
Long Term Renal Outcome in Preeclampsia: Role of sFlt-1 / PlGF and Endoglin

Thanaphan Thitivichienlert¹, Thananda Trakarnvanich¹, Chadakarn Phaloprakarn

¹Division of Nephrology, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhirad University, Bangkok, Thailand

²Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine Vajira, Hospital. Navamindradhirad University, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Preeclampsia (PE) is an important complication of pregnancy and can lead to chronic kidney disease by causing endothelial damage and podocyte loss, Soluble forms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), placental growth factor (PlGF), sFlt1/PlGF ratio and endoglin are the biomarkers for the differential diagnosis of preeclampsia and other diseases. We aim to explore the correlation of these biomarkers with long term renal function, blood pressure and urine albumin creatinine ratio (UACR) in PE patients.

Methods: All patients diagnosed as PE were enrolled. Blood samples for sFlt-1, PlGF, endoglin and urine albumin-creatinine ratio (UACR) were collected. After delivery, the patients were followed to record blood pressure, renal function and UACR at three months and one year.

Results: 42 PE patients were included. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) decreased significantly within three months and one year after follow-up (128.20 ± 10.34 to 120.75 ± 10.166 mL/min/1.73 m² ($p=0.001$) at three months and 126.71 ± 9.948 to 114.29 ± 11.274 mL/min/1.73 m² ($p < 0.001$) at one year. The endoglin level correlated significantly with eGFR level during PE but there was no correlation of all the biomarkers with eGFR, blood pressure, urine albumin-creatinine ratio (UACR) at one year.

Conclusion: PE carries an increased risk for the mother to develop renal disease later in life. Only endoglin can help diagnose PE but is not correlated with long term renal function, blood pressure and urine albumin creatinine ratio (UACR).

Keywords: kidney failure; CKD; hypertension; kidney disease; proteinuria; albuminuria; gestation

Corresponding author: Thananda Trakarnvanich

Email: thananda@hotmail.com



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

บทบาทของ sFlt-1 / PlGF และ Endoglin ต่อภาวะครรภ์เป็นพิษและการทำงานของไตในระยะยาว

ธนพันธ์ จิตติเชียรเลิศ¹, ธันดา ตระการวนิช¹, ชาดากานต์ ฝิโลประการ²

¹สาขาวิชาโรคไตและการบำบัดทดแทนไต คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

²ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

บทคัดย่อ

บทนำ: ภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia) เป็นภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ที่ส่งผลต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง เนื่องจากการบาดเจ็บของเซลล์ผนังหลอดเลือดร่วมกับการสูญเสียเซลล์โพโดไซต์ ปัจจุบันมีการใช้ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ ได้แก่ soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), placental growth factor (PlGF), สัดส่วน sFlt-1 ต่อ PlGF (sFlt-1/PlGF) และ endoglin เพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกภาวะครรภ์เป็นพิษกับโรคอื่น การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของดัชนีชี้วัดทางชีวภาพดังกล่าวและการทำงานของไต (eGFR) ความดันโลหิต และสัดส่วนแอลบูมินต่อครีเอตินินในปัสสาวะ (UACR) ในระยะยาว

วิธีการศึกษา: การศึกษาเชิงสังเกตแบบไปข้างหน้า (prospective observational study) โดยรวบรวมสตรีตั้งครรภ์ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะครรภ์เป็นพิษ ทุกคนจะได้วัดความดันโลหิตและรับการตรวจระดับ sFlt-1, PlGF และ endoglin ก่อนการคลอดบุตร หลังจากนั้นติดตามนัดผู้ป่วยเพื่อมาวัดความดันโลหิต ค่าการทำงานของไต (eGFR) และ UACR ที่ระยะเวลา 3 เดือนและ 1 ปี ผลการศึกษาจะดูสหสัมพันธ์ (correlation) ของดัชนีชี้วัดดังกล่าวกับค่า eGFR, ความดันโลหิต และ UACR ที่ 1 ปี

ผลการศึกษา: จากหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะครรภ์เป็นพิษทั้งหมด 32 ราย และมีภาวะครรภ์เป็นพิษชนิดรุนแรงและมีภาวะตับอักเสบร่วมด้วย (HELLP syndrome) จำนวน 1 ราย พบว่าค่า eGFR ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ โดย eGFR ลดลงจาก 128.20 ± 10.34 เป็น 120.75 ± 10.166 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ($p=0.001$) ที่ 3 เดือนและ 126.71 ± 9.948 เป็น 114.29 ± 11.274 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ($p < 0.001$) ที่ 1 ปี เมื่อเทียบกับวันที่วินิจฉัยครรภ์เป็นพิษตามลำดับ และพบว่าระดับ endoglin ที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการลดลงของค่า eGFR ณ เวลาที่วินิจฉัยโรค แต่เมื่อติดตามไป 1 ปี ไม่พบความสัมพันธ์ของระดับ sFlt-1, ระดับ PlGF, สัดส่วน sFlt-1/PlGF และระดับ endoglin กับค่า eGFR, ความดันโลหิต และ UACR

สรุป: ภาวะครรภ์เป็นพิษส่งผลต่อการทำงานของไตในระยะยาว แต่พบว่าดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ ได้แก่ ระดับ sFlt-1 ระดับ PlGF สัดส่วน sFlt-1/PlGF และระดับ endoglin ไม่มีความสัมพันธ์กับค่า eGFR, ความดันโลหิต และ UACR ในระยะยาว

คำสำคัญ: ตั้งครรภ์; ท้อง; ไตวาย; โรคไตเรื้อรัง; ความดันสูง; โปรตีนในปัสสาวะ; ปัสสาวะเป็นฟอง; โปรตีนรั่ว

บทนำ

ภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia) พบได้ประมาณร้อยละ 4-8 ของการตั้งครรภ์¹ ภาวะนี้ส่งผลต่อระบบหัวใจหลอดเลือดของผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ในระยะยาว^{2,3} นอกจากนี้ในช่วงที่ผู้ป่วยภาวะครรภ์เป็นพิษจะทำให้มีความดันโลหิตสูงและเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ซึ่งจะดีขึ้นภายใน 6 สัปดาห์หลังคลอด^{4,5} สำหรับ

ผลการศึกษาการทำงานของไตในระยะยาวยังไม่ชัดเจน โดยจากการศึกษาแบบ meta-analysis โดย McDonald และคณะพบว่า มีอุบัติการณ์ของ microalbuminuria เพิ่มขึ้น 4.3 เท่า⁶ และต่อมาได้มีการศึกษาที่สนับสนุนการเกิดภาวะไตเสื่อมในระยะยาวได้มากขึ้น⁷⁻⁹ นอกจากนี้ Ayansina และคณะได้ทำการศึกษาย้อนหลังในชาวสกอตแลนด์ที่ลงทะเบียนผู้ป่วยตั้งแต่ ค.ศ. 1969

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ธันดา ตระการวนิช

อีเมล: thananda@hotmail.com



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

และค้นหาผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็นโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) พบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์ (gestational hypertension) เท่ากับร้อยละ 7.5 และอุบัติการณ์การเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยภาวะครรภ์เป็นพิษเท่ากับร้อยละ 5.2¹⁰ จากการทำการ Kaplan-Meier analysis พบว่าผู้ป่วยครรภ์เป็นพิษมีโอกาสพบภาวะไตวายเฉียบพลันได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์

ปัจจัยที่ทำให้เกิดครรภ์เป็นพิษมีได้ทั้งจากพันธุกรรม โรคประจำตัวเดิมที่มีโรคไตเรื้อรังหรือมีความดันโลหิตสูงตั้งแต่ก่อนตั้งครรภ์ ทำให้มีเลือดไปเลี้ยงรกน้อยลง¹¹ กระตุ้นการสร้างสาร soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) และ endoglin เพิ่มขึ้น และมีการลดลงของ vascular endothelial growth factor (VEGF) และ placental growth factor (PLGF) ซึ่ง VEGF สร้างมาจากเซลล์โพโดไซต์ (podocyte) ทำให้ไตมีลักษณะ glomerular capillary endotheliosis¹²⁻¹⁴ โดยกลไกเหล่านี้จะมีขนาดใหญ่ขึ้น มีเซลล์ผนังหลอดเลือดบวมและใหญ่ สูญเสียความสามารถในการกรองสารทำให้มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ¹⁵ และส่งผลทำให้อัตราการกรองของไตลดลง

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะครรภ์เป็นพิษจะมีการเพิ่มขึ้นของระดับ sFlt-1 เพิ่มขึ้นตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 ก่อนเกิดอาการ ในขณะที่ระดับ VEGF และ PLGF ลดลง¹⁶ โดยพบว่าระดับ PLGF ในปัสสาวะจะสัมพันธ์กับการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ¹⁷ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในสตรีตั้งครรภ์ 116 รายที่มีความเสี่ยงต่อภาวะครรภ์เป็นพิษ พบว่าระดับ endoglin ในเลือดที่สัปดาห์ที่ 13 สามารถทำนายการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษได้¹⁸ การศึกษาของ Hirashima และคณะพบว่าค่าปกติของ sFlt-1 ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีอายุครรภ์ 10-28 สัปดาห์ คือ น้อยกว่า 1,000 pg/mL และที่อายุครรภ์ 35-39 สัปดาห์ มีค่าน้อยกว่า 2,000 pg/mL สำหรับค่าปกติของ PLGF เมื่อแบ่งตามอายุครรภ์ 10, 18, 28 และ 37 สัปดาห์ พบว่ามีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 36 (14-89), 206 (83-515), 518 (207-1,290) และ 354 (42-884) pg/mL ตามลำดับ¹⁹

การศึกษาความสัมพันธ์ของ sFlt-1 และ PLGF กับค่าการทำงานของไต (eGFR) ที่เวลา 6 และ 12 เดือนหลังคลอด พบว่าผู้ป่วย 44 รายมีค่า eGFR ลดลงร้อยละ 61 มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะร้อยละ 87 ที่เวลา 6 เดือน และร้อยละ 81 ที่เวลา 12 เดือนหลังคลอด และพบว่าระดับ sFlt-1 ก่อนคลอดสัมพันธ์กับการลดลงของค่า eGFR ดังนั้นระดับ sFlt-1 น่าจะเป็นดัชนีที่ใช้บอกถึงการทำงานของไตหลังคลอดได้ โดยเฉพาะถ้าระดับมากกว่า 5,000 pg/mL และหากค่ามากกว่า 10,000 pg/mL จะมีค่าความจำเพาะสูงมากขึ้น²⁰

endoglin เป็นตัวรับร่วม (co-receptor) สำหรับ transforming growth factor beta1 (TGF- β 1) และ beta3 (TGF- β 3) พบมากที่บริเวณเซลล์ผนังหลอดเลือดและ syncytiotrophoblast^{21,22}

ซึ่ง endoglin มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างหลอดเลือด (anti-angiogenesis) และสามารถเพิ่มการรั่วซึมของสารผ่านหลอดเลือดได้ ถ้าระดับ endoglin ผิดปกติไป ทำให้เซลล์ผนังหลอดเลือดหยุดการแบ่งตัวทำให้เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษได้ โดยพบความดันโลหิตสูง เซลล์บุหลอดเลือดทำงานผิดปกติ และการไหลเวียนเลือดของรกผิดปกติ นอกจากนี้ระดับ endoglin สัมพันธ์กับการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ ความดันโลหิตสูงรุนแรง และครรภ์เป็นพิษแบบรุนแรง (HELLP syndrome) โดยระดับ endoglin จะสูงขึ้นในผู้ที่มีภาวะครรภ์เป็นพิษ และจะสูงขึ้น 2-3 เดือนก่อนจะมีอาการของครรภ์เป็นพิษ จากการศึกษาของ Elhawary และคณะ พบว่าระดับ endoglin ในหญิงตั้งครรภ์ปกติมีค่าเฉลี่ย 17.8 ng/mL (8.2-55.5 ng/mL) ส่วนในหญิงที่มีภาวะครรภ์เป็นพิษจะมีค่าเฉลี่ย 70.7 ng/mL (12.1-120.5 ng/mL)²³ นอกจากนี้ endoglin ยังมีบทบาทเกี่ยวกับภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ระดับความดันโลหิตที่เพิ่มขึ้น และหัวใจห้องล่างที่โตขึ้น แสดงว่าระดับ endoglin เป็นดัชนีที่แสดงถึงความผิดปกติของหลอดเลือดและความผิดปกติของโรคหัวใจและหลอดเลือดได้

อย่างไรก็ตามจากการศึกษาล่าสุดพบว่าผู้ป่วยภาวะครรภ์เป็นพิษมีโอกาสเกิดโรคไตเรื้อรังจนถึงขั้นบำบัดทดแทนไตโดยมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะหลังคลอด และไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิดโรคไตเรื้อรังหลังคลอด จึงเป็นข้อมูลที่ยังไม่ไปในทางเดียวกันกับการศึกษาที่ผ่านมา ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาความสัมพันธ์ของระดับ sFlt-1, PLGF และ endoglin ก่อนคลอดกับการทำงานของไตในระยะยาวในผู้ป่วยภาวะครรภ์เป็นพิษหรือความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของสัดส่วน sFlt-1 ต่อ PLGF (sFlt-1/PLGF) และระดับ endoglin ต่อค่าการทำงานของไต (eGFR) ที่ระยะเวลา 3 เดือนและ 1 ปีหลังคลอด และวัตถุประสงค์รองเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของสัดส่วน sFlt-1/PLGF และระดับ endoglin กับความดันโลหิตและสัดส่วนของแอลบูมินต่อครีเอตินินในปัสสาวะ (UACR) หลังการคลอด และทำนายการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษจากระดับ sFlt-1, สัดส่วน sFlt-1/PLGF และระดับ endoglin

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบ prospective observational study ในสตรีตั้งครรภ์ที่มารับการรักษาที่แผนกสูติรีเวช คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2562 ถึง 31 ธันวาคม 2563 โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้า ได้แก่ สตรี

ตั้งครรภ์ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป หรือ ได้รับการวินิจฉัยจาก สูติรีแพทย์ว่ามีภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia) หรือมีภาวะ ความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์ (gestational hypertension) และ เกณฑ์การคัดเลือกรอก ได้แก่ มีภาวะความดันโลหิตสูง ก่อนการตั้งครรภ์ มีภาวะไตเรื้อรังก่อนการตั้งครรภ์จากสาเหตุอื่น เช่น โรคเบาหวาน หรือ มีภาวะครรภ์แฝด

นิยามศัพท์

ภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia) เป็นภาวะแทรกซ้อน ของการตั้งครรภ์ที่มีความดันโลหิตซิสโตลิก (systolic BP) มากกว่า หรือเท่ากับ 140 มม.ปรอท และ/หรือ มีความดันโลหิตไดแอสโตลิก (diastolic BP) มากกว่าหรือเท่ากับ 90 มม.ปรอท ร่วมกับมีโปรตีน รั่วในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 300 มก.ต่อวัน หรือ 0.3 กรัม ต่อกรัมครีเอตินิน (mg/g Cr) หรือจุ่มปัสสาวะในชุดตรวจพบ โปรตีนมากกว่าหรือเท่ากับ 1+ ในอายุครรภ์ที่มากกว่า 20 สัปดาห์ โดยต้องไม่พบความดันโลหิตสูงก่อนการตั้งครรภ์

ความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์ (gestational hypertension) คือ ภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ที่มีความดันโลหิตซิสโตลิก (systolic BP) มากกว่าหรือเท่ากับ 140 มม.ปรอท หรือมีความดัน โลหิตไดแอสโตลิก (diastolic BP) มากกว่าหรือเท่ากับ 90 มม.ปรอท ซึ่งพบครั้งแรกในหญิงตั้งครรภ์ที่มีอายุครรภ์มากกว่า 20 สัปดาห์ และไม่พบโปรตีนรั่วในปัสสาวะ

โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) คือ ภาวะที่มี การทำงานของไตลดลงภายในระยะเวลาเป็นเดือนหรือเป็นปี โดยจะใช้ค่าการทำงานของไต (eGFR) ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 90 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. (mL/min/1.73 m²) เป็นเวลาตั้งแต่ 90 วันขึ้นไป ตามคำจำกัดความของ KDIGO

การเก็บข้อมูล

ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ อายุครรภ์ จำนวนครั้งที่ตั้งครรภ์ ประวัติการตั้งครรภ์ โรคประจำตัว และความดันโลหิตขณะวินิจฉัย โรค และ ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การตรวจความสมบูรณ์ ของเม็ดเลือด (CBC), ระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือด (BUN), ค่าอัตราการกรองของไต (eGFR), ระดับครีเอตินินในซีรัม (SCr), การตรวจปัสสาวะ, ระดับไมโครแอลบูมินในปัสสาวะ (urine microalbumin), ระดับครีเอตินินในปัสสาวะ (urine creatinine), สัดส่วนของแอลบูมินต่อครีเอตินินในปัสสาวะ (UACR), ค่า การทำงานของตับ (LFT), ระดับ endoglin ในเลือด, ระดับ soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) ในเลือด, ระดับ placental

growth factor (PLGF) ในเลือด และ lactate dehydrogenase (LDH) ในเลือด

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลเชิงคุณภาพจะรายงานผลเป็นจำนวนและร้อยละ สำหรับ ข้อมูลเชิงปริมาณจะรายงานผลเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐาน (mean±SD) หากการกระจายตัวของข้อมูลเป็นแบบ โค้งปกติ และรายงานเป็นค่ากลางและค่าพิสัยควอไทล์ (median, interquartile range (IQR)) หากการกระจายตัวของข้อมูลเป็น แบบโค้งไม่ปกติ ใช้สถิติ paired t-test ในการเปรียบเทียบค่า eGFR ที่ 3 เดือนและ 1 ปีสำหรับประชากรรายเดียวกัน ใช้ Pearson Correlation Coefficient ในการหาความสัมพันธ์ของระดับ sFlt-1, PLGF และ endoglin ต่อค่า eGFR ที่ 3 เดือนและ 1 ปี และมีการแบ่งข้อมูลที่ได้ออกเป็นสี่ส่วน (quartile) เพื่อหา ความสัมพันธ์ของระดับ sFlt-1, ระดับ PLGF, สัดส่วน sFlt-1/PLGF และระดับ endoglin ต่อ UACR ในช่วงต่าง ๆ โดยใช้สถิติ Kruskal Wallis คัดระดับนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ p-value < 0.05 และ วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม STATA/MP 12

ผลการศึกษา

จากจำนวนผู้ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าทั้งสิ้น 40 ราย มีผู้ที่ไม่ได้ ติดตามการรักษาครบที่ 1 ปี จำนวน 8 ราย ทำให้เหลือผู้เข้าร่วม การศึกษาทั้งสิ้น 32 ราย โดยเป็นหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะครรภ์เป็น พิษทั้งหมด ซึ่งในจำนวนนี้มีภาวะครรภ์เป็นพิษชนิดรุนแรงและมี ภาวะตับอักเสบร่วมด้วย (HELLP syndrome) จำนวน 1 ราย ผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุเฉลี่ย 28.4±6.5 ปี เป็นการตั้งครรภ์ แรก (primigravida) จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 40.6) มีอายุครรภ์ เฉลี่ย 37.3±2.3 สัปดาห์ โดยร้อยละ 87.5 มีอายุครรภ์อยู่ใน ช่วง 35-40 สัปดาห์ ผู้เข้าร่วมการศึกษามี systolic BP เฉลี่ย อยู่ที่ 144.4±12.6 มม.ปรอท และ diastolic BP เฉลี่ย 90.3±8.9 มม.ปรอท

ผู้เข้าร่วมการศึกษามี UACR มากกว่า 20 mg/g Cr ณ วันที่วินิจฉัยภาวะครรภ์เป็นพิษ โดยมีสัดส่วน UACR เท่ากับ 70.8 (41.63-141.8) mg/g Cr และร้อยละ 40.6 ที่ตรวจไม่พบ แอลบูมินรั่วในปัสสาวะจากแบบจุ่มทดสอบ ค่า SCr เท่ากับ 0.58 (0.49-0.66) mg/dL และมีค่า eGFR เฉลี่ย 127.0±11.0 mL/ min/1.73 m² สำหรับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ได้แสดงไว้ ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยภาวะครรภ์เป็นพิษ

Baseline characteristic (Total N = 32)	n (%)	mean±SD	median (IQR)
Age (years)		28.41±6.50	
Primigravida	13 (40.6)		
Gestational age (weeks)		37.34±2.28	
30-34 weeks	2 (6.25)		
35-40 weeks	28 (87.5)		
>40 weeks	2 (6.25)		
Systolic BP (mmHg)		144.44±12.61	
Diastolic BP (mmHg)		90.28±8.87	
BUN (mg/dL)		9.16±4.01	
SCr (mg/dL)			0.58 (0.49-0.66)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)		127.00±11.02	
Urine microalbumin (mg/L)			69.5 (33.95-185.0)
Urine creatinine (mg/dL)			90.29 (56.83-127.94)
UACR (mg/g Cr)			70.8 (41.63-141.8)
AST (U/L)			17 (15-23)
ALT (U/L)			17 (12.5-26)
ALP (U/L)			139 (128-164)
Albumin (g/dL)		2.68±0.49	
Hemoglobin (g/dL)			12.55 (11.45-12.85)
White blood cell count (/mm ³)			10,070 (8,245-12,230)
Platelet count (/mm ³)			246,000 (217,500-269,500)
LDH (u/L)			173 (156.5-188.0)

BUN; blood urea nitrogen, UACR; urine albumin creatinine ratio; AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase ALP; alkaline phosphatase, LDH; lactate dehydrogenase

ระดับ sFlt-1 ในผู้ป่วยครรภ์เป็นพิษเท่ากับ 3,096.35 (2,271.56-3,978.44) pg/mL ระดับ PLGF เท่ากับ 219.58 (167.08-373.04) pg/mL สัดส่วน sFlt-1/PLGF มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 15.7±9.0 และระดับ endoglin เฉลี่ย 47.84±26.02 ng/mL ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพในผู้ป่วยภาวะครรภ์เป็นพิษ

Parameter	mean ± SD	median (IQR)
sFlt-1 (pg/mL)	-	3,096.35 (2,271.56-3,978.44)
PLGF (pg/mL)	-	219.58 (167.08-373.04)
sFlt-1/PLGF	15.70±9.01	-
endoglin (ng/mL)	47.84±26.02	-

sFlt-1; soluble fms-like tyrosine kinase-1, PLGF; placental growth factor

เมื่อนำสัดส่วน sFlt-1/PLGF มาแจกแจงแล้วแบ่งข้อมูลออกเป็นสี่ส่วน (quartile) พบว่ามีค่าเฉลี่ยแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 สัดส่วน sFlt1/PLGF ตาม quartile

Quartile	Mean $\pm$ SD	Median (IQR)
Q1: <9.14	4.87 $\pm$ 1.97	4.43 (6.46-3.38)
Q2: 9.14 - 15.28	11.11 $\pm$ 1.61	10.69 (11.71-10.01)
Q3: 15.29-22.85	19.51 $\pm$ 2.32	19.65 (21.30-17.73)
Q4: >22.85	27.33 $\pm$ 4.27	25.54 (31.63-23.77)

soluble fms-like tyrosine kinase-1(sFlt-1), placental growth factor (PLGF)

ที่ระยะเวลา 3 เดือนมีผู้ติดตามการรักษาจำนวน 20 ราย พบว่าส่วนใหญ่มีความดันโลหิตลดลง และมีผู้ที่มี UACR มากกว่า 20 mg/g Cr จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 40) และเมื่อติดตามจนครบ 1 ปี พบว่ามีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 6 รายจากจำนวน 17 รายที่มี UACR

มากกว่า 20 mg/g Cr คิดเป็นร้อยละ 35.29 นอกจากนี้พบว่า มีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 5.88) ที่มีความดันโลหิตมากกว่า 140/90 มม.ปรอทพร้อมกับมี UACR มากกว่า 20 mg/g Cr ที่ระยะเวลา 1 ปี ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ระดับความดันโลหิตและ UACR ที่ 3 เดือนและ 1 ปี

Parameter	Baseline N = 32	3 months N = 20	1 year N = 17
Blood pressure (mmHg)			
<140/90	0	17 (85.00)	14 (82.35)
$\geq$ 140/90	32 (100)	3 (15.00)	3 (17.65)
UACR (mg/g Cr)			
$\leq$ 20	0	12 (60.00)	11 (64.71)
>20	32 (100)	8 (40.00)	6 (35.29)
BP $\geq$ 140/90 mmHg and UACR >20 mg/g Cr	32 (100)	2 (10.00)	1 (5.88)

UACR; urine albumin creatinine ratio, BP; blood pressure

สำหรับค่า eGFR ที่ 3 เดือนพบว่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญ คือ ลดลงจาก 128.20 $\pm$ 10.34 เป็น 120.75 $\pm$ 10.166 mL/min/1.73 m² (p=0.001) และเมื่อติดตามครบ 1 ปี พบว่าค่า eGFR ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับวันที่วินิจฉัยภาวะครรภ์เป็นพิษ จาก 126.71 $\pm$ 9.948 เป็น 114.29 $\pm$ 11.274 mL/min/1.73 m² (p<0.001)

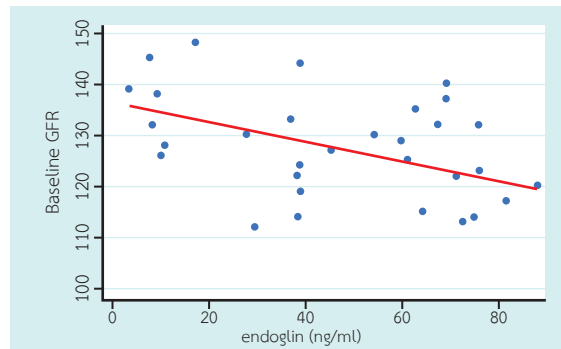
เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างดัชนีชี้วัดทางชีวภาพและ

ค่า eGFR พบว่าระดับ endoglin ที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการลดลงของค่า eGFR ณ วันที่วินิจฉัยภาวะครรภ์เป็นพิษ แต่เมื่อติดตามไปในระยะยาว 3 เดือนและ 1 ปี ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว รวมทั้งไม่พบความสัมพันธ์ของ ระดับ sFlt-1, ระดับ PLGF และ สัดส่วน sFlt1/PLGF กับค่า eGFR ดังแสดงในตารางที่ 5 และแผนภูมิที่ 1

ตารางที่ 5 สหสัมพันธ์ (correlation) ระหว่างดัชนีชี้วัดทางชีวภาพและค่าการทำงานของไต (eGFR)

	Baseline N = 32		3 months N = 20		1 year N = 17	
	r	p-value	r	p-value	r	p-value
sFlt-1	-0.14	0.44	-0.06	0.85	0.14	0.58
PLGF	0.14	0.43	-0.20	0.40	-0.11	0.66
sFlt-1/PLGF	-0.16	0.38	0.24	0.30	0.22	0.38
endoglin	-0.45	0.01*	-0.40	0.08	0.27	0.29

sFlt-1; soluble *fms*-like tyrosine kinase-1, PLGF; placental growth factor



แผนภูมิที่ 1 สหสัมพันธ์ (correlation) ระหว่างระดับ endoglin และค่า eGFR ณ วันที่วินิจฉัยภาวะครรภ์เป็นพิษ

อย่างไรก็ตามไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างดัชนีชี้วัดทางชีวภาพต่อความดันโลหิตและ UACR ของผู้เข้าร่วมการศึกษาในทุกช่วงเวลาของการศึกษา ดังแสดงในตารางที่ 6 และ 7

ตารางที่ 6 สหสัมพันธ์ (correlation) ระหว่างระดับดัชนีชี้วัดทางชีวภาพและความดันโลหิต

	Baseline N = 32		3 months N = 20		1 year N = 17	
	r	p-value	r	p-value	r	p-value
sFlt-1	-0.07	0.67	0.09	0.72	0.04	0.88
PLGF	0.11	0.56	-0.16	0.50	0.19	0.47
sFlt-1/PLGF	-0.17	0.36	0.07	0.77	-0.26	0.31
endoglin	-2.67	0.14	0.06	0.81	-0.263	0.31

sFlt-1; soluble *fms*-like tyrosine kinase-1, PLGF; placental growth factor

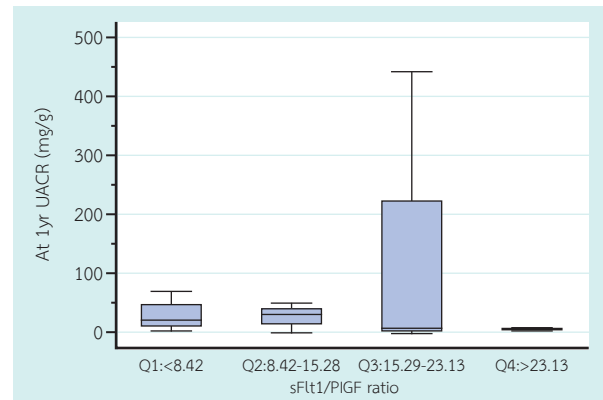
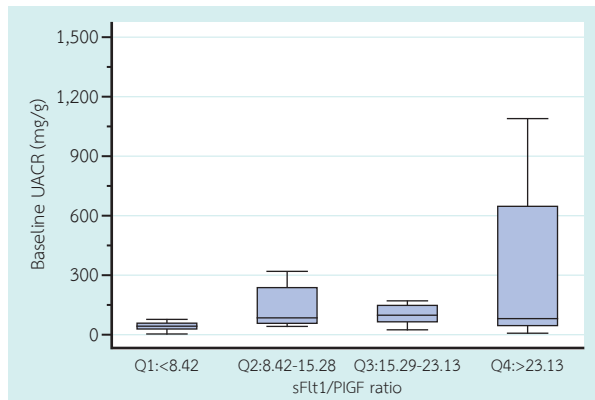
ตารางที่ 7 สหสัมพันธ์ (correlation) ระหว่างระดับดัชนีชี้วัดทางชีวภาพและ UACR

	Baseline N = 32		3 months N = 20		1 year N = 17	
	r	p-value	r	p-value	r	p-value
sFlt-1	0.11	0.54	-0.20	0.40	-0.29	0.27
PLGF	-0.17	0.34	-0.19	0.42	-0.15	0.56
sFlt-1/PLGF	0.17	0.35	0.01	0.97	-0.09	0.73
endoglin	0.33	0.06	0.21	0.36	0.162	0.53

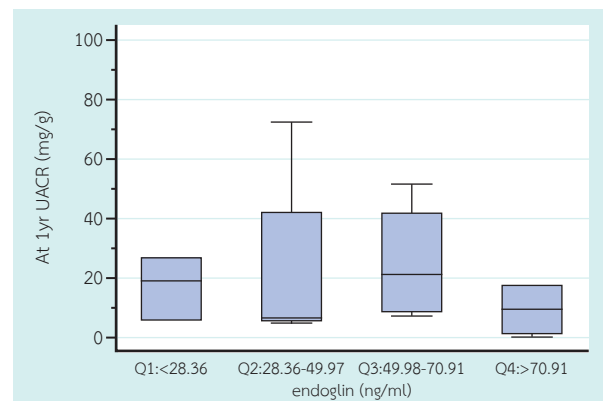
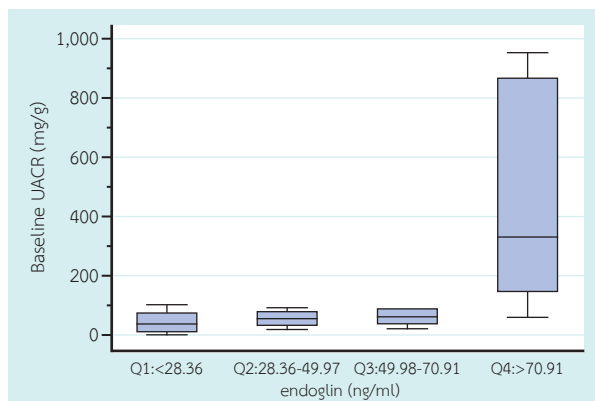
sFlt-1; soluble *fms*-like tyrosine kinase-1, PLGF; placental growth factor

เมื่อแบ่งสัดส่วน sFlt-1/PLGF และระดับ endoglin เป็น quartile เพื่อดูความสัมพันธ์กับ UACR ณ วันที่วินิจฉัยภาวะครรภ์เป็นพิษ และเมื่อสิ้นสุดการศึกษา พบแนวโน้มว่าสัดส่วน sFlt-1/PLGF

และระดับ endoglin ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับ UACR ที่สูงขึ้น ณ วันที่วินิจฉัยภาวะครรภ์เป็นพิษดังแสดงตามแผนภูมิที่ 2 และ 3



แผนภูมิที่ 2 สัดส่วน sFlt-1/PLGF (ตาม quartile) และ UACR ช่วงเริ่มการศึกษา (A) และที่ 1 ปี (B)



แผนภูมิที่ 3 ระดับ endoglin (ตาม quartile) และ UACR ช่วงเริ่มการศึกษา (A) และที่ 1 ปี (B)

อภิปรายการศึกษา

ภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia) เป็นภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ซึ่งส่งผลกระทบต่อระบบหัวใจหลอดเลือดในระยะยาว โดยปัจจุบันมีการศึกษาการใช้ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ ได้แก่ soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), placental growth factor (PLGF), สัดส่วน sFlt-1 ต่อ PLGF และ endoglin มาช่วยในการวินิจฉัยแยกภาวะครรภ์เป็นพิษจากโรคอื่น ซึ่งพบว่าดัชนีชี้วัดทางชีวภาพเหล่านี้มีผลต่อไกลเมอรูลัส เซลล์ผนังหลอดเลือด และเซลล์โพโดไซต์ (podocyte) จึงเป็นที่มาของการศึกษาระดับของดัชนีชี้วัดทางชีวภาพเหล่านี้ว่ามีผลต่อการทำงานของไตในระยะยาวหรือไม่ โดยวัดจากค่าการทำงานของไต (eGFR) ที่เปลี่ยนแปลงไป และดูจากสัดส่วนการรั่วแอลบูมินกับครีเอตินินในปัสสาวะ (UACR) การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective) ซึ่งมีการวางแผนในการเก็บสิ่งส่งตรวจ และวางแผนการบันทึกข้อมูล การตรวจติดตามไว้ล่วงหน้า ทำให้สามารถเก็บข้อมูลที่จะใช้ในการวิเคราะห์ได้ผลครบถ้วน

จากผลการศึกษาพบว่าภาวะครรภ์เป็นพิษส่งผลต่อการทำงานของไตในระยะยาว โดยมีค่า eGFR ที่ลดลงทั้งที่ระยะเวลา 3 เดือน และ 1 ปี ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในอดีตจากประเทศอังกฤษ ที่ได้รวบรวมสาเหตุของโรคไตเรื้อรังที่พบว่าภาวะครรภ์เป็นพิษเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดโรคไตเรื้อรัง และสอดคล้องกับการศึกษาของ Murakami และคณะที่พบว่าภาวะครรภ์เป็นพิษเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้น 34 เท่า เนื่องจากเมื่อมีความดันโลหิตที่สูงขึ้นช่วงภาวะครรภ์เป็นพิษ จะมีการหลั่งสาร sFlt-1 เพิ่มมากขึ้น PLGF ลดลง ส่งผลให้เซลล์ผนังหลอดเลือดเกิดความผิดปกติ (endothelial dysfunction) และระดับ endoglin ที่เพิ่มขึ้นจะไปยับยั้งการทำงานของไนตริกออกไซด์ ส่งผลให้เซลล์ผนังหลอดเลือดตาย นอกจากนี้ vascular endothelial growth factor (VEGF) ที่ถูกสร้างขึ้นในช่วงครรภ์เป็นพิษจะทำลายโพโดไซต์ (podocyte) จนกระทั่งหลุดออกและเกิดการทำลายเนื้อเยื่อไตตามมา ดังนั้นภาวะครรภ์เป็นพิษจึงเป็นปัจจัยเสี่ยงพยากรณ์โรคได้ว่าทำให้เกิดโรคไตเรื้อรังได้ในอนาคต

การศึกษานี้พบว่าสัดส่วนของ sFlt-1/PLGF ในผู้ป่วยทุกรายน้อยกว่า 38 ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาที่พบว่าสัดส่วนของ sFlt-1/PLGF ที่มากกว่า 38 จะมีค่าความไว (sensitivity) ร้อยละ 80 และมีค่าความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 78.3 ในการวินิจฉัยภาวะครรภ์เป็นพิษ อาจเนื่องมาจากกลุ่มประชากรในการศึกษานี้เป็นคนเอเชีย และชุดตรวจเป็นชุดตรวจจาก Quantikine ELISA จากประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งอาจมีความแตกต่างของค่าที่ใช้ในการวินิจฉัย ในการศึกษานี้พบว่าระดับ endoglin สัมพันธ์กับปริมาณแอลบูมินที่รั่วออกมาในปัสสาวะและค่า eGFR ณ วันที่วินิจฉัยภาวะครรภ์เป็นพิษ จึงสรุปได้ว่าระดับ endoglin ที่เพิ่มขึ้น สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลงและระดับโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ณ วันที่วินิจฉัยครรภ์เป็นพิษ

สำหรับข้อจำกัดประการแรกในการศึกษานี้ คือ การใช้สัดส่วน sFlt-1/PLGF ที่ไม่สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า ทำให้ต้องมีการทำการศึกษาระบบมีกลุ่มควบคุม เพื่อหาค่าที่เหมาะสมสำหรับคนไทย ประการที่สองจากผลการศึกษาระดับ endoglin ที่สูงขึ้นมีผลต่อการทำงานของไตที่ลดลง ณ วันที่วินิจฉัยภาวะครรภ์เป็นพิษ แต่สัดส่วน sFlt-1/PLGF มีแนวโน้มที่สัมพันธ์กันแต่กลับไม่มีความสัมพันธ์ทางสถิติ อาจเนื่องจากจำนวนประชากรในการศึกษานี้ไม่เพียงพอในการแปลผลดังกล่าว และปัญหาการขาดการตรวจติดตาม (drop out) ข้อจำกัดประการสุดท้าย คือ การวัดค่า eGFR ซึ่งต้องใช้ครีเอตินินในการคำนวณ อาจมีความคลาดเคลื่อนได้เนื่องจากค่าครีเอตินินในช่วงการตั้งครรภ์มีค่าต่ำกว่าความเป็นจริงทั้งนี้อาจจะต้องคำนวณการทำงานของไตจากวิธีอื่นที่ไม่ได้คำนวณจากครีเอตินิน

เอกสารอ้างอิง

- Rudra CB, Williams MA. Monthly variation in preeclampsia prevalence: Washington State, 1987-2001, J Matern Fetal Neonatal Med. 2005;18(5):319-24.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. Br Med J. 2007;335(7627):974-7.
- Magee LA, von Dadelszen P. Pre-eclampsia and increased cardiovascular risk. Br Med J. 2007 335(7627):945-6.
- Airolidi J, Weinstein L. Clinical significance of proteinuria in pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 2007;62(2) 117-24.
- Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, Penny J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. Am J Obstet Gynecol. 2002;186(2):253-6.
- McDonald SD, Han Z, Walsh MW, Gerstein HC, Devereaux PJ. Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2010;55(6):1026-39.
- Fiaschi E, Naccarato R. The histopathology of the kidney in toxemia. Serial renal biopsies during pregnancy, puerperium and several years postpartum. Light and electron microscopic and immunofluorescent studies. Virchows Archiv A Pathol Anat. 1968;345(4):299-309.
- Murakami S, Saitoh M, Kubo T, Koyama T, Kobayashi M. Renal disease in women with severe preeclampsia or gestational proteinuria. Obstet Gynecol. 2000;96(6):945-9.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Royal College of Physicians; London: 2008. Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Early Identification and Management in Adults in Primary and Secondary Care.
- Ayansina D, Black C, Hall SJ, Marks A, Miller C, Prescott GJ, et al. Long term effects of gestational hypertension and pre-eclampsia on kidney function: Record linkage study. Pregnancy Hypertens. 2016;6:344-9.
- van Balen VAL, Spaan JJ, Cornelis T, Spaanderman MEA. Prevalence of chronic kidney disease after preeclampsia. J Nephrol. 2017;30(3):403-9.
- Pollak VE, Nettles JB. The kidney in toxemia of pregnancy: a clinical and pathologic study based on renal biopsies. Medicine (Baltimore). 1960;39:469-526.
- Ballermann BJ. Glomerular endothelial cell differentiation. Kidney Int 2005; 67: 1668-71.
- Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. J Clin Invest. 2003;111(5):707-16.
- Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest. 2003;111(5): 649-58.
- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med. 2004;350(7):672-83.
- Roberts WG, Palade GE. Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. J Cell Sci. 1995;108:2369-79.

18. Kaleta T, Stock A, Panayotopoulos D, Vonend O, Niederacher D, Neumann M, et al. Predictors of Impaired Postpartum Renal Function in Women after Preeclampsia: Results of a Prospective Singer Center Study. *Dis Markers*. 2016;2016:7861919.
19. Hirashima C, Ohkuchi A, Arai F, Takahashi K, Suzuki H, Watanabe T, et al. Establishing reference values for both total soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and free placental growth factor in pregnant women. *Hypertens Res*. 2005;28(9):727-32.
20. Cheifetz S, Bellon T, Cales C, Vera S, Bernabeu C, Massague J, et al. Endoglin is a component of the transforming growth factor-beta receptor system in human endothelial cells. *J Biol Chem*. 1992;267(27): 9027-30.
21. Gougos A, St Jacques S, Greaves A, O'Connell PJ, d'Apice AJ, Buhring HJ, et al. Identification of distinct epitopes of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of endothelial cells, leukemic cells, and syncytiotrophoblasts. *Int Immunol*. 1992;4(1):83-92.
22. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006;355(10):992-1005.
23. Elhawary TM, El-Bendary AS, Demerdash H. Maternal serum endoglin as an early marker of pre-eclampsia in high-risk patients. *Int J Womens Health*. 2012;4:521-5.
24. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;350(7):672-83.
25. Nachtigal P, Vecerova LZ, Rathouska J, Strasky Z. The role of endoglin in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;224(1): 4-11.