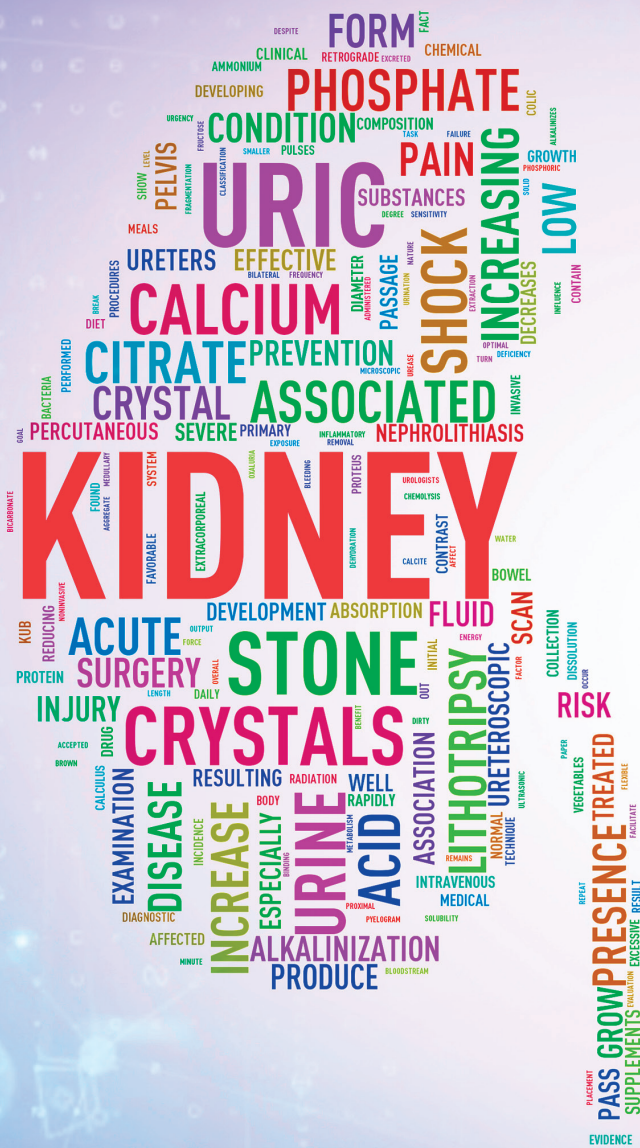


Society of Thailand | วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

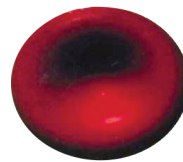
วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ปีที่ 22 ฉบับที่ 3 กรกฎาคม-กันยายน 2559



www.nephrothai.org

ISBN : 0859-239X

Simplify Anemia Management



NESP[®]
Darbepoetin alfa

Abbreviated Prescribing Information NESP[®] (Darbepoetin alfa) prefilled syringes 20, 30, 40 mcg. Nesp[®], Novel Erythropoiesis Stimulating Protein, **Indication:** Nesp[®] (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[®] dosage by SC or IV administration is 0.45 µg/kg body weight, as a single injection once weekly. For patients with non-myeloid malignancies receiving chemotherapy, the recommended initial dose is 500 µg or 6.75 µg/kg body weight given once every 3 weeks as a single SC injection. Alternatively, once-weekly SC dosing can be given at 2.25 µg/kg body weight. If the response is not satisfactory in terms of reducing red blood cell transfusion requirements, the dose should be doubled to 4.5 µg/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[®]. **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 100 µg/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
ใบอนุญาตโฆษณาเลขที่ จส. 81/2555

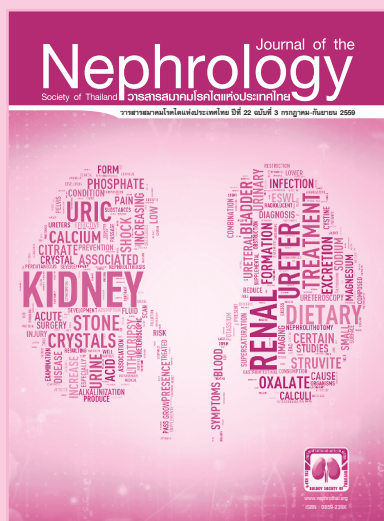
PLN_3_71211



Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ปีที่ 22 ฉบับที่ 3 กรกฎาคม-กันยายน 2559



บรรณาธิการ

รศ.พล.ต.หญิงประไพพิมพ์ อีรคุปต์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

พ.ต.บัญชา สติระพจน์

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

พ.ท.คงกระพัน ศรีสุวรรณ

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผศ.พญ.วรางคณา พิชัยวงศ์

โรงพยาบาลราชวิถี

กองบรรณาธิการ

พญ.สุชฎทัย เลขยานนท์

มูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทย

รศ.นพ.ชลธิป พงศ์สกุล

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

รศ.พญ.สุเกษม โฆษิตเศรษฐ

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

นพ.สิริ สุภาพ

โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์

ผศ.พญ.รัตนา ชวนะสุนทรพจน์

คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

น.ต.หญิง ปิยะวดี หอมไกรลาศ

โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

นพ.อดิสร ปทุมรักษ์

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามารักษ์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คณะที่ปรึกษา

ศ.นพ.เกรียง ตั้งสง่า

ศ.นพ.วิจิตร บุญพรรณนาวิก

ศ.นพ.วิศิษฐ์ ลิตปรีชา

ศ.นพ.สุชาติ อินทรประสิทธิ์

ศ.คลินิก นพ.สุพัฒน์ วานิชย์การ

พล.ต.หญิง อุษณา สุวีระ

คณะกรรมการบริหารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ศ.นพ.สมชาย เอี่ยมอ่อง

รศ.นพ.เกรียงศักดิ์ วาริแสงทิพย์

รศ.พล.ต.หญิงประไพพิมพ์ อีรคุปต์

รศ.นพ.เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์

พ.อ.อินทรี กาญจนกุล

พญ.ธนันดา ตระการวณิช

ผศ.นพ.สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ

พ.อ.อดิสรณ์ ลำเพาพงศ์

ผศ.พญ.วรางคณา พิชัยวงศ์

ผศ.พญ.อรุณ วงษ์จิราภรณ์

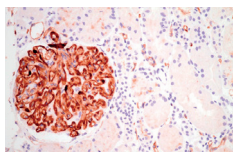
นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข

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.วัดอัมพวัน 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

4 Expert Review



4 ภาวะสลายไตแบบเรื้อรังจากแอนติบอดี

กฤตพงศ์ สมบูรณ์, โอภาส ไตรตานนท์

12 ภาวะไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA

ตรีชฎา จำรัสพันธุ์, วรากรณ์ เลี้ยวณรงค์เศรษฐ

22 Extracorporeal blood purification therapy in sepsis

Supawadee Suppadungsuk, Arkom Nongnuch, Sarinya Boongird

31 Original Article

31 โครงการศึกษาควบคุมแบบสุ่ม ศึกษาผลของการให้ความรู้ในการลดโซเดียม

อย่างเข้มข้นร่วมกับการแจ้งปริมาณการบริโภคโซเดียมทันที
ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังของโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

กมลวรรณ ภัคโชตานนท์, วรารณ ชัยลิมปมนตรี, อนุตตร จิตตินันทน์

39 อุณหภูมิที่เหมาะสมของสารน้ำทดแทนและน้ำยาฟอกเลือดในการรักษาบำบัดทดแทนไต

แบบต่อเนื่อง: การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มเปรียบเทียบ

ฐิติพงศ์ ภูประเสริฐ, ขจรศักดิ์ นพคุณ, สุรเชษฐ์ วงษ์นัม

46 Optimal dwell time for maximal small solute clearances in peritoneal

dialysis patients (OPMAX Study)

Patthara Chutimanukul, Thatsaphan Srithongkul, Nipa Aiyasanon, Suchai Sritippayawan

54 การศึกษาผลของการดูดซึมกลูโคสจากน้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่มีผลต่อปริมาณน้ำ

ในร่างกายในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่อง

รจิตา หาญทะล่อม, ประเสริฐ ธนกิจจารุ, อุดม ไกรฤทธิชัย, บุญธรรม จิระจันทร์, กำธร ลีลามะลิ,

สกานต์ บุนนาค, วรางคณา พิชัยวงศ์, วรณิยา มีนุ่น, กรทิพย์ ผลโค

63 Interview

63 ศาสตราจารย์ นายแพทย์ชาญ โพชนุกูล

68 CPC – Clinicopathological conference

68 A Thai male with fever, skin lesion and altered mental status

นพพร อัครศักดิ์สกุล, ณัฐชา ล้าเลิศกุล, ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์, เกลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์

74 แนะนำหน่วยไตเทียม

74 หน่วยไตเทียม โรงพยาบาลมงกุฎวัฒนะ

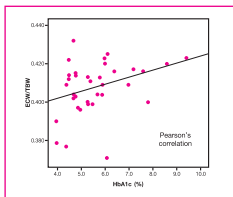
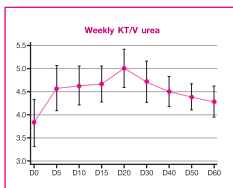
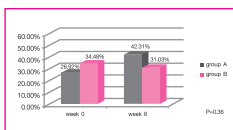
75 หน่วยไตเทียม โรงพยาบาลอานันทมหิดล

76 กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

76 งานประชุมใหญ่ ประจำปี 2559 Walking on the advances to healthy kidneys

78 กิจกรรมมอบรางวัลการประกวดบทความนิพนธ์ต้นฉบับ การนำเสนอผลงานวิจัย

Oral presentation และ การประกวด CKD Clinic งานประชุมวิชาการประจำปี 2559



บรรณาธิการแถลง



วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยฉบับที่ 3 ของปี 2559 นี้ มีคุณหมอ ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์ เป็นผู้ช่วยบรรณาธิการหลัก ในเล่มประกอบด้วยบทความที่น่าสนใจได้แก่ เรื่อง ภาวะสลายไตแบบเรื้อรังจากแอนติบอดี ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตมีการทำงานของไตเสื่อม และอาจจะสูญเสียไตที่ปลูกได้ในที่สุด นอกจากนี้ยังมีเรื่องภาวะไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA และเรื่อง Extracorporeal blood purification therapy in sepsis ซึ่งล้วนเป็นเรื่องที่น่าสนใจและนำมาใช้ประโยชน์ได้ สำหรับนิพนธ์ต้นฉบับในเล่มนี้มี 4 เรื่อง ได้แก่ เรื่องการให้ความรู้ในการลดการบริโภคโซเดียม อุณหภูมิที่เหมาะสมของสารน้ำทดแทนไตและน้ำยาฟอกเลือดในการรักษาบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง Optimal dwell time for maximal small solute clearances in peritoneal dialysis patients และ การศึกษาผลของการดูดซึมกลูโคสจากน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง ทุกเรื่องเป็นงานวิจัยที่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยไตเรื้อรัง

สำหรับบทสัมภาษณ์ในฉบับนี้ คุณหมอ ณัฐชัยฯ ได้สัมภาษณ์ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชาญ โพชนุกูล อาจารย์แพทย์รุ่นแรกที่บุกเบิกงานทางด้านการดูแลผู้ป่วยโรคไตแห่งประเทศไทย และยังเป็นผู้ริเริ่มการจัดทำวารสารของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย อาจารย์ได้ฝากข้อคิดสำหรับน้องๆ อายุรแพทย์โรคไตให้นำไปใช้ในการปฏิบัติงานและดำเนินชีวิต

นอกจากนี้ในเล่มยังมีบทความอื่นๆ ครบครัน ได้แก่ รายงานผู้ป่วยที่น่าสนใจจาก Clinicopathological conference แนะนำหน่วยไตเทียม และมีภาพกิจกรรมของสมาคมฯ มาฝากเช่นเดิม ขอเชิญท่านสมาชิกติดตามอ่านได้ในเล่ม

รศ.พล.ต.หญิงประไพพิมพ์ อีร์คุปต์
บรรณาธิการ

Expert Review

ภาวะสลายไตแบบเรื้อรังจากแอนติบอดี

กฤตพงศ์ สมบูรณ์, โอภาส ไตรตานนท์

สาขาวิชาโรคไต คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต

บทคัดย่อ

การปลูกถ่ายไต (kidney transplantation) นับเป็นการรักษามาตรฐานวิธีหนึ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (ESRD) ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตพบว่ามีอัตราการรอดชีวิตและคุณภาพชีวิตที่ดีกว่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีอื่นๆ ปัจจุบันการสูญเสียไตที่ได้รับการปลูกถ่าย พบว่าการเกิดภาวะสลายไตแบบเรื้อรังจากแอนติบอดี (chronic antibody-mediated rejection; cABMR) เป็นสาเหตุสำคัญรองจากการเสียชีวิต โดยภาวะ cABMR เชื่อว่าเกิดการอักเสบต่อไตที่ได้รับการปลูกถ่ายอย่างต่อเนื่องจากการที่ B cell และ plasma cell ถูกกระตุ้นจากผิวของ allograft endothelial cells ให้สร้าง donor-specific antibodies (DSAs) โดยการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ ทำให้เกิดพยาธิสภาพที่ไตแบบถาวร คือ transplant glomerulopathy อาการและอาการแสดง ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักจะมี proteinuria และการทำงานของไตลดลง ส่วนการวินิจฉัยใช้เกณฑ์ตาม The Banff classification 2013 ซึ่งต้องมีครบทั้ง 3 ข้อ ได้แก่ morphologic evidence ของ chronic tissue injury, evidence of current หรือ recent antibody interaction with vascular endothelium และ serologic evidence of DSAs การป้องกันนั้นมีความสำคัญมาก ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยที่มี DSAs ก่อนปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยที่ ABO incompatibility ต้องทำ desensitisation เพื่อป้องกันการเกิดทั้ง acute ABMR และ chronic ABMR ส่วนการรักษาที่จำเพาะเมื่อเกิดภาวะ chronic ABMR ในปัจจุบันข้อมูลยังไม่ชัดเจน แต่สามารถให้การรักษาเหมือนกับภาวะ acute ABMR ได้ นอกจากนี้ ควรให้การรักษามาตรฐานเพื่อให้ไตที่ได้รับการปลูกถ่ายอยู่ได้นานที่สุด ได้แก่ ควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ การให้ยากดภูมิที่เหมาะสม การเน้นย้ำกับผู้ป่วยเรื่องการรับประทานยาที่สม่ำเสมอและถูกต้อง หากผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อภาวะสลายไตอาจตรวจเลือดเพื่อคัดกรองหา DSAs และการทำ protocol biopsies เพื่อวินิจฉัยและให้การรักษา cABMR ได้เร็วขึ้น

คำสำคัญ: ภาวะสลายไตแบบเรื้อรัง แอนติบอดี, donor-specific antibodies, การปลูกถ่ายไต transplant glomerulopathy

บทนำ

การปลูกถ่ายไต (kidney transplantation) นับเป็นการรักษามาตรฐานวิธีหนึ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (ESRD) ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตพบว่ามีอัตราการรอดชีวิตและคุณภาพชีวิตที่ดีกว่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีอื่นๆ¹ จากการศึกษาของ Wolfe และคณะ² เปรียบเทียบอัตราการตายในผู้ป่วยที่ทำ dialysis 228,552 คน, ผู้ป่วยที่รอการปลูกถ่ายไตและทำ dialysis 46,164 คน และผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต 23,275 คน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมีอัตราการเสียชีวิตเฉลี่ยต่อปีต่ำที่สุดคือ 3.8 ต่อ 100 patient-years เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ทำ dialysis และกลุ่มผู้ป่วยที่รอการปลูกถ่ายไตและทำ dialysis คือ 16.1, 6.3 ต่อ 100 patient-years ตามลำดับ Purnell และคณะ³ ทำการศึกษาแบบ systematic review เพื่อดู life participation ของผู้ป่วย ESRD (ประกอบด้วย physical activities, travel, recreation, freedom, และ work outcome) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต มี life participation ดีกว่าผู้ป่วยที่ทำ dialysis

ปัจจุบันไตที่ได้รับการปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วยสามารถทำงานได้นานมากขึ้น เนื่องจากการพัฒนาทางด้านเทคนิคการตรวจ

ความเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อที่ดีขึ้นและการให้ยากดภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นจากการศึกษาของ Matas และคณะ⁴ ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ได้รับไตมานานกว่า 10 ปี จำนวน 2,202 ราย พบว่าอัตราการรอดชีวิตของไตที่ยังสามารถทำงานอยู่ได้เกิน 25 ปี (actuarial 25-year graft survival rate) ในผู้ได้รับไตจากผู้บริจาคที่ยังมีชีวิตอยู่ (living donor recipients) และ ผู้ได้รับไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต (deceased donor recipients) คือ ร้อยละ 43 และ 27 ตามลำดับ สาเหตุที่ทำให้สูญเสียไตมากที่สุดคือการเสียชีวิตจากโรคอื่นร้อยละ 51 ใน living donor recipients, ร้อยละ 53 ใน deceased donor recipients รองลงมาคือ chronic rejection (ภาวะสลายไตแบบเรื้อรัง) ร้อยละ 26 ใน living donor recipients, ร้อยละ 28 ใน deceased donor recipients ดังนั้นภาวะ chronic antibody-mediated rejection (cABMR) จึงมีความสำคัญมากต่ออัตราการรอดชีวิตของไตในระยะยาวในปัจจุบันแนวทางในการรักษาภาวะนี้ยังมีความหลากหลายไม่ชัดเจน จึงเป็นที่มาของการทบทวนความรู้วิชาการครั้งนี้ ซึ่งมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนความรู้วิชาการเกี่ยวกับ cABMR ตั้งแต่ระดับพยาธิวิทยา พยาธิกำเนิด พยาธิสภาพของไต อาการและอาการแสดง การวินิจฉัย ตลอดจนวิธีการรักษา และการป้องกันที่สำคัญ

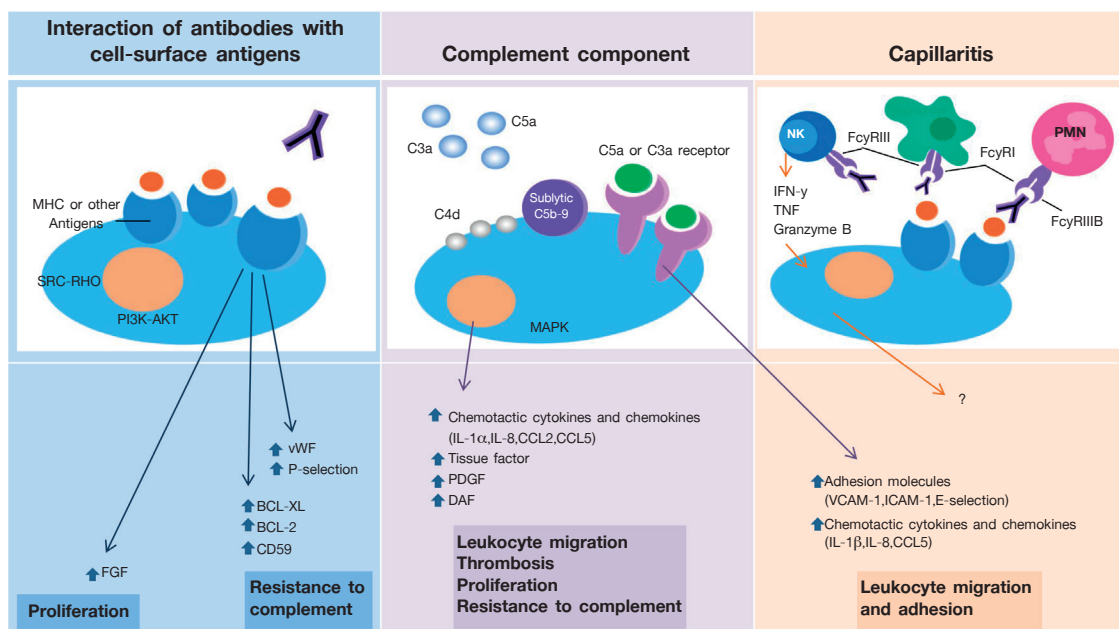
ระบาดวิทยา (epidemiology)

Chronic antibody-mediated rejection (cABMR) คือภาวะสลายไตจากการระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องโดยภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อไตที่ได้รับการปลูกถ่าย¹ พบได้ประมาณร้อยละ 60 ของภาวะ late graft failure จากการศึกษามulticenter study⁵ เพื่อประเมินพยาธิสภาพทางไต ในผู้ป่วยที่มีภาวะ late-onset graft dysfunction จำนวน 173 รายพบว่าภาวะ cABMR ถึงร้อยละ 57, ตรวจพบ Donor-specific antibodies (DSAs) ร้อยละ 41, ตรวจพบ C4d positive ร้อยละ 39 และพบว่าทั้ง DSAs และ C4d ร้อยละ 23 โดยผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งมีการสูญเสียไตที่ได้รับการปลูกถ่าย (graft loss) ภายใน 18 เดือนอีกการศึกษาหนึ่งที่พบมี late-onset graft dysfunction พบว่าร้อยละ 63 ของผู้ป่วยมีภาวะ cABMR และหนึ่งในสี่ของผู้ป่วยมี graft loss ภายใน 3 ปี⁶ การศึกษาของ Wiebe และคณะ⁷ ครอบคลุมผู้ป่วย 315 รายที่มีความเสี่ยงต่ำต่อภาวะสลายไต (ตรวจไม่พบ DSAs ก่อนทำการปลูกถ่ายไต) โดยติดตามทำ protocol biopsies และตรวจ DSAs ในเลือด ผลการศึกษาพบว่าเกิด de novo DSA (dnDSA) 47 ราย คิดเป็นร้อยละ 15 โดยระยะเวลาเฉลี่ยที่เริ่มตรวจพบ DSA คือ 4.6 ปี หลังการปลูกถ่ายไต (ช่วงเวลาที่เริ่มตรวจพบตั้งแต่ 6 ถึง 130 เดือน) ร้อยละ 94 ของ DSA เป็น HLA class II โดยมี median 10-year graft survival ในกลุ่มที่ตรวจพบ dnDSA ร้อยละ 59 เทียบกับกลุ่มที่ไม่พบ dnDSA ร้อยละ 96 ความเสี่ยงการเกิด dnDSA ก่อนปลูกถ่ายไต คือ อายุน้อย และมีจำนวน Human Leukocyte Antigen (HLA) mismatches มากโดยเฉพาะ HLA-DR β 1 ส่วนความเสี่ยงการเกิด dnDSA ภายหลังปลูกถ่ายไต คือ การกินยาไม่สม่ำเสมอจนระดับยากดภูมิในเลือดต่ำเกินไป (พบเฉลี่ยถึงร้อยละ 49) ในผู้ป่วยที่ตรวจพบ dnDSA สามารถแบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 (14 ใน 47 ราย) มี acute dysfunction คือ เกิดภายใน 2 เดือน (พบว่าร้อยละ 80 มี C4d positive) ซึ่งทั้งหมดกินยาไม่สม่ำเสมอ, กลุ่มที่ 2 (15 ใน 47 ราย) มี indolent dysfunction คือ เกิดที่ระยะเวลานานมากกว่า 2 เดือน

(พบว่าร้อยละ 39 มี C4d positive) และกลุ่มที่ 3 (18 ใน 47 ราย) มีการทำงานของไตคงที่ (พบว่าร้อยละ 57 มี C4d positive) ส่วนกลุ่มที่ไม่มี dnDSA พบ 268 ราย มี 55 ราย ที่มี allograft dysfunction คิดเป็นร้อยละ 20 ซึ่งมีสาเหตุจาก recurrent glomerular disease, cellular rejection, และ BK virus nephropathy จากทั้งหมด 315 รายพบว่าสูญเสีย graft 22 ราย สาเหตุส่วนใหญ่ 14 รายมี dnDSA โดยส่วนใหญ่ 10 ใน 14 ที่มี dnDSA มีสาเหตุจาก cABMR หรือคิดเป็นร้อยละ 71 ที่เหลือที่ไม่มี dnDSA สูญเสียไตที่ได้รับการปลูกถ่ายจากสาเหตุอื่น ได้แก่ IFTA (Interstitial fibrosis and tubular atrophy), cellular rejection, diabetic nephropathy และ BK nephropathy

พยาธิกำเนิด และการดำเนินของโรค

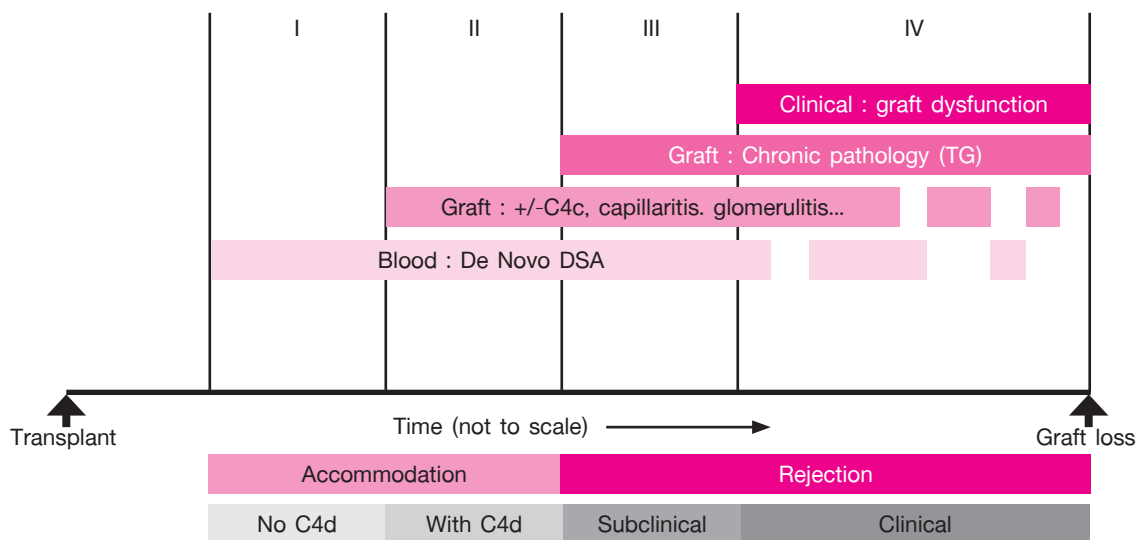
cABMR มักเกิดหลังการปลูกถ่ายไตไปนานระยะหนึ่ง พยาธิสภาพของไตใน cABMR จะพบลักษณะของ Transplant glomerulopathy (TG) โดยพยาธิกำเนิดเชื่อว่าเกิดจากการที่ B cell และ plasma cell ถูกกระตุ้นให้สร้าง DSAs ขึ้นมา^{8,9} (รูปที่ 1) จากนั้นมีการจับกันของ DSAs (โดยเฉพาะ class II HLA antibodies) กับ HLA class I และ class II (Human Leukocyte Antigens) หรือ non-HLA antigen บนผิวของ allograft endothelial cells (EC) ในระยะแรกทำให้เกิดการอักเสบ การรวมของเซลล์โดยผ่านทางกลไก คือ จาก antibody โดยตรง จับกับ cell-surface antigens จากการกระตุ้น complement (ผ่านทาง classical pathway) โดยเฉพาะ C1q และ C4d alloantibodies ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิด TG ใน cABMR หรือจาก cellular Fc receptors หรือเกิดร่วมกันทำให้เกิดการอักเสบโดย Inflammatory cells ต่างๆ ซึ่งมีการเกิดซ้ำๆ และต่อเนื่อง เกิดการซ่อมแซมเซลล์ที่บาดเจ็บจนเกิดเป็นลักษณะ duplication ของ glomerular basement membrane (GBM) และมีการแยกเป็นหลายๆชั้นของ endothelial cell ของ peritubular capillary (PTC)



รูปที่ 1 แสดงถึงพยาธิกำเนิดของ donor-specific antibody-mediated endothelial injury ต่อ renal allografts คัดลอกจาก Farkash and Colvin⁹

การดำเนินของโรคแบ่งออกได้เป็น 4 ระยะ¹⁰ หลังปลูกถ่ายไต ระยะแรกมีการตรวจพบ dnDSA ก่อน ยังไม่มีการเปลี่ยนแปลงของพยาธิสภาพไต ระยะที่สองพบว่าที่ PTC มีการสะสมของ C4d (ซึ่งเป็น split product จาก C4b) ซึ่งเกิดจากมีการกระตุ้น complement ผ่านทาง classical pathway ส่วน cABMR ที่ C4d negative เชื่อว่าเกิดผ่านกลไกอื่นที่ไม่ใช่ complement ระยะนี้พบมีการอักเสบของ endothelial cell ทั้ง glomerulitis และ peritubular capillaritis

ทั้งระยะที่หนึ่งและสองจะยังไม่แสดงอาการ (accommodation) ระยะที่สามมีลักษณะพยาธิสภาพของไตแบบเรื้อรัง คือ TG หรือ IFTA (subclinical rejection) และระยะที่สี่ graft dysfunction มีการเพิ่มขึ้นของ creatinine และตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะผิดปกติ (clinical rejection) สุดท้ายถ้าโรครยังดำเนินต่อไป ก็จะนำไปสู่ graft loss ในที่สุด (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 แสดงถึง natural history ของ chronic antibody-mediated rejection ดัดแปลงมาจาก Colvin¹⁰

พยาธิสภาพของไต

1. การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา (light microscopy; LM)¹¹

Glomeruli : TG คือลักษณะที่พบบ่อยที่สุดของ cABMR คำจำกัดความของ TG คือ มี duplication หรือ multilayering ทั่วๆ ของ GBM (มากกว่าร้อยละ 10 ของ glomerular capillary loops เห็นได้ชัดถ้าย้อมด้วย PAS หรือ Silver (รูปภาพที่ 3) โดยที่ไม่มีลักษณะเฉพาะของ de novo หรือ recurrent glomerular disease หรือมีลักษณะของ chronic thrombotic microangiopathies (TMA)

Tubule ไม่มีลักษณะเฉพาะ พบ tubular atrophy อาจจะพบแบบเฉพาะที่หรือกระจายทั่วไปได้เกิดจากการที่ tubule ขาดเลือด เนื่องจากพยาธิสภาพของ PTC และ glomeruli

Interstitial ไม่มีลักษณะเฉพาะ แต่ใน cABMR จะเจอ fibrosis ได้บ่อย และพบว่าพยาธิสภาพจะไปในทางเดียวกันกับการเกิด tubular atrophy ตำแหน่ง fibrosis จะพบมี mononuclear cell infiltrate ได้หลากหลาย ทั้ง small lymphocytes, plasma cells และ mast cells

PTC : มีพยาธิสภาพ 2 แบบที่สัมพันธ์กับ cABMR อย่างชัดเจน คือ multilamination ของ PTC basement membrane และ capillaritis อย่างไรก็ตาม การประเมิน multilamination ที่เหมาะสมควรประเมินจาก electron microscopy (EM) PTC mononuclear cell capillaritis ใน late biopsies พบว่าสัมพันธ์ชัดเจนกับ DSA, glomerulitis และ C4d deposition บางครั้งอาจตรวจพบปริมาณของ PTC ลดลง ซึ่งการลดลงของความหนาแน่นของ PTC per unit

area ใน late graft biopsy พบว่าสัมพันธ์กับ interstitial fibrosis และ graft dysfunction ที่มากขึ้นแต่ไม่ได้สัมพันธ์กับ cABMR

Arteries : arterial vascular stenosis เป็นลักษณะเฉพาะที่เจอใน late graft rejection โดยสาเหตุเป็นได้จากทั้ง antibody หรือ T cells หรือทั้งคู่ มีการใช้คำที่หลากหลาย ได้แก่ chronic allograft vasculopathy, sclerosing transplant vasculopathy, graft atherosclerosis และ transplant arteriopathy เป็นต้น

2. การตรวจด้วยกล้อง immunofluorescence (IF) หรือ immunohistochemistry (IHC)¹¹

Glomeruli : จากการศึกษาพบว่ามีการสะสมของ C4d เล็กน้อยตลอด GBM เจอได้ร้อยละ 6 จากการย้อม IF ไม่พบการสะสมของ immunoglobulin หรือพบได้เล็กน้อย ยกเว้น IgM อาจจะพบที่ mesangium และตลอด GBM ได้บ้าง

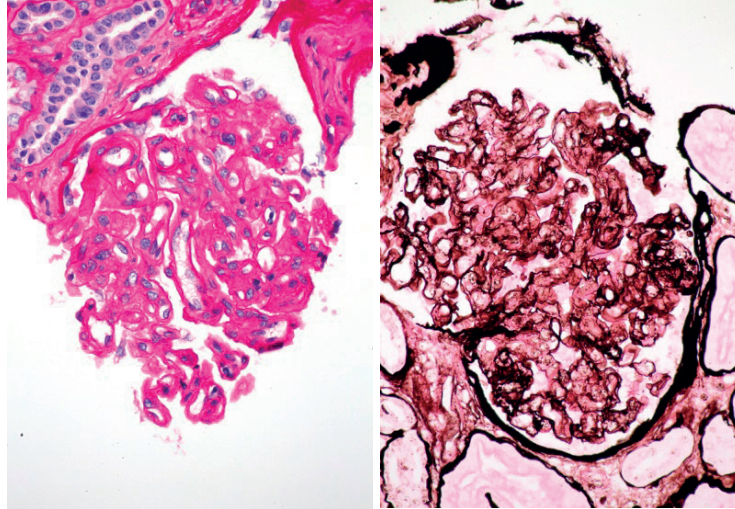
PTC : พบมีการสะสมของ C4d ได้ประมาณร้อยละ 50 ของ graft ที่เป็น transplant arteriopathy หรือ glomerulopathy โดยมีลักษณะ pattern เป็นแบบ linear และ circumferential (รูปภาพที่ 4) เหมือนกับใน acute ABMR การที่ C4d ติดสะสมที่ capillaries ลดลงอาจมีปัจจัยมาจากการลดลงของ antigen expression, endothelial complement inactivation, complement fixation by the DSA ขาดหายไปและ/หรือ loss of PTC

3. การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (electron microscopy; EM)¹¹

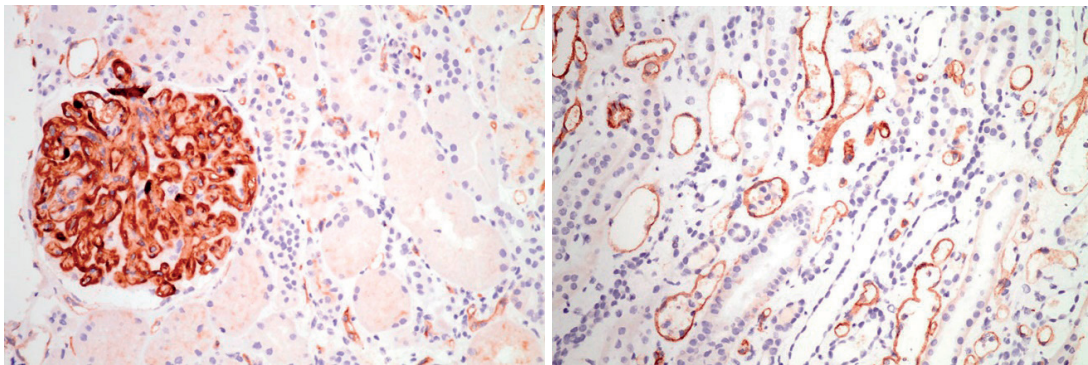
Glomeruli : มีการเปลี่ยนแปลงของ ultrastructure (รูปภาพที่ 5) พบลักษณะของ TG ประกอบด้วย glomerular endothelial

swelling, subendothelial widening และ GBM duplication โดยอาจเห็นเป็น multilamination ของ GBM ทั้ง capillary lumen ไม่เห็น basement membrane ที่ปกติ อาจพบลักษณะอื่นที่แสดงถึงการบาดเจ็บของ endothelium ได้แก่ loss of the normal fenestrations, mesangial matrix เพิ่มขึ้น บางครั้งพบว่ามี mesangiolysis มี focal effacement ของ foot process หรืออาจจะเป็นแบบ extensive ได้

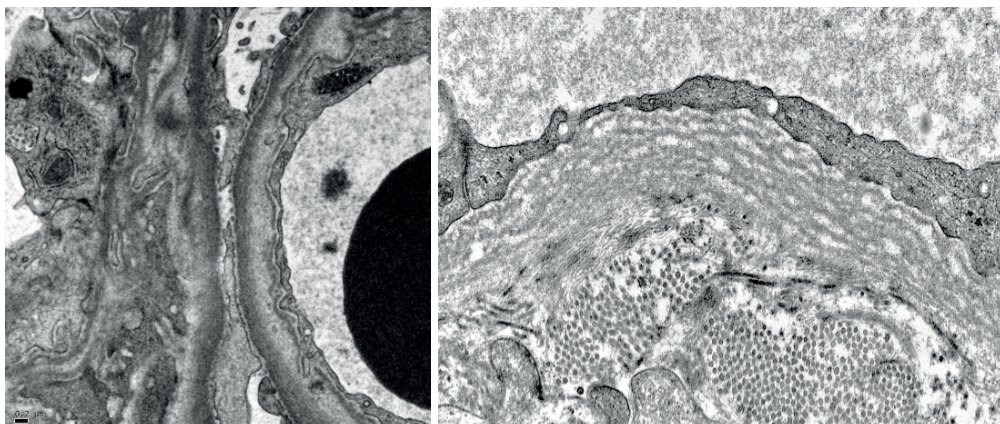
PTC:พบลักษณะของ basement membrane multilamination ซึ่งไม่ได้เป็น pathognomonic สำหรับ ABMR จึงมีการศึกษาเพื่อหาความจำเพาะพบว่า severe PTC lamination (lamination ตั้งแต่ 7 ชั้นใน 1 capillary และตั้งแต่ 5 ชั้นใน 2 capillaries) มี positive predictive value สำหรับ cABMR ร้อยละ 50 แต่ถ้าพบว่ามี C4d positive หรือ capillaritis ให้นึกถึงสาเหตุจาก cABMR มากขึ้น



รูปที่ 3 แสดงลักษณะของการเกิด duplication หรือ multilayering ทั่วๆ ของ GBM ย้อมด้วย PAS และ Jones silver stain. (อนุเคราะห์ภาพจาก ผศ.นพ.สุชิน วรวิชะวงศ์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล)



รูปที่ 4 แสดง C4d deposition ที่ glomerulus และ PTC โดยการย้อมด้วยวิธี IHC (อนุเคราะห์ภาพจาก ผศ.นพ.สุชิน วรวิชะวงศ์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล)



รูปที่ 5 รูป electron microscopy แสดงให้เห็นถึง glomerular endothelial swelling, subendothelial widening และ GBM duplication (ซ้าย), basement membrane ของ PTC มี multilamination (ขวา) (อนุเคราะห์ภาพจาก ผศ.นพ.สุชิน วรวิชะวงศ์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล)

อาการและอาการแสดง (Clinical manifestations)

cABMR พบได้บ่อยหลังการปลูกถ่ายไตไป 1 ปี พบความชุกที่ 5 ปี ถึงร้อยละ 20¹² อาการจะค่อยเป็นค่อยไป และไม่เฉพาะเจาะจง (1) ประกอบด้วย proteinuria เป็นอาการที่พบได้บ่อย ประมาณครึ่งหนึ่งมี proteinuria มากกว่า 1 กรัมต่อวันและอาจพบ nephrotic range proteinuria ได้ส่วนใหญ่การทำงานของไต

มักจะผิดปกติโดยต้องไม่สามารถหาสาเหตุอื่นมาอธิบายได้

การวินิจฉัย (Diagnosis)

Chronic, active ABMR ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยตาม Banff classification 2013¹³ โดยพบทั้ง 3 ข้อตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ Chronic, active ABMR ตาม Banff classification 2013

การวินิจฉัยต้องตรวจพบทั้ง 3 ข้อ^{a,c}

1. Morphologic evidence of chronic tissue injury, including one or more of the following:

- Transplant glomerulopathy (cg>0)^d, if no evidence of chronic TMA
- Severe peritubular capillary basement membrane multilayering (requires EM)^e
- Arterial intimal fibrosis of new onset, excluding other causes^f

2. Evidence of current/recent antibody interaction with vascular endothelium, including at least one of the following:

- Linear C4d staining in peritubular capillaries (C4d2 or C4d3 by IF on frozen sections, or C4d>0 by IHC on paraffin sections)
- At least moderate microvascular inflammation ([g+ptc]≥2)^b
- Increased expression of endothelial activation and injury transcripts (ENDATs) or other gene expression markers of endothelial injury in the biopsy tissue, if thoroughly validated

3. Serologic evidence of donor-specific antibodies (HLA or other antigens)

^a For all ABMR diagnoses, it should be specified in the report whether the lesion is C4d-positive (C4d2 or C4d3 by IF on frozen section; C4d>0 by IHC on paraffin sections) or without evident C4d deposition (C4d0 or C4d1 by IF on frozen sections; C4d0 by IHC on paraffin sections).

^b In the presence of acute TCMR, borderline infiltrates or evidence of infection, ptc≥2 alone is not sufficient to define moderate microvascular inflammation and g must be ≥ 1.

^c Lesion of chronic, active ABMR can range from primarily active lesions with early TG evident only by EM (cg1a) to those with advanced TG and other chronic changes in addition to active microvascular inflammation. In the absence of evidence of current/recent antibody interaction with the endothelium, the term active should be omitted; in such cases DSA may be present at the time of biopsy or at any previous time posttransplantation.

^d Includes GBM duplication by EM only (cg1a) or GBM double contours by LM.

^e ≥ 7 layers in one cortical peritubular capillary and ≥5 in two additional capillaries, avoiding portions cut tangentially.

^f While leukocytes within the fibrotic intima favor chronic rejection, these are seen with chronic TCMR as well as chronic ABMR, and are therefore helpful only if there is no history of TCMR. An elastic stain may be helpful as absence of elastic lamellae is more typical of chronic rejection and multiple elastic lamellae are most typical of arteriosclerosis, although these findings are not definitive.

การรักษา และการป้องกัน

เนื่องจาก cABMR มีพยาธิกำเนิดจากการสร้าง alloantibodies โดยเฉพาะ DSAs ซึ่งอาจจะเกิดได้ทั้งก่อนการปลูกถ่ายไตหรือหลังปลูกถ่ายไตก็ได้ การรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มี DSAs ก่อนการปลูกถ่ายไต คือ การป้องกันการเกิด acute ABMR เนื่องจากภาวะ acute ABMR เป็นสาเหตุที่สำคัญของการเกิด cABMR โดยการรักษาหลักในปัจจุบันคือการทำให้ desensitization ซึ่งจะช่วยป้องกันการเกิดทั้ง acute และ chronic ABMR¹⁴ ได้แก่ การให้ high-dose intravenous immunoglobulins (IVIg 2 กรัมต่อ กิโลกรัม ตามการศึกษาของ Cedars-Sinai Medical center หรือการทำ plasmapheresis ร่วมกับการให้ low dose IVIg (100 มิลลิกรัม ต่อ กิโลกรัม หลังการทำ plasmapheresis แต่ละครั้ง) ตามการศึกษาของ John Hopkins Hospital นอกจากนี้ จากการศึกษาของ

Stegall และคณะมีการให้ eculizumab ทั้งก่อนและหลังการปลูกถ่ายไต ในผู้ป่วยที่มี DSAs positive เกิด acute rejection ร้อยละ 7.7 เทียบกับ กลุ่มควบคุมเกิดร้อยละ 41.2 แต่อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามไป 2 ปี หลังการปลูกถ่ายไตพบว่าอัตราการเกิด cABMR ไม่แตกต่างกัน ในทั้งสองกลุ่ม ส่วนผู้ป่วยที่มี dnDSA ภายหลังการปลูกถ่ายไต ซึ่งอาจสัมพันธ์กับการเกิด acute ABMR ควรได้รับการรักษาไปตาม แนวทางการรักษาสำหรับ acute ABMR ในกรณีนี้ที่ตรวจพบมี dnDSA แต่ไม่พบมีการเสื่อมการทำงานของไต (stable allograft function) ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่าจะต้องให้การรักษายังไร การตรวจติดตามระดับของ DSA และตรวจติดตามพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อไต โดยการทำให้ protocol biopsy อาจจะช่วยในการตัดสินใจการรักษา ส่วนการป้องกัน เช่น การให้ rituximab, eculizumab และการทำ splenectomy นั้นพบว่าไม่ได้มีผลต่อการเกิด dnDSA

เมื่อเกิด cABMR แล้ว ในทางทฤษฎีวิธีการรักษาใดที่ใช้รักษา acute ABMR ก็น่าจะนำมาใช้รักษา cABMR ได้ด้วย¹⁵ ยาที่มีการนำมาใช้รักษาภาวะ ABMR ที่มีการศึกษามีหลายชนิดได้แก่ corticosteroids, plasmapheresis, IVIG, rituximab (anti-CD20, B-cell depleting monoclonal antibody), bortezomib (proteasome inhibitor), eculizumab (anti-C5, complement inhibition) และ lymphocyte-depleting antibodies (ATG) เป็นต้น พบว่ามีเพียงบางการศึกษาที่ได้ประโยชน์ คือ การให้ IVIG ร่วมกับ rituximab มีการศึกษาของ Billing และคณะ¹⁶ ศึกษาในผู้ป่วยเด็ก 20 ราย ให้การรักษาด้วย IVIG 1 กรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้งสัปดาห์ละครั้ง 4 ครั้ง และตามด้วย rituximab 375 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นที่ผิว 1 สัปดาห์หลัง IVIG dose สุดท้าย ติดตามไป 2 ปี พบว่ามีอัตราการลดลงของ eGFR ช้าลง จาก 7.6 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตรของพื้นที่ผิวต่อเดือน 6 เดือนก่อนรักษาเป็น 2.1 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตรของพื้นที่ผิวต่อเดือน 6 เดือนระหว่างการรักษา ($p=0.0013$) การศึกษาของ Smith และคณะ¹⁷ (Retrospective review) ศึกษาการให้ rituximab 3-5 ครั้งอย่างเดียว หรือให้ร่วมกับการรักษาวิธีอื่น 14 ราย เปรียบเทียบกับ 17 รายที่เป็นกลุ่มควบคุม ให้ยาตัวอื่นที่ไม่ใช่ rituximab พบว่ามีค่าเฉลี่ย allograft survival ดีกว่าในกลุ่มที่ได้ rituximab (685 วัน) เมื่อเทียบกับในกลุ่มควบคุม (439 วัน) ซึ่งในกลุ่มที่ได้ rituximab 8 รายที่ตอบสนอง ค่าเฉลี่ย allograft survival คือ 1180 วัน ส่วน 6 รายไม่ตอบสนอง ค่าเฉลี่ย allograft survival คือ 431 วัน สรุปว่ากลุ่มที่ตอบสนองต่อ rituximab มีค่าเฉลี่ย allograft survival ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนองและกลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติการศึกษาของ Hong และคณะ¹⁸ ในผู้ป่วย 6 รายที่วินิจฉัย cABMR ได้รับ rituximab 375 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นที่ผิวครั้งเดียว และตามด้วย IVIG 0.4 กรัมต่อกิโลกรัม วันละครั้ง 4 วัน พบว่ามี 3 รายที่ตอบสนองโดยมี allograft function ดีขึ้นและการทำงานของไตคงที่ ส่วนอีก 3 รายไม่ตอบสนอง เนื่องจากกลุ่มนี้มีการทำงานของไตลดลงมากกว่า ตรวจพบ proteinuria มากกว่าและมีพยาธิสภาพของไตแบบความเสียหายมากกว่า (IFTA score) การศึกษาของ An และคณะ¹⁹ ในผู้ป่วย cABMR 18 ราย ให้ rituximab 375 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นที่ผิวครั้งเดียว และตามด้วย IVIG 0.4 กรัมต่อกิโลกรัม วันละครั้ง 4 วัน เทียบความแตกต่างการเปลี่ยนแปลงของ eGFR ก่อนและหลังการรักษา (Δ GFR ต่อเดือน) พบว่าสามารถชะลอการลดลงของ eGFR จาก 1.8 ± 1 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตรของพื้นที่ผิวต่อเดือนก่อนรักษาเป็น 0.4 ± 1 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตรของพื้นที่ผิวต่อเดือน ($p < 0.05$) นอกจากนี้มีการศึกษา ยาอีกตัว คือ bortezomib โดย Lee และคณะ²⁰ ในผู้ป่วย 11 ราย ที่มีภาวะ refractory ABMR คือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย conventional treatment (plasmapheresis, IVIG และ rituximab) โดยให้ bortezomib 1-2 cycle ขนาดยา 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นที่ผิววันที่ 1, 4, 8 และ 11 พบว่าที่ 3 เดือนค่าเฉลี่ย eGFR เพิ่มขึ้นจาก 17 ± 9.25 เป็น 36.91 ± 22.15 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตรของพื้นที่ผิว ($p=0.007$) ซึ่งมี 5 รายที่มี CG score 2-3 และตอบสนองต่อ bortezomib 3 ราย

นอกจากนี้ การรักษาดังกล่าวก็มีความสำคัญเช่นเดียวกัน โดยแนะนำให้ควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ และ

ให้ยาที่ยับยั้งการทำงานของ renin-angiotensin system เพื่อหวังผลลด proteinuria ด้วย แต่ข้อมูลปัจจุบันยังไม่พบว่าการรักษาดังกล่าวจะช่วยเพิ่ม graft survival ใน cABMR ที่สำคัญต้องสอบถามเน้นย้ำกับผู้ป่วยทุกครั้งที่มาติดตามการรักษาที่คลินิกปลูกถ่ายไตในเรื่องการกินยาสม่ำเสมอและถูกต้อง การให้ยากดภูมิที่เหมาะสมติดตามระดับยาอย่างสม่ำเสมอ²¹ ส่วนในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อ rejection แนะนำให้ตรวจเลือดเพื่อคัดกรองหา DSAs และการทำ protocol biopsies เพื่อวินิจฉัย และให้การรักษา cABMR ได้เร็วขึ้น

สรุป

Chronic ABMR ทำให้มีการสูญเสียไตที่ได้รับการปลูกถ่ายในระยะยาว มักมีพยาธิสภาพที่ไตแบบถาวร (Transplant glomerulopathy) ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มี DSAs ก่อนปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยที่เกิด de novo DSA หรือผู้ป่วยที่รับประทานยาไม่สม่ำเสมอ เป็นต้น การเฝ้าระวัง คอยติดตามการเกิด DSAs และการป้องกัน จึงมีความสำคัญ ส่วนการรักษา ณ ปัจจุบัน ให้การรักษาเหมือนกับ acute ABMR แต่ยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงประสิทธิภาพของการรักษา และอัตราการอยู่รอดของไตในระยะยาวต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Ugarte R, Kiangkitiwan B, Haririan A. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation. In: Weir MR, Lerma EV, editors. *Kidney Transplantation*. 1st ed. New York: Springer; 2014. p. 281-300.
2. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341(23):1725-30.
3. Purnell TS, Auguste P, Crews DC, Lamprea-Montealegre J, Olufade T, Greer R, et al. Comparison of life participation activities among adults treated by hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(5):953-73.
4. Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A, Kandaswamy R, Sutherland DE, Payne WD, et al. 2202 kidney transplant recipients with 10 years of graft function: what happens next? *Am J Transplant* 2008; 8(11):2410-9.
5. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation* 2010; 90(1):68-74.
6. Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG, et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant* 2009; 9(11):2520-31.
7. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant* 2012; 12(5):1157-67.
8. Clatworthy MR. Targeting B cells and antibody in transplantation. *Am J Transplant* 2011; 11(7):1359-67.

9. Farkash EA, Colvin RB. Diagnostic challenges in chronic antibody-mediated rejection. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8(5):255-7.
10. Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(4):1046-56.
11. Nickleit V, Mengel M, Colvin R. Renal Transplant Pathology. In: Jennette JC, Olson JL, Silva FG, D'Agati VD, editors. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014. p. 1372-83.
12. Smith RN, Colvin RB. Chronic alloantibody mediated rejection. *Semin Immunol* 2012; 24(2):115-21.
13. Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, et al. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant* 2014; 14(2):272-83.
14. Salvadori M, Bertoni E. Chronic renal allograft dysfunction antibody-mediated: An update. *EMJ Neph* 2014:191-9.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work G. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 3:S1-155.
16. Billing H, Rieger S, Susal C, Waldherr R, Opelz G, Wuhl E, et al. IVIG and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up. *Transplant Int* 2012; 25(11):1165-73.
17. Smith RN, Malik F, Goes N, Farris AB, Zorn E, Saidman S, et al. Partial therapeutic response to Rituximab for the treatment of chronic alloantibody mediated rejection of kidney allografts. *Transpl Immunol* 2012; 27(2-3):107-13.
18. Hong YA, Kim HG, Choi SR, Sun IO, Park HS, Chung BH, et al. Effectiveness of rituximab and intravenous immunoglobulin therapy in renal transplant recipients with chronic active antibody-mediated rejection. *Transplant Proc* 2012; 44(1):182-4.
19. An GH, Yun J, Hong YA, Khvan M, Chung BH, Choi BS, et al. The effect of combination therapy with rituximab and intravenous immunoglobulin on the progression of chronic antibody mediated rejection in renal transplant recipients. *J Immunol Res* 2014; 2014:828732.
20. Lee J, Kim BS, Park Y, Lee JG, Lim BJ, Jeong HJ, et al. The Effect of Bortezomib on Antibody-Mediated Rejection after Kidney Transplantation. *Yonsei Med J* 2015; 56(6):1638-42.
21. Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM, Zhong W, Matas A, Samaniego M. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches. *Am J Transplant* 2014; 14(2):255-71.

Chronic antibody-mediated rejection

Krittapong Somboon, Opas Traitanon

*Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine,
Thammasart University*

Abstract

Kidney transplantation is the best modality for end stage renal disease patients because of good quality of life and good survival more than others modalities. Chronic antibody-mediated rejection (cABMR) is the common cause of late allograft dysfunction and graft loss. B cell and plasma cell play a role to repeated endothelial injury through complement-dependent and independent mechanisms, which are activated to produce donor-specific antibodies. The pathology to endothelial cells were shown chronic irreversible lesion, for example transplant glomerulopathy. Proteinuria and renal impairment were the most common of clinical presentation. The current diagnosis of cABMR, as defined by the Banff classification 2013, relies on the association of the following three criteria: first, morphologic evidence of chronic tissue injury; second, evidence of current/recent antibody interaction with vascular endothelium and third, serologic evidence of DSAs. The desensitisation protocol can prevent both acute and cABMR, who have preform DSAs or ABO incompatibility. For the treatment of established cABMR have a low evidence base, now treatment as acute ABMR. Moreover, supportive care, like control blood pressure, appropriate immunosuppressive drugs and check adherence to treatment maybe prolong graft survival. Monitoring circulating DSA and protocol biopsy are the best options for the early identification and control cABMR.

Keywords: chronic rejection, antibodies, donor-specific antibodies, kidney transplantation, transplant glomerulopathy.

ภาวะไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA

ANCA-associated glomerulonephritis (AAGN)

ศรียา จารัสพันธุ์, วรากรณ์ เลี้ยวรเศรษฐ์

หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏวชิร

บทคัดย่อ

ภาวะไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) เป็นสาเหตุของไตอักเสบแบบ crescent ที่พบได้บ่อยในผู้ใหญ่โดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุ มีพยาธิสภาพแบบ necrotizing glomerulonephritis พบร่วมกับการเกิด crescent โดยตรวจไม่พบการสะสมของภูมิคุ้มกันหรือพบในปริมาณน้อย ร่วมกับการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็ก มี 4 กลุ่มโรคที่สำคัญ ได้แก่ Granulomatosis with polyangitis, Microscopic polyangitis, Eosinophilic with polyangitis, Renal limited vasculitis พยาธิกำเนิดโรคยังซับซ้อนและไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน แต่มีหลายการศึกษาสนับสนุนทฤษฎีความผิดปกติของ neutrophil และ Tcell โดยร้อยละ 70-90 ของผู้ป่วยโรคนี้พบ ANCA ในกระแสเลือดซึ่งมีแอนติเจนที่จำเพาะคือ Proteinase 3, Myeloperoxidase และมีการศึกษาพบ anti-LAMP 2 เป็นแอนติบอดีชนิดใหม่ที่พบถึงร้อยละ 90 ในผู้ป่วย AAGN ปัจจัยและความเสี่ยงในการเกิดโรคยังไม่ทราบแน่ชัด อาจเกิดจากการติดเชื้อ การได้รับยาและสารบางอย่าง หรือจากความผิดปกติทางพันธุกรรม ดังนั้นการวินิจฉัยอาศัยความแตกต่างของกลุ่มอาการที่พบร่วม การตรวจทาง serology และการตรวจพยาธิวิทยาทางไต

คำสำคัญ: ไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA, หลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA, proteinase 3, myeloperoxidase, พยาธิกำเนิด, การให้ยากดภูมิคุ้มกัน

บทนำ

Rapid progressive glomerulonephritis (RPGN) เป็นกลุ่มอาการที่มีการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว (อัตราการกรองของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ภายในระยะเวลาเป็นสัปดาห์ถึง 3 เดือน) ร่วมกับการอักเสบของโกลเมอรูลัส (glomerulonephritis) และเนื้อไตส่วนอื่นอย่างรุนแรง ตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ (dysmorphic hematuria), โปรตีนรั่วในปัสสาวะ (glomerular proteinuria) โดยมีลักษณะทางพยาธิสภาพไตแบบ extensive crescent formation ซึ่งโดยทั่วไปจะพบ crescent formation มากกว่าร้อยละ 50 ของจำนวนโกลเมอรูลัสทั้งหมด เรียกตามลักษณะพยาธิสภาพ crescentic glomerulonephritis พบได้ร้อยละ 2-7¹⁻³ ของการตรวจชิ้นเนื้อไต แบ่งตามสาเหตุและลักษณะของพยาธิวิทยาในการติดสีเรืองแสงฟลูออเรสเซนซ์ (Immunofluorescence) เป็น 3 กลุ่มหลักคือ 1) ANCA associated GN 2) Immune complex GN 3) Anti-GBM GN ซึ่งภาวะไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA หรือ ANCA-associated GN (AAGN) เป็นสาเหตุของผู้ป่วย crescentic GN ที่พบบ่อยในต่างประเทศ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอาการและอาการแสดงของ Systemic vasculitis ร่วมด้วย ปัจจุบันพบว่าเกือบร้อยละ 85 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้มี circulating ANCA antibodies แต่มีผู้ป่วยส่วนน้อยที่ตรวจไม่พบ ANCA (antineutrophil cytoplasmic autoantibodies) หรือกลไกทางภูมิคุ้มกันอื่นๆ (idiopathic crescentic GN) ร่วมกับในปัจจุบันยังมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการรักษาด้วยยากดภูมิรูปแบบใหม่ๆ ซึ่งการทำความเข้าใจสาเหตุและปัจจัยเสี่ยง อีกทั้งพยาธิกำเนิดของโรค นำไปสู่ความเข้าใจในการรักษาได้อย่างเหมาะสม

จึงนำมาสู่วัตถุประสงค์ของบทความนี้ เพื่อทบทวนวรรณกรรมและการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับ AAGN แนวทางสืบค้นข้อมูลส่วนใหญ่ นำมาจากรฐานข้อมูล Pubmed คัดเลือกบทความและวิจัยที่เกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์ การวินิจฉัย พยาธิกำเนิด และการรักษา AAGN คำจำกัดความ และอุบัติการณ์ของโรค

AAGN เป็นภาวะที่มีไตอักเสบ มีพยาธิสภาพแบบ Necrotizing glomerulonephritis ตรวจไม่พบการสะสมของภูมิคุ้มกันหรือพบในปริมาณน้อย โดยวิธี Immunofluorescence หรือ Electron microscope ร่วมกับการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็ก ตรวจพบ ANCA ในเลือดโดยวิธี indirect IF พบได้ทั้งแบบ C-ANCA (cytoplasmic) หรือ P-ANCA (perinuclear) เมื่อตรวจโดยวิธี ELISA พบได้ทั้งแบบ anti-proteinase (PR3) หรือ antimyeloperoxidase (MPO) มีกลุ่มโรคที่สำคัญ 4 โรค ได้แก่ Granulomatosis with polyangitis (Wegener) (GPA), Microscopic polyangitis (MPA), Eosinophilic granulomatosis with polyangitis (Churg-stauss) (EGPA) และ renal limited vasculitis (RLV) ทั้ง 4 โรคมีลักษณะพยาธิสภาพทางไตที่คล้ายกัน ดังนั้นการวินิจฉัยอาศัยความแตกต่างของกลุ่มอาการที่พบร่วม ซึ่ง GPA ตรวจพบ necrotizing granulomatous inflammation โดยพบร่วมได้บ่อยกับระบบทางเดินหายใจ

MPA เป็นการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็กที่ไม่พบลักษณะของ granulomatous inflammation ขณะที่ GPA เป็นการอักเสบของหลอดเลือดแบบ necrotizing granulomatous inflammation ร่วมกับ asthma และ eosinophilia⁴

อุบัติการณ์ของ AAGN เกิดร้อยละ 60 ของผู้ป่วย RPGN ในสหรัฐอเมริกา สำหรับประเทศไทยพบร้อยละ 24 เป็นสาเหตุอันดับสองรองจาก immune complex mediated GN พบมากร้อยละ 80 ในผู้ป่วยสูงอายุ (มากกว่า 60 ปี) เพศชายพบมากกว่าเล็กน้อย พบในประชากรผิวขาวมากกว่าผิวดำ¹⁻³ ในเอเชียพบ MPO-ANCA ได้บ่อยกว่า PR3-ANCA⁵ โดยความชุกของ GPA และ MPA พบ 25 คนใน 100,000 ประชากร ส่วน EGPA พบ 10 คนใน 100,000 ประชากร⁽⁶⁾

พยาธิกำเนิด

กลไกการเกิดโรคยังไม่ทราบชัดเจนว่า ANCA เกิดมาได้อย่างไรมีผู้ตั้งทฤษฎีหลายสมมติฐานจากการทดลองเกี่ยวกับกลไกการเกิดว่าอาจเกี่ยวข้องกับ Autoantigen complementarity โดยทฤษฎีนี้เชื่อว่าการเกิดภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองขึ้นนั้นไม่ได้เกิดจากแอนติเจน หรือสารอื่นที่มีลักษณะคล้ายกันไป (mimicry) กระตุ้นโดยตรงแต่ถูกกระตุ้นจากสายเปปไทด์ complementary หรือ mimicry ของมัน โดยยีนที่การศึกษาคือ PR3 มีการสังเคราะห์ complementary PR3 (cPR3) จาก antisense PR3 DNA หรือจากส่วนของเชื้อโรคที่มีส่วนของสารพันธุกรรมเหมือนกัน แล้วไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันทำให้เกิด autoantibody และตัวมันเองไปกระตุ้นการสร้าง anti-idiotypic antibody ที่สามารถไปจับกับ PR3 ได้ และมีการศึกษาพบโปรตีนที่อยู่ใน granule ของ neutrophil และอยู่ร่วมกับ MPO และ PR3 มีชื่อว่า lysosomal membrane protein-2 (LAMP-2) ซึ่งพบได้มากที่ผิวเซลล์ neutrophil ปกติและเซลล์บุผนังหลอดเลือด ทำให้ง่ายต่อการจับกับภูมิคุ้มกันต่อต้านมากกว่า สารนี้มีโครงสร้างคล้ายกับ FimH ของแบคทีเรียแกรมลบ และจากหลักฐานการทดลองปัจจุบันพบว่าเกี่ยวข้องกับ neutrophil ที่ถูกกระตุ้น (Primed neutrophil) ทำให้เกิด necrotizing vasculitis โดยการติดเชื้อเป็น antigen presenting cells กระตุ้น macrophage ให้หลั่ง cytokine (IL-1 β , TNF) เกิดกระบวนการ priming ของ neutrophil มีผลแสดงแอนติเจนของ ANCA บนผิวเซลล์ ซึ่ง ANCA เป็นภูมิคุ้มกันที่ต่อต้านองค์ประกอบใน granule ของ neutrophil, monocyte lysosome, IgG พบร้อยละ 70-90 ใน small vessel vasculitis สารแอนติเจนที่มีความสำคัญคือ PR3, MPO⁷ ซึ่งปัจจัยที่ทำให้แอนติเจนเพิ่มมากขึ้นได้แก่ ปัจจัยทางพันธุกรรมบางอย่าง ทำให้มีการแสดงออกของ PR3 ที่ผิวเซลล์มากขึ้น การสูญเสียยีนที่ควบคุมการทำงานของ MPO และ PR3 โดย Ciavatta DJ และคณะพบการลดลงของ สาร histone ที่ชื่อ trimethylated histone H3 at lysine 27 (H3K27me3) ซึ่งมีบทบาทยับยั้งการทำงานของยีนที่สร้าง PR3 และ MPO และยังพบว่ามีการกระบวนการ methylation ของ RUNX3 promoter มากขึ้นส่งผลให้ขาด RUNX3 ในการสร้าง H3K27me3 ผ่านกระบวนการ methyltransferase ทำให้ขาดด้วยยับยั้งการแสดงของ PR3 และ MPO ที่ผิวเซลล์ ต่อมาเมื่อเกิดการจับกันระหว่างแอนติเจนบนผิวของ primed neutrophil โดยผ่านทั้งการจับกันระหว่างส่วน F(ab)2 ของ ANCA กับแอนติเจน และส่วน Fc กับ Fc γ receptor ชนิด IIa และ III ตำแหน่งบน PR3 ที่ ANCA ไปจับนั้นอยู่ใกล้กับบริเวณที่เอนไซม์มาออกฤทธิ์ทำลาย PR3 ส่งผลป้องกันให้ PR3 คงอยู่นานขึ้น และสามารถกระตุ้นกระบวนการอักเสบจาก neutrophil ผ่านทาง spleen tyrosine (Syk) kinase, protein

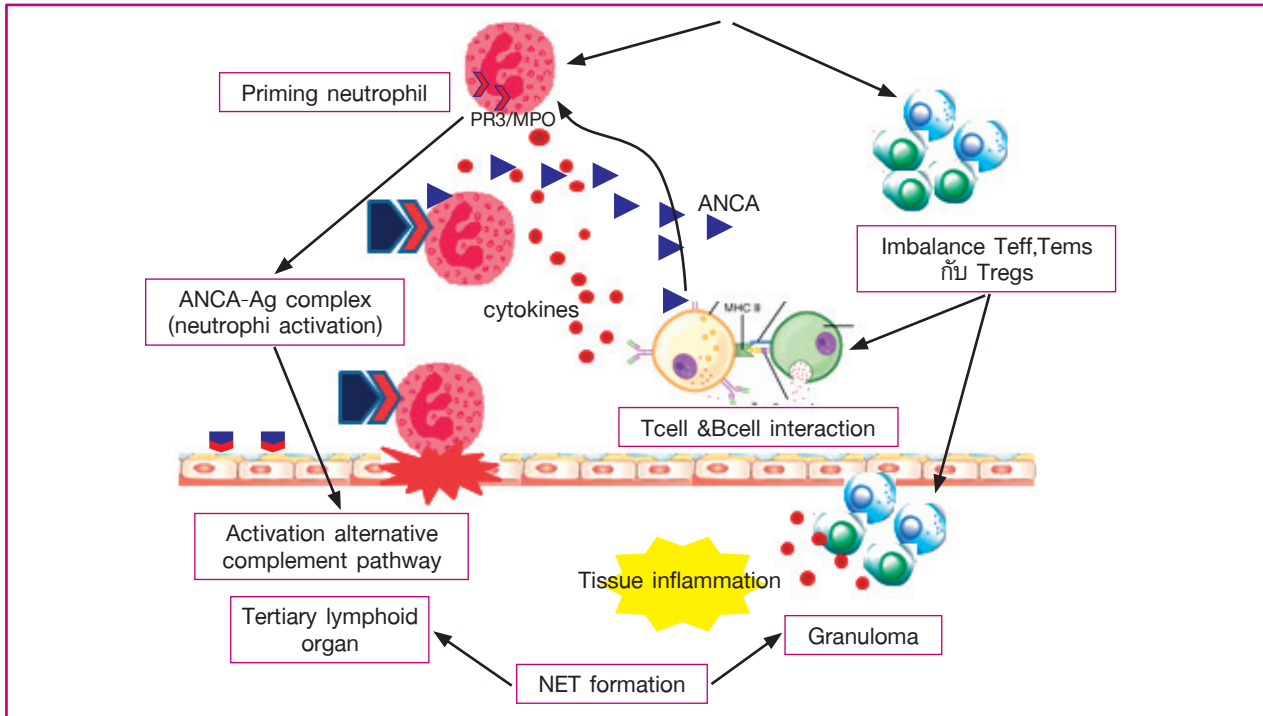
kinase c β ร่วมกัน สามารถกระตุ้น protein kinase B และทำให้เกิด phosphorylation ของ phosphoinositide 3-kinase (PI3K) ได้ และจะถูกส่งต่อเป็นชั้นๆจนเกิดการหลั่งสารอักเสบ (cytokines) จาก neutrophil และ ANCA จะกระตุ้นให้เกิดการเคลื่อนที่ของ neutrophil เกาะกับผิวเซลล์หลอดเลือดผ่านทาง adhesion molecule คือ β 2-integrin และ GTP binding protein chemokine receptor เกิดการหลั่ง toxic oxygen metabolite หลั่ง IgG จาก granule ในจำนวนนั้นมีเอนไซม์ myeloperoxidase (MPO) และ proteinase 3 (PR3) มาทำลายผนังหลอดเลือด และหลอดเลือดทำหน้าที่เป็นแอนติเจนให้ ANCA เกาะเป็น Immune complex แล้วเกิดกระบวนการอักเสบผ่าน alternative complement pathway โดยพบว่ามีการหลั่งสาร MPO หรือ oxygen radical จาก granule ของ neutrophil สามารถไปกระตุ้นให้เกิด C3 และ C5 ได้ อีกทั้งยังพบมี receptor ของ C5a อยู่บน neutrophil อีกด้วย และการจับกันระหว่าง C5a กับ receptor กระตุ้นให้เกิด primed neutrophil ได้ มีการศึกษาโดย Xing GQ และคณะรายงานสารที่ตรวจพบในชั้นเนื้อไตในผู้ป่วย MPO AAGN 7 คนพบสาร C3d และ Factor B แต่ไม่พบ C4d ที่เป็นสารในกลไกแบบ common นอกจากนี้ neutrophil ยังสามารถหลั่งสารอักเสบอื่นๆ อีกหลายชนิด เช่น interleukin (IL) 1 β , TNF α , IL 6, IL 8, monocyte chemoattractant protein 1 เป็นต้น ซึ่งไปเรียกเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันอื่นๆ เช่น T lymphocyte, monocyte เข้ามาในบริเวณที่มีการอักเสบ ทำให้สมดุล T-cells เปลี่ยนแปลง โดยกระตุ้น effector และ memory T-cells ยับยั้งการทำงานของ regulatory T-cells (Tregs) ทำให้หลั่ง cytokine กระตุ้นให้เกิด neutrophil priming และส่งเสริมให้เกิด T-cells/B-cells interaction กระตุ้นการเกิด granuloma และ tertiary lymphoid organs ทำให้มีการสร้าง local ANCA ทำลายเนื้อเยื่อเพิ่มขึ้น และ neutrophil ที่ตายกลายเป็นโปรตีนในรูป Neutrophil extracellular trap (NET) formation กระตุ้น dendritic cells และ B-cells มีผลให้การอักเสบดำเนินต่อไปและยับยั้งการทำงานของ Tregs⁸ นอกจากนี้ B-cell มีหน้าที่หลักในการสร้างแอนติบอดี และยังสามารถนำเสนอแอนติเจนให้กับ T-cell ดังนั้นความผิดปกติของ T-cell ในหลอดเลือดต้องผ่าน B-cell ด้วย และมีการศึกษาที่พบว่าการรักษาที่จำเพาะต่อ B-cell มีประสิทธิภาพดีในการรักษา AAV พยาธิสภาพดังกล่าวนี้ไม่สามารถอธิบายในผู้ป่วย ANCA-negative associated vasculitis (รูปที่ 1)

สาเหตุและปัจจัยเสี่ยง

ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดในโรคกลุ่มนี้ อาจเกิดจากปัจจัยทางการติดเชื้อ สิ่งแวดล้อม และทางพันธุกรรม ซึ่งการติดเชื้อสัมพันธ์กับการเกิดโรค GPA มากที่สุดคือ เชื้อ S. aureus ปีพ.ศ.2531-2534 มีการศึกษาในผู้ป่วย GPA 57 รายพบเชื้อนี้ในจมูกได้ถึงร้อยละ 63 และแนวโน้มในการกำเริบของโรคมากขึ้นในผู้ป่วยที่พบเชื้อนี้ ในปีพ.ศ.2549 มีการศึกษาของ Kain R และคณะพบสารภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองต่อ human lysosomal membrane protein-2 (LAMP-2) ในผู้ป่วย ANCA positive pauci immune GN ถึงร้อยละ 90¹⁰ ในปีเดียวกันมีการพบ antiplasminogen antibodies ร้อยละ 25 ในผู้ป่วย PR3 ANCA-associated vasculitis (AAV) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิดหลอดเลือดดำอุดตัน มีผลต่อการทำงานของไตที่ลดลง¹¹ ยังมีปัจจัยจากยาทำให้เกิด AAV คือยาในกลุ่มต้าน

การทำงานของไทรอยด์ (propylthiouracil มากกว่า methimazole) พบมากที่สุด hydralazine, D-penicillamine, minocycline โดยยา propylthiouracil สัมพันธ์กับการกระตุ้น MPO-ANCA มักเกิดหลังได้รับยาเป็นปีและได้รับยาขนาดไม่มากได้ นอกจากนี้การสัมผัสสารซิลิกาสัมพันธ์กับโรคภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง โดยมีการศึกษาแบบ Case control พบว่าผู้ป่วย AAV เคยมีประวัติสัมผัสซิลิกาสูงขึ้น 4.4 เท่า¹²

ส่วยปัจจัยทางพันธุกรรมมีรายงานความสัมพันธ์ ระหว่าง ยีนบน MHC class II allele HLA DRB 1-15 เพิ่มความเสี่ยงต่อ PR3-AAV¹³ และในปี 2548 มีรายงานการที่มี single nucleotide polymorphism บนยีนที่สร้าง protein tyrosine phosphatase (PTPN22)¹⁴ สัมพันธ์กับการเกิด AAV นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่ขาด เอนไซม์ alpha-1 antitrypsin (AAT) ซึ่ง AAT เป็นตัวตั้งต้นในการยับยั้ง PR3 ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด GPA¹⁵



รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงกลไกและพยาธิกำเนิด ANCA associated vasculitis (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 8)

ลักษณะทางคลินิก

มักมาด้วย flu like illness (ไข้ หนาวสั่น ปวดเมื่อย ปวดข้อ เบื่ออาหาร น้ำหนักลด) ซึ่งอาการของโรคกลุ่มนี้มีหลากหลาย ขึ้นกับตำแหน่งที่เกิดพยาธิสภาพ และความรุนแรงของโรค ทำให้เกิด หลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบ อาการทางไตเจอได้ 1 ใน 3 ของผู้ป่วย systemic small vessel vasculitis¹⁶ พบได้บ่อยร้อยละ 80-90 ใน GPA และ MPA ส่วน EGPA พบได้น้อยกว่าร้อยละ 45 โดยอาการ ที่พบบ่อยคือ ปัสสาวะเป็นเลือด (dysmorphic RBC และ RBC cast) โปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบ subnephrotic proteinuria ส่วน RLV มักมาด้วยอาการทางไตเป็นหลักแต่สามารถพัฒนาอาการนอกไต แบบ GPA หรือ MPA ได้

โรคในกลุ่มนี้ยังพบอาการทางระบบอื่น ๆ ร่วมด้วยได้ เช่น อาการทางปอดร่วมกับไต ผิวหนังร่วมกับไต เป็นต้น ซึ่งอาการทาง ปอดเจอได้ตั้งแต่ ไอ หอบเหนื่อย ถึงไอเป็นเลือด พบ Pulmonary hemorrhage ได้ในกลุ่ม GPA และ EGPA มากกว่า MPA ภาพถ่ายรังสีปอดพบ nodular หรือ cavitating lesions และมีความผิดปกติทางเดินหายใจส่วนบนได้ เช่น subglottic stenosis, sinusitis, rhinitis, nasal septal collapse, otitis media, ocular disease ซึ่งพบได้บ่อยใน GPA ส่วน EGPA อาจมีประวัติ allergic rhinitis, asthma และตรวจพบ eosinophilia อาการในระบบอื่นที่พบได้ขึ้น กับว่าเกิดหลอดเลือดอักเสบที่อวัยวะใด เช่น cutaneous purpura

(leukocytoclastic angitis), urticaria, livido reticularis, Peripheral neuropathy (พบบ่อยใน EGPA แบบ mononeuritis multiplex) อาการที่พบได้ไม่บ่อยเช่น myocarditis, pericarditis, conduction system abnormalities, abdominal pain, hematochesia⁴ (สรุปเปรียบเทียบลักษณะทางคลินิก ตารางที่ 1)

การวินิจฉัย

โดยทาง serology ตรวจหา ANCA ในผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกเข้าได้กับ vasculitis พบ ANCA positive ร้อยละ 82-94 ใน GPA หรือ MPA ซึ่ง PR3-ANCA พบได้บ่อยใน GPA ขณะที่ MPO-ANCA พบได้บ่อยใน MPA, EGPA และ RLV⁴ ยังพบ ANCA negative ได้ร้อยละ 10-20 การตรวจหา ANCA มี 2 วิธี 1) Indirect immunofluorescence assay (IFA) และ 2) Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) การตรวจด้วยวิธี IFA เป็นการตรวจที่มีความไวสูง ส่วน ELISA เป็นการตรวจที่มีความจำเพาะสูง IFA เป็นการตรวจโดยใช้ cell neutrophil เป็นสารตั้งต้นกับสาร ANCA ของผู้ป่วย และใช้สารเรืองแสงซึ่งจะติดสารเรืองแสงได้ 2 แบบคือ

1. ติดสีใน cytoplasm ของ neutrophil เรียก cytoplasmic (c-ANCA) บ่งถึง PR3-ANCA
2. ติดสีรอบๆ นิวเคลียส เรียก perinucleus (p-ANCA) บ่งถึง MPO-ANCA

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกและANCAที่พบใน ANCA-associated glomerulonephritis

	Granulomatosis with polyangitis (GPA)	Micoscopic polyangitis (MPA)	Eosinophilic granulomatosis with polyangitis (EGPA)	Renal limited vasculitis (RLV)
ความผิดปกติทางไตที่พบ (ร้อยละ)	80	90	45	100
ระบบอื่นที่พบความผิดปกติร่วม	ปอด และหูคอจมูก (ร้อยละ90)	ปอด (ร้อยละ 50) กล้ามเนื้อและกระดูก (ร้อยละ60)	ปอด (ร้อยละ90) ระบบประสาท (ร้อยละ60) ทางเดินอาหาร (ร้อยละ 70)	ไม่พบ
การอักเสบแบบ granulomatous	พบ	ไม่พบ	พบ	ไม่พบ
Asthma และeosinophilia	ไม่พบ	ไม่พบ	พบ	ไม่พบ
ANCA ที่ตรวจพบ PR3:MPO:negative	70:25:5	40:50:10	5:40:55	20:70:10

การตรวจ IFA ไม่ได้มีความจำเพาะสูง แต่การตรวจ c-ANCA มีความจำเพาะกับ vasculitis มากกว่า ซึ่งผู้ป่วยที่มี p-ANCA มักมีแอนติเจนอื่นนอกเหนือจาก MPO, PR3 เช่น lactoferrin, elastase, cathepsin- G, catalase, lysozyme เป็นต้น⁽⁴⁾ อาจพบในภาวะอื่นๆเช่น โรคที่มีการอักเสบ และโรคติดเชื้อเรื้อรัง ควรตรวจ ELISA ร่วมกันเพื่อเพิ่มความไวและความจำเพาะ พบว่าผู้ป่วยที่ตรวจด้วย IFA ให้ผลลบ เมื่อตรวจด้วย ELISA พบร้อยละ 5 ของผู้ป่วยให้ผลบวก ELISA เป็นการตรวจหาแอนติเจนที่จำเพาะของ ANCA ซึ่งส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่มี c-ANCA จะมีแอนติเจนที่จำเพาะต่อ PR3 ส่วน p-ANCA จะมีแอนติเจนที่จำเพาะต่อ MPO

การตรวจ ANCA ในคนปกติพบผลเลือดบวกจากวิธีนี้ได้้น้อยมาก แต่พบผลบวกจากไตอักเสบลุบัสได้ 1 ใน 4 เป็น p-ANCA ตรวจ ELISA พบผลบวกได้ประมาณร้อยละ 5 ในขนาดต่ำ¹⁷ เช่นเดียวกันยังพบ ANCA ในโรคไตอักเสบจาก antiGBM antibodies และImmune complex ได้ร้อยละ 25

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆที่บ่งถึงการอักเสบในร่างกาย เช่น ESR, CRP สูงขึ้น albumin ในเลือดต่ำลง ซึ่งไม่จำเพาะ และอาจตรวจพบ eosinophil ในเลือดสูงขึ้น (มากกว่า 1,500 เซลล์ /มล.) ใน EGPA

การส่งตรวจชิ้นเนื้อไตเพื่อดูลักษณะทางพยาธิวิทยาทางไต มีบทบาทสำคัญในการวินิจฉัยดังจะกล่าวในส่วนต่อไป

นอกจากการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจทาง

พยาธิวิทยา การวินิจฉัยแยกโรคต้องอาศัยความแตกต่างของอาการที่พบร่วม โดยปี พ.ศ.2533 ทาง American College of Rheumatology (ACR) ได้กำหนดเกณฑ์วินิจฉัย¹⁸ ไว้สำหรับ GPA และEGPA (ตารางที่ 2 ในภาคผนวก) การวินิจฉัย MPA ไม่มีเกณฑ์ที่ชัดเจน โดยต้องไม่พบหลักฐานของสองโรคข้างต้นจึงจะวินิจฉัย ทำให้มีปัญหาในการวินิจฉัยโดยเฉพาะ GPA กับ MPA ความแตกต่างมีเพียงการพบการอักเสบแบบ granulomatous ของระบบทางเดินหายใจแบบในโรค GPA และสังเกตได้ว่า ACR criteria ไม่ได้นำผลตรวจ ANCA อยู่ในเกณฑ์ด้วย และในปี พ.ศ.2555 International Chapel Hill Consensus Conference ได้ให้คำจำกัดความและจัดกลุ่มหลอดเลือดอักเสบใหม่ เพื่อการวินิจฉัยตามลักษณะทางพยาธิสภาพของขนาด บริเวณที่พบ และอวัยวะที่เกี่ยวข้อง แยก MPA จาก GPA และEGPA โดยไม่มีการอักเสบของหลอดเลือดแบบ granulomatous มีการตรวจทาง Serology ผลของ ANCA ร่วมด้วยจำเพาะกับ MPO-ANCA หรือ PR3-ANCA และANCA-negative ซึ่งกลุ่มนี้ลักษณะอาการเหมือนโรค GPA, MPA และRLV แต่อาจมีANCA ที่ไม่สามารถตรวจพบได้ด้วยวิธีปัจจุบัน หรือมีความจำเพาะต่อสารที่ยังไม่ทราบ และทาง CHCCเปลี่ยนการเรียกชื่อโรค Wegener granulomatosis เป็น Granulomatous with polyangitis ซึ่งการแบ่งกลุ่มตาม ANCA serology ดีในแง่การทำนายผลของโรคในระยะยาวและแนวโน้มในการกลับเป็นซ้ำแต่สุดท้ายแล้วการรักษาด้วยยากดภูมิต้านทานอาจไม่ได้แตกต่างกัน

ตารางที่ 3 เกณฑ์การวินิจฉัย GPA และEGPA (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 18)

โรค	เกณฑ์วินิจฉัย
GPA วินิจฉัย 2 ใน 4 ข้อ (ความไวร้อยละ 88, ความจำเพาะร้อยละ 92)	• Nasal or oral inflammation (แผลในปากที่มีอาการเจ็บหรือไหม้ได้ มีเลือดหรือหนองออกมูก) • Abnormal CXR (พบ nodules, fixed infiltrates หรือ cavities) • Urinary sediment (พบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ) • Granulomatous inflammation on biopsy (ตรวจชิ้นเนื้อพบการอักเสบของเส้นเลือด หรือผนังหลอดเลือดแบบ granulomatous)
EGPA วินิจฉัย 4 ใน 6 ข้อ (ความไวร้อยละ 85, ความจำเพาะร้อยละ 99.7)	• Asthma • Eosinophilia (จำนวน eosinophil มากกว่าร้อยละ 10 ของเม็ดเลือดขาวทั้งหมด) • Mono or polyneuropathy (พบความผิดปกติของเส้นประสาทส่วนปลายอย่างน้อย 1 เส้น) • Migratory/transitory pulmonary infiltrates (พบรอยโรคปอดเคลื่อนที่หรือหายได้) • Paranasal sinus abnormality (ไซนัสอักเสบเฉียบพลันหรือเรื้อรัง หรือตรวจทางรังสีไซนัสที่บ่งชี้มากขึ้น) • Extravascular eosinophilia on biopsy (ตรวจชิ้นเนื้อพบ eosinophil กระจุยอยู่รอบหลอดเลือดแดง arteriole หรือ venule)

พยาธิสภาพทางไต และการดำเนินโรค

การตรวจพยาธิสภาพทางไตพบได้ตั้งแต่ mild focal and segmental glomerulonephritis ในผู้ป่วยที่มี asymptomatic hematuria และไตยังทำงานปกติ ในระยะเริ่มแรกอาจพบ segmental fibrinoid necrosis เกิด crescent ได้เล็กน้อย ถ้ารุนแรงมากขึ้นพบ global necrosis ร่วมกับ circumferential cellular crescent ขนาดใหญ่ ซึ่งการเกิด crescent เป็นพยาธิสภาพที่พบได้บ่อย ความรุนแรงของพยาธิสภาพใน GPA และ MPA จะมากกว่า EGPA พบการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพทางไตแบบ granulomatous ได้น้อย สามารถพบความผิดปกติแบบ interstitial nephritis โดยพบเซลล์อักเสบใน tubule และ interstitium ได้บางครั้งอาจพบ eosinophil ร่วมด้วยใน EGPA พบการอักเสบของหลอดเลือดไตได้ พบบ่อยในระดับหลอดเลือด interlobular arterites, vasa recta

การตรวจหาสารภูมิคุ้มกันโดยวิธีการย้อมสารเรืองแสง (Immunofluorescence) ไม่พบหรือพบในปริมาณน้อยของอิมมูโนโกลบูลิน และสารคอมพลีเมนต์ ผลตรวจทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนไม่พบหรือพบเล็กน้อยของ Immune complex type electron dense deposit, Foci glomerular necrosis และมีการอุดตันของหลอดเลือดเล็กๆได้¹⁶ อย่างไรก็ตามในบางครั้งสามารถตรวจพบสารภูมิคุ้มกันจากการย้อมสารเรืองแสง และกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนได้ ซึ่งบ่งถึงความรุนแรงของโรคที่มากขึ้น โดย Hass M และคณะพบสารภูมิคุ้มกันสะสมในชั้นเนื้อไตจากการตรวจโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนร้อยละ 50 ในผู้ป่วยที่ผลตรวจชิ้นเนื้อไตเข้าได้กับ crescentic GN ที่ตรวจพบ ANCA ในเลือด โดยสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคที่เป็นมากขึ้น

นอกจากนี้ในโรค anti - glomerular basement membrane antibody (anti-GBM) สามารถตรวจพบ ANCA ร่วมด้วยซึ่งพบได้ร้อยละ 10-30 เรียกโรค double antibody positive โดยส่วนใหญ่ตรวจพบ MPO-ANCA มากกว่า มีการศึกษาพบว่า เกิดจาก ANCA

ทำลาย glomerular capillaries ที่ไต จนทำให้เกิดการแสดงออกของแอนติเจนที่ GBM และเกิดการสร้างแอนติบอดีต่อ GBM ตามมา ซึ่งการตรวจชิ้นเนื้อไตพบแบบ Crescentic GN คล้ายคลึงกับ MPO-AAV

การตรวจพยาธิสภาพทางไตยังสามารถพยากรณ์การดำเนินโรคได้ด้วย ในปี พ.ศ.2553 Berden AE และคณะ¹⁹ ศึกษาการตรวจชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วย 100 คน ที่มีอาการทางคลินิกและผลตรวจ histology ยืนยันเป็น ANCA associated GN โดยแบ่งความรุนแรงตามพยาธิวิทยาเป็น 4 กลุ่มคือ Focal (พบโกลเมอรูลัสผิดปกติมากกว่าร้อยละ 50) Crescentic (พบ cellular crescent มากกว่าร้อยละ 50) Mixed (พบโกลเมอรูลัสปกติ มี cellular crescent และ global glomerulosclerosis น้อยกว่าร้อยละ 50) Sclerotic (พบ global glomerulosclerosis มากกว่าร้อยละ 50) สามารถบอกการพยากรณ์โรคที่ 1 ปี และ 5 ปี โดยอัตราการรอดชีวิตมากที่สุดในกลุ่ม focal ร้อยละ 93 ส่วนกลุ่ม sclerotic อัตราการรอดชีวิตน้อยที่สุดร้อยละ 50 แต่การศึกษานี้ไม่ได้รวมพยาธิสภาพของ interstitium และหลอดเลือดของไตไปด้วย

ปัจจัยที่สำคัญต่อการทำงานของไตในระยะยาว คือ ระดับครีเอตินินในเลือดเมื่อเริ่มรักษา มีความสำคัญในการวินิจฉัยแต่เริ่มแรก และเริ่มการรักษาได้อย่างเหมาะสม ปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีวิตที่มากขึ้นคือ การรักษาภาวะเลือดออกปอดและการติดเชื้อ และหลีกเลี่ยงการให้ยากดภูมิที่มากเกินไปเพราะเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ และปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลลัพธ์ไม่ดี คือ อายุมาก ระดับครีเอตินินในเลือดสูง ภาวะเลือดออกปอด ไตวายที่ต้องล้างไตถาวร ดังนั้นถ้ารักษาแต่เริ่มแรกดี อาจทำให้โรคสงบได้ นอกจากนี้พบว่า GPA MPA EGPA และ RLV มีการพยากรณ์โรคเหมือนกันในกรณีที่ไตอักเสบรุนแรง แต่ EGPA พบไตอักเสบไม่บ่อยส่วนใหญ่ตายจากสาเหตุทางหัวใจ และผู้ป่วยที่มี MPO-ANCA มีการพยากรณ์โรคทางไตดีกว่า PR3-ANCA

การรักษ

บทความนี้เน้นการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม ANCA-AGN เป็นหลัก ซึ่งเป็นโรคที่รุนแรงและอันตรายถึงชีวิตสูงร้อยละ 90 ของผู้ป่วยโรคนี้ ถ้าไม่ได้รับยากดภูมิจะเสียชีวิตใน 2 ปี หลังจากใช้ยากดภูมิพบอัตรารอดชีวิตและไม่มีไตวายมากขึ้นร้อยละ 75 ดังนั้นเป้าหมายการรักษา คือ การรักษาในช่วงเริ่มแรก (induction) ให้โรคสงบ การรักษาต่อเนื่อง (maintenance) หลังจากโรคสงบ และการรักษาเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำ (Relapse) ในปี พ.ศ.2552 EUVAS/EULAR แบ่งระดับความรุนแรงของโรค AAV เพื่อใช้ช่วยตัดสินใจในการรักษา ANCA-AGN จัดอยู่ในกลุ่ม generalized (ไตอักเสบหรืออวัยวะอื่นที่รุนแรง และค่าครีเอตินิน น้อยกว่า 5.6 มก./ดล.) และ severe (ไตอักเสบหรือ อวัยวะที่สำคัญล้มเหลว และค่าครีเอตินิน มากกว่า 5.6 มก./ดล.)

การรักษาในช่วงเริ่มแรก (induction) แนะนำให้ cyclophosphamide (CY) แบบรับประทาน (POCY) ขนาด 200 มก./กก./วัน (สูงสุด 200 มก.) หรือทางหลอดเลือดดำ (IVCY) ขนาด 0.75 กรัม/ตร.ม. ผิวกายทุก 3-4 สัปดาห์ ลดขนาดลง 0.5 กรัม/ตร.ม. ผิวกายหากอายุมากกว่า 60 ปี หรืออัตราการกรองของไตน้อยกว่า 20 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ผิวกาย หลังจากนั้นปรับตามจำนวนเม็ดเลือดขาวให้มากกว่า 3000/ลบ.ม. ให้ยา 3-6 ครั้ง ร่วมกับ Prednisolone ขนาด 1 มก./กก./วัน (สูงสุด 60 มก.) ให้ขนาดสูงอย่างน้อย 1 เดือนแล้วลดขนาดยาไม่ควรน้อยกว่า 15 มก./วัน ที่เวลา 3 เดือน อาจให้ Pulse methylprednisolone 500 มก./วัน เป็นเวลา 3 วันถ้าต้องการผลรักษาที่เร็ว²⁰ ปีพ.ศ.2552 มีการศึกษาแบบสุ่มช้อย่ CYCLOP²¹ ในผู้ป่วย GPA/MPA จำนวน 149 คนที่มีค่าครีเอตินิน น้อยกว่า 5.6 มก./ดล. เปรียบเทียบการให้ยา Pulse IVCY ขนาด 15 มก./กก. (ไม่เกิน 1.2 กรัม/ครั้ง) เป็นเวลา 3 วันช่วงแรกให้ทุก 2 สัปดาห์ 3 ครั้ง ตามด้วยให้ทุก 3 สัปดาห์ กับให้ยา POCY ขนาด 2 มก./กก./วัน (ไม่เกิน 200./วัน) ในการทำให้โรคสงบแล้วให้ยาต่อไปอีก 3 เดือนทั้ง 2 กลุ่ม ติดตามผู้ป่วยนาน 18 เดือน พบว่าทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างของอัตราทำให้โรคสงบที่ 9 เดือนหลังการรักษา กลุ่ม IVCY มีปริมาณยาสะสมต่ำกว่า และเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำน้อยกว่า แต่อัตราการกลับเป็นซ้ำในกลุ่ม IVCY สูงกว่าแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เห็นได้ว่าจำนวนผู้ป่วยไม่เพียงพอในการทำให้เห็นความแตกต่างทางสถิติ และการให้ยา CY ในการศึกษาที่ค่อนข้างนาน เมื่อเทียบในการศึกษาอื่นๆ คือให้ยาหลังจากรักษาต่อเนื่อง 3 เดือน ซึ่งอาจทำให้ปริมาณยาทั้ง 2 กลุ่มแตกต่างกันมาก ต่อมาปีพ.ศ. 2553 มีการศึกษา Systematic review ได้รวมการศึกษาปีพ.ศ.2540-2552 พบการให้ยาแบบ Pulse IVCY มีอัตราโรคกลับเป็นซ้ำสูงกว่า relative risk 1.79 (CI 1.11-2.87, p0.02) ดังนั้นการรักษาในระยะเริ่มแรกสามารถให้ยาแบบ IVCY หรือ POCY ได้ แต่ถ้าโรคกลับเป็นซ้ำหรือไม่สงบหลังการรักษาแบบ Pulse IVCY ควรเปลี่ยนเป็น POCY แทน

นอกจากการรักษาหลักข้างต้นแล้วยังมีทางเลือกอื่น เช่น rituximab (RTX), Mycophenolate mofetil (MMF) สามารถใช้แทน CY ที่มีผลข้างเคียงเยอะเมื่อต้องใช้ปริมาณมากและเป็นเวลานาน (ขนาดสะสมมากกว่า 36 กรัม เพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งเม็ดเลือดขาว และกระเพาะปัสสาวะ) ในปีพ.ศ.2553 มีการศึกษาแบบสุ่มช้อย่ RAVE และ RITUXVAS²² โดย RAVE

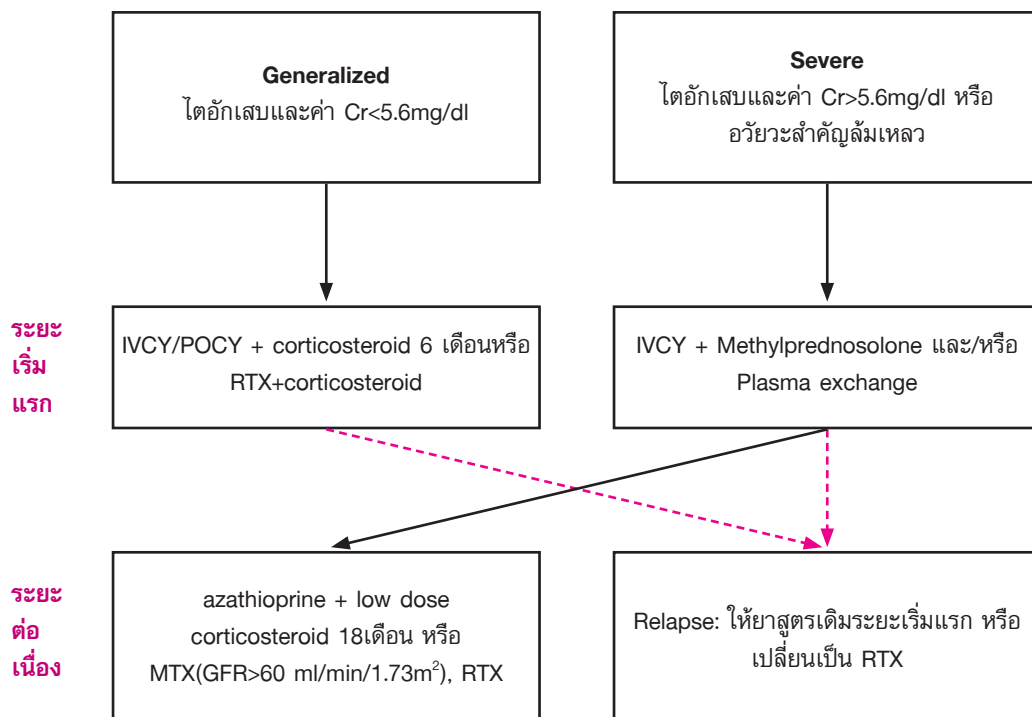
ศึกษาในผู้ป่วย GPA/MPA 197 คน มีค่าครีเอตินินน้อยกว่า 4 มก./ดล. หรือไม่มีภาวะเลือดออกปอด ให้ RTX ขนาด 375 ตร.ม. ผิวกายเป็นเวลา 4 สัปดาห์เทียบกับ POCY 2 มก./กก./วัน ให้ 3-6 เดือนจนโรคสงบเปลี่ยนเป็น azathiopine ในระยะต่อเนื่อง ทั้ง 2 กลุ่มได้รับยา pulse methylprednisolone 1 กรัม/วัน ตามด้วย prednisolone 1 มก./กก./วัน พบว่าอัตราการเกิดโรคสงบและหยุดยา Prednisolone ที่ 6 เดือนทั้ง 2 กลุ่มไม่ต่างกัน (ร้อยละ 64 และ ร้อยละ 53, p=0.09 ตามลำดับ) POCY และในปี พ.ศ. 2556 มีการติดตามการรักษาในระยะยาวที่ 12 เดือนและ 18 เดือนจากการศึกษานี้ พบว่ามากกว่าร้อยละ 60 ยังคงได้รับการรักษาแบบเดิมโดย โรคยังสงบที่ 12 เดือนและ 18 เดือนในกลุ่ม RTX ร้อยละ 48 และ 39 เทียบกับร้อยละ 39 และ 33 ในกลุ่มควบคุม เห็นได้ว่าการให้ RTX ไม่ได้ด้อยไปกว่า POCY และ RTX รักษาโรคกลับเป็นซ้ำดีกว่า ที่ 6 เดือน (p=0.01) และ 12 เดือน (p=0.01) แต่ไม่แตกต่างกันที่ 18 เดือน และพบปัจจัยที่ทำให้โรคกลับเป็นซ้ำมากกว่าในกลุ่มที่พบ PR3-ANCA, GPA, หรือโรคกลับเป็นซ้ำตั้งแต่แรก นอกจากนี้ในกลุ่มโรคกลับเป็นซ้ำตรวจพบ B cells ในกระแสเลือดร้อยละ 88 และ ร้อยละ 55 ตามลำดับจากกลุ่ม RTX และกลุ่มควบคุม และการเพิ่มขึ้นของ ANCA titer ไม่ได้เป็นตัวทำนายโรคกลับเป็นซ้ำในทั้ง 2 กลุ่ม จากการศึกษาเห็นได้ว่าการให้ RTX ไม่ได้ด้อยกว่า POCY ที่การรักษาใน 18 เดือน และสามารถทำให้โรคสงบได้ที่ 12-18 เดือน แต่อาจจะไม่สามารถนำไปใช้กับผู้ป่วยที่มีไตอักเสบรุนแรง และ ภาวะเลือดออกปอดรุนแรงได้ ส่วน RITUXVAS เป็นการศึกษาในผู้ป่วย AAV 44 คนที่ค่าเฉลี่ยการทำงานของไต 18 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ผิวกาย ให้ RTX 375 ตร.ม. ผิวกายร่วมกับ pulse IVCY สัปดาห์ที่ 0 และ 2 เทียบกับ pulse IVCY 3-6 เดือน แล้วให้ระยะต่อเนื่องด้วย azathiopine ในกลุ่มควบคุม พบอัตราการสงบของโรคที่ 12 เดือน และภาวะแทรกซ้อนไม่ต่างกันทั้ง 2 กลุ่ม เห็นได้ว่าทั้ง 2 การศึกษาการให้ยา RTX ไม่ต่างจากยา CY ในการทำให้โรคสงบและผลข้างเคียงน้อยกว่า สามารถใช้เป็นยาทางเลือก แต่ต้องรอข้อมูลผลการรักษาระยะยาว และราคายาที่ยังแพงมาก ส่วนยา MMF เป็นยาที่มีการศึกษาบทบาทการรักษาในการรักษาระยะเริ่มแรก และระยะต่อเนื่อง โดยมีการศึกษาแบบสุ่มขนาดเล็กหรือการทบทวนย้อนหลัง ส่วนใหญ่ศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายไม่รุนแรง ขนาดยา 2 กรัม/วัน ร่วมกับยาสเตียรอยด์ โดยผลการศึกษาย้อนหลังยังมีความขัดแย้งกันในแต่ละรายงาน โดยมีการศึกษาแบบสุ่มขนาดเล็กจากประเทศจีนในผู้ป่วย AAV ที่ไม่รุนแรงมาก (ระดับ creatinine 3.5-3.7 มก./ดล) จำนวน 35 คน โดยแบ่งให้ยา MMF หรือ pulse IVCY เป็นเวลา 6 เดือนพบว่า MMF มีอัตราโรคสงบสูงกว่ามาก ร้อยละ 77.8 เทียบกับ ร้อยละ 44.4 และอัตราการฟื้นฟูการทำงานของไต และความรุนแรงของโรคลดลงดีในกลุ่ม MMF แต่การศึกษานี้มีขนาดเล็ก และผลการศึกษาด้วย CY ดูแย่กว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ ต่อมา มีการศึกษาปี พ.ศ. 2556 ในกลุ่มประเทศยุโรปช้อย่ MYCYC ศึกษาใน AAV ที่มีอวัยวะหลักผิดปกติ โดยแบ่งให้ MMF 2-3 กรัม/วัน หรือ pulse IVCY 15 มก./กก. 6-10 ครั้ง จำนวน 140 คน พบว่า MMF ยังไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอในการทำให้โรคสงบที่ 6 เดือนเมื่อเทียบกับ IVCY ร้อยละ 66 เทียบกับ ร้อยละ 69 (p=0.06, 90%CI -16 - 10%) โดย MMF อาจไม่ได้ประโยชน์ในการทำให้อาการสงบในกลุ่ม AAV ที่มีไตอักเสบแบบรุนแรง ซึ่งต้องรอการศึกษาขนาดใหญ่เพื่อยืนยันต่อไป

การทำ Plasma exchange (PLEX) ช่วยในการขจัด ANCA ในกระแสเลือด แนะนำในผู้ป่วยที่มีไตอักเสบรุนแรง ค่าครีเอตินินมากกว่า 5.6 มก./ดล.หรือได้รับการฟอกเลือดตั้งแต่เริ่มการรักษา หรือมีภาวะเลือดออกปอดร่วมด้วย ให้การรักษาขนาด 60 มล./นน. ทำวันเว้นวันเป็นเวลา 14 วัน โดยใช้ 5%อัลบูมินเป็นสารนำทดแทน²³ ในปีพ.ศ.2550 มีการศึกษาชื่อย่อ MEPEX เปรียบเทียบการทำ PLEX 7 ครั้ง วันเว้นวันใน 14 วันแรกกับ Methylprednisolone 1 กรัม/วัน เป็นเวลา 3 วัน จำนวน 149 คน ทั้ง 2 กลุ่มได้ POCY และ Prednisolone เหมือนกัน พบว่า PLEX มีอัตราการฟื้นคืนของไตที่ 3 เดือนอย่างมีนัยสำคัญและอัตราการเกิดไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ 1 ปี น้อยกว่าร้อยละ 24 แต่อัตราการรอดชีวิตของทั้ง 2 กลุ่มไม่ต่างกัน และมีข้อมูลจาก systematic review ปีพ.ศ. 2553 ยืนยันว่า PLEX สามารถลดการเกิดไตวายเรื้อรังได้เช่นกัน (p0.02) ปัจจุบันยังมีการศึกษาประโยชน์ของ PLEX ในผู้ป่วยไตอักเสบที่รุนแรงน้อยกว่า โดยยังรอผลของการศึกษาชื่อย่อ PEXIVAS ศึกษาในผู้ป่วยที่ค่าการทำงานของไตน้อยกว่า 50 มล./นาที/1.73 ตร.ม.ผิวกาย

การรักษาในระยะต่อเนื่อง (maintenance) พิจารณาให้ต่อในผู้ป่วยที่ตอบสนองจากการรักษาในระยะแรก ยากดภูมิที่แนะนำคือ Azathiopine (AZA)⁽²⁰⁾ โดยในปีพ.ศ. 2546 ชื่อย่อ CYCAZARAM²⁴ เปรียบเทียบยา AZA 2 มก./กก./วัน หลังโรคสงบกับ POCY 1.5 มก./กก./วัน พบอัตราการโรคกลับเป็นซ้ำไม่แตกต่างกัน และมีการศึกษาชื่อย่อ IMPROVE เปรียบเทียบ AZA กับ MMF พบว่า MMF ดีกว่า AZA ในการป้องกันโรคกลับเป็นซ้ำ HR 1.09 (CI 1.06-2.7, p=0.03) แต่ผลข้างเคียงยาทั้ง 2 กลุ่มไม่ต่างกันและยังมีการศึกษาเปรียบเทียบยา methotrexate (MTX) กับ AZA

ชื่อย่อ WEGENT พบว่าระยะเวลาทำให้โรคสงบใกล้เคียงกัน แต่กลุ่ม MTX พบภาวะแทรกซ้อนมากกว่าแบบไม่มีนัยสำคัญทางสถิติและห้ามใช้ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตไม่ดี นอกจากนี้มีการใช้ยา RTX รักษาในระยะต่อเนื่อง ในปี พ.ศ.2557 มีการศึกษาชื่อย่อ MAINRITSAN²⁵ เปรียบเทียบการให้ยา RTX ทางหลอดเลือดดำกับ AZA แบบรับประทาน ส่วนมากของผู้ป่วยเป็น GPA และ PR3-ANCA พบว่าอัตราโรคกลับเป็นซ้ำในกลุ่ม RTX น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 5 กับร้อยละ 29, p=0.003) แต่การศึกษานี้ยังมีข้อคำถามของการกลับเป็นซ้ำในกลุ่มที่ได้ AZA ลดขนาดยาเร็วที่ 12 เดือน ซึ่งโดยเวชปฏิบัติทั่วไปจะเริ่มลดยาที่ 18 เดือน และข้อมูลยังไม่ชัดเจนในการนำไปใช้กับผู้ป่วย MPO-ANCA ดังนั้นยังต้องรอข้อมูลจากการศึกษาชื่อย่อ RITAZAREM ต่อไป นอกจากยากดภูมิแล้วพบว่าการใช้ยาฆ่าเชื้อในกลุ่ม Trimethoprim-sulfamethoxazole อาจช่วยลดโรคกำเริบได้ แต่หลายข้อมูลยังขัดแย้งกัน ดังนั้นอาจได้ประโยชน์ในการใช้เป็นยาร่วมรักษากับผู้ป่วยที่มีโรคระบบทางเดินหายใจส่วนบนร่วม

การรักษาโรคกลับเป็นซ้ำ (relapse) พบได้มากกว่าร้อยละ 50 หลังโรคสงบและมักจะเกิดในปีแรกหลังหยุดยากดภูมิ ปัจจัยที่มีผลคือ การตรวจพบ PR3-ANCA และการติดโรคที่ระบบทางเดินหายใจการให้ยารักษา尚无ข้อสรุปที่แน่ชัด อาจพิจารณาให้ยากดภูมิแบบเดิมเหมือนช่วงเริ่มต้นได้อีก แต่ต้องระวังขนาดยาสะสม และผลข้างเคียงจากยา หรือให้ยาอื่นเช่น RTX ซึ่งมีข้อมูลการศึกษาจาก RAVE ว่า RTX รักษาในกลุ่มโรคกลับเป็นซ้ำได้ดีกว่า แต่อาจไม่เหมาะในการใช้กับผู้ป่วย AAV แบบรุนแรง หรืออาจจะต้องได้รับการบำบัดแทนไต (สรุปการรักษารูปที่ 4)



รูปที่ 4 สรุปแนวทางการรักษา ANCA-associated glomerulonephritis

ในด้านของการติดตามการรักษาด้วย ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) ชนิดใหม่เพื่อดูแนวโน้มในการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำ ซึ่งมีการศึกษาพบ ยีนที่แสดงออกใน CD⁺8 Tcells ที่เกี่ยวข้องกับ IL-7 pathway และ T-cell receptor signaling เป็นตัวบ่งชี้ถึงผลลัพธ์ที่ไม่ดีของ AAV นอกจากนี้ยังใช้ระดับ ANCA ในเลือดเป็นตัวทำนายการกลับเป็นซ้ำของโรคยังมีข้อขัดแย้งกันอยู่ แม้ว่าบางกลุ่มการศึกษาพบความสัมพันธ์ของการเพิ่มขึ้นของ ANCA เพิ่มโอกาสโรคกลับเป็นซ้ำสูงขึ้น (ความไวร้อยละ 79 และความจำเพาะร้อยละ 68) แต่ก็มีการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์นี้ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลการศึกษาจาก RAVE พบว่าการตรวจไม่พบ B เซลล์ และ ANCA ภายหลังการรักษาเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำที่น้อยลง แต่ยังคงต้องรอข้อมูลเพิ่มเติมในการติดตามระดับ B เซลล์และ ANCA ด้วยยา RTX ในระยะต่อเนื่องที่มากกว่านี้

การปลูกถ่ายไตสามารถทำได้ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจาก AAV พบอัตราการเกิดหลอดเลือดอักเสบซ้ำ 0.02 ต่อคนปี ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเป็นซ้ำ (Recurrent disease) ภายหลังการปลูกถ่ายไต และอัตราการเกิด ANCA-AGN ภายหลังปลูกถ่ายไตเทียบเท่ากับไตปกติ

โดยสรุปแล้ว AAGN เป็นภาวะที่มีไตอักเสบมีพยาธิสภาพแบบ Necrotizing glomerulonephritis ตรวจไม่พบการสะสมของอิมมูน หรือพบในปริมาณน้อย ร่วมกับการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็ก ในด้านพยาธิกำเนิดโรคยังซับซ้อนและไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน แต่มีหลายการศึกษาสนับสนุนทฤษฎีความผิดปกติของ neutrophil และ T-cell โดยร้อยละ 70-90 ของผู้ป่วยโรคนี้พบ ANCA ในกระแสเลือดซึ่งมีแอนติเจนที่จำเพาะคือ Proteinase 3 และ Myeloperoxidase ปัจจัยและความเสี่ยงในการเกิดโรคมีหลายอย่างและยังไม่ทราบแน่ชัด ดังนั้นการวินิจฉัยอาศัยความแตกต่างของกลุ่มอาการที่พบร่วม การตรวจทาง serology และการตรวจพยาธิวิทยาทางไต. ในด้านการรักษายังอิงตาม clinical trial ทั้งในระยะเริ่มต้นและระยะต่อเนื่อง ซึ่งปรับไปตามระดับความรุนแรงของโรคในแต่ละคน และต้องคำนึงโรคอื่นที่อาจพบร่วมด้วยได้ ซึ่งยังรอการรักษาใหม่ๆที่อาจตรงต่อพยาธิกำเนิดในการเกิดโรค เพื่อการรักษาที่ตรงจุด และได้ผลการรักษากับผู้ป่วยได้ดีมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

- Jennette JC, Falk RJ. The pathology of vasculitis involving the kidney. *Am J Kidney Dis*.1994; 24:130-41.
- Tang Z, Wu Y, Wang Q, Zeng C, Yao X, Hu W et al. Clinical spectrum of diffuse crescentic glomerulonephritis in Chinese patients. *Chinese Med J* 2003;116:1737-40.
- Somrithkul V, Changsirikulchai S, Radinahamed P, Chalermksanyakorn P. Antineutrophil cytoplasm antibody (ANCA) and rapidly progressive crescentic glomerulonephritis in Thai population. *J Allergy Immuno* 1999; 17:281-7.
- Charles J, Falk RJ, McGregor JG. Renal and systemic vasculitis. *Comprehensive Clinical Nephrology*, Elsevier, 5th edition. 2015; 25:287-302.
- Mahr A, Guillervin L, Poissonnet M, Ayme S. Prevalence of polyarteritis nodosa, microscopic polyangitis, Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome in a French Urban multiethnic population in 2000 a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum*. 2004; 51:92-9.
- Xin G, Zhao MH, Wang HY. Detection rate and antigenic specificities of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Chinese patients with clinically suspected vasculitis. *Clinical Diagn Lab Immunol*. 2004; 11:559-62.
- Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet* 2006; 368:404-18.
- Wilde B, van Paassen P, Witzke O, Tervaert JW. New pathophysiological insights and treatment of ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 2011; 79:599-612.
- Stegeman C, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of staphylococcus aureus and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 12-7.
- Kain R, Exner M, Brandes R, Ziehermayr R, Cunningham D, Alderson CA, et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* 2008; 14:1088-96.
- Bautz D, Preston GA, Lionaki S, Hewins P, Wolberg AS, Yang JJ, et al. Antibodies with dual reactivity to plasminogen and complementary PR3 in PR3-ANCA vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2421-9.
- Hogan SL, Satterly KK, Dooley MA, Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Silica exposure in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:134-42.
- Cotch MF, Fauci AS, Hoffman GS. HLA typing in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1995; 122:635
- Jagiello P, Aries P, Arning L, Wegenleiter SE, Csernok E, Hellmich B, et al. The PTPN22 620W allele is a risk factor for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:4039-43.
- Mahr AD, Edberg JC, Stone JH, Hoffman GS, William E, Specks U, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency-related alleles Zand S and the risk of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2010; 62:3760-7.
- Glasscock RJ, Adler SG, Ward HJ, Cohen AH. Primary glomerular disease, in the Kidney, Brenner BM and Rector FC, Eds. Saunders, Philadelphia, USA, 4th edition 1991:1182-1279.
- Savage J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999;111:507-13.
- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-7.
- Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1628-36.
- Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter., Suppl* 2012; 2:139-274.

21. De Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross W, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150:670-80.
22. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Eng J med* 2010; 363:221-32.
23. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Apheresis Application Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010; 25:83-177.
24. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JWC, Dadonienė J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Eng J Med* 2003; 349:36-44.
25. Guillevin L, Pagnoux C, Katre O, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Eng J Med* 2014;371:1771-80.

ANCA-associated glomerulonephritis

Treechada Chamradpan, Waraporn Liawnoraset

Renal Division of Medicine, Department Maharat Nakhonratchasima Hospital

Abstract

Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies-associated glomerulonephritis (AAGN) is the most common cause of RPGN in adults, especially elderly patients. The microscopic pathology is mainly found to be necrotizing glomerulonephritis and crescentic formation with few or no immune deposit, in association with small vessel vasculitis. AAGN includes granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and renal limited vasculitis. Pathogenesis is complex and remains unclear but several theories confirm the classic neutrophil pathway and cellular immune system. Formerly around 70-90 percent of AAGN have circulating ANCA which is often associated with PR3 and MPO ANCA. The present studies report the autoantibodies to lysosome-associated membrane protein 2 (LAM-2) up to 90 percent in AAGN. The risk factors and precipitating events are obscure but they are associated with infections, environment and genetic background. The diagnosis is based on the clinical variants, laboratory and pathologic findings.

Keyword: ANCA-associated glomerulonephritis, ANCA-associated vasculitis, proteinase 3, myeloperoxidase, pathogenesis, immunosuppressive drug

Extracorporeal blood purification therapy in sepsis

Supawadee Suppadungsuk, Arkom Nongnuch, Sarinya Boongird

Department of Nephrology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Abstract

Currently, sepsis is not only the major cause of mortality but also morbidity in critically ill patients. The main pathogenesis are dysregulation of immune response including pro and anti-inflammatory cytokine (IL-1, TNF- α , IL-6 and IL-8, IL-10) and endotoxin, which resulting in multi-organ dysfunction and death. Recent therapeutic target treatments are antimicrobial as well as restore immune homeostasis and endotoxin clearance. The proposed concept of extracorporeal blood purification therapy in sepsis is adjunctive treatment to remove inflammatory mediator, bacterial endotoxin and improve host immune response by mean of continuous veno-venous therapy, high-volume hemofiltration, high cut-off membrane, hemoadsorption and coupled plasma membrane filtration adsorption. All data of these techniques are controversial to apply to daily clinical practice due to hemodynamic status as well as cost-effectiveness. The well design randomized controlled trials are urgent need for improve quality of care in sepsis patients.

Introduction

The improvement of organ support system in critically ill were well established, however, the mortality rate of sepsis remain unacceptable high approximately 30-80 %. In developed countries, the incidence of severe sepsis estimated 300 case per 100,000 population.¹ The mortality rate associated with center effect as well as degree of acute kidney injury², therefore, extracorporeal renal support is a crucial part for treatment in severe sepsis and critical ill patients. Extracorporeal blood purification (EBP) in sepsis was demonstrated in animals almost 20 years ago and not only support in AKI but also capable for failing organ such as cardiac and lung support by cytokines or endotoxins removal. These techniques include continuous veno-venous therapy, high-volume hemofiltration (HVHF), high cut-off membrane, hemoadsorption and coupled plasma membrane filtration adsorption (CPFA). In this review, we discuss in pathophysiology of sepsis, the rational of various renal support techniques and clinical evidences in sepsis patients.

Pathophysiology of sepsis

Sepsis is a systemic inflammatory condition triggered by pathogen not only gram-negative bacteria but also gram-positive bacteria and other pathogens. The initiation of sepsis are starting from lipopolysaccharide (LPS: lipid bilayer outer membrane of bacteria which known as endotoxin) of

gram negative bacteria and peptidoglycan, lipoteichoic acid in cell wall of gram-positive organism or molecules that called pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) can activate pro-inflammatory cytokine (IL-1, TNF- α , IL-6 and IL-8) by binding to pattern recognition receptors (PRRs) such as Toll-like receptor 4 (TLR4) (figure 1). These pro-inflammatory cytokines can increase reactive oxygen species (ROS), activate coagulation system and complement system, inducing release of damage-associated molecular patterns (DAMPs) form injured cell, causing immune and multiorgan dysfunction.³ Moreover, the compensatory anti-inflammatory immune response (CARs) cause increasing of IL-10, prostaglandin E2, leading to impaired chemotaxis, lymphocyte apoptosis necrosis, immune paralysis, endothelial damage, vascular dysfunction. The disturbances of pro- and anti-inflammatory cytokine promote clinical syndrome of septic shock, multi-organ dysfunction (MOD) and death.⁴

Rational of extracorporeal blood purification in sepsis

Pathogenesis of sepsis are imbalance of pro and anti-inflammatory cytokines, thus, the concept of blood purification to overcome immune dysfunction as well as restoration of immune homeostasis by remove broad spectrum inflammatory mediator and endotoxin are introduced. There are four possible theories of extracorporeal blood purification for alleviate inflammatory cytokine dysregulation in sepsis. First,

Ronco and colleagues⁵ proposed the “peak concentration theory” that non-specific remove peak of inflammatory mediator without complete elimination may be restore immune homeostasis and improve outcome. Second, Honore and Matson⁶ hypothesized the “threshold immunomodulation hypothesis” that remove cytokine from blood circulation would resulting in reduction level in tissue and interstitial space because of redistribution of two compartment to equilibrium, leading to stop inflammatory cascade and further organ injury when reach threshold point. This process explained why blood purification improve clinical outcome. Third, Di Carlo and Alexander⁷ proposed the “Mediator delivery hypothesis”

that cytokine removal by hemofiltration depend on interstitial cytokine clearance by filtration. The large volume crystalloid replacement (48-72 L/day) increased lymphatic flow 20-40 fold drive mediator and middle molecules via lymphatic from tissue to blood circulation. Finally, Peng and colleague⁸ proposed the “cytokinetic hypothesis” that blood purification therapy (HVHF, hemoadsorption, CPFA and high cutoff membrane) can restore concentration gradient from tissue to plasma by remove mediator from blood compartment resulting in inflammatory cell recruitment and trafficking at infected area and local bacteria clearance.

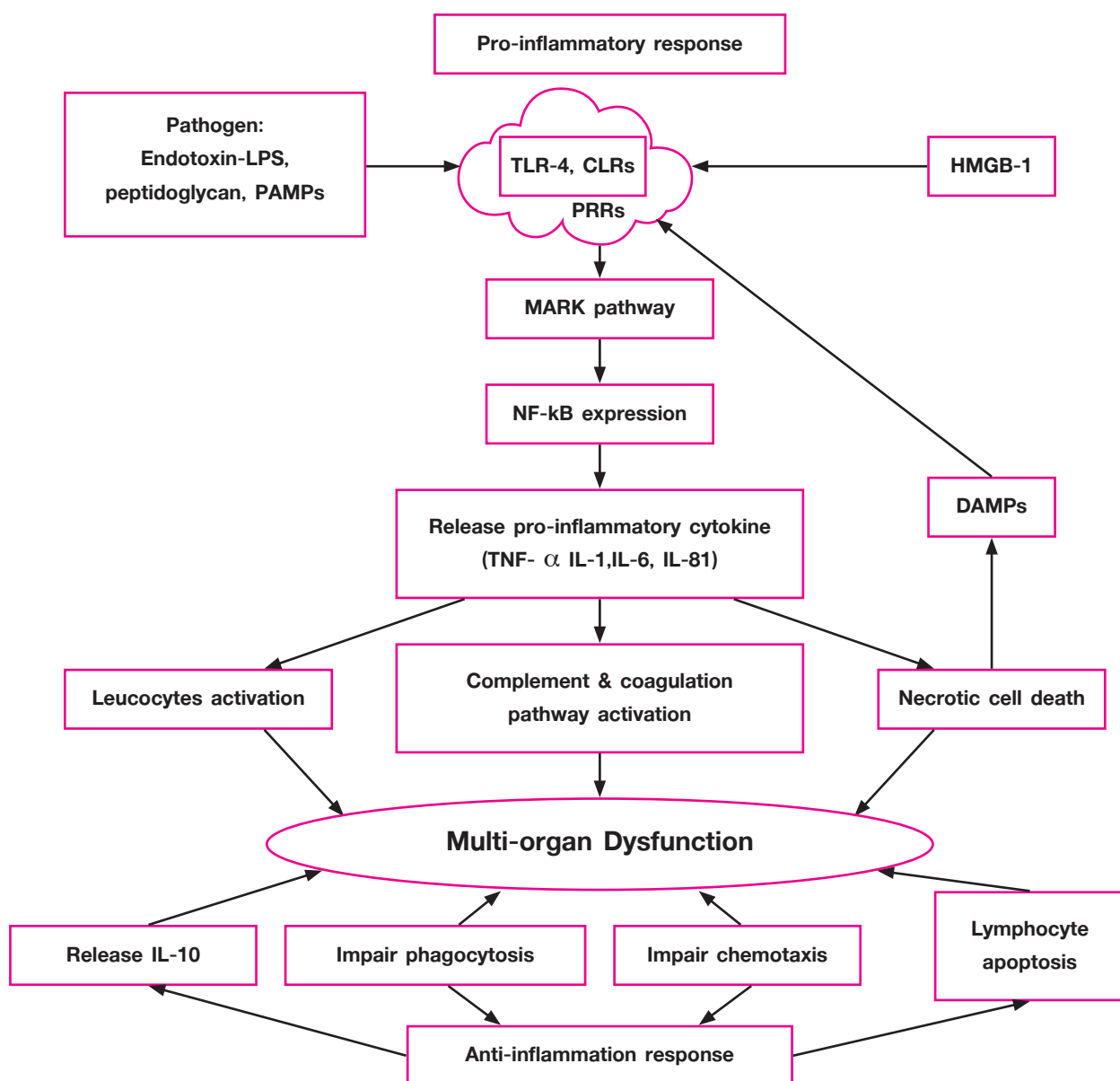


Figure1 Pathophysiology of sepsis

Abbreviation: PRRs, Pattern recognition receptors; TLR-4, Toll-like receptor- 4; HMGB-1, high mobility group box1 protein; MARK, p38 mitogen-activated protein kinase; NF-kB, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells.

Uremic toxin clearance methods are including 3 techniques: diffusion, convection and adsorption. Firstly, diffusion is a method for elimination small molecule solute by diffusion across semipermeable membrane. The factors influence diffusive clearance are molecular weight, surface area of membrane, pore size and concentration gradient. Secondly, convection is a method for clearance middle molecule by convection (ultrafiltration) across high permeability

membrane. Ultrafiltration determined by trans-membrane pressure and membrane permeability. Adsorption is a method for removing protein bound uremic toxin by attaching and binding with sorbent on surface area via chemical affinity. The combination of two techniques is call hybrid technique. Interestingly, one blood purification technique can comprise of more than one uremic toxin clearance methods (Table 1).

Table 1 Summary of extracorporeal blood purification technique in sepsis

Technique	Principle	Clearance molecule			Endotoxin	Advantage	Disadvantage
		Small	Middle	Protein-bound			
Hemodialysis	Diffusion	+++	-	-	-	● Rapid remove ● Low cost ● Patients mobility	● Increase risk hypotension and disequilibrium ● Not remove endotoxin
Hemofiltration	Convection	++	++	++	-	● Requires minimal adaptation to current CRRT therapy technique and equipment	● Fluid cost and logistics
High cut-off membrane	Convection	+++	+++	+++	-	● High capacity	● Loss of albumin, nutrient ● High cost
Hemoadsorption	Adsorption	++	+++	+++	++	● High capacity ● Specific remove endotoxin ● Simple circuit	● Specific endotoxin remove ● High cost ● Biocompatibility issue
Cytokine adsorbing	Adsorption	++	+++	+++	++	● Non-specific cytokine remove	● High cost
CPFA	Adsorption, diffusion or convection	+++	+++	+++	-	● Non-specific cytokine remove ● blood not direct contact to adsorbent	● Complex circuit, require plasma separator ● High cost

Abbreviations: CPFA, coupled plasma filtration

Technique of Extracorporeal blood purification

Intermittent versus Continuous renal replacement therapy

Theoretically, advantages of continuous renal replacement therapy (CRRT) over intermittent renal replacement therapy (IRRT) are hemodynamic stability and continuous small and middle molecule uremic toxin removal. There are numerous of observational studies compared effectiveness of intermittent and continuous therapy. The clinical benefits of continuous are not well established probably due to heterogeneity of the population and selection bias.

From study in Thailand 2013⁹, prospective RCT to compare cytokines removal (VEGF, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- α) between online hemodiafiltration (HDF) and high-flux hemodialysis (HD). Online-HDF had significant cytokine removal VEGF, ($P < 0.001$), IL-6 ($P = 0.001$), IL-8 ($P = 0.021$), IL-10 ($P = 0.011$), TNF- α ($P = 0.029$), better renal recovery in 30-day dialysis-free period (57.1% vs. 35.7%, $P = 0.01$) and shorter length hospital stay more than high-flux HD.

Recent study, CONVINT trial¹⁰, a single-center prospective RCT enroll 252 critical ill with AKI patients compared daily IHD 4h versus post dilution CVVH 35

ml/kg/h. did not show statistic difference between both groups in survival at 14-day after end of RRT (39.5% vs. 43.9% OR 0.84, 95% CI 0.94-1.41, $p=0.5$) as well as all cause-hospital mortality, day on RRT, vasopressor, ventilator and course of disease severity. Likewise, systematic review and meta-analysis of RCTs compared CRRT and IRRT in adults patients with AKI cannot demonstrated advantage of CRRT over IRRT in mortality but CRRT provided significantly higher MAP and less required vasopressor than IRRT.¹¹

To date, modes of dialysis between IRRT and CRRT in acute kidney injury in intensive care patients are controversial for reduce mortality and enhance renal recovery. However, CRRT more preferable in setting of intensive care because provided hemodynamic stability more than intermittent and proposed that conventional IRRT gave small effect on cytokines removal because several inflammatory mediators are middle or large molecular weight molecules that cannot remove via diffusion method.

Low dose VS standard dose CRRT

The main method of toxin removal of CRRT is convection, which depending on convective volume. Thus dose of CRRT identify by replacement fluid volume. In observational study, Do-Re-MI study¹², show no evidence of improving survival at high dose of replacement fluid over 35 ml/kg/h.

The First controlled study, Ronco and colleagues¹³ conducted RCT in 425 critically ill with AKI patients evaluate ultrafiltration dose in post-dilution continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) (20, 35 and 45 ml/kg/h) for 15-day survival after stop CRRT. There is significant lower survival in low dose 20 ml/kg/h compared with 35 and 40 ml/kg/h (41% vs 57% and 58% respectively: $p<0.001$). This landmark study underpin the standard dose of replacement fluid should be at least 35 ml/kg/h. The large landmark studies in 2008, VA/HIN study¹⁴ randomized 1,124 critical ill with AKI patients demonstrated no different in 60-day mortality, rate of renal recovery or non-renal organ failure between intensive (35 ml/kg/h) versus less-intensive (20 ml/kg/h). Recently, the RENAL study¹⁵ enrolled 1,508 critical ill with AKI evaluate higher-intensity (40 ml/kg/h) and lower-intensity (25 ml/kg/h) demonstrating higher-intensity not reduction 90-day mortality. More recently, meta-analysis cannot show therapeutic benefit of high dose over low dose CRRT.⁽²⁾ Therefore, KDIGO guideline suggested optimum dose for CRRT are 20-25 ml/kg/h but in clinical practice delivery dose was lower than prescribed. The prescribe dose should be over with 25% safety margin to adequate delivery dose (30-35 ml/kg/h).¹⁶

High-Volume Hemofiltration

High-Volume Hemofiltration (HVHF) was defined as

convection technique that increases ultrafiltration volume to improve clearance of inflammatory mediators. Because of most inflammatory cytokines are middle molecules (5-60 kDa) thus convection is more effective clearance than diffusion. There are no consensus for definition of HVHF, however, general acceptance is define as convective volume more than 35 ml/kg/h according to Acute Quality Initiative work group (ADQI). Honore and colleague propose definition of HVHF as ultrafiltration rate 50-70 ml/kg/h for 24 hour and called "pulse HVHF" as a short very-high volume with short period then followed standard dose such as 100-120 ml/kg/h for 4-8 hr. then followed by CVVH. Another independent group defined dose higher than 50 ml/kg/h and very HVHF for ultrafiltration rate greater than 100 ml/kg/h.¹⁷

HVHF seems to be effective to remove inflammatory cytokines from circulation because most cytokines are water-soluble, middle to large molecular weight molecule that convection is more effective and most of hemofiltration membrane has adsorptive function. On the other hand, adverse event of HVHF may increase clearance of antibiotics, amino acid, vitamins, trace element and electrolyte as a result of increase morbidity and mortality. In animals studies demonstrated that HVHF can reduced inflammatory cytokine that improve hemodynamic and survival outcome.¹⁷ In human study¹⁸, 36 sepsis patients enrolled to receive CVVH for 6 h. at dose equivalent to 35 mL/kg/h or HVHF at dose 100 ml/kg/h for compared cytokines removal and SOFA scores. The results showed that HVHF group significant reduced IL-6 level after treatment at 6 h but effect not sustained at 24 h. Interestingly, HVHF significantly improve SOFA scores at day 7 ($p=0.001$)

Recently IVORIE study¹⁹, a prospective, randomized multicenter in 18 intensive care unit included 140 septic shock patients, which compared benefit of HVHF 70 ml/kg/h ($n=66$) vs. standard volume (SVHF) 35 ml/kg/h ($n=71$). Primary outcome, 28-day mortality was not different between two groups (HVHF 37.9% vs. SVHF 40.8%, $p=0.94$). This trial was early stopped because slow patient enrollment and limited source. Furthermore, the HICORES study, did not show survival benefit between HVHDF 80ml/kg/h and SVHDF 40 ml/kg/h.²⁰

Until now, there are no evidence to support that HVHF can be recommendation for apply in sepsis patients.

Summary data from meta-analysis of RCTs on HVHF compared with standard volume evaluate mortality revealed that no statistical significant on mortality rate, hemodynamic profile or length of hospital/ICU stay.²¹ Even now, there is no evidence support for HVHF as adjunctive treatment for patient with sepsis and septic AKI.

High cut-off membrane

Membrane was designed to increase porosity allowing clearance larger molecules. Super high-flux (SHF) or high cut-off membrane (HCOM) defined nominal cut-off level 60-150 kDa and approximately 40-100 kDa in human and pore size about 0.1 μm . Effect of cytokines clearance HCOM in convection is more than diffusion technique and moreover if increase effluent rate.²²

Many studies in vivo and vitro sepsis model show effective clearance of some inflammatory mediators. In Clinical study²³, a Pilot prospective RCT in 18 septic AKI patients compared HCOM-CVVH and conventional CVVH membrane showed significant decrease dose of norepinephrine for keeping MAP 60 mmHg ($p=0.0002$) and more cytokine clearance (IL-6 $p=0.0465$, IL-1ra $p=0.0293$) in high cut off membrane. High cut-off sepsis study (HICOSS) enrolled 120 septic shock with AKI patients divided in HCOM group and conventional membrane group for CVVHD 5 days. After randomized 81 patients this trial was early terminate because interim data showed no statistic different in mortality in 28 days (31% vs. 33%) and not different in vasopressor, mechanical ventilator and ICU-stay compared with conventional group. Both groups are also no different in albumin level that HCOM is safe to use. In preliminary of SIFT study (The Sepsis in Florence study) showed

HCOM-CVVH improve inflammatory biomarkers and tissue oxygenation/perfusion indexes.²⁴ The data demonstrated early HCOM-CVVH may be better but this need to waiting for the complete outcome.

The benefit of using HCOM are increase inflammatory cytokine clearance, restore immune function and decrease dose of vasopressor but important limitation is more albumin loss.²² Thus, HCOM use in severe sepsis condition may be applied in acceptable albumin loss.

Hemoadsorption

Hemoadsorption or Hemoperfusion is blood purification technique that a sorbent contact directly to blood to remove substance via extracorporeal circuit. Charcoal and resins are non-specific adsorbent that attract solutes by various force such as hydrophobic interaction, hydrogen bondings, van de Waals force and ionic attraction. The important limitation of hemoadsorption is poor biocompatibility causing neutropenia and thrombocytopenia. Newer adsorbent are developed aiming for not only improvement biocompatibility by hemocompatible coating but also endotoxin and inflammatory cytokine removal by modified membrane polarity and porosity. Various adsorbent column are shown in table 3. This review will be mainly focus on polymyxin B hemoperfusion.

Table2 Summary of RCTs studies that evaluate effect of HVHF on survival and hemodynamic outcome

Study	Setting	Population No.	Dose (ml/kg/h)	Outcome	P value (survival)
Cole,2001 ²⁹	Septic shock with MOD	11	6 L/h vs 2 L/h (for 8 h)	● Improve hemodynamic ● Not assess mortality	N/A
Laurent, 2005 ³⁰	Post cardiac arrest (out of hospital)	61	200 x 8 h vs combine with hypothermia	● 6-mo.survival 21% to 45% ● Improve hemodynamic	P = 0.026
Jiang, 2005 ³¹	Severe pancreatitis	37	4L/h vs 1L/h	● 14-day survival rate 94.4% vs 68.4% ● Improve hemodynamic	P <0.001
Boussekey, 2008 ³²	Septic shock	20	65 vs. 35	● 28-day mortality ● Improve hemodynamic	NS P = 0.65
Sanchez, 2010 (abstract)	Septic shock with CHF	30	55 vs 35	● 28-day survival 86.7% vs 53.3% ● Hemodynamic	P = 0.46
Zhang, 2012 ³³	Sepsis with AKI	280	85 vs 50	● Death from any cause, 90-day mortality ● Hemodynamic	P=0.58 NS
Joannes-Boya, 2013 ²⁰ (IVORIE trial)	Septic shock with AKI	137	70 vs 35	● 28-day mortality 37.9% vs 40.8% ● no hemodynamic significant different	P=0.94 NS

Table3 Endotoxin/cytokine removal device for sepsis³⁴

Adsorbent cartridge	Mechanism	Elimination	Composition	Company
Polymyxin B (Toraymyxin)	Adsorption	Endotoxins	● Immobilized polymyxin B covalent bound to polypropylene-polystyrene fiber	Toray Industries, Japan
oXiris	Adsorption Convection	Endotoxins Cytokines	● AN 69-based membrane, surface treated with polyethyleneimine (PEI) and grafted with heparin	Gambro-Haspal, France
Cytosorb	Adsorption Convection	Cytokines	● Polystyrene divinyl benzene copolymer bead with biocompatible polyvinylpyrrolidone coating	Cytosorbent, USA
LPS adsorber	Adsorption	Endotoxin	● Synthetic polypeptide bound to porous polyethylene disc	Alteco Medical, Sweden
CTR	Adsorption	Endotoxins Cytokines	● Resin composed of porous cellulose bead to hydrophobic organic compound with covalent bound to hexadecyl alkyl chain	Kaneda Corporation, Japan
MATISSE	Adsorption	Endotoxin	● Human serum albumin immobilized on polymethacrylate beads	Fresenius SE, Germany

Polymyxin B Immobilized cartridge

A cyclic cationic polypeptide antibiotic, Polymyxin B (PMX), is derived from *Bacillus polymyxa* can neutralized endotoxin. Cartridge is immobilized-polymyxin B to a polystyrene fiber that can remove endotoxin from blood circulation without neuro- or nephrotoxicity from PMX. The binding affinity of PMX hemoperfusion after two dose of treatment (2 h/session every 24 h) reduced endotoxin up to 90%. Main mechanism is adsorb LPS endotoxin directly by strong hydrophobic interaction and weak ionic binding force (negative charge of LPS interact with positive charge of PMX). Secondary mechanism reported that PMX can remove activated inflammatory cell which reduced cytokines level (TNF- α and IL-6) and renal tubular apoptosis.²⁵

Several clinical studies evaluate effect of treatment with PMX –DHP. In European pilot RCT, 36 sepsis patients compared PMX-DHP and standard care. There was no statistic difference in survival rate, endotoxin concentration but significant increased mean arterial blood pressure and cardiac index in PMX treated group (24). In EUPHAS trial²⁶, an un-blinded RCT in 64 severe sepsis and septic shock patients due to intra-abdominal infection and need emergency surgery patients in Italy, compared 2 sessions of PMX hemoperfusion plus conventional and conventional treatment alone. This study revealed significant higher in MAP (84 vs. 76 mmHg, $p=0.001$), decrease vasopressor requirement at 72 h ($p<0.001$), increase Pa2/FiO2 ratio ($p=0.049$) improve SOFA scores and lower 28-day mortality rate (32% vs. 53%, adjusted HR 0.36; 95% CI 0.16-0.80, $p=0.01$) in PMX

group. After interim reported significant different in mortality outcome this trial was early stopped. However, this study cannot represent PMX hemoperfusion for applied to all sepsis patients because conducted only in intra-abdominal infection in surgical population. The ABDO-MIX study, prospective multicenter in France enrolled 243 septic shock patients after emergency surgery for peritonitis related to organ perforation, comparing treatment with PMX hemoperfusion plus conventional and conventional alone. There is no statistical significant between both groups in 28-day mortality (27.7% vs. 19.5%, OR 1.59, 95 % CI 0.86–2.93, $p = 0.14$) as well as reduction in SOFA score.

In conclusion, PMX hemoperfusion is a promising treatment in sepsis although need to wait for more data from large ongoing trials EUPHAS 2 and EUPHRATES, which are aiming to collect data in treatment, validate reproducibility and utility of PMX-HP.

Coupled Plasma Filtration with Adsorption (CPFA)

Coupled Plasma Filtration with Adsorption (CPFA) is a hybrid technique that first separate plasma by plasma filter then plasma filtrate through sorbent cartridge for non-selective adsorption to reduce pro/anti-inflammatory cytokines and endotoxin. Second, plasma return to blood to hemofilter for renal support.

In animal model with CPFA was associated with improve hemodynamic. In comparison with HVHF in animal study trends to improve MAP but not different in two groups.²⁷ The First multicenter RCT²⁸ in 330 septic shock in ICU patients compared using of CPFA combined with standard care versus

standard care alone. This study was early stopped because reason of futility. The results was no difference of mortality at discharge between two groups, nor in new organ failure or ICU-free day but in sub-group analysis decreased hospital mortality in high volume of plasma (≥ 18 L/kg/day over first 5 day). The role of CPFA treatment in sepsis patients need more evidence to support from well-designed randomized controlled trials.

Conclusions

Pathogenesis of sepsis are not only from endotoxin or single cytotoxic mediator but also cytokines disturbance, complement system activation, and coagulation cascade stimulation. The past concepts of sepsis treatment are appropriate antibiotic, control source of infection and correct complication of sepsis. For new paradigm of sepsis support are removal endotoxin and maintenance immune homeostasis, thus early treatment maybe improve clinical outcome. Extracorporeal blood purification (EBP) technique may be a possible technique to adjunctive treatment with standard treatment to remove circulating endotoxin to reduce progression of multi-organ failure from sepsis. There are few data of strong evidence to support and recommend technique to apply in clinical practice. The ongoing trial EUPHRATES may be show result and role of PMX hemoabsorption therapy in sepsis. However, standard treatment of care in sepsis patients are necessary before to apply these adjunctive treatment as extracorporeal blood purification technique especially in situation of limitation of resource and exist gap of knowledge.

References

- Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014;5(1):4-11.
- Srisawat N, Sileanu FE, Murugan R, Bellomod R, Calzavacca P, Cartin-Ceba R, et al. Variation in risk and mortality of acute kidney injury in critically ill patients: a multicenter study. *Am J Nephrol* 2015;41(1):81-8.
- Nongnuch A, Panorchan K, Davenport A. Brain-kidney crosstalk. *Crit Care* 2014;18(3):225.
- Panagiotou A, Gaias S, Cruz DN. Extracorporeal therapies in sepsis. *J Intensive Care Med*. 2013;28(5):281-95.
- Ronco C, Bonello M, Bordoni V, Ricci Z, D'Intini V, Bellomo R, et al. Extracorporeal therapies in non-renal disease: treatment of sepsis and the peak concentration hypothesis. *Blood Purif* 2004;22(1):164-74.
- Honore PM, Joannes-Boyau O. High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: a comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research. *Int J Artif Organs* 2004;27(12):1077-82.
- Di Carlo JV, Alexander SR. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *Int J Artif Organs* 2005;28(8):777-86.
- Peng Z, Singbartl K, Simon P, Rimmel T, Bishop J, Clermont G, et al. Blood purification in sepsis: a new paradigm. *Contrib Nephrol* 2010;165:322-8.
- Chancharoentana W, Tiranathanagul K, Srisawat N, Susantitaphong P, Leelahavanichkul A, Praditpornsilpa K, et al. Enhanced Vascular Endothelial Growth Factor and Inflammatory Cytokine Removal With Online Hemodiafiltration Over High-Flux Hemodialysis in Sepsis-Related Acute Kidney Injury Patients. *Ther Apher Dial* 2013;17(5):557-63.
- Scheffold JC, von Haehling S, Pschowski R, Bender T, Berkmann C, Briegel S, et al. The effect of continuous versus intermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial. *Crit Care* 2014;18(1):R11.
- Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(3):Cd003773.
- Vesconi S, Cruz D, Fumagalli R, Kindgen-Milles D, Monti G, Marinho A, et al. Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Critical Care* 2009;13(2):1-14.
- Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356(9223):26-30.
- Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359(1):7-20.
- Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361(17):1627-38.
- Section 5: Dialysis Interventions for Treatment of AKI. *Kidney Int, Suppl.* 2012;2(1):89-115.
- Rimmel T, Kellum JA. High-volume hemofiltration in the intensive care unit: a blood purification therapy. *Anesthesiology* 2012;116(6):1377-87.
- Ghani RA, Zainudin S, Ctkong N, Rahman AF, Wafa SR, Mohamad M, et al. Serum IL-6 and IL-1-ra with sequential organ failure assessment scores in septic patients receiving high-volume haemofiltration and continuous venovenous haemofiltration. *Nephrology (Carlton, Vic)* 2006;11(5):386-93.
- Joannes-Boyau O, Honore PM, Perez P, Bagshaw SM, Grand H, Canivet JL, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013;39(9):1535-46.
- Park JT, Lee H, Kee YK, Park S, Oh HJ, Han SH. HICORES Investigators. High-Dose Versus Conventional-Dose Continuous Venovenous Hemodiafiltration and Patient and Kidney Survival and Cytokine Removal in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury:

- A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2016 Oct;68(4):599-608.
21. Clark E, Molnar AO, Joannes-Boyau O, Honoré PM, Sikora L, Bagshaw SM. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2014;18(1):R7-R.
 22. Villa G, Zaragoza JJ, Sharma A, Neri M, De Gaudio AR, Ronco C. Cytokine Removal with High Cut-Off Membrane: Review of Literature. *Blood Purif* 2014;38(3-4):167-73.
 23. Morgera S, Haase M, Kuss T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Melzer C, et al. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit Care Med* 2006;34(8):2099-104.
 24. Villa G, Chelazzi C, Valente S, De Gaudio AR, Romagnoli S. Hemodialysis with high cutoff membranes improves tissue perfusion in severe sepsis: preliminary data of the Sepsis in Florence sTudy (SIFT). *Critical Care* 2014;18(Suppl 1):P401.
 25. Ronco C, Klein DJ. Polymyxin B hemoperfusion: a mechanistic perspective. *Crit Care*. 2014;18(3):309.
 26. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301(23):2445-52.
 27. Forni LG, Ricci Z, Ronco C. Extracorporeal renal replacement therapies in the treatment of sepsis: where are we? *Semin Nephrol* 2015;35(1):55-63.
 28. Livigni S, Bertolini G, Rossi C, Ferrari F, Giardino M, Pozzato M, et al. Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: a multicenter randomised controlled clinical trial. *BMJ Open* 2014;4(1):e003536.
 29. Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P. High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27(6):978-86.
 30. Laurent I, Adrie C, Vinsonneau C, Cariou A, Chiche JD, Ohanessian A, et al. High-volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(3):432-7.
 31. Jiang HL, Xue WJ, Li DQ, Yin AP, Xin X, Li CM, et al. Influence of continuous veno-venous hemofiltration on the course of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005;11(31):4815-21.
 32. Boussekey N, Chiche A, Faure K, Devos P, Guery B, d'Escrivan T, et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med* 2008;34(9):1646-53.
 33. Zhang P, Yang Y, Lv R, Zhang Y, Xie W, Chen J. Effect of the intensity of continuous renal replacement therapy in patients with sepsis and acute kidney injury: a single-center randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(3):967-73.
 34. Esteban E, Ferrer R, Alsina L, Artigas A. Immunomodulation in Sepsis: The Role of Endotoxin Removal by Polymyxin B-Immobilized Cartridge. *Mediators Inflamm* 2013;2013:12.

การขจัดของเสียโดยการนำเลือดฟอกนอกร่างกาย ในผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ

สุภาวดี ทรัพย์ผดุงสุข, อาคม นงนุช, ศรินยา บุญเกิด

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

บทคัดย่อ

ปัจจุบันภาวะการพิษเหตุติดเชื้อเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดทุพพลภาพและตามมาซึ่งการเสียชีวิตของผู้ป่วย โดยกลไกหลักสำคัญของการติดเชื้อนั้นเกิดจากการที่มีไซโตไคน์ที่หลั่งมากขึ้นและภาวะภูมิคุ้มกันในร่างกายผิดปกติ ร่วมกับสารพิษที่หลั่งออกมาจากผนังเซลล์ ส่งผลทำให้การทำงานของอวัยวะในร่างกายผิดปกติไปและทำให้เกิดการเสียชีวิตตามมา ปัจจุบันเป้าหมายในการรักษาภาวะการติดเชื้อไม่ใช่เพียงแค่การให้ยาปฏิชีวนะเพื่อทำลายเชื้อเท่านั้น แต่ยังรวมถึงการกำจัดสารพิษออกจากร่างกายและฟื้นฟูสภาวะการทำงานของภูมิคุ้มกันให้กลับสู่ภาวะปกติร่วมด้วย ดังนั้นหลักการการขจัดของเสียโดยการนำเลือดฟอกนอกร่างกายในผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อจึงอาจเป็นแนวทางหนึ่งในการรักษา ร่วมกับการรักษาแบบมาตรฐานที่มีอยู่เดิม ซึ่งหลักการการขจัดของเสียโดยการนำเลือดฟอกนอกร่างกายมีหลายวิธีการด้วยกันเพื่อมุ่งเน้นการกำจัดสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบคือการ continuous veno-venous therapy, high-volume hemofiltration, high cut-off membrane, hemmoabsorption and coupled plasma membrane filtration adsorption ซึ่งการขจัดของเสียโดยการนำเลือดฟอกนอกร่างกายด้วยหลักการต่างดังกล่าวข้างต้นยังไม่ได้มีการสรุปข้อดีและข้อเสียชัดเจนพอที่จะนำมาใช้เป็นมาตรฐานในการรักษาในชีวิตประจำวัน นอกจากนี้ยังคงมีปัจจัยสำคัญอื่นในการพิจารณาาร่วมด้วยคือภาวะการไหลเวียนโลหิตของผู้ป่วยและความคุ้มค่าของการรักษาเนื่องจากยังไม่มีหลักฐานและข้อมูลรองรับการนำมาใช้อย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามคงยังต้องรอข้อมูลและการศึกษาเพิ่มเติมในเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยเพื่อนำมาปรับใช้กับผู้ป่วยต่อไป

คำสำคัญ: การขจัดของเสียโดยการนำเลือดออกนอกร่างกาย, ภาวะอักเสบ, ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ

Original Article

โครงการศึกษาควบคุมแบบสุ่ม ศึกษาผลของการให้ความรู้ในการลดโซเดียมอย่างเข้มข้นร่วมกับการแจ้งปริมาณการบริโภคโซเดียมทันที ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังของโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

กมลวรรณ ภักซ์ตานนท์, วรพรรณ ชัยลิมนนตรี, อนุตตร จิตตินันท์
หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

บทคัดย่อ

ภูมิหลังและความเป็นมา

การลดการบริโภคโซเดียมมีผลลดความดันเลือดและโปรตีนในปัสสาวะได้ ซึ่งภาวะดังกล่าวเป็นปัจจัยสำคัญต่อการสูญเสียการทำงานของไตโดย KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease แนะนำว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังควรบริโภคโซเดียมน้อยกว่า 2,000 มก./วัน (90 มิลลิโมล/วัน) แต่จากการสำรวจพบว่าประชากรไทยรับประทานโซเดียมสูงถึง 4,351 มก./วัน ดังนั้นการเพิ่มความตระหนักและให้ความรู้ในการลดการบริโภคโซเดียมอย่างจริงจังน่าจะช่วยให้ผู้ป่วยลดการบริโภคโซเดียมได้ตามเป้าหมายมากขึ้น การศึกษานี้จึงต้องการศึกษาเกี่ยวกับการให้ความรู้ในการลดโซเดียมอย่างเข้มข้นร่วมกับการแจ้งผลปริมาณโซเดียมในอาหารที่ผู้ป่วยรับประทานให้ทราบในทันที เพื่อดูผลต่อการบริโภคโซเดียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

วิธีการศึกษา

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4 (eGFR 15 - 59 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.) ที่มีแอลบูมินในปัสสาวะ (urine albumin-to-creatinine ratio: UACR $\geq$ 30 มก./ก.) จะถูกสุ่มแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่ม A ได้รับความรู้ในการลดโซเดียมอย่างเข้มข้นร่วมกับการแจ้งผลปริมาณโซเดียมที่ผู้ป่วยบริโภคให้ทราบในทันที ส่วนกลุ่ม B จะได้รับการดูแลตามมาตรฐาน ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับการติดตามการรักษาระยะเวลา 8 สัปดาห์ ผลลัพธ์ปฐมภูมิ คือ อัตราส่วนของผู้ป่วยที่มีปริมาณโซเดียมในปัสสาวะน้อยกว่า 90 มิลลิโมล/วัน (2,000 มก./วัน) ผลลัพธ์ทุติยภูมิ คือ การเปลี่ยนแปลงของปริมาณโซเดียมในปัสสาวะ แอลบูมินในปัสสาวะ (UACR) ความดันโลหิต อัตราการกรองไต (eGFR) และผลข้างเคียง

ผลการศึกษา

ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 73 คน อายุเฉลี่ย 70.56 ± 8.56 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 50.68 ค่าเฉลี่ยอัตราการกรองไต (eGFR) 35.17 ± 11.9 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และค่าเฉลี่ยปริมาณโซเดียมในปัสสาวะ 128.35 ± 0.18 มิลลิโมล/วัน (2,937.79 มก./วัน) เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบว่ากลุ่ม A มีอัตราส่วนของผู้ป่วยที่มีปริมาณโซเดียมในปัสสาวะน้อยกว่า 90 มิลลิโมล/วัน เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 26.92 เป็นร้อยละ 42.31 ขณะที่กลุ่ม B มีอัตราส่วนใกล้เคียงเดิม จากร้อยละ 34.48 เป็นร้อยละ 31.03 แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.36$) กลุ่ม A มีปริมาณโซเดียมในปัสสาวะและแอลบูมินในปัสสาวะ (UACR) ลดลง 9.08 ± 54.09 มิลลิโมล/วัน และ 79.47 ± 459.10 มก./ก. ตามลำดับ ซึ่งลดลงมากกว่ากลุ่ม B 2.06 ± 49.86 มิลลิโมล/วัน และ 17.23 ± 350.08 มก./ก. ตามลำดับ แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.71$ และ $p=0.55$ ตามลำดับ) และไม่พบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของความดันเลือด อัตราการกรองไต (eGFR) และผลข้างเคียงระหว่างสองกลุ่ม

สรุป

การให้ความรู้ในการลดโซเดียมอย่างเข้มข้นร่วมกับการแจ้งผลปริมาณการบริโภคโซเดียมให้ทราบในทันที มีแนวโน้มช่วยจำกัดการบริโภคโซเดียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้ แต่อย่างไรก็ตาม ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมที่มีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษามากขึ้น และติดตามเป็นเวลานานกว่านี้

คำสำคัญ: โรคไตเรื้อรัง, การลดการบริโภคโซเดียม, การแจ้งผลปริมาณการบริโภคโซเดียม

บทนำ

การบริโภคโซเดียมปริมาณมากสัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยพบว่าประชากรที่บริโภคโซเดียมมากกว่า 2 ก./วัน เสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดจำนวน 1.65 ล้านคนต่อปี¹ นอกจากนี้ การบริโภคโซเดียมปริมาณมากยังมีผลทั้งทางตรงและทางอ้อมทำให้ไตถูกทำลาย โดยกระตุ้นให้เกิด glomerular hyperfiltration การเปลี่ยนแปลงของ renal hemodynamic ทำให้ความดันเลือดสูงขึ้นและเพิ่มโปรตีนในปัสสาวะ²

ถึงแม้ยังไม่มีหลักฐานว่าการลดการบริโภคโซเดียมจะช่วยชะลอความเสื่อมของไตได้ แต่จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การลดการบริโภคโซเดียมช่วยลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและความดันโลหิตได้³⁻⁶ โดยภาวะดังกล่าวเป็นปัจจัยสำคัญต่อการสูญเสียการทำงานของไต จาก KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease⁷ แนะนำว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังควรบริโภคโซเดียมน้อยกว่า 2,000 มก./วัน (90 มิลลิโมล/วัน) แต่จากการสำรวจพบว่าประชากรไทยรับประทานโซเดียมสูงถึง 4,351 มก./วัน⁸ ถึงแม้จะมีการณรงค์ลดการบริโภคโซเดียมกันอย่างแพร่หลายแล้วก็ตาม

Thai-SEEK study⁹ พบความชุกของโรคไตเรื้อรังในประเทศไทยถึงร้อยละ 17.5 แต่กลับพบว่าประชากรไทยเพียงร้อยละ 1.9 เท่านั้นที่ทราบว่าเป็นโรคไตเรื้อรัง บ่งบอกว่าคนไทยส่วนใหญ่มองว่าสุขภาพดีและความตระหนักเกี่ยวกับโรคนี้ยังน้อย และการขาดความตระหนักนี้เองถือเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังไม่สามารถจำกัดการบริโภคโซเดียมได้¹⁰ จากการศึกษาของ Aybalkutlugün A. และคณะ พบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการรักษาที่คลินิกโรคไตเกือบร้อยละ 85 ยังบริโภคโซเดียมเกินกว่าเกณฑ์ที่กำหนดไว้¹¹ ดังนั้นถ้ามีการให้ความรู้และทำให้ผู้ป่วยตระหนักถึงผลเสียของการบริโภคโซเดียมเกินจากที่กำหนดน่าจะมีผลช่วยให้ผู้ป่วยบรรเทาปัญหาในการลดการบริโภคโซเดียม ลดความดันเลือดและโปรตีนในปัสสาวะซึ่งอาจจะช่วยชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้ โดยที่ผ่านมายังไม่มีข้อมูลว่าการจำกัดการบริโภคโซเดียมสามารถชะลอการลดลงของการกรองไต (GFR) ได้

การศึกษานี้จึงต้องการศึกษาเกี่ยวกับการให้ความรู้และทำให้เกิดความตระหนักเรื่องการบริโภคโซเดียม โดยให้ความรู้ในการลดโซเดียมอย่างเข้มข้นร่วมกับการแจ้งผลปริมาณโซเดียมในอาหารที่ผู้ป่วยรับประทานให้แก่บุคคลที่ทราบในทันที เพื่อดูผลต่อการเปลี่ยนแปลงการบริโภคโซเดียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

วิธีการศึกษา

การวิจัยครั้งนี้ใช้รูปแบบการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial : RCT) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เข้ารับการรักษาที่คลินิกโรคไตเรื้อรัง (CKD clinic) โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ตั้งแต่วันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2557 ถึงวันที่ 31 มกราคม พ.ศ. 2558 และได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษา ได้แก่ ผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป มีอัตราการกรองไต (estimated glomerular filtration rate : eGFR) 15 - 59 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และมีแอลบูมินในปัสสาวะ(urine albumin-to-creatinine ratio: UACR $\geq$ 30 มก./ก.)

สำหรับเกณฑ์ในการคัดออก ได้แก่ ผู้ที่มีประวัติการสูญเสียเกลือ (salt-losing conditions) มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) หรือมีภาวะโซเดียมในเลือดสูง (hypernatremia) มีโรคเส้นเลือดแดงที่ไตทั้งสองข้าง (bilateral renal artery stenosis) โรคร่วมอื่นที่มีความรุนแรงจนถึงแก่ชีวิตหรือมีอายุคาดเฉลี่ย (life expectancy) น้อยกว่า 1 ปี และผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งหมดที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออกจะได้รับเชิญให้เข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยที่มีความยินยอมเข้าร่วมการศึกษา จะได้รับการสุ่มกลุ่มการรักษาเป็นกลุ่ม intervention ลดโซเดียม (กลุ่ม A) หรือกลุ่มควบคุม (กลุ่ม B) ด้วยอัตราส่วน 1:1

กลุ่ม A ได้รับความรู้ในการลดโซเดียมอย่างเข้มข้นร่วมกับการแจ้งผลปริมาณโซเดียมที่ผู้ป่วยบริโภคให้ทราบในทันที โดยดูจากปริมาณโซเดียมในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง และปริมาณการบริโภคโซเดียมเฉลี่ยต่อวันที่ประเมินจากแบบฟอร์มการคำนวณสารอาหารแบบละเอียด (Easy Dietary Assessment: EDA) ที่ได้รับการสนับสนุนจากสมาคมนักกำหนดอาหาร โดยจะให้ผู้ป่วยบันทึกรายการอาหารมาอย่างน้อย 3 วัน นักกำหนดอาหารจะทำการประเมินปริมาณการบริโภคโซเดียมเฉลี่ยต่อวัน และทำการแจ้งปริมาณโซเดียมให้ผู้ป่วยทราบทันทีว่าปริมาณที่บริโภคนั้นเหมาะสมหรือไม่ ซึ่งถ้าปริมาณโซเดียมจากปัสสาวะและจาก EDA ไม่ใกล้เคียงกัน จะเชื่อปริมาณโซเดียมจากปัสสาวะมากกว่า เนื่องจากการตรวจมาตรฐานสูงสุด (gold standard) ของการบริโภคโซเดียม นอกจากนี้ นักกำหนดอาหารยังให้คำปรึกษาเป็นรายบุคคลถึงอาหารที่ผู้ป่วยรับประทานอยู่ตามที่บันทึกมา พร้อมทั้งแนะนำวิธีการลดโซเดียมเพิ่มเติมและมีการดูแลตามมาตรฐานของคลินิกโรคไตเรื้อรัง ซึ่งประกอบด้วย การให้ความรู้โดยผ่านทางแผ่นพับ การให้ความรู้ในการลดการบริโภคโซเดียมแบบกลุ่ม (education class) การดูแลรักษาแบบสหสาขาวิชาชีพ (multidisciplinary approach) และการให้คำปรึกษาแก่ครอบครัวและญาติ ส่วนกลุ่ม B จะได้รับเฉพาะการดูแลตามมาตรฐานของคลินิกโรคไตเรื้อรัง ดังที่ได้กล่าวไปในกลุ่ม A โดยทั้งสองกลุ่มจะได้รับการดูแลและแนะนำในเรื่องอื่นที่เหมือนกัน (co-interventions) ได้แก่ พลังงานจากอาหารที่ผู้ป่วยควรได้รับต่อวัน ปริมาณโปรตีนที่ผู้ป่วยควรได้รับต่อวัน การควบคุมความดันเลือด การควบคุมไขมันในเลือด คำแนะนำให้หยุดสูบบุหรี่ และการออกกำลังกาย ซึ่งการควบคุมความดันโลหิตนั้นมีเป้าหมายที่ 130/80 มม.ปรอท โดยควบคุมความดันเลือดด้วยยาในกลุ่ม ACEI/ARB, non-dihydropyridine CCBs และ/หรือ diuretics และคงยาลดความดันโลหิตขนาดเดิมตลอดการศึกษา ยกเว้น ความดันโลหิต > 140/90 มม.ปรอท จะเพิ่มยาในกลุ่มอื่นเพิ่มเติม และถ้าความดันโลหิต < 120/60 มม.ปรอท จะลดยาลดความดันโลหิต โดยเริ่มจาก ยากลุ่ม diuretic CCBs และ ACEI/ARB ตามลำดับ

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ โดยมีการบันทึกข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ อายุ เพศ พฤติกรรมการรับประทานอาหาร โรคประจำตัว ข้อมูลยาที่ใช้ ส่วนข้อมูลการตรวจร่างกายและข้อมูลทางห้องปฏิบัติการเคมีจะได้รับการบันทึกที่พื้นฐานและที่ 8 สัปดาห์ ได้แก่ ความดันเลือด ดัชนีมวลกาย (body mass index: BMI) ยูเรียไนโตรเจนในเลือด (BUN) ครีเอตินินในเลือด (Cr) ค่าอัตราการกรองไต (eGFR) โดยใช้การคำนวณจากสูตร CKD-EPI¹³ เกลือแร่ในเลือด (electrolyte) แอลบูมิน

ในปัสสาวะ (urine albumin-to-creatinine ratio: UACR) โซเดียมในปัสสาวะ 24 ชม. (24-hr urine Na) และครีเอตินีนในปัสสาวะ 24 ชม. (24-hr urine Cr) โดยจะถือว่าเกินไม่ครบ 24 ชม. ถ้า 24-hr urine Cr น้อยกว่า 15 มก./กก./วัน ในผู้หญิง และน้อยกว่า 20 มก./กก./วัน ในผู้ชาย

ผลลัพธ์ปฐมภูมิ คือ อัตราส่วนของผู้ป่วยที่มีปริมาณโซเดียมในปัสสาวะน้อยกว่า 90 มิลลิโมล/วัน (2,000 มก./วัน) ผลลัพธ์ทุติยภูมิ คือ การเปลี่ยนแปลงของปริมาณโซเดียมในปัสสาวะ แอลบูมินในปัสสาวะ ความดันเลือด อัตราการกรองไต และผลข้างเคียง

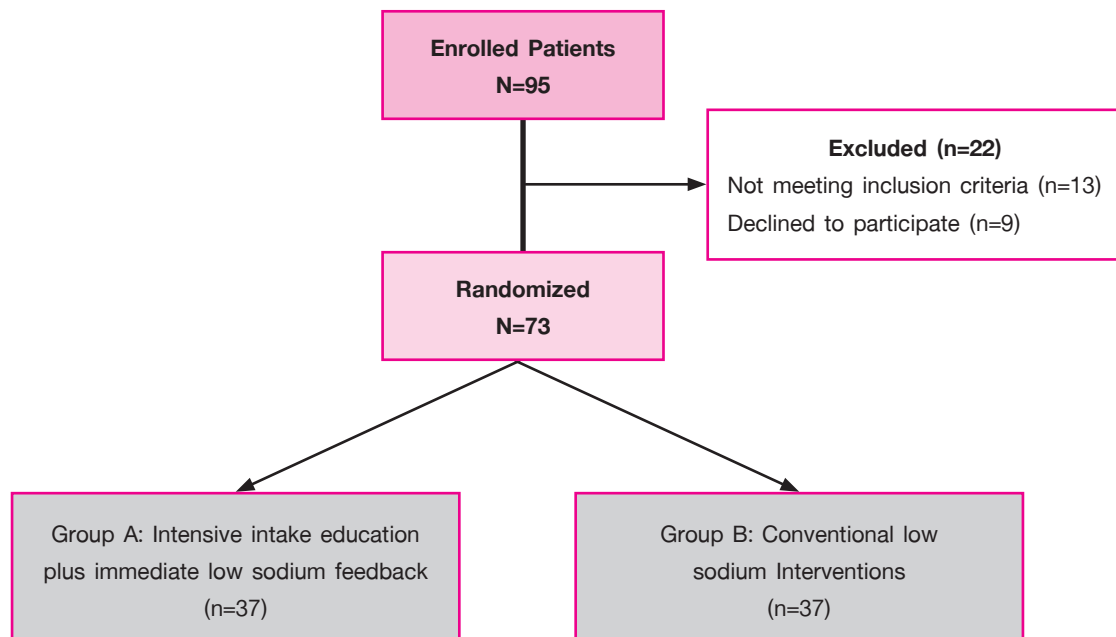
การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐาน ข้อมูลการตรวจร่างกาย และข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ โดยจะแสดงในรูปจำนวนที่แท้จริงและร้อยละ สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม (categorical data)

และค่าเฉลี่ย (mean $\pm$ SD) สำหรับข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) ในการเปรียบเทียบข้อมูล 2 กลุ่ม ใช้ Chi-square test เปรียบเทียบข้อมูลเชิงกลุ่ม และใช้ Student t-test ในการเปรียบเทียบข้อมูลต่อเนื่อง ค่าที่มีนัยสำคัญทางสถิติกำหนดไว้ที่ $p < 0.05$ โดยการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติทั้งหมดในการศึกษานี้ใช้ program SPSS 22.0 for Window

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยทั้งหมด 95 คน ถูกคัดออกจากการศึกษา 22 คน เนื่องจากไม่เข้าเกณฑ์การคัดเข้า 13 คน และปฏิเสธการเข้าร่วมวิจัย 9 คน เหลือผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 73 คน แบ่งเป็นกลุ่ม A ได้รับความรู้ในการลดโซเดียมอย่างเข้มข้น ร่วมกับการแจ้งผลปริมาณโซเดียมที่ผู้ป่วยบริโภคให้ทราบในทันที 37 คน กลุ่ม B ได้รับการดูแลตามมาตรฐาน 36 คน ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1



รูปที่ 1 แสดงขั้นตอนการคัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษา

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษา

Parameter	All patients (n=73)	Group A intensive education plus immediate feedback (n=37)	Group B Conventional education (n=36)	p-value
Male sex, n (%)	37(50.68)	20 (54.05)	17 (47.22)	0.56
Age (yr)	70.56 ± 8.56	70.12 ± 8.65	70.97 ± 8.59	0.69
Cause of CKD, n (%)				0.25
Diabetic nephropathy	26(35.62)	11 (29.73)	15 (41.67)	
Hypertension	3(4.11)	3 (8.11)	0	
Stone	1(1.37)	1 (2.7)	0	
Glomerulonephritis	1 (1.37)	0	1 (2.78)	
Tubulointerstitial disease	1 (1.37)	1 (2.7)	0	
Unknown	41(56.16)	21 (56.76)	20 (55.56)	
Comorbidities, n(%)				
Hypertension	66(94.41)	31 (83.78)	35 (97.22)	0.05
Diabetic mellitus	45(61.64)	20 (54.05)	25 (69.44)	0.18
Ischemic heart disease	6(8.22)	3 (8.11)	3 (8.33)	0.97
Heart failure	2(2.74)	0	2 (5.56)	0.15
Medications, n(%)				
ACEI	8(10.96)	4 (10.81)	4 (11.11)	0.97
ARB	25(34.25)	13 (35.14)	12 (33.33)	0.87
Thiazide	5(6.85)	2 (5.41)	3 (8.33)	0.62
Loop diuretic	10(13.70)	4 (10.81)	6 (16.67)	0.47
BMI (kg/m ²)	25.51 ± 4.81	24.76 ± 4.63	26.25 ± 4.93	0.19
SBP (mmHg)	139.49 ± 15.88	136.65 ± 17.47	142.42 ± 13.69	0.12
DBP (mmHg)	75.18 ± 12.42	74.62 ± 13.96	75.75 ± 10.78	0.70
Cr (mg/dl)	1.84 ± 0.58	1.83 ± 0.56	1.84 ± 0.61	0.93
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	35.17 ± 11.9	35.62 ± 11.88	34.70 ± 12.08	0.74
Serum Na (mmol/l)	140.33 ± 2.73	140.59 ± 2.80	140.06 ± 2.66	0.40
24-hr urine Na (mmol/day)	128.35 ± 50.18	128.59 ± 46.33	128.16 ± 54.00	0.98
24-hr urine Cr (mg/day)	1010.06 ± 434.39	956.17 ± 470.67	1059.64 ± 401.38	0.42
UACR (mg/g Cr)	431.381 ± 564.60	467.5 ± 589.26	394.10 ± 545.14	0.61
Urine Na < 90 mmol/day, n (%)	17 (30.91)	7(26.92)	10(34.48)	0.54
Dietary Na count, mg/day (mmol/day)		1804.9 ± 973.92 (78.47)		

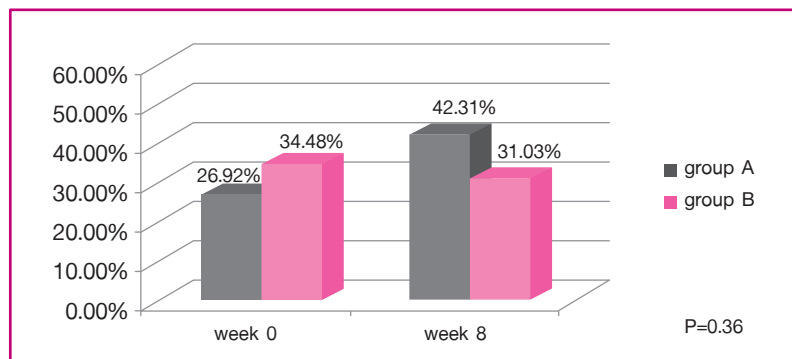
โดยรวมทั้งสองกลุ่มมีอายุเฉลี่ย 70.56 ± 8.56 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 50.68 สาเหตุของโรคไตวายเรื้อรังส่วนใหญ่ไม่ทราบสาเหตุ ร้อยละ 56.16 รองลงมาเกิดจากเบาหวาน ร้อยละ 35.62 ส่วนโรคส่วนอื่น พบว่าทั้งสองกลุ่มมีความดันเลือดสูงเป็นโรคร่วมมากที่สุด โดยกลุ่ม A มีอัตราส่วนของผู้ที่มีความดันเลือดสูงร้อยละ 83.78 ซึ่งน้อยกว่าในกลุ่ม B ร้อยละ 97.22 ($p=0.05$) ส่วนโรคส่วนอื่นๆ กลุ่มขาดความดันเลือดและยาขับปัสสาวะในทั้งสองกลุ่มนั้นไม่ได้แตกต่างกัน (ตารางที่ 1) ในกลุ่ม A มีค่า

เฉลี่ยอัตราการกรองไตเท่ากับ 35.62 ± 11.88 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ค่าเฉลี่ยปริมาณโซเดียมในปัสสาวะ 128.59 ± 46.33 มิลลิโมล/วัน และค่าเฉลี่ยปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะ (UACR) 467.5 ± 589.26 มก./ก. ซึ่งไม่แตกต่างกับกลุ่ม B ที่มีค่าเฉลี่ยอัตราการกรองไต 34.70 ± 12.08 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ($p=0.74$) ค่าเฉลี่ยปริมาณโซเดียมในปัสสาวะ 128.16 ± 54.00 มิลลิโมล/วัน ($p=0.98$) และค่าเฉลี่ยปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะ (UACR) 394.10 ± 545.14 มก./ก. ($p=0.61$) นอกจากนี้ อัตราส่วนของผู้ป่วยที่มีปริมาณโซเดียมในปัสสาวะ

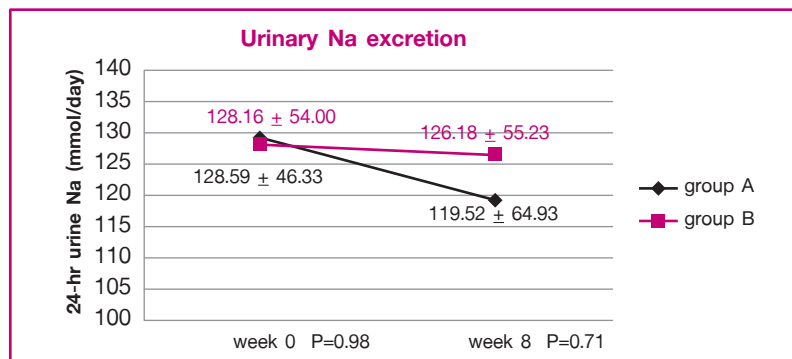
น้อยกว่า 90 มิลลิโมล/วันไม่ได้แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม (ร้อยละ 26.92 ในกลุ่ม A และร้อยละ 34.48 ในกลุ่ม B, $p=0.54$) ดังแสดงในตารางที่ 1 ทั้งนี้ ที่พื้นฐานหรือที่ 8 สัปดาห์ มีผู้ที่ไม่ได้เก็บปัสสาวะหรือเก็บไม่ครบ 24 ชั่วโมงจำนวน 11 คนในกลุ่ม A และ 7 คนในกลุ่ม B ซึ่งไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ได้

เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบว่ากลุ่ม A มีอัตราส่วนของผู้ป่วยที่มีปริมาณโซเดียมในปัสสาวะน้อยกว่า 90 มิลลิโมล/วัน เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 26.92 เป็นร้อยละ 42.31 ขณะที่กลุ่ม B มีอัตราส่วนใกล้เคียงเดิม จากร้อยละ 34.48 เป็นร้อยละ 31.03 แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.36$) ดังแสดงในแผนภูมิที่ 2 นอกจากนี้ยังพบว่า ค่าเฉลี่ยปริมาณโซเดียมและปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะมีแนวโน้มลดลงในทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่ม A มีค่าเฉลี่ยปริมาณโซเดียมในปัสสาวะ 119.52 ± 64.93 มิลลิโมล/วัน ซึ่งลดลง 9.08 ± 54.09 มิลลิโมล/วัน ขณะที่กลุ่ม B มีค่าเฉลี่ยปริมาณโซเดียมในปัสสาวะ 126.18 ± 55.23 มิลลิโมล/วัน ลดลง 2.06 ± 49.86

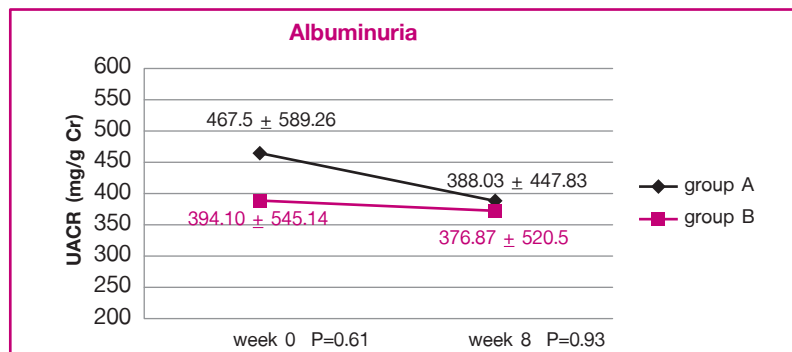
มิลลิโมล/วัน แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.71$) ดังแสดงในแผนภูมิที่ 3 ค่าเฉลี่ยแอลบูมินในปัสสาวะ (UACR) เท่ากับ 388.03 ± 447.83 มก./ก. ในกลุ่ม A และ 376.87 ± 520.50 มก./ก. ในกลุ่ม B ซึ่งลดลง 79.47 ± 459.10 และ 17.23 ± 350.08 มก./ก. ตามลำดับ ($p=0.55$) ดังแสดงในแผนภูมิที่ 4 ส่วนความดันโลหิตและอัตราการกรองไตไม่มีความแตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม โดยความดันซิสโตลิก (SBP) และไดแอสโตลิก (DBP) ลดลง 1.22 ± 19.14 และ 0.68 ± 13.62 มม.ปรอท ตามลำดับ ในกลุ่ม A และลดลง 3.44 ± 19.56 และ 3.39 ± 12.58 มม.ปรอท ตามลำดับ ในกลุ่ม B ($p=0.62$) อัตราการกรองไตลดลง 0.09 ± 3.99 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ในกลุ่ม A และ 1.48 ± 4.13 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ในกลุ่ม B ($p=0.15$) ดังแสดงในตารางที่ 2 ส่วนผลข้างเคียงนั้นพบว่า มี 1 คนในกลุ่ม B มีภาวะโซเดียมต่ำในเลือด แต่ไม่มีใครได้รับผลข้างเคียงในกลุ่ม A



รูปที่ 2 แสดงอัตราส่วนของผู้ป่วยที่มีปริมาณโซเดียมในปัสสาวะน้อยกว่า 90 มิลลิโมล/วัน ที่พื้นฐานและที่ 8 สัปดาห์ของกลุ่ม A ที่ได้รับความรู้ในการลดโซเดียมอย่างเข้มข้นร่วมกับการแจ้งผลปริมาณโซเดียมที่ผู้ป่วยบริโภคให้ทราบในที่นี้ และกลุ่ม B ได้รับการดูแลตามมาตรฐาน



รูปที่ 3 แสดงปริมาณโซเดียมในปัสสาวะที่พื้นฐานและที่ 8 สัปดาห์ ของทั้งสองกลุ่ม



รูปที่ 4 แสดงปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะ (UACR) ที่พื้นฐานและที่ 8 สัปดาห์ ของทั้งสองกลุ่ม

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างสองกลุ่มที่ 8 สัปดาห์

Parameter	Group A intensive education plus immediate feedback (n=37)	Group B Conventional education (n=36)	p-value
SBP (mmHg)	135.43 ± 15.54	138.97 ± 20.68	0.41
DBP (mmHg)	73.95 ± 11.37	72.36 ± 12.20	0.57
Cr (mg/dl)	1.86 ± 0.6	1.91 ± 0.64	0.74
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	35.53 ± 13.04	33.22 ± 11.14	0.42
Serum Na (mmol/l)	140.32 ± 2.53	140.5 ± 2.48	0.77
24-hr urine Na (mmol/day)	119.52 ± 64.93	126.18 ± 55.23	0.71
24-hr urine Cr (mg/day)	1050.30 ± 525.54	930.52 ± 363.34	0.36
UACR (mg/g Cr)	388.03 ± 477.83	376.87 ± 520.5	0.93
Urine Na < 90 mmol/day, n (%)	11 (42.31)	9 (31.03)	0.36
Dietary Na count, mg/day (mmol/day)	1502.82 ± 907.14 (65.34)		
ΔChange (week 8 – week 0)			
ΔSBP (mmHg)	-1.22 ± 19.14	-3.44 ± 19.56	0.62
ΔDBP (mmHg)	-0.68 ± 13.62	-3.39 ± 12.58	0.38
ΔeGFR (ml/min/1.73 m ²)	-0.09 ± 3.99	-1.48 ± 4.13	0.15
Δ24-hr urine Na (mmol/day)	-9.08 ± 54.09	-2.06 ± 49.86	0.71
ΔUACR (mg/g Cr)	-79.47 ± 459.10	-17.23 ± 350.08	0.55

อภิปราย

จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่คลินิกโรคไตเรื้อรัง (CKD clinic) ยังมีการบริโภคโซเดียมมากกว่าเกณฑ์ที่กำหนดโดยมีค่าเฉลี่ยปริมาณโซเดียมในปัสสาวะ 128.35 ± 50.18 มิลลิโมล/วัน และเมื่อให้ความรู้ในการลดการบริโภคโซเดียมแล้วติดตามต่ออีก 8 สัปดาห์ พบว่าอัตราส่วนของผู้ที่บริโภคโซเดียมในปัสสาวะน้อยกว่า 90 มิลลิโมล/วัน ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในระหว่างสองกลุ่ม แต่มีแนวโน้มว่ากลุ่ม A ที่ได้รับความรู้ในการลดโซเดียมอย่างเข้มข้นร่วมกับการแจ้งผลปริมาณโซเดียมที่ผู้ป่วยบริโภคให้ทราบในทันที จะมีอัตราส่วนของผู้ที่ลดปริมาณโซเดียมได้ถึงเป้าหมายมากกว่าในกลุ่ม B ที่ได้รับการดูแลตามมาตรฐาน นอกจากนี้ ปริมาณโซเดียมและแอลบูมินในปัสสาวะก็มีแนวโน้มลดลงในกลุ่ม A มากกว่ากลุ่ม B แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนความดันเลือดและอัตราการกรองไตนั้นไม่พบความแตกต่างกันในระหว่างสองกลุ่ม ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมาที่สามารถลดปริมาณโซเดียมในปัสสาวะ แอลบูมินในปัสสาวะและความดันเลือดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{5,14} ที่เป็นเช่นนี้เนื่องจากกลุ่มที่ได้รับความรู้ในการลดการบริโภคโซเดียมอย่างเข้มข้นนั้นจะได้รับความรู้ค่อนข้างดีกว่าของการศึกษานี้ โดยการศึกษาของ Maartje C J Slagman และคณะ⁵ มีการให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วยเรื่องการบริโภคอาหารถึง 2 – 4 ครั้งในช่วง 6 สัปดาห์ก่อนถึงนัดติดตามการรักษา การศึกษาของ Jin

Ho Hwang และคณะ¹⁴ ให้นักกำหนดอาหารโทรหาผู้ป่วยเพื่อให้คำปรึกษาสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ครั้งละ 30 นาที เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ก่อนถึงวันนัด ซึ่งทำให้สามารถลดโซเดียมในปัสสาวะลงได้ 36 มิลลิโมล/วัน ถึงแม้การศึกษานี้จะมีการแจ้งปริมาณโซเดียมที่บริโภคอยู่ให้ผู้ป่วยทราบในทันที และให้คำปรึกษาเรื่องอาหารโดยดูจากอาหารที่ผู้ป่วยจดมาให้ร่วมด้วย เพื่อหวังให้มีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การเลือกรับประทานอาหารในระยะยาว แต่การให้ความรู้เพียงครั้งเดียวอาจไม่เพียงพอที่จะปรับเปลี่ยนพฤติกรรมได้ จึงทำให้ปริมาณโซเดียมในปัสสาวะลดลงไม่มากเท่าที่ควร และไม่เห็นความแตกต่างในการลดแอลบูมินในปัสสาวะและความดันเลือดระหว่างสองกลุ่ม

จากการศึกษาของ Swift และคณะ⁴ พบว่า การลดการบริโภคเกลือน้อยกว่า 5 ก./วัน (90 มิลลิโมลของโซเดียมต่อวัน) สามารถลดโปรตีนในปัสสาวะลงได้ร้อยละ 19 แต่การศึกษานี้ คนส่วนใหญ่ยังลดปริมาณโซเดียมในปัสสาวะลงได้ไม่ถึงเป้า จึงทำให้แอลบูมินในปัสสาวะลดลงไม่มากเท่าการศึกษาของ Swift แต่ก็ลดลงได้ถึงร้อยละ 17 ในกลุ่ม A ขณะที่กลุ่ม B ลดลงเพียงร้อยละ 4.37

จาก meta-analysis ที่ผ่านมามีพบว่า เมื่อลดการบริโภคโซเดียมลง 50 มิลลิโมล/วันจะสามารถลด SBP 3.6 – 5.6 มม.ปรอท ลด DBP 1.9 – 3.2 มม.ปรอท¹⁵ ซึ่งการศึกษานี้ลดการบริโภคโซเดียมได้ไม่ถึง 50 มิลลิโมล/วัน จึงไม่เห็นผลในการลดความดันเลือด แต่กลุ่ม B กลับมีแนวโน้มว่าสามารถลดความดันเลือดได้มากกว่า

กลุ่ม A เล็กน้อย ที่เป็นเช่นนี้อาจเป็นเพราะที่พื้นฐาน กลุ่ม B มีความดันเลือดค่อนข้างสูงกว่าเลยอาจได้รับยาลดความดันเลือดเพิ่มเข้าไปมากกว่า ส่วนในแง่ของอัตราการกรองไต ปัจจุบันก็ยังไม่มีความชัดเจนว่าการลดการบริโภคโซเดียมสามารถชะลอความเสื่อมการทำงานของไตได้¹⁶

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ มีผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อยจึงอาจทำให้ไม่สามารถแสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การลดการบริโภคโซเดียมได้นั้นต้องอาศัยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ดังนั้นจึงต้องมีการให้ความรู้อย่างสม่ำเสมอเป็นระยะเวลานานกว่านี้ และปริมาณโซเดียมที่คำนวณได้จาก EDA มีค่าน้อยกว่าปริมาณโซเดียมที่วัดได้จริงในปัสสาวะ อาจเพราะผู้ป่วยจดอาหารมาไม่ครบ ทำให้การแจ้งผลโซเดียมในอาหารไม่ก่อให้เกิดความตระหนักในการเลือกอาหารและลดการบริโภคโซเดียมได้เท่าที่ควร แต่อย่างไรก็ตาม นักกำหนดอาหารจะดูปริมาณโซเดียมในปัสสาวะร่วมด้วยเพื่อลดข้อจำกัดนี้

สรุป

จากการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลรักษาในคลินิกโรคไตเรื้อรังยังมีการรับประทานโซเดียมมากกว่าเกณฑ์อยู่ ดังนั้นการพัฒนาเรื่องการให้ความรู้และความตระหนักในการบริโภคโซเดียมจึงมีความสำคัญอย่างมากในการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในคลินิกโรคไตเรื้อรังเอง ซึ่งการให้ความรู้ในการลดการบริโภคโซเดียมอย่างเข้มข้นร่วมกับการแจ้งผลปริมาณโซเดียมในทันทีนั้น มีแนวโน้มว่าจะลดการบริโภคโซเดียมได้มากกว่าการดูแลตามมาตรฐาน แต่อย่างไรก็ตาม ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมที่มีผู้เข้าร่วมการศึกษามากขึ้นและติดตามเป็นระยะเวลานานกว่านี้

เอกสารอ้างอิง

1. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Engell RE, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2014;371:624-34.
2. Lambers Heerspink HJ, Navis G, Ritz E. Salt intake in kidney disease—a missed therapeutic opportunity? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012;27:3435-42.
3. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:999-1007.
4. Swift PA, Markandu ND, Sagnella GA, He FJ, MacGregor GA. Modest salt reduction reduces blood pressure and urine protein excretion in black hypertensives: a randomized control trial. *Hypertension* 2005;46:308-12.
5. Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH, Woittiez AJ, Janssen WM, Lambers Heerspink HJ, et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ* 2011;343:d4366.
6. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, Isbel NM, Stowasser M, Johnson DW, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:2096-103.
7. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *kidney international supplements* 2013;3:77.
8. กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข. ปริมาณโซเดียมคลอไรด์ในผลิตภัณฑ์อาหารที่มีเกลือเป็นส่วนประกอบ. 2554.
9. Ingsathit A, Thakkinstian A, Chaiprasert A, Sangthawan P, Gojaseeni P, Kiattisunthorn K, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in the Thai adult population: Thai SEEK study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010;25:1567-75.
10. Wang Y, Yu F, Bao Y, Zhang L, Wang H. Factors impacting sodium restriction in patients with chronic kidney disease: a cohort study from a Chinese center. *Int Urol Nephrol* 2016;48:745-9.
11. Kutlugun AA, Arici M, Yildirim T, Turgut D, Yilmaz R, Altindal M, et al. Daily sodium intake in chronic kidney disease patients during nephrology clinic follow-up: an observational study with 24-hour urine sodium measurement. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c361-6.
12. Teo BW, Bagchi S, Xu H, Toh QC, Li J, Lee EJ. Dietary sodium intake in a multiethnic Asian population of healthy participants and chronic kidney disease patients. *Singapore Med J* 2014;55:652-5.
13. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
14. Hwang JH, Chin HJ, Kim S, Kim DK, Kim S, Park JH, et al. Effects of intensive low-salt diet education on albuminuria among nondiabetic patients with hypertension treated with olmesartan: a single-blinded randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:2059-69.
15. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003;42:1093-9.
16. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccino FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013;346:f1326.

Effect of intensive education plus immediate feedback on sodium intake in CKD patients at Bhumibol Adulyadej hospital: A Randomized Controlled Trial

Kamolwan Pakchotanon, Worawon Chailimpamontree, Anutra Chittinandana

Division of Nephrology, Department of Medicine, Bhumibol Adulyadej Hospital, Royal Thai Airforce

Abstract

Background : Dietary salt restriction is a key factor in reducing blood pressure and proteinuria, which may ultimately retard the progression of chronic kidney disease (CKD). 2 g/day (90 mmol/day) of daily salt intake has been recommended by KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for CKD patients. However, the average sodium consumption among Thai population is as high as 4,351 mg/day. The intervention to decrease daily salt intake is required. This study was conducted to compare the effect on sodium restriction between intensive education plus immediate sodium intake feedback and conventional low sodium education in CKD patients.

Methods: Patients with CKD stage 3 and 4 (eGFR 15 - 59 ml/min/1.73m²), who had urine albumin-to-creatinine ratio (UACR) $\geq$ 30 mg/g, were randomized into two groups. Group A received intensive education plus immediate sodium intake feedback on sodium intake. Group B received conventional low sodium education. All patients were evaluated at baseline and follow-up for a period of eight weeks. The primary outcome was the proportion of patients who had reduced urinary sodium excretion to less than 90 mmol/day (2,000 mg/day) and the secondary outcomes were urinary sodium excretion, urine albuminuria-to-creatinine ratio (UACR), blood pressure, estimated glomerular filtration rate (eGFR) and adverse effects.

Results: Seventy-three patients were completed study. Of those, 50.68% were men, mean patient's age, eGFR and urinary sodium excretion was 70.56 ± 8.56 years, 35.17 ± 11.9 ml/min/1.73m² and 128.35 ± 0.18 mmol/day, respectively. At baseline, there were no difference in the proportion of patients who had urinary sodium excretion less than 90 mmol/day between group A and group B (26.92% vs 34.48%, $p=0.54$). At week 8, the proportion of patients who had urinary sodium excretion less than 90 mmol/day was 42.31% and 31.03% in group A and group B, respectively ($p=0.36$). Urinary sodium excretion was decreased by -9.08 ± 54.09 mmol/day in group A and -2.06 ± 49.86 mmol/day in group B ($p=0.71$) and UACR was greater decreased in group A than group B (change in UACR, -79.47 ± 459.10 vs -17.23 ± 350.08 mg/g), but without statistically significant ($p=0.55$). There were no significant differences in blood pressure, eGFR and adverse effects.

Conclusions: Intensive education plus immediate dietary sodium feedback tended to have beneficial effect on sodium restriction in CKD patients, but lack of statistical significance. However, further large and long-term randomized studies are required.

Keywords: CKD, low sodium intake, immediate sodium intake feedback

อุณหภูมิที่เหมาะสมของสารน้ำทดแทนและน้ำยาฟอกเลือดในการรักษาบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง: การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มเปรียบเทียบ

ฐิติพงศ์ ภูประเสริฐ, ขจรศักดิ์ นพคุณ, สุรเชษฐ์ วงษ์นัม

หน่วยวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

บทนำ: ผู้ป่วยภาวะวิกฤติส่วนใหญ่มักพบภาวะไตขาดเฉียบพลันร่วมด้วย ส่วนหนึ่งของผู้ป่วยเหล่านี้จำเป็นต้องได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไตโดยการรักษาบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้มักมีภาวะไหลเวียนเลือดไม่คงที่ การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการใช้สารน้ำทดแทนที่มีอุณหภูมิ 36.0 องศาเซลเซียส ส่งผลให้ภาวะไหลเวียนเลือดคงที่มากกว่าการใช้สารน้ำทดแทนที่มีอุณหภูมิ 38.0 องศาเซลเซียส อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มเปรียบเทียบเพื่อเปรียบเทียบอุณหภูมิของสารน้ำ ทดแทนที่มีอุณหภูมิต่ำและอุณหภูมิปกติ

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบผลของอุณหภูมิของสารน้ำทดแทนหรือน้ำยาฟอกเลือดที่ 35.5 องศาเซลเซียสและ 37.0 องศาเซลเซียส ต่อความคงที่ของความดันเลือด ปริมาณยากระตุ้นความดันเลือดและอัตราการตายของผู้ป่วยวิกฤติที่ได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง

วิธีวิจัย: ผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤติที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องจำนวน 100 รายถูกสุ่มแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับสารน้ำทดแทนหรือน้ำยาฟอกเลือดที่มีอุณหภูมิ 35.5 องศาเซลเซียสและอุณหภูมิ 37.0 องศาเซลเซียส ผลลัพธ์ปฐมภูมิคือสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่าความดันหลอดเลือดแดงเฉลี่ยมากกว่าเท่ากับ 65 มิลลิเมตรปรอท หรือผู้ป่วยที่สามารถลดปริมาณยานอร์เอพิเนฟรีน ได้อย่างน้อยร้อยละ 30 ที่ 4 ชั่วโมงหลังเริ่มการรักษาบำบัดทดแทนไต ผลลัพธ์ทุติยภูมิประกอบด้วยสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่าความดันหลอดเลือดแดงเฉลี่ยมากกว่าเท่ากับ 65 มิลลิเมตรปรอท ผู้ป่วยที่สามารถลดปริมาณยานอร์เอพิเนฟรีน ได้อย่างน้อยร้อยละ 30 และระดับแลคเตทในเลือดที่ 8 ชั่วโมงหลังเริ่มการรักษาบำบัดทดแทนไตและอัตราการตายของผู้ป่วย

ผลวิจัย: อุณหภูมิภายในระหว่าง 35.5 องศาเซลเซียสและ 37.0 องศาเซลเซียส ผลลัพธ์ปฐมภูมิไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 4 ชั่วโมง (ร้อยละ 87 ในกลุ่ม 35.5 องศาเซลเซียสและร้อยละ 76.1 ในกลุ่ม 37.0 องศาเซลเซียส, $p=0.151$) เช่นเดียวกับผลลัพธ์ทุติยภูมิไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 8 ชั่วโมง นอกจากนั้นอัตราการเสียชีวิตระหว่างทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ร้อยละ 82.0 ในกลุ่ม 35.5 องศาเซลเซียสและ ร้อยละ 78.0 ในกลุ่ม 37.0 องศาเซลเซียส, $p=0.913$ ด้วยวิธีทดสอบ log-rank

สรุป: ในผู้ป่วยที่วิกฤติที่ได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องการใช้สารน้ำทดแทนหรือน้ำยาฟอกเลือดที่มีอุณหภูมิ 35.5 องศาเซลเซียสและ 37.0 องศาเซลเซียส ไม่มีผลต่อความคงที่ของความดันเลือด

คำสำคัญ: อุณหภูมิที่เหมาะสม, สารน้ำทดแทน, การรักษาบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

การรักษาบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy; CRRT) เป็นวิธีการฟอกเลือด (hemodialysis) ที่มีความแพร่หลายมากขึ้น ซึ่งเหมาะสำหรับผู้ป่วยไตขาดเฉียบพลันที่มีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไตและมีความดันเลือดไม่คงที่¹ จากการศึกษาพบว่าการปรับอุณหภูมิของน้ำยาฟอกเลือด (dialysate fluid) ระหว่าง 35.0 ถึง 35.5 องศาเซลเซียสในการฟอกเลือดแบบไม่ต่อเนื่องสามารถลดอัตราการเกิดภาวะความดันเลือดต่ำขณะฟอกเลือดและค่าเฉลี่ยความดันหลอดเลือดแดงสูงขึ้นหลังฟอกเลือด² อธิบายจากการลดอุณหภูมิของน้ำยาฟอกเลือดทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดแดงทั่ว

ร่างกายและทำให้หัวใจบีบตัวดีขึ้นส่งผลให้ความดันเลือดคงที่^{3, 4} อย่างไรก็ตามหากระดับอุณหภูมิของร่างกายต่ำเกินไปคือต่ำกว่า 35.0 องศาเซลเซียสอาจส่งผลเสียต่อร่างกายได้ เช่น ทำให้ความดันเลือดต่ำลง หัวใจเต้นช้าหรือเต้นผิดจังหวะ และการหายใจช้าลง เป็นต้น⁵

อุณหภูมิที่เหมาะสมของสารน้ำทดแทน (replacement fluid) และน้ำยาฟอกเลือดในการรักษาบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ ดังเช่นการศึกษาหนึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) จำนวนผู้ป่วย 35 รายเปรียบเทียบระหว่างสารน้ำทดแทนอุณหภูมิต่ำ (36.0 องศาเซลเซียส) กับสารน้ำทดแทนอุณหภูมิสูง (38.0 องศาเซลเซียส) พบว่ากลุ่มที่ได้

รับสารน้ำทดแทนที่อุณหภูมิต่ำมีความดันเลือดเพิ่มขึ้นและใช้ยากระตุ้นความดันเลือดน้อยลง⁶ ในทางตรงกันข้ามการศึกษาแบบสังเกต(observational study) กลับไม่พบความแตกต่างของความดันเลือดเล็ดแดงเฉลี่ย (mean arterial pressure) ระหว่างอุณหภูมิร่างกายปกติและอุณหภูมิร่างกายต่ำ⁷ จากการศึกษาที่กล่าวมาแสดงให้เห็นว่าการใช้สารน้ำทดแทนที่อุณหภูมิต่ำอาจมีประโยชน์ที่ช่วยให้ระบบไหลเวียนเลือดคงที่ แต่มีจำนวนผู้ป่วยน้อย การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมมีเพียงหนึ่งการศึกษา และไม่มีการเปรียบเทียบกับสารน้ำทดแทนที่อุณหภูมิปกติของร่างกายคือ 37.0 องศาเซลเซียส

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบการใช้สารน้ำทดแทนและ/หรือน้ำยาฟอกเลือดที่อุณหภูมิ 35.5 องศาเซลเซียส และอุณหภูมิ 37.0 องศาเซลเซียส ในผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่ได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง โดยเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของความดันเลือด การใช้ยากระตุ้นความดันเลือด (inotropic drug) ระดับแลคเตทในเลือด (serum lactate level) และอัตราการตายของผู้ป่วย

ระเบียบวิธีวิจัย

รูปแบบการศึกษา (Research design): การศึกษาแบบสุ่มติดตามไปข้างหน้า และมีกลุ่มควบคุม

สถานที่ทำการวิจัย: หอผู้ป่วยหนักอายุรกรรม หอผู้ป่วยหนักโรคหัวใจ และหอผู้ป่วยหนักศัลยกรรมโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ประชากรที่ศึกษา (Population): ผู้ป่วยในหอผู้ป่วยหนักที่ได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง ระหว่างเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2558 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2559

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

- ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป
- ผู้ป่วยได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง
- ผู้ป่วยหรือญาติยินยอมเข้าร่วมวิจัย

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต
- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง

ด้วยวิธี slow continuous ultrafiltration (SCUF)

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size)

ใช้สูตรคำนวณขนาดตัวอย่างของการศึกษาความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน (two independent groups)

$$n = (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 [p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)] / (p_1 - p_2)^2$$

p1 สัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้อุณหภูมิสารน้ำ 37.0 องศาเซลเซียสที่ได้เป้าหมายการรักษา กำหนดให้เท่ากับร้อยละ 40

p2 สัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้อุณหภูมิสารน้ำ 35.5 องศาเซลเซียสที่ได้เป้าหมายการรักษา กำหนดให้เท่ากับร้อยละ 65

และกำหนดให้ type I error เท่ากับ 0.05 และ type II error เท่ากับ 0.20

จำนวนผู้ป่วยที่ต้องการกลุ่มละ 60 รายรวมทั้งหมด 120 ราย

วิธีการแบ่งกลุ่มประชากรที่ศึกษา (Allocation)

ใช้การสุ่ม (randomization) แบบแบ่งชั้น (stratified) แยกตามหอผู้ป่วยหนักโดยใช้ตารางเลขสุ่ม (random table number)

วิธีการศึกษา (Study procedures and data collection)

1. ผู้ป่วยที่เข้าตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษา และยินยอมเข้าร่วมการวิจัยจะถูกสุ่มเป็น 2 กลุ่มโดยใช้ตารางเลขสุ่ม คือกลุ่มที่ใช้อุณหภูมิสารน้ำทดแทน 37.0 องศาเซลเซียส (กลุ่มควบคุม) และกลุ่มที่ใช้อุณหภูมิสารน้ำทดแทน 35.5 องศาเซลเซียส (กลุ่มทดลอง)

2. ผู้วิจัยทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ทบทวนผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและบันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูล (case record form)

3. ข้อมูลผู้ป่วยที่ถูกบันทึกมีดังนี้ เพศ อายุ น้ำหนัก โรคประจำตัว สาเหตุของภาวะไตวายที่ทำให้ต้องได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง ข้อบ่งชี้การบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบการรักษาบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (mode of CRRT) ข้อมูลระบบไหลเวียนเลือดผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ที่ 0, 4 และ 8 ชั่วโมงหลังเริ่มการรักษาบำบัดทดแทนไต

4. การรักษาภาวะอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับภาวะระบบไหลเวียนเลือดทำตามมาตรฐานการรักษาของผู้ป่วยในหอผู้ป่วยหนัก

5. การวัดความดันเลือด⁸

- เครื่องวัดความดันเลือดถูกทดสอบความแม่นยำตามมาตรฐาน
- วัดที่แขนส่วนบน ขนาดสายรัดใช้ตามความเหมาะสมของแขนผู้ป่วย
- วัดทั้งหมด 2 ครั้งห่างกัน 3 นาทีและนำมาหาค่าเฉลี่ย

6. การปรับยากระตุ้นความดันเลือดตามแพทย์ประจำหอผู้ป่วย

7. การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (operational definitions) ความดันเลือดคงที่ หมายถึงความดันหลอดเลือดแดงเฉลี่ยมากกว่า 65 มิลลิเมตรปรอท

8. การหยุดการศึกษา จะกระทำเมื่อ

- ครบระยะเวลาการศึกษาที่ 8 ชั่วโมง
- ผู้ป่วยหยุดการรักษาบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง
- ผู้ป่วยเสียชีวิต

ผลลัพธ์ของการศึกษา

ผลลัพธ์ปฐมภูมิ (primary outcome)

ประเมินผลลัพธ์รวม (composite endpoint) เนื่องจากอุณหภูมิสารน้ำทดแทนจะแสดงผลต่อการไหลเวียนเลือดในช่วงระยะเวลาอันสั้น⁶ จึงประเมินที่ 4 ชั่วโมงหลังเริ่มการรักษา โดยดูผลลัพธ์ดังต่อไปนี้

1. ค่าความดันหลอดเลือดแดงเฉลี่ยมากกว่าหรือเท่ากับ 65 มิลลิเมตรปรอทโดยวัดความดันเลือดที่ 3 ชั่วโมง 45 นาที, 4 ชั่วโมง, และ 4 ชั่วโมง 15 นาที วัดความดันเลือดช่วงเวลาละ 2 ครั้งห่างกัน 3 นาที รวมทั้งหมด 6 ครั้ง นำมาหาค่าเฉลี่ยเพื่อหาความดันเลือดที่ 4 ชั่วโมง

2. ผู้ป่วยสามารถลดปริมาณยานอร์เอปิเนฟรีนอย่างน้อยร้อยละ 30 จากขนาดเริ่มต้น

ผลลัพธ์ทุติยภูมิ (secondary outcome)

ประเมินผลลัพธ์ที่ 8 ชั่วโมงหลังเริ่มการรักษาบำบัดทดแทนไต โดยประเมินจาก

1. ค่าความดันโลหิตเล็ดแดงเฉลี่ยมากกว่าหรือเท่ากับ 65 มิลลิเมตรปรอทใช้วิธีการวัดเช่นเดียวกันกับการประเมินผลลัพธ์ปฐมภูมิ
2. การลดปริมาณยานอร์เอปิเนฟรีนอย่างน้อยร้อยละ 30 จากขนาดเริ่มต้น
3. ระดับแลคเตทในเลือดที่ 8 ชั่วโมงหลังเริ่มการรักษาบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง
4. อัตราการตายของผู้ป่วย

แนวทางวิเคราะห์ข้อมูล (Statistical analysis)

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง อัตราการเกิดผลลัพธ์ปฐมภูมิ และทุติยภูมิที่ 4 และ 8 ชั่วโมง วิเคราะห์ด้วยการแจกแจงความถี่ ค่ามัธยฐานและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานหรือค่ามัธยฐานและค่า interquartile range วิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยด้วยวิธี Chi-square test หรือ Fisher Exact test สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม (categorical data) และ Student t-test หรือ Mann Whitney U test สำหรับข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) อัตรา

การตายแสดงผลโดยKaplan-Meier curve และวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Log-rank test

วามรศึกษา

ผู้ป่วยภาวะวิกฤติที่ต้องรับการรักษาบำบัดทดแทนไตเข้าร่วมการศึกษาตามเกณฑ์ข้อที่ 5.4 ทั้งหมด 100 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มกลุ่มละ 50 รายโดยใช้ตารางเลขสุ่ม คือกลุ่มอุณหภูมิสารน้ำทดแทน 35.5 องศาเซลเซียสและ 37.0 องศาเซลเซียส ผู้ป่วยร้อยละ 60 อยู่ในหอผู้ป่วยหนักอายุรกรรมและร้อยละ 84 ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบ continuous venovenous hemofiltration (CVVH) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มแสดงดังตารางที่ 1 ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ก่อนเริ่มการศึกษากลุ่มอุณหภูมิสารน้ำทดแทนไต 35.5 องศาเซลเซียสและกลุ่มอุณหภูมิ 37.0 องศาเซลเซียส มีความดันโลหิตเล็ดแดงเฉลี่ยเท่ากับ 76 และ 73 มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ ระดับแลคเตทในเลือดเท่ากับ 9.27 และ 10.22 มิลลิโมลต่อลิตร ตามลำดับ โดยภาวะเซปติกช็อกเป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันและภาวะน้ำเกินเป็นข้อบ่งชี้ของการบำบัดทดแทนไตมากเป็นอันดับหนึ่งในกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและการรักษา

ข้อมูล	อุณหภูมิ 35.5 องศาเซลเซียส (n=50)	อุณหภูมิ 37.0 องศาเซลเซียส (n=50)
เพศชาย	27 (54)	25 (50)
อายุ (ปี)	60 ± 18	63 ± 15
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	59.5 ± 12.4	58.5 ± 10.2
โรคร่วม		
หลอดเลือดหัวใจตีบ	9 (18)	9 (18)
หัวใจวายเรื้อรัง	4 (8)	5 (10)
ความดันเลือดสูง	22 (44)	27 (54)
โรคไตเรื้อรังระยะที่ 1-2	1 (2)	24 (48)
โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 ที่ไม่ได้รับการล้างไต	15 (30)	17 (34)
โรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 ที่ได้รับการล้างไต	9 (18)	8 (16)
เบาหวาน	13 (26)	22 (44)
สาเหตุของภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน		
ภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ (septic shock)	28 (56)	30 (60)
ภาวะช็อกเหตุหัวใจ (cardiogenic shock)	7 (14)	8 (16)
กล้ามเนื้อสลายตัว (rhabdomyolysis)	3 (6)	2 (4)
Rapidly progressive glomerulonephritis	1 (2)	1 (2)
สาเหตุอื่นๆ	1 (2)	2 (4)
ไม่ทราบสาเหตุ	10 (20)	7 (14)
ข้อบ่งชี้ของการรักษาบำบัดทดแทนไต		
ภาวะน้ำเกินที่ไม่ตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะ	43 (86)	34 (68)
ภาวะเลือดเป็นกรด	22 (44)	29 (58)
ภาวะโพแทสเซียมสูงในเลือด	9 (18)	11 (22)
ยูรีเมีย (uremia)	4 (8)	5 (10)
กลุ่มอาการหายใจลำบากในผู้ใหญ่ (adult respiratory distress syndrome)	6 (12)	5 (10)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและการรักษา (ต่อ)

ข้อมูล	อุณหภูมิ 35.5 องศาเซลเซียส (n=50)	อุณหภูมิ 37.0 องศาเซลเซียส (n=50)
สัญญาณชีพ		
อุณหภูมิกาย (องศาเซลเซียส)	36.4 ± 1.7	36.5 ± 1.6
ความดันเลือดซิสโตลิก (มิลลิเมตรปรอท)	113 ± 25	107 ± 25
ความดันเลือดไดแอสโตลิก (มิลลิเมตรปรอท)	58 ± 11	57 ± 11
ความดันหลอดเลือดแดงเฉลี่ย (มิลลิเมตรปรอท)	76 ± 14	73 ± 13
ชีพจร (ครั้งต่อนาที)	104 ± 23	101 ± 23
ระดับแลคเตทในเลือด	9.3 ± 8.7	10.2 ± 7.7
หอผู้ป่วย		
หอผู้ป่วยหนักอายุรกรรม	30 (60)	30 (60)
หอผู้ป่วยหนักโรคหัวใจ	9 (18)	9 (18)
หอผู้ป่วยหนักศัลยกรรม	11 (22)	11 (22)
วิธีการรักษาบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง		
Continuous venovenous hemofiltration	41 (82)	43 (86)
Continuous venovenous hemodialysis	5 (10)	6 (12)
Continuous venovenous hemodiafiltration	4 (8)	1 (2)
อัตราของสารน้ำทดแทนและน้ำยาฟอกไต (มิลลิลิตรต่อชั่วโมง)	2,054 ± 464	1,916 ± 297
จำนวนของผู้ป่วยที่ได้รับยานอร์เอพิเนฟรีน	35 (70)	34 (68)
ขนาดยานอร์เอพิเนฟรีนที่ได้รับ (ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาที)	0.4 (0.22, 0.65)	0.51 (0.24, 0.67)

ผลลัพธ์ปฐมภูมิดังแสดงในตารางที่ 2 พบว่าที่ 4 ชั่วโมง หลังเริ่มการรักษาบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องจำนวนผู้ป่วยที่มีความดันหลอดเลือดแดงเฉลี่ยมากกว่าเท่ากับ 65 มิลลิเมตรปรอท หรือสามารถลดปริมาณยานอร์เอพิเนฟรีนได้อย่างน้อยร้อยละ

30 ของขนาดยาเริ่มต้นไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางเมื่อเทียบระหว่างกลุ่มอุณหภูมิสารน้ำทดแทน 35.5 องศาเซลเซียสและ 37 องศาเซลเซียส

ตารางที่ 2 ผลลัพธ์ปฐมภูมิ

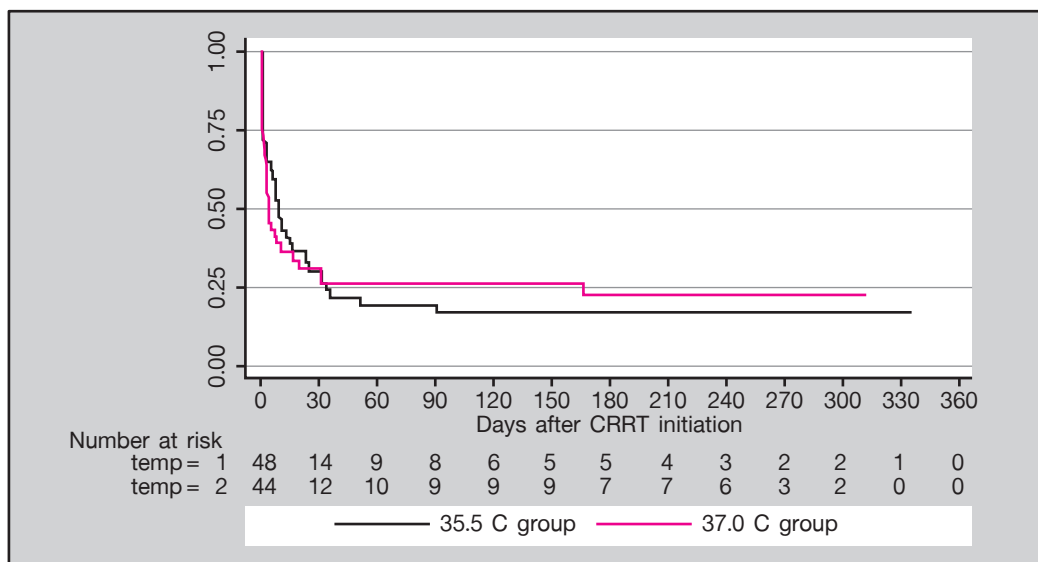
ผลการรักษาที่ 4 ชั่วโมง	อุณหภูมิ 35.5 เซลเซียส (n=50)	อุณหภูมิ 37.0 เซลเซียส (n=50)	P value
จำนวนผู้ป่วยที่รอดชีวิตถึง 4 ชั่วโมง	48	46	
จำนวนผู้ป่วยที่มีความดันเลือดแดงเฉลี่ยมากกว่าหรือเท่ากับ 65 มิลลิเมตรปรอท หรือสามารถลดขนาดยานอร์เอพิเนฟรีนได้อย่างน้อยร้อยละ 30	42/48 (87.5)	35/46 (76.1)	0.151
จำนวนผู้ป่วยที่มีความดันเลือดแดงเฉลี่ยมากกว่าหรือเท่ากับ 65 มิลลิเมตรปรอท	42/48 (87.5)	34/46 (73.9)	0.094
จำนวนผู้ป่วยที่สามารถลดขนาดยานอร์เอพิเนฟรีนได้อย่างน้อยร้อยละ 30	4/33 (12.1)	7/30 (23.3)	0.242

ผลลัพธ์ทุติยภูมิที่ 8 ชั่วโมงหลังเริ่มการรักษาบำบัด โดยประเมินจำนวนผู้ป่วยที่มีความดันหลอดเลือดแดงเฉลี่ยที่มากกว่าหรือเท่ากับ 65 มิลลิเมตรปรอท หรือสามารถลดปริมาณยานอร์เอพิเนฟรีนอย่างน้อยร้อยละ 30 ของปริมาณยาเริ่มต้น ระดับซีรัมแลคเตท และอัตราการเสียชีวิตไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ระหว่างกลุ่มอุณหภูมิสารน้ำทดแทน 35.5 และ 37.0 องศาเซลเซียส ดังตารางที่ 3 และอัตราการเสียชีวิตไม่มีความแตกต่างกันดังรูปที่ 1 คือ 41 ราย (ร้อยละ 82) ในกลุ่ม 35.5 องศาเซลเซียสและ 39 ราย (ร้อยละ 78.0) ในกลุ่ม 37.0 องศาเซลเซียส, p=0.913 ด้วยวิธีทดสอบแบบ log-rank

ตารางที่ 3 ผลลัพธ์ทุติยภูมิ

ผลการรักษาที่ 8 ชั่วโมง	อุณหภูมิ 35.5 เซลเซียส (n=50)	อุณหภูมิ 37.0 เซลเซียส (n=50)	P value
จำนวนผู้ป่วยที่รอดชีวิตถึง 8 ชั่วโมง	46	42	
จำนวนผู้ป่วยที่มีความดันเลือดแดงเฉลี่ยมากกว่าหรือเท่ากับ 65 มิลลิเมตรปรอท	40/46 (87.0)	34/42 (81.0)	0.442
จำนวนผู้ป่วยที่สามารถลดขนาดยานอร์เอพิเนฟรีนได้อย่างน้อยร้อยละ 30	7/31 (22.6)	4/27 (14.8)	0.452
ระดับแลคเตทในเลือด (มิลลิโมลต่อลิตร)	8.0 ± 7.8	10.3 ± 10.4	0.248
อัตราการตาย	41/50(82)	39/50 (78)	0.617



รูปที่ 1 Kaplan-Meier curve แสดงอัตราการตายของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่มีจำนวนผู้ร่วมการศึกษามากที่สุด พบว่าระหว่างกลุ่มที่ใช้สารน้ำทดแทนหรือน้ำยาฟอกเลือดที่อุณหภูมิ 35.5 องศาเซลเซียสและที่อุณหภูมิ 37.0 องศาเซลเซียสมีจำนวนผู้ป่วยที่มีค่าความดันหลอดเลือดแดงเฉลี่ยมากกว่าหรือเท่ากับ 65 มิลลิเมตรปรอทหรือสามารถลดขนาดยานอร์เอพิเนฟรีนได้อย่างน้อยร้อยละ 30 ของขนาดยาเริ่มต้นที่ 4 ชั่วโมงและ 8 ชั่วโมงและระดับแลคเตทในเลือดที่ 8 ชั่วโมงหลังเริ่มการรักษาไม่แตกต่างกัน แสดงให้เห็นว่าผลของอุณหภูมิสารน้ำทดแทนไม่มีผลต่อความคงที่การไหลเวียนเลือดของผู้ป่วยในระยะเวลา 8 ชั่วโมงแรกหลังการรักษา

ในทางทฤษฎีการลดอุณหภูมิของน้ำยาฟอกไตขณะฟอกเลือดจะทำให้มีการหลั่งแคทีโคลามีน(catecholamine) มากขึ้นส่งผลให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดส่วนปลาย⁷ และน่าจะส่งผลให้ภาวะไหลเวียนเลือดดีขึ้น อย่างไรก็ตามผลของการศึกษานี้ขัดแย้งกับสิ่งที่พบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด อธิบายได้จากในผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤติมีปัจจัยหลายประการที่ส่งผลต่อภาวะไหลเวียนเลือด การพยายามรักษาความดันเลือดด้วยการทำให้หลอดเลือดหดตัวเพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอที่จะทำให้ความดันเลือดเพิ่มได้ ซึ่งต่างจาก

การศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด² เนื่องจากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังไม่ได้อยู่ในภาวะวิกฤติเหมือนผู้ป่วยในการศึกษานี้

ประการที่สอง ในการศึกษาที่มีผู้ป่วยร้อยละ 69 ที่ได้รับยานอร์เอพิเนฟรีนตั้งแต่อ่อนเข้าการศึกษา เนื่องจากยานอร์เอพิเนฟรีนออกฤทธิ์โดยการทำให้เส้นเลือดหดตัวอยู่แล้ว ดังนั้นการใช้สารน้ำทดแทนที่อุณหภูมิต่ำเพื่อหวังให้หลอดเลือดส่วนปลายหดตัวจึงอาจไม่เกิดขึ้นเนื่องจากหลอดเลือดในร่างกายของผู้ป่วยหดตัวอยู่แล้วจากการได้รับยานอร์เอพิเนฟรีน

การศึกษาก่อนหน้านี้ที่เปรียบเทียบระหว่างสารน้ำทดแทนอุณหภูมิ 36.0 องศาเซลเซียสกับอุณหภูมิ 38.0 องศาเซลเซียส⁶ ซึ่งวัดการเปลี่ยนแปลงของความดันเลือดและขนาดยากระตุ้นความดันเลือด พบว่ากลุ่มสารน้ำทดแทนอุณหภูมิ 36.0 องศาเซลเซียสมีความดันหลอดเลือดแดงเฉลี่ยสูงขึ้น 8.9 มิลลิเมตรปรอท และลดขนาดยานอร์เอพิเนฟรีนได้ 0.55 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อชั่วโมงเมื่อเปรียบเทียบระหว่างตอนตั้งต้นกับหลังการรักษาที่ 6 ชั่วโมง แต่เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มสารน้ำทดแทนอุณหภูมิ 36.0 และ 38.0 องศาเซลเซียสไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งตรงกับผลของการศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่าสารน้ำทดแทนอุณหภูมิต่ำมีผลต่อการไหลเวียนเลือดน้อยมาก

ประการที่สาม การศึกษานี้พบว่าอัตราการตายของกลุ่มสารน้ำทดแทนอุณหภูมิ 35.5 และ 37.0 องศาเซลเซียสอยู่ที่ร้อยละ 82 และร้อยละ 78 ตามลำดับ และไม่แตกต่างกันทางสถิติ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบอัตราการตายในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องเท่ากับร้อยละ 80⁹ อัตราการตายที่สูงในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจเป็นเหตุผลอีกประการหนึ่งที่ไม่สามารถแสดงให้เห็นประโยชน์ของการใช้สารน้ำที่อุณหภูมิ 35.5 องศาเซลเซียสในการศึกษานี้ได้

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ ได้แก่จำนวนผู้ป่วยที่เข้าในการศึกษามีจำนวนน้อยกว่าที่ตั้งใจไว้ โดยจากการคำนวณควรต้องมีผู้ป่วยในการศึกษากลุ่มละ 60 ราย แต่จากการศึกษามีผู้ป่วยในการศึกษากลุ่มละ 50 ราย ดังนั้นจึงอาจทำให้กำลังในการตรวจพบความแตกต่างของทั้งสองกลุ่มมีไม่เพียงพอ และประการที่สองคือความแตกต่างของความดันเลือดในทั้งสองกลุ่มอาจตรวจพบได้ยากในทางคลินิกเนื่องจากเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติทำให้มีปัจจัยหลายประการที่ส่งผลต่อความดันเลือดของผู้ป่วย อีกทั้งผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราตายสูงมาก ดังนั้นในอนาคตการศึกษาโดยการวัดชีวตัวทางชีวภาพ (biomarker) เช่น โปรแคลซิโตนิน (procalcitonin) หรืออินเตอร์ลิวคิน (interleukin)-6 อาจทำให้สามารถตรวจพบความแตกต่างระหว่างทั้งสองกลุ่มได้ง่ายขึ้น

สรุปผลการศึกษา

จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยวิกฤติที่ได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องโดยใช้สารน้ำทดแทนหรือน้ำยาฟอกเลือดที่อุณหภูมิ 35.5 องศาเซลเซียส ไม่มีความแตกต่างจากที่อุณหภูมิ 37.0 องศาเซลเซียสในการรักษาความดันเลือดให้คงที่ อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วยในการศึกษามีน้อยกว่าที่วางแผนไว้จึงอาจส่งผลให้ความแตกต่างระหว่างทั้งสองกลุ่มที่อาจจะไม่สามารถตรวจพบได้

เอกสารอ้างอิง

1. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120(4):c179-84.
2. Selby NM, McIntyre CW. A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(7):1883-98.
3. Soar J, Perkins GD, Abbas G, Alfonso A, Barelli A, Bierens JJ, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation* 2010;81(10):1400-33.
4. Levy FL, Grayburn PA, Foulks CJ, Brickner ME, Henrich WL. Improved left ventricular contractility with cool temperature hemodialysis. *Kidney Int* 1992;41(4):961-5.
5. Giesbrecht GG. Cold stress, near drowning and accidental hypothermia: a review. *Aviat Space Environ Med* 2000;71(7):733-52.
6. Robert R, Mehaud JE, Timricht N, Goudet V, Mimoz O, Debaene B. Benefits of an early cooling phase in continuous renal replacement therapy for ICU patients. *Ann Intensive Care* 2012;2(1):40.
7. Yagi N, Leblanc M, Sakai K, Wright EJ, Paganini EP. Cooling effect of continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32(6):1023-30.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2014;23(1):3-16.
9. Tolwani A. Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. *N Engl J Med* 2013;368(12):1160-1.

The optimal temperature for replacement fluid and dialysate in continuous renal replacement therapy (CRRT): A randomized controlled study

Thitipong Pooprasert, Kajohnsak Noppakun, Surachet Vongsanim

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

Abstract

Background: Most critically-ill patients frequently have acute kidney injury and some of them may need renal replacement therapy. The most appropriate mode of renal replacement therapy in this group of patients is continuous renal replacement therapy (CRRT) due to their hemodynamic instabilities. Previous study has shown that CRRT with replacement fluid temperature of 36.0°C produce more stable hemodynamic parameters when compared to that of 38.0°C. However, there is no randomized controlled study comparing the hemodynamic effects of replacement fluid temperature comparing between low and normal temperature.

Objective: The objective of this study is to evaluate the effects of replacement fluid or dialysate temperature on blood pressure stability, inotropic dosage, and mortality in critically-ill patients on CRRT comparing between 35.5°C and 37.0°C.

Methods: One-hundred patients in intensive care units who need CRRT were randomly assigned to receive replacement fluid or dialysate temperature of 35.5 °C or 37.0 °C. The primary composite outcome was proportion of patients with mean arterial pressure (MAP) of more than 65 mmHg or with reduction of inotropic dose of at least 30% at 4 hours after initiation of CRRT. The secondary outcomes were proportion of patients with MAP of more than 65 mmHg, patients with decrement of norepinephrine dose of at least 30%, and serum lactate levels at levels at 8 hours after initiation of CRRT, and mortality rate.

Results: There was no significant difference in body temperature between groups. The primary composite outcome was not different at 4 hours (87.5% in 35.5 °C group vs. 76.1% in 37.0 °C group, $p=0.151$). For secondary outcomes, proportion of patients with MAP of more than 65 mmHg, decrement of inotropic dose of at least 30%, serum lactate levels at 8 hours after initiation of CRRT were not different between groups. Moreover, mortality rates in both groups were similar (82.0% in 35.5 °C group vs. 78.0% in 37.0 °C group, $p=0.913$ by log-rank test)

Conclusions: In critically-ill patients undergoing CRRT, there was no significant hemodynamic effects of replacement or dialysate fluid temperature of 35.5 °C or 37.0 °C. **Keywords :** optimal temperature, replacement fluid, continuous renal replacement therapy (CRRT)

Keywords: optimal temperature, replacement fluid, continuous renal replacement therapy

Optimal dwell time for maximal small solute clearances in peritoneal dialysis patients (OPMAX Study)

Patthara Chutimanukul, Thatsaphan Srithongkul, Nipa Aiyasanon, Suchai Sritippayawan

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Siriraj Hospital, Faculty of Medicine, Mahidol University, Thailand

Abstract

Background: The adequacy of peritoneal dialysis was assessed by urea and creatinine clearances which depend on daily dialysate volume and dwell time. Previous studies had limited data about dwell times and small solute clearances. Objective of our study was to identify the optimal dwell time for maximal small solute clearances in peritoneal dialysis. Methods: Prospective cohort study was performed in chronic peritoneal dialysis patients at Siriraj hospital. We compared small solute clearances at 9 dwell time periods (50 ,40 ,30 ,20 ,15 ,10 ,5 ,0 and 60 minutes). Weekly KT/V urea and weekly nCCr were obtained to identify the optimal dwell time which produced maximal small solute clearances. We also compared rate of glucose absorption, ultrafiltration and other small solute removals such as sodium, potassium, calcium, phosphorus and uric acid at each dwell time period.

Results: Twenty-two peritoneal dialysis patients were enrolled. 20 minutes of dwell time had maximal weekly KT/V urea (5.01; $p < 0.001$), weekly nCCr (104.95 L/1.73m²; $p 0.018$) and potassium removal (78.17 mEq/day; $p 0.002$). Maximal sodium removal was observed at 0 minutes (394.56 mEq/day; $p 0.005$). There were no significance different of glucose absorption, ultrafiltration rate and other small solute removal (phosphorus, uric acid and calcium) at any periods of dwell time. Small solute clearances, ultrafiltration and solute removals were not associated with the peritoneal membrane transport types.

Conclusions: 20-minutes dwell time had the highest weekly KT/V urea and weekly nCCr in chronic peritoneal dialysis patients. Small solute clearances were not associated with the peritoneal membrane transport types in each short dwell time period.

Keywords: optimal dwell time, small solute clearance, peritoneal dialysis

Background

Small solute transport via peritoneal membrane occurred through both diffusion and convection¹⁻⁵⁾. Factors affected small solute clearance in peritoneal dialysis (PD) were fill volume, number of cycle, membrane transport type and dwell time. Fill volume was limited by patient's body surface area (BSA) which did usually not exceed 1.5 time of BSA. Membrane transport type was individually characteristic. Increasing dwell time or number of cycle will increase the small solute clearances. However, in clinical practice, increasing the number of cycle will shorten the dwell time and increase the proportion of drain and fill time. These may reduce the small solute clearances.

Previous study⁶ from Russia showed that 5 minutes dwell time produced maximal small solute clearances comparing with 0, 10, 15 and 20 minutes (min) dwell times. But the study had many limitations such as protein intake, creatinine measurement method, no flushing before small solute clearance measurement, low numbers of patients, and

no data of dwell time more than 20 minutes.

The aim of our study was to evaluated the optimal dwell time which less than 1 hour having maximize small solute clearances in peritoneal dialysis patients.

Objectives

Primary outcomes was to identify dwell time which maximized small solute clearances shown as weekly peritoneal clearance of urea and creatinine (KT/V urea and nCCr) in peritoneal dialysis (CPD) patients. Secondary outcomes were dwell time which maximize other small solute removal including sodium, potassium, calcium, phosphorus and uric acid, glucose absorption and ultrafiltration (UF) rate.

Materials and methods

Study population

From June 2015 through December 2015, we screened

60 CPD patients who follow up at peritoneal dialysis center, Siriraj hospital. The Inclusion criteria were PD patients undergoing peritoneal dialysis at least 3 months, patients having age more than 18 years, regularly followed up and willing to provide an informed consent. Exclusion criteria were patient having history of infected peritonitis within 4 weeks before study, catheter malfunction, hemodynamic instability (blood pressure less than 90/60 mmHg), uncontrolled diabetes (fasting blood sugar more than 300 mg/dl), anemia (hematocrit less than 30%) and receiving both hemodialysis and peritoneal dialysis. The study was approved by the ethics committee of Siriraj institutional review board (COA no. Si579/2015).

Sample size was calculated from the previous study⁽⁶⁾ by using the mean creatinine clearances of dwell times at 0, 5, 10, 15 and 20 min (11.0 ± 1.38 , 11.79 ± 2.12 , 11.69 ± 2.23 , 11.77 ± 1.55 and 10.29 ± 1.59 ml/min, respectively). The σ was the standard deviation of the mean creatinine clearance at dwell time 10 min that had a maximal value and set the between level correlation as 0.5. The analyzing method was univariate repeated measure one-way ANOVA which using 5% for type I error and 80% for power ($1-\beta$) setting. The sample size from this calculation method was at least 19 patients.

Study design

This prospective cohort study was performed in CPD patients at Siriraj PD center. The small solute clearances were studied at 9 dwell time points of 0, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 and 60 minutes in 3 consecutive days. The study was started at 07.00 am and finished in the afternoon of each day. Each dwell time was studied 2 times consecutively and flushing was done before each 2 next dwell times. Patients were fasting during study period. PD was performed by PD nurses with manual technique using peritoneal dialysis fluid (PDF) of 1.5% dextrose. The fill volume was 2,000 ml/cycle with the inflow and outflow drainage times were 10 and 20 minutes, respectively. After the study of each day, the 2 cycles (12 hour/cycle) of CAPD using 1.5% or 2.5% dextrose solution depended on the patient's volume status were done before starting the study on the next day.

Data collection

Blood was drawn at the midpoint of each two dwell times and peritoneal dialysates were collected for urea, creatinine and other small solute clearances in each two dwell time. Fill and drainage-out volume were also recorded for ultrafiltration volume and small solute clearance calculations by using the average value of each 2 dwell cycles. The residual renal function was also evaluated by 24 hours urine collection in patients having urine more than 100 ml per day. Small solute clearances and removals of each dwell time

were calculated for weekly KT/V urea, weekly normalized creatinine clearance (nCCr), daily small solute removal including sodium, potassium, calcium, phosphorus and uric acid, glucose absorption and UF.

Patients' baseline characteristic data were recorded including age, gender, body weight, dialysis vintage, history of infected peritonitis, medical conditions, residual renal function and standard peritoneal equilibration test (PET, done within 12 months) PET was classified into 3 group by Dialysate/Plasma creatinine ratio as fast (D/P Cr 0.82-1.03), average (D/P Cr 0.50-0.81) and slow transport (D/P Cr 0.34-0.49).

Safety monitoring

Patients were withdrawn from the study if they had peritonitis, hemodynamic instability (blood pressure less than 90/60 mmHg), severe and refractory electrolytes abnormality (hypokalemia, hyponatremia) and emergency medical conditions (acute coronary syndrome and pulmonary edema). Study related adverse events were also recorded e.g. fever, chill, hyperglycemia, peritonitis, abdominal pain, diarrhea and constipation.

Statistical analysis

Continuous variables were presented as range and mean $\pm$ standard variation (SD). Categorical variables were recorded as frequency and percentage. Repeated measure one-way ANOVA (multiple comparison by Bonferroni) or Friedman test were done to compare urea and creatinine clearance and other small solute removal, glucose absorption and ultrafiltration in each dwell time. A p value < 0.05 was considered as statistical significant. Statistical analysis was performed using Statistical Package for the social sciences (SPSS) 18.0.

Result

Twenty-two PD patients were enrolled to our study (baseline characteristic as shown in table 1). Most patients were treated with CAPD mode. 72.7% of patients had average peritoneal membrane transport type.

Weekly KT/V urea and nCCr increased from the dwell time 0 minutes to the maximal clearances at dwell time 20 minutes and then gradually decreased until dwell time 60 minutes (table 2). At dwell time 20 minutes, the weekly KT/V urea (5.01 ; $p < 0.01$) and weekly nCCr (104.95 L/1.73m^2 ; $p 0.018$) were significantly higher than other dwell time periods as shown in figure 1A and 1B.

The significantly highest rate of sodium removal was observed at dwell time 0 minutes (394.56 mEq/day ; $p 0.005$) as figure 1C while the highest potassium removal was observed at dwell time 20 minutes (78.17 mEq/day ; $p 0.002$) as figure 1D.

Table 1. Baseline characteristic

Characteristic	Result (%)	Characteristic	Number (%)
Age (mean±SD) (years)	66.2±11.0	Previous kidney transplantation	3 (13.6)
Male	12 (54.5)	DM	12 (54.5)
BMI (mean±SD) (kg/m ²)	23.9±5.3	History of infected peritonitis	3 (13.6)
BSA (mean±SD) (m ²)	1.63±0.16	Modality of PD	
Volume of distribution ^a (mean±SD) (L)	31.8±4.2	- CAPD	12 (54.5)
Dialysis vintage [median(P25-P75)] (month)	33 (15-47.5)	- APD	6 (27.3)
		- CCPD	4 (18.2)
Number of adequate dialysis	18 (81.2)	Serum albumin (mean±SD) (g/dl)	3.49±0.43
Weekly total clearance	2.02±0.26	nPNA (mean±SD) (g/kg/day)	1.00±0.23
- KT/V urea (mean±SD)	59.85±13.68	PET value (mean)	0.66
- nCCr (mean±SD) (L)		- Fast transport	3 (13.6)
Residual urine [median(P25-P75)] (ml/day)	720 (60-978)	- Average transport	16 (72.7)
- Number of >100 ml/day	16 (72.7)	- Slow transport	3 (13.6)
- Number of <100 ml/day	6 (27.3)		

a Watson formula; Female: $(-2.097)+(0.2466 \times BW)+(0.1069 \times HT)$; Male: $2.447+(0.3362 \times BW)+(0.1074 \times HT)-(0.09516 \times Age)$

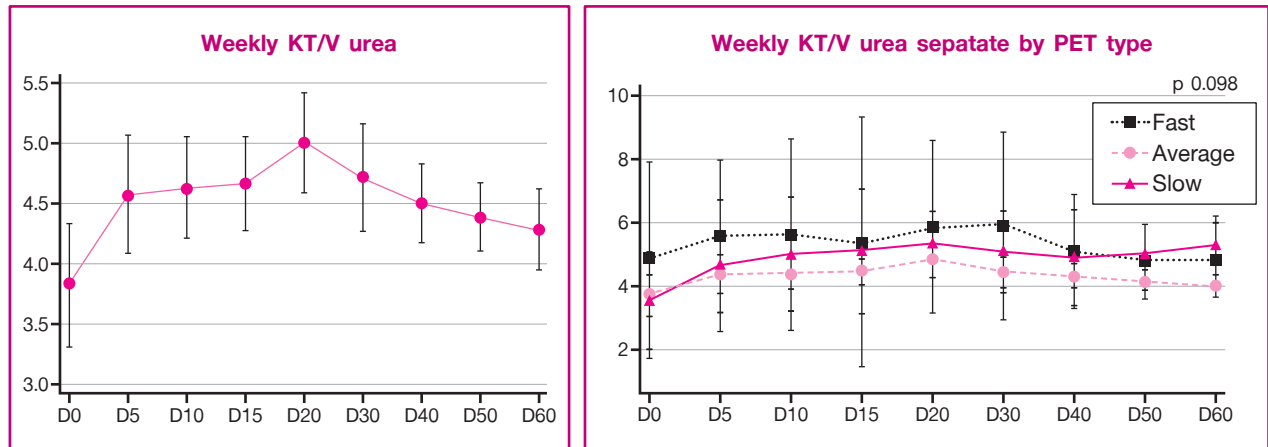
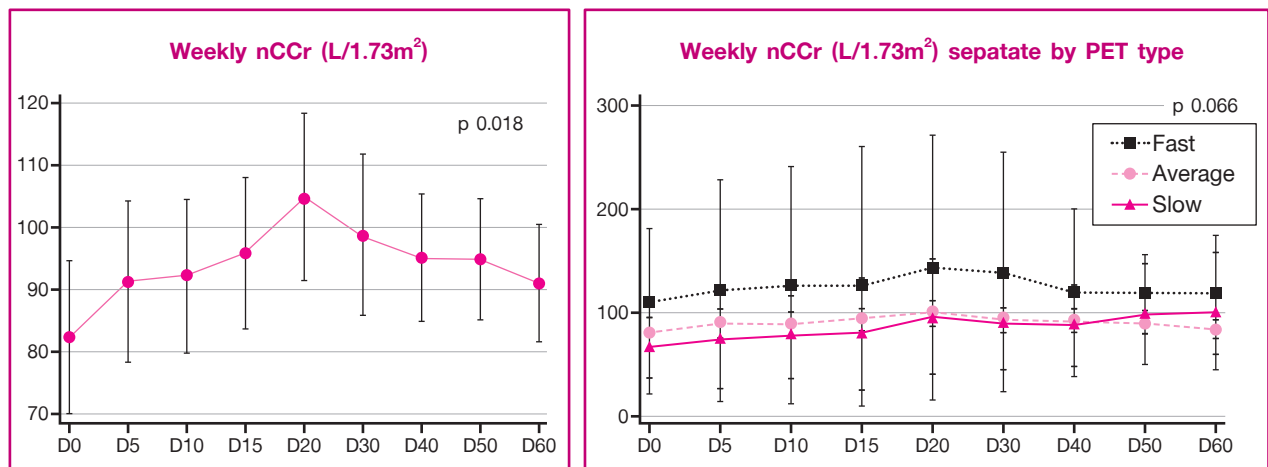
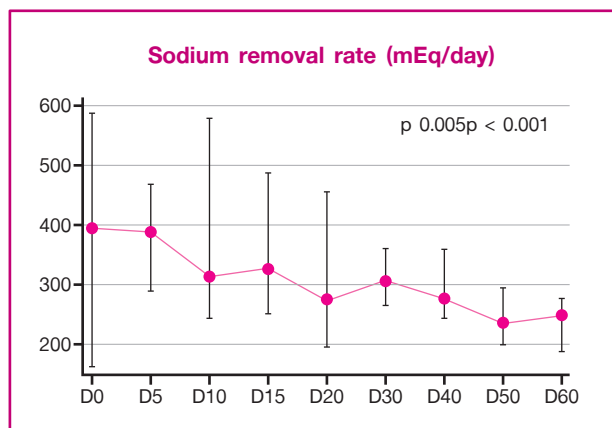
There was no period of dwell time which had significantly higher rate of other small solute removals, glucose absorption and UF rate (figure 1E – 1I) but there was a trend of higher small solute removal at the dwell periods of 15 – 20 minutes (calcium removal at dwell time 15 minutes = 159.33 mg/day, phosphorus removal at dwell

time 20 minutes = 410.56 mg/day, uric acid removal at dwell time 20 minutes = 591.60 mg/day). The maximal glucose absorption was observed at dwell time 20 minutes (129.62 g/day) and maximal UF rate was observed at dwell time 10 minutes (2.11 L/day; p 0.533).

Table 2. Small solute clearance and removal, glucose absorption and ultrafiltration in each dwell time

Parameter	Dwell time (minutes)									p-value ^d
	0	5	10	15	20	30	40	50	60	
Weekly KT/V urea ^b	3.82	4.58	4.64	4.67	5.01	4.71	4.50	4.39	4.28	<0.001
Weekly nCCr ^b (L/1.73m ²)	82.18	91.31	92.14	95.81	104.95	98.78	95.03	94.99	90.86	0.018
Sodium removal ^c (mEq/day)	394.56	390.02	315.99	329.44	273.75	308.68	279.29	236.70	248.84	0.005
Potassium removal ^b (mEq/day)	74.90	75.26	75.13	75.17	78.17	70.78	67.54	66.01	62.56	0.002
Calcium removal ^c (mg/day)	77.95	81.15	146.94	159.33	140.20	131.93	125.43	110.97	98.13	0.723
Phosphorus removal ^b (mg/day)	315.77	341.22	343.20	350.64	410.56	353.52	358.32	351.35	334.83	0.184
Uric acid removal ^b (mg/day)	478.75	540.41	515.74	527.61	591.60	535.08	526.44	525.95	496.73	0.085
Glucose absorption ^c (g/day)	86.75	104.13	92.99	116.76	129.62	124.52	117.55	128.40	119.95	0.073
Ultrafiltration rate ^c (L/day)	1.59	1.87	2.11	2.10	1.72	2.04	1.99	1.72	1.43	0.533
Flush UF ^c (ml/session)	36	25	22	12	57	24	32	58	52	0.112

^b Mean (normal distribution data); ^c Median (no normal distribution data); ^d Maximal value compare with value of other dwell time

Figure 1. Small solute clearances and removals, glucose absorption and ultrafiltration rate in each dwell time**Figure 1A.** Weekly KT/V urea**Figure 1B.** Weekly nCCr**Figure 1C.** Sodium removal

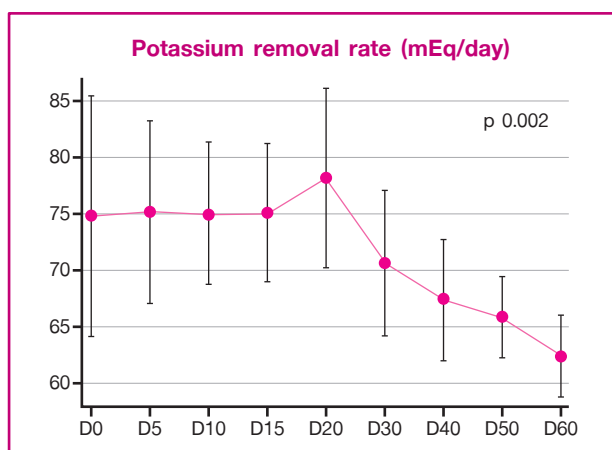


Figure 1D. Potassium removal

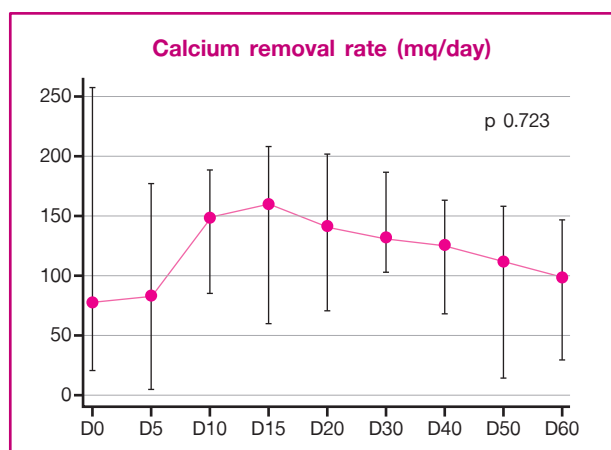


Figure 1E. Calcium removal

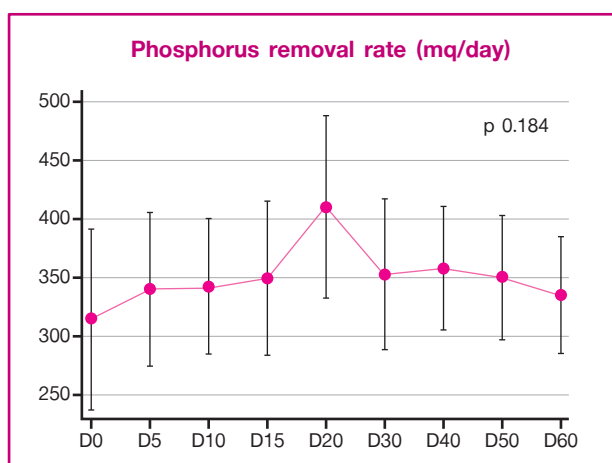


Figure 1F. Phosphorus removal

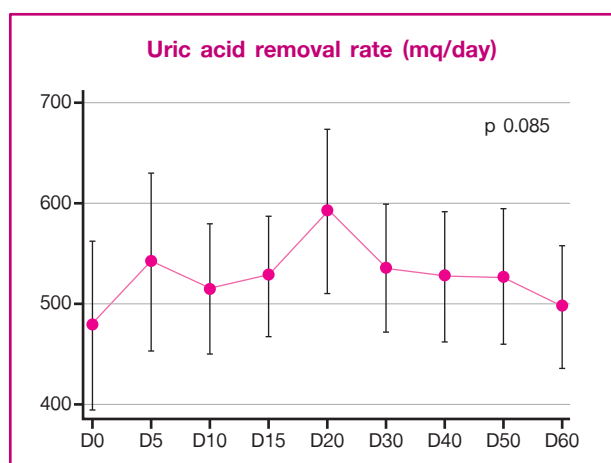


Figure 1G. Uric acid removal

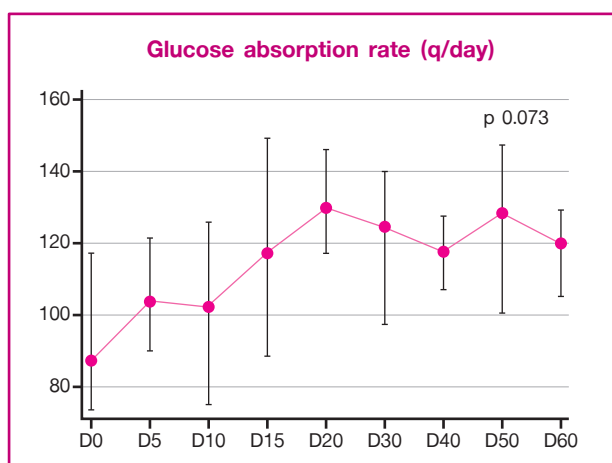


Figure 1H. Glucose absorption

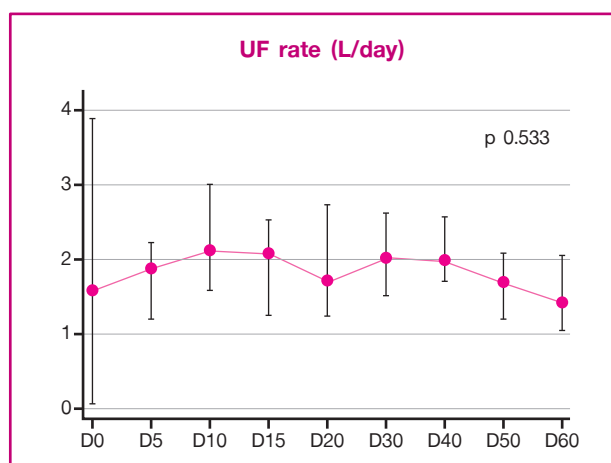


Figure 1I. Ultrafiltration rate

There was no difference in small solute clearances and removals between the PET types except the potassium removal which was higher in fast transport comparing with average transport type (p value 0.024).

Study related adverse events were showed in table 3. All of adverse events were only mild degree. There was no study related adverse events such as fever, hyperglycemia, hypotension, peritonitis, abdominal pain, diarrhea and constipation.

Table 3. Adverse events

Event	N (%)
Chill (only in first day)	18 (81.8)
Hypokalemia (mild; 3.1-3.4)	15 (68.2)
Decrease serum sodium	6 (27.3)
Increase serum sodium	0
Peritonitis	0
Hypotension	0
Abdominal pain	0
Diarrhea	0
Constipation	0
Uncontrolled blood glucose	0

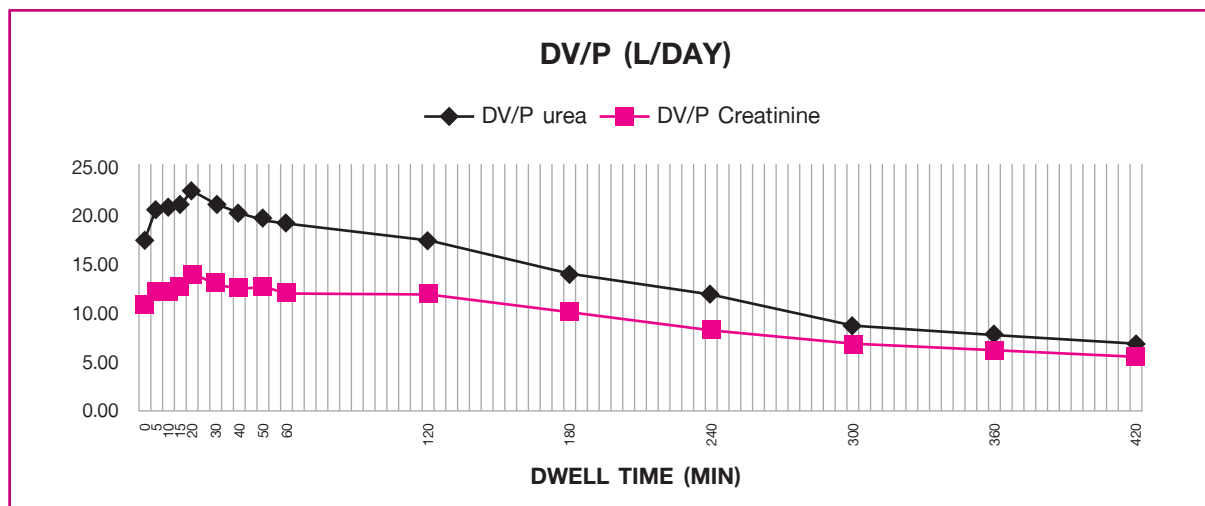
DISCUSSION

The objective of our study was to identify the dwell time which can maximize the small solute clearances in peritoneal dialysis patients. Our study shown that dwell time at 20 minutes had produced maximal weekly KT/V urea (5.01), weekly nCCr (104.95 L/1.73m²) and highest potassium removal rate (78.17 mEq/day). At dwell time 0 minutes, the sodium removal was highest (394.56 mEq/day). However, we could not identified the point of highest removal rate for other small solutes (calcium, phosphorus and uric acid). The mechanism of solute transport across peritoneal membrane had long been investigated. The solute transport rate was depended on its molecular weight^{4,7}. Previous study by Krediet *et al*⁸ reported that lower molecular weight solutes had higher clearance comparing with higher molecular weight solutes. Our study found that in short dwell time, clearances of very small solutes such as urea, creatinine, sodium and potassium were markedly depended on D/P but ultrafiltration rate did not affect small solute clearance.

Previous study by Pirpasopoulos *M et al*⁶ reported the maximal clearances of urea and creatinine at dwell time 5 minutes which different from our study. Different results can be explained by the lack of flush before each dwell time periods and different creatinine measurement method⁹ in the previous study.

Our study demonstrated that to maximize the small solute clearances by PD without limiting the total volume the cycle time should be 45 - 50 minutes/cycle (dwell time 15 - 20 minutes, inflow 10 minutes and outflow 20 minutes) which can be achieved by doing 28 - 32 cycle/day of PD and using dialysate volume of 56 - 64 L/day. From this prescription it will produced the weekly KT/V urea and nCCr as 5.01 and 10.4 ml/min/1.73m² which were equal to intermittent HD of 6 session/week (equilibrated KT/V urea as 1.2 per session).^{10,11} This might be adequate in patient having hypercatabolic state in AKI. We can also apply the result to CPD patients having large body size and inadequate of dialysis by setting the dwell time at 20 minutes (50 minutes/cycle), total time 10 hours/day and 12 cycle/session with the total dialysate volume of 24 L. This will provide the weekly KT/V urea of 2.1 that equals to 3 session/week of intermittent hemodialysis. Furthermore, the solute clearance and UF can be enhanced by increasing the fill volume to 1.5 L/m² of BSA and glucose concentration of the dialysate.

From previous study in Siriraj center¹² which evaluated the small solute clearances at dwell time between 1 hour to 7 hours demonstrated that the 1 hour-dwell time had maximal weekly KT/V urea and weekly nCCr. Our further study in this report evaluated the dwell time that was less than 1 hour and showed that the maximal small solute clearances was at 20 minutes-dwell time. The figure 2 integrated the 2 studies for dwell time periods from 0 minute to 7 hours.

**Figure 2.** Daily urea and creatinine clearance of dwell time at 0 – 7 hours.¹²

Our study had many strength, first we had flushed the cycle before each dwell time period to normalized the small solute in the residual peritoneal volume which may affected the clearances in the next cycle. Second, all patients were fasting during the study to avoid the urea and creatinine loading which may affected the plasma concentration of these solutes.

However, our study still had some limitation, first we did not study the middle molecule clearance which may have an impact to the patient survival^{7,13}. Second, we did not study the cost-utility between the increasing peritoneal dialysate volume by our method and changing to hemodialysis when the CPD patients had an inadequate dialysis by conventional PD. Third, the small solute clearance during 10- and 24-hours of PD at dwell time 20 minutes were the calculated values which may not represent the true small solute clearances. Finally, our study also had a variation of drainage volume which might impact the small solute clearances.

CONCLUSION

Our study demonstrated that the 20-minutes dwell time can produce significantly maximal weekly KT/V urea and weekly nCCr in chronic peritoneal dialysis patients.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors acknowledge the substantial contributions of the entire peritoneal dialysis center, Siriraj hospital (physicians, nurses, database managers and patients) to provide the information.

This study was supported by Siriraj Research Development Fund (Managed by Routine to Research: R2R) no.15 MD00027/030/15.

REFERENCES

1. Bammens B. Urea and uremic solutes: how does peritoneal dialysis work? *Semin Nephrol* 2011;31(2):127-37.
2. Morelle J, Devuyst O. Water and solute transport across the peritoneal membrane. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24(5):434-43.
3. Fischbach M, Schmitt CP, Shroff R, Zaloszc A, Warady BA. Increasing sodium removal on peritoneal dialysis: applying dialysis mechanics to the peritoneal dialysis prescription. *Kidney Int* 2016;89(4):761-6.
4. Leypoldt JK. Solute transport across the peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol* 2002;13 Suppl 1:S84-91.
5. Correa-Rotter R, Saxena A. Peritoneal Dialysis. In: Skorecki K, Chertow G, Marsden P, Taal M, Yu A, editors. *Brenner and Rector's The Kidney*. 10th ed. Canada: Elsevier; p. 2111-36.
6. Pirpasopoulos M, Rahman M, Lindsay RM, Kennedy AC. A cost-effectiveness study of dwell times in peritoneal dialysis. *Lancet* 1972;2(7787):1135-6.
7. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argiles A, Baurmeister U, Brunet P, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003;63(5):1934-43.
8. Krediet RT, Douma CE, van Olden RW, Ho-dac-Pannekeet MM, Struijk DG. Augmenting solute clearance in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1998;54(6):2218-25.
9. Owen JA, Iggo B, Scandrett FJ, Stewart CP. The determination of creatinine in plasma or serum, and in urine; a critical examination. *Biochem J* 1954;58(3):426-37.
10. Ronco C. Continuous flow peritoneal dialysis: is there a need for it? *Semin Dial* 2001;14(5):395-400.
11. Gotch FA. Daily hemodialysis is a complex therapy with unproven benefits. *Blood Purif* 2001;19(2):211-6.
12. Sritippayawan S. Prediction of dwell time for maximal ultrafiltration and solute removals by Peritoneal Equilibration Test. (unpublished study). 2007.
13. Vanholder R, Smet RD, Glorieux G, Dhondt A. Survival of hemodialysis patients and uremic toxin removal. *Artif Organs* 2003;27(3):218-23.

การศึกษาระยะเวลาที่น้ำยาล้างท้องที่ทำให้มีการ ขจัดของเสียโมเลกุลเล็กสูงสุด ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

ภัทร ชุตินานกุล, ทศน์พรรณ ศรีทองกุล, นิภา อัยยสานนท์, สุขชัย ศรีทิพย์วรรณ
หน่วยวิภะวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: การกำจัดของเสียโมเลกุลเล็กโดยเฉพาะยูเรียและครีเอตินินซึ่งใช้ในการประเมินความพอเพียงของการล้างไตทางหน้าท้อง ขึ้นกับปัจจัยที่สำคัญได้แก่ปริมาณน้ำยาต่อวันและระยะเวลาน้ำยาล้างท้อง ปัจจุบันยังมีข้อมูลจำกัดเกี่ยวกับระยะเวลาน้ำยาล้างท้องที่เหมาะสมในการกำจัดของเสียโมเลกุลเล็ก การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาระยะเวลาน้ำยาล้างท้องที่ทำให้มีการขจัดของเสียโมเลกุลเล็กสูงสุด

วิธีศึกษา: เป็นการศึกษาชนิดไปข้างหน้า ในผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้องที่โรงพยาบาลศิริราช โดยศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลา น้ำยาล้างท้อง 9 จุดเวลา คือ 0, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 และ 60 นาที เพื่อหาระยะเวลาน้ำยาล้างท้องที่ให้อัตราการกำจัดยูเรียและครีเอตินินสูงสุด โดยนำมาคำนวณและแสดงเป็น weekly KT/V urea และ weekly nCCr รวมทั้งศึกษาการดูดซึมน้ำตาลกลูโคส อัตราการกำจัดสารน้ำ และสารโมเลกุลเล็กอื่นๆ ได้แก่ โซเดียม โพแทสเซียม แคลเซียม ฟอสฟอรัส และกรดยูริก

ผลการศึกษา: ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 22 คน พบว่าระยะเวลาน้ำยาล้างท้องที่ 20 นาที มีอัตราการขจัดของเสียโมเลกุลเล็กสูงสุด ได้แก่ weekly KT/V urea (5.01 ; $p < 0.001$), weekly nCCr (104.95 L/1.73m^2 ; $p 0.018$) และกำจัดโพแทสเซียมสูงสุด (78.17 mEq/day ; $p 0.002$) ส่วนการกำจัดโซเดียมมีค่าสูงสุดที่ 0 นาที (394.56 mEq/day ; $p 0.005$) โดยพบว่าการดูดซึมน้ำตาลกลูโคส อัตราการกำจัดสารน้ำ และสารโมเลกุลเล็กอื่นๆ ได้แก่ ฟอสฟอรัส กรดยูริก และแคลเซียม ไม่มีความแตกต่างกันทั้ง 9 จุดเวลา โดยอัตราการกำจัดของเสียไม่ขึ้นกับชนิดของเยื่อช่องท้อง

สรุป: ระยะเวลาน้ำยาล้างท้อง 20 นาที ให้อัตราการกำจัดยูเรียและครีเอตินินสูงสุดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการล้างไตทางหน้าท้อง โดยอัตราการกำจัดของเสียไม่ขึ้นกับชนิดของเยื่อช่องท้องในทุกช่วงเวลา

คำสำคัญ: ระยะเวลาน้ำยาล้างท้องที่เหมาะสม, การกำจัดของเสียโมเลกุลเล็ก, การล้างไตทางช่องท้อง

การศึกษาผลของการดูดซึมกลูโคสจากน้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่มีผลต่อปริมาณน้ำในร่างกายในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่อง

รจิตา หาญตะล่อม, ประเสริฐ ธนกิจจารุ, อุดม ไกรฤทธิชัย, บุญธรรม จิระจันทร์, กำธร ลีลามะลิ,
สแกนต์ บุณนาค, วรางคณา พิชัยวงศ์, วรณิยา มีนุ่น, กรทิพย์ ผลโคก
งานโรคไต กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: น้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่เป็นสารกลูโคสทำให้เกิดผลทั้งต่อโครงสร้างและการทำงานของเยื่อช่องท้อง ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะน้ำเกินในร่างกายของผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่อง โรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต และภาวะน้ำเกินจะเพิ่มความเสี่ยงมากขึ้น การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อดูผลของการดูดซึมกลูโคสในช่องท้อง ที่มีต่อปริมาณน้ำในร่างกายของผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่อง

รูปแบบวิธีการวิจัย: ผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องที่มีอาการคงที่ และเริ่มล้างไตทางช่องท้องมานาน ≥ 6 เดือน จะได้รับนำมาเข้าการศึกษา โดยข้อมูลปริมาณกลูโคสที่ได้ต่อวันคำนวณจากความเข้มข้นของน้ำยาล้างไต และปริมาณน้ำยาที่ใช้จากสมมติฐานที่ว่าการล้างไตทางช่องท้องน้ำยาล้างไตที่เก็บมา 24 ชั่วโมง แล้วนำมาชั่งน้ำหนัก และนำส่งหาปริมาณกลูโคส เมื่อนำมาคำนวณจะได้การดูดซึมกลูโคสในช่องท้อง ปริมาณน้ำในร่างกายประเมินโดยเครื่อง multifrequency bioimpedence analyzer แสดงเป็นค่าอัตราส่วนระหว่าง Extracellular water (ECW)/Total body water (TBW) โดยค่า $ECW/TBW \geq 0.4$ จัดเป็นกลุ่มมีภาวะน้ำเกิน และ < 0.4 จัดเป็นกลุ่มมีภาวะน้ำปกติ

ผลการศึกษา: ในศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่อง 36 คนโดยเป็นผู้ชาย 16 คนอายุเฉลี่ย 56.6 ± 14.3 ปี เวลานั้นตั้งแต่เริ่มล้างไตทางช่องท้องมีค่ากึ่งกลาง 13 (6,84) เดือน ผู้ป่วย 28 คน (ร้อยละ 77.7) มีภาวะน้ำเกินโดยนิยามของ ECW/TBW ในขณะที่มีเพียง 6 คนใน 36 คน (ร้อยละ 16.7) ตรวจร่างกายพบภาวะน้ำเกิน พบว่า Diabetic nephropathy เป็นสาเหตุสำคัญของ ESRD ในกลุ่มที่มีภาวะน้ำเกิน ซึ่งมากกว่าในกลุ่มที่มีภาวะน้ำปกติ (ร้อยละ 61.4 เทียบกับร้อยละ 25, $p=0.04$) นอกจากนี้พบว่า การดูดซึมกลูโคสในช่องท้องไม่สัมพันธ์กับ ECW/TBW แต่สัมพันธ์แบบผกผันกับปริมาณ ultrafiltration (UF) ($r=-0.534$, $p=0.00$) ECW/TBW สัมพันธ์กับอายุ ($r=0.469$, $p=0.00$), HbA1c ($r=0.340$, $p=0.042$) และ สัมพันธ์แบบผกผันกับ serum albumin ($r=-0.572$, $p=0.00$) จากการวิเคราะห์ ROC curve พบว่าระดับ NT-proBNP ที่มากกว่า 2,200 พิโคกรัมต่อมิลลิกรัม มีแนวโน้มบ่งบอกถึงภาวะน้ำเกินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง (AUC-ROC 0.71 ± 0.09 , $p=0.07$)

สรุปผลการศึกษา: การศึกษานี้ไม่สามารถแสดงให้เห็นว่าการดูดซึมกลูโคสในช่องท้องมีความสัมพันธ์กับปริมาณน้ำในร่างกาย แต่พบว่ามีสัมพันธ์กับ UF volume การมีอายุมาก HbA1c ที่สูง และระดับ serum albumin ที่ต่ำ

คำสำคัญ: การดูดซึมกลูโคสในช่องท้อง, ปริมาณน้ำในร่างกาย, การล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่อง, ECW/TBW , multifrequency bioimpedence analyzer

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

สาเหตุการตายสำคัญของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis, HD) หรือล้างไตทางช่องท้อง (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) คือ โรคหลอดเลือดหัวใจ พบว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีอุบัติการณ์การตายด้วยโรคที่เกี่ยวข้องกับหลอดเลือดหัวใจเพิ่มขึ้น 4-20 เท่า เมื่อเทียบกับคนปกติในวัยและเพศเดียวกัน โดยอุบัติการณ์จะสูงมากขึ้นหากมีโรคเบาหวานร่วมด้วย จากรายงานของ United States Renal Data System (USRDS) พบว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ทำ HD และ CAPD เสียชีวิตจากโรคของระบบหัวใจและ

หลอดเลือด¹ เชื่อว่ามีสาเหตุหลายประการที่เพิ่มความเสี่ยงให้แก่ผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง และหนึ่งในสาเหตุเหล่านั้นคือ ภาวะน้ำเกิน

ในปัจจุบันแม้ว่าน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis solution) ได้พัฒนาไปถึงการใช้ polypeptide หรือ polyglucose แล้วก็ตาม แต่น้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่เป็นสารกลูโคสก็ยังได้รับการใช้อย่างแพร่หลาย ซึ่งการใส่น้ำยา peritoneal dialysis ที่มีกลูโคสเข้าในช่องท้องทำให้เกิดทั้งผลเฉพาะที่เยื่อช่องท้อง และผลต่อร่างกายทั่วไปพบว่ามีกลูโคสถูกดูดซึมเข้าร่างกายถึงร้อยละ 50-80 ของกลูโคสที่ใส่เข้าไป หรือเท่ากับกลูโคส 100-200 กรัมต่อวัน ทำให้เกิดทั้งผลเฉพาะที่ต่อเยื่อช่องท้อง โดยมีผลทั้งต่อการทำงานและกายวิภาค

ของเยื่อช่องท้องจนกลายเป็นลักษณะ fast transport และอาจเกิด sclerosing encapsulated peritonitis ทำให้มี ultrafiltration failure เกิดภาวะน้ำเกิน คุน้ำตาลได้ยาก ไขมันในเลือดผิดปกติ และมีการสะสมของ atherogenic visceral fat ทำให้เกิดโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง²

แม้ได้รับการบำบัดทดแทนไตแล้วผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องยังมักมีปัญหาในเรื่องน้ำเกินอยู่ โดยพบภาวะน้ำเกินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องได้ถึงร้อยละ 50-66 และพบภาวะน้ำเกินอย่างรุนแรงถึงร้อยละ 25.2 ในการศึกษา EuroBCM³

การดูดซึมกลูโคสจากน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal glucose absorption) อาจคำนวณได้จาก

1) คิดโดยตรงจากปริมาณกลูโคสในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่ได้รับต่อวันทางช่องท้องลบด้วยปริมาณกลูโคสที่คงเหลือในน้ำยาล้างไตตอนปล่อยออกจากช่องท้อง⁴

2) คิดจากสมการการดูดซึมกลูโคส Glucose absorbed (g) = จำนวนกรัมของกลูโคสที่ใส่ในช่องท้องใน 1 วัน x (1-D4/D0 glucose) โดยที่ 1-D4/D0 glucose คือ fractional absorption of glucose ที่ 4 ชั่วโมงจากการทำ PET (peritoneal equilibration test)⁵ ซึ่งจะเห็นได้ว่าค่า D4/D0 glucose ในสมการเป็นค่าเดียวกับค่าที่นำมาประเมิน membrane transport status ของผู้ป่วย ซึ่งหากค่า D4/D0 glucose น้อยจะแสดงให้เห็นว่ามีกลูโคสเหลือใน dialysate น้อย นั่นคือ กลูโคสถูกดูดซึมมาก ซึ่งเป็นการบ่งบอก fast transport membrane status จึงควรจะสัมพันธ์กับภาวะน้ำเกิน ซึ่งเป็นเรื่องที่ทราบกันดีอยู่แล้ว แต่ยังไม่มีการศึกษาเป็นความสัมพันธ์ของปริมาณกลูโคสที่ดูดซึมจริง (มีหน่วยเป็นกรัมต่อวัน) กับภาวะน้ำเกิน ซึ่งมีการศึกษาของ Stegmayr และคณะพบว่าผู้ป่วยที่มี ultrafiltration น้อยมีการดูดซึมกลูโคสมากกว่าผู้ป่วยที่มี ultrafiltration มาก⁶

ปัญหาหนึ่งในการจัดการเรื่องภาวะน้ำเกินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องคือการวินิจฉัยภาวะน้ำเกินตั้งแต่เริ่มแรก เพราะการตรวจร่างกาย นั้นไม่จำเพาะ และไม่ไวพอในการวินิจฉัยในผู้ป่วยเหล่านี้ การวัดปริมาณน้ำในร่างกาย (fluid หรือ hydration status) โดย dilution methods เช่น deuterium (ใช้ประเมิน total body water) และ sodium bromide (ใช้ประเมิน extracellular water, ECW) เป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) แต่ไม่ได้ใช้ในเวชปฏิบัติ การประเมินปริมาณน้ำในร่างกายโดยวิธีต่างๆ เช่น อัลตราซาวด์ inferior vena cava (IVC) หรือจาก parameters อื่นๆเช่น Brain Natriuretic Peptide (BNP) หรือ N-terminal (NT)-proBNP ไม่ได้บ่งชี้ hydration โดยตรง และ BNP หรือ NT proBNP ยังขึ้นกับการทำงานของไต หรือความผิดปกติที่หัวใจ ทำให้ค่า BNP หรือ NT-proBNP ไม่ได้รับความนิยมนำมาใช้ในการวินิจฉัยภาวะน้ำเกิน ส่วน bioelectrical impedance analysis (BIA) เป็นวิธีตรวจประเมินได้ทั้งสถานะน้ำในร่างกาย และโภชนาการถูกนำมาใช้ในปัจจุบันในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องในการประเมินปริมาณน้ำในร่างกายเพื่อดู extracellular (ECW) และ total body water (TBW) โดยเครื่องมือนี้ได้รับการศึกษาเพื่อที่จะเปรียบเทียบความถูกต้องของการวัดหลายการศึกษาจึงเป็นวิธีที่เชื่อถือได้^{8,9} โดยเครื่อง multi frequency bioelectrical analyzer เป็นการใช้กระแสไฟฟ้าขนาดต่ำมากหลายความถี่ในการวัด ECW (extracellular water) และ TBW

(total body water) ค่าอัตราส่วน ECW:TBW ใช้เป็นตัวบอكمปริมาณน้ำในร่างกายผู้ป่วยได้¹⁰ มีการศึกษาในประเทศเกาหลี 2,650 คน พบว่าค่า ECW/TBW ≥ 0.4 คือค่าปริมาณน้ำในร่างกายที่ $> +2$ SD หรือ > 95 เปอร์เซนไทล์ในประชากรปกติ¹¹

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย (Research objective)

เพื่อความสัมพันธ์ระหว่างการดูดซึมกลูโคสจากน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal glucose absorption) กับปริมาณน้ำในร่างกายของผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง

ระเบียบวิธีวิจัย

เป็น cross-sectional study ทำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ตรวจติดตามที่คลินิกล้างไตทางช่องท้อง โรงพยาบาลราชวิถี ตั้งแต่เดือนมกราคมถึง พฤศจิกายน 2558 โดยทำการวัดการดูดซึมกลูโคสในเยื่อช่องท้อง (actual peritoneal glucose absorption) ซึ่งคิดโดยตรงจากปริมาณกลูโคสในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่ได้รับต่อวันทางช่องท้องลบด้วยปริมาณกลูโคสที่คงเหลือในน้ำยาล้างไตตอนปล่อยออกจากช่องท้อง และทำการประเมินปริมาณน้ำในร่างกายในการศึกษานี้ดูจาก ECW/TBW จากเครื่อง bioimpedance analyzer แล้วนำข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย ผลทางห้องปฏิบัติการ มาวิเคราะห์ว่าการดูดซึมกลูโคสจากน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal glucose absorption) มีผลต่อปริมาณน้ำในร่างกายของผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องอย่างไร และ ปัจจัยใดสัมพันธ์กับการดูดซึมกลูโคสในช่องท้อง และภาวะน้ำเกิน

ประชากร

เกณฑ์การคัดเลือก (inclusion criteria) คือ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่อายุมากกว่า 18 ปี ที่ล้างไตทางช่องท้องมานานกว่า 6 เดือนและตรวจติดตามที่คลินิกล้างไตทางช่องท้อง โรงพยาบาลราชวิถี

เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) คือ ผู้ป่วยที่มีหลักฐานว่ามีเยื่อช่องท้องอักเสบในช่วง 3 เดือนก่อนการรักษานี้ ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวที่ทำให้ปริมาณน้ำในร่างกายผิดปกติอย่างรุนแรง เช่น โรคตับแข็งระยะสุดท้าย (advanced cirrhosis), โรคหัวใจล้มเหลวรุนแรง (severe congestive heart failure), ตัดแขนหรือขา มี cardiac pacemaker หรือ cardiac defibrillator

โดยการคำนวณ Sample size¹² ได้ค่า N = 38 คน จึงจะได้ผลที่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ 95% และอำนาจการพยากรณ์ความถูกต้องที่ 90%

วิธีดำเนินการศึกษาและการประเมินผล

1. ข้อมูลทางคลินิก

1.1 อาการผู้ป่วย และการตรวจร่างกายหาภาวะน้ำเกิน เช่น บวม นอนราบไม่ได้ เหนื่อย อาการ peritonitis เช่น น้ำยาจากการล้างไตทางช่องท้องขุ่น ปวดท้อง ใช้

1.2 ข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ, อายุ, โรคเบาหวานและโรคประจำตัวอื่นๆ, ระยะเวลาการล้างไต, น้ำหนัก, ระดับน้ำตาลในเลือด, ระดับไขมันในเลือด, blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), fasting blood sugar, NT-pro BNP, HbA1c, high

sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), urine urea nitrogen, urine creatinine

2. ข้อมูลเกี่ยวกับ CAPD

2.1 ข้อมูลจากสมุดบันทึกการล้างไตทางช่องท้อง: ความเข้มข้นของน้ำยาล้างไตที่ใช้ ปริมาณน้ำยาที่ใช้ปริมาณ ultrafiltration (UF) ที่ได้ และปริมาณปัสสาวะ

2.2 ข้อมูลจากห้องปฏิบัติการ: Dialysate :glucose, creatinine (Cr) , urea nitrogen

โดยนำข้อมูลต่าง ๆ มาคำนวณหาพื้นที่ของเยื่อผนังช่องท้องในการแลกเปลี่ยนสาร (peritoneal equilibration test :PET)¹³ เพื่อนำมาแทนค่าหาข้อมูลลักษณะ membrane transport และคำนวณหาค่า Daily Kt/V¹³ จากสูตร

Daily Kt/V= [(D/P urea x V drained)+ (U/P urea x Urine)] V

เมื่อ D/Purea คืออัตราส่วนของความเข้มข้น Dialysate/ Plasma urea ไม่มีหน่วย

Vdrained คือ ปริมาณ dialysate ที่ปล่อยออกใน 2 ชม.(ลิตร)

U/P urea คืออัตราส่วนของ Urine/Plasma urea

Urine คือ ปริมาณปัสสาวะใน 24 ชม.(ลิตร)

V คือ volume of distribution of urea เท่ากับ TBW (ลิตร) จาก BIA หรือจากการคำนวณ

ซึ่ง V สามารถคำนวณโดยคิดจากตัวแปรได้แก่เพศ อายุเป็นปี น้ำหนัก (wt) เป็นกิโลกรัม และความสูง (Ht) เป็นเซนติเมตร ใช้สูตรของ Watson method¹³ ดังนี้

สำหรับผู้ชาย $V = 2.447 + 0.3362 * Wt + 0.1074 * Ht + 0.09516 * \text{อายุ}$

สำหรับผู้หญิง $V = -2.097 + 0.2466 * Wt + 0.1069 * Ht$

V จะมีค่าประมาณร้อยละ 60 ของน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม ในเพศชาย หรือร้อยละ 55 ของน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม ในเพศหญิง

3. การประเมินปริมาณน้ำในร่างกายโดยดูจาก ECW/ TBW จากเครื่อง bioimpedance analyzer

หลังจากปล่อยน้ำยาออกจากท้องผู้ป่วยจนหมดแล้ววัดองค์ประกอบของร่างกายโดยใช้เครื่อง X Scan plus II body composition monitoring ซึ่งเป็น multifrequency bioimpedance analyzer (BIA) ของบริษัท Jawon เกาหลีใต้ โดยวัด ECW (Extracellular water) และ TBW (Total body water) ซึ่งแสดงปริมาณน้ำในร่างกายในการศึกษานี้นิยามภาวะน้ำเกิน ว่า ECW/TBW ≥ 0.4 นำมาเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีน้ำในร่างกายปกติ คือ ECW/TBW < 0.4 ¹¹

4. การวัดการดูดซึมกลูโคสในเยื่อช่องท้อง (actual peritoneal glucose absorption)

ผู้เข้าร่วมการศึกษาเก็บน้ำยาจากช่องท้องทั้ง 24 ชั่วโมง มาจากบ้านซึ่งการดูดซึมกลูโคสจากน้ำยาล้างไตทางช่องท้องคิดโดยตรงจากปริมาณกลูโคสที่ได้ต่อวันทางเยื่อช่องท้องลบด้วยปริมาณกลูโคสที่คงเหลือในน้ำยาล้างไตตอนปล่อยออกจากช่องท้อง แล้วนำค่า Glucose absorption มาคำนวณหา ultrafiltration efficiency (UF efficiency)

UF efficiency คือ ปริมาณ net UF ต่อกรัมการดูดซึมคาร์โบไฮเดรต ซึ่ง UF efficiency เป็นค่าที่เปลี่ยนแปลงตามเวลาการค้างน้ำยาในช่องท้อง (dwell time)²

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การวิเคราะห์ทางสถิติ ทำโดยใช้โปรแกรม SPSS version 16.0 สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) เพื่ออธิบายคุณลักษณะส่วนบุคคลโดยการหาจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน มัธยฐาน ค่าต่ำสุด ค่าสูงสุด ส่วนสถิติเชิงอนุมาน (Inferential Statistics) การเปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณเรื่อง การดูดซึมกลูโคส ปริมาณน้ำในร่างกาย และปริมาณไขมันในช่องท้อง จะใช้ Student T-test ในกรณีข้อมูลมีการแจกแจงปกติ และใช้ Mann-Whitney U test กรณีข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ ส่วนข้อมูลเชิงคุณภาพ เปรียบเทียบโดยใช้ Chi-square test/Fisher Exact test และถือค่า p-value น้อยกว่า 0.05 เป็นนัยสำคัญทางสถิติ หลังจากนั้น หาค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ (correlation coefficient) ระหว่างการดูดซึมกลูโคสกับปริมาณน้ำในร่างกาย ใช้ Pearson's sample correlation coefficient และค่า p-value ที่น้อยกว่า 0.05 เป็นนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องอาการคงที่ในโรงพยาบาลราชวิถี ตั้งแต่เดือนมกราคมถึง พฤศจิกายน 2558 มี 52 คน เข้าเกณฑ์การวิจัย 46 คน มี 5 คนนอนติดเตียง อีก 5 คนไม่สามารถยืน ได้ตลอดการวัดปริมาณน้ำในร่างกาย จึงมีผู้ป่วยเข้าการวิจัยเพียง 36 คน เป็นเพศชายร้อยละ 44.4 มีอายุเฉลี่ย 56.6 ± 14.3 ปี เวลาจากการทำ CAPD นาน 13 (6.84) เดือน ตรวจร่างกายพบอาการที่เข้าได้กับภาวะน้ำเกิน 6 คนใน 36 คน (ร้อยละ 16.7) การประเมินโดยใช้เครื่อง BIA พบภาวะน้ำเกินจำนวน 28 คน (ร้อยละ 77.7) ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 22 คน (ร้อยละ 78.6) จัดอยู่ในกลุ่มที่มีภาวะน้ำเกินโดยตรวจไม่พบอาการแสดงทางคลินิก สาเหตุของโรคไตวายเรื้อรังในผู้ป่วยทั้งหมดส่วนใหญ่เกิดจากโรคเบาหวาน 22 คน (ร้อยละ 61.1) ผู้ป่วยเป็นเบาหวาน 25 จาก 36 คน โดยเป็นเบาหวานหลังจากเริ่มทำ CAPD 3 คน ซึ่งเริ่มทำ CAPD มาเป็นเวลา 6, 11 และ 27 เดือน และมีสาเหตุเดิมของการเป็นโรคไต คือไม่ทราบสาเหตุ, IgM nephropathy และ FSGS ตามลำดับ โรคร่วมอื่นๆ ได้แก่ หัวใจขาดเลือด 2 คน ความดันเลือดสูง 31 คน ตับแข็ง 1 คน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (29 จาก 36 คน หรือร้อยละ 80.6) ยังมีปัสสาวะมากกว่า 100 มิลลิลิตรต่อวัน ค่ากลางของปริมาณ residual urine เท่ากับ 545 (0-2650) มิลลิลิตรต่อวัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (24 ใน 36 คน หรือร้อยละ 66.7) ใช้น้ำยาล้างช่องท้องชนิดความเข้มข้น 1.5% ปริมาณ 2 ลิตร 4 รอบต่อวัน (ตารางที่ 1)

ลักษณะของผู้ป่วย CAPD ที่มีภาวะน้ำเกิน

คุณลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย CAPD พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำเกินมีอายุเฉลี่ยมากกว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณน้ำในร่างกายปกติ (59.6 ± 13.4 ปี เทียบกับ 46.0 ± 13.1 ปี ตามลำดับ, $p=0.02$) (ตารางที่ 1) สาเหตุของโรคไตวายเรื้อรังที่เกิดจากโรคเบาหวานในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำเกินมี 20 จาก 28 คน (ร้อยละ 61.4) เทียบกับผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำปกติ มี 2 จาก 8 คน (ร้อยละ 25) ($p=0.04$) จากผู้ป่วย 28 คนที่มีภาวะน้ำเกินจากการประเมินด้วย BIA เมื่อตรวจร่างกายพบอาการทางคลินิกที่เข้าได้กับภาวะน้ำเกินเพียง 6 คน (ร้อยละ 21.4) ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีน้ำในร่างกายปกติจากการประเมินด้วย BIA ไม่มีใครตรวจร่างกายพบภาวะน้ำเกินเลย ผู้ป่วย CAPD ที่มีภาวะน้ำเกินมีระดับ serum

albumin ที่ต่ำกว่า คือ 3.4 ± 0.6 กรัมต่อเดซิลิตร เทียบกับผู้ป่วยที่มีน้ำในร่างกายน้อยกว่า 4.1 ± 0.4 กรัมต่อเดซิลิตร ($p < 0.001$) จากตารางที่ 2 ผู้ป่วย CAPD ที่มีภาวะน้ำเกิน HbA1c มีแนวโน้มสูงกว่าผู้ป่วยที่มีน้ำในร่างกายน้อยกว่า (ร้อยละ 5.9 ± 1.3 เทียบกับร้อยละ 4.9 ± 0.7 , $p = 0.06$) ระดับ NT-proBNP ในผู้ป่วย CAPD ที่มีภาวะน้ำเกิน [6013.5 ($432.0, 358157.0$) พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร] มีแนวโน้มสูงกว่าผู้ป่วยที่มีน้ำในร่างกายน้อยกว่า [3591.5 ($187, 6902$) พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร] ($p = 0.07$) ไม่พบความแตกต่างระหว่างเพศ, body mass index, ความดันเลือด, จำนวนยาลดความดันเลือด, ขนาดยาขับปัสสาวะ, ปริมาณปัสสาวะต่อวัน, สูตรน้ำยาล้างไต (ตารางที่ 1) ไม่พบความแตกต่างระหว่าง FBS, hsCRP, Hemoglobin(Hb), Hematocrit (Hct), BUN, Cr, eGFR, sodium, uric acid (ตารางที่ 2) ไม่พบความแตกต่างระหว่าง weekly KT/V_{PD} , weekly KT/V_{total} และลักษณะเยื่อช่องท้องจาก PET ระหว่าง 2 กลุ่ม (ตารางที่ 3) และไม่พบความแตกต่างระหว่างปริมาณกลูโคสที่ใส่ในช่องท้อง ปริมาณ ultrafiltration ระหว่าง 2 กลุ่ม (ตารางที่ 4) การดูดซึมกลูโคสในผู้ป่วย CAPD ที่มีภาวะน้ำเกินไม่มีความแตกต่างกับผู้ป่วยที่มีน้ำในร่างกายน้อยกว่า (66.20 ± 12.77 เทียบกับ 66.06 ± 23.99 กรัมต่อวัน, $p = 0.98$) (ตารางที่ 4) แต่พบความสัมพันธ์แบบผกผันระหว่างการดูดซึมกลูโคสกับ ultrafiltration ($r = -0.406$, $p = 0.01$) (รูปที่ 1)

ตารางที่ 1 คุณลักษณะพื้นฐานผู้ป่วย

	Mean รวม/median N=36	กลุ่มน้ำในร่างกายน้อยกว่า n=8	กลุ่มน้ำในร่างกายน้ำเกิน n=28	P-value
อายุ (ปี)	56.6 ± 14.3	46.0 ± 13.1	59.6 ± 13.4	0.02
เพศชาย [คน(%)]	16/36 (44.4)	3/8 (37.5)	13/28 (46.4)	0.71
เวลาตั้งแต่เริ่มทำ CAPD (เดือน)	13 (6,84)	12 (6,27)	14 (6,84)	0.42
สาเหตุโรคไตวายจากเบาหวาน [คน(%)]	22/36 (61.1)	2/8 (25)	20/28 (61.4)	0.04
มีอาการแสดงของภาวะน้ำเกิน[คน(%)]	6/36 (16.7)	0 (0)	6/28 (21.4)	0.30
Body mass index(kg/m ²)	24.9 ± 0.7	22.8 ± 4.8	25.6 ± 4.2	0.12
Systolic BP (mmHg)	143 ± 27	146 ± 32	142 ± 26	0.68
Diastolic BP (mmHg)	81 ± 16	87 ± 18	79 ± 15	0.21
จำนวนยาลดความดันโลหิตสูง (ชนิด)	3(0,5)	3(0,5)	2.5(0,5)	0.79
ขนาดยาขับปัสสาวะ (mg/วัน)	250 (0,1000)	165 (0,500)	250 (0-1000)	0.72
มีปัสสาวะอยู่ [คน(%)]	29/36 (80.6)	7/8 (87.5)	22/28 (78.6)	1
ปริมาณปัสสาวะ (mL /วัน)	545 (0-2650)	615 (50,1950)	530 (0.2650)	0.62
สูตรน้ำยาล้างไต [คน(%)]				0.27
1.5%2Lx4	24/36 (66.7)	5/8 (62.5)	19/28 (67.9)	
1.5%1.5Lx4	4/36 (11.1)	1/8 (12.5)	3/28 (10.7)	
1.5%2Lx3 +2.5%2Lx1	3/36 (8.3)	0 (0)	3/28 (10.7)	

Univariate correlation ของ ECW/TBW ในผู้ป่วย CAPD

การวิเคราะห์ univariate correlation เพื่อหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับ ECW/TBW พบว่ามีความสัมพันธ์กับอายุ ($r = 0.469$, $p < 0.001$) (ตารางที่ 5) สัมพันธ์กับระดับ HbA1c ($r = 0.340$, $p = 0.04$) (รูปที่ 2) แต่สัมพันธ์แบบผกผันกับระดับ serum albumin ($r = -0.572$, $p < 0.001$) (ตารางที่ 5)

ROC curve ระหว่างภาวะน้ำเกินจาก ECW/TBW และค่า NT-proBNP พบว่าระดับ NT-proBNP ที่มากกว่า 2,200 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร มีความไวในการวินิจฉัยน้ำเกินร้อยละ 74 ความจำเพาะในการวินิจฉัยน้ำเกินร้อยละ 50 positive predictive value ร้อยละ 84 negative predictive value ร้อยละ 36 accuracy ร้อยละ 67 [AUC-ROC 0.71 (95% CI: 0.53-0.89), $p = 0.07$] (รูปที่ 3)

ROC curve ระหว่างภาวะน้ำเกินจาก ECW/TBW และค่า serum albumin พบว่าที่ระดับ serum albumin 3.85 กรัมต่อเดซิลิตร มีความไวในการวินิจฉัยน้ำเกินร้อยละ 78.6 ความจำเพาะในการวินิจฉัยน้ำเกินร้อยละ 87.5 positive predictive value ร้อยละ 96 negative predictive value ร้อยละ 54 accuracy ร้อยละ 80.6 [AUC-ROC 0.87 (95%CI :0.74-0.99), $p = 0.002$] (รูปที่ 4)

ตารางที่ 2 ข้อมูลห้องปฏิบัติการพื้นฐาน

	ค่ารวมmean/median	กลุ่มน้ำในร่างกายปกติ	กลุ่มน้ำในร่างกายเกิน	P-value
FBS (mg/dl)	106.2±30.5	104.1±41.1	106.8±27.7	0.83
HbA1c (%)	5.6±1.3	4.9±0.7	5.9±1.3	0.06
HbA1c>7% [คน(%)]	5/36 (13.9)	0 (0)	5/28 (17.9)	0.57
NT-proBNP (pg/ml)	5538.5 (187,358157)	3591.5 (187,6902)	6013.5 (432.0,358157.0)	0.07
hsCRP (mg/ml)	0.08 (0.03-3.58)	0.09 (0.06-3.58)	0.08 (0.03,2.95)	0.88
Hb (mg/dl)	10.9±1.6	11.0±1.0	10.9±1.7	0.77
Hct (%)	33.3±4.1	33.8±3.4	33.2±4.3	0.71
BUN (mg/dl)	49±16	54±14	47.3±17.0	0.32
Cr (mg/dl)	9.1±3.5	9.9±4.7	8.8±3.1	0.43
eGFR (ml/min/1.73m ²)	5.78±2.29	5.63±2.45	5.82±2.29	0.83
Na (mEq/L)	138.6±3.5	140.1v3.2	138.1±3.6	0.16
Uric acid (mg/dl)	6.8±1.7	7.3v1.1	6.6±1.9	0.39
Albumin (g/dl)	3.6±0.6	4.1±0.4	3.4±0.6	<0.001

ตารางที่ 3 ข้อมูลความพอเพียงของการฟอกไต และ PET

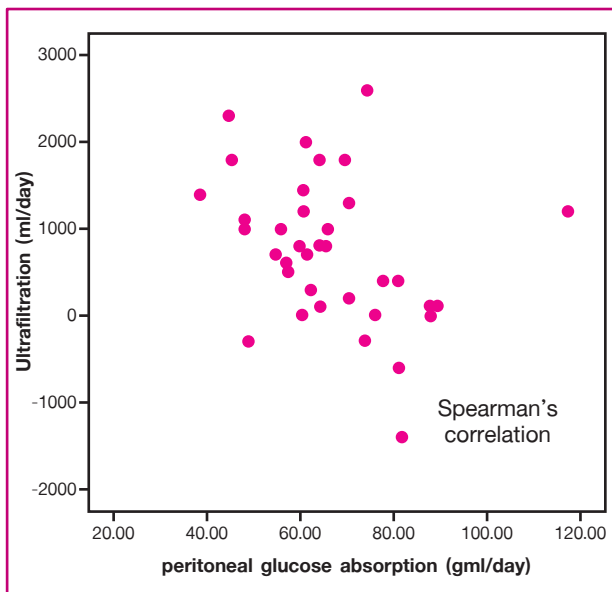
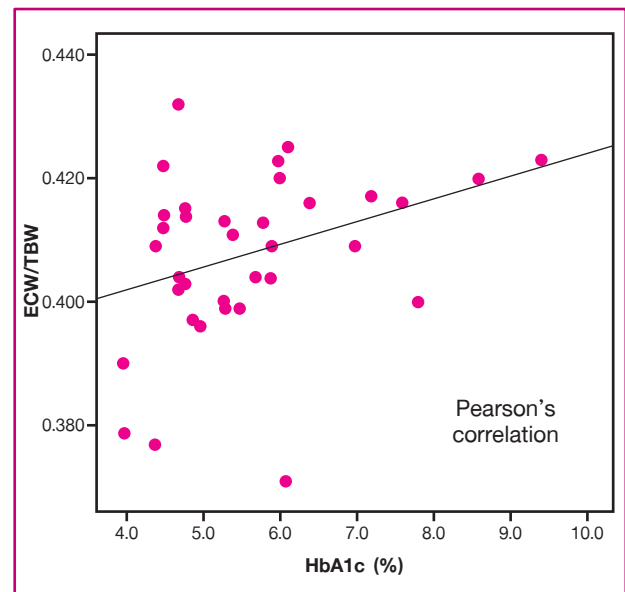
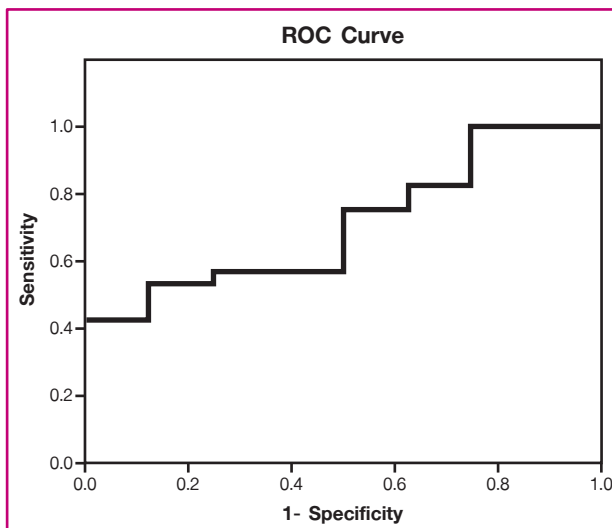
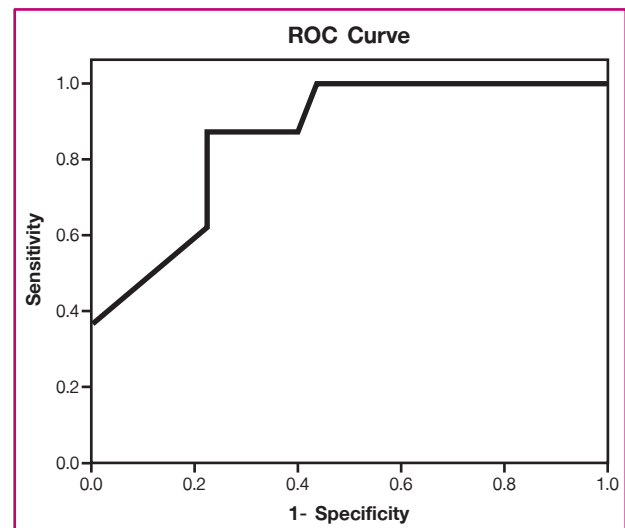
	ค่ารวม	กลุ่มน้ำในร่างกายปกติ	กลุ่มน้ำในร่างกายเกิน	P-value
Weekly KT/V PD	1.62±0.52	1.68±0.55	1.60±0.52	0.29
Weekly KT/V _{Watson}	2.14±0.76	2.20±0.81	2.12±0.75	0.8
D2/D0 glucose	0.59±0.09	0.63±0.09	0.58±0.09	0.21
D4/D0 glucose	0.36±0.09	0.40±0.06	0.34±0.10	0.17
D2/P Creatinine	0.51±0.12	0.46±0.09	0.5±0.13	0.18
D4/P Creatinine	0.72±0.14	0.66±0.09	0.74±0.14	0.16
Transport status by D/P Creatinine				0.12
High	12/36 (33.3)	5/8 (62.5)	7/28 (25)	0.22
High average	12/36 (33.3)	2/8 (25)	10/28 (35.7)	0.69
Low average	12/36 (33.3)	1/8 (12.5)	11/28 (39.3)	0.09

ตารางที่ 4 ข้อมูลการดูดซึมกลูโคสในช่องท้องของผู้ป่วย

	ค่ารวม	กลุ่มน้ำในร่างกายปกติ	กลุ่มน้ำในร่างกายเกิน	P-value
UF(ml/day)	750 (-1400,2600)	1200 (0,2000)	650 (-1400,2600)	0.16
Glucose exposure (g/day)	109.53±15.69	112.29±21.52	108.74±14.01	0.58
Glucose Absorption (g/day)	66.17±15.52	66.06±23.99	66.20±12.77	0.98
UF efficiency (ml UF/g glucose absorbed)	11.00 (-7.40,62.67)	11.80 (0,62.67)	11.00 (-7.40,51.85)	0.68

ตารางที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณน้ำในร่างกายกับparameterอื่นๆ

	Pearson Correlation/ Spearman Correlation	Sig. (2-tailed)
Age	0.469**	<0.001
HbA1c	0.340*	0.04
NT-proBNP	0.186	0.28
Serum Albumin	-0.572**	<0.001

รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่าง peritoneal glucose absorption กับ ultrafiltration ($r = -0.406$, $p = 0.01$)รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่าง HbA1c กับ ECW/TBW ($r = 0.340$, $p = 0.04$)รูปที่ 3 แสดง receiver operating characteristic (ROC) curves ของ serum NT-proBNP และ ECW/TBW ค่า cut-off value ที่ 2,200 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร มีความไวในการทำนายภาวะน้ำเกินร้อยละ 74 ความจำเพาะร้อยละ 50, positive predictive value ร้อยละ 84, negative predictive value ร้อยละ 36, accuracy ร้อยละ 67, AUC-ROC = 0.71 (95% CI : 0.53-0.89), $p = 0.07$ รูปที่ 4 แสดง receiver operating characteristic (ROC) curves ของ serum albumin และ ECW/TBW ค่า cut-off value ที่ 3.85 กรัมต่อเดซิลิตร มีความไวในการทำนายภาวะน้ำเกินร้อยละ 78.6 ความจำเพาะร้อยละ 87.5, positive predictive value ร้อยละ 96, negative predictive value ร้อยละ 54, accuracy ร้อยละ 80.6, AUC-ROC = 0.87 (95% CI : 0.74-0.99), $p = 0.002$

อภิปราย

การดูดซึมกลูโคสในช่องท้องมากน่าจะส่งผลต่อภาวะน้ำเกินด้วยเหตุผลดังนี้ 1) การสูญเสีย osmolality ในน้ำยา PD มีผลต่อการดึง UF ลดลง 2) มีผลต่อ peritoneal membrane ในระยะยาวส่งผลให้กลายเป็นลักษณะ fast transport จนอาจเป็น peritoneal membrane failure ทำให้มีภาวะน้ำเกินง่ายขึ้น แต่ในการศึกษานี้เป็น cross sectional study และผู้ป่วยในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เพิ่งทำ CAPD ได้เพียง 1 ปี จึงอาจทำให้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการดูดซึมกลูโคสและกับปริมาณน้ำในร่างกาย จากการศึกษาก่อนของ Konings พบความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะ membrane และปริมาณน้ำในร่างกาย⁶ แต่ในการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว เช่นเดียวกับการศึกษา EuroBCM study³ และการศึกษาของประเทศจีนซึ่งมีค่ากลางระยะเวลาร่วม CAPD อยู่ที่ 14.6 เดือน¹¹ ใกล้เคียงกับการศึกษานี้คือ 13 เดือน อย่างไรก็ตามพบว่าในการศึกษานี้พบว่าปริมาณ UF มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับ peritoneal glucose absorption ซึ่งสอดคล้องกับในการศึกษาของ Bernd Stegmayr⁶ กล่าวคือ peritoneal glucose absorption มีความสัมพันธ์กับ UF ซึ่งเป็นส่วนของน้ำที่ออกจากร่างกายแต่ไม่สัมพันธ์กับปริมาณน้ำในร่างกาย ทั้งนี้เพราะปริมาณน้ำในร่างกายยังขึ้นกับส่วนน้ำที่เข้าในร่างกาย อันได้แก่ปริมาณน้ำและเกลือที่ผู้ป่วยได้รับตลอดวัน

จากการศึกษา Euro BCM พบว่าร้อยละ 52.4 ของผู้ป่วย chronic PD มีภาวะน้ำเกิน และร้อยละ 25.2 มีภาวะน้ำเกินมาก³ และจากการศึกษาแบบไปข้างหน้าของประเทศจีนพบว่าร้อยละ 66.8 ของผู้ป่วย CAPD มีภาวะน้ำเกิน ซึ่งในการศึกษานี้ก็พบภาวะน้ำเกินถึงร้อยละ 77.7 จากการศึกษานี้ในจีนหลังติดตามไป 1 ปี พบว่ามีการเกิดโรคหัวใจ (cardiac event rate) สูงมากในกลุ่มภาวะน้ำเกินเมื่อเทียบกับภาวะน้ำปกติ (ร้อยละ 17.1 เทียบกับร้อยละ 6.9, $p=0.02$)¹¹ ทำให้เราต้องเฝ้าระวังการเกิดโรคหัวใจในผู้ป่วยภาวะน้ำเกินเป็นพิเศษ

การศึกษานี้พบว่าภาวะน้ำเกินสัมพันธ์ (independent associated) กับอายุที่มากกว่า, serum albumin ที่ต่ำกว่า ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของจีน¹¹ และ EuroBCM³ ECW/TBW สูงจะสัมพันธ์กับโรคเบาหวาน เพราะน้ำตาลในเลือดสูง จะลด effective peritoneal concentration gradient ลด net ultrafiltration¹⁴ มีการเพิ่ม peritoneal membrane transport ของ small solute มากกว่าคนไม่เป็นเบาหวาน¹⁴ การศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของ ECW/TBW ระหว่างผู้ป่วยที่เป็นและไม่เป็นเบาหวาน แต่พบความสัมพันธ์ระหว่าง ECW/TBW กับสาเหตุของโรคไตวายเรื้อรังจากเบาหวาน ซึ่งอาจเป็นเพราะผู้ป่วยในการศึกษานี้เป็นเบาหวานหลังจากเริ่มทำ CAPD 3 คน ซึ่งปกติผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นมานานน่าจะมียาในร่างกายที่มากกว่า เนื่องจากระดับน้ำตาลในเลือดที่ควบคุมยากกว่าในการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของ peritoneal membrane transport ของ small solute ระหว่างในกลุ่มผู้ป่วยที่มีสาเหตุของโรคไตวายเรื้อรังจากเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน และผู้ป่วยที่เป็นและไม่เป็นเบาหวาน เช่นเดียวกับในบางการศึกษา¹⁴ นอกจากนั้นการศึกษาของ Fan และคณะ ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องที่ทำมาเฉลี่ย 16 เดือนพบว่า ECW/TBW อันแสดงถึง

ปริมาณน้ำในร่างกาย พบว่า ECW/TBW สูงจะสัมพันธ์กับจำนวนยาลดความดันโลหิตสูง, การมี residual renal function เหลือน้อย แต่การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว¹⁵

ในการศึกษา Euro BCM study จากการวิเคราะห์ multivariate analysis ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณน้ำในร่างกายและปริมาณปัสสาวะที่เหลืออยู่ เช่นเดียวกับการศึกษานี้ทั้งนี้เพราะปริมาณน้ำในร่างกายยังขึ้นกับส่วนปริมาณน้ำที่เข้าสู่ร่างกายด้วย

จากการตรวจร่างกายพบภาวะน้ำเกินจากผู้ป่วย 6 คนใน 36 คน (ร้อยละ 16.7) มีภาวะน้ำเกินโดยคิดจาก ECW/TBW มากกว่าหรือเท่ากับ 0.4 จำนวน 28 คน (ร้อยละ 77.7) ดังนั้นเครื่อง BIA จึงใช้สำหรับตรวจหาภาวะน้ำเกินที่ตรวจร่างกายไม่พบ (subclinical edema) ได้¹⁶

การศึกษานี้พบภาวะน้ำเกินสัมพันธ์กับ serum albumin ที่ต่ำซึ่งในการศึกษานี้มีระดับ serum albumin เป็นไปในทางเดียวกันคือ ระดับ serum albumin มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับภาวะน้ำเกิน serum albumin ที่ต่ำกว่าในผู้ป่วยที่มีน้ำเกินอาจเป็นสาเหตุให้น้ำเกินเพราะมี colloid osmotic pressure ที่ต่ำหรืออาจเป็นผลจาก hemodilution จากภาวะน้ำเกิน

ในการศึกษานี้พบว่าภาวะน้ำเกินสัมพันธ์กับ HbA1C ที่มีแนวโน้มสูงกว่าน่าจะเกิดผลมาจากเมื่อเลือดน้ำตาลในเลือดสูงทำให้มี osmolality มากขึ้นตาม จึงทำให้ประสิทธิภาพในการดูดน้ำเข้าสู่ช่องท้องทำได้ไม่ดีนัก และส่งผลให้เกิด fluid overload ตามมา

ในการศึกษาของ Gangji, Papakrivopoulou และการศึกษาของ Davenport ที่พบว่า NT-proBNP สัมพันธ์กับ ECW/TBW และ NT-proBNP ยังส่งผลต่อ overall survival¹⁷ ซึ่งในการศึกษานี้พบว่า NT-proBNP ในผู้ป่วยที่ปริมาณน้ำในร่างกายมากมีแนวโน้มสูงกว่าผู้ป่วยที่มีน้ำในร่างกายปกติ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบความสัมพันธ์จากการวิเคราะห์ด้วย univariate correlation ทั้งนี้อาจเป็นไปได้อาการศึกษานี้ยังมีจำนวนคนน้อยเกินไป

จาก ROC curve ระหว่างภาวะน้ำเกินที่ประเมินโดย ECW/TBW และค่า NT-proBNP พบว่าค่า NT-proBNP ที่มากกว่า 2,200 พิโคกรัมต่อมิลลิกรัม มีความไวในการทำนายภาวะน้ำเกินร้อยละ 74 ซึ่งใกล้เคียงกับค่าที่ให้ไว้ในแนวทางเวชปฏิบัติ ESC guideline 2008 ที่กล่าวว่า หากค่า NT-proBNP มากกว่า 2,000 พิโคกรัมต่อมิลลิกรัม ใช้ในการวินิจฉัยภาวะ congestive heart failure¹⁸ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบว่า การเพิ่มขึ้นของ NT-proBNP ร้อยละ 37.7 สัมพันธ์กับการลดลงของ eGFR 10 ml/min/1.73 m¹⁹ ในขณะที่เดียวกันพบว่าในผู้ป่วย ESRD ที่ทำการฟอกไตด้วยเครื่องไตเทียม หรือล้างไตทางช่องท้อง ที่มีอาการปกติ ก็มีการเพิ่มของระดับ NT-proBNP สูงกว่าปกติเช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตามหากมีการเพิ่มขึ้นมากจะสัมพันธ์กับ left ventricular hypertrophy, systolic dysfunction, underlying coronary artery disease ซึ่งมีการศึกษาพบว่า NT-proBNP สัมพันธ์กับ ECW/TBW ในผู้ป่วยที่ฟอกไตด้วยเครื่องไตเทียม จึงกล่าวได้ว่าค่า NT-proBNP ที่มากกว่าปกติจะบ่งบอกภาวะ fluid overload แต่มีข้อจำกัดในการแปลผลเพราะเกี่ยวข้องกับทั้ง left ventricular hypertrophy, systolic dysfunction และ residual renal function²⁰ ผู้วิจัยจึงขอเสนอแนะว่าในเวชปฏิบัติหากตรวจค่า NT-proBNP ในผู้ป่วย ESRD ที่ทำการล้างไตทางช่องท้องแล้วพบว่าระดับ 2,200

พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร มีแนวโน้มว่าผู้ป่วยมีภาวะน้ำเกินโดยอาจไม่จำเป็นต้องใช้เครื่อง BIA

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในการดูความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณน้ำในร่างกายกับการดูดซึมกลูโคสจากน้ำยาล้างไตทางช่องท้องในผู้ป่วย CAPD ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง hydration status กับ peritoneal glucose absorption ทั้งนี้ น่าจะเป็นเพราะมีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะน้ำเกินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง และพบว่าต้องระวังภาวะน้ำเกินในผู้ป่วยที่มีอายุมาก การมีระดับ HbA1c สูง และ serum albumin ต่ำ ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่าเพียง serum albumin ต่ำเล็กน้อยก็สัมพันธ์กับภาวะน้ำเกินแล้วโดยหากใช้ค่า serum albumin ที่ 3.85 กรัมต่อเดซิลิตรเป็นตัวทำนายภาวะน้ำในร่างกาย จาก ROC curve จะพบว่ามีความไวในการทำนายภาวะน้ำเกินร้อยละ 78.6 และมีความจำเพาะร้อยละ 87.5

การศึกษานี้มีข้อจำกัดคือ เป็น cross sectional study, จำนวนผู้ป่วยน้อย และใช้เครื่อง multifrequency bioimpedance analyzer ซึ่งเป็น whole body bioimpedance analyzer มีความจำกัดในการอ่านผลเรื่องปริมาณน้ำในร่างกาย อันเนื่องมาจากการกระจายของ extracellular fluid จากการเปลี่ยนแปลงท่าทางของผู้ป่วย ทำให้มีความถูกต้องในการอ่านผลเรื่องปริมาณน้ำในร่างกายน้อยกว่า segmental bioimpedance analyzer²¹ ส่วนค่า ECW/TBW มีข้อจำกัดในการอ่านภาวะน้ำเกินในผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้อน้อย เช่น มีภาวะทุพโภชนาการ ทำให้ช่องว่างระหว่างเซลล์เป็นน้ำ ECW จึงสูงขึ้น²² ทำให้ค่า ECW/TBW มากขึ้นในการศึกษานี้ไม่ได้มีการประเมินทางโภชนาการ ทำให้เป็นไปได้ว่า ECW/TBW ที่มากในบางคนอาจเป็นจากภาวะทุพโภชนาการได้ และการวัดส่วนประกอบของร่างกายด้วย bioimpedance analyzer เหมาะกับการดูแนวโน้มความเปลี่ยนแปลงในร่างกายมากกว่าการดูเพียงครั้งเดียว หากมีการศึกษาต่อไปควรเพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา และศึกษาไปข้างหน้าเพื่อดูแนวโน้มความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณน้ำในร่างกายกับการดูดซึมกลูโคส ซึ่งอาจพบว่าการดูดซึมกลูโคสที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับภาวะน้ำเกิน เพื่อเป็นแนวทางในการปรับเปลี่ยนน้ำยาล้างไตเป็นสูตรที่มีกลูโคสน้อยต่อไป

บทสรุป

การศึกษาในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องครั้งนี้ไม่สามารถแสดงให้เห็นได้ว่า peritoneal glucose absorption มีความสัมพันธ์กับปริมาณน้ำในร่างกายแต่มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับปริมาณ UF และยังพบว่าภาวะน้ำเกินสัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้น ระดับ HbA1c ที่สูง และ serum albumin ที่ต่ำ

เอกสารอ้างอิง

1. เกลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์, พิเชษฐ หล่อวินจันทร์, สีน่า อองอาจยุทธ. Dyslipidemia in dialysis patient. In: สมชาย เอี่ยมอ่อง, เกรียง ตั้งสง่า, อนุตตร จิตตินันท์, เกลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์, ดุสิต ลำเลิศกุล, ประเสริฐ ธนกิจจารุ. Textbook of Peritoneal dialysis. กรุงเทพฯ: บริษัท เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น จำกัด, 2551:491-516.
2. Holmes CJ. Reducing cardiometabolic risk in peritoneal dialysis patients: role of the dialysis solution. J Diabetes Sci Technol 2009 ; 3: 1472-80.

3. Van Biesen W, Williams JD, Covic AC, Fan S, Claes K, Lichodziejewska-Niemierko M, et al. Fluid Status in Peritoneal Dialysis Patients: The European Body Composition Monitoring (EuroBCM) Study Cohort. Plos one 2011;6:e17148.
4. Pajek J, Gucek A, Kveder R, Bucar-Pajek M, Kaplan-Pavlovic S, Bren AF. Impact of dialysis duration and glucose absorption on nutritional indices in stable continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. J Ren Nutr 2008;18:503-8.
5. Donna M, Bodnar SB, JF. Estimating glucose absorption in peritoneal dialysis using peritoneal equilibrium tests. Adv Perit Dial 1993;9:114-8.
6. Stegmayr B, Granbom L, Karlsson UM, Lindqvist B. Ultrafiltration failure and dialysate glucose in CAPD. Adv Perit Dial 1993;9:62-4.
7. Woodrow G, Ronco C. Assessment of fluid status in peritoneal dialysis. Contrib Nephrol 2012;178:164-8.
8. Chan C MC, Smith D, Spanel P, Davies SJ. Combining near-subject absolute and relative measures of longitudinal hydration in hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1791-8.
9. Shafer KJ, Sider WA, Johnson LK, Lukaski HC. Validity of segmental multiple frequency bioelectrical impedance analysis to estimate body composition of adults across a range of body mass indexes. Nutrition 2009;25:25-32.
10. John B, Tan BK, Dainty S, Spanel P, Smith D, Davies SJ. Plasma volume, albumin, and fluid status in peritoneal dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:1463-70.
11. Guo Q, Yi C, Li J, Wu X, Yang X, Yu X. Prevalence and risk factors of fluid overload in Southern Chinese continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. PloS one 2013;8:e53294.
12. Lachin JM. Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials. Control Clin Trials 1981;2:93-113.
13. อนุตตร จิตตินันท์. Peritoneal dialysis prescription and adequacy monitoring. In : สมชาย เอี่ยมอ่อง, เกรียง ตั้งสง่า, อนุตตร จิตตินันท์, เกลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์, ดุสิต ลำเลิศกุล, ประเสริฐ ธนกิจจารุ. Textbook of Peritoneal dialysis. กรุงเทพฯ: บริษัท เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น จำกัด, 2551:189-202.
14. Yao Q, Lindholm B, Heimbürger O. Peritoneal dialysis prescription for diabetic patients. Perit Dial Int 2005;25(Suppl 3):S76-9.
15. Fan S SR, Davenport A. Extracellular volume expansion in peritoneal dialysis patients. Int J Artif Organs 2012;35:338-45.
16. Thanakitcharu P, Jirajan B. Early detection of subclinical edema in chronic kidney disease patients by bioelectrical impedance analysis. J Med Assoc Thai 2014;97(Suppl 1):S1-10.
17. Papakrivopoulou E, Lillywhite S, Davenport A. Is N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide a clinically useful biomarker of volume overload in peritoneal dialysis patients? Nephrol Dial Transplant 2012;27:396-401.
18. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur Heart J 2008; 29: 2388-442.
19. David S, Kümpers P, Seidler V, Biertz F, Haller H, Fliser D. Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease stage 5 on haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2008;23:1370-7.
20. Wang AY, Lai KN. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2008;19:1643-52.
21. Zhu F, Schneditz D, Wang E, Levin NW. Dynamics of segmental extracellular volumes during changes in body position by bioimpedance analysis. J Appl Physiol 1998;85:497-504.
22. Oei EL, Fan SL. Practical aspects of volume control in chronic kidney disease using whole body bioimpedance. Blood Purif 2015;39:32-6.

The effect of peritoneal glucose absorption on hydration status in CAPD patients.

Rajita Hantalom MD¹, Prasert Thanakitcharu MD², Udom Krairittichai MD², Boonthum Jirajan MD²,
Kumtorn Lelamali MD², Sakan Bunnag MD², Warangkana Pichaiwong MD²,
Wanniya Menune MD², Korntip Pattanasittangkur MD²

¹Nephrology Fellow, ²Renal Staff, Division of Nephrology, Department of Medicine, Rajavithi Hospital

Abstract

Background: Intraperitoneal (IP) conventional glucose-based cause structural and functional changes of peritoneal membrane and may lead to fluid overload in CAPD patients. More than a half of CAPD patients have fluid overload.¹ The major cause of death in dialysis patients is cardiovascular disease, therefore fluid overload will increase the risks. This study was performed to find out the effect of peritoneal glucose absorption on hydration status.

Material&Method: Stable CAPD patients that start CAPD for ≥ 6 months at Rajavithi Hospital were included. The peritoneal dialysis fluid prescription was recorded and the instilled glucose per day was calculated. The removed peritoneal dialysis fluid in 24 hours was weighted, the total amount of glucose were analyzed and the peritoneal glucose absorption was calculated. The hydration status was presented as Extracellular water (ECW)/Total body water (TBW) ratio which was determined by multifrequency bioimpedance analyzer. ECW/TBW of ≥ 0.4 was defined as overhydration and < 0.4 was normal hydration.

Results: 36 CAPD patients were enrolled, 16 patients were men. The mean age was 56.6 ± 14.3 years and median dialysis vintage was 13 months (6,84 months). 28 patients (77.7%) were overhydrated by ECW/TBW definition, while only 6 patients (16.7%) showed clinical signs of volume overload. Diabetic nephropathy was the major cause of ESRD in overhydrated group, and was significant higher than normally hydrated group (61.4% vs 25%, $p=0.04$). Peritoneal glucose absorption was not correlated with ECW/TBW (overhydration), however it was inversely correlated with ultrafiltration (UF) volume ($r = -0.534$, $p=0.001$). Furthermore, hydration status by ECW/TBW was significantly correlated with age ($r=0.469$, $p=0.004$), Hb A1c ($r=0.340$, $p=0.042$) and negatively correlated with serum albumin ($r=0.572$, $p<0.001$). The NT-proBNP level of $> 2,200$ pg/ml trends to define overhydration status in CAPD patients (AUC-ROC 0.71 ± 0.09 , $p=0.07$).

Conclusion: In the present study, we could not demonstrate that peritoneal glucose absorption had correlation with hydration status, while it had inverse correlation with UF volume. The overhydration had significant correlation with older age, higher HbA1c and lower serum albumin.

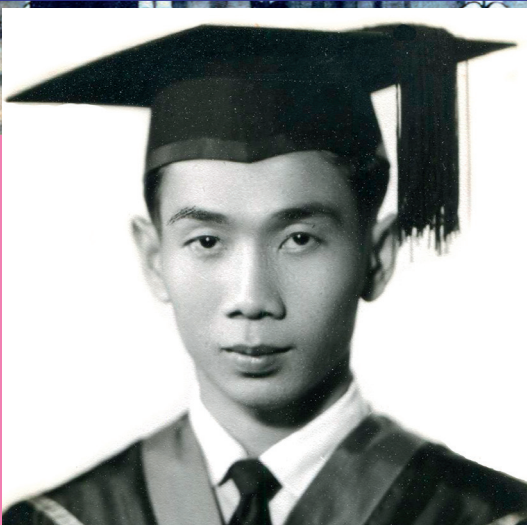
Keywords: peritoneal glucose absorption, hydration status, CAPD, ECW/TBW, multi-frequency bioimpedance analyzer



ภาพนี้ถ่ายปีพ.ศ. 2497 ขณะเรียนอยู่ชั้นมัธยมศึกษาตอนปลาย รร.ระโนดวิทยามูลนิธิ



นักเรียนเรียนเลิศ (ร.ร.เตรียมอุดมศึกษา พฤษภาคม พ.ศ. 2499)
ศ.นพ.ชาญ อยู่แถวหลัง มีลูกศรชี้



สำเร็จการศึกษาแพทยศาสตรบัณฑิตจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
รุ่น 13 ปี พ.ศ. 2506

บทสัมภาษณ์

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ชาญ โพนกุล

สัมภาษณ์โดย นายแพทย์ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์

อาจารย์ชาญ โพนกุล เป็นอาจารย์แพทย์รุ่นแรก ที่บุกเบิกงานทางด้านการดูแลผู้ป่วยโรคไตของประเทศไทย เป็นผู้ร่วมก่อตั้งสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย และยังเป็นผู้ริเริ่มการจัดทำวารสารโรคไตของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ขออนุญาตเริ่มการสัมภาษณ์ในด้านของประวัติการศึกษาก่อนครับ อาจารย์เริ่มการศึกษาที่ใดครับ

ผมเป็นเด็กบ้านนอก เกิดที่หมู่ที่ 4 ตำบลละโนด อำเภอรโนด จังหวัดสงขลา ขณะนั้นเป็นอำเภอที่ห่างไกลความเจริญ และห่างจากตัวเมืองจังหวัดสงขลาประมาณ 80 กม. การเดินทางต้องโดยสารเรือยนต์ไปตามความยาวของทะเลสาบสงขลา ใช้เวลาประมาณ 12 ชม. คือออกจากกระโนด 1-2 ทุ่ม จะถึงบ่อข่าง อำเภอเมืองสงขลาประมาณ 7-8 โมงเช้า

เริ่มเรียนชั้นประถมที่โรงเรียนประชาบาล ตำบลละโนด 1 “**อัญญเจริญ**” ตามเกณฑ์การเข้าโรงเรียน จะเริ่มเมื่ออายุ 8 ปี โดยเข้าเรียนชั้นเตรียม ป.1 ก่อน อาศัยที่ผมชอบตามพี่ชายที่อายุห่างกัน 2 ปี ไปโรงเรียนด้วย เมื่ออยู่เตรียม ป.1 ได้ครึ่งปีครูประจำชั้นอนุญาตให้เลื่อนไปเรียนชั้น ป.1 ได้เลย ผมเล่าเรื่องนี้เพราะว่าเมื่อสอบ ป.4 มีการพิจารณาให้ทุนนักเรียนเรียนดีของกระทรวงศึกษาธิการโดยอายุไม่เกินเกณฑ์ (11ปี) ตามกฎหมายบังคับให้เริ่มไปโรงเรียนอายุ 8 ขวบ ผมเรียนเตรียม ป.1 ครึ่งปีอายุจึงเข้าเกณฑ์ ทำให้ได้ทุนเรียนดีของกระทรวงศึกษาธิการเมื่อเรียนต่อระดับมัธยมศึกษาปีละ 600 บาท

ระดับมัธยมศึกษา ผมเรียนที่โรงเรียนมัธยมระโนดวิทยาระดับ ม.7-8 ผมจบมัธยม 6 ด้วยคะแนนสูงสุดของโรงเรียน คือ 93% โดยหลังจบมัธยมปีที่ 6 ผมเข้ากรุงเทพฯ และสอบเข้าโรงเรียนเตรียมอุดมศึกษาได้ และได้อยู่ห้อง King เสียด้วย ในกรณีนี้ผมได้รับทุนของกระทรวงศึกษาธิการต่อปีละ 1200 บาทจนจบมัธยม 8 ผลการสอบ ม.7 โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษาผมได้ 89.80% เป็นอันดับ 1 ของห้องและเป็นอันดับ 4 ของโรงเรียน ซึ่งมี 18 ห้อง

ระดับมหาวิทยาลัย จบ ม.8 ก็สอบเข้าคณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ติดกลุ่ม 1 เรียนที่คณะวิทย์อยู่ 2 ปีแล้ว สอบข้ามฟากเพื่อเข้าเรียนแพทย์ขณะนั้นมีนักศึกษาสอบประมาณ 400 คน รับเป็นนักศึกษาแพทย์ 200 คน โดยศึกษาที่ศิริราช 120 คน และจุฬาฯ 80 คน โดยให้นักศึกษาเลือกเอง ผมเลือกมาเรียนที่จุฬาฯ จบ พ.บ.ปี 2506 เป็นแพทย์จุฬาฯ รุ่น 13 เป็นรุ่นที่อาจารย์หมอเวก เนตรวิเศษ ภาควิชาสรีรวิทยา ชมให้นักศึกษาแพทย์ รุ่น 14 ฟังว่า “รุ่นที่แล้ว (13) เป็นรุ่นที่เก่งที่สุดสอบได้ยกชั้น ปีนั้น น.พ.มานิตย์ ลิ้มปวยอ้ม ได้ทุนอานันทมหิดลด้วย และรุ่นนี้เป็นอาจารย์ในคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์หลายคนเกือบทุกแผนก ขณะเรียนมหาวิทยาลัยจนจบ พ.บ. ได้รับทุนกระทรวงศึกษาธิการต่อปีละ 2500 บาท

ผมจบแพทย์ปี 2506 เป็นแพทย์รุ่นที่ 2 ที่เริ่มใช้ระบบแพทย์ฝึกหัด (Intern) แพทย์ที่จบใหม่ทุกคนต้องเป็นแพทย์ฝึกหัด 1 ปี เงินเดือน ๗ ละ 700 บาท

หลังจากเรียนจบจากที่คณะแพทยศาสตร์ แล้วอาจารย์ได้ไปศึกษาต่อในต่างประเทศที่ใดครับ

ผมเลือกเป็นแพทย์ประจำบ้านภาควิชาอายุรศาสตร์ เพราะรู้สึกว่าเป็นภาควิชาที่ต้องใช้ความคิด ผมชอบดูแลผู้ป่วย วิกฤต จึงได้มีโอกาสทำงานใกล้ชิดกับ อาจารย์หมอชาญไญ เพ็ญชาติ จบแพทย์ประจำบ้านปีที่ 1 (ขณะนั้นยังไม่มี residency training program) อาจารย์หมอชาญไญ จึงแนะนำให้บรรจุเป็นอาจารย์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์ ซึ่งเริ่มตั้งคณะขึ้นใหม่ มีศาสตราจารย์นายแพทย์สวัสดิ์ สกุลไทย เป็นคณบดี แต่มาทำงานเป็นแพทย์ประจำบ้านปีที่ 2 ทำหน้าที่เหมือน Renal fellow ของหน่วยไตได้ 1 ปี จึงได้โอกาสไปเป็น resident ปี 1 ที่ภาควิชาอายุรศาสตร์ Georgetown University Medical Center 1 ปี แล้วไปเป็น renal fellow ที่ Medical College of Virginia (ต่อมาเปลี่ยนเป็น Virginia Commonwealth University) เป็นเวลา 2 ปี และเป็น resident ปี 2 และปี 3 อีก 2 ปี จึงครบ training program ของ American Board of Internal Medicine จึงมีสิทธิ์สอบ และสอบได้ Diplomate American Board of Internal Medicine

ทำไมอาจารย์จึงสนใจงานวิชาโรคไตครับ และช่วงแรกของชีวิตการทำงานที่เป็นแพทย์โรคไตมีอุปสรรคมากไหมครับ

คิดว่าเป็นเรื่องของสถานการณ์ไปมากกว่า ผมจบแพทย์เป็นรุ่นที่ 2 ที่ต้องเป็นแพทย์ฝึกหัด (Intern) เงินเดือน 700 บาท ผมเลือกเป็นแพทย์ประจำบ้านแผนก (ปัจจุบันเรียกภาควิชา) อายุรศาสตร์ เพราะไม่ชอบศัลยกรรม และยังไม่อยากออกต่างจังหวัด การเป็นแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ ผมมีโอกาสดูแลผู้ป่วยอาการหนัก เช่น ผู้ป่วยไม่รู้สีกตัวจากการกินยาเกินขนาด ซึ่งมักจะเป็น phenobarbital และ seconal และผู้ป่วยที่ถูกงัดทั้งงูเห่า, งูเขียวหางไหม้ และผู้ป่วยไตวาย จึงได้ทำงานใกล้ชิดกับอาจารย์หมอชาญไญ เพ็ญชาติ อาจารย์หัวหน้าหน่วยไต

ขณะนั้นห้องปฏิบัติการกลางตรวจ Lab. ของคณะ ยังไม่สามารถตรวจ Lab. ได้ 24 ชั่วโมง อาจารย์หมอชาญไญ จึงตั้งห้อง Lab. ของหน่วยไตเองที่สามารถทำ BUN, Creatinine และ electrolytes ได้ตลอดเวลา โดยให้แพทย์ประจำบ้านทำ Lab. นอกเวลาเอง พอจบแพทย์ประจำบ้านปี 1 ได้อยู่ต่อเป็นแพทย์ประจำบ้านปีที่ 2 โดยอาจารย์หมอชาญไญ ได้แนะนำให้ ศ.นพ.สวัสดิ์ สกุลไทย คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์ คลินิกชั้นสูง รับเป็นอาจารย์แต่มาปฏิบัติงานเป็นแพทย์ประจำบ้านที่หน่วยไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาฯ ดังกล่าวแล้ว

ขณะนั้นการผ่าตัดเปลี่ยนไตในสหรัฐอเมริกากำลังดัง หลังจากกลับจากดูงานด้านโรคไตที่สหรัฐอเมริกา อาจารย์หมอชาญไญ ตั้งปณิธานไว้ว่าจะต้องทำผ่าตัดเปลี่ยนไตในประเทศไทยให้ได้ ผมจึงเริ่มสนใจที่จะช่วยสานปณิธานของอาจารย์ให้ได้ ก็พอดีกับ Dr.Lorene H. Kyle หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์ของ Georgetown University Medical Center ซึ่งมี Dr.George E. Schreiner nephrologist ชื่อดังเป็น Nephrologist ได้เดินทางมาเยี่ยมแพทย์ประจำบ้านอเมริกันที่ถูกเกณฑ์ทหารมาปฏิบัติการที่เวียดนาม และได้แวะเยี่ยมประเทศไทย ทราบเจตจำนงของอาจารย์หมอชาญไญ และอาจารย์หมอสวัสดิ์ สกุลไทย เรื่องจะทำการผ่าตัดเปลี่ยนไต ประกอบกับตำแหน่งแพทย์ประจำบ้าน ปีที่ 1 ว่างลง 1 ตำแหน่งจากการถูกเกณฑ์

มาประจำการที่ประเทศเวียดนาม จึงเสนอให้ไปทำงานแทนตำแหน่งแพทย์ประจำบ้านที่ว่างลง อาจารย์ทั้งสองท่านจึงส่งผมไปรับตำแหน่งนี้ โดยมีความหวังว่าจะให้ไปศึกษาและดูงานด้านการฟอกเลือด และการผ่าตัดเปลี่ยนไต เพื่อกลับมาปรับปรุงงานในประเทศไทยต่อไป ผมจึงได้เข้ามาวงการโรคไต

อยากให้อาจารย์ช่วยเล่าประสบการณ์ ในตอนเป็นอาจารย์แพทย์ที่โรงพยาบาลจุฬาฯ ครับ

ผมเป็นแพทย์จุฬาฯ รุ่นที่ 13 จบ พ.บ. ปี 2506 เป็น Intern 1 ปี และแพทย์ประจำบ้าน อีก 2 ปี ปี 2508 ได้เดินทางไปศึกษาและปฏิบัติงานที่สหรัฐอเมริกาทางด้านโรคไต เพื่อกลับมาดูแลเรื่อง hemodialysis และ renal transplantation โดยขณะที่เป็นแพทย์ประจำบ้านปีที่ 2 ทำงานเหมือน renal fellow ผมได้รับบรรจุเป็นอาจารย์ของภาควิชาวิทยาศาสตร์การแพทย์คลินิกชั้นสูง สังกัดบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์ มีอาจารย์สวัสดิ์ สกุลไทย เป็นคณบดี พ.ศ.2509 (ขณะอยู่สหรัฐอเมริกา) ย้ายมาสังกัดคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อกลับมาทำงานที่หน่วยไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ จึงเหมือนกับเริ่มทำงานต่องานที่ทำมาแล้ว คือ การดูแลผู้ป่วยทางโรคไต และพิษวิทยา และการสานต่อโครงการผ่าตัดเปลี่ยนไต

การผ่าตัดเปลี่ยนไตครั้งแรกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ระหว่างฝึกอบรมที่สหรัฐอเมริกาเป็นเวลา 5 ปี (2509-2514) จะเน้นหนักเรื่อง Hemodialysis และการผ่าตัดเปลี่ยนไต ไม่ว่าตอนเป็น renal fellow และ medical resident (เลือกลงวิชาเลือกที่หน่วยไตเป็นหลัก) ระหว่างนี้เมื่อมีโอกาสจะเขียนจดหมายคุยกับอาจารย์หมอชาญไญ เรื่องการผ่าตัดเปลี่ยนไตอยู่เสมอ ว่าสามารถทำได้แม้เรายังไม่สามารถทำ HLA typing หรือ tissue culture ได้ก็ตาม เพราะยังอยู่ในระยะทดลอง แต่ยอมรับความสำคัญของ ABO Matching ระหว่างนี้ทางหน่วยไตก็ดำเนินแผนการผ่าตัดเปลี่ยนไตมาเรื่อย ๆ เริ่มจากการสร้างตึกธนาคารกิลกรูไทย ซึ่งเป็นตึกสำหรับหน่วยไตโดยเฉพาะ มีห้องทำงานของอาจารย์ ห้อง Lab. ห้องประชุม ห้องสมุด ที่สำคัญคือ Hemodialysis unit และห้องสำหรับผู้ป่วยหลังผ่าตัดเปลี่ยนไต ซึ่งเป็นห้องปราศจากเชื้อ อาหารต้องส่งทางช่องส่งอาหารต้องผ่านแสง U.V.

ในปี พ.ศ.2514 หน่วยไตได้รับทุนโคลัมโบ เพื่อดูงานด้านผ่าตัดเปลี่ยนไตที่ Queen Elizabeth Hospital เมือง Adelaide Australia เป็นเวลา 1 เดือน แพทย์ที่เดินทางไปอบรมดูงานคือ ศ.นพ.สิริ สดวาระ, รศ.นพ.อุดม พัฒนถาบุตร (urologist) ศ.นพ.วิศิษฎ์ ลิตปริชา, รศ.พญ.รำไพ สุวรรณเวลา (nephrologist)

เมื่อผมกลับมาทำงานที่หน่วยไต รพ.จุฬาฯ ประมาณเดือนกรกฎาคม 2514 จึงเริ่มสานต่อโครงการผ่าตัดเปลี่ยนไตตาม program เดิม โดยเริ่มตั้งหน่วย Hemodialysis ซึ่งมีจุดประสงค์เพื่อเตรียมผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายให้แข็งแรงพอรับการดมยาสลบเพื่อผ่าตัดได้ และมีการตั้งคณะทำงานโครงการผ่าตัดเปลี่ยนไตขึ้นประกอบด้วย ศ.นพ.ชาญไญ เพ็ญชาติ เป็นประธานโครงการ, ศ.นพ.วิศิษฎ์ ลิตปริชา, รศ.พญ.รำไพ สุวรรณเวลา, ศ.นพ.ศิริ สดวาระ, ศ.นพ.อุดม พัฒนถาบุตร, พญ.เพลินศรี จารูร (วิสัญญีแพทย์), ศ.นพ.ถวัลย์ อาสนเสน (นิติพยาธิแพทย์), นพ.ชาญ โพชนุกูล เป็นเลขานุการ ในที่สุดการผ่าตัดเปลี่ยนไตได้ทำครั้งแรกเมื่อ



โล่เกียติคุณ ประสบความสำเร็จอย่างงดงามในการผ่าตัดเปลี่ยนไต
เป็นครั้งแรกในประเทศไทย เมื่อปีพ.ศ. 2515

15 มีนาคม 2515 ประสบความสำเร็จเป็นอย่างดี โดยอาศัยไตจากผู้ป่วยที่เสียชีวิตแล้ว ผู้ป่วยที่ได้รับไตมีปัสสาวะออกทันที จากนั้นก็มีการผ่าตัดเปลี่ยนไตต่อมา แต่ผลระยะยาวไม่ดีนัก เพราะยาป้องกันการปฏิเสธไตยังไม่ค่อยดี และมีผลแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ

ทางด้านภาควิชาอายุรศาสตร์ขณะนั้น ถ้าเปรียบเป็นต้นข้าวก็เหมือนข้าวที่กำลังออกรวง กล่าวคือ ตอนเริ่มก่อตั้ง (ต้นกล้า) อาจารย์จะเป็นศิษย์เก่าของศิริราชพยาบาลเป็นส่วนใหญ่ ตอนผมกลับมา พ.ศ.2514 เริ่มมีแพทย์จุฬาฯ รุ่น 1 เป็นหัวหน้าภาควิชา และบรรดาแพทย์ที่ไปฝึกอบรม residency training program จากสหรัฐอเมริกากลับมาเป็นอาจารย์ พร้อมกับ Diploma American Board of Internal Medicine เสมือนต้นข้าวที่ออกรวง และภาควิชาจะเจริญเติบโตต่อไป

การเน้นเรื่องนักศึกษาเป็นศูนย์กลางการเรียนการสอน ส่งเสริมเรื่อง self-learning อาจารย์ให้หัวข้อวิชาไปนักศึกษาไปค้นคว้ามาและมาอภิปรายในกลุ่ม การ lecture เมื่อก่อนนักศึกษาจะเข้าฟัง lecture พร้อมกันหมดทั้งชั้น เปลี่ยนเป็นนักศึกษาจะได้เข้าฟัง lecture ของวิชาอายุรศาสตร์เมื่อหุมนมาเรียนและปฏิบัติงานที่ภาควิชาอายุรศาสตร์เท่านั้น ทำให้อาจารย์ภาควิชาอายุรศาสตร์ต้องเพิ่ม lecture แต่ละวิชา เป็นปีละ 3 ครั้ง (เมื่อก่อนปีละครั้ง)

เมื่อมี residency training program อาจารย์ภาควิชาอายุรศาสตร์ต้องร่วมสอน residency training program ด้วย เช่น การจัดทำ unit round, death conference, topic reviews เพิ่มจาก C.P.C. ที่มีอยู่เก่า ซึ่งจัดร่วมกับแผนกพยาธิวิทยา เพิ่มรูปแบบและเนื้อหาในการอภิปราย และยังมี ward round ของแต่ละหน่วยด้วยเกี่ยวกับคณะแพทย์ ได้เข้าร่วมเป็นกรรมการจัดการประชุมวิชาการของคณะ, คณะกรรมการจัดการอบรมระยะสั้นทางอายุรศาสตร์ และอายุรศาสตร์ฉุกเฉิน ได้จัดพิมพ์หนังสืออายุรศาสตร์ทั่วไปออกมา 5-6 เล่ม และอายุรศาสตร์ฉุกเฉิน 1 เล่ม

ทราบอาจารย์ถือเป็นพูนุกเบิกงานทางด้านโรคไต ของประเทศไทย อยากให้อาจารย์เล่าถึงงานทางด้านดังกล่าว ว่าเป็นอย่างไรครับ

ผมเริ่มสนใจเกี่ยวกับสภาวะของผู้ที่เกี่ยวข้องกับโรคไตในประเทศไทย ตั้งแต่ผมกลับจากการศึกษาและปฏิบัติงาน ณ ประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อ พ.ศ.2514 ตอนนั้นมีคณะแพทยศาสตร์ที่มีหน่วยไตที่เด่น ๆ อยู่ 4 คณะ คือคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลของมหาวิทยาลัยมหิดล คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดีมหาวิทยาลัยมหิดล คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และคณะแพทยศาสตร์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ต่างคนต่างก็ทำงานกันไป อาจารย์หมอวิศิษฐ์เป็นผู้เริ่มให้มีการทำงานประสานกันเนื่องจากว่าขณะนั้นพยาธิแพทย์ที่เกี่ยวข้องทางด้าน renal pathology คือ ศ.นพ.วิจิตร บุญพรคนาวิก ของโรงพยาบาลรามาธิบดี อาจารย์จึงร่วมมือกับ ศ.นพ.วิจิตร บุญพรคนาวิก ในการศึกษาต่าง ๆ ที่มี renal pathology เข้ามาเกี่ยวข้อง จึงถือได้ว่าเป็นการเริ่มต้นของการทำงานร่วมกันระหว่างสถาบัน

จากนั้นก็มีการปรึกษากับ ศ.นพ.ชัยญ์ เพ็ญชาติ หัวหน้าหน่วยไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในการที่จะให้เกิดความร่วมมือ สามัคคี ร่วมกันทำงาน เพื่อความเจริญก้าวหน้าของวิชาโรคไต (nephrology) ของประเทศ จึงได้เชิญแพทย์ผู้ทำงานเป็นผู้เชี่ยวชาญทางด้านโรคไตในโรงพยาบาลต่าง ๆ มาประชุมร่วมกันและตกลงกันว่าจะตั้งเป็นสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยขึ้น แต่สมาคมมีข้อจำกัดคือ ไม่สามารถหารายได้เอง จึงตกลงว่าจะตั้งมูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทยขึ้นมาด้วยเพื่อเป็นแหล่งเงินทุนสนับสนุนโครงการวิจัยของสมาคมโรคไต

แพทย์ผู้ทำงานด้านโรคไตตามโรงพยาบาลต่าง ๆ ขณะนั้น นอกจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งมี ศ.นพ.ชัยญ์ เพ็ญชาติ ศ.นพ.วิศิษฐ์ ลิตปรีชา รศ.พญ.รำไพ สุวรรณภา ศ.นพ.ประสิทธิ์ พูตระกูล และ นพ.ชาญ โพนบุญ และก็มี ศ.นพ.สง่า นิลวรางกูร นพ.สุพัฒน์ วาณิชยการ พญ.สุมาลี นิมนานิตย์ พญ.ลิษา ลิ่งชูวงศ์ (ชื่อขณะนั้น) จากโรงพยาบาลศิริราช นพ.ชนะ แยมบุญเรือง โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า นพ.ยงยุทธ อุทยานะกะ จากโรงพยาบาลราชวิถี นพ.มนู แก้วปลั่ง จากโรงพยาบาลมหาสารคามนครเชียงใหม่ ได้ร่วมกันดำเนินการจดทะเบียนก่อตั้งสมาคมโรคไต และมูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทยขึ้น โดยตกลงให้ ศ.นพ. ชัยญ์ เพ็ญชาติ เป็นนายกสมาคมโรคไตคนแรก มี ศ.นพ. ประสิทธิ์ เป็นเลขาธิการ และ ศ.นพ. วิศิษฐ์ เป็นอุปนายก นพ.ชาญ เป็นปฏิคม ท่านที่เหลือเป็นกรรมการ มีสำนักงานอยู่ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และสำนักงานจะย้ายตามสถานที่ทำงานของนายกสมาคม โดยมีคุณกาญจนา กิจธรรม (สถาปนิก) เป็นผู้ออกแบบตราสมาคม



ร่วมในหน่วยแพทย์เคลื่อนที่ตามเสด็จสมเด็จพระบรมราชินีนาถ ศ.นพ. ชานู นิ่งแถวหน้า ชัยสุดของรูป

ส่วนมูลนิธิโรคไตให้ นพ.สุพัฒน์ เป็นเลขาธิการ คณะกรรมการก่อตั้งมูลนิธิโรคไต ได้กราบบังคมทูลเชิญสมเด็จพระเจ้าพี่นางเธอ เจ้าฟ้ากัลยาณิวัฒนา กรมหลวงนราธิวาสราชนครินทร์ เป็นองค์ประธานมูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทย และแต่งตั้งกรรมการมูลนิธิโรคไต ซึ่งประกอบด้วยบุคคลผู้มีความรู้ความสามารถ ด้วยจุดประสงค์ในการหาทุน ทุนที่ได้นอกจากสนับสนุนสมาคมโรคไตในการวิจัยต่อมาจะเพิ่มน้ำหนักในการรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายด้วยเครื่องไตเทียม และการเปลี่ยนไต

จากการมีสมาคมโรคไตทำให้มีการวางแผนประชุมวิชาการเป็นประจำ ทั้งการประชุมทุก 4 เดือน และประชุมใหญ่ประจำปี และอบรมวิชาการด้านโรคไตแก่แพทย์ทั่วไป

ในฐานะปฏิคมได้รับหน้าที่เป็นบรรณาธิการพิจารณาออกวารสารของสมาชิกสมาคม เพื่อประชาสัมพันธ์ข่าวสารต่าง ๆ ให้มารับทราบ และเป็นแหล่งเผยแพร่ผลงานของสมาชิก แต่ขณะนั้นเห็นว่าการออกวารสารไม่น่าจะทำได้ เพราะสมาชิกยังน้อยประมาณ 50 คน คงหาเรื่องมาลงตีพิมพ์ยาก จึงตกลงออกเป็นจุลสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย เนื้อเรื่องที่พิมพ์นอกจากจะประชาสัมพันธ์แล้วก็มีรายงานผู้ป่วย review topic ที่กำลังเด่นดัง และนิพนธ์ต้นฉบับนับเป็นจุลสารฉบับแรกของบรรดาสมาคมเฉพาะโรค จนเมื่อมีการพัฒนามากขึ้น มีสมาชิกที่มีผลงานวิจัยลงพิมพ์มากขึ้น จุลสารสมาคมโรคไตจึงได้เปลี่ยนมาเป็นวารสารโรคไตแห่งประเทศไทย โดยมี ศ.นพ.สมชาย เอี่ยมอ่อง เป็นบรรณาธิการคนแรก และมีเนื้อหาเป็นระดับสากล ดังที่ปรากฏ

ในการจัดการอบรมวิชาการแต่ละครั้ง ผมจะรับหน้าที่เป็นบรรณาธิการรวบรวมเอกสารประกอบการสอนจัดพิมพ์เป็นรูปเล่มทุกครั้ง ภารกิจที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งของสมาคม คือการร่วมมือกับสมาคมโรคไตในระดับเอเชีย ในการจัดประชุมวิชาการหมุนเวียนไปในประเทศสมาชิก โดยไทยเริ่มเป็นเจ้าภาพเป็นประเทศแรก โดยเชิญองค์ปาฐกที่มีชื่อเสียงมาจากอเมริกา ลิงคโปร์ เป็นต้น

ศ.นพ. วิศิษฐ์ ลิตปริชา รับเป็นนายกสมาคม คนที่ 2 นายกสมาคมลำดับถัดมาเป็น ศ.นพ. สง่า นิลวรรณกร และย้ายสำนักงานไปอยู่ที่ศิริราชพยาบาล ส่วนหน้าที่บรรณาธิการจุลสารสมาคมโรคไต อ.ลينا สิงขวงศ์ (ในขณะนั้น) รับไปทำต่อ จนมากลายเป็นวารสารโรคไตในปัจจุบัน

เมื่อมีการทำ hemodialysis และการผ่าตัดเปลี่ยนไตมากขึ้น ได้พยายามริเริ่ม transplant registry แต่ขณะนั้นทำไม่สำเร็จ เคยเข้าร่วมเป็นกรรมการประเมินคุณภาพสถานที่ประกอบการทำ hemodialysis ในระยะแรก ในด้าน renal training program ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ก็มีการรับ renal fellows มาฝึกปฏิบัติงานเป็นประจำทุกปี

หลักการเป็นอายุรแพทย์โรคไตที่ดี ต้องทำอย่างไร

การเป็นแพทย์โรคไตต้องการความเป็นคนใจดี ใจเย็น จริงใจ และมีความเห็นใจผู้ป่วยอย่างมาก ผู้ป่วยส่วนมากเข้าใจว่า “โรคไต” เป็นโรคร้ายแรง โดยเฉพาะถ้าทราบว่าเป็น “ไตวาย” จะแปลกกลับทันทีว่า “ตายไว” เปรียบเทียบกับมะเร็งไปโน่น การเป็นหมอโรคไตจึงต้องมีศิลปะในการเจรจา และอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจสถานการณ์ ความจริงที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ การวินิจฉัยให้ได้ว่าผู้ป่วยเป็นโรคไตชนิดไหน สาเหตุจากอะไร หรือไม่ทราบสาเหตุ การดำเนินโรคและการพยากรณ์เป็นอย่างไร รักษาได้หรือไม่ ถ้ารักษาได้รักษาอย่างไร ถ้ารักษาไม่ได้ยังสามารถหยุดการเสื่อมของไตได้หรือไม่อย่างไร และควรปฏิบัติตนอย่างไร ไตวายจากสาเหตุบางอย่าง เช่น จาก tubulointerstitial disease การดำเนินโรคของไตวายอาจช้ากว่าโรคจาก glomerulotubular diseases ผู้ป่วยอาจอยู่ในภาวะไตวายโดยไม่มีอาการไตนาน ๆ ถ้าปฏิบัติตัวถูกต้อง เช่น กินอาหารถูกต้องพอดี ไม่กินเค็ม คุมน้ำหนักได้ดี ไม่บวม และไม่ขาดน้ำ น้ำหนักที่ขึ้น 1/2 - 1 กก. ใน 1-2 วัน มักเกิดจากความไม่สมดุลของน้ำ ไม่ใช่จากการอ้วน จึงต้องชั่งน้ำหนักและคุมน้ำหนักให้ไม่เกิน 1/2 - 1 กก.ต่อวัน

นอกจากนี้แพทย์โรคไตควรเข้าร่วมสมาคมโรคไต ร่วมทำการวิจัย และให้ความร่วมมือกับสมาคมในการให้ความรู้แก่ประชาชนทั่วไป ในการปฏิบัติตนเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดโรคไต เป็นการกันไว้ดีกว่าแก้

อยากให้อาจารย์ช่วยเล่าชีวิตครอบครัวของอาจารย์ให้ฟังครับ

ภรรยา ผม ศาสตราจารย์เกียรติคุณ แพทย์หญิงลักษณะ โพนกุล อดีตเป็นหัวหน้าภาควิชารังสีวิทยา, รองคณบดี และ รองผู้อำนวยการคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ปัจจุบันเป็นข้าราชการเกษียณจากโรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ผมมีบุตรสาว 2 คน คนแรก รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงชลทิพย์ วิรตกพันธ์ ปัจจุบันทำงานเป็นผู้ช่วยคณบดีฝ่ายการคลังและการพัสดุและหัวหน้าศูนย์วินิจฉัยเต้านม คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี คนที่ 2 นางสาว ชลกานต์ โพนกุล Credit manager ธนาคารกรุงเทพ สำนักงานใหญ่ ถือว่าประสบความสำเร็จตามสมควร มีชีวิตอยู่อย่างเรียบง่าย สมถะ และพอเพียง เข้าวัดทำบุญบ้าง ที่บ้านชอบปลูกผักสวนครัว แต่ไม่ชอบเลี้ยงสัตว์

ถึงแม้ว่าอาจารย์จะเกษียณอายุราชการไปเมื่อหลายปีแล้ว

อยากให้อาจารย์เล่าบทบาทการทำงานในปัจจุบันให้ฟังครับ

หลังเกษียณราชการแล้ว ผมยังทำงานออก OPD สัปดาห์ละ 1 วัน ที่โรงพยาบาลเซนต์หลุยส์ และโรงพยาบาลมหาราชนิก เพื่อติดตามดูแลผู้ป่วยเก่า ๆ ที่เคยดูแลกันมา รวมทั้ง ผู้ป่วยที่รักษาโดยการฟอกเลือด ส่วนผู้ป่วยใหม่ไม่ได้รับปรึกษามากนัก เพราะแต่ละแห่งจะมีแพทย์โรคไตรุ่นศิษย์ประจำอยู่แล้ว ผมไม่ค่อยได้ร่วมการประชุมสัมมนาทางวิชาการ เพราะรู้สึกว่าการเดินทางวิชาการไปมากแล้ว เลิกปฏิบัติงานทางด้านโรคไตเมื่อ 2 ปีที่แล้ว ตอนอายุ 75 ปี อาศัยการแก้เหงาและฝึกสมองโดยการลงทุนในตลาดหุ้น ใช้คำว่า “ลงทุน” ไม่ใช่ “เล่นหุ้น” เพราะไม่ได้เสี่ยงเกินไปมากนัก ส่วนใหญ่เพื่อรอรับเงินปันผลเป็นหลัก (ให้เงินทำงานให้)

ทางด้านสุขภาพ ผมมีปัญหาเรื่อง cornea ทำให้ตามองไม่เห็นจาก pseudophagic dyplasia จากการเปลี่ยน lens ตอนแรกทำข้างซ้าย ต้องผ่าตัดเปลี่ยน cornea มา 3 ครั้ง ทุก 2 ปี ครั้งหลังสุดจึงใช้ได้ จึงไปเปลี่ยน lens ข้างขวา เพราะเกรงจะเกิด glaucoma ปรากฏว่าเกิดเหตุการณ์เดียวกัน ตอนนี้ข้างขวามองไม่เห็น

แต่ไม่อยากทำผ่าตัดเปลี่ยน cornea อีก เพราะข้างซ้ายยังพอมองเห็น แม้ว่าจะเกิด glaucoma ทั้ง 2 ตา ต้องหยอดยาอยู่ 5 อย่าง วันละ 10 กว่าครั้ง จึงไม่ค่อยได้เดินทางไปไหน รวมทั้งไปร่วมประชุมวิชาการ

อยากให้อาจารย์ได้รบกวนให้แง่คิดและทิศทางของงานวิจัยทางด้านโรคไตในประเทศไทยในอนาคตควรเป็นอย่างไรครับ

แง่คิดและทิศทางการวิจัยด้านโรคไตในประเทศไทยนั้น จากงานฉลอง 80 ปี ศ.นพ. วิศิษฐ์ เมื่อเดือนกันยายน 2558 ซึ่งมีการแสดงผลงานของอาจารย์แพทย์ปัจจุบันของหน่วยไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เห็นได้ว่า งานวิจัยของหน่วยไตเจริญก้าวหน้าเป็นระดับสากล ทำให้ภูมิใจลึก ๆ ว่าหน่วยไตได้วางรากฐานไว้อย่างดี ดังได้กล่าวไว้แล้ว เรื่องใดที่ขาดเราก็ได้วางแผนเสริมทั้งบุคลากรและอุปกรณ์ ทางด้านงานวิจัย ได้ศ.นพ. วิศิษฐ์ เป็นตัวอย่างในการวางแผนและทำงานวิจัย มีวิสัยทัศน์ และเกิดนวัตกรรมขึ้นมาพร้อมกับความสามัคคี อย่างที่ปรากฏ จึงหวังว่าอาจารย์แพทย์ และแพทย์โรคไตทุกท่านช่วยกันทำให้วิชาโรคไตของประเทศไทยอยู่ในระดับสากลและเป็นผู้นำระดับโลกให้ได้ โดยประยุกต์หลักโพชฌงค์ 7 มาประยุกต์ใช้เพื่อความสำเร็จ คือ มีสติ (ความระลึกได้) อัมมวชิระ (การเลือกเฟ้นธรรม คือการประเมินสถานการณ์) วิริยะ (ความเพียร) ปีติ (ความอิ่มใจ) ปัสสัทธิ (ความสงบ) สมภาจิ (ความตั้งใจมั่น) และอุเบกขา (ความวางเฉยไม่ได้ใจเกินไปหรือไม่เสียใจเกินไป) ก็จะพาไปสู่ความสำเร็จได้

สุดท้ายนี้อยากให้อาจารย์ฝากข้อคิดสำหรับน้อง ๆ

อายุรแพทย์โรคไตสักเล็กน้อยครับ

สมัยเป็นนักเรียนคุ้นเคยกับคาถาทำให้เรียนดี คือ สุ จิ ปุ ลิ – ฟัง คิด ถาม เขียน ในการทำงานของแพทย์ เพื่อให้ประสบความสำเร็จก้าวหน้า สำหรับการเป็นอายุรแพทย์โรคไต เท่าที่ปฏิบัติมาคือ การให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงโรคที่เขาเป็น เข้าใจการดำเนินโรค และการพยากรณ์โรคที่เขาเป็น ความเห็นของเราในการรักษาจะใช้วิธีการอย่างไร ต้องทำอะไรต่อไปบ้าง ให้กำลังใจผู้ป่วยในการดำเนินชีวิต และให้โอกาสในการแนะนำ หรือแสวงหาแพทย์อื่นที่เขาศรัทธาว่า จะเป็นประโยชน์สูงสุดสำหรับเขา อยากเป็นแพทย์โรคไตที่ดี ขอแนะนำให้ศึกษาการปฏิบัติตนและการทำงานของ ศ.นพ.วิศิษฐ์ ลิตปริชา และถือเป็น “Idol” ในการปฏิบัติงานและดำเนินชีวิต จะได้แบบอย่างที่ดีมาก



แสดงความยินดีกับบุตรสาวคนโตที่สำเร็จการศึกษาแพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์รพ.รามาธิบดี ม.มหิดล

CPC-Clinicopathological Conference

A Thai male with fever, skin lesion and altered mental status

นพพร อัครศักดิ์สกุล, ญัฎฐา ลำเลิศกุล, ญัษฐัย ศรีสวัสดิ์, เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์
สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 52 ปี ภูมิลำเนา กรุงเทพมหานคร
อาชีพ ข้าราชการ

อาการสำคัญ

ซึมมากขึ้น 3 วันก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน

3 สัปดาห์ ก่อนมาโรงพยาบาล มีผื่นนูนแดง คันคล้ายลมพิษขึ้นตามแขนขา 2 ข้าง ลำตัว และใบหน้า กตาง ไม่เจ็บ ไม่ทราบว่ามีที่ใดก่อน ไปตรวจที่โรงพยาบาลแห่งหนึ่งแพทย์แจ้งว่าเป็นผื่นแพ้ จ่ายยา hydroxyzine, fexofenadine และ topical steroid ผื่นจางลง แต่ผื่นคันกลับกระจายตามตัวมากขึ้น จึงไปตรวจอีกครั้งที่โรงพยาบาลเดิม ได้ prednisolone 30 มก./วัน เป็นเวลา 1 วัน และลดลงเป็น 20 มก./วัน เป็นเวลา 4 วัน ผื่นยุบลง

16 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล มีไข้ต่ำๆ ไอเล็กน้อย ไม่มีน้ำมูก ไม่มีปวดท้อง/ท้องเสีย ปัสสาวะปกติ ผื่นลดลงแล้ว ซียยา paracetamol และ ibuprofen มาทาน อาการไม่ดีขึ้น

13 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล ยังมีไข้อยู่ มีอาการเจ็บหน้าอกแน่นๆ ไม่ร้าวไปที่ใด เหนื่อยมากขึ้นไปที่ รพ.เอกชน แรกเริ่มมีความดันเลือดต่ำต้องใช้ยากระตุ้นความดัน norepinephrine ตรวจร่างกายพบ fine crepitation both lungs ได้ตรวจ CXR พบ cardiomegaly with mild pulmonary congestion, minimal left pleural effusion, ตรวจ electrocardiogram พบ atrial fibrillation with rapid ventricular response rate 120/min, และตรวจ echocardiogram พบ good LVEF, no RWMA, Minimal pericardial effusion and minimal left pleural effusion และ normal coronary angiogram

ในขณะนั้นได้รับการวินิจฉัยเป็น septic shock with pericarditis ได้รับการรักษาเป็นยาปฏิชีวนะ (ceftriaxone, clarithromycin, piperacillin/tazobactam และ levofloxacin) และได้ยาควบคุมจังหวะการเต้นของหัวใจเป็น amiodarone ยาอื่นๆที่ได้รับ ได้แก่ amiodarone 400 มก./วัน, aspirin 325 มก./วัน, furosemide 80 มก./วัน และ spironolactone 50 มก./วัน หลังได้รับการรักษา นอนโรงพยาบาลเป็นเวลา 10 วัน ไข้ลดลง อาการเจ็บหน้าอกลดลง ผื่นจางลงแต่ไม่หายไป ตื่นดี จึงได้ออกจากโรงพยาบาล ค่า serum creatinine (SCr) ก่อนออกจากโรงพยาบาล 0.9 มก./ดล.

หลังออกจากโรงพยาบาล 1 วัน แขนหน้าอกเหมือนเดิม

มีไข้ มีผื่นนูนทั่วตัวมากขึ้น ถ่ายเหลวเป็นน้ำไม่มีมูกเลือดปน 3-4 ครั้ง/วัน จึงได้นอนโรงพยาบาล หลังจากนั้นซึมมากขึ้น ไม่ลืมตา ไม่พูด ไม่ทำตามคำสั่ง พบว่ากระดูกแขนขาทั้ง 2 ข้าง ครั้งละ 1-2 วินาที เป็นตลอดเวลา ไม่มีแขนขาอ่อนแรง ได้รับการตรวจ electroencephalogram และ MRI Brain เพิ่มเติมไม่พบความผิดปกติ แต่พบว่ามีค่า SCr เพิ่มขึ้นเป็น 1.43 -> 2.16 -> 4.16 มก./ดล. ในช่วงเวลา 1 สัปดาห์ ปัสสาวะออกลดลงเหลือวันละ 50 มล./วัน จึงส่งตัวมารักษาต่อที่รพ.จุฬาลงกรณ์

ปฏิเสธประวัติอดีตและประวัติโรคไตในครอบครัว

ปฏิเสธประวัติการดื่มสุราและสูบบุหรี่

ผลตรวจร่างกาย

A middle-aged Thai male, not cooperative

BW 74 kg, Height 1.7 m, BMI 25 kg/m²

Vital signs: BT 37.4 °C, PR 100/min, RR 20/min, BP 96/68 mmHg (without vasopressors)

Skin and appendages (รูปที่ 1):

- Multiple generalized non-blanchable erythematous to purplish macules, papules, and patches at trunk, thighs, legs, and soles.
- Well defined erythematous and edematous patch with central hyperpigmentation at right groin and abdomen.

HEENT: not pale conjunctivae, anicteric sclerae, no thyroid gland enlargement, no palpable lymph nodes



รูปที่ 1 แสดงลักษณะผื่นของผู้ป่วย

Heart, lungs and GI system: within normal limit

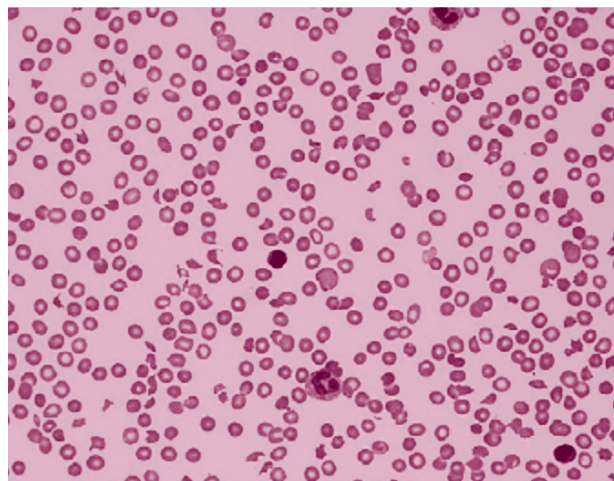
Extremities: 2+ pitting edema of the legs from the feet to the knees

Neurological system:

- Not orientate to time/place/person
- Global aphasia, Occasionally myoclonus of hands, legs and face
- Cranial nerve: no facial palsy, normal gag reflex
- Motor at least grade 3+ all
- Sensory: can't be evaluate
- Deep tendon reflex: 2+ all
- Clonus: negative Babinski sign: plantar flexion both feet
- Stiff neck: negative

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

- Hemoglobin 11.3 g/dL, Hematocrit 31.4%, Leukocytes $15,600 / \text{mm}^3$ (Neutrophils 90%, Lymphocytes 2%), Platelets $70,000 / \text{mm}^3$, reticulocyte count $95,000 / \mu\text{L}$
- Blood smear morphology (รูปที่ 2):
 - RBC: normochromic normocytic RBC, polychromasia 1-2 cells/HPF, microspherocyte 1-2 cell/HPF, schistocyte 1-2 cell/HPF
 - WBC: neutrophil predominate
 - Platelets: decrease in number, 2-3 cells/HPF, normal stain, no clumping
- Prothrombin time 12.6 second (INR 1.09), Activated prothrombin time 26.9 second
- Urinalysis analysis: no urine
- Urea nitrogen 57.9 mg/dL, Creatinine 4.16 mg/dL, Na 129 mEq/L, K 3.9 mEq/L, Cl 88 mEq/L, HCO_3^- 25 mEq/L, Ca 8.5 mg/dL, Phosphate 4.1 mEq/L, Blood sugar 97 mg/dL.
- Albumin 3.4 g/dL, Globulin 2.5 mg/dL, Total bilirubin 1.14 mg/dL, Direct bilirubin 0.87 mg/dL, SGOT 56 mg/dL, SGPT 37 mg/dL, Alkaline phosphatase 142 mg/dL.
- LDH 1,549 U/L, CPK 275 U/L
- Direct Coombs' test: negative, Indirect Coombs' test: negative
- Electrocardiogram - normal sinus rhythm rate 83/min, normal ST/T wave.
- Chest radiography - WNL



รูปที่ 2 แสดงภาพเสมียร์เลือดของผู้ป่วย

อภิปรายช่วงที่ 1

สรุปปัญหาทางคลินิก

1. Altered mental status with global aphasia with myoclonus
2. Chest pain and congestive heart failure
3. Microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) with thrombocytopenia
4. Fever of unknown origin (FUO)
5. Anuric acute kidney injury stage III
6. Generalized non-blanchable purpura at body, trunk, and extremities

จากปัญหาแรกของผู้ป่วยรายนี้ที่มีเรื่อง altered mental status, global aphasia และ myoclonus เมื่อ localize lesion ไม่พบ localizing sign, meningeal irritation และ increased intracranial pressure signs จึงคิดถึง diffuse brain lesion มากที่สุด เมื่อรวมกับ onset สั้น ทำให้คิดถึงเหตุจาก metabolic และ microvascular หรือ venous lesion มากที่สุด เมื่อนำมารวมกับปัญหาอื่นๆ ที่มีเรื่องของ FUO, skin lesions, MAHA blood picture และ multiorgan failure ทำให้คิดถึง

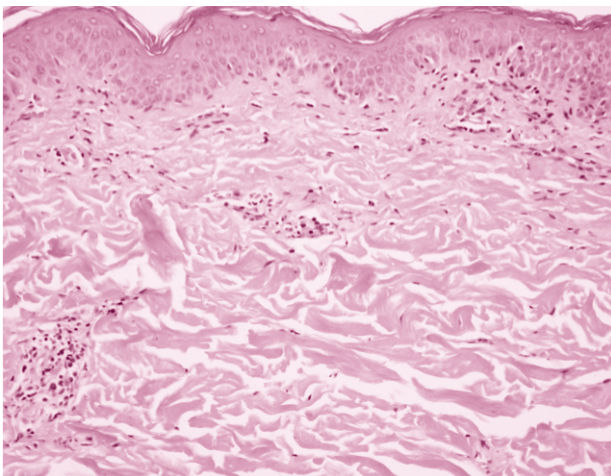
1. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)/ Hemolytic uremic syndrome (HUS) โดย TTP มี pentad คือ MAHA blood picture, เกล็ดเลือดต่ำ, ไตวาย, ชั้ ร่วมกับมีอาการทางสมองคือ สับสนและชัก ส่วน HUS มักมีอาการทางไต (renal) เด่น โดยมี extrarenal ได้ 1/3 แต่มักไม่เด่นชัดเหมือน TTP
2. Disseminated intravascular coagulation (DIC) ผู้ป่วยรายนี้มี multiorgan involvement ร่วมกับมีประวัติความดันโลหิตต่ำต้องใช้ยา norepinephrine ทำให้นึกถึง systemic infection with DIC ได้ แต่ข้อค้านคือ coagulogram ที่ปกติ
3. Systemic vasculitis จากประวัติตรวจร่างกายพบว่า อวัยวะที่เกิดปัญหา เลี้ยงด้วยหลอดเลือดขนาดกลางและขนาดเล็ก (small to medium size vasculitis) โดยอาจเป็นได้ทั้ง primary (ANCA associated vasculitis) หรือ secondary จากยา การติดเชื้อ มะเร็งหรือ autoimmune disease โดยพบว่ามี MAHA blood picture ได้ แต่เกล็ดเลือดมักปกติ

4. Paraneoplastic syndrome ซึ่งสามารถแสดงออกได้หลายระบบทั้งทางระบบประสาท (neurology) ระบบเลือด (hematology) อากาการทางรูมาติก (rheumatology) ระบบต่อมไร้ท่อ (endocrinology) โดยในผู้ป่วยรายนี้มาด้วย multiorgan involvement มีทั้งระบบเลือดและระบบประสาท แต่ paraneoplastic syndrome นั้นมักมาด้วยอาการทางเส้นประสาท เช่น polyneuropathy, myasthenia gravis ส่วนของทางระบบเลือดนั้น มักมาด้วยปริมาณเม็ดเลือดที่เยอะขึ้นมากกว่าเรื่องของ MAHA blood picture⁹ แต่ก็มีรายงานว่าอาจพบ MAHA blood picture ในผู้ป่วยมะเร็งได้¹⁰

5. Catastrophic antiphospholipid syndrome² เพราะผู้ป่วยมี organ involvement มากกว่า 3 ระบบพร้อมๆ กันภายในช่วงสัปดาห์ แต่อาจต้องการผลตรวจเพิ่มเติมเพื่อยืนยันการวินิจฉัย เช่น ผลพยาธิที่พบว่ามีการอุดตันของ small-vessel occlusion และผลเลือดว่ามีเรื่องของ antiphospholipid antibodies

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม

- Complement: CH50 26.9 (19-40) U/L C3 81 (76-171) mg/dL C4 13.7 (10-40) mg/dL
- Anti HIV: negative Anti HCV: negative
- HBsAg: negative AntiHBsAb: positive >1000 U/L
- pANCA: negative, cANCA: negative (MPO, GBM, PR3: negative)
- Anticardiolipin IgG, IgM: < 12 U/ml (negative)
- Anti B2 glycoprotein1 IgG: < 20 RU/ml (negative)
- Lupus anticoagulant: negative on aPTT and dRVVT
- ADAMTS-13 activity (หลังจากทำ plasma exchange) 34% (58-170)
- Fibrinogen 2.82 (1.7-4.0) g/L
- ASO <50 IU/ml, Anti-DNaseB <81.5 U/ml (<200)
- ANA: < 1:80 Anti-dsDNA: negative
- Anti smith: negative Anti-nRNP: negative
- Skin Biopsy (รูปที่ 3): sparse perivascular lymphocytic infiltrate. Vasculitis is not identified. Nonspecific perivascular dermatitis.



รูปที่ 3 แสดงผลตรวจทางพยาธิวิทยาบริเวณผิวหนัง

อภิปรายช่วงที่ 2

จากผลการตรวจเพิ่มเติมไม่พบ Antiphospholipid antibodies, negative ANCA, normal complement, normal coagulogram, ผลพยาธิวิทยาบริเวณผิวหนังไม่พบเรื่องของ vasculitis ทำให้คิดถึง TTP/HUS มากที่สุด

โรค TTP/HUS มีความเร่งด่วนในการรักษาและอาจรุนแรงถึงเสียชีวิตได้ ถ้าไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม^{11,12} โดยการทำ Plasma exchange ซึ่งการทำ Plasma exchange นั้นเป็นการให้ ADAMTS-13 protease enzyme ทดแทนแก่ผู้ป่วยเพื่อลดปริมาณ multimer vWF¹³ โดยทำ Plasma exchange วันละ 1 ครั้งและทดแทนด้วย fresh frozen plasma cryosupernatant plasma ปริมาณ 1 plasma volume ต่อการทำแต่ละครั้ง¹⁴

ในผู้ป่วยรายนี้ มีอาการและอาการแสดงเข้าได้กับ Pentad ของ TTP ซึ่งเป็นภาวะเร่งด่วนจึงได้เริ่มทำ plasma exchange ก่อน ADAMTS-13 activity ที่ปกติ นั้น เป็นผลเลือดหลังจากการทำ Plasma exchange แม้ค่าปกติก็ไม่สามารถบอกได้ว่าผู้ป่วยไม่ได้เป็น TTP³ โดยปกติแล้วหลังทำ plasma exchange อาจมีพบอาการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ซึ่งเป็นข้อห้ามในการทำ kidney biopsy แต่ในผู้ป่วยรายนี้หลังจากทำ Plasma exchange ผู้ป่วยมีปัญหาเจ็บแน่นหน้าอกและหัวใจหยุดเต้นไปจึงได้ทำเป็น necropsy แทน

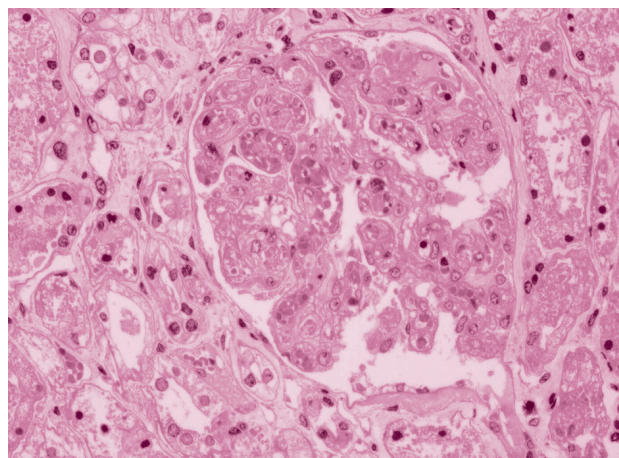
ผลตรวจทางพยาธิวิทยา (รูปที่ 4 และ 5):

The specimen consists of:

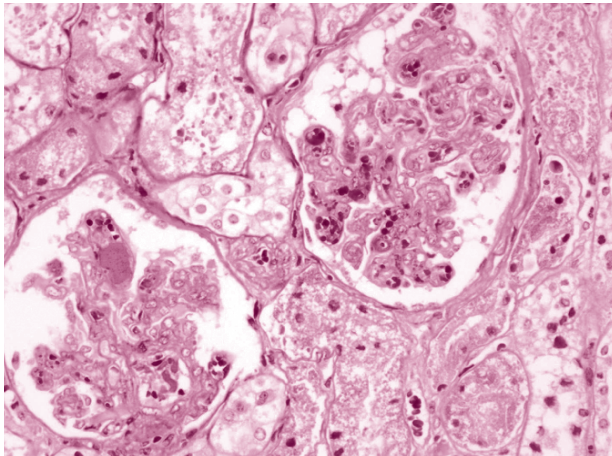
- Cores: 2
- Composition: cortex, medulla, corticomedullary junction
- Number of glomeruli (completely sclerotic): 11(0)
- Number of arteries: 0

All non-sclerotic glomeruli have normocellularity with patent capillary loops contain fibrinoid material associated with focal double contour. Most tubules have brush border disruption and pyknotic tubular nuclei. There are no IFTA in cortical tissue. Arteries and arterioles are unremarkable.

Immunofluorescence study: non-specific staining for all immunoreactants.



รูปที่ 4 แสดงพยาธิวิทยาของโกลเมอรูลัสโดยการย้อมสี H&E



รูปที่ 5 แสดงพยาธิวิทยาของโกลเมอรูลัสโดยการย้อมสี Masson's trichrome

ตารางที่ 1 สาเหตุของ TMA และโรคที่เกี่ยวข้อง⁴

Established etiology:

- Infection-induced: Shiga toxin-associated [E. coli (STEC), Shigella dysenteriae Type 1 and other bacteria], Invasive infection with Streptococcus pneumoniae (p-HUS)
- Complement dysregulation: Genetic Vs Acquired
- ADAMTS13 protease deficiency: Genetic Vs Acquired (including ticlopidine)
- Defective cobalamin (B12) metabolism
- Quinine

Disease associations:

- HIV and other viral infections
- Malignancy¹⁰, cancer chemotherapy, ionizing radiation
- Transplantation: Allogeneic HSCT, Solid-organ transplantation, Calcineurin inhibitors
- Pregnancy: HELLP syndrome
- Oral contraceptive pill
- Connective tissue disorders: SLE, Antiphospholipid syndrome
- Glomerulopathy
- Pancreatitis
- Malignant hypertension
- VEGF-inhibitors
- Other familial

ลักษณะของ thrombotic microangiopathy⁸ ที่พบทางพยาธิวิทยา ได้แก่

1. พยาธิสภาพทาง light microscopy

- ในระยะแรกจะพบ
 - Fibrin and platelet thrombi ใน glomeruli
 - Endothelial cell ของ glomeruli มีลักษณะ pale staining ซึ่งเกิดการบวมของเซลล์ โดยจะเห็นบริเวณ subendothelium ที่มีการหนาตัวขึ้น
 - Bloodless glomeruli (ischemic change of glomeruli) หรือ segmental glomerular necrosis เนื่องจากเกิดการอุดตันของ glomerular capillary lumen จากการบวมของ endothelial cell และการอุดตันจาก coagulation product ใน capillary lumen
 - Mesangiolysis โดย Mesangial area จะดูหลวมๆ กว่าปกติ
 - Arterioles and arteries จะพบว่ามี thrombosis และอาจมี necrosis ของผนังหลอดเลือดโดยพบว่ามี intimal swelling, mucoid change, intimal

proliferation และอาจพบ fragmented red blood cell ได้

- บริเวณท่อไตและ interstitial จะมีการเปลี่ยนแปลงเป็นสัดส่วนไปตามพยาธิสภาพของโกลเมอรูลัส โดยบางรายที่เป็นรุนแรง อาจพบ cortical necrosis ได้

- ในระยะต่อมาจะพบพยาธิสภาพคล้าย membranoproliferative glomerulitis type 1 คือพบลักษณะ splitting หรือ double contour ของ glomerular capillary wall ซึ่งเกิดจาก endothelial cell เริ่มฟื้นฟูสภาพและเริ่มกระบวนการซ่อมแซม glomerular basement membrane

2. พยาธิสภาพทาง immunofluorescence microscopy

- ไม่พบว่ามี immunoglobulin deposit
- อาจพบว่ามี complement และ immunoglobulin M (IgM) บริเวณ sclerotic area ได้
- พบว่ามี fibrin และ fibrinogen ที่ glomeruli และ arterioles

3. พยาธิสภาพทาง electron microscopy

- Endothelial cell มักจะบวมและมีการหลุดลอก อาจพบ fibrin tactoids ได้ใน glomeruli

อภิปรายช่วงที่ 3

พยาธิสภาพของภาวะ TTP นั้น¹⁴ เกิดขึ้นจากมีการบาดเจ็บต่อ endothelial cell ทั่วร่างกาย เมื่อเกิดการบาดเจ็บร่างกายจะตอบสนองโดยการปล่อย large multimer vWF ซึ่งตามปกติแล้วร่างกายจะมีการสร้าง ADAMTS-13 ซึ่งเป็น plasma vWF-cleaving protease มาตัด vWF multimer ให้ลดขนาดลง แต่ในผู้ป่วย TTP จะมีการขาด protease หรือมี inhibitor ต่อ protease ดังกล่าว ทำให้เกิดเลือดมารวมตัวกัน (consumptive thrombocytopenia) เกิดการอุดตันหลอดเลือดขึ้น (microvascular thrombosis) โดยพยาธิสภาพดังกล่าวเรียกว่า Thrombotic microangiopathy (TMA)⁴⁻⁷ ร่วมกับการพบภาวะซีดแบบ Microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) โดย TMA นั้น มีความเกี่ยวข้องกับโรคทางคลินิกหลายกลุ่ม ดังตารางที่ 1

- Mesangiolysis จะพบได้ในช่วงเริ่มแรก
- Lamina rara interna จะโปร่งขึ้น (Increased lucency) ซึ่งเกิดจากการสลายตัวของ coagulation products (fibrin, laminin, fibronectin)

การรักษาโรค TTP นั้น^{6,11-14} แบ่งออกเป็น

1. การรักษาโดยทั่วไป (standard treatment)

- การรักษาด้วยวิธี plasma exchange
 - เป็นการรักษาที่สำคัญที่สุด ซึ่งควรเริ่มให้เร็วที่สุด ภายใน 4-8 ชั่วโมง ทำวันละ 1 ครั้ง^{6,14} โดยใช้ FFP หรือ cryoprecipitate ทดแทน 1-1.5 เท่าของ plasma volume^{6,14} และติดตามด้วยอาการและระดับเกร็ดเลือด เมื่อเกร็ดเลือด $> 150 \times 10^9/L$ ให้ลดปริมาณ plasma volume เหลือแค่ 1 เท่า แล้วทำต่ออีกอย่างน้อย 2 วัน
 - ในกรณีที่ยังไม่สามารถทำ plasma exchange ได้พิจารณาให้ FFP 25-30 มล./กก.^{14,15}
- สเตียรอยด์ เพื่อลดการสร้างของ autoantibodies ต่อ ADAMTS-13 โดยให้ high dose prednisolone (1 มก./กก./วัน)
- Supportive treatment
 - การยาต้านเกล็ดเลือด^{6,14} พิจารณาให้ low dose aspirin (75 มก. วันละครั้ง) ในช่วงที่เกล็ดเลือดของผู้ป่วย $> 50,000 /uL$
 - Low molecular weight heparin (LMWH)⁶ พิจารณาให้เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือด (thromboprophylaxis) ในช่วงที่เกล็ดเลือดของผู้ป่วย $> 50,000 /uL$
 - การให้เลือด สามารถให้ได้ ถ้าผู้ป่วยมีอาการจากภาวะซีด
 - การให้ โฟเลต (Folate supplementation)⁶ พิจารณาให้ถ้า ผู้ป่วยมีภาวะเม็ดเลือดแดงแตก (active haemolysis)
 - การให้เกล็ดเลือด⁶ เป็นข้อห้ามสำหรับผู้ป่วย TTP ยกเว้นในกรณีที่มีเลือดออกร้ายแรงถึงขั้นเสียชีวิต

2. การรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเบื้องต้น (refractory TTP)

- สเตียรอยด์¹⁶ (corticosteroid)
Intravenous daily methylprednisolone 1 กรัม/วัน นาน 3 วัน โดยมีการศึกษาพบว่า มีการตอบสนองที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับ prednisolone 1 มก./กก./วัน
- Twice-daily plasma exchange^{6,11-15}
ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา สามารถเพิ่ม plasma exchange เป็นวันละ 2 ครั้งได้
- Rituximab^{6,17}
 - พิจารณาให้ในผู้ที่เป็น idiopathic TTP ที่มีอาการทางสมองหรือหัวใจ โดยพิจารณาให้ร่วมไปกับ steroid และ plasma exchange
 - พิจารณาให้ใน TTP ที่ refractory หรือ relapsing
 - โดย regimen ที่แนะนำ คือ 375 มก./ม2 สัปดาห์ละ

1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์

3. การรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ plasma exchange, steroid และ rituximab^{4,6,18}

- Splenectomy อาจเกิดข้อแทรกซ้อนจากการผ่าตัดได้ แนะนำเป็นตัวเลือกสุดท้ายและให้ทำในผู้ป่วยที่อาการคงที่
- Other immunosuppressive:
 - Cyclosporine ควรใช้เป็นระยะเวลาตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป โดย cyclosporine เองนั้น สามารถทำให้เกิด TMA ได้ จึงแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วย TTP ที่การทำงานของไตคงที่ และไม่ตอบสนองต่อยาตัวอื่น
 - Cyclophosphamide and vincristine อาจพิจารณาให้ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ rituximab

ภายหลังการรักษาผู้ป่วยมีอาการแยลง ชัก มี cardiac arrest ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ ได้กับ refractory ต่อการรักษา อาจมี role ในการให้ Rituximab และเพิ่ม plasma exchange เป็น 2 ครั้ง ต่อสัปดาห์ ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ เสียชีวิตก่อนที่จะได้รับการรักษาดังกล่าว

เอกสารอ้างอิง

- Shenkman B, Einav Y. Thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathic hemolytic anemias: diagnosis and classification. Autoimmun Rev 2014;13(4-5):584-6.
- Aguir CL, Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome: how to diagnose a rare but highly fatal disease. Ther Adv Musculoskelet Dis 2013;5(6):305-14.
- Rosove MH. Thrombotic microangiopathies. Semin Arthritis and Rheum 2014;43(6):797-805.
- Barbour T, Johnson S, Cohn S, Hughes P. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. Nephrol Dial Transplant 2012;27(7):2673-85.
- George JN, Nester CM. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. N Eng Med 2014;371(7):654-66.
- Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br J Haematol. 2012;158(3):323-35.
- Halevy D, Radhakrishnan J, Markowitz G, Appel G. Thrombotic microangiopathies. Crit Care Clin. 2002;18(2):309-20.
- Fogo, Agnes B. Diagnostic atlas of renal pathology: a companion to Brenner & Rector's the Kidney. 2nd edition.
- Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2010;85(9):838-54.
- Lohrmann H, Adam W, Heymer B, Kubanek B. Microangiopathic hemolytic anemia in metastatic carcinoma: Report of eight cases. Ann Intern Med 1973;79(3):368-75.
- Thompson CE, Damon LE, Ries CA, Linker CA. Thrombotic microangiopathies in the 1980s: clinical features, response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic. Blood 1992;80:1890-1895.
- Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1991;325:93-97.

13. Colflesh CR, Agarwal R, Knochel JP. Timing of plasma exchange therapy for thrombotic thrombocytopenia purpura: a brief clinical observation. *Am J Med Sci* 1996;311(4):167-8.
14. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000;96(4):1223-9.
15. Coppo P, Bussel A, Charrier S, Adrie C, Galicier L, Boulanger E, et al. High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(1):27-38.
16. Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, Laurenti L, Klersy C, Pieresca C, et al; Italian TTP Study Group.. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol* 2010;89(6):591-6.
17. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provôt F, Malot S, et al; French Thrombotic Microangiopathies Reference Center.. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med* 2012;40(1):104-11.
18. Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2015;125(25):3860-67.

แนะนำ หน่วยไตเทียม

หน่วยไตเทียม

โรงพยาบาลอานันทมหิดล

ที่ตั้ง เลขที่ 35 หมู่ 6 ต.เขาสามยอก อ.เมือง
จ.ลพบุรี 15000

วันที่เปิดให้บริการครั้งแรก ปี 2525

ขอบเขตการให้บริการ

- ให้บริการรักษาและบำบัดทดแทนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 5 ทั้งประเภท การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม การล้างไตทางช่องท้อง
- ให้บริการการรักษา และการบำบัดทดแทนในรายเฉียบพลัน
- ให้บริการการทำหัตถการที่ซับซ้อน/วิกฤติ ได้แก่ การทำ Plasmapheresis ในกรณีโรคต่างๆ จาก Autoimmune disease และการทำ Hemoadsorption เพื่อฟอกสารพิษออกจากร่างกาย

จำนวนเครื่องไตเทียม

12 เครื่อง เปิดให้บริการ 10 เครื่อง และ ICU 1 เครื่อง
สำรอง 1 เครื่อง

การให้บริการการฟอกเลือด

- สัปดาห์ละ 6 วัน วันละ 2 รอบ ในวันจันทร์ อังคาร พุธ ศุกร์ เวลา 07.30-19.30 น.
- วันละ 1 รอบ ในวันพุธ และวันเสาร์ เวลา 07.30-16.00 น.
- มีระบบ oncall สำหรับผู้ป่วย Emergency ตลอด 24 ชม. ทุกวัน

อัตราค่าบริการ

- ในรายผู้ป่วยประกันสุขภาพและประกันสังคมในโครงการฟอกเลือด 1,500 บาท
- ในรายผู้ป่วยกรมบัญชีกลาง รัฐวิสาหกิจ และพลเรือน 2,000 บาท
- ในรายผู้ป่วยวิกฤติ 3,500 บาท

ข้อมูลผู้ป่วย (เมื่อกุมภาพันธ์ 2559)

ประเภทประจำ 22 คน

กรมบัญชีกลาง จำนวน 21 คน
อปท. จำนวน 1 คน

ประเภทชั่วคราว 41 คน

กรมบัญชีกลาง จำนวน 34 คน
ประกันสังคม จำนวน 3 คน
ประกันสุขภาพ จำนวน 4 คน

บุคลากร

อายุรแพทย์โรคไต จำนวน 3 คน

1. พ.อ. นาวี รักในคิล (หัวหน้าหน่วยไตเทียม)
2. พ.อ. กิตติภักดิ์ เจริญศิริ
3. พ.อ. แดน ต้นโพธิ์

พยาบาลไตเทียม

(ในเวลาราชการ)

1. พ.ท.หญิง พจนีย์ วีระกุล (ผู้เชี่ยวชาญ)
(หัวหน้าพยาบาลหน่วยไตเทียม)
2. พ.ท.หญิง รุ่งเพชร เจริญศิริ
3. พ.ท.หญิง ลัดดาวัลย์ พุทธิบุตร (ผู้เชี่ยวชาญ)



(นอกเวลาราชการ)

4. พ.ท.หญิง สุปราณี อุทัยวรรณ (ผู้เชี่ยวชาญ)
5. พ.ท.หญิง สิริธร อำพลภูมิข
6. พ.ท.หญิง วลลภา ศรีสิงห์ (ผู้เชี่ยวชาญ)
7. พ.ท.หญิง อัจจิมา วิเชษฐ์รัตน์ (ผู้เชี่ยวชาญ)
8. พ.ท.หญิง จิรญาณันท์ จันทร์เกิด
9. พ.ท.หญิง นาฏอนงค์ ธรรมสมบุรณ์
10. พ.ท.หญิง พิมพ์พิชชา ทองโพรวรรณ
11. พ.ท.หญิง อำไพ ชำลอ
12. ร.อ.หญิง นุชจริย ประกอบดี
13. ร.ท.หญิง พัชรกัญญ์ เลื่องงามเอี่ยม

ผู้ช่วยพยาบาล/นายสิบพยาบาล จำนวน 8 คน

(ในเวลาราชการ)

1. ส.อ.หญิง นิภารัตน์ อินชายขาว
2. ส.อ.หญิง พรรณรายณ์ บุญเข้ม
3. น.ส. วรณนิสา บัวอาจ

(นอกเวลาราชการ)

4. จ.ส.อ.เลิศวรรณ อาจงธรรม
5. จ.ส.อ.ภาณุ จันเจียม
6. ส.อ.หญิง อรพิน อาจงธรรม
7. ส.อ.หญิง จุรีพร มาประจวบ
8. น.ส.ปาริชาติ บุญถึง

พนักงานช่วยการพยาบาล จำนวน 4 คน

(ในเวลาราชการ)

1. นาง วิภาดา สายชนะ
2. นาง จินตนา จันเจียม

(นอกเวลาราชการ)

3. นาง มัลลย์ บุญวงศ์
4. น.ส. ธนพร วัฒนจันทร์

หน่วยไตเทียมโรงพยาบาลอานันทมหิดล ได้รับการรับรอง

มาตรฐานการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมต่อเนื่อง เป็นครั้งที่ 3 จากคณะกรรมการตรวจรับรองมาตรฐานการรักษา โดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (ตรต.) เมื่อวันที่ 30 มิถุนายน 2557 - 30 มิถุนายน 2561***

ผู้ประสานงาน พ.ท.หญิง พจนีย์ วีระกุล

เบอร์โทรศัพท์ 036 -785917, 089-1243224

แนะนำ หน่วยไตเทียม



หน่วยไตเทียม

โรงพยาบาลมงกุฎวัฒนะ

ที่ตั้ง เลขที่ 34/40 ถ.แจ้งวัฒนะ ท้องสองห้อง
หลักสี่ กรุงเทพฯ 10210
โทรศัพท์ 02-5745000 ต่อ 3030, 3019

วันที่เริ่มเปิดทำการ

วันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ.2550

ขอบเขตการให้บริการ

ให้บริการการรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ใหญ่

จำนวนเครื่องไตเทียม 36 เครื่อง

การให้บริการฟอกเลือด

ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยมีวันเวลาทำการ ดังนี้
วันจันทร์,วันอังคาร,วันพฤหัสบดี,วันศุกร์ เวลา 04.00-21.00 น.
วันพุธ,วันเสาร์ เวลา 04.00-17.00 น.
วันอาทิตย์ เวลา 05.00-13.00 น.

อัตราค่าบริการ

ผู้ป่วยเงินสด 2,000 บาท
ผู้ป่วยรัฐวิสาหกิจ 2,000 บาท
ผู้ป่วยเบิกได้กรมบัญชีกลาง 2,000 บาท
ผู้ป่วยเบิกได้ สปสช. 1,500 หรือ 1,700 บาท (ตามสิทธิอนุมัติ)
ผู้ป่วยประกันสังคม 2,000 บาท

ข้อมูลผู้ป่วยที่มาใช้บริการประจำเดือนสิงหาคม 2559

จำนวน 240 ราย

รายชื่อบุคลากร

อายุรแพทย์โรคไต (full time)

1. นายแพทย์อภิชาติ พนมเรีงศักดิ์
2. แพทย์หญิงสมศรี อัครินทร์
3. แพทย์หญิงเบญจวรรณ นิรมิตรมหาปัญญา

พยาบาลผู้เชี่ยวชาญไตเทียม

1. คุณพรภา ประเสริฐศักดิ์กุล
2. คุณฉัตร จารุณรัตน์

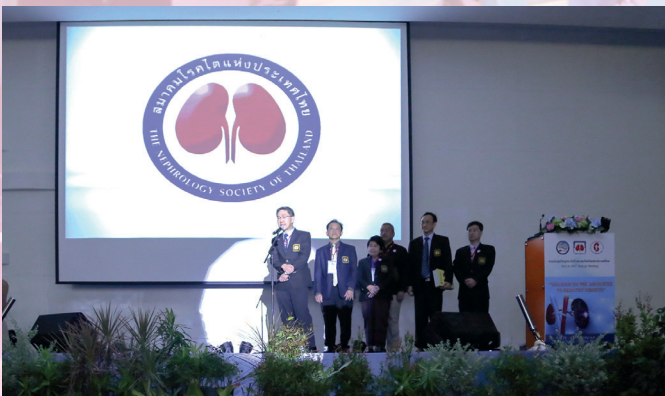
พยาบาลเฉพาะทางสาขาการพยาบาลฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

1. คุณสุภาวรรณ ธนสุพัฒน์
2. คุณชัชฎาพร รุจิศาสตร์
3. คุณพิไลวรรณ ทับทิมไทร
4. คุณอำภา พันธุ์ทอง
5. คุณปานิสรา พรทวี
6. คุณฐิติมา ปากศพงค์
7. คุณกิตติยา คงสุข
8. คุณอัฐรณกาญจน์ บุษบง

หน่วยไตเทียมโรงพยาบาลมงกุฎวัฒนะ ได้รับการรับรองมาตรฐานการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จากคณะกรรมการตรวจรับรองมาตรฐานการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (ตรต.) เมื่อวันที่ 30 มิถุนายน 2557 - 30 มิถุนายน 2561***

ผู้ประสานงาน คุณสุภาวรรณ ธนสุพัฒน์
เบอร์โทรศัพท์ 087-5337441

กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



งานประชุมโรคนิ่ว ประจำปี 2559 Walking on the Advances to Healthy Kidneys

วันที่ 29-31 กรกฎาคม 2559
ณ โรงแรม The Zign พัทยา จ.ชลบุรี

สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย จัดงานประชุมใหญ่ประจำปี 2559 ภายใต้หัวข้อ **“Walking on the Advances to Healthy Kidneys”** โดยในปีนี้มีจัดงานอย่างยิ่งใหญ่เนื่องในวาระครบรอบ 40 ปี ของการก่อตั้งสมาคม ซึ่งนอกจากจะมีการบรรยายให้ความรู้จากวิทยากรทั้งชาวไทยและชาวต่างชาติแล้ว ยังมีการจัดงาน Gala Dinner การแสดงจากสถาบันฝึกอบรมต่างๆ การจับฉลากชิงรางวัลมากมาย เพื่อมอบความสุข สร้างรอยยิ้ม และเสียงหัวเราะให้กับผู้เข้าร่วมประชุมทุกท่านในยามค่ำคืน



กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



กิจกรรมมอบรางวัลการประกวด
บทความนิพนธ์ต้นฉบับ
การนำเสนอผลงานวิจัย
Oral Presentation และ
การประกวด CKD Clinic
งานประชุมวิชาการประจำปี 2559



วันที่ 29-31 กรกฎาคม 2559
ณ โรงแรม The Zign พัทยา จ.ชลบุรี

คณะกรรมการของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ได้จัด
กิจกรรมการประกวดในแต่ละคณะกรรมการเป็นประจำทุกปี
ไม่ว่าจะเป็น การประกวดบทความนิพนธ์ต้นฉบับ การนำเสนอผลงาน
วิจัย Oral Presentation และการประกวด CKD Clinic ในรูปแบบ
oral และ poster โดยจะมีการมอบเงินรางวัล และประกาศนียบัตร
ในงานประชุมใหญ่ของสมาคมโรคไตฯ ซึ่งแต่ละกิจกรรมต่างก็ได้รับ
ความสนใจจากอายุรแพทย์โรคไต พยาบาลไตเทียมและโรงพยาบาล
ทั่วประเทศด้วยดีเสมอมา





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 อำเภอ

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 ชื่อผู้นิพนธ์ วุฒิ สถาบันที่ต้นสังกัด ใส่ชื่อและสกุลของผู้นิพนธ์ทุกท่าน และในบรรทัดถัดไปให้ระบุชื่อหน่วยงานที่ผู้นิพนธ์สังกัด ถ้าเป็นผลงานของคณะบุคคลที่ไม่ได้อยู่ในสังกัดเดียวกัน ให้ใส่หมายเลขกำกับไว้ที่อภิธานของผู้ร่วมนิพนธ์แต่ละท่าน พร้อมระบุสถานที่ติดต่อของผู้นิพนธ์หลัก
 - 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 ผู้นิพนธ์อาจพิจารณาลำดับหัวข้อในการนำเสนอเนื้อเรื่องได้เองตามความเหมาะสม
 - 2.5 ข้อกำหนดอื่น ๆ ได้แก่ ให้ใช้หน่วยระบบเมตริก หากมีตาราง แผนภูมิ และรูปภาพ ให้ระบุตำแหน่งไว้ในเนื้อเรื่อง พร้อมคำบรรยาย โดยรูปภาพแบบดิจิทัลให้ส่งในรูปแบบ jpeg หรือ tiff
 - 2.6 กิตติกรรมประกาศ หากผู้นิพนธ์ต้องการบันทึกคำดังกล่าวขอบคุณบุคคลหรือสถาบันใดไว้ในตอนท้ายของต้นฉบับก็อาจทำได้โดยใช้ข้อความที่กระชับ
 - 2.7 เอกสารอ้างอิง ต้นฉบับทุกประเภทต้องอ้างอิงเอกสารที่ใช้ประกอบการเขียน ให้กำกับการอ้างอิงไว้โดยหมายเลขเรียงตามลำดับ โดยให้วางตัวเลขมุมขวาบน (superscript) การอ้างอิงเอกสารให้ใช้ระบบ Vancouver โดยใช้โปรแกรม EndNote ใส่ชื่อผู้นิพนธ์จนถึง 6 คน และชื่อย่อของวารสารให้ใช้ตาม Index Medicus
3. การส่งต้นฉบับ ส่งต้นฉบับจำนวน 1 ชุด ทาง E-mail: kidney@loxinfo.co.th



THAILAND RENAL REPLACEMENT THERAPY YEAR 2014



Chuasuwana A., Praditpornsilpa K. : Editor



สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ขอเชิญแพทย์ และบุคลากรทางการแพทย์เข้าร่วมประชุมวิชาการ

Nephrology Board Review Course 2016

Theme “Essentials in Nephrology Practice”

วันที่ 24 – 25 กันยายน พ.ศ. 2559 ณ โรงแรม โกลเด้น ทิวลิป

วันเสาร์ที่ 24 กันยายน 2559

07.00 – 08.00 u.	ลงทะเบียน
08.00 – 08.40 u.	Systemic diseases and kidneys • ผศ.พญ.รัตนดา ชวนะสุนทรพจน์
08.40 – 09.20 u.	How internists handle lupus nephritis • ศ.นพ.ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์
09.20 – 09.50 u.	Coffee Break
09.50 – 10.30 u.	Rapidly progressive glomerulonephritis • ร.อ.หญิง นพินิต พัฒนชัยวิทย์
10.30 – 11.10 u.	Multidisciplinary care of chronic kidney disease • น.ท.หญิง วรวรรณ ชัยลิมนนตรี
11.10 – 12.00 u.	Glomerular diseases for non-nephrologists • พ.ท.บัญชา สติระพจน์
12.00 – 12.50 u.	Luncheon Symposium (บริษัท ไบโอสแต็ค ฟาร์มา (ประเทศไทย) จำกัด)
13.00 – 13.30 u.	Lunch
13.30 – 14.10 u.	Management of diabetic nephropathy in 360° view • ผศ.พญ.วรางคณา พิชัยวงศ์
14.10 – 14.50 u.	Conceptual approach and management of acute kidney injury • ผศ.นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์
14.50 – 15.30 u.	Renal replacement therapy for internists • นพ.อาคม นงนุช
15.30 – 16.00 u.	Coffee Break
16.00 – 16.40 u.	Contrast agents in kidney patients • ผศ.นพ.ภัทรวิทย์ ภัทรนิธินา
16.40 – 17.20 u.	Toxic nephropathy in modern medicine era • นพ.สาธิต คูระทอง

วันอาทิตย์ที่ 25 กันยายน 2559

08.00 – 08.40 u.	Pathophysiology based approach to dysnatremia • นพ.กัณธร ลีลาละลิ
08.40 – 09.20 u.	Hyperkalemia in nephrology practice • พ.ด.ธีรศักดิ์ ตั้งวงษ์เลิศ
09.20 – 09.50 u.	Coffee Break
09.50 – 10.30 u.	Renal tubular acidosis and hereditary alkalosis • ศ.นพ.ชัยรัตน์ ฉายากุล
10.30 – 11.10 u.	Common cystic kidney diseases • ศ.นพ.บวรียง ภักดีกิจเจริญ • พญ.พรพิมล เรียงถาวร
11.10 – 12.00 u.	Practical points in divalent disorders • ศ.พญ.สินี ดิษฐบรรจง
12.00 – 12.50 u.	Luncheon Symposium (บริษัท ทาคา (ประเทศไทย) จำกัด)
13.00 – 13.30 u.	Lunch
13.30 – 14.10 u.	Comprehensive management for hypertensive kidney patients • พล.อ.ต.อนุตตร จิตตินันทน์
14.10 – 15.00 u.	Current knowledge of renovascular hypertension • ผศ.พญ.พรเพ็ญ แสงถวิลย์
15.00 – 15.40 u.	Acute kidney injury in pediatrics • พญ.นันทวัน ปิยะภาณี
15.40 – 16.00 u.	Coffee Break
16.00 – 16.40 u.	Kidney problems in the pregnant • รศ.พญ.สิริภา ช้างศิริกุลชัย
16.40 – 17.10 u.	Renal Stones: Clinical perspectives for medical management • นพ.สุชาย ศรีทิพย์วรรณ

ติดต่อลงทะเบียนได้ที่ :

คุณสุดาพร ฤทธิโรจน์

สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

เลขที่ 2 อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 4 ซอยศูนย์วิจัย

ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ 47 บางกะปิ ห้วยขวาง กรุงเทพฯ

โทรศัพท์ 0-2716-6091, 0-2718-1898 โทรสาร 0-2718-1900

ลงทะเบียนได้ 3 ช่องทาง

- ลงทะเบียน online ผ่าน www.nst-registration.com
 - กรอกแบบฟอร์มการลงทะเบียน และส่งมาทางไปรษณีย์ พร้อม Draft ค่าลงทะเบียนส่งจ่ายในนาม "สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย"
 - ลงทะเบียนโดยตรงได้ที่สำนักงาน "สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย"
- ลงทะเบียนโดย (ลงทะเบียนเอง, บริษัทฯ ให้ (ชื่อบริษัท), เงินสด, Draft ธนาคาร)