti-GBM mediated glomerulonephritis เหมือนกับรายงานของ Salama และคณะ พบว่าผู้ป่วย Goodpasture syndrome 3 ราย ให้ผลเลือดเป็นลบต่อ anti-GBM antibody ด้วยการศึกษาตรวจด้วย enzyme-linked immunosorbent assay หรือ Western blotting techniques แต่เมื่อทดสอบซ้ำด้วยการตรวจด้วยวิธี highly sensitive biosensor

system ให้ผลบวก และผลพยาธิสภาพไตเข้าได้กับ anti-GBM mediated glomerulonephritis โดยสมมุติฐานของผลการตรวจ anti-GBM antibody ในเลือดเป็นลบลงเป็นผลมาจาก<sup>2</sup>

- ระดับ anti-GBM antibody ในเลือดมีขนาดต่ำขณะเกิดโรค โดยเฉพาะมีรายงานในกลุ่ม double positive disease<sup>3</sup>
- การสะสมของ anti-GBM antibody ในไตจำนวนมาก ทำให้ผลตรวจเลือดเป็นลบ
- การเปลี่ยนแปลง epitopes และโครงสร้างของแอนติเจนบน GBM ซึ่งไม่สามารถตรวจพบด้วยวิธี ELISA ทั่วไป
- ความผิดพลาดของเทคนิคการตรวจวัด anti-GBM antibody

ดังนั้นจึงควรตรวจพยาธิสภาพไตในผู้ป่วยทุกรายที่สงสัย anti-GBM mediated glomerulonephritis หรือ double positive disease เพื่อการวินิจฉัยโรคที่แม่นยำ และจำเพาะเจาะจงต่อไป<sup>4,5</sup>

หลักการรักษา Type IV RPGN หรือ double positive disease เนื่องจากมีพยาธิสภาพโรคคล้าย anti-GBM mediated glomerulonephritis และมีอัตราการกำเริบคล้าย ANCA-associated glomerulonephritis<sup>6-8</sup> ดังนั้นแนะนำให้รักษาในช่วง induction therapy แบบ anti-GBM mediated glomerulonephritis คือ การรักษาด้วยการทำ plasmapheresis จนกว่าระดับ anti-GBM antibody ในเลือดจะหายไป ร่วมกับการให้ยา intravenous methylprednisolone 500-1,000 มก.ต่อวันในช่วงสามวันแรก ตามด้วย prednisolone 1 มก./กก. ต่อวัน เป็นเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ แล้วปรับลดขนาดยาหลังโรคสงบพิจารณาหยุดยาในเวลา 6 เดือน และยา cyclophosphamide รับประทานขนาด 2 มก./กก. ต่อวันเป็นเวลาประมาณ 3 เดือน โดยการรักษาดังกล่าวควรเริ่มต้นที่ โดยผู้ป่วยรายนี้จึงพิจารณาทำ plasmapheresis เป็นเวลา 7 วัน ร่วมกับการให้ยา intravenous methylprednisolone 1,000 มก. ต่อวัน ติดต่อกัน 3 วัน และวางแผนให้ยา cyclophosphamide ต่อ แต่มีปัญหาไข้สูง ร่วมกับอาการปอดติดเชื้ออย่างรุนแรง ขณะทำการรักษาในโรงพยาบาล จึงไม่ได้ให้ยา cyclophosphamide และสุดท้ายเสียชีวิตคาดว่าจากภาวะติดเชื้อแทรกซ้อน ซึ่งจากรายงานผู้ป่วย double positive disease ที่ผ่านมาจำนวน 27 ราย มีอาการไอ ออกเลือดร้อยละ 44 ผู้ป่วยต้องได้รับการบำบัดทดแทนทางไต ขณะแรกร้อยละ 68 ผลบวกต่อ anti-MPO ร้อยละ 82 และส่วนใหญ่พบพยาธิสภาพไตรุนแรงแบบ extensive glomerular cellular crescents นอกจากผลการรักษาพบว่า ไม่มีการฟื้นของการทำงานไตหลังการรักษา และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี เพียงร้อยละ 52<sup>9</sup> แสดงให้เห็นว่า ภาวะนี้มีความรุนแรงของโรคสูง และเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูง โดยเฉพาะโรคไตมีความรุนแรงตั้งแต่วินิจฉัยโรค ดังนั้นจำเป็นต้องวินิจฉัยโรค และรักษาโรคตั้งแต่ระยะแรก<sup>10</sup>

## สรุป

type IV RPGN หรือ double positive disease RPGN เป็นโรคที่พบน้อย แต่มีการดำเนินโรครุนแรง และพยากรณ์โรคไม่ดี การวินิจฉัยโรคอาศัยประวัติ ตรวจร่างกาย และตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญคือ การตรวจหาแอนติบอดีในเลือดต่อโรคที่สงสัย และการเจาะชิ้นเนื้อไตตั้งแต่ระยะแรกของโรคในผู้ป่วยทุกรายที่สงสัย เพื่อช่วยในการวินิจฉัยที่แน่นอน บอกลักษณะโรคความรุนแรงของโรคและแนวทางการรักษาต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. Stone JH, Talor M, Stebbing J, Uhlfelder ML, Rose NR, Carson KA, et al. Test characteristics of immunofluorescence and ELISA tests in 856 consecutive patients with possible ANCA-associated conditions. *Arthritis Care Res* 2000;13:424-34.
2. Salama AD, Dougan T, Levy JB, Cook HT, Morgan SH, Naudeer S, et al. Goodpasture's disease in the absence of circulating anti-glomerular basement membrane antibodies as detected by standard techniques. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1162-7.
3. Yang R, Hellmark T, Zhao J, Cui Z, Segelmark M, Zhao MH, et al. Antigen and epitope specificity of anti-glomerular basement membrane antibodies in patients with goodpasture disease with or without anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1338-43.
4. Ratelle JT, Franco Palacios CR, Selby MG, Franco Palacios M, Fidler ME, Casey ET. Seronegative anti-GBM Disease with Coexistent ANCA Positivity. *Bull Hosp Jt Dis* (2013) 2014;72: 301-4.
5. Jayne DR, Marshall PD, Jones SJ, Lockwood CM. Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int* 1990;37:965-70.
6. Rutgers A, Slot M, van Paassen P, van Breda Vriesman P, Heeringa P, Tervaert JW. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:253-62.
7. Lindic J, Vizjak A, Ferluga D, Kovac D, Ales A, Kveder R, et al. Clinical outcome of patients with coexistent antineutrophil cytoplasmic antibodies and antibodies against glomerular basement membrane. *Ther Apher Dial* 2009;13:278-81.
8. J DEZ, Taylor D, Thein H, Yehia M. Incidence and features of dual anti-GBM-positive and ANCA-positive patients. *Nephrology (Carlton)* 2011;16:725-9.
9. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004;66:1535-40.
10. Radhakrishnan J, Catran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines--application to the individual patient. *Kidney Int* 2012;82:840-56.



## ปฏิทินกิจกรรมวิชาการ ประจำปี 2559 สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

วันที่จัดงานประชุม/กิจกรรม	ชื่องานประชุม/กิจกรรม	สถานที่
15 - 16 มกราคม 2559	งานประชุม Nephrology Meeting	โรงแรมมณเฑียร สุรวงศ์ กรุงเทพฯ
22 - 24 มกราคม 2559	งานประชุมวิชาการ แผนกโรคไต รพ.พระมงกุฎเกล้า ครั้งที่ 3	โรงแรมไบทยก กรุงเทพฯ
19 - 21 กุมภาพันธ์ 2559	งานประชุม Dialysis Weekend	โรงแรม The Zign พัทยา
13 มีนาคม 2559	กิจกรรมวันไตโลก	ศูนย์การค้า Central World
27 - 29 เมษายน 2559	งานประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 32 ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย	โรงแรมรอยัลคัลลิฟ บีช รีสอร์ท พัทยา
13 - 14 พฤษภาคม 2559	งานประชุม Nephrology Meeting	โรงแรมมณเฑียร สุรวงศ์ กรุงเทพฯ
29 - 31 กรกฎาคม 2559	งานประชุมใหญ่ประจำปี	โรงแรม The Zign พัทยา
10 - 11 กันยายน 2559	งานประชุม Short Course	โรงแรม Golden Tulip Sovereign กรุงเทพฯ
4 - 5 พฤศจิกายน 2559	งานประชุม Nephrology Meeting	โรงแรม Golden Tulip Sovereign กรุงเทพฯ
15 - 16 ธันวาคม 2559	งานประชุมวิชาการสัญจร ครั้งที่ 4	จังหวัดอุดรธานี



## กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



### การประชุมวิชาการ แพทย์โรคไต รพ.พระมงกุฎเกล้า ครั้งที่ 3 “The 3rd PMK Renal Conference: The Spaceship of Knowledge”

วันที่ 22-24 มกราคม 2559

ณ ศูนย์ประชุม โรงแรมใบหยก กรุงเทพฯ

ทางแพทยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ได้มีความเห็นร่วมกันในการจัดงานประชุมวิชาการอีกครั้งหนึ่ง เป็นครั้งที่ 3 เพื่อแสดงมุขิตาจิต เนื่องในวาระครบ 85 ปี พลโท นายแพทย์ ชนะ แย้มบุญเรือง ผู้ก่อตั้งแพทยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยเน้นหัวข้ออันเป็นประโยชน์แก่แพทย์ พยาบาล เภสัชกร และนักกำหนดอาหาร เพื่อพัฒนาองค์ความรู้ ทางวิชาการ และเผยแพร่ความรู้ทางด้านอายุรศาสตร์โรคไต ให้แก่อายุรแพทย์โรคไต อายุรแพทย์ แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป พยาบาล เภสัชกร และนักกำหนดอาหาร ได้นำไปปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้ป่วย ได้อย่างมีประสิทธิภาพ



# กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



## งานประชุม Dialysis Weekend

วันที่ 19 - 21 กุมภาพันธ์ 2559  
ณ โรงแรม เดอะ ซาฮิน พัทยา จ.ชลบุรี

สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ร่วมกับชมรมไตเด็กแห่งประเทศไทย จัดงานประชุม Dialysis Weekend **"Cost-Effectiveness Dialysis in Real World Practice"** เพื่อเผยแพร่ความรู้ ความก้าวหน้าทางด้านการรักษาบำบัดทดแทนไตให้แก่อายุรแพทย์โรคไต กุมารแพทย์โรคไต และพยาบาลไตเทียม ได้เพิ่มพูนความรู้ทางด้านวิชาการ นอกจากนี้ ยังมีการจัดกิจกรรม workshop ทั้งหมด 6 หัวข้อ ให้กับบุคลากรทางการแพทย์ที่สนใจได้เข้าร่วมฝึกปฏิบัติเพื่อการดูแลรักษาผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ



# กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



## การประชุมวิชาการ Nephrology Meeting

วันที่ 15-16 มกราคม 2559  
ณ ห้องประชุมราชมนเทียร 4 (ชั้นลอย)  
โรงแรมมนเทียร สุรวงศ์ กรุงเทพฯ

สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย จัดการประชุมวิชาการ Nephrology Meeting โดยหัวข้อการบรรยายในภาพรวมเกี่ยวกับ "Core Practices in Chronic Kidney Disease" มีวัตถุประสงค์เพื่อเป็นการเพิ่มพูนความรู้ทางด้านวิชาการให้แก่แพทย์ประจำบ้าน ต่อยอดฯ อายุรแพทย์โรคไต และพยาบาลไตเทียมได้นำไปปฏิบัติได้อย่างถูกต้อง





## หนังสือ “ตำราภาวะเร่งด่วนทางไตและทางเดินปัสสาวะในเด็ก”

สามารถสั่งซื้อได้ที่หน่วยโรคไตเด็ก  
ชั้น 3 ตึกพัชรกิติยาภา  
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า  
โทร. 0 2644 4133

E-mail. <oun\_pmk@hotmail.com>

\*สำหรับท่านที่สั่งซื้อตั้งแต่ 10 เล่ม  
ขึ้นไป **จัดส่งให้ฟรี**



## แบบฟอร์มแสดงความจำนงสมัครสมาชิกวารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ข้าพเจ้า นพ/พญ/นาย/นาง/นางสาว ..... นามสกุล .....

### ประสงค์สมัครเป็นสมาชิกวารสารประเภท

- บุคคล (ปีละ 600 บาท)  สถาบัน (ปีละ 1,200 บาท)

โดยขอให้ส่งมาที่ (กรุณาเขียนให้ตัวบรรจง) ชื่อ .....

ที่อยู่เลขที่..... หมู่บ้าน ..... ซอย .....

ถนน ..... ตำบล .....

จังหวัด ..... รหัสไปรษณีย์ .....

### กึ่งนี้ได้ชำระเงินจำนวนดังกล่าว โดยชำระเป็นเงิน

- ผ่านธนาคารไทยพาณิชย์ สาขาถนนเพชรบุรีตัดใหม่ บัญชีออมทรัพย์  
ชื่อบัญชี สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย เลขที่ 043-2-52079-9  
(กรณีชำระผ่านธนาคาร กรุณา Fax สำเนาใบนำฝากเงินธนาคาร มาที่ 0 2718 1900)  
หรือ E-mail : kidney@loxinfo.co.th
- ชำระเป็นเช็คธนาคารสั่งจ่าย สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย (ต่างจังหวัดบวกเพิ่มอีก 10 บาท)

### คำชี้แจงและข้อแนะนำสำหรับผู้ส่งบทความเพื่อตีพิมพ์

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยรับพิจารณาตีพิมพ์นิพนธ์ต้นฉบับ (original article) บทความพิเศษ (special article) รายงานผู้ป่วย (case report) หรือรายงานจาก clinicopathological conference, practical point ในทางคลินิก หรือ จัดหมายถึงบรรณาธิการ และบทความงานเขียนทางวิชาการในลักษณะต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับโรคไตทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ เรื่องที่ส่งมาตีพิมพ์ต้องไม่เคยตีพิมพ์ในหนังสือหรือวารสารฉบับอื่นมาก่อน ถ้าเป็นงานวิจัย ต้องผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรม รายงานผู้ป่วย ต้องได้รับความยินยอมจากผู้ป่วย รูปภาพหรือตารางประกอบ หากคัดลอก / ดัดแปลง ของผู้อื่นมา ต้องได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร

#### วิธีการเตรียมบทความ

1. ต้นฉบับ (Manuscript) ต้องพิมพ์ด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรมประมวลคำในระบบปฏิบัติการ windows 2000 หรือสูงกว่า ได้แก่ โปรแกรม Microsoft Word ใน MS Office 2000 ขึ้นไป ใช้อักษร Browallia New ขนาด 16 บทความควรมีความยาวไม่เกิน 10 หน้ากระดาษ พิมพ์ขนาด A4 และเอกสารอ้างอิงไม่เกิน 30 เรื่อง
2. องค์ประกอบของต้นฉบับ
  - ต้นฉบับทุกประเภทควรประกอบด้วยส่วนต่างๆ เรียงลำดับดังนี้
  - 2.1 ชื่อเรื่อง (Title page)
  - 2.2 ชื่อผู้พิมพ์ วุฒิ สถาบันที่ต้นสังกัด ใสชื่อและสกุลของผู้พิมพ์ทุกท่าน และในบรรทัดถัดไปให้ระบุชื่อหน่วยงานที่ผู้พิมพ์สังกัด ถ้าเป็นผลงานของคณะบุคคลที่ไม่ได้อยู่ในสังกัดเดียวกัน ให้ใส่หมายเลขกำกับไว้ที่อภิธานของผู้ร่วมพิมพ์แต่ละท่าน พร้อมระบุสถานที่ติดต่อของผู้พิมพ์หลัก
  - 2.3 บทคัดย่อ ต้นฉบับที่เป็นนิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วยทุกประเภท ต้องมีบทคัดย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ โดยให้พิมพ์บทคัดย่อด้วยภาษาไทยก่อนแล้วตามด้วยบทคัดย่อภาษาอังกฤษ สำหรับต้นฉบับในลักษณะอื่นๆ ให้มีบทคัดย่อตามภาษาที่ใช้เท่านั้น พร้อมทั้งกำหนด keywords ที่ครอบคลุมเนื้อหาหลักของบทความนั้น จำนวน 3 คำ
  - 2.4 เนื้อเรื่อง ในกรณีของนิพนธ์ต้นฉบับ ควรมีขั้นตอนในการนำเสนอเรื่องตามลำดับ คือ บทนำ วัสดุและวิธีการ ผลวิจารณ์ สรุป สำหรับต้นฉบับประเภทอื่น ๆ ผู้พิมพ์อาจพิจารณาลำดับหัวข้อในการนำเสนอเนื้อเรื่องได้เองตามความเหมาะสม
  - 2.5 ข้อกำหนดอื่น ๆ ได้แก่ ให้ใช้หน่วยระบบเมตริก หากมีตาราง แผนภูมิ และรูปภาพ ให้ระบุตำแหน่งไว้ในเนื้อเรื่อง พร้อมคำบรรยาย โดยรูปภาพแบบดิจิทัลให้ส่งในรูปแบบ jpeg หรือ tiff
  - 2.6 กิตติกรรมประกาศ หากผู้พิมพ์ต้องการบันทึกคำดังกล่าวขอบคุณบุคคลหรือสถาบันใดไว้ในตอนท้ายของต้นฉบับก็อาจกระทำได้โดยใช้ข้อความที่กระชับ
  - 2.7 เอกสารอ้างอิง ต้นฉบับทุกประเภทต้องอ้างอิงเอกสารที่ใช้ประกอบการเขียน ให้กำกับการอ้างอิงไว้โดยหมายเลขเรียงตามลำดับ โดยให้วางตัวเลขมุมขวาบน (superscript) การอ้างอิงเอกสารให้ใช้ระบบ Vancouver โดยใช้โปรแกรม EndNote ใส่ชื่อผู้พิมพ์จนถึง 6 คน และชื่อย่อของวารสารให้ใช้ตาม Index Medicus
3. การส่งต้นฉบับ ส่งต้นฉบับจำนวน 1 ชุด ทาง E-mail: kidney@loxinfo.co.th



สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ร่วมกับ ชมรมโรคไตเด็กแห่งประเทศไทย

# Dialysis Weekend

## “Cost-Effectiveness Dialysis in Real World Practice”

วันที่ 19 - 21 กุมภาพันธ์ 2559 โรงแรม เดอะ ชายนั พักยา ชลบุรี

### วันศุกร์ที่ 19 กุมภาพันธ์ 2559

- 14.30 – 15.10 u. **Room A: Value based practice for CKD-MBD**  
 • รศ.พญ.สินี ดิษฐบรรจง  
**Room B: Pre-dialysis education: Getting it right**  
 • คุณนิภา อภัยสานนท์
- 15.10 – 15.50 u. **Room A: Extracorporeal therapy for multi-organ failure**  
 • รศ.พญ.รณิชา รัตนะรัตน์  
**Room B: Advances in biomarkers for practical peritoneal dialysis**  
 • ศ.พ.ว.เกลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์
- 15.50 – 16.20 u. **Coffee Break**
- 16.20 – 17.00 u. **Room A: Update in prevention and treatment of CRBSI**  
 • นพ.สาธิต คุระทอง  
**Room B: Facing the problem of inadequate CAPD**  
 • นพ.สุชาย ศรีทิพย์วรรณ

### วันเสาร์ที่ 20 กุมภาพันธ์ 2559

- 07.20 – 08.30 u. **Room A: Breakfast Symposium (Kyowa kirin)**
- 08.30 – 08.40 u. **Room A: พิธีเปิดการประชุม**  
 • ศ.พ.ว.สมชาย เอี่ยมอ่อง
- 08.40 – 9.20 u. **Room A: Dialysis adequacy: What's new in 2016**  
 • พ.ต.อ.ธนิต จิรนิรันดร์วิช  
**Room B: Revisiting Iron Management in dialysis patients**  
 • รศ.นพ.ทวี ชานุกิจจรูญ
- 09.20 – 10.00 u. **Room A: AVF for life: How to keep it patent**  
 • รศ.พญ.ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย  
 • ผศ.พ.ว.ไชยสิทธิ์ วงศ์วิภาพร  
**Room B: Refractory peritonitis**  
 • นพ.กมล ไชยศรีรังสิกุล  
 • นพ.ธีรวัฒน์ รนชยานนท์
- 10.00 – 10.30 u. **Coffee Break**
- 10.30 – 11.10 u. **Room A: Hemodialysis modalities that could improve patient outcomes**  
 • ผศ.นพ.ว.จจร ติตรนภานุกุล  
**Room B: Palliative care for PD patients: An evidence based talk**  
 • นพ.สกล สิงหะ  
 • ผศ.นพ.สมชาย ยงศิริ

### วันเสาร์ที่ 20 กุมภาพันธ์ 2559

- 11.10- 12.10 u. **Room A: Upcoming in dialysis practice: Thai water treatment guideline 2016**  
 • พ.อ.ต.ท.ศร กักโชติานนท์
- 11.10- 11.50 u. **Room B: Transition from PD to HD: Smooth as silk actions**  
 • พญ.ศรียา บุญเกิด  
 • พญ.ปิยะธิดา จึงสมาน
- 12.10 – 13.00 u. **Room A: "HIF stabilizer: A novel treatment of renal anemia"**  
 • ศ.นพ.เทือกเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์  
**Moderator: น.อ.ทวีพงษ์ ปาจรีย์**
- 13.00 – 13.40 u. **Room A: TRT report**  
 • น.ต.อนันต์ เชื้อสุวรรณ
- 13.40 – 14.20 u. **Room A: มาตราฐานและคุณภาพหน่วยไตเทียม ... Update จาก ศสค.**  
 • นพ.วุฒิเดช โอกาศเจริญสุข  
 • น.อ.หญิง สวีลา พิพัฒน์นรินทร์ รอ.  
**Room B: Optimal chronic hemodialysis prescription in children**  
 • พ.ก.ภ.ภรณ์ พิณ ศรีสุวรรณ
- 14.20 – 14.50 u. **Coffee Break**
- 14.50 – 16.20 u. **Room A: Symposium: Economic evaluation of RRT in Thailand**  
 • นพ.วิชัย เกษมกรทิพย์  
 • นพ.อุบล อรุณรุ่งศรี  
 • ศ.นพ.เกรียง ตั้งสง่า  
**Moderator: ศ.พ.ว.สมชาย เอี่ยมอ่อง**
- 14.50 – 15.30 u. **Room B: Holistic approach and care in hemodialysis**  
 • พ.ก.ภ.นอบ สุภาพร
- 15.30 – 16.10 u. **Room B: Approaches and management of common intradialytic complications**  
 • รศ.พญ.ธันนิตา ตระการวณิช

### วันอาทิตย์ที่ 21 กุมภาพันธ์ 2559

- 07.00 – 08.00 u. **Room A: Breakfast Symposium**
- 08.00 – 08.40 u. **Room A: Special concerns on malnutrition in dialysis unit: Not only nutrition pump**  
 • พญ.ศิริภรณ์ จิวากานนท์  
**Room B: Peritoneal dialysis in the elderly and small children**  
 • รศ.พญ.กาญจนา ตั้งนราธิราชกิจ  
 • รศ.พญ.สิริภา ช้างศิริกุลชัย
- 08.50 – 12.00 u. **Workshop**

### วันอาทิตย์ที่ 21 กุมภาพันธ์ 2559 Workshop

มี workshop ทั้งหมด 6 หัวข้อ โดยแต่ละ workshop จัด 3 รอบ รอบละ 1 ชั่วโมง คือ 08.50 – 09.50 u. 10.00 – 10.50 และ 11.00 – 12.00 u. ผู้สนใจสามารถเข้าร่วม workshop ได้ 3 หัวข้อ

1. Bedside Hemodialysis Catheter (Permcath) Placement (Mini lectures & Hand-on workshop)
2. Vascular Access Monitoring and Surveillance
3. Dietary Recall and Nutritional Assessment
4. Application of Ultrasonography in Dialysis Patients
5. Bedside Tenckhoff Catheter Insertion (Mini lectures & Video)
6. Quality of Life Assessment in Dialysis Patients

- ผศ.นพ.วัชรูญ อังถึงโพธิ์บุญ และคณะ:  
 นพ. ท้าธร สีลาบะสี และคณะ:  
 ผศ.ดร.ชณิดา ปิยะติการ และคณะ:  
 พญ.สุรพร ลำเลิศกุล และคณะ:  
 นพ.กมล ไชยศรีรังสิกุล และคณะ:  
 ผศ.ดร.อารีวรรณ เขียวชาญวิวัฒนา และคณะ:

### ลงทะเบียนได้ 4 ช่องทาง

1. ลงทะเบียน online ผ่าน [www.nst-registration.com](http://www.nst-registration.com)
2. ลงทะเบียนโดยตรงได้ที่สำนักงาน "สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย"
3. กรอกแบบฟอร์มการลงทะเบียน และส่งมาทางไปรษณีย์ พร้อม Draft ค่าลงทะเบียนส่งจ่ายไปรษณีย์ "สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย"
4. ลงทะเบียนโดยบริษัท

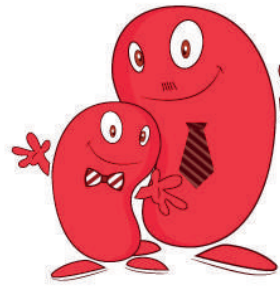
### อัตราค่าลงทะเบียน

สมาชิกสมาคมโรคไตฯ / สมาชิกสมาคมพยาบาลโรคไต  
 ราคา 3,000 บาท

ไม่ใช่สมาชิกสมาคมโรคไตฯ / ไม่ใช่สมาชิกสมาคมพยาบาลโรคไต  
 ราคา 3,500 บาท

### หมดเขตวันศุกร์ที่ 12 กุมภาพันธ์ 2559 หรือลงทะเบียนเต็ม

คุณสุภาพร ฤทธิโรจน์  
 สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย  
 อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 4 ซอยสุขุมวิท 11 ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ 47  
 บางกะปิ กรุงเทพมหานคร 10310  
 โทรศัพท์ 0-2716-6091, 0-2718-1898 โทรสาร 0-2718-1900



# โรคไต

เป็นได้ตั้งแต่เด็ก  
รู้แต่เล็กป้องกันได้



## สัปดาห์วันไตโลกและสัปดาห์ลดบริโภคเค็ม ประจำปี 2559

### วันอาทิตย์ที่ 13 มีนาคม 2559

ณ Atrium Zone ชั้น 1 ศูนย์การค้าเซ็นทรัลเวิลด์ ถนนราชประสงค์ ตั้งแต่เวลา 10.00 – 18.00 น.

เพื่อกระตุ้นให้ประชาชนตระหนักถึงปัญหาโรคไตและปัจจัยหลักที่คนไทยบริโภคเค็มมากเกินไป และเนื่องจากในปัจจุบันมีผู้ป่วยเด็กป่วยเป็นโรคไตจำนวนมาก สาเหตุเนื่องจากการรับประทานอาหารเค็มในเด็กเกินความพอดีอยู่ทั่วประเทศ ทำให้เป็นโรคแทรกซ้อนอื่นๆ ตามมาและเกิดภาวะไตวายเรื้อรังและเสียชีวิตในที่สุด ซึ่งจำเป็นอย่างยิ่งที่ควรเริ่มรณรงค์ตั้งแต่วัยเด็ก จึงรณรงค์ส่งเสริมให้เด็กไทยรับประทานอาหารเค็มน้อยลง เพื่อช่วยให้เด็กไทยเจริญเติบโตเป็นผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพไตดี

#### จะมีการจัดนิทรรศการ ด้านการให้ความรู้เรื่องโรคไต เพื่อกระตุ้นให้ประชาชนตื่นตัวในการดูแลสุขภาพไต

- การสาธิตโภชนาการและผลิตภัณฑ์ทางด้านอาหารลดเค็มเพื่อผู้บริโภค การเปิดรับบริจาคไต
- การตรวจสุขภาพ (ฟรี)
- การเสวนาเรื่องโรคไต กับแพทย์โรคไต
- การสาธิตการทำอาหาร “เมนูอร่อย ตัดต่อสุขภาพไต” โดย ดร.ยิ่งศักดิ์ จงเลิศเจษฎาวงศ์ เซฟชื่อดังของเมืองไทย
- การแสดงบนเวที ของน้องๆ ที่ได้รับการคัดเลือกจากการประกวดแข่งขันเต้นแดนซ์เซอร์ประกอบเพลง “อยู่ยินนาน” (ระดับชั้นประถมศึกษา)
- การประกวดการแข่งขันโต้วาที (ระดับชั้นมัธยมศึกษา) และ การแสดงโดยกลุ่มศิลปิน นักแสดง ดาราต่างๆ มากมาย
- ภายในงานยังมีเสื้อโปโลงานวันไตโลก ประจำปี 2559 จัดทำเพื่อนำไปแจกเฉพาะ ไร้จำหน่ายให้สำหรับผู้สนใจ ในราคาตัวละ 270 บาท
- รายได้หลังหักค่าใช้จ่ายแล้วเพื่อดำเนินการจัดกิจกรรมสาธารณสุขประโยชน์ให้แก่ประชาชนคนไทยต่อไป



สามารถดูรายละเอียดได้ที่ เว็บไซต์ [www.nephrothai.org](http://www.nephrothai.org)



เครือข่าย  
ลดบริโภคเค็ม