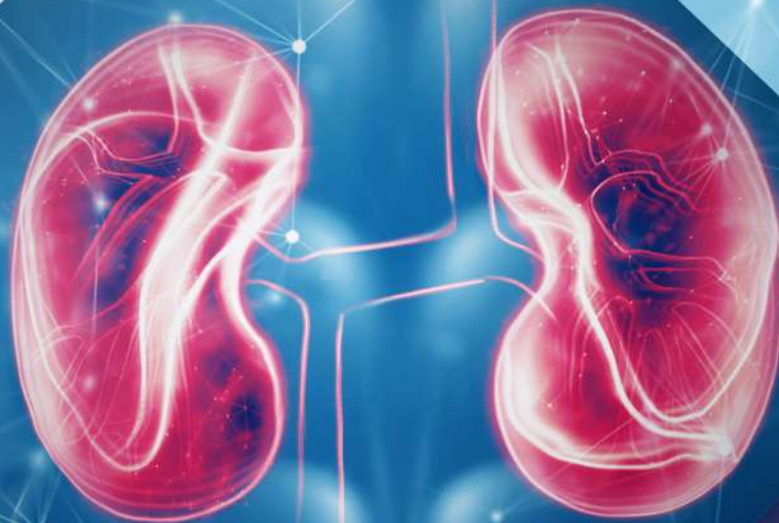




Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ISSN 2774-0676 (Online)



วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ปีที่ 27 ฉบับที่ 1 เดือน มกราคม-มีนาคม 2564

<https://www.nephrothai.org>



Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ปีที่ 27 ฉบับที่ 1 เดือน มกราคม- มีนาคม 2564



บรรณาธิการ

พ.อ.นพ.อำนาจ ชัยประเสริฐ

วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

ศ.พญ.สุขเกษม โฆษิตเศรษฐ์

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

พ.ท.ศ.นพ.บัญญัติ สติระพจน์

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

น.ต.หญิง พญ.นพนิต พัฒนชัยวิทย์

โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

พญ.กรทิพย์ ผลโภค

โรงพยาบาลราชวิถี

กองบรรณาธิการ

ศ.นพ.เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผศ.นพ.นัฐสิทธิ์ ลากปรีสุทธิ

โรงพยาบาลศิริราช

พ.อ.นพ.วิศิษฐ์ แก้วพุด

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

นพ.เมธี จันทร์พิทักษ์กุล

สถาบันโรคไตภูมิราชนครินทร์

พญ.ศันสนีย์ ทศศิริ

โรงพยาบาลรามธิบดี

พญ.สาวิณี คงเพชร

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

นพ.โสฬส จาตุรพิศานุกุล

โรงพยาบาลวชิรพยาบาล

พญ.ปณิตตา ศรีหิรัญ

โรงพยาบาลตำรวจ

นพ.ธนา ทองศรีคำ

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

พญ.สุทธิดา อนุมาศ

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

คณะที่ปรึกษา

ศ.คลินิกเกียรติคุณ นพ.สุพัฒน์ วาณิชยการ

ศ.นพ.ดุสิต ลำเลิศกุล

รศ.นพ.ทวี ศิริวงศ์

ศ.คลินิก นพ.ประเสริฐ ธนกิจจารุ

พล.ต.หญิง รศ.พญ.ประไพพิมพ์ ธีรคุปต์

พล.อ.ท.นพ.อนุตตร จิตตินันท์

ศ.นพ.वलันต์ สุเมธกุล

ศ.นพ.สมชาย เอี่ยมอ่อง

คณะกรรมการบริหารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

รศ.นพ.สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ

นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข

ศ.นพ.เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์

น.อ.นพ.พงศธร คชเสนี

ผศ.พญ.วรางคณา พิชัยวงศ์

รศ.พญ.สิริภา ช่างศิริกุลชัย

พ.อ.นพ.อดิสรณ์ ลำเพาพงศ์

รศ.ดร.พญ.อดิพร อิงค์สาธิต

พ.อ.นพ.อำนาจ ชัยประเสริฐ

นพ.สุรพงษ์ นเรนทร์พิทักษ์

ผศ.พญ.อรุณ วงษ์จิราภรณ์

นพ.สุชาย ศรีทิพวรรณ

เจ้าของ สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 4 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ 47 บางกะปิ หัวขวาง กรุงเทพฯ 10310 โทรศัพท์ 0 2716 6091, 0 2716 7450, 0 2718 1819, 0 2716 6661-4 ต่อ 4002 โทรสาร 0 2718 1900

E-mail: journalnephrothai@gmail.com

สงวนลิขสิทธิ์ตามกฎหมายไทยและสากล จะนำมาเผยแพร่หรือใช้การใด ๆ ต้องได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษร จากสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

3 บรรณาธิการแถลง

4 Special Article

- 4 Living Well with Kidney Disease by Patient and Care-Partner Empowerment: Kidney Health for Everyone Everywhere

The World Kidney Day Steering Committee

14 Review Article

- 14 Dialysis-related amyloidosis

Jongthanom Towised, Thawee Chanchairujira

- 25 Cardiovascular morbidity and mortality among patients with chronic kidney disease: Risk and prognostic factors

Thana Thongsricome, Khajohn Tiranathanagul

- 38 Particulate matter and chronic kidney disease

Patrika Takrutkaeo, Kajohnsak Noppakun

- 45 Iron supplementation among hemodialysis patients

Suthiya Anumas, Aphichat Chatkrailert

56 Original Article

- 56 Risk factors of chronic kidney disease in Thai systemic sclerosis

Ruetairat Apipattarakul, Chingching Foocharoen, Sirirat Anutrakulchai

- 67 Effect of back and leg strength and frailty concerning the risk of falls among hemodialysis patients

Sukan Nilvarangkur, Thanit Chirananthavat

- 76 The effect of temperature on peracetic acid efficiency in fungal elimination in reused dialyzers

Suwadee Phowichit, Weerasak Ussawawongaraya, Theerawut Phusantisampan, Nuntana Spilles, Suntaree Permpoonsavat, Waravit Rattanawong

85 Clinicopathological Conference

- 85 Progressive renal function decline with intermittent hypercalcemia in an elderly man

อธิภัทร์ บรรจงจิตร, วัทธิกร พิชิตพร, จีรสิทธิ์ สุรินทร์สภานนท์, เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์

90 Interview

- 90 ศาสตราจารย์ นพ. ชัยรัตน์ ฉายากุล

94 กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

- 94 งานประชุมใหญ่สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย 2563

- 95 งานประชุม The 4th Asia Pacific AKI CRRT 2020

บรรณาธิการแถลง



ในนามกองบรรณาธิการ วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ขอขอบคุณสมาชิกทุกท่านที่ได้ติดตามวารสารสมาคมฯ มาอย่างต่อเนื่อง วารสารฉบับนี้เป็นฉบับต้อนรับปี พ.ศ. 2564 ซึ่งได้มีการปรับเปลี่ยนรูปแบบการตีพิมพ์ โดยผ่านความเห็นชอบของคณะกรรมการบริหารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย จากวารสารรูปแบบเป็นการตีพิมพ์ในรูปแบบวารสารอิเล็กทรอนิกส์ โดยเผยแพร่ผ่านระบบฐานข้อมูลของ Thai Journals Online (ThaiJO) ซึ่งเป็นแหล่งรวมวารสารวิชาการที่ผลิตในประเทศไทยทุกสาขาวิชา ซึ่ง ThaiJO ได้รับการสนับสนุนจากศูนย์ดัชนีการอ้างอิงวารสารไทย (Thai-Journal Citation Index Centre : TCI) ร่วมด้วย เพื่อให้วารสารสมาคมฯ รองรับการเข้าสู่ฐานข้อมูลของ TCI ต่อไป ทั้งนี้สมาชิกและผู้สนใจสามารถเข้าไปอ่านบทความในวารสารฉบับย้อนหลังของสมาคมฯ ได้ที่ website ของสมาคมฯ

วารสารฉบับนี้จัดทำขึ้นโดยคณะกรรมการวารสารฯ ชุดใหม่ วาระปี พ.ศ. 2563-2565 โดยมี ศ.พญ.สุชเกษม โฆษิตเศรษฐ ผู้ช่วยบรรณาธิการ ช่วยเรียบเรียง ซึ่งได้ตีพิมพ์บทความจาก World Kidney Day Steering Committee เรื่อง Living Well with Kidney Disease by Patient and Care-Partner Empowerment: Kidney Health for Everyone Everywhere เพื่อเป็นกิจกรรมวิชาการอย่างหนึ่งในการเผยแพร่ความรู้เนื่องในวัน World Kidney Day 2021 วันที่ 11 มีนาคม 2564 ซึ่งปีนี้มีธีมว่า Living Well with Kidney Disease นอกจากนี้ยังตีพิมพ์ review article จำนวน 4 เรื่อง original article จำนวน 2 เรื่อง และ clinicopathological conference รายงานผู้ป่วยนำเสนอที่มาจากด้วยปัญหา progressive renal function decline with intermittent hypercalcemia in an elderly man

ในบทสัมภาษณ์ ได้รับเกียรติจาก ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชัยรัตน์ ฉายากุล อาจารย์สาขาวิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล อาจารย์มีความสนใจงานวิจัยทางด้าน basic science โดยเฉพาะเรื่อง hypokalemia และ distal RTA เป็นพิเศษ อาจารย์ได้เล่าถึงประวัติการทำงาน ความเป็นแพทย์ และให้ข้อคิดดี ๆ รวมถึงหลักการการเป็นอายุรแพทย์โรคไตที่ดีแก่อายุรแพทย์โรคไตรุ่นใหม่ด้วย วารสารฉบับนี้ยังได้รวบรวมภาพกิจกรรมที่สำคัญของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ที่ผ่านมา เช่น งานประชุมใหญ่สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย 2563 และงานประชุม The 4th Asia Pacific AKI CRRT 2020

สุดท้ายนี้ ขอเชิญชวนสมาชิกและผู้สนใจทุกท่าน ส่งบทความหรือผลงานวิจัยมาตีพิมพ์ เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางด้านโรคไตให้กว้างขึ้น หากท่านมีข้อเสนอแนะประการใด สามารถแจ้งมาได้ทางช่องทางต่าง ๆ เพื่อกองบรรณาธิการจะได้นำไปพัฒนาต่อไป

พ.อ. อำนาจ ชัยประเสริฐ
บรรณาธิการ

Special Article

Living Well with Kidney Disease by Patient and Care-Partner Empowerment: Kidney Health for Everyone Everywhere

Kamyar Kalantar-Zadeh,^{*1} Philip Kam-Tao Li,^{*2} Ekamol Tantisattamo,³

Latha Kumaraswami,⁴ Vassilios Liakopoulos,⁵ Siu-Fai Lui,⁶ Ifeoma Ulasi,⁷

Sharon Andreoli,⁸ Alessandro Balducci,⁹ Sophie Dupuis,¹⁰ Tess Harris,¹¹ Anne Hradsky,¹⁰ Richard

Knight,¹² Sajay Kumar,⁴ Maggie Ng,¹³ Alice Poidevin,¹⁰ Gamal Saadi,¹⁴ and Allison Tong,¹⁵

for the World Kidney Day Steering Committee#

1. The International Federation of Kidney Foundation – World Kidney Alliance (IFKF-WKA), Division of Nephrology and Hypertension and Kidney Transplantation, University of California Irvine, Orange, California, USA
2. Department of Medicine and Therapeutics, Carol & Richard Yu PD Research Centre, Prince of Wales Hospital, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong
3. Division of Nephrology, Hypertension and Kidney Transplantation, Department of Medicine, University of California Irvine School of Medicine, Orange, California, USA
4. Tanker Foundation, Chennai, India
5. Division of Nephrology and Hypertension, 1st Department of Internal Medicine, AHEPA Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece
6. Hong Kong Kidney Foundation and the International Federation of Kidney Foundations – World Kidney Alliance, The Jockey Club School of Public Health and Primary Care, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China
7. Renal Unit, Department of Medicine, College of Medicine, University of Nigeria, Ituku-Ozalla, Enugu, Nigeria
8. James Whitcomb Riley Hospital for Children, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA
9. Italian Kidney Foundation, Rome, Italy
10. World Kidney Day Office, Brussels, Belgium
11. Polycystic Kidney Disease Charity, London, UK
12. American Association of Kidney Patients, Tampa, Florida, USA
13. Hong Kong Kidney Foundation, Hong Kong, China
14. Nephrology Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Cairo University, Giza, Egypt
15. Sydney School of Public Health, The University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

*Corresponding Authors:

Kamyar Kalantar-Zadeh, MD, MPH, PhD

Division of Nephrology and Hypertension and Kidney Transplantation

University of California Irvine School of Medicine

Orange, California, USA

Tel: (714) 456-5142, Fax: (714) 456-6034

Email: kkz@uci.edu

Philip Kam-Tao Li, MD FRCP FACP

Department of Medicine and Therapeutics

Prince of Wales Hospital, Chinese University of Hong Kong,

30–32 Ngan Shing Street, Shatin, New Territories, Hong Kong, China

Email: philipli@cuhk.edu.hk

Members of the World Kidney Day Steering Committee are: Philip Kam Tao Li, Kamyar Kalantar-Zadeh, Sharon Andreoli, Alessandro Balducci, Sophie Dupuis, Latha Kumaraswami, Vassilios Liakopoulos, Siu-Fai Lui, Gamal Saadi, and Ifeoma Ulasi

Abstract: Living with chronic kidney disease (CKD) is associated with hardships for patients and their care-partners. Empowering patients and their care-partners, including family members or friends involved in their care, may help minimize the burden and consequences of CKD related symptoms to enable life participation. There is a need to broaden the focus on living well with kidney disease and re-engagement in life, including an emphasis on patients being in control. The World Kidney Day (WKD) Joint Steering Committee has declared 2021 the year of “Living Well with Kidney Disease” in an effort to increase education and awareness on the important goal of patient empowerment and life participation. This calls for the development and implementation of validated patient-reported outcome measures to assess and address areas of life participation in routine care. It could be supported by regulatory agencies as a metric for quality care or to support labelling claims for medicines and devices. Funding agencies could establish targeted calls for research that address the priorities of patients. Patients with kidney disease and their care-partners should feel supported to live well through concerted efforts by kidney care communities including during pandemics. In the overall wellness program for kidney disease patients, the need for prevention should be reiterated. Early detection with a prolonged course of wellness despite kidney disease, after effective secondary and tertiary prevention programs, should be promoted. WKD 2021 continues to call for increased awareness of the importance of preventive measures throughout populations, professionals, and policy makers, applicable to both developed and developing countries.

Keywords: patient empowerment, care-partner, low-middle-income countries, health policy

1. Patient Priorities for Living Well: a Focus on Life Participation

CKD, its associated symptoms, and its treatment, including medications, dietary and fluid restrictions, and kidney replacement therapy can disrupt and constrain daily living, and impair the overall quality of life of patients and their family members.

Consequently, this can also impact treatment satisfaction and clinical outcomes.¹ Despite this, the past several decades have seen limited improvement in the quality of life of people with CKD.¹ To advance research, practice, and policy, there is increasing recognition of the need to identify and address patient priorities, values, and goals.¹

Several regional and global kidney health projects have addressed these important questions including

the Standardised Outcomes in Nephrology (SONG) with more than 9,000 patients, family members, and health professionals from over 70 countries.^{2,3} Across all treatment stages, including CKD, dialysis and transplantation, SONG participating children and adults with CKD consistently gave higher priority to symptoms and life impacts than health professionals.^{2,3} In comparison, health professionals gave higher priority to mortality and hospitalization than patients and family members. The patient-prioritized outcomes are shown in **Figure 1**. Irrespective of the type of kidney disease or treatment stage, patients wanted to be able to live well, maintain their role and social functioning, protect some semblance of normality, and have a sense of control over their health and wellbeing.

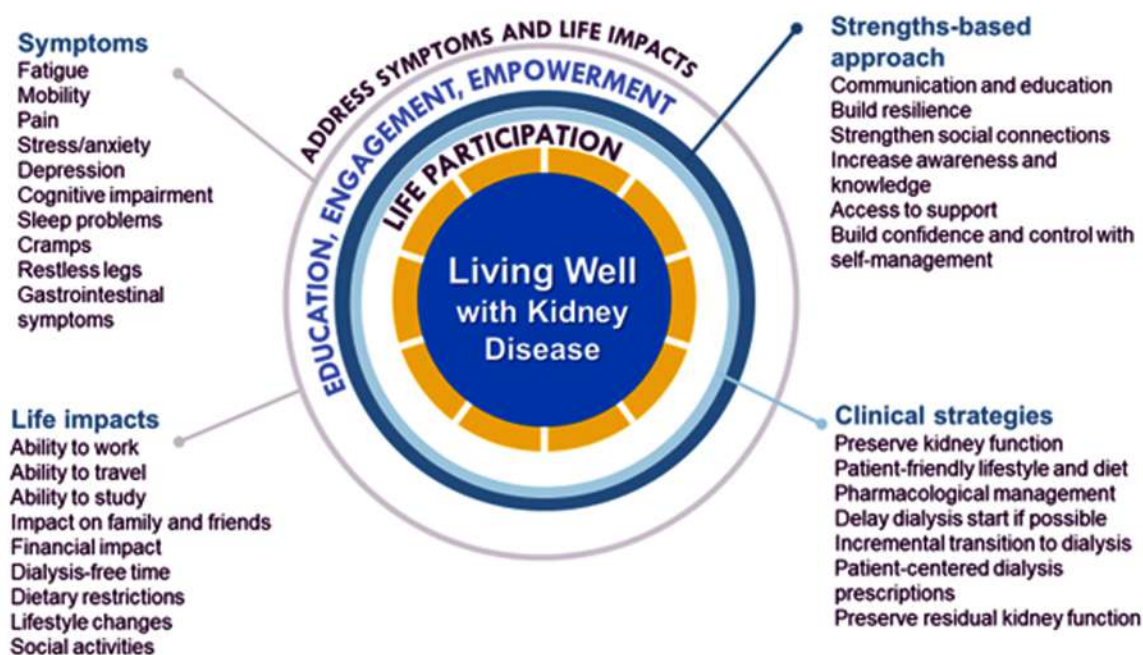


Figure 1 Conceptual framework of “Living Well with Kidney Disease” based on patient centeredness and empowering patient with focus on effective symptom management and life participation

Life participation, defined as the ability to do meaningful activities of life including, but not limited to, work, study, family responsibilities, travel, sport, social, and recreational activities, was established a critically important outcome across all treatment stages of CKD.¹⁻² The quotations from patients with kidney disease provided in **Box 1** demonstrates how life participation reflects the ability to live well with CKD.⁴ According to the World Health Organization (WHO), participation refers to “involvement in a life situation.”⁵ This concept is more specific than the broader construct of quality of life. Life participation places the life priorities and values of those affected by CKD and their family at the center of decision making.

The World Kidney Day Steering Committee calls for the inclusion of life participation, a key focus in the care of patients with CKD, to achieve the ultimate goal of living well with kidney disease.

This calls for the development and implementation of validated patient-reported outcome measures, that could be used to assess and address areas of life participation in routine care. Monitoring of life participation could be supported by regulatory agencies as a metric for quality care or to support labelling claims for medicines and devices. Funding agencies could establish targeted calls for research that address the priorities of patients, including life participation.

Box 1. Quotations from patients with CKD related to priorities for living well

<i>"I don't want to think about dying from my disease. I want to be able to live well with my disease."</i> – Patient with CKD
<i>"Life participation is most important because without it, you can't do anything."</i> – Child with CKD
<i>"Maybe it's as simple as asking patients whether, how well they are able to participate in the life that they want to lead because it's going to be different for different people"</i> – Kidney transplant recipient
<i>"Everyone has to face death, what I would like to have is a good quality of life rather than to face death."</i> – Kidney transplant recipient
<i>"So, it doesn't actually really matter what the numbers say, and some of my numbers should have suggested that I should be feeling a lot worse than what I actually was, it's about how much I feel I can do and participate in my life and feel normal."</i> – Patient with CKD
<i>"I'm still living. I get out of bed, and I'm still living and still breathing. As long as I can do that, I'm going to carry on and be positive because life is short."</i> Patient with CKD
<i>"I put life participation because I know that looking from the outside, I know [his kidney disease] stops [him] from thinking bigger. . .Although that's really big, there's this life that has to happen at the same time."</i> – Family member
<i>"Amazed at comments from professional(sic) about travel, free time, etc they seem to think the mechanics of dialysis far more important. Dialysis is a treatment which keeps us alive to live a life, not just to wait for death. – Patient receiving dialysis</i>
<i>"I prefer to be above ground, then below ground. So why not enjoy life whilst being above ground."</i> Adam Martin
<i>"Over the years, I have learned to worry less, control my emotions, and not fear death. I keep my mind active. I follow the advice of the philosopher-emperor Marcus Aurelius to 'love the hand that fate (has dealt me) and play it as (my) own'. Living well with CKD means to live the best life I can in the time I have available....Living well with CKD is the same as living well."</i> – Tess Harris
<i>"While CKD brings me some limitations, I can maximize the possibility to live well. I kept working when I was doing hemodialysis. After transplant, I could live: study, work, travel, marry, have children, and service the community."</i> – Maggie Ng

*Personal communication; quotations are identified by name with permission

2. Patient Empowerment, Partnership and a Paradigm Shift towards a Strengths-based Approach to Care

Patients with CKD and their family members including care-partners should be empowered to achieve the health outcomes and life goals that are meaningful and important to them. The WHO defines patient empowerment as “a process through which people gain greater control over decisions or actions affecting their health,”⁶ which requires patients to understand their role, to have knowledge to be able to engage with clinicians in shared decision-making, skills, and support for self-management. For patients receiving dialysis, understanding the rationale for a lifestyle change, having access to practical assistance and family support promoted patient empowerment, while feeling limited in life participation undermined their sense of empowerment.⁷

The World Kidney Day Steering Committee advocates for strengthened partnership with patients in the development, implementation, and evaluation of interventions for practice and policy settings, that enable patients to live well with kidney diseases. This needs to be supported by consistent, accessible, and meaningful communication. Meaningful involvement of

patients and family members across the entire research process, from priority setting and planning the study through to dissemination and implementation, is now widely advocated.⁸ There have also been efforts, such as the Kidney Health Initiative, to involve patients in the development of drugs and devices to foster innovation.⁹ We urge for greater emphasis on a strengths-based approach as outlined in **Table 1**, which encompasses strategies to support patient resilience, harness social connections, build patient awareness and knowledge, facilitate access to support, and establish confidence and control in self-management. The strengths-based approach is in contrast to the medical model where chronic disease is traditionally focussed on pathology, problems, and failures.¹⁰ Instead, the strengths-based approach acknowledges that each individual has strengths and abilities to overcome the problems and challenges faced, and requires collaboration and cultivation of the patient's hopes, aspirations, interests, and values. Efforts are needed to ensure that structural biases, discrimination, and disparities in the health care system also need to be identified, so all patients are given the opportunity to have a voice.

Table 1 Suggested strategies for “living well with CKD” using a strengths-based approach

Strengths-based approach	Suggested strategies
Build resilience	<ul style="list-style-type: none"> ● Identify or provide strategies and resources to manage stress and functioning when encountering challenges, adversity and trauma (e.g. commencement of dialysis)
Harness social connections	<ul style="list-style-type: none"> ● Facilitate connections with other patients to learn coping strategies and for support ● Support family members/caregivers
Build awareness and knowledge	<ul style="list-style-type: none"> ● Provide education (including practical advice) on diet and lifestyle modifications ● Understand, identify, and address the potential impacts of CKD (e.g. cognitive function). ● Encourage patients to ask questions. ● Encourage the use of knowledge to empower and prepare for the future.
Facilitate access to support	<ul style="list-style-type: none"> ● Refer to allied health care professionals (e.g. dietitian, social worker, mental health professionals, occupation therapists) ● Provide support that enables the patient to participate in important life activities e.g. work.
Establish confidence and control in self-management	<ul style="list-style-type: none"> ● Support informed and shared decision-making (including dialysis, kidney transplantation, conservative or non-dialytic care) ● Encourage patients to learn to “get in tune” with what works well for them and to voice any concerns, and work together to develop better management strategies to enable patients to feel better. ● Provide strategies to prevent or manage complications (e.g. infection) <p>Support open communication regarding goals, concerns, and priorities</p>

Abbreviations: CKD: chronic kidney disease (not receiving kidney replacement therapy)

3. The Role of Care-Partner

A care-partner is often an informal caregiver who is also a family member of the patient with CKD.¹¹ They may take on a wide range of responsibilities including coordinating care (including transportation to appointments), administration of treatment including medications, home dialysis assistance, and supporting dietary management. Caregivers of patients with CKD have reported depression, fatigue, isolation, and also burnout. The role of the care-partner has increasingly become more important in CKD care given the heightened complexity in communicative and therapeutic options including the expansion of telemedicine under the COVID-19 pandemic and given the goal to achieve higher life expectancy with CKD.¹² The experience of caring for a partially incapacitated family member with progressive CKD can represent a substantial burden on the care-partner and may impact family dynamics. Not infrequently, the career goals and other occupational and leisure aspects of the life of the care-partner are affected because of CKD care partnership, leading to care-partner overload and burnout. Hence, the above-mentioned principles of life participation need to equally apply to care-partners as well as all family members and friends involved in CKD care.

4. Living with Kidney Disease in Low-Income Regions

In low and lower-middle-income countries (LICs and LMICs) including in sub-Saharan Africa, South East Asia, and Latin America, patient's ability to self-manage or cope with the chronic disease vary but may often be influenced by internal factors including spirituality, belief system, and religiosity, and external factors including appropriate knowledge of the disease, poverty, family support system, and one's grit and social relations network. The support system comprising healthcare providers and caregivers plays a crucial role as most patients rely on them in making decisions, and for the necessary adjustments in their health behavior.¹³ In LIC regions, where there are often a relatively low number of

kidney care providers per population especially in rural areas, a stepwise approach can involve local and national stakeholders including both non-governmental organizations and government agencies by 1) extending kidney patient education in rural areas, 2) adapting telehealth technologies if feasible to educate patients and train local community kidney care providers and 3) implementing effective retention strategies for rural kidney health providers including adapting career plans and competitive incentives.

Many patients in low resource settings present in very late stage needing to commence emergency dialysis.¹⁴ The very few fortunate ones to receive kidney transplantation may acquire an indescribable chance to normal life again, notwithstanding the high costs of immunosuppressive medications in some countries. For some patients and care-partners in low-income regions, spirituality and religiosity may engender hope, when ill they are energized by the anticipation of restored health and spiritual wellbeing. For many patients, informing them of a diagnosis of kidney disease is a harrowing experience both for the patient (and caregivers) and the healthcare professional. Most patients present to kidney physicians (usually known as "renal physicians" in many of these countries) with trepidations and apprehension. It is rewarding therefore to see the patient's anxiety dissipate after reassuring him or her of a diagnosis of simple kidney cysts, urinary tract infection, simple kidney stones, solitary kidneys, etc., that would not require extreme measures like kidney replacement therapy. Patients diagnosed with glomerulonephritis who have an appropriate characterization of their disease from kidney biopsies and histology; who receive appropriate therapies and achieve remission are relieved and are very grateful. Patients are glad to discontinue dialysis following resolution of AKI or acute on CKD. Many CKD patients who have residual kidney function appreciate being maintained in a relatively healthy state with conservative measures, without dialysis. They experience renewed energy when their anemia is

promptly corrected using erythropoiesis-stimulating agents. They are happy when their peripheral oedema resolves with treatment. For those on maintenance hemodialysis who had woeful stories from emergency femoral cannulations, they appreciate the construction of good temporary or permanent vascular accesses. Many patients in low resource settings present in very late stage needing to commence emergency dialysis. Patients remain grateful for waking from a uremic coma or recovering from recurrent seizures when they commence dialysis.

5. World Kidney Day 2021 Advocacy

World Kidney Day 2021 theme on 'Living Well with Kidney Disease' is deliberately chosen to have the goals to redirect more focus on plans and actions towards achieving patient-centred wellness. "Kidney Health for Everyone, Everywhere" with emphasis on patient-centred wellness should be a policy imperative that can be successfully achieved if policy makers, nephrologists, health care professionals, patients, and care partners place this within the context of comprehensive care. The requirement of patient engagement is needed. World Health Organization (WHO) in 2016 put out an important document on patient empowerment (WHO 2016): 'Patient engagement is increasingly recognized as an integral part of health care and a critical component of safe people-centred services.

Engaged patients are better able to make informed decisions about their care options. In addition, resources may be better used if they are aligned with patients' priorities and this is critical for the sustainability of health systems worldwide.

Patient engagement may also promote mutual accountability and understanding between patients and health care providers. Informed patients are more likely to feel confident to report both positive and negative experiences and have increased concordance with mutually agreed care management plans. This not only improves health outcomes but also advances learning and improvement while reducing adverse

events.' In the ISN Community Film Event at World Congress of Nephrology (WCN) 20 (ISN Community Film Event 2020), it is good to see a quote in the film from patients: "Tell me. I will forget; Show me. I will remember; Involve me. I will understand." ISN Global Kidney Policy Forum 2019 included a patient speaker Nicki Scholes-Robertson from New Zealand: 'Culturally appropriate and sensitive patient information and care are being undertaken in New Zealand to fight inequities in kidney health, especially in Maori and other disadvantaged communities.'

World Kidney Day 2021 would like to promote to the policy makers on increasing focus and resources on both drug and non-drug programmes in improving patient wellness. Examples include funding for erythropoiesis-stimulating agents and anti-pruritic agents for managing anemia and itchiness respectively, just name but a few.^{15, 16} Home dialysis therapies have been consistently found to improve patient autonomy and flexibility, quality of life in a cost-effective manner, enhancing life participation. Promoting home dialysis therapies should tie in with appropriate 'assisted dialysis' programs to reduce patient and care partner fatigue and burnout. Also, examples like self-management programmes, cognitive behavioural therapy, and group therapies for managing depression, anxiety, and insomnia should be promoted before resorting to medications.¹⁷ The principle of equity recognizes that different people with different levels of disadvantage require different approaches and resources to achieve equitable health outcomes. The kidney community should push for adapted care guidelines for vulnerable and disadvantaged populations. The involvement of primary care and general physicians especially in LICs and LMICs would be useful in improving the affordability and access to services through the public sector in helping the symptom management of CKD patients and improve their wellness. In the overall wellness program for kidney disease patients, the need for prevention should be reiterated. Early detection with a prolonged course of wellness despite kidney

disease, after an effective secondary prevention program, should be promoted.¹⁸ Prevention of CKD progression can be attempted by lifestyle and diet modifications such as a plant-dominant low protein diet and by means of effective pharmacotherapy including administration of sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2) inhibitors.¹⁹ WKD 2021 continues to call for increased awareness of the importance of preventive measures throughout populations, professionals, and policy makers, applicable to both developed and developing countries.¹⁸

6. Conclusions

Effective strategies to empower patients and their care-partners strive to pursue the overarching goal of minimizing the burden of CKD related symptoms in order to enhance patient satisfaction, health-related quality of life, and life participation. World Kidney Day 2021 theme on 'Living Well with Kidney Disease' is deliberately chosen to have the goals to redirect more focus on plans and actions towards achieving patient-centered wellness. Notwithstanding the COVID-19 pandemic that had overshadowed many activities in 2020 and beyond, the World Kidney Day Steering Committee has declared 2021 the year of

"Living well with Kidney Disease" in an effort to increase education and awareness on the important goal of effective symptom management and patient empowerment. Whereas the World Kidney Day continues to emphasize the importance of effective measures to prevent kidney disease and its progression,¹⁸ patients with preexisting kidney disease and their care-partners should feel supported to live well through concerted efforts by kidney care communities and other stakeholders throughout the world even during a world-shattering pandemic as COVID-19 that may drain many resources.²⁰

Living well with kidney disease is an uncompromisable goal of all kidney foundations, patient groups, and professional societies alike, to which the International Society of Nephrology and the International Federation of Kidney Foundation World Kidney Alliance are committed at all times.

Acknowledgement

This article was published in *Kidney International*, Volume 99, Kalantar-Zadeh et al. Living well With Kidney Disease by Patient and Care-Partner Empowerment: Kidney Health for Everyone Everywhere, 278-284, Copyright Elsevier (2021).

References

1. Tong A, Manns B, Wang AYM, Hemmelgarn B, Wheeler DC, Gill J, et al. Implementing core outcomes in kidney disease: report of the Standardized Outcomes in Nephrology (SONG) implementation workshop. *Kidney Int.* 2018;94:1053-68.
2. Carter SA, Gutman T, Logeman C, Cattran D, Lightstone L, Bagga A, et al. Identifying Outcomes Important to Patients with Glomerular Disease and Their Caregivers. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15:673-84.
3. Hanson CS, Craig JC, Logeman C, Sinha A, Dart A, Eddy AA, et al. Establishing core outcome domains in pediatric kidney disease: report of the Standardized Outcomes in Nephrology-Children and Adolescents (SONG-KIDS) consensus workshops. *Kidney Int.* 2020;98:553-65.
4. Gonzalez AM, Gutman T, Lopez-Vargas P, Anumudu S, Arce CM, Craig JC, et al. Patient and caregiver priorities for outcomes in CKD: a multinational nominal group technique study. *Am J Kid Dis.* 2020;76: 679-89.
5. WHO. Towards a common language for functioning, disability and health. . 2002;WHO/EIP/GPE/CAS/01.3.
6. WHO. Health Promotion Glossary. 1998;WHO /HPR/HEP/ 98.1.
7. Baumgart A, Manera KE, Johnson DW, Craig JC, Shen JI, Ruiz L, Wang AY, Yip T, Fung SKS, Tong M, Lee A, Cho Y, Viecelli AK, Sautenet B, Teixeira-Pinto A, Brown EA, Brunier G, Dong J, Scholes-Robertson N, Dunning T, Mehrotra R, Naicker S, Pecoits-Filho R, Perl J, Wilkie M and Tong A. Meaning of empowerment in peritoneal dialysis: focus groups with patients and caregivers. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:1949-58
8. PCORI. The Value of Engagement (Available at <https://www.pcori.org/about-us/our-programs/engagement/public-and-patient-engagement/value-engagement>, accessed 1st September 2020). 2018.
9. Bonventre JV, Hurst FP, West M, Wu I, Roy-Chaudhury P and Sheldon M. A Technology Roadmap for Innovative Approaches to Kidney Replacement Therapies: A Catalyst for Change. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14:1539-47.
10. Ibrahim N, Michail M and Callaghan P. The strengths based approach as a service delivery model for severe mental illness: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Psychiatry.* 2014;14:243.
11. Parham R, Jacyna N, Hothi D, Marks SD, Holttum S and Camic P. Development of a measure of caregiver burden in paediatric chronic kidney disease: The Paediatric Renal Caregiver Burden Scale. *J health psychol.* 2016;21:193-205.
12. Subramanian L, Kirk R, Cuttitta T, Bryant N, Fox K, McCall M, et al. Remote Management for Peritoneal Dialysis: A Qualitative Study of Patient, Care Partner, and Clinician Perceptions and Priorities in the United States and the United Kingdom. *Kidney Med.* 2019;1:354-65.
13. Angwenyi V, Aantjes C, Kajumi M, De Man J, Criel B and Bunders-Aelen J. Patients experiences of self-management and strategies for dealing with chronic conditions in rural Malawi. *PLoS One.* 2018;13: e0199977.
14. Ulasi, II and Ijoma CK. The enormity of chronic kidney disease in Nigeria: the situation in a teaching hospital in South-East Nigeria. *J Trop Med.* 2010; 2010:501957.
15. Spinowitz B, Pecoits-Filho R, Winkelmayr WC, Pergola PE, Rochette S, Thompson-Leduc P, et al. Economic and quality of life burden of anemia on patients with CKD on dialysis: a systematic review. *J Med Econ.* 2019;22:593-604.
16. Sukul N, Speyer E, Tu C, Bieber BA, Li Y, Lopes AA, et al. Pruritus and Patient Reported Outcomes in Non-Dialysis CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14: 673-681.
17. Gregg LP and Hedayati SS. Pharmacologic and psychological interventions for depression treatment in patients with kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020;29:457-464.
18. Li PK, Garcia-Garcia G, Lui SF, Andreoli S, Fung WW, Hradsky A, et al. Kidney health for everyone everywhere-from prevention to detection and equitable access to care. *Kidney Int.* 2020; 97 : 226-232.
19. Kalantar-Zadeh K and Li PK. Strategies to prevent kidney disease and its progression. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:129-30.
20. Kalantar-Zadeh K, Wightman A and Liao S. Ensuring Choice for People with Kidney Failure - Dialysis, Supportive Care, and Hope. *N Engl J Med.* 2020;383:99-101.

อยู่ดีมีสุขกับโรคไตด้วยการเสริมสร้างพลังให้แก่ผู้ป่วยและผู้ให้การดูแลรักษาผู้ป่วย: สุขภาพไตที่ดีถ้วนหน้าสำหรับทุก ๆ คน ทุก ๆ ที่

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและผู้ให้การดูแลผู้ป่วยประสบความยากลำบากในการดำรงชีวิต การเสริมสร้างพลังชีวิตให้แก่ทั้งผู้ป่วย ผู้ให้การดูแลรักษาผู้ป่วย ตลอดจนสมาชิกในครอบครัว จะช่วยแบ่งเบาภาระและลดอาการแทรกซ้อนจากโรคไตเรื้อรังผู้ป่วย และผู้ที่เกี่ยวข้องควรสามารถดำรงชีวิตและอยู่ในสังคมได้อย่างมีความสุข คณะกรรมการวันไตโลก จึงประกาศให้ปี พ.ศ. 2564 เป็นปีแห่ง “การอยู่ดีมีสุขกับโรคไต” โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ความรู้เกี่ยวกับโรคไตเรื้อรังแก่ผู้ป่วย และส่งเสริมให้ผู้ป่วยตระหนักถึงจุดมุ่งหมายของการเสริมสร้างพลังชีวิต ให้ผู้ป่วยมีความเข้มแข็ง สามารถใช้ชีวิตและมีส่วนร่วมในสังคมได้อย่างมีความสุข คณะกรรมการวันไตโลกได้เล็งเห็นความจำเป็นที่จะต้องพัฒนาตัวชี้วัด ที่ผู้ป่วยสามารถประเมินการใช้ชีวิตและการมีส่วนร่วมในสังคมได้ด้วยตนเอง โดยตัวชี้วัดดังกล่าวควรได้รับการตรวจสอบความถูกต้องก่อนนำไปใช้ หน่วยงานที่เกี่ยวข้องควรให้การสนับสนุนการพัฒนาตัวชี้วัดดังกล่าว เพื่อนำมาใช้ประกอบการประเมินคุณภาพการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง หน่วยงานนั้นยังสามารถนำข้อมูลที่ได้จากการประเมินมาใช้ประกอบการขอสิทธิในการใช้ยารักษาโรคและเครื่องเวชภัณฑ์ต่าง ๆ ส่วนหน่วยงานที่ให้การสนับสนุนเงินทุนวิจัยควรเสนอให้ทุนการศึกษาวิจัยที่เกี่ยวข้องกับปัญหาสำคัญของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและผู้ให้การดูแลควรได้รับการสนับสนุนให้มีความเป็นอยู่ที่ดีจากความร่วมมือของหน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง โดยเฉพาะช่วงที่มีการแพร่ระบาดของเชื้อโควิด-19 ทั่วโลก ส่วนโครงการที่จะช่วยส่งเสริมการอยู่ดีมีสุขของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังนั้น ควรเกี่ยวข้องกับการป้องกันโรคไตเรื้อรัง การตรวจค้นหาโรคไตเรื้อรังในระยะแรก การส่งเสริมให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีชีวิตอยู่ดีมีสุขในระยะยาว การรณรงค์วันไตโลกปี พ.ศ. 2564 จึงเน้นความสำคัญของมาตรการป้องกันโรคไตเรื้อรัง โดยมุ่งหวังให้ประชากรทั่วไป บุคลากรด้านการแพทย์และสาธารณสุข และผู้กำหนดนโยบายสุขภาพ ได้ตระหนักถึงมาตรการป้องกันโรคไตเรื้อรัง ซึ่งสามารถประยุกต์ใช้ได้ทั้งในประเทศที่พัฒนาและประเทศที่กำลังพัฒนา

คำหลัก: การเสริมสร้างพลังให้แก่ผู้ป่วย, ผู้ให้การดูแลรักษา, ประเทศที่มีรายได้ต่ำถึงปานกลาง, นโยบายสุขภาพ

Review Article**Dialysis-related amyloidosis****Jongthanom Towised, Thawee Chanchairujira***Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University***Abstract**

Dialysis related amyloidosis (DRA) is caused by the increase and accumulation of β_2 -microglobulin (β_2 -m) type amyloid substances among patients receiving renal replacement therapy. Clinical manifestations of DRA include chronic joint pain, carpal tunnel syndrome, destructive arthropathy and bone cysts. The accumulation of β_2 -m in various visceral organs is less common than that of other amyloid substances. Risk factors for the occurrence of DRA include decreased renal function, long duration of renal replacement therapy, low-flux dialyzer, bioincompatible membrane, unqualified water purification systems, stimulation of the amyloidogenic pathway by glycosaminoglycans, serum amyloid P component, proteoglycan, apolipoprotein and advanced glycation end products. Due to the lack of specific characteristics, diagnosing DRA requires history taking, physical examination and some additional investigations. Preserving residual renal function is the most important prevention strategy of DRA, increasing removal of β_2 -m using high-flux dialyzer or online hemodiafiltration and maintaining the quality of water purification systems. The best treatment for DRA is kidney transplantation, which should be considered among all affected patients without contraindications.

Keywords: amyloid, amyloidosis, dialysis related amyloidosis, β_2 -microglobulin, hemodialysis

Review Article

ภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือด

จงดนอม ไทวิเศษ, ทวี ชาญชัยรุจิรา

สาขาวิชาวิภควิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือด (dialysis related amyloidosis, DRA) เกิดจากการเพิ่มขึ้นและการสะสมของสารแอมิลอยด์ (amyloid) ชนิดบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน (β 2-microglobulin หรือ β 2-m) ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต อาการแสดงทางคลินิกของภาวะ DRA มักมาด้วยอาการปวดข้อเรื้อรัง อาการที่เกิดจากการกดทับเส้นประสาทข้อมือ (carpal tunnel syndrome) การตรวจพบการทำลายของข้อต่างๆรวมถึงกระดูกสันหลัง (destructive arthropathy) ภาวะน้ำบริเวณกระดูก (bone cyst) ส่วนการสะสมของบีตา 2 ไมโครโกลบูลินตามอวัยวะภายในต่าง ๆ พบได้น้อยกว่าการสะสมที่เกิดจากสารแอมิลอยด์ชนิดอื่น โดยปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือดได้แก่ การทำงานของไตที่ลดลง ระยะเวลาในการบำบัดทดแทนไตที่ยาวนาน การใช้ตัวกรองชนิดอัตราการกรองต่ำ (low flux) ความไม่เข้ากันทางชีวภาพของเลือดและตัวกรอง (bioincompatible membrane) การใช้ระบบผลิตน้ำบริสุทธิ์ที่ไม่ได้คุณภาพ และสารที่กระตุ้นการสร้างแอมิลอยด์ (amyloidogenesis) เช่น สาร glycosaminoglycans, serum amyloid P component (SAP), proteoglycan, apolipoprotein และ advanced glycation end products (AGE) สำหรับการวินิจฉัยภาวะ DRA จำเป็นต้องใช้การซักประวัติ การตรวจร่างกาย รวมไปถึงการสืบค้นเพิ่มเติมประกอบการวินิจฉัยเนื่องจากไม่มีลักษณะที่จำเพาะชัดเจน ดังนั้นการป้องกันภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือดที่สำคัญที่สุดคือรักษาปัสสาวะของผู้ป่วยที่ยังเหลืออยู่ (residual renal function) การเพิ่มการกำจัดสารบีตา 2 ไมโครโกลบูลินโดยเลือกใช้ตัวกรองที่เหมาะสมและรักษาระบบน้ำให้ได้คุณภาพ และหากไม่มีข้อห้ามในการปลูกถ่ายไตควรพิจารณาการผ่าตัดปลูกถ่ายไตซึ่งเป็นวิธีที่ดีที่สุดในการรักษาภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือด

คำสำคัญ: แอมิลอยด์, แอมิลอยโดซิส, แอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือด, บีตา 2 ไมโครโกลบูลิน, การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

ต้องการสำเนาต้นฉบับ ติดต่อ นพ.ทวี ชาญชัยรุจิรา สาขาวิชาวิภควิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล เลขที่ 2 ถ.พรมานก เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700 E-mail: thawee.cha@mahidol.ac.th

บทนำ

แอมิลอยโดซิส (amyloidosis) เป็นภาวะที่เกิดจากโปรตีนที่ผิดปกติจากการเปลี่ยนแปลงรูปร่างไปเรียกว่าสารแอมิลอยด์ (amyloid) และไปสะสมตามเนื้อเยื่อต่างๆนอกเซลล์ทำให้เกิดความผิดปกติทางระบบอวัยวะตามมา ปัจจุบันมีสาร amyloid ทั้งหมด 36 ชนิด โดย 14 ชนิดสามารถทำให้เกิดโรคได้ในหลายระบบทั่วร่างกาย (systemic form) 19 ชนิดทำให้เกิดโรคแบบเฉพาะที่ (localized form) และ 3 ชนิดสามารถก่อโรคได้ทั้ง 2 แบบ¹

ภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือด (dialysis related amyloidosis หรือ DRA) ถูกค้นพบในปี ค.ศ. 1980² โดยเกิดจากสาร amyloid ชนิดบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน (β 2-microglobulin-related amyloid หรือ β 2M) ซึ่งมีบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน (β 2-microglobulin หรือ β 2-m) เป็นสารตั้งต้น³ โดยเป็นภาวะที่มีความสำคัญเนื่องจากส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต พบได้ทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและการล้างไตทางช่องท้อง โดยบีตา 2 ไมโครโกลบูลินนี้

เป็นส่วนประกอบในโมเลกุลของ human leukocyte antigen (HLA) class I หรือ major histocompatibility complex (MHC) class I ซึ่งพบในทุกเซลล์ที่มีนิวเคลียส มีน้ำหนักโมเลกุล 11,800 ดาลตัน พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตมาเป็นระยะเวลานานจะมีระดับบีตา 2 ไมโครโกลบูลินในเลือดสูงขึ้น ร่วมกับมีปัจจัยอื่นๆ มากระตุ้นให้เกิดเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน จนเกิดการสะสมตามเนื้อเยื่อเกี่ยวพันและก่อให้เกิดภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือด และทำให้เกิดอาการต่าง ๆ ทางคลินิก

ระดับบีตา 2 ไมโครโกลบูลินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและผู้ป่วยที่รับการรักษาโดยการบำบัดทดแทนไต

บีตา 2 ไมโครโกลบูลินมีอัตราการผลิตคงที่วันละ 2-4 มิลลิกรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักตัว โดยมีระดับปกติในร่างกายเฉลี่ย 1-3 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร มีค่าครึ่งชีวิต 3 ชั่วโมง โดยปกติบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน สามารถถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัสอย่างอิสระ และเกือบทั้งหมด

ถูกดูดซึมและกำจัดบริเวณท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) ดังนั้นในผู้ป่วยภาวะไตเรื้อรังที่อัตราการกรองของไตลดลงจึงมีระดับบีตา 2 ไมโครโกลบูลินในเลือดสูงขึ้นไปถึง 60 เท่าเมื่อเทียบกับคนปกติ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าระดับสารบีตา 2 ไมโครโกลบูลินในเลือดไม่สามารถใช้ในการพยากรณ์การเกิดภาวะแอมิลลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือด รวมไปถึงความรุนแรงของโรค^{2,4} การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีผลต่อการขจัดสารบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน โดยขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของตัวกรองที่ใช้ ชนิดของโครงสร้างและพื้นที่ผิวตัวกรอง ขนาดของรูกรอง และความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (biocompatibility) โดยตัวกรองชนิดอัตราการกรองต่ำ (low-flux) ไม่สามารถขจัดของเสียที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่กว่า 500 ดาลตันได้ รวมถึงการใช้ตัวกรองที่มีความไม่เข้ากันทางชีวภาพกับเลือด (bioincompatibility) ทำให้เกิดการอักเสบและการกระตุ้นเซลล์โมโนนิวเคลียร์ (mononuclear cells) ให้หลั่งสาร interleukin-6 รวมถึงปล่อยสารบีตา 2 ไมโครโกลบูลินจากเซลล์โมโนไซต์ (monocyte) ทำให้ภาวะแอมิลลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือดตามมา⁵ โดยตัวกรองชนิด cellulose และ substituted cellulose เช่น cellulose diacetate (มีการแทนที่หมู่ไฮดรอกซิล ด้วยหมู่อะซิเตท ร้อยละ 70-80) ซึ่งเป็นตัวกรองชนิดอัตราการกรองต่ำ มีรูกรองขนาดเล็ก และมีความเข้ากันได้ทางชีวภาพที่น้อยกว่าตัวกรองชนิด cellulose triacetate (แทนที่หมู่ไฮดรอกซิลด้วยหมู่อะซิเตท ร้อยละ 100) และตัวกรองสังเคราะห์ (synthetic membrane) เช่น polysulfone F-60, polyacrylonitrile AN-69 ซึ่งมีขนาดรูกรองใหญ่กว่าตัวกรองชนิด cellulose triacetate และตัวกรองสังเคราะห์ จึงสามารถลดระดับบีตา 2 ไมโครโกลบูลินได้ดีกว่า นอกจากนี้ตัวกรองสังเคราะห์ยังมีคุณสมบัติของตัวกรองในการดูดซับสารพิษเอ็นโดท็อกซิน (endotoxin) และป้องกันการไหลย้อนกลับ (back filtration) ของสารพิษสู่เลือดของผู้ป่วยทำให้เกิดการอักเสบน้อยกว่า

ระดับบีตา 2 ไมโครโกลบูลินในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่ใช้ตัวกรองชนิด cuprophane ซึ่งเป็นตัวกรองชนิดอัตราการกรองต่ำ พบว่าในช่วงระยะเวลาทำการบำบัดทดแทนไตที่ใกล้เคียงกัน ระดับบีตา 2 ไมโครโกลบูลินในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องมีค่า 25 ± 6.6 มิลลิกรัม/ลิตร เทียบกับในผู้ที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มีระดับ 33 ± 7.6 มิลลิกรัม/ลิตร ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $P < 0.005$ ⁶ อย่างไรก็ตามปัจจุบันการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมนิยมใช้ตัวกรองชนิดอัตราการกรองสูง (high-flux) ซึ่งจากการศึกษาเปรียบเทียบพบว่าระดับบีตา 2 ไมโครโกลบูลินในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องโดยใช้เครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) ที่ใช้ปริมาณน้ำยาล้างไต $11,735 \pm 2,889$ มิลลิลิตร/วัน มีค่า 24.3 ± 12.6 มิลลิกรัม/ลิตร, ผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องแบบต่อเนื่อง

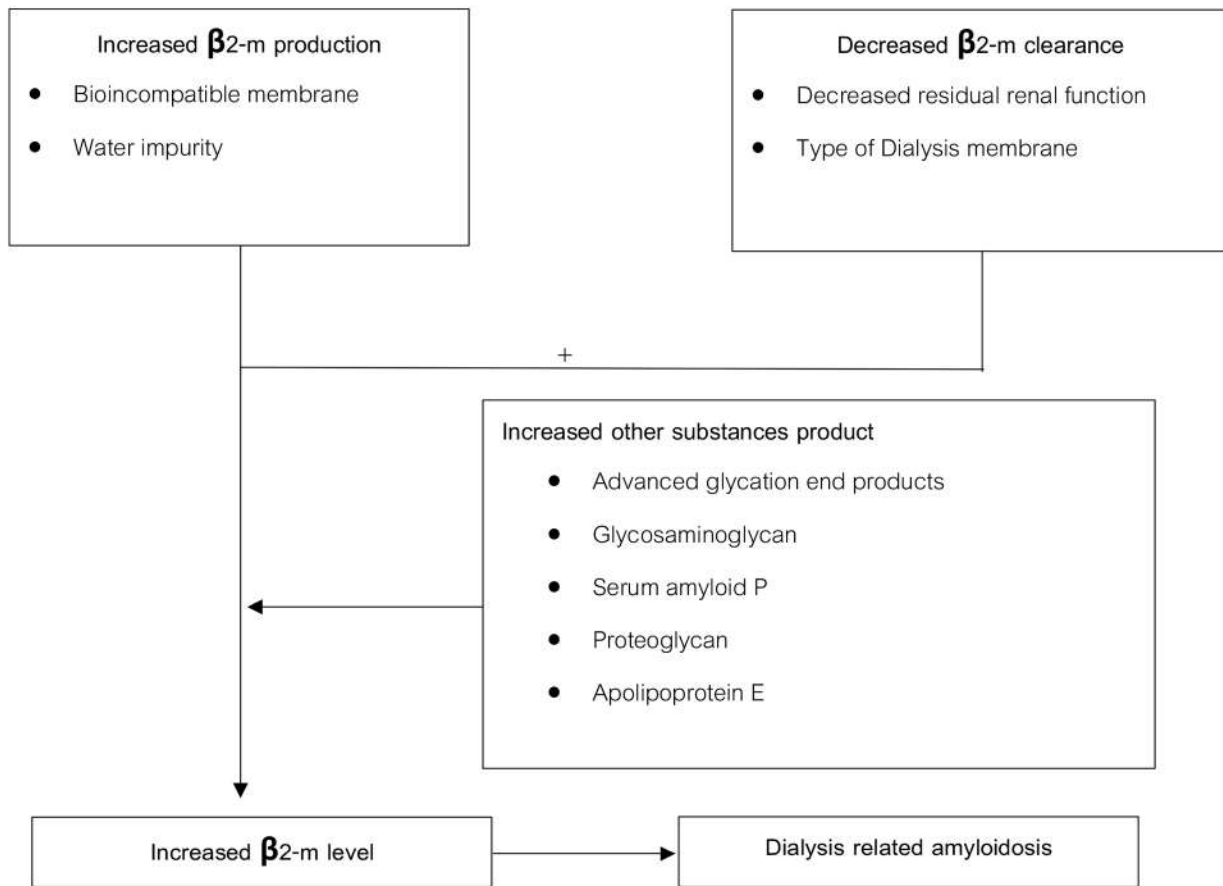
(continuous ambulatory peritoneal dialysis) ที่ใช้ปริมาณน้ำยา $9,000 \pm 1,560$ มิลลิลิตร/วัน มีค่า 18.8 ± 9.1 มิลลิกรัม/ลิตร เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 3 ครั้ง/สัปดาห์ ด้วยตัวกรองที่มีอัตราการกรองสูงชนิด F80 (polysulfone, 1.8m^2) ที่มีระดับบีตา 2 ไมโครโกลบูลินในเลือด 15.3 ± 5.5 มิลลิกรัม/ลิตร ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $P < 0.02$ ⁷ แต่เมื่อเทียบกับอัตราการผลิตสารบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน พบว่ายังคงมากกว่าความสามารถในการขจัดออกด้วยการบำบัดทดแทนไต^{8,9} จากการศึกษา HEMO study พบว่าระดับสารบีตา 2 ไมโครโกลบูลินในเลือดของผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่ใช้ตัวกรองที่มีอัตราการกรองสูง มีค่า 33.5 ± 9.1 มิลลิกรัม/ลิตร เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ใช้ตัวกรองที่มีอัตราการกรองต่ำ ที่มีค่า 41.5 ± 12.9 มิลลิกรัม/ลิตร ซึ่งต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนั้นยังพบว่าระดับบีตา 2 ไมโครโกลบูลินในเลือดที่ตรวจก่อนเริ่มการฟอกเลือด ที่สูงขึ้นทุก ๆ 10 มิลลิกรัม/ลิตร สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญโดยมีค่า relative risk 1.11 (95% confidence interval 1.05 - 1.19, $P = 0.001$)¹⁰

พยาธิกำเนิด

ปัจจุบันพยาธิกำเนิดของภาวะแอมิลลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือดยังไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตามทางทฤษฎีเชื่อว่าเกิดจากการสร้างเส้นใยแอมิลลอยด์ (amyloid fibril) ที่มากขึ้น และไม่สามารถกำจัดได้อย่างเพียงพอ หรือเป็นจากทั้ง 2 กลไก โดยสารตั้งต้นในการเกิดเส้นใยแอมิลลอยด์ ในผู้ป่วยโรคนี้คือสารบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน หลังจากนั้นจะมีขบวนการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน และขบวนการเปลี่ยนสารตั้งต้นให้เป็นเส้นใยแอมิลลอยด์ในที่สุด^{11,12}

ดังรูปที่ 1.

การศึกษาในหลอดทดลองของขบวนการสร้างแอมิลลอยด์ (amyloidogenesis) โดย Ono และ Uchino ในปี ค.ศ.1994¹² พบว่าในกลุ่มที่มีการสร้างเส้นใยแอมิลลอยด์ นั้นพบว่ามีสาร glycosaminoglycans เช่น hyaluronic acid, heparan sulfate รวมไปถึง serum amyloid P component (SAP), proteoglycan และ apolipoprotein E เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีการสร้างเส้นใยแอมิลลอยด์ ดังนั้นในขบวนการสร้างเส้นใยแอมิลลอยด์ จึงจำเป็นต้องมีสารเหล่านี้เป็นส่วนประกอบ นอกจากนั้นยังพบว่าหากมีการเปลี่ยนแปลงสารบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน โดย advanced glycation end products (AGE) กลายเป็นสาร AGE-modified β 2-microglobulin จะสามารถจับกับตัวรับที่จำเพาะเรียกว่า receptor of AGE (RAGE) ทำให้เกิดการกระตุ้นการอักเสบ และปล่อยสารไซโตไคน์บางชนิด เช่น TNF-alpha, interleukin-1, และ interleukin-6 ซึ่งเป็นกลไกสำคัญที่ทำให้เกิดโรคแอมิลลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือด^{13,14}



รูปที่ 1 พยาธิกำเนิดของภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือด ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 12, 17

ระบาดวิทยา

ปัจจุบันอุบัติการณ์การเกิดภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือดไม่ชัดเจนเนื่องจากยังไม่มีการศึกษาที่เพียงพอ อย่างไรก็ตามพบว่าภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือด สัมพันธ์กับระยะเวลาในการบำบัดทดแทนไตที่นานขึ้น จากการศึกษาในอดีตที่ทำการชันสูตรภายหลังการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมด้วยตัวกรองชนิดอัตรการกรองต่ำ พบว่าความชุกของภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือดเท่ากับร้อยละ 21, 33, 50, 90 และ 100 ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตเป็นระยะเวลาน้อยกว่า 2 ปี, 2-4 ปี, 4-7 ปี, 7-13 ปี และมากกว่า 13 ปี ตามลำดับ¹⁵ นอกจากนี้ภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือดยังพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องแบบต่อเนื่อง โดยมีความชุกของโรคเท่ากับร้อยละ 20, 30 และ 50 ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตมาเป็นระยะเวลาน้อยกว่า 2 ปี, 2-4 ปี และ 4-13 ปี ตามลำดับ หลังจากนั้นมีการศึกษาที่เปรียบเทียบความชุกของภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง ซึ่งพบร้อยละ 31 และผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมด้วยตัวกรองชนิดอัตรการกรองต่ำ พบร้อยละ 50 ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.118$)

และเมื่อทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อยโดยแบ่งตามระยะเวลาในการบำบัดทดแทนไต ก็ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีแนวโน้มว่าความชุกของการเกิดภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือดจะน้อยกว่าการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมหลังจากเริ่มการบำบัดทดแทนไตเป็นเวลา 1 ปีขึ้นไป¹⁶

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือด

1. ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มการบำบัดทดแทนไต (dialysis vintage) ที่นาน
2. อายุในขณะที่เริ่มการบำบัดทดแทนไต (age of onset of hemodialysis treatment) ร่วมกับอายุที่มากขึ้น
3. การใช้ตัวกรองชนิดอัตรการกรองต่ำ และมีความไม่เข้ากันทางชีวภาพของตัวกรองและเลือดการใช้ระบบผลิตน้ำบริสุทธิ์ที่ไม่ได้คุณภาพ
4. การใช้ระบบผลิตน้ำบริสุทธิ์ที่ไม่ได้คุณภาพ

อาการและอาการแสดง

ภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือดจะมีอาการได้หลายตำแหน่ง **ดังตารางที่ 1**

ตารางที่ 1 สรุปลักษณะและอาการแสดงของภาวะแอมิโลยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือด

โรค	ตำแหน่งอวัยวะ	อาการและอาการแสดง
Carpal tunnel syndrome (CTS)	ช่องข้อมือ (carpal tunnel)	- ปวดมือ ความรู้สึกสัมผัสลดลง ตามการกระจายของเส้นประสาทมีเดีย - ตรวจร่างกายพบความผิดปกติจากการตรวจ Phalen'test และ Tinel's sign, การฟ่อตัวของกล้ามเนื้อ thenar eminence
Flexor tenosynovitis	เอ็นกล้ามเนื้อเฟล็กเซอร์ (flexor tendon)	Pathognomonic sign เรียกว่า "guitar string sign"
Amyloid arthropathy	หัวไหล่ ข้อเข่า ข้อมือ	- อาการปวดและบวมเรื้อรังตามข้อต่างๆ - ตรวจร่างกายพบ "shoulder pad sign"
Destructive arthropathy	ข้อสะโพก หัวไหล่ ข้อเข่า ข้อมือ กระดูกสันหลัง	- อาการปวดเรื้อรังตามข้อต่างๆ - Destructive spondyloarthropathy พบตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงภาวะกดทับเส้นประสาท
Bone cysts	กระดูกแกนกลาง (axial skeleton)	- ไม่มีอาการไปจนถึงปวดตำแหน่งที่มีถุงน้ำ - Pathological fracture

1. ภาวะ Carpal tunnel syndrome (CTS) ภาวะแอมิโลยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือดเกิดที่ตำแหน่งช่องข้อมือ (carpal tunnel) มากที่สุด ทำให้เกิดอาการ ปวดมือ ชา ได้รับความรู้สึกสัมผัสผิดปกติ ตามการกระจายของเส้นประสาทมีเดีย (median nerve)⁴ โดยหากโรคมีความรุนแรงอาจตรวจพบการฟ่อตัวของกล้ามเนื้อบริเวณ thenar eminence ภาวะ CTS จากแอมิโลยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือดนี้ มักเกิดข้างที่มีการใช้ vascular access และอาการแย่ลงได้ขณะทำการฟอกเลือดจากการลดลงของเลือด (steal syndrome) จากการศึกษาของ Kopeć และคณะในปี ค.ศ.2011¹⁸ พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตมานาน จะสัมพันธ์กับการเกิด CTS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยระยะเวลาเฉลี่ยในการบำบัดทดแทนไตในผู้ที่ได้รับการวินิจฉัย CTS เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีอาการ ประมาณ 16 ปี และ 4.5 ปี ($P < 0.0001$) ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าการผ่าตัดเพื่อรักษาภาวะ CTS ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมา 20-30 ปี พบถึงร้อยละ 100, 15-19 ปี พบร้อยละ 66.6, 10-14 ปี พบร้อยละ 42.1 และน้อยกว่า 10 ปี พบร้อยละ 1.6 การวินิจฉัยภาวะนั้นนอกจากการตรวจร่างกายแล้ว สามารถตรวจยืนยันด้วยการตรวจการนำไฟฟ้าของเส้นประสาท (nerve conduction study)

2. การอักเสบของเอ็นกล้ามเนื้อเฟล็กเซอร์ (flexor tenosynovitis) เกิดจากการสะสมของสารบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน ในตำแหน่งเอ็นกล้ามเนื้อเฟล็กเซอร์ (flexor tendon) ซึ่งหากเกิดขึ้นฝ่ามือจะ

ทำให้เกิดการอตัวของนิ้วมือ เกิดเป็นอาการบ่งโรค (pathognomonic sign) เรียกว่า "guitar string sign"

3. ภาวะ Amyloid arthropathy การสะสมของบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน ทำให้เกิดการทำลายข้อตามมา โดยสัมพันธ์กับระยะเวลาการบำบัดทดแทนไตที่นาน และอายุที่มากขึ้น อาการปวดข้อมักเป็นทั้ง 2 ข้าง โดยอาการปวดเริ่มต้นมักเกิดบริเวณหัวไหล่ส่วนด้านหน้าและข้าง (anterolateral aspect) ซึ่งเป็นส่วนของ scapulohumeral และ rotator cuff periarthrits ส่วนอื่นๆที่พบได้เช่น ข้อเข่า ข้อมือ ข้อนิ้ว ซึ่งหากเป็นในระยะเวลาานจะเกิดอาการบวมเรื้อรังของข้อนั้น ๆ¹⁷ อาการปวดหัวไหล่สัมพันธ์กับท่าทางแขนออกทำให้ระยะเคลื่อนที่หัวไหล่ลดลง รวมถึงอาการเป็นมากขึ้นในท่านอนหงาย ในช่วงเวลากลางคืน หรือระหว่างฟอกเลือด อาการดีขึ้นเมื่ออยู่ในท่านั่งหรือทำ ยืน ตรวจร่างกายจะพบการยึดติดของหัวไหล่และพบการหนาตัวที่เกิดจากการสะสมสารแอมิโลยด์บริเวณระหว่างกล้ามเนื้อและเอ็นของ rotator cuff เรียกว่า "shoulder pad sign" การวินิจฉัยยืนยันโดยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงบริเวณ rotator cuff พบการหนาตัวของเอ็นกล้ามเนื้อ Supraspinatus มากกว่า 7 มิลลิเมตร ได้ถึงร้อยละ 100 ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะดังกล่าว¹⁹

4. การทำลายข้อและกระดูก (destructive arthropathy) ส่วนใหญ่มักเกิดบริเวณที่ข้อขนาดกลางถึงขนาดใหญ่ เช่น สะโพก, ข้อมือ, หัวไหล่ และเข่า โดยผลตรวจทางรังสีวิทยาพบลักษณะโปร่งรังสี (radiolucency)

ในกระดูกส่วน cortex และ medulla อาจพบลักษณะของการทำลาย ส่วน cortex และมีขอบที่หนาขึ้น (sclerotic margin) ได้ ตำแหน่งที่พบมากคือ สะโพก, กระดูกข้อมือ และหัวไหล่²⁰ นอกจากนั้นหากมีการสะสมบริเวณกระดูกสันหลังและเกิดการทำลายกระดูกเรียกว่า destructive spondyloarthropathy ส่วนมากมักเกิดกับกระดูกต้นคอ โดยพบได้ตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึง ภาวะกดทับเส้นประสาท (nerve root compression)²¹ โดยสารแอมิลอยด์มักสะสมบริเวณ intervertebral disc, synovium of apophyseal joints และ ligamentum flavum จากภาพตรวจทางรังสีพบการกร่อน (erosion) ของมุมบนและล่าง ในด้านหน้าของกระดูกสันหลัง และการตีบแคบของช่องระหว่างกระดูก รวมถึงถุงน้ำ (cyst) ในกระดูก (vertebral plate) ร่วมกับกระดูกงอก (osteophyte formation) โดยวินิจฉัยภาวะนี้ที่ดีที่สุดคือการตรวจภาพรังสีส่วนตัดอาศัยคอมพิวเตอร์ (computer tomography) เนื่องจากสามารถเห็นลักษณะการกร่อนของกระดูกที่มีขนาดเล็ก (osteolysis) ร่วมกับประเมนการกระจายตัวและความรุนแรงได้²⁰

5. ถุงน้ำที่กระดูก (bone cysts) ส่วนใหญ่มักเกิดที่กระดูกแกนกลาง (axial skeleton) รวมถึงบริเวณ humeral head, กระดูกข้อมือ, hand phalanges, femoral neck, acetabulum, tibial plateau และ distal radius โดยหากเกิดถุงน้ำบริเวณ femoral neck ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักอย่างผิดปกติ (pathological fracture) เนื่องจากภาวะนี้พบในผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตเป็นระยะเวลานาน ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีโรคร่วมคือ ต่อมพาราไทรอยด์ทำงานมากขึ้นแบบทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism) ซึ่งทำให้เกิด

รอยโรค brown tumor ซึ่งลักษณะทางรังสีวิทยามีลักษณะโปร่งรังสี เช่นเดียวกับถุงน้ำในกระดูก จึงต้องวินิจฉัยแยกโรคเนื่องจากการรักษาแตกต่างกัน โดย brown tumor มักพบลักษณะการทำลายกระดูกแบบ severe osteitis fibrosa ขยายไปในส่วน cortex และมักพบในตำแหน่ง metaphysis และ epiphysis ของกระดูก tubular bones, jaws, ribs และ iliac wing ในขณะที่ bone cysts จากแอมิลอยด์มักพบในตำแหน่ง subchondral bone, บริเวณ synovial joint และตำแหน่ง carpal bone^{17,22} โดยสรุปการแยกโรคใน ตารางที่ 2

6. ภาวะ Systemic amyloidosis การสะสมสารบีตา 2 ไมโครโกลบูลินทั่วร่างกาย (systemic amyloidosis) พบได้ไม่บ่อย และพบน้อยกว่าการสะสมในกระดูกและข้อ มีรายงานพบได้ในอวัยวะภายใน เช่น เยื่อบุทางเดินอาหาร หัวใจ หลอดเลือดขนาดกลาง โดยอาการแสดงพบได้ตั้งแต่ไม่มีอาการไปจนถึงมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง เช่น ภาวะลำไส้ขาดเลือดหรือลำไส้ทะลุ ในผู้ป่วยบางรายอาจมาด้วยอาการกลืนลำบากร่วมกับตรวจพบลิ้นขนาดใหญ่ขึ้น (macroglossia)²³ หากมีการสะสมในกล้ามเนื้อหัวใจอาจทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) หรือหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงได้ จากรายงานของ Morris และคณะ ในปี ค.ศ.2019²⁴ พบว่าภาวะนี้เกิดในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างน้อย 9 ปี และผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการวินิจฉัยเริ่มการบำบัดทดแทนไตก่อนปี ค.ศ. 1980 และยังไม่เคยมีรายงานการสะสมบีตา 2 ไมโครโกลบูลินในม้าม อย่างไรก็ตามหากพบการสะสมของสารแอมิลอยด์ในตำแหน่งที่ผิดปกติไปจากที่กล่าวมา ควรพิจารณาสาเหตุจากแอมิลอยด์ชนิดอื่นที่ไม่ใช่บีตา 2 ไมโครโกลบูลินร่วมด้วย

ตารางที่ 2 สรุปการวินิจฉัยแยกโรคระหว่างถุงน้ำในกระดูก (bone cyst) และ brown tumor ดัดแปลงตามเอกสารอ้างอิงที่ 6, 20

	Bone cyst	Brown tumor
อาการ, อาการแสดง และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	<ul style="list-style-type: none"> - ปวดข้อ ข้อบวม ร่วมกับตรวจร่างกายพบอาการร่วมของภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือด - ถุงน้ำขยายขนาดและเพิ่มจำนวนเร็ว 	<ul style="list-style-type: none"> - ปวดกระดูก - ตรวจพบผลเลือดผิดปกติเช่น ระดับ แคลเซียม ฟอสฟอรัส ฮอริโมนพาราไทรอยด์ที่สูง
ตำแหน่ง	<ul style="list-style-type: none"> - Para-articular area - Axial skeleton, humeral head, carpal bones, hand phalanges, femoral neck, acetabulum, tibial plateau, and distal radius 	<ul style="list-style-type: none"> - Long bone, jaws, ribs, iliac wings - อาจพบร่วมกับตำแหน่งอื่นของ osteitis fibrosa cystica เช่น middle phalanx, distal clavicle, skull
ลักษณะทางรังสีวิทยา	<ul style="list-style-type: none"> - Radiolucent lesions with fine sclerotic margins - Subchondral erosion - ไม่พบ matrix calcification 	<ul style="list-style-type: none"> - อาจพบร่วมกับ subperiosteal bone resorption of middle phalanges หรือ subchondral bone resorption หรือลักษณะ "salt and pepper" ของกะโหลกศีรษะ

การวินิจฉัยโรค

1. การซักประวัติทางคลินิก ได้แก่ ประวัติเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยง และอาการแสดงของผู้ป่วยตั้งที่ได้กล่าวข้างต้น โดยภาวะที่พบได้บ่อยที่สุดคืออาการของภาวะ carpal tunnel syndrome หรือภาวะปวดข้อเรื้อรัง ส่วนมากอาการปวดเป็นแบบสมมาตรทั้ง 2 ข้างและพบบริเวณหัวไหล่ กรณีที่มีการสะสมตามอวัยวะภายในอาจมีอาการปวดท้อง, เลือดออกในทางเดินอาหาร หรือภาวะหัวใจล้มเหลว

2. การตรวจร่างกาย ตรวจยืนยันการสะสมของสารแอมิลอยด์ในอวัยวะต่าง ๆ เช่นการตรวจร่างกายในภาวะ carpal tunnel syndrome, บริเวณหัวไหล่ตรวจพบ “shoulder pad sign” ที่หรือการยึดติดของหัวไหล่

3. การสืบค้นเพิ่มเติม ได้แก่

3.1 การตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา เป็นการตรวจมาตรฐาน (gold standard) สำหรับการวินิจฉัยภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือด การตรวจชิ้นเนื้อด้วยกล้องจุลทรรศน์ ส่งย้อมชิ้นเนื้อด้วยวิธี immunohistochemistry และการย้อมพิเศษพบการติดสี Congo-red เป็นสี salmon-pink และเมื่อดูด้วยกล้องจุลทรรศน์แบบ polarized light พบลักษณะ apple green birefringence โดยการส่องตรวจ abdominal fat pad ไม่มีประโยชน์ในภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือดเหมือนกับการสะสมของเส้นใยแอมิลอยด์ชนิดอื่น อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันแนะนำการตรวจที่ไม่ทำให้ผู้ป่วยเจ็บปวดมากนัก (non-invasive) ก่อนเนื่องจากสามารถบ่งบอกถึงขอบเขตรวมถึงการลุกลามของโรคได้โดยไม่ต้องเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนจากการตัดชิ้นเนื้อ โดยต้องพิจารณาร่วมกับอาการแสดง การตรวจร่างกายที่บ่งชี้ถึงภาวะนี้ ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวข้างต้น

3.2 การตรวจทางรังสีวิทยาของกระดูกและข้อในตำแหน่งที่มีการหรือตรวจร่างกายพบความผิดปกติ โดยหากมีอาการรุนแรง อาจพบการยุบตัวของกระดูกสันหลัง (vertebral body collapse) การเลื่อนตัวของข้อ (subluxation) หรือการเลื่อนตัวของกระดูกสันหลัง (spondylolisthesis)

3.3 การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงที่หัวไหล่หรือข้อมือเป็นวิธีที่ไม่ทำให้ผู้ป่วยเจ็บตัว และมีประโยชน์โดยอาจพบลักษณะที่ไม่จำเพาะได้แก่การบวมที่เกิดจากการอักเสบและหนาตัวของกล้ามเนื้อรอบข้อซึ่งเกิดจากการสะสมของสารแอมิลอยด์ จากการศึกษาของ Kay และคณะในปี ค.ศ.1992²⁵ พบว่ามีการตรวจพบ 2 ลักษณะที่สัมพันธ์กับการวินิจฉัยภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือดในผู้ป่วยที่มีอาการและได้รับการยืนยันจากลักษณะทางพยาธิวิทยา คือความหนาของ rotator cuff ที่มากกว่า 8 มิลลิเมตร และการหนาตัวของ echogenic pads ระหว่างกล้ามเนื้อกลุ่ม rotator cuff โดยมีความไวร้อยละ 72-79 และความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 79-100

3.4 การตรวจภาพรังสีด้วยเครื่อง computed tomography (CT)

สามารถเห็นรอยโรคขนาดเล็กที่ไม่สามารถเห็นด้วยภาพตรวจทางรังสีแบบธรรมดา เช่นการทำลายกระดูกบริเวณตำแหน่ง cortex, intraosseous, periarticular อย่างไรก็ตามการตรวจด้วยวิธีนี้สามารถแสดงภาพการสะสมของบีตา 2 ไมโครโกลบูลินในบริเวณเนื้อเยื่อ (soft tissue) ไม่ชัดเจนเท่าการตรวจด้วยเครื่อง magnetic resonance imaging (MRI) โดยลักษณะที่พบได้จากการตรวจด้วยวิธีนี้ เช่น การหนาตัวของเยื่อหุ้มข้อ (synovial thickening) ที่พบได้ในภาพแบบ T1-weighted, T2-weighted และเมื่อฉีดสาร gadolinium จะพบลักษณะ enhancement ในบริเวณที่มีการสะสมของบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน และการพบลักษณะ low signal intensity ในตำแหน่ง intraosseous ทั้งในภาพแบบ T1-weighted และ T2-weighted จะสามารถช่วยวินิจฉัยภาวะดังกล่าวนี้ได้²⁰

3.5 การตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ (scintigraphy) โดยใช้สารเภสัชรังสี สามารถพบการติดของสารไอโซโทปในบริเวณตำแหน่งที่มีการสะสมของบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน การสืบค้นโดยวิธีนี้สามารถบอกความรุนแรงและขอบเขตของโรค รวมไปถึงใช้ตรวจติดตามหลังการรักษา เพื่อประเมินการตอบสนองจากขนาดของรอยโรค โดยสารเภสัชรังสีที่ใช้มีหลายชนิด เช่น ^{99m}Tc diphosphonate, ¹²³I serum P component, ¹³¹I β 2-m และ ¹¹¹In β 2-m โดยในปัจจุบันสารที่ใช้ในการตรวจนิยมใช้ ¹³¹I β 2-m และ ¹¹¹In β 2-m เนื่องจากการใช้สาร ^{99m}Tc diphosphonate อาจพบผลบวกวงได้เนื่องจากเนื่องจากสารแอมิลอยด์มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ ส่วนสาร ¹²³I serum P- component มีความจำเพาะต่ำเนื่องจากสามารถติดในสารแอมิลอยด์ชนิดอื่นได้²⁶ ดังนั้นการใช้สาร ¹³¹I β 2-m ที่มีความจำเพาะต่อบีตา 2 ไมโครโกลบูลินจึงมีประโยชน์ และจากการศึกษาพบว่าการใช้ ¹³¹I β 2-m จะไม่พบการติดของสารในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตมานานน้อยกว่า 5 ปี และเมื่อพิจารณาร่วมกับอาการของผู้ป่วย การตรวจทางรังสีวิทยาร่วมกับผลทางพยาธิวิทยา พบว่าหากมีการติดของสาร ¹³¹I β 2-m จะสัมพันธ์กับการวินิจฉัยภาวะภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือด อย่างไรก็ตามยังมีข้อจำกัดในผู้ป่วยที่ยังมีปัสสาวะหลงเหลืออยู่เนื่องจากสามารถจับสาร ¹³¹I β 2-m ออกทางไตได้ ส่วนการใช้ ¹¹¹In β 2-m นั้นมีความไวและความจำเพาะสูงเช่นเดียวกับ ¹³¹I β 2-m แต่มีข้อดีเนื่องจากเป็นสารที่ใช้ ¹¹¹indium ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตที่สั้นกว่า จึงใช้ปริมาณรังสีน้อยกว่า ทำให้มีความปลอดภัยและได้ภาพที่ชัดเจนกว่า^{27,28}

3.6 การส่งตรวจระดับบีตา 2 ไมโครโกลบูลินในเลือดนั้นไม่มีประโยชน์ในการวินิจฉัยภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือด เนื่องจากในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตจะมีระดับบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน ที่สูงกว่าคนปกติอยู่แล้ว อย่างไรก็ตามพบว่าระดับบีตา 2 ไมโครโกลบูลินในเลือดที่มากกว่า 8.34 มิลลิกรัม/ลิตรสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตโดยรวม, การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมถึงการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁹

การป้องกันและการรักษา

เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มียาเฉพาะที่ใช้รักษาภาวะแอมิลลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการพอกเลือด ดังนั้นการรักษาหลักจึงเป็นการบรรเทาอาการและภาวะแทรกซ้อน โดยการป้องกันไม่ให้เกิดภาวะแอมิลลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการพอกเลือดยังคงเป็นสิ่งที่สำคัญที่สุด

(ตารางที่ 3)

1. การรักษาทั่วไปเพื่อลดอาการของโรคและภาวะแทรกซ้อน การรักษาเพื่อบรรเทาอาการปวดด้วยที่มีรายงานประสิทธิภาพของยา corticosteroid ในขนาดต่ำ และ nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) นอกจากนั้นพบว่า doxycycline สามารถลดการสร้างแอมิลลอยด์ในหลอดทดลองได้³⁰ และจากศึกษาของ Montagna และคณะในปี ค.ศ. 2013 ในผู้ป่วย 3 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วย doxycycline 100 มิลลิกรัม/วัน สามารถลดอาการปวดข้อได้โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง แต่ไม่สามารถลดการสะสมของ amyloid ได้โดยการตรวจวัดด้วยการตรวจ MRI³¹

การบรรเทาอาการด้วยการผ่าตัด กรณีที่มีอาการทางข้อที่รุนแรงหรือส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวันเพื่อกำจัดเยื่อหุ้มข้อที่หนาตัวขึ้น รวมถึงแก้ไขภาวะผิดปกติที่เกิดจากการกดทับเส้นประสาท โดยเฉพาะภาวะ carpal tunnel syndrome พบว่าการผ่าตัดสามารถลดอาการได้ดี แต่พบว่ามีโอกาสเป็นซ้ำหลังการรักษามากกว่าในตำแหน่งอื่น ๆ

2. การป้องกันและชะลอการเกิดภาวะแอมิลลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการพอกเลือด การบำบัดทดแทน เช่น การพอกเลือดเครื่องไตเทียม ต้องเพียงพอ ซึ่งต้องคำนึงถึงเทคนิคหรือวิธีการพอกเลือด จำนวนครั้ง และระยะเวลาในการพอกเลือด ชนิดของตัวกรอง ส่วนประกอบของน้ำยาล้างไต จากคำแนะนำของ 2003 KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) guidelines ได้แนะนำให้ใช้ตัวกรองที่มีอัตราการกรองสูง และมีความเข้ากันทางชีวภาพ (highly compatible and high-flux) ในผู้ป่วยที่ได้รับการพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

วิธีการพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเป็นสิ่งสำคัญที่ช่วยลดระดับบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน โดยอัตราการกำจัดสารบีตา 2 ไมโครโกลบูลินด้วยวิธีการพอกเลือดแบบต่าง ๆ แสดงใน ตารางที่ 4 โดยพบว่าวิธี hemodiafiltration ด้วยตัวกรองที่มีอัตราการกรองสูง และมีความเข้ากันทางชีวภาพ ร่วมกับการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความบริสุทธิ์ในระดับสูง (ultrapure dialysate) เป็นวิธีที่ดีที่สุดในการป้องกันและรักษาภาวะแอมิลลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการพอกเลือด และจากการศึกษา HEMO study พบว่าตัวกรองที่มีอัตราการกรองสูง สามารถลดระดับสารบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน ก่อนการพอกเลือด หลังจากรักษาเป็นเวลา 1 เดือน ได้เหลือ 6.23 ± 0.62 มิลลิกรัม/ลิตร ($P < 0.0001$) เมื่อเทียบกับตัวกรอง low-flux³

การศึกษาของ Locatelli F. และคณะในปี ค.ศ. 2009 พบว่า

การใช้ตัวกรองชนิดอัตราการกรองสูง สามารถลดการสะสมของระดับบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน หลังผ่านไป 36 เดือนได้อย่างมีนัยสำคัญ (4.4 ± 7.8 มิลลิกรัม/ลิตร เทียบกับ 8.0 ± 12.3 มิลลิกรัม/ลิตร; $P < 0.05$)³² นอกจากการใช้ตัวกรองที่เหมาะสมแล้ว เทคนิคการบำบัดทดแทนไตเทียมด้วยวิธี online-hemodiafiltration แบบ post-dilution hemodiafiltration พบว่าสามารถเพิ่มอัตราการลดลงของบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน (β_2 -m reduction ratio) มากกว่าการพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมโดยใช้วิธี high-flux hemodialysis (ร้อยละ 73 ± 1 เปรียบเทียบกับ 58 ± 1 ; $P < 0.001$) รวมถึงเพิ่มการกำจัดบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน (β_2 -m clearance) (61 ± 1 เทียบกับ 38 ± 1 มิลลิกรัม/นาที่, $P < 0.001$)³³

นอกจากนี้ความถี่ในการพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมก็มีผลต่อการกำจัดสารบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน โดยพบว่าการพอกเลือดในเวลากลางคืน (nocturnal hemodialysis, NHD) ในระยะเวลา 8 ชั่วโมง/ครั้ง ความถี่ 6 ครั้ง/สัปดาห์ สามารถลดระดับบีตา 2 ไมโครโกลบูลินในเลือดได้มากกว่าการพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมตามปกติ (conventional hemodialysis) ในระยะเวลา 4 ชั่วโมง/ครั้ง ความถี่ 3 ครั้ง/สัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) และหลังจากติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 9 เดือน พบว่าระดับบีตา 2 ไมโครโกลบูลินในเลือดก่อนการพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ทำการพอกเลือดในเวลากลางคืน (13.7 ± 4.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร เปรียบเทียบกับ 27.2 ± 8.1 มิลลิกรัม/เดซิลิตร; $P < 0.0001$)³⁴

การเปลี่ยนมาใช้ยาฆ่าล้างไตที่มีความบริสุทธิ์ในระดับสูง (ultrapure dialysate) มีการศึกษาว่าสามารถลดระดับบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน ในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จาก 30.1 ± 1.4 มิลลิกรัม/ลิตร เหลือ 27.1 ± 1.4 มิลลิกรัม/ลิตร ($P < 0.05$) และ 27.6 ± 1.3 มิลลิกรัม/ลิตร ($P < 0.05$) ในระยะเวลา 1 เดือนและ 6 เดือนหลังเปลี่ยนจากการพอกเลือดด้วยคุณภาพน้ำในระดับมาตรฐานตามลำดับ³⁵

การใช้ β_2 -microglobulin adsorption column หรือ Lixelle ได้ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อกำจัดบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน โดยวิธีการดูดซับจากเลือด (direct hemoperfusion) โดยการดูดซับนี้เกิดจากปฏิกิริยา hydrophobic ซึ่งขึ้นกับขนาดของโมเลกุลระหว่างตัวดูดซับ (ligand) ในตัวกรอง และสารบีตา 2 ไมโครโกลบูลินในเลือด โดยจากการศึกษาพบว่าสามารถเพิ่มการกำจัดบีตา 2 ไมโครโกลบูลินได้ตั้งแต่ครั้งแรกที่รักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม คือ ร้อยละ 74.1 ± 6.1 เปรียบเทียบกับร้อยละ 60.1 ± 6.3 ($P < 0.001$) นอกจากนี้ยังพบว่าสามารถบรรเทาอาการปวดและติดของข้อรวมไปถึงทำให้การดำเนินกิจวัตรประจำวันดีขึ้น³⁶

3. การผ่าตัดปลูกถ่ายไต ถือเป็นการรักษาที่ดีที่สุดสำหรับภาวะแอมิลลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการพอกเลือด เนื่องจากสามารถลดการผลิตบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน เนื่องจากรลดการสัมผัสของเลือดกับตัวกรอง และเพิ่มการกำจัดสารดังกล่าวผ่านการทำงานของไต ทำให้ระดับสารในเลือดลดลง

ภายหลังการปลูกถ่ายไตพบว่าอาการแสดงส่วนใหญ่ดีขึ้น ยกเว้นการอักเสบของเอ็นกล้ามเนื้อเนื้อฟลักเซอร์ ฤงน้ำของกระดูก และการสะสมของบีตา 2 ไมโครโกลบูลินในตำแหน่งต่าง ๆ ที่ยังคงอยู่หลังจากติดตามต่อไปเป็นระยะเวลานาน ส่วนอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและไตหลังจากได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะยังคงพบว่าต่ำกว่าในประชากรทั่วไป

เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือดมักเป็นผู้ป่วยสูงอายุและมีโรคร่วม จึงมีโอกาสเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือการติดเชื้อสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยภาวะดังกล่าว และผู้ป่วยส่วนใหญ่เสียชีวิตในขณะที่ไตปลูกถ่ายยังทำงานอยู่^{37,38}

ตารางที่ 3 สรุปการรักษาภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือด

หลักการรักษา	วัตถุประสงค์	วิธีการรักษา
การรักษาทั่วไป และการรักษาภาวะแทรกซ้อน	บรรเทาอาการ	- NSAIDs - Doxycycline - Surgery
ป้องกันและชะลอการเกิดภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือด	ลดระดับบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน	- วิธี online Hemodiafiltration ดีกว่า hemodialysis - Biocompatible high-flux membrane - Ultrapure dialysate - Nocturnal hemodialysis - การ preserve residual renal function เช่น ควบคุมความดันโลหิต, หลีกเลี่ยงยาที่มีพิษต่อไต - β 2-microglobulin adsorption column
การปลูกถ่ายไต	ลดระดับบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน โดยลดการสร้างและเพิ่มการกำจัด	

ตารางที่ 4 อัตราการกำจัดสารบีตา 2 ไมโครโกลบูลินด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมวิธีต่าง ๆ ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8, 33, 36

วิธีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม	อัตราการกำจัดสารบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน (มิลลิกรัม/ นาที)
Low-flux hemodialysis	4-10
High-flux hemodialysis	30-40
Hemodiafiltration	60-62
Hemodialysis with β 2-microglobulin adsorption column	70-90

สรุป

ภาวะแอมิลอยโดซิสที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือดเป็นภาวะสำคัญที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการบำบัดทดแทนไตและมีปัจจัยเสี่ยง โดยส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยทั้งร่างกายและจิตใจ รวมไปถึงคุณภาพชีวิต ดังนั้นการป้องกันและลดปัจจัยเสี่ยงเพื่อลดการสะสมของสารบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน

จึงเป็นสิ่งสำคัญเพื่อชะลอการเกิดภาวะดังกล่าว ส่วนในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการแล้ว การวินิจฉัยอย่างทันท่วงทีเป็นสิ่งสำคัญ เพื่อนำไปสู่การรักษา การบรรเทาอาการ รวมไปถึงการหาสาเหตุเพื่อแก้ไขและชะลอความรุนแรงของโรค โดยหากไม่มีข้อห้ามในการปลูกถ่ายไต ควรพิจารณาการผ่าตัดปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยทุกราย

เอกสารอ้างอิง

1. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018;25:215–9.
2. Gejyo F, Yamada T, Odanib S-, Ngkagawaa Y, Arakawaa M, Kunitomoc T, et al. A new form of amyloid protein associated with chronic haemodialysis was identified as beta 2 microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1985;129:701–6.
3. Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S-I, et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid*. 2007;14:179–83.
4. Lobato L, Beirao I, Guimaraes S, Droz D, Guimaraes S, Grunfeld J, et al. Familial amyloid polyneuropathy type I (Portuguese): Distribution and characterization of renal amyloid deposits. *Am J Kidney Dis*. 1998;31:940–6.
5. Hartmann J, Fricke H, Schiffel H. Biocompatible membranes preserve residual renal function in patients undergoing regular hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 1997;30:366–73.
6. Scalamogna A, Imbasciati E, De Vecchi A, Castelnovo C, Pagliari B, De Cristofaro V, et al. Beta-2 Microglobulin in Patients on Peritoneal Dialysis and Hemodialysis. *Perit Dial Int*. 1989;9:37–40.
7. Evenepoel P, Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Superior dialytic clearance of 2-microglobulin and p-cresol by high-flux hemodialysis as compared to peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 2006;70:794–9.
8. Scarpioni R, Ricardi M, Albertazzi V, De Amicis S, Rastelli F, Zerbini L. Dialysis-related amyloidosis: challenges and solutions. *Int J Nephrol Renov Dis*. 2016;9:319–28.
9. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, Ronco C, Marcelli D, Greca GL, et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. *Kidney Int*. 1996;50:1293–302.
10. Cheung AK, Rocco MV, Yan G, Leyboldt JK, Levin NW, Greene T, et al. Serum β -2 Microglobulin Levels Predict Mortality in Dialysis Patients: Results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:546–55.
11. Cohen AS, Connors LH. The pathogenesis and biochemistry of amyloidosis. *J Pathol*. 1987;151:1–10.
12. Ono K, Uchino F. Formation of Amyloid-Like Substance from Beta-2-Microglobulin in vitro. *Nephron*. 1994;66:404–7.
13. Miyata T, Iida Y, Ueda Y, Shinzato T, Seo H, Monnier VM, et al. Monocyte/macrophage response to f32-microglobulin modified with advanced glycation end products. *Kidney Int*. 1996;49:538–50.
14. Vincent C, Dendoroy L, Revillard JP. Molecular variants of β 2 microglobulin in renal insufficiency. *Biochem J*. 1994;298:181–7.
15. Jadoul M, Garbar C, Noël H, Sennesael J, Vanholder R, Bernaert P, et al. Histological prevalence of β 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis: A prospective post-mortem study. *Kidney Int*. 1997;51:1928–32.
16. Jadoul M, Garbar C, Vanholder R, Sennesael J, Michel C, Robert A, et al. Prevalence of histological β 2-microglobulin amyloidosis in CAPD patients compared with hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1998;54:956–9.
17. Drüeke TB. β 2-Microglobulin and amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:17–24.
18. Kopeć J, Gadek A, Drozd M, Miśkowiec K, Dutka J, Sydor A, et al. Carpal tunnel syndrome in hemodialysis patients as a dialysis-related amyloidosis manifestation – incidence, risk factors and results of surgical treatment. *Med Sci Monit*. 2011;17:505–9.
19. Sommer R, Valen GJ, Ori Y, Weinstein T, Katz M, Hendel D, et al. Sonographic features of dialysis-related amyloidosis of the shoulder. *J Ultrasound Med*. 2000;19:765–70.
20. Kiss E, Keusch G, Zanetti M, Jung T, Schwarz A, Schocke M, et al. Dialysis-Related Amyloidosis Revisited. *Am J Roentgenol*. 2005;185:1460–7.
21. Sanchez R, Praga M, Salas R, Araque A, Mazuecos A, Andres A, et al. Compressive Myelopathy Due to Dialysis-Associated Amyloidosis. *Nephron*. 1993;65:463–5.

22. Koch KM. Dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int.* 1992;41:1416–29.
23. Sethi D, Hutchison AJ, Cary NR, Brown EA, Curtis JR, Woodrow DF, et al. Macroglossia and amyloidoma of the buttock: evidence of systemic involvement in dialysis amyloid. *Nephron.* 1990;55:312–5.
24. Morris AD, Smith RN, Stone JR. The pathology and changing epidemiology of dialysis-related cardiac beta-2 microglobulin amyloidosis. *Cardiovasc Pathol.* 2019;42:30–5.
25. Kay J, Benson CB, Lester S, Corson JM, Pinkus GS, Lazarus JM, et al. Utility of high-resolution ultrasound for the diagnosis of dialysis-related amyloidosis. *Arthritis Rheum.* 1992;35:926–32.
26. Sachchithanantham S, Wechalekar AD. Imaging in systemic amyloidosis. *Br Med Bull.* 2013;107:41–56.
27. Floege J, Burchert W, Brandis A, Giel P, Nonnast-Daniel B, Spindler E, et al. Imaging of dialysis-related amyloid (AB-amyloid) deposits. *Kidney Int.* 1990;38:1169–76.
28. Ketteler M, Koch KM, Floege J. Imaging Techniques in the Diagnosis of Dialysis-Related Amyloidosis. *Semin Dial.* 2001;14:90–3.
29. Liabeuf S, Lenglet A, Desjardins L, Neiryck N, Glorieux G, Lemke HD, et al. Plasma beta-2microglobulin is associated with cardiovascular disease in uremic patients. *Kidney Int.* 2012;82(12):1297–303.
30. Giorgetti S, Raimondi S, Pagano K, Relini A, Bucciantini M, Corazza A, et al. Effect of Tetracyclines on the Dynamics of Formation and Deconstruction of β 2-Microglobulin Amyloid Fibrils. *J Biol Chem.* 2011;286: 2121–31.
31. Montagna G, Cazzulani B, Obici L, Uggetti C, Giorgetti S, Porcari R, et al. Benefit of doxycycline treatment on articular disability caused by dialysis related amyloidosis. *Amyloid.* 2013;20:173–8.
32. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, et al. Effect of Membrane Permeability on Survival of Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:645–54.
33. Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W. A Comparison of On-Line Hemodiafiltration and High-Flux Hemodialysis: A Prospective Clinical Study. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:2344–50.
34. Raj DS, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. beta(2)-microglobulin kinetics in nocturnal haemodialysis. *Nephro Dial Transpl.* 2000;15:58–64.
35. Furuya R, Kumagai H, Takahashi M, Sano K, Hishida A. Ultrapure Dialysate Reduces Plasma Levels of β 2-Microglobulin and Pentosidine in Hemodialysis Patients. *Blood Purif.* 2005;23:311–6.
36. Gejyo F, Kawaguchi Y, Hara S, Nakazawa R, Azuma N, Ogawa H, et al. Arresting Dialysis-Related Amyloidosis: A Prospective Multicenter Controlled Trial of Direct Hemoperfusion with a beta2- Microglobulin Adsorption Column. *Artif Organs.* 2004;28:371–80.
37. Campistol JM. Dialysis-related amyloidosis after renal transplantation. *Semin Dial.* 2001;14:99–102.
38. Mourad G, Argilés A. Renal transplantation relieves the symptoms but does not reverse beta 2-microglobulin amyloidosis. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7: 798–804.

Review Article

Cardiovascular morbidity and mortality among patients with chronic kidney disease: Risk and prognostic factors

Thana Thongsricome, Khajohn Tiranathanagul

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Abstract

Patients with chronic kidney disease (CKD), especially those depending on renal replacement therapy, are at an increased risk of cardiovascular diseases, which manifests earlier and varies in clinical spectrum more than that in normal populations which is mostly due to coronary artery disease. Moreover, cardiovascular death remains the major cause of death in CKD populations. Traditional risk factors such as diabetes, obesity and smoking are present in nonkidney disease populations, kidney disease specific factors also contribute to more aggressive cardiovascular diseases in this population. These risk factors include renal function decline defined by both decreased glomerular filtration rate and increased albuminuria, metabolic derangement from declined renal function such as low serum high density lipoprotein, chronic kidney disease mineral bone disorders such as hyperphosphatemia, hyperparathyroidism, increased serum fibroblast growth factor 23, salt-water retention leading to hypertension and arterial stiffness. Moreover, many novel uremic toxins may play a role in cardiovascular toxicity. Many cardiovascular prognostic factors, including traditional risk predicting scores used in general populations, can predict risk of developing cardiovascular morbidity and mortality among patients with chronic kidney disease such as some blood chemistry and biomarkers, plain radiography, computed tomography of the coronary artery and abdomen, echocardiography and ultrasonography to assess arterial stiffness and arterial wall thickness. All these prognostic factors might lead to risk stratification and different management strategies according to individual patient risks, which constitute a part of precision medicine, in the future.

Keywords: cardiovascular disease, chronic kidney disease, renal replacement therapy, prognostic factor, risk factor

Review Article

ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดโรคและปัจจัยพยากรณ์โรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

นพ.ธนา ทองศรีคำ, ขจร ตีรณธนากุล

หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการบำบัดทดแทนไต มีความเสี่ยงที่จะเกิดการเจ็บป่วยและเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าประชากรทั่วไป โดยโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และยังคงมีความหลากหลายของโรคที่มากกว่าประชากรทั่วไป ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากโรคหลอดเลือดหัวใจ สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้มากกว่าและเกิดที่อายุน้อยกว่าประชากรทั่วไป นอกจากปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดที่พบได้ในประชากรทั่วไป เช่น โรคเบาหวาน ภาวะอ้วน และการสูบบุหรี่แล้ว (ซึ่งปัจจัยต่าง ๆ เหล่านี้ก็มีผลเสียต่อความสัมพันธ์ของไตที่เร็วขึ้นด้วยเช่นกัน เนื่องจากทำให้เกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือดแดงทั่วร่างกาย) ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งเสริม ทั้งจากการทำงานของไตที่ลดลงเอง (อัตราการกรองของไตที่ลดลง และการมีโปรตีนหรือแอลบูมินรั่วในปัสสาวะเพิ่มขึ้น) หรือความเปลี่ยนแปลงของสารต่าง ๆ ในร่างกายที่เป็นผลจากการทำงานของไตที่ลดลง เช่น สารฟอสเฟต ไขมันเอชดีแอล ฮอริโมนพาราไทรอยด์ สารกระตุ้นการเจริญของเซลล์ไฟโบรบลาสต์ 23 (ซึ่งเชื่อมโยงกับความผิดปกติของมวลกระดูกในผู้ป่วยโรคไต) การคั่งของน้ำและเกลือ ซึ่งส่งผลให้ความดันเลือดสูงขึ้น และสารพิษของยูรีเมียหลายชนิดทั้งขนาดเล็ก ขนาดกลาง สารที่จับกับโปรตีนในเลือด ซึ่งได้รับการศึกษามากขึ้นในปัจจุบัน โดยการพยากรณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคตในผู้ป่วยโรคไตนั้น อาจใช้คะแนนพยากรณ์ความเสี่ยงเช่นเดียวกับที่นิยมในประชากรทั่วไป หรือปัจจัยพยากรณ์โรคอื่น ๆ ทั้งสารเคมีในเลือดบางชนิด การตรวจวัดความดันเลือดด้วยวิธีพิเศษ การตรวจทางรังสีวินิจฉัยทั้งการตรวจภาพรังสีเอ็กซ์และการถ่ายภาพรังสีส่วนตัดอาศัยคอมพิวเตอร์ของหลอดเลือดหัวใจและช่องท้อง การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของทั้งหัวใจและหลอดเลือด เพื่อวิเคราะห์โครงสร้างและสมรรถภาพในการทำงานของหัวใจ ความหนาและความแข็งตัวของผนังหลอดเลือดแดงบริเวณต่างๆ เพื่อนำไปสู่การวางแผนการรักษาที่จำเพาะต่อผู้ป่วยแต่ละรายมากที่สุด

คำสำคัญ: โรคหัวใจและหลอดเลือด, โรคไตเรื้อรัง, การบำบัดทดแทนไต, ปัจจัยพยากรณ์โรค, ปัจจัยเสี่ยง

ต้องการสำเนาต้นฉบับ ติดต่อ นพ.ขจร ตีรณธนากุล หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เลขที่ 1873 ถ.พระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 E-mail: khajohn_t@hotmail.com

บทนำ

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าประชากรทั่วไป จากข้อมูลประชากรในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตมีความชุกของโรคหลอดเลือดหัวใจประมาณร้อยละ 40 ส่วนความชุกของภาวะหัวใจวายพบประมาณร้อยละ 40 ตรวจพบการหนาตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายประมาณร้อยละ 75 และมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดประมาณร้อยละ 9 ต่อปี ซึ่งมากกว่าประชากรทั่วไป 10-20 เท่า¹ จนเป็นที่มาของแนวทางการรักษาส่วนใหญ่ที่จัดผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงสุดต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้เมื่อพิจารณาสาเหตุของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบว่าเกิดจากโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงถึงร้อยละ 58 จนทำให้ความคาดหมายการคงชีพ (life expectancy) ในผู้ป่วยที่มีอายุ 30 ปี ลดลงถึง 12.5 ปี และในผู้ป่วยที่มีอายุ 55 ปีที่ป่วยเป็นโรคไตเรื้อรังระยะ 4 มี life expectancy ลดลง 6.2 ปี² โดยจากการศึกษาในประเทศแคนาดา พบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทุกระยะที่มีอายุมากกว่า 50 ปี จะมีอัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจสูงกว่า 10 ต่อประชากร 1,000 รายต่อปี³ จึงเป็นที่มาของคำแนะนำโดย KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) ที่ให้การรักษาโดยยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่มสแตติน (statins) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทุกรายที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป⁴

นอกจากการลดลงของการทำงานของไตและอายุของผู้ป่วยที่เพิ่มขึ้นแล้ว พบว่าปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะ (albuminuria) ที่มากขึ้นยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจแม้ว่าอัตราการกรองของไตจะเท่ากัน โดยผู้ป่วยที่มีแอลบูมินในปัสสาวะน้อยถึงปานกลาง (microalbuminuria) จะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 1.47 เท่า และผู้ป่วยที่มีแอลบูมินในปัสสาวะมาก (macroalbuminuria) จะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 2.17 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มีปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะปกติ⁵ ทั้งนี้เนื่องจากภาวะแอลบูมินรั่วในปัสสาวะอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงทั่วร่างกายซึ่งรวมถึงหลอดเลือดหัวใจด้วย⁶

ความหลากหลายของโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่แตกต่างจากประชากรทั่วไป

โรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีลักษณะโรคที่หลากหลายกว่าในประชากรทั่วไปซึ่งมากกว่าร้อยละ 50 เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี (coronary artery disease) โดยสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มคือ 1). โรคของหลอดเลือดแดง ได้แก่ การแข็งตัวหรือหนาตัวของผนังหลอดเลือด (arterial stiffness or increased arterial wall thickness) การมีหินปูนเกาะที่ผนังหลอดเลือด (arterial calcification) การทำงานผิดปกติของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด

(endothelial dysfunction) 2). โรคของหัวใจ ได้แก่ การมีพังผืดในชั้นกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial fibrosis) โรคลิ้นหัวใจ หัวใจเต้นผิดจังหวะหรือการนำกระแสไฟฟ้าของหัวใจผิดปกติ และหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติหรือหัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติ (altered cardiac geometry or left ventricular dysfunction)

โรคหลอดเลือดหัวใจเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ต้องรับการบำบัดทดแทนไต น้อยกว่าร้อยละ 20 ต่อปี ซึ่งสูงกว่าประชากรทั่วไปที่พบโรคหลอดเลือดหัวใจเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตเพียงร้อยละ 2-3 ต่อปี นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะพบการเสียชีวิตในลักษณะของการหยุดทำงานของหัวใจอย่างเฉียบพลัน (sudden cardiac death, SCD) ได้ถึงร้อยละ 2.8 ต่อปี ซึ่งมากกว่าประชากรทั่วไปประมาณ 5 เท่า⁶ หากพิจารณาการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (cardiomyopathy) จะพบว่าเป็นชนิดที่เสียการทำงานของหัวใจขณะคลายตัว (diastolic dysfunction) ซึ่งเป็นผลจากการมีพังผืดในชั้นกล้ามเนื้อหัวใจ มากกว่าการเสียการทำงานของหัวใจขณะบีบตัว (systolic dysfunction) ซึ่งพบได้ร้อยละ 15-20 โดยการเสียการทำงานของหัวใจขณะบีบตัวนี้สามารถพัฒนาขึ้นได้หลังจากได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต⁶

ส่วนการมีหินปูนเกาะที่ผนังหลอดเลือดนั้น นอกจากการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (intimal calcification or atherosclerosis) เช่นเดียวกับประชากรทั่วไปแล้ว ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะพบภาวะหินปูนเกาะที่ผนังหลอดเลือดชั้นกลาง (medial calcification or Mönckeberg sclerosis) มากขึ้น อันเป็นส่วนหนึ่งของความผิดปกติของมวลกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease mineral bone disorder, CKD-MBD) ซึ่งอาจทำให้การรักษาด้วยการลดระดับไขมันในเลือดเพียงอย่างเดียวอาจไม่ได้ผลดีเมื่อเทียบเท่ากับการรักษาภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในประชากรทั่วไป⁷

ปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีปัจจัยเสี่ยงร่วม (indirect risk factors) ที่ทำให้เกิดทั้งโรคหัวใจและหลอดเลือดและความเสื่อมของไต ได้แก่ โรคเบาหวาน ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง โรคอ้วน นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีปัจจัยเสี่ยงที่เกิดจากการทำงานของไตที่ลดลงและส่งผลเพิ่มการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยตรง (direct risk factors) ซึ่งสามารถกลับสู่ระดับปกติได้หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต โดยมีเพียงปัจจัยเดียวที่พิสูจน์ถึงความสัมพันธ์เชิงเหตุ คือ ความดันเลือด ซึ่งพบจากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ส่วนปัจจัยอื่น ๆ เป็นเพียงความสัมพันธ์ที่พบจากการศึกษาแบบสังเกตการณ์เท่านั้น นอกจากนี้การศึกษาอื่นทำการศึกษาในประชากรทั่วไปที่ไม่มีโรคไตเรื้อรัง ดังสรุปใน ตารางที่ 1⁶

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากการทำงานของไตที่ลดลง (ดัดแปลงจาก Skorecki และคณะ 2016)⁶

ปัจจัยเสี่ยง	ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) ที่เกิดจากการลดลงของอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate) จากเดิม 10 มิลลิลิตรต่อนาที		
	โรคหลอดเลือดหัวใจ	ภาวะหัวใจวาย	โรคหลอดเลือดสมอง
ค่าความดันโลหิตตัวบนที่เพิ่มขึ้น	1.2	1.2	1.3
ระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดที่ลดลง	เริ่มพบตั้งแต่โรคไตเรื้อรังระยะที่ 1 (เห็นผลชัดเจนกว่าในผู้ป่วยอายุน้อย)		
	1.2	ไม่มีข้อมูล	1.1
ระดับฟอสเฟตในเลือดที่สูงขึ้น	เริ่มพบตั้งแต่โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3		
	1.4	1.4	1.4
ระดับฮอริโมนพาราไทรอยด์ในเลือดที่สูงขึ้น	เริ่มพบตั้งแต่โรคไตเรื้อรังในปลายระยะที่ 3 ถึง 4		
	1.4	1.3	ไม่มีข้อมูล
ระดับของสารกระตุ้นการเจริญของเซลล์ไฟโบรบลาสต์ 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) ในเลือดที่เพิ่มขึ้น	เริ่มพบตั้งแต่โรคไตเรื้อรังระยะที่ 1 ถึง 2 (ค่าจุดตัด 104 ยูนิตสัมพัทธ์ (relative units, RU) ต่อมิลลิลิตรในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ⁸ หรือ 1,750 ยูนิตสัมพัทธ์ต่อมิลลิลิตรในผู้ป่วยที่เริ่มฟอกเลือด ⁹)		
	ไม่มีข้อมูล	< 1.5	ไม่มีข้อมูล
ระดับไลโปโปรตีนชนิดเอ (lipoprotein (a)) ในเลือดที่เพิ่มขึ้นตั้งแต่โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3	< 1.5 (จากการศึกษาทางพันธุกรรม)	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่อาจมีผลต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ ภาวะน้ำและเกลือคั่งในร่างกาย ภาวะขาดวิตามินดี ¹⁰ ความเพียงพอของการบำบัดทดแทนไต (adequacy) การอักเสบในร่างกาย (inflammation) ภาวะเครียดจากกระบวนการออกซิเดชัน (oxidative stress) และสารพิษของยูรีเมีย (uremic toxin) บางชนิด			

ส่วนภาวะเลือดจางที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและการเพิ่มขึ้นของระดับโฮโมซิสเตอีน (homocysteine) นั้น ไม่พบว่าสัมพันธ์กับความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด แม้มีบางการศึกษาแบบสังเกตการณ์พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะเลือดจางกับโครงสร้างกล้ามเนื้อหัวใจที่ผิดปกติ แต่การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมพบว่าการรักษาภาวะดังกล่าวทั้ง 2 ภาวะ ไม่ช่วยลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและยังเพิ่มความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการรักษาภาวะเลือดจางด้วยยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง (erythropoietic stimulating agents, ESA) ด้วย¹¹ ในขณะที่ระดับไขมันแอลดีแอลในเลือดของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมักน้อยกว่าหรือเท่ากับในประชากรทั่วไป ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีโปรตีนรั่วออกมาในปัสสาวะปริมาณมาก

ปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังส่วนมากเกิดจากกลุ่มอาการที่จำเพาะต่อการทำงานของไตที่ลดลง เช่น ภาวะน้ำและเกลือคั่งในร่างกาย ความผิดปกติของมวลกระดูก

ในผู้ป่วยโรคไต (CKD-MBD) และการคั่งของสารพิษของยูรีเมีย ซึ่งมีการศึกษามากขึ้นในปัจจุบัน โดยสารพิษของยูรีเมียที่พบว่าสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่

1. สารพิษของยูรีเมียขนาดเล็กที่ละลายน้ำได้ (small water-soluble molecules) คือ สารพิษที่มีขนาดเล็กกว่า 500 ดาลตัน สารพิษเหล่านี้สามารถกำจัดได้ด้วยวิธีการฟอกเลือดโดยวิธีการแพร่ตามปกติ (conventional hemodialysis) ซึ่งนอกจากฟอสเฟต (95 ดาลตัน) ยูเรีย (60 ดาลตัน) และครีเอตินิน (113 ดาลตัน) แล้ว พบว่ามีสารอื่นในกลุ่มนี้ ได้แก่

- ไตรเมทิลเอมีนออกไซด์ (trimethylamine-N-oxide, TMAO) ขนาด 75 ดาลตัน ที่ระดับในเลือดมากกว่า 76.8 ไมโครโมลต่อลิตร ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด¹²

- โดเมทิลอาร์จินีนชนิดไม่สมมาตร (asymmetric dimethylarginine, ADMA) เป็นสารภายในที่ร่างกายที่ยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้สังเคราะห์สารไนตริกออกไซด์ (endogenous nitric oxide synthase inhibitor)

มีขนาด 202 ดาลตัน ที่ระดับในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 1.07 ไมโครโมลต่อลิตรในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด สำหรับโดเมทิลอาร์จินีนชนิดสมมาตร (symmetric dimethylarginine, SDMA) ซึ่งมีขนาด 202 ดาลตัน นั้นไม่พบความสัมพันธ์กับโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹³

2. สารพิษของยูรีเมียขนาดกลาง (middle molecules) คือ สารพิษที่มีขนาดใหญ่กว่า 500 ดาลตัน ซึ่งอาจไม่สามารถกำจัดได้ด้วยการฟอกเลือดโดยวิธีการแพร่ตามปกติ จำเป็นต้องใช้การฟอกเลือดที่ซับซ้อนมากขึ้น ได้แก่ การใช้ตัวกรองที่มีขนาดรูกรองใหญ่ (high-flux dialyzer) ที่อาจกำจัดสารพิษที่มีขนาดใหญ่ถึง 15,000 ดาลตัน ตัวกรองที่มีขนาดรูกรองใหญ่พิเศษ (super high-flux dialyzer or medium cut-off dialyzer, MCO) หรือมีขนาดรูกรองใหญ่กว่า แต่มีข้อเสียคือการสูญเสียโปรตีนแอลบูมินในระหว่างการฟอกเลือดมากขึ้นจนต้องเฝ้าระวังภาวะทุพโภชนาการด้วย ส่วนการฟอกเลือดโดยใช้กระบวนการพา (convective therapy) ที่เรียกว่าฮีโมไดอะลิซิส (hemodiafiltration, HDF) นั้นยังไม่สามารถกำจัดสารพิษที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่กว่า 25,000 ดาลตันได้หมด หากไม่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต สารพิษที่มีขนาดกลางที่มีผลต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด นอกจากฮอริโมนพาราไทรอยด์ (9,500 ดาลตัน) สารซีตาตินซี (13,300 ดาลตัน) และสารกระตุ้นการเจริญของเซลล์ไฟโบรบลาสต์ 23 (32,000 ดาลตัน) พบว่ามีสารอื่น ได้แก่¹⁴

- ไมโครโกลบูลินชนิดเบต้า 2 (β -2 microglobulin) ที่มีขนาด 11,818 ดาลตัน พบมีระดับในเลือดมากกว่า 6.07 มิลลิกรัมต่อลิตร ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะที่ยังไม่บำบัดทดแทนไต¹⁵

- เพนแทรกซิน 3 (pentraxin 3) ที่มีขนาด 42,000 ดาลตัน พบมีระดับในเลือดมากกว่า 5.58 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะที่ 3 เป็นต้นไป¹⁶ นอกจากนี้ยังพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของสารชนิดนี้หลังจากเริ่มทำการฟอกเลือด จึงเชื่อว่าอาจเกิดจากการอักเสบที่เกิดขึ้นขณะฟอกเลือด

- สารโปรตีนคล้ายไคตินเนส 3 ชนิดที่ 1 หรือสารวายเคแอล 40 (chitinase-3-like protein 1, CHI3L1 or YKL-40) เป็นสารไกลโคโปรตีนขนาด 38,000 ดาลตัน ที่หลังจากเซลล์มาโครเฟจในช่วงเริ่มแรกของการแข็งตัวของผนังหลอดเลือด โดยระดับในเลือดที่สูงกว่า 166 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดนั้น สัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เพิ่มขึ้น¹⁷

- โพรแลคติน (prolactin) ที่มีขนาด 22,000 ดาลตัน พบระดับในเลือดสูงกว่า 35 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม ในเพศหญิง และมากกว่า 33 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม ในเพศชาย¹⁸

- เลปติน (leptin) ที่มีขนาด 16,000 ดาลตัน และไซโตไคน์ชนิดต่าง ๆ ที่มีขนาดอยู่ในช่วง 15,000-30,000 ดาลตัน เช่น interleukin 1-beta, interleukin-6, interleukin-18, tumor necrosis factor - alpha (TNF- α) ซึ่งมีการศึกษาในสัตว์ทดลองและในประชากร

ที่ไม่มีภาวะไตเรื้อรังพบว่าสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ส่วนข้อมูลในผู้ป่วยโรคไต มีการศึกษาที่พบว่าระดับ interleukin-6 ในเลือดที่สูงกว่า 6.7-12.9 พิโคกรัมต่อมิลลิกรัม ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด สัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เพิ่มขึ้น¹⁷

3. สารพิษของยูรีเมียที่จับกับโปรตีนในเลือด (protein-bound molecules) ที่ยากต่อการกำจัดด้วยวิธีการฟอกเลือดในปัจจุบัน จึงอาจต้องใช้วิธีการสร้างสารพิษดังกล่าวหรือใช้การดูดซับ (adsorption) โดยวิธีฮีโมเพอร์ฟิวชัน (hemoperfusion, HP) เพิ่มเติมจากการฟอกเลือดแบบอื่น ๆ

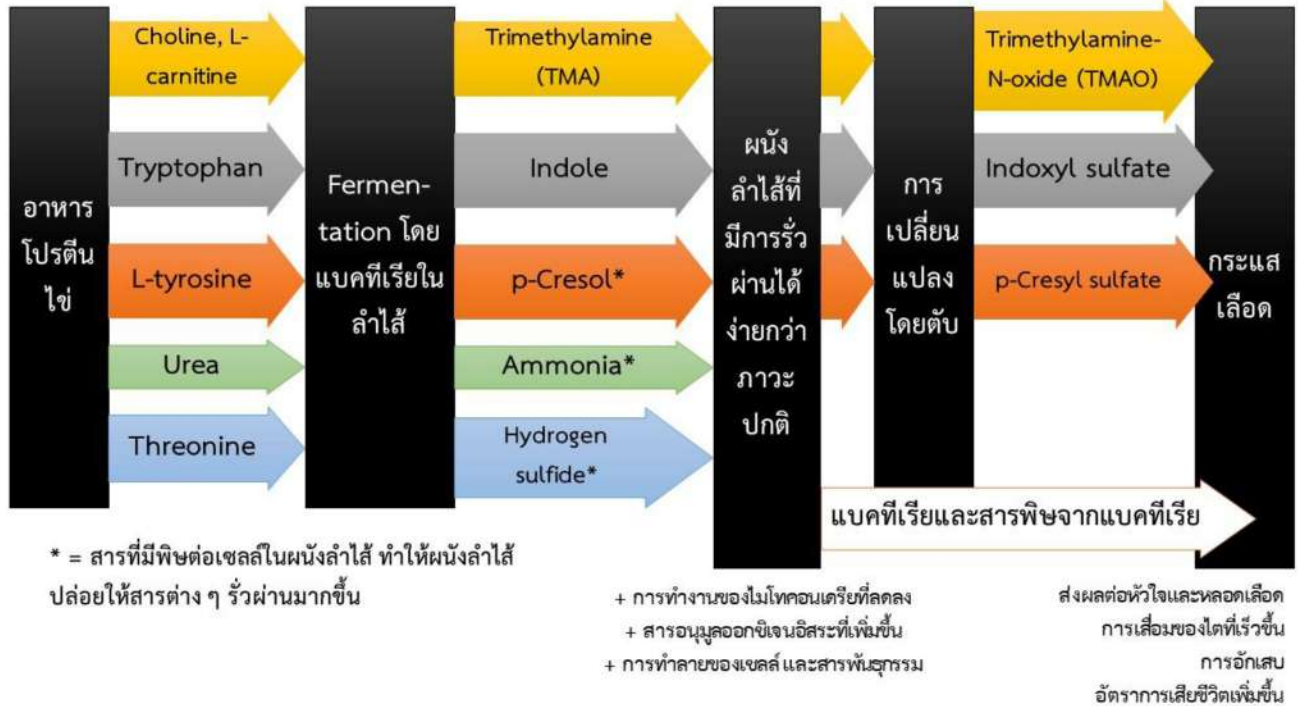
- อินดอกซิลซัลเฟต (indoxyl sulfate) พีครีซิลซัลเฟต (p-cresyl sulfate) รวมถึงพีครีซอล (p-cresol) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของฮิปโปเรต (hippurate) และสารฟีนิลอะเซทิลกลูตามีน (phenylacetylglutamine) แม้จะมีการศึกษาขนาดเล็กที่พบว่าสารเหล่านี้อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่จากการวิเคราะห์ข้อมูลประชากรขนาดใหญ่จากการศึกษา HEMO ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างสารดังกล่าวกับการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นสารพีครีซิลซัลเฟต ในผู้ป่วยที่มีระดับแอลบูมินในเลือดน้อยกว่า 3.6 กรัมต่อเดซิลิตร ส่วนสารอินดอกซิลซัลเฟตนั้นพบแนวโน้มของความสัมพันธ์แต่ยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ¹⁹

- ผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการกระบวนการไกลเคชัน (advanced glycation end products, AGE) และผลิตภัณฑ์โปรตีนที่เกิดจากการออกซิเดชัน (advanced oxidation protein products) แม้จะพบความสัมพันธ์ระหว่างสารที่วัดได้จากการตรวจการเรืองแสงของผิวหนัง (skin autofluorescence) ที่มากกว่า 3.27 ยูนิตสากล (international unit, IU) กับอัตราการเสียชีวิตโดยรวม แต่ยังไม่พบความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด²⁰

นอกจากสารพิษของยูรีเมียข้างต้น มีสารพิษบางชนิดที่มีคุณลักษณะพิเศษที่เรียกว่า สารพิษของยูรีเมียที่เกิดจากแบคทีเรียในลำไส้ (bacteria-derived uremic toxins) ซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของอาหารที่รับประทาน เช่น อาหารที่มีเส้นใยและจุลชีพบางชนิดลดลง ร่วมกับกรดอะมิโนบางชนิดเพิ่มขึ้น ประกอบกับความผิดปกติของจุลชีพในลำไส้ (altered gut microbiome or dysbiosis) และความไม่แข็งแรงของผนังลำไส้ (leaky gut or gut epithelial barrier breakdown) อันเป็นผลส่วนหนึ่งจากการอักเสบของผนังลำไส้ และการคั่งของสารพิษของยูรีเมียบางชนิด เช่น ยูเรีย ที่ส่งผลให้เกิดการดูดซึมของสารพิษบางชนิดเข้าสู่ร่างกาย โดยบางส่วนผ่านการเปลี่ยนแปลงที่ตับ และส่งผลเสียต่อระบบร่างกายต่าง ๆ รวมถึงระบบหัวใจและหลอดเลือด²¹ **ดั่งรูปที่ 1** ดังนั้นจึงมีการรักษาใหม่เพื่อลดปริมาณสารพิษดังกล่าวในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการปลูกถ่ายไต เช่น การจำกัดโปรตีนบางชนิด การเพิ่มปริมาณคาร์โบไฮเดรตและเส้นใยในอาหาร การเข้ายาถ่าย การใช้สารดูดซับในอาหาร (oral sorbent)

ชนิดเอสที 120 (AST-120) การรักษาด้วยสารโพรไบโอติก พรีไบโอติก และซินไบโอติก ซึ่งยังต้องรอผลจากการศึกษาขนาดใหญ่ต่อไป²² อย่างไรก็ตามนอกจากการรักษาวิธีใหม่เพื่อลดสารพิษของยูรีเมียแล้ว

การพยายามคงไว้ซึ่งการทำงานของไตที่เหลืออยู่ (preserving of residual renal function) ด้วยวิธีการต่าง ๆ ยังคงเป็นวิธีพื้นฐานที่สำคัญที่ช่วยในการลดความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง



รูปที่ 1 สารพิษของยูรีเมียที่เกิดจากแบคทีเรียในลำไส้ ที่มีผลต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

ปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดที่พบเพิ่มเติมเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

ข้อมูลจากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตในอิติตบางการศึกษา พบว่าการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าการล้างไตทางหน้าท้อง (peritoneal dialysis) ภายในช่วง 2 ปีแรก²³ และผลลัพธ์ยังมีความแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค แต่การศึกษาในระยะหลังที่ใช้การวิเคราะห์ทางสถิติที่ซับซ้อนมากขึ้นมีแนวโน้มที่พบว่า การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดไม่มีความแตกต่างกันระหว่างการบำบัดทดแทนไตทั้ง 2 วิธี²⁴⁻²⁵ อย่างไรก็ตามในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีลักษณะจำเพาะของการเกิดความเจ็บป่วยและเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ไม่สม่ำเสมอ (non-uniform) กล่าวคือ ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในวันจันทร์ พุธ และศุกร์ จะมีอัตราการเสียชีวิตในวันจันทร์ สูงที่สุดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในวันอังคาร พฤหัสบดี และเสาร์ จะมีอัตราการเสียชีวิตในวันเสาร์สูงที่สุดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ไม่พบความไม่สม่ำเสมอดังกล่าวในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางหน้าท้อง และไม่พบความไม่สม่ำเสมอนี้ เมื่อพิจารณาการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่น ๆ

ที่นอกเหนือจากโรคหัวใจและหลอดเลือด²⁶ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) ร้อยละ 29 ภายใน 1 ปีหลังจากเริ่มการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และมากถึงร้อยละ 52 ภายใน 2 ปีหลังจากเริ่มการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม²⁷ จึงอาจเป็นไปได้ว่านอกจากปัจจัยที่เกิดจากโรคไตเรื้อรังแล้ว การเปลี่ยนแปลงทางระบบไหลเวียนโลหิตที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วเป็นระยะ ๆ และไม่สม่ำเสมอ (intermittent) ในระหว่างสัปดาห์ที่เกิดจากการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม อาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือดด้วย จึงเกิดแนวคิดที่จะปรับการรักษาโดยการฟอกเลือดให้สม่ำเสมอและบ่อยมากขึ้นในปัจจุบัน

โรคหัวใจและหลอดเลือดที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมนี้ เชื่อว่าเกิดจากการขาดเลือดของกล้ามเนื้อหัวใจที่เกิดขึ้นซ้ำทุกครั้งที่ทำกรฟอกเลือด (myocardial stunning) หรือที่ในอดีตเรียกว่าการขาดเลือดของกล้ามเนื้อหัวใจแอบแฝง (silent myocardial ischemia) เนื่องจากการศึกษาในอดีตพบการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจและระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อหัวใจที่เพิ่มขึ้นขณะทำการฟอกเลือดเป็นหลัก โดยที่ผู้ป่วยไม่มีอาการเจ็บหน้าอก แต่ในปัจจุบันมีเทคโนโลยีที่ใช้ศึกษาการทำงานของหัวใจดีขึ้น ได้แก่ การใช้เครื่องสร้างภาพหัวใจจากสนามแม่เหล็กความเข้มสูง (cardiac magnetic resonance imaging) ที่พบว่าในขณะที่

ที่ทำการฟอกเลือดมีการทำงานที่ลดลงของผนังกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายบางส่วน (segmental left ventricular dysfunction) ในทิศทางเดียวกับการลดลงของเลือดที่ไหลเวียนหัวใจ (cardiac perfusion) โดยความรุนแรงของความผิดปกติดังกล่าวสัมพันธ์กับปริมาณการดั่งสารน้ำออกจากร่างกาย (ultrafiltration rate) และการเกิดความดันเลือดตกในขณะที่ฟอกไต ซึ่งจะดีขึ้นหลังจากจบการฟอกเลือดในแต่ละครั้ง²⁸ นอกจากนี้ยังมีการศึกษายืนยันจากการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงว่าพบการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงเช่นกัน โดยมีความรุนแรงมากในวันแรกของสัปดาห์ที่เว้นช่วงห่างระหว่างการฟอกเลือดนานกว่าวันอื่น ๆ²⁹

เครื่องมือที่ช่วยในการพยากรณ์โรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

องค์ประกอบสำคัญของเวชศาสตร์ป้องกัน (preventive medicine) คือ การจัดลำดับความเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละราย (risk stratification) หรือ การสร้างคะแนนพยากรณ์ความเสี่ยง (prognostic score or risk prediction score) เพื่อเลือกผู้ป่วยรายใดสมควรได้รับการรักษาเพื่อป้องกันโรคต่อไปในอนาคต (primary prophylaxis) การใช้

คะแนนพยากรณ์ความเสี่ยงการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ใช้ในประชากรทั่วไป เช่น คะแนนฟรามิงแฮม (Framingham risk score) และคะแนนประเมินความเสี่ยงจากโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยสมาคมแพทย์โรคหัวใจของสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2013 (atherosclerotic cardiovascular disease risk score by American Heart Association and American College of Cardiology, ASCVD AHA/ACC 2013) สามารถนำมาประยุกต์ใช้ได้กับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แม้จะพบว่ามีความแม่นยำน้อยกว่าในประชากรทั่วไป³⁰ **ดังตารางที่ 2** แต่อาจต้องพิจารณาถึงการทำงานของไต ทั้งอัตราการกรองของไตที่ลดลงและปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นดังกล่าวข้างต้น หรืออาจรวมถึงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ เช่น ระดับฮีโมโกลบิน ระดับแอลบูมินในเลือดร่วมด้วย โดยการเลือกใช้สารเพื่อวัดอัตราการกรองของไต (filtration marker) เพื่อความแม่นยำอาจใช้สารที่ได้รับ การรบกวนจากมวลกล้ามเนื้อและอาหารน้อยกว่าครีเอตินิน เช่น ระดับซิสตาตินซี และโปรตีนเบต้าเทรซ (β-trace protein, BTP) ในเลือด³¹ นอกจากนี้ในอนาคตอาจมีการพัฒนาคะแนนพยากรณ์ ความเสี่ยงที่จำเพาะสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังต่อไป

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่ใช้ในการคำนวณคะแนนฟรามิงแฮมและคะแนน ASCVD AHA/ACC 2013 เพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระยะเวลา 10 ปี

Framingham risk score (2008)	ASCVD AHA/ACC (2013)
เพศ	เพศ
อายุ	อายุ
ระดับคอเลสเตอรอลรวมในเลือด	เชื้อชาติ
ระดับไขมันเอชดีแอลในเลือด	ระดับคอเลสเตอรอลรวมในเลือด
ค่าความดันเลือดตัวบน การกินยาลดความดันเลือด	ระดับไขมันเอชดีแอลและแอลดีแอลในเลือด
โรคเบาหวาน	ค่าความดันเลือดตัวบน ค่าความดันเลือดตัวล่าง
โรคหลอดเลือดหัวใจ หลอดเลือดสมอง หลอดเลือดแดงส่วนปลาย	การกินยาลดความดันเลือด ยาลดระดับไขมันสเตติน ยาแอสไพริน
การสูบบุหรี่	โรคเบาหวาน
	การสูบบุหรี่
ถือว่ามีความเสี่ยงปานกลางถึงสูงเมื่อมีความเสี่ยงตั้งแต่ร้อยละ 10 ขึ้นไป โดยพิจารณาปัจจัยอื่น ๆ ด้วย	ถือว่ามีความเสี่ยงปานกลางถึงสูงเมื่อมีความเสี่ยงตั้งแต่ร้อยละ 7.5 ขึ้นไป โดยพิจารณาปัจจัยอื่น ๆ ด้วย

ASCVD AHA/ACC, atherosclerotic cardiovascular disease risk score by American Heart Association and American College of Cardiology

นอกจากข้อมูลพื้นฐานและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นดังกล่าวแล้ว ยังพบว่าผลการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ที่สามารถพยากรณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้ ดังนี้

1. ระดับของสารพิษของยูรีเมียในเลือดบางชนิด ดังกล่าวข้างต้น
2. ระดับโปรตีนที่บ่งบอกถึงการอักเสบ ชนิดซี (C-reactive protein, CRP) ในเลือดที่มากกว่าหรือเท่ากับ 3 มิลลิกรัมต่อลิตร ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่ใช่จากเบาหวานและยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต เพิ่มโอกาสการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด 1.94 เท่า³²

3. ระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อหัวใจ (cardiac enzyme or cardiac biomarker)³³

- ในผู้ป่วยที่รักษาโดยการฟอกเลือด ระดับสารนาตริยูเรติกเพปไทด์ชนิดเอ (atrial natriuretic peptide, ANP) ที่มากกว่า 34.8 พิโคโมลต่อลิตร เพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ 3.8 เท่า และระดับสารนาตริยูเรติกเพปไทด์ชนิดบี (brain natriuretic peptide, BNP) ที่มากกว่า 36.1 พิโคโมลต่อลิตร เพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ 6.72 เท่า โดยเก็บตัวอย่างเลือดในช่วงเช้าวันที่ไม่ได้ทำการฟอกเลือด

- ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางหน้าท้อง ระดับสารตั้งต้นของนาตริยูเรติกเพปไทด์ชนิดบี (N-terminal pro- BNP) ในเลือดที่มากกว่า 17,534 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร เพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ 7.5 เท่า

4. การวัดที่บ่งชี้ถึงความแข็งตัวของหลอดเลือดแดง (arterial stiffness)

- ความกว้างของชีพจร (pulse pressure) ที่มากขึ้น สัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดประมาณ 1.5 เท่า โดยสามารถใช้พยากรณ์โรคได้ ทั้งที่วัดจากเครื่องวัดความดันแขน (brachial blood pressure) ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 54 มิลลิเมตรปรอท หรือที่วัดจากเครื่องวัดความดันเลือดส่วนกลางโดยอุปกรณ์เฉพาะ (central pulse pressure) ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 42 มิลลิเมตรปรอท³⁴

- ค่าความเร็วคลื่นชีพจร (pulse wave velocity) ซึ่งตรวจโดยใช้เครื่องตรวจคลื่นเสียงสะท้อนแบบดอปเปลอร์ (doppler flow tracing) ที่ตำแหน่งต่าง ๆ โดยตำแหน่งที่มีการศึกษาบ่อยคือ ความเร็วคลื่นชีพจรที่ตำแหน่งหลอดเลือดแดงใหญ่ถึงหลอดเลือดแดงต้นขา (aortic – femoral pulse wave velocity) ที่มากกว่า 12 เมตรต่อวินาที ในผู้ป่วยอายุไม่เกิน 60 ปี ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม สัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น 5 เท่า และค่าความเร็วคลื่นชีพจรนี้จะสูงขึ้นตามอายุที่มากขึ้น³⁵ หรือความแตกต่างกันระหว่างค่าดังกล่าวที่วัดจากแขนสองข้างต่างกันมากกว่า 0.88 เมตรต่อวินาที ก็พบว่าสัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดเช่นกัน

- ดัชนีความดันเลือดระหว่างข้อเท้าและแขน (ankle brachial index, ABI) ซึ่งบ่งบอกถึงโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral arterial disease, PAD) ที่น้อยกว่า 0.9 และมากกว่า 1.3 สัมพันธ์กับ

การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เพิ่มขึ้น 7.2 และ 5.1 เท่าตามลำดับ³⁶

- ความแตกต่างระหว่างความดันเลือดตัวบนระหว่างขาทั้งสองข้างตั้งแต่ 15 มิลลิเมตรปรอท หรือความแตกต่างระหว่างความดันเลือดตัวล่างระหว่างขาทั้งสองข้างตั้งแต่ 10 มิลลิเมตรปรอท พบว่าสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด โดยเป็นอิสระจากค่าดัชนีความดันเลือดระหว่างข้อเท้าและแขน (ABI)³⁷

- ค่าอื่น ๆ ที่วัดได้จากเครื่องมือวัดความดันเลือดส่วนกลาง (central blood pressure) เช่น ค่าดัชนีการแต่งเติม (augmentation index) ไม่พบว่าสัมพันธ์กับการเสียชีวิตหรือการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ยกเว้นค่าดัชนีบัคเบิร์ก (Buckberg index or subendocardial viability ratio, SEVR) ซึ่งเป็นสัดส่วนของพื้นที่ใต้กราฟคลื่นชีพจรของหลอดเลือดแดงใหญ่ (aortic pulse wave) ในช่วงหัวใจคลายตัวเปรียบเทียบกับช่วงที่หัวใจบีบตัว เป็นตัวบ่งชี้ถึงการใช้พลังงานของกล้ามเนื้อหัวใจ โดยพบว่ามีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตโดยรวมมากขึ้น แต่ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ³⁴

- ค่าดัชนีความแข็งของหลอดเลือดแดงต้นคอ ชนิดเบต้า (stiffness parameter of carotid artery β , CA β) ซึ่งวัดจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของหลอดเลือดแดงต้นคอด้วยวิธีเฉพาะ โดยค่าที่มากกว่าค่ามัธยฐานคือ 17.2 ยูนิท³⁸

5. การวัดปริมาณหินปูนเกาะที่ผนังหลอดเลือด (vascular calcification)³⁹

- การประเมินคะแนนภาวะหินปูนเกาะที่หลอดเลือดหัวใจ (coronary artery calcification score) โดยใช้การถ่ายภาพรังสีส่วนตัดอาศัยคอมพิวเตอร์ด้วยวิธีเฉพาะ (Agatston method computed tomography) ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 400 ฮาวส์ฟิลด์ยูนิท (Hounsfield unit, HU) สัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มมากขึ้น 5 เท่า³⁹

- การตรวจพบหินปูนเกาะตามผนังหลอดเลือดรอบนอกในตำแหน่งต่าง ๆ สัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยเฉพาะหากพบการมีหินปูนเกาะหลายตำแหน่ง จะมีความเสี่ยงมากขึ้นโดยประมาณ 2.6 เท่า ต่อ 1 ตำแหน่งที่เพิ่มขึ้น⁴⁰ และการมีหินปูนเกาะที่ผนังหลอดเลือดชั้นกลาง (arterial medial calcification) จะมีความเสี่ยงมากกว่าการมีหินปูนเกาะที่ผนังหลอดเลือดชั้นใน (arterial intimal calcification or atherosclerosis) **ดังรูปที่ 2**⁴¹ โดยสามารถตรวจพบได้ทั้งจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของหลอดเลือดบริเวณต่าง ๆ ซึ่งสามารถตรวจลักษณะเฉพาะอื่น ๆ ของหลอดเลือดที่สามารถช่วยพยากรณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้เช่นกัน เช่น ค่าความยืดหยุ่นของหลอดเลือดแดงข้างคอหรือ carotid incremental elastic modulus ซึ่งมีค่าเฉลี่ยปกติคือ 0.43⁴⁰ หรือการวินิจฉัยด้วยรังสีเอ็กซ์ เช่น ภาวะหินปูนเกาะที่ส่วนโค้งงอของหลอดเลือด

เลือดแดงใหญ่ (aortic arch calcification) จากการตรวจภาพรังสีเอ็กซ์ของช่องอก หรือการมีหินปูนเกาะที่หลอดเลือดแดงใหญ่ส่วนท้องที่พบจากการตรวจภาพรังสีเอ็กซ์ด้านข้างของช่องท้อง (lateral abdominal radiography) จึงมีคำแนะนำระดับ 2 (2C) โดย KDIGO แนะนำให้ส่งตรวจภาพรังสีเอ็กซ์ด้านข้างของช่องท้องเพื่อทดแทนการถ่ายภาพรังสีส่วนตัดอาศัยคอมพิวเตอร์⁴² นอกจากนี้การตรวจภาพรังสีเอ็กซ์ด้านข้างของช่องท้อง ยังสามารถประเมินคะแนนของการมีหินปูนเกาะหลอดเลือดแดงใหญ่ส่วนท้อง ซึ่งมีคะแนนเต็ม 24 คะแนน (Kauppila's abdominal aorta calcification score, AAC-24) **ดังรูปที่ 3** โดยมีค่าที่เป็นจุดตัดในช่วง 6-8 คะแนนซึ่งแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา⁴³ นอกจากนี้สามารถใช้ภาพรังสีเอ็กซ์ในการประเมินภาวะหินปูนเกาะที่ผนังหลอดเลือดที่ตำแหน่งอื่น เช่น มือ เท้า อุ้งเชิงกราน ต้นขา ขา เป็นต้น

- การประเมินคะแนนของการมีหินปูนเกาะหลอดเลือดแดงใหญ่ส่วนท้องโดยใช้การถ่ายภาพรังสีส่วนตัดอาศัยคอมพิวเตอร์ โดยคะแนนที่สูงจะเพิ่มโอกาสการเสียชีวิตและการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด 5.25 เท่า ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง (ค่าเฉลี่ยคะแนน 18.9)⁴³



รูปที่ 2 ภาพ A แสดงหินปูนที่เกาะผนังหลอดเลือดชั้นในของหลอดเลือดแดงต้นขาซ้ายแบบไม่ต่อเนื่อง ภาพ B แสดงหินปูนเกาะที่ผนังหลอดเลือดชั้นกลางของหลอดเลือดแดงต้นขาซ้ายแบบต่อเนื่องเป็นเส้นตามแนวผนังหลอดเลือด ภาพ C แสดงหินปูนเกาะที่ผนังหลอดเลือดแดงในอุ้งเชิงกราน ภาพ D แสดงหินปูนเกาะทั้งผนังชั้นในและผนังชั้นกลางของหลอดเลือดแดงอีลิแอค (ดัดแปลงจาก London และคณะ 2003)⁴¹



แบ่งตำแหน่งที่ให้คะแนนเป็น 8 ตำแหน่ง **ดังภาพ (เลข 1-8)** (ผนังหลอดเลือดแดงใหญ่ (aorta) ที่อยู่หน้าต่อกระดูกสันหลังส่วนเอวที่ 1-4 ที่ผนังหลอดเลือดด้านหน้าและด้านหลัง)

คะแนนในแต่ละตำแหน่ง ดังนี้

- 0 ไม่มีหินปูนเกาะ (ไม่มีความทึบแสงที่ผนังหลอดเลือด)
- 1 มีหินปูนเกาะน้อยกว่า 1 ใน 3 ของแนวผนังหลอดเลือด
- 2 มีหินปูนเกาะมากกว่า 1 ใน 3 แต่ไม่เกิน 2 ใน 3
- 3 มีหินปูนเกาะมากกว่า 2 ใน 3 ของแนวผนังหลอดเลือด

คะแนนรวม AAC คือผลรวมของคะแนนจากทั้ง 8 ตำแหน่ง (0-24 คะแนน)

รูปที่ 3 การประเมินคะแนนของการมีหินปูนเกาะหลอดเลือดแดงใหญ่ส่วนท้องจากการตรวจภาพรังสีเอ็กซ์

6. การวัดความหนาของผนังหลอดเลือด (arterial wall thickness)

- ความหนาของผนังชั้นในและชั้นกลางของหลอดเลือดต้นคอจากการตรวจโดยคลื่นเสียงความถี่สูง (carotid intima-media wall thickness, CIMW) พบว่าสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในบางการศึกษา โดยมีค่ามัธยฐาน 0.82 มิลลิเมตร³⁸

- ขนาดของหลอดเลือดแดงใหญ่ที่ตำแหน่งการแตกสาขาเป็นสองส่วน (aortic bifurcation diameter) ที่ตรวจโดยคลื่นเสียงความถี่สูงของหลอดเลือดแดงใหญ่ที่มากขึ้น โดยค่าเฉลี่ยในประชากรปกติคือ 16.4 มิลลิเมตร⁴⁴

7. การวัดการทำงานของหัวใจ (cardiac function)³⁶

ผลการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของหัวใจที่เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ ความหนาของผนังหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular hypertrophy, LVH) ที่มากกว่า 1.4 เซนติเมตร ซึ่งอ้างอิงจากการศึกษาในผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้องที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน ค่าดัชนีมวลกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular mass index, LVMI) ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีความชัดเจน แต่ค่าเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดเท่ากับ 135.1 กรัมต่อตารางเมตร หรืออาจใช้ค่าสัดส่วนของมวลหัวใจห้องล่างซ้ายที่วัดได้ต่อค่าที่คาดหวัง มากกว่าร้อยละ 28 ขนาดของหัวใจห้องบนซ้าย (left atrial diameter, LAD) ที่มากกว่า 4.7 เซนติเมตร ค่าดัชนีปริมาตรของหัวใจห้องบนซ้าย (left atrial volume index, LAVI) ที่มากกว่า 32 มิลลิเมตรต่อตารางเมตร ซึ่งอ้างอิงศึกษาในผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้อง และค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction, LVEF) ที่น้อยกว่าร้อยละ 55⁴⁵ หรืออาจใช้ค่าอื่นที่บ่งบอกการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายได้ดีเช่นกัน เช่น endocardial fractional shortening และ mid-wall fractional shortening

- ในผู้ป่วยที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายปกติ สามารถใช้ค่าที่เกิดจากการคำนวณจากการดัดแปลงจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของหัวใจมาตรฐาน ซึ่งใช้บ่งบอกความสามารถในการคลายตัว

ของหัวใจ (diastolic function) ในพยากรณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ ได้แก่ ค่าสัดส่วนคลื่นอีต่ออีเอ (E/Ea) ที่มากกว่า 9 จากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของหัวใจแบบดอปเพลอร์ และค่าความเครียดของหัวใจห้องล่างซ้ายในระยะยาวในช่วงบีบตัว (global left ventricular longitudinal systolic strain, GLS) ที่ติดลบน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15

- ค่าสัดส่วนของเวลาในการเคลื่อนที่ของชีพจรที่แขน (brachial pre-ejection period to brachial ejection time, bPEP/bET) ที่วัดได้จากเครื่องวัดดัชนีความดันเลือดระหว่างข้อเท้าและแขน (ABI) โดยเปรียบเทียบกับคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ซึ่งเป็นวิธีประมาณค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายโดยไม่ต้องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของหัวใจที่สูงขึ้น (ค่าเฉลี่ย 0.35 ก่อนการพอกเลือด) พบว่าเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

- ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate variation, HRV) ซึ่งบ่งบอกถึงการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติของหัวใจ (cardiac autonomic nervous system) โดยค่าที่น้อยจะสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของระยะคลื่นอาร์ทีปกติ (standard deviation of all normal RR intervals, SDNN) ที่วัดโดยการติดคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบพกพาตลอด 24 ชั่วโมง ค่าที่น้อยกว่า 75 มิลลิวินาที หรือการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นของความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจที่วิเคราะห์โดยเครื่องมือเฉพาะในช่วงคลื่นความถี่ต่ำ (delta low frequency) ช่วงจบการพอกเลือดเปรียบเทียบกับก่อนพอกเลือดไม่ถึงร้อยละ 5.1

การใช้ประโยชน์จากเครื่องมือการพยากรณ์โรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

การรักษาเพื่อป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในปัจจุบันจะแบ่งโดยอ้างอิงระยะของโรคที่แบ่งตามอัตราการกรองของไตที่ลดลง มากกว่าแบ่งการรักษาตามความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่คำนวณได้จากปัจจัยหรือคะแนนพยากรณ์ความเสี่ยงดังที่กล่าวมาข้างต้นซึ่งเป็นที่ยอมรับในกลุ่มประชากรทั่วไป เช่น การพิจารณาให้ยาลดระดับไขมันในเลือดในกลุ่มประชากรทั่วไปอาจพิจารณาคะแนนพยากรณ์ความเสี่ยงเช่นคะแนน ASCVD AHA/ACC 2013 ในขณะที่ในกลุ่มประชากรโรคไตเรื้อรังแนะนำในการให้ยาลดระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยทุกรายที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป เป็นต้น⁴ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการที่ผู้ป่วยมีการทำงานของไตลดลง ถือว่ามีความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดมากขึ้น อย่างไรก็ตามปัจจัยพยากรณ์ความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจ

และหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่กล่าวมาข้างต้นยังคงมีประโยชน์ในด้านต่าง ๆ ดังนี้

1. ใช้เป็นตัววัดผลของการรักษาหรือยาใหม่ ๆ ในงานวิจัยในอนาคตก่อนที่จะศึกษาผลของการรักษาดังกล่าวต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือการเสียชีวิต ซึ่งต้องใช้เวลายาวนานกว่าในการรวบรวมข้อมูล
2. ใช้ในการให้คำแนะนำและให้ข้อมูลของโรคกับผู้ป่วยและครอบครัว
3. ใช้เป็นแนวทางในการกำหนดความใกล้ชิดในการตรวจติดตามและความถี่ในการเฝ้าระวังการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดด้วยวิธีต่าง ๆ
4. ใช้ในการสร้างคะแนนพยากรณ์ความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดที่จำเพาะต่อกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง อันจะนำไปสู่การจัดลำดับความเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละราย (risk stratification) และเปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาให้จำเพาะกับผู้ป่วยแต่ละรายมากขึ้นในที่สุด

สรุป

โรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยโรคนี้พบได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมากกว่าและที่อายุน้อยกว่าประชากรทั่วไป นอกจากนี้ยังพบโรคหัวใจและหลอดเลือดหลากหลายชนิด ซึ่งนอกเหนือจากปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดต่าง ๆ ที่พบได้ในประชากรทั่วไป เช่น โรคเบาหวาน ภาวะอ้วน และการสูบบุหรี่ ยังพบปัจจัยเสี่ยงอื่นที่จำเพาะกับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เช่น อัตราการกรองของไตที่ลดลง การมีโปรตีนหรือแอลบูมินรั่วในปัสสาวะเพิ่มขึ้น และความเปลี่ยนแปลงของสารต่าง ๆ ในร่างกายที่เป็นผลจากการทำงานของไตที่ลดลง เช่น ไซมันเอชดีแอล ความผิดปกติของมวลกระดูกในผู้ป่วยโรคไต สารพอสเฟต ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ สารกระตุ้นการเจริญของเซลล์ไฟโบรบลาสต์ 23 การมีหินปูนเกาะที่ผนังหลอดเลือดแดง ความแข็งตัวของผนังหลอดเลือดแดง (arterial stiffness) การคั่งของน้ำและเกลือจนเป็นเหตุให้ความดันเลือดสูงขึ้น และสารพิษของยูรีเมียหลายชนิดซึ่งได้รับความสนใจมากขึ้นในปัจจุบัน การพยากรณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคตในผู้ป่วยโรคไต อาจใช้คะแนนพยากรณ์ความเสี่ยงเช่นเดียวกับที่ยอมรับในประชากรทั่วไป หรือปัจจัยพยากรณ์โรคอื่น ทั้งสารเคมีในเลือดบางชนิด การตรวจวัดความดันเลือดด้วยวิธีพิเศษ การตรวจภาพรังสีเอ็กซ์และการถ่ายภาพรังสีส่วนตัดอาศัยคอมพิวเตอร์ของหลอดเลือดหัวใจและช่องท้อง เพื่อหาภาวะหินปูนเกาะที่ผนังหลอดเลือดตำแหน่งต่าง ๆ และการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของทั้งหัวใจและหลอดเลือดที่ตำแหน่งต่าง ๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:S112-9.
2. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HL, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013;382:339-52.
3. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns B, Klarenbach S, Pannu N, et al. Impact of age on the association between CKD and the risk of future coronary events. *Am J Kidney Dis.* 2014;64: 375-82.
4. Tonelli M, Wanner C, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2014; 160:182-9.
5. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts:a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375: 2073-81.
6. Skorecki K, Chertow G, Marsden P, Taal M, Yu A. *Brenner and Rector's the kidney.* 2 vols. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
7. Hallan S. Cardiovascular disease prevention in CKD. *Am J Kidney Dis* 2014;64:326-8.
8. Seiler S, Reichart B, Roth D, Seibert E, Fliser D, Heine G. FGF-23 and future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease before initiation of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:3983-9.
9. Gutiérrez O, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain J, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008;359:584-92.
10. Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Ciałkowska-Rysz A, Olszewski R, Rysz J. Impact of vitamin D on the cardiovascular system in advanced chronic Kidney Disease (CKD) and dialysis patients. *Nutrients.* 2018;10:709.
11. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt K, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009; 361:2019-32.
12. Shafi T, Powe NR, Meyer TW, Hwang S, Hai X, Melamed ML, et al. Trimethylamine N-oxide and cardiovascular events in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2016;28:321-31.
13. Shafi T, Hostetter TH, Meyer TW, Hwang S, Hai X, Melamed ML, et al. Serum asymmetric and symmetric dimethylarginine and morbidity and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2017;70:48-58.
14. Wolley M, Jardine M, Hutchison CA. Exploring the clinical relevance of providing increased removal of large middle molecules. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:805-14.
15. Liabeuf S, Lenglet A, Desjardins L, Neiryneck N, Glorieux G, Lemke H-D, et al. Plasma beta-2 microglobulin is associated with cardiovascular disease in uremic patients. *Kidney Int.* 2012;82: 1297-303.
16. Tong M, Carrero JJ, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbürger O, Bárány P, et al. Plasma Pentraxin 3 in patients with chronic kidney disease: associations with renal function, protein-energy wasting, cardiovascular disease, and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:889-97.
17. Lorenz G, Schmalenberg M, Kimmner S, Haller B, Steubl D, Pham D, et al. Mortality prediction in stable hemodialysis patients is refined by YKL-40, a 40-kDa glycoprotein associated with inflammation. *Kidney Int.* 2018;93:221-30.
18. Carrero JJ, Kyriazis J, Sonmez A, Tzanakis I, Qureshi AR, Stenvinkel P, et al. Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;7:207-15.

19. Shafi T, Sirich TL, Meyer TW, Hostetter TH, Plummer NS, Hwang S, et al. Results of the HEMO study suggest that p-cresol sulfate and indoxyl sulfate are not associated with cardiovascular outcomes. *Kidney Int.* 2017;92: 1484–92.
20. Nongnuch A, Davenport A. Skin autofluorescence advanced glycosylation end products as an independent predictor of mortality in high flux haemodialysis and haemodialysis patients. *Nephrology.* 2015;20:862–7.
21. Lau WL, Savoj J, Nakata MB, Vaziri ND. Altered microbiome in chronic kidney disease: systemic effects of gut-derived uremic toxins. *Clin Sci.* 2018;132:509–22.
22. Pisano A, D'Arrigo G, Coppolino G, Bolignano D. Biotic supplements for renal patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2018;10:1224.
23. Collins A, Hao W, Xia H, Ebben J, Everson S, Constantini E et al. Mortality risks of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:1065-74.
24. Wong B, Ravani P, Oliver M, Holroyd-Leduc J, Venturato L, Garg A et al. Comparison of patient survival between hemodialysis and peritoneal dialysis among patients eligible for both modalities. *Am J Kidney Dis.* 2018;71:344-51.
25. Refaat H, Sany D, Mohab A, Ezzat H. Comparing dialysis modality and cardiovascular mortality in patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial.* 2016;32:22-31.
26. Bleyer A, Russell G, Satko S. Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999;55:1553-9.
27. Herzog C, Ma J, Collins A. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med.* 1998;339:799-805.
28. Buchanan C, Mohammed A, Cox E, Köhler K, Canaud B, Taal M, et al. Intradialytic cardiac magnetic resonance imaging to assess cardiovascular responses in a short-term trial of hemodiafiltration and hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2016;28: 1269-77.
29. Loutradis C, Sarafidis P, Papadopoulos C, Papagianni A, Zoccali C. The ebb and flow of echocardiographic cardiac function parameters in relationship to hemodialysis treatment in patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:1372-81.
30. Mora SC, Goicoechea M, Torres E, Verdalles Ú, José APD, Verde E, et al. Cardiovascular risk prediction in chronic kidney disease patients. *Nefrología.* 2017;37:293–300.
31. Tangri N, Inker LA, Tighiouart H, Sorensen E, Menon V, Beck G, et al. Filtration markers may have prognostic value independent of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol.* 2011;23:351–9.
32. Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68:766–72.
33. Wang AY-M, Lai K-N. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1643–52.
34. Rahman M, Hsu JY, Desai N, Hsu C-Y, Anderson AH, Appel LJ, et al. Central blood pressure and cardiovascular outcomes in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:585–95.
35. Ferreira J, Girerd N, Pannier B, Rossignol P, London G. High pulse-wave velocity defines a very high cardiovascular risk cohort of dialysis patients under age 60. *Am J Nephrol.* 2016;45:72-81.
36. Chen S, Huang J, Su H, Chiu Y, Chang J, Hwang S, et al. Prognostic cardiovascular markers in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43: 1388-407.
37. Chen S-C, Chang J-M, Tsai Y-C, Tsai J-C, Su H-M, Hwang S-J, et al. Association of interleg BP difference with overall and cardiovascular mortality in hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7: 1646–53.
38. Shoji T, Maekawa K, Emoto M, Okuno S, Yamakawa T, Ishimura E, et al. Arterial stiffness predicts cardiovascular death independent of arterial thickness in a cohort of hemodialysis patients. *Atherosclerosis.* 2010;210:145–9.

39. Cano-Megías M, Guisado-Vasco P, Bouarich H, Fuente GD, Sequera-Ortiz PD, Álvarez-Sanz C, et al. Coronary calcification as a predictor of cardiovascular mortality in advanced chronic kidney disease: a prospective long-term follow-up study. *BMC Nephrol.* 2019; 20:188.
40. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001;38:938–42.
41. London GM. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1731–40.
42. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017. clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1–59.
43. Niu Q, Hong Y, Lee C-H, Men C, Zhao H, Zuo L. Abdominal aortic calcification can predict all-cause mortality and CV events in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13:e0204526.
44. London GM, Safar ME, Pannier B. Aortic aging in ESRD: structural, hemodynamic, and mortality implications. *J Am Soc Nephrol.* 2015;27:1837–46.
45. Chen S-C, Chang J-M, Liu W-C, Huang J-C, Tsai J-C, Lin M-Y, et al. Echocardiographic parameters are independently associated with increased cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;27: 1064–70.

Review Article

Particulate matter and chronic kidney disease

Patrika Takrutkaeo, Kajohnsak Noppakun

Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chiangmai University

Abstract

Air pollution is currently increasing. It causes numerous health problems especially respiratory and cardiovascular morbidity. Air pollution is associated with increased mortality rates, hospitalization and deteriorating quality of life. However, the impact of particulate matter (PM) on kidney function and chronic kidney disease is still questionable. Most evidence stems from epidemiologic and animal experimental studies. Thus, direct relationship between air pollution and development of chronic kidney disease remains skeptical. Currently, emerging evidence supports the pathogenesis of air pollution on deteriorating kidney function. Inhaled PM can trigger autonomic nervous system imbalance, activate inflammatory responses, vascular endothelial dysfunction and arterial vasoconstriction leading to worsening kidney function and development of chronic kidney disease. Thus, responsible authorities and society have to be made aware of this threatening condition.

Keywords: particulate matter, kidney function

Review Article

ฝุ่นละอองพีเอ็มกับโรคไตเรื้อรัง

ภัทริกา ตะกรุดแก้ว, ขจรศักดิ์ นพคุณ

หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

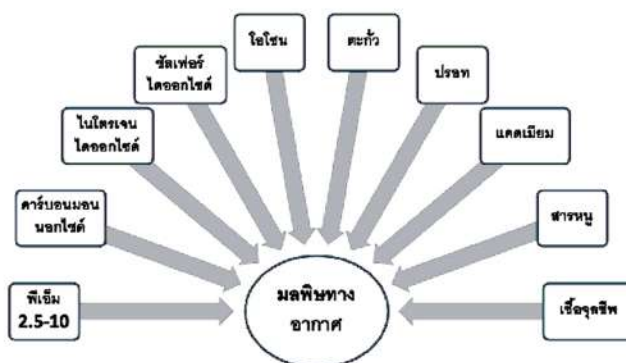
ในปัจจุบันมลพิษทางอากาศมีปริมาณมากขึ้น โดยเฉพาะฝุ่นละอองพีเอ็ม ถือเป็นปัญหาสำคัญที่ส่งผลกระทบต่อสุขภาพในด้านต่าง ๆ ทั้งระบบหายใจ ระบบหัวใจและหลอดเลือด สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น การรักษาตัวในโรงพยาบาลที่เพิ่มขึ้น และคุณภาพชีวิตที่แย่ลง ผลกระทบของฝุ่นละอองพีเอ็มต่อการทำงานของไตหรือการเกิดโรคไตเรื้อรังยังเป็นข้อสงสัย การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในเชิงระบาดวิทยาและในสัตว์ทดลองเท่านั้น ระดับความน่าเชื่อถือจึงยังไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่ามลพิษทางอากาศเกี่ยวข้องกับโรคไตเรื้อรังโดยตรง อย่างไรก็ตาม เริ่มมีหลักฐานที่สนับสนุนและเสนอแนะกลไกการเกิดพยาธิสภาพของมลพิษทางอากาศต่อการทำงานของไตเพิ่มมากขึ้นคือ การสูดดมพีเอ็มจะรบกวนสมดุลของระบบประสาทอัตโนมัติ กระตุ้นปฏิกิริยาการอักเสบ เกิดการทำลายเยื่อหลอดเลือด และเกิดการหดตัวของหลอดเลือดแดง จนนำไปสู่การทำงานของไตที่เสื่อมลงและเกิดโรคไตเรื้อรัง ดังนั้น ทุกภาคส่วนจึงต้องมีการตระหนักและดูแลป้องกันอันตรายจากฝุ่นละอองพีเอ็มนี้

คำสำคัญ: ฝุ่นละอองพีเอ็ม, โรคไตเรื้อรัง

ต้องการสำเนาต้นฉบับ ติดต่อ นพ.ขจรศักดิ์ นพคุณ หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เลขที่ 110 ถ.อินทราวโรส ต.ศรีภูมิ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200 E-mail: kajohnsak.noppakun@cmu.ac.th

บทนำ

มลพิษทางอากาศประกอบด้วยสารและอนุภาคต่าง ๆ แขนวลอยในอากาศ ได้แก่ ส่วนที่เป็นแก๊ส อนุภาคทั้งที่เป็นสารอินทรีย์และอนินทรีย์ รวมถึงสารเคมีชนิดต่าง ๆ และเชื้อจุลินทรีย์ที่สามารถก่อให้เกิดโรคทางระบบหายใจได้ ฝุ่นละอองที่เป็นอนุภาคเรียกว่า “พีเอ็ม (particulate matter, PM)” มีแหล่งที่มาจากการสันดาปเชื้อเพลิง เช่น ถ่านหิน น้ำมันเบนซิน และน้ำมันดีเซล พีเอ็มแบ่งขนาดตามเส้นผ่านศูนย์กลางทางอากาศพลศาสตร์ กล่าวคืออนุภาคที่มีความสามารถในการปลิวฟุ้งได้เหมือนกับอนุภาคสมมติทรงกลมที่มีความหนาแน่น 1 กรัมต่อมิลลิลิตร¹ เช่น พีเอ็ม 10 (PM10) คืออนุภาคที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางเท่ากับ 10 ไมครอน พีเอ็ม 2.5 (PM2.5) คืออนุภาคที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางเท่ากับ 2.5 ไมครอน เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีการแบ่งเป็นช่วงขนาดต่าง ๆ ได้แก่ พีเอ็มแบบหยาบมาก คือมีขนาดของอนุภาคใหญ่กว่า 10 ไมครอน พีเอ็มแบบหยาบ คือมีขนาดของอนุภาค 2.5 ถึง 10 ไมครอน พีเอ็มแบบละเอียด คือมีขนาดของอนุภาค 0.1 ถึง 2.5 ไมครอน และพีเอ็มแบบละเอียดมาก คือมีขนาดของอนุภาคไม่เกิน 0.1 ไมครอน สำหรับมลพิษที่เป็นแก๊ส เช่น คาร์บอนมอนอกไซด์ (carbon monoxide, CO) ไนโตรเจนไดออกไซด์ (nitrogen dioxide, NO₂) ซัลเฟอร์ไดออกไซด์ (sulfur dioxide, SO₂) เป็นต้น สารโลหะหนักปนเปื้อน เช่น ตะกั่ว ปรอท แคดเมียม เป็นต้น **ดั่งรูปที่ 1**



รูปที่ 1 ส่วนประกอบของมลพิษทางอากาศ ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง หมายเลข 21

ปัจจุบันมีการศึกษาความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่างมลพิษทางอากาศและผลกระทบต่อสุขภาพ โดยเฉพาะต่อระบบหายใจซึ่งเป็นระบบที่สัมผัสกับอากาศและสารปนเปื้อนในอากาศโดยตรง พบว่ามลพิษทางอากาศทำให้มีการอักเสบของเนื้อเยื่อผิวในหลอดลมขนาดกลางและขนาดเล็ก รายงานในประเทศจีนพบว่าระดับมลพิษในอากาศสัมพันธ์โดยตรงกับการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินในผู้ป่วยที่มีโรคหลอดลมอยู่ก่อน เช่น โรคถุงลมโป่งพอง และโรคหอบหืด กล่าวคือความเข้มข้นของพีเอ็ม 2.5 ที่เพิ่มขึ้นทุก ๆ 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตรจะมีอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเพิ่มขึ้น

ร้อยละ 3.1 และมีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นร้อยละ 2.5^2 มลพิษทางอากาศยังส่งผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด การสัมผัสพีเอ็ม 2.5 สัมพันธ์กับการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน หัวใจเต้นผิดจังหวะ และโรคหลอดเลือดสมองที่เพิ่มขึ้น³

สำหรับประเทศไทย รายงานในปี พ.ศ. 2550 ถึง พ.ศ. 2551 พบว่าประชากรไทยจำนวน 3,459 ราย ได้รับการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรัง 628 ราย คิดเป็นความชุกในการเกิดโรคเท่ากับร้อยละ 17.5 จำแนกเป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 1, 2, 3 และ 4 เท่ากับร้อยละ 3.3, 5.6, 7.5 และ 1.1 ตามลำดับ โดยพบโรคไตเรื้อรังมากในกรุงเทพฯ ภาคตะวันออกเฉยเหนือ และภาคเหนือ สาเหตุหลักของโรคเกิดจากโรคเบาหวานและความดันโลหิตสูง⁴ นอกจากนี้มีงานวิจัยขนาดใหญ่จากเมืองซานฟรานซิสโก ประเทศสหรัฐอเมริกา ได้ศึกษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตหรือปลูกถ่ายไตจำนวนประมาณหนึ่งล้านคน พบว่าอัตราการกรองของไตที่ลดลงสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด การเสียชีวิต และการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁵ กล่าวได้ว่า นอกจากปัจจัยเสี่ยงแบบดั้งเดิมแล้ว โรคไตเรื้อรังถือเป็นปัจจัยหลักในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเช่นกัน อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังประมาณ 1 ใน 3 ยังไม่ทราบสาเหตุของโรคไตเรื้อรังชัดเจน

ผลกระทบของมลพิษทางอากาศต่อการทำงานของไต

ปัจจุบันจึงเริ่มมีการศึกษาผลกระทบของมลพิษทางอากาศต่อไตมากขึ้น หลายประเทศมีการนำระบบตรวจวัดปริมาณฝุ่นละอองไปติดตั้งในพื้นที่ต่าง ๆ พบว่าผู้ที่อยู่ในพื้นที่ที่มีมลพิษทางอากาศมากกว่า จะมีการทำงานของไตเสื่อมลง เริ่มเป็นโรคไตเรื้อรังเร็วขึ้น มีอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและเสียชีวิตมากกว่าผู้ที่อยู่ในพื้นที่ที่มีมลพิษทางอากาศน้อยกว่า เริ่มจากการศึกษาในประเทศอังกฤษ ที่เมืองรันคอร์น⁶ ซึ่งเป็นเมืองอุตสาหกรรม พบการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับโรคไตเพิ่มขึ้น ในประชากรที่อาศัยอยู่ใกล้โรงงานอุตสาหกรรมภายในระยะ 2 กิโลเมตร เมื่อเทียบกับประชากรที่อาศัยห่างออกไปในระยะ 2.01 ถึง 7.5 กิโลเมตร การตายเพิ่มเป็น 1.31 เท่าในเพศชาย และ 1.61 เท่าในเพศหญิงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาที่เมืองบอสตัน ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ระหว่างปี พ.ศ. 2542 ถึง พ.ศ. 2547 จำนวน 1,103 ราย จากการวิเคราะห์แบบถดถอยพบว่า ผู้ป่วยที่อยู่อาศัยใกล้กับถนนสายหลักมีอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสโดยประมาณ (estimated glomerular filtration rate, eGFR) ต่ำกว่าผู้ป่วยที่อยู่อาศัยห่างไกลออกไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยที่อยู่อาศัยใกล้ถนนสายหลักเป็นระยะทาง 50 เมตร ค่า eGFR น้อยกว่าผู้ป่วยที่อยู่อาศัยห่างจากถนนสายหลัก 1,000 เมตร เท่ากับ 3.9 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร นอกจากนี้ eGFR

จะลดลงและแตกต่างกันอย่างเห็นได้ชัดเมื่อประชากรกลุ่มนี้มีอายุเพิ่มขึ้นอีก 4 ปี โดยไม่ขึ้นกับเพศ เชื้อชาติ โรคประจำตัวและสถานะทางเศรษฐกิจสังคม อย่างไรก็ตามการนำผลของการศึกษานี้ไปใช้กับกลุ่มประชากรทั่วไปยังเป็นข้อสงสัย เนื่องจากเป็นข้อมูลที่ได้จากกลุ่มผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ⁷

การศึกษาในทวีปเอเชียที่ประเทศไต้หวัน ระหว่างปี พ.ศ. 2550-2552 มีผู้เข้าร่วมจำนวน 21,656 ราย พบว่าค่าของพีเอ็ม 10 ที่เพิ่มขึ้นทุก ๆ 5.83 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตรต่อปี ซึ่งเป็นค่ากลางของพิสัยระหว่างควอไทล์สัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการลดลงของ eGFR 0.69 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ระหว่าง -0.89 ถึง -0.48 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร) และสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรังเป็น 1.15 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ระหว่าง 1.07 ถึง 1.23) นอกจากนี้ยังพบว่าพีเอ็มแบบหยาบที่เพิ่มขึ้นทุก ๆ 6.59 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตรต่อปี สัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการลดลงของ eGFR 1.06 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ระหว่าง -1.32 ถึง -0.81 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร) และสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรังเป็น 1.26 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ระหว่าง 1.15 ถึง 1.38) อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์แบบแยกส่วนพบว่า ความสัมพันธ์ระหว่างพีเอ็ม 10 และพีเอ็มแบบหยาบกับโรคไตเรื้อรังจำกัดเฉพาะในกลุ่มผู้ที่อายุน้อยกว่า 65 ปี เพศหญิง และผู้ที่เป็นความดันโลหิตสูง จากการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างพีเอ็ม 2.5 กับการทำงานของไต และไม่ได้ศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างมลพิษทางอากาศกับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ⁸

การศึกษาต่อมาในประชากรที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป จำนวน 8,497 ราย มีอายุเฉลี่ย 74.2 ปี ค่าเฉลี่ยของ eGFR เท่ากับ 69.1 ± 16.5 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร เมื่อใช้การวิเคราะห์แบบถดถอยเพื่อประเมินการสัมผัสมลพิษทางอากาศจริงในระยะเวลา 1 ปี พบว่าการเพิ่มขึ้นของพีเอ็ม 10 พีเอ็มแบบหยาบ ค่าการดูดซับพีเอ็ม 2.5 และไนโตรเจนไดออกไซด์จำนวน 1 พิสัยระหว่างควอไทล์สัมพันธ์กับการลดลงของ eGFR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับร้อยละ 1.05, 1.07, 1.07 และ 0.84 ตามลำดับ สัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 1.14, 1.13, 1.13 และ 1.07 เท่าตามลำดับ นอกจากนี้ยังสัมพันธ์กับการเพิ่มภาวะเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 1.13, 1.13, 1.11 และ 1.07 เท่าตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างมลพิษทางอากาศกับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะจากการตรวจด้วยแถบจุ่มตรวจปัสสาวะ⁹

การศึกษาจากประเทศเกาหลีได้ผลขัดแย้งกับการศึกษาข้างต้น กล่าวคือ การศึกษาในประชากรจำนวน 24,407 ราย พบว่าการเพิ่มขึ้นของพีเอ็ม 10 และไนโตรเจนไดออกไซด์ในอากาศจำนวน 1 พิสัย

ระหว่างควอไทล์สัมพันธ์กับการลดลงของ eGFR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับร้อยละ 0.46 และ 0.85 ตามลำดับ แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรังหลังจากปรับค่าตัวแปรต่าง ๆ แล้ว¹⁰

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างการสัมผัสพีเอ็ม 2.5 กับความเสี่ยงในการเกิด membranous nephropathy โดยการตัดชิ้นเนื้อไตในผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 71,151 ราย จากโรงพยาบาล 938 แห่ง ใน 282 เมืองในประเทศจีน ระหว่างปี พ.ศ. 2547-2557 พบว่ามีความสัมพันธ์กันแบบไม่เป็นเส้นตรง ผลการศึกษาพบการสัมผัสพีเอ็ม 2.5 อยู่ระหว่าง 6 ถึง 114 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 52.6 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร โดยในพื้นที่ที่มีพีเอ็ม 2.5 มากกว่า 70 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร โดยทุก ๆ ความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้น 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร จะเพิ่มการเกิด membranous nephropathy อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 1.14 เท่า¹¹

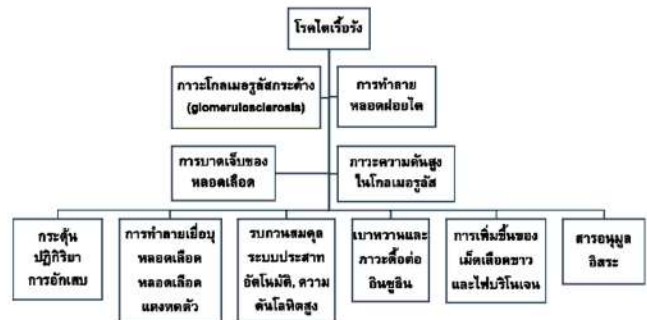
การศึกษาแบบสังเกตในประเทศสหรัฐอเมริกาซึ่งเป็นการศึกษาขนาดใหญ่ที่พบว่ามลพิษทางอากาศ โดยเฉพาะพีเอ็ม 2.5 มีผลกระทบต่อการทำงานของไตที่เสื่อมลง ตลอดจนการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายโดย Bowe และคณะ¹² ได้ทำการศึกษาทหารผ่านศึกจำนวน 2,482,737 ราย ทำการตรวจวัดการสัมผัสพีเอ็ม 2.5 โดยอาศัยข้อมูลดาวเทียมขององค์การบริหารการบินและอวกาศแห่งชาติ (The National Aeronautics and Space Administration, NASA) และติดตามเป็นเวลาเฉลี่ย 8.52 ปี มีค่ามัธยฐานความเข้มข้นของพีเอ็ม 2.5 ตั้งต้นเท่ากับ 11.8 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์เท่ากับ 10.1 ถึง 13.7 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร ผลการศึกษาพบว่าพีเอ็ม 2.5 ที่เพิ่มขึ้น 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร สัมพันธ์กับการลดลงของ eGFR ที่น้อยกว่า 60 มิลลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร เท่ากับ 1.21 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ระหว่าง 1.14 ถึง 1.29) สัมพันธ์กับการลดลงของ eGFR ร้อยละ 30 เทียบกับค่าตั้งต้น 1.28 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ระหว่าง 1.18 ถึง 1.39) สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคไตเรื้อรัง 1.27 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ระหว่าง 1.17 ถึง 1.38) และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย 1.26 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ระหว่าง ระหว่าง 1.17 ถึง 1.35)

การศึกษาต่อมาของ Bowe และคณะ¹³ เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างพีเอ็มแบบหยาบ ไนโตรเจนไดออกไซด์ และคาร์บอนมอนนอกไซด์ กับความเสี่ยงการเกิดโรคไต ได้แก่ อุบัติการณ์ของการเกิด eGFR ที่น้อยกว่า 60 มิลลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร อุบัติการณ์ของการเกิดโรคไตเรื้อรัง การลดลงของ eGFR มากกว่าร้อยละ 30 จากค่าตั้งต้น และการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 2,010,398 ราย ติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 8.52 ปี ความเข้มข้นของพีเอ็ม 10 มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 20.45 ไมโครกรัม

ต่อลูกบาศก์เมตร ค่ามัธยฐานของไนโตรเจนไดออกไซด์ และคาร์บอนมอนนอกไซด์เท่ากับ 14.54 และ 0.51 พีเอ็ม 10 พบว่าความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้นของพีเอ็ม 10 ไนโตรเจนไดออกไซด์ และคาร์บอนมอนนอกไซด์ สัมพันธ์กับอุบัติการณ์ของการเกิด eGFR ที่น้อยกว่า 60 มิลลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี relative risk เท่ากับ 1.07, 1.09 และ 1.09 ตามลำดับ ความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้นของพีเอ็ม 10 ไนโตรเจนไดออกไซด์ และคาร์บอนมอนนอกไซด์ สัมพันธ์กับอุบัติการณ์การเกิดโรคไตเรื้อรังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้วย relative risk เท่ากับ 1.07, 1.09 และ 1.10 ตามลำดับ ความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้นของพีเอ็ม 10 ไนโตรเจนไดออกไซด์ และคาร์บอนมอนนอกไซด์ สัมพันธ์กับการลดลงของ eGFR มากกว่าร้อยละ 30 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้วย relative risk เท่ากับ 1.08, 1.12 และ 1.09 ตามลำดับ นอกจากนี้ความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้นของพีเอ็ม 10 และไนโตรเจนไดออกไซด์ ยังสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี relative risk เท่ากับ 1.09 ที่เท่ากัน การศึกษาข้างต้นกล่าวได้ว่าฝุ่นละอองพีเอ็ม 10 ไนโตรเจนไดออกไซด์ และคาร์บอนมอนนอกไซด์ ส่วนส่งผลกระทบต่อการทำงานของไตที่ลดลงและเพิ่มการเกิดโรคไตเรื้อรัง การศึกษานี้เป็นการศึกษาขนาดใหญ่ในกลุ่มทหารผ่านศึก ข้อมูลที่ได้จึงค่อนข้างจำเพาะกับคนสูงอายุ ประชาคมผิวขาว มากกว่ากลุ่มประชากรอื่น อีกทั้งไม่สามารถควบคุมปัจจัยกวนอื่น ๆ ที่มีผลต่อการทำงานของไตได้

พยาธิสภาพของไตที่เกิดจากมลพิษทางอากาศ

การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในเชิงระบาดวิทยาซึ่งยังไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่ามลพิษทางอากาศเกี่ยวข้องกับโรคไตเรื้อรังโดยตรงหรือไม่ สำหรับกลไกการเกิดพยาธิสภาพของไตที่เกิดจากมลพิษทางอากาศนั้นมีสมมติฐานหลายกลไก ได้แก่ การสูดดมฝุ่นละอองรบกวนสมดุลของระบบประสาทอัตโนมัติ กระตุ้นปฏิกิริยาการอักเสบ การเสื่อมสภาพของเยื่อหลอดเลือด และการหดตัวของหลอดเลือดแดง ซึ่งนำไปสู่ภาวะความดันโลหิตสูง โดยเฉพาะในช่วงเวลาถ่วงคืนหรือตอนนอนหลับ¹⁴ ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 กลไกการเกิดพยาธิสภาพของไตที่เกิดจากมลพิษทางอากาศ ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1

การศึกษาการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดแดงในสัตว์ทดลองที่สัมผัสกับพีเอ็ม 2.5 เป็นการศึกษาแบบสุ่มในหนูที่ขาด apolipoprotein-E (Apo-E) และได้รับอาหารที่มีไขมันสูง แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มควบคุมคือสัมผัสกับอากาศที่กรองแล้ว และกลุ่มที่สัมผัสกับพีเอ็ม 2.5 นาน 6 ชั่วโมงต่อวัน 5 วันต่อสัปดาห์ ติดต่อกันเป็นเวลา 6 เดือน ผลการทดลองพบว่ากลุ่มที่สัมผัสกับพีเอ็ม 2.5 มีค่าเฉลี่ยของพื้นที่ในการเกิดหลอดเลือดแดงใหญ่ในทรวงอกและช่องท้องแข็งตัวเท่ากับร้อยละ 41.5 เทียบกับร้อยละ 26.2 ในกลุ่มควบคุม และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกลุ่มที่สัมผัสกับพีเอ็ม 2.5 กับกลุ่มควบคุม พบปริมาณไขมันที่หลอดเลือดแดงใหญ่จากการวัดด้วยวิธี oil red-O staining เพิ่มขึ้น 1.5 เท่า พบการหดตัวของหลอดเลือดแดงระดับอกเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อได้ยา phenylephrine และ serotonin ในทางกลับกันต้องใช้ยา acetylcholine เพื่อให้หลอดเลือดขยายตัวปริมาณสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบปริมาณเม็ดเลือดขาวแมโครเฟจ สารอนุมูลอิสระ และ protein nitration product 3-nitrotyrosine ที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่สัมผัสกับพีเอ็ม 2.5 เทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁵ การศึกษานี้สนับสนุนว่าพีเอ็ม 2.5 สัมพันธ์กับปฏิกิริยาการอักเสบ การเกิดหลอดเลือดแดงแข็งตัวและการหดตัวของหลอดเลือดแดงในทรวงอกและช่องท้อง เป็นการศึกษาในสัตว์ทดลองที่สามารถควบคุมปัจจัยต่าง ๆ ได้ อย่างไรก็ตามการทดลองนี้ไม่สามารถอธิบายปฏิสัมพันธ์ระหว่างการขาด apolipoprotein-E การได้รับอาหารไขมันสูงและพีเอ็ม 2.5 ได้ รวมทั้งไม่มีการศึกษาผลต่อหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงไตโดยตรง การศึกษาเชิงสังเกตในประเทศเยอรมนี¹⁶ ผู้เข้าร่วม 4,814 ราย เป็นผู้อาศัยในชุมชนที่มีมลพิษทางการจราจร ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของพีเอ็ม 2.5 เท่ากับ 16.8 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร เมื่อติดตามไปเป็นเวลา 1 ปี พบว่าพีเอ็ม 2.5 สัมพันธ์กับการหนาตัวของผนังหลอดเลือดคาโรทิดทั้งชั้นในและชั้นกลางอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติร้อยละ 4.3 โดยเห็นความสัมพันธ์ชัดเจนในผู้ที่มิอาจสูบบุหรี่ น้ำหนักเกิน ได้รับยาลดไขมันในกลุ่ม statin ซึ่งอาจเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดอยู่แล้ว การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างพีเอ็ม 10 กับการหนาตัวของผนังหลอดเลือดคาโรทิดหลังจากปรับค่าตัวแปรต่าง ๆ แล้ว จึงอธิบายได้ว่าพีเอ็มมีผลต่อการหนาตัวของหลอดเลือดโดยเฉพาะพีเอ็มขนาดเล็กที่สามารถผ่านระบบหายใจไปที่หลอดเลือดได้ดีกว่าพีเอ็มขนาดใหญ่ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีการติดตามเป็นเวลา 1 ปี อาจทำให้ไม่เห็นผลลัพธ์ในระยะยาว รวมทั้งไม่มีการเก็บสารที่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

การศึกษาเชิงทดลองในหนูที่ถูกทำให้เป็นเบาหวานชนิดที่ 1 แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับพีเอ็ม 2.5 เป็นระยะเวลา 16 สัปดาห์ ความเข้มข้นเฉลี่ย 13.30 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร เทียบกับกลุ่มที่ได้รับอากาศที่กรองแล้ว ความเข้มข้นเฉลี่ยพีเอ็ม 2.5 เท่ากับ 0.13 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร ผลการศึกษาพบว่าสารที่เป็นดัชนีชี้วัด

ทางชีวภาพในกลุ่มที่ได้รับพีเอ็ม 2.5 สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ฮีโมโกลบินเอวันซี อินเตอร์ลิวคิน-6 ไซโตไคน์ แต่ไม่พบความแตกต่างของค่าครีเอทีนิน คอเลสเตอรอล ไตรกลีเซอไรด์ สารที่เอ็นเอ็ฟแอลฟา และระดับโปรตีนในปัสสาวะ เมื่อนำผลชิ้นเนื้อไตไปตรวจพบภาวะไกลเมอรูลัสกระด้างที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับพีเอ็ม 2.5 ร้อยละ 47.2 เทียบกับกลุ่มควบคุมร้อยละ 30.6 และมีค่าดัชนีการทำลายต่อหน่วยไตมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁷

จากพยาธิสภาพเนื้อไตในหนูทดลองสอดคล้องกับโรคเบาหวานซึ่งผ่านกลไกการขาดเลือดและนำไปสู่ภาวะไกลเมอรูลัสกระด้าง แต่การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าพีเอ็ม 2.5 ส่งเสริมการเกิดภาวะไกลเมอรูลัสกระด้างที่เพิ่มขึ้น ร่วมกับการทำลายต่อหน่วยไตและการอักเสบที่เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน

การทดลองในหนูที่ได้รับอาหารที่มีน้ำตาลฟรุกโตสสูง และสัมผัสกับพีเอ็มแบบละเอียดที่มีความเข้มข้นสูงเฉลี่ย 441 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร กับไอโซนที่มีความเข้มข้นเฉลี่ย 0.479 พีเอ็ม มีการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหัวใจและเนื้อเยื่อไขมันรอบ ๆ ไตไปตรวจ พบว่ามีการอักเสบและสารอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สารที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น tumor necrosis factor- α , macrophage chemoattractant protein-1 และ leptin ในขณะที่มีการลดลงของสารต้านการอักเสบ เช่น interleukin-10 และ adiponectin นอกจากนี้ ยังพบปริมาณเม็ดเลือดขาวที่เพิ่มขึ้น แต่มีการลดลงของไมโทคอนเดรียในเนื้อเยื่อไขมันรอบ ๆ ไตของหนูทดลอง¹⁸ กล่าวได้ว่ากลุ่มที่ได้รับอาหารที่มีน้ำตาลสูงจะเกิดกระบวนการอักเสบในระดับหนึ่ง เป็นผลมาจากสารต้านการอักเสบที่ลดลง และการสัมผัสพีเอ็มมีผลส่งเสริมให้เกิดสารอักเสบที่เพิ่มขึ้นทั้งในเนื้อเยื่อหัวใจและเนื้อเยื่อไขมันรอบ ๆ ไต ซึ่งอาจจะต้องมีการศึกษาสารที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบและกลไกการเกิดในมนุษย์ต่อไป สอดคล้องกับการวิจัยโดยการสังเกตในสหรัฐอเมริกา รายงานว่าพีเอ็ม 10 สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของดัชนีชี้วัดที่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีการเพิ่มขึ้นของปริมาณเม็ดเลือดขาวและไซโตไคน์ โดยไม่ขึ้นกับอายุ เพศ ดัชนีมวลกาย และการสูบบุหรี่¹⁹ นอกจากนี้บางการศึกษายังพบว่าพีเอ็มสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงคุณลักษณะที่เป็นองค์ประกอบของเลือด การเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ การผันแปรของอัตราการเต้นของหัวใจที่ลดลง รวมทั้งเพิ่มภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

พีเอ็มยังมีผลต่ออวัยวะอื่น ๆ โดยเริ่มจากการสูดดมพีเอ็มผ่านการหายใจ พีเอ็มจะไปที่ถุงลมขนาดเล็กในปอดซึ่งเป็นบริเวณที่มีการแลกเปลี่ยนแก๊สและสารต่าง ๆ ในเลือด หลังจากนั้น พีเอ็มจะลอยตามกระแสเลือดไปสู่อวัยวะต่าง ๆ เชื่อว่าเกิดผ่านกลไกการแพร่ กระบวนการเอนโดไซโทซิส และการจับกินโดยเม็ดเลือดขาวแมโครเฟจ โดยการทดลองนี้ ออกแบบให้หนูทดลองสูดดมพีเอ็ม 0.2 และพีเอ็ม 2.0 จากนั้นตรวจติดตามโดยวิธีฟลูออเรสเซนซ์ คือติดตามเรืองแสงกับพีเอ็ม

เพื่อดูว่าฝุ่นละอองพีเอ็มไปสะสมที่เนื้อเยื่อใดบ้าง พบว่ามีการสะสมของพีเอ็ม 0.2 ทั้งที่ไตและตับ โดยรวมตัวกันเด่นที่เนื้อไตชั้นเมดัลลา (medulla) ส่วนการสะสมของพีเอ็ม 2.0 พบได้ทั้งที่ไตและตับแต่มีปริมาณน้อยกว่า²⁰ จะเห็นว่าขนาดของพีเอ็มมีความสำคัญ คือพีเอ็มขนาดเล็กสามารถไปสะสมในอวัยวะได้มากกว่าพีเอ็มขนาดใหญ่

วิธีการป้องกันมลพิษทางอากาศ

การศึกษาเชิงระบาดวิทยาและสัตว์ทดลองในปัจจุบันต่างสนับสนุนว่าพีเอ็มสัมพันธ์กับการทำงานของไตที่เสื่อมลงอย่างเด่นชัดแม้จะไม่สามารถทำการศึกษาวินิจฉัยแบบทดลองในมนุษย์ จึงควรมีวิธีดูแล

ป้องกันมลพิษทางอากาศเพื่อป้องกันผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นในมนุษย์²¹ ดังนี้

1. การตรวจวัดคุณภาพอากาศ เพื่อประเมินและติดตามสถานการณ์มลพิษทางอากาศในแต่ละพื้นที่ ว่ามีผลต่อสุขภาพอย่างไร โดยนิยมรายงานผลเป็นค่าดัชนีคุณภาพอากาศ (Air quality index, AQI) สำหรับประเทศไทยอ้างอิงจาก National Ambient Air Quality Standards (NAAQS) แสดงค่าดัชนีในรูปของตัวเลข 0 ถึง 300 ร่วมกับใช้สีเป็นสัญลักษณ์เปรียบเทียบ โดยแต่ละช่วงของตัวเลขที่เพิ่มขึ้นบ่งชี้ถึงคุณภาพอากาศที่แย่ลง **ดังตารางที่ 1**

ตารางที่ 1 ค่าดัชนีคุณภาพอากาศระดับต่างๆและผลกระทบทางสุขภาพ ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 21

AQI	ระดับคุณภาพอากาศ	แนวทางการป้องกัน
0-50	ดี	ไม่มีผลกระทบต่อสุขภาพ
51-100	ปานกลาง	เด็กและผู้ป่วยโรคระบบหายใจควรจำกัดการออกกำลังกายนอกอาคารที่ใช้เวลานาน
101-150	ไม่ดีต่อสุขภาพ สำหรับกลุ่มที่ไวต่อมลพิษทางอากาศ	เด็กและผู้ป่วยโรคระบบหายใจควรลดการออกกำลังกายนอกอาคารเป็นเวลานาน
151-200	มีผลกระทบต่อสุขภาพ	เด็กและผู้ป่วยโรคระบบหายใจควรหลีกเลี่ยงการออกกำลังกายนอกอาคารเป็นเวลานาน
201-300	อันตรายต่อสุขภาพเป็นอย่างมาก	ทุกคนควรหลีกเลี่ยงการออกกำลังกายนอกอาคารทั้งหมด
301-500	เสี่ยงอันตราย	ทุกคนควรหลีกเลี่ยงการทำกิจกรรมนอกอาคารทั้งหมด

2. พีเอ็มในประเทศไทยเพิ่มขึ้นในฤดูหนาว²⁰ จึงต้องมีการเฝ้าระวังในกลุ่มเสี่ยง คนที่มีโรคประจำตัว เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง โรคถุงลมโป่งพองและหอบหืด ผู้สูงอายุ และคนทำงานกลางแจ้งที่ต้องสัมผัสมลพิษทางอากาศเป็นเวลานาน ควรใส่หน้ากากที่มีประสิทธิภาพในการกรองฝุ่นพีเอ็มตามมาตรฐานของประเทศต่าง ๆ เช่น หน้ากากเอ็น 95 หน้ากากเคเอ็น 95 หน้ากากพี 2 ซึ่งสามารถป้องกันพีเอ็มได้ถึงร้อยละ 95 รวมทั้งหลีกเลี่ยงการออกกำลังกายกลางแจ้งในช่วงที่มลพิษทางอากาศสูง เพื่อป้องกันอันตรายจากฝุ่นพีเอ็ม

3. การควบคุมมลพิษที่มาจากการดำรงชีวิตประจำวันและการประกอบอาชีพ เช่น ในภาคเกษตรกรรม ควรมีการออกกฎหมายควบคุมการเผาวัสดุทางการเกษตร เพื่อเตรียมพื้นที่ทำการเกษตร โดยเกษตรกรต้องได้รับอนุญาตก่อนการเผาวัสดุทางการเกษตรก่อน รวมทั้งมีมาตรการควบคุมไฟและควันไฟ เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดอัคคีภัยและมลพิษทางอากาศ ในการคมนาคม ควรมีการออกแบบทางวิศวกรรม ซ่อมบำรุงเครื่องยนต์ หรือยานพาหนะ ให้มีการเผาไหม้เชื้อเพลิงอย่างสมบูรณ์ ตามมาตรฐานของเครื่องยนต์ และส่งเสริมการคมนาคมโดยขนส่งสาธารณะ เป็นต้น

4. เพิ่มการพัฒนาพื้นที่สีเขียวในเขตเมือง (urban forest) และเพิ่มการปลูกต้นไม้ทดแทนเพื่อลดปริมาณมลพิษทางอากาศ ซึ่งสามารถลดได้หลายทาง เช่น การดูดซับมลพิษที่เป็นแก๊ส ดักจับพีเอ็มไว้ที่ต้นและใบ รวมทั้งย่อยสลายสารประกอบในกลุ่มไฮโดรคาร์บอนได้อีกด้วย

สรุป

ฝุ่นละอองพีเอ็มสัมพันธ์กับการเกิดโรคในหลายอวัยวะโดยไตเป็นอวัยวะสำคัญที่ได้รับผลกระทบ การศึกษาที่ผ่านมาต่างสนับสนุนว่าพีเอ็มสัมพันธ์การทำงานของไตที่ลดลง และพีเอ็มสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรังซึ่งนำไปสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย เป็นที่น่าสังเกตว่าระดับพีเอ็มเฉลี่ยในการศึกษาจากหลายประเทศนั้นมีค่าต่ำกว่าระดับพีเอ็มในหลายพื้นที่ในประเทศไทย ดังนั้นจึงอาจเป็นไปได้ว่าผลกระทบของพีเอ็มในระดับที่สูงกว่าการศึกษาในอดีต จะส่งผลกระทบต่อสุขภาพและทำให้เกิดโรคไตที่รุนแรงมากกว่าที่มีการรายงานในต่างประเทศ ดังนั้นทุกภาคส่วนในประเทศไทยจึงต้องมีมาตรการป้องกันและแก้ไขปัญหามลพิษทางอากาศร่วมกัน

เอกสารอ้างอิง

1. Afsar B, Elsurur Afsar R, Kanbay A, Covic A, Ortiz A, Kanbay M. Air pollution and kidney disease: review of current evidence. *Clin Kidney J.* 2019;12:19–32.
2. Hu L-W, Lawrence WR, Liu Y, Yang B-Y, Zeng X-W, Chen W, et al. Ambient Air Pollution and Morbidity in Chinese. In: Dong G-H, editor. *Ambient Air Pollution and Health Impact in China.* Adv Exp Med Biol. 2017; 1017:123-151.
3. Miller KA, Sullivan JH. Long-Term Exposure to Air Pollution and Incidence of Cardiovascular Events in Women. *N Engl J Med.* 2007;356:447-58.
4. Ingsathit A, Thakkinstian A, Chairasert A, Sangthawan P, Gojaseni P, Kiattisunthorn K, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in the Thai adult population: Thai SEEK study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1567–75.
5. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-Y. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-305.
6. Hodgson S, Nieuwenijns MJ, Hansell A, Shepperd S, Flute T, Staples B, et al. Excess risk of kidney disease in a population living near industrial plants. *Occup Environ Med.* 2004;61:717–9.
7. Lue S-H, Wellenius GA, Wilker EH, Mostofsky E, Mittleman MA. Residential proximity to major roadways and renal function. *J Epidemiol Community Health.* 2013;67:629–34.
8. Yang Y-R, Chen Y-M, Chen S-Y, Chan C-C. Associations between Long-Term Particulate Matter Exposure and Adult Renal Function in the Taipei Metropolis. *Environ Health Perspect.* 2017;125:602–7.
9. Chen S-Y, Chu D-C, Lee J-H, Yang Y-R, Chan C-C. Traffic-related air pollution associated with chronic kidney disease among elderly residents in Taipei City. *Environ Pollut.* 2018;234:838–45.
10. Kim H-J, Min J, Seo Y-S, Min K. Association between exposure to ambient air pollution and renal function in Korean adults. *Ann Occup Environ Med.* 2018; 30:14.
11. Xu X, Wang G, Chen N, Lu T, Nie S, Xu G, et al. Long-Term Exposure to Air Pollution and Increased Risk of Membranous Nephropathy in China. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:3739–46.
12. Bowe B, Xie Y, Li T, Yan Y, Xian H, Al-Aly Z. Particulate Matter Air Pollution and the Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29:218–30.
13. Bowe B, Xie Y, Li T, Yan Y, Xian H, Al-Aly Z. Associations of ambient coarse particulate matter, nitrogen dioxide, and carbon monoxide with the risk of kidney disease: a cohort study. *Lancet Planet Health.* 2017;1:e267–76.
14. Brook RD. Cardiovascular effects of air pollution. *Clin. Sci.* 2008;115:175–87.
15. Sun Q, Wang A, Jin X, Natanzon A, Duquaine D, Brook RD, et al. Long-term Air Pollution Exposure and Acceleration of Atherosclerosis and Vascular Inflammation in an Animal Model. *JAMA.* 2005;294:3003-10.
16. Bauer M, Moebus S, Möhlenkamp S, Dragano N, Nonnemacher M, Fuchsluger M, et al. Urban Particulate Matter Air Pollution Is Associated With Subclinical Atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56:1803–8.
17. Yan Y-H, C.-K. Chou C, Wang J-S, Tung C-L, Li Y-R, Lo K, et al. Subchronic effects of inhaled ambient particulate matter on glucose homeostasis and target organ damage in a type 1 diabetic rat model. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014;281:211–20.
18. Sun L, Liu C, Xu X, Ying Z, Maisseyu A, Wang A, et al. Ambient fine particulate matter and ozone exposures induce inflammation in epicardial and perirenal adipose tissues in rats fed a high fructose diet. *Part Fibre Toxicol.* 2013;10:43.
19. Schwartz J. Air pollution and blood markers of cardiovascular risk. *Environ Health Perspect.* 2001;109 (Suppl 3). 405-9.
20. Li D, Li Y, Li G, Zhang Y, Li J, Chen H. Fluorescent reconstitution on deposition of PM_{2.5} in lung and extrapulmonary organs. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019.116:2488–93.
21. สันติ สิลัยรัตน์. โรคปอดจากสิ่งแวดล้อม. ใน: ตำราโรคระบบการหายใจ 2. บรรณาธิการ นิธิพัฒน์ เจียรกุล, พิษญา เพชรบรม, สันติ สิลัยรัตน์, วรวรรณ ศิริชนะ. กรุงเทพฯ: สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย, 2562 หน้า 435-457.

Iron supplementation among hemodialysis patients

Suthiya Anumas, Aphichat Chatkrailert

Nephrology Unit, Faculty of Medicine, Thammasat University.

Abstract

Iron deficiency is a common problem among hemodialysis patients, caused by several factors including poor appetite, gastrointestinal malabsorption and systemic inflammation. Because the consequences of iron deficiency are anemia, increased infectious risk, cardiovascular risk and increased fibroblast growth factor 23 (FGF-23), iron supplementation is necessary. Iron supplementation is commonly administered via oral or intravenous route. The oral form is safe, low cost and easy to administer, but the disadvantages comprise poor gastrointestinal absorption, nausea and vomiting. The other form of iron supplementation is intravenous, which does not require gastrointestinal absorption and can be regularly scheduled on hemodialysis days. However, the intravenous form is more expensive and may result in allergy, hypotension and fever. Long term use of the high dose intravenous form can also increase oxidative stress and infectious and cardiovascular risks. Maintenance treatment, provided at regular intervals and at small dosage of iron administration to maintain iron status, may reduce erythropoietin stimulating agent (ESA) dose. KDIGO 2015 suggests intravenous iron should be prescribed to those with TSAT $\leq 30\%$ and serum ferritin ≤ 500 μg per liter to increase hemoglobin concentration and decrease ESA dose. TSAT and serum ferritin are also recommended to follow at least every 3 months. In Thailand, the Thai Nephrology Society of Thailand recommends evaluating iron status when hemodialysis is initiated and followed up every 6 months.

Keywords: iron supplementation, hemodialysis, intravenous iron, functional iron deficiency, anemia

การให้ธาตุเหล็กทดแทนในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

สุทธिया อนุมาศ, อภิชาติ ฉัตรไกรเลิศ

หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

บทคัดย่อ

ภาวะขาดธาตุเหล็กเป็นปัญหาที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ซึ่งเกิดได้จากหลายสาเหตุ ทั้งจากการรับประทานได้น้อย การดูดซึมธาตุเหล็กไม่ดี และการที่ร่างกายไม่สามารถนำธาตุเหล็กที่สะสมไว้ไปใช้ได้จากการมีภาวะอักเสบเรื้อรัง หรือ functional iron deficiency ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะซีด เพิ่มโอกาสการติดเชื้อ เพิ่มความเสี่ยงจากโรคหัวใจ และหลอดเลือด และยังมีผลให้ระดับสารกระตุ้นการเจริญของเซลล์ไฟโบรบลาสต์ 23 (fibroblast growth factor 23, FGF-23) เพิ่มขึ้น ดังนั้นการให้ธาตุเหล็กทดแทนจึงเป็นสิ่งสำคัญ โดยธาตุเหล็กทดแทนที่นิยมให้ ได้แก่ ธาตุเหล็กชนิดรับประทาน ข้อดีคือ ราคาถูก บริหารง่าย แต่ข้อเสียคือ การดูดซึมที่ลำไส้ได้ไม่ดี ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับธาตุเหล็กไม่เพียงพอ และมีผลข้างเคียงคือ อาการคลื่นไส้ อาเจียน และอีกรูปแบบหนึ่งคือการให้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำ ข้อดีคือ ไม่ต้องอาศัยการดูดซึมที่ลำไส้ บริหารง่าย โดยให้ในวันผู้ป่วยมาฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม แต่มีข้อเสียคือ ราคาแพง และอาจเกิดผลข้างเคียง เช่น ไข้หนาวสั่น ความดันเลือดตก หรืออาการแพ้พิษให้ยา รวมถึงระยะยาว หากผู้ป่วยได้รับธาตุเหล็กทดแทนมากเกินไป อาจเกิดการกระตุ้นสารอนุมูลอิสระ เพิ่มโอกาสเกิดการติดเชื้อ เพิ่มความเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาที่แสดงว่า การให้ธาตุเหล็กทดแทนแบบเพื่อรักษาระดับธาตุเหล็กสามารถช่วยลดขนาดการให้สารที่ควบคุมการผลิตของเซลล์เม็ดเลือดแดง (erythropoietin stimulating agent, ESA) ได้อีกด้วย โดยตามคำแนะนำของ KDIGO พ.ศ. 2555 แนะนำให้ธาตุเหล็กทดแทน ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เมื่อมีระดับความอิ่มตัวของทรานสเฟอร์รินน้อยกว่าร้อยละ 30 และระดับเฟอร์ริตินในเลือดน้อยกว่า 500 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เพื่อเพิ่มระดับฮีโมโกลบิน หรือเพื่อลดขนาดของการให้ ESA โดยแนะนำให้ทางหลอดเลือดดำเป็นหลัก และผู้ป่วยควรได้รับการตรวจติดตาม ระดับความอิ่มตัวของทรานสเฟอร์ริน และระดับเฟอร์ริตินในเลือด อย่างน้อยทุก 3 เดือน สำหรับมาตรฐานตัวชี้วัดคุณภาพของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการฟอกเลือด แนะนำให้ส่งตรวจระดับธาตุเหล็กเมื่อเริ่มฟอกไตและต่อไปอย่างน้อยทุก 6 เดือน

คำสำคัญ: การให้ธาตุเหล็กทดแทน, การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม, การให้เหล็กทางหลอดเลือดดำ, ภาวะซีด

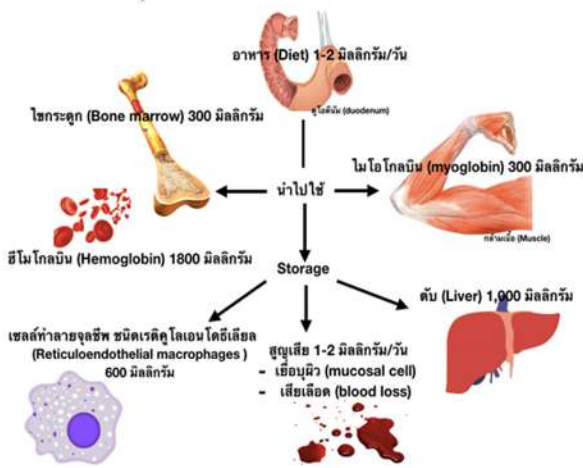
ต้องการสำเนาต้นฉบับ ติดต่อ นพ.อภิชาติ ฉัตรไกรเลิศ หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ เลขที่ 99 หมู่ 18 ถ.พหลโยธิน ต.คลองหนึ่ง อ.คลองหลวง จ.ปทุมธานี 12121
E-mail: tengaphi@gmail.com

บทนำ

ภาวะขาดธาตุเหล็กนับเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ผู้ป่วยจะสูญเสียธาตุเหล็กโดยเฉลี่ยมากกว่า 1-2 กรัมต่อปี และบางคนอาจมากถึง 4-5 กรัมต่อปี โดยสูญเสียไปทางเลือดที่ออกในระบบทางเดินอาหาร เลือดที่เหลือค้างในวงจรของการฟอกเลือด และจากการเจาะตรวจติดตามผลเลือด¹⁻³ นอกจากนี้ภาวะการอักเสบเรื้อรัง ยังส่งผลให้ธาตุเหล็กที่ถูกสะสมไว้นำมาใช้ไม่ได้ และทำให้คนไข้ยังมีภาวะซีดมากขึ้น จากการศึกษา The INVOR study¹ ซึ่งติดตามผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ระยะเวลาเฉลี่ยของการศึกษาประมาณ 2.8 ปี โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ธาตุเหล็กทดแทน และไม่ได้ธาตุเหล็กทดแทน พบว่ากลุ่มที่ได้ธาตุเหล็กทดแทนมีอัตราการเสียชีวิตที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ธาตุเหล็กทดแทนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นการให้ธาตุเหล็กทดแทนในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจึงเป็นสิ่งที่อายุรแพทย์โรคไตควรให้ความสำคัญ

สมดุลธาตุเหล็ก

คนปกติมีธาตุเหล็กในร่างกายประมาณ 3-4 กรัม โดยสะสมในเซลล์ทำลายจุลชีพชนิดเรติคูลิเอนโดธิเลียล (reticuloendothelial macrophage) ประมาณ 600 มิลลิกรัม สะสมในระดับประมาณ 1,000 มิลลิกรัม ในกล้ามเนื้อประมาณ 300 มิลลิกรัม ในเซลล์เม็ดเลือดแดงประมาณ 1,800-2,000 มิลลิกรัม โดยในแต่ละวันจะมีการขนส่งธาตุเหล็ก โดยจับกับทรานสเฟอริน (transferrin) ประมาณ 20-25 มิลลิกรัม เพื่อนำไปสร้างเม็ดเลือดแดง และมีการเก็บสะสมกลับจากกระบวนการทำลายเม็ดเลือดแดงเก่า 20-25 มิลลิกรัมต่อวัน การสูญเสียธาตุเหล็กจะเกิดขึ้นบริเวณผิวหนัง และเซลล์เยื่อ (mucosal cells) ประมาณวันละ 1-2 มิลลิกรัม โดยร่างกายจะได้รับธาตุเหล็ก มาจากการกินอาหารวันละ 1-2 มิลลิกรัม^{4,5} ซึ่งผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม มักเสียสมดุลธาตุเหล็กทั้งจากการกินอาหารได้น้อย การดูดซึมธาตุเหล็กจากลำไส้ไม่ดี และการสูญเสียเลือด¹⁻³ นำมาซึ่งภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก



รูปที่ 1 สมดุลธาตุเหล็กในร่างกาย ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5

ผลจากภาวะขาดธาตุเหล็ก

ในภาวะร่างกายขาดธาตุเหล็กผู้ป่วยจะมีการตอบสนองต่อสารที่ควบคุมการผลิตของเซลล์เม็ดเลือดแดง (erythropoietin stimulating agent, ESA) ลดลง และเกิดภาวะซีดซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยง่าย อ่อนเพลีย ความจำถดถอย ความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวันลดลง ผม่วรง และเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ หากมีภาวะซีดรุนแรงและเกิดขึ้นเป็นระยะเวลานาน จะทำให้กล้ามเนื้อหัวใจหนาตัวและเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด⁴

ในปัจจุบันมีการศึกษาพบว่าภาวะขาดธาตุเหล็กยังส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของระดับสารกระตุ้นการเจริญของเซลล์ไฟโบรบลาสต์ 23 (fibroblast growth factor 23, FGF-23) ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่ผลิตขึ้นจากเซลล์กระดูก (osteocyte) โดยจะมีระดับสูงขึ้นในโรคไตเรื้อรัง โดย FGF-23 มีหน้าที่หลักในการควบคุมสมดุลของฟอสฟอรัส และระดับวิตามินดี ซึ่งระดับที่สูงขึ้นของ FGF-23 จะส่งผลต่อการเสื่อมของไตที่เร็วขึ้น และมีผลกระตุ้นการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด David V. และคณะ⁶ ได้ทำการทดลองในหนูโดยกระตุ้นให้หนูเกิดภาวะการอักเสบและขาดธาตุเหล็ก พบว่าหนูที่มีภาวะการอักเสบจะสร้างสาร FGF-23 เพิ่มขึ้น ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของการแยกออกของ FGF-23 (FGF-23 cleavage) และ C-terminal FGF-23 แต่ยังสามารถรักษาระดับของ intact FGF-23 ไว้ได้ แต่ในหนูที่มีโรคไตเรื้อรัง พบว่ามีการเพิ่มการสร้าง FGF-23 แต่ FGF 23 cleavage ทำงานบกพร่องไป จึงทำให้ระดับของ intact FGF-23 เพิ่มขึ้น ต่อมาจึงมีการพยายามหาความสัมพันธ์ของภาวะขาดธาตุเหล็กกับการเพิ่มขึ้นของ FGF-23

Hirokazu H. และคณะ⁷ ได้ทำการศึกษาไปข้างหน้าโดยการสังเกตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ต้องได้รับการฟอกเลือดจำนวน 282 ราย โดยเจาะเลือดตรวจติดตาม ระยะเวลา 6 เดือน พบว่าระดับ intact FGF-23 สูงขึ้น โดยสัมพันธ์กับระดับเฟอร์ริติน (ferritin level) ที่ต่ำเป็นระยะเวลานาน ซึ่งคณะผู้วิจัยสรุปว่าการให้ธาตุเหล็กทดแทนอาจมีผลช่วยลดระดับ FGF-23 ได้

ต่อมาในปี 2019 Hirokazu H. และคณะ⁸ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ต้องได้รับการฟอกเลือดจำนวน 123 ราย โดยแบ่งอาสาสมัครออกเป็นสามกลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ สัปดาห์ละ 1 ครั้ง จำนวน 22 ราย กลุ่มที่ได้รับธาตุเหล็กทดแทนทางการรับประทาน ร่วมกับได้รับยาลดระดับฟอสเฟตในเลือดชนิดที่มีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบ (iron-containing phosphate binder) จำนวน 17 ราย และจำนวนที่เหลือคือกลุ่มที่ไม่ได้ธาตุเหล็กทดแทนเลย เมื่อทำการตรวจเลือดวันที่ 3, 5, 7 และ 14 ของการศึกษา พบว่าในวันที่ 14 ของการศึกษาระดับฟอสเฟตในเลือดทั้งสามกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับเฟอร์ริตินในเลือด (serum ferritin) สูงกว่าในกลุ่มที่ได้ธาตุเหล็กทดแทนทั้งสองกลุ่ม ระดับความอิ่มตัวของทรานสเฟอรินในเลือด

(transferrin saturation; TSAT) ของกลุ่มที่ได้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำเท่ากับกลุ่มที่ไม่ได้ธาตุเหล็กทดแทน แต่ระดับ intact FGF23 ในกลุ่มที่ได้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำกลับสูงกว่ากลุ่มอื่น ๆ ผู้วิจัยจึงสรุปว่าการให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำอาจมีผลต่อระดับ intact FGF- 23 โดยไม่ขึ้นกับระดับฟอสเฟต และการเมแทบอลิซึมของธาตุเหล็ก (iron metabolism)

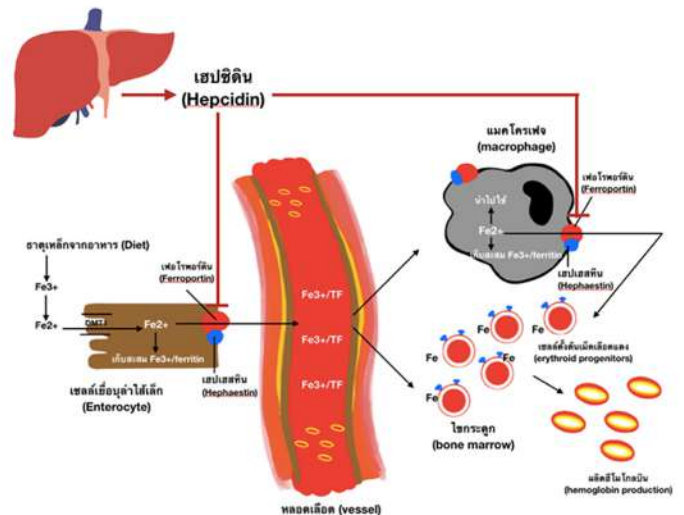
ในปัจจุบันถึงแม้จะเชื่อว่าการขาดธาตุเหล็กอาจส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของ FGF-23 แต่ยังไม่มีความสนับสนุนการให้ธาตุเหล็กทดแทนเพื่อลดระดับ FGF-23

การวินิจฉัยภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก

การวินิจฉัยภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก โดยปกติอาศัยการตรวจ serum ferritin ซึ่งมักแปรผันตามปริมาณธาตุเหล็กที่สะสมในร่างกาย แต่ในผู้ป่วยที่พอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม แนวโน้ม serum ferritin จะสูงกว่าคนปกติเพราะถูกกระตุ้นจากภาวะการอักเสบเรื้อรัง ดังนั้นเกณฑ์วินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็ก (absolute iron deficiency) ในผู้ป่วยที่พอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จึงใช้ค่า serum ferritin ที่ต่ำกว่า 200 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งสูงกว่าการวินิจฉัยภาวะการขาดธาตุเหล็กของคนทั่วไป และพิจารณาร่วมกับค่า TSAT ที่ต่ำกว่าร้อยละ 20³

Functional iron deficiency เฮปซิดิน (hepcidin) เป็นโปรตีนที่สร้างจากตับ ทำหน้าที่ควบคุมการขนส่งธาตุเหล็ก ผ่านโปรตีนที่เยื่อหุ้มเซลล์ ชื่อเฟอร์โรพอรติน (ferroportin) กล่าวคือในเซลล์ลำไส้ (enterocyte) ธาตุเหล็กจะแตกตัวเป็น Ferric (Fe³⁺) และถูกรีดิวซ์ให้เปลี่ยนเป็น Ferrous (Fe²⁺) โดยเอนไซม์เฟอร์ริคเรดักเทส (ferric reductase enzyme) แล้วถูกนำเข้าสู่เซลล์ลำไส้ผ่านทางตัวขนส่งโลหะไดวาเลนต์ชนิดที่ 1 (divalent metal transporter 1; DMT1) จากนั้นขนส่งออกจากเซลล์ลำไส้ผ่านทาง ferroportin และถูกออกซิไดซ์เปลี่ยนเป็น Fe³⁺ โดยเฮปเฮสติน (hephaestin) ก่อนเข้าสู่กระแสเลือด ส่วนในเซลล์อื่น ๆ ที่เก็บสะสมธาตุเหล็ก ferroportin จะทำหน้าที่เป็นทางออกของธาตุเหล็ก จากเซลล์ไปสู่กระแสเลือด โดย hepcidin จะทำหน้าที่เป็นตัวควบคุมการเก็บ ferroportin เข้าสู่เซลล์และสลาย ferroportin ไม่ให้เป็นทางผ่านของธาตุเหล็ก ร่างกายจึงไม่สามารถนำธาตุเหล็กไปใช้ในการสร้างเม็ดเลือดแดงได้ โดยปกติเมื่อร่างกายขาดธาตุเหล็ก หรือมีการกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงระดับ hepcidin ในเลือดจะลดลงทำให้ธาตุเหล็กถูกนำมาใช้ได้ แต่ในคนไข้โรคไตเรื้อรังจะมีภาวะอักเสบเรื้อรังในร่างกายทำให้การทำงานของ hepcidin ผิดปกติไป กล่าวคือมีการกระตุ้นการสร้าง hepcidin เพิ่มขึ้นโดยไม่สัมพันธ์กับปริมาณธาตุเหล็ก ทำให้ธาตุเหล็กที่สะสมไว้ในเซลล์ ไม่สามารถนำออกไปใช้ในการสร้างเม็ดเลือดแดงได้ ทั้งที่ร่างกายอยู่ในภาวะขาดธาตุเหล็ก จึงเกิดภาวะ functional iron deficiency ซึ่งหากตรวจเลือดจะพบว่าค่า TSAT ต่ำ แต่ระดับ serum ferritin กลับสูง ไม่สัมพันธ์กับ TSAT ซึ่งเป็นผลมาจากภาวะอักเสบเรื้อรัง²

ภาวะ functional iron deficiency นี้ทำให้ร่างกายผู้ป่วยไม่สามารถนำเหล็กที่สะสมไว้มาใช้ในการสร้างเม็ดเลือดแดงได้ ดังนั้นการพิจารณาว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีความจำเป็นต้องได้ธาตุเหล็กทดแทนหรือไม่ จึงต้องพิจารณา TSAT ร่วมกับค่า serum ferritin เสมอ ซึ่งปัจจุบันธาตุเหล็กทดแทน มีทั้งรูปแบบรับประทาน ให้ทางหลอดเลือดดำ และแบบผสมน้ำยาพอกเลือด แต่ที่นิยมคือแบบรับประทานและแบบให้ทางหลอดเลือดดำ



รูปที่ 2 เมแทบอลิซึมของธาตุเหล็ก ดัดแปลงจาก เอกสารอ้างอิงหมายเลข 9

การให้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดรับประทานและชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำ

ธาตุเหล็กทดแทนแบบรับประทานที่พบบ่อยในประเทศไทย มี 3 รูปแบบ ได้แก่ ferrous fumarate, ferrous sulfate และ ferrous gluconate ซึ่งแตกตัวให้ส่วนประกอบของธาตุเหล็ก (elemental iron) ร้อยละ 33, ร้อยละ 20 และร้อยละ 12 ตามลำดับ โดยขนาดที่ใช้รักษาภาวะขาดธาตุเหล็กคือปริมาณส่วนประกอบของธาตุเหล็ก 100-200 มิลลิกรัมต่อวัน

ข้อดีของธาตุเหล็กแบบชนิดรับประทาน คือ ราคาถูก บริหารยาง่าย แต่อาจมีปัญหาการดูดซึมที่ลำไส้ลดลง เนื่องจาก²

1. ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง มีระดับ hepcidin สูง ทำให้การนำธาตุเหล็กไปใช้ เป็นไปได้น้อยกว่าปกติ
2. ผู้ป่วยอาจต้องรับประทานธาตุเหล็กร่วมกับยาชนิดอื่น เช่น ยาลดปริมาณฟอสเฟต (phosphate binder) ยาลดกรดในกระเพาะอาหาร
3. ผู้ป่วยลิ้มรับประทายาบ่อย หรือไม่ยอมรับประทานยา เนื่องจากผลข้างเคียงของการรับประทานยา เช่น ท้องอืดแน่นท้อง คลื่นไส้ อาเจียน

การให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำจึงเข้ามามีบทบาทมากขึ้น เพราะถึงแม้ราคาจะสูง และบริหารยายุ่งยากกว่า แต่แพทย์ผู้ให้การรักษา

สามารถแน่ใจได้ว่าผู้ป่วยจะได้รับธาตุเหล็กเท่ากับที่แพทย์ต้องการให้จริง โดยไม่ต้องมีปัญหาเรื่องการดูดซึมที่ลำไส้ ซึ่งจะช่วยให้แก้ไขภาวะซีดได้ดีกว่าการให้ธาตุเหล็กชนิดรับประทาน

จากการศึกษาของ Adhily L. และคณะ¹² ทำการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized control trial; RCT) โดยให้ iron sucrose ทางหลอดเลือดดำ 200 มิลลิกรัม จำนวน 5 ครั้ง เปรียบเทียบกับการให้ ferrous fumarate 152 มิลลิกรัม ชนิดรับประทาน วันละ 3 ครั้ง พบว่าร้อยละ 60 ของกลุ่มที่ได้รับ iron sucrose ทางหลอดเลือดดำ ช่วยเพิ่มระดับฮีโมโกลบินได้มากกว่า 1 กรัมต่อเดซิลิตรที่ 30 วัน ขณะที่เพียงร้อยละ 40 ในกลุ่ม ferrous fumarate ที่ระดับฮีโมโกลบินเพิ่มได้มากกว่า 1 กรัมต่อเดซิลิตรที่ 30 วัน

จากการศึกษาของ Danial S. และคณะ¹³ ทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) จาก RCT ทั้งหมด 24 การศึกษา โดยมีประชากรที่ทำการศึกษาคือ เป็นผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือด¹¹ การศึกษา คิดเป็นอาสาสมัครจำนวน 818 ราย และมีประชากรโรคไตเรื้อรังระยะ 3-5 อีก 13 การศึกษา คิดเป็นอาสาสมัครจำนวน 2,369 ราย ทุกการศึกษาให้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดรับประทาน เปรียบเทียบกับการให้ธาตุเหล็กชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับธาตุเหล็กชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำมีอัตราการเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบินมากกว่า 1 กรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งดีกว่าการให้ธาตุเหล็กชนิดรับประทาน โดยมีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) 2.14 เท่า ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confident interval) เป็น 1.68 – 2.72

Ferric citrate เป็นธาตุเหล็กชนิดรับประทานตัวใหม่ ที่มีข้อบ่งชี้หลักคือ ช่วยลดปริมาณฟอสเฟต (phosphate binder) แต่มีการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ferric citrate สามารถเพิ่มปริมาณ TSAT และ serum ferritin ได้โดย Lewis J. และคณะ¹⁴ ได้ทำการการศึกษาแบบ RCT ในอาสาสมัคร 442 ราย ที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยเปรียบเทียบการควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือด ระหว่างกลุ่มที่ได้ ferric citrate เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาควบคุมฟอสเฟตอื่น ๆ (calcium acetate หรือ sevelamer carbonate) และติดตามผลไปเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ โดยนอกเหนือจากผลการศึกษาประสิทธิภาพ การคุมฟอสเฟตในเลือดแล้ว พบว่ากลุ่มที่ได้ ferric citrate มีการเพิ่มขึ้นของ serum ferritin TSAT และระดับฮีโมโกลบินในเลือดด้วย นอกจากนี้ยังพบว่า จำนวนผู้ป่วยที่ต้องได้รับธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำมีน้อยกว่า อีกทั้งยังใช้ ESA ขนาดน้อยกว่า โดยที่ค่า serum ferritin จะสูงสุดที่ 24 สัปดาห์ จากนั้นจะมีแนวโน้มคงที่ โดยค่าเฉลี่ยของ serum ferritin ที่ 52 สัปดาห์ คือ 895 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร สำหรับ TSAT จะมีค่าสูงสุดที่ 12 สัปดาห์ หลังจากนั้นจะมีแนวโน้มคงที่ โดยระดับ TSAT อยู่ที่ร้อยละ 40

จากการศึกษาพบว่า ferric citrate มีแนวโน้มการถูกดูดซึมเข้าร่างกายได้ดีกว่าธาตุเหล็กทดแทนชนิดรับประทานตัวอื่น แต่ยังไม่ทราบกลไกแน่ชัดซึ่งอาจเกิดจากความสามารถในการถูกดูดซึมได้เพิ่มขึ้นใน

ตำแหน่งส่วนที่ต่อจากดูโอดีนัม หรือเกิดจากปริมาณธาตุเหล็กที่สูงกว่าธาตุเหล็กทดแทนแบบรับประทานตัวอื่น คือเมื่อให้ ferric citrate ในขนาดที่สามารถควบคุมระดับฟอสเฟตได้ จะมี elemental iron 1,200-2,400 มิลลิกรัมต่อวัน ขณะที่ธาตุเหล็กแบบรับประทานตัวอื่นมีปริมาณ elemental iron 200 มิลลิกรัมต่อวัน¹¹ แต่ด้วยปริมาณธาตุเหล็กที่สูงมากนี้ จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาในระยะยาวถึงความเสี่ยงในการเกิดภาวะเหล็กเกิน ปัจจุบันจึงยังไม่มีให้นำ ferric citrate มาใช้ทั้งเพื่อลดฟอสเฟตและการใช้เป็นธาตุเหล็กทดแทน สำหรับ KDIGO พ.ศ. 2555¹⁰ ให้คำแนะนำในการให้ธาตุเหล็กทดแทนโดยให้ทางหลอดเลือดดำเป็นหลักในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

เมแทบอลิซึมของธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำ และความเป็นพิษ

ธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำ มักถูกเตรียมมาในรูปของ ferric iron ที่ประกอบรวมกับสารประกอบชนิดคาร์โบไฮเดรต (carbohydrate complex) เมื่อเข้าสู่ร่างกายสารประกอบของธาตุเหล็ก (iron complex) นี้จะถูกระบบเรติคูลูเอนโดทีเลียล (reticuloendothelial system, RES) ทำการย่อยสลาย ด้วยการกลืนกินของเซลล์ (phagocytosis) และเก็บสะสมธาตุเหล็กในร่างกายโดยจับกับ ferritin เมื่อร่างกายต้องการใช้ธาตุเหล็ก ธาตุเหล็กจะถูกปล่อยออกมาและขนส่งไปที่ต่าง ๆ โดยจับกับ transferrin

เมื่อมีการให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ ปริมาณธาตุเหล็กรวมในเลือด (total serum iron) จะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว และจับกับ transferrin จนเกิดภาวะอิ่มตัวเกิน (oversaturation) โดยธาตุเหล็กส่วนหนึ่งจะอยู่ในรูปของธาตุเหล็กที่ไม่ได้จับกับ transferrin (non-transferrin binding iron, NTBI) ซึ่งเป็นสารที่ก่อให้เกิดสารอนุมูลอิสระตามมา สำหรับระดับ serum ferritin จะเพิ่มขึ้นตามมาในภายหลัง¹⁵

สารอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นเป็นสิ่งที่น่ากังวลเพราะมีผลต่อการทำลายดีเอ็นเอ (DNA) และโปรตีนต่าง ๆ มีการศึกษาพบว่า ธาตุเหล็กทดแทนที่ให้จะเพิ่มปริมาณมาลอนไดอัลดีไฮด์ (malondialdehyde, MDA) ซึ่งเป็นสารอนุมูลอิสระ ทำให้เกิดการดำเนินงานผิดปกติของเซลล์เยื่อหลอดเลือด (endothelial cell dysfunction) การเพิ่มจำนวนเซลล์ผิดปกติ (abnormal cell proliferation) และเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส (cell apoptosis) ส่งผลให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำยังมีผลในการเพิ่มการอักเสบในร่างกาย โดยสังเกตจากผู้ป่วยจะมีปริมาณ C-reactive protein (CRP) สูงขึ้น สำหรับระดับ serum ferritin จะมีค่าสูงขึ้นเช่นกัน ทั้งนี้อาจเป็นผลทั้งจากปฏิกิริยาการอักเสบ หรือเป็นผลจากการเพิ่มขึ้นของธาตุเหล็กในร่างกาย นอกจากนี้ สารอนุมูลอิสระยังมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน โดยทำให้เม็ดเลือดขาวมีการแบ่งตัวที่ผิดปกติและ

และมี phagocytosis ที่ผิดปกติไป¹⁶

หากมีการให้ธาตุเหล็กปริมาณมากเกินไป หรือให้ในผู้ป่วยที่มีธาตุเหล็กสะสมเดิมมากอยู่แล้ว อาจนำมาซึ่งภาวะธาตุเหล็กเกิน และมีผลทำให้การตอบสนองต่อ ESA ลดลง (ESA hyporesponsiveness) ธาตุเหล็กที่มีปริมาณมากเกินไปจะถูกนำไปเก็บสะสมที่ตับ ทำให้เกิดพังผืดที่ตับ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีอยู่เดิม ซึ่งอาจส่งผลให้การทํางานของตับแย่ลงในภายหลังได้นอกจากนี้ ธาตุเหล็กที่มีปริมาณสูงเกินไป ทำให้เกิดการกระตุ้นเซลล์ทำลายจุลชีพ (macrophage) ใน RES และทำให้ระดับ hepcidin ในเลือดเพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิดการปริแตกของหลอดเลือดแข็ง (arteriosclerotic plaque rupture) ซึ่งเป็นเหตุมาของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้¹⁷

ดังนั้นจึงมีการพยายามตรวจหาปริมาณธาตุเหล็กที่สะสมในตับเพื่อช่วยในการวินิจฉัยภาวะเหล็กเกิน โดยตรวจวัดปริมาณธาตุเหล็กในเนื้อตับ (liver iron content, LIC) โดยอาศัยเทคโนโลยีใหม่ ๆ เข้ามาช่วย เพื่อหลีกเลี่ยงการตัดชิ้นเนื้อตับ ซึ่งวิธีที่นิยมใช้ในปัจจุบันคือระบบการสร้างภาพจากการสั่นพ้องของสนามแม่เหล็ก (magnetic resonance imaging, MRI)¹⁸ ในคนปกติที่เริ่มมีธาตุเหล็กสะสมมากเกินไป ค่า LIC จะมากกว่า 50 ไมโครกรัมต่อลิตร ซึ่งสัมพันธ์กับค่า serum ferritin ที่มากกว่า 162 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร¹⁷ ซึ่งหากพิจารณากับผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแล้ว ค่า serum ferritin ย่อมถูกรบกวนด้วยการอักเสบเรื้อรัง ย่อมทำให้ค่า serum ferritin สูงกว่าความเป็นจริง จึงไม่สามารถนำไปเปรียบเทียบกับค่า LIC ตามปกติได้ อย่างไรก็ตามการทำ MRI ในผู้ป่วยทุกรายอาจจะไม่ใช่วิธีที่เหมาะสม เนื่องจากต้องใช้งบประมาณที่สูงมาก ดังนั้นการตัดสินใจให้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำ โดยพิจารณาจากค่า serum ferritin นั้น จึงต้องใช้วิจารณญาณและประสบการณ์ส่วนบุคคล โดยอาจประยุกต์จากการศึกษาที่ผ่านมา เช่น PIVOTAL trial¹⁹ ที่ทำการศึกษโดยให้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยที่มี serum ferritin สูงสุด 700 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และ DRIVE study²⁰ ที่ทำการศึกษา โดยการให้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin สูงสุดที่ 1200 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งทั้งสองการศึกษาข้างต้นจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป โดยถึงแม้ทั้งสองการศึกษาจะไม่ได้ทำการวัดปริมาณธาตุเหล็กสะสมที่ชัดเจน แต่ไม่มีรายงานความผิดปกติของอวัยวะหรือระบบต่าง ๆ ที่อาจจะเป็นภาวะแทรกซ้อนของภาวะธาตุเหล็กเกิน

การนำธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำไปใช้ในการแก้ไขภาวะซีด

ถึงแม้ว่าการให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำอาจจะก่อให้เกิดผลเสียได้ แต่อย่างไรก็ตาม ธาตุเหล็กยังเป็นองค์ประกอบที่สำคัญในการสร้างเม็ดเลือดแดงไม่น้อยไปกว่าอีริโทรโพอิติน (erythropoietin)

อีกทั้งการให้ ESA เพื่อไปกระตุ้นการสร้าง erythropoietin ที่ร่างกายผลิตได้น้อยลงจากภาวะไตวายเรื้อรังก็มีผลเสียเช่นกัน โดยที่ ESA ขนาดสูงนอกจากมีผลเรื่องค่าใช้จ่ายที่มากแล้ว ยังส่งผลต่อการกระตุ้นเซลล์มะเร็ง เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบ และเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดด้วย^{3,11} ดังนั้นการให้ธาตุเหล็กทดแทนจึงเป็นสิ่งจำเป็น แต่ต้องประเมินทั้งประโยชน์และโทษให้ถี่ถ้วน โดยควรเลือกให้เฉพาะในผู้ป่วยที่คาดว่าจะมีการตอบสนองต่อการให้ธาตุเหล็กทดแทนได้ดี อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังซึ่งมักจะมีภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็กที่เกิดจากการนำธาตุเหล็กไปใช้ไม่ได้ (functional iron deficiency anemia) ดังพยาธิสรีรวิทยาที่กล่าวข้างต้น จึงทำให้มีการศึกษาเพิ่มเติมจำนวนมากถึงประโยชน์ในการให้ธาตุเหล็กทดแทน กล่าวโดยสรุป ดังนี้

การศึกษาของ DRIVE study group²⁰ ทำการศึกษาแบบ RCT ในอาสาสมัครจำนวน 132 ราย ที่มี TSAT น้อยกว่าร้อยละ 25 ระดับ serum ferritin 500 - 1200 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ระดับความเข้มข้นของฮีโมโกลบินน้อยกว่า 11 กรัมต่อเดซิลิตร เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ ferric gluconate 125 มิลลิกรัม จำนวน 8 ครั้ง ทางหลอดเลือดดำ และกลุ่มที่ไม่ได้ธาตุเหล็กทดแทน ระยะเวลาการศึกษารวม 6 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้ ferric gluconate มีการเปลี่ยนแปลงของระดับฮีโมโกลบิน จากค่าเริ่มต้นสูงขึ้นมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ธาตุเหล็กทดแทน

การศึกษา DRIVE II study²¹ เป็นการศึกษาที่ต่อจาก DRIVE study อีก 6 สัปดาห์ รวมระยะเวลา 12 สัปดาห์ และทั้งสองกลุ่มได้รับการปรับขนาด ESA เพื่อรักษาระดับฮีโมโกลบินให้มากกว่าหรือเท่ากับ 11 กรัมต่อเดซิลิตร พบว่ากลุ่มที่ได้ธาตุเหล็กทดแทนตั้งแต่วินิจฉัย สามารถลดขนาดยา ESA ลงได้ 7,525 หน่วยสากล (international unit; IU) ต่อสัปดาห์ ขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำ ขนาดการให้ยา ESA เพื่อรักษาระดับฮีโมโกลบินในเลือดไม่เปลี่ยนแปลง

การศึกษาของ ศ.ดร.พญ. ปวีณา สุสันธิพิชญ์ และคณะ²² ทำการศึกษาแบบ meta-analysis จากการศึกษารandomized controlled trial (RCT) รวม 34 การศึกษา มีจำนวนอาสาสมัครจำนวน 2,658 รายที่ไม่มีภาวะขาดธาตุเหล็ก (absolute iron deficiency) คือมีระดับ serum ferritin มากกว่า 200 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร พบว่าการให้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดให้ทางหลอดเลือดดำ มีผลทำให้ระดับฮีโมโกลบิน ระดับธาตุเหล็กในเลือด (serum iron) serum ferritin และ TSAT เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังสามารถลดขนาดยา ESA ลงได้ประมาณ 1,506 ± 427 หน่วยสากลต่อสัปดาห์ (IU/week) โดยการตอบสนองต่อการให้ธาตุเหล็กทดแทนนั้นพบว่า แนวโน้มได้ผลดีกว่าเมื่อระดับ serum ferritin เริ่มต้นน้อยกว่า 500 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ serum ferritin ตั้งต้นมากกว่า 500 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

การศึกษา DOPPS study²³ ทำการศึกษาแบบ prospective

cohort study ศึกษาในผู้ป่วยพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 9,471 ราย ใน 11 ประเทศ โดยเปรียบเทียบ การให้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำ 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้ปริมาณ 0 มิลลิกรัม กลุ่มที่ได้ไม่น้อยกว่า 300 มิลลิกรัม และกลุ่มที่ได้มากกว่าหรือเท่ากับ 300 มิลลิกรัมต่อเดือน พบว่าการให้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำที่ปริมาณน้อยกว่า 300 มิลลิกรัมต่อเดือน เพียงพอต่อการรักษาระดับฮีโมโกลบิน โดยไม่ทำให้ระดับ serum ferritin และ TSAT เปลี่ยนแปลง และไม่ต้องเพิ่มขนาดยา ESA

การศึกษาของ DOPPS study²⁴ ทำการศึกษาแบบ prospective cohort study เพื่อวิเคราะห์อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำที่ปริมาณต่าง ๆ ระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 1.7 ปี พบว่า ผู้ป่วยที่พอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่ได้รับธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำปริมาณมากกว่าหรือเท่ากับ 300 มิลลิกรัมต่อเดือน มีอัตราเสียชีวิตโดยรวมสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับธาตุเหล็กน้อยกว่า 300 มิลลิกรัมต่อเดือน โดยมีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ 1.12 เท่า ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เป็น 1.04 - 1.20 จากการศึกษาข้างต้นยังไม่สามารถสรุปปริมาณการให้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำที่เหมาะสมได้ชัดเจน แต่พบว่าการให้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มีภาวะ functional iron deficiency มีประโยชน์ชัดเจนในการเพิ่มหรือรักษาระดับฮีโมโกลบิน และมีแนวโน้มในการลดขนาดยา ESA ลงได้

แนวทางพิจารณาวิธีการให้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

การให้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำทำได้ 2 แบบ คือ

1. เพื่อเพิ่มปริมาณธาตุเหล็กเป็นครั้งคราว (periodic iron repletion) โดยให้ในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะขาดธาตุเหล็ก หรือมีผลการตรวจระดับธาตุเหล็กต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน โดยให้จำนวนหลายครั้งติดต่อกันเป็นชุด
2. เพื่อรักษาระดับของธาตุเหล็ก (maintenance treatment) โดยการให้ครั้งละปริมาณน้อย ๆ ในระยะห่างที่สม่ำเสมอเพื่อรักษาระดับธาตุเหล็กให้คงที่

โดยทั้งสองแบบมีวัตถุประสงค์ คือ เพื่อปรับสมดุลของธาตุเหล็กให้เพียงพอต่อการสร้างเม็ดเลือดแดง และนำไปใช้ในส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย นอกจากนั้นการให้แบบ maintenance treatment ยังอาจมีผลต่อการลดขนาดการใช้ ESA¹⁰

การศึกษา PIVOTAL¹⁹ เป็นการศึกษาแบบ RCT ศึกษาการให้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำในอาสาสมัคร 1,139 ราย ระดับ serum ferritin เริ่มต้นน้อยกว่า 400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ค่า TSAT เริ่มต้นน้อยกว่าร้อยละ 30 โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม proactive (proactive group) ที่ได้รับ iron sucrose 400 มิลลิกรัมต่อเดือน

ซึ่งจะหยุดให้เมื่อระดับ serum ferritin มากกว่า 700 นาโนกรัมต่อเดซิลิตร หรือค่า TSAT มากกว่าร้อยละ 40 และกลุ่ม reactive (reactive group) ที่ได้รับ iron sucrose 0 - 400 มิลลิกรัมต่อเดือน ซึ่งจะให้ iron sucrose เมื่อระดับ serum ferritin น้อยกว่า 200 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร หรือค่า TSAT น้อยกว่าร้อยละ 20 โดยทั้งสองกลุ่มจะได้รับการปรับ ESA เพื่อรักษาระดับฮีโมโกลบินให้อยู่ระหว่าง 10 - 12 กรัมต่อเดซิลิตร โดยติดตามอาสาสมัคร 2.1 ปี ผลการศึกษาพบว่า กลุ่ม proactive ได้รับ iron sucrose ค่ามัธยฐาน (median) ที่ 264 มิลลิกรัมต่อเดือน และกลุ่ม reactive ได้รับ iron sucrose ค่ามัธยฐานที่ 145 มิลลิกรัมต่อเดือน โดยกลุ่ม proactive ได้ประโยชน์เหนือกว่า (superiority) เมื่อเทียบกับกลุ่ม reactive ในเรื่องอัตราการเสียชีวิตโดยรวม อัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบ และอัตราการนอนโรงพยาบาลด้วยอาการภาวะหัวใจวาย ทั้งนี้อาจเกิดจากกลุ่ม proactive มีการเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบินเร็วกว่า และจากการศึกษาข้างต้นพบว่า กลุ่ม proactive สามารถลดขนาดการใช้ ESA และอัตราการให้เลือดได้อีกด้วย โดยที่อัตราการติดเชื้อของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตามการศึกษาของ PIVOTAL trial ข้างต้นการให้ธาตุเหล็กทดแทนในกลุ่ม proactive คือ การให้แบบ maintenance treatment ซึ่งจากผลการศึกษาสนับสนุนว่า การให้ยาแบบกลุ่ม proactive นี้ น่าจะมีประโยชน์เหนือกว่ากลุ่ม reactive คือ การให้แบบ periodic iron repletion

ในทางปฏิบัติหากผู้ป่วยมีภาวะซีดร่วมกับระดับธาตุเหล็กต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน มักจะได้รับธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำแบบ periodic iron repletion ก่อน โดยให้ปริมาณ 1 กรัม จากนั้นให้ธาตุเหล็กทดแทนแบบ maintenance treatment ต่อ เพื่อรักษาระดับธาตุเหล็กให้คงที่ โดยหากอ้างอิงตาม PIVOTAL trial ปริมาณธาตุเหล็กที่ควรได้รับแบบ maintenance treatment คือ ประมาณ 264 มิลลิกรัมต่อเดือน

สำหรับระยะห่างในการให้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำมี 2 วิธี คือ แบบขนาดเพิ่ม (bolus dose) และแบบขนาดพุง (maintenance dose) โดยการให้แบบ bolus dose คือ การให้ธาตุเหล็กติดต่อกันในทุกครั้งที่มาพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และการให้ maintenance dose คือ การให้ปริมาณน้อย ๆ ทุก 1-2 สัปดาห์ ซึ่งเชื่อว่าการให้แบบ bolus dose จะทำให้เกิดการอิ่มตัวของ transferrin เร็ว เกิดธาตุเหล็กในรูปอิสระ (free form iron) ปริมาณมาก ซึ่งอาจจะกลายเป็นอาหารของแบคทีเรีย และเกิดเป็นสารอนุมูลอิสระซึ่งทำให้เม็ดเลือดขาวทำงานผิดปกติ และอาจส่งผลในการเพิ่มอัตราการติดเชื้อสูงกว่าการให้แบบ maintenance dose

การศึกษาของ Brookhart MA. และคณะ²⁵ ทำการศึกษาตามรุ่นย้อนหลัง (retrospective cohort study) ในผู้ป่วยที่รับการพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 117,050 ราย ใช้ระยะเวลาติดตาม 3 เดือน หลังจาก

ให้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำ โดยแบ่งอาสาสมัคร เป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มแรกเป็น bolus dose คือ ได้รับธาตุเหล็กมากกว่า 100 มิลลิกรัม ในการฟอกเลือดอย่างน้อย 2 ครั้งติดกัน หรือได้รับธาตุเหล็กมากกว่า 100 มิลลิกรัมต่อครั้ง และอาสาสมัครที่มีแนวโน้มจะ ได้มากกว่า 600 มิลลิกรัมภายใน 30 วัน และกลุ่มที่สอง คือ กลุ่มที่ได้รับธาตุเหล็กแบบ maintenance dose ซึ่งไม่ได้รับธาตุเหล็กแบบ กลุ่มแรก พบว่า การให้แบบ bolus dose (กลุ่มแรก) มีแนวโน้มในการเพิ่มความเสถียรต่อการติดเชื้อ ที่ต้องนอนโรงพยาบาลมากกว่าแบบ maintenance dose (กลุ่มที่สอง) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่มีสายสวนทางหลอดเลือดดำ และมีประวัติการติดเชื้อนำมาก่อนการ ได้รับธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ

การให้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำในปัจจุบัน นิยมให้ในรูปแบบของ maintenance dose คือ ให้ทุก 1-2 สัปดาห์ แต่อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาของ DRIVE study ซึ่งเป็นรูปแบบของการให้ bolus dose กลับไม่พบว่ามีอัตราการติดเชื้อที่เพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งไม่ได้ให้ธาตุเหล็กทดแทน อย่างไรก็ตาม ระยะเวลาติดตามของ DRIVE study จำกัดแค่ 12 สัปดาห์ จึงอาจจะยังไม่เห็นผลลัพธ์ในเรื่องของการติดเชื้อที่ชัดเจน

สำหรับ PIVOTAL study ได้มีการออกแบบการศึกษา โดยการให้ธาตุเหล็กชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำเป็นแบบ bolus dose เช่นกัน และมีระยะเวลาติดตามผลที่นานกว่า เมื่อเทียบกับการศึกษาของ DRIVE study แต่เนื่องจากอาสาสมัครจากทั้งสองกลุ่มของ PIVOTAL study ได้รับธาตุเหล็กชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำแบบ bolus dose ทั้งหมด จึงไม่สามารถระบุได้ว่า อัตราการติดเชื้อเพิ่มขึ้นหรือไม่ เมื่อให้ธาตุเหล็กแบบวิธี bolus dose ดังนั้น รูปแบบการบริหารยา อาจจะขึ้นอยู่กับความเชื่อ และประสบการณ์ของแต่ละบุคคล

ธาตุเหล็กทดแทนในรูปแบบอื่น

Ferric pyrophosphate citrate (FPC) คือ เกลือเหล็กที่ละลายน้ำ (water-soluble iron salt) ซึ่งบริหารยาโดยผสมในน้ำยาล้างไต (dialysate) เพื่อให้ธาตุเหล็กจับกับ transferrin โดยตรง เพราะเชื่อว่า การให้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำ อาจจำเป็นต้องผ่านกระบวนการต่าง ๆ ก่อนที่ร่างกายจะนำธาตุเหล็กไปใช้ได้ ซึ่งในภาวะที่ร่างกายมีการอักเสบเรื้อรังดังเช่นผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง อาจทำให้กระบวนการนำธาตุเหล็กไปใช้มีความผิดปกติ และไม่สามารถนำธาตุเหล็กที่ให้ทางหลอดเลือดดำไปใช้ได้อย่างเหมาะสม ซึ่งการใช้ FPC อาจจะช่วยลดปัญหาดังกล่าวได้

การศึกษา PRIME study²⁶ เป็นการศึกษาแบบ RCT ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 103 ราย ระดับ serum ferritin 200–1,000 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

ค่า TSAT ร้อยละ 15-40 โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ FPC ซึ่งมี elemental iron 2 ไมโครโมลต่อลิตร และกลุ่มที่ได้น้ำยาฟอกเลือดแบบปกติ โดยทั้งสองกลุ่มจะได้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำ เมื่อ serum ferritin ต่ำกว่า 200 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ติดตามผลเป็นระยะเวลา 9 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้ FPC สามารถลดขนาดยา ESA ลงได้ ร้อยละ 35 และมีจำนวนผู้ป่วยที่ต้องได้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำ น้อยกว่ากลุ่มที่ได้น้ำยาล้างไตปกติ หลังฟอกเลือดด้วยน้ำยาผสม FPC พบว่าระดับ serum iron เพิ่มขึ้นได้เร็วแต่ลดลงเร็วด้วยเช่นกัน และระดับ serum iron จะลดลงกลับสู่ระดับเดิมก่อนการฟอกเลือดครั้งถัดไป นอกจากนี้ปริมาณเรติคูลโลไซต์ (reticulocyte count) มีแนวโน้มคงที่ในกลุ่มที่ได้ FPC แต่กลับแนวโน้มลดลงในกลุ่มที่ได้น้ำยาล้างไตปกติ และทั้งสองกลุ่มระดับ serum ferritin interleukin-6 MDA และ C-reactive protein มีค่าไม่ต่างกัน

ผู้วิจัยจึงสรุปว่า FPC สามารถช่วยคงระดับของฮีโมโกลบิน และสามารถลดขนาดยา ESA ได้ โดยไม่มีการสะสมในร่างกาย ไม่มีการกระตุ้นปฏิกิริยาการอักเสบใด ๆ และผลข้างเคียงขณะฟอกเลือด ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้น้ำยาฟอกเลือดปกติ

คำแนะนำในการให้ธาตุเหล็กทดแทน ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

เนื่องจากธาตุเหล็กทดแทนมีทั้งประโยชน์และโทษดังที่กล่าวมาข้างต้น จึงควรมีคำแนะนำเพื่อเป็นแนวปฏิบัติในการให้ธาตุเหล็กทดแทน เพื่อลดโอกาสการให้ธาตุเหล็กทดแทนโดยไม่จำเป็น จนอาจนำมาซึ่งผลเสียต่อผู้ป่วย รวมทั้งป้องกันการละลายในการให้ธาตุเหล็กทดแทน ที่อาจเกิดขึ้นในกลุ่มแพทย์ที่กังวลเรื่องผลข้างเคียงของการให้ธาตุเหล็กทดแทน

KDOQI พ.ศ. 2549²⁷ แนะนำให้ธาตุเหล็กทดแทน ในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เมื่อ TSAT ต่ำกว่าร้อยละ 20 และ serum ferritin ต่ำกว่า 200 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และไม่ควรรีหาค่า ferritin มากกว่า 500 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

KDIGO พ.ศ. 2555¹⁰ แนะนำให้ธาตุเหล็กทดแทน ในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เมื่อ TSAT ต่ำกว่าร้อยละ 30 และ serum ferritin ต่ำกว่า 500 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เพื่อเพิ่มระดับฮีโมโกลบินในเลือด หรือเพื่อลดขนาดของการให้ ESA

สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2557²⁸ แนะนำให้ธาตุเหล็กทดแทนเมื่อ TSAT ต่ำกว่าร้อยละ 30 และ serum ferritin ต่ำกว่า 500 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และหากไม่ตอบสนองต่อการให้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดรับประทานเป็นระยะเวลา 1-3 เดือน ควรได้รับธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำ

ตารางที่ 1 ชนิดธาตุเหล็กทดแทนและการบริหารยาทางหลอดเลือดดำที่มีใช้ปัจจุบัน ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 29

ชนิดธาตุเหล็ก คุณสมบัติ	Low-molecular weight Iron dextran	Iron gluconate	Iron sucrose	Ferumoxytol	Ferric carboxymaltose	Iron Isomaltoside
ชื่อการค้า	Cosmofer	Ferlecit	Venofer	Feraheme	Injectafer, Ferinject	Monofer
คาร์โบไฮเดรต	Dextran polysaccharide	Gluconate	sucrose	Polyglucose sorbitol carboxymethylether	Carboxymaltose	Isomaltoside
ขนาดโมเลกุล (ดาลตัน)	265,000 หรือ 165,000	289,000-444,000	34,000-60,000	750,000	150,000	150,000
ความเข้มข้นของธาตุเหล็ก	50 มิลลิกรัม/ มิลลิลิตร (2,5 และ 10 มิลลิลิตร/ขวด)	12.5 มิลลิกรัม/ มิลลิลิตร (5 มิลลิลิตร/ขวด)	20 มิลลิกรัม/ มิลลิลิตร (2.5,5 มิลลิลิตร/ขวด)	30 มก มิลลิกรัม/ มิลลิลิตร (17 มิลลิลิตร/ขวด)	50 มิลลิกรัม/ มิลลิลิตร (2,10,20 มิลลิลิตร /ขวด)	100 มิลลิกรัม/ มิลลิลิตร (1,2,5,10 มิลลิลิตร/ขวด)
ขนาดยาสูงสุด	20 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม	125 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม	200 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม	510 มิลลิกรัม และครั้งที่ 2 ห่างจากครั้งแรก 3-8 วัน	15 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม 1 ครั้งต่อสัปดาห์ (สูงสุด 1000 มิลลิกรัม/ครั้ง) และปรับจนถึง 200 มิลลิกรัม 3 ครั้งต่อสัปดาห์	20 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม
ระยะเวลาให้นานที่สุด	4-6 ชั่วโมง	10-60 นาที	10-30 นาที	15 นาที	15 นาที	15-30 นาที
การทดสอบก่อนเริ่มยา	ทำ	ไม่ทำ	ไม่ทำ	ไม่ทำ	ไม่ทำ	ไม่ทำ

ผลข้างเคียงการให้ธาตุเหล็กทดแทน^{10,11}

1. ผลข้างเคียงการให้เหล็กทดแทนทางการรับประทาน ส่วนมากมีผลต่อระบบทางเดินอาหาร โดยอาจเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน อึดแน่นท้อง และอาจมีผลกระตุ้นการเกิดกรดไหลย้อน

2. ผลข้างเคียงการให้เหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ เช่น ผื่นคัน ใจสั่น หอบเหนื่อย แน่นหน้าอก คลื่นไส้ อาเจียน ไข้หนาวสั่น ปวดหลัง ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ ความดันโลหิตตก หรืออาจเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้แบบอะนาไฟแลกทอยด์ (anaphylactoid) โดยเฉพาะจาก iron dextran ดังนั้นจึงมีการทดสอบให้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำขนาดต่ำ ๆ ในช่วงแรก (test dose) ก่อน

KDIGO พ.ศ. 2555¹⁰ แนะนำว่าขณะที่ให้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำ ควรมีอุปกรณ์กู้ชีพเตรียมพร้อม โดยเฉพาะการให้ iron dextran และผู้ป่วยทุกคนควรได้รับการสังเกตอาการหลังให้ 60 นาที แนะนำให้ทำในผู้ป่วยที่ได้รับ iron dextran (ระดับคำแนะนำ 1B) และควรทำในผู้ป่วยที่ได้รับธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำชนิดอื่น ๆ (ระดับคำแนะนำ 2C)

ข้อห้ามในการให้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำ

1. ผู้ป่วยอยู่ในภาวะติดเชื้อ
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกิน (hemochromatosis)
3. ผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้ยา

การตรวจติดตามระดับธาตุเหล็ก

KDIGO พ.ศ. 2555¹⁰ แนะนำตรวจติดตามระดับ TSAT และ serum ferritin อย่างน้อยทุก 3 เดือน ในระหว่างที่ได้รับ ESA รวมทั้งในช่วงที่จะเริ่มให้ หรือขณะที่ให้ธาตุเหล็กทดแทน และอาจตรวจซ้ำได้ถึงชั้น เมื่อเริ่มให้ธาตุเหล็กทดแทน เมื่อมีการปรับขนาดยา ESA เมื่ออยู่ในช่วงที่มีการเสียเลือด หรือเพื่อตรวจการตอบสนอง หลังได้ธาตุเหล็กทดแทนชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำครบชุด โดยเว้นระยะห่างจากช่วงที่ได้ธาตุเหล็กทดแทนครั้งสุดท้ายอย่างน้อย 1 สัปดาห์

ตามมาตรฐานตัวชี้วัดคุณภาพสำหรับการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม³⁰ กำหนดให้ส่งตรวจ iron study เมื่อแรกเข้า และต่อไปอย่างน้อยทุก 6 เดือน

สรุป

ผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีแนวโน้มในการขาดธาตุเหล็กสูง ทั้งจากการรับประทานได้น้อยลง การดูดซึมที่ลำไส้ได้ลดลง อีกทั้งยังเสียเลือดในวงจรการฟอกเลือด ปัจจุบันการให้ธาตุเหล็กทดแทน จึงเข้ามามีบทบาทมาก ทั้งในเรื่องการเพิ่มระดับฮีโมโกลบิน และเพื่อลดการใช้ ESA โดย KDIGO พ.ศ. 2555 แนะนำให้ธาตุเหล็กทดแทน ในผู้ป่วยที่มี TSAT น้อยกว่าร้อยละ 30 และ serum ferritin น้อยกว่า 500 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร โดยเชื่อว่า

การให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำ น่าจะเป็นการบริหารยาที่ง่ายสำหรับผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และลดปัญหาในเรื่องการดูดซึมไม่ดีที่ลำไส้ได้ แต่การให้ธาตุเหล็กก็เปรียบเสมือนดาบสองคม ซึ่งอาจมีผลเสียตามมาเช่นกัน เช่น เกิดสารก่ออนุมูลอิสระ เกิดการติดเชื้อ หรือเกิดภาวะเหล็กเกิน ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับธาตุเหล็กทดแทน จึงควรได้รับการตรวจติดตามอย่างใกล้ชิดถึงผลข้างเคียง ที่อาจเกิดขึ้นในขณะที่ให้ยา จนถึงผลการรักษาในระยะยาว

เอกสารอ้างอิง

1. Zitt E, Sturm G, Kronenberg F, Neyer U, Knoll F, Lhotta K, et al. Iron supplementation and mortality in incident dialysis patients: an observational study. *PLoS One*. 2014;9:e114144.
2. Fishbane S, Spinowitz B. Update on anemia in ESRD and earlier stages of CKD: Core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;71:423–35.
3. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt K-U, Obrador GT, Pollock CA, Stenvinkel P, et al. Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2016;89:28–39.
4. Qunibi W. The efficacy and safety of current intravenous iron preparations for the management of iron-deficiency anaemia: a review. *Arzneimittelforschung*. 2011;60:399–412.
5. Besarab A, Horl WH, Silverberg D. Iron metabolism, iron deficiency, thrombocytosis, and the cardiorenal anemia syndrome. *The Oncologist*. 2009;14:22–33.
6. David V, Martin A, Isakova T, Spaulding C, Qi L, Ramirez V, et al. Inflammation and functional iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production. *Kidney Int*. 2016;89:135–46.
7. Honda H, Michihata T, Shishido K, Takahashi K, Takahashi G, Hosaka N, et al. High fibroblast growth factor 23 levels are associated with decreased ferritin levels and increased intravenous iron doses in hemodialysis patients. *PLoS One*. 2017;12:e0176984.
8. Honda H, Tanaka K, Michihata T, Shibagaki K, Yuza T, Hirao K, et al. Differential impacts of intravenous iron administration and iron-containing phosphate binders on serum intact fibroblast growth factor 23 levels. *Blood Purif*. 2019;47:63–9.
9. Iron metabolism[Internet]. Cornell University College of

- Veterinary Medicine; 2013[cited 2019 Dec5]. Available from:<http://eclinpath.com/chemistry/iron-metabolism/print-4/>
10. KDIGO. Use of iron to treat anemia in CKD. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:292–98.
 11. Vaziri ND, Kalantar-Zadeh K, Wish JB. New options for iron supplementation in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2016;67:367–75.
 12. Adhikary L, Acharya S. Efficacy of IV iron compared to oral iron for increment of haemoglobin level in anemic chronic kidney disease patients on erythropoietin therapy. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2011;51:133–6.
 13. Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, Gafer U, Gafer-Gvili A. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;68:677–90.
 14. 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;11.
 15. Zanen AL, Adriaansen HJ, van Bommel EFH, Posthuma R, de Jong GMTh. "Oversaturation" of transferrin after intravenous ferric gluconate (FerrlecitR) in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:820–4.
 16. Van Buren P, Velez RL, Vaziri ND, Zhou XJ. Iron overdose: a contributor to adverse outcomes in randomized trials of anemia correction in CKD. *Int Urol Nephrol.* 2012;44:499–507.
 17. Rostoker G. When should iron supplementation in dialysis patients be avoided, minimized or withdrawn? *Semin Dial.* 2019;32:22–9.
 18. Rostoker G, Vaziri ND. Risk of iron overload with chronic indiscriminate use of intravenous iron products in ESRD and IBD populations. *Heliyon.* 2019;5:e02045.
 19. Macdougall IC, White C, Anker SD, Bhandari S, Farrington K, Kalra PA, et al. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 2019;380:447–58.
 20. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dahl NV, et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the dialysis patients' response to iv iron with elevated ferritin (DRIVE) study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:975–84.
 21. Kapoian T, O'Mara NB, Singh AK, Moran J, Rizkala AR, Geronemus R, et al. Ferric gluconate reduces epoetin requirements in hemodialysis patients with elevated ferritin. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:372–9.
 22. Susantitaphong P, Alqahtani F, Jaber BL. Efficacy and safety of intravenous iron therapy for functional iron deficiency anemia in hemodialysis patients: a meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2014;39:130–41.
 23. Robinson BM, Larkina M, Bieber B, Kleophas W, Li Y, Locatelli F, et al. Evaluating the effectiveness of IV iron dosing for anemia management in common clinical practice: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *BMC Nephrol.* 2017;18:330.
 24. Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, Li Y, Pisoni RL, Bieber B, et al. Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. *Kidney Int.* 2015;87:162–8.
 25. Brookhart MA, Freburger JK, Ellis AR, Wang L, Winkelmayr WC, Kshirsagar AV. Infection risk with bolus versus maintenance iron supplementation in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1151–8.
 26. Gupta A, Lin V, Guss C, Pratt R, Alp Ikizler T, Besarab A. Ferric pyrophosphate citrate administered via dialysate reduces erythropoiesis-stimulating agent use and maintains hemoglobin in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2015;88:1187–94.
 27. KDOQI, National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:S11-145.
 28. ชัยรัตน์ ฉายากุล; สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. ข้อเสนอแนะแนวปฏิบัติการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม พ.ศ. 2557. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์เดือนตุลา; 2557.
 29. Roger SD. Practical considerations for iron therapy in the management of anaemia in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2017;10:i9–15.
 30. วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข; คณะอนุกรรมการตรวจรับรองมาตรฐานการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม(ตรต.). เกณฑ์และแนวทางการตรวจรับรองมาตรฐานการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม. พิมพ์ครั้งที่ 1. นนทบุรี: สหมิตรพรีนติ้งแอนด์พับลิชชิ่ง จำกัด; 2557.

Original Article**Risk factors of chronic kidney disease in Thai systemic sclerosis**Ruetairat Apipattarakul¹, Chingching Foocharoen², Sirirat Anutrakulchai¹¹ Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Khon Kaen University² Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Khon Kaen University**Abstract**

Background: Systemic sclerosis is a connective tissue disease affecting several internal organs including the kidneys. Related studies have shown that chronic kidney disease is associated with a 3-fold risk of mortality among systemic sclerosis patients. Although risk factors of chronic kidney disease were reported from related studies, no studies have been reported in Thailand where patients with systemic sclerosis had younger age of onset and more diffuse types than European populations. Therefore, this study aimed to identify risk factors of chronic kidney disease among patients with Thai systemic sclerosis.

Methods: We conducted a historical cohort study of systemic sclerosis patients followed up at Srinagarind Hospital, Khon Kaen University, Thailand, between 1st January 2008 and 31st December 2018. The data were collected from medical records and hospital computerized systems. Cox regression analysis was used to assess the factors associated with developing chronic kidney disease.

Results: A total of 425 patients with systemic sclerosis were included in this study. The majority of patients were female (67.3%), diffuse type (68%) with an average age of 49.1 years. During the study period, prevalence of chronic kidney disease was 15.3% with incidence rate of 1.47 per 100 person-years. Median time to develop chronic kidney disease was 84.1 months (interquartile range 21.0-131.5) and mean glomerular filtration rate decline was 3.72 mL/min/1.73 m²/year. According to multivariate analysis, risk factors of chronic kidney disease included scleroderma renal crisis (Hazard ratio: HR 7.11, $p = 0.023$), gout (HR 4.80, $p = 0.001$), hypertension (HR 1.80, $p = 0.044$), advanced age (HR 1.10 per year, $p < 0.001$) and steroid use (HR 2.05, $p = 0.019$). Moreover, patients receiving aspirin presented lower risk of chronic kidney disease (HR 0.47, $p = 0.030$).

Conclusion: A higher incidence of chronic kidney disease was observed among patients with systemic sclerosis, especially those with risk factors such as scleroderma renal crisis, gout, hypertension, advanced age and steroid use. Aspirin use might reduce risk of chronic kidney disease. Preventive strategies should include early detection and treatment of scleroderma renal crisis, control of blood pressure and serum uric acid levels and limiting steroid use in indicated conditions.

Keywords: chronic kidney disease, systemic sclerosis, scleroderma, risk factors

การศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคไตเรื้อรัง ในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งในประเทศไทย

ฤทัยรัตน์ อภิภัทรกุล¹, ชิงชิง พูเจริญ², ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย¹

¹ สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

² สาขาวิชาโรคภูมิแพ้และข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

บทนำ: โรคหนึ่งแข็งเป็นโรคระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ส่งผลต่ออวัยวะภายในหลายอวัยวะ รวมถึงความผิดปกติของการทำงานของไต จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งที่มีโรคไตเรื้อรังจะมีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นถึง 3 เท่า ปัจจุบันมีการศึกษาในต่างประเทศถึงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็ง แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาในประเทศไทย ซึ่งลักษณะผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งของไทยเริ่มเกิดอาการในขณะที่อายุน้อยกว่าและเป็นชนิดกระจายมากกว่าผู้ป่วยในทวีปยุโรป

วัตถุประสงค์: เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็ง

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาเหตุไปหาผลแบบย้อนหลังในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งที่มาติดตามการรักษาที่คลินิกโรคหนึ่งแข็งโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2551 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนและระบบสารสนเทศของโรงพยาบาล วิเคราะห์สถิติโดยใช้ cox proportional hazard ratio เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงหลักของการเกิดโรคไตเรื้อรัง

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งจำนวน 425 คนเข้าร่วมในการศึกษา เพศหญิงร้อยละ 67.3 ชนิดกระจายร้อยละ 68 อายุเฉลี่ย 49.1 ปี เมื่อติดตามการรักษาพบว่าผู้ป่วยเกิดโรคไตเรื้อรังร้อยละ 15.3 คิดเป็นอุบัติการณ์ 1.47 ต่อ 100 ราย-ปี โดยระยะเวลามัธยฐานของการเกิดโรคไตเรื้อรังหลังวินิจฉัยโรคหนึ่งแข็งเฉลี่ย 84.1 เดือน (เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 25-75 = 21.0-131.5) และมีอัตราการลดลงของการทำงานของไต 3.72 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ต่อปี การวิเคราะห์พหุตัวแปรพบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้นได้แก่ ภาวะวิกฤตทางไตในโรคหนึ่งแข็ง 7.11 เท่า ($p = 0.023$), โรคเก๊าท์ 4.80 เท่า ($p = 0.001$), โรคความดันโลหิตสูง 1.80 เท่า ($p = 0.044$), ผู้ป่วยสูงอายุ 1.10 เท่าต่ออายุที่เพิ่มขึ้น 1 ปี ($p < 0.001$) และการได้รับยาสเตียรอยด์ 2.05 เท่า ($p = 0.019$) ในขณะที่การใช้ยาแอสไพรินลดความเสี่ยงของการเกิดโรคไตเรื้อรังได้ร้อยละ 53 ($p = 0.030$)

สรุป: ผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งมีอัตราการเกิดโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง ได้แก่ มีภาวะวิกฤตทางไตในโรคหนึ่งแข็ง โรคเก๊าท์ ความดันโลหิตสูง สูงอายุ การได้รับยาสเตียรอยด์ ในขณะที่การได้รับยาแอสไพรินอาจช่วยลดอัตราการเกิดโรคไตเรื้อรัง ดังนั้นการให้การวินิจฉัยและรักษาภาวะวิกฤตทางไตในโรคหนึ่งแข็งตั้งแต่ระยะแรก การควบคุมระดับความดันโลหิตสูงและระดับกรดยูริกในเลือด และจำกัดการใช้ยาสเตียรอยด์เฉพาะเมื่อมีข้อบ่งชี้ อาจช่วยป้องกันโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็ง

คำสำคัญ: โรคไตเรื้อรัง, โรคหนึ่งแข็ง, ปัจจัยเสี่ยง

ต้องการสำเนาต้นฉบับ ติดต่อ พญ.ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่ 123 หมู่ 16 ถ.มิตรภาพ ต.ในเมือง อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002 E-mail: sirirt_a@kku.ac.th

บทนำ

โรคหนังแข็ง (systemic sclerosis, scleroderma) เป็นโรคระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ไม่ทราบสาเหตุ ทำให้มีการสร้างใยคอลลาเจน (collagen) มากกว่าปกติ ซึ่งมีผลต่อผิวหนังและอวัยวะภายใน ได้แก่ หัวใจ ปอด ทางเดินอาหารรวมถึงส่งผลต่อการทำงานของไต โดยอาการเริ่มแรกอาจไม่จำเพาะ เช่น เหนื่อยเพลีย น้ำหนักลด มือเท้าบวม¹ จากนั้นจึงเริ่มมีผิวหนังแข็งขึ้น โดยอาจจะเพิ่มขึ้นอย่างช้า ๆ² หรืออย่างรวดเร็ว³ บางรายอาจมีอาการ Raynaud phenomenon แผลบริเวณนิ้ว รวมถึงการเกิดนิ้วตายจากการขาดเลือด

โรคหนังแข็งทำให้เกิดความผิดปกติของการทำงานของไตได้หลายแบบ เช่น ภาวะโปรตีนอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ (albuminuria) โรคไตเรื้อรัง หรือภาวะวิกฤตทางไตในโรคหนังแข็ง (scleroderma renal crisis)⁴ ซึ่งถึงแม้ภาวะวิกฤตทางไตในโรคหนังแข็งนั้นจะส่งผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิตมาก⁵ แต่อุบัติการณ์การเกิดโรคค่อนข้างน้อย กล่าวคือ การศึกษาที่ผ่านมาในประเทศไทยพบอุบัติการณ์การเกิดโรคเพียงร้อยละ 3.3 ของผู้ป่วยโรคหนังแข็งทั้งหมด⁶ ในขณะที่โรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคหนังแข็งนั้นพบอุบัติการณ์การเกิดโรคมากกว่า คือร้อยละ 10-20⁷⁻¹⁰ ซึ่งมีความสำคัญเนื่องจากส่งผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิต 1.9-3 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคหนังแข็งทั่วไป^{11,12} และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตร้อยละ 4.4 ของผู้ป่วยโรคหนังแข็งทั้งหมด¹³ จึงเริ่มมีการศึกษาเพื่อหาสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคไตเรื้อรังในโรคหนังแข็งตามมา

การศึกษาขนาดใหญ่ในประเทศแคนาดา รวบรวมผู้ป่วยโรคหนังแข็งจำนวน 561 คน พบว่าการเกิดโรคไตเรื้อรังสัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มมากขึ้น และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในโรคหนังแข็งชนิดจำกัด (limited systemic sclerosis) เพศหญิง ระยะเวลาการเป็นโรคหนังแข็งที่เพิ่มขึ้น โรคความดันโลหิตสูงร่วม และการได้รับยา กลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs)¹⁰ และจากการศึกษาในสวีเดนรวบรวมผู้ป่วยโรคหนังแข็งจำนวน 461 คนพบว่าการเกิดโรคไตเรื้อรังสัมพันธ์กับโรคหนังแข็งชนิดกระจาย (diffuse systemic sclerosis) อายุที่เพิ่มมากขึ้น และการได้รับยา กลุ่ม ACEIs ในขณะที่การได้รับยา กลุ่ม calcium channel blocker (CCB) มีผลลดอัตราการเกิดโรคไตเรื้อรัง⁷ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาขนาดเล็กที่ศึกษาปัจจัยเสี่ยงการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคหนังแข็งอีกหลายการศึกษา แต่อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการศึกษาดังกล่าวในประเทศไทย ซึ่งมีลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคหนังแข็งแตกต่างจากทางยุโรป กล่าวคือ ผู้ป่วยโรคหนังแข็งในประเทศไทยเริ่มเป็นตั้งแต่อายุต่ำกว่า และเป็นชนิดกระจายมากกว่า ดังนั้นการศึกษานี้จึงทำขึ้นเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคหนังแข็งในประเทศไทย เพื่อใช้เป็นแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก: เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง

วัตถุประสงค์รอง: เพื่อศึกษาอัตราการลดลงของอัตราการกรองของไตในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มีโรคไตเรื้อรัง

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (single center, retrospective cohort study) ผู้ป่วยโรคหนังแข็งทั้งหมดที่มาติดตามการรักษาที่คลินิกโรคหนังแข็งโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2551 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 รวมระยะเวลา 11 ปี

คุณสมบัติผู้เข้าร่วมการศึกษา

ผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี

คุณสมบัติผู้ที่คัดออกจากการศึกษา

ผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร ก่อนมีอาการโรคหนังแข็ง

การเก็บข้อมูล

เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนและระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล

การคำนวณจำนวนประชากรที่จะศึกษา

คำนวณประชากรซึ่งอ้างอิงจากการศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง โดยใช้ตัวแปรคือ โรคความดันโลหิตสูง คำนวณด้วย survival และ cox proportional hazard regression analyses

สูตรการคำนวณ

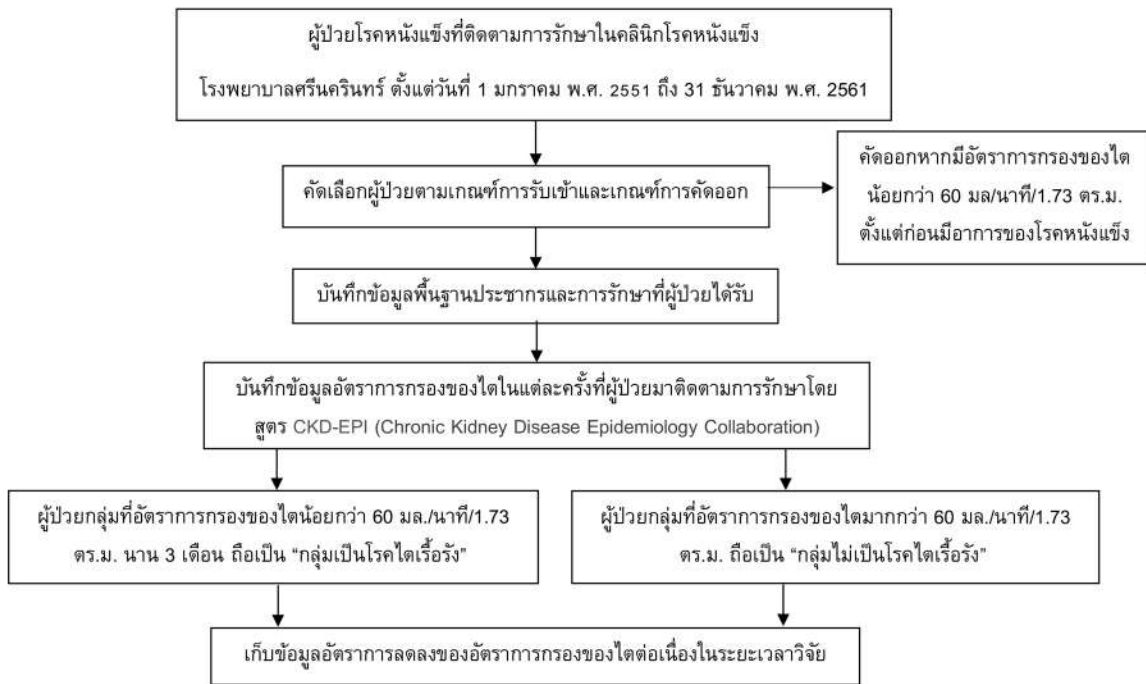
$$n = \frac{1}{p_A p_B p_E} \left(\frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta/2}}{\delta - |\ln(\theta)|} \right)^2$$

$$1 - \beta = 2\Phi(z - z_{1-\alpha}) - 1, \quad z = (\delta - |\ln(\theta)|) \sqrt{n p_A p_B p_E}$$

ตัวแปร	ค่าตัวแปรในสมการ	คำอธิบาย
θ	7.45	อัตราส่วนอันตราย (hazard ratio) 7.45 เท่า
pE	0.15	ความน่าจะเป็นของการเกิดโรคไตเรื้อรังในการศึกษา
pA และ pB	0.2 และ 0.8	สัดส่วนของข้อมูลศึกษาและข้อมูลเปรียบเทียบ
N	คำนวณ	จำนวนประชากรของการศึกษาที่คำนวณได้

ใช้อำนาจการทดสอบ (power) = 0.90 และความผิดพลาดในการสุ่มตัวอย่าง (Alpha (α) error) = 0.05 โดยคำนวณจำนวนประชากรที่ต้องการได้ 198 คน ในการแสดงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง

ขั้นตอนการศึกษา



การเก็บข้อมูลต่าง ๆ ดังนี้

- อายุ เพศ วันที่เริ่มมีอาการของโรคหนังแข็ง วันที่มาตรวจติดตามการรักษา
- ชนิดของโรคหนังแข็ง คะแนน Modified Rodnan Skin
- อวัยวะภายในที่เกี่ยวข้อง เช่น หลอดอาหาร ปอด หัวใจ
- แอนติบอดีจำเพาะ (anti-Scl70, anti-centromere)
- โรคประจำตัวร่วม
- การเกิดภาวะวิกฤตทางไตในโรคหนังแข็ง
- การได้รับยา
- ระดับครีเอตินินในเลือด (serum creatinine) อาสาสมัครทุกราย ถูกทดสอบค่าครีเอตินินในเลือด ด้วยวิธีเอนไซม์ (enzymatic method) โดยเครื่องรุ่น Roche Cobas ของห้องปฏิบัติการกลางโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ซึ่งมีการประเมินความถูกต้องของค่าครีเอตินินที่วัดได้กับค่ามาตรฐาน (standardization)
- อัตราการกรองของไต [estimated glomerular filtration rate (eGFR) ประเมินโดยสมการ chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI)] ผู้ป่วยโรคหนังแข็งจะได้รับการประเมินอัตราการกรองของไตทุกครั้งที่มาตรวจติดตามการรักษา เมื่อพบว่าค่าอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. จะได้รับการประเมินและรักษาสาเหตุที่อาจทำให้หน้าที่ไตแย่ลงเฉียบพลัน (acute kidney injury) และตรวจอัตราการกรองของไตในการรักษาครั้งต่อไป หากพบว่าอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 60 มล./นาที/ 1.73 ตร.ม.

ติดต่อกันนานเกิน 3 เดือน จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

การวิเคราะห์ทางสถิติ

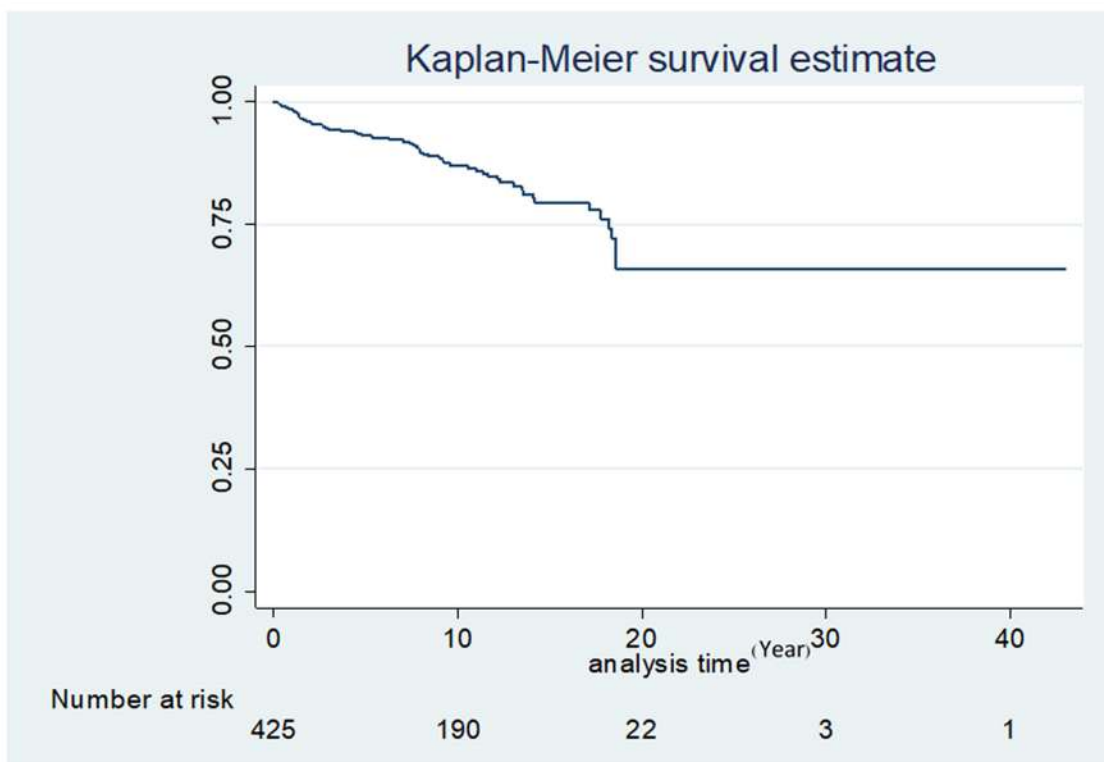
การวิเคราะห์เชิงพรรณนา (descriptive analyses) ใช้อธิบายลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย โดยข้อมูลที่เป็นตัวแปรเชิงกลุ่ม (categorical variables) แสดงในรูปแบบร้อยละ และเปรียบเทียบ 2 กลุ่มด้วย Chi-squared test หรือ Fisher exact test ในขณะที่ตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variables) แสดงในรูปแบบค่าเฉลี่ย (mean ± standard deviation) และเปรียบเทียบ 2 กลุ่มด้วย Student's T-test สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายตัวปกติ หรือแสดงในรูปแบบค่ามัธยฐาน [median (25th -75th percentile)] และเปรียบเทียบ 2 กลุ่มด้วย Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกติ นำเสนอการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยหนังแข็งด้วยอัตราอุบัติการณ์ของโรค (incidence rate) และความน่าจะเป็น (probability) ของการปลอดโรคไตเรื้อรัง ณ ช่วงเวลาต่าง ๆ ด้วยวิธีการวิเคราะห์ survival analysis และนำเสนอด้วยกราฟ Kaplan-Meier และวิเคราะห์ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย Log-Rank test นอกจากนี้ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังด้วยการวิเคราะห์ Cox proportional hazard analysis แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อค่า $p < 0.05$ โดยใช้โปรแกรมทางสถิติ STATA version 14.2

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มาติดตามการรักษาที่คลินิกโรคหนังแข็ง โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2551 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 มีจำนวน 426 คน เข้าร่วมในการศึกษา โดยมี 1 คนที่เป็นโรคไตเรื้อรังตั้งแต่อ่อนมีอาการของโรคหนังแข็งจึงคัดออกจากการศึกษา เหลือประชากรศึกษาทั้งหมด 425 คน โดยมีอายุเฉลี่ย 49.1 ± 11.5 ปี เพศหญิงร้อยละ 67.3 (286 ราย) โรคหนังแข็งชนิดกระจายร้อยละ 68 (289 ราย) เมื่อติดตามการรักษาพบว่าผู้ป่วยเป็นโรคไตเรื้อรังร้อยละ 15.3 (65 ราย) คิดเป็นอัตราอุบัติการณ์การเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง 1.47 ต่อ 100 ราย-ปี (1.23 ต่อ 1000 ราย-เดือน) ซึ่งมีระยะเวลามัธยฐานของการเกิดโรคไตเรื้อรังเฉลี่ย 84.1 เดือน (เปอร์เซ็นต์ไทม์ที่ 25-75 = 21.0-131.5 เดือน) โดยมีความน่าจะเป็นของ

การปลอดจากโรคไตเรื้อรัง (CKD-free probability) ที่ 1 ปี, 3 ปี, 5 ปี, 10 ปี, 15 ปี และ 20 ปี คิดเป็นร้อยละ 98.6, 94.6, 93.3, 87, 79.5 และ 66.0 ตามลำดับหลังจากเริ่มมีอาการของโรคหนังแข็ง (**รูปที่ 1**)

จากข้อมูลประชากรพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังมีอายุเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นโรคไตเรื้อรัง (56.9 ± 11.8 ปี และ 47.7 ± 10.9 ปีตามลำดับ) ซึ่งมีค่าต่างระหว่างค่าเฉลี่ย (mean difference) 9.2 ปี ($p < 0.001$) นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังมีลักษณะทางคลินิกที่เป็นเพศชาย โรคหนังแข็งชนิดกระจาย เกิดภาวะวิกฤตทางไตในโรคหนังแข็ง มีโรคประจำตัว ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง เก๊าท์ และได้รับยาขับปัสสาวะ มากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นโรคไตเรื้อรัง ในขณะที่มีการใช้ยาแอสไพรินและ hydroxychloroquine น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (**ตารางที่ 1**)



รูปที่ 1 ความน่าจะเป็นของการปลอดจากโรคไตเรื้อรัง (CKD-free probability)

ตารางที่ 1 ข้อมูลประชากรระหว่างผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่เป็นและไม่เป็นโรคไตเรื้อรัง

	เป็นโรคไตเรื้อรัง 65 ราย (15.3%)	ไม่เป็นโรคไตเรื้อรัง 360 ราย (84.7%)	p-value
เพศชาย N (%)	29 (44.6)	110 (30.6)	0.026*
อายุ (ปี) mean \pm SD	56.9 \pm 11.8	47.7 \pm 10.9	<0.001**
โรคหนังแข็งชนิดกระจาย N (%)	38 (58.5)	251 (69.7)	0.073
ภาวะวิกฤตทางไตในโรคหนังแข็ง N (%)	3 (4.62)	1 (0.28)	0.012*
ลักษณะอาการทางคลินิก N (%)			
• Raynaud phenomenon	57 (87.7)	300 (83.3)	0.378
• แผลบริเวณปลายนิ้ว	25 (38.5)	134 (37.2)	0.849
• นิ้วตายจากการขาดเลือด	8 (12.3)	71 (19.7)	0.157
โรคประจำตัวร่วม N (%)			
• เบาหวาน	14 (21.5)	40 (11.1)	0.020*
• ไขมันในเลือดสูง	25 (38.5)	106 (29.4)	0.147
• ความดันโลหิตสูง	27 (41.5)	64 (17.8)	<0.001**
• กระดูกพรุน	13 (20)	56 (15.6)	0.371
• ภูมิต้านเนื้อเยื่อตนเอง	3 (4.6)	24 (6.7)	0.782
• เก๊าท์	5 (7.7)	2 (0.6)	0.001**
• ภาวะจุลินทรีย์ในลำไส้เล็ก เจริญเติบโตผิดปกติ (SIBO)	3 (4.6)	9 (2.5)	0.406
การได้รับยา N (%)			
• แอสไพริน	50 (76.2)	321 (89.2)	0.006**
• Nifedipine	50 (76.9)	280 (77.8)	0.872
• ACE inhibitors	5 (7.7)	19 (5.3)	0.391
• ARBs	1 (1.54)	5 (1.4)	1.000
• Hydroxychloroquine	5 (7.7)	76 (21.1)	0.010*
• ยาขับปัสสาวะ	3 (4.6)	3 (0.8)	0.049*
• สเตียรอยด์	42 (64.6)	228 (63.3)	0.843

SIBO, small intestinal bacterial overgrowth; ACE inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

จากการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (univariate analysis) พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคหนังแข็งเพิ่มขึ้น ได้แก่ เพศชาย อายุที่เพิ่มมากขึ้นทุก 1 ปี ภาวะวิกฤตทางไตในโรคหนังแข็ง การมีโรคประจำตัวร่วม ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง เก๊าท์ การได้

รับยาขับปัสสาวะและสเตียรอยด์ ในขณะที่การมีนิ้วตายจากการขาดเลือด การได้รับยาแอสไพรินและ hydroxychloroquine ระยะเวลาที่ได้รับยา แอสไพรินและ nifedipine เพิ่มขึ้นทุก 1 ปี สัมพันธ์ต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2 และ รูปที่ 2)

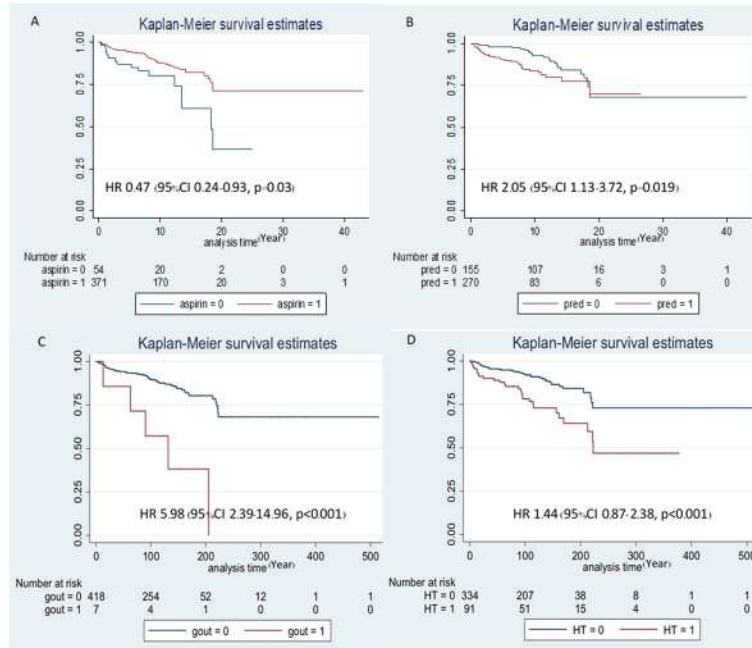
ตารางที่ 2 การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (univariate analysis) ของปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง

	อัตราส่วนอันตราย (ค่าความ เชื่อมั่นร้อยละ 95) Hazard ratio (95% CI)	P-value
เพศชาย	1.96 (1.20-3.22)	0.007*
อายุที่เพิ่มขึ้น 1 ปี	1.12 (1.09-1.14)	<0.001*
น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นทุก 1 กก.	1.002 (0.98-1.03)	0.870
การสูบบุหรี่ (เทียบกับการที่ไม่สูบบุหรี่)		
เคยสูบบุหรี่แต่หยุดแล้ว	1.73 (0.62-4.82)	0.292
กำลังสูบบุหรี่	2.52 (0.35-18.41)	0.362
โรคหนังแข็งชนิดกระจาย	0.68 (0.42-1.12)	0.130
ภาวะวิกฤตทางไตในโรคหนังแข็ง	9.67 (3.00-31.11)	<0.001**
ลักษณะอาการทางคลินิก		
● Raynaud phenomenon	1.35 (0.64-2.84)	0.427
● แผลบริเวณปลายนิ้ว	0.98 (0.59-1.63)	0.949
● นิ้วตายจากการขาดเลือด	0.47 (0.22-0.98)	0.045*
โรคประจำตัวร่วม		
● เบาหวาน	2.05 (1.13-3.71)	0.018*
● ไชมันในเลือดสูง	1.44 (0.87-2.38)	0.152
● ความดันโลหิตสูง	2.60 (1.59-4.27)	<0.001**
(ระดับความดันซิสโตลิกที่เพิ่มขึ้นทุก 1 มม.ปรอท)	1.03 (1.02-1.04)	<0.001**
● ภาวะดุกพรุนแรง	1.04 (0.58-1.92)	0.140
● ภูมิต้านเนื้อเยื่อตนเอง	0.62 (0.20-1.99)	0.425
● เก๊าท์	5.98 (2.39-14.96)	<0.001*
● ภาวะจุลินทรีย์ในลำไส้เล็กเจริญเติบโตผิดปกติ (SIBO)	1.06 (0.33-3.40)	0.926
การได้รับยา		
● แอสไพริน	0.43 (0.24-0.77)	<0.004*
● Nifedipine	1.05 (0.59-1.87)	0.876
● ACE inhibitors	0.82 (0.33-2.06)	0.672
● ARBs	0.71 (0.10-5.09)	0.727
● Hydroxychloroquine	0.39 (0.15-0.96)	0.041*
● ยาขับปัสสาวะ	6.27 (1.95-20.16)	0.002*
● สเตียรอยด์	1.81 (1.06-3.06)	0.027*
ระยะเวลาการได้รับยา		
● แอสไพริน	0.60 (0.53-0.69)	<0.001*
● Nifedipine	0.65 (0.56-0.76)	<0.001*

SIBO, small intestinal bacterial overgrowth; ACE inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; *P < 0.05, **P < 0.01

เมื่อวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) เพิ่มเติม โดยปรับปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังและปัจจัยที่ต่างกันระหว่างกลุ่ม ได้แก่ เพศ อายุ ภาวะวิกฤตทางไตในโรคหนึ่งแข็ง นวัตกรรมจากการขาดเลือดโรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคเก๊าท์ การได้รับยา ACEIs hydroxychloroquine สเตียรอยด์ ยาขับปัสสาวะ แอสไพรินและ

nifedipine พบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้น ได้แก่ ภาวะวิกฤตทางไตในโรคหนึ่งแข็ง 7.11 เท่า โรคเก๊าท์ 4.80 เท่า โรคความดันโลหิตสูง 1.80 เท่า ผู้สูงอายุ 1.10 เท่าต่ออายุที่เพิ่มขึ้น 1 ปี และการได้รับยาสเตียรอยด์ 2.05 เท่า ในขณะที่การได้รับยาแอสไพรินลดความเสี่ยงของการเกิดโรคไตเรื้อรังได้ร้อยละ 53 (ตารางที่ 3)



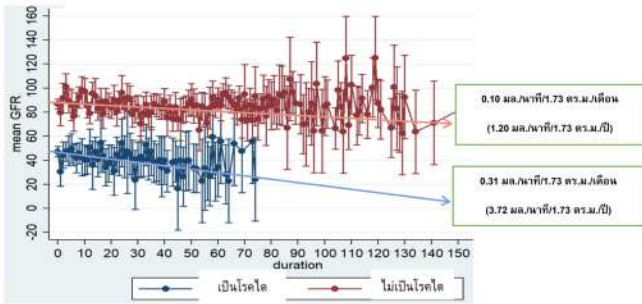
รูปที่ 2 ความน่าจะเป็นของการปลอดจากโรคไตเรื้อรัง (CKD-free probability) (A) การได้รับยาแอสไพริน (aspirin) (B) การได้รับยาสเตียรอยด์ (pred) (C) โรคเก๊าท์ (gout) (D) โรคความดันโลหิตสูง (HT) (0 คือ กลุ่มที่ไม่ได้รับยาหรือไม่มีโรคนั้น 1 คือ กลุ่มที่ได้รับยาหรือมีโรคนั้น)

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) ของปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็ง

	อัตราส่วนอันตราย (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95) Hazard ratio (95% CI)	P-value
อายุที่เพิ่มขึ้น 1 ปี	1.10 (1.07-1.13)	<0.001**
ภาวะวิกฤตทางไตในโรคหนึ่งแข็ง	7.11 (1.31-38.56)	0.023*
เก๊าท์	4.80 (1.85-12.46)	0.001**
ความดันโลหิตสูง	1.80 (1.01-3.18)	0.044*
เบาหวาน	1.61 (0.80-3.24)	0.179
นวัตกรรมจากการขาดเลือด	0.81 (0.36-1.81)	0.607
การได้รับยา		
• แอสไพริน	0.47 (0.24-0.93)	0.030*
• สเตียรอยด์	2.05 (1.13-3.72)	0.019*
• ACE inhibitors	0.35 (0.10-1.30)	0.119
• Hydroxychloroquine	0.66 (0.25-1.70)	0.386
• ยาขับปัสสาวะ	2.73 (0.81-9.25)	0.106

SIBO, small intestinal bacterial overgrowth; ACE inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; *P < 0.05, **P < 0.01

การศึกษาพบว่าอัตราการลดลงของอัตราการกรองของไตในผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งที่ไม่เป็นโรคไตเรื้อรังเท่ากับ 1.20 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ต่อปี ในขณะที่อัตราการลดลงของอัตราการกรองของไตในผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งที่เป็นโรคไตเรื้อรังเท่ากับ 3.72 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ต่อปี กล่าวคือ ในผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งที่เป็นโรคไตเรื้อรังนั้น มีอัตราการลดลงของอัตราการกรองของไตเป็น 3 เท่าของผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งทั่วไป (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 อัตราการลดลงของอัตราการกรองของไตในผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งที่เป็นโรคไตเรื้อรัง (สีน้ำเงิน) และในผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งที่ไม่เป็นโรคไตเรื้อรัง (สีแดง) GFR; glomerular filtration rate (มล./นาที/1.73 ตร.ม.)

อภิปรายผลการศึกษา

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งที่เกิดโรคไตเรื้อรังร้อยละ 15.6 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมาซึ่งรายงานอัตราการเกิดร้อยละ 10-20⁷⁻¹⁰ เมื่อวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียวพบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่ง ได้แก่ อายุที่เพิ่มมากขึ้น ภาวะวิกฤตทางไตในโรคหนึ่งซึ่ง โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคเก๊าท์ และการได้รับยาขับปัสสาวะ ซึ่งเป็นปัจจัยที่ทราบกันโดยทั่วไปอยู่แล้วทำให้อัตราการกรองของไตลดลง รวมถึงการได้รับยาสเตียรอยด์ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะวิกฤตทางไตในโรคหนึ่งซึ่ง โดยขนาดของยาสเตียรอยด์ที่เพิ่มขึ้นทุก 1 มิลลิกรัมจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะวิกฤตทางไตในโรคหนึ่งซึ่งร้อยละ 1.5¹⁴ โดยเฉพาะขนาดที่สูงกว่า 15 มิลลิกรัมต่อวัน¹⁵

ส่วนใหญ่ผู้ป่วยในการศึกษาได้รับยา nifedipine เกือบทั้งหมดเนื่องจากมีอาการ Raynaud phenomenon หรือแผลที่นิ้ว จึงทำให้เมื่อวิเคราะห์ตัวแปรการได้หรือไม่ได้รับยา nifedipine ไม่มีความแตกต่างกัน แต่เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบระยะเวลาของการได้รับยากับการเกิดโรคไตเรื้อรังพบว่า การได้รับยา nifedipine เพิ่มขึ้นทุก 1 ปี สัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรังที่ลดลง โดยคล้ายกับการศึกษาที่ผ่านมาในประเทศสวีเดน ซึ่งพบว่าผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งที่ได้ยาในกลุ่ม CCB มีอัตราการเกิดโรคไตเรื้อรังลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁷ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในประเทศอิตาลีที่พบว่า nifedipine สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะวิกฤตทางไตในโรคหนึ่งซึ่งได้ร้อยละ 90.6 (HR=0.094, CI(95)=0.038-0.236, $p < 0.001$)¹⁴ โดยเชื่อว่าเกิดจาก nifedipine มีคุณสมบัติยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด

และทำให้หลอดเลือดขยายตัวซึ่งส่งผลให้เลือดมาเลี้ยงไตได้ดี¹⁶ ในขณะที่ภาวะนี้ตายจากการขาดเลือดซึ่งพบว่าสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรังที่ลดลงนั้น อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยที่มีภาวะนี้ได้รับยา nifedipine ร่วมด้วย โดยเมื่อวิเคราะห์ซ้ำแบบพหุตัวแปรพบว่า การเกิดหรือไม่เกิดภาวะนี้ตายจากการขาดเลือดไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการวิเคราะห์พหุตัวแปรพบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรังที่เพิ่มขึ้นได้แก่ ภาวะวิกฤตทางไตในโรคหนึ่งซึ่ง 7.11 เท่า ($p = 0.023$), โรคเก๊าท์ 4.80 เท่า ($p = 0.001$), โรคความดันโลหิตสูง 1.80 เท่า ($p = 0.044$), ผู้ป่วยสูงอายุ 1.10 เท่าต่ออายุที่เพิ่มขึ้น 1 ปี ($p < 0.001$) และการได้รับยาสเตียรอยด์ 2.05 เท่า ($p = 0.019$) ในขณะที่การให้ยาแอสไพรินลดความเสี่ยงของการเกิดโรคไตเรื้อรังได้ร้อยละ 53 ($p = 0.030$) โดยคาดว่ากลไกการป้องกันเกิดจากยาแอสไพรินมีคุณสมบัติต้านการทำงานของเกล็ดเลือดซึ่งเป็นกลไกหลักที่ทำให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลง¹⁷ อย่างไรก็ตามยังต้องการการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มทดลองเพื่อพิสูจน์ต่อไป

จากการศึกษานี้พบว่า การได้รับยา ACEIs กับ การเกิดโรคไตเรื้อรังในโรคหนึ่งซึ่ง ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยตามทฤษฎีเชื่อว่า เมื่อเป็นโรคหนึ่งซึ่งจะมีเลือดมาเลี้ยงไตลดลงจึงไปกระตุ้น juxtaglomerular apparatus เกิดการเพิ่มปริมาณเซลล์มากขึ้น ส่งผลให้มีการหลั่งเรนินเพิ่มมากขึ้น ทำให้เกิดความดันโลหิตสูงและบาดเจ็บต่อเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดเป็นวงจรต่อเนื่อง ดังนั้นการให้ยา ACEIs เพื่อป้องกันภาวะดังกล่าวจึงอาจจะมีประโยชน์ แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่า ส่วนใหญ่ผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งทั่วไป ไม่มีภาวะเรนินในเลือดสูง¹⁸ และการให้ยา ACEIs โดยที่ไม่มีประวัติเป็นภาวะวิกฤตทางไตในโรคหนึ่งซึ่งมาก่อน สัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการเสียชีวิตหากผู้ป่วยเป็นภาวะวิกฤตทางไตในโรคหนึ่งซึ่งในภายหลัง¹⁹ ปัจจุบันจึงยังไม่ชัดเจนของประโยชน์ในการให้ยา ACEIs ในผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งทั่วไปที่ไม่มีประวัติเป็นภาวะวิกฤตทางไตในโรคหนึ่งซึ่งมาก่อน

ผลลัพธ์รองจากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งที่เป็นโรคไตเรื้อรังมีอัตราการลดลงของอัตราการกรองของไตมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคไตเรื้อรังประมาณ 3 เท่า (3.72 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และ 1.20 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ตามลำดับ) โดยผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งที่ไม่เป็นโรคไตเรื้อรังมีอัตราการลดลงของอัตราการกรองของไตใกล้เคียงกับประชากรทั่วไป (0.6-1.1 มล./นาที/1.73 ตร.ม.)²⁰ ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษาของประเทศแคนาดาที่พบว่าทั้งผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งที่เป็นและไม่เป็นโรคไตเรื้อรังมีอัตราการลดลงของอัตราการกรองของไตใกล้เคียงกับประชากรทั่วไป เนื่องจากการศึกษาของแคนาดาคัดผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นภาวะวิกฤตทางไตในโรคหนึ่งซึ่งออกก่อนเริ่มการศึกษา¹⁰

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ เนื่องจากการศึกษาใช้เกณฑ์การวินิจฉัยการ

เป็นโรคไตเรื้อรังโดยใช้อัตราการกรองของไตเป็นหลัก ไม่ได้ใช้เกณฑ์การเกิดอันตรายต่อไต (kidney damage) ร่วมด้วย จึงอาจทำให้อุบัติการณ์ของการเกิดโรคไตเรื้อรังน้อยกว่าความเป็นจริง และเนื่องจากข้อจำกัดของการศึกษาที่เป็นการศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลัง ข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคไตเรื้อรังบางปัจจัยอาจไม่ครบถ้วนสมบูรณ์ เช่น ปริมาณและระยะเวลาของยาแก้ปวดกลุ่ม NSAIDs ที่ผู้ป่วยได้รับจากนอกโรงพยาบาล เป็นต้น อย่างไรก็ตามข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ เพื่อเฝ้าระวังการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง และเป็นแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งต่อไป

สรุป

ผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งมีอัตราการเกิดโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง ได้แก่ มีภาวะวิกฤตทางไตในโรคหนึ่งซึ่งโรคเก๊าท์ โรคความดันโลหิตสูง สูงอายุ และการได้รับยาสเตียรอยด์ ในขณะที่การได้รับยาแอสไพรินอาจช่วยลดอัตราการเกิดโรคไตเรื้อรัง ดังนั้นการรีบให้การวินิจฉัยและรักษาภาวะวิกฤตทางไตในโรคหนึ่งซึ่งตั้งแต่ระยะแรก การควบคุมระดับความดันโลหิตสูงและระดับกรดยูริกในเลือด และจำกัดการใช้ยาสเตียรอยด์เฉพาะเมื่อมีข้อบ่งชี้อาจช่วยป้องกันโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่ง

เอกสารอ้างอิง

- Sandusky SB, McGuire L, Smith MT, Wigley FM, Haythornthwaite JA. Fatigue: an overlooked determinant of physical function in scleroderma. *Rheumatol Oxf Engl.* 2009;48:165-9.
- Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Pattern of skin thickness progression and clinical correlation in Thai scleroderma patients. *Int J Rheum Dis.* 2012;15:e90-5.
- Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:104-9.
- Shanmugam VK, Steen VD. Renal manifestations in scleroderma: evidence for subclinical renal disease as a marker of vasculopathy. *Int J Rheumatol.* 2010;2010: 1-8.
- Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Berezné A, Agard C, Mehrenberger M, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:110-6.
- Wangkaew S, Prasertwitayakij N, Phrommintikul A, Puntana S, Euathrongchit J. Causes of death, survival and risk factors of mortality in Thai patients with early systemic sclerosis: inception cohort study. *Rheumatol Int.* 2017;37:2087-94.
- Scheja A, Bartosik I, Wuttge DM, Hesselstrand R. Renal function is mostly preserved in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol.* 2009;38:295-8.
- Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Lehmacher W, Melchers I, Meurer M, et al. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatol Oxf Engl.* 2008;47:1185-92.
- Mora-Trujillo C, Ayleen M, Leon G, Mezones-Holguin E, Niño-García R, Soto-Becerra P, et al. Ab0213 related factors to renal involvement in systemic sclerosis Peruvian patients. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1563-4.
- Caron M, Hudson M, Baron M, Nessim S, Steele R, Canadian Scleroderma Research Group. Longitudinal study of renal function in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2012;39:1829-34.
- Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, Zaiman AL, Hummers LK, Boyce D, et al. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182: 252-260.
- Ioannidis JPA, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich A-B, Medsger TA, Lucas M, Michet CJ, et al. Mortality in systemic sclerosis: An international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med.* 2005;118:2-10.
- Apipattarakul R, Foocharoen C, Netwijitpan S, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Limpawattana P, et al. Clinical characteristics and mortality rate of Thai elderly-onset systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36:76-81.
- Montanelli G, Beretta L, Santaniello A, Scorza R. Effect of dihydropyridine calcium channel blockers and glucocorticoids on the prevention and development of scleroderma renal crisis in an Italian case series. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:135-9.
- Steen VD, Medsger TA. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1613-9.
- Takahara K, Kuroiwa A, Matsushima T, Nakashima Y, Takasugi M. Effects of nifedipine on platelet function. *Am Heart J.* 1985;109:4-8.

17. Bruni C, Cuomo G, Rossi FW, Praino E, Bellando-Randone S. Kidney involvement in systemic sclerosis: from pathogenesis to treatment. *J Scleroderma Relat Disord*. 2018;3:43–52.
18. Steen VD, Medsger TA, Osial TA, Ziegler GL, Shapiro AP, Rodnan GP. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med*. 1984;76:779–86.
19. Hudson M, Baron M, Tatibouet S, Furst DE, Khanna D, International Scleroderma Renal Crisis Study Investigators. Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis—results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:666–72.
20. Kronborg J, Solbu M, Njølstad I, Toft I, Eriksen BO, Jenssen T. Predictors of change in estimated GFR: a population-based 7-year follow-up from the Tromso study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:2818–26.

Effect of back and leg strength and frailty concerning the risk of falls among hemodialysis patients

Sukan Nilvarangkur, Thanit Chirananthavat

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Police General Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Annually, falls occur among at least 25% of patients with end stage renal disease undergoing maintenance hemodialysis (HD), leading to higher morbidity and mortality rates. The frailty phenotype is a state of increased vulnerability to physical stressors, such as illness or trauma, with an associated increase in risk of poor clinical outcomes. The prevalence of frailty among patients undergoing HD is around 42%. In the general population, lack of back and leg muscle strength each correlates to a higher risk of falls.

Objective: This study aimed to determine the effect of back and leg strength and frailty on the risk of falls among patients undergoing HD.

Methods: This constituted a cross-sectional study among patients aged 50 years or more undergoing maintenance HD for at least three months. Back and leg muscle strengths were measured two ways: with a dynamometer and using the chair stand test. Frailty was defined using Fried's criteria. The primary outcome was the effect of back and leg strength and frailty concerning the risk of falls among patients undergoing HD.

Results: A total of 105 patients were enrolled in this study. We identified the prevalence of falling among patients undergoing HD was 44.8% (91.7% for frail patients). The prevalence of frailty among patients undergoing HD was 22.9%. The prevalence of weak back and leg strength was 47.6%, while that of weak back strength only was 1.9%, and that of weak leg strength was only 16.2%. Weak back strength, failing the chair stand test and frailty were significant predictors of falling ($p < 0.05$, $p < 0.001$, and $p < 0.005$, respectively). In Among frail patients undergoing HD, none of the back and leg strength test results were significant predictors of falling. Among nonfrail patients undergoing HD, weak back strength and failing the chair stand test were significant predictors of falling.

Conclusion: Weak back strength, failing the chair stand test and frailty were significant predictors of falling among patients undergoing hemodialysis.

Keywords: back and leg muscle strength, frailty, hemodialysis

Original Article

ผลของความแข็งแรงของหลังและขา และภาวะเปราะบาง ต่อความเสี่ยงของการล้มในผู้ป่วยฟอกเลือด

สุกัลย์ นิลวางกูร, ธนิต จิรนนท์ธวัช

หน่วยโรคไต, กลุ่มงานอายุรกรรม, โรงพยาบาลตำรวจ

บทคัดย่อ

บทนำ: ผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่รับการฟอกเลือดอย่างน้อยร้อยละ 25 เกิดการล้มในแต่ละปี ซึ่งนำไปสู่ความเจ็บป่วยและเสียชีวิตมากขึ้น ภาวะเปราะบาง คือ สภาพของผู้ป่วยที่มีความอ่อนแออย่างมากต่อภาวะกดดันทางกายภาพ เช่น ความเจ็บป่วยหรือการบาดเจ็บ เป็นผลให้เกิดผลลัพธ์ทางคลินิกที่ย่ำแย่ตามมา ความชุกของภาวะเปราะบางในผู้ป่วยฟอกเลือดพบร้อยละ 42 การขาดความแข็งแรงของหลังและขาในประชากรทั่วไปสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการล้มที่เพิ่มขึ้น

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลของความแข็งแรงของหลังและขา และภาวะเปราะบาง ต่อความเสี่ยงต่อการล้มในผู้ป่วยฟอกเลือด

วิธีการศึกษา: การศึกษาแบบตัดขวางในผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ปีที่ทำการฟอกเลือดมานานอย่างน้อย 3 เดือน ทำการวัดความแข็งแรงของหลังและขาโดยใช้ 2 วิธี คือ การใช้เครื่องวัดแรงเหยียดหลังและขา และการทดสอบลูกนั่งเก้าอี้ ทำการประเมินภาวะเปราะบางโดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยของ Fried โดยผลลัพธ์หลักของการวิจัยคือ ผลของความแข็งแรงของหลังและขา และภาวะเปราะบาง ต่อความเสี่ยงของการล้มในผู้ป่วยฟอกเลือด

ผลการศึกษา: ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 105 คน พบความชุกของการล้มในผู้ป่วยฟอกเลือดร้อยละ 44.8 โดยในผู้ป่วยฟอกเลือดที่มีภาวะเปราะบางพบความชุกของการล้มร้อยละ 91.7 ความชุกของภาวะเปราะบางในผู้ป่วยฟอกเลือดเท่ากับร้อยละ 22.9 ความชุกของความแข็งแรงของหลังและขาที่อ่อนแอร่วมกันเท่ากับร้อยละ 47.6 ความแข็งแรงของหลังที่อ่อนแอร่วมกันเท่ากับร้อยละ 1.9 และความแข็งแรงของขาที่อ่อนแอร่วมกันเท่ากับร้อยละ 16.2 ปัจจัยที่ทำนายการล้มของผู้ป่วยฟอกเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ความแข็งแรงของหลังที่อ่อนแรง การทดสอบลูกนั่งเก้าอี้ที่ล้มเหลว และภาวะเปราะบาง ($p < 0.05$, $p < 0.001$ และ $p < 0.05$ ตามลำดับ) การศึกษากลุ่มผู้ป่วยฟอกเลือดที่มีภาวะเปราะบางพบว่า ความแข็งแรงของหลังและขาไม่มีผลต่อทำนายการล้มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนกลุ่มผู้ป่วยฟอกเลือดที่ไม่มีภาวะเปราะบางพบว่า ความแข็งแรงของหลังที่อ่อนแรง และการทดสอบลูกนั่งเก้าอี้ที่ล้มเหลว เป็นปัจจัยทำนายการล้มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: การทดสอบความแข็งแรงของหลังที่อ่อนแรง การทดสอบลูกนั่งเก้าอี้ที่ล้มเหลว และภาวะเปราะบาง เป็นปัจจัยทำนายการล้มของผู้ป่วยฟอกเลือด

คำสำคัญ: ความแข็งแรงของหลังและขา, ภาวะเปราะบางต่อความเสี่ยงต่อการล้ม, ผู้ป่วยฟอกเลือด

ต้องการสำเนาต้นฉบับ ติดต่อ นพ.ธนิต จิรนนท์ธวัช หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลตำรวจ เลขที่ 492/1 ถนนพระราม 1 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 E-mail: thanitnet@gmail.com

บทนำ

การล้ม (falls) คือ เหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ที่เป็นผลให้บุคคลหนึ่งเกิดล้มลงไปอยู่ที่พื้นราบหรือพื้นระดับต่ำกว่า และในทางปฏิบัติหมายรวมถึงการต้องได้รับความช่วยเหลือในผู้ป่วยที่กำลังจะล้ม การล้มเกิดขึ้นกับผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่รับการฟอกเลือดอย่างน้อยร้อยละ 25 แต่ละปี ซึ่งนำไปสู่ความเจ็บป่วยและเสียชีวิตมากขึ้น¹ ภาวะเปราะบาง (frailty) คือ สภาพของผู้ป่วยที่มีความอ่อนแออย่างมากต่อภาวะกดดันทางกายภาพ เช่น ความเจ็บป่วยหรือการบาดเจ็บ เป็นผลให้เกิดผลลัพธ์ทางคลินิกที่ย่ำแย่ตามมา ภาวะเปราะบางเกิดขึ้นเนื่องจากการเสื่อมสภาพที่เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ของระบบต่าง ๆ ในร่างกาย ความชุกของภาวะเปราะบางในผู้ป่วยฟอกเลือดปรั้อยละ 42² เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะเปราะบางของ Fried³ ได้แก่ 1. น้ำหนักลดลงโดยไม่เจตนา 2. กล้ามเนื้อมืออ่อนแรง 3. ความอ่อนเพลีย 4. กิจกรรมทางกายต่ำ 5. เดินช้า หากเข้าเกณฑ์ตั้งแต่ 3 ข้อขึ้นไปจะวินิจฉัยเป็นภาวะเปราะบาง ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อหลังและขาส่งผลโดยตรงต่อความสามารถในการเดิน การทรงตัวในทำเ็นสามารถประเมินได้โดยเครื่องวัดแรงเหยียดหลังและขา (dynamometer) และการทดสอบลุกนั่งเก้าอี้ใน 30 วินาที (chair stand test) วิธีนี้เป็นประโยชน์ในการประเมินและคาดการณ์การล้มของผู้สูงอายุ⁴

การศึกษาในอดีตพบความชุกของภาวะเปราะบางในคนสูงอายुर้อยละ 7 ส่วนผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตพบภาวะนี้ได้ร้อยละ 14 และในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายพบภาวะนี้ได้ร้อยละ 42² อุบัติการณ์ของการล้มในคนสูงอายุพบได้ร้อยละ 20-35 โดยขึ้นอยู่กับเพศและอายุที่มากขึ้น⁵ ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ฟอกเลือดพบภาวะเปราะบางได้ร้อยละ 13-25¹ อุบัติการณ์ของการล้มในคนสูงอายุที่มีภาวะเปราะบางพบได้ร้อยละ 38.66 ส่วนอุบัติการณ์ของการล้มในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ฟอกเลือดและมีภาวะเปราะบางพบได้ร้อยละ 21⁷ ความชุกของคนสูงอายุที่มีความแข็งแรงของหลังและขาต่ำคือร้อยละ 23.68 ความชุกของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีความแข็งแรงของหลังและขาต่ำคือร้อยละ 87.49 ความชุกของผู้ป่วยที่มีภาวะเปราะบางร่วมกับภาวะความแข็งแรงของหลังและขาต่ำคือร้อยละ 100¹⁰ ในประชากรทั่วไปการขาดความแข็งแรงของหลังและขาสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการล้มที่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาผลของความแข็งแรงของหลังและขาและภาวะเปราะบางต่อความเสี่ยงต่อการล้มในผู้ป่วยฟอกเลือด

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก: เพื่อศึกษาผลของความแข็งแรงของหลังและขาและภาวะเปราะบาง ต่อความเสี่ยงของการล้มในผู้ป่วยฟอกเลือด
วัตถุประสงค์รอง: เพื่อศึกษาหาความชุกของการล้มและภาวะเปราะบางในผู้ป่วยฟอกเลือด ศึกษาหาความแข็งแรงของหลังและขาในผู้ป่วยฟอกเลือด และความแข็งแรงของหลังและขาจะสามารถคาดการณ์

การล้มในผู้ป่วยฟอกเลือดที่มีภาวะเปราะบางและไม่มีภาวะเปราะบาง
วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการวิจัยแบบ cross-sectional study เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและได้รับการฟอกเลือดที่โรงพยาบาลตำรวจ โดยทำการศึกษาดังแต่เดือนสิงหาคม 2562 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ 2563

คุณสมบัติผู้เข้าร่วมการศึกษา

1. ผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ปี ที่ทำการฟอกเลือดมานานอย่างน้อย 3 เดือน

คุณสมบัติผู้คัดออกจากการศึกษา

1. ไม่สามารถตอบแบบสอบถามเนื่องจากมีภาวะสมองเสื่อมอย่างรุนแรงหรือสื่อสารไม่ได้
2. ตาบอด 2 ข้าง
3. เคยผ่าตัดมือหรือเท้า ข้างใดข้างหนึ่งหรือทั้งสองข้าง

การคำนวณจำนวนประชากรที่จะศึกษา

ข้อมูลเบื้องต้นจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบอุบัติการณ์การล้มในผู้ป่วยฟอกเลือดที่มีภาวะเปราะบางร้อยละ 21 และพบอุบัติการณ์การไม่ล้มในผู้ป่วยฟอกเลือดที่ไม่มีภาวะเปราะบางร้อยละ 47⁷ นำมาคำนวณขนาดตัวอย่างที่เหมาะสมในการทำวิจัยได้ โดย beta เท่ากับ ร้อยละ 0.2 ค่า alpha เท่ากับ ร้อยละ 5 เมื่อคำนวณจะได้ขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 51 คน รวมทั้งหมด 102 คน

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

การวัดแรงเหยียดหลัง การวัดแรงเหยียดขา การทดสอบการลุกนั่งมีผลข้างเคียงเกิดขึ้นได้น้อยมาก ผลข้างเคียงที่พบได้คือ การล้มที่เกิดขึ้นขณะทำการวัด การศึกษานี้มีมาตรการในการป้องกันคือ ทำการวัดอย่างระมัดระวังโดยผู้วิจัยคนเดียว ผู้ป่วยทุกรายได้รับทราบข้อมูลและให้การยินยอมก่อนเข้าร่วมงานวิจัย โครงการวิจัยนี้ได้รับอนุมัติการดำเนินการจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย โรงพยาบาลตำรวจ

ขั้นตอนการศึกษา

ผู้วิจัยทำการเก็บประวัติของผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดที่ผ่านการคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษา ทำการประเมินเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะเปราะบาง จากนั้นทำการทดสอบการวัดแรงเหยียดหลัง การวัดแรงเหยียดขา และทำการทดสอบลุกนั่งเก้าอี้ใน 30 วินาที แปลผลโดยอ้างอิงตามมาตรฐานของกรีกีฬาแห่งประเทศไทย¹¹ ซึ่งผลการศึกษาแบ่งได้เป็น 4 กลุ่ม คือ กลุ่มความแข็งแรงของหลังที่อ่อนแรง กลุ่มความแข็งแรงของขาที่อ่อนแรง กลุ่มความแข็งแรงของหลังที่ปกติ และกลุ่มความแข็งแรงของขาที่ปกติ จากนั้นทำเก็บข้อมูลการล้มในปีที่ผ่านมาโดยใช้แบบสอบถาม

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อมูลเชิงพรรณนาทั่วไปใช้ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มลัมกับกลุ่มไม่ลัมใช้ Chi-square test และ independent t-test ผลลัพธ์หลักใช้ logistic regression analysis ผลลัพธ์รองใช้ Chi-square test ในกลุ่มที่มีภาวะเปราะบาง และใช้ logistic regression analysis ในกลุ่มที่มีภาวะเปราะบาง ค่า P -value < 0.05 บ่งถึงมีความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม STATA version 15

ผลการศึกษา

การศึกษานี้มีประชากรเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 105 คน โดยเมื่อเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานระหว่างกลุ่มลัมกับกลุ่มที่ไม่มีการลัมพบว่าเพศของประชากรไม่มีความแตกต่างกัน อายุเฉลี่ยของประชากรเฉลี่ย 63.7 ± 9 ปี โดยอายุของกลุ่มลัมกับกลุ่มไม่มีการลัมไม่แตกต่างกัน น้ำหนักแห้งหลังฟอกเลือดของกลุ่มลัมน้อยกว่ากลุ่มไม่ลัมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 61.7 ± 12.6 กิโลกรัม และ 56.7 ± 10.8 กิโลกรัม ตามลำดับ โรคประจำตัว ได้แก่ เบาหวาน ซึ่งในกลุ่มที่ลัมพบภาวะนี้มากกว่ากลุ่มไม่ลัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (61%, 37.9% ตามลำดับ) โรคหลอดเลือดสมองพบในกลุ่มที่ลัมมากกว่ากลุ่มไม่ลัมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (23.4%, 3.4% ตามลำดับ) โรคกล้ามเนื้อ

และกระดูกพบในกลุ่มลัมมากกว่ากลุ่มไม่ลัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (59.6%, 25.9% ตามลำดับ) ดังแสดงใน ตารางที่ 1 ส่วนผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของกลุ่มลัมกับกลุ่มไม่ลัมนั้นไม่มีความแตกต่างกัน ดังแสดงใน ตารางที่ 2 เมื่อประเมินภาวะเปราะบางของผู้ป่วยจะพบว่าในกลุ่มลัมมีน้ำหนักลดมากกว่ากลุ่มไม่ลัมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (25.5%, 6.9% ตามลำดับ) กิจกรรมทางกายต่ำพบในกลุ่มลัมมากกว่ากลุ่มไม่ลัมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (57.4%, 17.2% ตามลำดับ) การเดินช้าพบในกลุ่มลัมมากกว่ากลุ่มไม่ลัมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (51.1%, 8.6% ตามลำดับ) ส่วนความอ่อนเพลียและความอ่อนแรงของมือไม่พบความแตกต่างระหว่างสองกลุ่ม ส่วนภาวะเปราะบางพบในกลุ่มลัมมากกว่ากลุ่มไม่ลัมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (46.8%, 3.4% ตามลำดับ) การประเมินความแข็งแรงของกล้ามเนื้อหลังและขาพบภาวะกล้ามเนื้อหลังอ่อนแรงในกลุ่มลัมมากกว่ากลุ่มไม่ลัมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (68.1%, 34.5% ตามลำดับ) ส่วนภาวะกล้ามเนื้อขาอ่อนแรงพบในกลุ่มลัมมากกว่ากลุ่มไม่ลัมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (76.6%, 53.4% ตามลำดับ) กลุ่มกล้ามเนื้อหลังและขาอ่อนแรงทั้งสองอย่างร่วมกันพบในกลุ่มลัมมากกว่ากลุ่มไม่ลัมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (66%, 32.8% ตามลำดับ) การทดสอบลูกนั่งเก้าอี้ที่ลัมเหลวพบในกลุ่มลัมมากกว่ากลุ่มไม่ลัมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (74.5%, 25.9% ตามลำดับ) ดังแสดงใน ตารางที่ 3

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของประชากร

ตัวแปร	ทั้งหมด (N = 105)	กลุ่มลัม (N = 47)	กลุ่มไม่ลัม (N = 58)	p-value
เพศ	N (%)			
ชาย	53 (50.5)	25 (53.2)	28 (48.3)	0.616
หญิง	52 (49.5)	22 (46.8)	30 (51.7)	0.616
อายุ (ปี) mean \pm SD	63.7 \pm 9.0	65.5 \pm 8.9	62.3 \pm 8.8	0.071
น้ำหนักแห้ง (กิโลกรัม)	59.0 \pm 11.8	61.7 \pm 12.6	56.7 \pm 10.8	0.031*
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	160.5 \pm 8.8	161.3 \pm 9.2	159.9 \pm 8.5	0.421
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร ²)	22.9 \pm 4.0	22.7 \pm 3.9	22.3 \pm 3.9	0.069
น้ำหนักที่เพิ่มขึ้น (กิโลกรัม)	2.4 \pm 1.1	2.5 \pm 1.1	2.4 \pm 1.1	0.469
จำนวนเดือนที่ทำการฟอกเลือด	59.4 \pm 58.3	56.3 \pm 57.4	61.9 \pm 59.3	0.628
โรคประจำตัว	N (%)			
เบาหวาน	51 (48.6)	29 (61.7)	22 (37.9)	0.015*
ความดันโลหิตสูง	98 (93.3)	44 (93.6)	54 (93.1)	0.917
โรคหัวใจและหลอดเลือด	43 (41)	22 (46.8)	21 (36.2)	0.272
โรคเมะเร็ง	3 (2.9)	3 (6.4)	0 (0)	0.051
โรคหลอดเลือดสมอง	13 (12.4)	11 (23.4)	2 (3.4)	0.002**
โรคกล้ามเนื้อและกระดูก	43 (41)	28 (59.6)	15 (25.9)	0.001**
ความผิดปกติทางสายตา	15 (14.3)	8 (17)	7 (12.1)	0.471

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานผลทางห้องปฏิบัติการ

ตัวแปร	ทั้งหมด (N = 105)	กลุ่มล้ม (N = 47)	กลุ่มไม่ล้ม (N= 58)	p-value
ฮีมาโทคริต (%) mean \pm SD	31.2 \pm 4.3	31.1 \pm 4.5	31.2 \pm 4.1	0.961
โซเดียม (มิลลิโมลต่อลิตร)	137.9 \pm 3.4	137.5 \pm 4.1	138.2 \pm 2.7	0.296
โพแทสเซียม (มิลลิโมลต่อลิตร)	4.4 \pm 0.6	4.5 \pm 0.6	4.4 \pm 0.6	0.414
ไบคาร์บอเนต (มิลลิโมลต่อลิตร)	24.8 \pm 3.2	24.3 \pm 3.4	25.3 \pm 3	0.149
แคลเซียม (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	9.5 \pm 1.0	9.5 \pm 0.9	9.5 \pm 1.1	0.879
ฟอสเฟต (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	4.3 \pm 1.4	4.2 \pm 1.2	4.4 \pm 1.4	0.392
ระดับน้ำตาลในเลือด (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	116.2 \pm 41.0	111.0 \pm 42.0	120.1 \pm 40.3	0.302
พาราไทรอยด์ฮอร์โมน (พิโกกรัมต่อมิลลิลิตร)	358.8 \pm 268.0	325.9 \pm 268.2	382.2 \pm 268.0	0.332
แอลบูมิน (กรัมต่อเดซิลิตร)	4.1 \pm 0.5	4.0 \pm 0.6	4.1 \pm 0.4	0.179
ไนโตรเจนจากยูเรียในเลือด (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	56.9 \pm 19.7	58.9 \pm 19.4	55.3 \pm 20.0	0.35
ครีเอตินิน (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	8.4 \pm 3.0	7.8 \pm 2.8	8.8 \pm 3.0	0.079
ความพอเพียงของการฟอกเลือด (spKt/V)				
2 ครั้งต่อสัปดาห์	1.9 \pm 0.4 (n = 18)	1.9 \pm 0.2 (n = 7)	1.9 \pm 0.4 (n = 11)	0.966
3 ครั้งต่อสัปดาห์	1.8 \pm 0.3 (n = 87)	1.8 \pm 0.3 (n = 40)	1.8 \pm 0.3 (n = 47)	0.638
อัตราการสลายตัวของโปรตีน (กรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน)	1.2 \pm 0.3	1.2 \pm 0.3	1.2 \pm 0.3	0.556

ตารางที่ 3 ข้อมูลเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะประสาธของ Fried ความแข็งแรงของหลังและขา และภาวะประสาธ

ตัวแปร	ทั้งหมด (N= 105) N (%)	กลุ่มล้ม (N = 47) N (%)	กลุ่มไม่ล้ม (N = 58) N (%)	p-value
ภาชนะน้ำหนักลด	16 (15.2)	12 (25.5)	4 (6.9)	0.008*
ความอ่อนเพลีย	6 (5.7)	5 (10.6)	1 (1.7)	0.050
กิจกรรมทางกายต่ำ	37 (35.2)	27 (57.4)	10 (17.2)	< 0.001**
กล้ามเนื้ออ่อนแอ	71 (67.6)	35 (74.5)	36 (62.1)	0.177
เดินช้า	29 (27.6)	24 (51.1)	5 (8.6)	< 0.001**
กล้ามเนื้อหลังอ่อนแอ	52 (49.5)	32 (68.1)	20 (34.5)	0.001*
กล้ามเนื้อขาอ่อนแอ	67 (63.8)	36 (76.6)	31 (53.4)	0.014*
กล้ามเนื้อหลังและกล้ามเนื้อขา				
กล้ามเนื้อหลังและขาปกติ	36 (34.3)	10 (21.3)	26 (44.8)	0.012*
กล้ามเนื้อหลังและขาอ่อนแอ	50 (47.6)	31 (66)	19 (32.8)	0.001**
กล้ามเนื้อหลังอ่อนแอ,กล้ามเนื้อขาปกติ	2 (1.9)	1 (2.1)	1 (1.7)	0.880
กล้ามเนื้อหลังปกติ,กล้ามเนื้อขาอ่อนแอ	17 (16.2)	5 (10.6)	12 (20.7)	0.164
การทดสอบลุกนั่งเก้าอี้ที่ล้มเหลว	50 (47.6)	35 (74.5)	15 (25.9)	< 0.001*
ภาวะประสาธ	24 (22.9)	22 (46.8)	2 (3.4)	< 0.001*

*P < 0.05, **P < 0.01

การศึกษานี้พบปัจจัยเสี่ยงมีผลต่อการล้มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยพอกเลือด คือ น้ำหนักแห้งที่มากกว่า โรคประจำตัวเบาหวาน โรคหลอดเลือดสมอง โรคกล้ามเนื้อและกระดูก ภาวะน้ำหนักลด กิจกรรมทางกายต่ำ เดินช้า กล้ามเนื้อหลังอ่อนแรง กล้ามเนื้อขาอ่อนแรง กล้ามเนื้อหลังและกล้ามเนื้อขาอ่อนแรงทั้งสองอย่าง การทดสอบลุกนั่งเก้าอี้ที่ล้มเหลว และภาวะเปราะบาง ดังแสดงใน ตารางที่ 4 โดยเมื่อปรับปัจจัยที่มีต่อการล้มที่มีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยพอกเลือด คือ น้ำหนักแห้ง โรคประจำตัวเบาหวาน โรคหลอดเลือดสมอง และโรคกล้ามเนื้อและกระดูก จะพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการล้มในผู้ป่วยพอกเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ กล้ามเนื้อหลังอ่อนแรง การทดสอบลุกนั่งเก้าอี้ที่ล้มเหลว และภาวะเปราะบาง ($p < 0.05$, $p < 0.001$ และ $p < 0.05$ ตามลำดับ) ดังแสดงใน ตารางที่ 5

การศึกษามัลติฟรอมผู้วิจัยแบ่งผู้ป่วยพอกเลือดเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่ม

ที่มีภาวะเปราะบางและกลุ่มที่ไม่มีภาวะเปราะบาง การประเมินผลของกล้ามเนื้อหลังและขาต่อการล้ม ในกลุ่มผู้ป่วยพอกเลือดที่มีภาวะเปราะบางพบว่าภาวะกล้ามเนื้อหลังอ่อนแรง กล้ามเนื้อขาอ่อนแรง และกล้ามเนื้อหลังและขาอ่อนแรงทั้งสองอย่างมีผลต่อการล้มไม่แตกต่างกัน ดังแสดงใน ตารางที่ 6 ส่วนกลุ่มผู้ป่วยพอกเลือดที่ไม่มีภาวะเปราะบางพบว่า ภาวะกล้ามเนื้อหลังอ่อนแรงและการทดสอบเก้าอี้ที่ล้มเหลวเป็นปัจจัยความเสี่ยงต่อการล้มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงใน ตารางที่ 7 พบความชุกของการล้มในผู้ป่วยพอกเลือด ร้อยละ 44.8 โดยพบความชุกของการล้มในผู้ป่วยพอกเลือดที่มีภาวะเปราะบางถึงร้อยละ 91.7 ความชุกของภาวะเปราะบางในผู้ป่วยพอกเลือดพบร้อยละ 22.9 ในผู้ป่วยพอกเลือดพบกล้ามเนื้อหลังและขาอ่อนแรงร้อยละ 47.6 พบกล้ามเนื้อหลังอ่อนแรงอย่างเดียวร้อยละ 1.9 พบกล้ามเนื้อขาอ่อนแรงอย่างเดียวร้อยละ 16.2

ตารางที่ 4 ปัจจัยเสี่ยงที่มีต่อการล้มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยพอกเลือด

ตัวแปร	กลุ่มล้ม (N = 47) N (%)	กลุ่มไม่ล้ม (N = 58) N (%)	OR (95%CI)	p-value
น้ำหนักแห้ง (กิโลกรัม) mean ± SD	61.72 ± 12.57	56.72 ± 10.81	1.0 (1, 1.1)	0.036*
เบาหวาน	29 (61.7)	22 (37.9)	2.6 (1.2, 5.8)	0.016*
โรคหลอดเลือดสมอง	11 (23.4)	2 (3.4)	8.6 (1.8, 40.9)	0.007**
โรคกล้ามเนื้อและกระดูก	28 (59.6)	15 (25.9)	4.2 (1.9, 9.7)	0.001**
ภาวะน้ำหนักลด	12 (25.5)	4 (6.9)	4.6 (1.4, 15.5)	0.013*
กิจกรรมทางกายต่ำ	27 (57.4)	10 (17.2)	6.5 (2.7, 15.8)	< 0.001**
เดินช้า	24 (51.1)	5 (8.6)	11.1 (3.8, 32.6)	< 0.001**
กล้ามเนื้อหลังอ่อนแรง	32 (68.1)	20 (34.5)	4.1 (1.8, 9.2)	0.001**
กล้ามเนื้อขาอ่อนแรง	36 (76.6)	31 (53.4)	2.9 (1.2, 6.7)	0.016*
กล้ามเนื้อหลังและขาอ่อนแรงทั้งสองอย่าง	31 (66%)	19 (32.8%)	4.2 (1.7, 10.7)	0.002**
การทดสอบลุกนั่งเก้าอี้ที่ล้มเหลว	35 (74.5%)	15 (25.9%)	8.4 (3.5, 20.2)	< 0.001**
ภาวะเปราะบาง	22 (46.8%)	2 (3.4%)	24.6 (5.4, 112.9)	< 0.001**

*P < 0.05, **P < 0.01

ตารางที่ 5 ความแข็งแรงของหลังและขา ภาวะเปราะบาง ต่อการล้มในผู้ป่วยพอกเลือด โดยปรับปัจจัยเสี่ยงที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตัวแปร	Univariate		Multivariate	
	OR (95%CI)	p-value	Adjusted OR (95%CI)	p-value
กล้ามเนื้อหลังอ่อนแรง	4.1 (1.8, 9.2)	0.001**	3.4 (1.2, 9.6)	0.019*
กล้ามเนื้อขาอ่อนแรง	2.9 (1.2, 6.7)	0.016*	1.8 (0.7, 5.2)	0.25
กล้ามเนื้อหลังและขาอ่อนแรงทั้งสองอย่าง	4.2 (1.7, 10.7)	0.002**	3.0 (0.9, 9.3)	0.063
การทดสอบลุกนั่งเก้าอี้ที่ล้มเหลว	8.4 (3.5, 20.2)	< 0.001**	8.2 (2.8, 24.1)	< 0.001**
ภาวะเปราะบาง	24.6 (5.4, 112.9)	< 0.001**	14.5 (2.8, 75.8)	<0.002**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

ตารางที่ 6 ผลลัพธ์รองของกลุ่มย่อยผู้ป่วยพอกเลือดที่มีภาวะเปราะบาง

	ภาวะเปราะบาง (N = 24)		p-value
	กลุ่มล้ม (N = 22) N (%)	กลุ่มไม่ล้ม (N = 2) N (%)	
กล้ามเนื้อหลังอ่อนแรง	18 (81.8)	2 (100)	0.509
กล้ามเนื้อขาอ่อนแรง	20 (90.9)	2 (100)	0.656
กล้ามเนื้อหลังและขาอ่อนแรงทั้งสองอย่าง	18 (81.8)	2 (100)	0.509
การทดสอบลุกนั่งเก้าอี้ที่ล้มเหลว	22 (100)	2 (100)	NA

ตารางที่ 7 ผลลัพธ์รองของกลุ่มย่อยผู้ป่วยพอกเลือดที่ไม่มีภาวะเปราะบาง

	ไม่มีภาวะเปราะบาง N (%)		Univariate	
	กลุ่มล้ม (N = 25)	กลุ่มไม่ล้ม (N = 56)	OR (95 % CI)	p-value
กล้ามเนื้อหลังอ่อนแรง	14 (56)	18 (32.1)	2.0 (1.0, 3.7)	0.043*
กล้ามเนื้อขาอ่อนแรง	16 (64)	29 (50.8)	1.4 (0.7,2.8)	0.307
กล้ามเนื้อหลังและขาอ่อนแรงทั้งสองอย่าง	13 (52)	17 (30.4)	1.8 (1.0, 3.5)	0.062
การทดสอบลุกนั่งเก้าอี้ที่ล้มเหลว	13 (52)	13 (23.2)	2.3 (1.2,4.3)	0.01*

* $P < 0.05$

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้พบปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการล้มของผู้ป่วยฟอกเลือด ได้แก่ น้ำหนักแห้งที่มากกว่า โรคประจำตัวเบาหวาน โรคหลอดเลือดสมอง โรคกล้ามเนื้อและกระดูก ภาวะน้ำหนักลด กิจกรรมทางกายต่ำ เดินช้า กล้ามเนื้อหลังอ่อนแรง กล้ามเนื้อขาอ่อนแรง กล้ามเนื้อหลังและขาอ่อนแรงทั้งสองอย่าง การทดสอบลุกนั่งเก้าอี้ที่ล้มเหลวและภาวะเปราะบาง และจากการวิเคราะห์ด้วยวิธี multivariate analysis ปัจจัยอื่นที่มีผลต่อการล้มพบว่ากล้ามเนื้อหลังอ่อนแรง การทดสอบลุกนั่งเก้าอี้ที่ล้มเหลว และภาวะเปราะบาง เป็นปัจจัยต่อการล้มในผู้ป่วยฟอกเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการศึกษาทาลล์พรองในกลุ่มผู้ป่วยฟอกเลือดที่มีภาวะเปราะบางพบว่าภาวะกล้ามเนื้อหลังอ่อนแรง กล้ามเนื้อขาอ่อนแรง และกล้ามเนื้อหลังและขาอ่อนแรง ทั้งสองอย่างไม่ได้เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการล้ม ส่วนกลุ่มผู้ป่วยฟอกเลือดที่ไม่มีภาวะเปราะบางพบว่ากล้ามเนื้อหลังอ่อนแรง และการทดสอบลุกนั่งเก้าอี้ที่ล้มเหลวเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการล้มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษานี้พบปัจจัยต่าง ๆ ที่ไม่มีผลต่อการล้ม ได้แก่ เพศ น้ำหนักที่เพิ่มมากขึ้น ความดันเลือดสูง โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคมะเร็ง ความผิดปกติทางสายตา และผลทางห้องปฏิบัติการ คือ ฮีมาโทคริต ระดับโซเดียม โพแทสเซียม ไบคาร์บอเนต แคลเซียม ฟอสเฟต น้ำตาลพาราไทรอยด์ฮอร์โมน แอลบูมิน ไนโตรเจนจากยูเรียในเลือด ครีเอตินินในเลือด ความพอเพียงของการฟอกเลือด อัตราการสลายตัวของโปรตีน

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่แสดงผลของความแข็งแรงของหลังและขา และภาวะเปราะบาง ต่อความเสี่ยงต่อการล้มในผู้ป่วยฟอกเลือด โดยการศึกษาก่อนหน้านี้ทำในประชากรทั่วไป การขาดความแข็งแรงของหลังและขาสัมพันธ์กับความแข็งแรงต่อการล้มเพิ่มขึ้น การศึกษานี้ทำในผู้ป่วยฟอกเลือดซึ่งเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดการล้ม ซึ่งจะนำไปสู่การเกิดกระดูกหักทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลง รวมทั้งอัตราการนอนโรงพยาบาลที่เพิ่มสูงขึ้น ความแข็งแรงของหลังที่อ่อนแรงเป็นการตรวจวัดที่ดีและตรวจได้ง่ายในศูนย์ไตเทียม อีกทั้งสามารถคัดกรองและแนะนำผู้ป่วยให้ได้รับการฟื้นฟูสภาพความแข็งแรงของกล้ามเนื้อหลังและขาเพื่อลดความเสี่ยงต่อการล้ม ลดอัตราการนอนโรงพยาบาลจากการเกิดกระดูกหัก และทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น อีกทั้งวิธีการทดสอบความแข็งแรงของหลังและขาใช้เครื่องมือที่มีราคาไม่สูง ทำได้ง่ายไม่ซับซ้อน และปลอดภัยจึงสามารถทำได้ในศูนย์ไตเทียมทั่วไปได้

การศึกษากการทดสอบลุกนั่งเก้าอี้ในอดีตที่ผลการศึกษาคลายคลึงกับการศึกษานี้ คือการศึกษาโดย Kang Hee Cho และคณะ⁴ ที่ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยสูงอายุประเมินผลของกำลังขาต่อการล้มในผู้ป่วยสูงอายุ และพบว่าการศึกษาทดสอบลุกนั่งเก้าอี้เป็นกระบวนการคัดกรองที่มีประโยชน์สำหรับประเมินความแข็งแรงของขา ซึ่งมีความสัมพันธ์ต่อความเสี่ยงการล้มในผู้สูงอายุ ผลการศึกษาโดย Kang Hee Cho

เป็นไปในทิศทางเดียวกับการศึกษานี้แม้ว่ากลุ่มประชากรจะแตกต่างกัน แสดงว่าการทดสอบลุกนั่งเก้าอี้สามารถใช้ทดสอบความเสี่ยงการล้มในผู้ป่วยฟอกเลือดได้เช่นกัน

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ จำนวนผู้ที่เข้าร่วมงานวิจัยมีจำนวนน้อยและเป็นการศึกษาแบบตัดขวาง ทำให้ไม่สามารถสรุปปัจจัยต่อการล้มได้แน่ชัด ซึ่งการศึกษาในอนาคตควรจะคำนวณกลุ่มตัวอย่างใหม่เพื่อให้มีประชากรในการศึกษามากขึ้น ร่วมกับการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่ม เพื่อศึกษาผลของความแข็งแรงของหลังและขาต่อความเสี่ยงต่อการล้มในผู้ป่วยฟอกเลือดได้อย่างมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

สรุป

การศึกษานี้สรุปได้ว่าความแข็งแรงของหลังที่อ่อนแรง การทดสอบลุกนั่งเก้าอี้ที่ล้มเหลว และภาวะเปราะบาง เป็นปัจจัยทำนายการล้มของผู้ป่วยฟอกเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. Kutner NG, Zhang R, Huang Y, Wasse H. Falls among hemodialysis patients: potential opportunities for prevention? *Clin Kidney J.* 2014;7:257–63.
2. Takeuchi H, Uchida HA, Kakio Y, Okuyama Y, Okuyama M, Umebayashi R, et al. The Prevalence of Frailty and its Associated Factors in Japanese Hemodialysis Patients. *Aging Dis.* 2018;9:192–207.
3. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M146–57.
4. Cho KH, Bok SK, Kim Y-J, Hwang SL. Effect of Lower Limb Strength on Falls and Balance of the Elderly. *Ann Rehabil Med.* 2012;36:386–93.
5. Gale CR, Cooper C, Aihie Sayer A. Prevalence and risk factors for falls in older men and women: The English Longitudinal Study of Ageing. *Age Ageing.* 2016;45:789–94.
6. Fhon JRS, Rosset I, Freitas CP, Silva AO, Santos JLF, Rodrigues RAP. Prevalencia de quedas de idosos em situacao de fragilidade. *Rev Saúde Pública.* 2013;47(2):266–73.
7. McAdams-DeMarco MA, Suresh S, Law A, Salter ML, Gimenez LF, Jaar BG, et al. Frailty and falls among adult patients undergoing chronic hemodialysis: a prospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2013;14:224.

8. Tan LF, Lim ZY, Choe R, Seetharaman S, Merchant R. Screening for frailty and sarcopenia among older persons in medical outpatient clinics and its associations with healthcare burden. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18:583–7.
9. Cupisti A, D'Alessandro C, Finato V, Del Corso C, Catania B, Caselli GM, et al. Assessment of physical activity, capacity and nutritional status in elderly peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrol.* 2017;18:180.
10. Millor N, Lecumberri P, Gómez M, Martínez-Ramírez A, Izquierdo M. An evaluation of the 30-s chair stand test in older adults: frailty detection based on kinematic parameters from a single inertial unit. *J Neuro Engineering Rehabil.* 2013;10:86.
11. กองวิทยาศาสตร์การกีฬา ฝ่ายวิทยาศาสตร์การกีฬา การกีฬาแห่งประเทศไทย. แบบทดสอบสมรรถภาพทางกายอย่างง่ายของการกีฬาแห่งประเทศไทย: นิตยสารนิเทศการพิมพ์; 2546.

Original Article

The effect of temperature on peracetic acid efficiency in fungal elimination in reused dialyzers

Suwadee Phowichit¹, Weerasak Ussawawongaraya¹, Theerawut Phusantisampan², Nuntana Spilles³, Suntaree Permpoonsavat⁴, Waravit Rattanawong¹

¹Department of Industrial Physics and Medical instrumentation, Faculty of Applied Science, King Mongkut's University of Technology North Bangkok ²Department of Biotechnology Faculty of Applied Science, King Mongkut's University of Technology North Bangkok ³Dialysis Unit, Nopparatrajthanee Hospital ⁴Dialysis Unit, Samut Prakarn Hospital

Abstract

Background: Peracetic acid (PAA) has been effectively used for reused dialyzer sterilization from micro-organisms. PAA decomposition has been shown to be directly associated with elevated temperature. The severity of global warming has continuously increased, raising concerns that PAA efficiency in eradicating micro-organisms in reused dialyzers may be reduced.

Methods: We investigated PAA decomposition and its efficiency on eliminating *Candida albican* (*C. albican*) and *Aspergillus niger* (*A. niger*) in reused dialyzers at temperatures of 35, 40, 45, and 50°C and at 0, 11, 24, 48, 72 and 96 hours. Twenty reused dialyzers were randomly categorized in 1.1) the control group of reused dialyzers contaminated with *C. albican* without 0.16% PAA, 1.2) the experimental group of reused dialyzers contaminated with *C. albican* with 0.16% PAA, 2.1) the control group of reused dialyzers contaminated with *A. niger* without 0.16 % PAA and 2.2) the experimental group of reused dialyzers contaminated with *A. niger* with 0.16% PAA.

Results: At temperatures of 35, 40, and 45°C, experimental groups numbers 1.2) and 2.2) showed that PAA initiated its decomposition at 48 hours. At 96 hours, the PAA decomposed from 2,000 ppm to 1,500 ppm for 35°C whereas its decomposition decreased to 1,000 ppm for both 40 and 45°C. In addition, the highest rate of PAA decomposition was found at 50°C where its decomposition initiated at 24 hours and decreased to 800 ppm at 96 hours. Although PAA can spontaneously decay by both temperature and time, experimental groups 1.2) and 2.2) showed neither growth nor proliferation of both *C. albican* and *A. niger* at all temperature and time points.

Conclusion: PAA efficiency remains sufficient to eliminate fungi at high temperatures. To confirm dialyzer reprocessing in high temperature environments, PAA concentration should be appropriately maintained, that is, 2,000 ppm before dialyzer reprocessing and not less than 800 ppm before dialyzer reuse.

Keywords: peracetic acid, dialyzer reuse, temperature

Original Article

ผลของอุณหภูมิต่อประสิทธิภาพของกรดเปอราซิดิก ในการกำจัดเชื้อราในตัวกรองที่ใช้ซ้ำ

สุวดี โพธิ์วิจิตร¹, วีระศักดิ์ อัครวงศ์อารยะ¹, ธีรารุณ ภูสันติสัมพันธ์², นันทนา ขปิลเสส³,
สุนทรี เพิ่มพูลสวัสดิ์⁴, วรวิทย์ รัตนวงษ์¹

¹ภาควิชาฟิสิกส์อุตสาหกรรมและอุปกรณ์การแพทย์ คณะวิทยาศาสตร์ประยุกต์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือ

²ภาควิชาเทคโนโลยีชีวภาพ คณะวิทยาศาสตร์ประยุกต์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือ

³หน่วยไตเทียม โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี

⁴หน่วยไตเทียม โรงพยาบาลสมุทรปราการ

บทคัดย่อ

บทนำ: กรดเปอราซิดิกถูกนำมาใช้ในการกำจัดจุลชีพให้กับตัวกรองที่ใช้ซ้ำได้อย่างมีประสิทธิภาพ อย่างไรก็ตามพบว่ากรดเปอราซิดิกมีอัตราการสลายตัวแบบแปรผันตรงกับอุณหภูมิที่สูงขึ้น โดยภาวะโลกร้อนที่กำลังทวีความรุนแรงมากขึ้นในขณะนี้ อาจส่งผลทำให้อัตราการสลายตัวของกรดเปอราซิดิกเพิ่มมากขึ้น จนไม่สามารถกำจัดจุลชีพในตัวกรองที่ใช้ซ้ำได้

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาการสลายตัวและประสิทธิภาพของกรดเปอราซิดิกในตัวกรองที่ใช้ซ้ำต่อการกำจัดยีสต์สายพันธุ์ *Candida albican* (*C. albican*) และราสายพันธุ์ *Aspergillus niger* (*A. niger*) ตามอุณหภูมิและเวลาที่เพิ่มขึ้น

วิธีการศึกษา: ตัวกรองที่ใช้ซ้ำจำนวน 20 ตัวกรองได้รับการแบ่งแบบสุ่มเป็น 1.1) กลุ่มควบคุมคือกลุ่มของตัวกรองที่ปนเปื้อนด้วยยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* แต่ไม่มีกรดเปอราซิดิก 0.16%, 1.2) กลุ่มทดลองคือกลุ่มของตัวกรองที่ปนเปื้อนด้วยยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* ที่มีกรดเปอราซิดิก 0.16%, 2.1) กลุ่มควบคุมคือกลุ่มของตัวกรองที่ปนเปื้อนด้วยราสายพันธุ์ *A. niger* แต่ไม่มีกรดเปอราซิดิก 0.16% และ 2.2) กลุ่มทดลองคือกลุ่มของตัวกรองที่ปนเปื้อนด้วยราสายพันธุ์ *A. niger* ที่มีกรดเปอราซิดิก 0.16% ทำการทดสอบการเจริญเติบโตของยีสต์และรา รวมทั้งทดสอบหาความเข้มข้นที่คงเหลือของกรดเปอราซิดิกในตัวกรองที่ใช้ซ้ำที่อุณหภูมิ 35, 40, 45, และ 50 องศาเซลเซียส ณ เวลา 0, 11, 24, 48, 72 และ 96 ชั่วโมง

ผลการศึกษา: กลุ่มทดลองที่ 1.2) ตัวกรองที่ปนเปื้อนด้วยยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* ที่มีกรดเปอราซิดิก 0.16% และกลุ่มทดลองที่ 2.2) ตัวกรองที่ปนเปื้อนด้วยราสายพันธุ์ *A. niger* ที่มีกรดเปอราซิดิก 0.16% ที่อุณหภูมิ 35, 40, และ 45 องศาเซลเซียส กรดเปอราซิดิกเริ่มมีการสลายตัวที่ 48 ชั่วโมง ในขณะที่ 96 ชั่วโมง มีการสลายตัวจาก 2,000 ppm เหลือ 1,500, 1,000 และ 1,000 ppm ตามลำดับ นอกจากนี้ที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส กรดเปอราซิดิกเริ่มมีการสลายตัวที่เวลา 24 ชั่วโมง และที่เวลา 96 ชั่วโมงมีอัตราการสลายตัวสูงสุดเหลือเพียง 800 ppm อย่างไรก็ตามพบว่ากรดเปอราซิดิกยังสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตได้อย่างมีประสิทธิภาพของยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* และราสายพันธุ์ *A. niger* ของกลุ่มทดลองที่ 1.2) และ 2.2) ตามลำดับ

สรุป: กรดเปอราซิดิกยังคงประสิทธิภาพในการกำจัดยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* และราสายพันธุ์ *A. niger* ได้ ถึงแม้ว่ากรดเปอราซิดิกจะมีการสลายตัวตามอุณหภูมิและเวลาที่เพิ่มขึ้นก็ตาม ดังนั้นเพื่อให้เกิดความเชื่อมั่นต่อการนำตัวกรองกลับมาใช้ซ้ำในสถานที่ที่มีอุณหภูมิสูงควรมีการตรวจวัดปริมาณของกรดเปอราซิดิกให้มีความเข้มข้นที่เหมาะสม คือ ก่อนทำการอบทำลายจุลชีพให้มีกรดเปอราซิดิกที่ 2,000 ppm และก่อนการนำตัวกรองกลับมาใช้ซ้ำให้มีกรดเปอราซิดิกคงเหลืออย่างน้อย 800 ppm

คำสำคัญ: กรดเปอราซิดิก, ตัวกรองที่ใช้ซ้ำ, อุณหภูมิ

ต้องการสำเนาต้นฉบับ ติดต่อ รศ.ดร.วีระศักดิ์ อัครวงศ์อารยะ ภาควิชาฟิสิกส์อุตสาหกรรมและอุปกรณ์การแพทย์ คณะวิทยาศาสตร์ประยุกต์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือ เลขที่ 1518 ประชาราษฎร์ 1 วงศ์สว่าง บางซื่อ กรุงเทพฯ 10800

E-mail: weerasak.u@sci.kmutnb.ac.th

บทนำ

ในปัจจุบันการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) เป็นวิธีบำบัดทดแทนไตที่ได้รับความนิยมสูงสุดในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย โดยตัวกรอง (dialyzer) เป็นอุปกรณ์ที่มีความสำคัญในกระบวนการดังกล่าว เนื่องจากภายในตัวกรองประกอบด้วยท่อขนาดเล็ก (micro-capillary tube) ซึ่งเลียนแบบการทำงานของหลอดเลือดฝอยไกลเมอรูลัสของหน่วยไตในการกำจัดของเสียและน้ำส่วนเกินออกจากร่างกายของผู้ป่วย สำหรับประเทศไทยการบริหารจัดการเกี่ยวกับตัวกรองของผู้ป่วยนิยมใช้ตัวกรองแบบใช้ซ้ำ (reused dialyzer) เนื่องจากสามารถลดค่าใช้จ่าย สถานะโลกร้อนจากปริมาณขยะที่เกิดจากตัวกรอง และสามารถลดการเกิดภาวะแพ้จากการใช้ตัวกรอง (first use syndrome) ได้ แต่อย่างไรก็ตามเพื่อให้ผู้ป่วยเกิดความปลอดภัยจากการนำตัวกรองกลับมาใช้ซ้ำต้องปฏิบัติตามได้มาตรฐานของการนำตัวกรองกลับมาใช้ซ้ำของสมาคมความก้าวหน้าทางเครื่องมือแพทย์แห่งประเทศไทย (The American Association for the Advancement of Medical Instrumentation: AAMI)¹ สำหรับประเทศไทยใช้แนวทางปฏิบัติของสมาคมพยาบาลโรคไตและสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ซึ่งสอดคล้องกับมาตรฐานของ AAMI โดยสารเคมีที่ใช้ทำลายจุลชีพที่ได้รับการแนะนำให้ใช้คือกรดเปอร์อะซิติก (peracetic acid, PAA)

กรดเปอร์อะซิติกถูกนำมาใช้ในกระบวนการทำลายจุลชีพ (sterilization) ให้กับวัสดุทางการแพทย์หลายชนิด เนื่องจากมีคุณสมบัติเป็นสารออกซิไดส์ (oxidizing agent) โดยกรดเปอร์อะซิติกจะถูกผลิตในรูปของสาร peracetic acid mixture (PAM) ซึ่งประกอบด้วย 4% peracetic acid, 21% hydrogen peroxide และ 75% inert ingredients ในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมกรดเปอร์อะซิติกถูกนำมาใช้ในการกำจัดแบคทีเรีย รา และไวรัส² ให้กับตัวกรองที่ใช้ซ้ำได้อย่างมีประสิทธิภาพด้วยการนำสารละลาย PAM มาละลายในน้ำที่ถูกทำให้บริสุทธิ์ด้วยกระบวนการบำบัดน้ำให้มีความเข้มข้นสุดท้ายที่ประมาณ 0.16% peracetic acid โดยใช้ระยะเวลา 11 ชั่วโมง จึงทำให้ตัวกรองปราศจากจุลชีพและสามารถนำกลับไปใช้ซ้ำได้ ซึ่งตัวกรองที่ผ่านการทำลายจุลชีพด้วยกรดเปอร์อะซิติกต้องนำมาใช้ภายใน 7 วัน โดยที่ไม่ต้องมีการเปลี่ยนกรดเปอร์อะซิติกใหม่ หากระยะเวลาเกินจากนี้จะต้องทำการทำลายจุลชีพในตัวกรองใหม่

มีการศึกษาพบว่ากรดเปอร์อะซิติกเป็นสารที่ไม่เสถียร สามารถเกิดการสลายโดยเปลี่ยนไปเป็น กรดอะซิติก (acetic acid) และไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (hydrogen peroxide) ได้อย่างรวดเร็วเมื่อถูกละลายด้วยน้ำ^{2,3} โดยปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการสลายตัวของกรดเปอร์อะซิติกคือระดับของอุณหภูมิ³ ซึ่งพบว่า การสลายตัวของกรดเปอร์อะซิติกต่ออุณหภูมิเป็นไปตามปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง (first order reaction) กล่าว

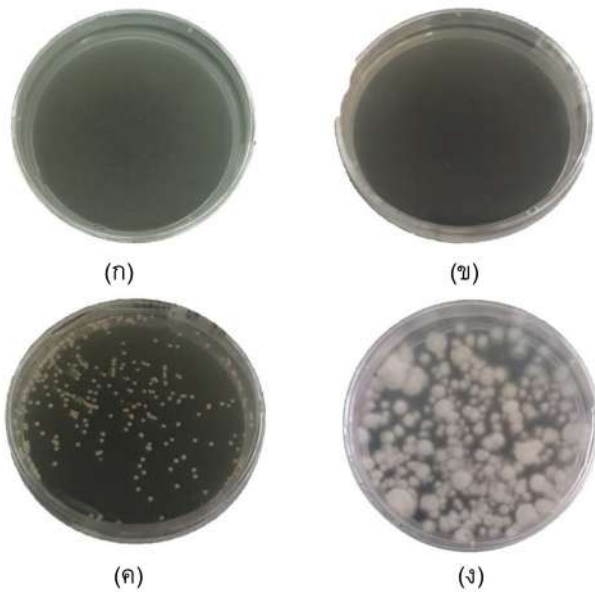
คือการสลายตัวของกรดเปอร์อะซิติกจะแปรผันตรงกับระดับอุณหภูมิที่เพิ่มสูงขึ้น โดยเมื่อในปัจจุบันพบว่าอุณหภูมิสูงสุดของประเทศไทยสูงถึง 44 องศาเซลเซียส และมีแนวโน้มจะสูงขึ้นอีกในอนาคตจึงมีความกังวลว่าอาจทำให้กรดเปอร์อะซิติกเกิดการเสื่อมสภาพจนไม่สามารถกำจัดจุลชีพได้ จากการศึกษาของโพธิ์วิจิตรและคณะ ในปี ค.ศ. 2017 พบว่าที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส สามารถทำให้กรดเปอร์อะซิติกถูกสลายไปมากกว่าร้อยละ 50 แต่ก็ยังคงความสามารถในการกำจัดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ *Escherichia coli* (*E. coli*) ได้อย่างมีประสิทธิภาพ⁴ อย่างไรก็ตามเนื่องจากจุลชีพที่ก่อโรคในผู้ป่วยไม่ได้มีเพียงแบคทีเรียเท่านั้น ดังนั้นในการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของอุณหภูมิต่อการสลายตัว และประสิทธิภาพของกรดเปอร์อะซิติกในการกำจัดเชื้อราในตัวกรองที่ใช้ซ้ำ เนื่องจากเชื้อราเป็นจุลชีพที่มีความทนทานต่อการทำลายด้วยกรดเปอร์อะซิติกมากกว่าแบคทีเรีย⁵

วิธีการทดลอง

นำตัวกรองที่มีการใช้ซ้ำครบตามจำนวนครั้งที่กำหนดโดยหน่วยไตเทียมที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 20 ตัวกรอง มาแบ่งแบบสุ่มเป็น 4 กลุ่มเท่า ๆ กัน ได้แก่ 1.1) กลุ่มควบคุม และ 1.2) กลุ่มทดลองสำหรับยีสต์สายพันธุ์ *C. albican*, 2.1) กลุ่มควบคุม และ 2.2) กลุ่มทดลองสำหรับราสายพันธุ์ *A. niger* โดยการศึกษาประกอบด้วยขั้นตอนดังต่อไปนี้

1. การทดสอบความบริสุทธิ์ของน้ำที่ผ่านระบบบำบัดน้ำ (water treatment) ด้วยกระบวนการออสโมซิสผันกลับ (reverse osmosis, RO) โดยเมื่อนำน้ำบริสุทธิ์ไปเพาะเลี้ยงบนอาหารที่ใช้ในการเลี้ยงเชื้อชนิด Yeast malt agar (YMA) (Himedia, India) และอาหารเลี้ยงเชื้อชนิด Potato dextrose agar (PDA) (Himedia, India) พบว่าไม่มีการเจริญเติบโตของยีสต์และราสายพันธุ์ต่าง ๆ ดังแสดงใน **รูปที่ 1ก** และ **รูปที่ 1ข** ตามลำดับ แสดงว่าน้ำจากระบบบำบัดน้ำที่ใช้ในการศึกษารุ่นนี้ไม่มีการปนเปื้อนของยีสต์และราสายพันธุ์ต่าง ๆ

2. การทดสอบความเหมาะสมของอาหารเลี้ยงเชื้อต่อการเลี้ยงยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* และ ราสายพันธุ์ *A. niger* โดยเมื่อนำน้ำบริสุทธิ์ที่มีการปนเปื้อนยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* และราสายพันธุ์ *A. niger* ไปเพาะเลี้ยงบนอาหารเลี้ยงเชื้อ YMA และ PDA ตามลำดับ พบว่ามีการเจริญเติบโตของยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* บนอาหารเลี้ยงเชื้อ YMA ดังแสดงใน **รูปที่ 1ค** และมีการเจริญเติบโตของราสายพันธุ์ *A. niger* บนอาหารเลี้ยงเชื้อ PDA ดังแสดงใน **รูปที่ 1ง** ดังนั้นแสดงว่าอาหารเลี้ยงเชื้อชนิด YMA มีความเหมาะสมต่อการเจริญของยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* ในขณะที่อาหารเลี้ยงเชื้อ PDA มีความเหมาะสมต่อการเจริญของราสายพันธุ์ *A. niger*



รูปที่ 1 ลักษณะของโคโลนีบนอาหารเลี้ยงเชื้อ (ก) ไม่พบยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* จากน้ำบริสุทธ์ที่ผ่านระบบบำบัด บนอาหารเลี้ยงเชื้อชนิด YMA (ข) ไม่พบราสายพันธุ์ *A. niger* จากน้ำบริสุทธ์ที่ผ่านระบบบำบัด บนอาหารเลี้ยงเชื้อชนิด PDA (ค) พบยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* จากน้ำบริสุทธ์ที่ปนเปื้อนด้วยยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* บนอาหารเลี้ยงเชื้อชนิด YMA (ง) พบราสายพันธุ์ *A. niger* จากน้ำบริสุทธ์ที่ปนเปื้อนด้วยราสายพันธุ์ *A. niger* บนอาหารเลี้ยงเชื้อชนิด PDA

3. การทดลองสำหรับยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* (ATCC 10230) ในตัวกรองที่ใช้ซ้ำประกอบด้วยขั้นตอนดังนี้

3.1 เตรียมตัวกรองที่ใช้ซ้ำของกลุ่มควบคุม (กลุ่มที่ 1.1) โดยใส่น้ำบริสุทธ์จำนวน 990 มิลลิลิตร และอาหารเลี้ยงเชื้อแบบเหลวชนิด Yeast malt broth (YMB) (Himedia, India) ที่มียีสต์สายพันธุ์ *C. albican* ที่ความเข้มข้น 0.2 McFarland จำนวน 10 มิลลิลิตร โดยบรรจุเข้าทางฝั่งน้ำยาล้างไต (dialysate) และฝั่งเลือด (blood compartment) ของตัวกรอง

3.2 เตรียมตัวกรองที่ใช้ซ้ำของกลุ่มทดลอง (กลุ่มที่ 1.2) โดยใส่น้ำบริสุทธ์จำนวน 950 มิลลิลิตร น้ำยา PAM จำนวน 40 มิลลิลิตร เพื่อให้ได้สารละลายกรดเปอราซิติก 0.16% และอาหารเลี้ยงเชื้อแบบเหลวที่มียีสต์สายพันธุ์ *C. albican* ที่ความเข้มข้น 0.2 McFarland จำนวน 10 มิลลิลิตร โดยบรรจุเข้าฝั่งน้ำยาล้างไต (dialysate) และฝั่งเลือด (blood compartment) ของตัวกรอง

3.3 ทำการบ่มตัวกรองที่ใช้ซ้ำทั้งสองตัวในตู้อบ (Memmert, Germany) ที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส

3.4 ทำการทดสอบการเจริญเติบโตของยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* จากสารละลายในตัวกรองที่ใช้ซ้ำ ทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง โดยทำการดูสารละลายทางฝั่งเลือด จำนวน 25 ไมโครลิตร จากตัวกรองทั้งสอง ที่เวลา 0, 11, 24, 48, 72 และ 96 ชั่วโมงตามลำดับ จากนั้น

ทำการเกลี่ยเชื้อลงบนอาหารเลี้ยงเชื้อชนิด YMA ปล่อยให้มีการเจริญเติบโตในตู้ควบคุมอุณหภูมิที่ 35 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 2 วัน นับจำนวนและทำการคำนวณโคโลนีของยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* ให้อยู่ในหน่วย Log colony forming unit/mL (Log CFU/mL)

3.5 ทดสอบหาความเข้มข้นที่คงเหลือของกรดเปอราซิติกในตัวกรองที่ใช้ซ้ำในกลุ่มทดลองที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ที่เวลา 0, 11, 24, 48, 72 และ 96 ชั่วโมงตามลำดับ ด้วยแผ่นทดสอบกรดเปอราซิติก (peracetic acid test strip; Johnson, UK)

3.6 ทำการทดลองตามข้อ 3.1 – 3.5 แต่เปลี่ยนอุณหภูมิเป็น 40, 45 และ 50 องศาเซลเซียส ตามลำดับ

4. การทดลองสำหรับราสายพันธุ์ *A. niger* (TISTR 3254) ในตัวกรองที่ใช้ซ้ำประกอบด้วยขั้นตอนดังนี้

4.1 เตรียมตัวกรองที่ใช้ซ้ำของกลุ่มควบคุม (กลุ่มที่ 2.1) โดยบรรจุน้ำบริสุทธ์จำนวน 1,000 มิลลิลิตร เข้าทางฝั่งน้ำยาล้างไต (dialysate) และฝั่งเลือด (blood compartment) ของตัวกรอง

4.2 เตรียมตัวกรองที่ใช้ซ้ำของกลุ่มทดลอง (กลุ่มที่ 2.2) โดยบรรจุน้ำบริสุทธ์จำนวน 960 มิลลิลิตร ที่ผสมกับน้ำยา PAM จำนวน 40 มิลลิลิตร เพื่อให้ได้สารละลายกรดเปอราซิติก 0.16% โดยบรรจุเข้าทางฝั่งน้ำยาล้างไต (dialysate) และฝั่งเลือด (blood compartment) ของตัวกรอง

4.3 ทำการบ่มตัวกรองที่ใช้ซ้ำทั้งสองตัวในตู้ควบคุมอุณหภูมิที่ 35 องศาเซลเซียส

4.4 ใช้มีดปลอดเชื้อ (sterile knife) เบอร์ 11 ตัดราสายพันธุ์ *A. niger* ให้มีขนาดประมาณกว้าง 2 มิลลิเมตร และยาว 2 มิลลิเมตร นำไปวางบนอาหารเลี้ยงเชื้อชนิด PDA

4.5 ทำการทดสอบการเจริญเติบโตของราสายพันธุ์ *A. niger* จากสารละลายในตัวกรองที่ใช้ซ้ำ ทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง โดยทำการดูสารละลายจากตัวกรองทางฝั่งเลือด จำนวน 5 มิลลิลิตร จากตัวกรองทั้งสอง ที่เวลา 0, 11, 24, 48, 72 และ 96 ชั่วโมงตามลำดับ แล้วจึงฉีดลงบนอาหารเลี้ยงเชื้อชนิด PDA จนท่วมเชื้อราสายพันธุ์ *A. niger* โดยปล่อยให้เชื้อมีการเจริญเติบโตในตู้ควบคุมอุณหภูมิที่ 35 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 2 วัน แล้วถ่ายภาพการเจริญเติบโตของราสายพันธุ์ *A. niger*

4.6 ทดสอบหาความเข้มข้นที่คงเหลือของกรดเปอราซิติกในตัวกรองที่ใช้ซ้ำในกลุ่มทดลองที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ที่เวลา 0, 11, 24, 48, 72 และ 96 ชั่วโมงตามลำดับด้วยแผ่นทดสอบกรดเปอราซิติก

4.7 ทำการทดสอบตามข้อ 4.1 – 4.6 แต่เปลี่ยนอุณหภูมิเป็น 40, 45 และ 50 องศาเซลเซียสตามลำดับ

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์และประมวลผลข้อมูล

นำข้อมูลที่ได้จากการทดลองอย่างอิสระจำนวน 5 ครั้งของแต่ละ

กลุ่มมาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมทางสถิติ โดยข้อมูลของยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* นำเสนอในรูปค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (mean \pm SEM) และวิเคราะห์หาความแตกต่างของจำนวนยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* ที่อุณหภูมิต่าง ๆ ด้วย One-way analysis of variance (ANOVA) ชนิด Turkey's range test ด้วยระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ P value < 0.05 ในขณะที่ข้อมูลของราสายพันธุ์ *A. niger* นำเสนอในลักษณะรูปภาพ

ผลการทดลอง

ผลการศึกษาพบว่า ณ อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส กรดเปอร์ราซิติก

ที่ใช้ทำลายจุลชีพในตัวกรองมีการสลายตัวจาก 2,000 ppm เหลือ 1,500 ppm (สลายไปร้อยละ 25) ที่เวลา 48 ชั่วโมง ในขณะที่ ณ อุณหภูมิ 40 และ 45 องศาเซลเซียส กรดเปอร์ราซิติกมีการสลายจาก 2,000 ppm เหลือ 1,500 ppm ที่เวลา 48 ชั่วโมง เช่นเดียวกับที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส และมีการสลายตัวมากขึ้นจนเหลือ 1,000 ppm (สลายไปร้อยละ 50) ที่เวลา 96 ชั่วโมง ส่วนที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส กรดเปอร์ราซิติกมีการสลายตัวจาก 2,000 ppm เหลือ 1,500 และ 1,000 ppm ที่เวลา 24 และ 48 ชั่วโมง ตามลำดับ และที่เวลา 96 ชั่วโมง กรดเปอร์ราซิติกมีการสลายตัวเหลือปริมาณต่ำสุดคือ 800 ppm (สลายไปร้อยละ 60) ดังแสดงใน ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ปริมาณกรดเปอร์ราซิติกของตัวกรองกลุ่มทดลอง (กลุ่ม 1, 2 และ 2.2)

อุณหภูมิ	เวลาที่ตรวจด้วย peracetic acid test strip (ชั่วโมง)					
	0	11	24	48	72	96
35 ° C	2000 ppm	2000 ppm	2000 ppm	1500 ppm	1500 ppm	1500 ppm
40 ° C	2000 ppm	2000 ppm	2000 ppm	1500 ppm	1500 ppm	1000 ppm
45 ° C	2000 ppm	2000 ppm	2000 ppm	1500 ppm	1500 ppm	1000 ppm
50 ° C	2000 ppm	2000 ppm	1500 ppm	1500 ppm	1000 ppm	800 ppm

ppm, parts per million

ตารางที่ 2 จำนวนโคโลนีของยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* ที่เพาะเลี้ยงจากสารละลายในตัวกรองที่ไม่มีกรดเปอราซิดิก 0.16% (กลุ่มที่ 1.1) และมีกรดเปอราซิดิก 0.16% (กลุ่มที่ 1.2) ที่อุณหภูมิและเวลาต่าง ๆ

	อุณหภูมิ (°C)	จำนวนโคโลนีของยีสต์สายพันธุ์ <i>C. Albican</i> (Log CFU/mL)					
		0 h	11 h	24 h	48 h	72 h	96 h
กลุ่มที่ 1.1	35	4.60 ± 1.28	4.35 ± 1.20	4.51 ± 1.41	4.72 ± 1.43	4.82 ± 1.49	4.50 ± 1.47
	40	4.67 ± 1.54	4.46 ± 1.42	4.28 ± 1.28*	4.23 ± 1.00* #	4.22 ± 1.33* #	4.30 ± 1.56*
	45	4.62 ± 1.55	3.73 ± 1.27** #	3.96 ± 1.00** #	3.62 ± 0.92** #	3.45 ± 1.09** #	3.36 ± 0.99** #
	50	NG	NG	NG	NG	NG	NG
กลุ่มที่ 1.2	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

*P < 0.05, **P < 0.01 เมื่อเปรียบเทียบจำนวนยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* ที่เวลาต่างๆ กับที่เวลา 0 ชั่วโมง

#P < 0.05 เมื่อเปรียบเทียบจำนวนยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* ที่อุณหภูมิต่าง ๆ กับที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส

NG, no growth

เมื่อพิจารณาผลของอุณหภูมิต่อการเจริญเติบโตของยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* ที่ปนเปื้อนในตัวกรองของกลุ่มควบคุมที่ไม่มีกรดเปอราซิดิก 0.16% (กลุ่มที่ 1.1) ตารางที่ 2 พบว่าที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ณ เวลา 11, 24, 48, 72 และ 96 ชั่วโมง พบว่ายีสต์สายพันธุ์ *C. albican* มีการเจริญเติบโตอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับที่เวลา 0 ชั่วโมง ในขณะที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ณ เวลา 24, 48, 72 และ 96 ชั่วโมง พบว่ายีสต์สายพันธุ์ *C. albican* มีปริมาณลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่ $P < 0.05$ เมื่อเปรียบเทียบกับที่เวลา 0 ชั่วโมง และที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส ณ เวลา 11, 24, 48, 72 และ 96 พบว่ายีสต์สายพันธุ์ *C. albican* มีปริมาณลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่ $P < 0.01$ เมื่อเปรียบเทียบกับที่เวลา 0 ชั่วโมง นอกจากนี้พบว่าที่เวลา 48 และ 72 ชั่วโมง ของอุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส พบว่าการลดลงของยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* อย่างมีนัยสำคัญที่ $P < 0.05$ เมื่อเปรียบเทียบกับที่เวลาเดียวกันของอุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ในขณะที่เวลา 11, 24, 48, 72 และ 96 ชั่วโมง ของอุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส

พบว่าการลดลงของยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* อย่างมีนัยสำคัญที่ $P < 0.01$ เมื่อเปรียบเทียบกับที่เวลาเดียวกันของอุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ส่วนที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส พบว่ายีสต์สายพันธุ์ *C. albican* ไม่สามารถเจริญเติบโตในทุกช่วงเวลา จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าอุณหภูมิที่สูงขึ้นมีผลให้ยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* มีปริมาณลดลง

เมื่อพิจารณาผลของเวลาต่อการเจริญเติบโตของยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* ที่ปนเปื้อนในตัวกรองกลุ่มควบคุมที่อุณหภูมิ 35, 40 และ 45 องศาเซลเซียส เมื่อเปรียบเทียบกับที่เวลาต่าง ๆ ได้แก่ที่ 11, 24, 48, 72 และ 96 ชั่วโมง ตามลำดับ พบว่าไม่มีความแตกต่างของปริมาณยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* ดังนั้นจากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าระยะเวลาของเวลาต่าง ๆ ที่อุณหภูมิ 35, 40 และ 45 องศาเซลเซียส ไม่มีผลต่อการเจริญเติบโตของยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* ในขณะที่ตัวกรองกลุ่มทดลองที่มีกรดเปอราซิดิก 0.16% (กลุ่มที่ 1.2) ในทุกอุณหภูมิและทุกช่วงเวลาพบว่าไม่มีการเจริญเติบโตของยีสต์สายพันธุ์ *C. albican*

ตารางที่ 3 การเจริญเติบโตของราสายพันธุ์ *A. niger* ที่เพาะเลี้ยงจากสารละลายในตัวกรองที่ไม่มีกรดเปอราซิดิก 0.16% (กลุ่มที่ 2.1) และมีกรดเปอราซิดิก 0.16% (กลุ่มที่ 2.2) ที่อุณหภูมิและเวลาต่าง ๆ

	อุณหภูมิ (°C)	เวลา (ชั่วโมง)					
		0	11	24	48	72	96
กลุ่มที่ 2.1	35						
	40						
	45						
	50						
กลุ่มที่ 2.2	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, no growth

จาก ตารางที่ 3 แสดงการเจริญเติบโตของราสายพันธุ์ *A. niger* ที่เพาะเลี้ยงจากสารละลายในตัวกรองของกลุ่มควบคุมที่ไม่มีกรดเปอราซิดิก 0.16% และกลุ่มทดลองที่มีกรดเปอราซิดิก 0.16% ตามอุณหภูมิและระยะเวลา พบว่าเมื่อนำสารละลายจากตัวกรองที่ไม่มีกรดเปอราซิดิก 0.16% (กลุ่มที่ 2.1) มาทำการเพาะเลี้ยง พบว่ามีการเจริญเติบโตของราสายพันธุ์ *A. niger* ในทุกอุณหภูมิและทุกระยะเวลาในรูปแบบและขนาดของโคโลนีที่ไม่แตกต่างกัน ในขณะที่เมื่อนำสารละลายจากตัวกรองที่มีกรดเปอราซิดิก 0.16% (กลุ่มที่ 2.2) ไปทำการเพาะเลี้ยง พบว่าในทุกอุณหภูมิและทุกระยะเวลาไม่มีการเจริญเติบโตของราสายพันธุ์ *A. niger* จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าอุณหภูมิ 35 – 50 องศาเซลเซียส ไม่มีผลต่อการเจริญเติบโตของ *A. niger* ในขณะที่กรดเปอราซิดิก 0.16% สามารถกำจัด *A. niger* ได้ในทุก ๆ อุณหภูมิ และทุก ๆ ระยะเวลา

อภิปรายผล

ในปัจจุบันการกำจัดจุลชีพของตัวกรองที่ใช้ซ้ำจากหน่วยไตเทียมต่าง ๆ ในประเทศไทยได้เปลี่ยนจากการใช้ฟอร์มาลดีไฮด์มาเป็น PAM เนื่องจาก PAM เป็นอันตรายต่อร่างกายน้อยกว่าและเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมมากกว่า จากการศึกษาของ Bond และคณะในปี ค.ศ. 2011 พบว่าการใช้กรดเปอราซิดิกในการทำลายจุลชีพในตัวกรองที่ใช้ซ้ำสามารถลดอัตราการการเสียชีวิต (mortality rate) ของผู้ป่วยได้มากกว่าการใช้ตัวกรองเพียงครั้งเดียว (single use)⁵ ด้วยเหตุนี้ในประเทศไทยและอีกหลายประเทศจึงนิยมนำตัวกรองกลับมาใช้ซ้ำ ด้วยการอบทำลายจุลชีพที่มีประสิทธิภาพ จากการนำน้ำบริสุทธิ์ที่ผ่านกระบวนการบำบัดด้วยวิธีออสโมซิสผันกลับมาผสมกับสารละลาย PAM จนได้เป็นกรดเปอราซิดิก 0.16% ซึ่งหลังจากอบทำลายจุลชีพจนครบ 11 ชั่วโมงแล้ว ตัวกรองที่ใช้ซ้ำนี้จะถูกเก็บรักษาไว้เป็นระยะเวลานาน

ประมาณ 72 หรือ 96 ชั่วโมง สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 3 หรือ 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ตามลำดับ ดังนั้นจึงกำหนดระยะเวลาสูงสุดของการศึกษาครั้งนี้ไว้ที่ 96 ชั่วโมง โดยนำยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* และราสายพันธุ์ *A. niger* มาเป็นตัวแทนในการศึกษา เนื่องจากทั้งยีสต์สายพันธุ์ดังกล่าวเป็นจุลชีพที่มีโอกาสพบได้ในระบบบำบัดน้ำบริสุทธิ์และในเครื่องไตเทียม^{6,7}

ในกลุ่มทดลองผลจากการนำกรดเปอร์ราซิดิก 0.16% ที่ปนเปื้อนด้วยยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* (กลุ่มที่ 1.2) ไปอบตัวกรองที่อุณหภูมิต่าง ๆ เมื่อนำมาเพาะเลี้ยงบนอาหารเลี้ยงเชื้อชนิด YMA ผลปรากฏว่าไม่มีการเจริญเติบโตของยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* ในทุก ๆ อุณหภูมิและทุก ๆ ระยะเวลาของการศึกษา แสดงว่ากรดเปอร์ราซิดิก 0.16% มีประสิทธิภาพเพียงพอต่อการกำจัดยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* ได้ถึงแม้ว่ากรดเปอร์ราซิดิกจะเกิดการสลายตัวโดยแปรผันตรงตามอุณหภูมิที่สูงขึ้นก็ตาม ในขณะที่เมื่อนำสารละลายจากกลุ่มควบคุมคือกลุ่มของตัวกรองที่ไม่มีกรดเปอร์ราซิดิก 0.16% (กลุ่มที่ 1.1) ไปเพาะเลี้ยงพบว่ายีสต์สายพันธุ์ *C. albican* มีปริมาณลดลงเมื่ออุณหภูมิเพิ่มสูงขึ้น กล่าวคือที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส มีการลดลงของยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* มากกว่าที่ 35 องศาเซลเซียส และที่ 45 องศาเซลเซียส มีการลดลงของยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* มากกว่าที่ 40 องศาเซลเซียส แสดงให้เห็นว่ายีสต์สายพันธุ์ *C. albican* มีการเจริญเติบโตแบบแปรผันกับอุณหภูมิที่สูงขึ้น โดยสามารถยืนยันได้จากผลการศึกษาในครั้งนี้คือพบว่าที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส ยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* ไม่สามารถเจริญเติบโตได้ ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Nadeem และคณะในปี ค.ศ. 2013 ที่พบว่าอุณหภูมิที่เหมาะสมต่อการเจริญเติบโตของยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* คือที่อุณหภูมิประมาณ 37 องศาเซลเซียส และจะมีปริมาณลดลงเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น⁸ ยิ่งไปกว่านั้นเมื่อพิจารณาผลของระยะเวลาของแต่ละระดับอุณหภูมิต่อการเจริญเติบโตของยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* ตาม ตารางที่ 2 การที่ระยะเวลาไม่มีผลต่อการลดลงของยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* ที่อุณหภูมิ 35, 40 และ 45 องศาเซลเซียส แสดงให้เห็นว่าอุณหภูมิเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการลดลงของยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* มากกว่าระยะเวลา ดังนั้นสิ่งที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้สำหรับยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* คือภายหลังจากกระบวนการจัดการตัวกรองเพื่อใช้ซ้ำ (dialyzer reprocessing) สามารถเก็บตัวกรองในสถานที่ที่มีอุณหภูมิสูงได้ถึง 50 องศาเซลเซียส ซึ่งนอกจากยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* จะมีปริมาณลดลงตามอุณหภูมิแล้วยังถูกกำจัดให้หมดไปด้วยกรดเปอร์ราซิดิก 0.16% แม้ว่าที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส ณ เวลา 96 ชั่วโมง กรดเปอร์ราซิดิก 0.16% จะมีการสลายตัวลดลงจนเหลือ 800 ppm ก็ตาม

เมื่อนำราสายพันธุ์ *A. niger* จากกลุ่มทดลอง (กลุ่มที่ 2.2) ไปเพาะเลี้ยงบนอาหารเลี้ยงเชื้อชนิด PDA ที่อยู่ภายใต้กรดเปอร์ราซิดิก 0.16% จำนวน 5 มิลลิเมตร ที่อุณหภูมิต่าง ๆ คือ 35, 40, 45 และ 50 องศาเซลเซียส พบว่าไม่มีการเจริญเติบโตของราสายพันธุ์ *A. niger* แสดงว่า

กรดเปอร์ราซิดิก 0.16% สามารถทำลายราสายพันธุ์ *A. niger* ได้ในทุก ๆ อุณหภูมิเช่นเดียวกันกับกลุ่มทดลองของยีสต์สายพันธุ์ *C. albican* (กลุ่มที่ 1.2) แม้ว่ากรดเปอร์ราซิดิก 0.16% จะเกิดการสลายตัวจนเหลือเพียง 800 ppm ก็ตาม และจากการศึกษาในอดีตพบว่าความเข้มข้นของกรดเปอร์ราซิดิกที่สามารถทำลายจุลชีพได้ มีความเข้มข้นอยู่ที่ประมาณ 800 – 2,000 ppm⁹⁻¹¹ โดยจาก ตารางที่ 1 พบว่ากรดเปอร์ราซิดิกจะเกิดการสลายตัวจาก 2,000 ppm เหลือเพียง 800 ppm ตามอุณหภูมิและระยะเวลาที่เพิ่มขึ้น ซึ่งผลการทดลองนี้สามารถสนับสนุนได้จากการศึกษาของ Kunigk และคณะในปี ค.ศ. 2001 ที่พบว่าการสลายตัวของกรดเปอร์ราซิดิกจะเพิ่มสูงขึ้นแปรผันตรงตามอุณหภูมิ⁹ ในขณะที่ราสายพันธุ์ *A. niger* จากตัวกรองของกลุ่มควบคุม (กลุ่มที่ 2.1) พบว่าที่ทุก ๆ อุณหภูมิสามารถเจริญเติบโตได้ในลักษณะที่ไม่แตกต่างกัน แสดงว่าอุณหภูมิที่สูงถึง 50 องศาเซลเซียส ไม่มีผลต่อการเจริญเติบโตของราสายพันธุ์ *A. niger* จึงสามารถสรุปผลจากการทดลองนี้เป็นข้อเสนอนี้ได้ว่าอุณหภูมิสูงสุดที่สามารถเก็บรักษาตัวกรองที่ใช้ซ้ำคือ 50 องศาเซลเซียส อย่างไรก็ตามถึงแม้องค์การอาหารและยา (Food and Drug Administration, FDA) ของสหรัฐอเมริกาได้แนะนำว่าอุณหภูมิที่เหมาะสมต่อการกำจัดจุลชีพของสารทำลายจุลชีพ (sterilant) ควรอยู่ที่ 20 - 25 องศาเซลเซียส¹⁰ แต่เนื่องจากสภาวะแวดล้อมของประเทศไทยมีอุณหภูมิค่อนข้างสูง หากต้องเตรียมสถานที่เก็บตัวกรองที่มีการควบคุมอุณหภูมิที่ 20 - 25 องศาเซลเซียส ตลอดเวลาอาจทำให้สิ้นเปลืองพลังงานและรายจ่ายของหน่วยไตเทียมโดยไม่จำเป็น อย่างไรก็ตามเนื่องจากราสายพันธุ์ *A. niger* สามารถเจริญเติบโตได้แม้อุณหภูมิสูงถึง 50 องศาเซลเซียส หน่วยไตเทียมจึงควรเตรียมสถานที่เก็บตัวกรองให้มีความสะอาดเพื่อป้องกันการปนเปื้อนของราสายพันธุ์ *A. niger* เข้าสู่ตัวกรอง โดยเฉพาะในตัวกรองที่มีปริมาณของกรดเปอร์ราซิดิกเริ่มต้นไม่ได้ตามมาตรฐานคือที่ 2,000 ppm ซึ่งเมื่อกรดเปอร์ราซิดิกเกิดการสลายตัวอาจทำให้มีปริมาณน้อยกว่า 800 ppm จนไม่สามารถกำจัดราสายพันธุ์ *A. niger* ได้ ดังนั้นเพื่อให้เกิดหลักฐานเชิงประจักษ์ จึงมีการทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยทำการเพาะเลี้ยงราสายพันธุ์ *A. niger* บนอาหารชนิด PDA ภายใต้สารละลายจากตัวกรองที่ใช้ซ้ำที่มีกรดเปอร์ราซิดิกเข้มข้นเท่ากับ 0, 400, 500, 600, 700, และ 800 ppm ตามลำดับ ที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียสเป็นระยะเวลา 2 วัน ผลพบว่าราสายพันธุ์ *A. niger* มีอัตราการรอดต่อการตายดังนี้ ที่ 0 ppm รอด 5: ตาย 0, 400 ppm รอด 5: ตาย 0, ที่ 500 ppm รอด 4: ตาย 1, ที่ 600 ppm รอด 4: ตาย 1, ที่ 700 ppm รอด 3: ตาย 2 และ ที่ 800 ppm รอด 0: ตาย 5 จากผลการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่าราสายพันธุ์ *A. niger* ถูกกำจัดเมื่อกรดเปอร์ราซิดิกมีปริมาณตั้งแต่ 800 ppm ขึ้นไป

จากผลการทดลองพบว่าราสายพันธุ์ *A. niger* ของกลุ่มควบคุมสามารถทนต่ออุณหภูมิได้สูงกว่ายีสต์สายพันธุ์ *C. albican* ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Palacios-Cabrera และคณะในปี ค.ศ. 2005 ที่พบว่า

อุณหภูมิที่ราสายพันธุ์ *A. niger* สามารถทนได้สูงสุดอยู่ที่ประมาณ 45 – 47 องศาเซลเซียส¹¹ ซึ่งสูงกว่ายีสต์สายพันธุ์ *C. albican* ดังนั้นราสายจึงเป็นเชื้อราที่ควรตระหนักมากกว่ายีสต์ และเพื่อให้เกิดความปลอดภัยกับผู้ป่วยอย่างสูงสุดจากระบวนการนำตัวกรองกลับมาใช้ซ้ำในที่มีอุณหภูมิสูง คณะผู้วิจัยจึงมีข้อเสนอแนะคือ 1) ควรมีการกำหนดและการตรวจวัดปริมาณของกรดเปอร์ออกซิติกก่อนทำการอบตัวกรองให้มีความเข้มข้นไม่ต่ำกว่า 2,000 ppm และ 2) ควรมีการกำหนดและการตรวจวัดปริมาณของกรดเปอร์ออกซิติกจากตัวกรองก่อนนำไปใช้กับผู้ป่วยให้มีกรดเปอร์ออกซิติกไม่ต่ำกว่า 800 ppm และ 3) สถานที่เก็บตัวกรองควรเป็นสถานที่ที่สะอาดและควรมีการตรวจการปนเปื้อนของราสายที่บริเวณเก็บตัวกรองตามระยะเวลาที่เหมาะสมซึ่งคณะผู้วิจัยจะได้ทำการศึกษาถึงระยะเวลาที่เหมาะสมต่อไป

สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ

กรดเปอร์ออกซิติกเป็นสารเคมีที่สามารถนำมาใช้ในการทำลายจุลินทรีย์ในตัวกรองที่ใช้ซ้ำได้อย่างมีประสิทธิภาพ อย่างไรก็ตามแม้จะมีการทำลายตัวตามอุณหภูมิและระยะเวลาแต่ความเข้มข้นของกรดเปอร์ออกซิติกก็ยังคงมีปริมาณสูงเพียงพอต่อการกำจัดยีสต์และราสายได้แม้ที่อุณหภูมิสูงถึง 50 องศาเซลเซียสก็ตาม ดังนั้นเพื่อให้เกิดความมั่นใจ ก่อนทำการอบตัวกรองและก่อนการนำตัวกรองกลับไปใช้ซ้ำกับผู้ป่วยทุกรายควรมีการตรวจสอบความเข้มข้นของกรดเปอร์ออกซิติกให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมทุกครั้ง

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจาก คณะวิทยาศาสตร์ประยุกต์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือ สัญญารับทุน 6243106 ประจำปีงบประมาณ 2562

เอกสารอ้างอิง

- American National Standards Institute/Association for the Advancement of Medical Instrumentation (ANSI/AAMI). ANSI/AAMI RD: 2008/(R)2013 - Reprocessing of Hemodialyzers. Washington: ANSI/AAMI; 2013.
- Kitis M. Disinfection of wastewater with peracetic acid: a review. Environ Int. 2004;30:47-55.
- 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;18:217-20.
- Phowichit S, Ussawongaraya W, Phusantisampan T, Spilles N, Rattanawong W. The influence of temperature on peracetic acid efficiency in dialyzer reuse. Journal of the Nephrology Society of Thailand. 2017; 23:52-7
- Bond TC, Nissensan AR, Krishnan M, Wilson SM, Mayne T. Dialyzer reuse with peracetic acid does not impact patient mortality. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:1368-74.
- Arvanitidou M, Spaia S, Velegraki A, Pazarloglout M, Kanetidist D, Pangidist P, et al. High level of recovery of fungi from water and dialysate in haemodialysis units. J Host Infect. 2000;45:225-30.
- Figel IC, Marangoni PR, Tralamazza SM, Vicente VA, Dalzoto Pdo R, do Nascimento MM, et al. Black yeasts-like fungi isolated from dialysis water in hemodialysis units. Mycopathologia. 2013; 175:413-20.
- Nadeem SG, Shafiq A, Hakim ST, Anjum Y, Kazm SU. Effect of growth media, pH and temperature on yeast to hyphal transition in *Candida albicans*. J Med Microbiol. 2013;3:185-92.
- Rutala WA, Weber DJ. Disinfection of endoscope: review of new chemical sterilants used for high-level disinfection. Infect Control Hosp Epidemiol. 1999;20: 69-76.
- Bradley CR, Babb JR, Ayliffe GA. Evaluation of the Steris System 1 Peracetic Acid Endoscope Processor. J Hosp Infect. 1995;29:143-51.
- Advanced sterilization products. Cidex PA–Peracetic acid solution. Irvine, CA: ASP; 1998:1-9.
- Palacios-Cabrera H, Taniwaki MH, Hashimoto JM, de Menezes HC. Growth of *Aspergillus ochraceus*, *A. carbonarius* and *A. niger* on culture media at different water activities and temperatures. Braz J Microbiol. 2005;36:24-8.

Progressive renal function decline with intermittent hypercalcemia in an elderly man

อธิภัทร์ บรรจงจิตร¹, วัทธิกร พิชิตพร¹, จีรสิทธิ์ สุรินทร์สถานนท์², เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์¹

¹ หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

² ฝ่ายพยาธิวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 72 ปี ภูมิลำเนาเดิมและที่อยู่ปัจจุบัน จังหวัด กรุงเทพมหานคร ไม่ได้ประกอบอาชีพ

อาการสำคัญ อ่อนเพลียมาก 4 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน

- 1.5 ปีก่อนมาโรงพยาบาล เริ่มมีท้องผูก ถ่ายอุจจาระก้อนเล็กกลอง ต้องรับประทานยาระบาย ไม่คลื่นไส้หรืออาเจียน ไม่ปวดท้อง ตาขาวแดงและมองเห็นลดลง ยังสู้แสงได้ปกติ ไปคลินิกใกล้บ้านจ่ายยาหยอดตาไม่ทราบชนิด หลังหยอดตาอาการดีขึ้น

- 1 ปีก่อนมาโรงพยาบาล ตาซ้ายแดงและมีมัว ส่วนตาขวากลับม้ามัว และแดงเป็น ๆ หาย ๆ ไปพบจักษุแพทย์ได้รับการวินิจฉัยเป็น chronic anterior uveitis และ band keratopathy ของตาทั้งสองข้าง ได้รับการรักษาด้วย prednisolone eye drop อาการทุเลาลง

- 9 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล เริ่มเบื่ออาหาร และปัสสาวะกลางคืนบ่อยขึ้น เฉลี่ยคืนละ 4-5 ครั้ง แต่ไม่มีฟอง สีปัสสาวะไม่เปลี่ยนแปลง มารักษาที่ รพ.จุฬาลงกรณ์ ตรวจเลือดพบระดับ calcium 12.4 mg/dL และ creatinine 2.4 mg/dL จึงรับไว้ใน รพ. และรักษาด้วย intravenous normal saline solution, calcitonin และ zoledronate ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมพบ iPTH 6.4 (15-65) pg/mL, abdominal ultrasonography พบ 2.5 mm calyceal stone in upper pole of left kidney, SPEP and immunofixation: polyclonal gammopathy, serum free light chain kappa 84 mg/mL, lambda 46 mg/mL หลังจากรักษา ระดับ serum creatinine และ calcium ลดลงเหลือ 1.9 mg/dL และ 11.7 mg/dL ตามลำดับ ได้คัดกรองมะเร็งอื่น ๆ พบว่า gastroscopy และ colonoscopy ปกติ, CT chest พบ few linear fibrosis in both lung bases and a few solid pulmonary nodules in both lower lobe, with a 4 mm ill-defined nodule in LLL, CT abdomen พบ enlarged portocaval, gastrohepatic, hepatoduodenal, retrocaval,

para-aortic, aortocaval, retrocaval, common iliac, external iliac, inguinal, anterior diaphragmatic, and middle superior diaphragmatic lymph nodes

- 4 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร มาตรวจที่โรงพยาบาล พบ serum calcium 15.6 mg/dL และ creatinine 5.8 mg/dL จึงรับไว้ในโรงพยาบาลและให้การรักษาด้วย intravenous normal saline และ calcitonin ส่งตรวจ abdominal ultrasound พบ normal size and echotexture of both kidneys with mild right hydroureter and hydronephrosis and enlarged prostate gland จึงได้รับการรักษาด้วยการใส่ DJ stent ที่ right ureter ด้วย หลังจากรักษา ระดับ serum creatinine และ calcium ลดลงเหลือ 3.0 mg/dL และ 10.8 mg/dL ตามลำดับ

- 2 เดือนก่อนมารพ. ระหว่างตรวจติดตามที่แผนกผู้ป่วยนอกพบระดับ calcium 14 mg/dL จึงได้รับ denosumab 60 mg หลังจากนั้นค่า calcium ลดลง

- ผู้ป่วยมีน้ำหนักลดลงจาก 84 เป็น 69 กิโลกรัม ในช่วงเวลา 1 ปี ไม่มีไข้หรือเหงื่อออกกลางคืน ไม่ปวดหลังหรือปวดกระดูก ไม่มีอาการไอหรืออาการผิดปกติอื่น ๆ

ประวัติอดีตและประวัติส่วนตัว

1. Hypertension พบมา 10 ปี จากการตรวจสุขภาพ ค่าความดันโลหิตโดยเฉลี่ยระหว่างตรวจติดตามที่โรงพยาบาล 120/80 mmHg
2. Gouty arthritis รับประทานยา allopurinol มา 2 ปี
3. Benign prostatic hypertrophy วินิจฉัยมา 8 ปี และได้รับการรักษาโดย TUR-P 7 ปีก่อน
4. ปฏิเสธประวัติสูบบุหรี่ ดื่มสุรา การใช้ยาต้ม ยาสมุนไพร และผลิตภัณฑ์อาหารเสริม

ประวัติครอบครัว

ปฏิเสธประวัติโรคไต โรคมะเร็ง หรือภาวะแคลเซียมสูงในครอบครัว

ยาที่ใช้ประจำ

Allopurinol 100 mg/day, senokot 2 tabs prn, manidipine 40 mg/day, oral sodium bicarbonate 1800 mg/day และ prednisolone eye drop 1 drop BE bid

Physical examinations

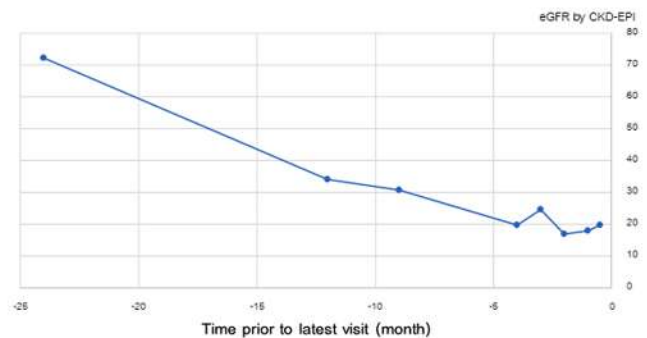
- General appearance: An elderly Thai male, muscle wasting, good consciousness
- Vital sign: BT 36.5°C, HR 60/min (regular), RR 16/min, BP 110/60 mmHg (supine & upright)
- BW 68 kg, Height 174 cm, BMI 22.46 kg/m²
- Skin: no rash, no petechiae
- HEENT: no pale conjunctivae, anicteric sclerae, whitish to brownish opacity at cornea both eyes, no conjunctival injection, no thyroid gland enlargement, no cervical lymphadenopathy
- Rectal examination: no mass, no rectal shelf, yellow feces
- Otherwise unremarkable

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

- CBC: Hb 11.6 g/dL, Hct 33.4%, MCV 84.6 fL, RDW 14.4%, WBC 9,530/ μ L (N 66.5%, L 22.2%, M 7.4%, E 3.5%), platelet 324,000/ μ L, reticulocyte 55,000/ μ L, LDH 278 (125-220) U/L, ESR 39 (0-15) mm/h
- FPG 96 mg/dL, HbA1c 5.6%
- BUN 28, Cr 2.8 mg/dL, Na⁺ 138 mmol/L, K⁺ 3.4 mmol/L, Cl⁻ 109 mmol/L, HCO₃⁻ 20 mmol/L, calcium 9.0 mg/dL, phosphate 2.3 mg/dL, iPTH 4.9 (15-65) pg/mL
- Liver function test: TB 0.4 mg/dL, DB 0.17 mg/dL, SGOT 15 U/L, SGPT 17 U/L, ALP 262 U/L, albumin 3.4 g/dL, globulin 3.8 g/dL
- Urinalysis: Yellow color, clear, sp.gr. 1.012, pH 6.5, leukocyte 3+, protein 2+, glucose 1+, blood 3+, WBC 5-10/HPF, RBC 30-50/HPF, epithelium 0-1/HPF, bacteria few (baseline urinalysis: bland sediment)
- Urine protein to creatinine ratio 2.8 g/gCr (baseline 0.7 g/gCr), 24h urine protein 1.7 g
- Viral serologies: all negative
- ANA, anti dsDNA, RF, ANCA, anti-GBM: all negative
- Serum complements: C3 111.4 (83-177) mg/dL, C4 29.1 (15-45) mg/dL, CH50 90.2 (42-95) U/mL
- 25-OH vitamin D 23.2 (>30) ng/mL, 1,25-(OH)₂ vitamin D

151.0 (19.9-79.3) pg/mL

- Total IgG 2,219.6 (700-1600) mg/dL, IgG4 120.0 (5.0-125.0) mg/dL
- Sputum and urine for AFB, modified AFB, PCR for MTB: all negative
- TTKG 3.9, 24h-urine potassium 49 mEq (24h-urine volume 6,222 mL, urine osmolarity 182 mOsm/L)
- FE calcium 13.2%, 24h-urine calcium 796.4 mg
- FE phosphate 72.8%, TmP/GFR of phosphate 0.6 mg/dL
- FE bicarbonate 6%, FE urate 32%, FE magnesium 9.9%, Uosm/Posm 0.6, 24h-urine glucose 47 mg
- Pattern of change in estimated GFR (รูปที่ 1)

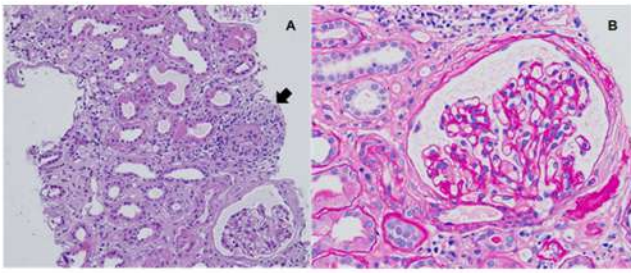


รูปที่ 1 Change in estimated GFR (eGFR) by CKD-EPI equation

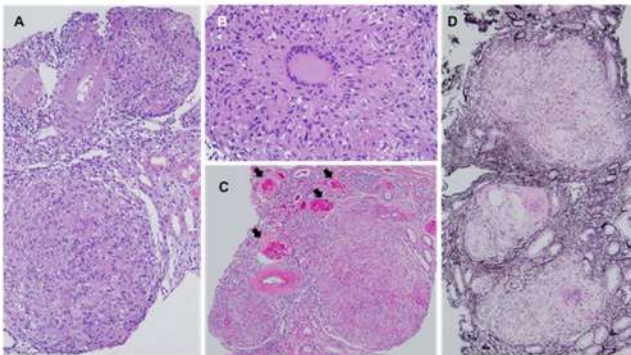
สรุปปัญหาของผู้ป่วย

1. Chronic symptomatic hypercalcemia for 1.5 years (vitamin D-related): chronic constipation, renal stones, band keratopathy, and mixed water and solute polyuria
2. Rapidly progressed CKD (progressive eGFR decline over 1 year without complete recovery after correction of hypercalcemia and right hydronephrosis) accompanied with subnephrotic-ranged proteinuria and evidences of pan-tubular defects (glucosuria, uricosuria, kaliuresis, hypermagnesuria, hypokalemic normal gap metabolic acidosis, and renal phosphate wasting)
3. History of bilateral anterior uveitis for 1 year
4. Perihilar and multiple intraabdominal lymphadenopathies with pulmonary nodules and fibrosis for 9 months
5. Fatigue and significant weight loss for 1 year accompanied with elevated ESR and polyclonal gammopathy
6. Underlying diseases: hypertension, gouty arthritis, benign prostatic hypertrophy

ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไต (ภาพที่ 2,3)



รูปที่ 2 A mildly ischemic glomerulus (A: 10X, H&E stain, B: 40X, PAS stain) and a small granuloma (arrow) in mildly inflamed interstitium accompanied by tubular atrophy.



รูปที่ 3 Multiple granulomata in the interstitium (A: 10X, H&E stain, C: 10X, PAS stain, D: 10X, methenamine silver stain) composed of aggregated epithelioid histiocytes and a few Langhans multinucleated giant cells (B: 40X, H&E stain). There are focal globally sclerotic glomeruli (arrows) with moderate degree of tubular atrophy, mild degree of interstitial fibrosis, and arteriosclerosis.

- LM (2 cores with cortex, corticomedullary junction and medulla, 15 glomeruli, 2 interlobular arteries): granulomatous interstitial nephritis, ischemic change of glomeruli (mild and focal), focal global glomerulosclerosis (5/15 = 33%), mild IF (10-20%), moderate TA (25-30%), severe arteriosclerosis, and mild arteriolar hyalinosis
- IF: no immune complex deposition
- Tissue PCR for bacteria, fungus, and *Mycobacterium tuberculosis*: all negative.
- EM: no organism identified in the granulomata and no electron dense deposition in tubulointerstitium

การวินิจฉัยโรค

Granulomatous interstitial nephritis with mild-to- moderate interstitial fibrosis and tubular atrophy and focal ischemic

glomeruli

อภิปราย

จากอาการของผู้ป่วยที่มีภาวะ chronic symptomatic hypercalcemia มาเป็นเวลา 1.5 ปี ประกอบกับการลดลงของ estimated GFR ในช่วงเวลาเดียวกัน โดยน่าสังเกตว่า kidney injury ยังคงเกิดขึ้นต่อเนื่องแม้ในช่วงที่ได้รับการแก้ไขภาวะ hypercalcemia แล้ว จึงทำให้ต้องนึกถึงพยาธิสภาพหรือโรคที่เป็นสาเหตุให้เกิดทั้ง hypercalcemia และมี kidney involvement ด้วยเป็นอันดับแรก โดยลักษณะของ kidney involvement ในผู้ป่วยรายนี้ ไม่มีลักษณะที่บ่งชี้ glomerular involvement ชัดเจน คือไม่มีอาการบวมหรือพบ heavy proteinuria และ active urinary sediment มาตั้งแต่ช่วงแรกที่มีการลดลงของ estimated GFR และยังพบหลักฐานของ pan-tubulopathy เช่น non-hyperglycemic glucosuria, kaliuresis, hypermagnesuria และ renal phosphate wasting ทำให้นึกถึงสาเหตุจาก chronic tubulo-interstitial disease มากกว่า

หากพิจารณาถึงโรคที่เป็นสาเหตุของ chronic hypercalcemia จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมพบว่า มีระดับ iPTH ในเลือดต่ำ และมีระดับ $1,25-(OH)_2$ vitamin D ในเลือดที่สูงขึ้น จึงทำให้นึกถึงสาเหตุจาก $1,25(OH)_2$ vitamin D-related hypercalcemia มากที่สุด แม้ว่าในรายนี้จะไม่พบ hyperphosphatemia ร่วมด้วย เนื่องจากมีภาวะ renal phosphate leak จึงทำให้ยากต่อการนำระดับ serum phosphate มาใช้ในการแปลผล นอกจากนี้ยังมีข้อสนับสนุนคือการดำเนินโรคในผู้ป่วยรายนี้เกิดขึ้นมาในระยะเวลานาน หากเป็นสาเหตุอื่น ๆ เช่น PTHrP-related hypercalcemia ที่มักมีสาเหตุจาก solid malignancy น่าจะพบมะเร็งที่เป็นสาเหตุที่โตขึ้นในช่วงเวลาดังกล่าวแล้ว โดยสาเหตุของ $1,25(OH)_2$ vitamin D-related hypercalcemia ที่เป็นไปได้ มีดังนี้ โดยขอพิจารณาร่วมกับสาเหตุที่ทำให้เกิด chronic tubulointerstitial injury ได้ด้วย^{1,2} Sarcoidosis เป็นสาเหตุที่เป็นไปได้มากที่สุดเนื่องจากตรวจพบ systemic manifestation อื่น ๆ ได้แก่ bilateral anterior uveitis, generalized lymphadenopathy และ lung nodules โดยมีการดำเนินโรคนานหลายปี ได้โดยไม่ได้มีอาการที่แยลง และยังมีรายงานว่ามี kidney involvement ที่เป็น granulomatous interstitial nephritis เช่นในผู้ป่วยรายนี้ได้ อย่างไรก็ตามหากได้ทำการตรวจชิ้นเนื้อที่อวัยวะอื่นเพิ่มเติม เช่น cornea และพบ non-caseous granuloma เช่นเดียวกัน ก็จะช่วยยืนยันการวินิจฉัยได้

1. Disseminated granulomatous infection โดยเฉพาะ mycobacteria หรือ fungus สามารถพบ lymphadenopathy, pulmonary nodule, ocular involvement และ granulomatous interstitial nephritis ได้ อย่างไรก็ตาม ลักษณะทาง pathology

มักพบเป็น caseous granuloma มากกว่า ต่างจากในผู้ป่วยรายนี้ ซึ่งเป็น non-caseous granuloma นอกจากนี้จากการตรวจ PCR จาก renal tissue ยังไม่พบสารพันธุกรรมของจุลชีพเหล่านี้

2. Lymphoma โดยเฉพาะกลุ่ม indolent lymphoma สามารถทำให้เกิด generalized lymphadenopathy, pulmonary nodule และเกิด granulomatous infiltration ใน renal interstitium ได้ แต่ไม่สามารถอธิบาย uveitis ได้ และยังไม่พบ abnormal lymphoid cell ใน renal tissue ของผู้ป่วยรายนี้

3. IgG4-related disease ซึ่งทำให้เกิด chronic tubulointerstitial nephritis ได้ และมีรายงานว่าพบร่วมกับ generalized lymphadenopathy และ uveitis ได้ แต่อย่างไรก็ตาม แม้จะมีรายงานว่าทำให้เกิด granulomatous disease แต่พบน้อยมาก รวมถึงจะไม่พบ epithelioid granuloma และ prominent neutrophilic infiltration นอกจากนี้ในผู้ป่วยรายนี้ยังไม่พบ organ involvement อื่น ๆ ของโรคดังกล่าว และระดับ serum IgG4 ของผู้ป่วยยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ

4. Tubulointerstitial nephritis with uveitis (TINU) ซึ่งเป็น

idiopathic interstitial nephritis และอาจหายเองได้ สามารถพบ granuloma formation, ocular involvement และ constitutional symptoms ได้ แต่ยังไม่สามารถอธิบาย generalized lymphadenopathy, pulmonary nodule และ chronic hypercalcemia ได้

5. นอกจากนี้อีกกลุ่มโรค autoimmune disease อื่น และ pauci-immune vasculitis ก็มีรายงานว่าพบ granulomatous interstitial nephritis ได้ แต่มักเป็น caseous granuloma และพบ glomerular involvement ร่วมด้วย นอกจากนี้ ยาหลายชนิดยังมีรายงานว่าทำให้เกิด granulomatous interstitial nephritis แต่ก็ไม่สามารถอธิบาย systemic symptoms อื่น ๆ ในผู้ป่วยรายนี้ได้ทั้งหมด Sarcoidosis เป็นโรคที่เกิด non-caseous granulomatous inflammation ในอวัยวะต่าง ๆ ทั่วร่างกายได้โดยไม่ทราบสาเหตุชัดเจน แต่อาจเกิดจาก genetic predisposition และมี environmental trigger เช่น การติดเชื้อแบคทีเรีย โดยอวัยวะที่พบพบบ่อยที่สุดคือ ปอด รองลงมาคือต่อมน้ำเหลืองตำแหน่งอื่น ๆ ดังแสดงใน ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อาการทางคลินิกของอวัยวะที่ผิดปกติในโรค sarcoidosis

อวัยวะที่ผิดปกติ	อาการทางคลินิก	ความชุก (ร้อยละ)
Lung	Cough, dyspnea, wheezing	89-99
Skin	Papules, nodules, plaques and infiltrated scars and tattoos	16-32
Eyes	Painful and/or red eye and vision loss	5-23
Liver	Abdominal pain and elevated liver functions	12-20
Lymph nodes	Peripheral lymphadenopathy	13-15
Spleen	Abdominal pain	5-10
ระบบประสาท	Vertigo, gait disturbance, paresis and/or paresthesia	3-9
หัวใจ	Arrhythmia and syncope	2-5

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3

และยังสามารถพบพยาธิสภาพที่ไตได้หลายลักษณะดังแสดงใน ตารางที่ 2 ดังนี้คือ³ 1) ความผิดปกติของ glomerulus พบได้น้อย ได้แก่ membranous nephropathy, IgA nephropathy, ANCA-associated glomerulonephritis 2) ความผิดปกติของ tubule ทั้ง proximal และ distal tubules ทำให้เกิดความผิดปกติของเกลือแร่ต่าง ๆ ตามมา ได้แก่ Fanconi syndrome, salt-wasting nephropathy จากการอักเสบของเนื้อไต non-caseating granulomatous interstitial nephritis หรือจากผลทางอ้อมจากภาวะ hypercalcemia ที่เกิดจากการที่ granulomatous inflammation เพิ่มการสร้างเอนไซม์ 1 α -hydroxylase เกิดเป็น nephrogenic diabetes insipidus (DI) หรือจากพยาธิสภาพบริเวณต่อมใต้สมอง (neurosarcoidosis) เกิด central DI 3) การอุดตันของระบบทางเดินปัสสาวะ พบได้ตั้งแต่ กระเพาะปัสสาวะ หรือ ureter จากตัว granulomatous inflammation

จาก retroperitoneal fibrosis จากการกดเบียดจากต่อมน้ำเหลือง หรือจากนิว hypercalcemia^{3,4} ในประเทศไทยเคยมีรายงานผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น sarcoidosis แต่ยังไม่ทราบจำนวนที่แน่ชัด⁵ โดยอวัยวะส่วนใหญ่ที่เกี่ยวข้อง คือ ระบบทางเดินหายใจและต่อมน้ำเหลือง นอกจากนี้ยังมีรายงานรอยโรคที่ผิวหนัง, ตา หรือช่องปาก⁶ ซึ่งตรงกับผู้ป่วยในรายนี้ที่มีพังผืดที่ปอด และต่อมน้ำเหลืองโต แต่ยังไม่เคยมีรายงานโรค sarcoidosis ที่ไตในผู้ใหญ่มาก่อน พบว่ารอยโรคมักมีการดำเนินโรคแบบค่อยเป็นค่อยไป อาจหายได้เองหรือเป็นเรื้อรัง การรักษาหลักที่ใช้ในปัจจุบันคือการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน โดยตัวแรกคือ prednisolone ขนาด 1 mg/kg/day อย่างน้อย 4 สัปดาห์แล้วค่อย ๆ ลดขนาดลง ในระยะเวลาทั้งหมดประมาณ 18-24 เดือน อาจพิจารณาใช้ยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น เช่น azathioprine หรือ mycophenolate mofetil หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ systemic corticosteroid⁶

ตารางที่ 2 ความผิดปกติทางคลินิกของพยาธิสภาพที่ไตในโรค sarcoidosis

ตำแหน่งพยาธิสภาพ	ความผิดปกติทางคลินิก
Glomerulus	Membranous nephropathy, IgA nephropathy, ANCA-associated vasculitis
Tubular dysfunction	Proximal tubular dysfunction, Distal renal tubular acidosis
Interstitium	Noncaseating granulomatous interstitial nephritis
Post-renal obstruction	Nephrolithiasis, Ureteral, urethral or bladder obstruction by sarcoid involvement, Retroperitoneal fibrosis, Retroperitoneal lymph nodes
Electrolyte abnormality	Hypercalcemia, Diabetes insipidus (central or nephrogenic)

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4

สรุป

Granulomatous interstitial nephritis เป็นสาเหตุหนึ่งของ chronic tubulointerstitial injury สามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น sarcoidosis รวมถึง disseminated granulomatous infection, autoimmune disease, lymphoma และยาหลายชนิด โดยมีลักษณะที่ชวนให้สงสัย sarcoidosis เช่น chronic hypercalcemia, systemic organ involvement (lymphadenopathy, pulmonary involvement และ constitutional symptoms) ทำการวินิจฉัยโดย tissue biopsy ของอวัยวะที่เกี่ยวข้อง การรักษาที่สำคัญคือการรักษาโรคต้นเหตุ พบว่าการบริหาร systemic corticosteroid อาจชะลอความเสื่อมของไตได้ และสามารถรักษาภาวะ hypercalcemia

เอกสารอ้างอิง

- Joss N, Morris S, Young B, Geddes C. Granulomatous interstitial nephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2: 222-30.
- Shah S, Carter-Monroe N, Atta MG. Granulomatous interstitial nephritis. Clin Kidney J 2015;8:516-23.
- Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5:45.
- Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis: the nephrologist's perspective. Am J Kidney Dis. 2006;48:856-70.
- Disayabutr S, Pattanaprichakul P, Ruangchira-Urai R. A case series of sarcoidosis with pulmonary involvement: various clinical and radiographic manifestations. J Med Assoc Thai. 2013;96:888-97.
- Hilderson I, Van Laecke S, Wauters A, Donck J. Treatment of renal sarcoidosis: is there a guideline? Overview of the different treatment options. Nephrol Dial Transplant. 2014;29:1841-7.

ศาสตราจารย์ นพ. ชัยรัตน์ ฉายากุล

ประวัติการศึกษาของอาจารย์

แพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล พ.ศ. 2527
ไปใช้ทุนเป็นแพทย์ทหารอากาศอยู่ 3 ปี แล้วกลับมาฝึกอบรมที่ศิริราช
เป็นแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ และต่อยอดเป็นเฟลโลว์อายุรศาสตร์
โรคไต รุ่นแรก จบในปี พ.ศ. 2535 ทางศิริราชคงเห็นว่าใช้งานง่าย
เลยอยู่ทำงานต่อเนื่องที่นี้มาจนปัจจุบัน

ทำไมอาจารย์ถึงเป็นอายุรแพทย์โรคไต

ตอนจบใหม่ ๆ ก็เลือกไม่ถูกว่าอยากเป็นแพทย์ด้านไหน จนไปใช้
ทุนก็อยากเป็นกุมารแพทย์ แต่รุ่นพี่ที่นั่นเขาบอกว่าเราตัวโต ไม่เหมาะ
น่าจะไปเรียนอายุรศาสตร์ เลยต้องออกมา free train ที่ศิริราช พอ
จบอายุรศาสตร์แล้ว ก็มีอาจารย์ชวนไปเป็นเฟลโลว์อยู่หลายด้าน แต่
ที่เลือกมาเรียนโรคไตจริง ๆ คงเพราะ อ.สง่า (นิลวรารังกูร) กับ อ.สุมาลี
(นิมมานนิตย์) ที่เรียกไปคุยด้วย และเห็นว่า เป็นช่วงที่จะมาได้เรียนรู้
สิ่งที่เราไม่ค่อยเข้าใจในตอนนั้นด้วย ในเวลานั้นคนมักพูดกันว่า หมอไต
เป็นพวกชอบจินตนาการ คิดนั่นคิดนี่ ซึ่งอาจตรงกับนิสัยของตัวเองด้วย

Interview



อยากให้อาจารย์ช่วยเล่าตอนเริ่มเป็นอาจารย์แพทย์ และการศึกษาต่อในต่างประเทศ

เริ่มต้นใหม่ ๆ โชคดีมากที่ได้ไปร่วมทีมวิจัยกับ อ.สง่า อ.สุมาลี
อ.ปริดา อ.สมเกียรติ เรื่อง hypokalemia ที่พบมากในภาคตะวันออกเฉียง
เหนือ ตอนนั้นมีการตั้งสมมติฐานไว้หลายอย่าง แต่ดูแล้วก็ยังไม่
สามารถพิสูจน์ได้โดยตรง ทั้งเรื่อง chronic K depletion หรือเรื่อง
vanadate toxicity แล้วก็มีการวิจัยจากต่างประเทศหลายคนที่จะ
มาร่วมงานด้วย จนไปสนิทสนมกับ Prof. Hitoshi Endou และเพื่อน
ชาวญี่ปุ่นอีกหลายคน จึงตัดสินใจไปเริ่มชีวิตเป็นนักวิจัยที่
Kyorin University ในกรุง Tokyo ราวปี พ.ศ. 2537 ไปใหม่ ๆ ก็ทำอะไรไม่
เป็นเลย ก็ได้ความอดทนของ Dr. Endou กับ Dr. Yoshikatsu Kanai
ซึ่งเป็นหัวหน้าทีมนักวิจัยอยู่ในตอนนั้น ได้สั่งสอนเรื่องราวต่าง ๆ มากมาย
ทั้งในและนอกห้องแล็บ (โดยเฉพาะชีวิตหลังงานของชายชาวญี่ปุ่น
ในเย็นวันศุกร์) นับได้ว่าได้เริ่มชีวิตการเป็นแพทย์นักวิจัยที่นั่น อยู่ได้
1 ปี Prof. Endou ก็แนะนำให้รู้จักกับ Dr. Matthias Hediger ซึ่งตอน
นั้นกำลังโด่งดังเรื่อง molecular cloning ของ transporter protein
ต่าง ๆ ในไต (รวมถึง SGLT2 ที่กำลังโด่งดังในตอนนั้น) ก็คิดว่านี่เป็นโอกาส
อันดีที่จะได้ไปต่อเรื่อง hypokalemia ที่สนใจ จึงตัดสินใจย้ายไปอยู่
ด้วยที่ Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical
School, Boston พอเริ่มเข้าที่เข้าทางดี ก็ได้มีโอกาสไปช่วยวิจัยกับ
Dr. Mark Knepper ที่ NIH บ่อย ๆ จนสุดท้าย ได้มีโอกาสไปฟัง Dr.
Seth Alper บรรยายเรื่อง anion exchanger ที่ Harvard ก็เลยไปหาเขา
ที่แล็บ และขอสมัครไปเป็น Postdoc Fellow กับเขาที่ Beth Israel
Deaconess Medical Center (มาตอนหลัง Dr. Alper บอกว่า เขาไม่
เข้าใจเรื่องอะไรที่เราพูดเลย แต่เห็นสายตาเราว่าอยากทำเรื่องนี้ ก็เลย
รับไปอยู่ด้วย) ก็เลยได้ทำเรื่อง distal RTA ที่นี่ สมกับที่ได้ตั้งใจไว้ใน
ตอนแรก เสรีจรรยาเรื่องราวทั้งหมดก็กลับมาเมืองไทยในช่วงปลายปี
พ.ศ. 2541





หลังกลับมาจากต่างประเทศ อาจารย์สนใจงาน ด้านไหนเป็นพิเศษ

กลับมาใหม่ ๆ ก็คุยกับใครสักปากสักหน่อย ในช่วงแรก ด้วยยังอยากทำงานวิจัยด้าน basic science อยู่ เลยไปชุลุกอยู่กับอาจารย์ทาง Physio ที่คณะวิทยาศาสตร์ มหิดล ก็มี อ.สมยศ ธิโสภาสรรค์ ที่ได้ร่วมงานกันเลี้ยงกบ Xenopus ที่นั่น แล้วก็อาจารย์อีกหลายท่าน ทั้งได้มีโอกาสช่วยน้อง ๆ อีกหลายคนไปฝึกอบรมกับทั้ง Dr. Endou และ Dr. Knepper ครับ

หลังจากนั้นสักพัก ก็โดนจับทำงานจีปาละอีกหลายอย่าง ตั้งแต่ไปช่วยดูแลหลักสูตร PhD MD ของมหิดล ไปเป็นรองคณบดีฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา เป็นรองเลขานุการให้กับกลุ่มสถาบันแพทยศาสตร์แห่งประเทศไทย ทำเรื่องพัฒนาการเรียนการสอน Rational Drug Use กับ Patient Safety เป็นกรรมการตรวจเยี่ยมรางวัล Thailand Quality Award (TQA) เป็นประธานคณะกรรมการ IRB ของศิริราช แล้วตอนนี้ ก็เป็นประธานคณะกรรมการชุดอายุรศาสตร์ของ Central Research Ethic Committee หรือ CREC

อีกอย่างหนึ่งที่ไม่ลืมคือ ได้ไปช่วยงานสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย อยู่พักหนึ่งครับ ไปช่วยงานด้านการวิจัย และช่วยปรับปรุงโฉมหน้าของวารสารสมาคมฯ ให้มาเป็นในรูปแบบเหมือนกับที่เห็นกันอยู่ทุกวันนี้

หลักการเป็นอายุรแพทย์โรคไตที่ดีต้องทำอย่างไร

แยกเป็น 2 ส่วนนะครับ คือ การเป็นแพทย์ที่ดี กับการเป็นแพทย์โรคไตที่ดี

ในเรื่องแรก คงต้องขอน้อมนำคำสอนของ สมเด็จพระมหิตลาธิเบศรอดุลยเดชวิกรม พระบรมราชชนก หรือพระราชบิดาแห่งการแพทย์แผนปัจจุบันของไทย ซึ่งท่านมีคำสอนย้ำเตือนพวกเราอยู่หลายเรื่อง เพื่อให้ปฏิบัติตนและระลึกไว้อยู่เสมอว่า เราเป็นใคร อยู่ตำแหน่งนี้ทำไม และอยู่เพื่อใคร เป็นทั้งเครื่องเตือนสติ และเป็นธรรมะในการดำเนินชีวิต เพื่อให้ประสบแต่สิ่งที่เป็นมงคล พระราโชวาทที่จำขึ้นใจไว้มีอยู่ 2 เรื่อง คือ "I don't want you to be only a doctor, but I also want you to be a man." กับ "True success is not the learning, but in its application to the benefit of mankind." ส่วนเรื่องคุณลักษณะสำคัญของการเป็นแพทย์นั้น ขออ้างอิงกับที่ท่านได้ทรงกล่าวแนะนำไว้ว่า คุณสมบัติสำคัญของการเป็นแพทย์ที่ดี คือ ความเชื่อถือไว้วางใจได้ อาจเรียกว่า TRUST นะครับ ทั้งความเชื่อในความสามารถของตน หรือมีความมั่นใจ ความไว้วางใจระหว่างแพทย์กันเอง หรือมีความเป็นปึกแผ่น และความเชื่อถือจากคนไข้ของท่าน หรือความไว้วางใจของคณะคุณสมบัตินี้เป็นอาวุธ เกราะ และเครื่องประดับอันงามของแพทย์

ส่วนในเรื่องการเป็นแพทย์โรคไตที่ดี ในความรู้สึกของตัวเองนั้น คิดว่า แพทย์ควรต้องทำงานไม่เฉพาะเรื่องการรักษาคนไข้เท่านั้น ควรต้องทำงานในเรื่องการป้องกันโรคด้วย โดยเฉพาะโรคไตเรื้อรังที่เป็นปัญหาสำคัญทั้งในประเทศไทยและทั่วโลก นอกจากนั้น วิชาความรู้ทางด้านโรคไตมีความรุดหน้าค่อนข้างมาก รวมทั้งลึกซึ้งมากยิ่งขึ้น ซึ่งถ้าเราตระหนักว่า การจบได้วุฒิบัตรโรคไตเป็นแพทย์โรคไตนั้นเป็นเพียงจุดเริ่มต้นของวิชาชีพ และยังมีเรื่องราวอะไรต่าง ๆ อีกมากที่จะได้เรียนรู้ต่อไป เพื่อได้นำไปประยุกต์ใช้ให้เกิดประโยชน์สูงสุดกับคนไข้ และกับสังคมในบ้านเรา ก็จะทำให้ชีวิตมีความสุขอย่างแท้จริงมากยิ่งขึ้น แพทย์โรคไตควรต้องสร้างสมดุลตรงนี้ให้ดี ระหว่างงานวิชาการกับงานบริการ รวมทั้งในเรื่องส่วนตัวและในเรื่องการสร้างประโยชน์ให้กับผู้อื่น





อยากให้อาจารย์ช่วยเล่าชีวิตครอบครัวของอาจารย์

ไม่มีอะไรเล่ามากครับ โชคดีที่คุณพ่อคุณแม่ รวมถึงพี่น้องของอาจารย์ เข้าใจดีถึงงานที่เราทำอยู่ เลยไม่ต้องมีเรื่องอะไรกังวลใจมาก จำได้ว่าครั้งหนึ่ง เคยแอบกลับจากต่างประเทศไปบ้าน ยังโดนดุเลยว่า เดี่ยวงานที่รับผิดชอบจะเสียหาย ไม่ต้องห่วงทางบ้าน ทำหน้าที่ของเราให้ดีที่สุดจะดีกว่า

อยากขอคำแนะนำอาจารย์ในเรื่องการแบ่งเวลา หรือเรื่องอื่น ๆ ที่อาจารย์ต้องการแบ่งปันประสบการณ์

ผมคิดว่าเป็นอายุรแพทย์โรคไต ไม่จำเป็นต้องรู้เรื่องเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับโรคไตเท่านั้น ในโลกใบกว้าง ยังมีอะไรอีกหลายอย่างที่เรารู้จะเรียนรู้ได้ ช่วยเหลือได้ แบ่งปันได้ หลัง ๆ ผมโดนจับไปช่วยทำงานอะไรอีกหลายอย่างที่ไม่เกี่ยวข้องกับเรื่องโรคไต แต่สิ่งหนึ่งที่เราได้รับการพร่ำสอนมาคือ การคิดอย่างเป็นเหตุเป็นผล การพยายามทำความเข้าใจกับเรื่องราวต่าง ๆ ปัจจุบันที่จะมากกระทบกับเรื่องเหล่านั้น และการหาแนวทางแก้ไข ซึ่งผมว่าสิ่งเหล่านี้ได้สั่งสมมาตั้งแต่เริ่มศึกษาอบรมและมาเน้นย้ำมากยิ่งขึ้นเมื่อมาเป็นอายุรแพทย์โรคไต (ได้ทำงานกับพี่น้องแพทย์โรคไตหลายคน ก็เห็นว่ามีความคิดแบบเดียวกันเกือบทั้งนั้น เลยคิดไปเองว่าอาจเป็นลักษณะนิสัยจำเพาะของแพทย์โรคไต) อยากให้พวกเราหาเวลาไปทำประโยชน์ในเรื่องเหล่านี้เพิ่มมากขึ้น



ข้อคิดดีๆ ถึงอายุรแพทย์โรคไตรุ่นใหม่

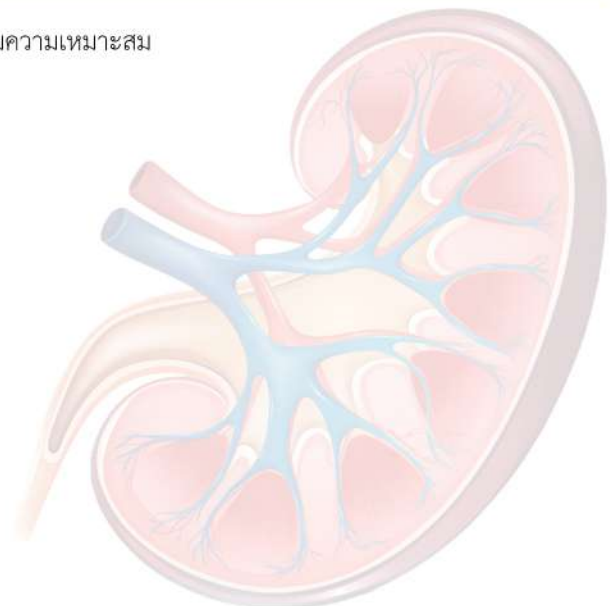
มีสักสองเรื่องที่ยอยากพูดถึง และอยากเห็นแพทย์โรคไตให้ความสนใจกับเรื่องนี้อยิ่งขึ้น คือ การตั้งคำถาม “WHY” กับเรื่องราวต่าง ๆ ที่ได้เห็นได้ฟัง นอกจากคำว่า “WHAT” อยากเห็นพวกเราทำ critical appraisal มาก ๆ ยิ่งขึ้น กับอีกเรื่องหนึ่งคือ out-of-the-box thinking (การคิดนอกกรอบ หรืออาจเรียกว่า นอกกะลา ก็ได้) โดยยังยึดอยู่บนพื้นฐานของความเป็นจริง ความเป็นไปได้ ความเหมาะสมกับบ้านเรา อยากให้น้องรุ่นใหม่ฝึกฝนเรื่องนี้ให้มาก ๆ และก็ไม่ได้จับแค่ว่าการคิดเท่านั้น ก็อยากให้อย่างน้อยไปจนถึงการพิสูจน์ความคิดเหล่านั้นของเราด้วย พวกเราจะได้เป็นกำลังสำคัญในการพัฒนาอายุรศาสตร์โรคไตในประเทศไทยต่อไป คลื่นลูกใหม่จะมาแทนที่คลื่นลูกเก่าเสมอ



ปฏิทินการประชุมวิชาการ สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ประจำปี พ.ศ. 2564

วันที่	กิจกรรม
วันที่ 2 - 4 เมษายน 2564	Dialysis Weekend 2021
วันที่ 19 - 22 สิงหาคม 2564	19th Asian Pacific Congress of Nephrology and Annual Meeting
วันที่ 28 - 29 สิงหาคม 2564	ประชุมวิชาการ สมาคมพยาบาลโรคไต
วันที่ 25 - 26 กันยายน 2564	Nephrology Review for Internists 2021
วันที่ 2 - 3 ตุลาคม 2564	Intensive Nephrology Board Review (ครั้งที่ 1)
วันที่ 28 - 30 ตุลาคม 2564	ประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 37 ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย
วันที่ 6 - 7 พฤศจิกายน 2564	Intensive Nephrology Board Review (ครั้งที่ 2)
วันที่ 12 - 14 พฤศจิกายน 2564	CKD Weekend 2021
วันที่ 27 - 28 พฤศจิกายน 2564	Nephrology Review for Internists 2021
วันที่ 18 - 19 ธันวาคม 2564	Intensive Nephrology Board Review (ครั้งที่ 3)

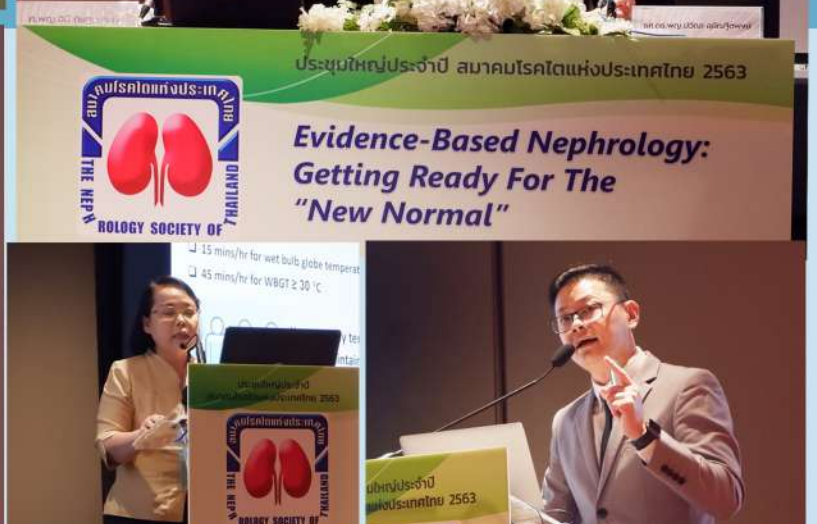
หมายเหตุ วันที่จัดกิจกรรมวิชาการ อาจมีการเปลี่ยนแปลงตามความเหมาะสม



กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



การประชุมใหญ่ประจำปี 2563
สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย
Evidence-Based Nephrology:
Getting Ready for the "New Normal"
8-9 สิงหาคม พ.ศ. 2563
Meeting Room 1-5 ชั้น 7 TRUE ICON HALL, ICONSIAM



กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



งานประชุม AKI-CRRT 2020
วันที่ 12-15 ธันวาคม 2563



คำชี้แจงและข้อแนะนำสำหรับผู้ส่งบทความเพื่อตีพิมพ์

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยรับพิจารณาตีพิมพ์นิพนธ์ต้นฉบับ (original article) บทความทบทวน (review article) บทความพิเศษ (special article) รายงานจาก clinicopathological conference รายงานผู้ป่วย (case report) หรือ practical point ในทางคลินิก จุดหมายถึงบรรณาธิการ และบทความงานเขียนทางวิชาการในลักษณะต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับโรคไตทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ เรื่องที่ส่งมาตีพิมพ์ต้องไม่เคยตีพิมพ์ในหนังสือหรือวารสารฉบับอื่นมาก่อน ถ้าเป็นงานวิจัยต้องผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรม รายงานผู้ป่วยต้องได้รับความยินยอมจากผู้ป่วย รูปภาพหรือตารางประกอบหากคัดลอกตัดแปลงของผู้อื่นมาต้องได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร

วิธีการเตรียมบทความ

1. ต้นฉบับ (manuscript) ต้องพิมพ์ด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรมประมวลคำในระบบปฏิบัติการ windows 7 หรือสูงกว่า ได้แก่ โปรแกรม Microsoft Word ใน MS Office 2013 ขึ้นไป ใช้อักษร TH SarabunPSK ขนาด 16 บทความรวมเอกสารอ้างอิงความยาวไม่เกิน 10 หน้ากระดาษ A4 และเอกสารอ้างอิงไม่เกิน 30 เรื่อง

2. องค์ประกอบของต้นฉบับ ต้นฉบับทุกประเภทควรประกอบด้วยส่วนต่าง ๆ เรียงลำดับ ดังนี้

2.1 ชื่อเรื่อง

2.2 ชื่อผู้นิพนธ์ วุฒิ สถาบันที่ต้นสังกัด ใส่ชื่อและสกุลของผู้นิพนธ์ทุกท่าน และในบรรทัดถัดไปให้ระบุชื่อหน่วยงาน ที่ผู้นิพนธ์ สังกัด ถ้าเป็นผลงานของคณะบุคคลที่ไม่ได้อยู่ในสังกัดเดียวกัน ให้ใส่หมายเลขกำกับไว้ที่อภิธานของผู้ร่วมนิพนธ์แต่ละท่าน พร้อมระบุสถานที่ติดต่อของผู้นิพนธ์หลัก

2.3 ชื่อผู้นิพนธ์ ที่ต้องการสำเนาต้นฉบับ พร้อมทั้งอยู่ และ e-mail address

2.4 บทคัดย่อ ต้นฉบับที่เป็นนิพนธ์ต้นฉบับ บทความทบทวน และรายงานผู้ป่วย ต้องมีบทคัดย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ พร้อมทั้งกำหนด keywords ที่ครอบคลุมเนื้อหาหลักของบทความนั้น จำนวน 3 คำ

2.5 เนื้อเรื่อง ในกรณีของนิพนธ์ต้นฉบับ ควรมีขั้นตอนในการนำเสนอเรื่องตามลำดับคือ บทนำ วัตถุประสงค์และวิธีการ ผลลัพธ์ บทวิจารณ์ และสรุป สำหรับต้นฉบับประเภทอื่น ๆ ผู้นิพนธ์อาจพิจารณาลำดับหัวข้อในการนำเสนอเนื้อเรื่องได้เองตามความเหมาะสม

2.6 ข้อกำหนดอื่น ๆ ได้แก่ ให้ใช้หน่วยระบบเมตริก หากมีตาราง แผนภูมิ และรูปภาพ ให้ระบุตำแหน่งไว้ในเนื้อเรื่องพร้อมคำบรรยาย โดยรูปภาพแบบดิจิทัลให้ส่งในรูปแบบ jpeg หรือ tiff

2.7 กิตติกรรมประกาศ หากผู้นิพนธ์ต้องการบันทึกคำดังกล่าวขอบคุณบุคคลหรือสถาบันใดไว้ในตอนท้ายของต้นฉบับ ก็อาจกระทำได้โดยใช้ข้อความที่กระชับ

2.8 เอกสารอ้างอิง ต้นฉบับทุกประเภทต้องมีอ้างอิงเอกสารที่ใช้ประกอบการเขียน ให้กำกับการอ้างอิงไว้โดยหมายเลขเรียงตามลำดับ โดยให้วางตัวเลขมุมขวาบน (superscript) การอ้างอิงเอกสารให้ใช้ระบบ Vancouver โดยใช้โปรแกรม EndNote ใส่ชื่อผู้นิพนธ์จนถึง 6 คน และชื่อย่อของวารสารให้ใช้ตาม Index Medicus

เนื้อหาและข้อมูลในบทความที่ลงตีพิมพ์ในวารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ถือเป็นข้อคิดเห็นและความรับผิดชอบของผู้เขียนบทความโดยตรง ซึ่งกองบรรณาธิการวารสาร ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยหรือร่วมรับผิดชอบใด ๆ บทความ ข้อมูล เนื้อหา รูปภาพ ฯลฯ ที่ได้รับการตีพิมพ์ในวารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ถือเป็นลิขสิทธิ์ของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย หากบุคคลหรือหน่วยงานใดต้องการนำทั้งหมดหรือส่วนหนึ่งส่วนใดไปเผยแพร่ต่อหรือเพื่อกระทำการใด ๆ จะต้องได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษรจากสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยก่อนเท่านั้น

ผู้นิพนธ์สามารถดูรายละเอียดและส่งต้นฉบับได้ที่ <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/JNST/about/submissions> หรือติดต่อสอบถามทาง e-mail: journalnephrothai@gmail.com



LIVE



การจัดงานกิจกรรม "สัปดาห์วันไตโลก"
และ "สัปดาห์การบริโภคเค็ม" ประจำปี 2564

ไตวายไม่ตายไว แคปรับใจและปรับตัว

ถ่ายทอดสดวันที่ 11 มีนาคม 2564
เวลา 10.00 น.เป็นต้นไป





Journal of the **Nephrology**

Society of Thailand | วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

