

ระดับ C-reactive Protein, Soluble P-selectin และ Cardiac Troponin I ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต

สุดาวดี คงขำ¹ และ ธัชพล นันทพันธ์^{2, 3*}

¹ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต จังหวัดปทุมธานี
²บัณฑิตศึกษาสาขาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต จังหวัดปทุมธานี
³ฝ่ายเวชศาสตร์ชั้นสูตกร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย กรุงเทพมหานคร

บทคัดย่อ

โรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาสาธารณสุขระดับโลก โดยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเป็นภาวะแทรกซ้อนสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต กลไกการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหลอดเลือดแข็ง ซึ่งมีการอักเสบและการทำงานของเกล็ดเลือด การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาระดับตัวบ่งชี้การอักเสบ (C-reactive protein, CRP) การทำงานของเกล็ดเลือด (soluble P-selectin, sP-sel) และการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiac troponin I, cTnI) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3a ถึง 4 ที่ยังไม่ได้รับการฟอกไต โดยเก็บตัวอย่างพลาสมาจากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง 171 ราย นำมาวิเคราะห์ระดับ high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) ด้วยวิธี immunoturbidimetric assay ระดับ high-sensitivity cTnI (hs-cTnI) ด้วยวิธี chemiluminescence microparticle immunoassay (CMIA) และระดับ soluble P-selectin (sP-sel) ด้วยวิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ผลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังซึ่งแบ่งเป็นระยะที่ 3a, 3b และ 4 จำนวน 41, 65 และ 65 ราย ตามลำดับ พบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3a, 3b และ 4 มีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) ของระดับ hs-CRP เท่ากับ 1.17 (0.54 - 1.62), 1.84 (0.73 - 5.15) และ 2.47 (0.82 - 12.44) มิลลิกรัมต่อลิตรตามลำดับ ระดับ sP-selectin เท่ากับ 56.73 (49.02 - 65.21), 51.02 (40.15 - 63.4) และ 47.97 (32.79 - 66.05) นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรตามลำดับ และระดับ hs-cTnI เท่ากับ 6.3 (3.6 - 9.9), 11.7 (5.6 - 67.39) และ 18.9 (8.4 - 45.6) นาโนกรัมต่อลิตรตามลำดับ ผลการทดสอบทางสถิติพบว่าระดับ hs-CRP และ hs-cTnI เพิ่มขึ้นตามระยะของโรคไตเรื้อรังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.002$ และ < 0.001 ตามลำดับ) ในขณะที่ระดับ sP-sel ลดลงในโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 เมื่อเทียบกับระยะที่ 3a ($p = 0.016$) และ 3b ($p = 0.183$) นอกจากนี้ ระยะของโรคไตเรื้อรังยังมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับระดับ hs-CRP และ hs-cTnI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r = 0.165$, $p = 0.016$ และ

*ผู้รับผิดชอบบทความ E-mail address: daniel1985.tee@gmail.com

$r = 0.318, p < 0.001$ ตามลำดับ) แต่มีความสัมพันธ์เชิงลบกับค่า sP-sel อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r = -0.188, p = 0.006$) จากผลการศึกษาี้สรุปได้ว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีตัวบ่งชี้ภาวะอักเสบและการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับระยะของโรค การศึกษาเพิ่มเติมจะนำไปสู่การประยุกต์ใช้การตรวจ hs-CRP และ hs-TnI ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันได้

คำสำคัญ: โรคไตเรื้อรัง ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ซี รีแอกทีฟโปรตีน โครโปนิน ไอ พี-ซีเล็กติน

Levels of C-reactive Protein, Soluble P-selectin and Cardiac Troponin I in Chronic Kidney Disease Patients without Renal Replacement Therapy

Sudawadee Kongkhum¹ and Tatchapol Nanthakhan^{2, 3*}

¹Department of Medical Technology, Faculty of Allied Health Sciences, Thammasat University, Rangsit Campus, Pathum Thani Province, Thailand

²Graduate Program in Medical Technology, Faculty of Allied Health Sciences, Thammasat University, Rangsit Campus, Pathum Thani Province, Thailand

³Department of Laboratory Medicine, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is a global public health problem and acute coronary syndrome (ACS) is the major complication that leads to mortality. Mechanisms underlining the complication is atherosclerosis, involving inflammation and platelet activation. The aims of this research were to determine the levels of inflammation, C-reactive protein (CRP); platelet activation, soluble P-selectin (sP-sel) and myocardial injury, cardiac troponin I (cTnI) in CKD patients without renal replacement therapy. Blood samples were collected from 171 CKD patients and the plasma stored at -70°C prior to testing. Analysis of high-sensitivity CRP (hs-CRP) was carried out by using the immunoturbidimetric assay, high-sensitivity cTnI (hs-cTnI) by the chemiluminescence microparticle immunoassay (CMIA) and sP-sel by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The resultants CKD subjects were classified by their eGFR into 3 groups; CKD stage 3a ($n = 41$), stage 3b ($n = 65$) and stage 4 ($n = 65$). It was found that CKD stage 3a, 3b and 4 groups had medians (interquartile range, IQR) of hs-CRP at 1.17 (0.54 - 1.62), 1.84 (0.73 - 5.15) and 2.47 (0.82 - 12.44) mg/L, respectively; sP-sel at 56.73 (49.02 - 65.21), 51.02 (40.15 - 63.4) and 47.97 (32.79 - 66.05) ng/mL and hs-cTnI at 6.3 (3.6 - 9.9), 11.7 (5.6 - 67.39) and 18.9 (8.4 - 45.6) ng/L, respectively. Statistic tests showed that levels of hs-CRP and hs-cTnI were higher in advanced CKD stages ($p = 0.002$, and < 0.001 , respectively), while sP-sel was lower in CKD stage 4 than in CKD stage 3a ($p = 0.016$) and 3b ($p = 0.183$). In addition, CKD stages were positively correlated with hs-CRP and hs-cTnI levels ($r = 0.165$, $p = 0.016$, and $r = 0.318$, $p < 0.001$, respectively), but negatively correlated with sP-sel significantly

*Corresponding author E-mail address: daniel1985.tee@gmail.com

($r = -0.188$, $p = 0.006$). In conclusion, the present study revealed the increasing correlations of hs-CRP and hs-cTnI with CKD patients with no renal replacement therapy, reflecting inflammation and myocardial injury in CKD. Further study is needed for application of hs-CRP and hs-cTnI analysis in clinical practice to assess ACS risks.

Keywords: Chronic kidney disease, Acute coronary syndrome, C-reactive protein, Troponin I, Soluble P-selectin

บทนำ

โรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาสาธารณสุขระดับโลกที่นำไปสู่การเสียชีวิตของผู้ป่วย⁽¹⁾ โดยสาเหตุการเสียชีวิตส่วนใหญ่เกิดจากภาวะแทรกซ้อนในกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome, ACS) พยาธิกำเนิดของ ACS นี้เกิดจากโรคหลอดเลือดแข็งตัว (atherosclerosis) ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด โรคอ้วน และการสูบบุหรี่^(2,3) กลไกการเกิดโรคหลอดเลือดแข็งตัวเกี่ยวข้องกับหลายกระบวนการ รวมถึงการสะสมของไขมันชนิด low-density lipoprotein (LDL) ที่ชั้นใต้เยื่อผนังหลอดเลือด การกระตุ้นกลไกการอักเสบ การทำลายของเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด และการกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือด⁽⁴⁾ ทำให้มีการสร้างลิ่มเลือดไปอุดตันหลอดเลือด รวมถึงหลอดเลือดโคโรนารี ส่งผลให้กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction, AMI)

เกณฑ์การวินิจฉัย AMI ที่ใช้ในปัจจุบัน⁽⁵⁾ คือการตรวจพบผู้ป่วยมีอาการเจ็บหน้าอก (chest pain) หรือมีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) ร่วมกับการวิเคราะห์ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่แสดงการตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (cardiac biomarkers) ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพหนึ่งที่ยอมรับในการวินิจฉัย AMI ได้แก่ คาร์ดิแอกโทรโปนิน (cardiac troponin, cTn) ซึ่งมีทั้ง cTnI และ cTnT คาร์ดิแอกโทรโปนินเป็นโปรตีนในเซลล์กล้ามเนื้อที่มีหน้าที่ในการยึดหดตัวของกล้ามเนื้อ การวิเคราะห์โทรโปนินอาศัยเทคนิคการตรวจที่มีความไวสูง เรียกว่า high-sensitivity troponin (hs-cTn) และแปลผลเป็น AMI เมื่อมีค่าสูงกว่าค่า cut-off นอกจากนี้คาร์ดิแอกโทรโปนินสามารถบ่งชี้การตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจได้แม้บริเวณที่เซลล์ตายมีขนาดเล็กมาก

(microscopic necrosis) โดยค่าที่สูงกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 99 ของค่าจากกลุ่มอ้างอิงแสดงการตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้โทรโปนินมีบทบาทในการพยากรณ์การเกิด AMI ได้⁽⁶⁾ ดังนั้น cardiac biomarkers จึงมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยอย่างมากในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกแต่มีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจไม่ชัดเจน

C-reactive protein (CRP) เป็นโปรตีนที่สร้างจากตับ เมื่อร่างกายมีการอักเสบ ระดับ CRP ในเลือดจะเพิ่มสูงขึ้น ส่วน soluble P-selectin (sP-sel) เป็นโมเลกุลยึดเกาะที่สร้างจากเกล็ดเลือดและเซลล์เอนโดทีเลียล ซึ่งระดับ sP-sel ที่เพิ่มขึ้นในกระแสเลือดจะแสดงการกระตุ้นของเกล็ดเลือดจากการศึกษาที่ผ่านมามพบว่าระดับตัวบ่งชี้การอักเสบ (C-reactive protein, CRP) ตัวบ่งชี้การทำงานของเกล็ดเลือด (sP-selectin, sP-sel) และตัวบ่งชี้การตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (cTnI) ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเป็นการพยากรณ์โรคจากโรคหลอดเลือดแดงแข็งที่ไม่ดี⁽⁷⁻⁹⁾ งานวิจัยนี้จึงต้องการศึกษาระดับของตัวบ่งชี้เหล่านี้ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการรักษาแบบการบำบัดทดแทนไต เพื่อประเมินการอักเสบ การทำงานของเกล็ดเลือด และการตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ โดยตัวบ่งชี้เหล่านี้ครอบคลุมทั้งในระดับกลไกและผลของการดำเนินโรค ซึ่งอาจนำไปใช้ประโยชน์เป็นตัวบ่งชี้เบื้องต้นในการประเมินความเสี่ยงต่อ AMI ในผู้ป่วยไตเรื้อรังได้ในอนาคต

วัตถุประสงค์และวิธีการ

1. กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ศึกษา

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาเป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3a ถึง 4 จำนวน 171 ราย ที่เข้ารับการรักษาที่คลินิกโรคไต แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยเป็นผู้ที่มีอายุ 30 ปีขึ้นไป ทั้งเพศชายและเพศหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค

ไตเรื้อรัง ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย และผู้เข้าร่วมโครงการทุกคนต้องไม่มีภาวะแทรกซ้อนโรคไตๆ ที่มีอาการแสดงออกทางคลินิก เช่น โรคไตข้ออักเสบ โรคหลอดเลือด โรคหัวใจและหลอดเลือด และมีอาการติดเชื้อในกระแสเลือด โดยได้เก็บข้อมูลและตัวอย่าง ตั้งแต่เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2562 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 การศึกษานี้ได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (IRB No. 444/62) และคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ชุดที่ 3 สาขาวิทยาศาสตร์ (COA No. 143/2562) และได้รับการอนุมัติความปลอดภัยทางชีวภาพ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ (No. 011/2563)

2. การเก็บตัวอย่างเลือด และการตรวจวิเคราะห์

ตัวอย่างเลือดที่ใช้ในการศึกษาเป็นพลาสมา ที่ผ่านการเตรียมโดยใช้เฮปารินเป็นสารกันเลือดแข็ง ปั่นแยกพลาสมาที่ความเร็วรอบ 1,000 g นาน 10 นาที แล้วแบ่งพลาสมาเก็บรักษาที่อุณหภูมิ -70 องศาเซลเซียส สำหรับการวิเคราะห์ต่อไป การตรวจวิเคราะห์สารชีวเคมีในเลือด ได้แก่ ยูเรียไนโตรเจนในเลือด (blood urea nitrogen; BUN) และครีเอตินิน ใช้หลักการทางเอนไซม์ และคำนวณค่าอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate; eGFR) ด้วยสูตร CKD-EPI โดยใช้เครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Alinity ci-series system (Abbott Diagnostics, USA) การวิเคราะห์ hs-CRP ใช้เทคนิค immunoturbidimetric assay วิเคราะห์ด้วยเครื่อง Alinity c series (Abbott Diagnostics, USA) การวิเคราะห์ sP-selectin ใช้เทคนิค enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) แบบ sandwich ELISA โดยใช้ย่น้ำยาสำเร็จรูป (R&D Systems, USA) การวิเคราะห์ hs-TnI ใช้เทคนิค chemilumines-

cence microparticle immunoassay (CMIA) แบบ sandwich immunoassay ซึ่งเป็นวิธีการทดสอบแบบ 2 ขั้นตอน (2 - step chemiluminescence microparticle immunoassay; CMIA) โดยวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Alinity i (Abbott Diagnostics, USA)

3. การวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือด ครีเอตินิน และค่าคำนวณอัตราการกรองของไต นำเสนอเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) โดยใช้การทดสอบทางสถิติแบบพาราเมตริก ได้แก่ ANOVA test ส่วนการทดสอบการเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของข้อมูล สำหรับระดับ hs-CRP, hs-cTnI และ sP-sel นำเสนอเป็นค่ามัธยฐาน (median) และค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range, IQR) โดยใช้การทดสอบทางสถิติแบบนอนพาราเมตริก ได้แก่ Kruskal Wallis test การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของข้อมูลระดับ hs-CRP, hs-cTnI และ sP-sel กับระยะของโรคไตเรื้อรัง และ Mann-Whitney test ใช้การทดสอบทางสถิติข้อมูลแบบพาราเมตริก ส่วนการทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม (CKD stages) การหาความสัมพันธ์ของข้อมูลกับระยะของโรคไตเรื้อรังและค่า eGFR ใช้ Spearman's rho correlation การพิจารณาผลการทดสอบนัยสำคัญทางสถิติใช้ระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ที่ค่า p -value < 0.05 การศึกษานี้ใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS version 26 ในการทดสอบทางสถิติ

ผลการวิจัย

กลุ่มตัวอย่างประกอบด้วยผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่มีประวัติการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต 171 ราย แบ่งเป็นระยะที่ 3a จำนวน 41 คน ระยะที่ 3b จำนวน 65 คน และระยะที่ 4 จำนวน 65 คน โดย

แต่ละกลุ่มมีอายุเฉลี่ย 63.3 ± 15.4 , 68.2 ± 13.8 , และ 66.7 ± 15.5 ปี ตามลำดับ สัดส่วนระหว่างเพศชายและเพศหญิงในแต่ละกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.060$) การกระจายของอายุในแต่ละกลุ่มที่ศึกษาพบว่า กลุ่มโรคไตเรื้อรังระยะ 3a มีอายุระหว่าง 30 - 39, 40 - 49, 50 - 59, 60 - 69 และมากกว่า 70 ปี คิดเป็นร้อยละ 12.2, 9.8, 14.6, 24.4 และ 39.0 ตามลำดับ กลุ่มโรคไต

เรื้อรังระยะ 3b มีอายุระหว่าง 30 - 39, 40 - 49, 50 - 59, 60 - 69 และมากกว่า 70 ปี คิดเป็นร้อยละ 4.6, 7.7, 12.3, 23.1 และ 52.3 ตามลำดับ และกลุ่มโรคไตเรื้อรังระยะ 4 มีอายุระหว่าง 30 - 39, 40 - 49, 50 - 59, 60 - 69 และมากกว่า 70 ปี คิดเป็นร้อยละ 7.7, 9.2, 10.8, 26.2 และ 46.2 ตามลำดับ (Table 1)

Table 1 Characteristics of the studied groups, classified by CKD stages.

Characteristics	Number (percent)			
	Total = 171	CKD 3a (n = 41)	CKD 3b (n = 65)	CKD 4 (n = 65)
Sex				
Male	96 (56.1)	26 (63.4)	30 (46.2)	40 (61.5)
Female	75 (43.9)	15 (36.6)	35 (53.8)	25 (38.5)
Age (years)				
30 - 39	13 (7.6)	5 (12.2)	3 (4.6)	5 (7.7)
40 - 49	15 (8.8)	4 (9.8)	5 (7.7)	6 (9.2)
50 - 59	21 (12.3)	6 (14.6)	8 (12.3)	7 (10.8)
60 - 69	42 (24.6)	10 (24.4)	15 (23.1)	17 (26.2)
> 70	80 (46.7)	16 (39.0)	34 (52.3)	30 (46.2)
Comorbidity				
HT only	22 (12.9)	4 (9.8)	10 (15.4)	8 (12.3)
DM only	24 (14.0)	7 (17.1)	6 (9.2)	11 (16.9)
HLP only	2 (1.2)	1 (2.4)	0 (0)	1 (1.5)
HT + DM	38 (22.2)	5 (12.2)	12 (18.5)	21 (32.3)
HT + HLP	16 (9.4)	4 (9.8)	2 (3.1)	10 (15.4)
DM + HLP	3 (5.3)	1 (2.4)	2 (3.1)	0 (0)
DM + HT + HLP	15 (8.8)	3 (7.3)	4 (6.2)	8 (12.3)

*HT, hypertension; DM, diabetic mellitus; HLP, hyperlipidemia

โรคที่เกิดขึ้นร่วมกัน (comorbidity) ที่พบในกลุ่มที่ศึกษา ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง และภาวะระดับไขมันในเลือดสูง ซึ่งพบสัดส่วนคนที่เป็นโรคเบาหวานร่วมกับโรคความดันโลหิตสูงมากที่สุด แบ่งตามระยะโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3a, 3b และ 4 คิดเป็นร้อยละ 12.2, 18.5 และ 32.2 ตามลำดับ และสัดส่วนโรคความดันโลหิตสูงอย่างเดียวและเป็นร่วมกับโรคเบาหวานคิดเป็นร้อยละ 22.0, 33.9 และ 44.6 ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่เป็นโรคเบาหวานอย่างเดียวและเป็นร่วมกับโรคความดันโลหิตสูงคิดเป็นร้อยละ 29.3, 27.7 และ 49.2 ตามลำดับ (Table 1)

ผลการทดสอบการทำงานของไต (Table 2) คือ ระดับ BUN ครีเอตินีน และค่า eGFR ในกลุ่ม 3a, 3b และ 4 พบว่ามีค่า BUN เฉลี่ยเท่ากับ 23.46 ± 8.44 , 31.45 ± 15.42 และ 52.37 ± 22.24 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ มีค่าครีเอตินีน เท่ากับ 1.5 ± 0.32 , 2.03 ± 0.52 และ 4.29 ± 1.55 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ และมีค่า eGFR เท่ากับ 51.65 ± 4.54 , 38 ± 4.30 และ 22 ± 4.18 มิลลิลิตรต่อวินาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ตามลำดับ ผลการทดสอบทางสถิติพบว่า ระดับ BUN ครีเอตินีน และค่า eGFR ในกลุ่ม 3a, 3b และ 4 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$

Table 2 Laboratory results in chronic kidney disease patients, classified by CKD stages.

Variables	CKD 3a (n = 41)	CKD 3b (n = 65)	CKD 4 (n = 65)	P-value
BUN ^a (mg/dL)	23.46 ± 8.44	31.45 ± 15.42	52.37 ± 22.24	<0.001*
Creatinine ^a (mg/dL)	1.5 ± 0.32	2.03 ± 0.52	4.29 ± 1.55	<0.001*
eGFR ^a (mL/min/ 1.73 m ²)	51.65 ± 4.54	38 ± 4.30	22 ± 4.18	<0.001*
hs-CRP ^b (mg/L)	1.17 (0.54 - 1.62)	1.84 (0.73 - 5.15)	2.47 (0.82 - 21.05)	0.002* (CKD3a vs CKD3b, $p = 0.011$)# (CKD3a vs CKD4, $p = 0.001$)# (CKD3b vs CKD4, $p = 0.164$) #
hs-cTnI ^b (ng/L)	6.3 (3.6 - 9.9)	11.7 (5.6 - 67.39)	18.95 (8.4 - 45.6)	<0.001* (CKD3a vs CKD3b, $p = 0.002$)# (CKD3a vs CKD4, $p < 0.001$)# (CKD3b vs CKD4, $p = 0.086$) #
sP- selectin ^b (ng/mL)	56.73 (49.02 - 65.21)	51.02 (40.15 - 63.4)	44.09 (30.23 - 65.65)	0.037* (CKD3a vs CKD3b, $p = 0.096$)# (CKD3a vs CKD4, $p = 0.016$)# (CKD3b vs CKD4, $p = 0.183$) #

^a: Data are presented as mean \pm sd; ^b: Data are presented as median (IQR); *,#: significant level at p -value < 0.05

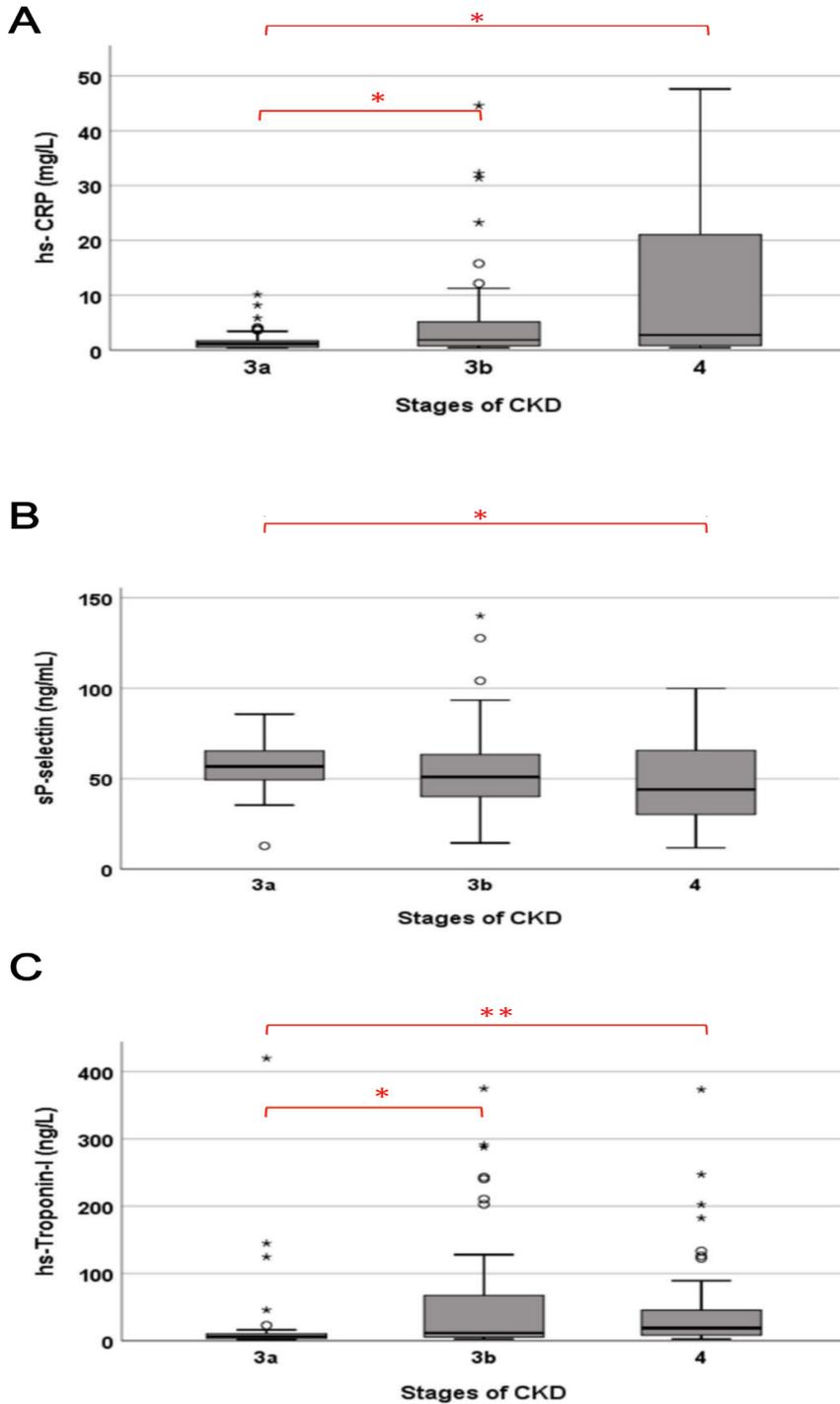


Fig. 1 Concentration of hs-CRP (A), sP-selectin (B) and hs-cTnl (C) in CKD stage 3a, 3b and 4. Data are presented as median (IQR). *: p -value < 0.05; **: p -value < 0.001.

ผลการศึกษาระดับตัวบ่งชี้การอักเสบ hs-CRP (Fig. 1 และ Table 2) ในกลุ่ม 3a, 3b และ 4 พบว่ามีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 1.17 (0.54 - 1.62), 1.84 (0.73 - 5.15) และ 2.47 (0.82 - 12.44) มิลลิกรัมต่อลิตร ตามลำดับ เมื่อทดสอบทางสถิติ พบว่า ระดับ hs-CRP มีความแตกต่างกันในกลุ่มระยะ 3a, 3b และ 4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.002$) โดยระดับ hs-CRP สูงขึ้นเมื่อระยะของโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้น

ผลการศึกษาระดับตัวบ่งชี้การทำงานของเกล็ดเลือด sP-sel (Fig. 1 และ Table 2) ในกลุ่ม 3a, 3b และ 4 พบว่ามีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 56.73 (49.02 - 65.21), 51.02 (40.15 - 63.4) และ 47.97 (32.79 - 66.05) นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ เมื่อทดสอบทางสถิติ พบว่าระดับ sP-selectin ในกลุ่ม 3a, 3b และ 4 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.037$) โดยระดับ sP-selectin ในเลือดลดลงเมื่อระยะของโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้น

ผลการศึกษาระดับตัวบ่งชี้การตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ hs-TnI (Fig. 1 และ Table 2) ในกลุ่ม 3a, 3b และ 4 พบว่ามีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัย

ระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 6.3 (3.6 - 9.9), 11.7 (5.6 - 67.39) และ 18.9 (8.4 - 45.6) นาโนกรัมต่อลิตร ตามลำดับ ผลการทดสอบทางสถิติพบว่าโรคไตเรื้อรังที่ระยะ 3a, 3b และ 4 มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และพบว่าระดับ hs-TnI มีค่าสูงขึ้นเมื่อระยะของโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้น

ผลการทดสอบความสัมพันธ์ระหว่าง hs-CRP, hs-TnI และ sP-sel (Table 3) พบว่า hs-CRP กับ sP-sel มีความสัมพันธ์ในระดับต่ำ ($r = 0.228$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.003$) ระยะของโรคไตเรื้อรังมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับค่า hs-CRP และ hs-TnI ในระดับต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r = 0.165$, $p = 0.016$ และ $r = 0.318$, $p < 0.001$ ตามลำดับ) แต่ระยะของโรคไตเรื้อรังมีความสัมพันธ์เชิงลบกับค่า sP-sel อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r = -0.188$, $p = 0.006$) นอกจากนี้เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ของค่า eGFR กับค่า hs-CRP, hs-TnI และ sP-selectin พบว่าค่า eGFR สัมพันธ์กับค่า hs-CRP, hs-TnI ($p < 0.001$) และ sP-selectin ($p = 0.014$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในระดับที่ใกล้เคียงกับระยะของโรคไตเรื้อรัง (Table 4)

Table 3 Correlations among hs-CRP, hs-cTnI and sP-selection in CKD stage 3a, 3b and 4

Test results	Correlation coefficient (p -value)		
	hs-CRP	sP-selectin	hs-cTnI
hs-CRP	1		
sP-selectin	0.228 (0.003*)	1	
hs-cTnI	0.033 (0.675)	0.050 (0.522)	1

* Spearman's rho correlation; significant level at p -value < 0.05

Table 4 Correlations of eGFR and CKD stage with hs-CRP, hs-cTnl and sP-selectin.

Test results	eGFR		CKD stage	
	Correlation coefficient	p-value	Correlation coefficient	p-value
hs-CRP	-0.284	<0.001*	0.165	0.016*
sP-selectin	0.190	0.014*	-0.188	0.006*
hs-cTnl	-0.350	<0.001*	0.318	<0.001*

*Spearman's rho correlation; significant level at p -value < 0.05

วิจารณ์

งานวิจัยนี้ศึกษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3a, 3b และ 4 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต โดยพบว่ากลุ่มศึกษามีอายุเฉลี่ย 64 ± 14.89 ปี ประกอบด้วย ระยะที่ 3a (63.3 ± 15.4 ปี) ระยะที่ 3b (68.22 ± 13.75 ปี) และ ระยะที่ 4 (66.71 ± 15.50 ปี) ตามลำดับ และพบกลุ่มศึกษาในแต่ละระยะของโรคไตเรื้อรังอยู่ในช่วงอายุมากกว่า 70 ปี มากที่สุด โดยที่ระยะ 3a, 3b และ 4 คิดเป็นร้อยละ 39.0, 52.3 และ 46.2 ตามลำดับ (Table 1) ซึ่งแสดงแนวโน้มการดำเนินโรคเป็นโรคไตเรื้อรังสะสมในกลุ่มผู้สูงอายุ สอดคล้องกับรายงานผลการศึกษาก่อนหน้านี้ที่แสดงแนวโน้มการเป็นโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้สูงอายุ⁽¹⁰⁾ โดยการศึกษาที่พบผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3a, 3b และ 4 มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป (ช่วงอายุ 60 - 69 และ มากกว่า 70 ปี) คิดเป็นร้อยละ 63.4, 75.4 และ 72.4 ตามลำดับ เมื่อเทียบกับรายงานในปี พ.ศ. 2564 พบว่าสอดคล้องกัน คือมีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอายุมากกว่า 60 ปี ถึงร้อยละ 60⁽¹¹⁾ ข้อมูลเกี่ยวกับโรคร่วมในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบว่าโรคความดันโลหิตสูงและโรคเบาหวานมีสัดส่วนสูงสุด ซึ่งโรคร่วมนี้เป็นสาเหตุสำคัญของโรคไตเรื้อรัง สอดคล้องกับการรายงานที่พบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีโรคความดันโลหิตสูงและโรค

เบาหวานเป็นโรคร่วมที่พบบ่อย โดยมักพบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีโรคร่วมมากกว่า 1 โรค^(10 - 12)

ผลตรวจการทำงานของไตทางห้องปฏิบัติการสะท้อนความบกพร่องการทำงานของไต ซึ่งทำให้มีของเสียสะสมในร่างกาย โดยพบว่าค่า BUN และครีเอตินินสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อระยะของโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้น ส่วน hs-CRP เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อระยะของโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้น โดย hs-CRP สัมพันธ์กับระยะของโรคและ ค่า eGFR ที่แสดงให้เห็นถึงการอักเสบที่พบในโรคไตเรื้อรัง และการอักเสบที่เพิ่มขึ้นยังสะท้อนถึงความรุนแรงของโรคที่เพิ่มมากขึ้น สอดคล้องกับรายงานก่อนหน้าที่แสดงระดับ CRP ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เมื่อเทียบกับคนปกติ^(13, 14) และพบว่าระดับ CRP ยังมีความสอดคล้องกับตัวบ่งชี้การอักเสบชนิดอื่น คือ ทุเมอร์นีโครซิสแฟกเตอร์ (tumor necrosis factor- α) และ อินเทอร์ลิวคิน (interleukin-6)⁽¹⁴⁾ นอกจากนี้ Navarro-González และคณะ⁽¹⁵⁾ ได้แสดงความสัมพันธ์เชิงผกผันระหว่าง CRP กับ eGFR ที่ระดับปานกลาง ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาปัจจุบันที่พบว่าระดับ hs-CRP เพิ่มขึ้นเมื่อค่า eGFR ลดลง ดังนั้น ระดับ hs-CRP ช่วยสะท้อนการอักเสบในโรคไตเรื้อรังและการวิเคราะห์ระดับ hs-CRP อาจนำไป

ใช้ประเมินความรุนแรงของโรคไตเรื้อรังได้

ผลการศึกษาระดับ sP-sel ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้การทำงานของเกล็ดเลือดพบว่ามีความสัมพันธ์กับระยะของโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้น โดย sP-sel มีความสัมพันธ์กับระยะของโรคไตเรื้อรังและค่า eGFR ในระดับที่ต่ำมาก (sP-sel vs CKD stage: $r = -0.188$; sP-sel vs eGFR: $r = 0.190$) P-selectin เป็นโมเลกุลที่คัดหลังจากอัลฟาเกรนูลของเกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นและมีบทบาทในการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวที่ทำหน้าที่ในกระบวนการอักเสบ ทำให้เกิดลิ่มเลือด และสัมพันธ์กับความรุนแรงของ ACS⁽¹⁶⁾ การพบความสัมพันธ์ในเชิงลบระหว่าง sP-sel กับระยะของโรคไตเรื้อรังสะท้อนความซับซ้อนของกลไกการเกิดโรคที่เกี่ยวข้องซึ่งปรากฏในรายงานก่อนหน้านี้ที่แสดงว่า sP-sel สูงขึ้นในโรคไตเรื้อรังเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่เป็นโรคไต แต่มีผลการศึกษาที่ขัดแย้งกัน คือเมื่อระยะของโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ระดับ sP-sel สูงขึ้น⁽¹⁷⁾ หรือต่ำลง⁽¹⁸⁾ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า sP-sel ไม่สัมพันธ์กับความบกพร่องของไต⁽¹⁹⁾ และเกล็ดเลือดจากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังยังมีปฏิกิริยาต่อตัวกระตุ้น (agonist) ลดลง⁽²⁰⁾ การศึกษาที่ผ่านมาพบความบกพร่องของเกล็ดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง⁽²¹⁾ จึงเป็นไปได้ว่าประสิทธิภาพที่ลดลงของเกล็ดเลือดทำให้ระดับตัวบ่งชี้การทำงานของเกล็ดเลือด P-sel ไม่เพิ่มขึ้นแต่กลับมีแนวโน้มลดลงเมื่อระยะของโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้น อีกทั้งยาบางชนิดมีผลต่อ sP-sel เช่น ยาลดระดับไขมันในเลือด⁽²²⁾ จึงเป็นไปได้ว่าผลการศึกษาที่ไม่สอดคล้องกันนี้เกิดจากปัจจัยที่มีผลกระทบต่อ sP-sel ทั้งปัจจัยจากพยาธิวิทยาและจากยาที่ใช้ในกลุ่มตัวอย่าง อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังพบความสัมพันธ์ระหว่าง sP-sel กับ hs-CRP ในเชิงบวกซึ่งสะท้อนการเกิดการอักเสบและการทำงานของทีบพร่องของเกล็ดเลือดในโรคไตเรื้อรัง

ผลการศึกษาพบว่า hs-cTnI สูงขึ้นเมื่อระยะของโรคไตเรื้อรังรุนแรงขึ้น โดย hs-cTnI สัมพันธ์กับ

ระยะของโรคไตเรื้อรังในเชิงบวกและกับค่า eGFR ในเชิงลบ สะท้อนให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอาจมีอาการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจ แม้ว่าผู้ป่วยไม่มีอาการหรือภาวะหัวใจขาดเลือด สอดคล้องกับการศึกษาที่แสดงว่าระดับ hs-cTnI มีค่าสูงขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยอาจมีหรือไม่มีอาการของภาวะหัวใจขาดเลือดก็ได้⁽²³⁾ ดังนั้น การวินิจฉัย ACS ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังต้องอาศัยเกณฑ์การวินิจฉัย ACS ขององค์กร European Society of Cardiology (ESC), American College of Cardiology Foundation (ACCF), American Heart Association (AHA) และ World Heart Federation (WHF) ซึ่งต้องมีการตรวจวิเคราะห์ซ้ำในรายที่เข้าเกณฑ์สงสัย ทั้งนี้การเพิ่มขึ้นของ cTnI อาจบ่งชี้การตายหรือบาดเจ็บของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้ ซึ่งสนับสนุนด้วยผลการศึกษาของ Hamm และคณะ ปี พ.ศ. 2554⁽²⁴⁾ นอกจากนี้ Maresca และคณะ ในปี พ.ศ. 2563⁽²⁵⁾ ได้รายงานว่าระดับ hs-cTnI ที่เพิ่มขึ้นสามารถพยากรณ์อัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ชั่วโมงที่ 0 ($p < 0.04$) และชั่วโมงที่ 1 ($p < 0.03$) สนับสนุนว่าการวิเคราะห์ cTnI มีประโยชน์ในการพยากรณ์โรคหัวใจและหลอดเลือดจากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ฟอกเลือดและไม่มีอาการเกี่ยวกับ ACS และป้องกันการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจได้

สรุป

จากผลการศึกษาสรุปได้ว่าการวิเคราะห์ระดับ hs-CRP และ hs-TnI ในโรคไตเรื้อรังสามารถใช้แสดงถึงการอักเสบและการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจที่เกิดขึ้นในโรคไตเรื้อรัง ซึ่งมีความเป็นไปได้ในการนำ hs-CRP และ hs-TnI มาใช้ประโยชน์ทางคลินิก โดยมีข้อสนับสนุนจากผลการศึกษาก่อนหน้านี้ที่รายงานว่าระดับ hs-CRP และ hs-TnI มีความ

สัมพันธ์กัน และมีบทบาทในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน^(26, 27) แต่การวิเคราะห์ sP-sel เพื่อประเมินการทำงานของเกล็ดเลือดอาจยังมีข้อจำกัดในการนำมาใช้ประโยชน์ จึงควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเพื่อนำตัวบ่งชี้เหล่านี้มาใช้ทดสอบในงานประจำวันในอนาคตต่อไป รวมถึงการศึกษาพยาธิวิทยาของเกล็ดเลือดร่วมกับตัวบ่งชี้อื่นในโรคไตเรื้อรัง

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ ได้แก่ จำนวนตัวอย่างน้อย และยังขาดข้อมูลที่อาจมีผลกระทบต่อการศึกษา ได้แก่ ข้อมูลหรือประวัติของผู้ป่วย เช่น การใช้ยาที่อาจมีผลต่อตัวบ่งชี้ที่ศึกษา รวมถึงยาลดระดับไขมันในเลือด ยาต้านการทำงานของเกล็ดเลือด และยาลดระดับน้ำตาลในเลือด

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยทุนพัฒนาเส้นทางอาชีพนักวิจัยและนวัตกรรม ประเภททุนพัฒนาบัณฑิตศึกษา จากสำนักงานวิจัยแห่งชาติ (วช.) ประจำปีงบประมาณ 2563 ครั้งที่ 2 และขอขอบคุณโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่มอบทุนการศึกษาระดับปริญญาโท

เอกสารอ้างอิง

1. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1165: 3-15
2. Moisi MI, Rus M, Bungau S, *et al.* Acute Coronary Syndromes in Chronic Kidney Disease: Clinical and Therapeutic Characteristics. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56: 118
3. Provenzano M, Coppolino G, Faga T, *et al.* Epidemiology of cardiovascular risk in chronic kidney disease patients: the real silent killer. *Rev Cardiovasc Med* 2019; 20: 209-220.
4. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart (British Cardiac Society)* 2000; 83: 361-6.
5. Collet JP, Thiele H, Barbato E, *et al.* ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020; ehaa575
6. Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem* 2012; 58: 1574-81.
7. Dan K, Miyoshi T, Nakahama M, *et al.* Impact of Chronic Kidney Disease on Cardiovascular and Renal Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention with Everolimus-Eluting Stent: Risk Stratification with C-Reactive Protein. *Cardiorenal Med* 2018; 8: 151-9.
8. Li WJ, Chen XM, Nie XY, *et al.* Cardiac troponin and C-reactive protein for predicting all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)* 2015; 70: 301-11.

9. Scialla JJ, Plantinga LC, Kao WH, *et al.* Soluble P-selectin levels are associated with cardiovascular mortality and sudden cardiac death in male dialysis patients. *Am J Nephrol* 2011; 33: 224-30.
10. Ong-Ajyooth L, Vareesangthip K, Khonputsa P, Aekplakorn W. Prevalence of chronic kidney disease in Thai adults: a national health survey. *BMC Nephrol* 2009; 10: 35.
11. Saritsiri S, Mongkolchat A, Suksaroj T. Prevalence of chronic kidney disease and related factors among diabetic patients in primary care, Bangkok, Thailand. *J Public Health Dev* 2021; 19: 1-18.
12. Chittinandana A, Chailimpamontree W, Chaloeiphap P. Prevalence of chronic kidney disease in Thai adult population. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: S112-20.
13. Annuk M, Soveri I, Zilmer M, *et al.* Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic kidney disease. *JN Journal of Nephrology (Milano 1992)* [Internet]. 2005; 18: 721-6.
14. Lee BT, Ahmed FA, Hamm LL, *et al.* Association of C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6 with chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2015; 16: 77.
15. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros M, Herrera H, García J. Mineral metabolism and inflammation in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1646-54.
16. Gurbel PA, O'Connor CM, Dalesandro MR, Serebruany VL. Relation of soluble and platelet P-selectin to early outcome in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 2001; 87: 774-7.
17. Landray MJ, Wheeler DC, Lip GY, *et al.* Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 244-53.
18. Lu GY, Xu RJ, Zhang SH, *et al.* Alteration of circulatory platelet microparticles and endothelial microparticles in patients with chronic kidney disease. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 16704-8.
19. Lau YC, Xiong Q, Blann AD, Lip GY. Relationship between renal function and circulating microparticles, soluble P-selectin and E-selectin levels in atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 43: 18-23.
20. van Bladel ER, de Jager RL, Walter D, *et al.* Platelets of patients with chronic kidney disease demonstrate deficient platelet reactivity *in vitro*. *BMC Nephrol* 2012; 13: 127.
21. Baaten CCFMJ, Sternkopf M, Henning T, *et al.* Platelet Function in CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol* 2021:ASN.2020101440. doi: 10.1681/ASN.2020101440. Epub ahead of print.

22. Almqvist T, Mobarrez F, Jacobson SH, Wallén H, Hjemdahl P. Effects of lipid-lowering treatment on circulating microparticles in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31:944-52.
23. Tarapan T, Musikatavorn K, Phairatwet P, *et al*. High sensitivity Troponin-I levels in asymptomatic hemodialysis patients. *Ren Fail* 2019; 41: 393-400.
24. Members ATF, Hamm CW, Bassand J-P, *et al*. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054.
25. Maresca B, Manzione A, Moiola A, *et al*. Prognostic value of high-sensitive cardiac troponin I in asymptomatic chronic hemodialysis patients. *J Nephrol* 2020; 33: 129-136.
26. Udeanu M, Guizzardi G, Di Pasquale G, *et al*. Relationship between coronary artery disease and C-reactive protein levels in NSTEMI patients with renal dysfunction: a retrospective study. *BMC Nephrol* 2014; 15: 152.
27. Karadeniz M, Duran M, Akyel A, *et al*. High Sensitive CRP Level Is Associated With Intermediate and High Syntax Score in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Int Heart J* 2015; 56: 377-80.