

Evaluation of estimated glomerular filtration rate (eGFR) by reference range of serum creatinine at Buddhachinaraj Phitsanuloke Hospital

Kanokwan Mohprasit*

Department of Clinical Pathology, Buddhachinaraj Phitsanuloke Hospital
Amphur Muang, Phitsanuloke

*Corresponding author (E-mail: kmohprasit@gmail.com)

Abstract

The Nephrology Society of Thailand has recommended to report routine serum creatinine (Cr) testing along with the estimated glomerular filtration rate (eGFR). This study was to compare eGFR between two equations, the reexpressed Modification of Diet in Renal Disease study (MDRD) and the CKD-EPI. Six hundred and seventy seven healthy subjects were enrolled in this study. The data of serum Cr, age, gender, and ethnic of study subjects were used to calculate eGFR. The serum Cr was measured by using the modified Jaffe compensation. The reference range of serum Cr was established by using the National Committee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS document C28-A2) guideline. The eGFR obtained from the reexpressed MDRD equation was 69-131 mL/min/1.73 m² in female and 68-115 mL/min/1.73 m² in male while the eGFR obtained from the CKD-EPI equation was 72-119 mL/min/1.73 m² in female and 70-112 mL/min/1.73 m² in male. There was significantly different ($p < 0.001$) of eGFRs obtained from two equations and especially, when eGFR > 60 mL/min/1.73 m². The reference range of serum Cr was 0.44-1.04 mg/dL in female and 0.75-1.25 mg/dL in male. ***Bull Chiang Mai Assoc Med Sci 2013; 46(3): 260-272***

Keywords: Reference value, eGFR, Cobas C 501, reexpressed MDRD, CKD-EPI

การประเมินค่า estimated glomerular filtration rate (eGFR) จากค่าอ้างอิง serum creatinine ในโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก

กนกวรรณ เหมาะประสิทธิ์*

กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก
อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก 65000

*ผู้รับผิดชอบบทความ (E-mail: kmohprasit@gmail.com)

บทคัดย่อ

สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยได้แนะนำให้มีการรายงานผลตรวจวิเคราะห์ค่าซีรัมครีเอตินินควบคู่ไปกับค่าอัตราการกรองผ่านไตโดยประมาณซึ่งได้จากการคำนวณ การศึกษานี้ได้เปรียบเทียบค่าอัตราการกรองผ่านไตระหว่างการคำนวณโดยใช้สมการ reexpressed MDRD และ CKD-EPI โดยเลือกใช้ข้อมูล ซีรัมครีเอตินิน อายุ เพศ และเชื้อชาติจากกลุ่มตัวอย่างเจ้าหน้าที่ที่มีสุขภาพดี จำนวน 677 รายที่ได้รับตรวจสุขภาพประจำปีของโรงพยาบาลพุทธชินราช เพื่อใช้คำนวณค่าอัตราการกรองผ่านไตจากทั้งสองสมการ และกำหนดค่าอ้างอิงตามแนวทางของ NCCLS เอกสาร ฉบับที่ C28-A2 ผลการศึกษาพบว่า อัตราการกรองผ่านไตที่คำนวณด้วยสมการ reexpressed MDRD มีค่าอยู่ในช่วง 69-131 mL/min/1.73 m² ในเพศหญิง และ 68-115 mL/min/1.73 m² ในเพศชาย ขณะที่ อัตราการกรองผ่านไตที่คำนวณด้วยสมการ CKD-EPI มีค่าอยู่ในช่วง 72-119 mL/min/1.73 m² ในเพศหญิง และ 70-112 mL/min/1.73 m² ในเพศชาย ซึ่งค่าอัตราการกรองผ่านไตที่ได้จากทั้งสองสมการมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยเฉพาะเมื่อค่าอัตราการกรองผ่านไตมีค่ามากกว่า 60 mL/min/1.73 m² และค่าอ้างอิงของซีรัมครีเอตินินมีค่า 0.44-1.04 mg/dL ในเพศหญิง และ 0.75-1.25 mg/dL ในเพศชาย **วารสารเทคนิคการแพทย์เชียงใหม่ 2556; 46(3): 260-272**

คำรหัส: ค่าอ้างอิง อัตราการกรองผ่านไตโดยประมาณ สมการ reexpressed MDRD สมการ CKD-EPI

บทนำ

ค่าอัตราการกรองของ glomerulus (glomerular filtration rate; GFR) นั้นแสดงภาพรวมของการทำงานของไตได้ดีที่สุด การตรวจค่า GFR นั้นค่อนข้างยุ่งยากเนื่องจากต้องเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงและคำนวณเป็น creatinine clearance (CCr) หรือต้องส่งตรวจทาง radio-isotope ดังนั้น จึงไม่นิยมในทางปฏิบัติ ในอดีตแพทย์ใช้ค่า serum creatinine เป็นตัวบอกค่า GFR โดยอ้อม เนื่องจากค่า serum creatinine มีความผันกับค่า GFR อย่างไรก็ตาม การใช้ค่า serum creatinine มีข้อจำกัด ได้แก่ อัตราการสร้าง creatinine ของแต่ละคนแตกต่างกันตามอายุ เพศ เชื้อชาติ และสภาพโภชนาการ¹ ดังนั้น การใช้ค่า serum creatinine ประเมินการทำงานของไตจึงไม่ได้แสดงถึงค่า GFR ที่แท้จริงของผู้ป่วยแต่ละคนค่า serum creatinine ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับค่า GFR ในลักษณะเส้นตรง การเปลี่ยนแปลงของค่า GFR ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะต้นๆ ทำให้ค่า serum creatinine เปลี่ยนแปลงน้อยมาก เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้การวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังล่าช้า แนวเวชปฏิบัติของสมาคมโรคไตได้วางแนวทางเพื่อลดปัญหาความยุ่งยากของการตรวจหาค่า GFR โดยให้ตรวจ estimated GFR (eGFR) แทน ซึ่งค่า eGFR หมายถึง ค่าประมาณอัตราการกรองของ glomerulus ที่คำนวณจากค่า serum creatinine และค่าตัวแปรต่างๆ เช่น สูตรคำนวณของ Cockcroft-Gault², Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)³, CKD-EPI⁴ และ Mayo Quadratic⁵ หรือกรณีเด็กใช้สูตรคำนวณของ Schwartz⁶ ทั้งนี้สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติและกระทรวงสาธารณสุขร่วมกับสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยได้กำหนดคำแนะนำเกี่ยวกับการรายงานผลค่า eGFR⁷ ดังนี้

1. คำนวณค่า eGFR สำหรับผู้ใหญ่ใช้สูตรของ CKD-EPI ส่วนเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปีใช้สูตรของ Schwartz และใช้ค่าระดับครีเอตินินในเลือดโดยใช้เทคนิค 2 ตำแหน่ง เพื่อการคำนวณแม่นยำมากขึ้น

2. การวัดค่าครีเอตินินวิธี Enzymatic โดยห้องปฏิบัติการควรมีระบบควบคุมมาตรฐานโดยการทำ Proficiency testing and External Quality Assessment (PT/QA) สำหรับค่าครีเอตินิน ซึ่งได้ปรับค่ามาตรฐานกับวิธี isotope dilution mass spectrometry (IDMS)

ซึ่งตามมาตรฐานใหม่นี้จำเป็นต้องมีการหาค่าอ้างอิง serum creatinine และ eGFR ใหม่ในอนาคตเพื่อเปรียบเทียบค่าที่ใช้ให้ถูกต้อง เหมาะสมที่จะนำมาเป็นค่าที่ช่วยแพทย์วินิจฉัยได้อย่างถูกต้องต่อไป

ปัจจุบันนี้ผลตรวจ serum creatinine โรงพยาบาลพุทธชินราชพิษณุโลก รายงานในรูปแบบของค่า serum creatinine

คู่กับค่า eGFR โดยอัตโนมัติ ในการคำนวณ eGFR ใช้สูตรของ reexpressed MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ชนิด 4 ตัวแปร ได้แก่ อายุ เพศ เชื้อชาติและค่า serum creatinine ดังนี้

$$\text{estimated GFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{Scr})^{-1.154} \times (\text{Age})^{-0.203} \times (0.742 \text{ ในผู้หญิง})$$

โรงพยาบาลพุทธชินราชมีการตรวจสุขภาพประจำปีสำหรับเจ้าหน้าที่ทุกคน ซึ่งเจ้าหน้าที่ของโรงพยาบาลส่วนใหญ่เป็นผู้มีสุขภาพดี ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจที่จะนำผลตรวจสุขภาพประจำปีนี้มาวิเคราะห์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของ serum creatinine ที่ใช้ในการประเมินการทำงานของไตด้วยค่า eGFR โดยวิธี Modification Jaffe compensated method ประเมินช่วงค่า eGFR จากค่าอ้างอิง serum creatinine เพื่อศึกษาภาวะความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเรื้อรังในกลุ่มเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลพุทธชินราช เพื่อที่จะได้คัดกรองและส่งต่อและให้คำปรึกษาในการดูแลตนเองและพฤติกรรมการใช้ชีวิตที่เหมาะสมต่อไป

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง ได้จากกลุ่มเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ที่มาตรวจสุขภาพประจำปี พ.ศ. 2555 จำนวน 1547 คน เกณฑ์การคัดเลือกข้อมูลในการวิเคราะห์ครั้งนี้ไม่มีประวัติการวินิจฉัยโดยแพทย์ว่าเป็นโรคไต เบาหวาน, ความดันโลหิตสูง หัวใจ มะเร็งและมีข้อมูลผลตรวจวิเคราะห์ครบทั้ง serum creatinine, fasting blood sugar (FBS), total cholesterol, triglyceride โดยที่ค่า FBS < 126 mg/dL (ไม่เป็นเบาหวานตามเกณฑ์ของ WHO) ค่า total cholesterol < 220 mg/dL (medical decision level = 200 mg/dL และ CLIA allowable error = 10% หรือ 20 mg/dL), ค่า triglyceride < 200 mg/dL (medical decision level = 160 mg/dL และ CLIA allowable error = 25% หรือ 40 mg/dL) และ ค่า serum creatinine < 1.3 mg/dL (medical decision level = 1.0 mg/dL และ CLIA allowable error = 0.3 mg/dL) ผลการวิเคราะห์เป็นเลือดที่เก็บหลังการงดอาหาร 8-12 ชั่วโมง ข้ามคืน เจาะเลือดโดยใช้ clot activator tube แล้วนำมาปั่นแยกน้ำเหลืองและทำการตรวจวิเคราะห์ตามโปรแกรมตรวจสุขภาพ การตรวจวัด FBS, total cholesterol, triglyceride และ serum creatinine โดยใช้ชุดน้ำยาสำเร็จรูป ชุดสารมาตรฐานและสารควบคุมคุณภาพ PCCC1, PCCC2 ของบริษัท Roche Diagnostics ทำการตรวจด้วยเครื่องวิเคราะห์สารเคมีในเลือดอัตโนมัติ รุ่น Cobas C 501 ที่มีการควบคุม

มาตรฐานการตรวจตามคู่มือของบริษัทผู้ผลิต และทำ Proficiency testing and External Quality Assessment (PT/QA) ข้อมูลที่นำมาใช้ในการศึกษามีผลการตรวจระดับ creatinine อายุ เพศและนำมาคำนวณค่า eGFR โดยใช้ สูตร reexpressed MDRD และ สูตร CKD-EPI ดังนี้

สูตร reexpressed MDRD

$$\text{eGFR} = 175 \times \text{Serum Creatinine}^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203} \times [0.742 \text{ if Female}]$$

สูตร CKD-EPI formula

เพศหญิง: serum creatinine < 0.70 mg/dL

$$\text{eGFR} = 144 (\text{SCr}/0.7)^{-0.329} (0.993)^{\text{Age}}$$

เพศหญิง: serum creatinine > 0.70 mg/dL

$$\text{eGFR} = 144 (\text{SCr}/0.7)^{-1.209} (0.993)^{\text{Age}}$$

เพศชาย: serum creatinine < 0.90 mg/dL

$$\text{eGFR} = 141 (\text{SCr}/0.9)^{-0.411} (0.993)^{\text{Age}}$$

เพศชาย: serum creatinine > 0.90 mg/dL

$$\text{eGFR} = 141 (\text{SCr}/0.9)^{-1.209} (0.993)^{\text{Age}}$$

การวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อคำนวณค่าอ้างอิงของ serum creatinine เพื่อใช้ประเมินค่าการทำงานของไตโดยค่า eGFR จากการใช้สมการ reexpressed MDRD และ CKD-EPI equation ตามข้อกำหนดของ NCCLS C28-P/IFCC ครอบคลุมที่ 95% reference interval กรณีการกระจายตัวของข้อมูลเป็นแบบปกติ (ทดสอบด้วยสถิติ one sample Kolmogorov-Smirnov test for normal distribution) จะกำหนดค่าอ้างอิง โดยใช้สูตร $\text{mean} \pm 2\text{SD}$ หากข้อมูลมีการกระจายตัวแบบไม่ปกติ จะกำหนดค่าอ้างอิง โดยใช้ตำแหน่ง 2.5th และ 97.5th percentile ของกลุ่มตัวอย่าง กรณีพบว่าค่าเฉลี่ยของข้อมูลมีความแตกต่างระหว่างเพศ จะกำหนดอ้างอิงแยกตามเพศ สถิติที่ใช้ทดสอบความแตกต่างระหว่างเพศ ได้แก่ เปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลระหว่างเพศด้วยสถิติ Mann-Whitney test ถ้าข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ หากการแจกแจงข้อมูลเป็นแบบปกติจะทดสอบความแตกต่างของค่าความแปรปรวนของข้อมูลระหว่างเพศด้วยสถิติ F-test และทดสอบความแตกต่างของข้อมูลระหว่างเพศด้วยสถิติ Student t-test การเปรียบเทียบความแตกต่างของค่า eGFR ที่คำนวณด้วยสูตร MDRD และ CKD-EPI ด้วยสถิติ Wilcoxon Signed Ranks Test

ผลการศึกษา

เจ้าหน้าที่โรงพยาบาลพุทธชินราชที่มาตรวจสุขภาพประจำปี พ.ศ. 2555 จำนวน 1547 คน เมื่อคัดเลือกผลตรวจสุขภาพประจำปีตามเกณฑ์ที่กำหนดแล้วได้ผู้มีสุขภาพดี 677 คน เป็นเพศหญิง 564 คน อายุระหว่าง 26 – 61 ปี และเพศชาย 113 คน อายุระหว่าง 31 – 60 ปี ข้อมูลผลตรวจ FBS, total cholesterol, triglyceride, creatinine และค่า eGFR แสดงในตารางที่ 1 ค่าเฉลี่ย FBS และ total cholesterol ของเพศหญิงไม่แตกต่างกับของเพศชาย ค่าเฉลี่ย triglyceride และ creatinine ของเพศชายสูงกว่าของเพศหญิงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) การแจกแจงข้อมูลของค่า eGFR ที่คำนวณด้วยสูตร MDRD และ CKD-EPI ในเพศชายเป็นแบบปกติ ส่วนในเพศหญิงเป็นแบบไม่ปกติ ดังแสดงในรูปที่ 1 มีความแตกต่างของค่า eGFR ระหว่างเพศหญิงและเพศชาย ทั้งที่คำนวณด้วยสูตร reexpressed MDRD และ CKD-EPI ($p < 0.001$) ค่า eGFR ที่คำนวณด้วยสูตร MDRD และ CKD-EPI มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

กรณีกำหนดค่าอ้างอิงโดยใช้ตำแหน่ง 2.5th และ 97.5th percentile ของกลุ่มตัวอย่าง ถ้าคำนวณด้วยสูตร reexpressed MDRD ในเพศหญิงค่าอยู่ระหว่าง 69–131 mL/min/1.73 m² เพศชายค่าอยู่ระหว่าง 68–115 mL/min/1.73 m² ถ้าคำนวณด้วยสูตร CKD-EPI ในเพศหญิงค่าอยู่ระหว่าง 72–119 mL/min/1.73 m² เพศชายค่าอยู่ระหว่าง 70–112 mL/min/1.73 m² (ข้อมูลแสดงในตารางที่ 2) กรณีกำหนดค่าอ้างอิงด้วยค่า $\text{Mean} \pm 2\text{SD}$ ของกลุ่มตัวอย่าง ถ้าคำนวณด้วยสูตร reexpressed MDRD ในเพศหญิงค่าอยู่ระหว่าง 65–127 mL/min/1.73 m² เพศชายค่าอยู่ระหว่าง 62–114 mL/min/1.73 m² ถ้าคำนวณด้วยสูตร CKD-EPI ในเพศหญิงค่าอยู่ระหว่าง 76–125 mL/min/1.73 m² เพศชายค่าอยู่ระหว่าง 67–116 mL/min/1.73 m² (ข้อมูลแสดงในตารางที่ 2) ซึ่งค่าอัตราการกรองผ่านไตที่ได้จากทั้งสองสมการมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยเฉพาะเมื่อค่าอัตราการกรองผ่านไตมีค่ามากกว่า 60 mL/min/1.73 m² และค่าอ้างอิงของซีรัมครีเอตินินมีค่า 0.44–1.04 mg/dL ในเพศหญิง และ 0.75–1.25 mg/dL ในเพศชาย

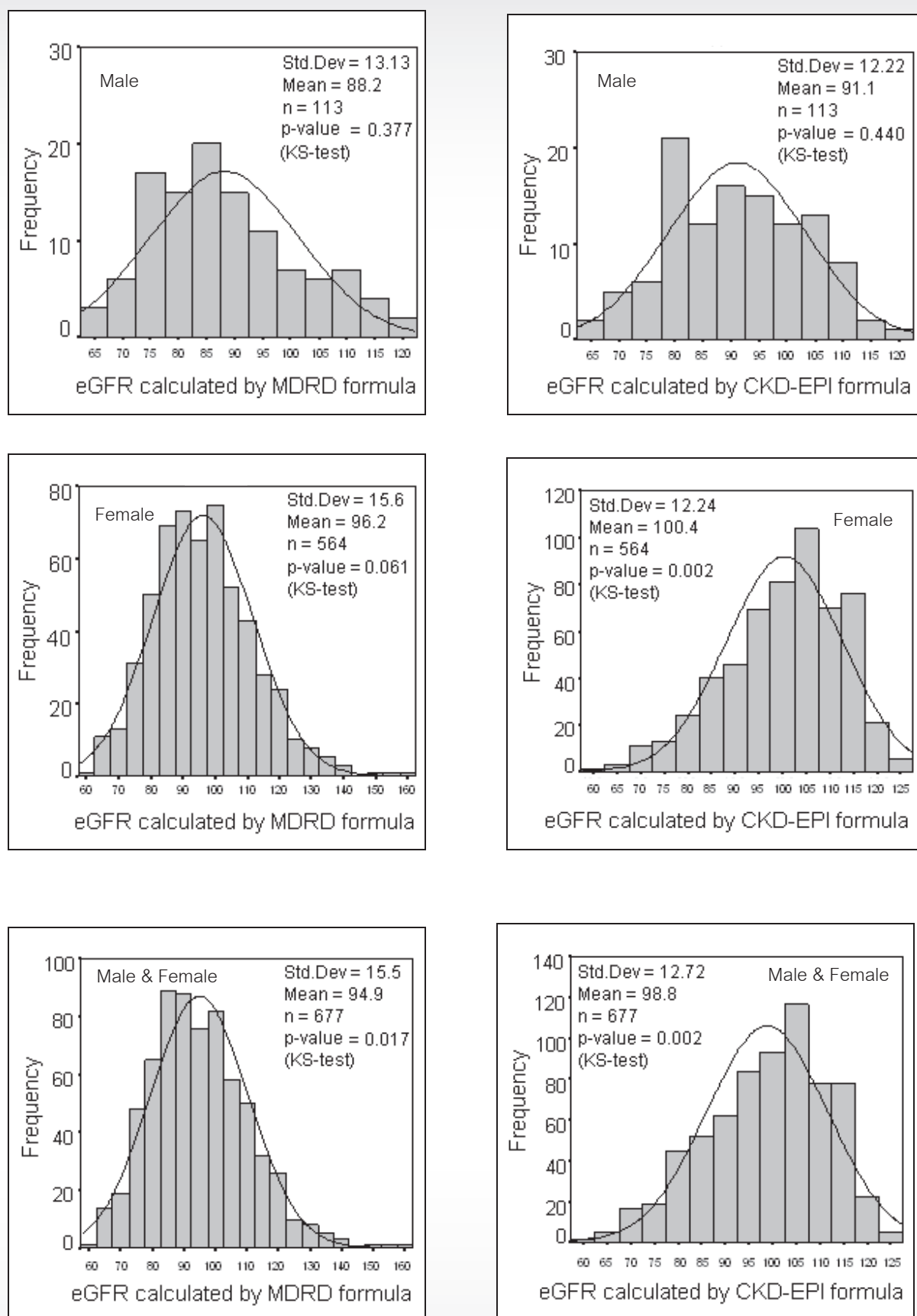


Figure 1 Distributions of eGFR obtained from the MDRD and the CKD-EPI

Table 1 Demographic data of study subjects

	Female (n = 564)	Male (n = 113)	p-value
Age (year)			
min-max	26-61	31-30	0.013
mean	44 (7)	46 (8)	
median	44	46	
Fasting Blood Glucose(mg/dL)			
min-max	46 - 119	71 - 124	0.404
mean	87 (8)	92 (9)	
median	87	90	
Total Cholesterol (mg/dL)			
min-max	113 - 220	125 - 220	0.135
mean	190 (21)	191 (22)	
median	192	191	
Triglyceride (mg/dL)			
min-max	28 - 200	37 - 194	<0.001
mean	88 (34)	108 (37)	
median	80	101	
Serum Creatinine (mg/dL)			
min-max	0.44 - 1.04	0.75 - 1.25	<0.001
mean	0.72 (0.10)	0.99 (0.12)	
median	0.71	0.99	

Table 2 Comparison of eGFRs between the MDRD and CKD-EPI equations

	MDRD (mL/min/1.73 m ²)	CKD-EPI (mL/min/1.73 m ²)	<i>p</i> -value
female (n = 564)			
min-max	58-162	59-127	< 0.001
mean	96 (16)	100 (12)	
median	95	102	
mean±2 (SD)	65-127	76-125	
2.5 th -97.5 th percentile range	69-131	72-119	
male (n = 113)			
min-max	65-122	66-118	< 0.001
mean	88 (13)	91 (12)	
median	86	91	
mean± 2(SD)	62-114	67-116	
2.5 th -97.5 th percentile range	68-115	70-112	

Table 3 Data of serum creatinine, eGFR (MDRD) and eGFR (CKD-EPI) obtained from the annual health checkup at Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital

Grouped age (n = 1547)	n	Age(year)	Serum Creatinine (mg/dL)	eGFR by MDRD (mL/min/1.73 m ²)	eGFR by CKD-EPI (mL/min/1.73 m ²)	Kappa ^b
aged ≤35 year	101	33.8±2.5 (25-35)	0.75±0.16 (0.46-1.28)	102.9±16.2 (68-170)	108.5±11.8 (72-134)	0.673 (p<0.001)
female ≤35 year	82	33.9±2.4 (25-35)	0.69±0.08 (0.46-0.88)	105.2±15.5 (78-170)	111.0±9.8 (55-134)	0.539 (p<0.001)
male ≤35 ปี	19	33.6±2.7 (26-35)	1.01±0.15 (0.77-1.28)	93.0±15.9 (68-123)	97.8±14.2 (72-118)	0.776 (p<0.001)
aged 36 – 60 year	1428	50.0±6.9 (33-60)	0.79±0.20 (0.44-5.16)	92.4±16.3 (9-162)	95.6±13.7 (9-128)	0.682 (p<0.001)
female	1129	46.7±6.8 (36-60)	0.73±0.17 (0.44-5.16)	93.7±16.1 (9-162)	97.2±13.0 (9-127)	0.641 (p<0.001)
male	299	47.8±7.3 (36-60)	1.00±0.17 (0.61-2.18)	87.5±16.1 (33-159)	89.3±14.2 (32-128)	0.784 (p<0.001)
aged >60 year	18	62.3±1.9 (61-66)	0.93±0.30 (0.58-1.84)	79.0±17.0 (39-111)	79.1±16.2 (39-98)	0.893 (p<0.001)
female >60 year	10	62.0±1.8 (61-66)	0.77±0.10 (0.58-0.93)	82.3±13.4 (65-111)	83.1±10.5 (67-98)	0.737 (p<0.016)
Male >60 year	8	62.7±2.0 (61-66)	1.14±0.35 (0.88-1.84)	74.9±20.8 (39-95)	74.1±21.1 (38-93)	1.00 (p<0.001)
Total	1547	46.3±7.6 (25-35)	0.79±0.20 (0.44-5.16)	92.9±16.6 (9-170)	96.2±14.1 (25-35)	0.691 (p<0.001)
female	1221	50.0±7.4 (25-66)	0.73±0.16 (0.44-5.16)	94.3 ±16.4 (9-5.16)	98.0±13.3 (9-134)	0.648 (p<0.001)
male	326	47.4±8.1 (26-66)	1.01±0.18 (0.61-2.18)	87.5±16.3 (33-159)	89.4±14.68 (3-128)	0.792 (p<0.001)

หมายเหตุ:

^a mean ± SD (min – max)^b Cohen's kappa statistic Analysis of consistency of eGFR calculated by reexpressed MDRD and CKD-EPI

Table 4 Classifications of eGFR by the NKFCCKD

eGFR value	Female (%)	Male (%)	Total (%)
Calculated by reexpressed MDRD			
≥ 90 mL/min	724 (46.80%)	134 (8.66%)	858 (55.46%)
60 – 89 mL/min	491 (31.74%)	183 (11.83%)	674 (43.57%)
30 – 59 mL/min	5 (0.32%)	9 (0.58%)	14 (0.90%)
15 – 29 mL/min	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
<15 mL/min	1 (0.06%)	0 (0.00%)	1 (0.06%)
Calculated by CKD-EPI			
≥ 90 mL/min	920 (59.47%)	168 (10.86%)	1088 (70.33%)
60 – 89 mL/min	295 (19.07%)	149 (9.63%)	444 (28.70%)
30 – 59 mL/min	5 (0.32%)	9 (0.58%)	14 (0.90%)
15 – 29 mL/min	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
<15 mL/min	1 (0.06%)	0 (0.00%)	1 (0.06%)

Table 5 Interception of the NKFCCKD renal disease stage classified by using the eGFR obtained from the MDRD and the CKD-EPI

eGFR by NKF CKD stage				
eGFR calculated by CKD-EPI (n)	eGFR calculated by MDRD (n)			
	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 5
Stage 1	858	0	0	0
Stage 2	230	443	1	0
Stage 3	0	1	13	0
Stage 5	0	0	0	1

จากตารางที่ 4 พบว่ามีเพศหญิง 1 รายที่ eGFR <15 (ทั้ง MDRD และ CKD-EPI) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไต และมีเพศชาย 1 รายที่ eGFR=33 (MDRD), 32 (CKD-EPI) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไต จากตารางที่ 5 ค่า eGFR ที่คำนวณด้วยสูตร reexpressed MDRD และ CKD-EPI เมื่อจัดแบ่งกลุ่มตาม NKFCCKD พบว่าให้ผลเหมือนกัน 85% (1315/1547) จำนวนที่ไม่เหมือนกันโดยส่วนใหญ่ 14.87% (230/1547) ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม NKFCCKD stage 1 โดย สูตร MDRD แต่อยู่ในกลุ่ม NKFCCKD stage 2 ด้วยสูตร CKD-EPI ใช้สถิติ Cohen's kappa statistic วิเคราะห์ความสอดคล้องของการจัดกลุ่มค่า eGFR ที่คำนวณด้วยสูตร MDRD และ

CKD-EPI ตามเกณฑ์ NKFCCKD พบว่า มีความสอดคล้องกันพอสมควร (kappa=0.691, $p<0.001$)

วิจารณ์

การศึกษาเพื่อกำหนดค่าอ้างอิง serum creatinine ที่ใช้ในการประเมินค่าการทำงานของไตด้วยค่า eGFR นี้ ได้ศึกษาจากข้อมูลผลตรวจสุขภาพประจำปีของเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลพุทธชินราช ปี พ.ศ. 2555 ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกกว่าเป็นผู้มีสุขภาพดี จำนวน 677 คน แยกเป็นเพศหญิง จำนวน 564 คน และเพศชายจำนวน 113 คน จำนวนข้อมูลทั้งหมดเป็นไปตามเกณฑ์ในเอกสาร NCCLS document

C28-A2: How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline -Second Edition คือ ไม่น้อยกว่า 120 ราย กรณีที่ต้องกำหนดค่าอ้างอิงแยกตามเพศ จำนวนข้อมูลของกลุ่มเพศหญิงมีจำนวนเพียงพอตามเกณฑ์ แต่จำนวนข้อมูลของเพศชายต่ำกว่าเกณฑ์เล็กน้อย อย่างไรก็ตาม ไม่น่าจะมีผลต่อการกำหนดค่าอ้างอิงในครั้งนี้มากนัก

ความแตกต่างของผลตรวจ creatinine ยังขึ้นกับหลักการตรวจวิเคราะห์ที่แตกต่างกันด้วย ดังเช่นรายงานการศึกษาของ Lalisa Limsirorat⁹ ในปี 2553 พบว่าค่าอ้างอิงของ creatinine มีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับการและปฏิกิริยาที่ใช้ ปัจจุบันวิธีการตรวจหาค่า creatinine มีอยู่ 2 หลักการ ได้แก่ creatinine Jaffe's method และ creatinine enzymatic มีรายงานข้อมูลการศึกษาสารบบกวนในการตรวจหา creatinine¹⁰ ในเลือดเปรียบเทียบระหว่างหลักการ creatinine Jaffe's Method และ creatinine enzymatic ที่แสดงให้เห็นว่า การตรวจ creatinine enzymatic สามารถทนต่อสารบบกวนได้ดีกว่า creatinine Jaffe's method ความแตกต่างของ serum creatinine ของห้องปฏิบัติการแต่ละแห่งเพียง 0.1-0.2 mg/dL มีผลทำให้ค่า eGFR ที่คำนวณได้มีความแตกต่างกันอย่างมาก นอกจากนี้เทคนิควิธีการตรวจค่า serum creatinine ก็ทำให้ค่าที่ได้มีความแตกต่างกันโดยในปัจจุบันวิธีการตรวจที่ยอมรับกันว่ามีความแม่นยำที่สุดคือวิธี isotope dilution mass spectrometry (IDMS) ในช่วงที่ยังใช้ Jaffe's reaction ในการตรวจวัดระดับ creatinine ใช้หลักการ Jaffe's uncompensated reaction โรงพยาบาลพุทธชินราชใช้ค่าอ้างอิง 0.9-1.8 mg/dL ที่อ้างอิงจากจากห้องปฏิบัติการของรัฐ แต่ต่อมาเปลี่ยนหลักการมาเป็น Jaffe compensated reaction (IDMS traceable) หรือ modified Jaffe's reaction ที่หักค่าการรบกวนจากโปรตีน ทำให้ค่า creatinine ที่ได้ต่ำลงประมาณ 0.2 mg/dL ซึ่งค่าที่ใช้อ้างอิงคือ เพศหญิง 0.50-0.90 mg/dL และเพศชาย 0.70-1.20 mg/dL¹¹ การศึกษานี้ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Wolfgang Junge และคณะ¹² ที่ใช้หลักการ Jaffe's compensated ปัจจุบันใช้วิธี creatinine enzymatic ใช้ค่าอ้างอิงเป็น 0.51-1.17 mg/dL จะเห็นได้ว่ามีความแตกต่างกันอย่างชัดเจน จะเห็นได้ว่าเมื่อหลักการและวิธีการเปลี่ยน ค่าอ้างอิงก็จะเปลี่ยนไปด้วย จึงมีความจำเป็นต้องทบทวนค่าอ้างอิงเป็นระยะๆ เพื่อให้ได้ค่าอ้างอิงที่แพทย์จะนำไปใช้กับผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด จากข้อมูลการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยของ serum creatinine ของเพศชายและหญิงมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.013$) ซึ่งก็อาจเป็นเพราะผู้หญิงมีมวลกล้ามเนื้อ

น้อยกว่าผู้ชาย ตามข้อมูลจากการศึกษาในครั้งนี้ควรมีการกำหนดค่าอ้างอิงของ serum creatinine แยกเป็นของเพศหญิงและเพศชาย ดังนี้ในเพศหญิงค่าอยู่ในช่วง 0.44-1.04 mg/dL และเพศชายค่าอยู่ระหว่าง 0.75-1.25 mg/dL ในรายงานการศึกษาของ Lalisa Limsirorat⁹ ในปี 2553 ก็กำหนดค่าอ้างอิงของ creatinine แยกระหว่างเพศชายและหญิงเป็น 0.72-1.16 และ 0.55- 0.96 mg/dL ตามลำดับ การประเมินค่าการทำงานของไตโดยค่า eGFR ในกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดที่ศึกษากรณีคำนวณด้วยสูตร MDRD และ CKD-EPI อยู่ระหว่าง 68-129 และ 72-119 mL/min/1.73 m² ตามลำดับ และพบว่ามีความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างเพศหญิงและชาย ($p < 0.001$)

วิธีตรวจวัดระดับ creatinine ที่ห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลพุทธชินราชใช้ในขณะที่เก็บข้อมูล ยังไม่ได้ใช้วิธี creatinine enzymatic ตามคำแนะนำของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยเพื่อให้การคำนวณค่า eGFR มีความน่าเชื่อถือ อย่างไรก็ตาม วิธีที่ใช้อยู่ในขณะนั้น สารมาตรฐานที่ใช้ในระบบการวัดได้มีการเทียบค่ากับวิธี isotope dilution mass spectrometry (IDMS)¹⁰ และมีการรายงานผลตรวจเป็นเทคนิค 2 ตำแหน่ง ซึ่งน่าจะเพียงพอ นอกจากนั้นการศึกษาเพื่อกำหนดค่าอ้างอิงในกลุ่มประชากรในเขตพื้นที่บริการเอง น่าจะทำให้การใช้ค่าอ้างอิงนี้ประเมินการทำงานของไตได้ดีจากคู่มือการคัดกรองโรคไตเรื้อรังในผู้ใหญ่โดยสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยและสำนักหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ 13 ปี 2555 กล่าวว่า ควรใช้ค่าระดับ serum creatinine ที่วัดด้วยวิธี enzymatic method เพื่อเพิ่มความแม่นยำในการประเมินค่า eGFR ในกรณีที่โรงพยาบาลไม่สามารถตรวจด้วยวิธีดังกล่าวได้ สามารถใช้ค่าระดับ serum creatinine ที่วัดด้วยวิธี modified compensated Jaffe's reaction ได้ การรายงานผลค่าระดับ serum creatinine ควรรายงานผลเป็นค่าเทคนิค 2 ตำแหน่งและคำนวณค่า eGFR ด้วยสูตร CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) จากการเปลี่ยนวิธีตรวจวัดให้ได้ตามคำแนะนำของสมาคมโรคไตควรจะมีการศึกษาด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขว่ามีความคุ้มค่าหรือไม่ เนื่องจากน้ำยาที่ใช้แบบ enzymatic method จะมีราคาสูงกว่าน้ำยาที่ใช้ในปัจจุบัน 3-4 เท่า หรือถ้าจำเป็นต้องเปลี่ยน ควรปรับระบบการจัดหาวัสดุสำหรับการตรวจ เพื่อให้สามารถซื้อน้ำยาตรวจได้ถูกลงกว่าปัจจุบัน เช่น มีนโยบายในการจัดซื้อน้ำยาตรวจ creatinine แบบรวมในระดับจังหวัด/เขตที่ใช้เครื่องมือชนิดเดียวกัน เพื่อจะช่วยลดต้นทุนค่าใช้จ่ายในการจัดซื้อและน่าจะมีการทำ validation และ correlation ระหว่างวิธี modified compensated Jaffe's

reaction และวิธี creatinine enzymatic ในกลุ่มคนปกติและกลุ่มคนป่วยเป็นโรคไตเรื้อรังระยะต่าง ๆ และนำมาคำนวณด้วยสูตรต่าง ๆ ดังกล่าวเพื่อที่จะเลือกสมการที่เหมาะสมที่สุดเพื่อจะใช้กับคนไทยและต้องรอการศึกษายืนยันความแม่นยำในประชากรจำนวนมากกว่านี้ นอกจากนี้หากใช้สมการ reexpressed MDRD สำหรับประชากรไทยจำเป็นต้องคำนึงปัจจัยเชื้อชาติโดยใช้ตัวเลข 1.129 ซึ่งพบว่าสามารถทำนายค่าการทำงานของไตได้ถูกต้องแม่นยำกว่าสมการอื่น¹³ ปัจจุบันนักวิจัยของไทยได้ทำการวิจัยศึกษาการสร้างสมการ Thai eGFR¹⁴ ซึ่งสมการ eGFR สำหรับวัดการทำงานของไตในประชากรไทยได้ใช้วิธีทางสถิติหาความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลทางคลินิกและการทำงานของไตด้วยวิธีมาตรฐานและเชื่อมั่นว่าสมการนี้มีความถูกต้อง แม่นยำสามารถนำไปใช้ในเวชปฏิบัติได้ แต่เนื่องจาก สมการ Thai eGFR ถูกสร้างจากฐานประชากรโรคไตเรื้อรัง (CKD) ทุก stage โดยมีค่า serum creatinine เฉลี่ยเท่ากับ 2.2 mg/dL จึงมีคำแนะนำเพิ่มเติมจาก การสัมมนาระดมสมองของคณะกรรมการฝ่ายวิจัย สถาบันโรคไตภูมิราชนครินทร์¹⁵ คือควรทำการตรวจสอบหาความแม่นยำของสมการ Thai eGFR equation ในกลุ่มประชากรต่าง ๆ เช่น กลุ่มประชากรปกติ กลุ่มประชากรเฉพาะบางกลุ่ม เช่น กลุ่มผู้ป่วยที่อ้วนมาก ผู้ป่วยโรคเอดส์ ผู้ป่วยอายุน้อยและผู้ป่วยเด็กด้วย ในปัจจุบันนี้ก็มีการใช้สูตร reexpressed MDRD สมการ Thai eGFR และปัจจัยเชื้อชาติสำหรับประชากรไทยถูกนำไปใช้ในเวชปฏิบัติ หอปฏิบัติการ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลหลายแห่งทั่วประเทศได้นำสมการนี้ใช้รายงานการทำงานของไต และมีการใช้แพร่หลายมากขึ้น สำหรับข้อมูลทางระบาดวิทยาเบื้องต้นจากการศึกษา “Screening and Early Evaluation of Kidney Disease, SEEK.”¹⁶ ที่ใช้หอปฏิบัติการซึ่งได้ทำการ standardization ด้วยวิธี IDMS method ในคนไทยพบว่าประมาณ 8.7% ของประชากรเป็นโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะที่ 3 ($GFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) ขึ้นไป ในการศึกษาความชุกของโรคไตเรื้อรังในผู้มาตรวจสุขภาพประจำปี ที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏวชิราวุธ โดยความชุกของโรคไตเรื้อรัง คิดเป็นร้อยละ 14.2 และ 22.7 เมื่อใช้สูตรของ reexpressed MDRD และ Cockcroft-Gault ตามลำดับ เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ไม่มีการตรวจโปรตีนในปัสสาวะในแง่ของการตรวจคัดกรองเบื้องต้น ควรมีการตรวจโปรตีนในปัสสาวะร่วมด้วยเพราะหลักฐานการมีพยาธิสภาพที่ไตแบบ

เรื้อรังนั้น ถ้าตรวจปัสสาวะอาจพบความผิดปกติได้หลากหลายชนิด ได้แก่มีการเปลี่ยนแปลงของการขับปัสสาวะ เช่น ปัสสาวะตอนกลางคืนหรือปัสสาวะน้อยลง ปัสสาวะสะดุดหรือมีก้อนนิ่วปนออกมา พบเม็ดเลือดแดงหรือโปรตีนรั่วในปัสสาวะ หรือพบค่าผิดปกติต่าง ๆ เป็นระยะเวลาสามเดือนขึ้นไป ในเรื่องการตรวจปัสสาวะนั้น ควรดูตะกอนปัสสาวะด้วยไม่ใช่เพียงแค่อินทรีย์เท่านั้น เพื่อยืนยันว่าไม่มีรอยโรคที่แท้จริง และสอดคล้องกับค่าครีเอตินินในเลือดและ eGFR ที่คำนวณได้ในจังหวัดพิษณุโลกยังไม่มีการศึกษาในเรื่องความชุกของโรคไตเรื้อรังในประชากร ซึ่งน่าจะมีการศึกษาในประชากรทั่วไปครอบคลุมประชากรทุกอาชีพทั้งกลุ่มข้าราชการและผู้ใช้แรงงานเพื่อทราบถึงความชุกที่แท้จริง และมีการหาสูตรคำนวณอัตราการกรองของไต (GFR) ที่เหมาะสมต่อไปในอนาคต และควรมีการรายงานผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นค่า eGFR เพื่อให้มีการตระหนักถึงโรคตั้งแต่ระยะเริ่มต้น

สรุป

ค่าอ้างอิง serum creatinine ที่ได้จากกลุ่มเจ้าหน้าที่ที่มีสุขภาพดีจากการตรวจสุขภาพประจำปี ที่โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลกในปี พ.ศ. 2555 ควรกำหนดโดยใช้ค่าอ้างอิงที่ค่า 2.5th Percentile และ 97.5th Percentile โดยแยกระหว่างเพศหญิงและเพศชาย อัตราการกรองผ่านไตที่คำนวณด้วยสมการ reexpressed MDRD มีค่าอยู่ในช่วง 69-131 mL/min/1.73 m² ในเพศหญิง และ 68-115 mL/min/1.73 m² ในเพศชาย ขณะที่ อัตราการกรองผ่านไตที่คำนวณด้วยสมการ CKD-EPI มีค่าอยู่ในช่วง 72-119 mL/min/1.73 m² ในเพศหญิง และ 70-112 mL/min/1.73 m² ในเพศชาย ซึ่งค่าอัตราการกรองผ่านไตที่ได้จากทั้งสองสมการมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยเฉพาะเมื่อค่าอัตราการกรองผ่านไตมีค่ามากกว่า 60 mL/min/1.73 m² และค่าอ้างอิงของซีรั่มครีเอตินินมีค่า 0.44-1.04 mg/dL ในเพศหญิง และ 0.75-1.25 mg/dL ในเพศชาย จากผลการศึกษาในครั้งนี้สามารถปรับปรุงใช้ค่า serum creatinine เป็นค่าอ้างอิงในการรายงานผล eGFR ในกลุ่มที่ยังคงใช้การวิเคราะห์ด้วยวิธี Modification Jaffe compensated โดยเครื่องตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติ Cobas C501 ได้และพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในการประเมินค่าการทำงานของไตด้วย eGFR โดยใช้ สูตร reexpressed MDRD และสูตร CKD-EPI ตามกลุ่มอายุและเพศ ($p < 0.001$)

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ผศ.วิสุทธิ์ กังวานตรึงกุล และ ผศ.ดร. วันวิสาข์ ตริบุพชาติกุล ที่ให้คำปรึกษา แนะนำในการทำวิจัยและขอขอบคุณหัวหน้าศูนย์คอมพิวเตอร์โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลกที่ได้อนุญาตให้ใช้ข้อมูลเพื่อทำการวิเคราะห์

เอกสารอ้างอิง

1. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. Clin Chem 1992; 38(10): 1933-53.
2. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16(1): 31-41.
3. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999; 130(6): 461-70.
4. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009; 150(9): 604-12.
5. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. Ann Intern Med 2004; 141(12): 929-37.
6. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. Pediatrics 1976; 58(2): 259-63.
7. Agreement from the main National Health Insurance, The Ministry of Public Health and the Association of Kidney Disease, issued by the association; 232.2555 (2012) to standardized the measurement of blood creatinine level to evaluate renal glomerular filtration rate by the estimated values; eGFR that is suitable for Thai patients. September 13, 2012 's Seek-new blood in standard dimensions to evaluate renal glomerular (in Thai).
8. NCCLS document C28-A2: How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline-Second Edition.
9. Limsilator L. Reference intervals of 6 biochemical parameters in blood of healthy adults at Police General Hospital. Med Tech J 2009; 43: 93-8 (in Thai).
10. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, Van Lente F. Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. Clin Chem 2007; 53(4): 766-72.
11. Mazzachi BC, Peake MJ, Ehrhardt V. Reference range and method comparison studies for enzymatic and Jaffé creatinine assays in plasma and serum and early morning urine. Clin Lab 2000; 46(1-2): 53-5.

12. Junge W, Wilke B, Halabi A, Klein G. Determination of reference intervals for serum creatinine, creatinine excretion and creatinine clearance with an enzymatic and a modified Jaffé method. Clin Chim Acta 2004; 344(1-2): 137-48.
13. Ingsatit A, Jiemjariyaporn T. Guideline for screening early stage CKD patients by Thai National Kidney Association and Bureau of national health insurance; estimated glomerular filtration rate eGFR. 2555; p.11 (in Thai).
14. Praditpornsilpa K, Townamchai N, Chaiwatanarat T, et al. The need for robust validation for MDRD-based Glomerular Filtration Rate Estimation in various CKD Populations. Neprol Dial Transplant 2011; 26(9): 2780-5. (in Thai).
15. Sittapreecha W, Tunksahar K, et al. Summary of the results of the brainstorming seminar Commission research center of the Institute of kidney disease Chronic kidney disease research directions in Thai Friday July 8, 2011 at the Imperial Queen Park Hotel (in Thai).
16. Ongartyut L, Paipitchayawong W, Siriwong T et al. Screening and Early Evaluation of Kidney Disease Thai-SEEK project; Prevalence and Risk Factors of Chronic Kidney Disease in the Thai Adult Population (in Thai).
17. Jenkriangkrai S. The Prevalence of Chronic Kidney Disease in Periodic Health Checkup at Maharat Nakhonratchasima Hospital. Med Bull 2008; 32(Suppl): S158-65 (in Thai).