

ระดับความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์รินกับดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิตินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 4-5: งานวิจัยเชิงวิเคราะห์ศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง

อัมจิต บุญอำนวย¹, ยศยา กุลมาต², สมฤทัย วัชรวิวัฒน์²

¹กลุ่มงานเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลบุรีรัมย์

²ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระดับความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์ริน (transferrin saturation, TSAT) กับดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิติน (erythropoietin resistive index, ERI) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) ระยะที่ 4-5 **วิธีการ:** การศึกษาเชิงวิเคราะห์ศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (retrospective cohort analytical study) เก็บข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4-5 ที่มารับการตรวจรักษา ณ โรงพยาบาลบุรีรัมย์ ที่มีการตรวจวัด TSAT ครั้งล่าสุดในช่วงเวลาระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ.2560 ถึง ธันวาคม พ.ศ.2562 การศึกษาใช้ค่ามัธยฐานของระดับ TSAT (median TSAT) แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม แล้วเปรียบเทียบค่า ERI ระหว่างกลุ่ม **ผลการวิจัย:** ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกเข้าร่วมการศึกษา 218 คน เป็นผู้หญิงร้อยละ 53.7 อายุ 60.0 [IQR 50.8, 68.0] ปี เป็นผู้ป่วย CKD ในระยะที่ 4 และ 5 คิดเป็นร้อยละ 1.8 และ 98.2 ตามลำดับ มีค่ามัธยฐานของระดับฮีโมโกลบิน (Hb) 10.40 [IQR 9.60, 11.43] g/dl ค่าประมาณอัตราการกรองของไต (eGFR) 4.87 [IQR 3.61, 7.35] ml/min/1.73m², median TSAT ร้อยละ 29.00 [IQR 21.81, 38.44] และ median ERI 12.11 [IQR 7.56, 16.21] IU/kg/week per g/dl การศึกษาแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มี TSAT สูงกว่าค่ามัธยฐาน (>median TSAT group) 104 คน และกลุ่มที่มี TSAT ต่ำกว่าหรือเท่ากับค่ามัธยฐาน ($\leq$ median TSAT group) 114 คน ขนาดยา EPO ของผู้ป่วยในกลุ่ม >median TSAT group และ $\leq$ median TSAT group เท่ากับ 8,000 [IQR 4,000, 8,000] IU/week และ 8,000 [IQR 7,000, 8,000] IU/week ตามลำดับ (P= 0.003) และพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม >median TSAT group มี ERI ต่ำกว่ากลุ่ม $\leq$ median TSAT group (11.54 [IQR 6.68, 14.98] IU/kg/week per g/dl และ 12.84 [IQR 8.00, 16.55] IU/kg/week per g/dl ตามลำดับ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P= 0.042) **สรุป:** ระดับของ TSAT มีความสัมพันธ์กับค่า ERI ในผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4-5 โดยพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่มีระดับ TSAT สูงกว่าค่ามัธยฐานมี ERI ที่ต่ำกว่ากลุ่มที่มีระดับ TSAT ต่ำกว่าหรือเท่ากับค่ามัธยฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

คำสำคัญ: โรคไตเรื้อรัง สภาวะเหล็กในเลือด ยาอีริโทรโพอิติน ความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์ริน ดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิติน

รับต้นฉบับ: 29 เม.ย. 2564, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 4 มิ.ย. 2564, รับผิดชอบ: 7 มิ.ย. 2564

ผู้ประสานงานบทความ: สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 254 ถนนพญาไท แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 **E-mail:** somratai.v@pharm.chula.ac.th

Transferrin Saturation and Erythropoietin Resistance Index in Patients with Chronic Kidney Disease in Stages 4-5: Retrospective Cohort Analytical Study

Imjit Boonumnuay¹, Yotsaya Kunlomas², Somratai Vadcharavivad²

¹Outpatient Pharmacy Department, Buriram hospital

²Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

Abstract

Objective: To study the relationship between transferrin saturation (TSAT) level and erythropoietin resistance index (ERI) in patients with chronic kidney disease (CKD) in stages 4-5. **Methods:** This research was an analytical retrospective cohort study, retrospectively collect data of CKD stages 4-5 patients who received treatment at Buriram hospital and had their last TSAT examined during January 2017 to December 2019. Patients were divided into 2 groups based on their median TSAT and ERI values were compared between groups. **Results:** A total of 218 patients were included in this study. 53.7% were female, median age was 60.0 [IQR 50.8, 68.0] years old. Proportions of CKD patients in stages 4 and 5 were 1.8% and 98.2%, respectively, with median hemoglobin (Hb) 10.40 [IQR 9.60, 11.43] g/dl. Median estimated glomerular filtration rate (eGFR) was 4.87 [IQR 3.61, 7.35] ml/min/1.73m². Median TSAT in subjects was 29.00% [IQR 21.81%, 38.44%] and median ERI was 12.11 [IQR 7.56, 16.21] IU/kg/week per g/dl. Patients were divided into 2 groups based on median TSAT level of samples in this study, as follows: >median TSAT group (n= 104) and ≤median TSAT group (n= 114). The median EPO dose of patients in the >median TSAT group and ≤median TSAT group was 8,000 [IQR 4,000, 8,000] IU/week and 8,000 [IQR 7,000, 8,000] IU/week, respectively (P=0.003). Median ERI in >median TSAT group was statistically significantly lower than that in ≤median TSAT group (11.54 [IQR 6.68, 14.98] vs 12.84 [IQR 8.00, 16.55] IU/kg/week per g/dl) (P=0.042). **Conclusion:** TSAT levels were correlated with ERI in patients with CKD in stages 4-5. Patients with TSAT level >median TSAT exhibited a significantly lower ERI than those in ≤median TSAT group.

Keywords: chronic kidney disease, blood iron status, erythropoietin, transferrin saturation, erythropoietin resistance index

บทนำ

โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) เป็นปัญหาที่สำคัญทางสาธารณสุขที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัว มีค่าใช้จ่ายในการดูแลและมีอัตราการเสียชีวิตสูงเมื่อเทียบกับโรคเรื้อรังอื่นๆ (1) การลดลงของระดับการทำงานของไตมีความสัมพันธ์กับการพบภาวะซีด ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อย (2) โดยพบได้มากถึงร้อยละ 25 และ 50 ในผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4 และ 5 ตามลำดับ (3) ส่งผลให้ผู้ป่วยอ่อนเพลีย เห็นอย่างง่ายคุณภาพชีวิตลดลง เพิ่มการเสื่อมหน้าที่ของไต (4-6) เพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคแทรกซ้อนในระบบหัวใจและหลอดเลือดและเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย CKD (7-9)

ยาอีริโทรโพอิติน (erythropoietin, EPO) เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย CKD ที่มีภาวะซีดได้อย่างมีประสิทธิภาพ (10) โดยบัญชียาหลักแห่งชาติได้กำหนดเกณฑ์อนุมัติการใช้ยา EPO เฉพาะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4-5 และต้องมีค่า hemoglobin (Hb) <10 g/dl หรือ hematocrit (Hct) <ร้อยละ 30 (11) ทั้งนี้ การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา EPO นั้นสัมพันธ์กับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ (dose-dependent) แต่ในผู้ป่วยบางรายมีการตอบสนองต่อยา EPO ได้ไม่ดีเท่าที่ควร แม้ว่าจะได้รับยาในขนาดและวิธีที่ถูกต้องแล้ว กล่าวคือ มีภาวะการตอบสนองต่อยา EPO ต่ำ (EPO hyporesponsiveness) นำไปสู่การใช้ยา EPO ในขนาดที่สูงขึ้นและมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ดังที่มีรายงานในการศึกษา The Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) (12) ซึ่งพบว่า ผู้ป่วยที่ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม non-responder ต่อยา EPO มีอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและสมองสูงกว่ากลุ่ม responder อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการศึกษา Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency (CHOIR) (13) แสดงให้เห็นว่า การใช้ EPO ในขนาดสูงมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มการเกิดอุบัติการณ์เกี่ยวกับโรคหัวใจและหลอดเลือด สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Fukuma และคณะ (14) ซึ่งพบว่า ผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่มีค่า Hb ต่ำและได้รับยา EPO ขนาดสูงซึ่งจัดเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะ EPO hyporesponsiveness มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (adjusted HRs 1.18; 95% CI 1.09, 1.27) และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (adjusted HRs 2.02; 95% CI 1.88, 2.17) ที่เพิ่มขึ้น ($P=0.002$)

ในกระบวนการสร้างเม็ดเลือดให้สมบูรณ์ต้องอาศัยการมีระดับธาตุเหล็กในร่างกายที่เพียงพอ ภาวะการขาดธาตุเหล็กในเลือดจึงเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา EPO ที่ไม่ดี (15, 16) ทำให้มีความต้องการขนาดยา EPO เพิ่มขึ้นและสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น ซึ่งพบได้มากในผู้ป่วย CKD จากปัจจัยต่าง ๆ อาทิเช่น ธาตุเหล็กจากการรับประทานไม่เพียงพอ การดูดซึมธาตุเหล็กในทางเดินอาหารลดลง การสูญเสียเลือดระหว่างการทำ hemodialysis (HD) ภาวะทุพโภชนาการ การเกิดกระบวนการอักเสบ และการได้รับยา EPO ที่ทำให้มีความต้องการธาตุเหล็กเพิ่มขึ้น เป็นต้น (17, 18) การศึกษาผลของการให้ธาตุเหล็กเสริม Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis (PIVOTAL) (19) พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับธาตุเหล็กเสริมในขนาดสูงมีการใช้ยา EPO ในขนาดที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับธาตุเหล็กเสริมในขนาดต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการศึกษาของ ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงปิวิณา สุสันจิตพงษ์และคณะ (20) พบว่า หลังการให้ธาตุเหล็กเสริม ผู้ป่วยกลุ่มที่รักษาระดับเหล็กในเลือดที่สูงกว่ามีการใช้ยา EPO ในขนาดที่ลดลงมากกว่ากลุ่มที่รักษาระดับเหล็กในเลือดต่ำกว่า

ทั้งนี้ การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่นิยมใช้ในการประเมินภาวะขาดธาตุเหล็กในทางคลินิก ได้แก่ การตรวจวัดระดับเฟอร์ริตินในเลือด (serum ferritin) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับปริมาณธาตุเหล็กที่จับอยู่กับเนื้อเยื่อต่าง ๆ ใช้ประเมินปริมาณธาตุเหล็กที่เก็บสะสมในร่างกาย และการตรวจวัดค่าความอิ่มตัวของทรานส์เฟอร์ริน (transferrin saturation, TSAT) ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ถึงปริมาณธาตุเหล็กที่จับอยู่กับโปรตีน transferrin ที่มีหน้าที่ขนส่งเหล็กในกระแสเลือด ใช้ตรวจประเมินความเพียงพอของธาตุเหล็กที่ต้องใช้ในกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดง

การตรวจติดตามค่า TSAT และ/หรือ serum ferritin ถูกนำมาใช้ประเมินภาวะเหล็กในเลือดในทางคลินิกปฏิบัติ โดยมีเกณฑ์ทั่วไป คือ serum ferritin <100 µg/l และ TSAT <ร้อยละ 20 บ่งชี้ว่ามีภาวะธาตุเหล็กสะสมในร่างกายต่ำ (absolute iron deficiency) แต่ไม่พบความผิดปกติของการเมแทบอลิซึมเหล็ก ซึ่งจะตอบสนองได้ดีต่อการรักษาด้วยการให้เหล็กเสริม (iron supplementation) ในขณะที่ผู้ป่วยที่มี serum ferritin ≥100 µg/l และ TSAT <ร้อยละ 20 บ่งชี้ว่ามีภาวะการขาดธาตุเหล็กที่ไม่พบความผิดปกติของ

ปริมาณเหล็กสะสมในร่างกาย แต่มีปริมาณเหล็กที่ถูกขนส่งไปยังไขกระดูกไม่เพียงพอหรือมีการรบกวนการใช้เหล็กภายในไขกระดูก ส่งผลกระทบต่อกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดง เรียกภาวะนี้ว่า functional iron deficiency (21) กล่าวคือ มี TSAT ต่ำ ในขณะที่ serum ferritin สูง ซึ่งภาวะการขาดธาตุเหล็กทั้งสองแบบนี้พบได้บ่อยในผู้ป่วย CKD

นอกจากนี้ คำแนะนำสำหรับดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ.2558 ของประเทศไทย (22) และ The European Renal Best Practice (ERBP) พ.ศ.2551 (23) ระบุวิธีการติดตามภาวะเหล็กในเลือดไว้ใกล้เคียงกับ KDIGO guideline พ.ศ.2555 (10) คือ ให้พิจารณาให้ยาเสริมธาตุเหล็กแก่ผู้ป่วย CKD ที่มีภาวะซีดและยังไม่ได้เคยได้รับธาตุเหล็ก ไม่ว่าจะเคยได้รับยา EPO มาก่อนหรือไม่ เมื่อตรวจพบค่า serum ferritin <500 µg/l และ TSAT <ร้อยละ 30 และให้ระมัดระวังการให้ยาเสริมธาตุเหล็กเมื่อผู้ป่วยมีระดับ serum ferritin >500 µg/l ส่วน NICE guideline พ.ศ.2558 และ 2560 (24, 25, 26) มีคำแนะนำเพิ่มเติมว่าระดับ serum ferritin ไม่ควรเกิน 800 µg/l

แต่อย่างไรก็ดี พบว่า การติดตามค่า TSAT และ serum ferritin ถูกระบุเกณฑ์ไว้ชัดเจนเพียงแค่ว่าในการพิจารณาการให้เหล็กเสริมเท่านั้น อีกทั้ง การแปลผล serum ferritin ในทางคลินิก เพื่อวินิจฉัยภาวะขาดเหล็กในผู้ป่วย CKD นั้น มีข้อจำกัดบางประการ กล่าวคือ serum ferritin บ่งชี้ถึงปริมาณธาตุเหล็กในแหล่งสะสม ไม่ได้บ่งชี้ถึงปริมาณธาตุเหล็กที่พร้อมจะนำไปใช้สร้างเม็ดเลือดแดง ดังนั้น จึงไม่สามารถนำมาใช้บ่งบอกถึงภาวะ functional iron deficiency ได้โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยา EPO (27) อีกทั้ง serum ferritin เป็น acute phase protein ชนิดหนึ่งที่เกิดขึ้นจากตับ เป็นพารามิเตอร์ที่เกิดการเปลี่ยนแปลงได้ง่ายเมื่อได้รับผลกระทบจากภาวะต่าง ๆ เช่น ภาวะที่มีการอักเสบซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วย CKD ทำให้มีระดับ serum ferritin สูงขึ้นได้โดยไม่ขึ้นกับปริมาณธาตุเหล็กสะสมในร่างกาย ดังนั้น จึงต้องอาศัยค่า TSAT ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ถึงระดับของ circulation iron สำหรับการส่งไปยังไขกระดูก มาใช้ในการวินิจฉัยสภาวะเหล็กในเลือดเพิ่มเติม (28, 29)

การประเมินผลการตอบสนองต่อการให้ยา EPO ทำได้โดยการคำนวณหาค่าดัชนีการดื้อยา EPO หรือ erythropoietin resistance index (ERI) (28, 30, 31) ซึ่ง

คำนวณได้จากขนาดยา EPO ต่อน้ำหนักตัวต่อสัปดาห์หารด้วยระดับ Hb แต่ทั้งนี้ ยังไม่มีข้อมูลสรุปเกณฑ์ของ ERI ที่ใช้บ่งบอกระดับผลการตอบสนองต่อการให้ยา EPO นอกจากนี้ การศึกษาก่อนหน้านี้ที่ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับเหล็กในเลือดกับผลการตอบสนองต่อการให้ยา EPO โดยประเมินจากค่า ERI ซึ่งจะสะท้อนการตอบสนองในผู้ป่วยแต่ละรายได้ดีกว่าการประเมินจากขนาดยา EPO ที่ใช้เพียงอย่างเดียว ยังคงมีจำนวนจำกัด พบการศึกษาของ Lopez-Gomez และคณะ (28) ซึ่งศึกษาถึงปัจจัยที่ส่งผลต่อผลการตอบสนองต่อการรักษาภาวะซีดด้วยยา EPO ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด พบว่า TSAT มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับ ERI (Pearson $r = -0.209$, $P < 0.001$) แต่ serum ferritin ไม่มีความสัมพันธ์กับ ERI อีกทั้ง ถึงแม้การศึกษาก่อนหน้านี้ในชาวไทยที่กล่าวมาข้างต้นจะมีการศึกษาถึงผลของระดับเหล็กในเลือดต่อขนาดยา EPO แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบการศึกษาที่รายงานข้อมูล ERI หรือการศึกษาผลของระดับเหล็กในเลือดต่อค่า ERI ในคนไทย

การศึกษานี้จึงถูกจัดทำขึ้นเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระดับ TSAT กับ ERI ในผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4-5 ชาวไทยที่ได้รับยา EPO โดยอาศัยข้อมูลพื้นฐานที่ได้จากงานคลินิกปฏิบัติดูแลผู้ป่วย CKD ในชีวิตจริง และสามารถนำข้อมูลมาใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาการบริบาลผู้ป่วยให้เกิดประโยชน์จากยาสูงสุดและมีความปลอดภัยจากการใช้ยาได้ดียิ่งขึ้น

วิธีการวิจัย

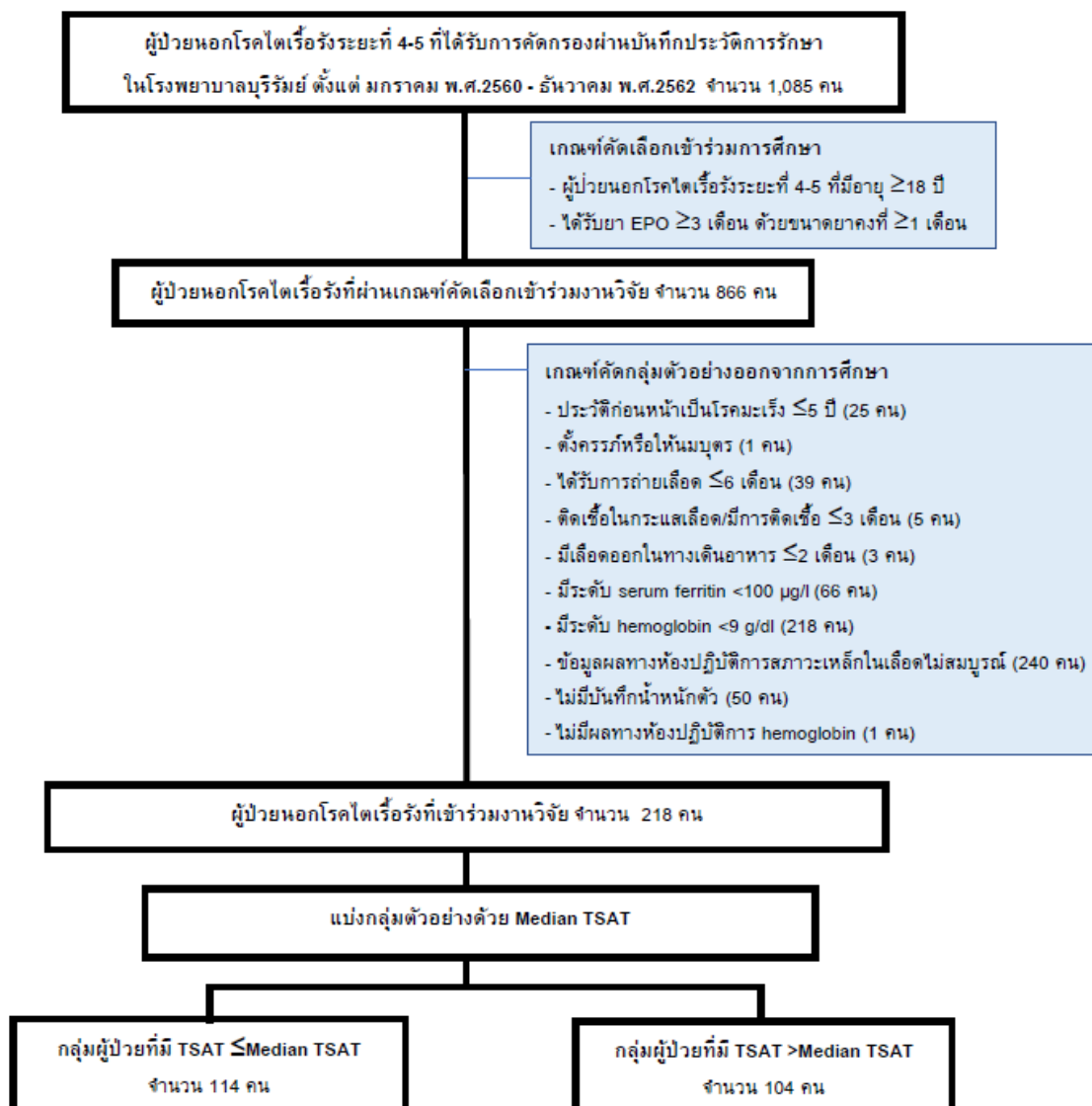
การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ที่ศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (retrospective cohort analytical study) โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2560 – 31 ธันวาคม พ.ศ.2562 การวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลบุรีรัมย์ (รหัสเลขที่ บร 0032.102.1/9) ก่อนทำการเก็บรวบรวมข้อมูล

ตัวอย่าง

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังโดยเก็บรวบรวมข้อมูลของตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มารับบริการที่แผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลบุรีรัมย์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2560 - 31 ธันวาคม พ.ศ.2562 เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการศึกษา 1) มี

อายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป 2) ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์หรือมีข้อมูลผลตรวจร่างกายเป็นผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4-5 ตามเกณฑ์การแบ่งระยะโรคไตเรื้อรังของ KDIGO clinical practice guideline พ.ศ.2555 (32) 3) ได้รับการรักษาด้วยยา EPO มาเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน (33) และใช้ยาในขนาดยาคงที่อย่างน้อย 1 เดือน ก่อนเริ่มต้นการศึกษา เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างออกจากการศึกษา 1) ผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin <100 µg/l 2) ผู้ป่วยที่มีระดับ Hb <9 g/dl 3) ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรในระหว่างช่วงเวลาเก็บข้อมูล 4) ได้รับการปลูกถ่ายไตในช่วงเวลาเก็บข้อมูล 5) มีประวัติได้รับเลือดภายในระยะเวลา 6 เดือนก่อนเริ่มต้น

การศึกษา 6) ได้รับการรักษาหรือมีความเจ็บป่วยที่ส่งผลกระทบต่อผลการตอบสนองต่อยา EPO เช่น sepsis หรือ active infections ที่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะก่อนหน้าเข้าร่วมการศึกษาภายในระยะเวลา 3 เดือนก่อนเริ่มต้นการศึกษา 7) malignancies ภายในระยะเวลา 5 ปีก่อนเริ่มต้นการศึกษา 8) มี gastrointestinal hemorrhage ภายในระยะเวลา 2 เดือนก่อนเริ่มต้นการศึกษา 9) ผู้ป่วยย้ายไปรักษาที่โรงพยาบาลแห่งอื่นในช่วงเวลาทำการเก็บข้อมูล และ 10) มีบันทึกประวัติการรักษาที่ไม่สมบูรณ์ชัดเจนเพียงพอสำหรับการแปลผลและวิเคราะห์ข้อมูล ดังแสดงในรูปที่ 1



หมายเหตุ: Median TSAT=ค่ามัธยฐานของระดับความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์รินของตัวอย่างทั้งหมดที่ทำการศึกษา; TSAT=ระดับความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์ริน

รูปที่ 1. การคัดเลือกและแบ่งกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา

การศึกษาคำนวณขนาดตัวอย่างด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป G*Power (34) โดยใช้สถิติ t-test กำหนดระดับนัยสำคัญ (α) เท่ากับ 0.05 ค่าอำนาจการทดสอบ ($1-\beta$) เท่ากับ 80% และขนาดอิทธิพล (effect size, d) ขนาดปานกลาง เท่ากับ 0.5 (35) ได้ขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 64 ราย รวมทั้งสิ้นอย่างน้อย 128 ราย

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลบุรีรัมย์ ดังต่อไปนี้ 1) ข้อมูลทั่วไปทางสังคมประชากรและทางคลินิก (เพศ อายุ สิทธิการรักษา น้ำหนัก ส่วนสูง เบาหวาน ชนิดการได้รับการบำบัดทดแทนไต) 2) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Hb, Hct, serum ferritin, eGFR, albumin และ cholesterol) 3) โรคร่วมและประวัติการเจ็บป่วยก่อนหน้า (ประวัติโรคเบาหวาน โรคเมรั้ง การได้รับเลือด การติดเชื้อ การตั้งครรภ์/ให้นมบุตร และการมีเลือดออกในทางเดินอาหาร) 4) ข้อมูลการใช้ยา EPO ของผู้ป่วย (ชื่อยา ความแรง ขนาดยาที่ได้รับ และวิธีการใช้ยา) 5) ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการตรวจติดตามภาวะเหล็กในเลือด TSAT โดยใช้ข้อมูลการติดตาม TSAT ครั้งล่าสุดของผู้ป่วยแต่ละรายจากห้องปฏิบัติการกลางของโรงพยาบาลบุรีรัมย์

การประเมินผลการตอบสนองต่อการให้ยา EPO ใช้ค่า ERI ที่มีหน่วยเป็น IU/kg/week per g/dl ซึ่งคำนวณได้จากขนาดยา EPO ที่ใช้ต่อสัปดาห์ต่อน้ำหนักตัวผู้ป่วย (หน่วยเป็น kg)หารด้วยระดับ Hb (หน่วยเป็น g/dl) โดยใช้ข้อมูลขนาดยา EPO ระดับ Hb และน้ำหนักตัว ในการมาพบแพทย์ครั้งต่อมาหลังจากที่ตรวจวัดระดับ TSAT ข้างต้นแต่ทั้งนี้ ต้องเป็นนัดหลังจากวันที่ตรวจวัดระดับ TSAT ไม่เกิน 6 เดือน

การศึกษานี้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มด้วยค่ามัธยฐาน TSAT ของตัวอย่างทั้งหมดที่เข้าการศึกษา คือ กลุ่มที่มีค่า TSAT ต่ำกว่าหรือเท่ากับค่ามัธยฐาน ($\leq$ median TSAT group) และกลุ่มที่มีค่า TSAT สูงกว่าค่ามัธยฐาน ($>$ median TSAT group)

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้จากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์และเวชระเบียนผู้ป่วยนอก มีการทวนสอบความสมบูรณ์ครบถ้วนและความถูกต้อง โดยตรวจสอบช่วงที่เป็นไปได้ของข้อมูลก่อนการวิเคราะห์ผลด้วยสายตาสองครั้ง นอกจากนี้ ยังยืนยันความถูกต้องของข้อมูลที่ได้โดยสุ่มตรวจสอบความ

ถูกต้องของข้อมูลจากฐานคอมพิวเตอร์ที่ได้กับข้อมูลที่ปรากฏในเวชระเบียนซ้ำทุก ๆ 20 ชุดข้อมูลของผู้ป่วย ข้อมูลเชิงคุณภาพแสดงเป็นความถี่และร้อยละ ทดสอบการกระจายของข้อมูลเชิงปริมาณด้วยสถิติ Kolmogorov-Smirnov แล้วแสดงผลและวิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณด้วยสถิติ parametric หรือ non-parametric ตามลักษณะการกระจายของข้อมูล โดยแสดงข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการกระจายตัวปกติด้วยค่าเฉลี่ย (mean) $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) และแสดงข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการกระจายตัวไม่ปกติด้วยค่ามัธยฐาน (median) และพิสัยควอไทล์ [interquartile range, IQR] การเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานและผลลัพธ์ของการศึกษาเชิงคุณภาพระหว่างกลุ่ม $\leq$ median TSAT group และ $>$ median TSAT group ใช้สถิติ Chi-square test หรือ Fisher's exact test ตามความเหมาะสม และเปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ Student t-test หรือ Mann-Whitney U test ตามลักษณะการกระจายตัวของข้อมูล โดยในการศึกษานี้กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha=0.05$ โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS statistics version 22 (SPSS. CO., Ltd., Bangkok Thailand) ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยในการวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการวิจัย

การศึกษานี้รวบรวมข้อมูลผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4-5 ของแผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลบุรีรัมย์ โดยเก็บทุกหน่วยข้อมูล (census) ของผู้ป่วยทุกรายที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษาจำนวน 866 คน ทั้งนี้ มีผู้ป่วยที่ถูกคัดออกจากการศึกษาจำนวน 648 คน เนื่องจากมีปัจจัยที่ส่งผลต่อการตอบสนองต่อการให้ยา EPO คือ มีประวัติก่อนหน้าเป็นโรคเมรั้ง ≤ 5 ปี (25 คน) ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร (1 คน) ได้รับการถ่ายเลือด ≤ 6 เดือน (39 คน) ติดเชื้อในกระแสเลือด/มีการติดเชื้อ ≤ 3 เดือน (5 คน) มีเลือดออกในทางเดินอาหาร ≤ 2 เดือน (3 คน) มีระดับ serum ferritin <100 μ g/l (66 คน) มีระดับ Hb <9 g/dl (218 คน) รวมถึงผู้ป่วยที่มีข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการสภาวะเหล็กในเลือดไม่สมบูรณ์ (240 คน) ไม่มีบันทึกน้ำหนักตัว (50 คน) และไม่มีผลทางห้องปฏิบัติการ Hb (1 คน) ดังนั้น มีผู้ป่วยเข้าในการศึกษานี้จำนวนทั้งสิ้น 218 คน

ข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 218 คนแสดงอยู่ในตารางที่ 1 เมื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มด้วย median TSAT เท่ากับร้อยละ 29.00 ผู้ป่วยถูกจัดอยู่ในกลุ่ม

>median TSAT group 104 คน (ร้อยละ 47.7) และกลุ่ม ≤median TSAT group 114 คน (ร้อยละ 52.3) การเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่างทั้ง 2 กลุ่มพบว่า ทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะพื้นฐานทั่วไปโดยส่วนใหญ่

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษาจำนวน 218 ราย

ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=218)	กลุ่มตามระดับความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์ริน (TSAT)		P
		≤median TSAT group (n=114)	>median TSAT group (n=104)	
ข้อมูลทางประชากร				
หญิง, จำนวน (ร้อยละ)	117 (53.70)	63 (55.3)	54 (51.9)	0.621 ¹
อายุ (ปี) ⁴	60.0 [50.8, 68.0]	61.0 [52.8, 68.0]	59.50 [49.0, 67.8]	0.480 ³
สิทธิ์การรักษา, จำนวน (ร้อยละ)				
บัตรประกันสุขภาพ	150 (68.8)	70 (61.4)	80 (76.9)	-
ข้าราชการ/รัฐวิสาหกิจ	62 (28.4)	42 (36.8)	20 (19.2)	-
ประกันสังคม	5 (2.3)	2 (1.8)	3 (2.9)	-
ไม่มีข้อมูล	1 (0.5)	-	1 (1.0)	-
น้ำหนัก (kg) ⁴	57.6 [51.6, 64.0]	57.8 [51.7, 65.2]	57.2 [51.0, 63.0]	0.147 ³
BMI (kg/m ²) ⁴	22.4 [20.2, 24.4]	22.6 [20.6, 24.4]	22.2 [20.0, 24.5]	0.404 ³
ข้อมูลทางคลินิก, จำนวน (ร้อยละ)				
โรคร่วม DM	106 (48.6)	58 (50.9)	48 (46.2)	0.486 ¹
การได้รับการบำบัดทดแทนไต				0.003 ^{1†}
non-dialysis	19 (3.8)	13 (11.4)	6 (5.8)	
PD	127 (25.3)	54 (47.4)	73 (70.2)	
HD	72 (14.3)	47 (41.2)	25 (24.0)	
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ				
eGFR (ml/min/1.73m ²) ⁴	4.87 [3.61, 7.35]	5.63 [3.74, 7.65]	4.52 [3.58, 6.84]	0.094 ³
Hb (g/dl) ⁴	10.40 [9.60, 11.43]	10.30 [9.60, 11.40]	10.60 [9.70, 11.70]	0.332 ³
Hct (ร้อยละ) ⁴	32.05 [29.40, 35.10]	31.65 [29.20, 34.92]	32.10 [29.90, 35.48]	0.281 ³
Serum ferritin (µg/l) ⁴	404.85 [231.43, 648.05]	298.60 [191.18, 546.90]	514.45 [314.05, 926.05]	<0.001 ^{3†}
Albumin (g/dl) ⁴	3.50 [3.10, 3.93]	3.60 [3.20, 4.00]	3.30 [3.00, 3.80]	0.042 ^{3†}
Cholesterol (mg/dl) ⁵	186.31±50.31	188.43±48.97	184.09±51.84	0.548 ²
การได้รับยาร่วม, จำนวน (ร้อยละ)				
RAS inhibitors (ACEIs/ARBs)	62 (28.4)	28 (24.6)	34 (32.7)	0.184 ¹

TSAT, transferrin saturation; BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; PD, peritoneal dialysis; HD, hemodialysis; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI equation); Hb, hemoglobin; Hct, Hematocrit; RAS, renin-angiotensin system; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers

1: Chi-square test

2: Student t-test

3: Mann-Whitney U test

4: median [interquartile range, IQR]

5: mean±SD

†: statistical significance

ตารางที่ 2. การติดตามสภาวะเหล็กในเลือดของผู้ป่วยในการศึกษาจากระดับ transferrin saturation และ serum ferritin

ข้อมูลผลตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=218)	ระดับความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์ริน (TSAT)		P ¹
		≤median TSAT group (n=114)	>median TSAT group (n=104)	
TSAT (ร้อยละ) ²	29.00 [21.81, 38.44]	22.00 [15.76, 26.00]	39.00 [33.00, 54.00]	0.621
Serum ferritin (µg/l) ²	404.85 [231.42, 648.05]	298.60 [191.18, 546.90]	514.45 [314.05, 926.05]	<0.001 [†]

TSAT=transferrin saturation

1: Mann-Whitney U test

2: median [interquartile range, IQR]

† : statistical significance

ไม่แตกต่างกัน ยกเว้น วิธีการบำบัดทดแทนไตที่ได้รับมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และระดับ albumin ของกลุ่ม >median TSAT group ต่ำกว่ากลุ่ม ≤median TSAT group อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การติดตามสภาวะเหล็กในเลือดของผู้ป่วย CKD

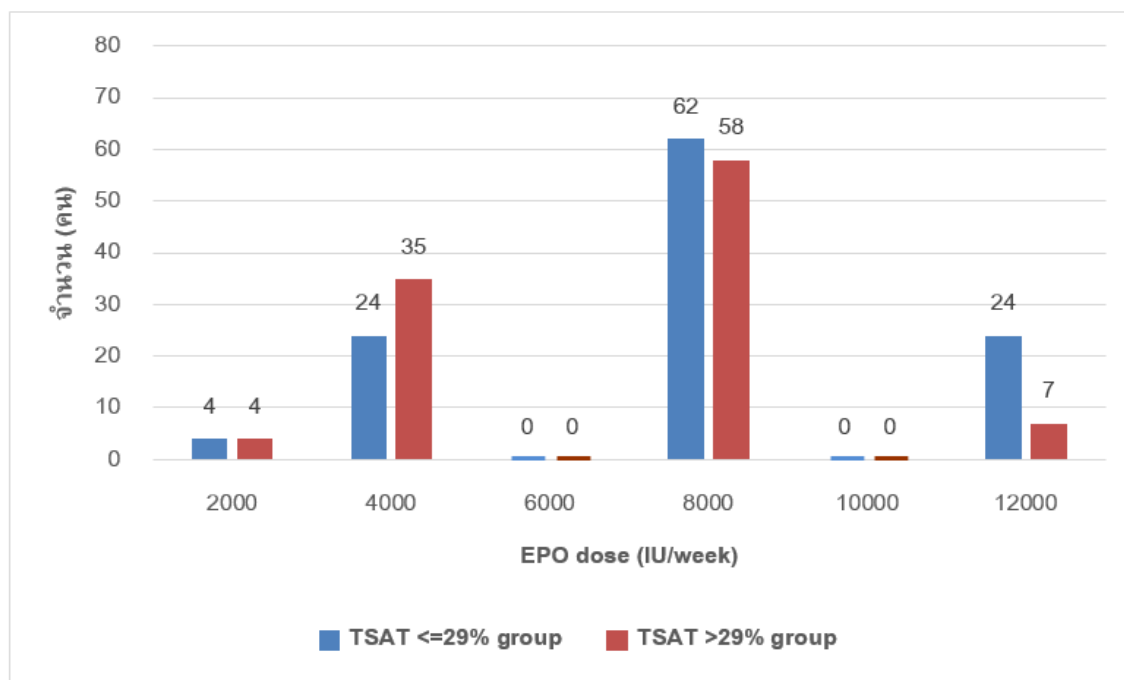
จากข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ติดตามสภาวะเหล็กในเลือดในผู้ป่วยที่เข้าการศึกษา พบว่า ระดับ serum ferritin ของกลุ่ม >median TSAT group สูงกว่ากลุ่ม ≤median TSAT group อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (514.45 [IQR 314.05, 926.05] µg/l เทียบกับ 298.60 [IQR 191.18, 546.90] µg/l, P< 0.001) ตามลำดับ เมื่อพิจารณาจากค่า TSAT ครั้งล่าสุดที่มาพบแพทย์ของผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม >median TSAT group มีระดับค่า TSAT ไม่

แตกต่างกันกับกลุ่ม ≤median TSAT group (P= 0.621) ดังแสดงในตารางที่ 2

ผลการตอบสนองต่อการรักษา EPO

ผลจากการศึกษาพบว่า ขนาดยา EPO ที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 8,000 [IQR 4,000, 8,000] IU/week และ 8,000 [IQR 7,000, 8,000] IU/week ในกลุ่ม >median TSAT group และกลุ่ม ≤median TSAT group ตามลำดับ (P= 0.003) ดังแสดงในรูปที่ 2

เมื่อเปรียบเทียบการตอบสนองต่อการรักษา EPO ด้วยการประเมินจากค่า ERI ของทั้งสองกลุ่ม ซึ่งนอกจากพิจารณาที่ขนาดยา EPO ที่ผู้ป่วยใช้แล้ว ยังมีการใช้ระดับ Hb ของผู้ป่วยจากขนาดการใช้ยา EPO นั้น และน้ำหนักตัว



รูปที่ 2. แผนภูมิแท่งแสดงจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา EPO ขนาดต่าง ๆ ในทั้ง 2 กลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา

ตารางที่ 3. ขนาดยาอีริโทรโพอิตินและดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิตินของตัวอย่างที่ทำการศึกษา

ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=218)	ระดับความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์ริน (TSAT)		P ¹
		≤median TSAT group (n=114)	>median TSAT group (n=104)	
EPO dose (IU/week) ²	8,000 [4,000, 8,000]	8,000 [7,000, 8,000]	8,000 [4,000, 8,000]	0.003 †
ERI (IU/kg/week per g/dl) ²	12.11 [7.56, 16.21]	12.84 [8.00, 16.55]	11.54 [6.68, 14.98]	0.042 †

TSAT, transferrin saturation; EPO, erythropoietin, ERI, erythropoietin resistance index

1: Mann-Whitney U test

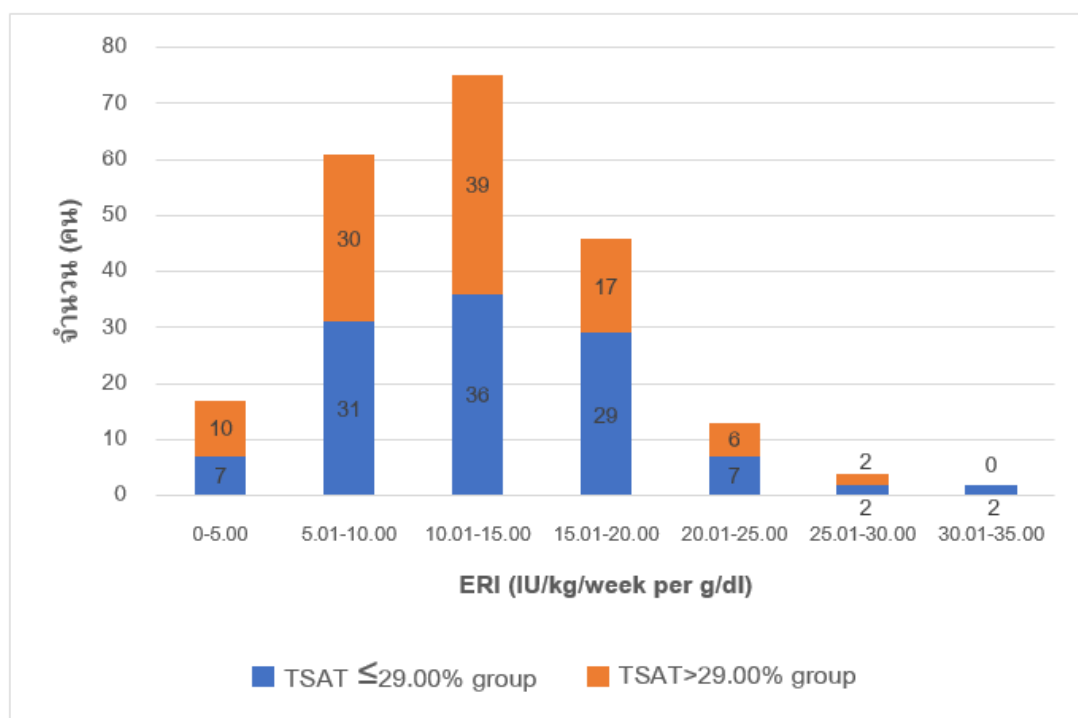
2: median [interquartile range, IQR]

† : statistical significance

ของผู้ป่วยแต่ละรายมาคำนวณรวมด้วย พบว่า เมื่อผู้ป่วยได้รับยา EPO ต่อเนื่องมาอย่างน้อย 3 เดือน ด้วยขนาดยาคงที่อย่างน้อย 1 เดือน กลุ่ม >median TSAT group มีค่า ERI ต่ำกว่ากลุ่ม ≤median TSAT group อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 11.54 [IQR 6.68, 14.98] IU/kg/week per g/dl เทียบกับ 12.84 [IQR 8.00, 16.55] IU/kg/week per g/dl ตามลำดับ (P= 0.042) ดังแสดงในตารางที่ 3 และมีการกระจายตัวของข้อมูลแบบไม่ปกติในแต่ละช่วงระดับ ERI ดังแสดงในรูปที่ 3 ซึ่งผู้ป่วยที่ทำการศึกษามากกว่าร้อยละ 34.4 (75 คน) มี ERI อยู่ในช่วง 10.01-15.00 IU/kg/week per g/dl รองลงมา คือ ช่วง 5.01-10.00 (61 คน, ร้อยละ 28.0) และช่วง 15.01-20.00 (46 คน, ร้อยละ 21.1) ตามลำดับ

การอภิปรายผล

ภาวะ EPO hyporesponsiveness เป็นตัวบ่งชี้การพยากรณ์โรคที่ไม่ดีและเป็นสิ่งที่ควรคำนึงถึงในผู้ป่วย CKD ที่มีภาวะซีด ปัจจุบันมีการใช้ค่า ERI มาใช้ประเมินสภาวะการตอบสนองต่อการรักษา EPO และมีประโยชน์ในการใช้เป็นตัวทำนายอัตราการเสียชีวิตได้ ภาวะ EPO hyporesponsiveness นี้ มีสาเหตุหลักมาจากการขาดเหล็ก แต่อย่างไรก็ดี ยังมีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง TSAT กับ ERI อยู่อย่างจำกัด การศึกษานี้จึงแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของ TSAT กับ ERI ซึ่งบ่งชี้ว่าสภาวะของธาตุเหล็กในเลือดที่จับอยู่กับโปรตีน transferrin ที่มีหน้าที่ขนส่งเหล็กในกระแสเลือด เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา EPO ต่อเนื่องมาอย่างน้อย 3 เดือน ด้วยขนาดยาคงที่อย่าง



รูปที่ 3. แผนภูมิแท่งแสดงการกระจายตัวของจำนวนผู้ป่วยในแต่ละช่วงระดับดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิติน

น้อย 1 เดือน มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา EPO เมื่อประเมินจากข้อมูลในการมาพบแพทย์ครั้งเดียวกัน กับที่ตรวจวัดระดับ TSAT นั้น โดยผู้ป่วยไทยโรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 4-5 ที่อยู่ในการศึกษานี้มีภาวะเลือดจางควบคุมได้ในระดับอ่อนถึงปานกลาง (mild to moderate) (36) มีค่า Hb เท่ากับ 10.40 [IQR 9.60, 11.43] g/dl ซึ่งอยู่ในระดับมาตรฐานการดูแลภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไต (10) และ การศึกษานี้ทำให้ได้ข้อมูลค่า ERI ของผู้ป่วย CKD 4-5 ชาว ไทยจากคลินิกปฏิบัติจริงซึ่งยังไม่พบการรายงานมาก่อน เมื่อเปรียบเทียบ ERI ของทั้งสองกลุ่ม พบว่า กลุ่ม >median TSAT group มีค่า ERI ต่ำกว่ากลุ่ม $\leq$ median TSAT group อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นได้ว่า ในสภาวะที่ ร่างกายมีธาตุเหล็กจับกับโปรตีน transferrin พร้อมถูก ขนส่งไปยังไขกระดูกที่มากกว่ามีความสัมพันธ์กับการ ตอบสนองต่อการรักษา EPO ที่ดีกว่า แต่อย่างไรก็ดี ยังขาด การประเมินนัยสำคัญทางคลินิก ซึ่งต้องการการศึกษา เพิ่มเติมต่อไป

ปัจจัยที่มีการศึกษายืนยันว่าส่งผลต่อการ ตอบสนองต่อ EPO ได้แก่ โรคประจำตัว การได้รับเลือด การ ดัดเชื้อ การมีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร และการ ตั้งครรภ์/ให้นมบุตร ถูกควบคุมตั้งแต่อ่อนเริ่มการศึกษาด้วย การกำหนดอยู่ในเกณฑ์คัดออกจากการศึกษา ส่วนปัจจัย อื่นที่คาดว่าจะมีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษา EPO ได้แก่ 1) ระดับ albumin ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ถึงสภาวะโภชนาการ และการอักเสบในร่างกาย มีการศึกษาก่อนหน้า พบว่า หาก ระดับ albumin ลดลง จะส่งผลให้ค่า ERI สูงขึ้น (37) แต่ ทั้งนี้ผลจากการศึกษานี้ พบว่า ในผู้ป่วย $\leq$ median TSAT group ที่มีค่า ERI สูงกว่า >median TSAT มีระดับ albumin สูงกว่า >median TSAT group ดังนั้น ระดับ albumin จึงไม่ จัดว่าเป็นปัจจัยกวนผลในการศึกษานี้ เนื่องจากผู้ป่วยใน $\leq$ median TSAT group ที่มีระดับ albumin ที่สูงกว่าร่วม ด้วยแล้ว ก็ยังพบว่า ผลของ ERI ที่พบคือ สูงกว่า >median TSAT group 2) ระดับ cholesterol ซึ่งการศึกษาก่อนหน้า พบว่ามีความสัมพันธ์แบบผกผันกับการตอบสนองต่อการ ักษา EPO โดยผู้ป่วยที่มีระดับ cholesterol ต่ำ จะมี ERI ที่สูง (28) เพราะในคนที่มีความระดับ cholesterol ต่ำกว่า มีความ เป็นไปได้ที่จะมีภาวะโภชนาการที่แย่กว่าและมีภาวะการ อักเสบในร่างกายที่สูง แต่อย่างไรก็ดีผู้ป่วยใน $\leq$ median TSAT group ซึ่งมี ERI สูง ก็พบว่ามีระดับ cholesterol ที่ ต่ำกว่าผู้ป่วยใน >median TSAT group จึงจัดว่าใน

การศึกษานี้ cholesterol ไม่จัดว่าเป็นปัจจัยกวน เช่นเดียวกัน 3) ภาวะการอักเสบในร่างกายซึ่งส่งผลต่อการ ตอบสนองต่อการรักษา EPO สามารถติดตามได้จากค่า CRP (C-reactive protein) การเก็บบันทึกข้อมูลของ การศึกษานี้พบว่า มีการติดตามค่า CRP ในผู้ป่วย เพียง 2 คน (ร้อยละ 0.9) จากตัวอย่างทั้งหมด 218 คน ดังนั้น ควรเพิ่มการติดตามผู้ป่วยหรือออกแบบวิธีวิจัย การศึกษาครั้งหน้าโดยคำนึงถึงปัจจัยดังกล่าวนี้ด้วย เพราะ ผู้ป่วยที่มีภาวะการอักเสบเรื้อรัง ($CRP \geq 10$ mg/L) มีความสัมพันธ์กับระดับ Hb ที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีภาวะการ อักเสบน้อยกว่า ($CRP < 10$ mg/L) (17) แต่อย่างไรก็ดี ผู้วิจัย เห็นควรมีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของปัจจัยดังกล่าวต่อ ค่า ERI ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทยเพิ่มเติมในลำดับ ต่อไป

เมื่อทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อยจากการได้รับการ บำบัดทดแทนไตซึ่งแตกต่างกัน พบว่า ใน $\leq$ median TSAT group ที่มี ERI สูงกว่า <median TSAT group มีจำนวน ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธี hemodialysis (HD) ใน สัดส่วนที่มากกว่า <median TSAT group ทั้งนี้ HD จึงอาจ เป็นปัจจัยกวนผลการการศึกษาที่ได้ เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับ HD มีการสูญเสียเลือด นำไปสู่ภาวะการขาดเหล็กและมี โอกาสได้รับเลือดสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ด้วยวิธี peritoneal dialysis (PD) หรือผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับ การบำบัดทดแทนไต ซึ่งมีข้อมูลการศึกษารายงานก่อนหน้า รายงานว่า ผู้ป่วยที่มีการได้รับเลือดมี ERI สูงกว่าผู้ป่วยที่ ไม่มีการรับเลือด (14.1 ± 9.4 vs 9.6 ± 6.8 U/kg/week per g/dl) (28) ดังนั้น จึงอาจเป็นปัจจัยที่มีผลต่อผลการศึกษานี้ ได้

โดยทั่วไปแล้วการประเมินการตอบสนองต่อการ รักษา ประเมินได้จาก 2 ตัวแปร คือ ขนาดยา EPO ที่ใช้ หรือระดับ Hb แต่ทั้งนี้ การวิเคราะห์ผลการตอบสนองตัว แปรตัวหนึ่งควรที่จะคงที่ในขณะที่มีการสังเกตการ เปลี่ยนแปลงในอีกตัวแปรหนึ่ง แต่อย่างไรก็ตาม ในทาง คลินิกปฏิบัติสถานการณ์ดังกล่าวมักไม่ค่อยเกิดขึ้น ดังนั้น ผู้วิจัยจึงมีความสนใจค่า ERI ซึ่งเป็นพารามิเตอร์ที่มี ประโยชน์ในการบอกผลการตอบสนองต่อการรักษา EPO ได้อย่างตรงไปตรงมา โดยพิจารณาทั้งขนาดยา EPO ร่วมกับระดับ Hb เพราะ ERI สามารถใช้เปรียบเทียบ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยภายใต้สถานการณ์ที่แตกต่างกัน รวมไปถึง ประเมินผลของการรักษาที่แตกต่างกันในผู้ป่วยราย

เดียวกันได้ ทั้งนี้ ค่า ERI ที่สูงอาจสะท้อนถึงภาวะที่ผู้ป่วยมีภาวะดื้อต่อยา EPO ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่า ภาวะการดื้อต่อยา EPO เป็นปัจจัยที่ส่งผลให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (12-14, 28, 30, 31) และนอกจาก ERI จะมีประโยชน์ในการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา EPO แล้ว ERI ยังสามารถนำมาใช้ประโยชน์เป็นตัวทำนายการเสียชีวิตในเวลาอันสั้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้ด้วย ซึ่งมีรายงานก่อนหน้านี้ว่าผู้ป่วยที่มี ERI สูงขึ้น จะมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้น (30, 38, 39) โดยผลจากการศึกษาก่อนหน้าของ Lopez-Gomez และคณะ (28) พบว่า ผู้ป่วยที่มี ERI อยู่ในช่วง <5, 5-15 และ >15 IU/kg/week per g/dl มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 0.916, 0.877 และ 0.788 ตามลำดับ (log-rank= 20.7, P< 0.001) ซึ่งผู้ป่วย CKD ระยะ 4-5 ชาวไทยในการศึกษานี้มี ERI เท่ากับ 12.11 [7.56, 16.21] IU/kg/week per g/dl อย่างไรก็ตาม การศึกษาฉบับนี้ไม่ได้เก็บอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในการศึกษา ซึ่งหากพิจารณาการศึกษาก่อนหน้าดังกล่าวผู้ป่วยกลุ่ม ERI ที่อยู่ในช่วงระดับ 5-15 IU/kg/week per g/dl พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี ต่ำกว่ากลุ่มที่มี ERI น้อยกว่า ดังนั้น จึงควรทำการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วย CKD ชาวไทยถึงความสัมพันธ์หรือผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นได้ระหว่างระดับ ERI ที่แตกต่างกันกับอัตราการรอดชีวิตว่าเป็นอย่างไร และมีความสอดคล้องกันกับผลจากการศึกษาก่อนหน้าหรือไม่

การศึกษาในครั้งนี้ใช้ median TSAT ของตัวอย่างในการศึกษา (ร้อยละ 29.00) ในการแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม และพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ TSAT ต่ำ จะมี ERI สูงกว่า กล่าวคือ มีการตอบสนองต่อการรักษา EPO ที่ต่ำกว่า ดังนั้น ผลการศึกษาฉบับนี้เป็นการยืนยันคำแนะนำของ KDIGO guideline 2012 (40) และคำแนะนำสำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ.2558 (22) ที่ว่า ผู้ป่วยควรได้รับการเสริมธาตุเหล็กเมื่อ TSAT ≤ ร้อยละ 30 เพื่อให้แน่ใจว่ามีปริมาณของธาตุเหล็กเพียงพอสำหรับการสร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาวะที่มีการกระตุ้น erythropoiesis จากยา EPO ที่ทำให้มีความต้องการปริมาณเหล็กมากขึ้น ผู้ป่วยจะได้รับประโยชน์จากการจัดการสภาวะเหล็กในเลือดให้เหมาะสม หลีกเลี่ยงการเกิดภาวะ EPO hyporesponsiveness รวมไปถึงเพื่อลดโอกาสการได้รับเลือด ลดความรุนแรงของภาวะซีด เพิ่มระดับ Hb และลดขนาดการใช้ยา EPO ได้ แต่

อย่างไรก็ดี แม้ว่าการได้รับธาตุเหล็กเสริมจะส่งผลดีกับผู้ป่วยในทางคลินิก แต่ก็ควรติดตามและเฝ้าระวังไม่ให้ TSAT เกินร้อยละ 50 เนื่องจากมีรายงานว่าระดับที่สูงกว่านี้ไม่มีประโยชน์ เพิ่มโอกาสเกิด iron toxicity และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ (41-43) นอกจากนั้นการศึกษาในชาวไทยของ ศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ปวีณา สุสัณฐิตพงษ์และคณะ (20) ซึ่งศึกษาผลของการให้เหล็กเสริมในผู้ป่วยที่มี TSAT <ร้อยละ 30 แล้วเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่รักษาระดับเหล็กในเลือดสูงกับกลุ่มรักษาระดับเหล็กในเลือดต่ำ พบว่า กลุ่มที่ได้รับเหล็กเสริมเพื่อรักษาระดับเหล็กให้อยู่ในระดับสูงกว่า มีการใช้ยา EPO ในขนาดที่ลดลงมากกว่ากลุ่มที่รักษาระดับเหล็กในเลือดต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าเฉลี่ยลดลง - 113.43±189.14 vs 41.08±207.38 IU/week/g/dl, P= 0.02) ดังนั้น หากพิจารณาจากการศึกษานี้ซึ่งเป็นข้อมูลจากคลินิกปฏิบัติจริงที่ตัวอย่างถูกแบ่งกลุ่มด้วย median TSAT เท่ากับ ร้อยละ 29.00 โดยตัวอย่างครึ่งหนึ่งจัดว่าเป็นผู้ป่วยที่มีระดับ TSAT <ร้อยละ 30 ซึ่งผลจากการศึกษานี้พบว่ามีระดับ ERI สูง หากได้รับการดูแลสภาวะเหล็กในเลือดให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม อาจช่วยให้มีการใช้ยา EPO ในขนาดที่ลดลงได้ ซึ่งจะส่งผลดีกับผู้ป่วยให้มีการตอบสนองต่อการรักษา EPO ที่ดีขึ้น ลดค่าใช้จ่ายทางการแพทย์ และลดการเกิดปัญหาอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบหัวใจและหลอดเลือดจากยา EPO ได้

อนึ่ง ขนาดยา EPO มีการกระจายตัวของข้อมูลไม่ปกติ จึงทำการเปรียบเทียบขนาดยา EPO จากค่ามัธยฐานของขนาดยา EPO ที่ผู้ป่วยในกลุ่ม >median TSAT เท่ากับ 8,000 [IQR 4,000, 8,000] IU/week และกลุ่ม ≤median TSAT เท่ากับ 8,000 [IQR 7,000, 8,000] IU/week ซึ่งผลการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P= 0.003) แต่อย่างไรก็ตาม เนื่องจากรูปแบบยา EPO ที่มีใช้ในโรงพยาบาลบุรีรัมย์มีเพียงขนาดความแรงเดียว คือ 4,000 IU ดังนั้น การสั่งจ่าย/ปรับขนาดยาจึงมีการปรับที่ละ 4,000 IU จึงอาจไม่สะท้อนถึงขนาดยาที่ผู้ป่วยต้องการใช้และผลการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยแต่ละรายได้ละเอียดมากนัก

แนวทางเวชปฏิบัติของ KDIGO guideline (32) และคำแนะนำการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังของประเทศไทย (22) แนะนำให้พิจารณาระดับ TSAT ร่วมกับ serum ferritin เพื่อประเมินการให้ธาตุเหล็กเสริมแก่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ทั้งนี้ ยังไม่มีคำแนะนำแน่ชัดเกี่ยวกับพารามิเตอร์ของสภาวะเหล็กในเลือดกับการประเมินการตอบสนองต่อการให้ยา EPO อย่างไรก็ตาม Lopez-Gomez และคณะ (28) ศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการตอบสนองต่อการให้ยา EPO รายงานว่า TSAT มีความสัมพันธ์แบบแปรผกผันกับ ERI (Pearson $r = -0.209$; $P < 0.001$) ในขณะที่ไม่พบว่า serum ferritin สัมพันธ์กับ ERI ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจาก serum ferritin ซึ่งเป็นดัชนีที่แสดงถึงปริมาณเหล็กสะสมของร่างกาย มักเปลี่ยนแปลงได้เมื่อถูกกระทบด้วยภาวะต่างๆ เช่น การอักเสบแบบเฉียบพลันหรือเรื้อรัง นอกจากนี้ การศึกษา The Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) โดย Kapoian และคณะ (44) พบว่า serum ferritin อาจไม่ใช่ตัววัดที่ดีที่สุดที่ใช้ประเมินสภาวะขาดเหล็กในเลือด ผู้วิจัยจึงเลือกใช้ TSAT เป็นตัวแบ่งกลุ่มประเภทสภาวะเหล็กในเลือด เพื่อศึกษาผลต่อ ERI ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

การศึกษานี้มีผู้ป่วยจำนวน 240 คน ถูกคัดออกจากการศึกษาเนื่องจากไม่มีหรือมีข้อมูลเกี่ยวกับสภาวะเหล็กในเลือดไม่เพียงพอต่อการวิเคราะห์ข้อมูล เช่น บางรายไม่พบการติดตามสภาวะเหล็กในเลือด หรือในบางรายมีเพียงแค่ข้อมูลระดับ serum ferritin ซึ่งหากข้อมูลจากการศึกษานี้ส่งผลให้เกิดการติดตามสภาวะเหล็กในเลือดได้ครอบคลุมมากยิ่งขึ้น คาดว่าจะช่วยเพิ่มความน่าเชื่อถือของข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ในอนาคต และก่อให้เกิดประโยชน์กับผู้ป่วย รวมไปถึงเพิ่มคุณภาพการให้บริการของคลินิกได้ดียิ่งขึ้น

การศึกษานี้มีข้อจำกัด คือ เนื่องจากการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำให้ไม่สามารถควบคุมปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อการตอบสนองต่อยา EPO ได้ ยกตัวอย่างเช่น ระยะเวลาที่เป็นโรคไตเรื้อรังของผู้ป่วยแต่ละราย รายการยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วยบางชนิด และสภาวะบางอย่างที่ผู้ป่วยมีอยู่ด้วย ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อการตอบสนองต่อยา EPO ได้ อนึ่ง หากต้องการทำการศึกษาโดยควบคุมอิทธิพลของปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ร่วมด้วย อาจต้องอาศัยจำนวนตัวอย่างที่มากกว่าในการศึกษานี้ และเนื่องด้วยข้อจำกัดในรูปแบบการศึกษาเชิงสังเกต หากต้องการศึกษาถึงความสัมพันธ์เหตุและผลที่แน่ชัด ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมในรูปแบบไปข้างหน้าแบบสุ่มโดยมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) อย่าง

เหมาะสม และควบคุมปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจก่อให้เกิดอคติ (bias)

หากผู้ป่วยได้รับการจัดการเกี่ยวกับสภาวะเหล็กในเลือดเป็นอย่างดี อาจช่วยลดปัญหาการเกิดภาวะการดื้อยา EPO ช่วยลดปริมาณขนาดการใช้ยา EPO ให้น้อยที่สุดที่ยังมีประสิทธิภาพทางการรักษาได้ ซึ่งเป็นประโยชน์กับผู้ป่วยทั้งในแง่ของความปลอดภัยจากการลดความเสี่ยงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือพบภาวะแทรกซ้อนทางโรคหัวใจและหลอดเลือดจากยา EPO และอาจส่งผลถึงการลดค่าใช้จ่ายในระบบสาธารณสุขของประเทศได้อีกด้วย

สรุป

ในผู้ป่วยชาวไทยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4-5 ที่ได้รับยาอีริโทรโพอิติน กลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์รินสูงกว่าหรือเท่ากับมาตรฐาน มีดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิตินต่ำกว่ากลุ่มที่มีระดับความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์รินต่ำกว่าค่ามาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้สำเร็จได้ด้วยความร่วมมือจากหลายฝ่าย ผู้วิจัยขอขอบคุณคณาจารย์ ผู้ป่วย เจ้าหน้าที่ฝ่ายเทคโนโลยีสารสนเทศ และบุคลากรการแพทย์ผู้รับผิดชอบงานคลินิกโรคไตเรื้อรัง โรงพยาบาลบุรีรัมย์ทุกท่าน ที่มีส่วนอนุเคราะห์ให้ข้อคิดเห็น ข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย และให้การช่วยเหลืออย่างเต็มที่ตลอดจนการวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 1998; 9 (12 Suppl): S16-23.
2. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. J Am Soc Nephrol 2012; 23: 1631.
3. Thanakitcharu P. Management of anemia in pre-dialysis chronic kidney disease patients. In: Kantachuesiri S, et al, editor. Textbook of chronic kidney disease. Bangkok: Text and Journal Publication; 2016. p. 448-77.

4. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 17-25.
5. Iseki K, Kohagura K. Anemia as a risk factor for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2007; 107: S4-9.
6. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 2004; 66: 1131-8.
7. Collins AJ, Ma JZ, Ebben J. Impact of hematocrit on morbidity and mortality. *Semin Nephrol* 2000; 20: 345-9.
8. Levin A. Prevalence of cardiovascular damage in early renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 Suppl 2: 7-11.
9. Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1803-10.
10. Group KDIGO LAW. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 2: 279-335.
11. Thai National Formulary 2010. Special access medicines of national list of essential medicines: Epoetin alpha [online]. 2010 [cited May 7, 2021]. Available from: 110.164.68.234/news_raja/uploaded/3Epoetinalfa.pdf
12. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen C-Y, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt K-U, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019-32.
13. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; 74: 791-8.
14. Fukuma S, Yamaguchi T, Hashimoto S, Nakai S, Iseki K, Tsubakihara Y, et al. Erythropoiesis-stimulating agent responsiveness and mortality in hemodialysis patients: results from a cohort study from the dialysis registry in Japan. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 108-16.
15. Locatelli F, Andrulli S, Memoli B, Maffei C, Del Vecchio L, Aterini S, et al. Nutritional-inflammation status and resistance to erythropoietin therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 991-8.
16. Van der Putten K, Braam B, Jie KE, Gaillard CA. Mechanisms of Disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 47-57.
17. Hamano T, Fujii N, Hayashi T, Yamamoto H, Iseki K, Tsubakihara Y. Thresholds of iron markers for iron deficiency erythropoiesis-finding of the Japanese nationwide dialysis registry. *Kidney Int Suppl* 2015; 5: 23-32.
18. Del Vecchio L, Cavalli A, Locatelli F. Anemia management in patients on peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol* 2012; 178: 89-94.
19. Macdougall IC, White C, Anker SD, Bhandari S, Farrington K, Kalra PA, et al. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2019; 380: 447-58.
20. Susantitaphong P, Siribumrungwong M, Takkavatakarn K, Chongthanakorn K, Lieusuwan S, Katavetin P, et al. Effect of maintenance intravenous iron treatment on erythropoietin dose in chronic hemodialysis patients: A multicenter randomized controlled trial. *Can J Kidney Health Dis*. 2020; 7: 2054358120933397.
21. Labbé RF, Dewanji A. Iron assessment tests: transferrin receptor vis-à-vis zinc protoporphyrin. *Clin Biochem* 2004; 37: 165-74.
22. The Nephrology Society of Thailand. Clinical practice recommendation for the evaluation and management of chronic kidney disease in adults 2015. Bangkok: Nephrology Society of Thailand; 2015.

23. Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, Wiecek A, Vanholder R; ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 348-54.
24. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Guideline on anaemia management in chronic kidney disease [online]. 2015 [cited Jun 16, 2020]. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng8.
25. Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J, et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol* 2017; 18: 345.
26. National Institute for Health and Care Excellence. Managing anaemia in people with chronic kidney UK [online]. 2015 [cited May 7, 2020]. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng8/resources/chronic-kidney-disease-managing-anaemia-pdf-1046844101.
27. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol* 2013; 161: 639-48.
28. Lopez-Gomez JM, Portoles JM, Aljama P. Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. *Kidney Int Suppl* 2008; 111: S75-81.
29. Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of serum ferritin in diagnosing iron deficiency in inflammatory conditions. *Int J Chronic Dis* 2018; 2018: 9394060.
30. Guerrero-Riscos MA, Montes-Delgado R, Seda-Guzman M, Praena-Fernandez JM. Erythropoietin resistance and survival in non-dialysis patients with stage 4-5 chronic kidney disease and heart disease. *Nefrologia* 2012; 32: 343-52.
31. Chung S, Song HC, Shin SJ, Ihm SH, Park CS, Kim HY, et al. Relationship between erythropoietin resistance index and left ventricular mass and function and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis. *Hemodial Int* 2012; 16: 181-7.
32. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.
33. Srinivasan R, Fredy IC, Chandrashekar S, Saravanan J, Mohanta GP, Manna PK. Assessment of erythropoietin for treatment of anemia in chronic kidney failure- ESRD patients. *Biomed Pharmacother* 2016; 82: 44-8.
34. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A-G. Statistical power analyses using G* Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods* 2009; 41: 1149-60.
35. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates Publishers; 1988.
36. World health organization (WHO). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity Geneva [online]. 2011 [cited Feb 14, 2020]. Available from: apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?ua=1.
37. Agarwal R, Davis JL, Smith L. Serum albumin is strongly associated with erythropoietin sensitivity in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 98-104.
38. Hayashi T, Joki N, Tanaka Y, Iwasaki M, Kubo S, Matsukane A, et al. Resistance to erythropoiesis-stimulating agents in pre-dialysis and post-dialysis mortality in Japanese incident hemodialysis patients. *Blood Purif* 2019; 47 (Suppl 2): 31-7.
39. Panichi V, Rosati A, Bigazzi R, Paoletti S, Mantuano E, Beati S, et al. Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the

- RISCAVID study. study. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 2641-8.
40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. Kidney inter Suppl 2012; 2: 279–335.
 41. Murillo-Ortiz B, Ramírez Emiliano J, Hernández Vázquez WI, Martínez-Garza S, Solorio-Meza S, Albarrán-Tamayo F, et al. Impact of oxidative stress in premature aging and iron overload in hemodialysis patients. Oxid Med Cell Longev. 2016; 2016: 1578235.
 42. Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: diagnosis and management. Blood Rev 2010; 24: 39-47.
 43. Mainous AG, Gill JM, Carek PJ. Elevated serum transferrin saturation and mortality. Ann Fam Med. 2004; 2: 133-8.
 44. Kapoian T, Mara NB, Singh AK, Moran J, Rizkala AR, Geronemus R, et al. Ferric gluconate reduces epoetin requirements in hemodialysis patients with elevated ferritin. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 372.