

Nephrology

Journal of the
Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ปีที่ 23 ฉบับที่ 2 เมษายน-มิถุนายน 2560



SAVE YOUR KIDNEY

Simplify Anemia Management



NESP[®]
Darbepoetin alfa

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

Further information, please contact

KYOWA KIRIN

Kyowa Hakko Kirin(Thailand) Co.,Ltd

323 United center Building, 20th fl.,Room 2003B Silom Road
Silom, Bangrak, Bangkok 10500



หมายเหตุ เป็นยาใหม่ใช้เฉพาะสถานพยาบาล แพทย์ควรติดตามผลการรักษา
โปรดอ่านรายละเอียดเพิ่มเติมในเอกสารอ้างอิงฉบับสมบูรณ์และเอกสารกำกับยา
ใบอนุญาตโฆษณาเลขที่ จศ. 81/2555

PLN_3_71211



Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ปีที่ 23 ฉบับที่ 2 เมษายน-มิถุนายน 2560



บรรณาธิการ

รศ.พล.ต.หญิงประไพพิมพ์ ธีรคุปต์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

พ.ต.บัญชา สติระพจน์

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

พ.ท.คงกระพัน ศรีสุวรรณ

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผศ.พญ.วรางคณา พิชัยวงศ์

โรงพยาบาลราชวิถี

กองบรรณาธิการ

พญ.สุทธทัย เลชยานนท์

มูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทย

รศ.นพ.ชลธิป พงศ์สกุล

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

รศ.พญ.สุเกษม โฆษิตเศรษฐ์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

นพ.สิริ สุภาพ

โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์

ผศ.พญ.รัตนา ชวนะสุนทรพจน์

คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

น.ต.หญิง ปิยะวดี หอมไกรลาศ

โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

นพ.อดิสร ปทุมวาร์ณ

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

คณะที่ปรึกษา

ศ.นพ.เกรียง ตั้งสง่า

ศ.นพ.วิจิตร บุญพรคนาวิก

ศ.นพ.วิชัญ ลิตปรีชา

ศ.นพ.สุชาติ อินทรประสิทธิ์

ศ.คลินิก นพ.สุพัฒน์ วาณิชยการ

พล.ต.หญิง อุษณา สุวีระ

คณะกรรมการบริหารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ศ.นพ.สมชาย เอี่ยมอ่อง

รศ.นพ.เกรียงศักดิ์ วาริแสงทิพย์

รศ.พล.ต.หญิงประไพพิมพ์ ธีรคุปต์

รศ.นพ.เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์

พ.อ.อินทรีย์ กาญจนกุล

พญ.ธันนดา ตระการวนิช

ผศ.นพ.สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ

พ.อ.อดิสรณ์ ลำเพาพงศ์

ผศ.พญ.วรางคณา พิชัยวงศ์

ผศ.พญ.อรุณ วงษ์จิราษฎ์

นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข

เจ้าของ สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 4 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัยถนนเพชรบุรีตัดใหม่ 47 บางกะปิ ห้วยขวาง 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.พหลโยธิน 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 จะนำมาเผยแพร่หรือใช้การใด ๆ ต้องได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษร จากสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย สำหรับรูปเล่มและภาพที่เป็นลิขสิทธิ์ของ บริษัท เนติกุลการพิมพ์ จำกัด จะต้องได้รับอนุญาตจากบริษัท เนติกุลการพิมพ์ จำกัด ร่วมด้วย

Content

3 บรรณาธิการแปล

4 Review Article

4 Delayed graft function after kidney transplantation

Pat Tanprom, Opas Traitanon

11 โรคไตเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด

สมโภช อินทร์, ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย

21 บทบาทของยาจับฟอสเฟตที่มีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบเพื่อควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต

ศิริมล หวังคุณธรรม, บัญชา สถิระพงษ์

30 การรักษาโรค recurrent primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

รัตติยา เกาทอง, ปิณิดา สกุลรัตนศักดิ์, นลินี เปรมขนิษฐ

38 Practical Point

38 เทคนิคการแทงเข็มเส้นฟอกเลือดในผู้ป่วยล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม

อรพรรณ เลิศสาครประเสริฐ, ธนรร งามวิชชุกร

47 Original Article

47 สาเหตุของการประเมินอัตราการคัดกรองโรคไตเรื้อรังต่ำด้วยระบบฐานข้อมูล Health Data Center

เจริญ เกียรติวิชัย, มาริก หมดเดี้ย, บุญตนา พุ่มเล่ง

52 ผลของอุณหภูมิต่อประสิทธิภาพของกรดเปอราซิดิกในตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำ

สุวดี โพธิ์จิตร, วีระศักดิ์ อัครวงศ์อารยะ, อีราวุฒิ ภูสันติสัมพันธ์, นันทนา ชปิลเลส, วรวิทย์ รัตนวงษ์

64 Interview

58 ศ.พญ. อัจฉรา สัมบุญณานนท์

62 Interesting Case

62 A 2-year-old girl with proximal muscle weakness and failure to thrive

ปารัช วิทยานานนท์, คงกระพัน ศรีสุวรรณ

66 แนะนำหน่วยไตเทียม

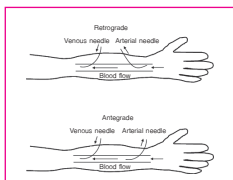
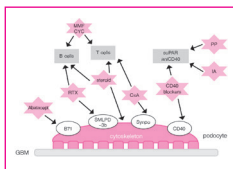
66 หน่วยไตเทียม เฉลิมพระเกียรติ 6 รอบ พระชนมพรรษา โรงพยาบาลสุรินทร์

67 หน่วยไตเทียม โรงพยาบาลละงู

68 กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

68 งานประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 33 ราชวิทยาลัย อายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

70 งานประชุม Nephrology Meeting



บรรณาธิการ



วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยฉบับนี้เป็นฉบับที่ 2 ของปี 2560 โดยมีคุณหมอ คงกระพัน ศรีสุวรรณ เป็นผู้ช่วยบรรณาธิการหลัก ในเล่มนี้ยังคงเนื้อหาที่น่าสนใจครบครันเช่นเดิม Review article มีเรื่อง Delayed graft function after kidney transplantation, โรคไตเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด, บทบาทของยาจับฟอสเฟตที่มีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบเพื่อควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต และ การรักษาโรค recurrent primary focal segmental glomerulosclerosis ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ทุกเรื่องผู้เขียนได้รวบรวมองค์ความรู้ใหม่ๆมาให้อ่านได้รับทราบ Practical point ในเล่มนี้เป็นเรื่องเทคนิคการแทงเข็มเส้นฟอกเลือดในผู้ป่วยล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม ซึ่งมีประโยชน์นำไปใช้ได้ให้ผู้ให้การบริบาลผู้ป่วยโดยการฟอกเลือด Original article ในฉบับนี้มีงานวิจัยที่น่าสนใจ ได้แก่ สาเหตุของการประเมินอัตราการคัดกรองโรคไตเรื้อรังต่ำด้วยระบบฐานข้อมูล Health Data Center ซึ่งมีผลการศึกษาที่เป็นประโยชน์ และ เรื่องผลของอุณหภูมิต่อประสิทธิภาพของกรดเปอร่าซิติกในตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำ ผลการวิจัยสามารถนำมาใช้กับการทำงานในการฆ่าเชื้อตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำได้เป็นอย่างดี

สำหรับบทสัมภาษณ์ในฉบับนี้เป็นการสัมภาษณ์ศาสตราจารย์แพทย์หญิง อัจฉรา สัมบุณณานนท์ อาจารย์กุมารแพทย์โรคไตผู้บุกเบิกงานปลูกถ่ายไตในเด็กในประเทศไทย อาจารย์ยังคงทำงานดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กโรคไตสอนนักศึกษาแพทย์และแพทย์ประจำบ้าน รวมทั้งทำงานวิจัยมาโดยตลอด อาจารย์ได้อัญเชิญพระบรมราโชวาทของพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัวภูมิพลอดุลยเดชมาให้เป็นแนวคิดในการทำงานแก่แพทย์รุ่นหลัง

ในท้ายเล่มยังมีรายงานผู้ป่วยที่น่าสนใจ แนะนำหน่วยไตเทียม รวมทั้งมีภาพกิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยมาฝากเช่นเคย ขอเชิญติดตามชมได้ในเล่ม

รศ.พล.ต.หญิงประไพพิมพ์ ธีรคุปต์
บรรณาธิการ

Review Article

Delayed graft function after kidney transplantation

Pat Tanprom, Opas Traitanon

Faculty of Medicine, Thammasat University Hospital, Thammasat University (Rangsit Campus)

Abstract

Delayed graft function (DGF) appears to be one of the most frequent early post-transplant complications and remains a significant barrier to improve outcomes after kidney transplantation. The definition of DGF is still ambiguous but generally defined as dialysis requirement in the first-week post-transplantation. There is still no accurate prediction model for DGF after transplantation using clinical parameters of donors and recipients. According to evidence-based medicine, current practices focus on prevention of DGF, from donor management to maintain near-physiological vital signs, laboratory parameters, and medical parameters before organ retrieval, to donor pretreatment with dopamine before organ procurement. Furthermore, the strategies in organs transportation to reduce cold-ischemia time, the use of preservation buffers, and hypothermic machine perfusion were all shown to be beneficial to reduce the rate of DGF. Recipient preconditioning trials have not demonstrated clinically useful interventions. To date, there is no definite treatment for DGF. The supportive treatment is still renal replacement therapy while waiting for recovery of the kidney allograft function. Ongoing researches on many levels may offer beneficial outcome on the reduction of the rate of DGF and may lead to long-term kidney allograft and patients survival to be as long as possible.

Key words: delayed kidney graft function, ischemia-reperfusion injury, inflammatory response, innate and adaptive immune response, preconditioning, machine perfusion, hypothermia

Introduction

Delayed graft function (DGF) is a clinical term reflecting acute kidney injury unique to kidney transplant process. A definitive diagnosis of DGF requires allograft biopsy to exclude acute rejection, thus allograft biopsy is advisable if DGF lasts for more than ten days. The other causes of early allograft dysfunction also have to be excluded such as vascular complications, urinary tract complications, and hyperkalemia. Comparison of results from clinical trials is somewhat difficult due to its current ambiguous definition. A systematic review by Yarlagadda et al.¹ identified more than 18 unique definitions of DGF in the literatures. By tradition, DGF is defined as dialysis requirement in the first-week post-transplantation. The United Network for Organ Sharing (UNOS) also defined DGF as the need for at least one dialysis in the first-week post-transplantation while the others proposed definition based on a failure of serum creatinine level to decrease by 10% on three consecutive days during the first-week

post-transplantation. Thus, further validation is required for the creatinine-based definitions.

The incidence of DGF is hard to determine due to its variation in diagnostic criteria and differences in the type of donor pool. According to a definition of dialysis within the first-week post-transplantation, recent registry studies have reported DGF at approximately 25.5% of deceased-donor recipients and 3–5% of living-donor recipients in the United States.²

Rates of DGF have remained unchanged over the last decade, possibly due to donor pool expansion to include more expanded criteria donors (ECDs) and more donation after cardiac death (DCDs). Theoretically, there are many processes during the sequence of donor and early recipient management where it is possible to lower the risk of DGF. Some practical challenges show weak evidence base or present a barrier of cost-effectiveness issues to justify a change to current practice.

The Impact of DGF

The short-term consequences of DGF are increasingly being recognized, including the need for further dialysis sessions to prolonged hospitalization. The long-term relationship between DGF and graft survival is still controversial in the published literature.

Yarlagadda et al.³ performed a systematic review of original studies about long-term (more than six months) outcomes of DGF. The primary outcome was graft survival, and the secondary outcomes were patient survival, acute rejection and allograft function. Patients with DGF had a 41% increase in the risk of graft loss (RR 1.41, 95% CI 1.27–1.56) compared to patients without DGF at 3.2 years of follow-up. There was no significant correlation between DGF and patient survival at five years of follow-up (RR 1.14, 95% CI 0.94–1.39). The mean serum creatinine in the non-DGF group was 1.6 mg/dl. At 3.5 years of follow-up, patients with DGF had a higher mean serum creatinine (0.66 mg/dl higher, 95% CI 0.57–0.74) compared to patients without DGF. DGF was also associated with a 38% relative increase in the risk of acute rejection (RR 1.38, 95% CI 1.29–1.47).

Smail N, et al.⁴ evaluated the impact of immediate graft function (IGF), slow graft function (SGF), and delayed graft function (DGF) and the decrease in estimated glomerular filtration rate (eGFR) during the first year post-transplantation on long-term patient and death-censored graft survival (DCGS).

Ten-year patient survival was similar in standard-criteria donors (SCDs) and ECDs kidney transplant recipients ($P=0.38$). DCGS did not differ in both groups experiencing IGF ($P=0.17$) or DGF ($P=0.12$). However, DCGS was better in SCDs compared with ECDs kidney transplant recipients (77.3% vs. 67.3%; $P=0.01$). Wu et al.⁵ recently analyzed biopsy-proven acute rejection (BPAR) in a cohort study of 645 patients. The relative hazard for T-cell-mediated BPAR in patients with DGF was 1.52. An effect on rejection risk does not, however, entirely account for lower rates of graft survival in patients with DGF.

Risk Factors

Risk factors for DGF were investigated by Irish et al. from a large registry data set.⁶ Although this registry was unable to show specific data to patient management and organ preservation, the analysis revealed the occurrence of DGF to be significantly associated with the use of donation after cardiac death kidneys, donor's terminal serum creatinine level, cold ischemia time, donor's age, donor's body mass index, respectively. The authors also noted that with time, the importance of donor kidney function has increased, whereas that of immunologic risk factors has decreased, the latter possibly related to enhanced immunosuppression protocols in the current use.

The proposed risk factors for DGF, correspondingly from the highest risk, are shown in Table 1.

Table 1 Proposed risk factors for DGF

Recipients	Donors	Other
- Male gender - Diabetes - Pretransplant transfusion - Previous transplant - Pretransplant dialysis vs. pre-emptive transplant - Duration and type of dialysis - Residual diuresis - Body mass index - Cardiac function - Pretransplant blood pressure - Pretransplant lipid profile - Black race	- Donation after cardiac death - Increasing donor serum creatinine - Cause of death: anoxia or cerebrovascular - Deceased vs. living donation - History of hypertension (or terminal blood pressure) - Increasing age - Body mass index - Duration of brain death - Duration of ICU stay - Graft atherosclerosis - Diabetes - Female gender	Preservation - Cold ischemia time - Warm ischemia time Transplant-related - ABO incompatibility - HLA mismatches - Sensitization Novel biomarkers - Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) - Urinary interleukin-18 (IL-18)

Mechanisms of DGF

DGF is a consequence of ischemia and reperfusion (IR) injury resulting in post-ischemic acute tubular necrosis. Interestingly, this ischemia process occurs in donors, and reperfusion injury occurs in recipients. The IR injury should not be thoroughly compared to the same process of acute tubular necrosis in native kidney. Principally, IR injury which occurs during kidney transplantation is caused by blood flow disturbances in deceased donors. Blood flow starts to be impaired with the brain death due to severe hemodynamic disturbances. These disorders cause the donor activation of complement cascade of the innate immune system. The clamping of a renal artery may cause a short, but severe kidney allograft ischemia during the harvesting operation. In addition, the cold ischemia during kidney allograft storage may also cause a further ischemic damage. The kidney allograft from living related donors is also exposed to warm ischemia, but in such condition disorders related to brain death are not affected and the cold ischemia time is also shorter. Thus IR injury is less frequent and less severe in living-donors transplantation.⁸

The degree of IR injury depends on a complexity of pre-transplant ischemic injury and subsequent innate and adaptive immune responses after reperfusion. IR injury activates various programs of cell death, categorized as necrosis, apoptosis, or autophagy-associated cell death. The necrosis described by the cell swelling with following rupture of surface membranes is the most frequent consequence of the IR injury. These necrotic cells can stimulate the immune system and cause tissue infiltration of inflammatory cells with cytokine release. In contrast, the apoptosis activates a caspase signaling cascade induces a self-limiting program of cell death. The apoptosis process was considered as less immune-stimulating than the necrosis, but the recent data have documented the extracellular release of ATP from the apoptotic cells may attract phagocytes.⁹

A recent review highlights the autophagy, a general term for pathways by which cytoplasmic material is delivered to lysosomes for degradation. In response to the ischemic injury, autophagy may retain metabolic functions and avoid the death of the cells. The autophagy is one of the major tool adopted by the injured cells to preserve their viability by removal of dysfunctional organelles to provide an energy source during starvation. It is also regarded as a protective response to pathological injuries, and its stimulation may, therefore, improve the graft outcome.¹⁰

The innate immune system is a corresponding response to conditions of disturbed tissue integrity as happens in IR injury. Numerous cells and mechanisms are shown to be involved in the innate immunity. The IR injury also elicits a robust

adaptive immune response. T cells (CD4+ and CD8+) accumulate during IR injury and mediate further injury. In the chain of the consequence of the IR injury, two steps should be distinguished: innate and adaptive immune systems.

Innate immune system

Main mechanisms have been well studied in animal models of IR injury, including the TLRs, the inflammasomes, and the complement system.¹¹

The principle recognition receptors is the toll-like receptors (TLRs), both intracellular and extracellular, is essential in recognizing the pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) or danger-associated molecular patterns (DAMPs). TLRs activate kinases pathways, such as interleukin-1-receptor-associated kinase 1 (IRAK1), interleukin-1-receptor-associated kinase 4 (IRAK4), TANK-binding kinase 1, and inhibitor of nuclear factor κ B (NF κ B) kinase. These pathways lead to recruiting in the cytoplasm adaptor molecules, such as myeloid differentiation 88 (MyD88), Toll/interleukin receptor containing adaptor protein (TIRAP), Toll/interleukin receptor domain-containing adaptor inducing interferon (TRIF), and TRIF-related adaptor molecule. The kinases intensify and transmit the signal to the transcription factors NF κ B, mitogen-activated protein 3 kinase (MAP3) and interferon regulatory factor 3. The transcription factors finally encode the genes, which regulate the inflammatory cells.

It responds to DAMPs, multiprotein complexes called inflammasomes, might be activated by any cellular injury. The NOD leucine-rich repeat pyrin domain containing NLRP, termed NLRP1, assembles into a structure which activates the caspase-1 cascade, lead to the production of pro-inflammatory cytokines, such as interleukin-1 β and interleukin-18.

The complement is also involved in the IR injury. The DAMPs can activate all the three complement pathways, resulting in the formation of membrane attack complex (MAC) and chemokines release, leading to neutrophil activation, neutrophil infiltration and cell apoptosis or cell necrosis. The complement cascade may have already been activated by the brain death. The C5a component of the complement may directly acts on the C5a receptor expressed on the dendritic cells, resulting in the cell activation and later augments the alloimmune-specific T cell stimulation.

Adaptive Immune system

In tissues affected by inflammation, the dendritic cells become mature, then bind to the antigen and migrate to the lymph nodes where these dendritic cells present the antigen to the T cells. T-cell activation is mediated by signals generated by the T cell receptor and the co-stimulation molecules. This interaction between T and B cells may generate an alloimmune response to the injured allograft.¹¹

Therapies for Prophylaxis of DGF

Donor Intervention

Ideally, achieving and maintaining hemodynamics, cardiac output, volume status, oxygenation, ventilation, electrolyte balance, acid-based status, and normothermia, with careful management of donor prior to consent or organ retrieval, could substantially improve the risk of DGF. Many trials focused on donor intervention.

Malinoski, et al.¹² prospectively examined the risk of DGF in 492 deceased donors according to whether a cluster of donor management objectives was reached. These parameters included mean arterial pressure 60–100 mm Hg, central venous pressure 4–10 mm Hg, ejection fraction $\geq 50\%$, low-dose vasopressor administration, arterial blood gas pH 7.3–7.45, ratio of arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen ($\text{PaO}_2: \text{FiO}_2$) ≥ 300 , serum sodium 135–155 mEq/L, blood glucose ≤ 150 mg/dL, and urine output 0.5–3 mL/kg/h over 4 hours. All goals were met in only 14% of deceased donors at the time of consent, mainly due to only 16% of patients having ejection fraction $\geq 50\%$. DGF was found to be less frequent in patients transplanted from these donors who had met all parameters goals (17.3% vs. 30.1%, $P=0.007$). The multivariate analysis also confirmed the benefit of meeting the donor management goals.

Schnuelle, et al.¹³ studied 264 deceased heart-beating donors and 487 subsequent renal transplants. Eligible donors were hemodynamically stable under low-dose norepinephrine with a normal serum creatinine level on admission. Donors were randomized to receive low-dose dopamine (4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) compared with not receive dopamine. The primary end-point was DGF (defined as dialysis requirement during the first week after transplantation). The requirement of dialysis was significantly reduced in recipients of a dopamine-treated graft and there were fewer recipients in the treatment group who required multiple dialysis sessions post-transplant (56/227; 24.7%; 95% CI, 19.0%–30.3%; vs. 92/260; 35.4%; 95% CI, 29.5%–41.2%; $P=0.01$). The need for post-transplant multiple dialysis was associated with allograft failure after 3 years (HR, 3.61; 95% CI, 2.39–5.45; $P=0.001$), whereas a single dialysis was not (HR, 0.67; 95% CI, 0.21–2.18; $P=0.51$).

Donor preconditioning by cooling to targeted hypothermia prior to organ retrieval seems to be beneficial. Niemann, et al.¹⁴ examined the effect of targeted mild hypothermia in organ donors before organ recovery on the rate of DGF. These 370 organ donors were randomly assigned to one of two targeted temperature ranges, 180 in the hypothermia group (34–35°C) and 190 in the normothermia group (36.5–37.5°C). The primary outcome was DGF in the kidney recipients (defined as the requirement for dialysis during

the first week after transplantation). The interim analysis showed the efficacy of hypothermia and the study was terminated early. At trial termination, 572 patients received a kidney transplant (285 kidneys from the hypothermia-group donors and 287 kidneys from the normothermia-group donors). DGF found in 79 recipients of kidneys from the hypothermia-group donors (28%) and 112 recipients of kidneys from the normothermia-group donors (39%) (OR, 0.62; 95% CI, 0.43 to 0.92; $P=0.02$).

Graft Preservation

Two most widely used preservation buffers are University of Wisconsin (UW) and histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) solutions, which show similar DGF rates for most donor types. Another solution, Eurocollins has been shown to be associated with a higher risk of DGF.¹⁵

Machine perfusion has been introduced in the early days of solid organ transplantation to minimize the adverse effects of cold storage on retrieved organs. Machine perfusion continuously circulates substrates for adenosine triphosphate (ATP) synthesis, flushes waste products and allows assessment of metabolism and viability of the graft by measuring the compounds in the flushed fluid. In recent years, there has been an interest in the machine perfusion particularly for donors of marginal quality.

Moer, et al.¹⁶ designed an international trial in which paired kidneys from 336 consecutive deceased donors were transplanted to 672 kidney recipients, randomly assigned one kidney to machine perfusion and the other to static cold storage. The primary end point was DGF (defined as requiring dialysis in the first week after transplantation). DGF developed in 70 patients in the machine-perfusion group versus 89 in the cold-storage group (adjusted odds ratio, 0.57; $P=0.01$). An advantage for machine perfusion was seen for both SCDs and ECDs, or for donation of the decrease in the serum creatinine level and reduced the duration of DGF. One-year graft survival was superior in the machine-perfusion group (94% vs. 90%, $P=0.04$).

A recent meta-analysis involving a total of 11,090 ECDs graft found that hypothermic machine perfusion was associated with significant reduction in the rate of DGF compared with static cold storage (OR 0.59, $P<0.001$).¹⁷ In the United States, where the hypothermic machine perfusion is widely used, an analysis of registry data from over 15,000 kidney transplant recipients found this intervention to be associated with a reduction in the risk for DGF irrespective of donor type (SCDs or ECDs) and duration of cold ischemia time. However, the relative cost-effectiveness of machine perfusion compared with static perfusion has not been established.¹⁸

Ex vivo normothermic perfusion (EVNP) is an innovative

strategy of preservation that restores circulation and allows an organ to recover function before transplantation, following a period of cold storage. The donor organ is resuscitated by this normothermic machine perfusion which maintains nearly physiological conditions. Several small studies in ECDs have showed normothermic perfusion to be beneficial. A small cohort study in the United Kingdom, including 18 ECDs, reported a low rate of DGF compared with control group in which standard static cold storage was used (5.6% vs. 36.2%, $P=0.014$).¹⁹

Recipient Intervention

Ideally, administration of anti-inflammatory agents could help to suppress the immune response to engraftment and could direct against leukocyte transmigration. It has been proposed that antithymocyte globulin (rATG) could induce the immunosuppressive effects which might suppress IR injury. Goggins et al. examined a prospective, randomized trial in which 58 deceased-donor transplant recipients were randomly assign to receive rATG (1 mg/kg) starting either intraoperatively or within 6 hours after reperfusion. The patients who received an intraoperative first dose of rATG had a significantly lower rate of DGF (14.8% vs. 35.5%, $P<0.05$).²⁰

It seems possible that delayed introduction of calcineurin inhibitors (CNI) is beneficial and this is one of the reasons for the use of rATG induction in kidney transplant recipients. A recent study by Noël et al.²¹ conducted a randomized trial in 227 deceased-donor recipients at high immunological risk and found a lower incidence of DGF, using rATG administered daily between day 0 and day 7 at a dose of 1.25 mg/kg/day (total dose of 6.0–7.5 mg/kg) with delayed introduction of CNI maintenance regimen. The study found a lower incidence of DGF with rATG induction than with the daclizumab (31.5% vs. 44.6%, $P=.044$).

CNI-free regimens are controversial in lowering the risk of DGF. Flechner SM, et al. conducted a large randomized trial of a CNI free, sirolimus based regimen comparing with a cyclosporine-based regimen. The study has not shown a beneficial effect of this CNI-free regimen on DGF, and the risk of rejection was increased in the absence of CNI.²² A study by Salvadori M, et al.²³ in which reduced-exposure CNI with everolimus in recipients at high risk of DGF from the time of transplant, did not show the reduction in the incidence of DGF compared with a standard CNI regimen with mycophenolic acid.

Randomized trials of pre-conditioning in recipients with perioperative high-dose erythropoietin α^{24} and erythropoietin β^{25} , based on a renoprotective effect of erythropoietin as observed in animal models, have not shown any effect in reducing the incidence of DGF in deceased-donor kidney transplantation. The effect of

remote-ischemic preconditioning (RIPC) in recipients of deceased-donor kidney transplantation was examined by Krogstrup, et al.²⁶ and showed no benefit in reduction of the rate of DGF.

Treatment of DGF

Until now, there is no established treatment for DGF. The most useful management is to focus on the prophylaxis of DGF. Close monitoring of graft function and maintaining near-physiological parameters of the donors and graft preservation strategy have been shown to reduce the rate of DGF. Persistent DGF should prompt the physician to perform repeated biopsies every one to two weeks to detect low-grade rejection. Change in immunosuppressive therapy should be considered if rejection is suspected. Dialysis should be withheld rapidly in response to improving graft function to avoid overdialysis. Therapeutics of DGF in recipients such as high-dose erythropoietin also has been proven ineffective in the clinic trials.

Conclusion

The mechanisms underlying the IR injury are complex and involve both donor and recipient factors. The strategy of organ procurement and storage preservation plays a major role in protecting IR injury. Animal models are essential for testing basic pathophysiological mechanisms, but not be able to fully replaced human acute kidney injury models with or without transplantation. Prevention of donor's organ injury seems to be the primary strategy in the prophylaxis of DGF. Therapeutics focused on specific pathways in recipients showed the trend of no additional benefit on the reduction of DGF at present. There are many promising novel therapeutic strategy though whether they will be translated into clinical benefit remains to be seen.

References

1. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ, et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(9):2995–3003.
2. Huaman MA, Vilchez V, Mei X, Davenport D, Gedaly R. Donor positive blood culture is associated with delayed graft function in kidney transplant recipients: a propensity score analysis of the UNOS database. *Clin Transplant* 2016;30:415–20.
3. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1039–47.
4. Smail N, Tchervenkov J, Paraskevas S, Baran D, Mucsi I, Hassanain M, et al. Impact of early graft function on 10-year

- graft survival in recipients of kidneys from standard- or expanded-criteria donors. *Transplantation* 2013;96:176–81.
5. Wu KW, Famure O, Li Y, Kim SJ. Delayed graft function and the risk of acute rejection in the modern era of kidney transplantation. *Kidney Int* 2015;85:1–8.
6. Irish WD, Ilesley JN, Schnitzler MA, Feng S, Brennan DC. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am J Transplant* 2010;10(10):2279–86.
7. Nashan B, Abbud-Filho M, Citterio F. Prediction, prevention, and management of delayed graft function: where are we now? *Clin Transplant* 2016;30:1198–208.
8. Cavaille-Coll M, Bala S, Velidedeoglu E, Hernandez A, Archdeacon P, Gonzalez G, et al. Summary of FDA workshop on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:1134–48.
9. Schröppel B, Legendre C. Delayed kidney graft function: from mechanism to translation. *Kidney Int* 2014;86:251–8.
10. Pallet N, Livingston M, Dong Z. Emerging functions of autophagy in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2014;14:13–20.
11. Salvadori M, Rosso G, Bertoni E. Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: Pathogenesis and treatment. *World J Transplant* 2015;5(2):52–67.
12. Malinoski DJ, Patel MS, Ahmed O, Daly MC, Mooney S, Graybill CO, et al. The impact of meeting donor management goals on the development of delayed graft function in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2013;13:993–1000.
13. Schnuelle P, Gottmann U, Hoeger S, Boesebeck D, Lauchart W, Weiss C, et al. Effects of donor pretreatment with dopamine on graft function after kidney transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1067–75.
14. Niemann CU, Feiner J, Swain E, Bunting S, Friedman M, Crutchfield M, et al. Therapeutic hypothermia in deceased organ donors and kidney-graft function. *N Engl J Med* 2015;373:405–14.
15. O'Callaghan JM, Knight SR, Morgan RD, Morris PJ. Preservation solutions for static cold storage of kidney allograft: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2012;12:896–906.
16. Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2009;360:7–19.
17. Jiao B, Liu S, Liu H, Cheng D, Cheng Y, Liu Y. Hypothermic machine perfusion reduces delayed graft function and improves one-year graft survival of kidneys from expanded criteria donors: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e81826.
18. Gill J, Dong J, Eng M, Landsberg D, Gill JS. Pulsatile perfusion reduces the risk of delayed graft function in deceased donor kidney transplants, irrespective of donor type and cold ischemia tie. *Transplantation* 2014;97:668–74.
19. Brat A, Pol RA, Leuvenink HG. Novel preservation methods to increase the quality of older kidneys. *Curr Opin Organ Transplant* 2015;20:438–43.
20. Goggins WC, Pascual MA, Powelson JA, Magee C, Tolkoff-Rubin N, Farrell ML, et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation* 2003;76:798–802.
21. Nöl C, Abramowicz D, Durand D, Mourad G, Lang P, Kessler M, et al. Daclizumab versus antithymocyte globulin in high-immunological-risk renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1385–95.
22. Flechner SM, Gurkan A, Hartmann A, Legendre CM, Russ GR, Campistol JM, et al. A randomized, open-label study of sirolimus versus cyclosporine in primary de novo renal allograft recipients. *Transplantation* 2013;95:1233–41.
23. Salvadori M, Scolari MP, Bertoni E, Citterio F, Rigotti P, Cossu M, et al. Everolimus with very low-exposure cyclosporine A in de novo kidney transplantation: a multicenter, randomized, controlled trial. *Transplantation* 2009;88:1194–202.
24. Sureshkumar KK, Hussain SM, Ko TY, Thai NL, Marcus RJ. Effect of high-dose erythropoietin on graft function after kidney transplantation: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1498–506.
25. Martiez F, Kamar N, Pallet N, Lang P, Durbach A, Lebranchu Y, et al. High dose epoetin beta in the first weeks following renal transplantation and delayed graft function: results of the Neo-PDGF study. *Am J Transplant* 2010;10:1695–700.
26. Krogstrup NV, Oltean M, Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Dor FJ, Møldrup U, Krag SP et al. Remote ischemic conditioning on recipients of deceased renal transplants does not improve early graft function: A multicenter randomized, controlled clinical trial. *Am J Transplant* 2017;17:1042–9.

ภาวะการทำงานของไตซ้ำภายหลังการปลูกถ่ายไต

ภัทร์ ดันพรหม, โอภาส ไตรตานนท์

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต

บทคัดย่อ

ภาวะการทำงานของไตซ้ำภายหลังการปลูกถ่ายไตเป็นภาวะแทรกซ้อนภายหลังการปลูกถ่ายไตที่พบได้บ่อยที่สุดและยังคงเป็นปัญหาสำคัญในกระบวนการปลูกถ่ายไต การวินิจฉัยโดยอาศัยคำจำกัด ความของภาวะนี้ยังคลุมเครือ แต่เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่าหมายถึงภาวะที่มีการทำงานซ้ำของไตที่ปลูก ถ่าย จนผู้รับบริจาคไตจำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนอย่างน้อยหนึ่งครั้งภายในหนึ่งสัปดาห์หลังการ ปลูกถ่ายไต การประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะการทำงานซ้ำของไตซ้ำโดยอาศัยข้อมูลของทั้งผู้ บริจาคและผู้รับบริจาคไตยังไม่สามารถให้การพยากรณ์การเกิดภาวะนี้ได้อย่างแม่นยำในทางเวชปฏิบัติ องค์ความรู้ในปัจจุบันตามหลักฐานทางการแพทย์มุ่งเน้นไปในทิศทางของกระบวนการป้องกันเพื่อไม่ให้ เกิดภาวะนี้ตั้งแต่แรก เริ่มจากการรักษาสัญญาณชีพของผู้บริจาคไตให้คงที่, การตรวจและแก้ไขผลตรวจ ทางห้องปฏิบัติการต่างๆของผู้บริจาคไตให้มีค่าใกล้เคียงค่าปกติมากที่สุดเท่าที่เป็นไปได้, การให้สารละลายโดพามีนก่อนการผ่าตัดเก็บไตผู้บริจาค รวมไปถึงกระบวนการขนส่งไตของผู้บริจาคโดยการลด ระยะเวลาการขนส่งให้สั้นที่สุดเพื่อลดระยะเวลาในการขาดเลือดของไต, การใช้สารละลายถนอมสภาพ ไตของผู้บริจาค หรือการใช้เครื่องกำซาบสารละลายดังกล่าวที่อุณหภูมิต่ำ ส่วนมีหลักฐานว่ามีส่วนช่วยในการลดอัตราการเกิดภาวะการทำงานของไตซ้ำภายหลังการปลูกถ่ายไตนี้ได้ การให้ยาต่างๆเพื่อป้องกันภาวะนี้ในผู้รับบริจาคไตยังไม่พบว่าได้ประโยชน์ชัดเจน ปัจจุบันยังไม่มี วิธีการรักษาจำเพาะสำหรับภาวะนี้ นอกจากการรักษาประคับประคองตามอาการของผู้รับบริจาคไต คือการบำบัดทดแทนไตต่อเนื่องจนกว่าไตที่ปลูกถ่ายจะเริ่มทำงาน ในปัจจุบันยังมีผู้ศึกษาค้นคว้า วิจัยองค์ความรู้ใหม่อย่างต่อเนื่อง ซึ่งน่าจะเป็นประโยชน์ในการช่วยลดอัตราการเกิดภาวะนี้ได้ ในอนาคต อันจะนำไปสู่การยืดระยะเวลาการทำงานของไตปลูกถ่ายให้ได้นานที่สุด และเพิ่มอัตราการรอดชีวิต ของผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตให้มากที่สุดต่อไป

คำสำคัญ : ภาวะการทำงานของไตซ้ำภายหลังการปลูกถ่ายไต, ischemia-reperfusion injury, inflammatory response, innate and adaptive immune response, preconditioning, machine perfusion, hypothermia

โรคไตเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด

สมโภช อินทร์ , ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

โรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาสาธารณสุขของประเทศทั่วโลกเพราะมีอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นทุกปี ก่อให้เกิดอัตราการเจ็บป่วย อัตราการเสียชีวิตและต้องเสียค่าใช้จ่ายในการดูแลที่สูง สาเหตุหลักเกิดจากโรคเบาหวาน และความดันโลหิตสูง แต่ยังมีผู้ป่วยอีกจำนวนไม่น้อยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังโดยที่ยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด ซึ่งผลการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการและผลพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อไตบ่งบอกรอยโรคบริเวณหลอดเลือดฝอยและเนื้อเยื่อรอบๆ เดิมเชื่อว่าโรคไตเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุนี้เป็นโรคที่พบในแถบประเทศที่เศรษฐกิจต่ำ ทำเกษตรกรรมเป็นหลักและขาดการดูแลสุขภาพด้านระบบสาธารณสุขโรคที่ติดต่อ แต่จากข้อมูลในช่วงหลังพบว่าแนวโน้มการเกิดโรคไตเรื้อรังโดยไม่ทราบสาเหตุมีแนวโน้มสูงขึ้นทั่วโลก รวมทั้งประเทศที่พัฒนาแล้ว จึงเป็นไปได้ว่าอาจมีสาเหตุอื่นนอกเหนือจากปัจจัยด้านความยากจนที่ส่งผลทำให้เกิดโรค โดยข้อมูลที่เคยมีการรวบรวมพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ ได้แก่ เพศชาย, อายุ 30-50 ปีซึ่งเป็นช่วงวัยทำงาน, มีประวัติครอบครัวเป็นโรคไตเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ, ใช้แรงงานท่ามกลางอุณหภูมิที่ร้อนและดื่มแอลกอฮอล์ไม่เพียงพอ, พักอาศัยอยู่ในบริเวณพื้นที่ลุ่มต่ำ และมีประวัติสัมผัสสารพิษทั้งทางเคมีและชีวภาพจากการประกอบอาชีพหรือในชีวิตประจำวัน ซึ่งปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ส่วนหนึ่งสามารถป้องกันได้ แต่ประชากรส่วนใหญ่ยังคงขาดการตระหนักและป้องกัน ถึงแม้ว่าสาเหตุของการเกิดโรคไตเรื้อรังในกลุ่มประชากรนี้จะยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มีหลายการศึกษาพบว่า การลดความเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคดังกล่าว จะช่วยป้องกันหรือชะลอการเกิดไตวายได้ในอนาคต

คำสำคัญ: โรคไตเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ, สารพิษทางเคมีและชีวภาพ

บทนำ

โรคไตเรื้อรังเป็นภาวะที่มีความเสื่อมของไตต่อเนื่องนานกว่า 3 เดือน ซึ่งข้อมูลทั่วโลกพบว่าสาเหตุหลักของโรคไตเรื้อรังเกิดจากโรคเบาหวานและความดันโลหิตสูง เช่นเดียวกับข้อมูลจากสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2557 พบว่าสาเหตุหลักของผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่เข้ารับการบำบัดทดแทนไตเกิดจากเบาหวาน และความดันโลหิตสูง ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 38.47 และร้อยละ 30 ของผู้ที่เข้ารับการบำบัดทดแทนไตทั้งหมด ส่วนสาเหตุอื่นๆ ที่ทำให้เกิดโรคไตเรื้อรัง เช่น นิ่วทางเดินปัสสาวะ โรคกรวยไตอักเสบ (glomerulonephritis) โรคเก๊าท์ โรคถุงน้ำในไต เป็นต้น อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลนี้พบว่า มีผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายถึงร้อยละ 20.01 ที่รับการบำบัดทดแทนไตโดยที่ไม่ทราบสาเหตุของโรคไตวายด้วยเหตุผลนี้ ผู้มีหน้าที่จึงได้เล็งเห็นความสำคัญของการทบทวนบทความนี้ เพื่อรวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ถึงสาเหตุและปัจจัยที่สัมพันธ์กับโรคไตวายเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด (Chronic Kidney Disease of Uncertain Etiology: CKDu) เพื่อใช้เป็นข้อมูลหรือแนวทางในการป้องกัน สืบค้นและคัดกรองโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะแรก เพื่อประโยชน์ในการรักษาต่อไป

ระบาดวิทยา

มีการรายงานโรคไตวายที่ไม่ทราบสาเหตุครั้งแรกในปี พ.ศ.2513 ที่ประเทศคอสตาริกา โดยพบว่าโรคไตวายมีแนวโน้มสูงขึ้นในกลุ่มประชากรเพศชายที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ลุ่มต่ำ และทำงาน

ในไร่อย่างท่ามกลางสภาพภูมิอากาศร้อน¹ และต่อมาได้มีการบัญญัติศัพท์คำว่าโรคไตเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด (chronic kidney disease of uncertain etiology: CKDu) ขึ้นเป็นครั้งแรกในช่วงต้นปี พ.ศ. 2543 ที่ประเทศเอลซัลวาดอร์ หลังจากนั้นมีการรายงานการพบ CKDu เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศแถบอเมริกากลาง เช่น เอลซัลวาดอร์, นิการากัว และ เอเซียใต้ เช่น ศรีลังกา, อินเดีย ซึ่งเป็นที่สังเกตว่าการเกิดโรคส่วนใหญ่มีอยู่ในแถบประเทศที่กำลังพัฒนามตามแนวเส้นศูนย์สูตรที่มีสภาพภูมิอากาศร้อน มากกว่ากลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้ว จึงเป็นไปได้ว่า สาเหตุส่วนหนึ่งของการเกิด CKDu อาจสัมพันธ์กับภาวะความยากจนหรือระบบสาธารณสุขโรคที่ไม่ได้มาตรฐาน¹⁻³

ในเวลาต่อมาได้มีการรายงาน CKDu เพิ่มขึ้นทั้งที่ประเทศญี่ปุ่น, ออสเตรเลีย, สวีเดน, เม็กซิโก, อเมริกา, แทนซาเนีย, ตูนิเซีย ซึ่งมีประเทศที่มีการพัฒนาด้านระบบสาธารณสุขโรคที่ตีความอยู่ด้วย ซึ่งบ่งชี้ว่าอาจมีสาเหตุอื่นๆ ที่ส่งผลให้เกิดโรค CKDu ร่วมด้วย นอกเหนือจากปัจจัยด้านความยากจน

ในแต่ละภูมิภาคอาจเรียกผู้ป่วย CKDu ในชื่ออื่นๆ ที่แตกต่างกัน เช่น chronic interstitial nephritis in agricultural communities (CINAC), chronic kidney disease of multifactorial origin (CKDmfo), argrochemical nephropathy และ mesoamerican nephropathy เป็นต้น⁴

I. อาการแสดง

ผู้ป่วย CKDu ในระยะเริ่มต้นมักไม่แสดงอาการให้เห็นชัดเจน

ส่วนใหญ่ที่มาพบแพทย์มักมีอาการอื่นที่ไม่จำเพาะเจาะจง ได้แก่ เบื่ออาหาร, เหนื่อยเพลีย, นอนไม่หลับ, ปวดศีรษะ, ปวดเมื่อยตามกล้ามเนื้อและข้อ, เป็นตะคริว, อาการทางระบบประสาท, ปัสสาวะแสบขัด หรือปัสสาวะเป็นฟอง⁴

II. การวินิจฉัย

Jayasumana C และคณะได้เสนอเกณฑ์การวินิจฉัย CKDu ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยขั้นต่ำ (minimal criteria) ของ CKDu จากอาการแสดง⁴

ค่าอัตราการกรองไต < 60 mL/min/1.73 m²

ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่เก็บ 24 ชั่วโมงมีปริมาณเล็กน้อยหรือผลแถบตรวจ (dipstick) ได้ค่าลบ, เล็กน้อย (trace) หรือ 1+

พบโปรตีนรั่วในปัสสาวะจากความผิดปกติของหลอดเลือดฝอย (tubular proteinuria) เช่น พบปริมาณ β 2-microglobulin เพิ่มขึ้นในปัสสาวะ

มีประวัติอาศัยอยู่ในพื้นที่เกษตรกรรมที่มีความชุกของ CKDu สูง

ไม่พบปัจจัยอื่นที่เป็นสาเหตุหลักของโรคไตวายเรื้อรัง เช่น เบาหวาน, ความดันโลหิตสูง, กรวยไตอักเสบ

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและลักษณะของพยาธิสภาพขึ้นเนื้อไต แสดงในตารางที่ 2 และ 3 ตามลำดับ

ตารางที่ 2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มักพบในผู้ป่วย CKDu⁴

ตรวจเลือด

มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูง

มีภาวะเกลือแร่ ได้แก่ โซเดียม, โพแทสเซียม ในเลือดต่ำ

ตรวจปัสสาวะ

มีการตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ

มีการสูญเสียเกลือแร่ ได้แก่ โซเดียม, แมกนีเซียม, ฟอสเฟต และแคลเซียม ออกทางปัสสาวะ

มีการสูญเสียโปรตีน ได้แก่ β 2-microglobulin, NAG, NGAL ทางปัสสาวะ

ตรวจทางรังสีวินิจฉัย

ไตมีขนาดเล็กลง และขอบเขตไม่เรียบ (irregular margins)

เนื้อไตชั้นนอก (cortex) บางลง

ตารางที่ 3 ลักษณะพยาธิสภาพไตของผู้ป่วย CKDu⁴

1. ตรวจพบการอักเสบที่ตำแหน่งหลอดเลือดฝอยและเนื้อเยื่อรอบ ๆ หลอดไตฝอย (tubulointestinal nephritis)

2. ตรวจพบพังผืดบริเวณเนื้อเยื่อรอบ ๆ หลอดไตฝอย (interstitial fibrosis)

3. ตรวจพบการฝ่อของหลอดเลือดฝอย (tubular atrophy)

4. ตรวจการขาดเลือดของโกลเมอรูล (glomerular ischemia)

5. ตรวจพบการทำลายหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลทำให้เกิดหลอดเลือดแข็ง (glomerulosclerosis)

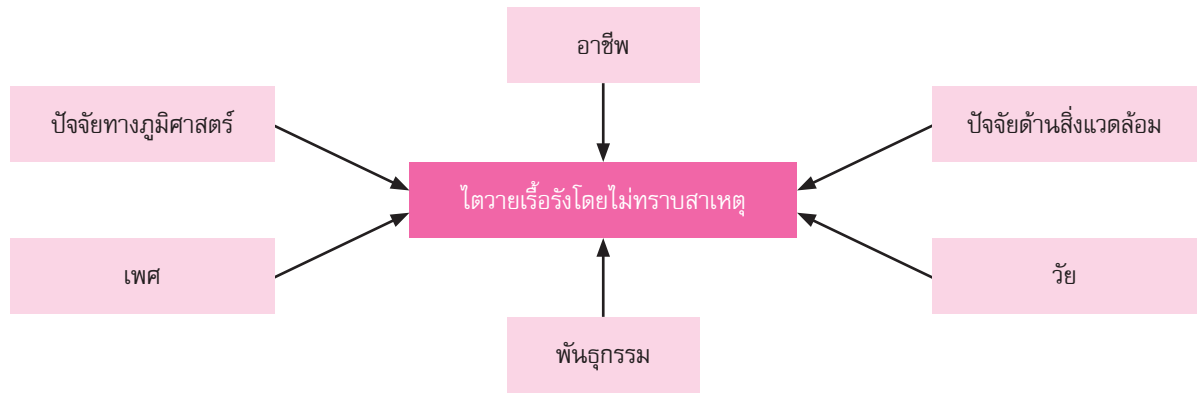
6. พบการหนาตัวของผนังชั้นในหลอดเลือดแดงขนาดเล็กในไต (fibrous intimal thickening และ arteriolar hyalinosis)

7. เมื่อทำการย้อมภูมิคุ้มกันฟลูออเรสเซนซ์ (immunofluorescence) ในชิ้นเนื้อไต ให้ผลเป็นลบ

ลักษณะทางพยาธิสภาพเนื้อไตของผู้ป่วย CKDu คล้ายคลึงกับโรคไตเรื้อรังที่เกิดจากสาเหตุที่พบบ่อยทั่วไป ซึ่งไม่มีลักษณะจำเพาะเพื่อใช้ในการวินิจฉัย โดยความผิดปกติแรกๆ ที่มักสังเกตเห็นในผู้ป่วย CKDu คือการเกิดพังผืดบริเวณเนื้อเยื่อรอบ ๆ หลอดไตฝอย ร่วมกับมีปริมาณเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ภายในเนื้อไตเพิ่มมากขึ้น บางการศึกษาพบมีการหนาตัวของผนังชั้นในหลอดเลือดแดงขนาดเล็กในไต (arteriole) ซึ่งสัมพันธ์กับระดับความเสื่อมของ^{1,5} แต่จากการศึกษาผู้ป่วย CKDu ในเอลซัลวาดอร์พบการหนาตัวของหลอดผนังหลอดเลือดแดงขนาดเล็กในไตเพียงเล็กน้อย⁶

จากลักษณะการเปลี่ยนแปลงของพยาธิสภาพที่พบในชิ้นเนื้อไต ทำให้สันนิษฐานว่าการเกิดโรค CKDu น่าจะเกี่ยวข้องกับหลายปัจจัย

III. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด

ถึงแม้ว่าสาเหตุและกระบวนการของการเกิดโรค CKDu ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่ข้อมูลที่มีอยู่ ณ ปัจจุบันพบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดโรค¹ ได้แก่

1. **เพศ** จากข้อมูลพบว่า เพศชายมีความเสี่ยงในการเกิดโรคเป็น 3-4 เท่าของเพศหญิง⁷
2. **อายุ** จากรายงานส่วนใหญ่พบว่าโรค CKDu มักพบในช่วงอายุระหว่าง 30-50 ปี⁸
3. **อาชีพ** ข้อมูลที่รายงานส่วนใหญ่พบการเกิดโรค CKDu ในประชากรที่ประกอบอาชีพเกษตรกรรม ใช้แรงงานท่ามกลางอุณหภูมิที่ร้อน¹
4. **ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม**^{1,5}

4.1 มีประวัติการใช้หรือสัมผัสสารเคมีที่มีส่วนประกอบของโลหะหนัก เช่น แคดเมียม (cadmium), สารหนู (arsenic), สารตะกั่ว (lead), อลูมิเนียม, โครเมียม ในระหว่างทำการเกษตรกรรม เช่น การใช้ปุ๋ยเคมีหรือยาฆ่าแมลง หรือมีการปนเปื้อนสารเหล่านี้เข้าสู่ร่างกายในการใช้ชีวิตประจำวัน

4.2 แหล่งน้ำที่ใช้ในการอุปโภคและบริโภคไม่สะอาด มีการปนเปื้อนของสารเคมี

4.3 ประวัติการได้รับสารพิษจากเชื้อรา (Ochratoxin A) สารโอคราโทกซิน-เอ (Ochratoxin A) เป็นสารพิษที่สร้างจากเชื้อราในกลุ่ม *Aspergillus* spp. และ *Penicillium* spp. ซึ่งเชื้อราในกลุ่มนี้เจริญเติบโตได้ดีในสภาวะแวดล้อมที่มีความชื้นและมีช่วงอุณหภูมิประมาณ 30-35 องศาเซลเซียส ซึ่งสาเหตุที่ทำให้ได้รับพิษจากเชื้อราส่วนใหญ่มาจากการเก็บรักษาอาหารไม่ถูกต้อง เช่น เก็บเนื้อสัตว์ อาหารแห้งหรือธัญพืช ไว้ในสถานที่ร้อนชื้นเหมาะแก่การเจริญเติบโตของเชื้อรา โอคราโทกซิน-เอ เข้าสู่ร่างกายผ่านทางอาหารที่ปนเปื้อน เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะไปสะสมที่บริเวณไต, ตับ, กล้ามเนื้อ และไขมัน ส่งผลให้เกิดพิษต่อไต, ตับ และระบบประสาทตามมา⁹ การศึกษาในประเทศอินเดีย พบว่าผู้ป่วยโรค CKDu มีระดับสารโอคราโทกซิน-เอ ในเลือดสูง และสัมพันธ์กับการเกิดเกิดพังผืดในไต⁹ แต่จากการศึกษาในประเทศศรีลังกา พบว่าประชากรที่มีประวัติได้รับพิษโอคราโทกซิน-เอ ถึงแม้ว่าระดับของสารพิษในเลือดจะอยู่ในเกณฑ์ปกติ ก็มีความเสี่ยงต่อการเกิด CKDu¹ จึงอนุมานได้ว่าการได้รับสารพิษจากเชื้อราโอคราโทกซิน-เอ อาจเป็นเพียงปัจจัยเสริมที่ส่งผลให้เกิดโรคไตวาย

5. ประวัติการถูกพิษก่ด

ในปี พ.ศ. 2559 Joseph และคณะ ได้ทำการทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบ (systematic review) พบความสัมพันธ์ระหว่างการถูกพิษก่ดกับเกิดโรค CKDu และมีการศึกษาที่ประเทศศรีลังกาพบว่า ผู้ที่มีประวัติประวัติถูกพิษก่ดเพิ่มโอกาสการเกิดโรคไตวาย¹

6. ประวัติครอบครัว (พันธุกรรม)

ในปี พ.ศ. 2559 Joseph และคณะ ได้ทำการทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบ พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดโรค CKDu ในผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัว¹ ซึ่งส่วนใหญ่มีการรายงานในประเทศแถบเอเชียใต้ โดยที่ประเทศศรีลังกาพบความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของยีน CYP1A1 และ SLC13A3 กับโรค CKDu ส่วนประเทศในแถบคาบสมุทรบอลข่าน พบว่า CKDu มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของโครโมโซมที่ตำแหน่ง 3q25, 1q36-c src, 3p25 raf-1 และ 6q23 myb¹ และผลการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นพบความสัมพันธ์ระหว่างยีน F10, PITRM1, PCSK2, JPH3, MYO7B, AKAP12 กับการเกิดโรค CKD¹⁰

อย่างไรก็ตาม ข้อมูลที่มีอยู่ ณ ปัจจุบันยังไม่สามารถระบุสาเหตุที่จำเพาะและกลไกการเกิดโรคได้อย่างชัดเจนระหว่างการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโครโมโซม กับ การเกิดโรค CKDu¹

7. **ปัจจัยด้านภูมิศาสตร์** พบว่าประชากรที่มีถิ่นอาศัย, ทำงาน หรือมีแหล่งน้ำที่ใช้ในการอุปโภคบริโภคอยู่ในแถบพื้นที่ลุ่มต่ำ ซึ่งยากแก่การระบายและง่ายต่อการสะสมของสารพิษ ส่งผลให้ประชากรกลุ่มนี้มีโอกาสสัมผัสสารพิษและเกิด CKDu มากขึ้น¹

VI. พยาธิกำเนิด (pathogenesis) และการดำเนินโรค (natural history) ของ CKDu ที่สัมพันธ์กับปัจจัยต่าง ๆ

1. การสัมผัสสารพิษและโลหะหนัก

1.1 สารหนู

สารหนูเป็นธาตุกึ่งโลหะ ใช้เป็นส่วนประกอบในน้ำมันเครื่อง, ในกระบวนการเชื่อมหรือหลอมโลหะ หรือผสมอยู่ในปุ๋ยเคมีที่มีส่วนประกอบของฟอสเฟต และยาฆ่าแมลง

สารหนูที่เป็นพิษต่อร่างกาย จะอยู่ในรูปของสารประกอบอนินทรีย์ (inorganic arsenic) เช่น อาร์เซเนต (arsenate, AsO_4^{3-}) หรือ อาร์เซไนต์ (arsenite, AsO_3^{3-}) ซึ่งในสภาวะแวดล้อมปกติ อาร์เซไนต์ จะสามารถสลายสู่สิ่งแวดล้อมได้ดีกว่าอาร์เซเนตซึ่งมักพบมากในแหล่งน้ำขังที่มีปริมาณออกซิเจนต่ำ ดังนั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับพิษจากสารหนูมักเกิดจากสารอาร์เซไนต์

สารหนูเข้าสู่ร่างกายโดยผ่านทาง การรับประทาน, ทางผิวหนัง, และทางการหายใจเอาฝุ่นละอองโดยตรงหรือผ่านการเผาไหม้ เช่น เผาขยะหรือสับบู่หรื ดังนั้นในประชากรที่ทำการเกษตรกรรม ช่วงที่ทำการไถหว่าน มักเป็นช่วงที่มีโอกาสได้รับพิษมากที่สุด

ร้อยละ 90 ของสารหนูที่เข้าสู่ร่างกายจะถูกขับออกทางปัสสาวะ ใน 1-3 ชั่วโมงแรก หลังจากนั้นจะมีการสะสมที่บริเวณตับ, ไต, ผิวหนัง, ไชกระดูก และระบบประสาทรวมถึงสมอง จากการศึกษาในประเทศนิการากัว, คอสตาริกา, อินเดีย และศรีลังกาพบว่าประชากรที่มีประวัติสัมผัสสารหนูจะมีค่าอัตราการกรองของไต (eGFR) ลดลง, มีแอลบูมินเพิ่มขึ้นในปัสสาวะเพิ่ม และมีโอกาสเกิดโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้น⁵

1.2 แคดเมียม

แคดเมียมเป็นโลหะหนัก ส่วนใหญ่ใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตถ่านไฟฉาย นอกจากนี้ยังมีการนำแคดเมียมมาเป็นส่วนประกอบในปุ๋ยเคมี (superphosphate), ยาฆ่าแมลง, ผงสี และสารเคลือบภาชนะ แคดเมียมเข้าสู่ร่างกายโดยทางการหายใจ ซึ่งส่วนใหญ่มักเกิดจากสับบู่หรืเอาควันทึมีสารแคดเมียมเจือปน โดยมีการศึกษาพบว่า ระดับของสารแคดเมียมในเลือดและปัสสาวะจะสูงในคนที่สูบบุหรืเป็นประจำ^{11,12} หรือผ่านการรับประทานอาหารหรือน้ำดื่มที่ปนเปื้อน

ร้อยละ 80 ของแคดเมียมที่เข้าสู่ร่างกายจะสะสมอยู่ที่ไต (ค่าครึ่งชีวิต 10-40 ปี) รองลงมาคือที่ตับ ซึ่งพบว่าระดับของแคดเมียมในเลือดจะสูงขึ้นตามอายุของผู้ป่วย¹³

เมื่อแคดเมียมเข้าสู่ร่างกายจะถูกส่งไปที่ตับโดยจับกับอัลบูมิน เมื่อถึงตับแคดเมียมจะจับกับ glutathione (GSH) และ metallothionein-1 (MT-1) ได้เป็นสารประกอบ Cd-MT-1 ซึ่งมีขนาดเล็ก (< 7 กิโลดาลตัน) และจะถูกขับออกจากตับผ่านทางน้ำดี แล้วจะถูกดูดซึมกลับสู่กระแสเลือดอีกครั้งผ่านทางลำไส้

เนื่องจากสารประกอบ Cd-MT-1 มีโมเลกุลขนาดเล็ก จึงสามารถกรองผ่านหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลไได้ และร้อยละ 90 ของสารประกอบ Cd-MT-1 ที่กรองผ่านจะถูกดูดซึมบริเวณส่วน S1 ของหลอดเลือดฝอยส่วนต้น (proximal tubule) โดยกระบวนการ endocytosis ผ่านโปรตีน megalin-cubilin complex หลังจากนั้นเมื่อแคดเมียมอยู่ในเซลล์หลอดเลือดฝอยจะทำลายหลอดเลือดฝอยผ่านกระบวนการต่าง ๆ ดังนี้⁵

1. กระตุ้น protein kinase C ส่งผลให้ DMT-1 (divalent metal transporter 1) ทำงานมากขึ้น เพิ่มการสร้างอนุมูลอิสระ (free radicals)
2. กระตุ้นการเกิดอนุมูลอิสระผ่านการยับยั้งการทำงานของไมโทคอนเดรียที่หลอดเลือดฝอยส่วนต้น และกระตุ้นเอนไซม์แคสเปส (caspase) ส่งผลให้เกิดการตายของเซลล์หลอดเลือดฝอยตามมา
3. กระตุ้นการทำงานของ MAP kinases เกิดการอักเสบตามมา
4. ยับยั้งการทำงานของ calcium-calmodulin complex และ $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ ในเซลล์อีกร้อยละ 10 ของสารประกอบ Cd-MT-1 ที่เหลือ จะถูกดูดซึมที่หลอดเลือดฝอยส่วนปลาย (distal tubule) แล้วไปยับยั้งการทำงานของช่องผ่าน

แคลเซียม (calcium channel) ส่งผลให้มีแคลเซียมรั่วในปัสสาวะตามมา

พิษจากสารแคดเมียมส่งผลให้เกิดทั้งไตวายเฉียบพลันและไตวายเรื้อรัง^(1, 5) ซึ่งระดับความรุนแรงของโรคจะสัมพันธ์กับปริมาณและระยะเวลาที่สัมผัสสาร โดยเมื่อได้รับพิษจากแคดเมียมเป็นเวลานานจะเกิดการทำลายหลอดเลือดฝอยและเนื้อเยื่อบริเวณรอบ ๆ หลอดไตฝอย และหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลไ ซึ่งอาจตรวจพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะได้ และส่วนใหญ่ของผู้ที่ได้รับสารพิษจะเกิดโรคไตวายเรื้อรังในเวลาต่อมา⁵

ในปี พ.ศ. 2546 มีการตรวจพบพิษจากแคดเมียมในประชากรที่อาศัยอยู่ใน เขตอำเภอแม่สอด จังหวัดตาก ซึ่งได้รับพิษผ่านการรับประทานข้าวและดื่ม น้ำที่ปนเปื้อนสารแคดเมียม โดยค่าเฉลี่ยของแคดเมียมในปัสสาวะประมาณ 5 ไมโครกรัม/กรัมครีเอตินิน และตรวจพบปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นผลจากความผิดปกติของหลอดเลือดฝอยส่วนต้น แต่จากการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับพิษจากแคดเมียมกับการเกิดโรคไตวายเรื้อรัง¹⁴

1.3 สารตะกั่ว

ตะกั่วเป็นโลหะหนักที่ใช้เป็นส่วนประกอบในน้ำมันเชื้อเพลิงรถยนต์ (antiknock), สารเคมีในโรงงานอุตสาหกรรม เช่น สีตกแต่งภาชนะบรรจุอาหาร, แบตเตอรี่, ปุ๋ยเคมี เป็นส่วนประกอบในภาชนะหุงต้มคุณภาพต่ำ และปนเปื้อนในสมุนไพร

ตะกั่วดูดซึมเข้าทางร่างกายโดยทางการหายใจ, การรับประทาน, มีเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่ดูดซึมผ่านทางผิวหนัง ร้อยละ 90 ของสารตะกั่วที่เข้าสู่ร่างกายจะสะสมอยู่ที่กระดูก (ค่าครึ่งชีวิต 10-30 ปี) และไชกระดูก (ค่าครึ่งชีวิต 1-16 ปี), ร้อยละ 4 จะอยู่ในกระแสเลือดโดยส่วนใหญ่จับกับเม็ดเลือดแดง (ค่าครึ่งชีวิต 30 วัน) และอีกประมาณร้อยละ 2 จะสะสมตามเนื้อเยื่อเกี่ยวพันของร่างกาย (ครึ่งชีวิต 40 วัน)⁵ ซึ่งหลายการศึกษาพบว่าประชากรที่อาศัยในแถบประเทศกำลังพัฒนา มีโอกาสสัมผัสและตรวจพบระดับสารตะกั่วในเลือดสูงกว่าประชากรที่อาศัยในแถบประเทศที่พัฒนาแล้ว⁽⁵⁾ นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารตะกั่วตั้งแต่วัยเด็กยังส่งผลต่อพัฒนาการทางสมอง, การทำงานของไชกระดูก และเกิดโรคไตเรื้อรังจากการอักเสบที่ตำแหน่งหลอดเลือดฝอยและเนื้อเยื่อรอบ ๆ หลอดไตฝอยในเวลาต่อมา¹⁵

มีการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษจากตะกั่วตั้งแต่วัยเด็กที่ รัฐควินส์แลนด์ ประเทศออสเตรเลีย พบว่าเมื่อเด็กเหล่านี้โตขึ้นจะมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคไตอักเสบเรื้อรัง¹³

โดยการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังกับพันธุกรรมระดับของสารตะกั่วในเลือดที่สูง แต่บางการศึกษาพบว่าแม้ระดับสารตะกั่วในเลือดจะน้อยกว่า 5 มก./ดล⁵ (เดิมยอมรับค่าสารตะกั่วในเลือดที่ระดับน้อยกว่า 5-10 มก./ดล.) ก็ยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังได้เช่นกัน

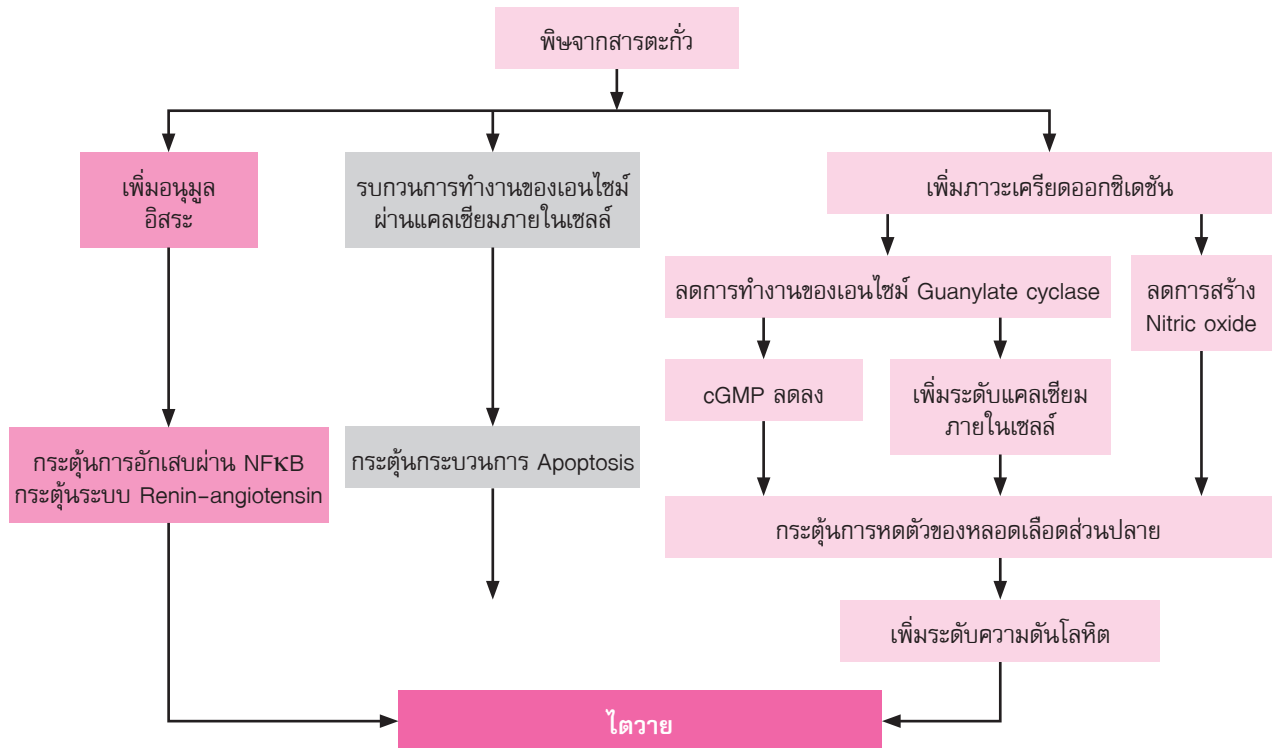
ข้อมูลปัจจุบันพบว่า ระดับสารตะกั่วในเลือดที่มากกว่า 60 ไมโครกรัม/ดล. ในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากตะกั่วอย่างต่อเนื่องสามารถส่งผลให้เกิดโรคไตเรื้อรัง และโรคไตแฟนโคนิ (Fanconi syndrome) ได้^{1,16} และหลังการณรงค์ใช้สารอื่นทดแทนสารตะกั่วพบว่าอัตราการเกิด โรคไตเรื้อรังลดลงอย่างชัดเจน และมีการศึกษาโดยการให้สาร calcium EDTA เพื่อจับและขับสารตะกั่ว ออกจาก

ร่างกาย(chelation) พบว่าการลดระดับสารตะกั่วช่วยชะลอความเสื่อมของไตในผู้ที่ได้รับ สารพิษจากตะกั่วเรื้อรังได้^{17,18}

ลักษณะขึ้นเนื้อไตของผู้ป่วยพิษสารตะกั่วเรื้อรังที่แตกต่างจากไตเรื้อรังจากสาเหตุทั่วไป คือ จะพบ intranuclear inclusion bodies ในเซลล์บุหลอดไตฝอย(renal tubule) และจากการตรวจชิ้นเนื้อไตผู้ที่เสียชีวิตจากภาวะไตวายยูรีเมียจากการได้รับพิษของสารตะกั่ว พบพังผืดบริเวณหลอดไตฝอยและเนื้อเยื่อบริเวณรอบๆ หลอดไตฝอย หลอดเลือดฝอยไกลเมอรูลูแซ็ง และพบเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ กระจายอยู่ทั่วไปโดยเฉพาะใต้ต่อเยื่อหุ้มไต¹⁹

ปัจจุบันเชื่อว่าสารพิษจากตะกั่วส่งผลให้เกิดไตวายผ่านทางกระบวนการ ดังนี้ (รูปที่ 2)⁵

1. การเพิ่มขึ้นของอนุมูลอิสระ ทำให้กระตุ้นการอักเสบและระบบ renin-angiotensin
2. การเพิ่มขึ้นของภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) ส่งผลให้ความดันภายในหลอดเลือดไตสูงขึ้น จากการลดลงของ nitric oxide และเอนไซม์ guanylate cyclase
3. กระตุ้นกระบวนการ apoptosis



รูปที่ 2 กลไกของการบาดเจ็บที่ไตจากการสัมผัสสารตะกั่ว

(ดัดแปลงจาก Sabath E, et al. Nefrologia 2012; 32(3): 279-86.)

1.4 โครเมียม

โครเมียมเป็นโลหะหนักที่ใช้ในอุตสาหกรรมคอนกรีตซีเมนต์, ชูบโลหะ หรือสีย้อมเครื่องหนังโครเมียมที่อยู่ในรูป hexavalent chromium (Chromium VI) จะมีความเป็นพิษต่อร่างกายมนุษย์ โดย โครเมียมเข้าสู่ร่างกายผ่านทางทางบริโภค, ทางหายใจ มีเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่ซึมผ่านทางผิวหนัง และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 1 เดือน

โครเมียมเมื่อเข้าสู่ร่างกาย ส่วนใหญ่จะสะสมที่หลอดไตฝอยส่วนต้น และกระตุ้นให้เกิด reactive oxygen species (ROS) ซึ่งจะทำลายหลอดไตฝอยและเนื้อเยื่อบริเวณรอบๆ หลอดไตฝอย ผู้ที่มีประวัติสัมผัสสารโครเมียมเรื้อรังจะตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ ซึ่งเชื่อว่าเป็นผลต่อเนื่องจากการอักเสบเรื้อรังและเกิดพังผืดที่ตำแหน่งหลอดไตฝอยและเนื้อเยื่อรอบๆ หลอดไตฝอย ซึ่งความรุนแรงของโรคจะสัมพันธ์กับปริมาณและระยะเวลาที่ได้รับสารพิษ⁵

1.5 ฟลูออไรด์

เป็นสารที่ใช้ในกระบวนการผลิตปุ๋ยเคมี, เป็นส่วนประกอบการผลิตภาชนะหุ้มเคลือบโลหะหรือภาชนะดินเผาที่ไม่มีคุณภาพ

หรือใช้ในผลิตภัณฑ์บำรุงรักษาฟัน

การเกิดพิษโดยส่วนใหญ่เข้าสู่ร่างกายทางการรับประทาน ซึ่งมักปนเปื้อนมากับน้ำดื่มในรูปของ fluorosilicic acid หรือ sodium silicofluoride, การใช้ภาชนะหุ้มเคลือบภาชนะที่มีสารปนเปื้อนของสารประกอบ alumina-fluoride และจากใบชาที่ปนเปื้อน มีเพียงส่วนน้อยที่เข้าสู่ร่างกายผ่านทางหายใจหรือทางผิวหนัง

ฟลูออไรด์ที่อยู่ในร่างกายจะถูกดูดซึมผ่านหลอดไตฝอยส่วน loop of Henle ผ่านกระบวนการแพร่ (non-ionic diffusion) ในรูปของ hydrogen fluoride ต่อจากนั้นจะไปยังยังการทำงานของปั๊มคลอไรด์ ตรงตำแหน่ง ascending limb ของ loop of Henle ในส่วนเมดัลลา⁵ ซึ่งการดูดซึมของฟลูออไรด์จะเพิ่มขึ้นในภาวะที่ร่างกายขาดน้ำ หรือปัสสาวะมีความเป็นกรดสูง

ในช่วงพ.ศ.2520 เริ่มมีรายงานการเกิดโรคไตวายเฉียบพลันจากพิษของฟลูออไรด์ ผ่านทางการกระตุ้นการสร้างอนุมูลอิสระ ส่งผลให้เกิดเสื่อมของหลอดไตฝอยและเนื้อเยื่อรอบๆ หลอดไตฝอย นอกจากนี้การได้รับพิษจากฟลูออไรด์ต่อเนื่องเป็นเวลานานในผู้ป่วยที่มีภาวะไตเรื้อรังเดิมจะส่งผลให้เกิดพังผืดบริเวณหลอดไตฝอยและ

เนื้อเยื่อรอบ ๆ หลอดไตฝอยเพิ่มขึ้น⁵

1.6 สารปรอท

เป็นโลหะหนักที่ปนเปื้อนสู่ธรรมชาติในขั้นตอนของการถลุงแร่ และมักนำมาเป็นส่วนผสมของโลหะอุดฟัน (dental amalgams) สารปรอทเข้าสู่ร่างกายผ่านทางหายใจ, รับประทาน และทางผิวหนัง และสามารถทำให้เกิดโรคไตได้ ทั้งในรูปของสารประกอบอินทรีย์ (organic mercury) หรือสารประกอบอนินทรีย์ (inorganic mercury) โดยสารปรอทในรูปสารประกอบอินทรีย์ ส่งผลให้เกิดการตายของเซลล์หลอดไตฝอย (acute tubular necrosis) และมีโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้น¹³ และสารปรอททั้งในรูปสารประกอบอนินทรีย์ และสารประกอบอินทรีย์ สามารถทำให้เกิดภาวะ membranous glomerulonephritis และ minimal change disease^{18,20} โดยระดับสารปรอทที่สูงในเลือดสัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลง²¹ แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่าพิษจากสารปรอททำให้เกิดไตวายระยะสุดท้าย

2. การอาศัยหรือทำงานในสิ่งแวดล้อมที่อุณหภูมิสูง

โรค CKDu เริ่มมีรายงานครั้งแรกในประเทศแถบอเมริกากลาง เช่น นิการากัว, เอลซัลวาดอร์²² ช่วงแรกใช้ชื่อ โรคไตเมโสอเมริกัน (mesoamerican nephropathy) ตามลักษณะภูมิศาสตร์ของประเทศที่มีการรายงาน ซึ่งส่วนใหญ่เป็นประเทศที่มีภูมิอากาศร้อนตามแนวเส้นศูนย์สูตร และขาดความพร้อมด้านระบบสาธารณสุข และยังพบว่าประชากรที่มักเกิดโรคจะเป็นผู้ชายอายุน้อย และทำการเกษตรในพื้นที่ลุ่มต่ำกว่าระดับน้ำทะเล โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประชากรที่ทำงานท่ามกลางแสงแดดและอุณหภูมิสูง^{6,23} ซึ่งไม่พบสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคไตวายทั่วไป เช่น เบาหวาน, ความดันโลหิตสูง และเมื่อตรวจหาการบาดเจ็บของไตในประชากรกลุ่มนี้ หลังจากทำงานหนักในสภาวะอากาศร้อน ด้วยการตรวจวัดระดับ NGAL, NAG, Interleukin 18 (IL-18) และหาปริมาณอัลบูมินที่รั่วในปัสสาวะ¹ พบว่ามีการบาดเจ็บของไตเกิดขึ้น²⁴

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการทำงานหนักกลางแจ้งกับในร่ม พบว่าค่าอัตราการกรองของไตจะลดลงมากกว่าในกลุ่มที่ทำงานกลางแจ้ง²⁴ ซึ่งเมื่อทำการตรวจเลือดจะพบภาวะกรดยูริกสูงและโพแทสเซียมต่ำ¹ และเมื่อตรวจไตโดยวิธีอัลตราซาวด์ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังไตเมโสอเมริกัน จะพบขนาดไตที่เล็กลง²³

เมื่อตรวจชิ้นเนื้อไต จะพบลักษณะการการขาดเลือดเรื้อรังของโกลเมอรูล (chronic glomerular ischemia) หรือพบการทำลายหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลทำให้หลอดเลือดแข็ง ซึ่งบางครั้งอาจพบหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลที่หลงเหลืออยู่มีขนาดโตขึ้น เชื่อว่าเป็นการปรับตัวจากการที่จำนวนหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลลดลง และตรวจพบพังผืดบริเวณเนื้อเยื่อรอบ ๆ หลอดไตฝอยร่วมกับพบเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ และอาจพบการหนาตัวของผนังชั้นในหลอดเลือดแดงขนาดเล็กในไต⁶

สาเหตุของการเกิดโรค (รูปที่ 3) เชื่อว่าเป็นผลมาจาก²⁵

2.1 การทำงานในสภาวะแวดล้อมที่มีอุณหภูมิสูง ร่วมกับการได้รับสารน้ำและเกลือแร่ทดแทนไม่เพียงพอ ซึ่งจากการศึกษาของ Solís-Zepeda⁷ โดยการเปรียบเทียบน้ำหนักก่อนและหลังทำงาน ของคนงานไร่้อยู่ที่ทำงานท่ามกลางอุณหภูมิสูง แถบประเทศนิการากัว พบว่ามีน้ำหนักลดลงเฉลี่ย 2.6 กิโลกรัม ในกลุ่มประชากรได้รับสารน้ำทดแทนไม่เพียงพอ นอกจากนี้การได้

รับสารน้ำทดแทนไม่เพียงพอส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของระดับความเข้มข้นของปัสสาวะและเลือด รวมถึงระดับกรดยูริกในร่างกาย²⁶ ซึ่งพบว่าปริมาณน้ำดื่มทดแทนที่เพียงพอควรอยู่ที่ประมาณ 5-15 ลิตร²³

นอกจากนี้ในภาวะที่ร่างกายขาดน้ำจะเพิ่มความเป็นกรดในปัสสาวะ²⁷ ซึ่งมีสาเหตุมาจาก

1. มีการดูดกลับเกลียวโซเดียมไบคาร์บอเนตที่หลอดไตฝอยส่วนต้นเพิ่มขึ้น จากการสูญเสียโซเดียมทางเหงื่อขณะทำงาน
2. มีการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมนอัลโดสเตอโรน จากภาวะที่ร่างกายขาดน้ำ
3. มีการเพิ่มการขับกรดแลคติกจากกระบวนการเมตาบอลิซึมของกล้ามเนื้อลาย

เมื่อระดับกรดยูริกในเลือดสูงขึ้น ร่วมกับปัสสาวะมีความเข้มข้นและเป็นกรดสูง จะส่งผลให้เกิดการตกตะกอนของผลึกยูริกในปัสสาวะ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีอาการปัสสาวะขุ่นแสบขัด และภาวะที่ปัสสาวะมีความเป็นกรดมาก ๆ (พีเอช < 5.5) สามารถส่งเสริมให้เกิดไตวายเรื้อรังได้²⁷

สำหรับประเทศไทยมีการศึกษาเชิงระบาดวิทยาในกลุ่มผู้ใช้แรงงานพบว่า เพศชายทำงานท่ามกลางอากาศร้อนมากกว่าเพศหญิง และความเสี่ยงของการเกิดโรคไตวายเพิ่มขึ้น 2.22 เท่า ในคนที่ทำงานท่ามกลางสภาวะแวดล้อมที่มีอุณหภูมิสูงนาน ๆ²⁸ ซึ่งเชื่อว่าสัมพันธ์กับภาวะที่ร่างกายขาดสารน้ำและส่งผลให้เกิดไตวายได้จาก

1. ปริมาณเลือดที่ไปยังไตลดลง ทำให้ลดอัตราการกรองไตและปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงหลอดเลือดฝอย
2. ภาวะที่ร่างกายขาดน้ำบ่อย ๆ ทำให้ระดับความเข้มข้นของเลือดสูงขึ้น และส่งผลต่อการเปลี่ยนน้ำตาลกลูโคส ผ่าน polyol pathway ได้เป็นฟรุกโตสและซอร์บิทอล ซึ่งอาศัยเอนไซม์ aldose reductase ตรงตำแหน่งหลอดไตฝอยส่วนต้น และฟรุกโตสที่ได้จะถูกเมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์ fructokinase เกิดเป็นอนุโมลิสระทำลายเนื้อไตจนเป็นพังผืดในเวลาต่อมา

2.2 การสลายตัวของกล้ามเนื้อลาย (rhabdomyolysis) บ่อย ๆ จากการทำงาน ทำให้ปริมาณกรดนิวคลีอิกที่ได้จากการสลายกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น ส่งผลให้กรดยูริกในเลือดสูงขึ้น²⁷

2.3 การเพิ่มขึ้นของระดับกรดยูริกในเลือด และมีการดูดกลับกรดยูริกในเซลล์หลอดไตฝอยส่วนต้นเพิ่มขึ้น ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของสารอนุโมลิสระ เกิดการอักเสบและทำลายเซลล์หลอดไตฝอย ในที่สุดเกิดการทำลายหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูล ทำให้หลอดเลือดแข็ง และพังผืดบริเวณเนื้อเยื่อรอบ ๆ หลอดไตฝอยตามมา²⁹ นอกจากนี้ระดับของกรดยูริกในเซลล์เยื่อหลอดไตฝอยส่วนต้นจะเพิ่มขึ้นอีกถ้าร่างกายอยู่ในภาวะขาดน้ำและระดับกรดยูริกในเลือดที่สูงจะไปกระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือดแดงขนาดเล็กในไต ทำให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลงมากยิ่งขึ้น (รูปที่ 4)

2.4 รับประทานน้ำตาลฟรุกโตสในปริมาณมากช่วงที่ร่างกายมีภาวะขาดน้ำ จะเพิ่มการดูด

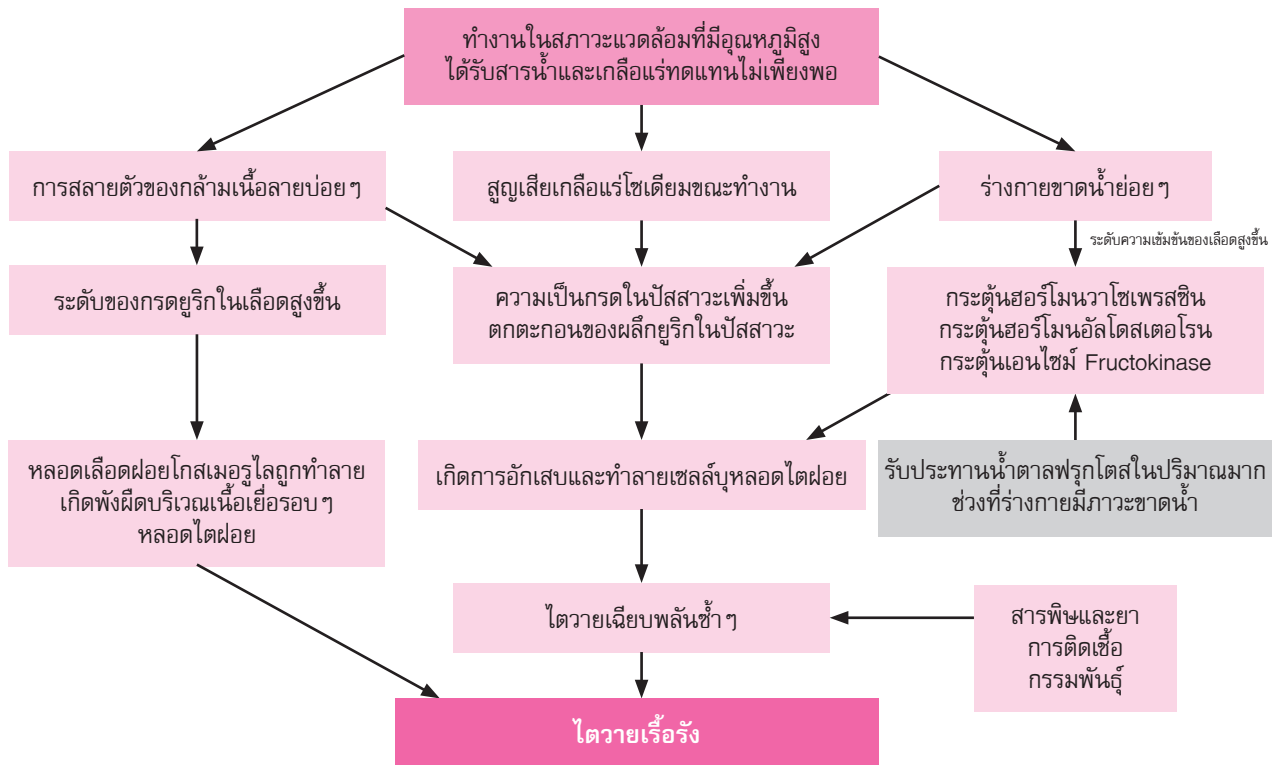
2.5 ซึมของน้ำตาลฟรุกโตสเข้าในเซลล์หลอดไตฝอย ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของอนุโมลิสระและการอักเสบของไต จากการเปลี่ยนน้ำตาลฟรุกโทส โดยเอนไซม์ Fructokinase ผ่านทาง Polyol pathway⁵

2.6 มีประวัติการได้รับสารพิษในกระบวนการเกษตรกรรม เช่น สารเคมีทางการเกษตร, โลหะหนัก

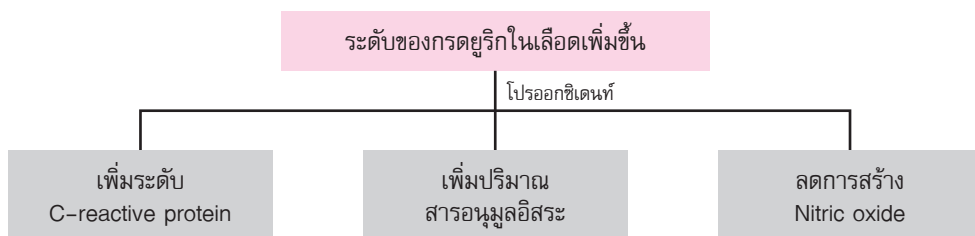
2.7 การรับประทานยาแก้ปวด เช่น NSAIDs เป็นประจำ การติดเชื้อ ได้แก่ การติดเชื้อเลปโตสไปโรซิส โดยมีติดตามผู้ป่วย

ที่ติดเชื้อเลปโตสไปโรซิส ทางตอนใต้ของประเทศไทย พบว่าการติดเชื้อเลปโตสไปโรซิสเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตวายเรื้อรังได้ในอนาคต³⁰

2.8 กรรมพันธุ์



รูปที่ 3: กลไกการเกิดโรคไตเรื้อรังจากภาวะขาดน้ำเนื่องจากการทำงานหรือออกกำลังกายในสิ่งแวดล้อมที่มีอุณหภูมิสูง (ดัดแปลงจาก Carlos Roncal-Jimenez, et al. AJKD 2016; 67(1): 20–30.)



รูปที่ 4 แสดงผลของภาวะระดับกรดยูริกในเลือดสูง

จากปัจจัยเสี่ยงข้างต้น อาจเป็นเหตุผลที่อธิบายว่าทำไมจึงมีรายงานการเกิดโรค CKDu ในประเทศที่ยากจนซึ่งส่วนใหญ่ทำการเกษตรและมีความเสี่ยงต่อการสัมผัสสารพิษมากกว่าประชากรในประเทศที่พัฒนาแล้ว

3. ปัจจัยอื่นๆ ที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะไตวายมากขึ้น⁷ ได้แก่ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำเรื้อรัง ซึ่งส่งผลให้เกิดพังผืดในเนื้อเยื่อรอบๆ หลอดไตฝอย, น้ำหนักแรกคลอดต่ำ หรือมีประวัติการได้รับสารพิษตั้งแต่เด็ก

4. พฤติกรรมการใช้ชีวิต

นอกจากปัจจัยเสี่ยงที่กล่าวมาข้างต้น ในบางครั้งความเสี่ยงต่อโรคอาจเกิดจากพฤติกรรมการใช้ชีวิตของตัวผู้ป่วยเอง ได้แก่

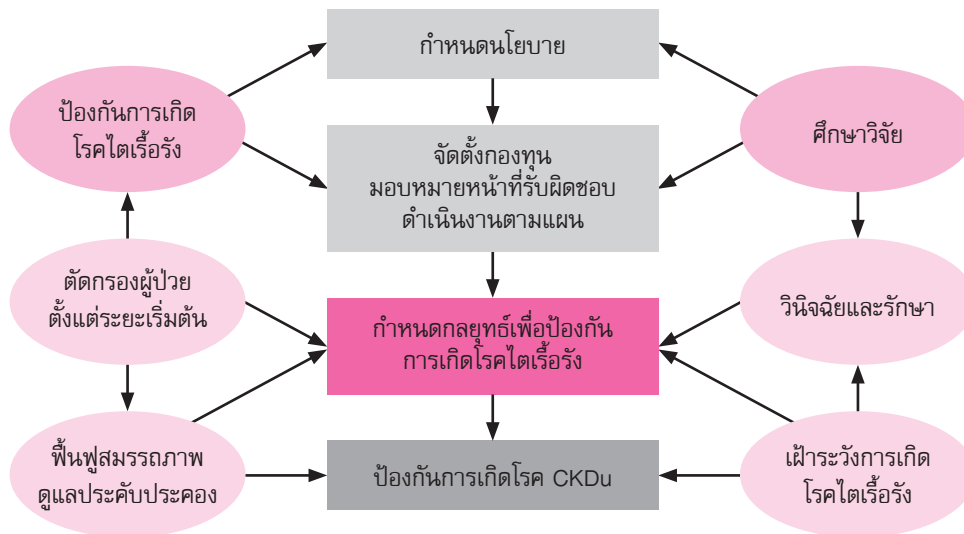
1. การบริโภคน้ำดื่มที่ไม่สะอาด บรรจุในขวดพลาสติกและโดนความร้อนสูงจากแสงแดด
2. ใช้ภาชนะอลูมิเนียมคุณภาพต่ำซึ่งมีการปนเปื้อนของโลหะหนักในการประกอบอาหาร
3. ใช้สารเคมีในการเกษตรเกินความจำเป็นและไม่มีอุปกรณ์ป้องกันที่เหมาะสม
4. เก็บสารเคมีไว้ในสถานที่เดียวกันกับที่เก็บอาหาร
5. รับประทานอาหารจำพวกคาร์โบไฮเดรต (รวมถึงน้ำตาลฟรุกโตส) และโซเดียม มากเกินไปไม่ได้สัดส่วนทางโภชนาการ ส่งผลให้เกิดภาวะขาดสารอาหารกลุ่มอื่น เช่น โปรตีน หรือไขมัน และมีการเพิ่มขึ้นของภาวะเครียดออกซิเดชันตามมา

6. ทั้งสิ่งข่าระล้างหรือน้ำมันจากเครื่องยนต์ทางการเกษตรลงในแหล่งน้ำสาธารณะ
7. ดื่มน้ำปริมาณน้อยในช่วงที่อากาศร้อนและเสียเหงื่อมาก
8. พฤติกรรมอื่นๆ เช่น ใช้ยาแก้ปวดเป็นประจำในปริมาณมาก หรือดื่มเหล้าเถื่อน

VII. การป้องกันและรักษา

เนื่องจากปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดโรค CKDu มีหลากหลาย

และหลายปัจจัยสามารถป้องกันได้ เช่น หลีกเลี่ยงการใช้ปุ๋ยเคมี ยาฆ่าแมลงและกำจัดศัตรูพืช, หลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารและน้ำดื่มที่มีการปนเปื้อน, ดื่มน้ำทดแทนให้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย และหลีกเลี่ยงการใช้ยาแก้ปวดโดยเฉพาะกลุ่ม NSAIDs เป็นประจำ ซึ่งการลดความเสี่ยงในการเกิดโรคและให้การวินิจฉัยโรคตั้งแต่ระยะแรกๆ มีความสำคัญเป็นอย่างมาก นอกเหนือจากการให้ความรู้และสนับสนุนจากภาครัฐ ดังแสดงในรูปที่ 5



รูปที่ 5 แนวทางป้องกันและรักษาโรคไตเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด

(ดัดแปลงจาก Shehani A. Wimalawansa, et al. Environ Geochem Health 2016; 28: 33)

VIII. บทสรุป

เนื่องจาก CKDu มีสาเหตุเกี่ยวข้องกับหลายปัจจัย ดังที่กล่าวข้างต้น ซึ่งปัจจัยเสี่ยงส่วนใหญ่ที่เป็นสาเหตุการเกิด CKDu สามารถหลีกเลี่ยงหรือป้องกันได้ ดังนั้นการป้องกันและติดตามความเสี่ยงจึงน่าจะมีประโยชน์มากที่สุด โดยเริ่มจากค้นหาผู้ป่วยในกลุ่มเสี่ยงให้ข้อมูลความรู้รวมถึงวิธีป้องกันการเกิดโรค และคัดกรองผู้ป่วยโรคไตวายตั้งแต่ระยะเริ่มต้น เพื่อลดโอกาสการดำเนินโรคที่รุนแรงขึ้นจนยากต่อการรักษา และส่งผลกระทบต่อระบบเศรษฐกิจสังคมของประเทศในอนาคต ในส่วนของนโยบายรัฐควรจัดวางระบบเพื่อป้องกันลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด CKDu สนับสนุนการคัดกรองติดตามผู้ป่วย และจัดสรรงบประมาณเพื่อการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Lunyera J, Mohottige D, Von Isenburg M, Jeuland M, Patel UD, Stanifer JW. CKD of uncertain etiology: A systematic review. Clin J Am Soc Nephrol 2016;11(3):379–85.
2. Hossain MP, Goyder EC, Rigby JE, El Nahas M. CKD and poverty: a growing global challenge. Am J Kidney Dis 2009;53(1):166–74.
3. Merkin SS, Coresh J, Diez Roux AV, Taylor HA, Powe NR. Area socioeconomic status and progressive CKD: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am J Kidney Dis 2005;46(2):203–13.
4. Almaguer M, Lopez L, Silva LC, et al. Chronic interstitial nephritis

in agricultural communities: a worldwide epidemic with social, occupational and environmental determinants. Nephrol Dial Transplant 2017;32:234–41.

5. Wimalawansa SJ. The role of ions, heavy metals, fluoride, and agrochemicals: critical evaluation of potential aetiological factors of chronic kidney disease of multifactorial origin (CKDmfo/CKDu) and recommendations for its eradication. Environ Geochem Health 2016;38(3):639–78.
6. Wijkstrom J, Leiva R, Elinder CG, Leiva S, Trujillo Z, Trujillo L, et al. Clinical and pathological characterization of Mesoamerican nephropathy: a new kidney disease in Central America. Am J Kidney Dis 2013;62(5):908–18.
7. Correa-Rotter R, Wesseling C, Johnson RJ. CKD of unknown origin in Central America: the case for a Mesoamerican nephropathy. Am J Kidney Dis 2014;63(3):506–20.
8. el Khoury A, Atoui A. Ochratoxin a: general overview and actual molecular status. Toxins (Basel) 2010;2(4):461–93.
9. Hmaissia Khelifa K, Ghali R, Mazigh C, Aouni Z, Machgoul S, Hedhili A. Ochratoxin A levels in human serum and foods from nephropathy patients in Tunisia: where are you now? Exp Toxicol Pathol 2012;64(5):509–12.
10. Yoshida T, Kato K, Yokoi K, Oguri M, Watanabe S, Metoki N, et al. Association of gene polymorphisms with chronic kidney disease in Japanese individuals. Int J Mol Med 2009;24(4):539–47.

11. Mannino DM, Holguin F, Greves HM, Savage-Brown A, Stock AL, Jones RL. Urinary cadmium levels predict lower lung function in current and former smokers: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Thorax* 2004;59(3):194–8.
12. Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schulz C, Seiwert M, et al. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. *Int J Hyg Environ Health* 2002;205(4):297–308.
13. Said S, Hernandez GT. Environmental Exposures, Socioeconomics, Disparities, and the Kidneys. *Adv Chronic Kidney Dis* 22(1):39–45.
14. Honda R, Swaddiwudhipong W, Nishijo M, Mahasakpan P, Teeyakasem W, Ruangyutikarn W, et al. Cadmium induced renal dysfunction among residents of rice farming area downstream from a zinc-mineralized belt in Thailand. *Toxicol Lett* 2010;198(1):26–32.
15. Inglis JA, Henderson DA, Emmerson BT. The pathology and pathogenesis of chronic lead nephropathy occurring in Queensland. *J Pathol* 1978;124(2):65–76.
16. Khalil-Manesh F, Gonick HC, Cohen AH, Alinovi R, Bergamaschi E, Mutti A, et al. Experimental model of lead nephropathy. I. Continuous high-dose lead administration. *Kidney Int* 1992;41(5):1192–203.
17. Chen KH, Lin JL, Lin-Tan DT, Hsu HH, Hsu CW, Hsu KH, et al. Effect of chelation therapy on progressive diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and high-normal body lead burdens. *Am J Kidney Dis* 2012;60(4):530–8.
18. Lin JL, Lin-Tan DT, Hsu KH, Yu CC. Environmental lead exposure and progression of chronic renal diseases in patients without diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(4):277–86.
19. Bonnell JA, Ross JH, King E. Renal lesions in experimental cadmium poisoning. *Br J Ind Med* 1960;17:69–80.
20. Tang HL, Chu KH, Mak YF, Lee W, Cheuk A, Yim KF, et al. Minimal change disease following exposure to mercury-containing skin lightening cream. *Hong Kong Med J* 2006;12(4):316–8.
21. Miller S, Pallan S, Gangji AS, Lukic D, Clase CM. Mercury-associated nephrotic syndrome: a case report and systematic review of the literature. *Am J Kidney Dis* 2013;62(1):135–8.
22. Brooks DR, Ramirez-Rubio O, Amador JJ. CKD in Central America: a hot issue. *Am J Kidney Dis* 2012;59(4):481–4.
23. Weiner DE, McClean MD, Kaufman JS, Brooks DR. The Central American epidemic of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(3):504–11.
24. Laws RL, Brooks DR, Amador JJ, Weiner DE, Kaufman JS, Ramirez-Rubio O, et al. Biomarkers of Kidney Injury Among Nicaraguan Sugarcane Workers. *Am J Kidney Dis* 2016;67(2):209–17.
25. Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman DH. Resolving the enigma of the mesoamerican nephropathy: a research workshop summary. *Am J Kidney Dis* 2014;63(3):396–404.
26. Kupferman J, Amador JJ, Lynch KE, Laws RL, Lopez-Pilarte D, Ramirez-Rubio O, et al. Characterization of Mesoamerican Nephropathy in a Kidney Failure Hotspot in Nicaragua. *Am J Kidney Dis* 2016;68(5):716–25.
27. Wesseling C, Aragon A, Gonzalez M, Weiss I, Glaser J, Rivard CJ, et al. Heat stress, hydration and uric acid: a cross-sectional study in workers of three occupations in a hotspot of Mesoamerican nephropathy in Nicaragua. *BMJ Open*. 2016;6(12):e011034.
28. Tawatsupa B, Lim LL, Kjellstrom T, Seubsman SA, Sleight A. Association between occupational heat stress and kidney disease among 37,816 workers in the Thai Cohort Study (TCS). *J Epidemiol* 2012;22(3):251–60.
29. Nakagawa T, Cirillo P, Sato W, Gersch M, Sautin Y, Roncal C, et al. The conundrum of hyperuricemia, metabolic syndrome, and renal disease. *Intern Emerg Med* 2008;3(4):313–8.
30. Yang HY, Hung CC, Liu SH, Guo YG, Chen YC, Ko YC, et al. Overlooked risk for chronic kidney disease after Leptospirosis infection: A population-based survey and epidemiological cohort evidence. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9(10):e0004105.

Chronic kidney disease of uncertain etiology

Sompote Intarak, Sirirat Anutrakulchai

Division of Nephrology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is a worldwide public health concern because of its rising incidence, high morbidity & mortality and need of high treatment cost. Diabetes and hypertension remain the predominant causes of CKD. However, some patients have chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu) which the kidney biopsy and laboratory investigations show characteristics of chronic tubulointerstitial disease. Previously, prevalence of CKDu was reported highly in countries with poverty, insanitation and agricultural-based economies but current data show CKDu are emerging in both developed and underdeveloped countries, therefore, other factors addition to poverty may play a role. The multifactorial risks predisposing to CKDu include male, 30–50 years of age, family history of CKDu, manual labor under very hot conditions and inadequate replacement of water, living in high altitude areas and history of chemical and biological toxins exposure from occupations or a daily living. Several these risk factors are preventable, but most of people still lack of awareness. Although causes of CKDu remain unknown but many studies have shown that reducing these risk factors can prevent or delay kidney failure in the future.

Keywords : chronic kidney disease of unknown cause, chemical and biological toxin

บทบาทของยาจับฟอสเฟตที่มีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบเพื่อควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต

ศิริมล หวังคุณธรรม, บัณฑิตา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง เป็นหนึ่งในความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูกในโรคไตวายเรื้อรัง มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต การจำกัดอาหารและการบำบัดทดแทนไตส่วนใหญ่ไม่เพียงพอสำหรับการควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือดให้เป็นปกติ ยาจับฟอสเฟตมีประสิทธิภาพดีในการจับกับฟอสเฟตในอาหารที่ลำไส้ ปัจจุบันยาจับฟอสเฟตมีหลายชนิด แตกต่างกันที่ความสามารถทนต่อผลข้างเคียง รวมถึงผลข้างเคียงที่คาดว่าจะเกิดขึ้นของยาแต่ละชนิด ยาจับฟอสเฟตที่มีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบ เป็นยากลุ่มใหม่ของยาจับฟอสเฟตที่มีการทดลองทางคลินิก ทั้ง ferric citrate และ sucroferriic oxyhydroxide มีประสิทธิภาพดีในการลดระดับฟอสเฟตในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต และประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาจับฟอสเฟตชนิดอื่นที่มีใช้ในปัจจุบัน นอกจากนี้มีประโยชน์อื่นที่ได้รับจากยาจับฟอสเฟตที่มีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบ ได้แก่ ส่วนใหญ่ทนผลข้างเคียงได้ ลดจำนวนเม็ดยาที่รับประทานต่อวัน ทำให้ความสม่ำเสมอในการรับประทานยาดีกว่า สามารถเพิ่มปริมาณเหล็กในร่างกายทั้ง ferritin และ transferrin saturation ทำให้ลดปริมาณการใช้ยาอีริโทโรโปอีตินและธาตุเหล็กที่ต้องให้ทางหลอดเลือดดำ รวมถึงลดระดับ fibroblast-growth factor23- ได้ ดังนั้นยาจับฟอสเฟตที่มีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบ อาจจะเป็นทางเลือกที่ดีในการใช้รักษาภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต การทบทวนบทความนี้มุ่งเน้นที่ยาจับฟอสเฟตที่มีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบ ซึ่งมีคุณสมบัติที่น่าสนใจและมีประโยชน์ในการปฏิบัติทางคลินิกในปัจจุบัน

คำสำคัญ : ยาจับฟอสเฟตที่มีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบ, บำบัดทดแทนไต, ฟอสเฟตในเลือดสูง

บทนำ

จากข้อมูลของประชากรทั่วโลกและประเทศไทย มีจำนวนผู้ป่วยไตวายเรื้อรังรวมถึงที่ได้รับการบำบัด ทดแทนไตเพิ่มจำนวนมากขึ้นเรื่อยๆ ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ระยะท้ายทั้งได้รับและไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต เนื่องจากไตไม่สามารถกำจัดฟอสเฟตทางปัสสาวะได้เพียงพอกับปริมาณที่บริโภคต่อวัน มีหลายการศึกษายืนยันว่าภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงสัมพันธ์กับอัตราเสียชีวิตโดยเฉพาะโรคหัวใจและหลอดเลือด¹ เนื่องจากฟอสเฟตในเลือดสูงมีผลเสียต่อร่างกายทำให้เกิดความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูกในโรคไตวายเรื้อรัง (Chronic kidney disease-Mineral and bone disorder, CKD-MBD) นำไปสู่การสะสมของแคลเซียมตามร่างกาย โดยเฉพาะผนังของหลอดเลือดแดง นอกจากนี้ทำให้เกิดความผิดปกติของการหมุนเวียนของกระดูก (bone turnover) และการจับของแคลเซียมและฟอสเฟตในกระดูก (mineralization) นำไปสู่ภาวะกระดูกบางและหักง่าย² ดังนั้นการรักษาภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง จึงมีความสำคัญในการลดอัตราเสียชีวิตและป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่เกิดตามมา การรับประทานยาจับฟอสเฟตมีบทบาทสำคัญ เนื่องจากการจำกัดอาหาร และการบำบัดทดแทนไตส่วนใหญ่ไม่เพียงพอสำหรับ

การควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือดให้เป็นปกติ โดยยาจับฟอสเฟตมีหลายชนิด การเลือกใช้ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ได้แก่ ระดับแคลเซียมในเลือด ผลข้างเคียงของยา จำนวนเม็ดยา และราคา³ เป็นต้น

ยาจับฟอสเฟตที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ มีประสิทธิภาพดี ราคาไม่แพง แต่มีข้อมูลทำให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูง และการสะสมของแคลเซียมโดยเฉพาะที่หลอดเลือดและลิ้นหัวใจได้ ส่วนยาจับฟอสเฟตที่ปราศจากแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ ได้แก่ sevelamer และ lanthanum มีประสิทธิภาพดี ลดการสะสมของแคลเซียมที่หลอดเลือดและลิ้นหัวใจ แต่มีราคาแพง นอกจากนี้มีข้อมูลการลดอัตราเสียชีวิตในรายที่ได้รับ sevelamer เมื่อเปรียบเทียบกับยาจับฟอสเฟตที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ แต่ข้อเสียของ sevelamer คือจำนวนเม็ดยาที่รับประทานต่อวันมีปริมาณมาก ส่วน lanthanum มีจำนวนเม็ดยาที่รับประทานต่อวันน้อยกว่า แต่เนื่องจากยามีการดูดซึมผ่านผนังลำไส้ ซึ่งอาจทำให้มีการสะสมในร่างกายในระยะยาวได้ แม้ยังไม่มียารายงานอาการทางคลินิกเกิดขึ้น

ปัจจุบันมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงยาจับฟอสเฟตกลุ่มใหม่ที่มีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบ โดยมี 2 ชนิด ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (United States Food and Drug Administration, FDA) ในการรักษาภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง

ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต คือ sucroferric oxyhydroxide และ ferric citrate มีข้อมูลว่าประสิทธิภาพดี ลดจำนวนเม็ดยาที่รับประทานต่อวัน เพิ่มปริมาณเหล็กในร่างกาย ทำให้ลดปริมาณการใช้ยาอีริโทรพอยติน (erythropoietin, EPO) และธาตุเหล็กที่ต้องให้ทางหลอดเลือดดำ นอกจากนี้ไม่ทำให้เกิดแคลเซียมในเลือดสูง ผลข้างเคียงส่วนใหญ่ไม่รุนแรง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนผลข้างเคียงได้ และยังไม่มีความเสี่ยงของการเกิดโทษร้ายแรงในมนุษย์

วัตถุประสงค์

บทความนี้เป็นการรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับยาจับฟอสเฟต กลุ่มใหม่ที่มีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบ ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ทั้งการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และการล้างไตทางช่องท้อง เพื่อทราบถึงโครงสร้างและเภสัชจลนศาสตร์ กลไกการออกฤทธิ์ ประสิทธิภาพ ผลข้างเคียง ปฏิกริยาระหว่างยาอื่น และประโยชน์เพิ่มเติมจากผลของยา รวมถึงความคุ้มค่าในการใช้ยาเพื่อเกิดประโยชน์สูงสุดในการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

หลักการรักษาฟอสเฟตในเลือดสูงในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต³

หลักการรักษาภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง ประกอบด้วย การจำกัดอาหารที่มีฟอสเฟตสูง การบำบัดทดแทนไตทั้งการล้างไตทางช่องท้องหรือการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และการรับประทานยาจับฟอสเฟต

การจำกัดอาหารฟอสเฟตสูง ได้แก่ ถั่ว นม เนื้อสัตว์ และอาหารแปรรูปต่าง ๆ รวมถึงเครื่องดื่มต่าง ๆ เช่น ชา กาแฟ เครื่องดื่มแอลกอฮอล์ และน้ำอัดลม เป็นต้น โดยหลักการทั่วไป ปริมาณฟอสเฟตที่แนะนำให้บริโภคน้อยกว่า 800 ถึง 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน⁴ อย่างไรก็ตามเห็นได้ว่าการจำกัดอาหารฟอสเฟตสูงจึงเป็นการจำกัดอาหารโปรตีนร่วมด้วย ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะทุพโภชนาการได้ ดังนั้นอาศัยหลักการที่ว่าฟอสเฟตดูดซึมจากอาหารที่รับประทานสูงถึงร้อยละ 60-70 แต่ทำได้ลำบากและอาจทำให้เกิดภาวะทุพโภชนาการได้

การบำบัดทดแทนไต ปริมาณฟอสเฟตที่ขจัดได้ขึ้นกับหลายปัจจัย พบว่าวิธีการล้างไตทางช่องท้อง ความสามารถในการขจัดฟอสเฟตในเลือดต่ำกว่าการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม แต่อย่างไรก็ตามการล้างไตทางช่องท้องทำทุกวันจึงถือว่ามีประสิทธิภาพที่ดีในการขจัดฟอสเฟตในร่างกาย ส่วนวิธีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ความสามารถในการขจัดฟอสเฟตขึ้นกับระยะเวลาในการทำแต่ละครั้ง และความถี่ของการฟอกเลือด โดยหากทำระยะเวลานาน หรือเพิ่มความถี่ของการฟอกเลือด จะเพิ่มการขจัดฟอสเฟตในเลือดได้ การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบทั่วไป ระยะเวลาครั้งละ 4 ชั่วโมง สามารถขจัดฟอสเฟตในเลือดได้ 972 ± 312 มิลลิกรัม⁵ ส่วนการฟอกเลือดด้วยวิธี hemodiafiltration ระยะเวลาครั้งละ 4 ชั่วโมง สามารถขจัดฟอสเฟตในเลือดเพิ่มขึ้นเป็น $1,159 \pm 296$ มิลลิกรัม⁵

ดังนั้นการจำกัดอาหารรวมถึงการบำบัดทดแทนไตส่วนใหญ่ไม่เพียงพอในการควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือด ยาจับฟอสเฟตจึงมีบทบาทสำคัญ ปัจจุบันยาจับฟอสเฟตมีหลายชนิด ได้แก่

ยาจับฟอสเฟตที่มีอะลูมิเนียมเป็นส่วนประกอบ ยาจับฟอสเฟตที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ ยาจับฟอสเฟตที่ปราศจากแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ ได้แก่ lanthanum และ sevelamer มีการรวบรวมข้อมูลของยาจับฟอสเฟตหลายชนิด พบว่าประสิทธิภาพในการลดระดับฟอสเฟตในเลือดไม่ต่างกันเมื่อใช้ยาด้วยขนาดเหมาะสม⁶ ยาจับฟอสเฟตที่มีอะลูมิเนียมเป็นส่วนประกอบ มีประสิทธิภาพดี แต่ควรใช้ติดต่อกันน้อยกว่า 4 สัปดาห์⁶ เนื่องจากอะลูมิเนียมจะสะสมในร่างกาย ทำให้เกิดความผิดปกติของระบบประสาท เกิดโรคกระดูกนุ่ม (osteomalacia) ภาวะโลหิตจาง ส่วนยาจับฟอสเฟตที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ มีประสิทธิภาพดี ราคาถูก แต่มีการใช้ลดลงเนื่องจากมีรายงานเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูง หรือแคลเซียมสะสมตามหลอดเลือดและลิ้นหัวใจ มีข้อมูลการศึกษาของ Nigar Sekercioglu และคณะ⁷ เป็นการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (network meta-analysis) ของยาจับฟอสเฟตหลายชนิด พบว่าในกลุ่มที่ได้ยาจับฟอสเฟตที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ มีอัตราเสียชีวิตมากกว่ายาจับฟอสเฟตกลุ่มอื่น

ปัจจุบันยาจับฟอสเฟตที่ปราศจากแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ ได้แก่ sevelamer และ lanthanum มีการใช้แพร่หลายมากขึ้นเนื่องจากประสิทธิภาพดี ไม่เกิดแคลเซียมในเลือดสูง และมีข้อมูลการลดปริมาณแคลเซียมสะสมที่หลอดเลือดและลิ้นหัวใจได้ นอกจากนี้ sevelamer สามารถลดระดับไขมันโคเลสเตอรอล และ low-density lipoprotein (LDL) และเพิ่มไขมันชนิด high-density lipoprotein (HDL) รวมถึงลดกรดยูริกในเลือดได้ แต่ยามีราคาแพง และจำนวนเม็ดยาที่รับประทานต่อวันปริมาณมาก ซึ่งอาจมีผลต่อความสม่ำเสมอในการรับประทาน นอกจากนี้มีข้อมูลการสะสมของ lanthanum ในร่างกาย เช่นกระดูกและตับ ถึงแม้ยังไม่มียารายงานอาการทางคลินิกเกิดขึ้นหลังติดตามไป 3 และ 6 ปีตามลำดับ จึงต้องเฝ้าระวังและติดตามการเกิดพิษต่อไป โดยสามารถสรุปข้อมูลประสิทธิภาพ ขนาด จำนวนเม็ดยาที่รับประทานต่อวัน และราคายาจับฟอสเฟตชนิดต่าง ๆ ในตารางที่ 1 และสรุปข้อดีข้อเสียของยาจับฟอสเฟตแต่ละชนิดในตารางที่ 2

เห็นได้ว่าปัจจุบันยาจับฟอสเฟตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีประสิทธิภาพดี แต่ปัญหาสำคัญของการใช้ยาแต่ละชนิดคือ ผลข้างเคียง ราคา จำนวนเม็ดยาที่รับประทานต่อวัน และความสม่ำเสมอในการรับประทานยาทำให้ประสิทธิภาพของการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร จึงมีการคิดค้นยาจับฟอสเฟตชนิดใหม่ที่มีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบ เพื่อลดปัญหาดังกล่าว

ยาจับฟอสเฟตที่มีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบ

เป็นยาใหม่ที่ได้รับการรับรองจาก FDA เพื่อใช้รักษาภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ปัจจุบันประกอบด้วย 2 ชนิด sucroferric oxyhydroxide ได้รับการรับรองจาก FDA เดือนธันวาคม ปี ค.ศ. 2013 และ ferric citrate ได้รับการรับรองจาก FDA เดือนกันยายน ปี ค.ศ. 2014 ยาทั้งสองชนิดมีประสิทธิภาพในการลดฟอสเฟตในเลือดเป็นอย่างดี โดยมีความแตกต่างกันในแง่ของโครงสร้างทางเคมี การดูดซึมเหล็กเข้าสู่ร่างกาย และผลข้างเคียงจากยา ดังจะได้อธิบายละเอียดต่อไปในบทความนี้

ตารางที่ 1 ขนาดยาจับฟอสเฟตในอาหารต่อวัน และราคาขาย

ยาจับฟอสเฟต	Phosphate binder equivalent dose of one tablet to 1 g of calcium carbonate	ขนาดยา (มิลลิกรัม) (เม็ดต่อวัน)	Pill burden (เม็ดต่อวัน)	ราคาขาย
Calcium Acetate	0.67	667 (6–12)	สูง	ต่ำ
Calcium carbonate	0.75	500–1,250 (3–6)	สูง	ต่ำ
Lanthanum	1.0	250–1,000 (3–6)	ต่ำ	สูง
Sevelamer	0.6	800 (6–12)	สูง	สูง
Sucroferric oxyhydroxide	1.6	500 มิลลิกรัม elemental iron ของขนาด 2,500 มิลลิกรัม Sucroferric oxyhydroxide (3–4)	ต่ำ	สูง
Ferric citrate	0.64	210 มิลลิกรัม elemental iron ของขนาด 1,000 มิลลิกรัม Ferric citrate (2–12)	สูง	สูง

ตารางที่ 2 ข้อดี และข้อเสียของยาจับฟอสเฟตในอาหารชนิดต่าง ๆ

ยาจับฟอสเฟต	ข้อดี	ข้อเสีย
อะลูมิเนียม	- ประสิทธิภาพดี - ราคาถูก	- ความผิดปกติของระบบประสาท - โรคกระดูกนุ่ม (Osteomalacia) - ภาวะโลหิตจาง - ท้องผูก คลื่นไส้ และอาเจียน
Calcium acetate/ Calcium carbonate	- ประสิทธิภาพดี - ราคาถูก	- ระดับแคลเซียมในเลือดสูง - เพิ่มการสะสมของแคลเซียมตามหลอดเลือดและลิ้นหัวใจ - Low bone turnover
Lanthanum	- ประสิทธิภาพดีมาก - ลดการสะสมของแคลเซียมตามหลอดเลือดและลิ้นหัวใจ - ลดจำนวนเม็ดยาที่รับประทานต่อวัน	- ราคาแพง - มีรายงานสะสมที่กระดูกและอวัยวะ ภายในแต่ยังไม่แสดงอาการทางคลินิก
Sevelamer carbonate	- ประสิทธิภาพดี - ลดการสะสมของแคลเซียมตามหลอดเลือดและลิ้นหัวใจ - ลดไขมันโคเลสเตอรอล, LDL และกรดยูริก	- ราคาแพง - จำนวนเม็ดยาที่รับประทานต่อวันปริมาณมาก - ท้องผูก
Sucroferric oxyhydroxide	- ประสิทธิภาพดีมาก - ลดจำนวนเม็ดยาที่รับประทานต่อวัน	- ถ่ายเหลว - อุจจาระเปลี่ยนสี - คลื่นไส้
Ferric citrate	- ประสิทธิภาพดี - เพิ่มปริมาณเหล็กในร่างกาย (Ferritin, Transferrin saturation) - ลดขนาดการใช้ยาอีริโทรโพอิติน และ ธาตุเหล็กที่ให้ทางหลอดเลือดดำ	- ถ่ายเหลว - ท้องอืด - ปวดท้อง

เภสัชวลนศาสตร์ และกลไกการออกฤทธิ์

Sucroferic oxyhydroxide

เดิมชื่อ PA 21 ชื่อทางการค้าคือ Velphoro® เป็นสารประกอบระหว่าง polynuclear trivalent iron (Fe3+) oxyhydroxide น้ำตาลซูโครส (sucrose) และแป้ง (starches) โดย Iron(III)-oxyhydroxide เป็นสารประกอบที่ไม่ละลายน้ำ⁸ การออกฤทธิ์อาศัยการแลกเปลี่ยนหมู่ hydroxyl กับฟอสเฟตในอาหาร แล้วขจัดฟอสเฟตออกทางอุจจาระ⁹

มีการศึกษาของ Maria Wilhelm และคณะ⁹ ประเมินความสามารถของยาในการจับฟอสเฟต และคุณสมบัติในการปล่อยธาตุเหล็ก เป็นการศึกษาในหลอดทดลอง (In vitro) สร้างสภาวะให้มีลักษณะคล้ายกับทางเดินอาหาร มีค่าความเป็นกรดต่าง(pH) ตั้งแต่ 1.2 ถึง 7.5 และเปรียบเทียบระหว่างภาวะที่มีฟอสเฟตและไม่มีฟอสเฟต พบว่ายาจับฟอสเฟตได้ดีที่สุดในภาวะที่มีอาหาร และมีค่า pH 2.5 หลังจากนั้นประสิทธิภาพลดลงตามค่า pH ที่สูงขึ้น นอกจากนี้พบว่า ยามีการปล่อยธาตุเหล็กน้อยกว่าร้อยละ 0.35 โดยเฉพาะในภาวะที่มีฟอสเฟต ดังนั้นโอกาสเกิดความเป็นพิษต่ำ

FDA แนะนำขนาดยา 1,500 ถึง 3,000 มิลลิกรัมต่อวัน รับประทานพร้อมอาหาร และเคี้ยว โดยจะมีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบ 500 มิลลิกรัม ของขนาดยา sucroferic oxyhydroxide 2,500 มิลลิกรัม

Ferric citrate

มีชื่อเรียกอีกชื่อว่า JTT-751 ชื่อทางการค้าคือ Zerenex™ สูตรโครงสร้างทางเคมี Fe+3, x(-3 ,2 ,1 propanetricarboxylic acid, -2hydroxy-), y (H2O) การออกฤทธิ์ขจัดฟอสเฟต โดยประจุบวกของธาตุเหล็กที่อยู่ในรูป Ferric (Fe+3) จับกับฟอสเฟตที่อยู่ในอาหาร ซึ่งเป็นประจุลบ กลายเป็นรูปที่ไม่ละลายน้ำของสารประกอบเชิงซ้อน ferric-phosphate ไม่ดูดซึมผ่านทางลำไส้ แล้วขับออกทางอุจจาระ⁹

มีการศึกษาของ Hsu, C. H. และคณะ¹⁰ วัดประสิทธิภาพของยาในการจับฟอสเฟตในทางเดินอาหาร ของหนูที่การทำงานของไตปกติ และถูกทำให้ไตวายด้วยการตัดไต (subtotal nephrectomy) เปรียบเทียบการให้และไม่ให้ ferric citrate ติดตาม 2 ถึง 4 สัปดาห์ พบว่าหนูที่มีการทำงานของไตดี การดูดซึมฟอสเฟตในภาวะที่ไม่มีและให้ ferric citrate ประมาณ 103.3 และ 84.7 มิลลิกรัมต่อวันตามลำดับ ส่วนหนูที่ถูกทำให้ไตวาย มีการดูดซึมฟอสเฟตในภาวะที่ไม่มีและให้ ferric citrate ประมาณ 95.3 และ 77.0 มิลลิกรัมต่อวันตามลำดับ ดังนั้นจากการคำนวณพบว่า elemental iron 1 กรัมสามารถจับฟอสเฟตได้ 85 ถึง 180 มิลลิกรัม

FDA แนะนำขนาดยา 2-12 กรัมต่อวัน รับประทานพร้อมอาหาร โดยไม่ต้องเคี้ยว ขนาดยา ferric citrate 1 กรัม ประกอบด้วย ferric elemental iron 210 มิลลิกรัม

ประสิทธิภาพขอยยา

Sucroferic oxyhydroxide

มีการศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาดังต่อไปนี้
ขั้นที่ 1 (phase I) เป็นการศึกษาของ Geisser และคณะ¹¹ เพื่อดูปริมาณการดูดซึมธาตุเหล็กเข้าสู่ร่างกายเพื่อประเมินความเสี่ยงของภาวะเหล็กเกินและเกิดโทษต่อร่างกาย และประเมินผลการ

ลดระดับฟอสเฟตในเลือดเบื้องต้น แบ่งผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3 และ 4 จำนวน 8 ราย ผู้ป่วยโรคไตวายและได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 8 ราย และกลุ่มควบคุมสุขภาพแข็งแรงจำนวน 8 ราย จากนั้นให้ยา sucroferic oxyhydroxide ขนาด 10 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 7 วัน ประเมินการดูดซึมธาตุเหล็กโดยใช้สารไอโซโทปติดกับธาตุเหล็ก พบว่าค่าเฉลี่ยการดูดซึมธาตุเหล็กเข้าสู่ร่างกายมากที่สุดในกลุ่มที่สุขภาพแข็งแรง พบร้อยละ 0.06 และพบน้อยที่สุดในกลุ่มไตวายและได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ร้อยละ 0.02 การลดลงของระดับฟอสเฟตในเลือดดีที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยไตวายและได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ลดลง 2.85 ± 0.78 ถึง 2.25 ± 0.85 มิลลิโมลต่อลิตร และลดได้ 1.44 ± 0.29 ถึง 1.10 ± 0.27 มิลลิโมลต่อลิตรในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3 และ 4 ผลข้างเคียงที่พบบ่อยแต่ไม่รุนแรง ได้แก่ ถ่ายเหลว พบ 9 ใน 24 ราย

ขั้นที่ 2 (Phase II) เป็นการศึกษาชนิดทดลองสุ่มของ Wuthrich และคณะ¹² จาก 50 แห่ง ในยุโรปและสหรัฐอเมริกา ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จำนวน 154 ราย เพื่อเปรียบเทียบขนาดยาที่เหมาะสมในการลดระดับฟอสเฟตในเลือด โดยเปรียบเทียบขนาดยา 1.25, 5.0, 7.5, 10.0 และ 12.5 กรัมต่อวัน กับ sevelamer hydrochloride 4.8 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่าค่าเฉลี่ยการลดระดับฟอสเฟตในเลือด ในกลุ่มที่ได้ขนาด 10 และ 12.5 กรัมต่อวัน คือ $-2.001.71 \pm$ และ $-1.691.81 \pm$ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรตามลำดับ ค่าเฉลี่ยการลดระดับฟอสเฟตในเลือดในกลุ่ม sevelamer hydrochloride $-1.061.35 \pm$ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เทียบเท่ากับ sucroferic oxyhydroxide 5 กรัมต่อวัน ซึ่งลดได้ $-1.082.12 \pm$ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และ 7.5 กรัมต่อวัน ลดได้ $-1.251.21 \pm$ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จะเห็นได้ว่าขนาดยา sucroferic oxyhydroxide 5-12.5 กรัมต่อวัน สามารถลดระดับฟอสเฟตในเลือดได้ดี ส่วนผลข้างเคียงที่พบบ่อยในกลุ่มที่ได้ sucroferic oxyhydroxide ได้แก่ ฟอสเฟตในเลือดต่ำและอุจจาระเปลี่ยนสี ส่วนกลุ่มที่ได้ sevelamer hydrochloride ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ ถ่ายเหลว ฟอสเฟตในเลือดต่ำ และความดันโลหิตต่ำ แต่อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วยจากการศึกษาเนื่องจากผลข้างเคียงไม่มีความต่างกันในทั้งสองกลุ่ม

ขั้นที่ 3 (Phase III) เป็นการศึกษาชนิดทดลองสุ่มของ Floege และคณะ¹³ ในผู้ป่วย 1,055 ราย ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ทั้งการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและการล้างไตทางช่องท้อง ที่มีระดับฟอสเฟตในเลือดสูง ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ sucroferic oxyhydroxide โดยเปรียบเทียบกับ sevelamer carbonate โดยใช้ขนาดยา sucroferic oxyhydroxide 1.0-3.0 กรัมต่อวัน และ sevelamer carbonate 4.8-14.4 กรัมต่อวัน สามารถปรับขนาดยาใน 8 สัปดาห์แรกขึ้นกับระดับฟอสเฟตในเลือด จากนั้นคงขนาดยาไว้ ติดตาม 24 สัปดาห์ พบว่าระดับฟอสเฟตลดลง 0.71 มิลลิโมลต่อลิตร ในกลุ่ม sucroferic oxyhydroxide และ 0.79 มิลลิโมลต่อลิตร ในกลุ่ม sevelamer carbonate โดยเฉลี่ยจำนวนเม็ดยาที่ใช้ 3 และ 8 เม็ดต่อวัน ตามลำดับ เห็นได้ว่าประสิทธิภาพในการลดระดับฟอสเฟตในเลือดไม่มีความแตกต่างกันกับ sevelamer carbonate โดยใช้จำนวนเม็ดยาต่อวันน้อยกว่าทำให้ความสม่ำเสมอในการรับประทานยาสูงกว่า แต่พบจำนวนผู้ป่วย

ต้องออกจากการศึกษามากกว่าในกลุ่มที่ได้ sucroferric oxyhydroxide ร้อยละ 15.7 เทียบกับร้อยละ 6.6 ในกลุ่ม sevelamer carbonate โดยผลข้างเคียงที่พบบ่อยในกลุ่ม sucroferric oxyhydroxide ได้แก่ ถ่ายเหลวแต่ไม่รุนแรง อุจจาระเปลี่ยนสี ส่วนในกลุ่ม sevelamer carbonate ได้แก่ คลื่นไส้และท้องผูก นอกจากนี้กลุ่มที่ได้ sucroferric oxyhydroxide พบระดับ transferrin saturation เพิ่มขึ้น และแนวโน้ม ferritin เพิ่มขึ้นเช่นกัน

หลังจากนั้นได้มีการศึกษาต่อเนื่องจาก Phase III¹⁴ เพื่อดูประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา มีจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 644 ราย ติดตามต่อไปอีก 28 สัปดาห์ ให้การรักษาเหมือนใน Phase III พบว่า sucroferric oxyhydroxide ควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือดได้ดี ใช้จำนวนเม็ดยาต่อวันน้อยกว่า ความสม่ำเสมอในการรับประทานยาดีกว่า แต่พบผลข้างเคียงในกลุ่มที่ได้ sucroferric oxyhydroxide สูงกว่า แต่ส่วนใหญ่ผู้ป่วยสามารถทนผลข้างเคียงได้ พบว่าอาการข้างเคียงของยาจะลดลงหากใช้ยา ระยะเวลาสั้นขึ้น และไม่พบการสะสมของเหล็กในร่างกาย นอกจากนี้ระดับ ferritin เพิ่มขึ้นทั้งสองกลุ่ม แต่ระดับ transferrin saturation และฮีโมโกลบิน มีระดับคงที่

ดังนั้น จากการศึกษาที่มีถึงปัจจุบัน sucroferric oxyhydroxide มีประสิทธิภาพดีในการลดระดับฟอสเฟตในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต โดยใช้จำนวนเม็ดยาต่อวันต่ำ ทำให้ความสม่ำเสมอในการรับประทานยาดีกว่า ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ อาการถ่ายเหลวแต่ไม่รุนแรง และอุจจาระเปลี่ยนสี มีข้อมูลว่า อาการจะลดลงเมื่อใช้ยานานขึ้น แต่ยังไม่ข้อมูลที่ชัดเจนในการเพิ่มเหล็กในร่างกายและไม่พบภาวะเหล็กเกินในร่างกายหลังติดตามผู้ป่วยนาน 52 สัปดาห์

Ferric citrate

มีการศึกษาการใช้ยา ferric citrate ในการลดระดับฟอสเฟตในเลือดเป็นเวลานานกว่า 10 ปี

จากการศึกษาแบบทดลองสุ่มของ Wu-Chang Yang และคณะ¹⁵ ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและมีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง จำนวน 45 ราย เปรียบเทียบการให้ ferric citrate และ calcium carbonate วันละ 3 กรัมต่อวัน โดยไม่ได้รับยาจับฟอสเฟตในเลือดชนิดอื่นก่อนเข้าร่วมการศึกษาเป็นเวลา 2 สัปดาห์ จากนั้นติดตามไป 4 สัปดาห์ พบว่าลดระดับฟอสเฟตในเลือดได้ดี ทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มที่ได้ ferric citrate ลดระดับฟอสเฟตในเลือดจาก $6.71.9 \pm$ เหลือ $5.71.6 \pm$ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และในกลุ่มที่ได้ calcium carbonate ลดระดับฟอสเฟตในเลือดจาก $7.21.9 \pm$ เหลือ $5.21.5 \pm$ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ถึงแม้ ferric citrate ลดระดับฟอสเฟตในเลือดได้น้อยกว่า calcium carbonate แต่ไม่พบระดับแคลเซียมในเลือดสูงดังที่พบใน calcium carbonate

ขั้นที่ 2 (Phase II) ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ferric citrate โดย Sinsakul และคณะ¹⁶ ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและได้รับยาจับฟอสเฟตขนาดสูง โดยค่า ferritin น้อยกว่า 1,000 กรัมต่อลิตร และ transferrin saturation น้อยกว่าร้อยละ 50 จำนวน 55 ราย โดยหยุดรับประทานยาจับฟอสเฟตเดิม แล้วให้ ferric citrate 4.5 กรัมต่อวัน ปรับขนาดยาเพิ่มภายใน 4 สัปดาห์ ให้ระดับฟอสเฟต

ในเลือดอยู่ระหว่าง 3.5 ถึง 5.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หากใช้ปริมาณเม็ดยามากกว่าหรือเท่ากับ 12 เม็ดต่อวันแล้วระดับฟอสเฟตในเลือดยังมากกว่าหรือเท่ากับ 3.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ให้เพิ่มขนาดยาเป็น 6 กรัมต่อวัน พบว่าระดับฟอสเฟตในเลือดไม่ต่างจากตั้งต้น $5.91.4 \pm$ เทียบกับ $5.41.4 \pm$ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ส่วนผลข้างเคียงที่พบ ได้แก่ อุจจาระเปลี่ยนสี ท้องผูก และท้องอืด นอกจากนี้พบการเพิ่มขึ้นของ ferritin จาก $554296 \pm$ เป็น $609340 \pm$ กรัมต่อลิตร และเพิ่มระดับ transferrin saturation จากร้อยละ $307.8 \pm$ เป็นร้อยละ 13 ± 35

ขั้นที่ 3 (Phase III) การศึกษาชนิดทดลองสุ่มของ Yokoyama และคณะ¹⁷ ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 230 รายในประเทศญี่ปุ่น เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ JTT-751 (Ferric citrate) กับ sevelamer hydrochloride ในการลดระดับฟอสเฟตในเลือด ติดตาม 12 สัปดาห์ พบว่า JTT-751 ลดระดับฟอสเฟตในเลือดไม่แตกต่างกับ sevelamer hydrochloride โดยสามารถลดได้ -0.82 และ -0.78 มิลลิโมลต่อลิตร ตามลำดับ นอกจากนี้ระดับแคลเซียมและพาราไทรอยด์ฮอร์โมนในเลือดไม่ต่างกันทั้งสองกลุ่ม ระดับ ferritin และ transferrin saturation สูงกว่าในกลุ่มที่ได้ JTT-751 พบอาการถ่ายเหลวในกลุ่มที่ได้ JTT-751 และท้องผูกในกลุ่มที่ได้ sevelamer hydrochloride จากการศึกษานี้พบว่า JTT-751 มีประสิทธิภาพในการลดระดับฟอสเฟตในเลือดและความปลอดภัยไม่แตกต่างจาก sevelamer แต่สามารถเพิ่มระดับ ferritin และ transferrin saturation ได้

อีกการศึกษาของขั้น 3 (Phase III) เป็นการศึกษาชนิดทดลองสุ่ม โดย Dwyer JP และคณะ¹⁸ ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จำนวน 151 ราย เพื่อศึกษาขนาดยาที่มีประสิทธิภาพในการลดฟอสเฟตในเลือดของ ferric citrate โดยให้ ferric citrate ขนาด 1, 6 หรือ 8 กรัมต่อวัน ติดตามระยะสั้น 4 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดระดับฟอสเฟตในเลือดได้ดีตามขนาดยาที่เพิ่มขึ้น โดยมีความเฉลี่ยของระดับฟอสเฟตในเลือดลดลง $-0.1.7 \pm 1.9$, -1.3 ± 1 และ $-2.12.0 \pm$ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ

หลังจากนั้นมีการศึกษาต่อเนื่องแบบทดลองสุ่มอัตราส่วน 2 ต่อ 1 โดย Lewis JB และคณะ¹⁹ ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตและมีระดับฟอสเฟตในเลือดสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร มีระดับ ferritin น้อยกว่า 1,000 กรัมต่อลิตร และ transferrin saturation น้อยกว่าร้อยละ 50 ในผู้ป่วย 441 ราย เพื่อศึกษาผลในระยะยาวของประสิทธิภาพ และการเพิ่มระดับของเหล็ก โดยให้ ferric citrate ขนาดเริ่มต้น 1 กรัมต่อวัน ซึ่งจะมีปริมาณ ferric iron 210 กรัม กลุ่มควบคุมได้รับ calcium acetate หรือ sevelamer carbonate ปรับเพิ่มขนาดยาตามระดับฟอสเฟตในเลือด ติดตาม 52 สัปดาห์ พบประสิทธิภาพในการลดระดับฟอสเฟตในเลือดและผลข้างเคียงไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม ค่าเฉลี่ยของระดับฟอสเฟตในเลือดเมื่อสิ้นสุดการศึกษาในกลุ่มที่ได้ ferric citrate เท่ากับ $5.41.6 \pm$ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร กลุ่มที่ได้ sevelamer carbonate เท่ากับ $5.41.7 \pm$ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และกลุ่มที่ได้ calcium acetate $\pm 5.31.4$ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยใช้จำนวนเม็ดยา 8, 9, 7.7 เม็ดต่อวันตามลำดับ พบการเพิ่มขึ้นของ ferritin และ transferrin saturation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่าเฉลี่ยการเพิ่ม ferritin คือ $114.129.35 \pm$ นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และ transferrin saturation ร้อยละ $8.621.57 \pm$

สามารถลดขนาดธาตุเหล็กที่ให้ทางหลอดเลือดดำเหลือ 12.95 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ให้ 26.88 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ และลดการใช้ยา EPO เหลือ 5,306 ยูนิต์ต่อสัปดาห์ เทียบกับกลุ่มควบคุม 6,951 ยูนิต์ต่อสัปดาห์ ค่าฮีโมโกลบินสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้ ferric citrate แต่พบระดับ ferritin มากกว่า 1,500 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม ร้อยละ 19.8 ในกลุ่มที่ได้ ferric citrate เทียบกับ ร้อยละ 9.5 ในกลุ่มควบคุม

ดังนั้นจากข้อมูลการศึกษาถึงปัจจุบัน Ferric citrate มีประสิทธิภาพดีในการลดระดับฟอสเฟตในเลือด ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต และเพิ่มปริมาณเหล็กในร่างกาย ทั้ง ferritin และ transferrin saturation ทำให้ลดขนาดการใช้ยา EPO และธาตุเหล็กที่ให้ทางหลอดเลือดดำได้ ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ ถ่ายเหลว อุจจาระเปลี่ยนสี ท้องอืด แต่ส่วนใหญ่พบผลข้างเคียงได้แต่ต้องติดตามภาวะเหล็กเกินในระยะยาวต่อไป เนื่องจากมีข้อมูลหลังการใช้ยา 52 สัปดาห์ เกือบร้อยละ 20 มีระดับ ferritin มากกว่า 1,500 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม

ข้อมูลล่าสุดจากการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (network meta-analysis) ของ Suetonia C และคณะ^{๑๖} เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพยาจับฟอสเฟต ได้แก่ sevelamer, lanthanum, iron, calcium, colestilan, bixalomer, nicotinic acid และ magnesium พบว่ายาทุกชนิดลดระดับฟอสเฟตในเลือดได้ผลดีโดยเฉพาะ sucroferric oxyhydroxide และ ferric citrate มีประสิทธิภาพดีมาก โดยผลข้างเคียงที่พบมากกว่ายาจับฟอสเฟตชนิดอื่น ได้แก่ อาการถ่ายเหลว แต่ผลข้างเคียงอื่นไม่ต่างจากยาจับฟอสเฟตทั่วไป

ปฏิกริยาระหว่างยาอื่น จากการศึกษาของ Chong, E และ คณะ²⁰ เพื่อดูปฏิกริยาระหว่าง sucroferric oxyhydroxide กับ ยาอื่น เป็นการศึกษาแบบทดลองสุ่มในอาสาสมัครที่สุขภาพดี โดยให้ sucroferric oxyhydroxide 1 กรัม ร่วมกับยา losartan 100 มิลลิกรัม furosemide 40 มิลลิกรัม omeprazole 40 มิลลิกรัม digoxin 0.5 มิลลิกรัม และ warfarin 10 มิลลิกรัม วัดค่าพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) ในภาวะท้องว่าง ภาวะที่มีอาหาร และ 2 ชั่วโมงหลังรับประทานอาหาร พบว่า sucroferric oxyhydroxide มีปฏิกริยากับยากกลุ่มนี้ต่ำมาก สามารถรับประทานร่วมกันโดยไม่ต้องปรับขนาดหรือเปลี่ยนเวลา รับประทาน จากข้อมูลจาก FDA ควรรับประทานยา ferric citrate ห่างจาก Doxycycline 1 ชั่วโมง

ความปลอดภัยและผลข้างเคียงของยา

นอกจากผลข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารที่รวบรวมจากการศึกษาที่ผ่านมาข้างต้น ได้แก่ ถ่ายเหลว อุจจาระเปลี่ยนสี ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน มีข้อมูลว่าอาจเกิดพิษของอะลูมิเนียมจากการใช้ citrate ที่เป็นส่วนผสมของ ferric citrate เนื่องจาก²¹ Citrate ทำให้อะลูมิเนียมที่ปนอยู่ในอาหารและน้ำละลายมากขึ้น และทำให้ช่องว่างของเยื่อเซลล์ของผนังลำไส้ (tight junction) กว้างมากขึ้น จึงเพิ่มการดูดซึมอะลูมิเนียม ถึงแม้จะมีการใช้ยาจับฟอสเฟตที่มีอะลูมิเนียมเป็นส่วนประกอบลดลง แต่สภาวะแวดล้อมในปัจจุบัน อาหารและน้ำบางชนิดอาจมีอะลูมิเนียมปนเปื้อนได้ มีข้อมูลการศึกษาที่เป็น subanalysis ของ Phase III¹⁹ โดย Van Buren PN และคณะ²² ดูความปลอดภัยของยา โดยเก็บข้อมูล

แบบวางแผนล่วงหน้า พบว่าหลังติดตามไป 52 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้ ferric citrate มีค่าเฉลี่ยของระดับอะลูมิเนียมในเลือดเพิ่มขึ้นจาก 6.0 เป็น 7.0 ไมโครกรัมต่อลิตร แม้ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบการเพิ่มขึ้นของระดับอะลูมิเนียมในเลือดในกลุ่มที่ได้ยา calcium acetate หรือ sevelamer carbonate

จากการศึกษาการเก็บข้อมูลความปลอดภัยอื่นเพิ่มเติม พบว่าระดับแคลเซียมในเลือดเพิ่มขึ้นเท่ากันทั้งสองกลุ่ม แต่มี 4 รายในกลุ่มที่ได้ calcium acetate เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนลดลงเท่ากันทั้งสองกลุ่ม ระดับแอลบูมินในเลือด จำนวนเม็ดเลือดขาว จำนวนลิมโฟไซต์ มีค่าใกล้เคียงกันทั้งสองกลุ่ม แต่ระดับไขมันโคเลสเตอรอลและ LDL ต่ำกว่าในกลุ่มที่ได้ sevelamer carbonate ส่วนผลข้างเคียงเมื่อติดตามไป 52 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้ ferric citrate เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงน้อยกว่า อัตราการติดเชื้อไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม แม้มีสมมติฐานว่าเหล็กอาจเป็นอาหารให้เชื้อแบคทีเรียในลำไส้เจริญเติบโตแล้วก่อโรคได้

ดังนั้นจากข้อมูลในปัจจุบันยังไม่พบผลข้างเคียงหรือความเป็นพิษจากยาที่รุนแรง แต่เนื่องจากติดตาม หลังการใช้ยาเพียง 52 สัปดาห์ และจากข้อมูลการศึกษาพบว่า มีการเพิ่มของระดับอะลูมิเนียมในเลือด ถึงแม้ว่าจะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติแต่เนื่องจากในกลุ่มที่ได้รับยา calcium acetate หรือ sevelamer carbonate ไม่พบการเพิ่มของอะลูมิเนียมในเลือดเลย ดังนั้นต้องการการศึกษาในระยะยาวเพื่อติดตามความเป็นพิษต่อไป

ยังไม่มีข้อมูลการศึกษา sucroferric oxyhydroxide และ ferric citrate ในหญิงตั้งครรภ์

ข้อมูลจาก FDA จัดระดับความปลอดภัยในหญิงตั้งครรภ์ระดับ B เนื่องจากยังไม่พบผลข้างเคียงในสัตว์ทดลอง

ประโยชน์เพิ่มเติมจากการลดระดับฟอสเฟตของยา ferric citrate

ผลต่อปริมาณการใช้ยา ESA และธาตุเหล็กในน้ำเกลือ
มีการศึกษาของ Rodby RA และคณะ²³ เป็นการศึกษาแบบทดลองสุ่ม โดยนำข้อมูลจาก phase III¹⁹ มาเปรียบเทียบกับประชากรในประเทศสหรัฐอเมริกาที่มีภาวะไตวายเรื้อรังระยะท้าย เพื่อประเมินการลดค่าใช้จ่ายหลังได้ยา ferric citrate ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและมีภาวะโลหิตจาง ต้องได้รับธาตุเหล็กที่ให้ทางหลอดเลือดดำหรือ EPO พบว่าสามารถลดปริมาณ EPO ได้ 129,106 ยูนิต์ต่อรายต่อปี และลดปริมาณธาตุเหล็กที่ให้ทางหลอดเลือดดำได้ 1,960 มิลลิกรัมต่อรายต่อปี คิดเป็นจำนวนเงินในการลดค่าใช้จ่ายของ EPO ได้ 1,585 ดอลลาร์สหรัฐต่อคนต่อปี และธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำ 516 ดอลลาร์สหรัฐต่อคนต่อปี

ดังนั้นจากข้อมูลการศึกษาพบว่า สามารถลดค่าใช้จ่ายในการรักษาภาวะโลหิตจางจากไตวายเรื้อรัง ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมหลังจากได้รับยา ferric citrate จากการลดขนาดยา EPO และธาตุเหล็กที่ให้ทางหลอดเลือดดำ

ผลต่อระดับ fibroblast growth factor23- (FGF23)

มีข้อมูลการศึกษาของ Gutierrez OM และคณะ²⁴ พบว่า

การเพิ่มขึ้นของ FGF23 มีผลต่ออัตราเสียชีวิตในผู้ป่วยที่เริ่มทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และสัมพันธ์กับอัตราเสียชีวิต โดยเฉพาะโรคหัวใจและหลอดเลือด เนื่องจากทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจโตและหัวใจล้มเหลว FGF23 เป็นฮอร์โมนที่หลั่งในภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงเพื่อขับฟอสเฟตทางไต และยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ 1α Hydroxylase ทำให้การสร้างฮอร์โมนวิตามินดีชนิดมีรูป (active form) $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ ลดลง ลดการดูดซึมฟอสเฟตจากลำไส้ มีการศึกษาของ Akira Iguchi และคณะ²⁵ เป็นการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มีระดับฟอสเฟตในเลือดสูง ร่วมกับมีภาวะขาดธาตุเหล็ก และได้รับยา sevelamer hydrochloride จำนวน 27 ราย หลังจากเข้าร่วมการศึกษาทำการเปลี่ยนยาจาก sevelamer hydrochloride เป็น ferric citrate ติดตาม 12 สัปดาห์ พบว่าหลังเปลี่ยนจาก sevelamer hydrochloride เป็น ferric citrate ระดับฟอสเฟตในเลือดคงเดิมจาก 5.89 ± 1.45 เป็น 5.54 ± 1.35

มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระดับ ferritin เพิ่มขึ้นจาก 25.6 ± 24.3 เป็น 55.8 ± 33.5 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม ค่าเฉลี่ยระดับ intact FGF23 และ C-term FGF23 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จาก 2,000 เป็น 1,771.4 พิโคกรัมต่อมิลลิกรัม และ 1,608.7 เป็น 1,165.2 RUต่อมิลลิกรัม ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยระดับพาราไธรอยด์ฮอร์โมนเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จาก 96 เป็น 173 พิโคกรัมต่อมิลลิกรัม

จากการศึกษาพบว่า ferric citrate ลดระดับ FGF23 และเพิ่มระดับพาราไธรอยด์ฮอร์โมนโดยไม่ขึ้นกับระดับฟอสเฟตและวิตามินดี ดังนั้นการลด FGF23 อาจลดอัตราเสียชีวิต ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจโตหรือหัวใจล้มเหลว แต่ต้องการการศึกษาที่มีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษามากกว่านี้และติดตามในระยะยาวต่อไป โดยสามารถสรุปเปรียบเทียบผลของยา sucroferric oxyhydroxide และ ferric citrate แสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 สรุปเปรียบเทียบคุณสมบัติต่างๆ ระหว่าง Sucroferric oxyhydroxide และ Ferric citrate

ยาขับฟอสเฟตที่มีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบ	Sucoferric oxyhydroxide	Ferric citrate
โครงสร้างทางเคมี	ส่วนผสมของ polynuclear iron (III)- oxyhydroxide, น้ำตาลซูโครส (sucrose) และแป้ง (starches)	Fe^{3+} , x(1, 2, 3- propanetricarboxylic acid, 2-hydroxy-), y (H_2O)
ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา	ลดระดับฟอสเฟตในผู้ป่วยไตวายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต	ลดระดับฟอสเฟตในผู้ป่วยไตวายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต
กลไกการออกฤทธิ์ลดระดับฟอสเฟตในเลือด	แลกเปลี่ยนหมู่ hydroxyl ใน sucroferric oxyhydroxide กับฟอสเฟตในอาหาร ขับออกทาง อุจจาระ	Ferric iron(Fe^{3+}) ใน ferric citrate จับกับฟอสเฟตในอาหารกลายเป็นรูปที่ไม่ละลายน้ำของสารประกอบ เชิงซ้อน ferric-phosphate ขับออกทางอุจจาระ
วิธีบริหารยา	รับประทาน	รับประทาน
ข้อดี	ลดจำนวนเม็ดยาที่รับประทานต่อวัน	- เพิ่มปริมาณเหล็กในร่างกาย (Ferritin, Transferrin saturation) - ลดขนาดการใช้ยาอีริโทรโพอิติน และธาตุเหล็กที่ให้ทางหลอดเลือดดำ
ข้อเสีย	บริหารยาโดยการเคี้ยว	
ขนาดเม็ดยา (มิลลิกรัม)	500 มิลลิกรัมของ elemental iron ของ sucroferric oxyhydroxide 2,500 มิลลิกรัม	210 มิลลิกรัมของ elemental iron ของ Ferric citrate 1,000 มิลลิกรัม
ระดับความปลอดภัยในหญิงตั้งครรภ์	ระดับ B	ระดับ B

บทสรุป

Sucoferric oxyhydroxide และ ferric citrate เป็นยา รับประทานกลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพดีในการ ลดระดับฟอสเฟตในเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ข้อเด่นของยา sucroferric oxyhydroxide คือ สามารถลดจำนวนเม็ดยาที่รับประทานต่อวันทำให้เพิ่มความสม่ำเสมอในการรับประทานยา

แต่ต้องบริหารยาโดยการเคี้ยว ส่วน ferric citrate สามารถเพิ่ม ferritin และ transferrin saturation ทำให้ลดขนาดยา EPO และธาตุเหล็กที่ให้ทางหลอดเลือดดำ โดยที่สามารถคงระดับฮีโมโกลบินได้ ทำให้ลดค่าใช้จ่ายในการรักษาภาวะโลหิตจางจากไตวายเรื้อรัง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ขณะนี้ยังไม่พบข้อมูลการเกิดภาวะเหล็กเกินในร่างกายและภาวะเป็นพิษ

จากอะลูมิเนียม หลังติดตามการรักษาไป 1 ปี อัตราการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงไม่แตกต่างจากยาจับฟอสเฟตชนิดอื่น โดยผลข้างเคียงที่พบบ่อยมักไม่รุนแรงและสามารถทนได้ จึงอาจเป็นอีกทางเลือกของยาจับฟอสเฟต ที่เหมาะกับประเทศกำลังพัฒนา เช่นประเทศไทย อย่างไรก็ตามต้องการการศึกษาเพื่อดูผลต่ออัตราเสียชีวิต การลดการสะสมของแคลเซียมในหลอดเลือดและลิ้นหัวใจ รวมถึงผลข้างเคียงโดยเฉพาะภาวะธาตุเหล็กเกินและอะลูมิเนียมเป็นพิษต่อร่างกายเมื่อติดตามการใช้ยาในระยะยาวต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52(3):519–30.
2. Moe SM. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2006;36 Suppl 2:51–62.
3. Floege J. Phosphate binders in chronic kidney disease: a systematic review of recent data. *J Nephrol* 2016;29(3):329–40.
4. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4 Suppl 3):S1–201.
5. Lornoy W, De Meester J, Becaus I, Billioux JM, Van Malderen PA, Van Pottelberge M. Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2006;16(1):47–53.
6. Palmer SC, Gardner S, Tonelli M, Mavridis D, Johnson DW, Craig JC, et al. Phosphate-Binding Agents in Adults With CKD: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis* 2016;68(5):691–702.
7. Sekercioglu N, Thabane L, Diaz Martinez JP, Nesrallah G, Longo CJ, Busse JW, et al. Comparative Effectiveness of Phosphate Binders in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(6):e0156891.
8. Pai AB, Jang SM, Wegrzyn N. Iron-based phosphate binders--a new element in management of hyperphosphatemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12(1):115–27.
9. Wilhelm M, Gaillard S, Rakov V, Funk F. The iron-based phosphate binder PA21 has potent phosphate binding capacity and minimal iron release across a physiological pH range in vitro. *Clin Nephrol* 2014;81(4):251–8.
10. Hsu CH, Patel SR, Young EW. New phosphate binding agents: ferric compounds. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(6):1274–80.
11. Geisser P, Philipp E. PA21: a novel phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2010;74(1):4–11.
12. Wuthrich RP, Chonchol M, Covic A, Gaillard S, Chong E, Tumlin JA. Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(2):280–9.
13. Floege J, Covic AC, Ketteler M, Rastogi A, Chong EM, Gaillard S, et al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int* 2014;86(3):638–47.
14. Floege J, Covic AC, Ketteler M, Mann JF, Rastogi A, Spinowitz B, et al. Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(6):1037–46.
15. Yang WC, Yang CS, Hou CC, Wu TH, Young EW, Hsu CH. An open-label, crossover study of a new phosphate-binding agent in haemodialysis patients: ferric citrate. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(2):265–70.
16. Sinsakul M, Sika M, Koury M, Shapiro W, Greene T, Dwyer J, et al. The safety and tolerability of ferric citrate as a phosphate binder in dialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2012;121(1–2):c25–9.
17. Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, Nakayama M, Sawada K, Kumagai Y, et al. A randomized trial of JTT-751 versus sevelamer hydrochloride in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(5):1053–60.
18. Dwyer JP, Sika M, Schulman G, Chang IJ, Anger M, Smith M, et al. Dose-response and efficacy of ferric citrate to treat hyperphosphatemia in hemodialysis patients: a short-term randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2013;61(5):759–66.
19. Lewis JB, Sika M, Koury MJ, Chuang P, Schulman G, Smith MT, et al. Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(2):493–503.
20. Chong E, Kalia V, Willsie S, Winkle P. Drug-drug interactions between sucroferric oxyhydroxide and losartan, furosemide, omeprazole, digoxin and warfarin in healthy subjects. *J Nephrol* 2014;27(6):659–66.
21. Gupta A. Ferric citrate hydrate as a phosphate binder and risk of aluminum toxicity. *Pharmaceuticals (Basel)* 2014;7(10):990–8.
22. Van Buren PN, Lewis JB, Dwyer JP, Greene T, Middleton J, Sika M, et al. The Phosphate Binder Ferric Citrate and Mineral Metabolism and Inflammatory Markers in Maintenance Dialysis Patients: Results From Prespecified Analyses of a Randomized Clinical Trial. *Am J Kidney Dis* 2015;66(3):479–88.
23. Rodby RA, Umanath K, Niecestro R, Bond TC, Sika M, Lewis J, et al. Ferric Citrate, an Iron-Based Phosphate Binder, Reduces Health Care Costs in Patients on Dialysis Based on Randomized Clinical Trial Data. *Drugs R D* 2015;15(3):271–9.
24. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359(6):584–92.
25. Iguchi A, Kazama JJ, Yamamoto S, Yoshita K, Watanabe Y, Iino N, et al. Administration of Ferric Citrate Hydrate Decreases Circulating FGF23 Levels Independently of Serum Phosphate Levels in Hemodialysis Patients with Iron Deficiency. *Nephron* 2015;131(3):161–6.

Role of the iron-based phosphate binders for controlling serum phosphorus in dialysis patients

Sirimon Hwangkhunnatham, Bancha Satirapoj

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

Abstract

Hyperphosphatemia is one of the chronic kidney disease–mineral bone disorder that has been associated with increased risk of cardiovascular death in dialysis patients. The combination of dietary phosphate restriction and dialysis treatment are usually inadequate strategies to control serum phosphorus to target levels. Oral phosphate binders are effective in binding dietary phosphate and reduced absorption in the gastrointestinal tract, but currently available phosphate binders have differences in tolerability and potential side effects. Iron-based phosphate binders represent a novel class of oral phosphate binder that have undergone testing in clinical trials. Both ferric citrate and sucroferric oxyhydroxide are effective in lowering serum phosphorus in dialysis patients, not inferior to currently used phosphate binders. Additional benefits of them are good tolerability, lower pill burden, better adherence, increase serum ferritin and transferrin saturation with reduction in the erythropoiesis–stimulating agent (ESA) and intravenous iron usage, and also decrease in serum fibroblast growth factor–23 levels. Thus, these iron-based phosphate binders may be a good option for the treatment of hyperphosphatemia in dialysis patients. This review article will focus on the novel of oral iron-based phosphate binders that are interesting properties and currently useful in clinical practice.

Keywords: iron-based phosphate binder, dialysis, hyperphosphatemia

การรักษาโรค Recurrent primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

รัตติยา เกาทอง, ปณิดา สกฤตตันศักดิ์, นลินี เปรมัชเรีเยร

หน่วยวิภะวิทยา, ภาควิชาอายุรศาสตร์, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล, มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

Primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) เป็นโรคในกลุ่มอาการเนฟโรติก (Nephrotic syndrome) ที่มีอาการรุนแรง สามารถดำเนินโรคไปสู่ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ แม้ว่าผู้ป่วยได้รับผ่าตัดปลูกถ่ายไตยังพบการกลับเป็นซ้ำของโรคในภายหลังได้มากถึงร้อยละ 30 ถึง 50 ซึ่งส่งผลให้อัตรารอดของไตลดน้อยลง โดยการกลับเป็นซ้ำของโรคนั้น สามารถพบได้ 2 รูปแบบ รูปแบบแรกคือ เป็นซ้ำอย่างรวดเร็วภายหลังการปลูกถ่ายไตโดยพบโปรตีนรั่วจากไต (proteinuria) ในระยะเวลาเป็นชั่วโมงหรือวัน รูปแบบที่สอง คือ การกลับเป็นซ้ำในภายหลังเป็นเดือนหรือปี ซึ่งปัจจัยเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของโรคนั้นมีหลายประการด้วยกัน เช่น ผู้ป่วยเริ่มมีอาการของโรคตั้งแต่อายุยังน้อย มีการดำเนินโรครุนแรงนำไปสู่ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายอย่างรวดเร็ว และสูญเสียไตปลูกถ่ายจากการกลับเป็นซ้ำของ FSGS เป็นต้น นอกจากการกลับเป็นซ้ำของโรค FSGS แล้ว ยังอาจเป็นการเกิดโรค FSGS ใหม่ในไตที่ได้รับการปลูกถ่าย (de novo) โดยพบได้ประมาณร้อยละ 10-20 ซึ่งแยกจากการกลับเป็นซ้ำได้ยาก ในปัจจุบันยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดที่ชัดเจน แต่จากการศึกษาพบว่าอาจเกิดจากการมี circulating factor บางชนิดที่ส่งผลให้ความสามารถในการซึมผ่านของโกลเมอรูลัส (glomerular permeability) เพิ่มขึ้น เกิด proteinuria ตามมา ในปัจจุบันการรักษาการกลับเป็นซ้ำของโรคภายหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตยังคงไม่มีมาตรฐานชัดเจน โดยส่วนมากเน้นไปที่การกรองพลาสมา (plasmapheresis) ร่วมกับการให้ยากดภูมิคุ้มกัน (steroid) และยาไซโคลสปอริน (cyclosporine) ซึ่งทำให้ proteinuria ลดลงและโรคสงบได้ อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันมีการศึกษาโดยใช้ยาชนิดใหม่เพิ่มมากขึ้น วัตถุประสงค์ของบทความนี้ จึงมีเพื่อที่จะรวบรวมและทบทวนแนวทางการรักษาภาวะนี้ในเวชปฏิบัติ

Keywords: Focal segmental glomerulosclerosis, kidney transplantation, plasma exchange, rituximab

บทนำ

Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) เป็นกลุ่มอาการเนฟโรติก (nephrotic syndrome) ที่พบได้บ่อยในประชากรผู้ใหญ่ แบ่งออกเป็น primary และ secondary ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีสาเหตุชัดเจน เช่น ภาวะความดันโลหิตสูง โรคอ้วน การติดเชื้อไวรัส human immunodeficiency, parvovirus B19, cytomegalovirus และ Epstein-Barr virus และยาบางชนิด เช่น pamidronate, heroin, interferon และ calcineurin inhibitor (CNI) เป็นต้น โดยร้อยละ 40-70 ของผู้ป่วย FSGS มักมีการดำเนินโรคไปสู่ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายภายในเวลา 10-20 ปี และนำไปสู่การรักษาด้วยการปลูกถ่ายไต¹ โดยที่หลังจากได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต พบว่าอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคค่อนข้างสูง โดยพบประมาณร้อยละ 30-50 ในประชากรผู้ใหญ่² ซึ่งการกลับเป็นซ้ำหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตใน primary FSGS แบ่งออกเป็น 2 แบบ³ คือ

1. การกลับเป็นซ้ำอย่างรวดเร็ว (early recurrence) มักพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (proteinuria) ปริมาณมากโดยเฉพาะมากกว่า 3 กรัมต่อวัน (nephrotic range proteinuria) เกิดได้ตั้งแต่วะเวลาเป็นชั่วโมงหรือวันหลังจากการผ่าตัดปลูกถ่ายไต โดยระยะเวลาเฉลี่ย

อยู่ที่ 10-18 วัน มักพบการกลับเป็นซ้ำชนิดนี้มากกว่าชนิดที่เกิดขึ้นช้าในภายหลัง การส่งตรวจเนื้อเยื่อไตในระยะแรกนั้น อาจไม่พบความผิดปกติจากกล้องจุลทรรศน์ แต่จะพบลักษณะ foot process effacement จากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน⁴

2. การกลับเป็นซ้ำที่เกิดขึ้นในภายหลัง (late recurrence) มักมีการดำเนินโรคอย่างค่อยเป็นค่อยไป เกิดในระยะเวลาเป็นเดือนถึงปีหลังการปลูกถ่ายไต ซึ่งมักพบในช่วง 2 ปีแรกหลังการผ่าตัด⁵

การกลับเป็นซ้ำของ primary FSGS ส่งผลให้อัตราการรอดของไต (graft survival) ลดลง โดยพบว่าอัตราการสูญเสียไตปลูกถ่ายในผู้ใหญ่สูงถึงร้อยละ 84 ในเวลา 32 เดือน โดยมีความเสี่ยงเป็น 2.25 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เกิดการกลับเป็นซ้ำของโรค^{4,5} ดังนั้นโรค FSGS จึงถือเป็นโรคกลุ่มโกลเมอรูลัส (glomerular disease) ที่มีความรุนแรงและสำคัญโรคหนึ่ง

อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ตรวจพบ proteinuria หรือมาด้วย nephrotic syndrome ซึ่งตรวจชิ้นเนื้อไตด้วยกล้องจุลทรรศน์พบลักษณะของ segmental glomerulosclerosis จำเป็นต้องแยกโรคจากเหตุอื่นร่วมด้วยเสมอ เช่น ภาวะพิษต่อไตจากยาในกลุ่ม calcineurin inhibitor (CNI toxicity) โรคความดันโลหิตสูง โดยสาเหตุดังกล่าว

ส่วนใหญ่จะพบลักษณะของ foot process effacement น้อยกว่าร้อยละ 50 จากการตรวจชิ้นเนื้อไตด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน⁴

ปัจจัยเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรค recurrent primary FSGS

ปัจจัยเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรคมีหลายประการ ได้แก่ ผู้ป่วยเริ่มมีอาการแสดงของโรคในไตเดิมตั้งแต่อายุน้อยโดยเฉพาะอายุระหว่าง 6-15 ปี มีการดำเนินโรครุนแรงและเข้าสู่ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายอย่างรวดเร็วโดยเฉพาะระยะเวลาน้อยกว่า 3 ปี กลุ่มประชากรผิวขาวโดยเฉพาะที่ได้รับไตจากผู้บริจาคเชื้อสายแอฟริกัน-อเมริกัน ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดตั้งเดิมออกก่อนรับการปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยที่มีภาวะต่อการรักษาด้วยยา steroid หรือได้รับการรักษาด้วยยา cyclosporine มาก่อนรับการปลูกถ่ายไต รวมทั้งมีรายงานว่า การได้รับไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิตจะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำมากกว่ารับไตจากผู้บริจาคสมองตาย ซึ่งอาจเกิดจากการได้รับไตใหม่จากผู้บริจาคในครอบครัว ส่งผลให้มีภาวะทางพันธุกรรมบางอย่างที่ส่งเสริมการเกิดโรค FSGS ส่วนปัจจัยที่มีความสำคัญมากที่สุดคือ มีการสูญเสียการทำงานของไตปลูกถ่ายครั้งแรกจากการกลับเป็นซ้ำของโรคโดยพบอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงถึงร้อยละ 80-90^{4,6,7} จากการศึกษาไม่พบว่าระยะเวลาที่ได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไต ลักษณะทางพยาธิวิทยาของไตเดิม ภาวะ HLA mismatch และ ชนิดของยากดภูมิทั้ง induction และ maintenance มีความสัมพันธ์กับการเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรค^{1,4,5} สำหรับ steroid avoidance protocol มักหลีกเลี่ยงในผู้รับบริจาคที่ไตวายเรื้อรังจาก glomerular disease แต่จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่า glomerular disease ไม่ใช่ข้อห้ามของการทำ steroid avoidance protocol⁸

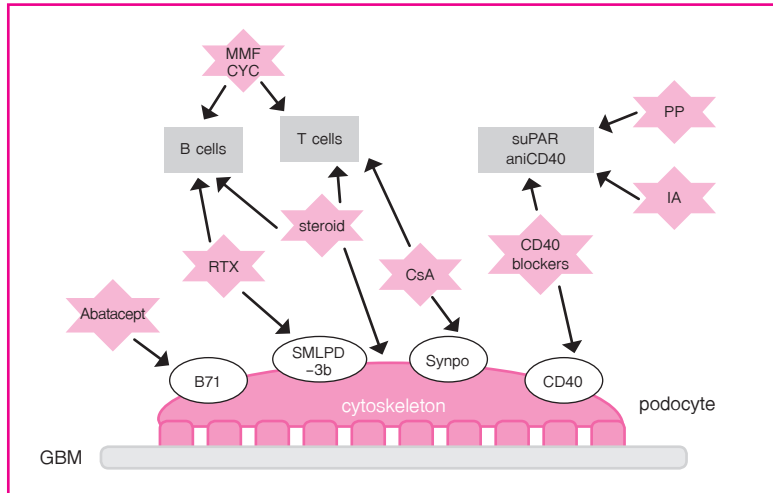
พยาธิกำเนิดใน recurrent primary FSGS

เป็นที่ทราบกันดีในปัจจุบันว่า FSGS เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของโปโดไซท์ (podocytopathy) ซึ่งการตรวจพบภาวะ proteinuria ที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วภายหลังการปลูกถ่ายไตน่าจะเกิดจาก circulating permeability factor บางชนิดที่มีในเลือด โดยมีเหตุผลสนับสนุนหลายประการ ได้แก่ การตรวจพบสารบางชนิดใน serum ของผู้ป่วย FSGS ตั้งแต่อ่อนปลูกถ่ายไตที่สามารถทำให้เกิด proteinuria ได้ และภายหลังการรักษาด้วยการกรองพลาสมา (plasmapheresis) พบว่าระดับสารนี้ลดลงเป็นไปในทางเดียวกับระดับ proteinuria ที่ลดลง นอกจากนั้น ยังมีการศึกษาในสัตว์ทดลอง โดยนำไตจากหนูที่เป็นโรค FSGS มาปลูกถ่ายให้หนูปกติ พบว่าภาวะ proteinuria และ FSGS ดีขึ้น⁹ ในคนก็ให้ผลเช่นเดียวกัน ได้มีการผ่าตัดปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิตให้ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจากโรค FSGS ต่อมาพบว่ามีการกลับเป็นซ้ำของโรคอย่างรุนแรงจนการทำงานของไตแย่ลง เมื่อทำการรักษาด้วยการผ่าตัดนำไตข้างนั้นออกไปเพื่อปลูกถ่ายให้ผู้ป่วยไตวายจากเหตุอื่น พบว่าภาวะ proteinuria และการทำงานของไตดีขึ้น¹⁰ ซึ่งสนับสนุนสมมุติฐานดังกล่าวว่าสาเหตุ

การกลับเป็นซ้ำของโรคเกิดจาก circulating permeability factor ใน serum โดยสารที่ถูกค้นพบในช่วงไม่นานมานี้คือ suPAR (soluble form of the urokinase type plasminogen activator receptor) ซึ่งเป็นสารที่กระตุ้น podocyte b3 integrin ซึ่งมีการศึกษาแสดงให้เห็นว่าทำให้เกิด podocyte foot effacement ในหนู¹¹ และมีการตรวจพบสารชนิดนี้ปริมาณมากขึ้นในผู้ป่วย FSGS เมื่อเทียบกับ glomerular disease อื่นๆ นอกจากนั้นกลุ่มผู้ป่วยที่มี recurrent primary FSGS จะมีระดับของ suPAR ในเลือดมากตั้งแต่อ่อนได้รับการผ่าตัด รวมทั้งเมื่อติดตามผู้ป่วยภายหลังการปลูกถ่ายไตไปเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 8 ใน 13 รายที่มี recurrent primary FSGS ตรวจพบระดับ suPAR ในเลือดสูงขึ้น ซึ่งจากการศึกษาดังกล่าวพบว่า suPAR ที่มากกว่า 3,000 พิโคกรัมต่อมิลลิกรัมสัมพันธ์กับการเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรค FSGS อย่างไรก็ตามระดับของ suPAR ดังกล่าวไม่สัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของปริมาณ proteinuria¹² การศึกษาต่างๆ ในภายหลังกลับพบว่าสามารถตรวจพบ suPAR ได้ในภาวะอื่นๆ เช่น การติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด การติดเชื้อไวรัส (เช่น HIV) และ มะเร็ง (เช่น มะเร็งรังไข่) รวมทั้งอัตราการกรองของไตที่ลดลงทำให้พบสารชนิดนี้ในปริมาณมากขึ้นได้เช่นกัน^{1,12} ดังนั้นประโยชน์ของการใช้ suPAR เพื่อแยกระหว่าง FSGS และ glomerular disease ชนิดอื่นๆ จึงยังไม่ชัดเจนในปัจจุบัน

สำหรับ circulating factor ชนิดอื่นๆ เช่น cardiotropin like cytokine1 (CLC-1), vasodilator-stimulated phosphoprotein และ apolipoprotein A-I ถูกตรวจพบในผู้ป่วย FSGS แต่ยังไม่พบว่า มีผลต่ออาการทางคลินิกและพยากรณ์การเกิดที่ชัดเจน² ในปัจจุบันมีการค้นพบสารภูมิคุ้มกัน (Antibody) บางชนิดในปริมาณที่มากขึ้นในผู้ป่วย recurrent primary FSGS ซึ่งเป็น Antibody ต่อสารก่อภูมิคุ้มกัน (Antigen) บนผิว podocyte ได้แก่ CD40 ซึ่งมีการสร้างมากขึ้นบนผิว podocyte ในผู้ป่วยโรค FSGS การตรวจ antiCD40 พบว่ามีความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรค primary FSGS โดยมีความถูกต้องถึงร้อยละ 78¹³ นอกจากนั้นโปรตีนบนผิว podocyte ที่มีผลต่อโครงสร้างที่ค้ำจุนเซลล์ (cytoskeleton) โดยตรง เช่น B71 และ sphingomyelin-phosphodiesterase-acid-like-3b (SMLPD-3b) ซึ่งในภาวะที่มี circulating factors ใน serum อาจมีปฏิกิริยาต่อโปรตีนเหล่านี้ ส่งผลให้เกิด foot process effacement ตามมาได้²

นอกจากนั้นยาหรือการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของ podocyte อาจนำไปสู่การปรับตัวที่ผิดปกติ การที่มีภาวะนี้เรียกว่ามีลักษณะรูปแบบปรากฏ (phenotype) เป็น pro-FSGS ดังที่พบในไตบริจาคที่มีลักษณะของ APO1 polymorphism หรือในสัตว์ทดลองที่มีความผิดปกติของ mTOR/Akt pathway และมีการแสดงออกของ micro (mi) RNAs บางประเภท เช่น miR-193a ส่งผลต่อการทำงานของ podocyte ซึ่งกระตุ้นให้ FSGS เป็นมากขึ้น²



รูปที่ 1 พยาธิกำเนิดและการรักษาในปัจจุบัน

CsA: Cyclosporine, CYC: Cyclophosphamide, GBM: glomerular basement membrane, IA: immunoadsorption, MMF: Mycophenolate mofetil, PP: plasmapheresis, RTX: Rituximab, Synpo: Synaptopodine, SMLPD-3b: Sphingomyelin-phosphodiesterase-acid-like-3b protein, suPAR: soluble form of the urokinase type plasminogen activator receptor

การรักษา recurrent primary FSGS ในปัจจุบัน

การรักษา FSGS ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ทั้งในกรณีการกลับเป็นซ้ำและในกรณีเกิดโรคขึ้นใหม่เป็นสิ่งที่ท้าทาย เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยมีปริมาณค่อนข้างน้อย การรักษาส่วนมากเป็นเพียงรายงานผู้ป่วยหรือการศึกษาขนาดเล็ก และเป็นผู้ป่วยในกลุ่มเด็กมากกว่าผู้ใหญ่ สำหรับการรักษาในประเทศไทยนั้น ยังไม่มีรายงานการศึกษาใดในขณะนี้

ในปัจจุบัน การรักษาส่วนมากมุ่งเน้นไปที่การป้องกันการเกิดซ้ำ และมีการรักษาด้วยยาใหม่หลายชนิดซึ่งเน้นไปตามพยาธิกำเนิดของโรค อย่างไรก็ตามการรักษาดังกล่าวยังต้องการการศึกษาถึงประสิทธิภาพต่อไป ส่วนการรักษา de novo FSGS นั้น เนื่องจากพยาธิกำเนิดมีความซับซ้อน จึงยังไม่มีการศึกษาใดเป็นการรักษามาตรฐาน และยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดเพื่อนำไปสู่การรักษาในอนาคตเช่นกัน¹⁴

การกรองพลาสมา (Plasmapheresis)

ในปัจจุบันการทำ plasmapheresis ถือเป็นการรักษาหลักของ recurrent primary FSGS เนื่องจากตามพยาธิกำเนิดของโรคจากการมี circulating factors ใน serum ดังนั้น การกำจัด circulating factors ดังกล่าวด้วยการทำ plasmapheresis จึงน่าจะเป็นการรักษาและป้องกันการเกิดโรคซ้ำได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยจากการศึกษาของ Ponticelli และคณะ พบว่าการรักษา recurrent primary FSGS ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ด้วยการทำ plasmapheresis สามารถทำให้โรคสงบได้ร้อยละ 70 (49 ใน 70 คน) ในเด็ก และร้อยละ 63 (49 ใน 77 คน) ในผู้ใหญ่ โดยต้องได้รับการทำอย่างรวดเร็วหลังให้การวินิจฉัยจึงจะมีผลลัพธ์ที่ดี¹⁵ สำหรับการศึกษาของ Canaud และคณะ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่พบการกลับเป็นซ้ำของ FSGS จำนวน 10 ราย ซึ่งได้รับการทำ plasmapheresis ร่วมกับการให้ยาชนิดอื่นๆ ได้แก่ การให้ยา cyclosporine ทางหลอดเลือดดำ (ระดับ C0 อยู่ที่ 200 ถึง 400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) ตามด้วยการกิน (ระดับ C2 อยู่ที่ 1200 ถึง 1400 นาโนกรัมต่อ

มิลลิลิตร) ร่วมกับการกินยาสเตียรอยด์ (steroid) ขนาดสูง (1 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เป็นระยะเวลา 1 เดือนแรก จากนั้นค่อยๆ ลดขนาดลงเรื่อยๆ) โดยให้การรักษาทั้งหมดระยะเวลา 9 เดือน พบว่าผู้ป่วย 9 รายเข้าสู่ภาวะโรคสงบภายในระยะเวลา 3 เดือนหลังวินิจฉัย มีเพียง 1 รายที่พบการรื้อของโปรตีนทางปัสสาวะอีกครั้ง หลังจากผ่านไป 1 ปี¹⁵ นอกจากนี้การทำ plasmapheresis ยังสามารถเพิ่มอัตราการรอดของไตที่ 5 ปีโดยเพิ่มเป็นร้อยละ 85 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาที่ร้อยละ 30¹⁶ ส่วนมากแนะนำให้ทำ plasmapheresis ด้วย 1 ถึง 2 เท่าของปริมาณพลาสมา โดยทำ 3 ถึง 4 ครั้งต่อสัปดาห์ รวมทั้งหมด 8 ถึง 12 ครั้ง จนกระทั่งโรคสงบ¹⁷

การทำ plasmapheresis ยังได้ถูกนำมาใช้เพื่อป้องกันการเกิด recurrent primary FSGS หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดซ้ำสูง โดยได้มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตทั้งหมด 10 ราย โดยแบ่งเป็นจากผู้บริจาคที่มีชีวิต 5 ราย ผู้บริจาคสมองตาย 5 ราย โดยทั้งหมดได้รับการทำ plasmapheresis ทั้งหมด 8 ครั้งในช่วงระยะเวลาระหว่างการผ่าตัด พบว่า ผู้ป่วย 7 ราย ไม่พบการกลับเป็นซ้ำของโรคเมื่อติดตามเป็นระยะเวลาประมาณ 3 ปี¹⁸

ส่วนวิธี immunoadsorption มีการใช้เพื่อการรักษา รวมไปถึงการป้องกันการเกิดเป็นซ้ำของโรค โดยเปรียบเทียบกับการทำ plasmapheresis แต่ยังคงเป็นเพียงการศึกษาเล็ก ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

สำหรับการติดตามระดับ suPAR ภายหลังการรักษาด้วย plasmapheresis นั้น พบว่าภายหลังการทำแต่ละครั้งสามารถลดระดับ suPAR ได้อย่างรวดเร็ว โดยลดถึงร้อยละ 37 แต่เมื่อตรวจซ้ำภายหลังการทำ 4 วัน พบว่ามีค่าเพิ่มขึ้นมาที่ร้อยละ 99 ของปริมาณก่อนให้การรักษา แม้ว่าภาวะ proteinuria จะดีขึ้น และโรคเข้าสู่ระยะสงบก็ตาม¹⁹ ดังนั้นการรักษาด้วย plasmapheresis ใน recurrent primary FSGS จึงยังคงเป็นการรักษาหลักโดยไม่มี

กับระดับของ suPAR อย่างไรก็ตาม การทำ plasmapheresis เพื่อการรักษาและการป้องกันการเกิดซ้ำในปัจจุบันยังไม่มีแบบแผนปฏิบัติที่ชัดเจน ทั้งในเรื่องปริมาณ plasma จำนวนครั้ง และความถี่ของการทำ ซึ่งยังแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา และข้อมูลในปัจจุบันยังเป็นการรักษาในกลุ่ม early recurrence เป็นหลัก

Glucocorticoids

แนวทางการรักษา glomerular disease ตาม Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group ปี 2012 ได้แนะนำให้รักษาโรค FSGS ด้วยการให้ยา prednisolone ขนาด 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน (ขนาดยาสูงสุด 80 มิลลิกรัมต่อวัน) เป็นระยะเวลาตั้งแต่ 4–16 สัปดาห์ และค่อยๆ ลดขนาดลงจนโรคสงบ²⁰ โดยตัวยาในกลุ่ม glucocorticoids จะช่วยให้โครงสร้าง actin skeleton ใน podocyte มีความคงตัว นอกจากนั้นยังช่วยลดการเกิดการตายของ podocyte ผ่านทางวิธี phosphatidylinositol 3-kinase/Akt (PI3K/Akt pathway)² อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม steroid ในการรักษาการกลับเป็นซ้ำของโรค FSGS ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ชัดเจน มีเพียงการศึกษาที่ให้ยาควบคู่ไปกับการให้ยา cyclosporine โดยพบว่าให้ผลที่น่าพอใจ กล่าวคือผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะโรคสงบ 7 ราย จากทั้งหมด 10 ราย²

Cyclosporine (CsA)

ยา cyclosporine (CsA) ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคที่เกิดจากภูมิคุ้มกันทำงานผิดปกติหลายชนิด และยังเป็นการรักษาามาตรฐานลำดับที่ 2 ในโรค FSGS ที่ต้องต่อการรักษาด้วยยา steroid หรือในกลุ่มที่ไม่สามารถลดยา steroid ได้²⁰ อย่างไรก็ตามการให้ induction therapy ด้วยยา CsA พบว่าไม่สามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคได้²¹ นอกจากนั้น จากการศึกษาพบว่า การให้ยา CsA ขนาดสูงทางหลอดเลือดดำ สามารถลดภาวะ proteinuria ได้ แต่การให้ยาชนิดรับประทานในขนาดปกติกลับพบว่าไม่สามารถลด proteinuria ได้²¹ สำหรับกลไกของยาในการลด proteinuria เป็นผลจากการยับยั้งกระบวนการ calcineurin-mediated dephosphorylation ของ synaptopodin ซึ่งเป็นโปรตีนที่ช่วยในการคงตัวของ podocyte actin cytoskeleton โดยตรงมากกว่าผ่านกระบวนการกดภูมิผ่านการยับยั้ง T lymphocyte²²

การให้ยา CsA ส่วนใหญ่พบว่ามีประสิทธิภาพดี โดยพบว่า CsA สามารถลด proteinuria ได้ประมาณร้อยละ 80–85² แต่การศึกษาเหล่านี้มักมีทำ plasmapheresis ควบคู่ไปด้วย ดังเช่น พบว่าการให้ CsA ร่วมกับการทำ plasmapheresis ในเด็ก สามารถทำให้โรคสงบได้ในผู้ป่วย 13 ราย จากทั้งหมด 16 ราย (ร้อยละ 81) โดยให้ยา CsA ขนาดตั้งแต่ 6 ถึง 25 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน โดยเมื่อติดตามไปตั้งแต่ 10 เดือนจนถึง 12 ปี พบว่าผู้ป่วย 11 ราย จาก 13 ราย (ร้อยละ 84) ยังมีการทำงานของไตปลูกถ่ายที่ดี²³ การรักษาดังกล่าว พบว่าได้ผลเฉพาะกรณีให้ CsA ในขนาดสูงเนื่องจากภาวะไขมันในเลือดสูงที่เกิดจากภาวะ nephrotic syndrome ทำให้ยาจับกับ low density lipoprotein ในเลือดมากขึ้น ลดระดับยาในรูปฟอร์มอิสระ ส่งผลทำให้ฤทธิ์ของ CsA ลดลง¹

นอกจากนั้นมีการศึกษาการให้ยาในกลุ่ม CNI ตัวอื่น ได้แก่

tacrolimus ในการรักษา แต่ข้อมูลในปัจจุบันยังไม่แสดงประสิทธิภาพของยาที่ชัดเจน²⁴

Rituximab

Rituximab เป็น monoclonal antibody ต่อ CD20 บนผิวเม็ดเลือดขาวชนิด B lymphocyte ทำให้เซลล์ชนิดนี้ถูกทำลาย รวมทั้งยังมีผลป้องกันอันตรายต่อ podocyte โดยตรง โดยการป้องกันการลดลงของ sphingomyelin-phosphodiesterase-acid-like-3b (SMPDL-3b) protein และ acid sphingomyelinase (ASMase) จึงถูกนำมาใช้ในกระบวนการปลูกถ่ายไตหลายขั้นตอนด้วยกัน เพื่อป้องกันและรักษาภาวะต่อต้านเนื้อเยื่อจากภูมิคุ้มกันที่เกิดจากการปลูกถ่ายไตในผู้บริจาคและผู้รับที่มีหมู่เลือดไม่เข้ากันหรือมี antiHLA antibody รวมทั้งใช้ในการรักษาโรค FSGS และ membranous nephropathy (MN) ทั้งที่เป็นซ้ำและเกิดขึ้นใหม่ภายหลังการปลูกถ่ายไต มีการศึกษา systematic review รวบรวมการศึกษา 39 รายงาน พบว่ามีอัตราการสงบของโรคหลังจากได้ยา rituximab ที่ร้อยละ 64 โดยตอบสนองดีในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย ที่มีระดับอัลบูมิน (albumin) ในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยส่วนมากแนะนำให้ขนาดยา 375 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวกาย 1 ตารางเมตรต่อครั้ง ให้ 2–6 ครั้ง ทุก 1–2 สัปดาห์²⁵

สำหรับการใช้ rituximab เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ FSGS นั้น มีการศึกษาใหญ่ 2 การศึกษา การศึกษาแรกทำในผู้ป่วย 27 รายที่มีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของ FSGS สูง พบว่าการให้ rituximab ในช่วงการผ่าตัด พบว่ามีอุบัติการณ์ในการเกิด proteinuria น้อยกว่า รวมทั้งอัตราการกรองของไตคงที่ได้ดีกว่า เมื่อติดตามผู้ป่วยไปในระยะ 12 เดือน²⁶ การศึกษาต่อมาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเป็นครั้งที่ 2 จำนวน 4 รายที่สูญเสียไตปลูกถ่ายครั้งแรกจากการกลับเป็นซ้ำของ FSGS โดยได้รับ rituximab ขนาด 375 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวกาย 1 ตารางเมตร ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวน 2 รายได้รับการทำ plasmapheresis ร่วมด้วยพบว่าทั้ง 4 รายไม่มีการเกิดเป็นซ้ำของโรค²⁷

ก่อนให้การรักษาด้วย rituximab ในผู้ป่วยที่ผล HBsAg เป็นลบ แนะนำให้ตรวจ Anti-HBc ในผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากในผู้ป่วยที่ Anti-HBc เป็นบวก อาจมีการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี (reactivation) ได้ โดยมีอัตราการกำเริบร้อยละ 3–25 และเมื่อมีการกำเริบพบว่าอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 30–38²⁸ จึงแนะนำให้ตรวจ HBV DNA ร่วมด้วยและให้การป้องกันด้วยยา lamivudine ไปจนหลังหยุดยา rituximab เป็นเวลา 1 ปี²⁹

ในปัจจุบันอาจพิจารณาให้ rituximab เพียงลำพังหรือให้ร่วมกับการรักษาด้วยวิธีอื่น โดยเฉพาะเมื่อทำ plasmapheresis แล้ว โรคยังไม่สงบ หรือไม่สามารถหยุดการทำ plasmapheresis ได้ อย่างไรก็ตามการศึกษาในปัจจุบันพบว่าทั้งกลุ่มที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการรักษา² ซึ่งต้องรอการศึกษาในอนาคตต่อไป

CTLA4-IgG recombinant fusion protein (Abatacept และ belatacept)

Abatacept

Abatacept เป็นกลุ่ม biological agent ที่เกิดจากการรวมตัวกันของโปรตีน CTLA4 และ IgG1 ส่งผลให้เกิดการรบกวน

การส่งสัญญาณของ lymphocyte โดยไปจับกับ Antigen presenting cell protein ligands B71 (CD80) หรือ B72 (CD86) ทำให้ส่วนของ T lymphocyte หรือ CD28 ไม่สามารถมาจับได้ ซึ่ง B71 พบอยู่บนผิวเซลล์ของ podocyte เช่นกัน ได้มีการศึกษาผลของการให้ abatacept ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต 4 ราย ที่มี recurrent primary FSGS โดยมีทั้งผู้ที่ติดต่อกับ rituximab และ steroid พบว่าผู้ป่วยทุกคนมี proteinuria ลดลงและคงระดับได้ตลอดการติดตามการรักษา³⁰

Belatacept

Belatacept เป็นสารในกลุ่มเดียวกับ abatacept โดยสามารถจับกับ CD86 และ CD80 ได้ดีกว่า abatacept ถึง 4 เท่าและ 2 เท่าตามลำดับ ได้มีรายงานการใช้ belatacept รักษา recurrent primary FSGS ในผู้ป่วยผู้ใหญ่จำนวน 5 รายที่ไม่ตอบสนองต่อการทำ plasmapheresis การให้ยา cyclosporine rituximab และ galactose พบว่าหลังติดตามไปเฉลี่ย 11 เดือน ผู้ป่วย 2 รายมี proteinuria ลดลงเล็กน้อย ผู้ป่วย 1 รายยังคงมี proteinuria ปริมาณเท่าเดิม และอีก 2 รายพบว่าการทำงานของไตแย่ลง และต้องกลับไปทำการรักษาบำบัดทดแทนไต³¹

อย่างไรก็ตามการศึกษาต่างๆ ในปัจจุบันยังไม่พบประโยชน์ชัดเจนจากการรักษาด้วย abatacept หรือ belatacept

Cyclophosphamide (CYC) และ Mycophenolic acid (MPA)

Cyclophosphamide (CYC) ยับยั้งการสังเคราะห์สารพันธุกรรมดีเอ็นเอ (DNA) ส่งผลทำให้เกิดการตายของ cell ซึ่งมีผลต่อเม็ดเลือดขาวทั้งในระยะแบ่งตัวและระยะพัก โดยการให้ CYC ขนาด 2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน ส่งผลให้โรคสงบได้ในผู้ป่วยได้ตั้งเดิมที่ได้รับการรักษา ร่วมกับการให้ยา steroid แต่ไม่พบว่าได้ประโยชน์ในกลุ่มที่ติดต่อยา steroid²

อย่างไรก็ตาม การศึกษาการให้ยา CYC ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตส่วนมากมีรายงานในผู้ป่วยเด็ก โดยได้มีการรายงานการรักษาผู้ป่วย 6 ราย ได้รับการรักษาด้วยยา CYC ร่วมกับการทำ plasmapheresis 10 ครั้งใน 2 สัปดาห์แรก ต่อด้วยทุกสัปดาห์เป็นระยะเวลา 2 เดือน พบว่าโรคสงบสมบูรณ์ 3 ราย และโรคสงบไม่สมบูรณ์ 3 ราย³² อีกการศึกษาในผู้ป่วยเด็ก 11 ราย พบว่าการให้ยา CYC ขนาดยา 2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน ร่วมกับการทำ plasmapheresis ร่วมกันเป็นระยะเวลา 2 เดือน พบว่าโรคสงบ 9 ราย และใน 7 รายจาก 9 รายนั้น พบว่าไม่มีการกำเริบซ้ำจากการติดตามเป็นระยะเวลา 32 ± 15 เดือน²

สำหรับ mycophenolic acid (MPA) นั้นยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) ส่งผลยับยั้งการสร้าง purine ทำให้ไม่สามารถสร้าง DNA เพื่อเพิ่มจำนวนเม็ดเลือดขาวทั้งชนิด T และ B ได้ โดยมีรายงานการศึกษาว่าการรักษาด้วยยา MPA ในผู้ป่วย FSGS ในไตตั้งเดิมที่มีการติดต่อยา steroid หรือไม่สามารถลดยา steroid ได้ สามารถทำให้โรคสงบได้³³ อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันการให้ยา MPA ร่วมกับยากดภูมิ CNI ถือเป็นยาหลักในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ดังนั้นจึงยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของการใช้ยา MPA ในการรักษา recurrent primary FSGS ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ชัดเจน²

Renin angiotensin system (RAS) blockers

ยาในกลุ่ม RAS blockade มีบทบาทสำคัญในการรักษาความดันโลหิตสูง นอกจากนั้นยังสามารถลด proteinuria และลดการอักเสบได้ ดังนั้นยาชนิดนี้จึงมีบทบาทสำคัญในการรักษา FSGS ทั้งในชนิดกลับเป็นซ้ำและชนิดที่เกิดขึ้นใหม่ แต่จากการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพของยาในกลุ่มนี้ยังมีจำกัดเนื่องจากส่วนใหญ่เป็นการรักษาควบคู่ไปกับการรักษาอื่นๆ แต่มีการรายงานการใช้ยายับยั้ง RAS ทั้ง 3 ชนิดพร้อมกัน (triple RAS blockade) ได้แก่ การใช้ยา angiotensin converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor antagonist, renin inhibitor ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีการกลับเป็นซ้ำของ FSGS ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการให้ยา rituximab ร่วมกับการทำ plasmapheresis พบว่าให้ผลการรักษาที่ดี อย่างไรก็ตามผลการรักษาดังกล่าวไม่สามารถแยกได้ว่าเป็นจาก triple therapy ที่ให้หรือเป็นผลจากการตอบสนองของไตต่อยา rituximab และการทำ plasmapheresis ก่อนหน้านั้น³⁴

อย่างไรก็ตาม การให้ยากดภูมิ RAS blockade ควรมีการติดตามอย่างใกล้ชิดในเรื่องผลข้างเคียงของยา ได้แก่ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง โดยเฉพาะการให้ยาร่วมกันหลายตัว และการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตไม่ดี² อีกทั้งในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงที่ไตปลูกถ่ายตีบ ซึ่งการให้ยาในกลุ่มดังกล่าวอาจทำให้อัตราการกรองของไตลดลงได้อย่างมาก จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวังอย่างยิ่ง

Galactose

การรักษาด้วย galactose มาจากสมมติฐานที่ว่า sucrose สามารถจับกับ permeability factor ได้ดีทำให้ป้องกันการส่งสัญญาณผ่าน podocyte glycocalyx ยับยั้งไม่ให้เกิด podocytopathy แต่การศึกษาในปัจจุบันยังมีข้อมูลที่ขัดแย้งกัน โดยบางรายงานพบว่าการให้รับประทานอาหาร galactose ขนาดสูง (0.4 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน) พบว่าสามารถลด permeability factor ได้ แต่ไม่ลด proteinuria³⁵ ในทางกลับกันมีรายงานผู้ป่วยที่พบการกลับเป็นซ้ำของ FSGS ภายหลังการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วย 2 รายซึ่งไม่ตอบสนองต่อการให้ยา steroid การทำ plasmapheresis และการให้ยา rituximab โดยพบว่าการให้อาหารที่มี galactose ขนาดสูง (20 กรัมต่อวันในผู้ป่วยรายที่ 1 และ 28 กรัมต่อวันในผู้ป่วยรายที่ 2) สามารถลด proteinuria ได้อย่างชัดเจน โดยไม่มีผลข้างเคียงจากการให้การรักษาดังกล่าว³⁶

Anti-tumor necrosis factor-alpha agents (anti-TNF-α)

เนื่องจากระดับ TNF-α ในพลาสมาและในปัสสาวะของผู้ป่วย FSGS มีการเพิ่มขึ้นชัดเจน ดังนั้นการให้ anti-TNF-α น่าจะมีประสิทธิภาพในการรักษา FSGS อย่างไรก็ตาม การศึกษามีค่อนข้างจำกัด โดยได้มีการให้ anti-TNF-α ในผู้ป่วยอายุ 15 ปีที่มีการกลับเป็นซ้ำของ FSGS หลังปลูกถ่ายไตที่ 1 สัปดาห์หลังการผ่าตัด ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการทำ plasmapheresis 15 ครั้งใน 1 เดือน การให้ cyclophosphamide ชนิดกินวันละ 100 มิลลิกรัมและ cyclosporine ทางหลอดเลือดดำวันละ 5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยให้ยา infliximab ขนาด 3 มิลลิกรัม

ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เดือนละ 2 ครั้ง โดยเริ่มให้ยาที่เดือนที่ 2 หลังปลูกถ่าย พบว่าสามารถทำให้โรคสงบได้ ต่อมามีการกำเริบอีกครั้งที่เดือนที่ 8 หลังการปลูกถ่าย ได้ให้การรักษาด้วยยา etanercept พบว่าทำให้โรคสงบได้เช่นกัน³⁷ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากข้อมูลในปัจจุบันยังไม่เพียงพอ จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตต่อไป

Human allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells (BM-MSCs)

มีการศึกษาการให้ BM-MSCs ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีการกลับเป็นซ้ำของ FSGS และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย plasmapheresis และ rituximab โดยได้ให้ BM-MSCs ทั้งหมด 6 ครั้ง พบว่าโรคเริ่มสงบหลังจากการให้ BM-MSCs ไปแล้ว 3 ครั้ง และเมื่อติดตามผู้ป่วยไปนาน 22 เดือน พบว่าระดับโปรตีนรั่วจากไตและระดับการทำงานของไตยังอยู่ในระดับคงที่³⁸

บทสรุป

การกลับเป็นซ้ำของโรค primary FSGS ภายหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต เป็นภาวะที่พบได้บ่อยโดยเฉพาะในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ผู้ป่วยอายุน้อย มีการดำเนินโรคสู่ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายอย่างรวดเร็ว ซึ่งส่งผลให้มีการสูญเสียการทำงานของไตปลูกถ่ายเพิ่มมากขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค ดังนั้น การให้การป้องกันการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง รวมทั้งการติดตาม เฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด และให้การรักษาเมื่อมีการกลับเป็นซ้ำอย่างทันท่วงทีจึงเป็นสิ่งที่ควรกระทำ โดยการรักษาหลักในปัจจุบันยังคงเป็นการทำ plasmapheresis เพื่อกำจัด circulating factors ซึ่งเป็นสาเหตุในการเกิดโรค รวมไปถึงการให้ยา steroid และ cyclosporine ควบคู่กันไป และอาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยา rituximab เพิ่มเติมในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเบื้องต้น

ตารางที่ 1 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด recurrent primary FSGS ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต³⁻⁶

ปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มโอกาสการกลับเป็นซ้ำ	ปัจจัยที่ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการกลับซ้ำ
การปลูกถ่ายไตครั้งที่สอง โดยมีการสูญเสียการทำงานของไตครั้งแรกจากการกลับเป็นซ้ำของโรค	โรค FSGS ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม
อายุน้อยกว่า 15 ปี	เกิดโรคจากการกลายพันธุ์ของ podocin
มีการดำเนินโรคสู่ไตวายอย่างรวดเร็ว	มีการดำเนินโรคช้า
พบพยาธิสภาพลักษณะ mesangial proliferation ในไตดั้งเดิม	มี proteinuria ปริมาณไม่มากก่อนปลูกถ่ายไต
พบพยาธิสภาพลักษณะ collapsing FSGS ในไตดั้งเดิม	ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไตก่อนการปลูกถ่ายไต
รับไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต	Histological classification ของ FSGS
เชื้อชาติผิวขาว	HLA mismatch
ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดดั้งเดิมออกก่อนรับการปลูกถ่ายไต	ชนิดของยากดภูมิ ทั้ง induction และ maintenance
ผู้บริจาคไตอายุมาก	
ผู้ป่วยที่มีภาวะดื้อต่อการรักษาด้วยยา steroid หรือได้รับการรักษาด้วยยา cyclosporine ก่อนรับการปลูกถ่ายไต	

เอกสารอ้างอิง

- Rudnicki M. FSGS recurrence in adults after renal transplantation. *Biomed Res Int* 2016;2016:3295618.
- Messina M, Gallo E, Mella A, Pagani F, Biancone L. Update on the treatment of focal segmental glomerulosclerosis in renal transplantation. *World J Transplant* 2016;6(1):54-68.
- Ponticelli C, Glassock RJ. Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(12):2363-72.
- Ponticelli C. Recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(1):25-31.
- Francis A, Trnka P, McTaggart SJ. Long-term outcome of kidney transplantation in recipients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc of Nephrol* 2016;11(11):2041-6.
- Shimizu A, Higo S, Fujita E, Mii A, Kaneko T. Focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Clin Transplant* 2011;25 (Suppl):6-14.
- Pardon A, Audard V, Caillard S, Moulin B, Desvauz D, Bentaar B, et al. Risk factors and outcome of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(4):1053-9.
- Nehus E, Liu C, Hooper DK, Macaluso M, Kim MO. Clinical practice of steroid avoidance in pediatric kidney transplantation. *Am J Transplant* 2015;15(8):2203-10.
- Le Berre L, Godfrin Y, Gunther E, Buzelin F, Perretto S, Smit H, et al. Extrarenal effects on the pathogenesis and relapse of idiopathic nephrotic syndrome in Buffalo/Mna rats. *J Clin Invest* 2002;109(4):491-8.
- Gallon L, Leventhal J, Skaro A, Kanwar Y, Alvarado A. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after retransplantation. *New Engl J Med* 2012;366(17):1648-9.
- Wei C, Moller CC, Altintas MM, Li J, Schwarz K, Zacchigna S, et al. Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat Med* 2008;14(1):55-63.

12. Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011;17(8):952–60.
13. Delville M, Sigdel TK, Wei C, Li J, Hsieh SC, Fornoni A, et al. A circulating antibody panel for pretransplant prediction of FSGS recurrence after kidney transplantation. *Sci Transl Med* 2014;6(256):256ra136.
14. Meehan SM, Pascual M, Williams WW, Tolkoﬀ-Rubin N, Delmonico FL, Cosimi AB, et al. De novo collapsing glomerulopathy in renal allografts. *Transplantation* 1998;65(9):1192–7.
15. Canaud G, Zuber J, Sberro R, Royale V, Anglicheau D, Snanoudj R, et al. Intensive and prolonged treatment of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult kidney transplant recipients: a pilot study. *Am J Transplant* 2009;9(5):1081–6.
16. Deegens JK, Andresdottir MB, Croockewit S, Wetzels JF. Plasma exchange improves graft survival in patients with recurrent focal glomerulosclerosis after renal transplant. *Transplant Int* 2004;17(3):151–7.
17. Vlachopoulos G, Georgalis A, Gakiopoulou H. Plasma Exchange for the Recurrence of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis in Adult Renal Transplant Recipients: A Meta-Analysis. *J Transplant* 2015;2015:639628.
18. Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, Monaco AP, Gautam A, Sharma M, et al. Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5(12):2907–12.
19. Staack O, Slowinski T, Lieker I, Wu K, Rudolph B, Schmidt D, et al. Recurrent primary focal segmental glomerulosclerosis managed with intensified plasma exchange and concomitant monitoring of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor-mediated podocyte beta3-integrin activation. *Transplantation* 2015;99(12):2593–7.
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2(2):139–274.
21. Ingulli E, Tejani A, Butt KM, Rajpoot D, Gonzalez R, Pomrantz A, et al. High-dose cyclosporine therapy in recurrent nephrotic syndrome following renal transplantation. *Transplantation* 1990;49(1):219–21.
22. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nature Med* 2008;14(9):931–8.
23. Raafat RH, Kalia A, Travis LB, Diven SC. High-dose oral cyclosporin therapy for recurrent focal segmental glomerulosclerosis in children. *Am J Kidney Dis* 2004;44(1):50–6.
24. Kessler M, Champigneulle J, Hestin D, Frimat L, Renoult E. A renal allograft recipient with late recurrence of focal and segmental glomerulosclerosis after switching from cyclosporine to tacrolimus. *Transplantation* 1999;67(4):641–3.
25. Araya CE, Dharnidharka VR. The factors that may predict response to rituximab therapy in recurrent focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review. *J Transplant* 2011;2011:374213.
26. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguilon-Prada R, Jauregui AN, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011;3(85):85ra46.
27. Audard V, Kamar N, Sahali D, Cardeau-Desangles I, Homs S, Remy P, et al. Rituximab therapy prevents focal and segmental glomerulosclerosis recurrence after a second renal transplantation. *Transplant Int* 2012;25(5):e62–6.
28. Tsutsumi Y, Yamamoto Y, Shimono J, Ohhigashi H, Teshima T. Hepatitis B virus reactivation with rituximab-containing regimen. *World J Hepatol* 2013;5(11):612–20.
29. Liver TAftSot. Thailand Practice Guideline for Management of Chronic Hepatitis B2015.
30. Alachkar N, Carter-Monroe N, Reiser J. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *New Engl J Med* 2014;370(13):1263–4.
31. Grellier J, Del Bello A, Milongo D, Guilbeau-Frugier C, Rostaing L, Kamar N. Belatacept in recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. *Transplant Int* 2015;28(9):1109–10.
32. Cheong HI, Han HW, Park HW, Ha IS, Han KS, Lee HS, et al. Early recurrent nephrotic syndrome after renal transplantation in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(1):78–81.
33. Lau EW, Ma PH, Wu X, Chung VC, Wong SY. Mycophenolate mofetil for primary focal segmental glomerulosclerosis: systematic review. *Ren Fail* 2013;35(6):914–29.
34. Freiburger V, Amann K, Heemann U, Frank H. Effect of a triple blockade of the renin-angiotensin-system in recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. *Transplant Int* 2009;22(11):1110–3.
35. Savin VJ, McCarthy ET, Sharma R, Charba D, Sharma M. Galactose binds to focal segmental glomerulosclerosis permeability factor and inhibits its activity. *Transl Res* 2008;151(6): 288–92.
36. Robson K, Hill P, Langsford D, Dwyer K, Goodman D, Langham R. Galactose therapy reduces proteinuria in patients with recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2015;20 Suppl 1:13–6.
37. Leroy S, Guignon V, Bruckner D, Emal-Aglae V, Deschenes G, Bensman A, et al. Successful anti-TNFalpha treatment in a child with posttransplant recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 2009;9(4):858–61.
38. Belingeri M, Lazzari L, Parazzi V, Groppali E, Biagi E, Gaipa G, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell infusion for the stabilization of focal segmental glomerulosclerosis. *Biologicals* 2013;41(6):439–45.

Update treatment of recurrent primary focal segmental glomerulosclerosis in kidney transplantation

Rattiya Paothong, Peenida Skulratanasak, Nalinee Premasathian

Division of Nephrology, Faculty of Medicines, Siriraj Hospital, Mahidol University

Abstract

Primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is one of the common causes of nephrotic syndromes, which frequently progresses to end-stage renal disease. Furthermore, after kidney transplantation (KT), recurrence FSGS, occurs in high proportion approximately 30–50%, can lead to allograft dysfunction and allograft failure. There are many risk factors for recurrent FSGS including childhood onset, rapid progression of the primary FSGS to ESRD and previous allograft failure from recurrent FSGS. The pattern of recurrence is divided into two patterns. Early recurrence, proteinuria presents immediately within hours to days after KT. Late recurrence develops proteinuria occurs several months to years. However, de novo primary FSGS also occurs in 10–20%. Pathological finding of FSGS after KT, similar to native kidney, can be either primary or secondary FSGS. Nowadays, the pathophysiology of primary FSGS is still controversial. Recent data support the hypothesis of circulating factors that aggravate podocyte permeability leading to massive proteinuria. The management of recurrent FSGS is inconsistent. Plasmapheresis and concurrent use of steroid and cyclosporine represent the main cornerstone of treatment. In recent years, therapy with rituximab and new medications have shown promising result. This review summarizes the therapeutic approach to the recurrent of FSGS.

Keywords: Focal segmental glomerulosclerosis, kidney transplantation, plasma exchange, Rituximab

Practical Point

เทคนิคการแทงเข็มเส้นฟอกเลือดในผู้ป่วยล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม

อรพรรณ เลิศสาครประเสริฐ, ธนรร งามวิษุกร

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

บทคัดย่อ

โรคไตเรื้อรังเป็นโรคที่พบได้มากขึ้นเรื่อยๆ ในปัจจุบันประเทศไทยมีผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายต้องได้รับการรักษาโดยการบำบัดทดแทนไต ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่เลือกวิธีการบำบัดทดแทนไตโดยวิธีการฟอกเลือด ผู้ป่วยต้องมีการทำเส้นฟอกเลือดสำหรับการฟอกเลือด การทำเส้นฟอกเลือดแบบถาวร (Vascular access) คือ การผ่าตัดหลอดเลือดดำเชื่อมต่อกับหลอดเลือดแดงโดยตรง (AVF) เป็นเส้นฟอกเลือดที่ควรเลือกทำเป็นอันดับแรกหรือการผ่าตัดหลอดเลือดที่ใช้วัสดุเชื่อมต่อระหว่างหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ (AVG) มีการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพของเส้นฟอกเลือดสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด เนื่องจากเส้นฟอกเลือดที่ไม่ดีมีผลทำให้ประสิทธิภาพในการฟอกเลือดลดลง ดังนั้นควรดูแลรักษาเส้นฟอกเลือดให้มีอายุการใช้งานได้นาน ไม่เกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น เส้นฟอกเลือดตีบตัน โป่งพอง เกิดการติดเชื้อ ปัจจัยที่สำคัญที่มีผลต่ออายุการใช้งานของเส้นฟอกเลือด คือ การแทงเข็มฟอกเลือด การใช้เทคนิคการแทงเข็มที่เหมาะสมสามารถช่วยลดภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้นกับเส้นฟอกเลือดได้ เทคนิคการแทงเข็มฟอกเลือดที่ใช้มี 3 แบบ คือ 1.) Rope ladder or rotating site 2.) Buttonhole or constant site 3.) Regional or area puncture การทบทวนวรรณกรรมนี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาวิธีการและเปรียบเทียบข้อดีข้อเสียของการแทงเข็มเส้นฟอกเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม พบว่าในปัจจุบันนิยมใช้เทคนิค Rope ladder เนื่องจากเป็นเทคนิคมาตรฐาน มีการติดเชื้อน้อย เส้นฟอกเลือดมีอายุการใช้งานได้นาน ใช้ได้ทั้งเส้นฟอกเลือดชนิด AVF และ AVG ส่วนเทคนิค Buttonhole มีข้อดีคือใช้ในผู้ป่วยที่มีเนื้อที่ในการแทงเข็มฟอกเลือดน้อย ผู้ป่วยไม่เจ็บมากขณะแทงเข็มฟอกเลือด มีการแทงเข็มผิดพลาดน้อย แต่มีข้อเสียคือพบว่าผู้ป่วยติดเชื้อมากขึ้นทั้งเฉพาะที่และติดเชื้อแบบแพร่กระจาย เทคนิคนี้ไม่สามารถใช้กับเส้นฟอกเลือด AVG ได้ ส่วนเทคนิค Area puncture เป็นเทคนิคที่ไม่ค่อยได้รับความนิยม มักใช้ในผู้ป่วยที่มีเนื้อที่ในการแทงเข็มฟอกเลือดน้อย แต่มีข้อเสียคือพบภาวะแทรกซ้อนได้บ่อย เช่น เส้นฟอกเลือดโป่งพอง ตีบตัน ดังนั้นการเลือกเทคนิคการแทงเข็มเส้นฟอกเลือดควรเลือกให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคนและควรคำนึงถึงความชำนาญของผู้แทงเข็มฟอกเลือด

คำสำคัญ: เทคนิคการแทงเข็มแบบ rope ladder, buttonhole, area puncture

บทนำ

ในปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในประเทศไทยเป็นจำนวนมากประมาณ 7,000,000 ราย¹ เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายต้องได้รับการรักษาโดยการบำบัดทดแทนไตจากข้อมูลของThailand Renal Replacement (TRT) Registry พบว่าในปี พ.ศ. 2556 มีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายประมาณ 70,000 ราย และมีจำนวนผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายรายใหม่เพิ่มขึ้นถึงประมาณปีละ 16,000 ราย สำหรับการบำบัดทดแทนไตมีทั้งหมด 4 วิธี คือ การฟอกเลือด(Hemodialysis) การล้างไตทางช่องท้อง (Peritoneal dialysis) การปลูกถ่ายไต (Kidney transplantation) การรักษาแบบประคับประคอง (Palliative treatment) จากการรวบรวมข้อมูลพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 47,410 คน การล้างไตทางช่องท้อง 15,746 คน และการผ่าตัดปลูกถ่ายไต 6,372 คน²

การทบทวนวรรณกรรมนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาวิธีการ

แทงเข็มเส้นฟอกเลือดและเปรียบเทียบข้อดีข้อเสียของเทคนิคการแทงเข็มเส้นฟอกเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดเพื่อให้ผู้แทงเข็มนำมาใช้กับผู้ป่วยแต่ละรายได้อย่างเหมาะสม การฟอกเลือดมีประสิทธิภาพดี เส้นฟอกเลือดใช้ได้ยาวนาน การติดเชื้อน้อย ผู้ป่วยมีความพึงพอใจและมีคุณภาพชีวิตที่ดี

การฟอกเลือด คือการรักษาโดยการนำเลือดของผู้ป่วยไปทำการบำบัดในเครื่องไตเทียม เพื่อขจัดน้ำและของเสียต่างๆ ออกจากร่างกายของผู้ป่วย ผู้ป่วยต้องมีการแทงเข็มเพื่อใช้ในการฟอกเลือด(Vascular access) เพื่อให้กระแสเลือดไหลเวียนเข้าและออกจากตัวผู้ป่วยผ่านตัวกรองเลือดแล้วนำเลือดที่ฟอกแล้วกลับเข้าสู่ร่างกายของผู้ป่วย เส้นฟอกเลือดสามารถแบ่งได้เป็น 3 ชนิดคือ 1.) หลอดเลือดดำที่ผ่าตัดเชื่อมต่อกับหลอดเลือดแดงโดยตรง(Arteriovenous fistula : AVF) 2.) หลอดเลือดดำที่มีการใช้วัสดุเชื่อมต่อระหว่างหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ (Arteriovenous graft : AVG) 3.) สายสวนหลอดเลือดที่ใส่เข้าไป

ยังเส้นเลือดดำใหญ่(Hemodialysis catheter) ซึ่งมีอยู่ 2 แบบคือ แบบแรกสายสวนหลอดเลือดแบบชั่วคราว(temporary catheter) เป็นชนิดที่ไม่มี cuff และไม่ต้องทำ tunnel ใช้ในการฟอกเลือดประมาณ 2-4 สัปดาห์ แบบที่สองสายสวนหลอดเลือดถาวร(permanent catheter) เป็นชนิดที่มี cuff และมี tunnel มีอายุการใช้งานได้นานประมาณ 2 ปี หลอดเลือดหรือสายสวนหลอดเลือดที่ใช้ในการฟอกเลือดที่ดีควรมีอายุการใช้งานนาน มีปริมาณเลือดที่ไหลในอัตราที่มากเพียงพอสำหรับการฟอกเลือดและมีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่ำ³ จากการศึกษาพบว่า AVF เป็นเส้นฟอกเลือดที่ดีที่สุด เนื่องจากมีอายุการใช้งานได้นานหลายปี มีปริมาณเลือดที่ไหลในอัตราที่มากเพียงพอขณะฟอกเลือด มีอัตราการติดเชื้อและอัตราการอุดตันต่ำ ต้องการหัตถการเพื่อการแก้ไขความผิดปกติของเส้นฟอกเลือดน้อยกว่าและ ที่สำคัญพบว่าผู้ป่วยที่ใช้เส้นฟอกเลือด AVF มีอัตราการตายน้อยกว่าผู้ป่วยที่ใช้เส้นฟอกเลือด AVG และสายสวนหลอดเลือด⁴ แต่เส้นฟอกเลือด AVF หลังผ่าตัดต้องรอประมาณ 2 เดือน จึงจะสามารถใช้งานได้ ดังนั้นจึงควรเลือกทำ AVF เป็นอันดับแรกและควรเตรียมทำ AVF ก่อนการฟอกเลือดอย่างน้อย 4 เดือน ถ้าไม่สามารถทำ AVF ได้ค่อยเลือกทำ AVG ส่วนสายสวนหลอดเลือดให้เลือกใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทำ AVF หรือ AVG ได้ เช่น ผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดส่วนปลายตีบ ผู้ป่วยที่ทำเส้นฟอกเลือดมาหลายตำแหน่งและไม่มีตำแหน่งเพื่อผ่าตัดทำเส้นฟอกเลือดอีกแล้ว ผู้ป่วยสูงอายุมากคาดว่าจะมีอายุอีกไม่นาน

การที่จะดูแลรักษาเส้นฟอกเลือดให้ใช้ได้ยาวนานและไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเป็นสิ่งที่สำคัญ โดยมีปัจจัยหลายอย่างที่เกี่ยวข้องกับอายุการใช้งานของเส้นฟอกเลือดเช่น อายุมาก น้ำหนักมาก (BMI>30 kg/m²) โรคประจำตัวเบาหวาน มีความดันโลหิตต่ำ มีภาวะหลอดเลือดส่วนปลายตีบ มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ผู้ป่วยสูบบุหรี่ ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของหลอดเลือดที่ใช้ในการผ่าตัดทำเส้นฟอกเลือดเล็ก ระยะเวลาในการแทงเข็มครั้งแรก⁵

และปัจจัยที่สำคัญอย่างยิ่งประการหนึ่งคือ เทคนิคการแทงเข็มฟอกเลือด ในปัจจุบันมีที่ใช้กันอยู่ 3 แบบคือ 1.) Rope ladder or rotating site 2.) Buttonhole or constant site 3.) Regional or area puncture

หลักการพื้นฐานในการแทงเข็มเพื่อฟอกเลือด จะต้องเตรียมผิวหนังโดยใช้เทคนิคปลอดเชื้อ (Aseptic technique) ดังนี้คือ

1.) เลือกตำแหน่งที่จะแทงเข็มฟอกเลือดโดยดูและคลำก่อนที่จะทำความสะอาดผิวหนัง

2.) ผู้แทงเข็มต้องสวมผ้าปิดปากปิดจมูก ล้างมือด้วยน้ำสบู่ฆ่าเชื้อ และสวมถุงมือสะอาดก่อนการแทงเข็มและเปลี่ยนถุงมือใหม่ทุกครั้งเมื่อมีการปนเปื้อนหรือทำให้ผู้ป่วยรายใหม่

3.) ผู้ป่วยล้างมือและฟอกแขนด้วยสบู่ฆ่าเชื้อแล้วล้างออกด้วยน้ำสะอาด เช็ดมือและแขนให้แห้ง จากนั้นสวมผ้าปิดปากปิดจมูกก่อนการแทงเข็ม

4.) ทำความสะอาดผิวหนังด้วยน้ำยาฆ่าเชื้อที่ยับยั้งหรือฆ่าเชื้อโรค โดยใช้ 2% คลอร์เฮกซิดีนกลูโคเนต, 70% ไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์, 70% แอลกอฮอล์หรือ 10% โพวิโดนไอโอดีน ชุบสำลีสะอาดถูรอบๆบริเวณผิวหนังตำแหน่งที่จะแทงเข็มฟอกเลือด จากนั้นจึงแทงเข็มฟอกเลือด

การออกฤทธิ์ของน้ำยาที่ใช้ทาผิวหนังเพื่อยับยั้งหรือฆ่าเชื้อแบคทีเรีย

- 2% คลอร์เฮกซิดีนกลูโคเนตและ 70% ไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์หรือประมาณ 30 วินาที รองนตำแหน่งที่ถุ่่น้ำยาฆ่าเชื้อแห้ง ออกฤทธิ์นานประมาณ 48 ชั่วโมง
- 70% แอลกอฮอล์ ช่วยยับยั้งเชื้อโรคในระยะเวลานั้นๆ ควรถูบริเวณที่แทงเส้นเลือดประมาณ 1 นาที หลังจากนั้นให้แทงเส้นฟอกเลือดทันที
- 10% โพวิโดนไอโอดีน รอ 2-3 นาที รองนตำแหน่งที่ถุ่่น้ำยาฆ่าเชื้อแห้ง

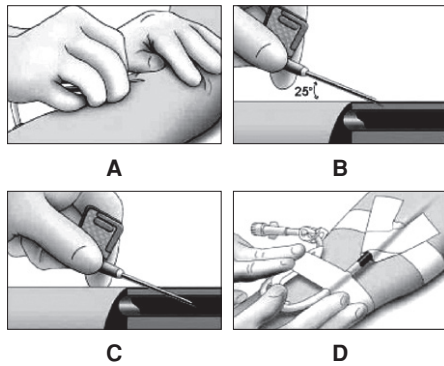
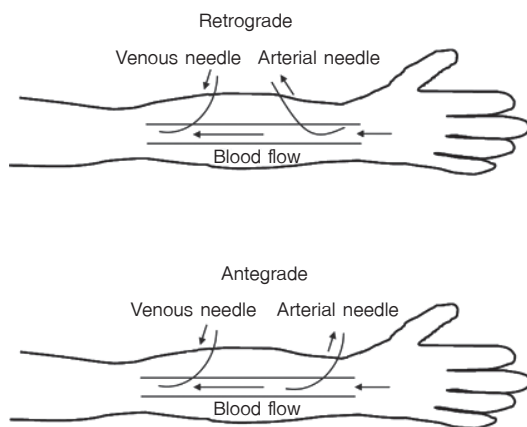
ตารางที่ 1 น้ำยาที่ใช้ทาผิวหนังเพื่อยับยั้งหรือฆ่าเชื้อแบคทีเรีย⁶

น้ำยาฆ่าเชื้อแบคทีเรีย	ระยะเวลาในการทาน้ำยาที่ผิวหนัง	ระยะเวลาในการแทงเข็ม
2% คลอร์เฮกซิดีนกลูโคเนต	30 วินาที	รอน้ำยาแห้ง
70% ไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์	30 วินาที	รอน้ำยาแห้ง
70% แอลกอฮอล์	1 นาที	แทงเข็มหลังเช็ด 1 นาที
10% โพวิโดนไอโอดีน	2-3 นาที	รอน้ำยาแห้ง

การดูแลเส้นฟอกเลือด AVF

หลังจากที่ทำความสะอาดผิวหนังเรียบร้อยแล้ว ใช้สายยาง(tourniquet) รัดเหนือตำแหน่งที่จะแทงเข็ม ไม่ควรรัดแน่นเกินไป ดึงผิวหนังให้ตึงในทิศทางตรงข้ามกับทิศทางของเข็ม (รูป1-A) แทงเข็มด้วยความระมัดระวัง ปลายเข็มทำมุมกับผิวหนัง 25 องศา โดยหันหน้าตัดของเข็มขึ้น(รูป 1-B) ระวังอย่าให้ปลายเข็มทะลุ

เส้นเลือดด้านล่าง หลังจากเข็มเข้าสู่หลอดเลือดให้ปลด tourniquet (รูป 1-C) เข็ม A (Arterial needle) สามารถแทงในทิศทางตามการไหลเวียนของเลือด(antegrade) หรือสวนทิศทางการไหลเวียนของเลือด(retrograde) ส่วนเข็ม V(venous needle) ควรแทงตามทิศทาง การไหลเวียนของเลือดเท่านั้น (รูป 2) จากนั้นใช้ฟลาสเตอร์แปะตรึง เข็มกับผิวหนัง(รูป1-D) เพื่อไม่ให้เข็มเลื่อนหลุดขณะที่ผู้ป่วยฟอกเลือด

รูปที่ 1 การแทงเส้นฟอกเลือด AVF⁶รูปที่ 2 ทิศทางการแทงเข็ม⁷

การแทงเส้นฟอกเลือด AVF

หลังจากทำความสะอาดผิวหนังเรียบร้อยแล้ว ใช้มือดึงผิวหนังให้ตึง ไม่ใช้ tourniquet รัด แขนงเข็มให้ปลายเข็มทำมุมกับผิวหนัง 45 องศา โดยหันหน้าตัดของเข็มขึ้น กรณีที่หลอดเลือดเทียมตื้นและเห็นชัด แขนงเข็มให้ผ่านหลอดเลือดเทียมอย่าให้ทะลุหลอดเลือดเทียมด้านล่าง กรณีที่หลอดเลือดเทียมอยู่ลึก เมื่อแทงเข็มเข้าไปในหลอดเลือดเทียมเล็กน้อยให้หมุนเข็ม 180 องศา ให้ปลายตัดของเข็มหันลง เพื่อไม่ให้ปลายตัดของเข็มทำอันตรายต่อผนังหลอดเลือด จากนั้นค่อยๆ สอดเข็มเข้าไปอย่างช้าๆ จากนั้นใช้พลาสติกแผ่นตรึงเข็มกับผิวหนังเพื่อไม่ให้เข็มเลื่อนหลุดขณะที่ผู้ป่วยฟอกเลือด

เทคนิคการแทงเส้นฟอกเลือดเพื่อล้างไต มี 3 เทคนิค คือ

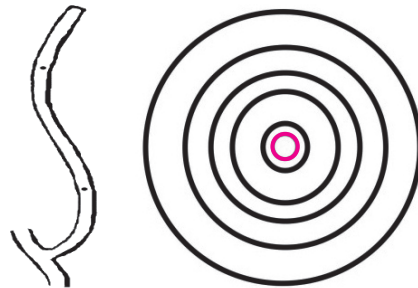
1.) เทคนิคการแทงเข็มแบบ Buttonhole or Constant site

Buttonhole technique เป็นเทคนิคที่ผู้ป่วยนิยมใช้ในผู้ป่วยที่มีการฟอกเลือดเองที่บ้าน เนื่องจากเป็นเทคนิคที่ทำได้ง่าย ผู้ป่วยสามารถแทงเส้นฟอกเลือดด้วยตนเองหรือเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีเนื้อที่ในการแทงเข็มน้อย ใช้ได้เฉพาะเส้นฟอกเลือดแบบ AVF เท่านั้น Buttonhole technique เริ่มมีรายงานครั้งแรกในปี พ.ศ. 2540 โดย Dr. Zbylut Twardowski มีผู้ป่วยรายหนึ่งมีพื้นที่ในการแทงเข็มฟอกเลือดน้อย จึงมีความจำเป็นต้องแทงเข็มในตำแหน่งเดิมๆ หลังจากนั้นพบว่าเทคนิคนี้ทำง่าย เจ็บน้อยกว่า ไม่มีภาวะแทรกซ้อน จึงเริ่ม

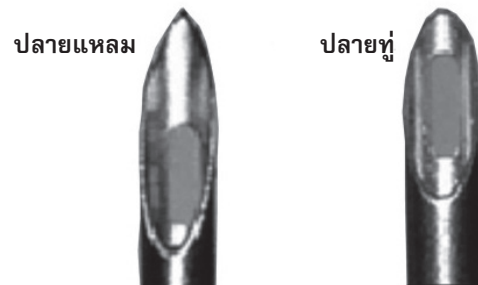
มีการนำเทคนิคนี้มาใช้กับผู้ป่วยรายอื่นๆ⁽⁸⁾ ต่อมามีความจำเป็นต้องมีการใช้เข็มซ้ำจนเข็มทุบในการแทงเส้นฟอกเลือด จึงพบว่าการใช้เข็มทุบสามารถแทงเส้นฟอกเลือดได้ ทำให้ผู้ป่วยไม่เจ็บและเกิดการบาดเจ็บที่ผิวหนังน้อย จึงเริ่มมีการพัฒนาใช้เข็มทุบ (blunt needle) ในช่วงปี พ.ศ. 2533 เทคนิคนี้เริ่มใช้ในทวีปยุโรปก่อนจากนั้นค่อยๆ เริ่มใช้ในประเทศสหรัฐอเมริกา ต่อมา NKF KDOQI Guidelines ได้แนะนำให้มีการใช้เทคนิคนี้ในการแทงเข็มเส้นฟอกเลือดชนิด AVF

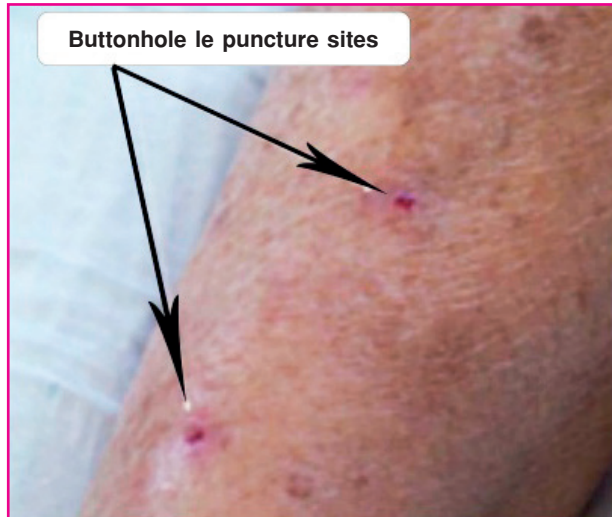
วิธีการแทงเข็มแบบ Buttonhole technique มีดังนี้คือ

1.) หาดำแหน่งที่ดีที่สุดสองตำแหน่งแทงเข็มโดยให้ผู้ป่วยแทงเข็มที่มีความชำนาญและเป็นคนเดิม ใช้เข็มชนิดปลายแหลม (ดังรูปที่ 4) แขนงต่อเนื่องกัน 10 ครั้ง ให้แทงในตำแหน่งเดิม ทำมุมมองซ้ำเดิม ลึกเท่าเดิมทุกครั้ง จนเกิดร่องขึ้น สังเกตลักษณะแผลจะพบว่ามีขอบแผลหนาขึ้น แสดงว่าเริ่มใช้ เข็มปลายทุบได้ (ดังรูปที่ 4)

รูปที่ 3 การแทงเข็มเทคนิค Buttonhole or constant site (แนวยาวและตัดขวาง)⁹

2.) หลังจากที่ใช้เข็มแหลม (ดังรูปที่ 4) แขนงที่ตำแหน่งเดิมจนได้ร่องแล้ว สามารถใช้เข็มทุบในการแทงเส้นฟอกเลือดได้ ให้บันทึกตำแหน่งที่แทงเข็ม มุมองศาของการแทงเข็ม ความลึกของการแทงไว้ เพื่อให้ผู้แทงเข็มแทงในตำแหน่งเดิม ก่อนแทงเข็มปลายทุบจะต้องสะกิดสะกิดบริเวณแผลที่ทำร่องไว้ก่อน จากนั้นใช้เข็มทุบ (ดังรูปที่ 4) หงายหน้าตัดขึ้น แขนงเข้าแนวเดิมตามที่บันทึกกันไว้ ตรึงเข็มเข้ากับผิวหนังด้วยพลาสติกเพื่อไม่ให้ปลายเข็มเลื่อนหลุดจากผิวหนังขณะที่ผู้ป่วยฟอกเลือด

รูปที่ 4 เข็มปลายแหลมและเข็มปลายทุบ¹⁰



รูปที่ 5 แขนของผู้ป่วยที่ใช้เทคนิค Buttonhole¹⁰

ข้อดีของการแทงเข็มแบบ Buttonhole technique

1.) ผู้ป่วยเจ็บเวลาแทงเข็มฟอกเลือดน้อยกว่าเนื่องจากแทงที่แผลเดิม จากการศึกษารายงานของ Ludlow V. ได้ทำการศึกษารูปแบบไปข้างหน้า (prospective cohort) ศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดทั้งหมด 29 ราย โดยใช้เทคนิคการแทงเข็ม buttonhole พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการฝึกและมีความชำนาญให้การแทงเข็มเป็นอย่างดี เก็บข้อมูลโดยใช้แบบสอบถาม พบว่าผู้ป่วยลดความเจ็บปวดจากการแทงเข็ม arterial needles ($p = 0.002$) และ venous needles ($p = 0.010$) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹¹

แต่จากการศึกษาทดลองเปรียบเทียบแบบสุ่มตัวอย่าง (randomized control trial) 3 งานวิจัยคือ Chow J, MacRae JM และ Struthers J ศึกษาความเจ็บปวดจากการแทงเข็มของเทคนิค buttonhole และเทคนิค rope ladder พบว่าความเจ็บปวดจากการแทงเข็มเทคนิค buttonhole น้อยกว่า แต่ไม่พบมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹²⁻¹⁵

2.) เป็นเทคนิคที่ทำได้ง่าย ผู้ป่วยสามารถแทงเองได้ที่บ้าน ลดความเสี่ยงในการแทงผิดตำแหน่งและช่วยสร้างความมั่นใจในการแทงให้กับผู้แทงและผู้ป่วยมากขึ้น โดย Verhallen AM. และคณะ ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดที่บ้าน 33 ราย เปรียบเทียบเทคนิคการแทงเข็มเทคนิค rope ladder กับ buttonhole ในช่วง 18 เดือน พบว่าการแทงเข็มเทคนิค buttonhole ง่ายกว่า การแทงเข็มเทคนิค rope ladder อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Vas-score 2.9 ± 2.4 at baseline to 1.3 ± 1.2 , $p = 0.002$) การต้องแทงเข็มหลอดเลือดซ้ำลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.8 ± 1.4 to 0.3 ± 0.6 , $p = 0.03$) และเวลาในการกดหลอดเลือดหลังดึงเข็มออกเพื่อหยุดเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (8.7 ± 3.6 to 7.6 ± 4.0 , $p = 0.004$)¹⁶

3.) เกิดเส้นฟอกเลือดโป่งพองน้อย (Aneurysm formation) การเกิดหลอดเลือดโป่งพองของเส้นฟอกเลือด สามารถเกิดได้ทั้งเส้นฟอกเลือดโป่งพองแท้และเทียม เกิดขึ้นเนื่องจากการห้ามเลือดหลังฟอกเลือดไม่ดี ทำให้เกิดการเซาะของเลือดออกมาจากหลอดเลือดภายในหลังจากการดึงเข็มออก

จากการศึกษาของ Vaux และคณะ ศึกษาทดลองเปรียบเทียบ

แบบสุ่มตัวอย่างในประเทศอังกฤษ ผู้ป่วยฟอกเลือด 140 ราย แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ใช้เทคนิคการแทงเข็ม buttonhole กับ การแทงเข็มเทคนิค rope ladder ศึกษาเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่าเส้นฟอกเลือดที่ใช้เทคนิคการแทงเข็ม buttonhole เส้นฟอกเลือดมีอายุการใช้งานนานกว่าการแทงเข็มเทคนิค rope ladder อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (AVF survival 100% versus 86% in rope ladder; $p = 0.005$) และพบว่าเกิดหลอดเลือดโป่งพอง ในผู้ป่วยที่ใช้เทคนิค Buttonhole 2 ราย (4%) เทียบกับผู้ป่วยแทงเข็มเทคนิค rope ladder 9 ราย (17%)¹⁷

4.) เกิดรอยจ้ำเลือดหรือเลือดออกใต้ผิวหนัง (Hematoma) น้อยกว่า

จากการศึกษาของ MacRae และคณะ ศึกษาทดลองเปรียบเทียบแบบสุ่มตัวอย่างในผู้ป่วย ที่ฟอกเลือดทั้งหมด 140 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่แทงเข็มใช้เทคนิค buttonhole และกลุ่มที่แทงเข็มเทคนิค rope ladder พบว่ากลุ่มที่แทงเข็มเทคนิค rope ladder เกิดเลือดออกใต้ผิวหนังมากกว่ากลุ่มที่แทงเข็มเทคนิค buttonhole (436 versus 295 of 1000 hemodialysis sessions; $P=0.03$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹³

5.) เลือดหยุดง่ายหลังการถอนเข็ม ระยะเวลาในการห้ามเลือดไม่นาน โดยหลังจากที่ผู้ป่วยฟอกเลือดเสร็จแล้ว จะต้องดึงเข็มฟอกเลือดออก ให้ดึงเข็มออกในทิศทางและองศาเดิมที่แทง หลังจากนั้นจะต้องมีการกดผิวหนังเพื่อห้ามเลือด โดย AVF ควรกดห้ามเลือดนาน 10-15 นาที ส่วน AVG ควรกดห้ามเลือดนานกว่า 15 นาที โดยมีการศึกษาพบว่าเทคนิคการแทงเข็มมีผลต่อระยะเวลาการกดห้ามเลือด โดย Kim และคณะ ศึกษาแบบไปข้างหน้า ในผู้ป่วยฟอกเลือดที่ใช้เส้นฟอกเลือด AVF 22 ราย โดยเปรียบเทียบการแทงเข็มฟอกเลือดเทคนิค buttonhole และเทคนิค rope ladder พบว่าผู้ป่วยที่ใช้เทคนิค buttonhole [stopped bleeding within 15 and 30 minutes were 46.9% (59.4%) and 53.1% (40.6%), respectively(second investigation)] เลือดหยุดเร็วกว่าผู้ป่วยที่ใช้เทคนิค rope ladder [stopped bleeding within 15 minutes, within 30minutes, and after 31 minutes accounted for 21.9%(21.9%), 50.0% (53.1%), and 28.1% (25.0%), respectively(second investigation)], ในผู้ป่วยที่ใช้เทคนิค buttonhole ไม่มีผู้ป่วยเลือดออกนานเกิน 30 นาที ความเจ็บจากการแทงเข็มน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$)¹⁰

6.) ต้องได้รับการแก้ไขเส้นฟอกเลือดน้อย (Vascular access interventions) คือหลังจากที่ผู้ป่วยใช้เส้นฟอกเลือดจะมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการแทงเส้นเลือดที่ใช้ฟอกเลือดได้ เช่น การเกิดหลอดเลือดโป่ง การเกิดหลอดเลือดตีบหรือตัน การติดเชื้อหลังจากเกิดภาวะแทรกซ้อน ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาเช่น การผ่าตัดแก้ไขเส้นเลือด การผ่าตัดเอาลิ้นเลือดออกหรือต้องได้รับการให้ยาปฏิชีวนะ

จากการศึกษาของ Van Loon และคณะ ศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยฟอกเลือดที่ใช้เส้นฟอกเลือด AVF ทั้งหมด 145 ราย โดยเปรียบเทียบการแทงเข็มฟอกเลือดเทคนิค buttonhole 75 ราย เทคนิค rope ladder 70 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ใช้เทคนิค buttonhole [10/75 ราย (Angioplasty 2 ราย, Thrombectomy 1 ราย, Surgical revisions 3 ราย, Antibiotic treatments because

of access-related infections 4 ราย] ต้องได้รับการแก้ไขเส้นเลือดน้อยกว่าผู้ป่วยที่ใช้เทคนิค rope ladder [41/70 ราย (Angioplasty 35 ราย, Thrombectomy 3 ราย, Surgical revisions 3 ราย, Antibiotic treatments because of access-related infections 0 ราย)] อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) แต่พบผู้ป่วยติดเชื้อในเทคนิค buttonhole มากกว่าเทคนิค rope ladder อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ผู้ป่วยที่ใช้เทคนิค buttonhole เจ็บน้อยกว่า ($p < 0.001$) และมีความกลัวน้อยกว่า ($p < 0.001$) เทคนิค rope ladder อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁸

7.) ลดความวิตกกังวลของผู้ป่วยก่อนแทงเข็มฟอกเลือด ในหลายๆครั้งที่ผู้ป่วยต้องเข้ารับการฟอกเลือด ผู้ป่วยมักมีความเครียดและวิตกกังวล เนื่องจากกลัวความเจ็บปวดจากการแทงเข็ม มีความกังวลว่าจะแทงเข็มผิดพลาด ทำให้ต้องถูกเข็มแทงเส้นฟอกเลือดหลายครั้ง

จากการศึกษา Pergolotti และคณะ ศึกษาผู้ป่วยฟอกเลือดที่ใช้เส้นฟอกเลือด AVF ทั้งหมด 45 ราย โดยเปรียบเทียบการแทงเข็มฟอกเลือดเทคนิค buttonhole 21 ราย เทคนิค rope ladder 24 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ใช้เทคนิค buttonhole มีคะแนนความวิตกกังวลต่ำกว่าผู้ป่วยที่ใช้เทคนิค rope ladder อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.0120$)¹⁹

8.) ใช้ในผู้ป่วยฟอกเลือดที่มีตำแหน่งในการแทงเข็มฟอกเลือดน้อย ในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดนานๆอาจมีหลอดเลือดโป่งพอง หลอดเลือดตีบหรือตันที่เส้นฟอกเลือด ทำให้เหลือเนื้อที่ในการแทงเข็มฟอกเลือดได้น้อย ผู้ป่วยกลุ่มนี้เหมาะกับการแทงเข็มเทคนิค buttonhole มากกว่าเทคนิค rope ladder

จากการรวบรวมการศึกษาของการแทงเข็มเทคนิค buttonhole พบว่ามีข้อดีหลายอย่างเมื่อเทียบกับเทคนิคอื่น แต่การศึกษาที่มีอยู่ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มเล็กๆ และเป็นแบบการสังเกตเชิงวิเคราะห์ อาจยังไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจนคงต้องรอการศึกษาในกลุ่มประชากรขนาดใหญ่และทำการศึกษาทดลองเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมแบบสุ่มตัวอย่างต่อไป

ข้อเสียของการแทงเข็มเทคนิค Buttonhole

1.) เพิ่มการติดเชื้อมากขึ้นทั้งแบบเฉพาะที่และแพร่กระจาย (Local and systemic infection)

MacRae และคณะ พบว่าเทคนิค buttonhole เพิ่มอัตราการติดเชื้อแบบเฉพาะที่ (50 versus 21.4 episodes/1000 sessions, $P = 0.003$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีการติดเชื้อในกระแสเลือด (Staphylococcal aureus) 2 ครั้งในช่วงระยะเวลา 12 เดือน, ฝัที่บริเวณตำแหน่งที่แทงเข็มต้องได้รับ ยาฆ่าเชื้อทางหลอดเลือดดำ 9 ครั้ง แต่ไม่พบการติดเชื้อในผู้ป่วยที่แทงเข็มเทคนิค rope ladder⁽¹³⁾

Shinzato และคณะ ใช้วิธี moist healing ในการเอาสะเก็ดที่แผลออกก่อนแทงเส้นฟอกเลือดเทคนิค buttonhole โดยใช้น้ำยาฆ่าเชื้อบริเวณตำแหน่งที่แทงเข็มฟอกเลือดก่อนและหลังเอาเข็มออก ซึ่งโดยส่วนมากจะใช้น้ำยาฆ่าเชื้อเฉพาะก่อนแทงเข็ม ส่วนน้ำยาฆ่าเชื้อที่ใช้เลือกใช้เป็น 0.1% โพวิโดนไอโอดีน ซึ่งมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียมากกว่าน้ำยาฆ่าเชื้อทั่วไป หลังจากเอาเข็มออกและเช็ดด้วยน้ำยาฆ่าเชื้อแล้ว ให้ใช้แผ่นฟิล์ม (Careleaves; Nichiban, Tokyo, Japan) ปิดบริเวณตำแหน่งแทงเข็ม ขนาด 16x29 มิลลิเมตรทิ้งไว้ 24 ชั่วโมงจึงค่อยแกะออกก่อนฟอกเลือด จากนั้นใช้ผ้าขนหนู

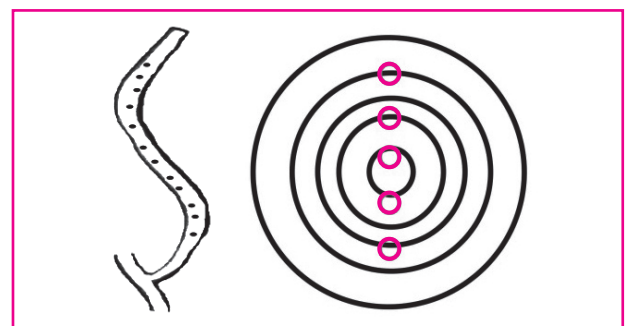
ไมโครไฟเบอร์เช็ดสะกิดออกขณะอาบน้ำ ทำให้เหลือชั้นเนื้อเยื่อบางๆปกคลุมตำแหน่งแทงเข็ม ซึ่งทางพยาธิเป็นชั้น stratum corneum with incomplete enucleation of keratinocyte เมื่อปฏิบัติตามวิธีการทำความสะอาดดังกล่าวนี้ ในการศึกษาพบว่าไม่มีผู้ป่วยติดเชื้อจากการใช้เทคนิค buttonhole²⁰

Nesrallah และคณะ ได้ศึกษาแบบย้อนกลับ (retrospective) ในผู้ป่วยล้างไตทางเส้นฟอกเลือด AVF ใช้เทคนิค buttonhole จำนวน 56 รายเปรียบเทียบกับก่อนและหลังใช้ยาไมฟิโรซิน (topical mupirocin calcium 2% cream) ทาแผลบริเวณตำแหน่งแทงเข็ม หลังจากกดหยุดเลือด ศึกษาอัตราการติดเชื้อ Staphylococcus aureus ในกระแสเลือด พบว่ามีผู้ป่วยติดเชื้อ Staphylococcus aureus ในกระแสเลือด 10 ราย พบว่าผู้ป่วย 4 ราย มีการติดเชื้อแบบแพร่กระจายได้แก่ ปอดอักเสบ 2 ราย, ข้ออักเสบ 1 ราย และฝีในชั้นเนื้อต่อเยื่อหุ้มสมอง (Epidural abscess) 1 รายจนถึงขั้นเสียชีวิต และพบว่ามีผู้ป่วย 2 รายติดเชื้อ Staphylococcus aureus ในกระแสเลือดหลังใช้ยาไมฟิโรซิน ซึ่งผู้ป่วยหยุดใช้ยาไมฟิโรซิน 3 สัปดาห์ก่อนที่จะมีการติดเชื้อ ดังนั้นจากการศึกษาไม่มีผู้ป่วยติดเชื้อ Staphylococcus aureus ในกระแสเลือดหลังจากได้รับยาไมฟิโรซินทาป้องกันติดเชื้อ จากการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่าผู้ป่วยก่อนใช้ยาไมฟิโรซินเทียบกับหลังใช้ยาไมฟิโรซินมีความเสี่ยงในการติดเชื้อ Staphylococcus aureus ในกระแสเลือดมากกว่าคิดเป็น 6.4 เท่า [95% CI=1.3 to 32.3; $P=0.02$]²¹

2.) ไม่สามารถใช้แทงเส้นฟอกเลือดเทียมได้ เนื่องจากถ้าแทงเข็มเข้าที่เส้นฟอกเลือดเทียม (AVG) จะทำให้เส้นฟอกเลือดชำรุด มีไฟบรินและเกล็ดเลือดมาเกาะผนังหลอดเลือดเป็นจำนวนมากเกิดการตีบตันในที่สุด ทำให้สูญเสียเส้นฟอกเลือดได้

2.) เทคนิคการแทงเข็มแบบ Rope ladder or rotating site

Rope ladder เป็นเทคนิคมาตรฐานที่นิยมใช้กันในปัจจุบันสามารถใช้ได้ทั้งเส้นฟอกเลือด AVF และเส้นฟอกเลือด AVG วิธีการเป็นเทคนิคการใช้เข็มปลายแหลมแทงเข็มผ่านผิวหนังเข้าไปในหลอดเลือด โดยบริเวณที่แทงเข็มจะเปลี่ยนตำแหน่งทุกครั้งแทงกระจายไปตามเส้นฟอกเลือดห่างจากจุดเดิมประมาณ 2-3 เซนติเมตร ดังรูปที่ 6



รูปที่ 6 การแทงเข็มเทคนิค Rope ladder or rotating site (แนวยาวและตัดขวาง)⁹

ข้อดีของการแทงเข็มเทคนิค Rope ladder

1. เส้นฟอกเลือดมีอายุการใช้งานนาน โดยจากการศึกษาของ MacRae และคณะ ทำการศึกษาทดลองเปรียบเทียบแบบสุ่มตัวอย่าง ในผู้ป่วยฟอกเลือดที่ใช้เส้นฟอกเลือด AVF เปรียบเทียบเทคนิคการแทงเข็มแบบ rope ladder และเทคนิค buttonhole เพื่อดู

อายุการใช้งานของเส้นฟอกเลือด พบว่าผู้ป่วยที่ใช้เทคนิค rope ladder มีอายุการใช้งานของเส้นเฉลี่ย 18.4 เดือน (IQR, 10.9–32.7) เทคนิค buttonhole มีอายุการใช้งานของเส้นเฉลี่ย 16.0 เดือน (IQR, 10.6–29.3), $p = 0.2$ แต่ไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²²

2. อัตราการติดเชื้อน้อย โดยจากการศึกษาของ Frank และคณะ ได้ทำการศึกษารูปแบบย้อนกลับ ในผู้ป่วยฟอกเลือดโดยใช้เส้นฟอกเลือด AVF ทั้งหมด 127 ราย โดยมี 53 ราย ใช้เทคนิค rope ladder และ 74 ราย ใช้เทคนิค buttonhole ผลปรากฏว่าในกลุ่มที่ใช้เทคนิค buttonhole มีการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด 9 ครั้ง (เชื้อแบคทีเรีย MSSA (Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus) 8 ครั้ง และ เชื้อแบคทีเรีย Staphylococcus epidermidis 1 ครั้ง) ในขณะที่กลุ่ม rope ladder ไม่พบว่ามี การติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด²³

3. เทคนิคนี้ใช้ได้ทั้งเส้นฟอกเลือด AVF และเส้นฟอกเลือด AVG ซึ่งต่างจากเทคนิค buttonhole ที่ใช้ได้เฉพาะเส้นฟอกเลือด AVF เท่านั้น

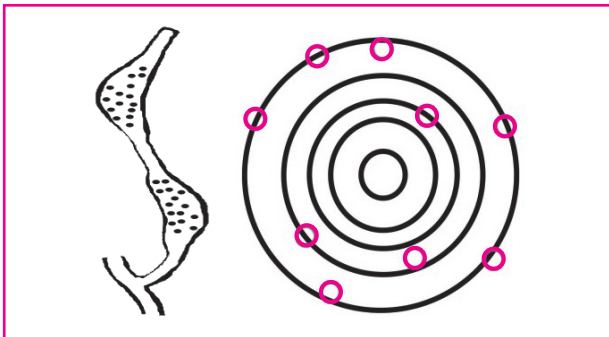
ข้อเสียของการแทงเข็มเทคนิค Rope ladder

1. ไม่เหมาะในผู้ป่วยที่มีตำแหน่งเนื้อที่ในการแทงเข็มฟอกเลือดน้อย เนื่องจากการใช้เทคนิค rope ladder ต้องมีการเปลี่ยนตำแหน่งแทงเข็มทุกครั้งโดยห่างจากตำแหน่งเดิมประมาณ 2–3 เซนติเมตร ซึ่งถ้าผู้ป่วยที่มีพื้นที่ในการแทงเข็มฟอกเลือดน้อย ควรเลือกใช้เทคนิค buttonhole

2. ผู้ป่วยและผู้แทงเข็มมีความวิตกกังวลก่อนการแทงเข็ม โดยกังวลว่าจะแทงเข็มผิดตำแหน่งเนื่องจากทุกครั้งที่จะแทงเข็มจะต้องมีการเปลี่ยนตำแหน่งแทงเข็มอย่างน้อย 2–3 เซนติเมตร ทำให้มีโอกาสแทงเข็มผิดตำแหน่ง อาจทำให้ผู้ป่วยต้องถูกแทงเส้นเลือดหลายครั้ง

3.) เทคนิคการแทงเข็มแบบ Area puncture or regional

วิธีการคือการแทงเข็มผ่านผิวหนังเข้าไปในหลอดเลือด โดยบริเวณที่แทงเข็มเปลี่ยนตำแหน่งแทงเข็มเล็กน้อยกระจายไปตามเส้นฟอกเลือดใกล้กับตำแหน่งเดิมดังรูปที่ 7 เป็นเทคนิคที่ไม่ค่อยได้รับความนิยม เนื่องจากเกิดเส้นเลือดโป่งพอง หลังดึงเข็มออกต้องใช้เวลาในการกดผิวหนังนานเพื่อห้ามเลือด ผู้ป่วยรู้สึกเจ็บเวลาแทงเข็ม และเป็นเทคนิคที่ทำให้อายุการใช้งานของเส้นฟอกเลือด AVF สั้นกว่าเทคนิคการแทงเข็มแบบอื่น



รูปที่ 7 การแทงเข็มเทคนิค Area puncture or regional (แนวยาวและตัดขวาง)⁹

จากการศึกษาของคุณนันทรัตน์และคณะ ทำการศึกษาแบบย้อนหลังโดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่ใช้เส้นฟอกเลือด AVF 21 ราย ศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลของการแทงเข็มโดยใช้เทคนิค buttonhole และเทคนิค area puncture ต่อระยะเวลาในการกดห้ามเลือดหลังถอดเข็ม AVF และระดับความเจ็บปวดของผู้ป่วยขณะแทงเข็ม AVF พบว่าการแทงเข็มโดยใช้เทคนิค buttonhole ช่วยลดระยะเวลาการกดห้ามเลือดหลังถอดเข็ม AVF ได้ดีกว่าการแทงเข็มโดยใช้เทคนิค area puncture อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) ทั้งบริเวณ arterial site (Constant site : $\bar{X} 4.19 \pm 1.66$ นาที, Area puncture : $\bar{X} 9.12 \pm 2.36$ นาที) และบริเวณ venous site (Constant site : $\bar{X} 3.92 \pm 1.37$ นาที, Area puncture : $\bar{X} 9.12 \pm 2.36$ นาที) และคะแนนความเจ็บปวดของผู้ป่วยขณะแทงเข็ม AVF เมื่อใช้เทคนิค buttonhole น้อยกว่าเมื่อแทงเข็มโดยใช้เทคนิค area puncture อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) ทั้งบริเวณ arterial site (Constant site : $\bar{X} 1.20 \pm 0.90$, Area puncture : $\bar{X} 6.03 \pm 0.90$) และบริเวณ venous site (Constant site : $\bar{X} 1.38 \pm 0.75$, Area puncture : $\bar{X} 5.88 \pm 0.82$)²⁴

จากการศึกษาของ Maria และคณะได้ทำการศึกษารูปแบบการสังเกตเชิงวิเคราะห์ (cross-sectional survey) ในผู้ป่วยฟอกเลือดที่ศูนย์ล้างไต 171 ศูนย์ในแถบประเทศยุโรปทั้งหมด 9 ประเทศ จำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 7058 ราย เส้นฟอกเลือด AVF 90.6%, เส้นฟอกเลือด AVG 9.4% เทคนิคการแทงเข็มแบบ area puncture 65.8%, rope-ladder 28.2% และ buttonhole 6% ศึกษาเทคนิคการแทงเข็มต่อระยะเวลาการใช้งานของ AVF และ AVG พบว่าเทคนิคการแทงเข็มแบบ area puncture มีโอกาสเกิดการสูญเสียเส้นฟอกเลือดมากกว่าเทคนิค Rope ladder หรือเทคนิค Buttonhole อย่างมีนัยสำคัญ⁷

สรุป

เทคนิคการแทงเข็มที่ปลอดภัยเพื่อฟอกเลือดในปัจจุบัน มี 3 เทคนิคคือ Buttonhole or constant site, Rope ladder or rotating site และ Regional or area puncture ส่วนใหญ่นิยมใช้ Rope ladder เนื่องจากเป็นเทคนิคมาตรฐานนิยมใช้กันทั่วไป ทำให้เส้นฟอกเลือดมีอายุการใช้งานได้นาน อัตราการติดเชื้อต่ำ เกิดหลอดเลือดโป่งพองน้อย สามารถใช้ได้ทั้ง AVF และ AVG เทคนิค Buttonhole ได้รับความนิยมในผู้ป่วยที่ล้างไตที่บ้าน เนื่องจากเป็นเทคนิคที่ทำได้ง่าย แทงตำแหน่งเดิม ผู้ป่วยรู้สึกไม่ค่อยเจ็บเวลาแทงเข็ม อัตราการแทงเข็มผิดตำแหน่งน้อย แต่โอกาสการติดเชื้อแบบเฉพาะที่และแบบแพร่กระจายสูงกว่าเทคนิคอื่น ส่วนเทคนิค Area puncture มักไม่ค่อยนิยมใช้ เนื่องจากพบว่าหลอดเลือดที่แทงเข็มเกิดภาวะโป่งพองหรือตีบตันได้บ่อย ดังนั้นควรเลือกเทคนิคการแทงเข็มเส้นฟอกเลือดให้เหมาะสมกับ ผู้ป่วยแต่ละรายและควรคำนึงถึงความชำนาญของผู้แทงเข็มฟอกเลือด

ตารางที่ 2 สรุปเทคนิคการแทงเข็มเส้นฟอกเลือด

เทคนิคการแทงเข็ม	วิธีการ	ข้อดี	ข้อเสีย
Buttonhole or Constant site 	หาดำแหน่งที่ดีที่สุด 2 ตำแหน่ง ใช้เข็มชนิดปลายแหลมแทงต่อเนื่อง กัน 10 ครั้ง ให้แทงในตำแหน่งเดิม ทำมุมองศาเดิม ลึกเท่าเดิมทุกครั้ง จนเกิดร่อง จากนั้นใช้เข็มทุบแทงในตำแหน่งเดิม สอดผ่านร่องที่สร้างไว้บนผิวหนัง และผนังหลอดเลือด	• ลดความเจ็บปวด • ทำได้ง่าย • เกิดเส้นฟอกเลือดโป่งพองน้อย • เลือดออกได้ผิวหนังน้อย • เลือดหยุดง่ายหลังการถอนเข็ม • ระยะเวลาในการห้ามเลือดไม่นาน • ต้องได้รับการแก้ไขเส้นฟอกเลือดน้อย • ลดความกังวลของผู้ป่วยและผู้แทงเข็ม • ลดความเสี่ยงในการแทงเข็มพลาด • ใช้ในผู้ป่วยที่มีเนื้อที่ในการแทงเข็มน้อย	• เพิ่มการติดเชื้อแบบเฉพาะที่และแบบแพร่กระจาย เชื้อส่วนใหญ่ที่พบเป็น S.aureus • ไม่สามารถใช้แทงเส้นฟอกเลือด AVG ได้
Rope ladder or rotating site 	ใช้เข็มปลายแหลมแทงผ่านผิวหนังเข้าไปในหลอดเลือด โดยบริเวณที่ลงเข็มจะเปลี่ยนไปจากเดิมทุกครั้งตามแนวเส้นฟอกเลือด ห่างจากบริเวณเดิม 2-3 cm	• เส้นฟอกเลือดมีอายุการใช้งานนาน • ภาวะการติดเชื้อน้อย • ใช้ได้ทั้ง AVF และ AVG	• ไม่เหมาะในผู้ป่วยที่มีตำแหน่งเนื้อที่ในการแทงเข็มฟอกเลือดน้อย • ผู้ป่วยมีความกังวลและมีโอกาสแทงเข็มผิดพลาดมาก
Area puncture 	ใช้เข็มปลายแหลมแทงผ่านผิวหนังเข้าไปในหลอดเลือดโดยบริเวณที่ลงเข็มจะใกล้เคียงกับตำแหน่งเดิม	• เกิดความผิดพลาดน้อย ผู้แทงเข็มมีความมั่นใจ • ใช้ในผู้ป่วยที่มีเนื้อที่แทงเข็มจำกัด	• เส้นฟอกเลือดเกิดหลอดเลือดโป่งพอง • เส้นฟอกเลือดตัน • ต้องใช้เวลานานในการกดห้ามเลือด

เอกสารอ้างอิง

1. Ingsathit A, Thakkinstian A, Chaiprasert A, Sangthawan P, Gojaseni P, Kiattisunthorn K, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in the Thai adult population: Thai SEEK study. Nephrol Dial Transplant 2010;25(5):1567-75.
2. Annual report : Thailand renal replacement therapy 2013. The thai renal replacement therapy (TRT) committee: The nephrology society of thailand.
3. Rose DA, Sonaike E, Hughes K. Hemodialysis access. Surg Clin North Am 2013;93(4):997-1012.
4. Lacson E, Wang W, Lazarus JM, Hakim RM. Change in vascular access and mortality in maintenance hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2009;54(5):912-21.
5. Smith GE, Gohil R, Chetter IC. Factors affecting the patency of arteriovenous fistulas for dialysis access. J Vasc Surg 2012;55(3):849-55.

6. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for vascular access: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37(1 Suppl 1):S137–81.
7. Parisotto MT, Schoder VU, Miriunis C, Grassmann AH, Scatizzi LP, Kaufmann P, et al. Cannulation technique influences arteriovenous fistula and graft survival. *Kidney Int* 2014;86(4):790–7.
8. Twardowski Z, Lebek R, Kubara H. 6-Year experience with the creation and use of internal arteriovenous fistulae in patients treated with repeated hemodialysis. *Pol Arch Med Wewn* 1977;57(3):205.
9. Flynn A. Buttonhole Cannulation. Available from: URL: <https://www.slideshare.net/GregCollette/rsa-buttonhole-presentation-2008>.
10. Kim MK, Kim HS. Clinical effects of buttonhole cannulation method on hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2013;17(2):294–9.
11. Ludlow V. Buttonhole cannulation in hemodialysis: improved outcomes and increased expense—is it worth it? *CANNT Journal/ Journal ACITN* 2010;20(1):29.
12. Chow J, Rayment G, Miguel SS, Gilbert M. A randomised controlled trial of buttonhole cannulation for the prevention of fistula access complications. *J Ren care*. 2011;37(2):85–93.
13. MacRae JM, Ahmed SB, Atkar R, Hemmelgarn BR. A randomized trial comparing buttonhole with rope ladder needling in conventional hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(10):1632–8.
14. Struthers J, Allan A, Peel RK, Lambie SH. Buttonhole needling of arteriovenous fistulae: a randomized controlled trial. *ASAIO J* 2010;56(4):319–22.
15. Wong B, Muneer M, Wiebe N, Storie D, Shurraw S, Pannu N, et al. Buttonhole versus rope–ladder cannulation of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2014;64(6):918–36.
16. Verhallen AM, Kooistra MP, van Jaarsveld BC. Cannulating in haemodialysis: rope–ladder or buttonhole technique? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(9):2601–4.
17. Vaux E, King J, Lloyd S, Moore J, Bailey L, Reading I, et al. Effect of buttonhole cannulation with a polycarbonate PEG on in-center hemodialysis fistula outcomes: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2013;62(1):81–8.
18. van Loon MM, Goovaerts T, Kessels AG, van der Sande FM, Tordoir JH. Buttonhole needling of haemodialysis arteriovenous fistulae results in less complications and interventions compared to the rope–ladder technique. *Nephrol dial transplant* 2009;gfp420.
19. Pergolotti A, Rich E, Lock K. The effect of the buttonhole method vs. the traditional method of AV fistula cannulation on hemostasis, needle stick pain, pre–needle stick anxiety, and presence of aneurysms in ambulatory patients on hemodialysis. *Nephrol Nurs J* 2011;38(4):333.
20. Shinzato T, Sasaki M, Ota N, Shibata K, Fukui H, Toma S, et al. A new method that enables complete removal of scabs at buttonhole entry sites. *Buttonhole Cannulation*. 186: Karger Publishers; 2015. p. 41–7.
21. Nesrallah GE, Cuerden M, Wong JH, Pierratos A. *Staphylococcus aureus* bacteremia and buttonhole cannulation: long-term safety and efficacy of mupirocin prophylaxis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(6):1047–53.
22. MacRae JM, Ahmed SB, Hemmelgarn BR, Network AKD. Arteriovenous fistula survival and needling technique: long-term results from a randomized buttonhole trial. *Am J Kidney Dis* 2014;63(4):636–42.
23. O'Brien FJ, Kok HKT, O'Kane C, McWilliams J, O'Kelly P, Collins P, et al. Arterio–venous fistula buttonhole cannulation technique: a retrospective analysis of infectious complications. *Clin kidney J* 2012;sfs135.
24. Sukthinthai N, Sittipraneet A, Tummanittayangkoon B, Vasuvattakul S, Chanchairujira T. Buttonhole technique better than area puncture technique on hemostasis and pain associated with needle cannulation. *J Med Assoc Thai* 2012;95(Suppl 2):S208–12.

Cannulation technique in hemodialysis patient

Oraphan Lertsakornprasert, Tanan Ngamvichchukorn

*Nephrology Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Vajira Hospital,
Navamindradhiraj University*

Abstract

Chronic kidney disease is a disease that is increasingly found. In Thailand, nowadays, end stage renal disease patients are treated with renal replacement therapy. Most of patients chose to be treated by hemodialysis method. For this method, doctors will need to prepare vascular access on patients. The efficiency of vascular access associates with the mortality of patients because poor vascular access results in reducing the quality of hemodialysis. Therefore, it's important to always maintain the vascular access in good condition for long-term use by trying to avoid vascular access complications such as stenosis, thrombosis, aneurysm or infection. Factor affecting to the vascular access survival is cannulation techniques. Proper cannulation techniques can reduce vascular access complications. There are three types of cannulation techniques; 1) Rope ladder or rotating site (using sharp needles to cannulate rotating sites across the entire AVF) 2) Buttonhole or constant site (using blunt needles to repeatedly cannulate the same site via a healed track) 3) Regional or area puncture. This literature review aims to gather the Pros and Cons of cannulation techniques. The rope ladder technique is conventional and standard method that widely used nowadays due to minimize the risk of infection, prolong vascular access survival, using in both arteriovenous fistula(AVF) and arteriovenous graft(AVG). Buttonhole technique should be used in patients who have limited area for needle cannulation since the needles are placed into the exact same holes on AVF every time they have dialysis. It's less painful to patients. However, the study found the Cons of this technique as patients are at higher risk for infections both in the insertion area or septicemia. Furthermore, this technique can't be used with patients who have AVG. Area puncture technique, this is not popular technique. It is often used with patients with limited area for needle cannulation. But, vascular access complications such as stenosis, thrombosis, aneurysm are commonly found in this technique. In order to make hemodialysis more efficient and safe to patient, it's important to use proper cannulation technique for each type of patients and need to consider the expertise of nurses who perform needle cannulation as well.

Keywords : rope ladder, buttonhole, area puncture technique

Original Article

สาเหตุของการประเมินอัตราการคัดกรองโรคไต เรื้อรังต่ำด้วยระบบฐานข้อมูล Health Data Center

เจริญ เกียรติวัชรชัย¹, ภาริก หมดเตี้ย², บุญตนา พุ่มเล่ง³

¹กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลหาดใหญ่ จ.สงขลา, ²สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดสงขลา จ.สงขลา

³โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชินีนาถ ณ อำเภอนาทวี จ.สงขลา

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: โรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศ กระทรวงสาธารณสุขมีนโยบายให้มีการคัดกรองโรคไตเรื้อรัง โดยกำหนดให้ใช้ระบบฐานข้อมูล Health Data Center (HDC) เป็นโปรแกรมหลักในการประเมินผลสำเร็จ ปัญหาของการใช้ระบบนี้ คือเจ้าหน้าที่มักเข้าใจว่า การประเมินด้วยระบบนี้ได้ผลงานต่ำกว่าเป็นจริง จุดประสงค์การศึกษานี้เพื่อหาสาเหตุของผลการประเมิน การคัดกรองโรคไตเรื้อรังในกลุ่มเสี่ยงไม่ได้ตามเป้าหมาย

วิธีการศึกษา: การศึกษานี้เป็นการศึกษาสำรวจย้อนหลังเชิงพรรณนาโดยอาศัยฐานข้อมูลจากระบบ HDC โดยใช้ผลของการคัดกรอง โรคไตเรื้อรังในปีงบประมาณ 2559 ของโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบล แห่งหนึ่งในจังหวัดสงขลาเป็นตัวอย่าง การศึกษาเริ่มด้วย การตรวจสอบรายชื่อในเมนู Data Exchange จากฐานข้อมูล HDC การพิจารณาหาสาเหตุของการไม่ได้รับการคัดกรองอาศัยข้อมูล จากระบบฐานข้อมูล ของโรงพยาบาลหลายแห่ง และสอบถามผู้ป่วยโดยตรง

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง 137 ราย (49.04%) ไม่ได้รับการคัดกรองโรคไตเรื้อรัง เป็นเพศชาย 75 คน (54.7%) อายุเฉลี่ย 61.9 ปี (95% CI 59.5-64.4) ผู้ป่วยเป็นโรคความดันโลหิตสูง 136 คน (99.3%) เป็นโรคเบาหวาน 24 คน (17.5%) สาเหตุ ของการไม่ได้รับการคัดกรองโรคไตที่พบ ได้แก่ 1) รักษาที่สถานบริการอื่น คิดเป็น 57.7% 2) ตกสำรวจ คิดเป็น 16.8% 3) ขาดการติดตามรักษา คิดเป็น 13.1% 4) ไม่ได้เป็นกลุ่มเสี่ยง คิดเป็น 8.8% 5) เสียชีวิต คิดเป็น 2.9% และ 6) มีการคัดกรองหรือ ผลการประเมินคลาดเคลื่อน คิดเป็น 0.7%

สรุป: การศึกษานี้พบว่า การประเมินผลตัวชี้วัดด้วยระบบ HDC มีความไวเพียงพอในการตรวจสอบการคัดกรอง สาเหตุที่ทำให้ อัตราการคัดกรองโรคไตเรื้อรังในกลุ่มเสี่ยงต่ำเกิดจากหลายสาเหตุ สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดคือการที่ผู้ป่วยไปรักษาที่สถานบริการอื่น

คำสำคัญ: โรคไตเรื้อรัง, ระบบฐานข้อมูล, ดรรชนีชี้วัดความสำเร็จ

บทนำ

โรคไตเรื้อรังหรือ chronic kidney disease (CKD) เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย คาดว่าจะมี ประชากรไทยป่วยเป็น CKD ประมาณ 8.5 ล้านคน และมีผู้ป่วย ได้รับการรักษาด้วยการบำบัด ทดแทนไตมากกว่า 70,000 คน และ มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง¹ ทำให้ประเทศต้องเสียค่าใช้จ่าย ในการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตสูงมาก โดยสำนักงาน หลักประกันสุขภาพแห่งชาติประมาณปี พ.ศ. 2560 กว่า 7,500 ล้านบาทในการดูแลผู้ป่วยระยะที่ 5² กระทรวงสาธารณสุขจึงกำหนด นโยบายให้มีการคัดกรอง ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงและกำหนดแนวทาง การดูแลรักษาผู้ป่วย CKD เพื่อชะลอการเสื่อมของหน้าที่ไต โดย การจัดทำแผนพัฒนาระบบบริการสุขภาพหรือ Service Plan สาขาใด¹ โดยกำหนดตัวชี้วัดความสำเร็จผลการ ดำเนินการ รวมทั้งพัฒนา โปรแกรมสำเร็จรูปเพื่อประเมินตัวชี้วัดความสำเร็จดังกล่าว เพื่อ

ลดปัญหาความ เข้าใจในรายละเอียดของตัวชี้วัดแตกต่างกัน เพื่อให้เกิดเกณฑ์ประเมินมาตรฐานเดียวกัน และโปรแกรมนี้ ยังสามารถลดภาระงานของเจ้าหน้าที่ในการเติมข้อมูล โดยการ ใช้ข้อมูลที่เกิดขึ้นจากการทำงานประจำวัน อย่างไรก็ตาม หลังจาก โปรแกรมนี้ได้นำไปใช้ประเมินผล พบว่าประสบปัญหาหลายประเด็น โดยเฉพาะ ผลการประเมินตัวชี้วัดที่ผู้ปฏิบัติงานเข้าใจว่าต่ำกว่า ความเป็นจริง ไม่สอดคล้องกับการเก็บข้อมูลของ เจ้าหน้าที่โดยตรง

จุดประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อหาสาเหตุของอัตรา การคัดกรอง CKD ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง ได้แก่ ผู้ป่วยโรคเบาหวาน (DM) และ/หรือความดันโลหิตสูง (HT) ที่ไม่เคยได้รับการวินิจฉัย ว่าเป็น CKD ซึ่งเป็นหนึ่งในตัวชี้วัดหลักของการดูแลผู้ป่วย CKD โดยพิจารณาอัตราการคัดกรองในโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง เปรียบเทียบกับฐานข้อมูลสุขภาพระบบ Health Data Center (HDC) ของ ปีงบประมาณปี 2559

วัสดุและวิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบการสำรวจย้อนหลังเชิงพรรณนาโดยอาศัยฐานข้อมูลจากระบบ HDC โดยพิจารณาข้อมูลในปีงบประมาณ 2559 ของโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบล (รพ.สต.) แห่งหนึ่งในอำเภอนาทวี จังหวัดสงขลา ซึ่งเป็นสถานบริการในเขตชนบท วิธีการศึกษาวิจัยเริ่มด้วยการค้นหาอัตรา การคัดกรองภาวะไตวายจากระบบ HDC ในเมนูข้อ 1. KPI CKD 1.1 ร้อยละของผู้ป่วย DM และ/หรือ HT ที่ได้รับการค้นหาและคัดกรองโรคไตเรื้อรัง ในเมนูกลุ่มรายงานมาตรฐาน >>ข้อมูลเพื่อตอบ สนอง Service Plan สาขาไต จากนั้นค้นหารายชื่อของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการคัดกรองจากเมนู Data Exchange เมื่อได้รับรายชื่อผู้ป่วยดังกล่าว ผู้บริหารและทีมงานในพื้นที่ ได้แก่ ผู้อำนวยการโรงพยาบาล สมเด็จพระบรมราชินีนาถ ณ อำเภอนาทวี สำนักงานสาธารณสุขอำเภอ นาทวี และคณะทำงานปฐมนุญ อำเภอนาทวี แพทย์ประจำครอบครัว ร่วมแผนการดำเนินงาน และผู้อำนวยการรพ.สต.พร้อมด้วยพยาบาลวิชาชีพผู้รับผิดชอบคลินิกโรคไม่ติดต่อ (Non-communicable diseases: NCD) ของรพ.สต. นัดประชุมและแนะนำอาสาสมัครชุมชน ในการพิจารณาหาสาเหตุของการไม่ได้รับการคัดกรองตามรูปแบบ ที่ทีม service plan ของจังหวัดสงขลาเสนอแนะ โดยอาศัยข้อมูลจากฐานข้อมูลของรพ.สต.และสอบถาม ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงรายบุคคลตามที่ระบุใน Data Exchange หลังจากรวบรวมสาเหตุเรียบร้อยแล้ว ข้อมูลและ สาเหตุดังกล่าวจะส่งไปที่โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชินีนาถ ณอำเภอนาทวี ซึ่งเป็นโรงพยาบาลแม่ข่าย และ รพ.สต.ใกล้เคียง เพื่อรวบรวมและยืนยันสาเหตุของการไม่ได้รับการคัดกรองอีกครั้ง หลังจากนั้นส่งให้ทีม วิจัยพิจารณาตัดสินสาเหตุของการ

ไม่ได้รับการคัดกรอง

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ตัวแปรที่เป็นตัวแปรคุณภาพแสดงผลเป็นความถี่ ร้อยละ ตัวแปรต่อเนื่องแสดงผลเป็นค่าเฉลี่ยหรือค่ามัธยฐานตามความเหมาะสม โดยใช้โปรแกรม STATA version 14.1

ผลการศึกษา

ข้อมูลจากฐานข้อมูลระบบ HDC ในปีงบประมาณ พ.ศ. 2559 พบว่า ผู้ป่วย DM และ/หรือ HT ที่ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CKD ในเขตความรับผิดชอบของรพ.สต.ที่ศึกษามีจำนวน 261 คน ผู้ได้รับการคัดกรอง CKD ด้วยการตรวจวัดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะจำนวน 133 คน คิดเป็น 50.96% ผู้ป่วยที่เหลือจำนวน 128 คนไม่ได้รับการคัดกรองคิดเป็น 49.04%

เมื่อพิจารณาจากฐานข้อมูลระบบ HDC ที่สืบค้นรายชื่อผู้ป่วยในเมนู Data Exchange พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงทั้งโรค DM และ/หรือโรค HT ที่ยังไม่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CKD และยังไม่เคยได้รับการคัดกรองจำนวน 137 ราย เป็นเพศชาย 75 คน (54.7%) เพศหญิง 62 คน (45.3%) อายุเฉลี่ย 61.9 ปี (95% CI 59.5-64.4) เพศชายมีอายุเฉลี่ย 62.3 ปี (95% CI 59.0-65.6) ส่วนเพศหญิงมีอายุเฉลี่ย 61.5 ปี (95% CI 57.7-65.2) ผู้ป่วย 99.3% ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น HT ผู้ป่วย 17.5% ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค DM และผู้ป่วย 16.8% ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นทั้งโรค DM และ HT ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยโรคกลุ่มเสี่ยงเป็นเวลาระหว่าง 1-20 ปี (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ยังไม่ได้รับการคัดกรองโรคไตเรื้อรัง (n=137 คน)

ข้อมูลพื้นฐาน	ผลการศึกษา	ระยะเวลาที่เป็น (ปี)
เพศ ชาย	75 (54.8%)	
อายุ (ปี)	61.9 (95% CI 59.5 – 64.4)	
น้ำหนัก (kg)	59.5 (95% CI 57.0 – 62.1)	
ความสูง (cm)	158.5 (95% CI 156.4 – 160.7)	
สาเหตุของกลุ่มเสี่ยง		
ความดันโลหิตสูง	136 (99.3%)	1-20
โรคเบาหวาน	24 (17.5%)	2-13
ทั้งความดันโลหิตสูงและโรคเบาหวาน	23 (16.8%)	1-12

เมื่อพิจารณาสาเหตุของการไม่ได้รับการคัดกรอง CKD ในกลุ่มเสี่ยงของรพ.สต.แห่งนี้ (ตารางที่ 2) พบว่า ผู้ป่วยจำนวน 57.7% ไปรักษาที่โรงพยาบาลอื่น ได้แก่ รพ.สต.อื่นที่ตั้งอยู่ใกล้เคียง รพ.สมเด็จพระบรมราชินีนาถ ณอำเภอนาทวี รพ.หาดใหญ่ รพ.สงขลานครินทร์ เป็นต้น โดยไม่ได้มารับการรักษาดูแลที่ รพ.สต.ที่ศึกษาเลยในปีงบประมาณ 2559 เป็นสาเหตุของการไม่ได้รับการคัดกรองที่พบมากที่สุด สาเหตุที่พบบ่อยอันดับ 2 คือ ผู้ป่วยตกสำรวจ หมายถึง ผู้ป่วยยังคงมารพ.สต.ที่ศึกษาอย่างน้อย 1 ครั้ง แต่ไม่ได้รับการคัดกรองคิดเป็น 16.8% สาเหตุที่พบบ่อย

อันดับ 3 คือ ผู้ป่วยไม่ได้มารับการรักษาทั้งที่รพ.สต.ที่ศึกษาและสถานบริการอื่นๆ ในปีงบประมาณ 2559 พบมีจำนวน 18 ราย คิดเป็น 13.1% สาเหตุที่สำคัญอีกอย่าง คือ ผู้ป่วยจำนวน 12 ราย ไม่ได้เป็นกลุ่มเสี่ยงคือ ไม่ได้เป็นทั้งโรค DM และโรค HT เมื่อได้รับการตรวจซ้ำ สาเหตุอื่นๆที่พบในงานวิจัยนี้ คือ ผู้ป่วยเสียชีวิตไปก่อน 1 ตุลาคม 2558 จำนวน 4 ราย และมีผู้ป่วยเพียง 1 ราย คิดเป็น 0.7% เท่านั้น ที่ฐานข้อมูลระบบ HDC ระบุว่า ไม่ได้รับการคัดกรองในช่วงเวลาที่ศึกษา แต่การสืบค้นพบว่ามีการคัดกรองจริงในสถานบริการ

ตารางที่ 2 สาเหตุของการไม่ได้รับการคัดกรองและโรคที่เป็นกลุ่มเสี่ยง (n=137 คน)

สาเหตุของการไม่ได้รับการคัดกรอง	จำนวน (%)	โรคที่เป็นกลุ่มเสี่ยง
ไม่เป็นกลุ่มเสี่ยง	12 (8.8)	HT 12 ราย
ตกสำรวจ	23 (16.8)	HT 23 ราย DM 2 ราย ทั้งสองโรค 2 ราย
ไม่ได้มารับการรักษา	18 (13.1)	HT 17 ราย DM 2 ราย ทั้งสองโรค 1 ราย
รักษาที่โรงพยาบาลอื่น	79 (57.7)	HT 79 ราย DM 18 ราย ทั้งสองโรค 18 ราย
เสียชีวิตก่อนปีงบประมาณ 2559	4 (2.9)	HT 4 ราย DM 2 ราย ทั้งสองโรค 2 ราย
ข้อมูลการคัดกรองไม่เข้าใน HDC	1 (0.7)	HT 1 ราย

อภิปราย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา (Retrospective descriptive study) หาสาเหตุที่ทำให้อัตราการคัดกรอง CKD ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงทั้ง DM และ HT ที่ยังไม่เคยได้รับการ วินิจฉัยว่าเป็น CKD พบว่าสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด คือ ผู้ป่วยไปรับการรักษาที่สถานบริการอื่น โดยไม่ได้รับการบริการรักษาดูแลในสถานบริการที่รับผิดชอบโดยตรง

การคัดกรอง CKD ในกลุ่มเสี่ยง เป็นนโยบายและกลยุทธ์ที่สำคัญของกระทรวงสาธารณสุข ในการรักษาผู้ป่วยตั้งแต่ระยะเริ่มต้นเพื่อลดจำนวนผู้ป่วย CKD โดยเฉพาะลดจำนวนผู้ป่วยที่รักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตซึ่งมีค่าใช้จ่ายสูงมาก การประเมินตัวชี้วัดความสำเร็จนี้ กระทรวงฯ ระบุให้ใช้ โปรแกรมในระบบฐานข้อมูล HDC เป็นเครื่องมือหลักในการติดตามผลการดำเนินการ เนื่องจากข้อมูลที่ใช้ในการประเมินมาจากข้อมูลระบบ HDC เกิดขึ้นระหว่างการทำงานตามปกติ จากนั้นเจ้าหน้าที่คอมพิวเตอร์จะแปลงข้อมูลในฐานข้อมูลของโรงพยาบาล ให้เป็นรูปแบบโครงสร้างมาตรฐานของ 43 แฟ้ม และส่งเข้าสู่กระทรวงสาธารณสุข หลังจากนั้นโปรแกรมนี้จะประเมินตัวชี้วัดความสำเร็จและแสดงผลในลักษณะของภาพกราฟและตาราง จึงช่วยลดภาระงานในการเก็บข้อมูลเพื่อนำมาประมวลผล อย่างไรก็ตามการใช้ระบบฐานข้อมูลระบบ HDC นี้ยังคงมีปัญหาหลายประเด็น โดยเฉพาะการไหลเข้าของข้อมูล ทำให้ผู้ปฏิบัติงานส่วนใหญ่รู้สึกว่าการประเมินความสำเร็จในการคัดกรองที่รายงานผลโดยระบบ HDC ต่ำกว่าความเป็นจริง กล่าวคือ ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงในเขตความรับผิดชอบได้รับการคัดกรองในอัตราสูงมาก แต่โปรแกรมรายงานว่ามีอัตรา การคัดกรองต่ำ เช่นการศึกษาที่พบว่า ระบบ HDC รายงานอัตราการคัดกรองในกลุ่มเสี่ยง ในความดูแลของรพ.สต. แห่งนี้เพียง 50.96% เท่านั้น ในขณะที่เป้าหมายของกระทรวงฯ ตั้งไว้ที่ 80% ในปีงบประมาณ 2559 อย่างไรก็ตาม การศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า โปรแกรมนี้มีความไวเพียงพอในการตรวจสอบการคัดกรอง พบว่าผู้ป่วยเพียง 1 รายเท่านั้น ที่มีการตรวจคัดกรองแต่ระบบฐานข้อมูล HDC ตรวจสอบไม่พบว่ามี การคัดกรอง สาเหตุอาจเกิดจากผลการตรวจปัสสาวะไม่ได้ถูกส่งเข้าสู่ส่วนกลางจากการตรวจคัดกรองขณะผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ส่วนผู้ป่วยที่เหลือทุกรายไม่ได้รับการคัดกรองจริง

สาเหตุของการทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการคัดกรองมีหลายสาเหตุ สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในการศึกษานี้ คือ ผู้ป่วยไปรับการรักษาที่สถานบริการอื่น ทั้ง รพ.สต. ใกล้เคียง โรงพยาบาลอื่นๆ

โดยเฉพาะโรงพยาบาลชุมชนแม่ข่าย ผู้ป่วยอาจไปรักษาด้วยโรคอื่น จึงไม่ได้รับการคัดกรองได้ ดังนั้นระบบการสื่อสารข้อมูลการดูแลผู้ป่วยยังต้องพัฒนาการเชื่อมโยงข้อมูลเพื่อส่งต่อประวัติการรักษาที่จำเป็น ส่วนการรักษาที่รพ.สต.อื่นซึ่งอยู่ในพื้นที่ใกล้เคียง และได้ตรวจคัดกรองไปอาจเนื่องจากระบบการบริหารจัดการข้อมูลของรพ.สต. ที่จัดผู้ป่วยเป็นผู้รับบริการนอกเขตและการระบบการจัดสรรงบประมาณในการคัดกรอง โดยทั่วไป สถานบริการทุกแห่งทุกระดับในสังกัดปลัดกระทรวงจะต้องส่งข้อมูลของสถานบริการผ่าน 43 แฟ้มเข้าสู่ส่วนกลาง ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยได้รับการตรวจโปรตีนในปัสสาวะที่ใดก็ตาม จะตรวจพบในสถานบริการที่รับผิดชอบโดยตรง สาเหตุที่ทำให้ระบบ HDC ไม่สามารถตรวจพบมีการตรวจโปรตีนปัสสาวะซึ่งแสดงถึงการคัดกรอง ย่อมเกิดจากส่งข้อมูลหรือการเชื่อมข้อมูลระหว่างสถานบริการทำให้อัตราการคัดกรองต่ำกว่าความเป็นจริง

ส่วนสาเหตุอันดับ 2 ได้แก่ ผู้ป่วยตกสำรวจการคัดกรอง ในประเด็นการพิจารณารายชื่อจากฐานข้อมูลระบบ HDC ในเมนู Data Exchange สามารถแก้ปัญหานี้ได้ สาเหตุที่พบบ่อยอันดับที่ 3 คือ ผู้ป่วยไม่ได้มารับการตรวจในช่วงเวลาที่ประเมิน ผู้ป่วยที่ไม่ได้มารับการตรวจอาจเป็นเพราะผู้ป่วยรู้สึกร่างกายแข็งแรงเป็นปกติ โดยเฉพาะผู้ป่วย HT มักไม่มีอาการจนกระทั่งมีภาวะแทรกซ้อน การให้ความรู้เกี่ยวกับ HT กับผู้ป่วยและการสำรวจรายชื่อผู้ป่วยในเมนู Data Exchange จะช่วยลดปัญหานี้ได้ และ/หรือผู้ป่วยที่ได้รับวินิจฉัยรายใหม่ปลายปีซึ่งไม่อยู่ในช่วงเวลาของแผนการคัดกรอง การจัดการคัดกรองจึงควรทำตั้งแต่วันวินิจฉัยสามารถลดปัญหาการคัดกรองในกลุ่มนี้ได้ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่คลินิกเอกชนในและนอกพื้นที่ การจัดทำทะเบียนผู้ป่วยโรคเรื้อรังให้ทันสมัยและการติดตามคัดกรองในพื้นที่จะช่วยลดปัญหานี้ได้

สาเหตุที่พบบ่อยลำดับต่อมาคือ ผู้ป่วยไม่ได้เป็นกลุ่มเสี่ยง คือ ไม่เป็นทั้ง HT และ/หรือ DM ซึ่งในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วย HT ทั้งหมด การแก้ปัญหาคือการเปลี่ยนการวินิจฉัยในแฟ้ม Data-Collection ซึ่งเป็นแฟ้มใหม่เพื่อแก้ปัญหาการวินิจฉัยที่คลาดเคลื่อน และควรให้การวินิจฉัย HT อย่างระมัดระวังปฏิบัติตามเกณฑ์มาตรฐาน รวมทั้งการลงทะเบียนในแฟ้ม Chronic ใน 43 แฟ้ม สาเหตุสุดท้ายที่พบ ได้แก่ ผู้ป่วยบางรายเสียชีวิตก่อนเริ่มปีงบประมาณ 2559 หากไม่แก้ไขปัญหานี้ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังคงเป็นกลุ่มเสี่ยงที่ต้องได้รับการคัดกรองตลอดไป แต่ยอมไม่มีการคัดกรอง ทำให้อัตราการคัดกรองต่ำ การแก้ปัญหาที่

การเชื่อมโยงกับฐานข้อมูลทะเบียนราษฎร์ของกระทรวงมหาดไทย นอกจากนั้นยังมีปัญหาอื่นๆที่ทำให้การประมวลผลความสำเร็จต่ำกว่าที่ควร เช่น เจ้าหน้าที่ที่รับผิดชอบงานขาดความรู้ความเข้าใจในตัวชี้วัด/ขาดการกำกับติดตามงาน แพทย์/เจ้าหน้าที่เวชระเบียนขาดความรู้ความเข้าใจในการให้รหัส ICD10 การขาดงบประมาณค่าใช้จ่ายในการคัดกรอง เป็นต้น ควรพิจารณาควบคู่ไปด้วย

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้มีหลายประเด็น เช่น รพ.สต.ที่คัดเลือกมาศึกษาวิจัยเป็นรพ.สต.ในเขตชนบท อาจมีอัตราและสาเหตุของการไม่ได้รับการคัดกรองแตกต่างจากสถานบริการในชุมชนเมือง เช่น ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงในเขตชุมชนเมืองอาจมีสัดส่วนของกลุ่มเสี่ยงที่ไปตรวจโรงพยาบาลเอกชนหรือคลินิกส่วนตัวสูงกว่าในสถานบริการเขตชนบท เป็นต้น อีกประเด็นที่สำคัญ คือ การตรวจคัดกรองในปัจจุบันกำหนดว่าการคัดกรองต้องประกอบด้วย การตรวจวัดครีเอตินินในเลือดและการตรวจวัดโปรตีนในปัสสาวะ ย่อมทำให้อัตราการคัดกรองลดลง โดยเฉพาะในเขตความรับผิดชอบของ รพ.สต. ที่ไม่สามารถตรวจวัดครีเอตินินในเลือด นอกจากนั้นประเด็นข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ การประมวลผลข้อมูลรายชื่อย้อนหลังในเมนู Data Exchange อาจมีคลาดเคลื่อนทั้งจำนวนและรายชื่อ เนื่องจากฐานข้อมูลของเมนู Data Exchange ไม่มีการ Freeze ข้อมูล ไม่เหมือนข้อมูลการประมวลผลตัวชี้วัดที่รายงานเป็นรูปกราฟ และตารางจะคงเดิมตลอด จะเห็นว่ารายงานแสดงผลว่า ผู้ป่วย 128 ราย ไม่ได้รับการคัดกรอง ซึ่งแตกต่างจากเมื่อพิจารณาจาก Data Exchange ว่ามีผู้ป่วย 137 รายที่ไม่ได้รับการคัดกรอง เป็นต้น

สรุป

การศึกษานี้พบว่า การประเมินผลตัวชี้วัดด้วยระบบ HDC มีความไวเพียงพอในการตรวจสอบการคัดกรอง ผู้ป่วยเพียง 1 ราย เท่านั้นที่ตรวจไม่พบ สาเหตุที่ทำให้อัตราการคัดกรองโรคไตเรื้อรังในกลุ่มเสี่ยงต่ำกว่าที่ควรเป็นเกิดจากหลายสาเหตุ พบว่า การที่ผู้ป่วยไปรักษาที่สถานบริการอื่นเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด

กติกตรรกษประภาค

งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงด้วยความอนุเคราะห์และช่วยเหลือจากอาสาสมัครสาธารณสุขประจำหมู่บ้าน ของ รพ.สต.ทับช้าง อำเภอนาทวี จังหวัดสงขลาในการตรวจสอบข้อเท็จจริง ผู้อำนวยการ และเจ้าหน้าที่ทุกคนของ รพ.สต.บ้านทับช้าง และมูลนิธิภาคใต้ ที่เป็นผู้ริเริ่มโครงการและบริหารจัดการในการประชุม

เอกสารอ้างอิง

1. เกวลิณ ชื่นเจริญสุขและคณะ แผนพัฒนาระบบบริการสุขภาพ (Service Plan) พ.ศ. 2561-2565, พิมพ์ครั้งที่ 1. นนทบุรี: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด; 2559.
2. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติกองทุนใด. คู่มือบริหารกองทุนหลักประกันสุขภาพแห่งชาติเล่มที่ 3 การบริหารงบบริการผู้ป่วยไตวายเรื้อรังพิมพ์ครั้งที่ 1: ห้างหุ้นส่วนจำกัดแสงจันทร์ การพิมพ์ กรุงเทพฯ:2559.

Etiology of low CKD-screening rate using Health Data Center

Charoen Kaitwatcharachai¹, Parik Madtia², Buntana Phumleng³

¹Division of Medicine, Hat-Yai Hospital, Songkhla, ²Songkhla Provincial Public Health Office, Songkhla, ³Somdejpraboromrajineenart Nathawee hospital, Songkhla

Abstract

Background: Chronic Kidney Disease (CKD) has emerged as an important national public health problem. Ministry of Public Health have advocated for CKD screening and recommended using Health Data Center (HDC)-based system to assess the achievement. The problem of using this system is that the staff often understands that this evaluation gives lower result than the actual performance. The purpose of this study was to determine the cause of non-target CKD screening outcomes.

Material & Method: We used a retrospective descriptive study using data from the HDC system. The results of CKD screening in the fiscal year 2016 of a hospital health district in Songkhla were explored. We started by checking the list in the Data Exchange menu of the HDC database. Then, we determined the cause of the non-screening patient at risk based on information from many hospital information systems and asked patients directly.

Results: 137 patients (49.04%) at risk were not screened for CKD. 54.7% were male. The mean age was 61.9 (95% CI 59.5–64.4). Hypertension and diabetes were diagnosed in 136 (99.3%) and 24 patients (17.5%), respectively. The causes of non-screening were 1) treatment at other facilities 57.7%. 2) non-screening 16.8% 3) lack of follow up 13.1% 4) not at risk 8.8% 5) death 2.9% and 6) assessment errors 0.7%.

Conclusion: This study found that evaluation of key performance index with HDC systems is sufficiently sensitive for screening. Several causes of low CKD screening rates were demonstrated. The most common cause was that the patients went to another clinic.

Keywords: chronic kidney disease (CKD), Health Data Center (HDC), key performance index

ผลของอุณหภูมิต่อประสิทธิภาพของกรดเปอร่าซิดิกในตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำ

สุวดี โพธิ์วิจิตร¹, วีระศักดิ์ อัสววงค์อารยะ¹, อีราวุฒิ ภูสันติสัมพันธ์², นันทนา ขปิลเลส³, วรวิทย์ รัตนวงษ์¹

¹ภาควิชาฟิสิกส์อุตสาหกรรมและอุปกรณ์การแพทย์,

²ภาควิชาเทคโนโลยีชีวภาพ คณะวิทยาศาสตร์ประยุกต์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือ,

³หน่วยไตเทียม โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันกระบวนการทำลายเชื้อในตัวกรองเลือดที่นำกลับมาใช้ซ้ำด้วยกรดเปอร่าซิดิกเป็นแนวปฏิบัติที่เป็นมาตรฐานสากล เนื่องจากมีฤทธิ์ในการทำลายเชื้อได้ดีอีกทั้งมีความปลอดภัยสูงและเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาถึงผลของอุณหภูมิต่อประสิทธิภาพของการทำลายเชื้อของกรดเปอร่าซิดิกในตัวกรองเลือดที่นำกลับมาใช้ซ้ำ ดังนั้นวัตถุประสงค์คือการศึกษาประสิทธิภาพของกรดเปอร่าซิดิกในตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำต่อการทำลายแบคทีเรีย *Escherichia coli* (*E. coli*) และการสลายตัวของกรดเปอร่าซิดิกที่อุณหภูมิ 35, 40, 45, และ 50 องศาเซลเซียส ที่เวลา 0, 11, 24, 48, 72, และ 96 ชั่วโมง ตามลำดับ ซึ่งมีรูปแบบการวิจัยเป็นแบบเชิงทดลองในตูบ่มที่มีการควบคุมอุณหภูมิ โดยมีกลุ่มควบคุมคือกลุ่มตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำที่ไม่มีกรดเปอร่าซิดิกและกลุ่มทดลองคือกลุ่มตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำที่มีกรดเปอร่าซิดิกความเข้มข้น 4 เปอร์เซ็นต์ ผลการศึกษาพบว่ากรดเปอร่าซิดิกในตัวกรองเลือดที่อุณหภูมิ 45 และ 50 องศา มีกรสลายตัว 50 เปอร์เซ็นต์ ในเวลา 24 ชั่วโมง และมีการสลายตัวเพิ่มขึ้นตามจำนวนวันที่มากขึ้นจนเหลือร้อยละ 33.3 ในเวลา 72 ชั่วโมง แต่อย่างไรก็ตามไม่พบการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย *E. coli* ในตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำที่ทุกอุณหภูมิและทุกเวลา จากการศึกษาสามารถสรุปได้ว่ากรดเปอร่าซิดิกเป็นสารเคมีที่สามารถนำมาใช้ในการทำลายเชื้อในตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำได้อย่างมีประสิทธิภาพและจะมีการสลายตัวตามอุณหภูมิและระยะเวลา ดังนั้นควรมีการตรวจสอบความเข้มข้นของกรดเปอร่าซิดิกให้อยู่ในเกณฑ์ที่เพียงพอต่อการทำลายเชื้อก่อนการนำตัวกรองเลือดไปใช้ซ้ำกับผู้ป่วย

คำสำคัญ: กรดเปอร่าซิดิก ตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำ อุณหภูมิ น้ำยาทำลายเชื้อ

บทนำ

ในปัจจุบันโรคไตวายระยะสุดท้าย (end stage renal disease: ESRD) เป็นโรคที่มีอุบัติการณ์เกิดเพิ่มสูงขึ้นเรื่อย ๆ โดยสาเหตุการเกิดส่วนใหญ่เกิดจากโรคกลุ่มที่ไม่ติดต่อ (non-communicable diseases: NCDs) เมื่อผู้ป่วยเกิดโรคไตวายระยะสุดท้ายแล้ววิธีบำบัดทดแทนไตที่ได้รับความนิยมสูงสุดคือการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis: HD) โดยสิ่งสำคัญในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมนอกจากจะต้องมีระบบบำบัดน้ำ (water treatment) น้ำยาฟอกไต (dialysate fluid) และเครื่องไตเทียมที่มีประสิทธิภาพแล้วอีกสิ่งหนึ่งที่มีความสำคัญมากเช่นกันคือตัวกรองเลือด (dialyzer) โดยตัวกรองเลือดจะทำหน้าที่เลียนแบบในส่วนของ glomerular capillary ของหน่วยไตในการกำจัดของเสีย (waste product) และนำส่วนเกินออกจากร่างกาย ซึ่งประสิทธิภาพของตัวกรองเลือดที่ดีย่อมมีผลต่อประสิทธิภาพของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ในปัจจุบันการบริหารจัดการเกี่ยวกับตัวกรองเลือดในผู้ป่วยสามารถแบ่งได้เป็นสองรูปแบบได้แก่ 1) การใช้ตัวกรองเลือดแบบใช้ครั้งเดียว (single use dialyzer) และ 2) การใช้ตัวกรองเลือดแบบใช้ซ้ำ (dialyzer reuse) ซึ่งเป็นที่นิยมมากในประเทศไทย โดยเหตุผลของการนำตัวกรองเลือดกลับมาใช้ซ้ำคือสามารถลดค่าใช้จ่ายและสามารถลด

ภาวะโลกร้อนจากปริมาณขยะที่เกิดจากตัวกรองเลือดได้ อีกทั้งยังสามารถลดการเกิด first use syndrome ได้ด้วย แต่อย่างไรก็ตามเพื่อให้เกิดความปลอดภัยของผู้ป่วยจากการนำตัวกรองเลือดกลับมาใช้ซ้ำต้องปฏิบัติตามได้มาตรฐานของการนำตัวกรองเลือดกลับมาใช้ซ้ำของสมาคมความก้าวหน้าทางเครื่องมือแพทย์แห่งประเทศไทย (The American Association for the Advancement of Medical Instrumentation: AAMI)¹ สำหรับประเทศไทยใช้แนวทางปฏิบัติของสมาคมพยาบาลโรคไตและสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ซึ่งสอดคล้องกับมาตรฐานของ AAMI โดยน้ำยาทำลายเชื้อที่ได้รับการแนะนำให้ใช้คือ peracetic acid (กรดเปอร่าซิดิก)

Peracetic acid หรือ peroxyacetic acid ถูกนำมาใช้ในกระบวนการทำลายเชื้อ (sterilization) ให้กับวัสดุทางการแพทย์หลายชนิด เนื่องจากมีคุณสมบัติเป็น oxidizing agent โดยกรดเปอร่าซิดิกจะถูกผลิตในรูปของ peracetic acid mixture (PAM) ซึ่งประกอบด้วย 4% peroxyacetic acid, 21% hydrogen hydroxide และ 75% inert ingredients ในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม กรดเปอร่าซิดิกถูกนำมาใช้กับตัวกรองเลือดเนื่องจากมีคุณสมบัติในการทำลายเชื้อได้ทั้งแบคทีเรีย (bacteria) เชื้อรา (fungal) และไวรัส (virus)² โดยยังไม่พบว่ามีฤทธิ์ของแบคทีเรียต่อกรดเปอร่าซิดิก

อีกทั้งกรดเปอร่าซิดิกยังเป็นอันตรายต่อเนื้อเยื่อและระบบหายใจของร่างกายมนุษย์น้อยกว่าฟอร์มาลดีไฮด์ (formaldehyde)³ ที่เคยถูกนำมาใช้ทำลายเชื้อในตู้กรองเลือดก่อนหน้านี้ เมื่อนำกรดเปอร่าซิดิกมาใช้ในการทำลายเชื้อให้กับตู้กรองเลือด เริ่มต้นจากการนำสารละลาย PAM มาละลายในน้ำที่อุณหภูมิ 4% PAM ด้วยระยะเวลา 11 ชั่วโมงจึงทำให้ตู้กรองเลือดปราศจากเชื้อโรค และสามารถนำไปใช้ได้ ซึ่งตู้กรองเลือดที่ถูกทำลายเชื้อด้วยกรดเปอร่าซิดิกจะต้องถูกใช้ภายใน 7 วันโดยที่ไม่ต้องมีการเปลี่ยนน้ำยา PAM ใหม่ หากระยะเวลาเกินจากนี้จะต้องทำการทำลายเชื้อโรคในตู้กรองเลือดใหม่ แต่จากการศึกษาพบว่ากรดเปอร่าซิดิกเป็นสารที่ไม่เสถียรสามารถเกิดการสลายและเปลี่ยนไปเป็น acetic acid (กรดอะซิติก) และไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์² โดยปัจจัยที่สำคัญมากปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการสลายตัวของกรดเปอร่าซิดิกคือระดับของอุณหภูมิ³ โดยพบว่าการสลายตัวของกรดเปอร่าซิดิกต่ออุณหภูมิเป็นไปตาม first order reaction ของปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น คือการสลายตัวของกรดเปอร่าซิดิกจะแปรผันตรงกับระดับอุณหภูมิที่เพิ่มสูงขึ้น จากผลการศึกษา พบว่าที่ 45 องศาเซลเซียส จะมีการเสื่อมสภาพต่อการทำลายเชื้อลดลงครึ่งหนึ่งภายใน 72 ชั่วโมง^{2,4} แต่อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่ทำการฟอกเลือด 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ผู้ป่วยจะมีระยะเวลาห่างของการฟอกเลือดคือ 3 วัน (72 ชั่วโมง) และ 4 วัน (96 ชั่วโมง) หากกรดเปอร่าซิดิกมีการเสื่อมสภาพที่ 72 ชั่วโมงจริงอาจทำให้ไม่สามารถทำลายเชื้อได้จนอาจทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเชื้อในกระแสเลือดของผู้ป่วยได้โดยตรงจากการใช้ตู้กรองเลือดนั้น นอกจากนี้อีกหนึ่งเหตุผลหนึ่งคือในปัจจุบันพบว่าทั่วโลกมีอุณหภูมิที่สูงขึ้นโดยเฉพาะในประเทศไทยมีสถิติของระดับอุณหภูมิสูงถึง 44 องศาเซลเซียสและยังคงมีแนวโน้มสูงเพิ่มขึ้นอีกในทุก ๆ ปี แต่อย่างไรก็ตามยังไม่พบว่ามีการศึกษาถึงผลของอุณหภูมิต่อประสิทธิภาพของกรดเปอร่าซิดิกในการทำลายเชื้อในตู้กรองเลือด ดังนั้นเพื่อให้เกิดหลักฐานเชิงประจักษ์ (evidence base) ต่อการทำลายเชื้อในตู้กรองเลือดที่ใช้ซ้ำด้วยกรดเปอร่าซิดิก การศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของอุณหภูมิต่อการสลายตัวและความสามารถในการทำลายเชื้อของกรดเปอร่าซิดิกในตู้กรองเลือดที่ใช้ซ้ำ

วิธีการทดลอง

1. ทำการทดสอบความบริสุทธิ์ของน้ำที่ผ่านระบบบำบัดน้ำแล้ว เมื่อนำไปเพาะเลี้ยงบนอาหารที่ใช้ในการเลี้ยงเชื้อชนิด tryptic soy agar พบว่าไม่มีการเจริญเติบโตของเชื้อต่าง ๆ ดังแสดงในรูปที่ 1 (ก) แสดงว่าระบบบำบัดน้ำที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ไม่มีเชื้อปนเปื้อน ในขณะที่เมื่อทำการปนเปื้อนเชื้อแบคทีเรีย *E. coli* ลงในน้ำบริสุทธิ์ที่ผ่านระบบบำบัดแล้วพบว่ามีการเจริญของเชื้อซึ่งลักษณะของโคโลนีของ *E. coli* ในอาหารเลี้ยงเชื้อจะมีลักษณะกลม สีขาวขุ่น ขอบเรียบ ดังแสดงในรูปที่ 1(ข) ดังนั้นแสดงว่า tryptic soy agar มีความเหมาะสมต่อการเจริญของเชื้อแบคทีเรียชนิดนี้

2. เตรียมตู้กรองเลือดที่ใช้ซ้ำของกลุ่มควบคุม โดยใส่น้ำบริสุทธิ์จำนวน 990 มิลลิลิตรและน้ำที่มีแบคทีเรียที่มีความเข้มข้น 10^{-2} จำนวน 10 มิลลิลิตร โดยบรรจุเข้าทางด้าน dialysate

compartment และ blood compartment ของตู้กรองเลือด

3. เตรียมตู้กรองเลือดที่ใช้ซ้ำของกลุ่มทดลอง โดยใส่น้ำบริสุทธิ์จำนวน 950 มิลลิลิตร น้ำยา PAM จำนวน 40 มิลลิลิตร และน้ำที่มีแบคทีเรียที่มีความเข้มข้น 10^{-2} จำนวน 10 มิลลิลิตร เพื่อให้ได้สารละลาย 4 % (w/v) PAM โดยบรรจุเข้าทางด้าน dialysate compartment และ blood compartment ของตู้กรองเลือด

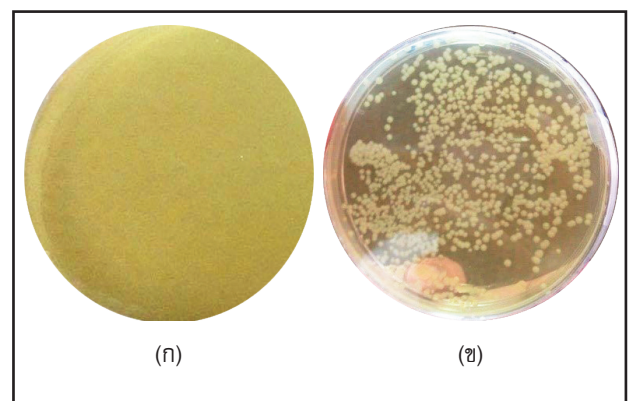
4. ทำการบ่มตู้กรองเลือดที่ใช้ซ้ำทั้งสองตัวในตู้อบที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส

5. ทำการทดสอบการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย *E. coli* จากสารละลายในตู้กรองเลือดที่ใช้ซ้ำ ทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองโดยทำการดูดสารละลายจากตู้กรองเลือดทางด้าน blood compartment จำนวน 25 ไมโครลิตร จากตู้กรองเลือดทั้งสองตัวที่เวลา 0, 11, 24, 48, 72, และ 96 ชั่วโมง ตามลำดับ จากนั้นทำการ spread plate บน tryptic soy agar ปลอ่ยให้เชื้อมีการเจริญเติบโตในตู้อบควบคุมอุณหภูมิเป็นเวลา 1 วัน แล้วนับจำนวนโคโลนีของแบคทีเรียและทำการคำนวณให้อยู่ในรูปของ Log colony forming unit/ml (Log CFU/ml)

6. ทำการทดสอบตามข้อ 2 - 5 แต่เปลี่ยนอุณหภูมิเป็น 40, 45, และ 50 องศาเซลเซียส ตามลำดับ

7. ทำ dilution technique ของสีที่ปรากฏของ peracetic acid test strip เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างสีกับความเข้มข้นของกรดเปอร่าซิดิกได้ผลดังนี้คือ สีดำหมายถึงมีกรดเปอร่าซิดิกมากกว่า 2,400 ppm สีน้ำตาลหมายถึงมีกรดเปอร่าซิดิกมากกว่า 1,200 ppm สีเทาหมายถึงมีกรดเปอร่าซิดิกมากกว่า 800 ppm และสีฟ้าหมายถึงมีกรดเปอร่าซิดิกมากกว่า 600 ppm

8. ทดสอบหาความเข้มข้นที่คงเหลือของกรดเปอร่าซิดิกในตู้กรองเลือดที่ใช้ซ้ำในกลุ่มทดลองที่อุณหภูมิ 35, 40, 45, และ 50 องศาเซลเซียส ที่เวลา 0, 11, 24, 48, 72, และ 96 ชั่วโมง ตามลำดับด้วยแผ่นทดสอบกรดเปอร่าซิดิก (peracetic acid test strip)



รูปที่ 1 ลักษณะของโคโลนีในอาหารเลี้ยงเชื้อ

- (ก) ไม่มีแบคทีเรีย *E. coli* ปนเปื้อนในน้ำที่ผ่านระบบบำบัด
(ข) มีเชื้อแบคทีเรีย *E. coli* ปนเปื้อนในน้ำที่ผ่านระบบบำบัด

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์และประมวลผลข้อมูล

นำข้อมูลที่ได้จากการทดลองอย่างอิสระจำนวนสี่ครั้ง มาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมทางสถิติ โดยข้อมูลจะถูกนำเสนอในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (mean $\pm$ sem)

และวิเคราะห์หาความแตกต่างของจำนวนแบคทีเรียที่อุณหภูมิต่าง ๆ ด้วย one-way analysis of variance (ANOVA) ชนิด turkey test ด้วยระดับนัยสำคัญที่ p -value < 0.05

ผลการทดลอง

ผลการศึกษาพบว่า กรดเปอร่าซิดิกที่ใช้ทำลายเชื้อในตัวกรองเลือดมีการสลายตัวหลัง 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 45 และ 50 องศาเซลเซียส ร้อยละ 50 และมีการสลายตัวเพิ่มขึ้นตามจำนวนวันที่มากขึ้นจนเหลือร้อยละ 33.3 ในเวลา 72 ชั่วโมง ในขณะที่อุณหภูมิ 35 และ 40 องศาเซลเซียส กรดเปอร่าซิดิกมีการสลายตัวหลัง 48 ชั่วโมง ที่ร้อยละ 50 และมีการสลายตัวเพิ่มขึ้นตามจำนวนวันที่มากขึ้นจนเหลือร้อยละ 33.3 ในเวลา 72 ชั่วโมง จากการกำหนดกรดเปอร่าซิดิกที่ถูกทดสอบด้วย peracetic acid test strip เมื่อมีปริมาณมากกว่า 2,400 ppm (คิดเป็น 100%) จะมีแถบสีดำ, มากกว่า 1,200 ppm (คิดเป็น 50%) จะมีแถบสีน้ำตาล, และมากกว่า 800 ppm (คิดเป็น 33.3%) จะมีแถบสีเทา ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 1 แต่อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาสิ่งที่เกิดบน peracetic acid test strip สามารถกล่าวได้ว่ายิ่งเวลาที่ทดสอบนานขึ้นและที่อุณหภูมิสูงขึ้นก็จะเกิดการจางลงโดยเปลี่ยนจากสีดำไปเป็นสีน้ำตาลและสีเทาในที่สุดจึงเป็นไปได้ว่าทั้งระยะเวลาและอุณหภูมิที่เพิ่มขึ้นมีผลต่อการเพิ่มการสลายตัวของกรดเปอร่าซิดิก แต่ถึงกระนั้นก็ตาม PAM ก็ยังคงมีปริมาณที่เข้มข้นเพียงพอต่อการทำลายเชื้อโรคได้ ดังนั้นในทุกการทดลองที่ใช้ 4% PAM อบทำลายเชื้อในตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำ

เมื่อนำน้ำยาไปเพาะเลี้ยงจึงไม่พบการเจริญเติบโต

ของแบคทีเรีย *E.coli* บนอาหาร tryptic soy agar ในขณะที่ตัวกรองเลือดที่อบด้วยน้ำปริสทรีที่ผ่านการบำบัดแต่ไม่มีน้ำยา 4% PAM พบว่ามีการเจริญเติบโตของเชื้อ *E. Coli* ที่ทุก ๆ อุณหภูมิที่ทำการอบ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 การทดสอบหาปริมาณของสารเปอร่าซิดิกด้วย peracetic acid test strip

อุณหภูมิ	เวลาที่ตรวจเช็คด้วย Peracetic test strip (ชั่วโมง)					
	0	11	24	48	72	96
35 ° C	100%	100%	100%	50%	33.3%	33.3%
40 ° C	100%	100%	100%	50%	33.3%	33.3%
45 ° C	100%	100%	50%	50%	33.3%	33.3%
50 ° C	100%	100%	50%	50%	33.3%	33.3%

หมายเหตุ กรดเปอร่าซิดิกที่ถูกทดสอบด้วย peracetic acid test strip เมื่อมีปริมาณมากกว่า 2,400 ppm (100%) จะมีแถบสีดำ, 1,200 ppm (50%) จะมีแถบสีน้ำตาล, และ 800 ppm (33.3%) จะมีแถบสีเทา

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนโคโลนีของแบคทีเรีย *E. coli* ที่เพาะเลี้ยงจากน้ำยาอบทำลายเชื้อตัวกรองเลือดที่มีและไม่มี 4% PAM ตามอุณหภูมิและเวลา

	Temperature (°C)	จำนวนโคโลนีของแบคทีเรีย <i>E. coli</i> (Log CFU/ml)					
		0 h	11 h	24 h	48 h	72 h	96 h
<i>E. coli</i> without 4% PAM	35	1.83 ± 0.50	1.61 ± 0.36	2.89 ± 0.28	3.36 ± 0.28	3.51 ± 0.03	2.74 ± 0.69
	40	1.48 ± 0.48	3.21 ± 0.11*	3.78 ± 0.05*	3.61 ± 0.15	3.45 ± 0.10	2.90 ± 0.63
	45	3.51 ± 0.34	2.84 ± 0.23*	2.77 ± 0.60	3.89 ± 0.15	2.47 ± 0.85	3.59 ± 0.09
	50	1.91 ± 0.54	1.82 ± 0.49	3.49 ± 0.13	3.33 ± 0.26	3.74 ± 0.07	3.39 ± 0.07
<i>E. coli</i> with 4% PAM	35	NG	NG	NG	NG	NG	NG
	40	NG	NG	NG	NG	NG	NG
	45	NG	NG	NG	NG	NG	NG
	50	NG	NG	NG	NG	NG	NG

NG หมายถึง No Growth

* หมายถึงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ p < 0.05

จากตารางที่ 2 ในตัวกรองเลือดที่ไม่มี 4% PAM ณ เวลา 0, 48, 72, และ 96 ชั่วโมง พบว่าอุณหภูมิที่ 40, 45, และ 50 องศาเซลเซียสไม่มีความแตกต่างของการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย *E. coli* อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับที่ 35 องศาเซลเซียส ในขณะที่เวลา 11 ชั่วโมงพบว่าที่อุณหภูมิ 40 และ 45 องศาเซลเซียส มีการเจริญเติบโตของแบคทีเรียสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับที่ 35 องศาเซลเซียส (1.61 ± 0.36 vs 3.21 ± 0.11 ; $p = 0.022$ และ 1.61 ± 0.36 vs 2.84 ± 0.23 ; $p = 0.042$ ตามลำดับ) และที่ 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส มีการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย *E. coli* สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับที่ 35 องศาเซลเซียส (2.89 ± 0.28 vs 3.78 ± 0.05 $p = 0.048$)

อภิปรายผล

ในปัจจุบันหน่วยไตเทียมต่าง ๆ ในประเทศไทยได้เปลี่ยนจากการใช้ฟอร์มาลดีไฮด์มาเป็นกรดเปอร์อซิติกในรูปแบบ peracetic acid mixture (PAM) เนื่องจากเป็นอันตรายต่อร่างกายน้อยกว่า และเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมมากกว่าการใช้ฟอร์มาลดีไฮด์³ จากการศึกษาของ Bond และคณะ (2011) พบว่าการใช้กรดเปอร์อซิติกในการทำลายเชื้อในตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำสามารถลดอัตราการตาย (mortality rate) ของผู้ป่วยได้มากกว่าการใช้ตัวกรองเลือดเพียงครั้งเดียว (single use)⁵

ในการศึกษาค้นคว้าได้นำแบคทีเรียชนิดแกรมลบ *E. coli* มาใช้ในการทดลองเนื่องจาก *E. coli* สามารถพบได้ในระบบบำบัดน้ำ และในเครื่องไตเทียมและแม้แต่ในที่ที่มี organic matter น้อยๆ ก็ตาม^{6, 7} อีกทั้ง *E. coli* ยังเป็นแบคทีเรียที่สามารถเจริญได้ดีใน tryptic soy agar^{7, 8} ซึ่งถูกใช้เป็นอาหารเพาะเลี้ยงเชื้อในการทดลองนี้ จากผลการทดลองพบว่าเมื่อนำน้ำบริสุทธิ์ที่ผ่านระบบการบำบัดมาถูกปนเปื้อนและไม่ถูกปนเปื้อนด้วยแบคทีเรีย *E. coli* พบว่าในเพลตที่ถูกปนเปื้อนด้วยแบคทีเรีย *E. coli* มีการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย *E. coli* แสดงว่าอาหาร tryptic soy agar ในการทดลองนี้เป็นอาหารที่เหมาะสมต่อการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย *E. coli*⁷ ในขณะที่เพลตที่ไม่มีการปนเปื้อนด้วยแบคทีเรีย *E. coli* กลับไม่พบการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย *E. coli* แสดงว่าน้ำที่ผ่านกระบวนการบำบัดเป็นน้ำที่สะอาดปราศจากเชื้อเหมาะแก่การนำไปใช้ในการทดลองต่อไปได้

ผลจากการนำ 4% PAM ที่ปนเปื้อนแบคทีเรีย *E. coli* ไปอบตัวกรองเลือดพบว่าที่ทุก ๆ อุณหภูมิที่ใช้อบตัวกรองเลือดคือ 35, 40, 45, และ 50 องศาเซลเซียส เมื่อนำน้ำยาที่ใช้อบตัวกรองเลือดไปเพาะเลี้ยงบนเพลตที่บรรจุ tryptic soy agar พบว่าไม่มีการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย *E. coli* แสดงว่า 4% PAM สามารถทำลายแบคทีเรีย *E. coli* ได้ในทุก ๆ อุณหภูมิ ถึงแม้ว่า 4% PAM จะมีการสลายตัวไปก็ตามแต่ความเข้มข้นของ 4% PAM ก็ยังคงสูงพอต่อการทำลายแบคทีเรีย *E. coli* โดยการศึกษาครั้งนี้ได้ทำการทดสอบหาความเข้มข้นที่คงเหลือของ 4% PAM ที่อุณหภูมิต่าง ๆ ด้วย peracetic acid test strip พบว่ามีการสลายตัวของ 4% PAM มากที่สุดที่ 45 และ 50 องศาเซลเซียส โดยพบว่าเริ่มมีความเข้มข้นต่ำลงเหลือร้อยละ 50 ที่เวลา 24 ชั่วโมงและเหลือร้อยละ 33.3 ที่เวลา 72 ชั่วโมง ในขณะที่อุณหภูมิ 35 และ 40 องศาเซลเซียส

จะพบว่าความเข้มข้นลดลงเหลือร้อยละ 50 ที่ 48 ชั่วโมงและเหลือร้อยละ 33.3 ที่เวลา 72 ชั่วโมง โดยเกณฑ์ความเข้มข้นน้อยสุดที่ได้รับการแนะนำว่าสามารถทำลายเชื้อได้จะอยู่ที่ประมาณ 600 ppm^{2, 9} โดยจากตารางที่ 1 พบว่าในทุก ๆ อุณหภูมิจะมีความเข้มข้นของกรดเปอร์อซิติกมากกว่า 800 ppm ทั้งหมด ซึ่งผลการทดลองนี้สามารถสนับสนุนได้จากการศึกษาของ Kunigk และคณะ (2001) พบว่าการสลายตัวของกรดเปอร์อซิติกเป็นปฏิกิริยาลำดับที่หนึ่ง (first order reaction) โดยอัตราการสลายตัวแปรผันตามอุณหภูมิ^{3, 4} ดังนั้นผลจากการทดลองนี้สามารถสรุปเป็นข้อเสนองานได้ว่าอุณหภูมิที่เหมาะสมต่อการเก็บรักษาตัวกรองเลือดควรต่ำกว่า 35 องศาเซลเซียส โดยสามารถสนับสนุนผลสรุปนี้ได้โดยองค์การอาหารและยา (food and drug administration: FDA) ของสหรัฐอเมริกาได้แนะนำว่าอุณหภูมิที่เหมาะสมต่อการทำลายเชื้อของน้ำยาทำลายเชื้อควรอยู่ที่ 20–25 องศาเซลเซียส¹⁰

เมื่อพิจารณาผลของอุณหภูมิต่อการเจริญของแบคทีเรีย *E. coli* ที่ปนเปื้อนในตัวกรองเลือดที่ไม่มี 4% PAM พบว่าที่ 40 และ 45 องศาเซลเซียส ที่เวลา 11 และ 24 ชั่วโมง มีการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย *E. coli* ได้สูงกว่าที่ 35 องศาเซลเซียส อย่างมีนัยสำคัญเนื่องจากแบคทีเรีย *E. coli* มีความสามารถทนต่ออุณหภูมิได้สูงถึง 45 องศาเซลเซียส ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Noor R, et al.¹¹ ดังนั้นหากมีตัวกรองเลือดที่ถูกอบทำลายเชื้อด้วย PAM ที่ระดับความเข้มข้นน้อยกว่า 4 % ซึ่งเป็น PAM ที่ไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอต่อการทำลายเชื้อ ในขณะที่ตัวกรองเลือดนั้นถูกเก็บไว้ที่อุณหภูมิสูง 40–45 องศาเซลเซียส จะทำให้แบคทีเรีย *E. coli* สามารถเจริญเติบโตได้อย่างเต็มที่ซึ่งอาจจะทำให้เกิดภาวะการติดเชื้อในกระแสโลหิตของผู้ป่วยได้จากการนำตัวกรองเลือดไปใช้ซ้ำ โดยเฉพาะอย่างยิ่งตามมาตรฐานของการนำตัวกรองเลือดกลับมาใช้ซ้ำยังไม่มีกำหนดให้สถานที่เก็บตัวกรองเลือดเป็นที่ปลอดเชื้อ (sterile area) ดังนั้นในการปฏิบัติงานของหน่วยไตเทียมจึงจัดเก็บตัวกรองเลือดไว้ในบริเวณที่สะอาดเท่านั้นซึ่งอาจทำให้มีโอกาสน้ำปนเปื้อนเชื้อเข้าสู่ตัวกรองเลือดได้จากการสลายตัวของกรดเปอร์อซิติก

สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ

กรดเปอร์อซิติกเป็นสารเคมีที่สามารถนำมาใช้ในการทำลายเชื้อในตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำได้อย่างมีประสิทธิภาพแต่ก็มีการสลายตัวตามอุณหภูมิและระยะเวลา ดังนั้นควรมีการตรวจสอบความเข้มข้นของกรดเปอร์อซิติกให้อยู่ในเกณฑ์ที่เพียงพอต่อการทำลายเชื้อก่อนการนำตัวกรองเลือดไปใช้ซ้ำกับผู้ป่วย

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจาก คณะวิทยาศาสตร์ประยุกต์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือ ประจำปีงบประมาณ 2560 (เลขที่สัญญารับทุน 6043103)

เอกสารอ้างอิง

1. AAMI. Recommended practice for reused of hemodialyzer. Biomed Instrum Technol 2008;1st edition:13.
2. Kitis M. Disinfection of wastewater with peracetic acid: a review. Environ Int 2004 Mar;30(1):47–55.

3. Costa SAD, de Paula OFP, Silva CRGE, Leao MVP, dos Santos SSF. Stability of antimicrobial activity of peracetic acid solutions used in the final disinfection process. *Braz Oral Res* 2015;29(1).
4. Kunigk L, Gomes DR, Forte F, Vidal KP, Gomes LF, Sousa PF. The influence of temperature on the decomposition kinetics of peracetic acid in solutions. *Braz J Chem Eng* 2001 Jun;18(2):217–20.
5. Bond T.C. NAR, Krishnan M, Wilson S.M., Mayne T. Dialyzer reuse with peracetic acid does not impact patient mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1368–74.
6. Montanari LB, Sartori FG, Cardoso MJ, Varo SD, Pires RH, Leite CQ, et al. Microbiological contamination of a hemodialysis center water distribution system. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2009 Jan–Feb;51(1):37–43.
7. Arduino MJ, Bland LA, Aguero SM, Favero MS. Effects of incubation time and temperature on microbiologic sampling procedures for hemodialysis fluids. *J Clin Microbiol* 1991 Jul;29(7):1462–5.
8. Krautzig S LS, Schindler R, Shaldon S, Koch KM, Lonnemann G. . New indicators to evaluate bacteriology quality of the dialysis fluid and the associated inflammatory response in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(suppl 2):87–91.
9. Kline LB, Hull RN. The virucidal properties of peracetic acid. *Am J Clin Pathol* 1960 Jan;33:30–3.
10. Rutala W.A WDJ. Disinfection of endoscope: review of new chemical sterilants used for high–level disinfection. . *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20(1):69–76.
11. Noor R, Islam Z, Munshi SK, Rahman F. Influence of Temperature on *Escherichia coli* Growth in Different Culture Media. *J Pure Appl Microbio* 2013 Jun;7(2):899–904.

The influence of temperature on peracetic acid efficiency in dialyzer reuse

Suwadee Phowichit¹, Weerasak Ussawawongaraya¹, Theerawut Phusantisampan²,
Nuntana Spilles³, Waravit Rattanawong¹

¹Department of Industrial Physics and Medical Instrumentation, ²Department of Biotechnology Faculty of Applied Science,
King Mongkut's University of Technology North Bangkok ³Dialysis Unit, Nopparatjathane Hospital

Abstract

Dialyzer reuse with peracetic acid for sterilization has currently been accepted as a universal standard guideline, because peracetic acid is not only the effective sterilant but also the health harmless and the non-polluted environment. However, the influence of temperature on peracetic acid in dialyzer reuse had not been fully reported. Therefore, the purpose of the study was to investigate the temperature effect upon exposure to peracetic acid in dialyzer reuse on microbial growth of *Escherichia coli* (*E. coli*) with variable temperatures as 35, 40, 45, and 50 °C at 0, 11, 24, 48, 72, and 96 hours, respectively. The study is the experimental design using the control of temperature incubation. The control and the experimental groups were the dialyzer reuse incubating without and with 4% peracetic acid solution, respectively. The results showed that the peracetic acid in dialyzer reuse at 45 and 50 °C has approximately decomposed into 50 percents at 24 hours. Moreover, its decomposition has spontaneously increased until the peracetic acid level is 33.3 percents at 72 hours. However, the bacterial growths were not found at all experimental temperature and duration. In conclusion, the peracetic acid is the perfectly potent sterilant for dialyzer reuse but it is able to be degraded with temperature and duration. Consequently, the recommendation is that the detection of the residual disinfectant concentration from dialyzer reuse is required in order to ensure that it is able to entirely inactivate microbial pathogen before the next utilization.

Key words: peracetic acid, dialyzer reuse, temperature, sterilant

Inter view



บทสัมภาษณ์

ศ.พญ. จักรรา สัมบุณณานนท์

สัมภาษณ์โดย อ.พญ. ธนพร ไชยภักดิ์

ประวัติการทำงานด้านวิชาการและงานบริหาร

- อาจารย์ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล พ.ศ. 2530
- ผู้ช่วยศาสตราจารย์ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล พ.ศ. 2532
- รองศาสตราจารย์ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล พ.ศ. 2538
- ศาสตราจารย์ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล พ.ศ. 2543
- รองคณบดีฝ่ายวิชาการ
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล พ.ศ. 2550-2554
- ประธานชมรมโรคไตเด็ก พ.ศ. 2546-2548

รางวัล และความภาคภูมิใจ

- ทูลส่งเสริมบัณฑิต มูลนิธิอานันทมหิดล
พ.ศ. 2544-2546
- รางวัลศิริราชเชิดชูเกียรติ ประจำปี พ.ศ. 2556
- รางวัลตำราศิริราช-มหิดลประจำปี พ.ศ. 2557
สำหรับบรรณาธิการ หนังสือ “Systemic Lupus Erythematosus ในเด็กและวัยรุ่น”



อาจารย์มีแรงบันดาลใจอะไรจึงได้เลือกเรียนแพทย์ และเป็นกุมารแพทย์คะ

พี่อยากเป็นหมอมาตั้งแต่เล็กๆ ส่วนหนึ่งอาจได้แรงบันดาลใจจากคุณพ่อซึ่งเป็นอาจารย์แพทย์ของศิริราชเล่าให้ฟังว่าเป็นอาชีพที่ดี ได้ช่วยเหลือคนอื่น ๆ และมักเป็นที่รักของคนทั่วไป พี่เลือกเป็นกุมารแพทย์เพราะรู้สึกว่าเด็กน่ารัก ไม่ค่อยมีมารยา ตอนป่วยอาจซึม

พอหายป่วยก็จะสดชื่นรื่นเรืองเหมือนเดิม นอกจากนั้นตอนเป็นนักศึกษาแพทย์ศิริราช พี่มีความประทับใจในการดูแลผู้ป่วยของอาจารย์กุมารหลายท่าน ซึ่งนอกเหนือจากการรักษาตามความรู้ทางการแพทย์ที่ทันสมัย ยังรู้สึกว่าคุณมีความเมตตา กรุณาต่อผู้ป่วยและครอบครัวอย่างมาก ให้ความช่วยเหลือครบทุกด้านแบบที่เรียกว่าการดูแลอย่าง holistic approach นะคะ

ทำไมอาจารย์ถึงเลือกเข้ามาทำงานที่สาขาโรคไต ร.พ. ศิริราชคะ

พี่มีความผูกพันกับศิริราชมาตั้งแต่เกิด คุณพ่อเป็นอาจารย์แพทย์ศิริราชทำงานที่นั่นเกษียณ คุณแม่ก็เคยเป็นพยาบาลที่ศิริราชที่เกิดที่ศิริราช สมัยเด็กๆ เวลาปิดเทอมพี่ก็มาเล่นในหอที่ศิริราช และสระว่ายน้ำที่ตึกศิษย์เก่า พี่มักตามคุณพ่อกับคุณแม่ไปใหม่ของศิริราชบ่อยๆ ตั้งแต่เล็ก สมัยก่อนจัดเป็นงานใหญ่มีทุกภาควิชามาดูงานร่วมกันสนุกมาก พอสอบเอนทรานซ์ก็เลือกแพทย์ศิริราชเป็นอันดับแรก แม้ตอนเรียน resident กุมาร จะตามสามปีไปเรียนที่รามธิบดี พอเรียนจบได้วุฒิบัตรกุมารเวชศาสตร์ทั่วไปก็กลับมาสมัครเป็นอาจารย์ที่ศิริราชอีก เผอิญเป็นช่วงที่สาขาโรคไตของศิริราชกำลังขาดแคลนอาจารย์ พี่เองสนใจวิชาโรคไตเด็กมาตั้งแต่ตอนเรียนเป็นแพทย์ประจำบ้านอยู่ที่รามธิบดี อาจารย์อรุณพลซึ่งเป็นหัวหน้าภาคในขณะนั้นและอาจารย์อรุณ หัวหน้าสาขาวิชาจึงได้รับไว้เป็นอาจารย์สาขาโรคไตที่ศิริราช



อยากให้อาจารย์เล่าถึงประสบการณ์ขณะที่ย้ายมาอยู่ที่ Guy's Hospital ที่ประเทศอังกฤษค่ะ

สมัยนั้นการฝึกอบรมกุมารแพทย์โรคไตของไทยเพิ่งจะเริ่มต้น เมื่อปีบรรจุกเป็นอาจารย์ได้ 2 ปีอาจารย์ในสาขาโรคไตคืออาจารย์อรุณและอาจารย์วิบูลจึงสนับสนุนให้ไปศึกษาต่อทางด้านโรคไตเด็กที่ประเทศอังกฤษด้วยทุนของศิริราช เป็นช่วงเวลาที่มีความประทับใจหลายอย่างทั้งสุขและทุกข์ ความทุกข์อย่างหนึ่งคือต้องฝากลูกชายคนโตซึ่งอายุขวบกว่าไว้กับคุณตาคุณยายถึง 2 ปีครึ่ง โชคดีที่มีสามีไปเป็นเพื่อน เนื่องจากสามีซึ่งเป็นอาจารย์ภาควิชาศัลยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดีได้ทุนของรามาธิบดีไปเรียนพร้อมกันที่เดียวกัน แม้จะคิดถึงลูกมากแต่ก็ได้รับประสบการณ์ดี ๆ หลายอย่างจากการไปศึกษาต่อครั้งนี้ ทั้งความรู้ใหม่ทางด้านโรคไตในเด็กซึ่งในสมัยนั้นยังมีช่องว่างระหว่างประเทศไทยและอังกฤษค่อนข้างกว้าง โดยเฉพาะเรื่องที่พีสนใจเป็นพิเศษคือโรคไตวายเรื้อรังและการรักษาทดแทนไตในภาวะไตวายระยะสุดท้าย นอกจากนั้นได้เห็นตัวอย่างการดูแลผู้ป่วยของ professor ที่ไปอยู่ด้วยว่าท่านอดทนมากในการตอบคำถามผู้ป่วยและญาติ ได้เห็นระบบการส่งต่อผู้ป่วย การเรียนการสอนนักศึกษาแพทย์ของเขว่าเป็นอย่างไร ตลอดจนได้ร่วมสอนนักศึกษาแพทย์กลุ่มย่อยใน OPD เด็กอีกด้วย professor ดูการทำงานของเขาอยู่ 3 เดือนก็มอบหมายให้ดูแลผู้ป่วยเอง จำได้ว่าวันแรกๆตื่นเต้นมากเพราะกลัวจะฟังภาษาไม่เข้าใจ นอกเหนือจากความรู้ทางการแพทย์ยังได้ประสบการณ์การใช้ชีวิตในต่างแดนหลายอย่าง รวมทั้งการไปทัศนศึกษาในเมืองต่างๆทั้งที่อังกฤษและกลุ่มประเทศใกล้เคียงอีกด้วย และได้เพื่อนต่างชาติหลายคนที่คุณคบกันมายาวนานจนถึงปัจจุบันก็ยังติดต่อกันอยู่

ทราบว่าอาจารย์ได้รายงานการปลูกถ่ายไตผู้ป่วยเด็กรายแรกของประเทศไทย อยากให้อาจารย์เล่าประสบการณ์และความประทับใจค่ะ

เมื่อพี่กลับมาจากอังกฤษ อาจารย์สาขาโรคไตเด็กก็ได้ร่วมกันวางแผนการรักษาทดแทนไตให้ผู้ป่วยของเรา ทั้งการล้างไตทางช่องท้อง การรักษาด้วยเครื่องไตเทียม ตลอดจนการปลูกถ่ายไต ซึ่งได้รับความช่วยเหลือจากทั้งอายุรแพทย์ วิชาญญแพทย์และศัลยแพทย์หลายท่านเป็นอย่างดี ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตรายแรกเป็นเด็กหญิงอายุ 8 ปี ส่งตัวมาจากโรงพยาบาลอื่นด้วยเรื่องไตวายระยะสุดท้าย ได้เริ่มรักษาโดยการล้างไตทางช่องท้องแต่ผู้ป่วยมีปัญหาติดเชื้อซ้ำและมีพังผืดมารัดสายสวนจนต้องเปลี่ยนสายสวนหลายครั้ง บิดามารดาบอกว่าได้ดูรายการโทรทัศน์เรื่องการปลูกถ่ายไตจึงอยากจะให้ไตแก่ผู้ป่วย ทีมแพทย์และบุคลากรที่เกี่ยวข้องปรึกษากันแล้วจึงได้เตรียมการต่างๆ ตลอดจนถึงการหาทุนช่วยเหลือครอบครัวเนื่องจากบิดาทำงานเป็นลูกจ้างชั่วคราวและมารดาเป็นแม่บ้านหลังผ่าตัดช่วงแรกๆผู้ป่วยมีโรคแทรกซ้อนหลายอย่างทั้งความดันโลหิตสูงมาก ท่อไตรั่ว และการติดเชื้อ พี่ต้องโทรศัพท์ปรึกษาและปรึกษากับพี่ประไพพิมพ์ซึ่งเพิ่งกลับมาจากศึกษาต่อที่เยอรมัน และได้เริ่มทำการปลูกถ่ายไตในเด็กที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าในช่วงเวลาใกล้เคียงกัน ความประทับใจจากเรื่องนี้ก็คือ การร่วมมือร่วมใจทำงานเป็นทีมของผู้เกี่ยวข้องทุกฝ่ายจนสามารถช่วยผู้ป่วยและครอบครัว ตลอดจนแม้กระทั่งนายจ้างซึ่งยอมให้บิดาผู้ป่วยลามาผ่าตัดไตให้ลูกและจัดให้ทำงานเบาช่วงหลังผ่าตัดใหม่ ๆ พี่ดีใจมากที่สามารถใช้ความรู้ที่เรียนมาช่วยผู้ป่วยและครอบครัวได้เต็มความตั้งใจค่ะ



อยากให้อาจารย์ช่วยเล่าประสบการณ์การทำงาน และความประทับใจขณะทำงานที่สาขาวิชาโรคไต รพ ศิริราช:

การทำงานในฐานะอาจารย์แพทย์ของภาควิชากุมารศิริราช ก็คงไม่แตกต่างจากภาควิชาและสถาบันอื่น คือมีทั้งด้านการเรียน การสอน การบริการและการวิจัย เมื่อแรกเริ่มทำงานในสาขาโรคไต ยังไม่ค่อยมีประสบการณ์ก็ได้ได้รับความเมตตาจากอาจารย์อรุณและอาจารย์วิบูลช่วยสอนให้ ซึ่งนอกจากด้านวิชาการแล้ว อาจารย์

ทั้งสองท่านยังเป็นแบบอย่างในการทำงานเพื่อภาควิชา ราชวิทยาลัย และ สมาคมชมรมวิชาชีพมาตลอด ปัจจุบันนี้สาขาวิชาโรคไต มีอาจารย์และบุคลากรด้านต่างๆเพิ่มมากขึ้น ได้ขยายขอบเขต การเรียนการสอน การบริการและการวิจัย มากขึ้น แต่ก็ยังคง ความสามัคคีกลมเกลียวช่วยเหลือร่วมมือกันอย่างกัลยาณมิตร เป็นสิ่งที่ประทับใจและภาคภูมิใจมากค่ะ

อยากให้อาจารย์เล่าถึงชีวิตส่วนตัวและครอบครัว:

พี่เป็นลูกคนที่ 2 ในพี่น้อง 4 คนซึ่งเป็นผู้หญิงทั้งหมด รู้สึกว่าเป็นคนโชคดีมีครอบครัวที่มีความสุข อบอุ่นและความทรงจำดีๆ ให้ระลึกถึง เมื่อแต่งงานกับรศ.นพ. คณิต ซึ่งเป็นเพื่อนศิริราช 86 รุ่นเดียวกันก็ราบรื่นมาตลอด ลูกชาย 2คน คนโตทำงานเป็นนักบิน อยู่ที่การบินไทย ภรรยาของเขาตอนนี้เป็นแพทย์ประจำบ้านกุมาร ที่ศิริราช ส่วนคนเล็กยังเรียนนิติศาสตร์ ธรรมศาสตร์อยู่

งานอดิเรกยามว่างที่พี่ชอบทำคือท่องเที่ยว อ่านหนังสือนิยาย ทำขนมและดูทีวีค่ะ

อยากให้อาจารย์ให้แนวคิดในการทำงาน:

ขอกราบอัญเชิญพระบรมราโชวาทของพระบาทสมเด็จพระปรมินทรมหาภูมิพลอดุลยเดช ที่พระราชทานไว้เมื่อ พ.ศ. 2532 ซึ่งพี่ประทับใจมาก มาฝากไว้เป็นแนวคิดในการทำงานสำหรับพวกเรา คือ “ เมื่อทำงาน ต้องมุ่งถึงจุดหมายที่แท้ของงาน งานจึงจะสำเร็จ ได้รับประโยชน์ครบถ้วน ทั้งประโยชน์ของงานและประโยชน์ของผู้ทำ ถ้าทำงานเพื่อจุดมุ่งหมายอื่นๆ เช่น เพื่อประโยชน์ส่วนตัว แม้จะได้ผลมากมายเพียงใด งานก็ไม่สำเร็จ แต่ทำให้เสียทั้งงาน เสียทั้งคน”



Interesting Case

A 2-year-old girl with proximal muscle weakness and failure to thrive

ปาริชา วิทยานานันท์, คงกระพันธ์ ศรีสุวรรณ
หน่วยโรคไตเด็ก กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ผู้ป่วยเด็กหญิงอายุ 2 ปี 2 เดือน สัญชาติไทย เชื้อชาติไทย ภูมิลำเนา จ.สุพรรณบุรี

อาการสำคัญ

ซาอ่อนแรงทั้งสองข้าง 5 วันก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน

8 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมี ไอ น้ำมูกใส ไข้ต่ำๆ มารดา ซึ่อย่าแก้อี๋ ลดน้ำมูก ยาลดไข้ให้รับประทานที่บ้าน

5 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล หลังตื่นนอนตอนเช้าผู้ป่วย ไม่ยอมลุกเดิน ต้องพุงและเกาะเดิน เวลาเดินจะเซ แขนไม่อ่อนแรง หยิบจับชวดนมได้ ไม่มีไข้ ไม่ซึม ไม่มีชักเกร็ง รับประทานอาหาร ได้ปกติ ไม่มีอาเจียน ไม่มีท้องเสียถ่ายเหลว บัสสาวะออกดี

ประวัติอดีต

- ปฏิเสธแพ้ยาและอาหารมาก่อน
- ปฏิเสธประวัติโรคประจำตัว หรือ เจ็บป่วยเรื้อรังมาก่อน
- ได้รับวัคซีนครบตามเกณฑ์
- พัฒนาการสมวัย

ประวัติครอบครัว

บิดาและมารดาไม่มีโรคประจำตัว ยาเป็นนรีในไต ทวดของ บิดาเป็นลูกพี่ลูกน้องกับปู่ของมารดา

ผลตรวจร่างกาย

Vital signs: BT 36.2°C HR 109/minute BP 102/61 mmHg
RR 26/minute

BW 8 kg (<P3) Height 79 cm (<P3)

GA: good consciousness, alert, not pale, no jaundice, no edema

HEENT: not pale conjunctivae, no icteric sclera, no injected pharynx, no puffy eyelids

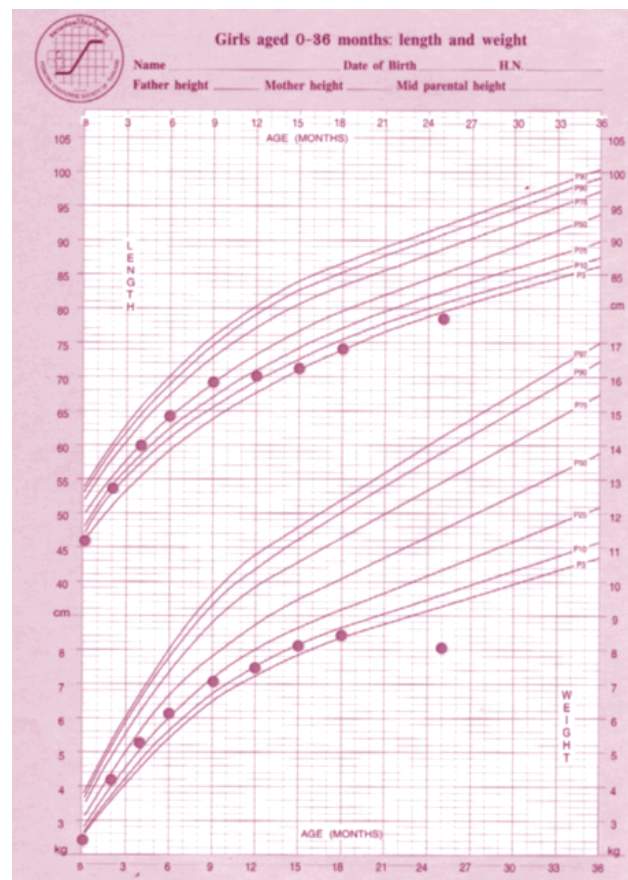
Heart: regular, normal S1 S2, no murmur

Lung: clear, no adventitious sound

Abdomen: soft, not tender, no distension, no hepatosplenomegaly

Extremities: no pitting edema, no deformity

Neurological system: good cooperation, cranial nerve: intact, motor power grade III at both thigh, sensory: intact, deep tendon reflex: 2+ all, clonus negative, Babinski sign: plantar flexion both feet



รูปที่ 1 กราฟแสดงการเจริญเติบโตของผู้ป่วย

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

CBC: Hb 12.4 g/dL Hct 35.4% WBC 18,500/cu.mm³
(N 52.6%, L 36%, M 6.3%, E 4.7%, B 0.4%),
platelet 407,000/cu.mm³, MCV 82.0 fL, MCH
28.8 pg, MCHC 35.1 g/dL, RDW 14.7%
BUN 12.2 mg/dL Cr 0.38 mg/dL

Electrolyte: Na 137, K 2.61, Cl 115, HCO₃ 10.8 mEq/L (anion gap 11.2)

Urinalysis: sp.gr 1.010, pH 6.5, no protein, no glucose, no ketone, WBC 0–1/HPF, RBC 0–1 /HPF

Urine electrolyte: Na 60, K 27.1, Cl 59 mEq/L (urine anion gap 28.1)

Arterial blood gas: pH 7.281 pCO₂ 27.6 pO₂ 82.6 mmHg HCO₃ 13.1 mEq/L

สรุปปัญหาทางคลินิกในผู้ป่วยรายนี้

1. Proximal muscle weakness
2. Failure to thrive
3. Family history of consanguinity
4. Normal gap metabolic acidosis with hypokalemia

จากปัญหาในผู้ป่วยรายนี้คือ proximal muscle weakness จากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า มีสาเหตุจาก hypokalemia และเมื่อได้รับการรักษา อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงดีขึ้นอย่างชัดเจน เมื่อพิจารณาสาเหตุที่ทำให้ hypokalemia ในผู้ป่วยรายนี้ พบว่ามีภาวะ normal gap metabolic acidosis ร่วมด้วย โรคที่น่าจะเป็นสาเหตุในผู้ป่วยรายนี้ คือ renal tubular acidosis (RTA) เนื่องจากผลเลือดเข้าได้ ร่วมกับมีประวัติเสี่ยงไม่โต โดยไม่มีประวัติท้องเสียมาก่อน

ภาวะ renal tubular acidosis^{2,3} สามารถแบ่งได้ 4 กลุ่มหลักได้แก่

1. Distal RTA (RTA type 1, dRTA)
2. Proximal RTA (RTA type2, pRTA)
3. Combined proximal and distal RTA (RTA type3)
4. Hyperkalemic RTA (RTA type4)

จากผลตรวจปัสสาวะในผู้ป่วยรายนี้พบว่า urine pH 6.5 ร่วมกับ urine anion gap เท่ากับ 28.1 จึงทำให้นึกถึง ภาวะ distal RTA มากที่สุด เนื่องจากในภาวะปกติเมื่อร่างกายมีภาวะเป็นกรด ไตจะสามารถขับกรดได้เพิ่มขึ้นในรูปของ NH₄⁺ ทำให้ urine pH < 5.5 และ urine anion gap เป็นลบ (NH₄Cl เพิ่มขึ้น) จากสมการ^{1,2,3}

Urine anion gap = Urine cation – Urine anion

Urine anion gap = (Urine Na + Urine K) – Urine Cl

ซึ่งในผู้ป่วย dRTA ไตไม่สามารถขับกรดในรูปของ NH₄Cl ได้ ทำให้ urine anion gap มีค่าเป็นบวก

ในผู้ป่วยรายนี้ได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อความสามารถในการขับกรดของหลอดไตฝอยส่วนปลาย โดยการทำ furosemide test หลักการคือ furosemide จะยับยั้งการดูดกลับโซเดียมที่ mTALH ทำให้เพิ่มปริมาณโซเดียมที่มายังหลอดไตฝอยส่วนปลาย กระตุ้นให้มีการดูดกลับโซเดียมมากขึ้น จึงเพิ่มประจุลบใน tubular lumen กระตุ้นให้มีการขับกรดและโพแทสเซียมที่หลอดไตฝอยส่วนปลายออกมาใน tubular lumen เพิ่มขึ้น ในคนปกติที่หลอดไตฝอยสามารถขับกรดได้ เมื่อตรวจปัสสาวะจะพบว่า urine pH จะน้อยกว่า 5.3 แต่ผู้ป่วยรายนี้หลังทำ furosemide test พบว่า urine pH เท่ากับ 7

ผู้ป่วยได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ทางเดินปัสสาวะ พบว่าไตทั้ง 2 ข้างมี nephrocalcinosis ดังภาพที่ 2 ซึ่งพบได้ใน dRTA เนื่องจากจะมี hypercalciuria สำหรับการตรวจภาพรังสีกระดูก ยังไม่พบภาวะ

rickets ในผู้ป่วยรายนี้ จากผลการตรวจทั้งหมดจึงสรุปวินิจฉัยได้ว่าผู้ป่วยมี distal RTA

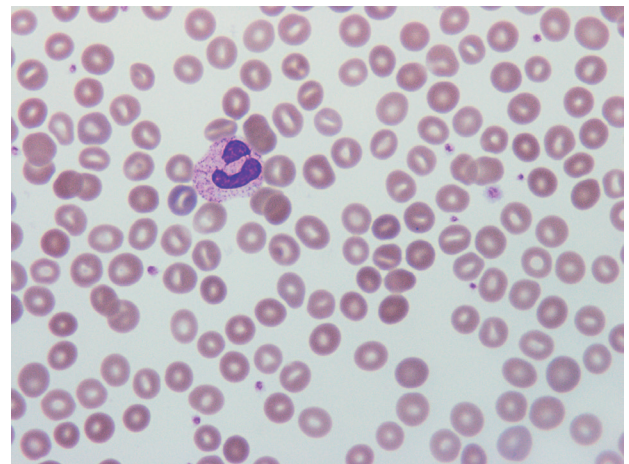


รูปที่ 2 ภาพอัลตราซาวด์ผู้ป่วยรายนี้พบ nephrocalcinosis ที่ไตทั้งสองข้าง

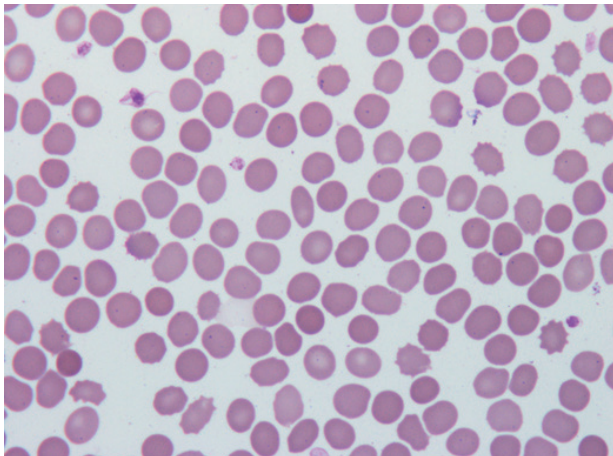
Distal RTA สามารถแบ่งตามสาเหตุได้เป็น 3 กลุ่มดังนี้^{2,3}

1. Primary dRTA
 - a. Inherited renal disease: AE1 gene mutation, ATP6V1B1 gene mutation, ATP6V0A4 gene mutation
 - b. Sporadic dRTA
2. Secondary dRTA
 - a. Drug: amphotericin B, lithium, foscarnet
 - a. Renal disease: obstructive uropathy,
 - a. Autoimmune disease: SLE, Sjogren's syndrome
 - a. Other: vanadate (soil in northeast region)

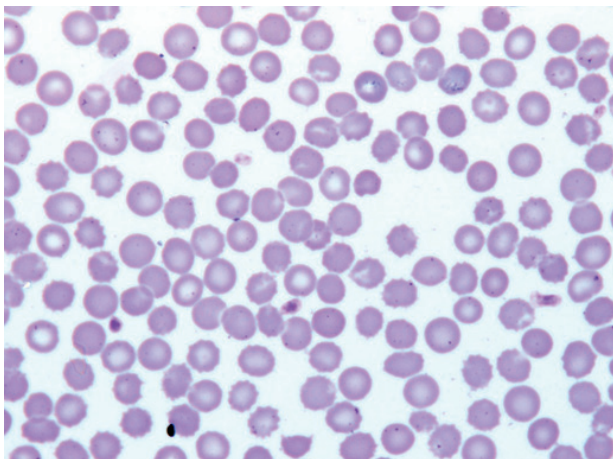
สำหรับผู้ป่วยรายนี้เริ่มมีอาการตั้งแต่อายุน้อย ไม่มีอาการผิดปกติของระบบอื่นที่เข้าได้กับกลุ่ม autoimmune disease ไม่มีประวัติการใช้ยาใดๆเป็นประจำ ร่วมกับมีประวัติการแต่งงานในเครือญาติ จึงนึกถึงสาเหตุจากพันธุกรรมมากที่สุด ในผู้ป่วยรายนี้ได้ทำการตรวจเพิ่มเติม ได้แก่ การตรวจสเปกตรัมเลือดทั้งผู้ป่วย บิดา และมารดา ดังภาพที่ 3–5, ตรวจการได้ยิน (hearing test) ของผู้ป่วย ผลปกติ และส่งตรวจสอบทางพันธุกรรม (genetic testing) พบการกลายพันธุ์แบบ homozygous SLC4A1 G70D mutation ดังภาพที่ 6



รูปที่ 3 เม็ดเลือดแดงผู้ป่วย พบลักษณะ numerous theca cell, no ovalocyte

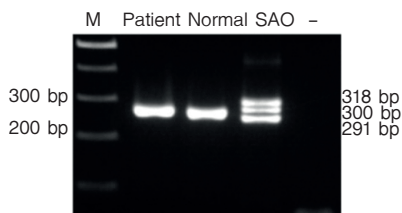


รูปที่ 4 เม็ดเลือดแดงบิดา พบลักษณะ spherocytosis

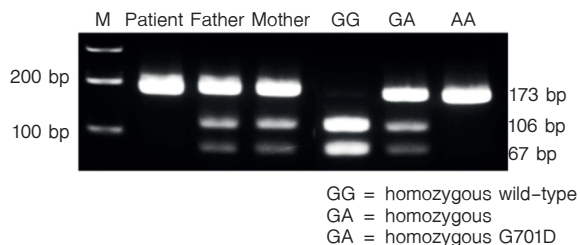


รูปที่ 5 เม็ดเลือดแดงมารดา พบลักษณะ spherocytosis, few theca cell

Analysis of *SLC4A1* SAO mutation by PCR



Analysis of *SLC4A1* G701D mutation by PCR-RFLP



Conclusion

patient carries homozygous *SLC4A1* G701D mutation

รูปที่ 6 ผลการตรวจสอบทางพันธุกรรม

สรุปผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยเป็น distal renal tubular acidosis จาก AE1 mutation (homozygous *SLC4A1* G70D mutation) การรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ คือการให้ด่างและโพสเฟียมทดแทน โดยเลือกต่างในรูปของซิเตรท ซึ่งในภาวะ distal RTA จะมีภาวะ hypocitraturia ร่วมด้วย ส่งเสริมให้เกิด nephrocalcinosis ได้ง่าย

AE1 mutation หรือ *SLC4A1* mutation^{4,5}

AE1 หรือ *SLC4A1* gene จะทำหน้าที่ encoding anion exchanger 1 (AE1 หรือ band3) ซึ่งอยู่บน chromosome 17q21-q22 AE1 จะพบที่เม็ดเลือดแดงและ type A intercalated cell เมื่อมี mutation จะทำให้ไม่สามารถสร้างโปรตีน AE1 ทำให้ไตไม่สามารถขับกรดได้ การกลายพันธุ์ของยีน AE1 สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ทั้งแบบ autosomal dominant และแบบ autosomal recessive

ในคนไทยและประเทศเขตร้อนมักพบการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive รายงานผู้ป่วยรายแรกของไทยคือ การกลายพันธุ์แบบ homozygous *SLC4A1* G701D mutation ใน พ.ศ. 2541 (เรียกการกลายพันธุ์ดังกล่าวว่า Band 3 Bangkok 1) ในพี่น้องที่มี dRTA ร่วมกับ hemolytic anemia และ abnormal red cells (xerocytic-like dumbbell morphology) แต่มี red cell AE1 content และ anion transport activity ปกติ ซึ่งอธิบายได้จากการที่เม็ดเลือดแดงมี co-expression ของ red cell chaperone, glycophorin A (GPA) เป็นตัวช่วยให้การทำงานของ anion transport activity ปกติ พบว่าที่ type A intercalated cell ไม่มี GPA ทำให้ AE1 ไม่สามารถทำงานได้ เกิด distal RTA ส่วนสาเหตุ hemolytic anemia และเม็ดเลือดแดงรูปร่างผิดปกติ อธิบายได้จากพบมี homozygous Hb E ร่วมด้วยในผู้ป่วยทั้งสองรายนี้ และมีรายงานใน พ.ศ. 2545 ในผู้ป่วย 7 ราย (จาก 5 ครอบครัว) ในภาคเหนือของไทย ที่มี homozygous *SLC4A1* G701D mutation ที่ไม่มี homozygous Hb E ร่วมด้วย พบว่าไม่มี severe hemolytic anemia แต่พบเพียง ลักษณะเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติเล็กน้อย

มีรายงานการกลายพันธุ์ของทั้ง *SLC4A1* SAO (Southeast Asian ovalocytosis) และ G701D ในคนไทยทางภาคใต้ โดยพบว่า compound heterozygous *SLC4A1* SAO/G701D ที่มี dRTA ไม่มีภาวะซีด แต่มีลักษณะเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติไป และมี การลดลงของ anion transport activity (red cell sulfate flux) ประมาณร้อยละ 40 ใน พ.ศ. 2547 มีการรายงาน *SLC4A1* mutation ในผู้ป่วย 3 รายจาก 2 ครอบครัว โดยในครอบครัวแรกเป็นผู้ป่วย dRTA ที่มี compound heterozygous G701D/S773P mutation และอีกหนึ่งครอบครัว ใน 2 พี่น้องที่มี dRTA และ SAO ที่มีอาการทางคลินิกรุนแรงไม่เหมือนกัน ทั้งคู่มี compound heterozygous G701D/R602H mutation โดย *SLC4A1* S773P mutation และ R602H mutation เรียกการกลายพันธุ์ดังกล่าวว่า Band 3 Siriraj 1 และ Songkla 1 ตามลำดับ

กติกกรรมการประกาศ

ผู้ให้พินัยกรรมขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สุขเกษม โฆษิตเศรษฐ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ที่ให้ความกรุณาช่วยตรวจความผิดปกติของยีน homozygous *SLC4A1* G70D mutation ในผู้ป่วยรายนี้

เอกสารอ้างอิง

1. ประไพพิมพ์ อีรคุปต์. Acid-base homeostasis. ใน: กาญจนา ตั้งนราวิชชกิจ, อนันต์ ภัทรากาญจน์, ปวีร์ ศรีสวัสดิ์, คงกระพัน ศรีสุวรรณ, อังคนีย์ ชะนะกุล, นันทวัน ปิยะภาณี, สุวรรณ วิษณุโยธิน, พรพิมล เรียนถาวร, บรรณาธิการ. ปัญหาสารน้ำ อิเล็กโทรไลต์และโรคไตในเด็ก. เนติกุลการพิมพ์; 2560. หน้า 70-88.
2. สุขเกษม โฆษิตเศรษฐ. Renal tubular acidosis. ใน: กาญจนา ตั้งนราวิชชกิจ, อนันต์ ภัทรากาญจน์, ปวีร์ ศรีสวัสดิ์, คงกระพัน ศรีสุวรรณ, อังคนีย์ ชะนะกุล, นันทวัน ปิยะภาณี, สุวรรณ วิษณุโยธิน, พรพิมล เรียนถาวร, บรรณาธิการ. ปัญหาสารน้ำ อิเล็กโทรไลต์และโรคไตในเด็ก. เนติกุลการพิมพ์; 2560. หน้า 390-409.
3. Quigley R, Wolf MTF. Renal tubular acidosis in children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, editors. Pediatric nephrology. 7th ed. Burlin: Springer-Verlag; 2016. P1273-305
4. Yenchitsomanus PT, Kittanakom S, Rungroj N, Cordat E, Reithmeier R. Molecular mechanism of autosomal dominant and recessive distal renal tubular acidosis caused by SLC4A1 (AE1) mutations. J Mol Genet Med 2005, 1(2):49-62.
5. Tanphaichitr VS, Sumboonnanonda A, Ideguchi H, Shayakul C, Brugnara C, Takao M, et al. Novel AE1 mutation in recessive distal renal tubular acidosis. Loss-of-Function is rescued by glycophorin A. J Clin Invest 1998, 102:2173-9.

แนะนำ หน่วยไตเทียม



หน่วยไตเทียม

เฉลิมพระเกียรติ

6 รอบ พระชนมพรรษา โรงพยาบาลสุรินทร์

ที่ตั้ง เลขที่ 68 ถนนหลักเมือง ต.ในเมือง
อ.เมือง จ.สุรินทร์ 32000

วันที่เปิดบริการครั้งแรก

14 พฤศจิกายน 2543

ขอบเขตการให้บริการ

1. บริการคลินิกสหสาขาวิชาชีพ และให้คำปรึกษาการชะลอการเสื่อมของไต โดยแพทย์ พยาบาล เภสัชกร โภชนาการ นักกายภาพ และ พยาบาลไตเทียม
2. บริการตรวจรักษาและตรวจเยี่ยม ให้คำแนะนำ ปรีกษาประสานงาน การดูแลรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคไตของแผนกอายุรกรรมทั้งผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก รวมทั้งผู้ป่วยแผนกอื่นๆ ที่มีปัญหาโรคไตแทรกซ้อน ฯลฯ
3. บริการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (Hemodialysis) ทั้งการฟอกเลือดเรื้อรัง (Chronic Hemodialysis) และการฟอกเลือดฉุกเฉิน (Acute Hemodialysis) ทั้งในและนอกเวลาราชการ ตลอด 24 ชั่วโมง
4. บริการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่อง (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ฯลฯ

จำนวนเครื่องไตเทียม

จำนวน 16 เครื่อง 2 – 3 รอบ/วัน
สำหรับผู้ป่วยฉุกเฉิน 2 เครื่อง เครื่อง CRRT 1 เครื่อง

การให้บริการฟอกเลือด

1. เปิดให้บริการทุกวัน วันละ 2 – 3 รอบ
ตั้งแต่เวลา 07.30 – 20.00 น.
2. เปิดบริการสำหรับผู้ป่วยฉุกเฉิน
ตลอด 24 ชั่วโมง ทุกวัน (จันทร์ – อาทิตย์)

อัตราค่าบริการ

1. สิทธิเบิกจ่ายตรง องค์การบริหารส่วนท้องถิ่น 2,000 บาท/ครั้ง
2. ประกันสังคม 1,500 บาท/ครั้ง
3. สำนักงานหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า 1,500 บาท/ครั้ง
4. ชำระเงินเอง (เลือกฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม) 2,000 บาท/ครั้ง

ข้อมูลผู้ป่วยที่มารับบริการ

1. สิทธิข้าราชการ 12 ราย
2. สิทธิองค์การปกครองส่วนท้องถิ่น 2 ราย
3. สิทธิประกันสังคม 4 ราย
4. สิทธิประกันสุขภาพแห่งชาติ 21 ราย

บุคลากร

อายุรแพทย์โรคไต 4 คน

1. นพ.ปกรณ์ ตุงคะเสรีรักษ์ หัวหน้าหน่วยไตเทียม
2. พญ.ดวงรัตน์ ตันรัตนานนท์
3. พญ.วรรณพัชร พิสงวงศ์
4. พญ.นพรัตน์ จงเจษฎ์ กุมารแพทย์โรคไต

พยาบาลผู้เชี่ยวชาญการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

1. น.ส.นันทน์ภัส อิงคะธรรมศักดิ์
2. น.ส.วารุณี ชาดิกจอนันต์
3. นางรุ่งฟ้า เหล่าอุดมลาภ
4. นางชุดิมา ไซติพิพัฒน์ภูวดล
5. นางสุกัญญา เหมือนจิต

พยาบาลเฉพาะทาง สาขาการพยาบาลผู้ป่วย ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต

1. นางเพ็ญนิภา ชาญยุทธ
2. น.ส.ศิริวรรณ อินทะหลาภ
3. น.ส.พิมพ์ลักษณ์ เจษฎาพรภิญโญ
4. นางเจนจิรา สัตย์ชื่อ

พยาบาลเฉพาะทาง CAPD

1. นางนพรัตน์ ชื่อสัตย์
2. น.ส.เยาวลักษณ์ ดิยัง
3. นางรุ่งนภา ดีอ้อม

พนักงานผู้ช่วยเหลือคนไข้

1. นายสุวรรณ์ ทองคำ
2. น.ส.สมหญิง นิยมตรง
3. นายอดิสร กอบสุข
4. น.ส.ฐิติพร วินิจฉัย
5. นายณัฐวุฒิ คุณวงศ์
6. น.ส.วนิดา บุญอุ่น

**หน่วยไตเทียมเฉลิมพระเกียรติ 6 รอบ พระชนมพรรษา
โรงพยาบาลสุรินทร์** ได้รับการรับรองมาตรฐานการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยคณะกรรมการตรวจรับรองมาตรฐานการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (ตรต.) เมื่อวันที่ 1 มกราคม 2560 – 31 ธันวาคม 2562
ผู้ประสานงาน น.ส.นันทน์ภัส อิงคะธรรมศักดิ์
เบอร์โทรศัพท์ 044 – 511757 ต่อ 502, 503

แนะนำ หน่วยไตเทียม



หน่วยไตเทียม

โรงพยาบาลละงู

ที่ตั้ง เลขที่ 194 ม.6 ต.กำแพง อ.ละงู จ.สตูล 91110

วันที่เปิดบริการ

12 กุมภาพันธ์ 2559

ขอบเขตการให้บริการ

- ให้บริการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม(HD) ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง
- ให้บริการล้างไตทางช่องท้อง(CAPD)
- ให้บริการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute Hemodialysis)

จำนวนเครื่องไตเทียม

9 เครื่อง ครึ่งละ 8 เครื่อง เครื่องสำรอง 1 เครื่อง ไว้กรณีฉุกเฉิน

การให้บริการฟอกเลือด

เปิดบริการทุกวันจันทร์-ศุกร์ ตั้งแต่เวลา 7.30-17.30 น.
หยุดวันเสาร์-อาทิตย์

อัตราค่าบริการฟอกเลือด

1. สิทธิเบิกจ่ายตรงกรมบัญชีกลางและสวัสดิการพนักงานส่วนท้องถิ่น ค่าบริการครึ่งละ 2,000 บาท
2. สิทธิประกันสังคม ค่าบริการครึ่งละ 1,500 บาท
3. ผู้ป่วยชำระเงินสด ค่าบริการครึ่งละ 1,500 บาท

ข้อมูลผู้ป่วยที่มาใช้บริการ

จำนวนผู้ป่วย 16 ราย แบ่งเป็น

- สิทธิข้าราชการ 10 ราย
- สิทธิประกันสังคม 3 ราย
- สิทธิ สปสช. 1 ราย
- สิทธิชำระเงินสด 2 ราย

บุคลากร

อายุรแพทย์ผ่านการอบรมไต 4 เดือน

1. นายแพทย์จักรพงษ์ เทศพิทักษ์

อายุรแพทย์โรคไต (รับปรึกษาและดูแลผู้ป่วย)

1. แพทย์หญิงอุไรวรรณ ปริญญาศรี

พยาบาลเฉพาะทางสาขาการบำบัดทดแทนไต
ด้วยเครื่องไตเทียม

1. พว.ดวงดาว โสมณะ
2. พว.สาริยา ปานเพชร
3. พว.ฮาซียะ อัลคอสิียม

พยาบาลเฉพาะทางสาขาการล้างไตทางช่องท้อง

1. พว.สุพร หวันเก

พยาบาลวิชาชีพ 1 คน

1. พว. จันทรีจิรา ทองฤทธิ

ผู้ช่วยพยาบาล 3 คน

1. นางสาวฮาลัยล่า บุนหา
2. นายอับดุลฮาซิด หลงสล่า
3. นางกุสุมา ชุมเอียด

หน่วยไตเทียมโรงพยาบาลละงู ได้รับการรับรองมาตรฐาน
การรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยคณะกรรมการ
การตรวจรับรองมาตรฐานการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่อง
ไตเทียม (ตรต.) เมื่อวันที่ 22 ธันวาคม 2558 – 21 ธันวาคม 2561
ผู้ประสานงาน พว.ดวงดาว โสมณะ
เบอร์โทรศัพท์ 074-773563 ต่อ189

กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



งานประชุมวิชาการประจำปี
ครั้งที่ 33 ราชวิทยาลัย
อายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

วันที่ 1-3 พฤษภาคม พ.ศ.2560
ณ โรงแรมเซ็นทารา แกรนด์ แอท เซ็นทรัลเวิลด์
กรุงเทพฯ





33rd Annual Meeting

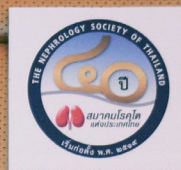
The Royal College of Physicians of Thailand

BRIDGING THE GAPS BETWEEN
RESEARCH, POLICY AND PRACTICE

1st - 3rd May 2017



กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



ประชุมวิชาการ Nephrology Meeting สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

“Case Based Approach in Electrolytes and Acid-Base Disorders”

วันที่ 26-27 พฤษภาคม 2560

โรงแรมโกลدن ทิวลิป ซอฟเฟอริน กรุงเทพฯ



งานประชุม Nephrology Meeting

วันที่ 26-27 พฤษภาคม พ.ศ.2560
ณ ห้องวาสนา ชั้น 3 โรงแรมโกลเดน ทิวลิป
ซอฟเฟอริน พระราม 9 กรุงเทพฯ





หนังสือ “ปัญหาสารน้ำอิเล็กโทรไลต์ และโรคไตในเด็ก”

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

กัณนี้ได้ชำระเงินจำนวนดังกล่าว โดยชำระเป็นเงิน

- ☐ ผ่านธนาคารไทยพาณิชย์ สาขานนทบุรีบุรีรัมย์ บัญชีออมทรัพย์

ชื่อบัญชี สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย เลขที่ 043-2-52079-9

(กรณีชำระผ่านธนาคาร กรุณา Fax สำเนาใบนำฝากเงินธนาคาร มาที่ 0 2718 1900)

หรือ E-mail : kidney@loxinfo.co.th

- ☐ ชำระเป็นเช็คธนาคารส่งจ่าย สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย (ต่างจังหวัดบวกเพิ่มอีก 10 บาท)

คำชี้แจงและข้อแนะนำสำหรับผู้ส่งบทความเพื่อตีพิมพ์

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยรับพิจารณาตีพิมพ์นิพนธ์ต้นฉบับ (original article) บทความพิเศษ (special article) รายงานผู้ป่วย (case report) หรือรายงานจาก clinicopathological conference, practical point ในทางคลินิก หรือ จดหมายถึงบรรณาธิการ 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 ส่งทางออนไลน์ www.nstjournal.org



THAILAND RENAL REPLACEMENT THERAPY YEAR 2014



Chuasuwana A., Praditpornsilpa K. : Editor



กำหนดการประชุม Nephrology Meeting
วันที่ 26 – 27 พฤษภาคม พ.ศ. 2560

“Case Based Approach in Electrolytes and Acid-Base Disorders”

ณ ห้องวาสนา ชั้น 3 โรงแรมโกลدن ทิวลิป ซอฟเฟอริน
พระราม 9 กรุงเทพฯ

วันศุกร์ ที่ 26 พฤษภาคม 2560

Theme: Basics in Electrolyte and Acid-base Physiology

- | | |
|------------------|--|
| 08.15 – 08.40 น. | ลงทะเบียน |
| 08.40 – 09.20 น. | Sodium and Water Metabolism <ul style="list-style-type: none">• รศ.นพ.พิสุทธิ กตเวทิน |
| 09.20 – 10.00 น. | Potassium Metabolism <ul style="list-style-type: none">• รศ.พญ.ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย |
| 10.00 – 10.30 น. | Break |
| 10.30 – 11.10 น. | Acid-Base Physiology <ul style="list-style-type: none">• น.อ.พงศธร คชเสนี |
| 11.10 – 12.00 น. | Divalent Homeostasis <ul style="list-style-type: none">• ผศ.นพ.สาธิต คุระทอง |
| 12.00 – 13.00 น. | Luncheon symposium |
| 13.00 – 14.00 น. | Case discussion <ul style="list-style-type: none">• โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า |
| 14.00 – 14.30 น. | Break (ในห้องประชุม) |
| 14.30 – 15.30 น. | CPC <ul style="list-style-type: none">• โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช• มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |

วันเสาร์ ที่ 27 พฤษภาคม 2560

Theme: Electrolyte and Acid-base Abnormalities in Special Settings

- | | |
|------------------|---|
| 08.00 – 08.40 น. | ลงทะเบียน |
| 08.40 – 09.20 น. | Difficult Edematous State <ul style="list-style-type: none">• รศ.พญ.สิริภา ช้างสิริกุลชัย |
| 09.20 – 10.00 น. | Liver Diseases <ul style="list-style-type: none">• พ.ท.หญิง เนาวนิตย์ นาทา |
| 10.00 – 10.30 น. | Break |
| 10.30 – 11.10 น. | Genetic Tubulopathy <ul style="list-style-type: none">• ศ.นพ.ชัยรัตน์ ฉายากุล |
| 11.10 – 12.00 น. | Renal Tubular Acidosis <ul style="list-style-type: none">• ผศ.พญ.พรเพ็ญ แสงถวัลย์ |
| 12.00 – 13.00 น. | Luncheon symposium |
| 13.00 – 13.40 น. | Diabetic Patients <ul style="list-style-type: none">• นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข |
| 13.40 – 14.20 น. | Critically ill Patients <ul style="list-style-type: none">• นพ.อดิสร ปทุมรักษ์ |
| 14.20 – 14.50 น. | Break |
| 14.50 – 15.30 น. | HIV Patients <ul style="list-style-type: none">• นพ.วิศิษฐ์ ประสิทธิ์ศิริกุล |
| 15.30 – 16.10 น. | Pregnancy <ul style="list-style-type: none">• ผศ.พญ.วรางคณา พิชัยวงศ์ |