



Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ISSN 2774-0676 (Online)



งานมอบรางวัลผลงานวิจัย
สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย 2565



Vol. 28 No 4 October-December 2022
ปีที่ 28 ฉบับที่ 4 เดือน ตุลาคม-ธันวาคม 2565



<https://he01.tci-thaijo.org/index.php/JNST/index>



Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

Vol. 28 No 4 October-December 2022 / ปีที่ 28 ฉบับที่ 4 เดือน ตุลาคม-ธันวาคม 2565

Editorial Team

Editor-in-Chief

Sinee Dithabanchong Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand

Editorial Board Members

Subject Editors

Sirirat Anutrakulchai Khon Kaen University, Thailand
• *Tropical renal disease*

Anutra Chittinandana Bhumibol Adulyadej Hospital, Thailand
• *Chronic kidney disease and hypertension*

Somchai Eiam-Ong Chulalongkorn University, Thailand
• *Hemodialysis and apheresis*

Wisit Kaewput Phramongkutklo College of Medicine, Thailand
• *Acute kidney injury and chronic kidney disease*

Talerngsak Kanjanabuch Chulalongkorn University, Thailand
• *Peritoneal dialysis and glomerular disease*

Sookkasem Khositseth Thammasat University, Thailand
• *Pediatric Nephrology*

Nuttasith Larpparisuth Siriraj Hospital, Mahidol University, Thailand
• *Kidney transplantation*

Watanyu Parapiboon Maharaj Nakhonratchasima Hospital
• *Peritoneal dialysis and tropical renal disease*

Bunyong Phakdeekitcharoen Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand
• *Cystic kidney diseases and electrolyte, acid-base disorders*

Suchai Sritippayawan Siriraj Hospital, Mahidol University, Thailand
• *Peritoneal dialysis and nephrolithiasis*

Vasant Sumethkul Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand
• *Kidney transplantation and glomerular disease*

Prapaipim Thirakhuat Phramongkutklo College of Medicine, Thailand
• *Pediatric Nephrology*

Associate Editors

Suthiya Anumas Thammasat University, Thailand

Piyanut Kaewdougntien Police General Hospital, Thailand

Sawinee Kongpetch Khon Kaen University, Thailand

Kornitip Phonphok Rajavithi Hospital, Thailand

Thana Thongsricome Chulalongkorn University, Thailand

Sansanee Thotsiri Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand

Journal Manager

Pattrawan Incharoen Nephrology Society of Thailand

กองบรรณาธิการ

หัวหน้ากองบรรณาธิการ

สินี ดิษฐบรรจง โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

สมาชิกกองบรรณาธิการ

บรรณาธิการตามสาขาวิชา

เกลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
• *Peritoneal dialysis and glomerular disease*

วิศิษฐ์ แก้วพุด วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
• *Acute kidney injury and chronic kidney disease*

สุขเกษม โฆษิตเศรษฐ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
• *Pediatric Nephrology*

อนุตตร จิตตินันท์ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช
• *Chronic kidney disease and hypertension*

ประไพพิมพ์ อีร์คุบต์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
• *Pediatric Nephrology*

วทันย พาราพิบูลย์ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา
• *Peritoneal dialysis and tropical renal disease*

บรรจง รักดีกิจเจริญ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
• *Cystic kidney diseases and electrolyte, acid-base disorders*

นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
• *Kidney Transplantation*

สุชาย ศรีทิพวรรณศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
• *Peritoneal dialysis and nephrolithiasis*

วสันต์ สุเมธกุล โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
• *Kidney Transplantation and glomerular disease*

ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น
• *Tropical Renal Disease*

สมชาย เอี่ยมอ่อง จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
• *Hemodialysis and Apheresis*

รองบรรณาธิการ

ปิยะณัฐ แก้วดวงเทียน โรงพยาบาลตำรวจ

สาวินี คงเพชร มหาวิทยาลัยขอนแก่น

คันสนีย์ ทศศิริ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ธนา ทองศรีคำ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กรทิพย์ ผลโคก โรงพยาบาลราชวิถี

สุธิยา อนุมาศ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ผู้จัดการวารสาร

ภัทรวรรณ อินเจริญ สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

Journal of the Nephrology Society of Thailand (JNST)

Online ISSN 2774-0676

Royal Golden Jubilee Building, 4th Floor, 2 Soi Soonvijai, New Petchburi Road, Bangkok 10310, Thailand Tel. +66 (0) 27166091, +66 (0) 27167450, +66 (0) 27181898

E-mail : journalnephrothai@gmail.com

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 4 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถ.เพชรบุรีตัดใหม่ กรุงเทพฯ 10310 เบอร์โทรศัพท์ : 02-7166091, 02-7167450, 02-7181898

ออกแบบรูปเล่มและภาพประกอบ บริษัท เนติกุลการพิมพ์ จำกัด โทร/แฟกซ์ : 0-2669-3131-4

3 Review Article

- 3 New Therapies for Primary Membranous Nephropathy
Supaporn Suebsiripong, Bancha Satirapoj
- 13 Kidney Failure and Dialysis in Patients with Human Immune Deficiency Virus Infection
Panumas Kamkhuen, Pornpen Sangthawan
- 22 MicroRNAs in Acute Kidney Injury
Thanawat Phulkerd, Nattachai Srisawat

34 Original Article

- 34 Long Term Renal Outcome in Preeclampsia: Role of sFlt-1 / PlGF and Endoglin
Thanaphan Thitivichienlert, Thananda Trakarnvanich, Chadakarn Phaloprakarn
- 44 Effectiveness of magnesium on endothelial function in CKD stage G4 patients:
A Randomized Control Trial
Nawee Naowaprateep, Nuttapol Pattamin

52 Award-Winning Abstracts

- 52 Editor's Introduction
Sinee Disthabanchong
- 54 Balanced Crystalloids Versus Normal Saline in Critically ill Adults: A Systematic Review
and Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis
*Areerat Ounhasuttiyanon, Kornchanok Vareesangthip, Thummaporn Naorungroj,
Thawee Chanchairujira*
- 56 Epidemiology and Long-Term Outcomes of Severe Acute Kidney Injury in Thailand:
A Prospective Multicenter Study
*Suri Tangchithavorngul, Anan Chuasuwan, Wanjak Pongsittisak, Karjbundid Surasit,
Petchdee Oranrigsupak, Sompote Intarak, Kamonwan Tangvoraphonkchai,
Veerapatr Nimkietkajorn, Theerapon Sukmark, Kamol Khositrangsikun,
Thatsalang Keobounma, Watanyu Parapiboon, Pichaya Tantiyavarong,
Atchara Aksornrat, Sadudee Peerapornratana, Nuttha Lumlertgul,
Yingyos Avihingsanon, Somchai Eiam-Ong, Nattachai Srisawat*
- 58 COVID-19-associated Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients: Incidence,
Risk Factors and Outcomes in a Tertiary Care Center, Thailand
*Suphanan Phisalwut, Narongrit Siri Wattanasit, Pitchamon Inkong, Narittaya Varothai,
Paramat Thimachai, Pamila Tasanavipas, Amnart Chaiprasert, Naowanit Nata,
Theerasak Tangwonglert, Ouppatham Supasyndh, Bancha Satirapoj*
-

-
- 59 **Effect of Integrated Care Model on Blood Pressure Reduction in Hypertensive Patients Living in Rural Community: A Randomized Control Trial**
Thanachai Panaput, Sirirat Anutrakulchai, Nonglak Methakanjanasak, Ampornpan Theeranut, Ubon Cha'on, Sunee Lertsinudom, Nichanun Panyaek, Peangtikumporn Nilpetch, Kannika Tungvanichgapong, Yupaporn Deeparn, Wilaiwan Saenhom
- 61 **The prevalence of high sodium intake among Maehongson population, Thailand**
Sitthipong Yimsawad
- 62 **Prevalence of Sarcopenia and Its Impact on Cardiovascular Events and Mortality among Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-analysis.**
Wannasit Wathanavasin MD, Athiphat Banjongjit MD, Yingyos Avihingsanon, MD, Kearkiat Praditpornsilpa, MD, Kriang Tungsanga MD, Somchai Eiam-Ong, MD, Paweena Susantitaphong, MD, Ph.D
- 65 **Maintenance intravenous iron in hemodialysis patients to minimize erythropoietin doses: A double-blind, randomized controlled trial (The MAINTAIN IRON Trial)**
Suthiya Anumas, Aphichat Chatkailert, Pichaya Tantiyavarong
- 67 **The Pragmatic Machine Learning model to Predict Acute Kidney Replacement Therapy in Critically ill Patients**
Wanjak Pongsittisak Sathit Kurathong Solos Jaturapisanukul, Nattachai Srisawat
- 69 **Durability of Humoral and Cellular Immunity after an Extended Primary Series with Heterologous Inactivated SARS-CoV-2 Prime-Boost and ChAdOx1 nCoV-19 in Dialysis Patients**
Sarinya Boongird, Chavachol Setthaudom, Rungthiwa Kitpermkiat, Somsak Prasongtanakij, Supanart Srisala, Piyatida Chuengsaman, Arkom Nongnuch, Montira Assanatham, Sasisopin Kiertiburanaku, Kumthorn Malathum, Angsana Phuphuakrat, Jackrapong Bruminhent

71 **Image in Nephrology**

- 71 **A Dialysis Patient with Uremic Tumoral Calcinosis: Treatment with Sodium Thiosulfate**
Wipawee Hantrakul, Thanit Chirananthavat
-

New Therapies for Primary Membranous Nephropathy

Supaporn Suebsiripong, Bancha Satirapoj

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

Abstract

Membranous nephropathy (MN) is a common cause of nephrotic syndrome. Primary MN accounts for 70-85% of MN in adults. Clinical manifestations include insidious onset of swelling, heavy proteinuria with bland urinary sediments, normal renal function and blood pressure. Primary MN is an immunologically mediated disease characterized by the deposition of immune complexes in the subepithelial space with the formation of immune complexes with epitopes on podocyte membranes. Seventy-five to eighty percent of the patients with primary MN have autoantibody to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R). The measurement of anti-PLA2R antibody has been widely accepted in the diagnosis and prognostic prediction due to its high sensitivity and specificity. Initial therapy includes supportive care. Immunosuppressive drugs are recommended in patients with persistent nephrotic syndrome and progressive decline in kidney function. Current evidence suggests the benefit of selective B-cell depletion or rituximab in inducing remission in primary MN.

Keywords: albuminuria; edema; glomerular disease; CKD

Corresponding author: Bancha Satirapoj

Email: satirapoj@yahoo.com



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

การรักษาใหม่สำหรับ membranous nephropathy ชนิดปฐมภูมิ

ศุภกรณ์ สืบศิริพงศ์, บัณฑิตา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

โรคไต membranous nephropathy (MN) แบบปฐมภูมิเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยของกลุ่มอาการเนฟโรติกในผู้ใหญ่ มีอาการบวมแบบค่อยเป็นค่อยไป มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะปริมาณมาก ส่วนใหญ่ไม่พบตะกอนเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ การทำงานของไตและความดันโลหิตปกติ มีอุบัติการณ์ร้อยละ 70-85 ของโรค MN ทั้งหมด สาเหตุเกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันโดยมีการสร้างสารภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนบนผนัง podocytes โดยหนึ่งในแอนติเจนที่เป็นตัวก่อโรคที่สำคัญของ MN ชนิดปฐมภูมิ คือ M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) พบได้ถึงร้อยละ 75-80 โดยพบความชุกของ PLA2R ต่อการเกิดโรคขึ้นกับแต่ละเชื้อชาติ ปัจจุบันมีการใช้แอนติบอดีต่อ PLA2R (PLA2R antibody) เพื่อการวินิจฉัยโรคและพยากรณ์โรคอย่างกว้างขวาง เนื่องจากมีความไวและความจำเพาะสูง หลักการรักษาของ MN ชนิดปฐมภูมิ คือการรักษาแบบประคับประคองและติดตามอาการ หากมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะอย่างต่อเนื่องร่วมกับการทำงานของไตลดลงจึงจะพิจารณาการให้ยากดภูมิคุ้มกัน ซึ่งปัจจุบันมีการศึกษาที่แสดงประสิทธิภาพของยากลุ่มใหม่มากขึ้นโดยเฉพาะ rituximab ซึ่งออกฤทธิ์ควบคุมการทำงานของ B-cell แบบเจาะจง

คำสำคัญ: บวม; ปัสสาวะเป็นฟอง; ไตอักเสบ; มะเร็ง

บทนำ

โรคไต membranous nephropathy (MN) เกิดจากภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติที่กระตุ้นให้เกิดโรคไตกลomerulosis ส่วนใหญ่พบในประชากรอายุมากกว่า 35-40 ปี ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยกลุ่มอาการเนฟโรติก (nephrotic syndrome) คือ อาการบวม โปรตีนรั่วในปัสสาวะ แอลบูมินในเลือดต่ำ และคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ปัจจุบัน MN แบ่งออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่ ชนิดปฐมภูมิ (primary MN) พบได้ร้อยละ 70-85 และ ชนิดทุติยภูมิ (secondary MN) พบได้ร้อยละ 15-30 สำหรับ primary MN เกิดจากความผิดปกติของการกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนต่าง ๆ ในร่างกาย โดยแอนติเจนหลักที่พบในปัจจุบันคือ M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) ซึ่งอยู่บนผิวของ podocytes และสามารถตรวจพบแอนติบอดีต่อ PLA2R ในเลือดได้ร้อยละ 70-80 ของผู้ป่วย ทำให้ใช้ในการวินิจฉัยโรค พยากรณ์โรคและติดตามการรักษาได้ ปัจจุบันการรักษา primary MN มีการพัฒนาหรือการเปลี่ยนแปลง

ไปอย่างมาก ล่าสุดมีหลักฐานการศึกษาถึงยากลุ่มใหม่ที่มีผลการตอบสนองของโรคมะเร็งมากขึ้นและผลข้างเคียงลดลง ได้แก่ rituximab เป็นต้น

ระบาดวิทยา

MN ในประชากรไทยพบเป็นอันดับ 3 ของโรคไตอักเสบชนิดปฐมภูมิ โดยมีความชุกร้อยละ 15.8¹ และจากการศึกษารวบรวมผลพยาธิวิทยาขึ้นเนื้อไตจาก 9 สถาบันการแพทย์ในโครงการ Thailand glomerular disease registry ปีพ.ศ. 2560 จำนวน 1,556 ราย พบความชุกของโรค MN ร้อยละ 7.1² ข้อมูลทางระบาดวิทยาในต่างประเทศพบว่าความชุกของโรคสูงในประเทศจีน คาดว่าเป็นผลจากภาวะทางมลพิษ³ สำหรับ primary MN ในประชากรไทยพบได้ร้อยละ 28.4⁴ โดยความชุกเพิ่มขึ้นตามอายุของผู้ป่วย ขณะที่ข้อมูลในประชากรในต่างประเทศพบความชุกของ primary MN ร้อยละ 20-30⁵

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: บัณฑิตา สติระพจน์

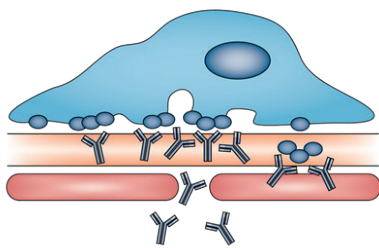
อีเมล: satirapoj@yahoo.com



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

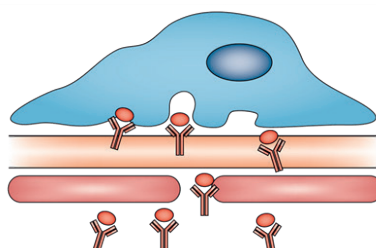
กลไกการเกิดโรค

เชื่อว่า MN เกิดจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน ผ่าน 3 กลไกหลัก (รูปที่ 1) ดังนี้ กลไกที่ 1 เกิดจากแอนติบอดีในกระแสเลือด จับกับแอนติเจนภายใน (native antigen) ซึ่งอยู่ใน podocytes เกิดเป็นกลุ่มสารภูมิคุ้มกัน (immune complex) สำหรับแอนติเจนที่พบในมนุษย์แบ่งออกเป็น alloantigen ได้แก่ neutral endopeptidase พบได้ในทารกแรกเกิด และ autoantigen ได้แก่ PLA2R ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการเกิด primary MN



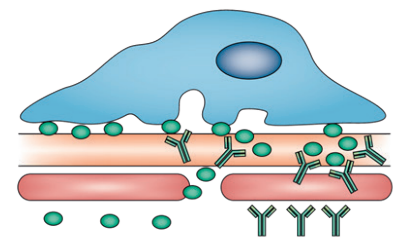
Circulating antibodies

รูปที่ 1.1



Circulating immune complexes

รูปที่ 1.2



Non-native antigens
Circulating antibodies

รูปที่ 1.3

รูปที่ 1 กลไกการเกิดโรค membranous nephropathy (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 6)

รูปที่ 1.1 แอนติบอดีในกระแสเลือดจับกับแอนติเจนภายในโกลเมอรูลัส (native antigen); รูปที่ 1.2 กลุ่มสารภูมิคุ้มกันในกระแสเลือดเกาะที่โกลเมอรูลัส; รูปที่ 1.3 แอนติบอดีในกระแสเลือดจับกับแอนติเจนภายนอก (non-native antigen) ที่โกลเมอรูลัส

การวินิจฉัย

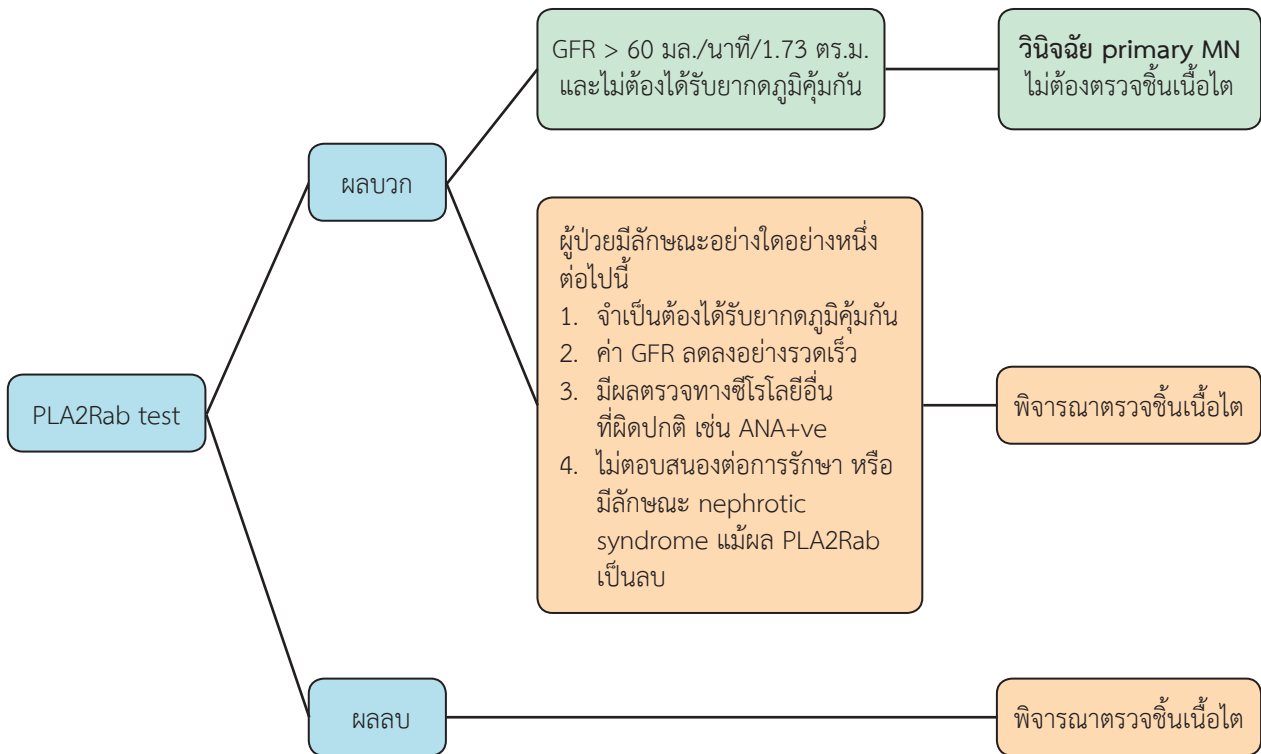
การวินิจฉัย primary MN ประกอบด้วย การซักประวัติ ตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการและรังสีวิทยา ผู้ป่วย MN ควรได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจทางรังสีวิทยาเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุของ secondary MN ได้แก่ ประวัติการใช้ยา ได้แก่ ยาลดการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs หรือ NSAIDs), gold, และ penicillamine ประวัติทางโรคภูมิคุ้มกันตนเอง เช่น โรคเอสแอลอี ประวัติโรคมาเร็ง ได้แก่ มะเร็งรังไข่ มะเร็งลำไส้ และมะเร็งต่อมลูกหมาก ประวัติการติดเชื้อเรื้อรัง ได้แก่ ไวรัสตับอักเสบบี, ซิฟิลิส และวัณโรค การตรวจร่างกาย ตามประวัติข้างต้น การตรวจทางห้องปฏิบัติการทางซีโรโลยี ได้แก่ anti-nuclear antibody (ANA), การตรวจหาไวรัสตับอักเสบบีและซี, anti-HIV และการตรวจหาซิฟิลิส (RPR, TPHA) การตรวจทางรังสีวิทยา ได้แก่ ภาพรังสีวิทยาทรวงอก และการตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้อง การตรวจคัดกรองมะเร็งตามความเสี่ยงในแต่ละช่วงอายุ การตรวจทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไตถือเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยโรคทางโกลเมอรูลัส โดยลักษณะทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วย primary MN มีดังนี้ การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์

(Light microscope) จะพบการหนาตัวของ glomerular basement membrane (GBM) และเมื่อย้อมด้วย methenamine silver จะพบลักษณะ subepithelial projections หรือ spikes ตามแนวของ GBM การตรวจด้วย immunofluorescence (IF) จะพบ immune deposit ของ IgG และ complement (C3) เรืองแสงในลักษณะ fine granular ที่ capillary walls หรือย้อมติด PLA2R antigen บริเวณ capillary walls การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (Electron microscope) จะพบ electron dense deposits ในตำแหน่ง subepithelium การตรวจหาแอนติบอดีต่อแอนติเจนของการเกิดโรค ปัจจุบันพบว่า การตรวจเลือดหาแอนติบอดีต่อแอนติเจนของการเกิดโรค ได้แก่ PLA2R antibody (PLA2Rab) มีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคสูง และผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องรับความเสี่ยงจากการเจาะชิ้นเนื้อไต จึงสามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัย primary MN ได้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ

จากข้อมูลในประเทศไทยพบ PLA2Rab ให้ผลบวกใน primary MN ร้อยละ 60 และจากการศึกษาการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis)⁷ ประกอบด้วยผู้ป่วย primary MN จำนวน 710 ราย และกลุ่มควบคุมจำนวน 1,502 ราย พบว่าการตรวจพบ PLA2Rab มีความไวในการวินิจฉัยโรคร้อยละ 78 (95% CI: 66-87%) และ

ความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคร้อยละ 99 (95% CI; 96-100%) นอกจากนี้มีการศึกษาผู้ป่วย MN จำนวน 97 รายที่ตรวจพบผลบวกต่อ PLA2Rab และไม่พบสาเหตุของ MN โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไต 60 รายที่มีค่าการกรองของไต (glomerular filtration rate; GFR) มากกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. พบว่ามีเพียง 2 รายเท่านั้นที่วินิจฉัยโรคอื่น และในจำนวนผู้ป่วย 37 รายที่มีค่า GFR น้อยกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. มี 5 รายที่วินิจฉัยโรคอื่น ดังนั้นจากการศึกษาที่ผ่านมาเพิ่มความมั่นใจในการวินิจฉัย primary MN ในผู้ป่วยที่มีผลบวกต่อ PLA2Rab และ GFR มากกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.⁸ การตรวจหา PLA2Rab ในปัจจุบันมี 3 วิธี คือ western blot เป็นวิธีการตรวจที่มีความไวสูงที่สุด สามารถตรวจพบได้ร้อยละ 70 ของผู้ป่วย primary MN แต่มีข้อจำกัด คือ มักใช้ในงานวิจัยเนื่องจากไม่มีแถบสำเร็จรูป immunofluorescence test (IFT) เป็นวิธีที่มีความไวต่ำกว่า

Western blot โดยตรวจพบได้ร้อยละ 52 ของ primary MN ซึ่งค่าที่ได้จะรายงานเป็นผลบวกหรือผลลบ (โดยในบางสถาบันอาจรายงานเป็นคะแนนได้) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) มีค่าความไวในการตรวจต่ำสุด พบว่าผลบวกเมื่อมีค่ามากกว่า 14 RU/มล.⁹ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายที่มีผลบวกต่อ PLA2Rab ในเลือด แต่มีลักษณะทางคลินิกหรือผลตรวจทางซีโรโลยีอื่นผิดปกติ รวมถึงผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน จะต้องได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไตเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีผลลบต่อ PLA2Rab ควรได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไตเพื่อรับการวินิจฉัยและสงสัยอัมพา PLA2R เนื่องจากในระยะแรกของโรคจะตรวจพบเพียงแอนติเจนจากการตรวจทางพยาธิวิทยา และมีความไวมากกว่าการตรวจหา PLA2Rab ในเลือด ดังแสดงในแผนภาพที่ 1



แผนภาพที่ 1 การพิจารณาตรวจชิ้นเนื้อไตตามผลตรวจ PLA2Rab ในเลือด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10)

นอกจากการตรวจหา PLA2Rab ในเลือดเพื่อวินิจฉัย primary MN แล้ว ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับแอนติบอดีต่อ Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A (THSD7A) ในการวินิจฉัยโรค โดยพบแอนติบอดีดังกล่าวได้ประมาณร้อยละ 3 และพบได้มากขึ้นเป็นร้อยละ 10 ใน primary MN ที่ PLA2Rab ให้ผลลบ¹¹ อย่างไรก็ตามยังมีหลักฐานไม่เพียงพอถึงความแม่นยำของการตรวจหาแอนติบอดีต่อ THSD7A ในการวินิจฉัย primary MN และ

มีรายงานว่าแอนติบอดีดังกล่าวสัมพันธ์กับโรค secondary MN ที่มีสาเหตุจากโรคมะเร็ง สำหรับแอนติเจนอื่นที่มีการศึกษาเพื่อใช้ในการวินิจฉัย primary MN ได้แก่ neural epidermal growth factor-like 1 (NELL-1) พบได้ร้อยละ 16 ของผู้ป่วย primary MN ที่มี PLA2Rab ให้ผลลบ¹² semaphorin 3B พบมากในเด็กหรือผู้ใหญ่อายุน้อย และ neutral endopeptidase (NEP) พบในทารกแรกคลอดที่มารดาที่ขาด NEP เป็นต้น¹³

หลักการรักษา

เนื่องจากผู้ป่วย primary MN ส่วนหนึ่งสามารถหายได้เอง (spontaneous remission) และส่วนหนึ่งเกิดโรคไตเรื้อรังตามมา ดังนั้นอาการทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับทำนายความเสี่ยงในการดำเนินโรคของโรคไตเรื้อรัง หรือภาวะ

แทรกซ้อนของโรค จึงมีส่วนช่วยในการตัดสินใจให้การรักษาผู้ป่วย ซึ่งแบ่งความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังออกเป็น 4 กลุ่ม คือ กลุ่มความเสี่ยงต่ำ ปานกลาง สูง และ สูงมาก โดยพิจารณาตามค่าการกรองของไต ปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ ระดับแอลบูมินในเลือด และปัจจัยอื่นดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 กลุ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังใน primary MN (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10)

Low risk	Moderate risk	High risk	Very high risk
Normal eGFR (≥ 60 mL/min/1.73 m ²), Proteinuria < 3.5 g/day and Serum albumin >3 g/dL OR Normal eGFR, Proteinuria < 3.5 g/day or a decrease >50% after 6 months of ACEIs/ARBs therapy	Normal eGFR (≥ 60 mL/min/1.73 m ²), Proteinuria >3.5 g/day and no decrease >50% after 6 months of ACEIs/ARBs therapy AND Not fulfilling high-risk criteria	eGFR < 60 mL/min/1.73 m ² and/or Proteinuria >8 g/day for >6 months OR Normal eGFR, Proteinuria >3.5 g/day and no decrease >50% after 6 months of ACEIs/ARBs therapy AND at least one of the following: • Serum albumin < 2.5 g/dL • PLA2Rab >50 RU/mL • Urine IgG >1 µg/min • Urine α_1 -microglobulin >40 µg/min • Urine β_2 -microglobulin >250 mg/day • Selectivity index* >0.20	Rapid declined of kidney function not otherwise explained OR Life-threatening nephrotic syndrome

*คำนวณจาก IgG clearance/albumin clearance

การรักษาพิจารณาตามอาการและระดับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง ดังนี้ กลุ่มที่ 1 ความเสี่ยงต่ำ (Low risk) กลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังและภาวะลิ่มเลือดอุดตัน โดยจากการศึกษาแบบติดตามพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีผลลัพธ์ทางไตดี แม้ไม่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ดังนั้นการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงเป็นการรักษาตามอาการและเฝ้าติดตามอาการทางคลินิก กลุ่มที่ 2 ความเสี่ยงปานกลาง (Moderate risk) เป็นผู้ป่วยที่ตรวจพบ PLA2Rab ในซีรัม และค่า PLA2Rab น้อยกว่า 50 RU/มล. ส่วนใหญ่แนะนำให้ติดตามอาการทางคลินิก เนื่องจากสามารถหายได้เองถึงร้อยละ 45¹⁴ แต่หากไม่ดีขึ้นสามารถให้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันได้แก่ rituximab หรือ calcineurin inhibitor (CNI) อย่างไรก็ตาม ข้อมูลในการรักษาด้วย CNI เพียงชนิดเดียวเป็นเวลาอย่างน้อย 6-12 เดือนพบว่ามียาพิษกลับเป็นซ้ำสูงภายหลังหยุดยา และ

มีข้อจำกัดในการใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตบกพร่อง กลุ่มที่ 3 ความเสี่ยงสูง (High risk) เป็นผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 8 กรัม/วัน ควรให้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน เนื่องจากมีโอกาสหายได้เองลดลงเพียงร้อยละ 34¹⁵ ควรเริ่มการรักษาด้วย rituximab, cyclophosphamide หรือ rituximab ร่วมกับ CNI เนื่องจากการให้ยากดภูมิคุ้มกันสามารถทำให้อัตราโรคสงบเพิ่มขึ้น ทั้ง complete remission (CR) หรือ partial remission (PR) กลุ่มที่ 4 ความเสี่ยงสูงมาก (Very high risk) แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วย cyclophosphamide เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ rituximab ในการลดอัตราการเกิดโรคไตเรื้อรังในกลุ่มนี้ แต่หากมีข้อห้ามในการใช้ cyclophosphamide จะต้องปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ

การรักษาแบบทั่วไป

ประกอบด้วย การลดความดันโลหิตและลดโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ซึ่งพิจารณาใช้ยากกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการลดความดันภายในไตร่วมกับการจำกัดเกลือ ควบคุมการรับประทานโปรตีนให้เหมาะสม และพิจารณาให้ยาลดคอเลสเตอรอลตามความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน

ผู้ป่วย primary MN ที่ได้รับการรักษาด้วยยากคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids) โดยไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันอื่นมีการตอบสนองต่อการรักษาเพียงร้อยละ 50 และไม่มีผลต่อการดำเนินของโรค ดังนั้นจึงแนะนำให้ยา cytotoxic agents ร่วมในการรักษา¹⁶ จากการศึกษาแบบทดลองสุ่มในประเทศอิตาลีในผู้ป่วย primary MN จำนวน 67 รายที่มีระดับครีเอตินินในเลือดน้อยกว่า 2 มก./ดล. โดยให้ methylprednisolone 1 กรัม/วัน ติดต่อกัน 3 วัน ตามด้วย prednisolone ขนาด 0.4 มก./กก./วัน นาน 27 วัน ในเดือนที่ 1, 3 และ 5 สลับกับการให้ chlorambucil ขนาด 0.2 มก./กก./วัน นาน 1 เดือนในเดือนที่ 2, 4 และ 6 รวมระยะเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบกับการรักษาตามอาการ เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 1-7 ปีพบว่าร้อยละ 71 ของผู้ที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันมีโรคสงบ ขณะที่กลุ่มที่ได้รับการรักษาตามอาการเกิดโรคสงบเพียงร้อยละ 30¹⁷ และเมื่อติดตามผู้ป่วยภายหลังการศึกษาที่ 10 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันมีอัตราการรอดชีวิตโดยไม่เกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายสูงถึงร้อยละ 92 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามอาการที่มีอัตราการรอดชีวิตโดยไม่เกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ร้อยละ 60¹⁸ ต่อมาการศึกษาเปรียบเทียบการให้ cyclophosphamide ชนิดรับประทานและ chlorambucil พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งอัตราการเกิดโรคสงบและอัตราการเสื่อมของไต แต่พบว่ากลุ่มที่ได้ chlorambucil มีผลข้างเคียงมากกว่า¹⁹ ถึงแม้ว่า cyclophosphamide จะมีผลข้างเคียงที่น้อยกว่า แต่ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาในผู้ป่วยที่มีขนาดยาสะสมมากกว่า 10 กรัม เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงการมีบุตรยาก และจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยที่มีขนาดยาสะสมมากกว่า 25 กรัม อย่างไรก็ตามมีการศึกษาทดลองแบบสุ่มขนาดเล็กที่มีการปรับลดขนาดยา chlorambucil²⁰ พบว่า cyclophosphamide ชนิดรับประทานมีประสิทธิภาพดีกว่า chlorambucil นอกจากนี้ในประเทศอังกฤษได้มีการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาระหว่างการให้ chlorambucil, ยาในกลุ่ม CNI และการรักษาตามอาการในผู้ป่วย MN จำนวน 108 ราย พบว่ากลุ่มที่รักษาด้วย corticosteroids ร่วมกับ chlorambucil

มีการลดลงของการทำงานของไตน้อยที่สุด แต่พบผลข้างเคียงจากยามากที่สุด²¹ จากการศึกษาทดลองแบบสุ่มในประเทศจีนในผู้ป่วย primary MN จำนวน 73 รายโดยการให้ tacrolimus ขนาด 0.1 มก./กก./วัน แบ่งให้ 2 เวลา ทุก 12 ชั่วโมง และมีระดับยาในเลือดระหว่าง 5-10 นก./มล. จำนวน 39 ราย เปรียบเทียบกับการให้ cyclophosphamide ขนาด 100 มก./วัน จำนวน 34 ราย เป็นเวลา 4 เดือน โดยทั้งสองกลุ่มได้รับ prednisolone ขนาด 1 มก./กก./วัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์และปรับลดขนาดยา เมื่อติดตามไป 12 เดือนพบว่ากลุ่มที่ได้ tacrolimus มีอัตราการเกิดโรคสงบร้อยละ 85 และกลุ่มที่ได้ cyclophosphamide มีอัตราการเกิดโรคสงบร้อยละ 65 ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่ากลุ่มที่ได้ tacrolimus เกิดโรคเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²² ต่อมาการศึกษาทดลองแบบสุ่มในประเทศเซอร์เบียโดยใช้ cyclosporine ขนาด 3 มก./กก./วัน ควบคุมระดับยาที่ 80-100 นก./มล. จำนวน 13 ราย เปรียบเทียบกับการให้ azathioprine ขนาด 1.5-2 มก./กก./วัน จำนวน 10 รายเป็นเวลา 6 เดือน พบว่าผู้ป่วย MN ที่ได้รับ cyclosporine มีอัตราการเกิดโรคสงบร้อยละ 80 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ azathioprine มีอัตราการเกิดโรคสงบร้อยละ 93 อย่างไรก็ตามพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²³ ล่าสุดมีการศึกษาการวิเคราะห์ห่อถักเปรียบเทียบระหว่างการให้ CNI กับ cyclophosphamide จำนวน 21 การศึกษา พบว่า cyclosporine และ tacrolimus มีประสิทธิภาพในการทำให้โรคสงบมากกว่า cyclophosphamide รวมทั้งสามารถเพิ่มแอลบูมินในเลือด และลดปริมาณโปรตีนรั่วในปัสสาวะได้มากกว่า แต่พบอัตราการเกิดโรคซ้ำ (relapse) มากกว่า สำหรับผลข้างเคียงพบว่ายากกลุ่ม CNI มีอุบัติการณ์ของภาวะขนตก กรดยูริกในเลือดสูง และความดันโลหิตสูงเพิ่มขึ้น ในขณะที่ cyclophosphamide ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ผมร่วงและตับอักเสบเพิ่มขึ้น²⁴

Rituximab (chimeric murine anti-CD20 antibody) มีบทบาทใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันใน primary MN มากขึ้นทั้งจากการศึกษาแบบติดตามย้อนหลังและการศึกษาแบบทดลองสุ่ม เนื่องจากพบว่าการใช้ rituximab มีประสิทธิภาพทำให้โรคสงบได้ดี โดยมีการศึกษาทดลองแบบสุ่มที่เป็นการศึกษาหลักตั้งนี้ การศึกษาแรก คือ GEMRITUX ในประเทศฝรั่งเศสเป็นการศึกษาในผู้ป่วย primary MN จำนวน 75 รายที่มี GFR มากกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. เปรียบเทียบระหว่างการให้ rituximab ทางหลอดเลือดดำขนาด 375 มก./ตร.ม ในวันที่ 1 และ 8 และการรักษาแบบประคับประคองเพื่อลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะที่ระยะเวลา 6 เดือน แต่เมื่อติดตามต่อเนื่องจนครบ 24 เดือนพบว่ากลุ่มที่ได้รับ rituximab มีการลดลง

ของปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ รวมถึงอัตราการเกิดโรคสงบดีขึ้น และระดับ PLA2Rab ในซีรัมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ผลข้างเคียงจากยาไม่ต่างจากการรักษาแบบประคับประคอง²⁵ ต่อมาในปี พ.ศ. 2562 มีการศึกษาที่ชื่อว่า MENTOR เป็นการศึกษาแบบสุ่มจาก 22 สถาบันในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย primary MN จำนวน 130 รายที่มี GFR มากกว่า 40 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 5 กรัม/วัน เปรียบเทียบระหว่างการให้ rituximab ทางหลอดเลือดดำขนาด 1 กรัม/วัน จำนวน 2 ครั้งห่างกัน 14 วัน และ cyclosporine รับประทานในขนาด 3.5 มก./กก./วันนาน 12 เดือน พบว่าอัตราการเกิดโรคสงบในทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันที่ระยะเวลา 12 เดือน แต่เมื่อติดตามจนครบ 24 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ rituximab มีอัตราการเกิดโรคสงบมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ cyclosporine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในกลุ่มที่โรคสงบ พบว่าระดับ PLA2Rab ในซีรัมของผู้ที่ได้รับ rituximab ลดลงเร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับ cyclosporine รวมทั้งไม่พบความแตกต่างของการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงระหว่างยาทั้ง

2 ชนิด²⁶ การศึกษาล่าสุดชื่อว่า STARMEN เป็นการศึกษาทดลองแบบสุ่มในทวีปยุโรปในผู้ป่วย primary MN ที่ได้รับการยืนยันโดยพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไตจำนวน 86 รายที่มี GFR มากกว่า 45 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 4 กรัม/วัน โดยได้รับยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 2 เดือนและติดตามเป็นเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบระหว่างการให้ corticosteroids ร่วมกับ cyclophosphamide ชนิดรับประทานขนาด 2 มก./กก./วันเป็นเวลา 6 เดือน และการให้ tacrolimus ขนาด 0.05 มก./กก./วันเป็นเวลา 6 เดือนโดยควบคุมระดับยาที่ 5-7 นก./มล. ร่วมกับการให้ rituximab ขนาด 1 กรัมที่เดือนที่ 6 พบว่ากลุ่มที่ได้รับ corticosteroids ร่วมกับ cyclophosphamide ชนิดรับประทานมีอัตราการเกิดโรคสงบมากกว่า 1.44 เท่า (RR 1.44, 95% CI; 1.08-1.92) และสามารถลดระดับ PLA2Rab ในซีรัมได้มากกว่าหลังติดตามนาน 6 เดือน²⁷ จากข้อมูลการศึกษาที่ผ่านมา ได้มีคำแนะนำเกี่ยวกับขนาดและวิธีการให้ยาในผู้ป่วย primary MN ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการดำเนินโรคไตเรื้อรัง ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การให้ยากดภูมิคุ้มกันในการรักษา primary MN (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10)

ยา	ขนาดและวิธีการให้ยา
Cyclophosphamide	แบบเป็นวงรอบ (cyclical protocol) - เดือนที่ 1, 3 และ 5 methylprednisolone ขนาด 1 กรัม/วัน ทางหลอดเลือดดำติดต่อกัน 3 วัน ต่อด้วย prednisolone รับประทานในขนาด 0.5 มก./กก./วัน นาน 27 วัน - เดือนที่ 2, 4 และ 6 Cyclophosphamide รับประทานในขนาด 2.5 มก./กก./วัน นาน 30 วัน
	แบบต่อเนื่อง (continuous protocol) - เดือนที่ 1, 3 และ 5 methylprednisolone ขนาด 1 กรัม/วัน ทางหลอดเลือดดำติดต่อกัน 3 วัน - เดือนที่ 1 - 6 Prednisolone รับประทานขนาด 0.5 มก./กก./วัน โดยให้วันเว้นวัน (จากนั้นลดขนาดยาลง) ร่วมกับ Cyclophosphamide รับประทานในขนาด 1.5 มก./กก./วัน
Rituximab	Rituximab ขนาด 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ 2 ครั้งภายใน 2 สัปดาห์ หรือ Rituximab ขนาด 375 มก./ตร.ม. ทางหลอดเลือดดำ ห่างกันทุก 1 สัปดาห์ จำนวน 1 - 4 ครั้ง
Tacrolimus	Tacrolimus รับประทานขนาด 0.05 - 0.1 มก./กก./วัน (เป้าหมาย คือ trough level 3 - 8 นก./มล.) เป็นเวลา 12 เดือน
Cyclosporine	Cyclosporine รับประทานขนาด 3.5 มก./กก./วัน (เป้าหมาย คือ trough level 125 - 225 นก./มล.)

การรักษาด้วยยากลุ่มอื่น

มีการศึกษาใช้ adrenocorticotrophic hormone (ACTH) ในการรักษาผู้ป่วย MN โดยเชื่อว่า ACTH จะจับกับ melanocortin receptors 1 to 5 (MC1-5R) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง MC1R ซึ่ง

เป็นตัวรับที่อยู่บนผิวของ podocytes และมีบทบาทเกี่ยวกับการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ ซึ่งมีการศึกษาวิจัยโดยให้ ACTH เป็นเวลา 1 เดือน พบว่าสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและเพิ่มระดับแอลบูมินในเลือดได้ แต่เป็นการศึกษาขนาดเล็กและ

จำนวนผู้ป่วยค่อนข้างจำกัดจึงไม่สามารถสรุปประสิทธิภาพของ ACTH ได้อย่างชัดเจน²⁸ จากการศึกษาด้วยการให้ corticosteroids ร่วมกับ mycophenolate mofetil (MMF) พบว่ามีอัตราการเกิดโรคสงบไม่แตกต่างจากการให้ cyclophosphamide แต่พบว่ากลุ่มที่ได้ MMF มีอัตราการเกิดเป็นโรคซ้ำที่ 24 เดือนมากกว่า นอกจากนี้การศึกษาในประเทศจีนพบว่า การให้ corticosteroids ร่วมกับ MMF ในขนาด 2 กรัม/วัน เป็นเวลานาน 6 เดือน มีอัตราการเกิดโรคสงบไม่แตกต่างกับ corticosteroids ร่วมกับ chlorambucil²⁹ นอกจากนี้การศึกษาเปรียบเทียบการให้ MMF ร่วมกับ tacrolimus และการให้ tacrolimus เพียงอย่างเดียว พบว่าอัตราการเกิดโรคซ้ำไม่มีความแตกต่างกัน³⁰ ผลการศึกษาที่แตกต่างกันดังกล่าวอาจเกิดเนื่องจากความแตกต่างทางเชื้อชาติ โดยเฉพาะชาวเอเชียซึ่งอาจตอบสนองต่อยาได้ดีกว่าชาวยุโรป obimutuzumab เป็นยาในกลุ่ม humanized and glycoengineered type II anti-CD20 monoclonal antibody ซึ่งมีตำแหน่ง epitope ที่จับต่างจาก rituximab ที่ผ่านมามีการนำ obimutuzumab มาใช้ในผู้ป่วย refractory MN และมีประวัติแพ้ rituximab ที่เป็น chimeric โดยในการศึกษาแบบย้อนหลังพบว่า obimutuzumab สามารถเพิ่มอัตราการเกิดโรคสงบได้³¹ แต่เนื่องจากประชากรในการศึกษาค่อนข้างน้อยจำกัด ทำให้ต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

การให้ยาละลายลิ่มเลือด

ภาวะเนฟโรติคจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดดำและแดงอุดตันในกลุ่มผู้ป่วย MN ซึ่งความเสี่ยงของโรคส่วนใหญ่เกิดใน 6-12 เดือนหลังมีอาการ โดยมีคำแนะนำว่าผู้ป่วยที่มีระดับแอลบูมินในเลือดน้อยกว่า 2 กรัม/ดล. ควรได้รับยาละลายลิ่มเลือดสำหรับผู้ป่วยที่มีระดับแอลบูมินในเลือดน้อยกว่า 3 กรัม/ดล. การได้รับยาละลายลิ่มเลือดอาจพิจารณาตามความเสี่ยงของหลอดเลือดแดงอุดตัน ร่วมกับการประเมินความเสี่ยงของการมีเลือดออกผิดปกติ ก่อนให้ยาละลายลิ่มเลือด หากผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออกง่ายจะพิจารณาให้ยาต้านเกร็ดเลือดแทนยาละลายลิ่มเลือด

การติดตามการรักษา

ปัจจุบันใช้อาการทางคลินิก ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ และระดับแอลบูมินในเลือดในการรักษาและติดตามอาการของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังมีการใช้ระดับ PLA2Rab ในซีรัมร่วมด้วย เนื่องจากสามารถบอกการตอบสนองต่อการรักษาได้ดี โดยระดับ PLA2Rab ที่ลดลงสัมพันธ์กับตัวโรคที่ดีขึ้น อย่างไรก็ตามยังไม่มีกำหนดระดับของ PLA2Rab ที่ชัดเจนในการระบุถึงการตอบสนองต่อโรคที่ดี โดยขาดคำนิยามของการลดลงของระดับ PLA2Rab ที่ตอบสนองต่อการรักษา แต่มีโดยผู้เชี่ยวชาญให้ความเห็นวาระดับ PLA2Rab

ที่ลดลงจากเดิมร้อยละ 5 -90 บ่งบอกถึงการตอบสนองที่ดีของตัวโรค รวมถึงสามารถใช้บอกถึงการกลับเป็นซ้ำของโรค (relapse) ได้หากมีระดับ PLA2Rab สูงขึ้นระหว่างการรักษาหรือติดตามอาการ

การกลับเป็นซ้ำของโรค (relapse)

ภายหลังการปลูกถ่ายไต

มีการใช้ค่า PLA2Rab ช่วยบอกอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค ภายหลังการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วย primary MN โดยหากตรวจพบ PLA2Rab จะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำประมาณร้อยละ 50 และหากให้ผลลบจะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำประมาณร้อยละ 10 อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีค่าระดับของ PLA2Rab ในซีรัมที่ชัดเจนในการระบุการกลับเป็นซ้ำของโรค รวมถึงยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสรุปได้ว่าการให้ rituximab ก่อนทำการปลูกถ่ายไตในกลุ่มที่เคยมีประวัติการกลับเป็นซ้ำหรือมีผลบวกต่อ PLA2Rab จะมีประสิทธิภาพในการลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค

สรุป

โรคไต membranous nephropathy ชนิดปฐมภูมิ (primary MN) เป็นโรคโกลเมอรูลัสที่พบได้บ่อยในผู้ใหญ่ที่มีอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป โดยมีความชุกเพิ่มขึ้นตามอายุของผู้ป่วย กลไกหลักของการเกิด primary MN เกิดการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนบนผิวของ podocytes โดยเชื่อว่าแอนติบอดีที่สำคัญ คือ PLA2Rab ซึ่งสามารถใช้วินิจฉัยโรค ติดตามการรักษา พยากรณ์โรค และใช้ในการตัดสินใจก่อนการปลูกถ่ายไต ในการตัดสินใจการรักษาจะพิจารณาตามความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง โดยพบว่าการให้ corticosteroids ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ cytotoxic agents, ยากลุ่ม CNI หรือ rituximab มีบทบาทสำคัญในการรักษากลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ซึ่งการพิจารณาใช้ยากกลุ่มใหม่จะต้องคำนึงถึงประสิทธิภาพที่ได้รับจากยา รวมถึงค่าใช้จ่ายและความคุ้มค่าในการเลือกการใช้ยาแต่ละชนิดตามความเหมาะสมของบริบทในแต่ละประเทศ

เอกสารอ้างอิง

1. Parichatikanond P, Chawanasuntorapoj R, Shayakul C, Cheunsuchon B, Vasuvattakul S, Vareesangthip K, et al. An analysis of 3,555 cases of renal biopsy in Thailand. J Med Assoc Thai. 2006;89 suppl 2:106-11.
2. Chawanasuntorapoj R, Chuensuchon B, Kitiyakara C, Thai Glomerular Disease Collaborative Network. Improvement of Clinical Outcome in Kidney Diseases via On-line Thai Glomerular Disease Registry: 2nd Year. 2017.

3. 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(12):3739-46.
4. Satirapoj B. Clinical features and renal pathology of glomerular disease in Phramongkutklao Hospital. *Royal Thai Army Medical Journal*. 2010;63(2):53-64.
5. Cattran DC, Brenchley PE. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. *Kidney Int*. 2017;91(3):566-74.
6. Ronco P, Debiec H. Pathogenesis of membranous nephropathy: recent advances and future challenges. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(4):203-13.
7. Du Y, Li J, He F, Lv Y, Liu W, Wu P, et al. The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(8):e104936.
8. Wiech T, Stahl RAK, Hoxha E. Diagnostic role of renal biopsy in PLA2R1-antibody-positive patients with nephrotic syndrome. *Mod Pathol*. 2019;32(9):1320-8.
9. Tampoia M, Migliucci F, Villani C, Abbracciavento L, Rossini M, Fumarulo R, et al. Definition of a new cut-off for the anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) autoantibody immunoassay in patients affected by idiopathic membranous nephropathy. *J Nephrol*. 2018;31(6):899-905.
10. KDIGO Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S128-39.
11. Tomas NM, Beck LH, Jr., Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2277-87.
12. Sethi S, Debiec H, Madden B, Charlesworth MC, Morelle J, Gross L, et al. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2020;97(1):163-74.
13. Sethi S, Debiec H, Madden B, Vivarelli M, Charlesworth MC, Ravindran A, et al. Semaphorin 3B-associated membranous nephropathy is a distinct type of disease predominantly present in pediatric patients. *Kidney Int*. 2020;98(5):1253-64.
14. Seitz-Polski B, Debiec H, Rousseau A, Dahan K, Zaghrini C, Payre C, et al. Phospholipase A2 Receptor 1 Epitope Spreading at Baseline Predicts Reduced Likelihood of Remission of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(2):401-8.
15. Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1992;42(4):960-6.
16. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Yoshimura A, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int*. 2004;65(4):1400-7.
17. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnolo L, Pozzi C, Passerini P, et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 1984;310:946-50.
18. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int*. 1995;48(5):1600-4.
19. Ponticelli C, Altieri P, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, Melis P, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:444-50.
20. Branten AJ, Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *Q J Med*. 1998;91:359-66.
21. Howman A, Chapman TL, Langdon MM, Ferguson C, Adu D, Feehally J, et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9868):744-51.
22. Chen M, Li H, L XY, Lu FM, Ni ZH, Xu FF, et al. Tacrolimus Combined With Corticosteroids in Treatment of Nephrotic Idiopathic Membranous Nephropathy: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Med Sci*. 2010;339(3):233-8.
23. Naumovic R, Jovanovic D, Pavlovic S, Stosovic M, Marinkovic J, Basta-Jovanovic G. Cyclosporine versus azathioprine therapy in high-risk idiopathic membranous nephropathy patients: A 3-year prospective study. *Biomed Pharmacother*. 2011;65(2):105-10.
24. Qiu TT, Zhang C, Zhao HW, Zhou JW. Calcineurin inhibitors versus cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy: A systematic review and meta-analysis of 21 clinical trials. *Autoimmun Rev*. 2017;16(2):136-45.

25. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):348-58.
26. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;381(1):36-46.
27. Fernandez-Juarez G, Rojas-Rivera J, Logt AV, Justino J, Sevellano A, Caravaca-Fontan F, et al. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2021;99(4):986-98.
28. Lindskog A, Ebefors K, Johansson ME, Stefansson B, Granqvist A, Arnadottir M, et al. Melanocortin 1 receptor agonists reduce proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(8):1290-8.
29. Chan TM, Lin AW, Tang SC, Qian JQ, Lam MF, Ho YW, et al. Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)*. 2007;12(6):576-81.
30. Nikolopoulou A, Condon M, Turner-Stokes T, Cook HT, Duncan N, Galliford JW, et al. Mycophenolate mofetil and tacrolimus versus tacrolimus alone for the treatment of idiopathic membranous glomerulonephritis: a randomised controlled trial. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):352.
31. Sethi S, Kumar S, Lim K, Jordan SC. Obinutuzumab is Effective for the Treatment of Refractory Membranous Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2020;5(9):1515-8.

Kidney Failure and Dialysis in Patients with Human Immune Deficiency Virus Infection

Panumas Kamkhuen, Pornpen Sangthawan

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Prince of Songkhla University, Songkhla, Thailand*

Abstract

Patients with human immune deficiency virus (HIV) infection are at high risk for developing chronic kidney disease and kidney failure. Risk factors include race, HIV related factors such as low CD-4 count and high viral load and other comorbidities including diabetes, hypertension and cardiovascular disease. With highly active antiretroviral therapy (HAART) becomes widely available and accessible, the prognosis and survival of HIV infected patients on dialysis improve considerably. Current evidence suggests no difference in survival between patients who receive hemodialysis and peritoneal dialysis. For hemodialysis, there is very little risk in transmitting HIV in dialysis centers, therefore, the separation of patients and hemodialysis machine are not necessary. The dialyzer can also be safely reused multiple times. For peritoneal dialysis, there may be an increased risk for infection and hospitalization especially among patients who have been on antiviral therapy for only a short period of time, have low CD-4 cell count and high viral load.

Keywords: AIDS; ESKD; ESRD; CKD; RRT; renal replacement therapy; HD; PD

Corresponding author: Pornpen Sangthawan

Email: psangth@yahoo.com



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

โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายและการฟอกไต ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี

ภานุมาศ คำเชื่อน, พรเพ็ญ แสงถวัลย์

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ จ.สงขลา

บทคัดย่อ

ผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีความเสี่ยงในการเกิดโรคไตเรื้อรัง และมีการดำเนินโรคจนเป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจนต้องเข้ารับการรักษาโดยการฟอกไตมากกว่าประชากรทั่วไป โดยมีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ เชื้อชาติ ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี เช่น ปริมาณเม็ดเลือดขาว CD4 ต่ำ ปริมาณเชื้อไวรัสในร่างกายสูง และปัจจัยอื่นๆ เช่น มีโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และโรคหัวใจร่วมด้วย ปัจจุบันมีมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกไตด้วยเครื่องไตเทียมและการล้างไตทางช่องท้องไม่แตกต่างกัน การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมพบการแพร่กระจายเชื้อเอชไอวีในศูนย์ฟอกไตน้อยมาก จึงไม่จำเป็นต้องแยกผู้ติดเชื้อเอชไอวีออกจากผู้ป่วยรายอื่นๆ ไม่ต้องแยกเครื่องไตเทียม สามารถใช้ตัวกรองซ้ำได้ ส่วนการล้างไตทางช่องท้องอาจมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อสูงกว่าประชากรทั่วไป โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เพิ่งได้ยาด้านไวรัสเป็นระยะเวลาไม่นาน มีปริมาณเม็ดเลือดขาว CD4 ต่ำ และปริมาณไวรัสในเลือดสูง

คำสำคัญ: ไตวาย; เอดส์; ไตเสื่อม; บำบัดทดแทนไต

บทนำ

โรคไตเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ติดเชื้อเอชไอวี โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเชื้อชาติแอฟริกันอเมริกันจะพบภาวะ HIV associated nephropathy (HIVAN) ได้บ่อย ซึ่งโรคนี้มีความรุนแรง และเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย นอกจากนี้การติดเชื้อเอชไอวียังสัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพของไตอื่นๆ เช่น HIV immune complex disease of the kidney (HIVICK) และ thrombotic microangiopathy (TMA) อีกทั้งในปัจจุบันมีมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยที่มีประสิทธิภาพสูง (Highly Active Antiretroviral Therapy-HAART) ส่งผลให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยาวนานขึ้น จึงมีโรคร่วมตามอายุที่เพิ่มมากขึ้น เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง และโรคหัวใจ ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคไตเรื้อรัง และมีการดำเนินโรคจนเป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องเข้ารับการรักษาโดยการฟอกไต การฟอกไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวีสามารถทำได้ทั้ง 2 วิธี คือ การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) และ

การล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis) ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปชัดเจนว่าวิธีใดดีกว่ากัน ดังนั้นการเลือกวิธีใดจึงขึ้นอยู่กับความคิดเห็นของผู้ป่วยและครอบครัวเป็นหลัก

อุบัติการณ์ของโรคไตเรื้อรังและโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

ในประเทศไทยจากการศึกษาของ Wannarat Pongpirul และคณะ¹ ปี 2560 เก็บข้อมูลผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รับยาต้านไวรัสจากสถาบันบำราศนราดูร โรงพยาบาลสันป่าตอง จังหวัดเชียงใหม่ และ HIV-Netherlands Australia Thailand Research Collaboration (HIV-NAT) ระหว่างปี 2550-2558 จำนวน 5,430 คน มีระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 49.4 เดือน พบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ติดเชื้อเอชไอวีเท่ากับ 10.39 ต่อหนึ่งพันประชากรต่อปี ระยะเวลาเฉลี่ยในการเกิดโรคไตเรื้อรังเท่ากับ 26.4 เดือน โดยปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ อายุมาก ปริมาณเชื้อไวรัส (Viral load) ในร่างกายสูง เบาหวานและไขมันในเลือดสูง ข้อมูลจาก

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: พรเพ็ญ แสงถวัลย์

อีเมล: psangth@yahoo.com



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

Johns Hopkins HIV Clinical Cohort² Maryland, we measured CKD incidence, glomerular filtration rate (GFR ประเทศสหรัฐอเมริกาพบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ 11.2 ต่อหนึ่งพันประชากรต่อปี การศึกษาของ EuroSIDA³ พบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ 10.5 ต่อหนึ่งพันประชากรต่อปี และการศึกษาของ Center for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems Cohort (CNICS)⁴ พบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ 10.5 ต่อหนึ่งพันประชากรต่อปี

ในอดีต HIVAN เป็นสาเหตุหลักในการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในเชื้อชาติแอฟริกันอเมริกัน ซึ่งสัมพันธ์กับยีน APOL1 แต่หลังจากที่มียาด้านไวรัสพบว่าอัตราการเกิด HIVAN ลดลง

อย่างมาก อย่างไรก็ตามผู้ติดเชื้อเอชไอวียังคงมีความเสี่ยงในการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องเข้ารับการรักษาโดยการฟอกไตมากกว่าประชากรทั่วไป การศึกษาอุบัติการณ์และความเสี่ยงของผู้ติดเชื้อเอชไอวีในการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในประเทศต่างๆ พบอุบัติการณ์แตกต่างกันไปในแต่ละประเทศ (ตารางที่ 1) การศึกษาของ Rasch MG และคณะ⁵ ปี 2557 ในประเทศเดนมาร์กที่เปรียบเทียบผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 5,300 คน กับประชากรทั่วไปจำนวน 53,000 คน พบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีความเสี่ยงมากกว่าประชากรทั่วไปในการเข้ารับการรักษาโดยการฟอกไตฉุกเฉิน 4 เท่า และฟอกไตเรื้อรัง 3 เท่า

ตารางที่ 1 อุบัติการณ์และความเสี่ยงของผู้ติดเชื้อเอชไอวีในการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

ผู้ศึกษา	ปีที่เก็บข้อมูล	ปีที่ตีพิมพ์	ประเทศ	ประชากร	ผลการศึกษา
Loveleen Bansi และคณะ ⁶	2541-2550	2552	อังกฤษ	ผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 21,951 คน	เกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจำนวน 68 คน คิดเป็น 0.5 ต่อหนึ่งพันประชากรต่อปี
Jotwani V. และคณะ ⁷	2539-2547	2555	สหรัฐอเมริกา	ผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 22,156 คน	เกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจำนวน 366 คน คิดเป็น 3 ต่อหนึ่งพันประชากรต่อปี
Bickel M. และคณะ ⁸	2532-2553	2556	เยอรมัน	ผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 9,198 คน	เกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจำนวน 35 คน คิดเป็น 51.5 ต่อหนึ่งแสนประชากรต่อปี
Rasch MG. และคณะ ⁵	2538-2553	2557	เดนมาร์ก	ผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 5,300 คน และประชากรทั่วไปจำนวน 53,000 คน	ผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีความเสี่ยงมากกว่าประชากรทั่วไปในการเข้ารับการรักษาโดยการฟอกไตฉุกเฉิน 4 เท่า และฟอกไตเรื้อรัง 3 เท่า

ความชุกของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการฟอกไตในประเทศไทย

ข้อมูลของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและการล้างไตทางช่องท้องในประเทศไทย รายงานโดยคณะกรรมการการลงทะเบียนการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทย (The Thai Renal Replacement Therapy: TRT) สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย⁹ ดังแสดงในตารางที่ 2 พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตเพิ่มขึ้นทุกปี โดยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง สำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการบำบัด

ทดแทนไตในระหว่างปี 2552 ถึง 2555 พบความชุกของการล้างไตทางช่องท้องมากกว่าการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม หลังจากนั้นในระหว่างปี 2556 ถึง 2558 พบความชุกของการล้างไตทางช่องท้องเท่ากับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ในปี 2558 พบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เข้ารับการรักษาโดยการฟอกไตส่วนใหญ่เป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง โดยมีสาเหตุหลัก 3 อันดับแรก ได้แก่ โรคไตจากความดันโลหิตสูง (Hypertensive nephropathy) ร้อยละ 30.4 โรคไตจากเบาหวาน (Diabetic nephropathy) ร้อยละ 30 และไม่ทราบสาเหตุ ร้อยละ 22.6

ตารางที่ 2 ความชุกของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการฟอกไตในประเทศไทย

ปีที่เก็บข้อมูล	2556	2557	2558	2559	2560	2561	2562
การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม							
ผู้ป่วยทั้งหมด (คน)	47,410	49,719	54,104	34,895	40,505	47,410	49,719
ผู้ติดเชื้อเอชไอวี (คน)	144	167	161	82	115	144	167
ความชุกของผู้ติดเชื้อเอชไอวี (%)	0.30	0.36	0.30	0.23	0.28	0.30	0.36
การล้างไตทางช่องท้อง							
ผู้ป่วยทั้งหมด (คน)	15,746	21,402	24,244	9,509	12,150	15,746	21,402
ผู้ติดเชื้อเอชไอวี (คน)	56	76	86	53	70	56	76
ความชุกของผู้ติดเชื้อเอชไอวี (%)	0.36	0.36	0.35	0.56	0.58	0.36	0.36

ข้อมูลการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทยตั้งแต่ปี 2559 ถึง 2562 พบความชุกของการบำบัดทดแทนไต ซึ่งรวมการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม การล้างไตทางช่องท้อง และการปลูกถ่ายไตเพิ่มมากขึ้นในแต่ละปีโดยมีความชุกต่อ 1 ล้านประชากรในปี 2560, 2561 และ 2562 อยู่ที่ 1,726, 1,942 และ 2,274 คนตามลำดับ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลการตรวจหาเชื้อเอชไอวีในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ในปี 2559, 2560, 2561 และ 2562 พบผลตรวจเป็นบวกร้อยละ 0.1, 0.2, 0.8 และ 0.7 ตามลำดับ

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

ปัจจัยด้านเชื้อชาติ

ปี 2550 ในเมืองบัลติมอร์ รัฐแมริแลนด์ ประเทศสหรัฐอเมริกา Gregory M. Lucas และคณะ¹⁰ 2.3; 95% CI, 1.5–3.4 ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยเชื้อชาติแอฟริกันอเมริกันที่ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 4,509 คน และ ไม่ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 1,746 คน พบว่า ผู้ป่วยเชื้อชาติแอฟริกันอเมริกันที่ติดเชื้อเอชไอวีมีความเสี่ยงในการเข้ารับการรักษาโดยการบำบัดทดแทนไต (Renal replacement therapy) ร้อยละ 1 ต่อปี ความเสี่ยงมากกว่าผู้ป่วยเชื้อชาติแอฟริกันอเมริกันที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี 10 เท่า และ ความเสี่ยงมากกว่าคนผิวขาวที่ติดเชื้อเอชไอวี 30 เท่า ในปีถัดมา Gregory M. Lucas และคณะ² Maryland, we measured CKD incidence, glomerular filtration rate (GFR) ยังได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ติดเชื้อเอชไอวีเชื้อชาติแอฟริกันอเมริกันจำนวน 3,332 คน และผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เป็นคนผิวขาวจำนวน 927 คน พบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีเชื้อชาติแอฟริกันอเมริกันมีความเสี่ยงในการเกิดโรคไตเรื้อรังมากกว่า 2 เท่า มีอัตราการกรองของไตลดลงเร็วกว่า 6 เท่า และมีความเสี่ยงในการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายมากกว่า 50 เท่า ดังนั้นผู้ติดเชื้อเอชไอวีเชื้อชาติแอฟริกันอเมริกันจึงมีความเสี่ยงในการเกิดโรคไตเรื้อรังและมีการดำเนินโรคอย่างรวดเร็ว จนเป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องเข้ารับการรักษาโดยฟอกไตมากกว่าเชื้อชาติอื่นๆ

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี

การศึกษาของ CNICS⁴ พบว่ายาต้านไวรัสมีผลลดการเกิดโรคไตเรื้อรัง โดยอัตราการกรองของไตลดลงในกลุ่มที่ได้ยาต้านไวรัส 1.37 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยาต้านไวรัส 2.18 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร แต่ยาต้านไวรัส Tenofovir และ Ritonavir-boosted protease inhibitor เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคไตเรื้อรัง การศึกษาของ EuroSIDA³ พบว่ายาต้านไวรัส Tenofovir, Indinavir และ Atazanavir เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคไตเรื้อรัง ปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ เป็นโรคไตเรื้อรังจาก HIVAN ปริมาณเชื้อไวรัสในร่างกายนสูง และปริมาณเม็ดเลือดขาว (CD4) ในร่างกายต่ำ

ปัจจัยอื่นๆ

จากการศึกษาพบว่าปัจจัยอื่นๆ ที่อาจส่งผลต่อการดำเนินโรคเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ได้แก่ อายุมาก ประวัติติดยาเสพติด เข้าหลอดเลือดดำ ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับ โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และโรคหัวใจร่วมด้วย ภาวะแอลบูมินในเลือดต่ำ มีโปรตีนรั่วออกมาในปัสสาวะ และ อัตราการกรองของไตน้อยกว่า 60 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร

การตรวจคัดกรองโรคไต

การตรวจพบความผิดปกติของไตตั้งแต่เริ่มต้น ซึ่งส่วนใหญ่ มักไม่แสดงอาการ จะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสม และรวดเร็วมากขึ้น เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดโรคไตเรื้อรังในอนาคต เครื่องมือคัดกรองที่สำคัญได้แก่ การตรวจอัตราการกรองของไตและโปรตีนในปัสสาวะ ควรตรวจทุกรายเมื่อได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อเอชไอวีและตรวจเป็นพื้นฐานก่อนเริ่มให้ยาต้านไวรัส หรือก่อนเปลี่ยนชนิดของยาต้านไวรัส โดยควรได้รับการตรวจอย่างน้อยปีละครั้ง ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ อายุมากกว่า 60 ปี อัตราการกรองของไตน้อยกว่า 70 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับ

เป็นเบาหวาน ความดันโลหิตสูง หรือมีประวัติโรคหัวใจ ควรได้รับการตรวจอย่างน้อยปีละ 2 ครั้ง¹¹

พยากรณ์โรคในผู้ป่วยฟอกไต

การศึกษาอัตราการรอดชีวิตในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาโดยการฟอกไตตั้งแต่ก่อนที่จะมีyardánไวรัสจนถึงหลังจากมีyardánไวรัสแสดงในตารางที่ 3 ก่อนที่จะมีyardánไวรัสผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาโดยการฟอกไตมีอัตราการรอดชีวิตต่ำหลังจากมีyardánไวรัสอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น การศึกษาของ Tejinder S. Ahuja และคณะ¹² ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและได้รับยาด้านไวรัสมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยาด้านไวรัส โดยเมื่อพิจารณาเป็นช่วงระยะเวลาพบว่าปี 2553 ก่อนที่จะมีyardánไวรัส อัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี ร้อยละ 56

อัตราการเสียชีวิต 458 เหตุการณ์ต่อหนึ่งพันประชากรต่อปี และในปี 2542 หลังจากมีyardánไวรัส อัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี ร้อยละ 74 อัตราการเสียชีวิต 240 เหตุการณ์ต่อหนึ่งพันประชากรต่อปี ในขณะที่การศึกษาของ Mohamed G. Atta และคณะ¹³ particularly in urban areas with high rates of poverty and injection drug use. It is unknown how the widespread use of highly active antiretroviral therapy (HAART ในเมืองบัลติมอร์ รัฐแมริแลนด์ สหรัฐอเมริกา พบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและการล้างไตทางช่องท้องก่อนและหลังมีyardánไวรัสอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน ซึ่งสาเหตุเกิดจากการเข้าถึงการรักษาโดยยาด้านไวรัสไม่ทั่วถึง สรุปได้ว่าพยากรณ์โรคและอัตราการรอดชีวิตในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาโดยการฟอกไตดีขึ้นเมื่อเทียบกับในอดีต โดยมีปัจจัยที่สำคัญ คือ ความก้าวหน้าในการรักษาโดยการให้ยาด้านไวรัส และ การเข้าถึงยาได้มากขึ้น

ตารางที่ 3 แสดงอัตราการรอดชีวิตในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาโดยการฟอกไต

ผู้ศึกษา	ปีที่เก็บข้อมูล	ปีที่ตีพิมพ์	ประเทศ	ประชากร	ผลการศึกษา
Josie A. TEBBEN และคณะ ¹⁴	2530-2535	2536	สหรัฐอเมริกา	ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาโดยการล้างไตทางช่องท้องจำนวน 39 คน	อัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี ร้อยละ 58 อัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี ร้อยละ 54
Onyekachi Ifudu และคณะ ¹⁵	ไม่มีข้อมูล	2540	สหรัฐอเมริกา	ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 34 คน	อัตราการรอดชีวิตสูงขึ้นในปี 2533 เมื่อเทียบกับปี 2523 สาเหตุไม่ชัดเจน อาจเกิดจากหลายปัจจัย เช่น การใช้ตัวกรองที่มี biocompatibility สูง
Tejinder S. Ahuja และคณะ ¹²	2535-2540	2543	สหรัฐอเมริกา	ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 22 คน	ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาด้านไวรัสมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยาด้านไวรัส
Tejinder S. AHUJA และคณะ ¹⁶	2528-2542	2545	สหรัฐอเมริกา	ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 6,166 คน	ปี 2533 อัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี ร้อยละ 56, อัตราการเสียชีวิต 458 เหตุการณ์ต่อหนึ่งพันประชากรต่อปี ปี 2542 อัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี ร้อยละ 74, อัตราการเสียชีวิต 240 เหตุการณ์ต่อหนึ่งพันประชากรต่อปี
Mohamed G. Atta และคณะ ¹³	2531-2547	2550	บัลติมอร์ รัฐแมริแลนด์ สหรัฐอเมริกา	ผู้ติดเชื้อเอชไอวีเชื้อชาติแอฟริกันอเมริกัน จำนวน 162 คน ได้รับการรักษา โดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมร้อยละ 94 การล้างไตทางช่องท้อง ร้อยละ 6	ก่อนมีyardánไวรัส ระยะเวลาการรอดชีวิต 22.4 เดือน หลังมีyardánไวรัส ระยะเวลาการรอดชีวิต 19.9 เดือน ระยะเวลาการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน เกิดจากการเข้ารับการรักษายาต้านไวรัสไม่ทั่วถึง
M. Rivera Gorrin และคณะ ¹⁷	2538-2550	2551	แคนาดา	ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาโดยการล้างไตทางช่องท้องจำนวน 8 คน	อัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี ร้อยละ 100 อัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี ร้อยละ 62.5 อัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี ร้อยละ 50

การอยู่รอดของผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไต

มีการศึกษาเปรียบเทียบผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เข้ารับการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและการล้างไตทางช่องท้อง พบว่าอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 4 ดังนั้นการจะเลือกวิธีใดจึงขึ้นอยู่กับการตัดสินใจของผู้ป่วยและครอบครัว

เป็นหลัก ไม่ได้ขึ้นกับการติดเชื้อเอชไอวี ในอดีตมีความวิตกกังวลเรื่องการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจะทำให้เชื้อเอชไอวีมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้นจากการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวให้ปล่อย cytokines ต่างๆ ในปัจจุบันไม่พบลักษณะดังกล่าวในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัส

ตารางที่ 4 การศึกษาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เข้ารับการรักษาโดยการฟอกไต

ผู้ศึกษา	ปีที่เก็บข้อมูล	ปีที่ตีพิมพ์	ประเทศ	ประชากร	HD	PD	อัตราการรอดชีวิต
PAUL L. KIMMEL และคณะ ¹⁸	กุมภาพันธ์ 2527-เมษายน 2535	2536	สหรัฐอเมริกา	ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจำนวน 392 คน ติดเชื้อเอชไอวี 31 คน คิดเป็น ร้อยละ 7.9	23	8	ไม่ต่างกัน
Tejinder S. Ahuja และคณะ ¹⁹	ธันวาคม 2538-ธันวาคม 2542	2546	สหรัฐอเมริกา	ผู้ป่วย HIVAN ที่เป็นไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจำนวน 6,053 คน	5,338	715	ไม่ต่างกัน
Tayebeh Soleymanian และคณะ ²⁰	มกราคม 2532-พฤศจิกายน 2547	2549	อิหร่าน	ผู้ติดเชื้อ เอชไอวีที่เป็นไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจำนวน 15 คน	8	7	ไม่ต่างกัน

การตรวจหาเชื้อเอชไอวีในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไต

The centers for disease control and prevention (CDC) แนะนำให้ตรวจหาเชื้อเอชไอวีในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไตโดยต้องได้รับความยินยอมจากผู้ป่วย ซึ่งหากพบว่ามีการติดเชื้อเอชไอวีจะได้รับยาต้านไวรัสทำให้อัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น ในประเทศไทยตามข้อแนะนำเวชปฏิบัติการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม พ.ศ. 2557 แนะนำให้มีการตรวจคัดกรองหาเชื้อเอชไอวีในผู้ป่วยใหม่ทุกราย พร้อมตรวจซ้ำทุก 6-12 เดือนในรายที่ไม่พบการติดเชื้อ และให้การรักษาตามความเหมาะสมในรายที่พบเชื้อ

การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

การแพร่กระจายของเชื้อเอชไอวีในศูนย์ฟอกเลือด

การแพร่กระจายของเชื้อเอชไอวีไปในศูนย์ฟอกเลือดพบได้น้อยมาก มีรายงานในประเทศอาเจนตินา โคลัมเบีย อียิปต์ และซาอุดีอาระเบีย ซึ่งเกิดจากการไม่ปฏิบัติตาม standard infection-control procedures ได้แก่ มีการใช้เข็มหรืออุปกรณ์ฟอกเลือดซ้ำ และการให้น้ำยาฆ่าเชื้อที่มีประสิทธิภาพต่ำ²¹ ดังนั้นการป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อเอชไอวีในศูนย์ฟอกเลือดทำได้โดยปฏิบัติตาม standard infection-control procedures อย่างเคร่งครัด ซึ่งจะมีความปลอดภัยทั้งกับบุคลากรและผู้ป่วยรายอื่นๆ สำหรับประเทศไทย ไม่มีรายงานการแพร่กระจายของเชื้อเอชไอวีในศูนย์ฟอกเลือด

การแยกผู้ติดเชื้อเอชไอวีในศูนย์ฟอกเลือดและการใช้ตัวกรองซ้ำ

CDC ไม่แนะนำให้มีการแยกผู้ติดเชื้อเอชไอวีออกจากผู้ป่วย

รายอื่นๆ รวมถึงไม่ต้องแยกเครื่องไตเทียม และยังสามารถใช้ตัวกรองซ้ำได้ถ้าวิธีการล้างตัวกรองได้มาตรฐานและไม่เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อให้กับบุคลากร แต่ในปัจจุบันตัวกรองมีราคาถูกลง ศูนย์ฟอกเลือดหลายๆ แห่งจึงไม่ใช้ตัวกรองซ้ำ²²

เส้นฟอกเลือด (Vascular access)

Michael A. Curi และคณะ²³ we retrospectively reviewed our results. \nMethods: Between June 1993 and March 1997, the charts of 104 patients (HIV+, n = 42; HIV-, n = 62) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่เข้ารับการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 104 ราย ติดเชื้อเอชไอวี 42 ราย และไม่ติดเชื้อเอชไอวี 62 ราย เปรียบเทียบระหว่างเส้นฟอกเลือดชนิด Arteriovenous fistula (AVF) และ Arteriovenous graft (AVG) พบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ทำเส้นฟอกเลือดชนิด AVF มี patency rate และอัตราการติดเชื้อไม่แตกต่างกันกับผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี ในขณะที่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ทำเส้นฟอกเลือดชนิด AVG มี patency rate ต่ำกว่า และอัตราการติดเชื้อสูงกว่าผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี ดังนั้นจึงแนะนำให้ทำเส้นฟอกเลือดชนิด AVF ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เข้ารับการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

อัตราการรอดชีวิต

การศึกษาของ Jerome Tourret และคณะ²⁴ ปี 2549 ในประเทศฝรั่งเศส ศึกษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เข้ารับการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 164 คน เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 584 คน เก็บข้อมูลตั้งแต่ มกราคม 2545

ถึงมกราคม 2547 พบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี ร้อยละ 93.8 ± 1.9 และอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี ร้อยละ 89.4 ± 2.4 ไม่แตกต่างกันกับผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี โดยผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีอัตราการเสียชีวิตมากขึ้นในผู้ป่วยที่ปริมาณเม็ดเลือดขาว CD4 ต่ำ ปริมาณไวรัสในร่างกายน้อย ไม่ได้รับยาต้านไวรัส และมีการติดเชื้อฉวยโอกาส การศึกษาของ Marie Patrice Halle และคณะ²⁵ sex, co morbidities, year of dialysis initiation and haemodialysis unit. Relevant data at the time of haemodialysis initiation and during the first year of haemodialysis was noted. Survival was analysed using the Kaplan Meier and Cox regression hazard ratio estimator. A p value < 0.05 was considered statistically significant. Results: A total of 57 patients with HIV and 57 without HIV were included. Mean age was 46.25 ± 11.41 years, and 52.6% were females in both groups. HIV nephropathy (50.9% ปี 2561 ในสาธารณรัฐแคว้นเม็กซิโก ศึกษาผู้ติดเชื้อ เอชไอวีจำนวน 57 คน เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีจำนวนเท่ากัน ที่ได้รับการรักษาโดยการ ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เก็บข้อมูลตั้งแต่ มกราคม 2550 ถึงมีนาคม 2558 พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีในผู้ติดเชื้อเอชไอวีแนวโน้มต่ำกว่าผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี (ร้อยละ 61.4 และ ร้อยละ 78.9 ตามลำดับ) แต่ ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ปัจจัยที่เพิ่มอัตราการเสียชีวิตได้แก่การไม่ได้รับยาต้านไวรัสก่อนเริ่มการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดคือจำนวนประชากรที่ใช้ในการศึกษาน้อยและระยะเวลาติดตามผู้ป่วยสั้น ดังนั้นข้อมูลจากการศึกษาในปัจจุบันจึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่าอัตราการรอดชีวิตของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแตกต่างจากผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีหรือไม่ อย่างไรก็ตามปัจจัยสำคัญที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต คือ การได้รับยาต้านไวรัส

การล้างไตทางช่องท้อง

การล้างไตทางช่องท้องเป็นวิธีการฟอกไตที่ราคาไม่แพง เรียนรู้ง่าย สามารถทำได้ที่บ้าน บุคลากรทางการแพทย์สัมผัสกับเลือดของผู้ป่วยน้อยกว่า โรงพยาบาลในประเทศไทย เช่น โรงพยาบาลสงขลานครินทร์จึงเลือกวิธีการล้างไตทางช่องท้องในผู้ติดเชื้อเอชไอวีเป็นหลัก

การแพร่กระจายของเชื้อเอชไอวีในน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง

ในยุคก่อนที่จะมียาต้านไวรัส มีรายงานการพบเชื้อเอชไอวีในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่ใช้แล้ว²⁶ แต่หลังจากที่มียาต้านไวรัส ก็ไม่มีรายงานการพบเชื้ออีก ดังนั้นการล้างไตทางช่องท้องในผู้ติดเชื้อเอชไอวีจึงมีความปลอดภัย โดยมีขั้นตอนการปฏิบัติและการกำจัดน้ำยาที่ใช้แล้วเหมือนผู้ป่วยทั่วไป

การติดเชื้อในช่องท้อง อัตราการนอนโรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิต

การศึกษาของ Rakhi Khanna และคณะ²⁷ ปี 2548 ในผู้ที่ได้รับการรักษาโดยการล้างไตทางช่องท้องจำนวน 488 คน ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 53 คน พบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีการติดเชื้อในช่องท้อง การนอนโรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิตมากกว่า โดยปริมาณเม็ดเลือดขาว CD4 สูง และการได้รับยาต้านไวรัส สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่เพิ่มมากขึ้น การศึกษาของ Kwazi C. Z. Ndlovu และคณะ²⁸ ปี 2559 ในประเทศแอฟริกาใต้ศึกษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 70 คน เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีจำนวนเท่ากันที่ได้รับการรักษาโดยการล้างไตทางช่องท้อง พบว่าอัตราการเกิด technique failure (catheter removal due to mechanical complications or infection) ไม่แตกต่างกัน แต่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีการติดเชื้อในช่องท้อง การนอนโรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิตมากกว่า โดยปัจจัยที่มีผล ได้แก่ การได้ยาต้านไวรัสเป็นระยะเวลาน้อยกว่า 1 ปี ปริมาณเม็ดเลือดขาว CD4 น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร และปริมาณไวรัสมากกว่า 1000 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร สำหรับการติดเชื้อในช่องท้องไม่พบความแตกต่างของเชื้อในผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี โดยเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ร้อยละ 25.9 และ 31.0 ตามลำดับ (p 0.653) เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ร้อยละ 48.1 และ 38.1 ตามลำดับ (p 0.409) เชื้อรา ร้อยละ 3.7 และ 0 ตามลำดับ (p 0.391)

สรุป

ผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีความเสี่ยงในการเกิดโรคไตเรื้อรัง และการดำเนินโรคจนเป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจนต้องเข้ารับการรักษาโดยการฟอกไตมากกว่าประชากรทั่วไป โดยมีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ เชื้อชาติ ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี เช่น ปริมาณเม็ดเลือดขาว CD4 ต่ำ ปริมาณเชื้อไวรัสในร่างกายน้อย และปัจจัยอื่นๆ เช่น มีโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และโรคหัวใจร่วมด้วย ปัจจุบันมียาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงและสามารถเข้าถึงได้มากขึ้น ทำให้พยากรณ์โรคและอัตราการรอดชีวิตของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาโดยการฟอกไตดีขึ้น โดยวิธีฟอกไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวีสามารถทำได้ทั้ง 2 วิธี คือ การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและการล้างไตทางช่องท้อง การศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมพบการแพร่กระจายเชื้อเอชไอวีในศูนย์ฟอกไตน้อยมาก จึงไม่จำเป็นต้องแยกผู้ติดเชื้อเอชไอวีออกจากผู้ป่วยรายอื่นๆ ไม่ต้องแยกเครื่องไตเทียม สามารถใช้ตัวกรองซ้ำได้ และแนะนำให้ทำเส้นฟอกเลือดชนิด AVF ส่วนการล้างไตทางช่องท้องอาจมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อสูงกว่าประชากรทั่วไป โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เพิ่งได้ยาต้านไวรัสเป็นระยะเวลาไม่นาน มีปริมาณเม็ดเลือดขาว CD4 ต่ำ และ ปริมาณไวรัสในเลือดสูง

เอกสารอ้างอิง

- Pongpirul W, Pongpirul K, Ananworanich J, Klinbuayaem V, Avihingsanon A, Prasithsirikul W. Chronic kidney disease incidence and survival of Thai HIV-infected patients: AIDS 2017;32:393-8.
- Lucas GM, Lau B, Atta MG, Fine DM, Keruly J, Moore RD. Chronic kidney disease incidence, and progression to end stage renal disease in HIV infected individuals: A tale of two races. J INFECT DIS 2008;197:1548-57.
- Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. AIDS 2010;24:1667-78.
- Kalayjian RC, Lau B, Mehekano RN, Crane HM, Rodriguez B, Salata RA, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. AIDS 2012;26:1907-15.
- Rasch MG, Helleberg M, Feldt-Rasmussen B, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, et al. Increased risk of dialysis and end-stage renal disease among HIV patients in Denmark compared with the background population. ndt 2014;29:1232-8.
- Bansi L, Hughes A, Bhagani S, Mackie NE, Leen C, Levy J, et al. Clinical epidemiology of HIV-associated end-stage renal failure in the UK. AIDS 2009;23:2517-21.
- Jotwani V, Li Y, Grunfeld C, Choi AI, Shlipak MG. Risk factors for ESRD in HIV-Infected Individuals: Traditional and HIV-related factors. AJKD 2012;59:628-35.
- Bickel M, Marben W, Betz C, Khaykin P, Stephan C, Gute P, et al. End-stage renal disease and dialysis in HIV-positive patients: observations from a long-term cohort study with a follow-up of 22 years. HIV Med 2013;14:127-35.
- คณะกรรมการการลงทะเบียนการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทย (TRT). Thailand renal replacement therapy: year 2015 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย; 2559. [เข้าถึงเมื่อ 29 เมษายน 2563]. เข้าถึงได้จาก: <https://www.nephrothai.org/ฐานข้อมูลโรคไต>
- Lucas GM, Mehta SH, Atta MG, Kirk GD, Galai N, Vlahov D, et al. End-stage renal disease and chronic kidney disease in a cohort of African-American HIV-infected and at-risk HIV-seronegative participants followed between 1988 and 2004. AIDS 2007;21:2435-43.
- Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, Estrella MM, Fogo AB, Naicker S, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a kidney disease improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. Kidney Int 2018;93:545-59.
- Ahuja TS, Borucki M, Grady J. Highly active antiretroviral therapy improves survival of HIV-infected hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2000;36:574-80.
- Atta MG, Fine DM, Kirk GD, Mehta SH, Moore RD, Lucas GM. Survival during renal replacement therapy among African Americans infected with HIV Type 1 in urban Baltimore, Maryland. Clin Infect Dis 2007;45:1625-32.
- Tebben JA, Rigsby MO, Selwyn PA, Brennan N, Kliger A, Finkelstein FO. Outcome of HIV infected patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Kidney Int 1993;44:191-8.
- Onyekachi I, Mayers JD, Matthew JJ, Macey LJ, Breznsnyak W, Reydel C, et al. Uremia therapy in patients with end-stage renal disease and human immunodeficiency virus infection: has the outcome changed in the 1990s? Am J Kidney Dis 1997;29:549-52.
- Ahuja TS. Changing trends in the survival of dialysis patients with human immunodeficiency virus in the United States. J Am Soc Nephrol 2002;13:1889-93.
- Rivera Gorin M, Merino Rivas JL, Alarcón Garcelán MC, Galeano Alvarez C, Manuel O, Teruel Briones JL, et al. Outcome of HIV-infected patients of peritoneal dialysis: experience in a center and literature review. Nefrologia 2008;28:505-10.
- Kimmel PL, Umana WO, Simmens SJ, Watson J, Bosch JP. Continuous ambulatory peritoneal dialysis and survival of HIV infected patients with end-stage renal disease. Kidney Int 1993;44:373-8.
- Ahuja TS, Collinge N, Grady J, Khan S. Is dialysis modality a factor in survival of patients with ESRD and HIV-associated nephropathy? Am J Kidney Dis 2003;41:1060-4.
- Soleymanian T, Raman S, Shannaq FN, Richardson R, Jassal SV, Bargman J, et al. Survival and morbidity of HIV patients on hemodialysis and peritoneal dialysis: one center's experience and review of the literature. Int Urol Nephrol 2006;38:331-8.
- El Sayed NM, Gomas PJ, Beck Sagué CM, Dietrich U, von Briesen H, Osmanov S, et al. Epidemic transmission of human immunodeficiency virus in renal dialysis centers in Egypt. J INFECT DIS 2000;181:91-7.
- Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. MMWR Recomm Rep 2001;50:1-43.

23. Curi MA, Pappas PJ, Silva MB, Patel S, Padberg FT, Jamil Z, et al. Hemodialysis access: Influence of the human immunodeficiency virus on patency and infection rates. *J Vasc Surg* 1999;29:608–16.
24. Tourret J, Tostivint I, du Montcel ST, Bragg-Gresham J, Karie S, Vigneau C, et al. Outcome and prognosis factors in HIV-Infected hemodialysis patients. *CJASN* 2006;1:1241–7.
25. Halle MP, Edjomo AM, Fouda H, Djantio H, Essomba N, Ashuntantang GE. Survival of HIV infected patients on maintenance hemodialysis in Cameroon: a comparative study. *BMC Nephrol* 2018;19:166.
26. Ahuja TS, O'Brien WA. Special issues in the management of patients with ESRD and HIV infection. *Am J Kidney Dis* 2003;41:279-91.
27. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV medicine association of the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59:96–138.
28. Ndlovu KCZ, Assounga A. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in patients with HIV and end-stage renal failure. *Perit Dial Int* 2017;37:321–30.

MicroRNAs in Acute Kidney Injury

Thanawat Phulkerd, Nattachai Srisawat

*Division of Nephrology, Department of medicine, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand*

Abstract

Acute kidney injury (AKI) is a common and significant problem. The pathophysiology of AKI involves hemodynamic change, cellular immune response, inflammation and obstruction of tubular cell. Following an episode of AKI, it results in the dedifferentiation, proliferation and redifferentiation of renal tubular epithelial cells. The diagnosis of AKI is traditionally based on levels in serum creatinine that in later years efforts in developing new biomarkers of AKI to detect injury prior to elevated levels in serum creatinine. The new biomarkers include NGAL and KIM-1. However, these biomarkers still lack precision in explaining the cause of AKI. Accordingly, cellular biology was initiated and then discovered an association between microRNAs and acute kidney injury at proximal tubule of mice. MicroRNAs are small non-coding RNA molecule, but it has an influence in controlling protein synthesis in translation process of cell and has led to the different gene expression. The majority of miRNAs are found in the cytoplasm of cell but they can also be found outside the cell, for example, blood and other body fluids (urine and breast milk). As microRNAs outside the cell are in a remarkably stable form and have distinct expression profile among different fluids, the microRNAs in blood and urine become a potential biomarker for the diagnosis of AKI. This promising tool can be used to predict AKI before serum creatinine rising. In the future, new interventions should be developed for inhibiting or activating microRNAs in the cell so that they can reduce severity of AKI and reduce risk for developing progressive chronic kidney disease.

Keywords: miRNA; microRNA; acute kidney injury

Corresponding authors: Nattachai Srisawat
Email: nattachai.sr@chula.ac.th



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

ไมโครอาร์เอ็นเอในภาวะไตวายเฉียบพลัน

ธนวรรธ พูลเกิด, ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นปัญหาที่พบบ่อยซึ่งมีกลไกการเกิดประกอบด้วย การเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนโลหิต การตอบสนองของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน การอักเสบและอุดตันของเซลล์เยื่อบุท่อไต หลังจากนั้นจะมีการฟื้นตัวของไตโดยเริ่มจากเซลล์เยื่อบุท่อไตส่วนต้นเกิดภาวะสูญเสียการแบ่งตัวและเปลี่ยนแปลงของเซลล์ชั่วคราว ต่อมาเกิดการเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็วและการเปลี่ยนสภาพกลับของเซลล์เยื่อบุท่อไตให้เหมือนเดิม โดยทั่วไปการวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันจะใช้ค่าครีเอตินินในเลือดเป็นเกณฑ์ ต่อมาเริ่มมีการค้นพบตัวชี้วัดทางชีวภาพเพื่อตรวจพบการอักเสบของไตก่อนค่าครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นเช่น เอ็นกาเว(NGAL) คิมวัน (KIM-1) เป็นต้น แต่เนื่องจากภาวะไตวายเฉียบพลันมีหลายสาเหตุซึ่งการใช้ตัวชี้วัดทางชีวภาพไม่สามารถอธิบายได้หมด จึงเริ่มมีการศึกษาในระดับเซลล์และพบความสัมพันธ์ระหว่างไมโครอาร์เอ็นเอกับภาวะไตวายเฉียบพลันครั้งแรกที่บริเวณท่อไตส่วนต้นของหนูทดลอง โดยไมโครอาร์เอ็นเอเป็นอาร์เอ็นเอขนาดเล็กที่ไม่ได้ถูกถอดรหัสเป็นโปรตีนแต่มีผลต่อการควบคุมการสร้างโปรตีนที่เพิ่มขึ้นหรือลดลงในเซลล์และนำไปสู่การแสดงออกของยีนที่แตกต่างกัน หลังจากนั้นได้พบไมโครอาร์เอ็นเอหลายชนิดเพิ่มขึ้นซึ่งนำไปสู่การค้นหาในมนุษย์ ไมโครอาร์เอ็นเอส่วนมากพบในไซโตพลาสซึมของเซลล์แต่สามารถพบนอกเซลล์ได้เช่น เลือด หรือของเหลวที่หลั่งออกมาจากร่างกายได้แก่ ปัสสาวะ น้ำนม เป็นต้น ซึ่งไมโครอาร์เอ็นเอนอกเซลล์มีลักษณะที่เสถียรและมีการแสดงออกที่แตกต่างกัน ปัจจุบันจึงได้มีการนำเลือดและปัสสาวะมาใช้ตรวจหาไมโครอาร์เอ็นเอ ซึ่งประโยชน์จากการพบความสัมพันธ์ของชนิดไมโครอาร์เอ็นเอในภาวะไตวายเฉียบพลันสามารถช่วยในการวินิจฉัยการอักเสบของไตก่อนที่ค่าครีเอตินินจะเพิ่มขึ้นและในอนาคตถ้าสามารถยับยั้งหรือกระตุ้นไมโครอาร์เอ็นเอที่เกี่ยวข้องโดยตรงสามารถนำไปสู่การลดอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันหรือลดความรุนแรงของไตวายเฉียบพลันที่จะกลายเป็นโรคไตวายเรื้อรังได้

คำสำคัญ: ไมโครอาร์เอ็นเอ; ไตวายเฉียบพลัน; ไตบาดเจ็บ; ไตเสื่อม

บทนำ

ไตวายเฉียบพลัน เป็นภาวะที่พบบ่อยและเป็นปัญหาที่สำคัญ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยระยะวิกฤต จากรายงานพบประมาณ 20% - 50% ของผู้ป่วยระยะวิกฤตทั่วโลก และมีการศึกษาระบาดวิทยาของภาวะไตวายเฉียบพลันของกลุ่มผู้ป่วยระยะวิกฤตในประเทศไทยโดยการศึกษาชิ้น¹ พบการเกิดไตวายเฉียบพลันทั้งหมด 52.9% โดยแบ่งเป็นระยะที่หนึ่ง 7.5% ระยะที่สอง 16.5% และระยะที่สาม 28.9% ไตวายเฉียบพลัน คือภาวะที่เกิดจากการ

สูญเสียความสามารถของไตอย่างเฉียบพลันในการขจัดของเสีย เช่น ยูเรีย รวมทั้งการสูญเสียความสามารถในการควบคุมสารน้ำและเกลือแร่ โดยเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน² จากการเปลี่ยนแปลงของค่าครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตรใน 48 ชั่วโมง หรือเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เท่าจากค่าครีเอตินินเดิม หรือมีปัสสาวะออกน้อยกว่า 0.5 มิลลิตร/กิโลกรัม/ชั่วโมงในเวลา 6 ชั่วโมง โดยภาวะนี้ได้แบ่งระยะความรุนแรงเป็น 3 ระดับดังตารางที่ 1

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์

อีเมล: nattachai.sr@chula.ac.th



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

ตารางที่ 1 ระยะความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลัน (Staging severity of AKI)

ระยะไตวาย	ระดับครีเอตินินในเลือด (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	ปริมาณปัสสาวะ (มิลลิลิตร)
1	1.5-1.9 เท่าจากค่าครีเอตินินเดิม หรือเพิ่มขึ้น ≥ 0.3 มก./ดล.	< 0.5 มล./กก./ชม. ใน 6-12 ชม.
2	2.0-2.9 เท่าจากค่าครีเอตินินเดิม	< 0.5 มล./กก./ชม. มากกว่าหรือเท่ากับ 12 ชม.
3	3.0 เท่าจากค่าครีเอตินินเดิม หรือระดับครีเอตินินในเลือด ≥ 4 มก./ดล. หรือผู้ป่วยที่เริ่มล้างไต	< 0.3 มล./กก./ชม. มากกว่าหรือเท่ากับ 24 ชม. หรือ ปัสสาวะไม่ออก (anuria) มากกว่าหรือเท่ากับ 12 ชม.

กลไกพยาธิสรีรวิทยาของภาวะไตวายเฉียบพลัน

มีกลไกหลักที่เกี่ยวข้องดังต่อไปนี้³

1. การเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนโลหิต (hemodynamic change) ที่ส่งผลต่อการไหลเวียนเลือดของไต⁴

- 1.1 Tubuloglomerular feedback และการเพิ่มขึ้นของอะดีโนซีน (Adenosine): ภาวะ Tubuloglomerular feedback ถูกกระตุ้นจากการที่มีความผิดปกติในการดูดซึมของโซเดียมที่บริเวณท่อไตส่วนต้น ส่วนการเพิ่มขึ้นของอะดีโนซีนทำให้หลอดเลือดที่ไตหดตัวซึ่งส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนโลหิต
- 1.2 การทำงานเพิ่มขึ้นของระบบประสาทซิมพาเทติกและการหลังเพิ่มขึ้นของแองจิโอเทนซิน 2 (angiotensin II)
- 1.3 มีการหลังเพิ่มขึ้นของเอนโดทีลิน (endothelin) โปรสตาแกลนดิน (Prostaglandin) และสารชักนำการกระตุ้นเกล็ดเลือด (Platelet activated factor)
- 1.4 มีการบวมและตายของเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cell) ร่วมกับอาจมีการเพิ่มขึ้นของความดันนอกเส้นเลือดและส่งผลต่อการไหลเวียนของหลอดเลือดฝอยเพอริทิวบูลาร์ (peritubular capillaries)

2. การตอบสนองของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน (the cellular immune response)

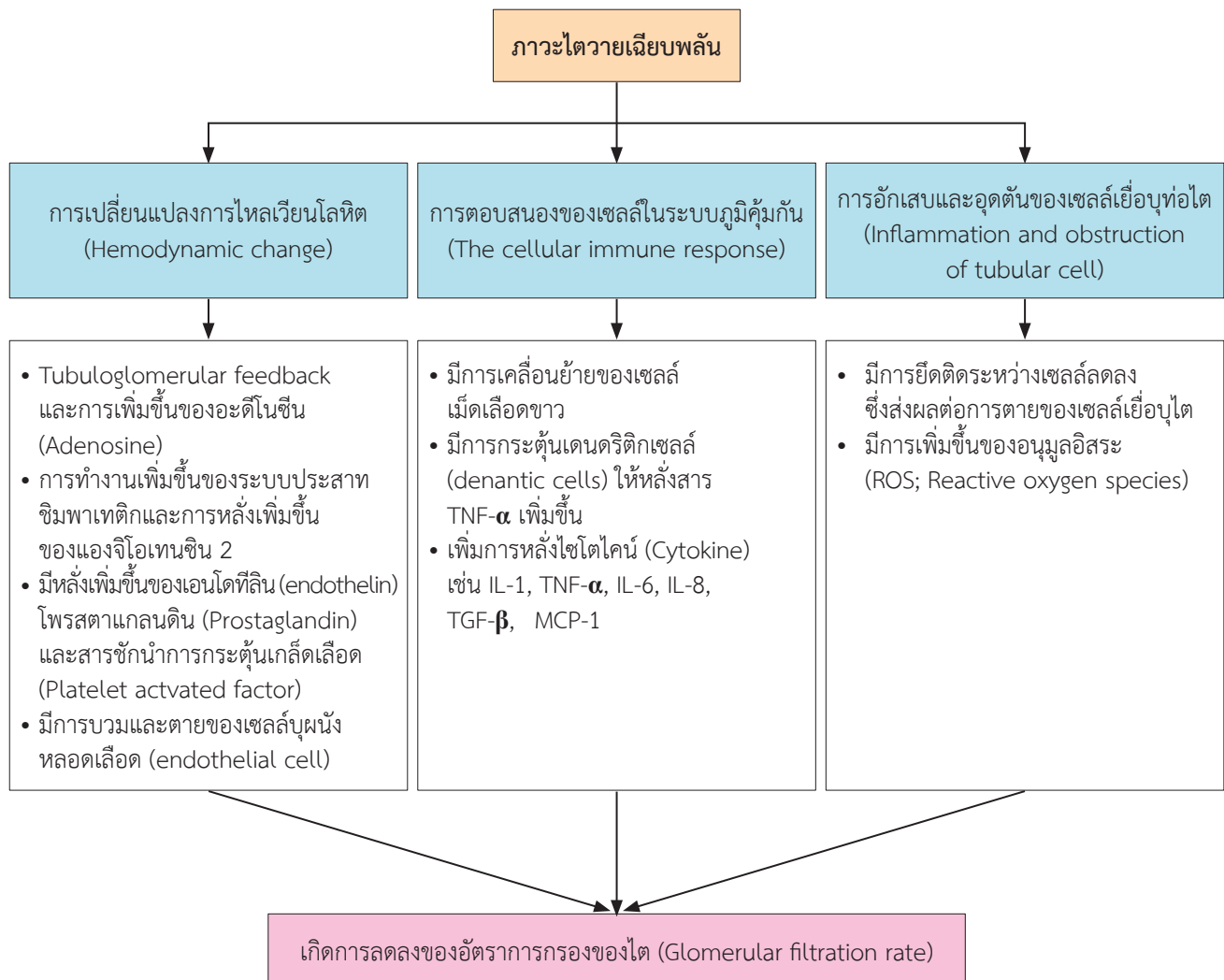
- 2.1 มีการเคลื่อนย้ายของเซลล์เม็ดเลือดขาวซึ่งเม็ดเลือดขาวที่มีการตอบสนองก่อนคือนิวโทรฟิล โดยจะมารวมกันบริเวณ interstitium ของไตและมีการหลั่งสารกระตุ้น

ทำให้เกิดการอักเสบและชักนำเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดอื่นให้มาบริเวณดังกล่าว หลังจากนั้นเซลล์เม็ดเลือดขาวที่เคลื่อนย้ายในลำดับถัดมาคือ โมโนไซต์และแมโครฟาจ (macrophages) โดยเฉพาะ $Ly6C^{hi}$ subset โดยหน้าที่ของแมโครฟาจนั้นจะช่วยในการกระตุ้นการทำงานของนิวโทรฟิลและกำจัดเซลล์เยื่อหุ้มไตที่ตายซึ่ง $Ly6C^{hi}$ M1 inflammatory subset เป็นแมโครฟาจที่อยู่ในเนื้อเยื่อไตที่อักเสบ เมื่อมีการหายไปของ $Ly6C^{hi}$ subset และ M1 กลายเป็น M2 ที่เวลาผ่านไปมากกว่า 5 วันโดยที่แมโครฟาจของ $Ly6C^{lo}$ M2 subtype เชื่อว่าสัมพันธ์กับการฟื้นตัวของไตในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน หลังจากนั้นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์จะมาในลำดับถัดไปทั้งเป็นตัวช่วยในการกำจัดเซลล์ที่ตายและควบคุมในกลไกการอักเสบ

- 2.2 มีการกระตุ้นเดนดริติกเซลล์ (dendritic cells) ให้หลั่งสาร $TNF-\alpha$ เพิ่มขึ้น
- 2.3 เพิ่มการหลั่งไซโตไคน์ (Cytokine) เช่น IL-1, $TNF-\alpha$, IL-6, IL-8, $TGF-\beta$, MCP-1

3. การอักเสบและอุดตันของเซลล์เยื่อหุ้มไต (inflammation and obstruction of tubular cell)

- 3.1 มีการยึดติดระหว่างเซลล์ลดลง ซึ่งส่งผลต่อการตายของเซลล์เยื่อหุ้มไต
- 3.2 มีการเพิ่มขึ้นของอนุมูลอิสระ (ROS; Reactive oxygen species) ส่งผลให้เซลล์เยื่อหุ้มไตอักเสบมากยิ่งขึ้น

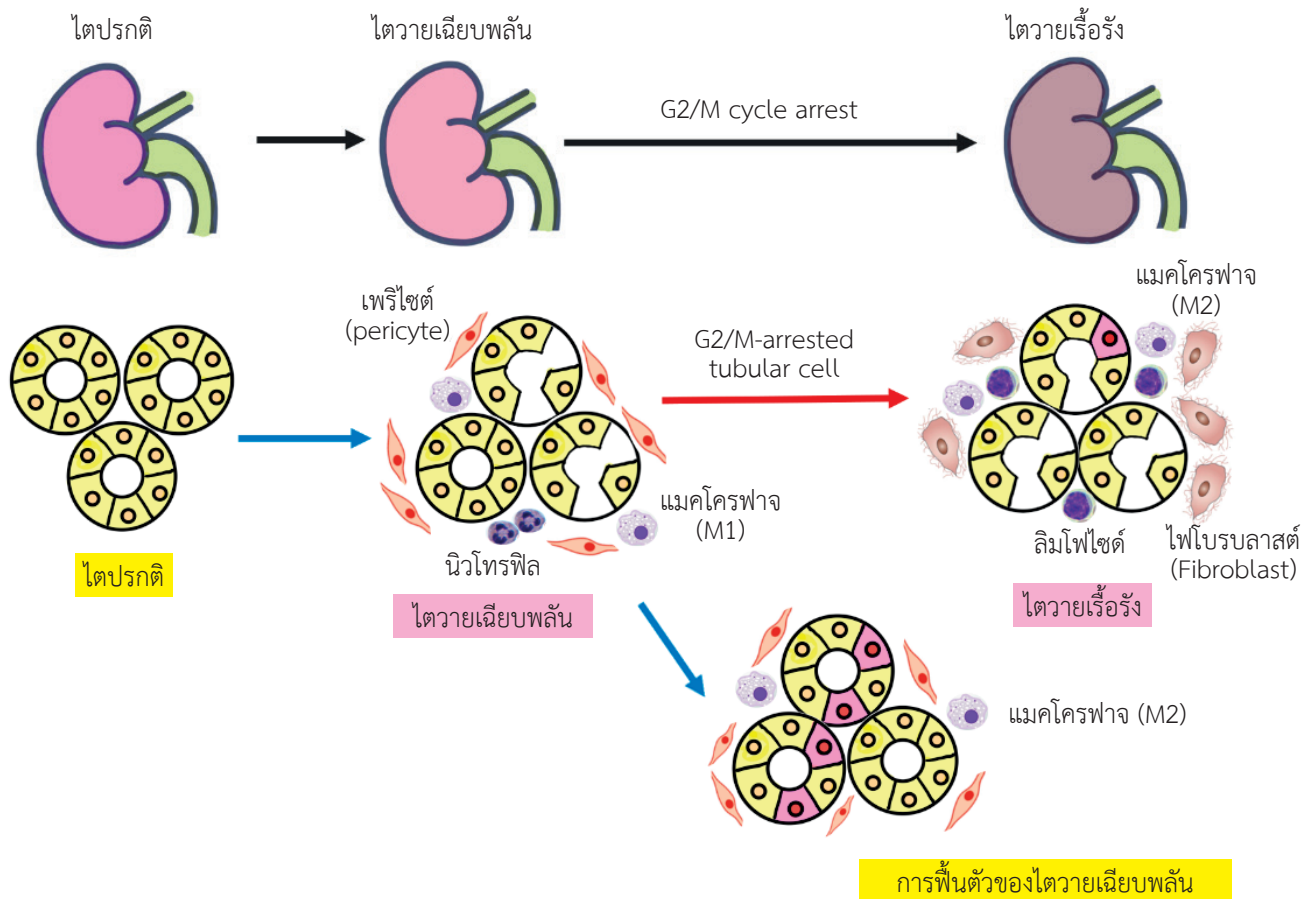


รูปที่ 1 กลไกพยาธิสรีรวิทยาของภาวะไตวายเฉียบพลัน

กลไกพยาธิสรีรวิทยาการฟื้นตัวของไตจากภาวะไตวายเฉียบพลัน

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นประกอบไปด้วยบทบาทของการเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนโลหิต การตอบสนองของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันและการอักเสบของเซลล์เยื่อบุท่อไต โดยการรอดของเซลล์เยื่อบุท่อไตส่วนต้นเป็นบทบาทเด่นในขบวนการฟื้นตัวของไต ดังนี้^{3,4} อันดับแรกเซลล์เยื่อบุท่อไตส่วนต้นจะเกิดภาวะสูญเสียการแบ่งตัวและเปลี่ยนแปลงของเซลล์ชั่วคราว (dedifferentiation) ซึ่งหมายถึงการเปลี่ยนแปลงขั้วของเซลล์ (apical basal polarity) และการหายไปของไทท์จังก์ชัน (tight junction) มีการลดลงของสารที่หลั่งมาจากเซลล์เยื่อบุผิว (epithelial cell markers) และเพิ่มขึ้นของสารที่หลั่งมาจากเซลล์มีเซนไคมอล (mesenchymal cell หรือ fibroblast markers)

หลังจากนั้นมีการเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว (proliferation) และการเปลี่ยนสภาพกลับของเซลล์เยื่อบุท่อไตให้เหมือนเดิม (redifferentiation) รวมทั้งมีการลดลงของสารบ่งชี้จากเซลล์มีเซนไคมอล และมีการเพิ่มขึ้นของสารบ่งชี้จากเซลล์เยื่อบุผิว ซึ่งนำไปสู่การกลับมาทำหน้าที่ของเซลล์เยื่อบุท่อไตส่วนต้นตามปกติ สารที่มีผลต่อการเจริญของเซลล์ เช่น hepatocyte growth factor (HGF), epidermal growth factor, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), bone morphogenic protein-7 และ transforming growth factor- β ซึ่งสารเหล่านี้จะช่วยซ่อมแซมเนื้อเยื่อที่เยื่อบุท่อไต แต่ถ้ามีการอักเสบของท่อไตอย่างต่อเนื่องหรือรุนแรงมากขึ้น ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของสารที่หลั่งมาจากเซลล์มีเซนไคมอลและส่งผลต่อการเกิดภาวะพังผืดที่มากขึ้น ซึ่งทำให้มีผลกระทบต่อการฟื้นตัวของไตและนำไปสู่ภาวะไตวายเรื้อรังได้



รูปที่ 2 กลไกพยาธิสรีรวิทยาการฟื้นตัวของไตจากภาวะไตวายเฉียบพลัน

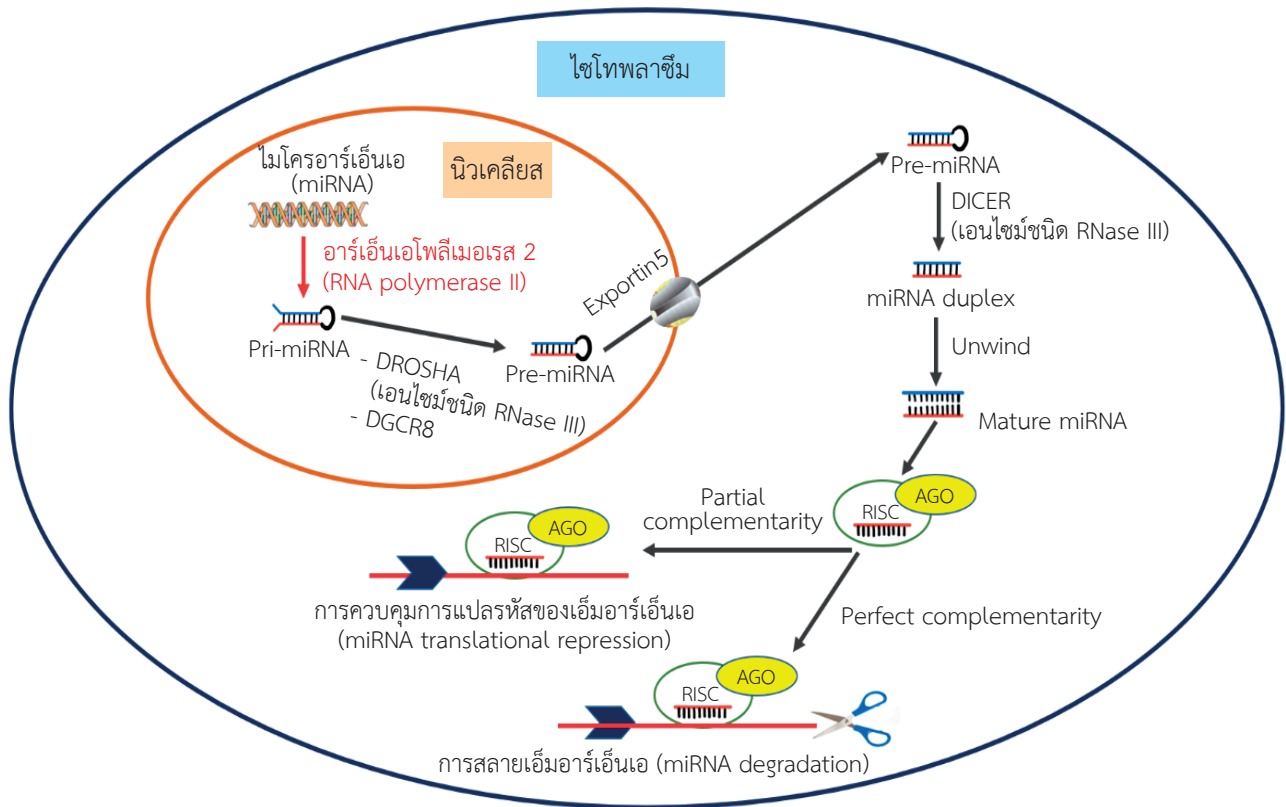
ไมโครอาร์เอ็นเอ (MicroRNA: miRNA or miR)

ไมโครอาร์เอ็นเอเป็นอาร์เอ็นเอขนาดเล็ก 20-25 นิวคลีโอไทด์ ที่ไม่ได้ถูกถอดรหัสเป็นโปรตีน แต่มีผลต่อการแสดงออกของยีน โดยพบมากกว่า 2,000 ตัวในมนุษย์ ซึ่งค้นพบครั้งแรกเมื่อปี 1993 โดย Ambros's group ใน *Caenorhabditis elegans* จากการค้นพบครั้งนั้นได้มีการศึกษาเรื่อยมามากกว่า 20 ปีพบว่า บทบาทของไมโครอาร์เอ็นเอมีความสำคัญหลังจากการถอดรหัสพันธุกรรม (transcription) โดยการควบคุมการทำหน้าที่ของเซลล์ เช่น การเพิ่มจำนวนของเซลล์ (proliferation) การเพิ่มการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ที่มีคุณสมบัติเฉพาะ (differentiation) และการตายของเซลล์อย่างเป็นระบบ (apoptosis)

ไบโอเจเนซิส (biogenesis) และหน้าที่ของไมโครอาร์เอ็นเอ

เมื่อยีนไมโครอาร์เอ็นเอที่อยู่ในนิวเคลียสได้ถอดรหัสพันธุกรรม โดยใช้อาร์เอ็นเอโพลีเมอเรส 2 (RNA polymerase II) เป็น Pri-miRNA (primary-miRNA) ซึ่งมีความยาวประมาณ 1,000 นิวคลีโอไทด์ ต่อมาจะถูกเอนไซม์ DROSHA ที่เป็นเอนไซม์ชนิด

RNase III และ DGCR8 (cofactor DiGeorge syndrome critical region gene 8) ตัดสายไมโครอาร์เอ็นเอจาก Pri-miRNA เป็น Pre-miRNA (precursor-miRNA ซึ่งมีความยาวประมาณ 70 นิวคลีโอไทด์) หลังจากนั้นจะเคลื่อนย้ายจากในนิวเคลียสออกสู่ไซโตพลาสซึมผ่าน Exportin5 และถูกเอนไซม์ ชื่อ DICER ที่เป็นเอนไซม์ RNase III เปลี่ยนเป็น miRNA duplex และถูกแยกเป็นสายเดี่ยว (single-stranded miRNAs ซึ่งเรียกเป็น Mature miRNA) หลังจากนั้นจะไปรวมกับกลุ่มโปรตีน RISC (RNA-induced silencing complex) โดยมีเอนไซม์ที่อยู่ในกลุ่มโปรตีนนั้นชื่อ AGO (Argonaute) ซึ่งไมโครอาร์เอ็นเอจะมีหน้าที่ควบคุมการแปลรหัสของเอ็มอาร์เอ็นเอ (mRNA translational repression) ในการสร้างโปรตีนชนิดต่าง ๆ หรือจับกับเอ็มอาร์เอ็นเอและกระตุ้นให้เกิดการสลายของเอ็มอาร์เอ็นเอ (mRNA degradation) ดังรูปที่ 3 ไมโครอาร์เอ็นเอแต่ละชนิดสามารถควบคุมการแปลรหัสของเอ็มอาร์เอ็นเอในการสร้างโปรตีนได้หลายตัวและเอ็มอาร์เอ็นเอหนึ่งชนิดก็สามารถถูกควบคุมด้วยไมโครอาร์เอ็นเอได้หลายตัวเช่นกัน⁵



รูปที่ 3 ขั้นตอนการเกิดและหน้าที่ของไมโครอาร์เอ็นเอในเซลล์

Pri-miRNA (primary-miRNA ประมาณ 1,000 นิวคลีโอไทด์), Pre-miRNA (precursor-miRNA ประมาณ 70 นิวคลีโอไทด์); Mature miRNA (ประมาณ 20-25 นิวคลีโอไทด์); DGCR8 (cofactor DiGeorge syndrome critical region gene 8); RISC (RNA-induced silencing complex), AGO (Argonaute) family

ไมโครอาร์เอ็นเอที่พบในสัตว์ทดลองที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน

การศึกษาไมโครอาร์เอ็นเอที่มีผลกระทบต่อพยาธิกำเนิด (pathogenesis) ของภาวะไตวายเฉียบพลันได้ถูกตีพิมพ์เป็นครั้งแรกเมื่อปี 2010 โดย Wei Q et al.^{6,7} ได้มีการทดลองในหนูโดยการนำท่อไตส่วนต้นที่ขาดเอนไซม์ไดเซอร์ (Dicer) แล้วทำให้หนูอยู่ในภาวะไตขาดเลือด หลังจากนั้นวัดการแสดงออกของไมโครอาร์เอ็นเอซึ่งพบว่า บทบาทของเอนไซม์ไดเซอร์ (Dicer) สัมพันธ์กับการแสดงออกของไมโครอาร์เอ็นเอในภาวะไตขาดเลือด จึงเป็นที่มาของการศึกษาต่อเนื่องเกี่ยวกับเอนไซม์นี้ในโมเดลของสัตว์ทดลองที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันได้พบความหลากหลายของชนิดไมโครอาร์เอ็นเอและการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นหรือลดลงของไมโครอาร์เอ็นเอทั้งในภาวะที่เหมือนกันหรือแตกต่างกัน ตัวอย่างไมโครอาร์เอ็นเอที่น่าสนใจในโมเดลของสัตว์ทดลองคือ ไมโครอาร์เอ็นเอ 21 (miR-21) เป็นชนิดไมโครอาร์เอ็นเอที่ถูกนำมาวิเคราะห์ในภาวะไตวายเฉียบพลันบ่อยที่สุดซึ่งพบได้แพร่หลายในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม โดยพบในหลายอวัยวะเช่น ปอด ไตและหัวใจ

ไมโครอาร์เอ็นเอชนิดนี้จะเพิ่มขึ้นเมื่อมีภาวะไตวายเฉียบพลันโดยมีบทบาทต่อการตายของเซลล์และการเกิดพังผืดที่ไต (fibrosis) จากการศึกษาในหนูทดลองพบว่าการยับยั้งการแสดงออกของไมโครอาร์เอ็นเอ 21 นำไปสู่การลดลงของ Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) และ monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) ซึ่งสองตัวนี้มีบทบาทในกระบวนการอักเสบที่ไต ดังนั้นไมโครอาร์เอ็นเอ 21 จึงเป็นตัวสำคัญในการเกิดเป็นพังผืดที่ไต ไมโครอาร์เอ็นเอ 24 (miR-24) เป็นส่วนหนึ่งในกลุ่มไมโครอาร์เอ็นเอ 23/24/27 ซึ่งมีความสำคัญที่เกี่ยวกับทางสรีรวิทยา (physiology) ของหัวใจ ไมโครอาร์เอ็นเอชนิดนี้พบมากในไตของหนูที่เกิดภาวะไตขาดเลือด เซลล์บุผนังหลอดเลือดที่ไต (renal endothelial cells) และเซลล์บุผิวท่อไต (tubular epithelial cells) ซึ่งมีบทบาทสำคัญคือกระตุ้นการตายของเซลล์ ไมโครอาร์เอ็นเอ 126 (miR-126) พบมากในเซลล์บุผนังหลอดเลือดที่ไตและสัมพันธ์กับการกระตุ้นการเกิดเส้นเลือดใหม่ (neovascularization) ส่งผลให้ไมโครอาร์เอ็นเอ 126 เป็นตัวที่สำคัญในกระบวนการฟื้นตัวของไตจากภาวะไตวายเฉียบพลัน

ไมโครอาร์เอ็นเอที่พบในมนุษย์ที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน

ในมนุษย์จะพบไมโครอาร์เอ็นเอที่หลากหลาย โดยเฉพาะในกรณีกลุ่มโรคไตที่พบไมโครอาร์เอ็นเอที่แตกต่างกันขึ้นอยู่กับโรคนั้น ๆ เช่น โรคไตจากภาวะเบาหวาน สัมพันธ์กับ miR-377, miR-192, miR-25 เป็นต้น โรคมะเร็งไตชนิด renal cell carcinoma⁵ สัมพันธ์กับ miR-199a, miR-205, miR-584 และ miR-1285 และกรณีของมนุษย์ที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันได้มีหลายการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ของไมโครอาร์เอ็นเอกับภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยจะมีการแสดงออกของไมโครอาร์เอ็นเอที่เพิ่มขึ้นหรือลดลง ดังต่อไปนี้ การศึกษาของ Lorenzen et al.⁸ ได้ทำการแยกไมโครอาร์เอ็นเอออกจากเลือดของผู้ป่วยที่อยู่ในไอซียูและมีไตวายเฉียบพลัน 77 คนเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีไตวายเฉียบพลัน 48 คน โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในไอซียูเนื่องจากหัวใจขาดเลือดแต่ไม่มีไตวายเฉียบพลัน 18 คน และคนสุขภาพดี 30 คน พบว่าในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันจะมีระดับของไมโครอาร์เอ็นเอ 16 และไมโครอาร์เอ็นเอ 320 ในเลือดลดลง แต่พบระดับไมโครอาร์เอ็นเอ 210 ในเลือดเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าระดับของไมโครอาร์เอ็นเอ 210 มีความสัมพันธ์ในการทำนายอัตราการเสียชีวิตใน 28 วันได้ การศึกษาของ Lan et al.⁹ ได้นำผู้ป่วยที่อยู่ในไอซียูที่มีไตวายเฉียบพลันมา 16 คนโดยจำกัดความของภาวะไตวายเฉียบพลันคือระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้น 1.5 เท่าจากของเดิมตาม RIFLE-Acute Kidney Injury Network criteria เทียบกับผู้ป่วยในไอซียูที่ไม่มีไตวายเฉียบพลัน 10 คนและคนสุขภาพดี 14 คน พบว่า ผู้ป่วยที่มีไตวายเฉียบพลันมีระดับไมโครอาร์เอ็นเอ 494 ในปัสสาวะสูงขึ้นเป็น 60 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยจากสัตว์ทดลองพบไมโครอาร์เอ็นเอ 494 สัมพันธ์กับการยับยั้ง ATF3 (activating transcription factor 3) ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นการสร้างโปรตีนในภาวะไตวายเฉียบพลันจากการขาดเลือด ดังนั้นเมื่อมีการเพิ่มขึ้นของระดับไมโครอาร์เอ็นเอ 494 ส่งผลต่อ ATF3 ลดลงและนำไปสู่กระบวนการอักเสบของไตมากยิ่งขึ้น การศึกษาของ Du et al.¹⁰ ได้กล่าวถึงผู้ป่วยที่ถูกส่งมาเพื่อผ่าตัดหัวใจจำนวน 120 คนโดยพบไตวายเฉียบพลันหลังผ่าตัดหัวใจ 80 คน ซึ่งแบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อยคือผู้ป่วยที่หลังผ่าตัดระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นและลดลงกลับสู่ระดับเดิมจำนวน 41 คน และผู้ป่วยที่หลังผ่าตัดระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มสูงขึ้นเรื่อย ๆ จำนวน 39 คน ซึ่งจำกัดความของภาวะไตวายเฉียบพลันในการศึกษานี้คือผู้ป่วยที่มีระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้น 50 เปอร์เซ็นต์จากของเดิมหรือเพิ่มขึ้น 0.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตรใน 48 ชั่วโมง ซึ่งจากการศึกษาเป็นผู้ป่วยไตวายระยะที่ 1 และ 2 เทียบกับกลุ่มที่ไม่มีไตวายเฉียบพลันทั้งก่อนและหลังผ่าตัดหัวใจ 40 คน พบว่าระดับไมโครอาร์เอ็นเอ 21 เพิ่มขึ้นทั้งในเลือดและปัสสาวะ โดยสัมพันธ์กับภาวะไตวายเฉียบพลันที่เพิ่มมากขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะ

ไตวายเฉียบพลันและระดับของไมโครอาร์เอ็นเอที่เพิ่มขึ้นนี้สามารถใช้ทำนายความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลันหลังผ่าตัดหัวใจได้ การศึกษาของ Ramachandran K et al.¹¹ ได้แบ่ง 2 ขั้นตอนคือขั้นตอนการกระเด้งค้นพบ (discovery phase) โดยนำผู้ป่วยที่มีไตวายเฉียบพลัน 6 คนเทียบกับคนสุขภาพดี 6 คนเพื่อค้นหาไมโครอาร์เอ็นเอในปัสสาวะซึ่งเลือกมา 7 ตัวหลังจากนั้นต่อไปเป็นขั้นตอนระยะทดสอบ (validation) โดยนำปัสสาวะผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันทั้งหมด 98 คนแบ่งเป็นผู้ป่วยในไอซียู 71 คนและผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะที่ไต 27 คนเทียบกับบุคคลที่ไม่มีไตวายเฉียบพลันทั้งหมด 97 คนแบ่งเป็นคนสุขภาพดี 74 คนและผู้ป่วยไอซียูที่ไม่มีไตวายเฉียบพลัน 23 คน พบว่าไมโครอาร์เอ็นเอในปัสสาวะที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง 2 กลุ่มคือไมโครอาร์เอ็นเอ 21, 200c, 423 และ 4640 การศึกษาของ Aguado-Fraile et al.¹² ได้ศึกษาระดับไมโครอาร์เอ็นเอในเลือดของผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันในไอซียูและผู้ป่วยที่ผ่าตัดหัวใจเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีไตวายเฉียบพลันพบว่า มีระดับสูงขึ้นของไมโครอาร์เอ็นเอ 10 ตัวคือ miR-10a-5p, miR-26b-5p, miR-27a-3p, miR-29a-3p, miR-93-3p, miR-101-3p, miR-126-3p, miR-127-3p, miR-146a-5p และ miR-210-3p นอกจากนี้ยังพบว่าไมโครอาร์เอ็นเอมีการเพิ่มขึ้นก่อนที่ระดับครีเอตินินในเลือดจะเพิ่มขึ้นหลังจากผ่าตัดทำให้สามารถช่วยในการทำนายภาวะการเกิดไตวายเฉียบพลันหลังผ่าตัดได้ การศึกษาของ Gutierrez-Escolano A. et al.¹³ ได้นำผู้ป่วยทั้งหมด 1,248 คนที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจและแบ่งสองกลุ่มคือ ไตวายเฉียบพลันจากสารที่บ่งชี้และไม่มีไตวายเฉียบพลันพบว่าการเพิ่มขึ้นของไมโครอาร์เอ็นเอในเลือดเป็นสองเท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีไตวายเฉียบพลัน โดยไมโครอาร์เอ็นเอที่สัมพันธ์มีเพียง 3 ตัวคือ miR-30a, miR-30c และ miR-30e จากการศึกษาข้างต้นบ่งบอกว่าไมโครอาร์เอ็นเอทั้งสามตัวนี้สามารถช่วยในการทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากสารที่บ่งชี้ได้ การศึกษาของ Saikuma J et al.¹⁴ ได้นำปัสสาวะของผู้ป่วยที่มีไตวายเฉียบพลันจากไตขาดเลือดหรือผู้ป่วยในไอซียูที่ไตวายเฉียบพลันและสัมพันธ์กับการติดเชื้อ ซึ่งจำกัดความของไตวายเฉียบพลันในการศึกษานี้คือ มีระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าของค่าเดิม และการศึกษานี้ได้พบว่า มีระดับไมโครอาร์เอ็นเอ 21 และไมโครอาร์เอ็นเอ 155 เพิ่มสูงขึ้นเมื่อเทียบกับคนทั่วไปที่ไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน ทำให้เชื่อว่าสามารถนำมาช่วยในการทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันที่มาจากไตขาดเลือดและไตวายเฉียบพลันที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อได้

ไมโครอาร์เอ็นเอที่อยู่ในนอกเซลล์ (Circulating microRNA)

ไมโครอาร์เอ็นเอส่วนมากพบในไซโตพลาสซึมของเซลล์ แต่ก็สามารถพบนอกเซลล์ได้ซึ่งจะพบในช่องเหลวในร่างกายคือเลือด

หรือของเหลวที่หลั่งออกมาจากร่างกายเช่น ปัสสาวะ น้ำนม เป็นต้น อย่างไรก็ตามไมโครอาร์เอ็นเอที่อยู่นอกเซลล์ (circulating microRNA) มีลักษณะที่เสถียร ไม่สลายง่าย ซึ่งแตกต่างกับเอ็มอาร์เอ็นเอ (messenger RNA: mRNA) ที่จะไม่เสถียรเมื่อถูกหลั่งออกมาจากนอกเซลล์เพราะมีเอนไซม์ไรโบนิวคลีเอส (ribonucleases) ที่อยู่ทั้งในเลือดและของเหลวที่หลั่งออกมาจากร่างกายซึ่งสามารถย่อยเอ็มอาร์เอ็นเอได้ ไมโครอาร์เอ็นเอในไซโตพลาสซึมบางส่วนจะจับกับโปรตีนอาร์โกนาท (argonaute) ซึ่งอยู่ในกลุ่มโปรตีน RISC (RNA-induced silencing complex) และถูกนำออกจากเซลล์เป็นลักษณะแบบถุงน้ำซึ่งมีขนาดแตกต่างกันเช่น ถุงน้ำขนาดเล็ก (microvesicles) มีขนาดตั้งแต่ 50 ถึง 1,000 นาโนเมตร และถุงน้ำเอ็กโซโซม (exosomes) มีขนาดตั้งแต่ 30 ถึง 100 นาโนเมตร ปัจจุบันจากการศึกษามีการสนใจถุงน้ำเอ็กโซโซมมากขึ้นเนื่องจากประกอบด้วย เอ็มอาร์เอ็นเอ ไมโครอาร์เอ็นเอ ดีเอ็นเอ โปรตีน และสารชีวโมเลกุลต่างๆ ซึ่งจะถูกห่อหุ้มด้วยเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) โดยถุงน้ำเอ็กโซโซมจะถูกหลั่ง

มาจากเซลล์ต้นกำเนิดไขกระดูก เซลล์ต้นกำเนิดของไต เซลล์บุผนังหลอดเลือด และเซลล์เดนไดรติก (dendritic cell) เป็นต้น ดังนั้นจึงเป็นที่มาของหลายการศึกษาที่จะแยกสารไมโครอาร์เอ็นเอออกจากเอ็กโซโซมที่ถูกหลั่งออกมาจากนอกเซลล์ การแยกสารไมโครอาร์เอ็นเอในเลือดโดยใช้ชุดตรวจมีหลายแบบเช่น miRNeasy Serum/Plasma Advanced Kit (Qiagen), Total RNA isolation kit (Norgen) และ TRIzol Reagent เป็นต้น ส่วนในกรณีที่ต้องการแยกสารไมโครอาร์เอ็นเอจากปัสสาวะซึ่งมาจากไตหรือทางเดินปัสสาวะก็มีชุดตรวจหลายแบบเช่น Urine microRNA Purification Kit (Norgen Biotek) เป็นต้น อย่างไรก็ตามในเลือดและของเหลวที่หลั่งออกมาจากร่างกายจะมีชนิดและปริมาณไมโครอาร์เอ็นเอที่แตกต่างกันทั้งในสภาวะปกติและผิดปกติเช่น ภาวะไตวายเฉียบพลัน เป็นต้น นอกจากนี้มีบางการศึกษากล่าวถึงปริมาณไมโครอาร์เอ็นเอที่พบในเลือดพบว่าปริมาณลดลงในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังแบบรุนแรงเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำหน้าที่ของไตลดลงเล็กน้อย¹⁵

ตารางที่ 2 ไมโครอาร์เอ็นเอที่พบในมนุษย์ที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน²⁰

ไมโครอาร์เอ็นเอ	การเกิดไตวายเฉียบพลัน	ตัวอย่างตรวจไมโครอาร์เอ็นเอ	การแสดงผลไมโครอาร์เอ็นเอ	แหล่งอ้างอิง
hsa-miR-10a	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียูและ ผู้ป่วยที่ผ่าตัดหัวใจ	เลือด	ลดลง	(12)
	• FSGS, ไตขาดเลือด	ปัสสาวะ	เพิ่มขึ้น	(16)
hsa-miR-16	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(8)
hsa-miR-21	• ไตวายเฉียบพลัน	ชิ้นเนื้อไต	เพิ่มขึ้น	(17)
	• ไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ผ่าตัดหัวใจ	ปัสสาวะ, เลือด	เพิ่มขึ้น	(10, 18)
	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียูและผู้ป่วย หลังปลูกถ่ายอวัยวะ	ปัสสาวะ	เพิ่มขึ้น	(11)
	• ไตวายเฉียบพลันจากไตขาดเลือดหรือ สัมพันธ์กับการติดเชื้อในผู้ป่วยไอซียู	ปัสสาวะ	เพิ่มขึ้น	(14)
hsa-miR-24	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(8)
	• ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ใช้ไตที่มีการขาดเลือดเป็นเวลานาน	ชิ้นเนื้อไต	เพิ่มขึ้น	(19)
hsa-miR-26b	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียูและผู้ป่วยที่ผ่าตัดหัวใจ	เลือด	ลดลง	(12)
hsa-miR-27-3p	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(12)
hsa-miR-29a	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(12)
hsa-miR-30a-5p	• ไตวายเฉียบพลันจากสารทึบรังสี	เลือด	เพิ่มขึ้น	(13)

ไมโครอาร์เอ็นเอ	การเกิดไตวายเฉียบพลัน	ตัวอย่างตรวจ ไมโครอาร์เอ็นเอ	การแสดงออก ไมโครอาร์เอ็นเอ	แหล่ง อ้างอิง
hsa-miR-30c	• ไตวายเฉียบพลันจากสารทึบรังสี	เลือด	เพิ่มขึ้น	(13)
hsa-miR-30d*	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(8)
hsa-miR-30e	• ไตวายเฉียบพลันจากสารทึบรังสี	เลือด	เพิ่มขึ้น	(13)
hsa-miR-92b*	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	เพิ่มขึ้น	(8)
hsa-miR-93-3p	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียูและผู้ป่วยที่ผ่าตัดหัวใจ	เลือด	ลดลง	(12)
hsa-miR-101-3p	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(12)
hsa-miR-126-3p	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(12)
hsa-miR-127-3p	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียูและผู้ป่วยที่ผ่าตัดหัวใจ	เลือด	ลดลง	(12)
hsa-miR-146a-5p	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียูและผู้ป่วยที่ผ่าตัดหัวใจ	เลือด	ลดลง	(12)
hsa-miR-155	• ไตวายเฉียบพลันจากไตขาดเลือดหรือ สัมพันธ์กับการ ติดเชื้อในผู้ป่วยไอซียู	ปัสสาวะ	เพิ่มขึ้น	(14)
hsa-miR-200c	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียูและผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะ	ปัสสาวะ	เพิ่มขึ้น	(11)
hsa-miR-210	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	เพิ่มขึ้น	(8)
hsa-miR-210-3p	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(12)
hsa-miR-320	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(8)
hsa-miR-423	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียูและผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะ	ปัสสาวะ	เพิ่มขึ้น	(11)
hsa-miR-494	ไตวายเฉียบพลันจากไตขาดเลือด	ปัสสาวะ	เพิ่มขึ้น	(9)
hsa-miR-617	ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	เพิ่มขึ้น	(8)
hsa-miR-620	ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(8)
hsa-miR-638	ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	เพิ่มขึ้น	(8)
hsa-miR-663b	ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	เพิ่มขึ้น	(8)
hsa-miR-1244	ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(8)
hsa-miR-4640	ไตวายเฉียบพลันในไอซียูและผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะ	ปัสสาวะ	ลดลง	(11)
hsa-let-7b	ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(8)
hsa-let-7f	ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(8)

FSGS: Focal Segmental Glomerulosclerosis, hsa-miR (microRNA in Homo sapiens): ไมโครอาร์เอ็นเอในมนุษย์

ตารางที่ 3 หน้าที่ของไมโครอาร์เอ็นเอที่สัมพันธ์กับภาวะไตวายเฉียบพลัน²⁰

ไมโครอาร์เอ็นเอที่ช่วยป้องกันการเกิดไตวายเฉียบพลัน	ไมโครอาร์เอ็นเอที่สนับสนุนการดำเนินโรคไตวายเฉียบพลันและเพิ่มการเกิดไตวายเรื้อรัง	กลุ่มไมโครอาร์เอ็นเอที่ถูกปล่อยปริมาณมากในภาวะไตวายเฉียบพลัน (ยังไม่ทราบกลไกแน่ชัด)
1. กลุ่มด้านการอักเสบ (Anti-inflammation) - miR-10a, miR-21 - miR-26a, miR-126 - miR-146a, miR-199a - miR-296	1. กระบวนการส่งเสริมการอักเสบ (Pro-Inflammatory) miR-214, miR-494	- miR-30c, miR-30d - miR-200 family
2. ยับยั้งการตายของเซลล์ (Anti-apoptosis) - miR-10a, miR-21 - miR-122, miR-126 - miR-199a, miR-296	2. กระตุ้นการตายของเซลล์ (Pro-apoptosis) - miR-24, miR-192 - miR-494, miR-687	
3. ยับยั้งการเกิดพังผืด (Anti-fibrosis) - miR-29a, miR-200b - miR-200c	3. กระตุ้นการเกิดพังผืด (Pro-fibrosis) miR21 (ถูกกระตุ้นเป็นเวลานาน ทำให้ปริมาณเพิ่มขึ้น), miR-192, miR-214	
4. กระตุ้นการเกิดเส้นเลือดใหม่ (Pro-angiogenesis) - miR-126, miR-210 - miR-296		
5. กระตุ้นการเจริญของเซลล์ เยื่อท่อไต (Enhancing tubular proliferation) miR-126, miR-296		

มุมมองอนาคตของการใช้ไมโครอาร์เอ็นเอในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน (Future perspective of miRNA in acute kidney injury)

จากหลายการศึกษาที่ค้นพบชนิดของไมโครอาร์เอ็นเอในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันหลายตัวนำไปสู่การวางแผนเพื่อช่วยลดอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันหรือลดความรุนแรงของไตวายที่จะกลายเป็นโรคไตวายเรื้อรังรวมทั้งการเกิดภาวะแทรกซ้อนตามมาได้ซึ่งจะเป็นในรูปแบบที่ยับยั้งหรือกระตุ้นไมโครอาร์เอ็นเอโดยตรง จากรูปที่ 4 แสดงถึงการเกิดไตวายเฉียบพลันระยะต่าง ๆ และการนำไมโครอาร์เอ็นเอมาใช้ในขั้นตอนต่าง ๆ ของการเกิดไตวายเฉียบพลันโดยแบ่งเป็น 4 ระยะดังนี้²¹

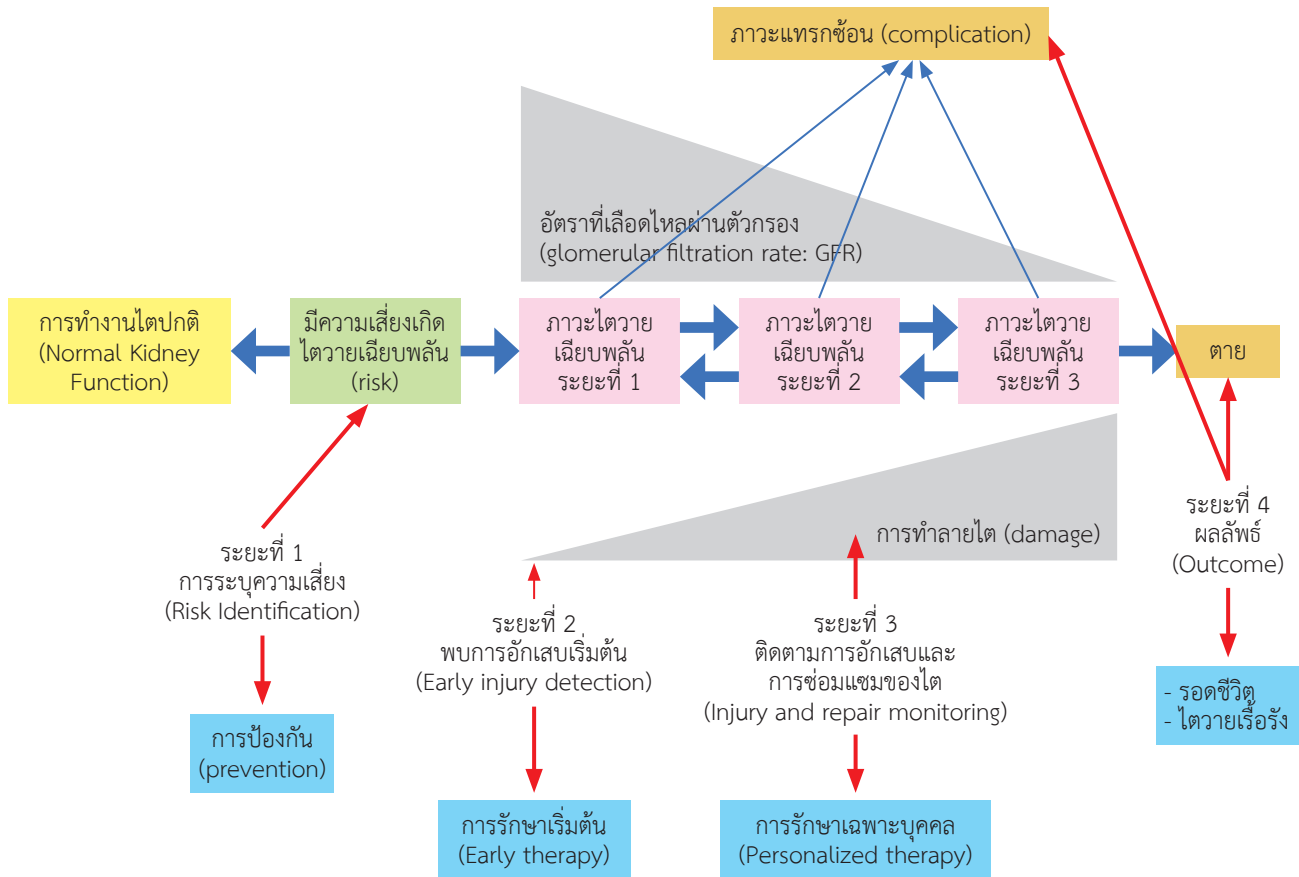
ระยะที่ 1 การระบุความเสี่ยง (risk Identification) ถ้าสามารถยับยั้งหรือทราบว่ามีโอกาสสูงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันโดยได้ทำการป้องกันมากขึ้นย่อมส่งผลต่อการลดอัตราการเกิดไตวายได้

ระยะที่ 2 พบการอักเสบเริ่มต้น (early injury detection)

ในกรณีนี้ถ้าสามารถยับยั้งไมโครอาร์เอ็นเอที่สัมพันธ์กับภาวะการอักเสบของไตวาย หรือกระตุ้นให้ไมโครอาร์เอ็นเอเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่สัมพันธ์กับการป้องกันการเกิดไตวายเฉียบพลัน ย่อมส่งผลต่อการลดการดำเนินโรคของภาวะไตวายเฉียบพลันหรือช่วยในการฟื้นตัวของไตได้

ระยะที่ 3 ติดตามการอักเสบและการซ่อมแซมของไต (injury and repair monitoring) ในระยะนี้ถ้าสามารถยับยั้งไมโครอาร์เอ็นเอที่สัมพันธ์กับการอักเสบหรือสามารถกระตุ้นไมโครอาร์เอ็นเอที่ป้องกันการเกิดไตวายย่อมส่งผลต่อการลดการดำเนินโรคของภาวะไตวายเฉียบพลันได้ แต่อย่างไรก็ตามประโยชน์ที่ได้จากระยะนี้อาจน้อยกว่าระยะที่ 2 ที่พบตั้งแต่เริ่มแรก

ระยะที่ 4 ผลลัพธ์ (outcome) ระยะนี้เป็นการใช้ไมโครอาร์เอ็นเอที่พบเพื่อทำนายการฟื้นตัวของไต การล้างไตหรือการเกิดไตวายเรื้อรังได้ และส่งผลต่อการทำนายอัตราการรอดชีวิตจากภาวะไตวายเฉียบพลันได้



รูปที่ 4 การใช้ประโยชน์ของไมโครอาร์เอ็นเอที่อยู่นอกเซลล์ (Circulating microRNA) เพื่อเป็นตัวชี้วัดทาง ชีวภาพ (biomarker) ในภาวะไตวายเฉียบพลัน

สรุป

การค้นพบไมโครอาร์เอ็นเอที่สัมพันธ์กับภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นมีหลายชนิดซึ่งสามารถตรวจพบได้ทั้งในชั้นเนื้อที่ไต ปัสสาวะและเลือด โดยการค้นพบของไมโครอาร์เอ็นเอในสิ่งส่งตรวจแต่ละอย่างนั้นอาจจะแตกต่างกันได้ และการค้นพบเหล่านี้สามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการป้องกันหรือลดความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลันได้ อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลการศึกษาของไมโครอาร์เอ็นเอที่สัมพันธ์กับภาวะไตวายเฉียบพลันส่วนมากศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตขาดเลือด ซึ่งในความเป็นจริงการเกิดไตวายเฉียบพลันมีหลายสาเหตุ เช่น สัมพันธ์กับการติดเชื้อ ยา หรือสารที่บ่งชี้ เป็นต้น ทำให้การนำไปใช้นั้นอาจมีข้อจำกัดได้ นอกจากนี้ยังสามารถมีตัวกวนที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับภาวะไตวายเฉียบพลันได้เช่น ผู้ป่วยโรคเมเร็ง ผู้ป่วยหัวใจวาย เป็นต้น เพราะในภาวะเหล่านั้นสามารถมีการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของไมโครอาร์เอ็นเอที่อาจจะเหมือนกับตัวที่พบในภาวะไตวายเฉียบพลันและส่งผลกระทบต่อแปลผลระดับของไมโครอาร์เอ็นเอได้ นอกจากนี้แล้วมุมมองในอนาคตคือการหาความสัมพันธ์ระหว่างโปรตีนต่าง ๆ กับไมโครอาร์เอ็นเอที่เกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดไตวาย

เฉียบพลันและการฟื้นตัวของไต โดยจะนำไปสู่การสร้างตัวชี้วัดทางชีวภาพ (biomarkers) ที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพมากขึ้นในอนาคตได้

เอกสารอ้างอิง

1. Srisawat N, Kulvichit W, Mahamitra N, Hurst C, Praditpornsilpa K, Lumlertgul N, et al. The epidemiology and characteristics of acute kidney injury in the Southeast Asia intensive care unit: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2019.
2. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-84.
3. Ferenbach DA, Bonventre JV. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(5):264-76.
4. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol*. 2012;2(2):1303-53.
5. Schena FP, Serino G, Sallustio F. MicroRNAs in kidney diseases: new promising biomarkers for diagnosis and monitoring.

- Nephrol Dial Transplant. 2014;29(4):755-63.
6. Brandenburger T, Salgado Somoza A, Devaux Y, Lorenzen JM. Noncoding RNAs in acute kidney injury. *Kidney Int.* 2018; 94(5):870-81.
 7. Wei Q, Bhatt K, He HZ, Mi QS, Haase VH, Dong Z. Targeted deletion of Dicer from proximal tubules protects against renal ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21(5):756-61.
 8. Lorenzen JM, Kielstein JT, Hafer C, Gupta SK, Kumpers P, Faulhaber-Walter R, et al. Circulating miR-210 predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(7):1540-6.
 9. Lan YF, Chen HH, Lai PF, Cheng CF, Huang YT, Lee YC, et al. MicroRNA-494 reduces ATF3 expression and promotes AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(12):2012-23.
 10. Du J, Cao X, Zou L, Chen Y, Guo J, Chen Z, et al. MicroRNA-21 and risk of severe acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *PLoS One.* 2013;8(5):e63390.
 11. Ramachandran K, Saikumar J, Bijol V, Koyner JL, Qian J, Betensky RA, et al. Human miRNome profiling identifies microRNAs differentially present in the urine after kidney injury. *Clin Chem.* 2013;59(12):1742-52.
 12. Aguado-Fraile E, Ramos E, Conde E, Rodriguez M, Martin-Gomez L, Lietor A, et al. A Pilot Study Identifying a Set of microRNAs As Precise Diagnostic Biomarkers of Acute Kidney Injury. *PLoS One.* 2015;10(6):e0127175.
 13. Gutierrez-Escolano A, Santacruz-Vazquez E, Gomez-Perez F. Dysregulated microRNAs involved in contrast-induced acute kidney injury in rat and human. *Ren Fail.* 2015;37(9):1498-506.
 14. Saikumar J, Hoffmann D, Kim TM, Gonzalez VR, Zhang Q, Goering PL, et al. Expression, circulation, and excretion profile of microRNA-21, -155, and -18a following acute kidney injury. *Toxicol Sci.* 2012;129(2):256-67.
 15. Neal CS, Michael MZ, Pimlott LK, Yong TY, Li JY, Gleadle JM. Circulating microRNA expression is reduced in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(11):3794-802.
 16. Wang N, Zhou Y, Jiang L, Li D, Yang J, Zhang CY, et al. Urinary microRNA-10a and microRNA-30d serve as novel, sensitive and specific biomarkers for kidney injury. *PLoS One.* 2012;7(12):e51140.
 17. Denby L, Ramdas V, Lu R, Conway BR, Grant JS, Dickinson B, et al. MicroRNA-214 antagonism protects against renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(1):65-80.
 18. Gaede L, Liebetrau C, Blumenstein J, Troidl C, Dorr O, Kim WK, et al. Plasma microRNA-21 for the early prediction of acute kidney injury in patients undergoing major cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(5):760-6.
 19. Lorenzen JM, Kaucsar T, Schauerte C, Schmitt R, Rong S, Hubner A, et al. MicroRNA-24 antagonism prevents renal ischemia reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(12):2717-29.
 20. Fan PC, Chen CC, Chen YC, Chang YS, Chu PH. MicroRNAs in acute kidney injury. *Hum Genomics.* 2016;10(1):29.
 21. Aguado-Fraile E, Ramos E, Conde E, Rodriguez M, Liano F, Garcia-Bermejo ML. MicroRNAs in the kidney: novel biomarkers of acute kidney injury. *Nefrologia.* 2013;33(6):826-34.

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

Thanaphan Thitivichienlert¹, Thananda Trakarnvanich¹, Chadakarn Phaloprakarn

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

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

Abstract

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

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

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

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

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

Corresponding author: Thananda Trakarnvanich

Email: thananda@hotmail.com



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

บทบาทของ sFlt-1 / PlGF และ Endoglin ต่อภาวะครรภ์เป็นพิษและการทำงานของไตในระยะยาว

ธนพันธ์ จิตติเชียรเลิศ¹, ธันดา ตระการวนิช¹, ชาดากานต์ ฝโลประการ²

¹สาขาวิชาโรคไตและการบำบัดทดแทนไต คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

²ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

บทคัดย่อ

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

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

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

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

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

บทนำ

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

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

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ธันดา ตระการวนิช

อีเมล: thananda@hotmail.com



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

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

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

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

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

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

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

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

วัตถุประสงค์

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

วิธีการศึกษา

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

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

นิยามศัพท์

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

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

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

การเก็บข้อมูล

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

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

การวิเคราะห์ข้อมูล

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

ผลการศึกษา

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

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

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยภาวะครรภ์เป็นพิษ

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

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

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

ตารางที่ 2 ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพในผู้ป่วยภาวะครรภ์เป็นพิษ

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

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

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

ตารางที่ 3 สัดส่วน sFlt1/PLGF ตาม quartile

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

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

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

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

ตารางที่ 4 ระดับความดันโลหิตและ UACR ที่ 3 เดือนและ 1 ปี

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

UACR; urine albumin creatinine ratio, BP; blood pressure

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

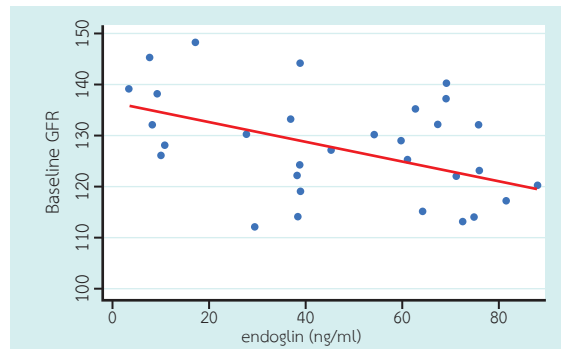
เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างดัชนีชี้วัดทางชีวภาพและ

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

ตารางที่ 5 สหสัมพันธ์ (correlation) ระหว่างดัชนีชี้วัดทางชีวภาพและค่าการทำงานของไต (eGFR)

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

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



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

อย่างไรก็ตามไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างดัชนีชี้วัดทางชีวภาพต่อความดันโลหิตและ UACR ของผู้เข้าร่วมการศึกษาในทุกช่วงเวลาของการศึกษา ดังแสดงในตารางที่ 6 และ 7

ตารางที่ 6 สหสัมพันธ์ (correlation) ระหว่างระดับดัชนีชี้วัดทางชีวภาพและความดันโลหิต

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

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

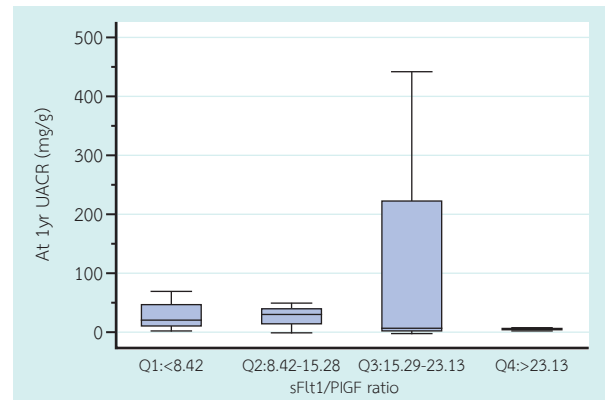
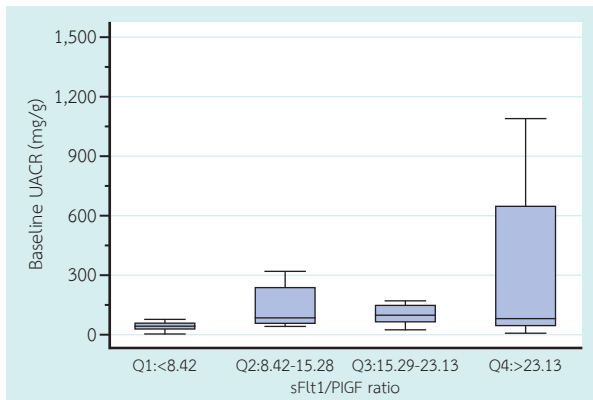
ตารางที่ 7 สหสัมพันธ์ (correlation) ระหว่างระดับดัชนีชี้วัดทางชีวภาพและ UACR

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

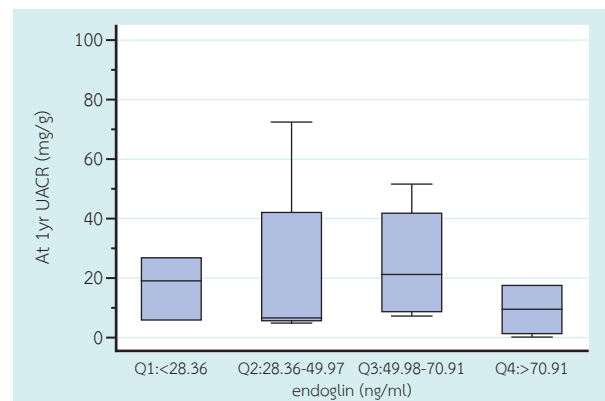
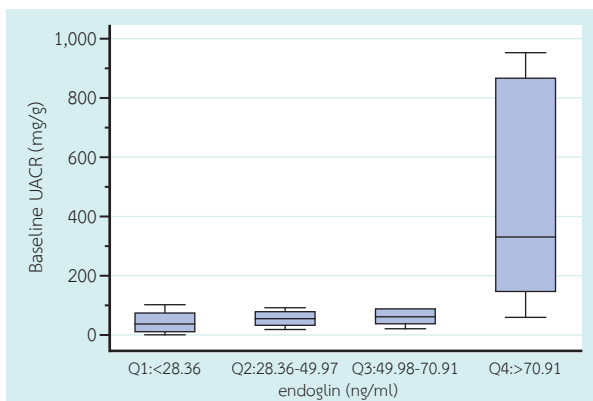
sFlt-1; soluble fms-like tyrosine kinase-1, PLGF; placental growth factor

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

และระดับ endoglin ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับ UACR ที่สูงขึ้น ณ วันที่วินิจฉัยภาวะครรภ์เป็นพิษดังแสดงตามแผนภูมิที่ 2 และ 3



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



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

อภิปรายการศึกษา

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

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

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

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

เอกสารอ้างอิง

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

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

Effectiveness of magnesium on endothelial function in CKD stage G4 patients: A Randomized Control Trial

Nawee Naowaprateep, Nuttapol Pattamin

Kidney Excellence Center, Department of Medicine, Bhumibol Adulyadej Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Vascular endothelial dysfunction is associated with cardiovascular complications. Magnesium can improve vascular endothelial function but the evidence in advanced stage chronic kidney disease (CKD) is not clear. This study investigates the effect of magnesium on vascular endothelial function in CKD stage G4 patients

Method: We randomly assigned 21 CKD stage G4 patients to receive magnesium supplement or standard treatment without magnesium supplement for 6 months. The primary outcome was the change in flow mediated dilatation. Secondary outcomes were the change in blood pressure at 6 months and the occurrence of adverse events.

Results: Ten of 21 patients were randomized to standard treatment without magnesium supplement and 11 patients were randomized to magnesium supplement. Median changes in the flow mediated dilatation were -2.35 (IQR 10.06) in the control group and -2.4 (IQR 15.06) in the treatment group ($P=NS$). There was no significant difference in the mean change of systolic blood pressure in either group ($P=0.77$). The mean diastolic blood pressure increased in the control group (2.6 mmHg, SD ± 2.2) and decreased in treatment group (-13.45 mmHg, SD ± 3.8) ($P=0.002$). There was no adverse event in either group.

Conclusion: There was no benefit of magnesium supplement on vascular endothelial function and systolic blood pressure in patients with CKD stage G4. However, a substantial reduction in the diastolic blood pressure was noted in the treatment group.

Keywords: vascular endothelial dysfunction, magnesium, chronic kidney disease

Corresponding author: Nuttapol Pattamin

Email: iamnutmd@hotmail.com



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

การศึกษาประสิทธิภาพของแมกนีเซียมเสริมต่อการ การทำงานของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดในผู้ป่วย โรคไตเรื้อรังระยะ ๔, การศึกษาแบบสุ่ม

นาวิ เนาวประทีป, ญัฐพล ปัทมินทร์

ศูนย์โรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

บทคัดย่อ

บทนำ: ภาวะผิดปกติของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดมีความสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด แมกนีเซียมสามารถช่วยการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดแดงให้ดีขึ้น ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานชัดเจนสำหรับประโยชน์ของแมกนีเซียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะท้าย การศึกษาวิจัยนี้แสดงผลของแมกนีเซียมต่อการการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดแดงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 4

วิธีการศึกษา: ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 4 จำนวน 21 จะถูกสุ่มให้ได้รับการรักษามาตรฐานร่วมกับการเสริมแมกนีเซียม หรือ ได้รับการรักษามาตรฐานโดยไม่ได้รับการเสริมแมกนีเซียม และติดตามผู้ป่วยนาน 6 เดือน ผลการศึกษาหลักคือการเปลี่ยนแปลงของค่า flow mediated dilatation (FMD) และผลการศึกษารองคือการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

ผลการศึกษา: ผู้ป่วย 10 คนจาก 21 คนถูกสุ่มเข้ากลุ่มการรักษามาตรฐาน และ ผู้ป่วย 11 คน ถูกสุ่มเข้ากลุ่มการรักษามาตรฐานร่วมกับการเสริมแมกนีเซียม ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ FMD คือ -2.35 (IQR 10.6) ในกลุ่มการรักษามาตรฐานและ -2.4 (IQR 15.06) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานร่วมกับการเสริมแมกนีเซียม ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยทางสถิติ ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตซิสโตลิกลดลงทั้ง 2 กลุ่มแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.77$) ค่าเฉลี่ยความดันไดแอสโตลิกเพิ่มขึ้นในกลุ่มการรักษามาตรฐาน (2.6 มิลลิเมตรปรอท, ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ± 2.2) และลดลงในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานร่วมกับการเสริมแมกนีเซียม (-13.45 มิลลิเมตรปรอท, ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ± 3.8) ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.002$) ไม่พบผู้ป่วยที่มีอาการไม่พึงประสงค์ทั้ง 2 กลุ่ม

สรุป: การศึกษาไม่พบประโยชน์ของแมกนีเซียมต่อการการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดแดงด้วยการวัด FMD และความดันโลหิตซิสโตลิก แต่มีผลลดความดันไดแอสโตลิก

คำสำคัญ: การทำงานผิดปกติของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด, แมกนีเซียม, โรคไตเรื้อรัง

บทนำ

การทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดเป็นความผิดปกติที่เกิดในระยะเริ่มแรกก่อนเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง โดยการดำเนินโรคจะเริ่มจากเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดชั้นในสุด เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดเป็นเซลล์บุผิวชั้นเดียวซึ่งอยู่ด้านในสุดของหลอดเลือด มีหน้าที่ตอบสนองต่อสัญญาณทางกายภาพ และทางเคมีโดยหลั่งสารที่ควบคุม ความตึงของหลอดเลือด การเกาะติดเซลล์

การเจริญเติบโตของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด และการอักเสบของผนังหลอดเลือด ความสำคัญของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดถูกระบุครั้งแรกจากผลของการควบคุมความตึงของหลอดเลือดซึ่งมีผลต่อสมดุลของการสนับสนุนออกซิเจนต่อเนื้อเยื่อต่างๆและความต้องการทางเมตาบอลิซึมผ่านการควบคุมความตึงของหลอดเลือด และ เส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดเลือด มีการศึกษาแสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานผิดปกติของเซลล์หลอดเลือด

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ญัฐพล ปัทมินทร์

อีเมล: iamnutmd@hotmail.com



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

กับโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือด พบว่าเป็นตัวบ่งชี้ถึงความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด^{1,2,3,4}

การทำงานผิดปกติของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดมีความสัมพันธ์กับโรคไตเรื้อรัง^{5,6,7} โดยมีการศึกษาเปรียบเทียบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีอัตราการบำบัดทดแทนไตระหว่าง 15-60 ซีซี/นาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต พบว่ามีการทำงานผิดปกติของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังตั้งแต่อ่อนระยะฟอกไต โดยเริ่มรุนแรงขึ้นหลังได้รับการบำบัดทดแทนไต และพบว่าการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดดีขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต⁸ มีการชะลอการทำงานของผิดปกติของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดหลายวิธี เช่น การหยุดสูบบุหรี่ การควบคุมความดันโลหิต การให้ยาสเตติน การควบคุมระดับแคลเซียมและฟอสเฟต เป็นต้น⁹

ในปัจจุบันมีการศึกษาผลของแมกนีเซียมกับการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดและภาวะหลอดเลือดแดงแข็งพบว่า ภาวะขาดแมกนีเซียมสัมพันธ์กับการทำงานผิดปกติของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดโดยเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดมีการหลั่งไนตริกออกไซด์ลดลง กระตุ้นหลอดเลือดหดตัวโดยกระตุ้นการหลั่ง TGF α , endothelin-1 และกระตุ้นการหลั่งไซโตไคน์เช่น interleukin-1, interleukin-4, interleukin-6 เป็นต้น^{10,11,12,13,14} สามารถตรวจวัดการทำงานของผิดปกติของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดได้หลายวิธีทั้งที่ลวงล้ำเข้าสู่ร่างกายและไม่ลวงล้ำเข้าสู่ร่างกายเช่น flow mediated dilatation^{2,15,16} มีการศึกษาของ Cunha A. และคณะพบว่าในผู้หญิงที่มีภาวะความดันโลหิตสูงและได้รับการรักษาด้วยไฮโดรคลอไรด์พบว่าการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับการเสริมแมกนีเซียมเมื่อเทียบกับยาหลอก¹⁷ Sakaguchi J. และคณะได้ศึกษาผลของการเสริมแมกนีเซียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3-4 พบว่าภาวะหลอดเลือดแดงตีตันโดยวัดจาก coronary artery calcium score¹⁸ แต่ยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มถึงผลของแมกนีเซียมต่อการทำงานของผิดปกติของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง การศึกษานี้มีจุดประสงค์หลักเพื่อดูผลของแมกนีเซียมต่อการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 4 จากการเปลี่ยนแปลงของ flow mediated dilatation รวมถึงการศึกษาลดความดันโลหิตและติดตามความปลอดภัยหลังการเสริมแมกนีเซียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 4 วัดจุดประสงค์ของการวิจัยนี้เพื่อศึกษาถึงผลของการเสริมแมกนีเซียมต่อการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 4

วิธีการศึกษา

ประชากร

การวิจัยนี้ใช้รูปแบบการวิจัยแบบสุ่มในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ

4 ที่เข้ารับการรักษาในคลินิกโรคไตเรื้อรัง ศูนย์โรคไต โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยโรคไต และกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยโรคไตร่วมกับการเสริมแมกนีเซียมตั้งแต่วันที่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 31 มีนาคม 2564 และได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกบุคคลเข้าในการศึกษา (Inclusion criteria) ได้แก่ อายุ ≥ 50 ปี และ มีอัตราการกรองไต 15- 29 ซีซี/นาที /1.73 ตร.ม ส่วนเกณฑ์การคัดเลือกละออกจากการศึกษา (Exclusion criteria) คือ ทานอาหารเสริมที่มีแมกนีเซียมเป็นส่วนประกอบในช่วง 1 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา ECOG score ≥ 3 ระดับแคลเซียม > 10.2 มก./ดล. ระดับฟอสเฟต > 5.5 มก./ดล. ระดับแมกนีเซียม > 2.5 มก./ดล. และ ความดันโลหิตสูงระยะ 3 (ความดันซิสโตลิก ≥ 180 มม.ปรอท หรือ ความดันไดแอสโตลิก ≥ 110 มม.ปรอท) จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีการศึกษาเปรียบเทียบการเสริมแมกนีเซียมในผู้ป่วยหญิงที่มีโรคความดันโลหิตสูงที่ได้รับการรักษาด้วยยาไฮโดรคลอไรด์ไฮอะไซด์กับยาหลอก ในประเทศบราซิลของ Cunha A. และคณะ¹⁷ โดยวัดค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของค่า flow mediated dilatation พบว่าค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของค่า flow mediated dilatation 2 กลุ่มเท่ากับ 6 (11.9-5.8 = 6.1) ค่า standard deviation เท่ากับ 4 ทำให้สามารถคำนวณจำนวนประชากรต่อกลุ่มได้ 10 จากการคำนวณทางสถิติจะต้องใช้ผู้เข้าร่วมการศึกษากลุ่มละ 10 คน รวม 20 คน จำนวนประชากรที่ถอนตัว ร้อยละ 20 ต่อกลุ่ม จะได้จำนวนประชากรที่เข้าร่วมการศึกษทั้งสิ้น 24 คน

การเสริมแมกนีเซียม

ผู้วิจัยสัมภาษณ์ผู้เข้าร่วมการศึกษากับความสมัครใจโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลโดยเก็บข้อมูล ก่อนสุ่มเลือกเข้ากลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยโรคไตหรือกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยโรคไตร่วมกับการเสริมแมกนีเซียมโดยใช้แมกนีเซียมยี่ห้อ Bio-Magnesium[®] ซึ่ง 1 เม็ด ประกอบด้วยแมกนีเซียมคาร์บอเนต แมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ แมกนีเซียมอะซิเตเตดไตรไฮเดรต โดยได้รับ 1 เม็ด 2 ครั้งต่อวัน มีปริมาณแมกนีเซียมรวม 200 มิลลิกรัม ได้รับการสนับสนุนจากบริษัทฟาร์มานอร์ด จำกัด

การเก็บข้อมูล

การเก็บข้อมูล ค่า flow mediated dilatation ก่อนเริ่มการศึกษาและ ที่ 6 เดือนหลังการสุ่มเลือกเข้ากลุ่มการศึกษา ตรวจติดตามผู้ป่วยด้วยการตรวจร่างกาย ติดตามผลข้างเคียงจากการเสริมแมกนีเซียม รวมทั้งติดตามผลเลือด อัลบูมิน, ยูเรีย, ครีเอตินีน, อัตราการกรองไต, แมกนีเซียม, ค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด, โซเดียม, โพแทสเซียม, คลอไรด์, ไบคาร์บอเนต,

แคลเซียม, ฟอสเฟต เดือนที่ 1, 2-5 และ 6 ข้อมูลที่เก็บในการศึกษาครั้งนี้ประกอบด้วย เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัว เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคหลอดเลือดหัวใจ และ โรคหลอดเลือดส่วนปลาย, ประวัติการสูบบุหรี่ ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ตรวจเลือดระดับของอัลบูมิน, ยูเรีย ครีเอตินิน อัตราการกรองไต ระดับฮอร์โมนพาราไธรอยด์ แมกนีเซียม ค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด โซเดียม โพแทสเซียม คลอไรด์ ไบคาร์บอเนต แคลเซียม ฟอสเฟต ก่อนเข้าร่วมการศึกษา ข้อมูลผลข้างเคียงหลังได้รับการเสริมแมกนีเซียมเช่น ท้องเสีย ภาวะแมกนีเซียมเกิน

ผลลัพธ์

ผลลัพธ์หลัก (Primary outcome) คือ ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ Flow mediated dilatation โดยตรวจก่อนที่ผู้ป่วยก่อนเข้าการศึกษา และ ตรวจติดตามอีกครั้งหลังเข้าร่วมการศึกษาครบ 6 เดือน เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ Flow mediated dilatation ผลลัพธ์รอง (Secondary outcome) คือ

$$\frac{\text{เส้นผ่านศูนย์กลางที่กว้างที่สุดหลังรัดแขน} - \text{เส้นผ่านศูนย์กลางที่กว้างที่สุดก่อนรัดแขน}}{\text{เส้นผ่านศูนย์กลางที่กว้างที่สุดก่อนรัดแขน}} \times 100$$

โดยตรวจก่อนที่ผู้ป่วยเริ่มการศึกษา และ ตรวจอีกครั้งหลังครบ 6 เดือน เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของ flow mediated dilatation การวัดความดันโลหิตใช้ ค่าเฉลี่ย 3 ครั้งจากการวัด Office blood pressure ในท่านั่ง ตามแนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ.2562²¹

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลจะได้รับการตรวจสอบความถูกต้องและ บันทึกในรูปแบบของแฟ้มข้อมูลด้วยโปรแกรม IBM SPSS Statistics version 22 จากนั้นนำมาวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) ได้แก่ จำนวนร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน ค่าต่ำสุดและค่าสูงสุด เพื่อแสดงผลข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย และวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ Student T test, Mann-Whitney U test และFischer exact test ตามความเหมาะสมของข้อมูลค่าที่มีนัยสำคัญทางสถิติกำหนดไว้ที่ $p < 0.05$

ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตก่อนเข้าการศึกษา และที่ 6 เดือนหลังเข้าร่วมการศึกษา และผลข้างเคียงของการเสริมแมกนีเซียม

วิธีการตรวจการทำงานของเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด (flow mediated dilatation) เป็นการตรวจการทำงานของเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด โดยให้ผู้เข้าร่วมการศึกษานอนราบในท่าที่สบาย นาน 10 นาที ใช้หัวตรวจ linear array ของเครื่องอัลตราซาวด์หาหลอดเลือดแดงbrachialแขนขวา เหนือต่อ antecubital fossa 5 ซม.ในแนวยาว วัดเส้นผ่านศูนย์กลางหลอดเลือด brachial บริเวณที่กว้างที่สุด หลังจากนั้น วัดความดันผู้ป่วย 2 ครั้ง หาค่าเฉลี่ยของความดันซิสโตลิก และ รัด cuff เพิ่มอีก 50 มม.ปรอท เหนือต่อความดันซิสโตลิก นาน 5 นาที กระตุ้นภาวะ reactive hyperemia ตรวจยืนยันว่ามีการไหลเวียนเลือดเพิ่มขึ้นด้วย pulse wave Doppler และตรวจวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางด้วยวิธีก่อนนี้ คำนวณค่า FMD ด้วยสูตรคำนวณ^{19,20}

ผลการศึกษา

การศึกษานี้มีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ4 เข้าร่วมการศึกษารวมทั้งหมด 21 คน อยู่ในกลุ่มได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง 10 คน และกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับโรคไตเรื้อรังร่วมกับการเสริมแมกนีเซียม 11 คน อายุเฉลี่ย 71 ปี และ 73 ปี ตามลำดับ มีดัชนีมวลกาย 24 กิโลกรัมต่อตารางเมตร และ 24.2 กิโลกรัมต่อตารางเมตรตามลำดับ มีผู้ป่วยสูบบุหรี่ 1 คน ในแต่ละกลุ่ม ความดันโลหิตเฉลี่ย 134/73 มิลลิเมตรปรอท และ 132/83 มิลลิเมตรปรอท มีโรคร่วมเป็นความดันโลหิตสูง ทุกคนโรคเบาหวานชนิดที่2 6คนในแต่ละกลุ่ม โรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี 1 คนในแต่ละกลุ่ม และไม่พบโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายทั้ง 2 กลุ่ม ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่พบว่าระดับของ แคลเซียม ฟอสเฟต ฮอโมนพาราไธรอยด์ แมกนีเซียม ฮีโมโกลบิน อัลบูมิน ครีเอตินิน ค่าอัตราการกรองไต ของทั้ง 2 กลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยทางสถิติ จากตารางที่ 1

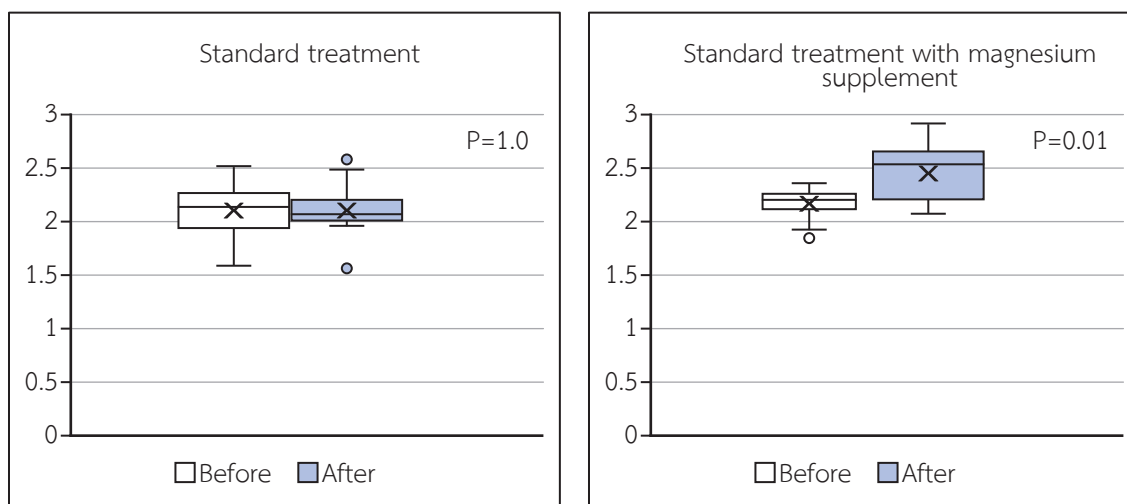
ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของประชากร

	All (n=21)	Standard treatment (n=10)	Standard treatment with magnesium supplement (n=11)
Sex (female, %)	10 (47.6%)	4 (40%)	6 (55%)
Age (years)	72±7	71±7	73±6
BMI (Kg/M ²)	24.3±3.4	24.±3.8	24.16±3.0
Current smoker (n, %)	2(9.5%)	1(9%)	1 (9%)
Mean SBP (mmHg)	133±11	134±12	132±11
Mean DBP (mmHg)	78±9	73±8	83±7
Co-morbidities (n, %)			
HT	21(100%)	10 (100%)	11 (100%)
T2DM	12(57%)	6 (60%)	6 (55%)
CAD	2(9.5%)	1 (10%)	1 (9%)
PAD	0	0	0
Baseline laboratory data			
Calcium (mg/dl)	9.5±0.5	9.4±0.8	9.5±0.3
Phosphate (Mg/dl)	3.3±0.6	3.4±0.5	3.3±0.6
PTH (pg/dl)	109±51	110±38	108±62
Magnesium (mg/dl)	2.13±0.22	2.10±0.20	2.15±0.15
Hemoglobin (g/dl)	11.4±1.5	11.4±1.6	11.5±1.5
Albumin (g/dl)	4.2±0.3	4.1±0.4	4.3±0.3
Creatinine (mg/dl)	2.60±0.62	2.68±0.71	2.56±0.5
eGFR (mL/min/1.73m ²)	21.93±5.44	21.91±5.01	21.56±6.0

Abbreviations: BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HT, hypertension; T2DM, type 2 diabetes mellitus; CAD, coronary artery disease; PAD, peripheral arterial disease; PTH, parathyroid hormone; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

ระดับแมกนีเซียมในเลือดในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการรักษาเฉลี่ย 2.1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และหลังติดตามเดือนที่ 6 คือ 2.1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับโรคไตเรื้อรังร่วมกับ

การเสริมแมกนีเซียมเฉลี่ย 2.15 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และหลังติดตามเดือนที่ 6 2.46 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เพิ่มขึ้นจากเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.01) จากแผนภูมิที่ 1



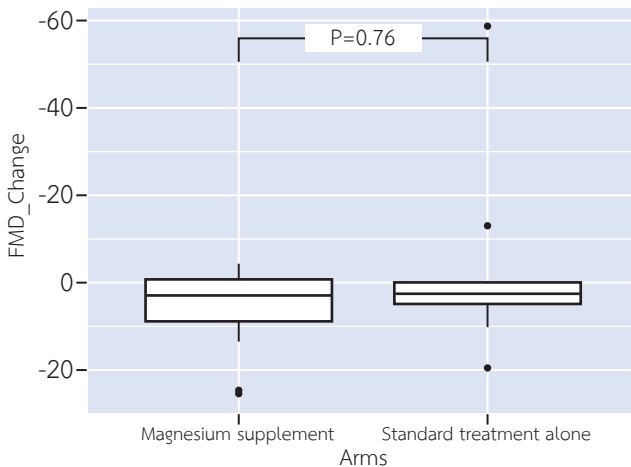
แผนภูมิที่ 1 Box plot แสดงเปรียบเทียบระดับแมกนีเซียมเฉลี่ยก่อนการศึกษาและหลังเดือนที่ 6

ก่อนเริ่มการศึกษาผู้เข้าร่วมทุกคนจะได้รับการวัดค่า Flow mediated dilatation (FMD) ซึ่งเป็นผลลัพธ์หลักของการศึกษา และความดันโลหิตซึ่งเป็นผลลัพธ์รองของการศึกษา ตรวจซ้ำอีกครั้งหลังเดือนที่ 6 ของการเข้าร่วมการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงทั้งในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับโรคไตเรื้อรัง และกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับโรคไตเรื้อรังร่วมกับการเสริมแมกนีเซียม พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับโรคไตเรื้อรังมีค่ามัธยฐานของค่าร้อยละ FMD ก่อนการศึกษา 6.95 และติดตามที่หลังเดือนที่ 6 3.1 ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.13$) และในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับโรคไตเรื้อรังร่วมกับการเสริมแมกนีเซียมมีค่ามัธยฐานของค่าร้อยละ FMD ก่อนการศึกษา 4.90 และติดตามที่หลังเดือนที่ 6 2.45 ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.16$) ซึ่งค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ FMD -2.35 (IQR 10.6) ในกลุ่มการรักษามาตรฐานและ -2.4 (IQR 15.06) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานร่วมกับการเสริมแมกนีเซียมไม่พบความแตกต่าง

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม ($P=0.76$) การเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตในส่วนความดันซิสโตลิกพบว่ากลุ่มได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับโรคไตเรื้อรังมีค่าเฉลี่ยความดันซิสโตลิกก่อนการศึกษา 134 มิลลิเมตรปรอท และค่าเฉลี่ยความดันไดแอสโตลิกก่อนการศึกษา 73 มิลลิเมตรปรอท และเมื่อติดตามหลังเดือนที่ 6 ได้ 132 มิลลิเมตรปรอท และ 73 มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.77$ และ 0.84 ตามลำดับ) และในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับโรคไตเรื้อรังร่วมกับการเสริมแมกนีเซียมพบว่าค่าเฉลี่ยความดันซิสโตลิกก่อนการศึกษาและหลังเดือนที่ 6 คือ 132 และ 129 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.44$) ค่าเฉลี่ยความดันไดแอสโตลิกก่อนการศึกษาและหลังเดือนที่ 6 คือ 81 และ 69 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับโดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.006$) และเมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยความดันไดแอสโตลิกมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.002$) จากตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การเปลี่ยนแปลงของ flow mediated dilatation และ ความดันโลหิต

	Standard treatment			Standard treatment with magnesium supplement			Between group comparisons (p-value)
	Baseline	Final	P-value	Baseline	Final	P-value	
FMD (%) (Median,IQR)	6.95 (8.18)	3.10 (4.2)	0.13	4.90 (11.9)	2.45 (7.6)	0.16	0.76
Mean SBP (Mean, (SD))	134 (12)	132 (10)	0.77	132 (11)	129 (11)	0.44	0.77
Mean DBP (Mean, (SD))	73 (8)	73 (7)	0.84	81 (7)	69 (11)	0.006	0.002



แผนภูมิที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบค่ามัธยฐานร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่า FMD ในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับโรคไตเรื้อรังและกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับโรคไตเรื้อรังร่วมกับการเสริมแมกนีเซียม

การติดตามอาการไม่พึงประสงค์หลังเข้าร่วมการศึกษา ไม่พบภาวะแมกนีเซียมในเลือดสูงเกิน 3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ถ่ายเหลว คลื่นไส้หรืออาเจียน ผื่น ภาวะความดันโลหิตต่ำ เสียชีวิตในผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้ง 2 กลุ่ม

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้ได้ศึกษาผลของการให้แมกนีเซียมเสริมต่อการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 โดยศึกษาด้วยการเปรียบเทียบร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่า FMD เป็นผลลัพธ์หลัก พบว่าในกลุ่มที่ได้รับแมกนีเซียมเสริมและกลุ่มควบคุม มีการลดลงของค่า FMD โดยที่ความแตกต่างของทั้งสองกลุ่มนั้นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.76$) ซึ่งทั้งนี้สามารถอธิบายได้ด้วยสาเหตุหลัก 2 ประการ ประการแรกคือผู้ป่วยที่เป็นไตวายเรื้อรังระยะที่ 4 นั้นมีพยาธิกำเนิดในการเกิดการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดผิดปกติมาจากหลายกลไก ซึ่งส่วนหนึ่งเกิดจากการอักเสบที่มีมากขึ้น อันเกิดจากการคั่งของของเสีย (Uremic toxin) ทำให้การให้แมกนีเซียมเสริมนั้นอาจไม่สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของหลอดเลือดได้เหมือนการศึกษาก่อนหน้านี้ ประการที่สอง การศึกษานี้ใช้เวลาในการศึกษาเป็นระยะเวลา 6 เดือน ซึ่งเทียบเท่ากับการศึกษาของ Cunha และคณะ แต่ทว่าในการศึกษาดังกล่าวนั้นเป็นกลุ่มที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ ซึ่งในประชากรที่มีโรคไตเรื้อรังอาจจะต้องใช้เวลานานกว่านั้นจึงจะเห็นการเปลี่ยนแปลง ดังเช่นในการศึกษาของ Sakaguchi และคณะที่ต้องติดตามผู้ป่วยไปนานถึง 2 ปี จึงจะพบความแตกต่างของการปริมาณแคลเซียมที่เกาะหลอดเลือดหัวใจ

ในส่วนของผลลัพธ์รองเรื่องการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต

และอาการไม่พึงประสงค์ พบว่ามีการลดลงของทั้งความดันซิสโตลิกและความดันไดแอสโตลิกหลังจากติดตามที่หลัง 6 เดือนเทียบกับก่อนเข้าร่วมการศึกษาแต่พบการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะความดันไดแอสโตลิก จากหลายการศึกษาพบว่าแมกนีเซียมมีผลต่อการลดความดันโลหิตแต่เนื่องจากการศึกษานี้ไม่ได้คำนวณจำนวนประชากรเพื่อดูผลของแมกนีเซียมต่อความดันโลหิตและตลอดช่วงที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับการติดตามอนุญาตให้มีการปรับยาความดันโลหิตเพื่อควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์มาตรฐานการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอาจส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตซึ่งอาจจะต้องมีการศึกษาที่ออกแบบอย่างรัดกุมเพื่อดูผลของแมกนีเซียมต่อความดันโลหิตในอนาคต จากการติดตามไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ทั้งสองกลุ่ม

ในการศึกษานี้มีข้อจำกัดด้วยกัน 3 ประการอันได้แก่ ประการที่หนึ่ง คือปริมาณการให้แมกนีเซียม เนื่องด้วยการศึกษานี้ทำในกลุ่มประชากรโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 ทำให้ได้รับแมกนีเซียมในปริมาณไม่มากนักทำให้ระดับแมกนีเซียมในเลือดสูงขึ้นจนถึงระดับค่าสูงสุดของค่าปกติ ทำให้ปริมาณแมกนีเซียมที่ใช้ในการศึกษานี้มีปริมาณน้อยกว่าการศึกษาอื่น ประการที่สอง กลุ่มประชากรที่ศึกษาเป็นกลุ่มประชากรโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 ซึ่งมีภาวะการอักเสบของหลอดเลือดจากหลายกลไกทำให้ไม่เห็นผลของการให้แมกนีเซียมเสริมอย่างชัดเจน และประการที่สามคือระยะเวลาการศึกษาที่สั้น ทำให้อาจไม่เห็นการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน ดังนั้นทางผู้วิจัยเสนอว่าการศึกษาในอนาคตควรเลือกกลุ่มประชากรที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 หรือใช้ระยะเวลาการติดตามที่นานขึ้น

สรุป

จากการศึกษานี้ไม่พบว่าแมกนีเซียมมีผลต่อการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 4 และอาจมีผลต่อความดันโลหิตโดยเฉพาะความดันไดแอสโตลิกซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาที่ออกแบบอย่างรัดกุมเพื่อดูผลของแมกนีเซียมต่อความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง สามารถให้แมกนีเซียมเสริมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 4 ด้วยขนาดของแมกนีเซียมรวม 200 มิลลิกรัมต่อวัน ได้อย่างปลอดภัยโดยไม่พบอาการไม่พึงประสงค์

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลือของบุคลากรหลายฝ่าย โดยเฉพาะอาจารย์ที่ปรึกษาทางวิจัย นาวาอากาศโทณัฐพล ปัทมินทร์ ที่ได้ให้ข้อเสนอแนะ แนวคิด และแก้ไขจุดบกพร่องต่างๆ งานวิจัยสำเร็จสมบูรณ์

ขอขอบคุณพยาบาลไตเทียมและเจ้าหน้าที่ศูนย์โรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ ที่มีส่วนในการดูแลผู้เข้าร่วมการศึกษา ให้กำลังใจ และ ให้คำปรึกษาต่างๆ

ขอขอบคุณนางสาวอากาศตรีหญิงสุทธิดา วงศ์ชุมพิศ
เรืออากาศเอกหญิงภัทรวัลย์ บำรุงศักดิ์ศิลป์และ เจ้าหน้าที่
ห้องตรวจคลื่นความถี่สูง กองรังสีกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช
กรมแพทย์ทหารอากาศที่ช่วยอนุเคราะห์และอำนวยความสะดวก
ในการตรวจ Flow mediated dilatation

ขอขอบคุณบริษัทฟาร์มานอร์ จำกัด ที่สนับสนุนแมกนีเซียม
สำหรับงานวิจัย โดยให้อิสระกับผู้วิจัยในการดำเนินการวิจัย

เอกสารอ้างอิง

- Michiels C. Endothelial cell functions. *J Cell Physiol*.2003; 196(3):430–43.
- Lerman Amir, Zeiher Andreas M. Endothelial Function. *Circulation*. 2005;111(3):363–8.
- Grover-Páez F, Zavalza-Gómez AB. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;84(1):1–10.
- Favarato D, da Luz PL. Chapter 34 - Endothelial Function and Cardiovascular Risk Factors. In: Da Luz PL, Libby P, Chagas ACP, Laurindo FRM, editors. *Endothelium and Cardiovascular Diseases* [Internet]. Academic Press; 2018 [cited 2021 Apr 18]. p. 513–26. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128123485000349>
- Wu-Wong JR. Endothelial dysfunction and chronic kidney disease: treatment options. *Curr Opin Investig Drugs Lond Engl* 2000. 2008;9(9):970–82.
- Annu M, Soveri I, Zilmer M, Lind L, Hulthe J, Fellström B. Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2005;18(6):721–6.
- Zoccali C. Endothelial Dysfunction and the Kidney: Emerging Risk Factors for Renal Insufficiency and Cardiovascular Outcomes in Essential Hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(4 suppl 2):S61–3.
- Recio-Mayoral A, Banerjee D, Streather C, Kaski JC. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease—a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. *Atherosclerosis*. 2011;216(2):446–51.
- Su JB. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol*. 2015;7(11):719–41.
- ter Braake Anique D., Shanahan Catherine M., de Baaij Jeroen H.F. Magnesium Counteracts Vascular Calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(8):1431–45.
- Wolf FI, Trapani V, Simonacci M, Ferré S, Maier JA. Magnesium deficiency and endothelial dysfunction: is oxidative stress involved? *Magn Res*. 2008;21(1):58–64.
- Kostov K, Halacheva L. Role of Magnesium Deficiency in Promoting Atherosclerosis, Endothelial Dysfunction, and Arterial Stiffening as Risk Factors for Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1724.
- Pearson PJ, Evora PR, Secombe JF, Schaff HV. Hypomagnesemia inhibits nitric oxide release from coronary endothelium: protective role of magnesium infusion after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1998;65(4):967–72.
- Massy ZA, Drüeke TB. Magnesium and outcomes in patients with chronic kidney disease: focus on vascular calcification, atherosclerosis and survival. *Clin Kidney J*.2012;5(Suppl_1):i52–61.
- Flammer Andreas J., Anderson Todd, Celermajer David S., Creager Mark A., Deanfield John, Ganz Peter, et al. The Assessment of Endothelial Function. *Circulation*. 2012;126(6):753–67.
- Tanaka Atsushi, Tomiyama Hirofumi, Maruhashi Tatsuya, Matsuzawa Yasushi, Miyoshi Toru, Kabutoya Tomoyuki, et al. Physiological Diagnostic Criteria for Vascular Failure. *Hypertension*. 2018;72(5):1060–71.
- Cunha AR, D'El-Rei J, Medeiros F, Umbelino B, Oigman W, Touyz RM, et al. Oral magnesium supplementation improves endothelial function and attenuates subclinical atherosclerosis in thiazide-treated hypertensive women. *J Hypertens*. 2017;35(1):89–97.
- Sakaguchi Y, Hamano T, Obi Y, Monden C, Oka T, Yamaguchi S, et al. A Randomized Trial of Magnesium Oxide and Oral Carbon Adsorbent for Coronary Artery Calcification in Predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2019;30(6):1073–85.
- Stout M. Flow-mediated dilatation: a review of techniques and applications. *Echocardiogr Mt Kisco N*. 2009;26(7):832–41.
- Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 2011;300(1):H2–12.
- Thai HT Guideline 2019.pdf [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: http://www.thaiheart.org/images/column_1563846428/Thai%20HT%20Guideline%202019.pdf
- CKD Evaluation and Management – KDIGO [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/>

Award-Winning Abstracts

Each year the Nephrology Society of Thailand accepts submissions of abstracts for presentation at the annual meeting. These abstracts are normally categorized into 3 groups as follow: fellow in training, non-training institution and training institution. The submitted abstracts are reviewed and scored in order to select three abstracts with the highest score from each group. The invitations for oral presentation are sent to the authors and the awards are given at the annual meeting of the Nephrology Society of Thailand. The winners of the best abstract award for this year are as follow:

Fellow in Training

- First prize - Areerat Ounhasuttiyanon from Siriraj Hospital
- Second prize - Suri Tangchitthavorngul from Chulalongkorn University
- Third prize - Suphanan Phisalwut from Phramongkutklao Hospital

Non-training Institution

- First prize - Thanachai Panaput from Khon Kaen Hospital
- Second prize - Sitthipong Yimsawad from Srisangwan hospital
- Third prize - Wannasit Wathanavasin from Charoenkrung Pracharak Hospital

Training Institution

- First prize - Suthiya Anumas from Thammasat University
- Second prize - Wanjak Pongsittisak from Vajira Hospital
- Third prize - Sarinya Boongird from Ramathibodi Hospital

In order to recognize the contribution of high-quality research and congratulate the authors, the editorial board members have decided to publish these award-winning abstracts in the Journal of the Nephrology Society of Thailand.

Sinee Disthabanchong
Editor-in-chief

บทความที่ได้รับการคัดเลือก

สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยจัดให้มีการส่งบทความวิจัยที่เกี่ยวข้องกับโรคไตเพื่อเข้าประกวดเป็นประจำทุกปี บทความที่ได้รับการคัดเลือกแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ ผลงานวิจัยจากแพทย์ประจำบ้านต่อยอด ผลงานวิจัยจากนอกสถาบันฝึกอบรม และผลงานวิจัยที่มาจากสถาบันฝึกอบรม บทความเหล่านี้จะได้รับการให้คะแนนเพื่อคัดเลือกบทความที่มีคะแนนสูงสุด 3 เรื่องในแต่ละกลุ่ม ผู้ประพันธ์หลักจะได้รับเชิญให้นำเสนอผลงานวิจัยดังกล่าวในงานประชุมประจำปีของสมาคมโรคไตเพื่อจัดอันดับรางวัล 1-3 และในปี พ.ศ.2565 รายชื่อของผู้ประพันธ์ที่ได้รับรางวัลมีดังต่อไปนี้

ผลงานวิจัยจากแพทย์ประจำบ้านต่อยอด

รางวัลที่ 1 ได้แก่ พญ.อารีรัตน์ อุณหสุทธยานนท์ โรงพยาบาลศิริราช

รางวัลที่ 2 ได้แก่ นพ.สุริย ตั้งจิตต์ถาวรกุล โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

รางวัลที่ 3 ได้แก่ พญ.ศุภานัน พิศาลวุฒิ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ผลงานวิจัยจากนอกสถาบันฝึกอบรม

รางวัลที่ 1 ได้แก่ นพ.ธนชัย พนาพุฒิ โรงพยาบาลขอนแก่น

รางวัลที่ 2 ได้แก่ นพ.สิทธิพงษ์ ยิ้มสวัสดิ์ โรงพยาบาลศรีสะเกษ

รางวัลที่ 3 ได้แก่ นพ.วรรณสิทธิ์ วรรณวนสิน โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์

ผลงานวิจัยจากในสถาบันฝึกอบรม

รางวัลที่ 1 ได้แก่ ผศ.ดร.นพ.พิชญ์ ตันตยวรรค์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

รางวัลที่ 2 ได้แก่ ผศ.นพ.วันจักร พงษ์สิทธิศักดิ์ โรงพยาบาลวชิรพยาบาล

รางวัลที่ 3 ได้แก่ พญ.ศรินยา บุญเกิด โรงพยาบาลรามธิบดี

เพื่อเป็นการส่งเสริมการทำวิจัยและแสดงความยินดีกับผู้ประพันธ์ทุกท่าน ทางกองบรรณาธิการวารสารสมาคมโรคไตจึงเห็นสมควรตีพิมพ์บทความดังกล่าวในวารสารสมาคมโรคไต

ศ.พญ.สินี ดิษฐบรรจง

หัวหน้ากองบรรณาธิการวารสารสมาคมโรคไต

Balanced Crystalloids Versus Normal Saline in Critically ill Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis

Areerat Ounhasuttiyanon¹, Kornchanok Vareesangthip¹,
Thummaporn Naorungroj², Thawee Chanchairujira¹

¹*Division of Nephrology Department of Medicine Faculty of Medicine Siriraj Hospital,
Mahidol University, Bangkok, Thailand*

²*Division of Critical Care Department of Medicine Faculty of Medicine Siriraj Hospital,
Mahidol University, Bangkok, Thailand*

Abstract

Background: Both balance solution and normal saline are commonly used for fluid therapy in critically ill patients. However, the association of the type of crystalloid solution and patient outcomes remains inconclusive.

Methods: We searched Pubmed, Embase, and Cochrane Central Register from inception through January 2022. Randomized trials comparing balanced crystalloids to normal saline for non-perioperative fluid resuscitation in adult critically ill patients were included. The primary outcome was 30-day mortality. A trial sequential analysis (TSA) was performed to assess the effect of the fluids on outcomes. The secondary outcomes included the incidence of acute kidney injury (AKI), renal replacement therapy (RRT), and other pre-specified outcomes.

Results: Tens RCTs were identified, including a total of 36,233 participants. There was no significant difference in 30-day mortality (relative risk (RR)=0.95, 95% confidence interval [CI], 0.89 to 1.02, $I^2=0$), the incidence of AKI (RR=0.95, 95% CI, 0.90 to 1.01, $I^2=0$), and RRT (RR=0.93, 95% CI, 0.86 to 1.01, $I^2=13$). However, balanced crystalloids demonstrated a significantly lower mean chloride difference than normal saline (MD -1.95, 95% CI, -3.45 to -0.45, $I^2=99$). There was no mortality difference in subgroups of sepsis and traumatic brain injury. TSA confirmed the absence of effect on 30-d mortality and incidence of AKI.

Conclusions: In critically ill patients, balanced crystalloids did not decrease 30-day mortality, nor the incidence of AKI and RRT. However, the data in specific subgroups of patients were underpowered and further studies are required.

(PROSPERO number, CRD42021275796)

Keywords: balanced crystalloid; isotonic saline; kidney failure; death; intravenous fluid

Corresponding author: Areerat Ounhasuttiyanon

Email: areerat_oun@hotmail.com



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

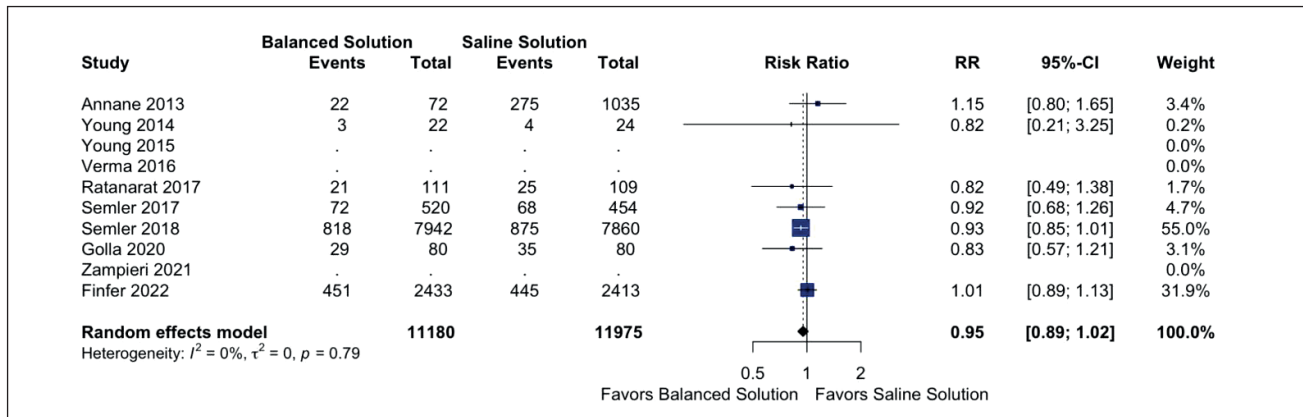


Figure 1

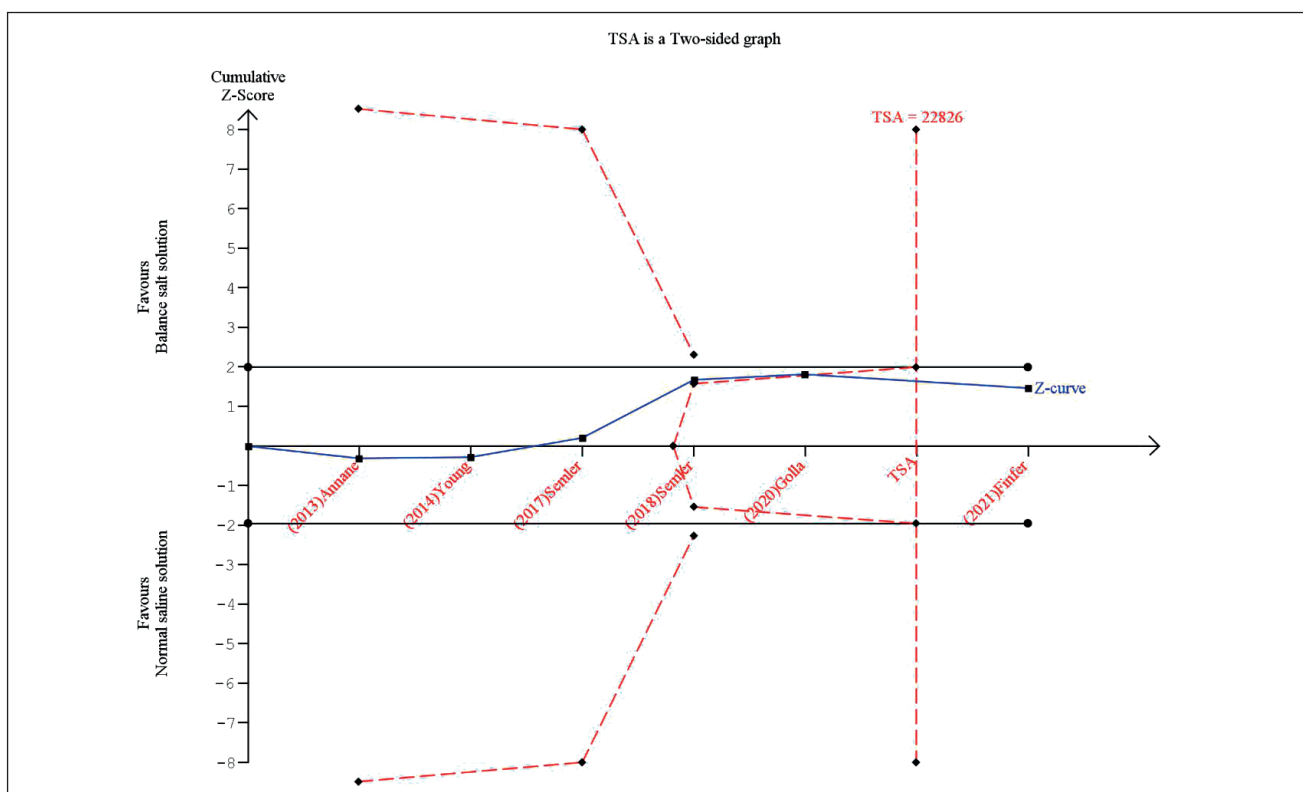


Figure 2

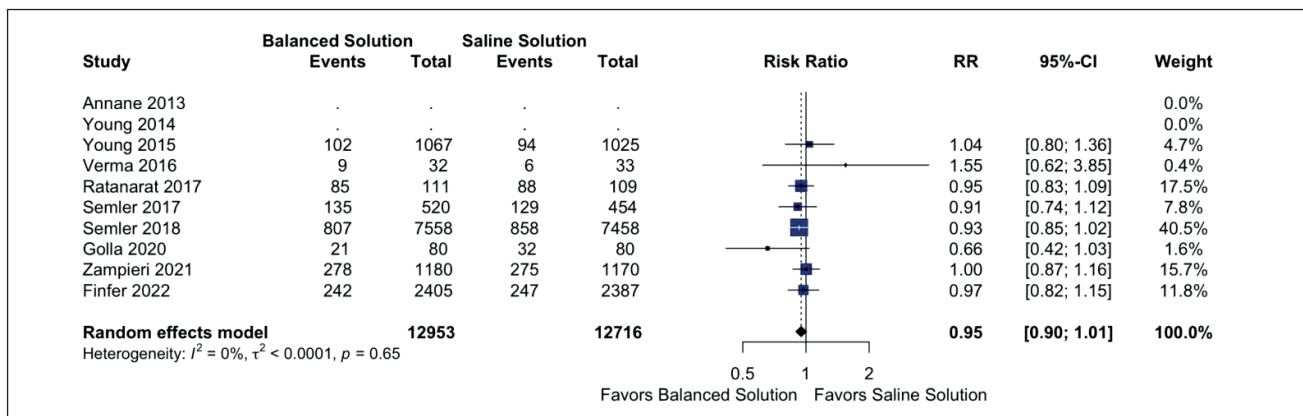


Figure 3

Epidemiology and Long-Term Outcomes of Severe Acute Kidney Injury in Thailand: A Prospective Multicenter Study

Suri Tangchithavorngul¹, Anan Chuasuwan², Wanjak Pongsittisak³, Karjbundid Surasit⁴, Petchdee Oranrigsupak⁵, Sompote Intarak⁶, Kamonwan Tangvoraphonkchai⁷, Veerapatr Nimkietkajorn⁸, Theerapon Sukmark⁹, Kamol Khositrangsikun¹⁰, Thathsalang Keobounma¹¹, Watanyu Parapiboon¹², Pichaya Tantiyavarong¹³, Atchara Aksornrat¹⁴, Sadudee Peerapornratana^{1,15,16}, Nuttha Lumlertgul^{1,15,16}, Yingyos Avihingsanon¹, Somchai Eiam-Ong¹, Nattachai Srisawat^{1,15,16}

¹Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

²Department of Medicine, Bhumibol Adulyadej Hospital, Royal Thai Air Force, Bangkok, Thailand

³Renal Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand

⁴Nakornping Hospital, Chiang Mai, Thailand

⁵Department of Medicine, Nan Hospital, Nan, Thailand

⁶Department of Medicine, Mahasarakham Hospital, Mahasarakham, Thailand

⁷Department of Renal Medicine, Mahasarakham University Hospital, Mahasarakham, Thailand

⁸Buddhachinaraj hospital, Phitsanulok, Thailand

⁹Thungsong Hospital, Nakhon Si Thammarat, Thailand

¹⁰Maharaj Nakhon Si Thammarat hospital, Nakhon Si Thammarat, Thailand

¹¹Thabo Crown Prince Hospital, Nong Khai, Thailand

¹²Department of Medicine, Maharaj Nakhon Ratchasima Hospital, Thailand

¹³Department of Medicine, Nephrology division, Faculty of Medicine, Thammasat University, Khlong Luang, Thailand.

¹⁴Sichon Hospital, Nakhon Si Thammarat, Thailand

¹⁵Center of Excellence in Critical Care Nephrology, Chulalongkorn University Excellence, Bangkok, Thailand

¹⁶Excellence Center for Critical Care Nephrology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand

Corresponding author: Suri Tangchithavorngul

Email: suntangmd@gmail.com



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

Abstract

Background: Acute kidney injury (AKI) contains a high short-term morbidity and mortality. However, little is known regarding long-term outcomes. We aimed to evaluate 1-year major adverse kidney events (MAKE₃₆₅) in patients with severe (stage 3) AKI by kidney recovery patterns at 28 days or hospital discharge.

Methods: We analyzed the data from InSEA RRT registry—a multicenter prospective cohort study conducted between January 2021 and January 2022. Critically ill patients with stage 3 AKI as defined by KDIGO were enrolled and classified by recovery status after 28 days or at hospital discharge as early, late, and nonrecovery. Primary outcome was MAKE₃₆₅ which is a composite of persistent kidney dysfunction, long-term dialysis, and all-cause mortality on day 365 after enrollment.

Results: A total of 1,534 patients from 14 hospitals across Thailand were enrolled. Among these, 755 (49%) patients died, 401 (51%) patients experienced early recovery, 188 (24%) late recovery, and 190 (24%) never reversed AKI. The incidence of MAKE₃₆₅ was 68.4 per 100 person-years of all patients. Nonrecovery were more likely to develop MAKE₃₆₅ than recovery (adjusted HR 4.24 ;95% CI, 3.20-5.61; P<0.001). The incidence of new CKD and CKD progression were 82.8 and 42 per 100 person-years. Patients with older, cancer, mixed ICU, and no nephrologist follow-up were also at risk for MAKE₃₆₅.

Conclusions: Nonrecovery AKI was independently associated with adverse long-term outcomes. Recognition and close follow-up of patients with non-recovered AKI is crucial. Novel intervention might improve long-term outcomes and need further study.

Keywords: acute renal failure; mortality; death; prevalence; incidence

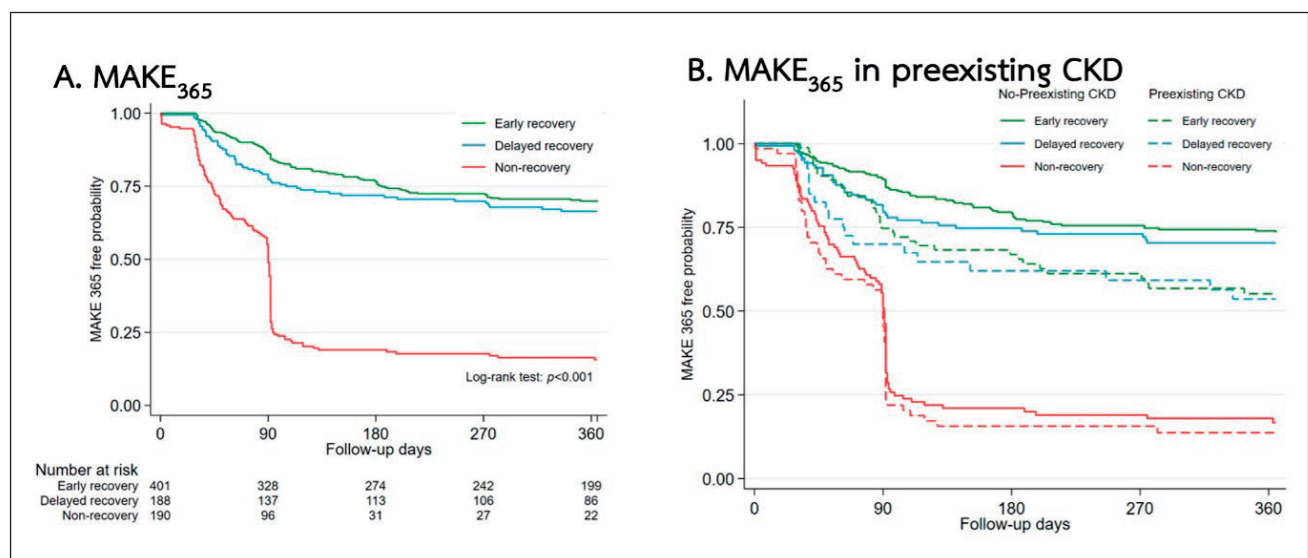


Figure 1

COVID-19-associated Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients: Incidence, Risk Factors and Outcomes in a Tertiary Care Center, Thailand

Suphanan Phisalwut, Narongrit Siri wattanasit, Pitchamon Inkong, Narittaya Varothai, Paramat Thimachai, Pamila Tasanavipas, Amnart Chaiprasert, Naowanit Nata, Theerasak Tangwonglert, Ouppatham Supasyndh, Bancha Satirapoj

Division of Nephrology, Department of Medicine,

Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Acute kidney injury (AKI) is common complication of COVID-19 and seem to be related with COVID-19 severity and outcomes. However, relatively little is known about the risk factors of AKI and outcomes among Thai hospitalized patients with COVID-19.

Objective: This study aimed to describe the AKI incidence, risk factors and renal outcomes in hospitalized COVID-19 patients with AKI.

Methods: The observational study involved a review of data from electronic health records of patients aged ≥ 18 years with diagnosed as COVID-19 pneumonia admitted to hospital from June 1 to September 30, 2021. We describe the frequency of AKI, dialysis requirement, and adjusted hazard ratios (adjusted HR) with AKI.

Results: A total of 966 hospitalized patients with COVID-19, AKI occurred in 170 (17.5%) patients. 23 patients (13% of all AKI) required dialysis. Multivariate logistic regression analysis revealed that pre-existing renal impairment (adjusted HR 1.74, 95%CI 1.03-2.93), inpatient diuretic use (adjusted HR 2.68, 95%CI 1.08-6.64), increase serum ferritin (adjusted HR 1.01, 95%CI 1.01-1.02), and presence of shock (adjusted HR 3.23, 95%CI 1.59-6.56) were independently associated with a higher risk for AKI. Discharged AKI patients, 44.7% had not recovered. In-hospital mortality in AKI patients was 54.1%. After adjustment for demographics, and laboratory values, the adjusted odds ratio for death was 11.5 (95%CI, 7.83-16.91).

Conclusion: AKI is common among patients hospitalized with COVID-19 and is associated with non-recovery of kidney function by the time of discharge. The main predisposing factor for the development of AKI are inpatient diuretic use, pre-existing renal impairment, more severe COVID-19 presentation.

Keywords: SARS-CoV-2; coronavirus 2019; kidney failure; diuretics; furosemide

Corresponding author: Suphanan Phisalwut

Email: s.phisalwut@gmail.com



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

Effect of Integrated Care Model on Blood Pressure Reduction in Hypertensive Patients Living in Rural Community: A Randomized Control Trial

Thanachai Panaput¹, Sirirat Anutrakulchai², Nonglak Methakanjanasak³, Ampornpan Theeranut³, Ubon Cha'on⁴, Sunee Lertsinudom⁵, Nichanun Panyaek⁶, Peangtikumporn Nilpetch⁷, Kannika Tungvanichgapong⁸, Yupaporn Deeparn⁸, Wilaiwan Saenhom⁹

¹Department of Medicine, Khon Kaen Hospital, Khon Kaen, Thailand

²Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

³Faculty of Nursing, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

⁴Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

⁵Faculty of Pharmacy, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

⁶Faculty of Physical Medicine and Rehabilitation, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

⁷Department of Nutrition, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

⁸Khon Kaen Provincial Health Office, Khon Kaen, Thailand

⁹Department of Nursing, Khon Kaen Hospital, Khon Kaen, Thailand

Abstract

Background: Hypertension is a major health challenge causing cardiovascular and chronic kidney diseases. We designed an integrated model and aimed to identify its effectiveness for better management of hypertension.

Methods: A randomized control trial was conducted in all 26 districts of the Khon Kaen province from January to June 2019. Participants aged ≥ 35 years who had systolic blood pressure of > 120 mmHg were enrolled by a simple random sampling method to the control and the intervention groups in a ratio of 1:2. Demographics and personal health data, salt intake and knowledge were recorded. Blood pressure (BP), 24 hours urine volume were measured and serum creatinine, alanine aminotransferase, complete blood count and urine albumin/creatinine ratio were performed. The integrated care model for the intervention group composes of a team of academic researchers, nurses, nutritionists, doctors, pharmacists and physical therapists empowered the participants on health behaviors with the cooperation of village health volunteers. Manuals containing information of diet, salt intake and appropriate health behavior and also salt meter use were provided to intervention group for 6 months after which the BP were re-assessed and compared in both groups at month 1, 3 and 6.

Corresponding author: Thanachai Panaput

Email: thanachai.tp@gmail.com



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

Results: A total of 1,835 participants, 597 in control and 1,238 in intervention group, were enrolled with the mean age of 56.8 ± 9.6 years and 69.1% were female. The baseline BP were 132/81 and 134/80 mmHg in the control and intervention group respectively. Comparison of systolic BP levels between both groups, a mean of the intervention group was a less trend in month 1 and significantly lesser in month 3 (129.0 ± 12.8 vs. 130.9 ± 12.2 , $p = 0.004$). The intervention group also demonstrated a significant weight reduction (-1.06 vs. -0.29%), increase of daily urine volume (1,904 vs. 1,767 ml) and exercise (86.9 vs. 82.7%). Furthermore, the participants in the intervention group better enhanced their knowledge, more confidence and change their health behaviors.

Conclusions: Our community-based integrated care model was additionally effective in blood pressure control and improved the health literacy.

Keywords: hypertension, HT; HTN; care model, community participation, multidisciplinary team, village health volunteers; literacy

The prevalence of high sodium intake among Maehongson population, Thailand

Sitthipong Yimsawad

Department of Internal Medicine, Srisangwan hospital, Maehongson, Thailand

Abstract

Background: Discretionary and non-discretionary salt are the two-sources of sodium that humans consume. High dietary sodium intake has been shown to be associated with incident hypertension and increase the risk of cardiovascular disease. Therefore, high salt intake contributes significantly to global public health problems and challenges. There is currently no data on the level of salt intake estimated by 24-hour urine collection in the population of Maehongson province in northern Thailand. The present study was aimed to determine the prevalence of high sodium intake among in a population of Maehongson province.

Methods: The data were derived from a cross-sectional survey of 1000 adult subjects (age ≥ 18 years) from Maehongson province between June 2020 to June 2021. Baseline demographics including age, sex, body mass index, waist circumference, blood pressure, underlying disease, educational level, occupation and monthly income were recorded. Dietary sodium and potassium intake were estimated from 24-hour urine collection. The cut-off level for high sodium intake was the estimated sodium intake >100 mmol/day which was above the level recommended by WHO. The cut-off level of inadequate potassium intake was the estimated potassium intake <90 mmol/day (3,510 mg).

Results: Eight hundred twenty-two participants (82%) provided the 24-hour urine sample and were included in the analysis. The mean age was 50.7 ± 12.26 years. Thirty five percent of the participants were male. The prevalence of high sodium intake was 79%. The estimated mean total sodium intake from 24-hour urine collection was 162.11 ± 81.13 mmol/day (3728.63 ± 1866.01 mg/day) which was equivalent to 9.48 ± 4.74 g of salt. The estimated mean potassium intake was 47.61 ± 20.35 mmol/day (1861.67 ± 795.57 mg/day). The ratio of Na:K (mg/mg) was 2.18 ± 1.14 . Higher prevalence of high sodium intake was observed among overweight ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) (74.3%) and obese (87.1%) participants compared to those with normal BMI ($P=0.001$).

Conclusion: High prevalence of excess sodium intake was observed in the majority of Maehongson population. The estimated sodium intake was twice the highest level recommended by WHO. Inadequate potassium intake was also observed. Thus, public health efforts in reducing sodium intake and increasing potassium intake are essential in the prevention of hypertension and cardiovascular disease.

Keywords: sodium chloride; HTN; HT; CVD; obesity

Corresponding author: Sitthipong Yimsawad

Email: yimsawad@gmail.com



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

Prevalence of Sarcopenia and Its Impact on Cardiovascular Events and Mortality among Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-analysis.

Wannasit Wathanavasin MD¹, Athiphat Banjongjit MD², Yingyos Avihingsanon, MD³, Kearkiat Praditpornsilpa, MD³, Kriang Tungsanga MD³, Somchai Eiam-Ong, MD³, Paweena Susantitaphong, MD, Ph.D^{3,4}

¹Nephrology unit, Department of Medicine, Charoenkrung Pracharak Hospital, Bangkok, Thailand.

²Nephrology unit, Department of Medicine, Vichaiyut Hospital, Bangkok, Thailand.

³Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok Thailand.

⁴Research Unit for Metabolic Bone Disease in CKD patients, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

Abstract

Background: Sarcopenia in end stage kidney disease patients requiring dialysis is a frequent complication but remains an under-recognized problem. This meta-analysis was conducted to determine the global prevalence of sarcopenia and explored whether its impacts on the clinical outcomes in dialysis patients.

Methods: The eligible studies were searched from PubMed, Scopus, and Cochrane Central Register of Controlled trials up to 31 March 2022. We included studies that reported the prevalence of sarcopenia and clinical outcomes. The random-effects model was used to calculate pooled prevalence rate. Associations between sarcopenia and clinical outcomes were expressed as odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). Cochrane's Q statistics and I² statistics were used to measure the presence of heterogeneity. Publication bias was also tested by the Funnel plot and Egger's test.

Results: This meta-analysis included 41 studies with 7,576 patients. The pooled prevalence of sarcopenia in dialysis patients was 25.6% (95% CI 22.1 to 29.4%). Sarcopenia was significantly associated with higher mortality risk [adjusted OR 1.83 (95% CI 1.40 to 2.39)] and cardiovascular events [adjusted OR 3.80 (95% CI 1.79 to 8.09)]. Additionally, both low muscle mass and low muscle strength were independently related to increased mortality risk in dialysis patients [OR 1.71; (95% CI 1.20 to 2.44), OR 2.15 (95% CI 1.51 to 3.07), respectively].

Conclusions: This meta-analysis revealed that sarcopenia was highly prevalent among dialysis patients and shown to be an important predictor of cardiovascular events and mortality. Future intervention research to alleviate this disease burden in dialysis patients is needed.

Key words: PEW; protein-energy wasting; frailty; malnutrition; ESKD; ESRD

Corresponding author: Wannasit Wathanavasin

Email: kid_quey@hotmail.com

Note: The full article has been subsequently published in *Nutrients*.
2022 Sep 30;14(19):4077. doi: 10.3390/nu14194077.



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

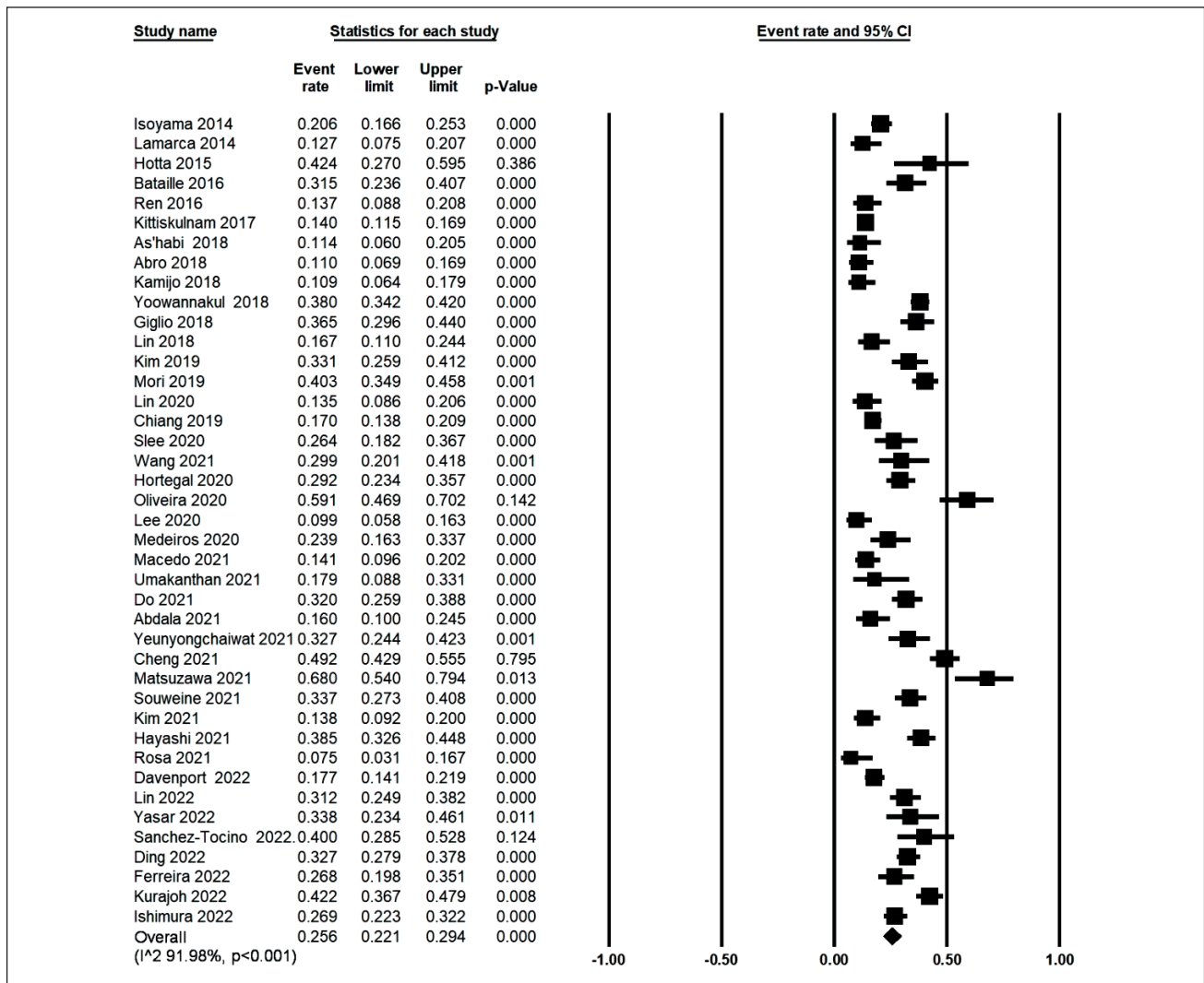


Figure 1

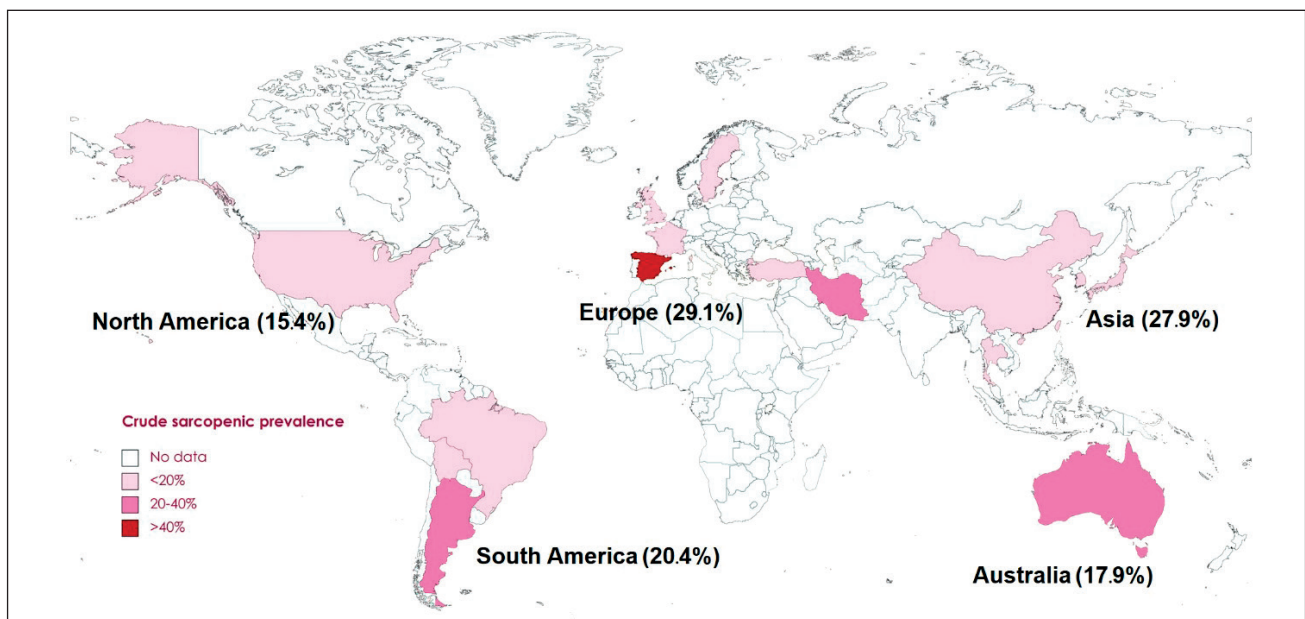


Figure 2

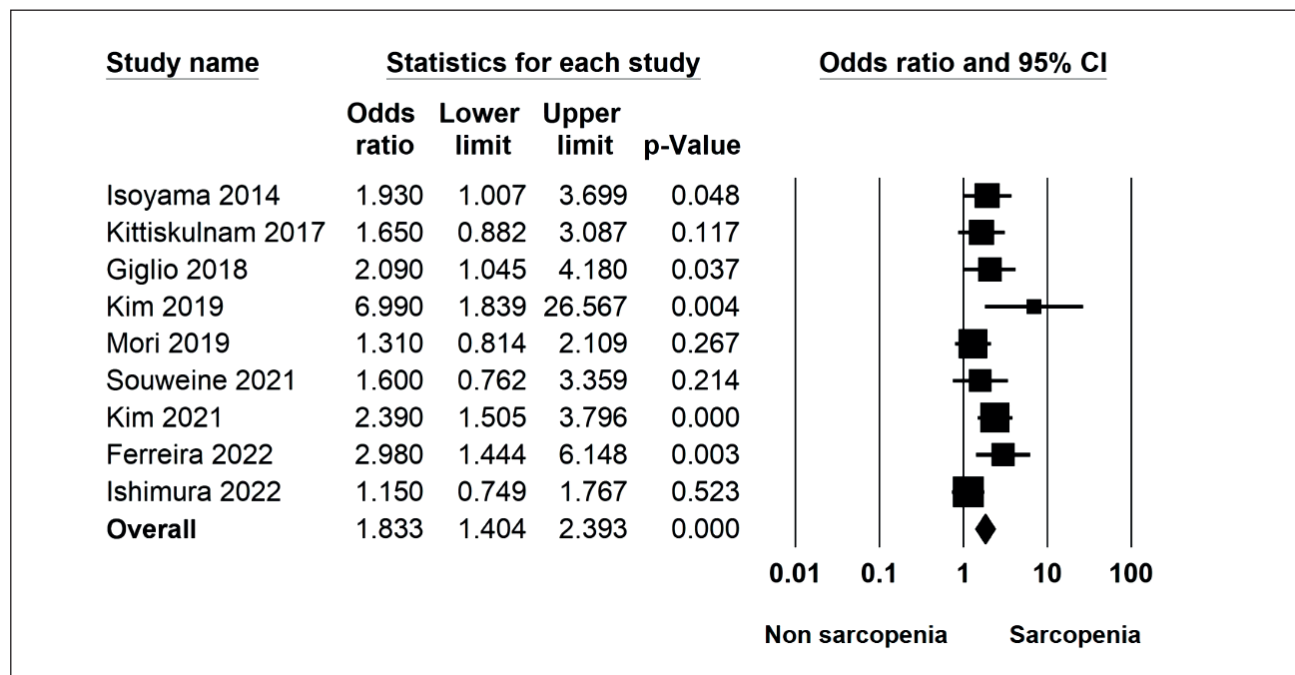


Figure 3

Maintenance intravenous iron in hemodialysis patients to minimize erythropoietin doses: A double-blind, randomized controlled trial (The MAINTAIN IRON Trial)

Suthiya Anumas^{1,2}, Aphichat Chatkrailert¹, Pichaya Tantiyavarong^{1,3}

¹Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Thammasat University, Pathum Thani, Thailand

²Chulabhorn International College of Medicine, Thammasat University, Pathum Thani, Thailand

³Department of Clinical Epidemiology, Faculty of Medicine, Thammasat University, Pathum Thani, Thailand

Abstract

Background: There is no standard regimen for maintenance iron supplementation in chronic hemodialysis patients. We investigated fixed-appropriate doses of intravenous (IV) iron protocols for maintaining hemoglobin levels and minimizing erythropoiesis-stimulating agents (ESA).

Methods: A double-blind, randomized controlled trial was conducted in hemodialysis patients with ferritin levels of 200-700 ng/dl and transferrin saturation (TSAT) 20-40%. Patients were randomized to receive either 100-mg or 200-mg monthly IV iron. ESA was adjusted monthly to maintain Hb of 10-12 g/dl. The primary endpoint was ESA dose at 12 months. Key secondary endpoints were all-cause mortality, cardiovascular events, absolute iron deficiency anemia (IDA), blood transfusion, adverse events, and iron withholding rate.

Results: Of 79 eligible patients, 40 were in the 100-mg IV iron group and 39 in the 200-mg. Mean monthly ESA dose at month 12 was $35,706 \pm 21,637$ IU in the 100-mg IV iron group versus $26,382 \pm 14,983$ IU in the 200-mg group ($P = 0.03$). Twelve patients (30%) in 100-mg group and four patients (10.5%) in 200-mg one had IDA ($P = 0.05$). Three patients in each group died ($P = 0.9$). There were no significant differences in hospitalization, venous access thrombosis, and infection rates in both groups, but slightly higher in the 200-mg cohort. The withholding rate was 25% and 64.1% ($P = 0.03$).

Conclusion: Monthly 200-mg IV iron doses effectively minimize ESA doses in hemodialysis patients but with a higher withholding rate.

(Thai Clinical Trials Registry number, TCTR20190707001.)

Keywords: erythropoietin; dialysis; ESKD; ESRD; kidney failure

Corresponding author: Pichaya Tantiyavarong

Email: ball.tanti@gmail.com



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

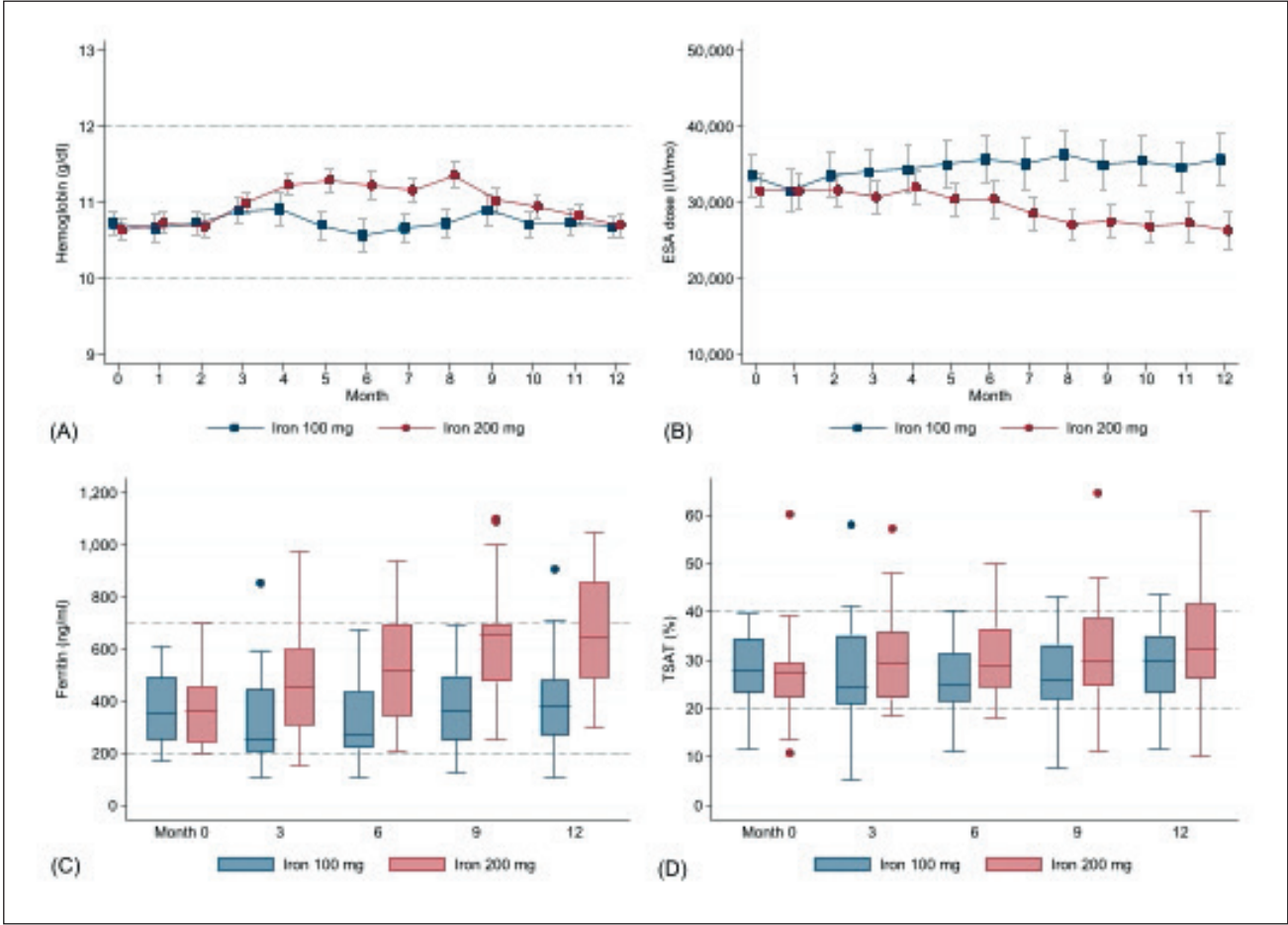


Figure 1

The Pragmatic Machine Learning model to Predict Acute Kidney Replacement Therapy in Critically ill Patients

Wanjak Pongsittisak^{1,2}, Sathit Kurathong^{1,2}, Solos Jaturapisanukul¹, Nattachai Srisawat³

¹Nephrology and Renal Replacement Therapy Division, Department of Internal Medicine,

Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand

²Co-founder: Vajira Big data and Machine Learning for Applied in Healthcare (VBaM4H: www.vbam4h.com),

Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand

³Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Critically ill patients were associated with severe acute kidney injury (AKI) and acute kidney replacement therapy (AKRT). A better prediction of AKRT could result in better triage, rapid management, and the best outcomes. Hence, some studies try to predict AKRT by clinical risk scores or biomarkers. In contrast, we leverage information in routine clinical practice corporate with machine learning algorithms to predict AKRT.

Method: We used two datasets - the first dataset (dev-dataset) for developing machine learning models from the SEA-AKI study (n = 4,668) and the second (n = 357) for the external validation of the models. We included patients who survived more than seven days or had AKRT within seven days. We split the dev-dataset into the discovery and validation datasets by 75:25. Features were selected by features usually present in routine practice. We used decision trees, random forests, extreme gradient boosting trees (XGBoost), and multilayer perceptron (MLP) algorithms as candidate models. The outcome was AKRT within seven days.

Results: The 12 features were divided into three domains: chronic diseases, primary disease severity, and kidney injury severity. The performance of the models is shown in Table 1. The best model was the XGBoost algorithm, and the MLP algorithm was the runner-up with the high performance of both models.

Conclusion: Machine learning models to predict AKRT are well accurate. However, we need further prospective studies to validate and implement the routine clinical practice.

Web application is available at: <https://www.vbam4h.com/pml-akrt>

Keywords: kidney failure; dialysis; kidney replacement therapy; RRT; KRT; renal replacement therapy

Corresponding author: Wanjak Pongsittisak

Email: wanjak@nmu.ac.th



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

Table 1 Model performance on the test set of the dev-dataset and the exVal-dataset

	AUROC		AUPRC		Accuracy		F1 score	
	dev	exVal	dev	exVal	dev	exVal	dev	exVal
Decision trees	0.936	0.713	0.58	0.43	0.87	0.61	0.65	0.48
Random forests	0.941	0.738	0.66	0.52	0.90	0.70	0.62	0.50
XGBoost*	0.942	0.772	0.70	0.55	0.90	0.78	0.46	0.51
SVM classifier	0.940	0.783	0.65	0.57	0.85	0.46	0.63	0.46
Logistic regression	0.942	0.777	0.67	0.57	0.87	0.55	0.64	0.48
MLP	0.945	0.744	0.68	0.54	0.91	0.73	0.57	0.51

AUPRC, area under precision-recall curve; AUROC, area under ROC; dev, dev-dataset, ex-Val-dataset, external validation dataset; MLP, multilayer perceptron; SVM, support vector machine; XGBoost, extreme gradient boosting

Durability of Humoral and Cellular Immunity after an Extended Primary Series with Heterologous Inactivated SARS-CoV-2 Prime-Boost and ChAdOx1 nCoV-19 in Dialysis Patients

Sarinya Boongird¹, Chavachol Setthaudom², Rungthiwa Kitpermkiat¹, Somsak Prasongtanakij³, Supanart Srisala³, Piyatida Chuengsamarn⁴, Arkom Nongnuch¹, Montira Assanatham¹, Sasisopin Kiertiburanakul⁵, Kumthorn Malathum⁵, Angsana Phuphuakrat⁵, Jackrapong Bruminhent^{*5}

¹Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

²Immunology Laboratory, Department of Pathology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

³Office of Research, Academic Affairs and Innovation, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

⁴Banphaeo-Charoenkrung Peritoneal Dialysis Center, Banphaeo Dialysis Group, Banphaeo Hospital, Bangkok, Thailand

⁵Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: The durability of a three-dose extended primary series of COVID-9 vaccine in dialysis patients remains unknown.

Methods: We prospectively assessed dynamic changes in SARS-CoV-2-specific humoral and cell-mediated immunity at baseline, 3 months, and 6 months after the extended primary series in 29 hemodialyzed (HD) and 28 peritoneal dialyzed (PD) patients and 14 healthy controls. Participants received two doses of inactivated SARS-CoV-2 vaccine followed by a dose of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine, 4 weeks apart. Predictors of loss of humoral seroprotection against SARS-CoV-2 alpha variant (anti-spike receptor binding domain [anti-RBD] IgG titers of <506 BAU/ml) at 3 months were identified.

Corresponding author: Sarinya Boongird

Email: boongird@gmail.com

Note: The full article has been subsequently published in *Vaccines (Basel)* 2022 Jul 1;10(7):1064. doi: 10.3390/vaccines10071064



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

Results: At 3 months, 59% of HD patients and 32% of PD patients were seroprotected. At 6 months, median anti-RBD IgG titers (IQR) significantly declined from baseline in the HD [1741 (1136–3083) BAU/ml vs. 373 (188–607) BAU/ml] and PD [1093 (617–1911) BAU/ml vs. 180 (126–320) BAU/ml] groups, as did the mean percent inhibition of neutralizing antibodies (HD: 96% vs. 81%; PD: 95% vs. 73%) (all $P < 0.01$). Age and post-vaccination serological response intensity were predictors of early humoral seroprotection loss. In contrast, cell-mediated immunity remained unchanged at 6 months.

Conclusions: Humoral immunity declined substantially in dialysis patients, while cell-mediated immunity remained stable 6 months after the extended heterologous primary series of two inactivated SARS-CoV-2/ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. A booster dose could be considered in dialysis patients 3 months after this unique regimen, particularly in the elderly or those with a modest initial humoral response.

Keywords: COVID-19; dialysis; vaccine; immune; inactivated SARS-CoV-2 vaccine; neutralizing antibody; SARS-CoV-2; viral vector vaccine

A Dialysis Patient with Uremic Tumoral Calcinosis: Treatment with Sodium Thiosulfate

Wipawee Hantrakul, Thanit Chirananthavat

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Police General Hospital.

Abstract

Uremic tumoral calcinosis is a rare complication in patients receiving renal replacement therapy. The condition is associated with high serum calcium and phosphate causing a deposition of calcium mass in various joints in the body. Uremic tumoral calcinosis occurs more commonly among patients with prolonged dialysis vintage. The effect on the musculoskeletal system and the pain causes significant physical impairment and many patients may not be able to continue to work. An in-depth review of published literature suggests that most patients with uremic tumoral calcinosis do not respond to treatment including dietary modification, medications and the change in dialysis prescription. Here, we present a 29-year-old male who has been on maintenance hemodialysis for several years presenting with worsening multiple, nodular, painful, cutaneous swellings of the left shoulder joint over the past three years. The lesions were initially misdiagnosed with tophi that supposedly contained uric acid crystals. He was prescribed high dose of uric acid lowering agent, but the lesions continued to increase in size. Later, the diagnosis of uremic tumoral calcinosis was made based on history, physical examination, imaging, and a confirmation by tissue biopsy. He received multimodality treatment comprising of low dialysate calcium, non-calcium-based phosphate binder and intravenous sodium thiosulfate. After 6 months, the size of the lesions decreased by more than half. The pain also substantially improved in association with the improvement in quality of life.

Keywords: metastatic calcification; calcification; ESKD; ESRD; kidney failure; hypercalcemia; hyperphosphatemia; swollen shoulder

Corresponding author: Thanit Chirananthavat

Email: thanit@gmail.com



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

ภาวะก้อนแคลเซียมจากยูรีเมียในผู้ป่วยฟอกเลือดเรื้อรัง: การรักษาด้วยโซเดียมไธโอซัลเฟต

วิภาวี อันตระกูล, ธนิต จิรนนท์วัช

หน่วยโรคไต, กลุ่มงานอายุรกรรม, โรงพยาบาลตำรวจ

บทคัดย่อ

ภาวะก้อนแคลเซียมจากยูรีเมียเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต โดยทั่วไปภาวะนี้จะสัมพันธ์กับระดับแคลเซียมและฟอสเฟตที่สูงในเลือดส่งผลให้เกิดก้อนแคลเซียมสะสมอยู่ที่บริเวณข้อต่างๆ ในร่างกาย สามารถพบภาวะนี้ได้บ่อยขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดหรือล้างไตมาเป็นระยะเวลานาน ซึ่งภาวะก้อนแคลเซียมจากยูรีเมียนี้อาจส่งผลกระทบต่อระบบกล้ามเนื้อและกระดูกทำให้มีอาการปวดเมื่อย คุณภาพชีวิตแย่ลง และผู้ป่วยบางคนอาจไม่สามารถทำงานได้ การทบทวนวรรณกรรมในเชิงลึกแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการควบคุมอาหาร การรับประทานยา หรือการปรับวิธีการฟอกเลือด บทความนี้รายงานผู้ป่วยชายอายุ 29 ปี ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมาเป็นระยะเวลาหลายปี มีก้อนหลายก้อนที่ไต้ผิวน้ำบริเวณไหล่ซ้าย มีอาการปวด และขนาดของก้อนใหญ่ขึ้นเรื่อย ๆ ตลอดระยะเวลา 3 ปีที่ผ่านมา ในช่วงแรกผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นก้อนจากกรดยูริกที่พบในโรคเกาต์ จึงได้รับการรักษาด้วยยาลดกรดยูริกขนาดสูงอยู่ระยะหนึ่ง แต่ขนาดของก้อนไม่ลดลงแต่กลับโตขึ้น ผู้ป่วยได้รับการตรวจเพิ่มเติมซึ่งรวมถึงการส่งตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อจากก้อน จนในที่สุดได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะก้อนแคลเซียมจากยูรีเมีย ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการใช้น้ำยาฟอกเลือดที่มีความเข้มข้นของแคลเซียมต่ำ รับประทานยาจับฟอสเฟตที่ไม่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ และยาโซเดียมไธโอซัลเฟตทางหลอดเลือดดำ หลังจากติดตามผลการรักษาเป็นระยะเวลา 6 เดือนพบว่าอาการปวดทุเลาลง ขนาดของก้อนเล็กลงกว่าร้อยละ 50 และคุณภาพชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างชัดเจน

คำสำคัญ : ก้อนแคลเซียม; โรคไตเรื้อรัง; แคลเซียมสูง; ไตวาย; กระดูกผุ; กระดูกพรุน; โซเดียมไธโอซัลเฟต; ข้อไหล่บวม

บทนำ

ภาวะก้อนแคลเซียมจากยูรีเมีย (uremic tumoral calcinosis) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต 1-3 มีรายงานครั้งแรกในคริสต์ศักราช 1943⁴ ภาวะนี้เกิดจากการตกตะกอนของแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดที่มากกว่าปกติ โดยอาจมีสาเหตุมาจากจากฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่เพิ่มสูง จากการที่ได้รับการฟอกเลือดหรือล้างไตเป็นระยะเวลานาน มีความชุกประมาณร้อยละ 0.5-3^{5,6} สามารถพบได้ทั้งในผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังและไตปกติ ช่วงอายุที่มีการรายงานอยู่ระหว่าง 3 เดือน ถึง 79 ปี โดยพบมากที่สุดในช่วงอายุ 10-20 ปี⁴ อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอายุที่พบภาวะนี้มักจะสูงกว่านี้ และประกอบไปด้วยปัจจัยหลายอย่างที่เกี่ยวข้อง อาการสำคัญคือ

ก้อนขนาดใหญ่ใต้ผิวน้ำบริเวณข้อต่อหรือเนื้อเยื่อตามส่วนต่างๆ ของร่างกาย อาจส่งผลให้มีปัญหาในการเคลื่อนไหว ทำให้มีอาการปวด หรือบางรายอาจเกิดการติดเชื้อบริเวณก้อนได้ ในบทความนี้ รายงานภาวะก้อนแคลเซียมจากยูรีเมียในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมาเป็นระยะเวลานาน

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายอายุ 29 ปี สิทธิการรักษาประกันสุขภาพถ้วนหน้า อาชีพรับจ้าง ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 3 ครั้งต่อสัปดาห์ มาพบแพทย์ด้วยอาการแผลที่ก้อนบริเวณไหล่ซ้ายนาน 2 เดือน ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคไตเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุเมื่อ 11 ปีก่อน และได้รับการรักษาแบบประคับประคองจนกระทั่ง

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ธนิต จิรนนท์วัช

อีเมล: thanit@gmail.com



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

มีอาการของเสียคั่งในร่างกาย ปัสสาวะออกน้อย ค่าอัตราการกรองไต หรือ glomerular filtration rate (GFR) ลดลง จึงเริ่มการรักษา บำบัดทดแทนไตด้วยวิธีฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเป็นเวลา 2 ปี จากนั้นได้เปลี่ยนมาเป็นล้างไตทางช่องท้องเพื่อให้เบิกได้ตามสิทธิ ประกันสุขภาพถ้วนหน้า เนื่องจากผู้ป่วยมีร่างกายขนาดใหญ่ เส้นรอบวงของร่างกายบริเวณท้องประมาณ 100 เซนติเมตร (ดัชนีมวลกายผู้ป่วย หรือ body mass index = 35) ทำให้มีปัญหา ในการล้างไตทางช่องท้อง ผู้ป่วยมีการติดเชื้อเยื่อช่องท้องมากกว่า 3 ครั้ง ทำให้แพทย์ผู้ดูแลมีความจำเป็นต้องแนะนำให้เปลี่ยนวิธีการ บำบัดทดแทนไตกลับมาเป็นการฟอกเลือดอีกครั้ง ระยะเวลา การรักษาด้วยการฟอกเลือดและล้างไตรวมทั้งสิ้น 11 ปี หลังจาก ที่ผู้ป่วยกลับมาฟอกเลือดพบว่าระดับแคลเซียมและฟอสเฟต ในเลือดเริ่มสูงขึ้นมาประมาณ 5-6 ปี โดยระดับแคลเซียมอยู่ที่ 9.5-10.7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และ ระดับฟอสฟอรัสอยู่ที่ 7-11 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ร่วมกับมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูง อย่างต่อเนื่องที่ระดับ 900-1,000 พิโคกรัมต่อมิลลิกรัม ผู้ป่วยได้รับการรักษาเบื้องต้นด้วยการคุมอาหาร และรับประทานยาจับฟอสเฟต อะลูมิเนียมไฮดรอกไซด์ เนื่องจากสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า ไม่ครอบคลุมยา sevelamer และ lanthanum ระดับแคลเซียม ฟอสเฟต และฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดยังคงอยู่ในระดับที่สูง

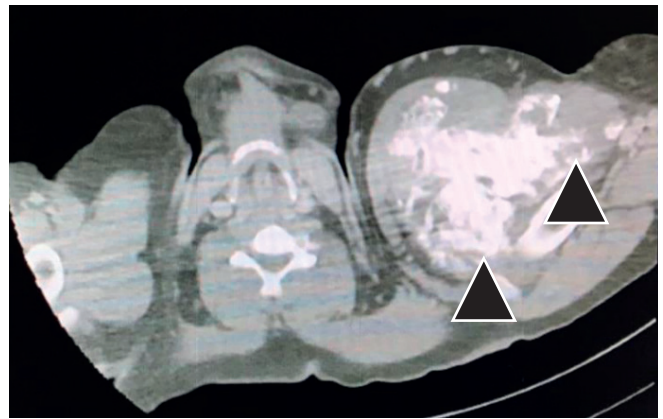
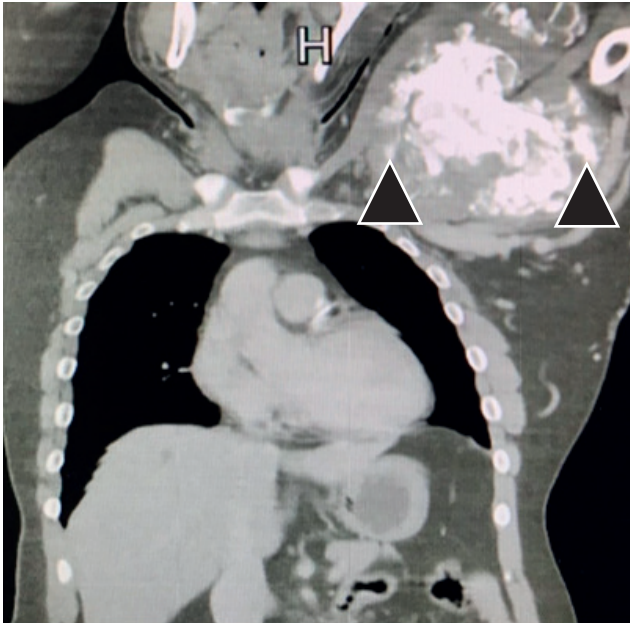
อายุรแพทย์โรคไตจึงส่งปรึกษาศัลยกรรมเพื่อทำการผ่าตัดต่อม พาราไทรอยด์ หลังผ่าตัดพบว่าระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือด ลดลงอยู่ระยะหนึ่ง แต่หลังจากนั้นประมาณ 2 ปี ระดับแคลเซียม ฟอสเฟต และฮอร์โมนพาราไทรอยด์ กลับมาสูงอีก ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบประคับประคองด้วยการใช้น้ำยาฟอกเลือดที่มีความเข้มข้นของแคลเซียมต่ำ และฟอกเลือดอย่างเพียงพอ 3 ครั้ง ต่อสัปดาห์ ครั้งละ 4 ชั่วโมง โดยค่าความพอเพียงของการฟอกเลือด (Kt/V_{urea}) พบว่าอยู่ในเกณฑ์ที่ดีเสมอมา อย่างไรก็ตามอาการ ของก้อนตามข้อศอก ข้อมือ ยังเป็นๆหายๆ จนภายหลังมีก้อน บริเวณไหล่ซ้ายเพิ่มขึ้น โดยในช่วงแรกอาการของก้อนเหล่านี้ไม่ได้ รบกวนการใช้ชีวิตของผู้ป่วยมากนัก ต่อมาก้อนที่ไหล่ซ้ายเริ่ม เป็นแผลมีขนาด 0.5 x 0.5 เซนติเมตร มีน้ำเหลืองซึมรอบแผล และมีจำนวนก้อนซึ่งอยู่ใต้ผิวหนังเพิ่มขึ้นอีกหลายก้อน และขนาด ของก้อนเดิมโตขึ้นอย่างต่อเนื่อง ขอบเขตของก้อนไม่เรียบ มี อาการปวดบางครั้งสัมพันธ์กับการออกกำลังกาย ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถ เคลื่อนไหวแขนซ้ายได้เต็มที่ จนในที่สุดส่งผลกระทบต่อการทำงานเลี้ยงชีพ เมื่อสังเกตดูจะเห็นว่าไหล่ 2 ข้างมีแตกต่างกันอย่างชัดเจน ผู้ป่วย จึงใส่เสื้อคลุมตลอดเวลาเพื่อปกปิดความผิดปกติของรูปร่าง ดังแสดงในรูปที่ 1A



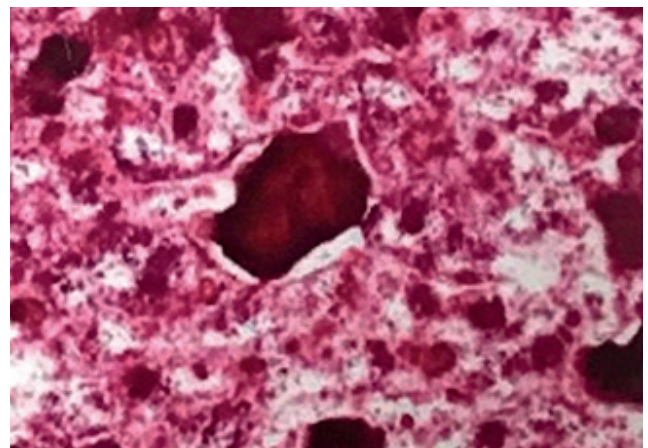
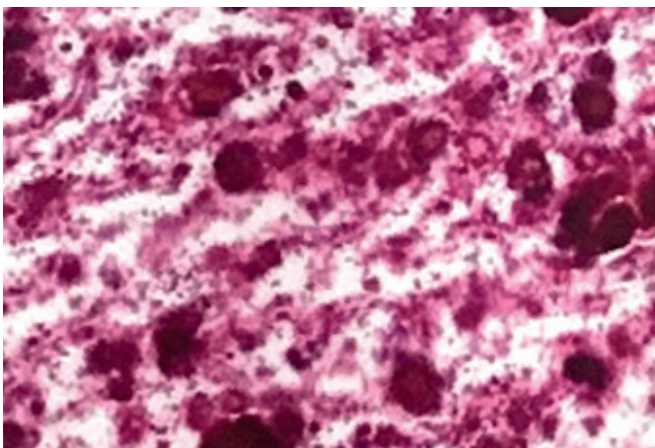
รูปที่ 1 (A) แสดงลักษณะหัวไหล่และต้นแขนซ้ายของผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษาด้วย sodium thiosulfate พบว่ามีก้อนขอบไม่เรียบบริเวณ ใต้ผิวหนัง (หัวลูกศร); (B) ภาพเอกซเรย์ปอดของผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษา พบว่ามีก้อนแคลเซียมหลายก้อนในเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังรอบหัวไหล่ (หัวลูกศร)

ผู้ป่วยมีไข้เป็นๆหายๆ เนื่องจากการติดเชื้อของแผลที่บริเวณก้อน แผลจึงได้ให้ผู้ป่วยนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อให้ยาฆ่าเชื้อ ทางหลอดเลือดดำ ระหว่างที่นอนโรงพยาบาลได้รับการตรวจ เพิ่มเติมเพื่อให้สามารถวินิจฉัยสาเหตุของก้อนให้ชัดเจนขึ้น ผล เอกซเรย์ปอดพบก้อนแคลเซียมหลายก้อนในเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง รอบหัวไหล่ (รูปที่ 1B) ผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์พบ multilobulated calcified cystic lesions with sedimentation

sign ในเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังรอบหัวไหล่ (รูปที่ 2) เนื่องจากก้อน มีขนาดใหญ่ 15 x 15 x 20 เซนติเมตร มีลักษณะขอบไม่เรียบ และมีหลายก้อนอยู่ติดกัน ซึ่งทำให้ต้องวินิจฉัยแยกโรคกับ โรคมะเร็ง จึงได้ปรึกษาทีมแพทย์กระดูกและข้อให้ดำเนินการ ตัดชิ้นเนื้อเพื่อส่งตรวจพยาธิวิทยา (needle biopsy) ผลการตรวจ พยาธิวิทยาดังแสดงในรูปที่ 3 วินิจฉัยเป็นภาวะก้อนแคลเซียม จากยูรีเมีย



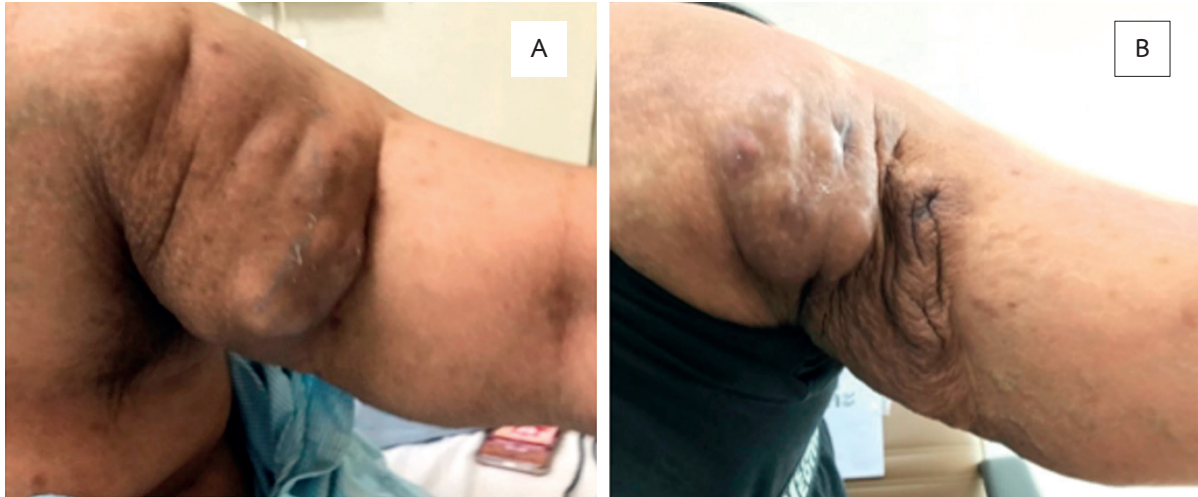
รูปที่ 2 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของผู้ป่วยพบ multilobulated calcified cystic lesions with sedimentation sign (หัวลูกศร) at left shoulder



รูปที่ 3 ภาพพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อที่ก้อนบริเวณไหล่ซ้าย พบ calcium bodies/particles and amorphous debris consistent with tumoral calcinosis

ทางทีมแพทย์จึงปรึกษาร่วมกันและแนะนำวิธีการรักษาที่เหมาะสมที่สุดแก่ผู้ป่วย หนึ่งในนั้นคือการใช้ยาฉีด sodium thiosulfate ทางหลอดเลือดดำ ซึ่งเป็นยาใช้รักษาภาวะสารพิษจากไซยาไนด์ แพทย์ได้แจ้งผู้ป่วยให้ทราบถึงผลข้างเคียง ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน และความดันโลหิตลดลง ซึ่งผู้ป่วยยอมรับผลข้างเคียงดังกล่าว จึงได้เริ่มการรักษาด้วยยาฉีด sodium thiosulfate ขนาด 12.5-25 กรัมต่อครั้งทางหลอดเลือดดำ โดยบริหารยาผ่านทางเส้นฟอกเลือดในช่วง 60 นาทีก่อนการฟอกเลือดสิ้นสุด ในระยะแรกผู้ป่วยมีผลข้างเคียงเล็กน้อย คือ อาการคลื่นไส้ แต่ไม่มีอาการแพ้หรือภาวะแทรกซ้อนอื่นที่รุนแรง ในช่วงที่ได้รับยา sodium thiosulfate อย่างต่อเนื่องติดต่อกัน พบว่าลักษณะ

ของก้อนมีแดงบ้างเล็กน้อยเป็นบางครั้งช่วงที่ได้รับยาและมักทุเลาลงหลังการให้ยาสิ้นสุด มีการปรับขนาดยาตามอาการและปฏิกิริยาของผู้ป่วย โดยสังเกตจากสีผิวบริเวณก้อนที่แดงขึ้นซึ่งจะแตกต่างกันในแต่ละครั้ง อย่างไรก็ตามบางครั้งก้อนมีอาการปวดและแดงมาก ผู้ป่วยจะขอหยุดการให้ยา จึงทำให้ไม่ได้รับยาต่อเนื่อง ทุกครั้งที่ฟอกเลือด โดยเฉลี่ยผู้ป่วยได้รับยา sodium thiosulfate ประมาณ 4-5 ครั้งต่อเดือน หลังจากตรวจติดตามไป 6 เดือนพบว่าขนาดของเส้นรอบวงของก้อนที่ไหล่ซ้ายเล็กลงกว่าเดิมมากกว่าครึ่ง กล่าวคือ บริเวณเส้นรอบวงต้นแขนที่กว้างที่สุดจากขนาดเดิม 70 เซนติเมตร หลังการรักษาพบว่าเหลือเพียง 33 เซนติเมตร ดังแสดงในรูปที่ 4



รูปที่ 4 ภาพแสดงเปรียบเทียบขนาดก้อนบริเวณหัวไหล่และต้นแขนซ้ายของผู้ป่วย ก่อน (A) และ หลังการรักษาด้วย sodium thiosulfate (B) เป็นเวลา 7 เดือน

อภิปรายผู้ป่วย

สาเหตุของการเกิดโรค

กลไกการเกิดภาวะก้อนแคลเซียมจากยูริเมียเชื่อว่าเกิดจากการสะสมของการตกตะกอนของแคลเซียมและฟอสฟอรัสตามบริเวณเนื้อเยื่ออ่อนและข้อต่อต่างๆ ซึ่งเป็นผลมาจากการที่มีระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดสูง โดยระดับของผลรวมจากแคลเซียมและฟอสเฟต (calcium phosphate product) พบว่ามีค่าตั้งแต่ 40 ไปจนถึงมากกว่า 100 นอกจากนี้ยังพบว่าฮอโมนพาราไทรอยด์โดยส่วนใหญ่มีสูงกว่า 1,000 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร ผู้ป่วยมักจะได้รับการฟอกเลือดหรือล้างไตมาเป็นระยะเวลานาน โดยมากจะอยู่ที่ 2 ปี จนถึงมากกว่า 10 ปี รวมถึงการได้รับยา active vitamin D ในขนาดสูง^{7,8} นอกจากนี้อาจเกิดจากพันธุกรรมยีนด้อยหรือเกิดจากปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ดังจะกล่าวต่อไป⁹ ผู้ป่วยรายนี้แตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้เล็กน้อยเนื่องจากมีการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ไปแล้ว แต่ระดับของฮอโมนพาราไทรอยด์ยังคงสูง รวมถึงระดับแคลเซียมและฟอสเฟตด้วยเช่นกัน จากการตรวจเพิ่มเติมพบว่ายังมีบางส่วนของต่อมพาราไทรอยด์หลงเหลืออยู่ ทางศัลยกรรมจึงวางแผนจะผ่าตัดอีกครั้ง

ลักษณะของก้อน

ตำแหน่งและขนาดของก้อนในภาวะก้อนแคลเซียมจากยูริเมียอาจพบได้ตั้งแต่ตำแหน่งเดียวไปจนถึงหลายตำแหน่ง มีได้หลายขนาด แต่มักใหญ่กว่า 3 เซนติเมตร¹¹ ผู้ป่วยรายนี้ยังมีขนาดก้อนที่ค่อนข้างใหญ่เมื่อเทียบกับหลายการศึกษาในอดีตหลายครั้งก้อนอาจทำให้มีปัญหาคือรูปร่างและการเคลื่อนไหวของข้อ หรือเส้นประสาทบริเวณนั้นถูกกดทับ^{10,11} ตลอดจนอาจมีการเปลี่ยนแปลงของสีผิวได้โดยการตกตะกอนของแคลเซียม

และฟอสเฟตนี้จะไม่อยู่ภายในข้อหรือแคปซูลหุ้มข้อต่อ แต่จะอยู่บริเวณโดยรอบ¹² ข้อต่อที่พบภาวะก้อนในยูริเมียมักเป็นข้อต่อที่มีการออกแรง เช่น ไหล่ ข้อศอก สะโพก ข้อมือ มือ เท้า กระดูกหน้าอก^{11,12} ผู้ป่วยอาจจะไม่มีอาการ หรือ มีอาการ ปวด คัน เป็นแผลเรื้อรัง รวมไปถึงมีการอักเสบ หรือ ติดเชื้อบริเวณก้อนได้¹³ จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่มีก้อนแคลเซียมจากยูริเมียมาพบแพทย์ด้วยภาวะติดเชื้อ⁵

ปัจจัยเสี่ยง

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะก้อนในยูริเมียมีหลายปัจจัยดังที่ได้กล่าวมาแล้ว^{8,14} ภาวะฮอโมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ และ ตติยภูมิ ระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดสูง ทำให้มีการตกตะกอนของแคลเซียมและฟอสเฟต ภาวะ adynamic bone disease ที่มีการกระดูกสร้างลดลงซึ่งอาจเป็นผลมาจากการถูกตัดต่อมพาราไทรอยด์ การรับประทานยา active vitamin D ในขนาดสูงร่วมกับยาแคลเซียมเพื่อใช้ในการจับฟอสเฟตติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน และการฟอกเลือดไม่เพียงพอส่งผลเพิ่มการคั่งของแคลเซียมฟอสเฟต ปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ส่งผลให้เกิดการคั่งและตกตะกอนของแคลเซียมและฟอสเฟตตามบริเวณเนื้อเยื่ออ่อน

การวินิจฉัยแยกโรค

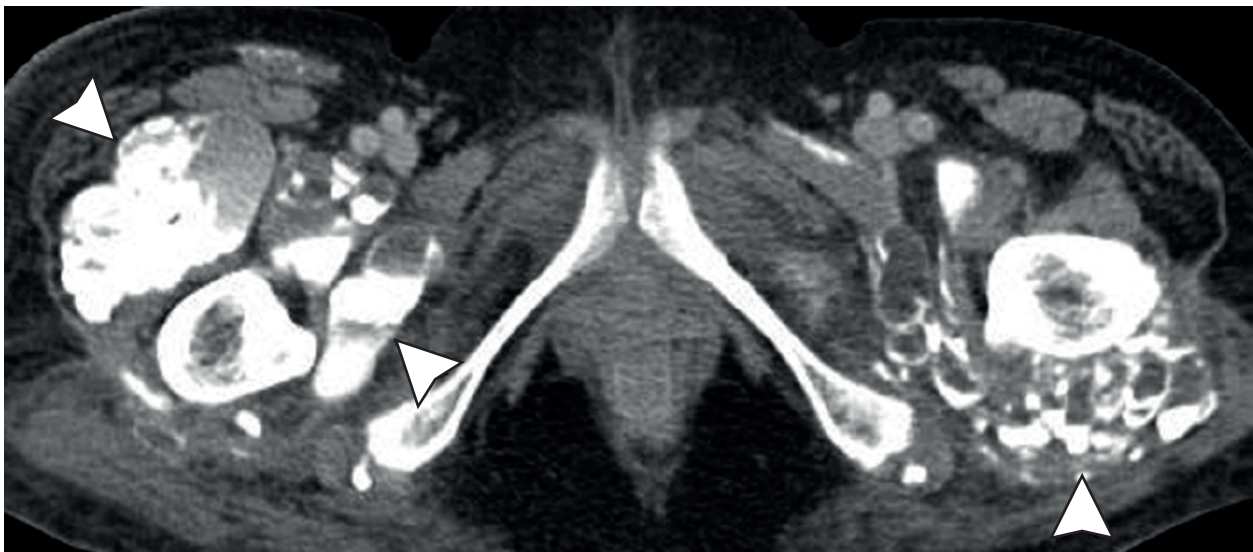
การวินิจฉัยแยกโรคแยกกับภาวะ calciphylaxis เป็นเรื่องสำคัญ เนื่องจากทั้งสองโรคเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดหรือล้างไตมาเป็นระยะเวลานาน^{8,15} โดยจะมีปัจจัยเสี่ยงโรคที่คล้ายคลึงกัน ภาวะ calciphylaxis จะพบแคลเซียมเกาะในบริเวณชั้น media ของผนังหลอดเลือด arteriole ได้ชั้นหนึ่งแท้ มีความรุนแรงของโรคมามากกว่า ต่างจาก

ภาวะก่อนแคลเซียมจากยูรีเมียที่จะเป็นการตกตะกอนของแคลเซียมและฟอสเฟตภายในเนื้อเยื่อไม่ใช่ผนังหลอดเลือด^{8,16} อัตราการเสียชีวิตของภาวะ calciphylaxis พบได้ประมาณร้อยละ 60-80 หากพยาธิสภาพเกิดที่บริเวณส่วนต้นของหลอดเลือด และร้อยละ 20-30 หากพยาธิสภาพเกิดที่บริเวณส่วนปลายของหลอดเลือด นอกจากนี้อาจพบได้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคอื่นนอกเหนือจากโรคไตเรื้อรัง เช่น โรคมะเร็ง (ได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งผิวหนัง) ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบปฐมภูมิ โรคเบาหวาน โรคอ้วน การได้รับยาละลายลิ่มเลือดวาร์ฟาริน เป็นต้น^{8,16} นอกจากภาวะ calciphylaxis แล้ว อาจต้องวินิจฉัยแยกโรคกับโรคอื่นด้วย เช่น มะเร็งกระดูก มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยอาศัยประวัติ และ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ประวัติการฟกเลือดหรือล้าเป็นระยะเวลานาน ระดับแคลเซียม ฟอสเฟต และฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่สูง การได้รับยา active vitamin D ขนาดสูง ร่วมกับการตรวจทางรังสี⁸ การตรวจรังสีวินิจฉัยสามารถใช้เอกซเรย์ธรรมดา (plain x-ray) อัตรา

ชาวด์ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์และคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า โดยแต่ละวิธีมีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกัน การตรวจด้วยเอกซเรย์ธรรมดาเป็นวิธีที่ทำได้ไม่ยาก หากมีผลเลือดและภาพเอกซเรย์ที่เข้าได้กับภาวะนี้ สามารถให้การวินิจฉัยเบื้องต้นได้ แต่จะไม่สามารถบอกขอบเขตของก้อนและการสะสมของตะกอนว่าอยู่บริเวณใดหรือ มีการกดทับบริเวณเส้นประสาทหรือไม่ ซึ่งเป็นข้อมูลที่สำคัญในการประเมินและพยากรณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อน การตรวจด้วยอัลตราซาวด์เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ไม่พร้อมในการเคลื่อนย้าย อาจพบลักษณะจำเพาะที่บางครั้งไม่สามารถตรวจพบได้จากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ คือ sedimentation sign เป็นลักษณะการตกตะกอนของแคลเซียมและฟอสเฟตที่เรียงตัวเป็นชั้น เป็นแถวต่อเนื่องกันในบริเวณเนื้อเยื่ออ่อน⁴ sedimentation sign หมายถึง มีการแยกชั้นระหว่างของเหลวและแคลเซียม¹⁸ อย่างไรก็ตามพึงระลึกไว้ว่าการตรวจด้วยอัลตราซาวด์แพทย์แต่ละคนอาจตรวจได้แตกต่างกัน (operator dependent) ส่วนการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์และคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า อาจพบลักษณะก้อนกลมขอบเรียบสลับไม่เรียบหลายก้อนได้อีกด้วย ดังแสดงในรูปที่ 5^{17,19}



รูปที่ 5 ภาพภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณอุ้งเชิงกราน¹⁹ หัวลูกศรแสดงถึงก้อนรอบข้อต่อสะโพก และ ลักษณะ sedimentation sign ลักษณะก้อนจะเป็นก้อนกลมขอบเรียบสลับไม่เรียบหลายก้อน

การรักษา

การรักษาภาวะก่อนแคลเซียมจากยูรีเมียประกอบด้วยหลายวิธีร่วมกัน ได้แก่ การควบคุมปริมาณอาหารที่มีฟอสเฟตสูง การให้ยาจับฟอสเฟตเพื่อลดปริมาณฟอสเฟตในเลือด การใช้น้ำยาฟกเลือดที่มีความเข้มข้นของแคลเซียมต่ำ การใช้ตัวกรองที่มีขนาดใหญ่และมีประสิทธิภาพ การปรับเพิ่มความถี่หรือระยะเวลาการฟกเลือดเพื่อให้เอาฟอสเฟตออกให้ได้มากที่สุด การผ่าตัด

ต่อมพาราไทรอยด์กรณีมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูง และการผ่าตัดปลูกถ่ายไต^{2,15,20} นอกจากนี้ได้มีการนำยา sodium thiosulfate มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีก่อนแคลเซียมจากยูรีเมีย โดยให้ยาต่อเนื่องนาน 6 เดือน⁸ ส่วนใหญ่เชื่อว่า sodium thiosulfate จะช่วยหยุดการตกตะกอนของแคลเซียมและฟอสเฟต รวมทั้งช่วยเพิ่มการสลายของตะกอนอีกด้วย²¹ โดยพบว่าเมื่อได้รับการรักษาสำเร็จแตกต่างกันออกไป²² การผ่าตัดก้อนอาจจำเป็นในกรณี

ที่ก่อนหน้านี้มีผลต่อการเคลื่อนไหวหรือไปกดทับเส้นประสาท อย่างไรก็ตามการเลือกการผ่าตัดก่อนเป็นวิธีสุดท้ายเนื่องจากมีโอกาสดังกล่าวเป็นซ้ำสูง และยิ่งอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดได้ เช่น ติดเชื้อ เป็นต้น²²

การรักษาเบื้องต้นเริ่มจากการควบคุมวิถีชีวิต ได้แก่ การควบคุมอาหารเพื่อควบคุมปริมาณฟอสเฟต เนื่องจากฟอสเฟตมีในอาหารหลากหลายชนิด โดยเฉพาะ อาหารแปรรูป อาหารปรุงแต่ง อาหารแช่แข็ง น้ำอัดลม ซึ่งสามารถหลีกเลี่ยงได้ไม่ยาก บางครั้งแพทย์และผู้ป่วยมองข้ามจุดนี้ไปและหันไปพึ่งการรักษาด้วยยาแทน ดังนั้นจึงควรให้คำแนะนำ ให้ความรู้ แก่ผู้ป่วยให้ตระหนักถึงข้อเสียของการดื่งของฟอสเฟต รวมไปถึงความเสี่ยงต่อผลแทรกซ้อนที่อันตรายกว่า ได้แก่ ภาวะ vascular calcification และหัวใจขาดเลือด ซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต การรักษาถัดมา คือ การใช้ยาจับฟอสเฟตโดยที่ไม่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบ เช่น sevelamer, lanthanum เพื่อลดการคั่งและการตกตะกอนของแคลเซียม แต่ผู้ป่วยรายนี้สิทธิการรักษาพยาบาลไม่ครอบคลุม การใช้ยากลุ่มนี้จึงจำเป็นต้องให้ยา aluminum hydroxide เพื่อหลีกเลี่ยงการให้แคลเซียม อย่างไรก็ตามต้องระมัดระวังในเรื่องระยะเวลาในการให้ยา ถ้าให้ยาลูมิเนียมในระยะเวลาอันยาวนานไป อาจเกิดการสะสมและเกิดภาวะพิษจากอลูมิเนียม การปรับน้ำยาในการฟอกเลือด ไม่ว่าจะเป็นการฟอกเลือดหรือการล้างไตทางช่องท้อง ให้เลือกน้ำยาที่มีระดับแคลเซียมต่ำ¹⁵ สำหรับการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ไม่จำเป็นที่จะเป็นการผ่าตัดเพียงบางส่วนหรือทั้งหมดของต่อมพาราไทรอยด์ เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยาในการรักษาแล้วไม่ได้ผล ซึ่งพบว่าผลการรักษาค่อนข้างดี⁸ แต่มีความเสี่ยงต่อเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัด และถ้าตัดไม่หมด เช่นเดียวกับผู้ป่วยรายนี้สามารถกลับมาเป็นซ้ำได้เช่นเดียวกับผู้ป่วยรายนี้ที่ต้องได้รับการผ่าตัดอีกครั้งในอนาคต การรักษาด้วยยาฉีด sodium thiosulfate เชื่อว่า sodium thiosulfate สามารถช่วยหยุดการสร้าง และเพิ่มการสลายของตะกอนแคลเซียมฟอสเฟต²¹ กล่าวคือจะไปจับกับแคลเซียมที่สะสมในเนื้อเยื่อทำให้เกิดการละลาย และนอกจากนี้ยังมีบทบาทเป็นแอนติออกซิแดนท์อีกด้วย จากการศึกษาการให้ยา sodium thiosulfate ในขนาด 12.5-25 มิลลิกรัม โดยให้ก่อนการฟอกเลือดจะสิ้นสุดพบว่าเมื่อติดตามไป 11-14 เดือน ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการปวดลดลง ขนาดของก้อนลดลง เมื่อติดตามไปที่ระยะเวลานานขึ้นคือ 1.5-12 ปี ไม่พบการกลับเป็นซ้ำ⁸ หากทุกวิธีการรักษาไม่ได้ผลการปลูกถ่ายไตเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพ พบว่าก่อนมีขนาดลดลงและไม่กลับมาเป็นซ้ำหลังการปลูกถ่ายไตสำเร็จ⁸

สรุป

ภาวะก้อนแคลเซียมจากยูรีเมีย เป็นภาวะที่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของร่างกายและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย การรักษาเป็นการรักษา

ด้วยหลายวิธีร่วมกัน ได้แก่ การลดการคั่งของแคลเซียมและฟอสเฟตในร่างกาย การรักษาการติดเชื้อบริเวณก้อน การใช้ยาฉีด sodium thiosulfate และ การผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์

เอกสารอ้างอิง

1. Floege J. When man turns to stone: Extraosseous calcification in uremic patients. *Kidney Int.* 2004;65:2447-62.
2. Raja DL, Podymow T, Barre T. Tumoral calcinosis in a peritoneal dialysis patient. *Kidney Int.* 2006;70(11):1887.
3. Kai MC, Cheuk CS, Angela YM. Uremic tumoral calcinosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:505-6.
4. Chakaron CJ, Talkin B, White EA, Miriam R, Philip W. Tumoral calcinosis: sonographic sedimentation sign. *J Clin Ultrasound.* 2011;39:367-70.
5. Hamada J, Tamai K, Ono W, Saotome K. Uremic tumoral calcinosis in hemodialysis patients: clinicopathological findings and identification of calcific deposits. *J Rheumatol.* 2006;33:119-26.
6. Cofan F, Garcia S, Combalia A, Campistol JM, Oppenheimer F, Ramon R. Uremic tumoral calcinosis inpatients receiving long-term hemodialysis therapy. *J Rheumatol.* 1999;26:379-85.
7. Ibels LS. The pathogenesis of metastatic calcification in uremia. *Prog Biochem Pharmacol.* 1980;17:242-50.
8. Ibrahim M, Kabbaja A, Issouani M, Hassanai A. Tumoral calcinosis: Diffuse multifocal form in hemodialysis patients. Two case reports. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2017;103(5): 815-20.
9. Guermazi A, Grigoryan M, Cordoliani F, Kerob D. Unusually diffuse idiopathic calcinosis cutis. *Clin Rheumatol.* 2007;26: 268-70.
10. Rafaelsen S, Johansson S, Raeder H, Bjerknes R. Long-term clinical outcome and phenotypic variability in hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis and hyperphosphatemic hyperostosis syndrome caused by a novel GALNT3 mutation; case report and review of the literature. *BMC Genet.* 2014;15:98.
11. Malberti F, Ravani P. The choice of the dialysate calcium concentration in the management of patients on hemodialysis and hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;7:37-40.
12. LeGeros RZ, Contiguglia SR, Alfrey AC. Pathological calcifications associated with uremia: two types of calcium phosphate deposits. *Calcif Tissue Res.* 1973;13(3):173-85.

13. Van Straten A, Hoogveen EK, Khan SHM, Arthur M. Unusual presentation of tumoral calcinosis in chronic renal failure: a case report. *Eur J Radiol.* 2005;53(2):81-5.
14. Drueke TB, Touam M, Thorney Brown D, Rostand SG. Extraskeletal calcification in patients with chronic kidney failure. *Adv Nephrol.* 2000;30:333-56.
15. Yaerim Kim, Eunah Hwang, Sungbae Park. Case report Resolution of uremic tumoral calcinosis in a patient on peritoneal dialysis with long-term low-calcium dialysate treatment. *Kidney Res Clin Pract.* 2014;33:226-28.
16. Aoun A, Baubion E, Banydeen R, Djiconkpodé I, Ekindi N, Urena Torres, et al. Incidence and characteristics of calciphylaxis in Martinique (2006-2012). *Ann Dermatol Venereol.* 2014;141(12):743-9.
17. Hug I, Gunçaga J. Tumoral calcinosis with sedimentation sign. *Br J Radiol.* 1974;47(562): 734-6.
18. Chakarun CJ, Talkin B, White EA, Romero M, Ralls PW. Tumoral calcinosis: sonographic sedimentation sign. *J Clin Ultrasound.* 2011;39(6):367-70.
19. Zhen H, Kyung JS, Dillon C, Wing C, Jim S. Imaging features of soft-tissue calcifications and related diseases: A Systematic approach. *Korean J Radiol.* 2018;19(6):1147-60.
20. Shen X, Chen W, Wang X, Chen J. Uremic tumoral calcinosis in a patient on hemodialysis. *Intern Med.* 2012;51(11):1443.
21. Papadakis JT, Patrikarea A. Sodium thiosulfate in the treatment of tumoral calcifications in a hemodialysis patient without hyperparathyroidism. *Nephron* 1996; 72:308-12.
22. Fathi I, Sakr M. Review of tumoral calcinosis: a rare clinicopathological entity. *World J Clin Cases.* 2014;2:409-14.



Nephrology

Journal of the
Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย