

ISSN 0857-5630

ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 ตุลาคม-ธันวาคม 2561

การวิเคราะห์ปริมาณน้ำในองค์ประกอบของร่างกายในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีภาวะความดันโลหิตสูง

อุษณีย์ เนาว์อุดม/ขจร ตีรณธนากุล

การเปรียบเทียบความชุกของภาวะตับแข็งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ในผู้ที่มีและผู้ที่ไม่มีความอ้วนลงพุง ด้วยเครื่อง Controlled attenuation parameter with transient elastography (CAP-TE)

กุลวดี แหวนดวงเด่น/รุ่งฤดี ชัยธีรกิจ/เกศรินทร์ ถานะภิรมย์/
กนกวรรณ ศรีศิริ/สมบัติ ตรีประเสริฐสุข

Jorunal club

จิรัฏฐ์ พรรณจิตต์/ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์/ชนินทร์ อัสววิเชียรจินดา

Clinicopathological conference

ปิติพงศ์ กิจรัตน์กุล/มนตร์รวี ทุมโฆสิต/ประสิทธิ์ เผ่าทองคำ

EKG quiz

อนรุช อันตระกูล/สมชาย ปรีชาวัฒน์

Spot diagnosis

วิลาวัณย์ คำเกิงสุนทร/ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร

CME credit

ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เจ้าของ

ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์

ศ.นพ.ธีระพงษ์ คันทวีเชิขร

กองบรรณาธิการที่ปรึกษา

ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา
ศ.นพ.จิตร สิทธิอมร
รศ.นพ.วิทยา ศรีดามา
ศ.ดร.นพ.ชัชฌา สวนกระต่าย

บรรณาธิการ

รศ.นพ.ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

อ.นพ.จกพัฒน์ วนิชานันท์
ผศ.นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์
รศ.นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ
ผศ.นพ.ไพโรจน์ ฉัตรานุกูลชัย
รศ.พญ.ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร

กองบรรณาธิการ

รศ.นพ.ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม
อ.นพ.จกพัฒน์ วนิชานันท์
ผศ.นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์
อ.นพ.นริศร ลักขณานุรักษ์
รศ.นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ
อ.พญ.นภา ปริญญานิติกุล
อ.ดร.นพ.ประสิทธิ์ เผ่าทองคำ
ผศ.นพ.ไพโรจน์ ฉัตรานุกูลชัย
รศ.พญ.ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร
อ.ดร.พญ.รุ่งฤดี ชัยธีรกิจ
ผศ.พญ.ลลิตา วัฒนะจรรยา
ผศ.พญ.อรอุมา ชูติเนตร
ผศ.ดร.นพ.ธนินทร์ อัสวีเชิขรจินดา
อ.นพ.วิทวัส แนววงศ์

ฝ่ายศิลป์

พรวิภา เวทประเสริฐวงศ์

สำนักงาน

ตึกภูมิสิริ มังคลานุสรณ์ ชั้น 2 ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์ 0 2256 4246
แฟกซ์ 0 2252 7858
E-mail: nattapong.j@chula.ac.th

กำหนดออก ปีละ 4 ฉบับ

“จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย” เป็นวารสารทางวิชาการของภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สามารถ Download วารสารจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยได้ที่
<http://www.cumedicine.org/home/category/journal>

จัดทำที่ บริษัท ปริ้นท์แอนด์มอร์ จำกัด โทรศัพท์ 08 1267 8181

นโยบาย และการส่งเรื่องตีพิมพ์ในวารสารจุฬารายการศาสตร์

จุดประสงค์

- เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิทยาศาสตร์แก่แพทย์ผู้สนใจ โดยใช้บทความส่วนใหญ่เป็นภาษาไทย โดยเสนอความรู้จากกิจกรรมทางวิชาการของภาควิชา ที่นำมาเสนอโดยแพทย์ประจำบ้าน และอาจารย์ในภาควิชา วิทยาศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- เพื่อให้แพทย์ประจำบ้านที่ฝึกอบรมอยู่ได้ทบทวนความรู้จากการอ่านบทความในวารสารนี้ อีกทั้งยังได้มีโอกาสฝึกเขียนบทความทางวิชาการ
- เพื่อให้ศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านวิทยาศาสตร์ได้ทบทวนความรู้เปรียบเสมือนว่าได้ร่วมประชุมวิชาการที่เพิ่มพูนความรู้ต่อไป เป็นการส่งเสริมการศึกษาต่อเนื่อง
- เพื่อเป็นสื่อกลางระหว่างภาควิชาวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยกับศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้าน วิทยาศาสตร์ อายุรแพทย์และแพทย์ทั่วไป

สมาชิก

- อาจารย์แพทย์ประจำบ้าน และศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาวิทยาศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- แพทย์ทุกท่านที่สนใจเขียนใบสมัครมา
- บุคลากรทางการแพทย์อื่นๆ รวมทั้งนิสิตแพทย์ที่คิดว่าบทความในวารสารนี้จะมีประโยชน์

ตัวอย่างการเขียนเอกสารอ้างอิง

บทความ

Suankratay C, Suan D, Auzt E, Somt D, Xan F, Ton A, et al. Study of diabetes mellitus treatment in patients with glipizide. Clin Infect Dis 2005;10:206-8.

บทในหนังสือ

Hughes IA. Congenital adrenal hyperplasia. In: Hall R, Bassar M, eds. Fundamentals of Clinical Endocrinology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989:197-204.

จดหมายจากบรรณาธิการ

สวัสดีสมาชิกวารสารจุฬายุทธศาสตร์

วารสารฉบับนี้เป็นฉบับที่ 4 ของปี พ.ศ. 2561 สำหรับเนื้อหาประกอบด้วย Topic review 2 เรื่อง
Jornal club, CPC, EKG quiz และ Spot diagnosis หวังว่าท่านสมาชิกและผู้อ่านวารสารฯ ทุกท่านคงได้รับประโยชน์
บ้างพอสมควร

สุดท้ายนี้ผู้ใดสนใจจะเสนอรายงานผู้ป่วยหรือเนื้อหาในคอลัมน์ใดๆ สามารถส่งมาที่กองบรรณาธิการ
หรือ email: nattapong.j@chula.ac.th ตลอดจนปัญหาหรือข้อวิจารณ์ใดๆ ทางกองบรรณาธิการยินดีเสมอในการ
รับไว้พิจารณาครับ

รศ.นพ.ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม
บรรณาธิการ

สารบัญ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 ตุลาคม-ธันวาคม 2561

หน้า

การวิเคราะห์ปริมาณน้ำในองค์ประกอบของร่างกายในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ที่มีภาวะความดันโลหิตสูง อุษณีย์ เนาว์อุดม/ขจร ตีรณธนากุล	142
การเปรียบเทียบความชุกของภาวะตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ในผู้ที่มี และผู้ที่ไม่มีภาวะอ้วนลงพุง ด้วยเครื่อง Controlled attenuation parameter with transient elastography (CAP-TE) กุลวดี แหวนดวงเด่น/รุ่งฤดี ชัยธีรกิจ/เกสรินทร์ ถานะภิรมย์/ กนกวรรณ ศรีศิริ/สมบัติ ศรีประเสริฐสุข	160
Jorunal club จิรัฎฐ์ พรรณจิตต์/ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์/ชนินทร์ อัสววิเชียรจินดา	170
Clinicopathological conference ปิติพงศ์ กิจรัตนกุล/มนตรีรวี ทุมโฆสิต/ประสิทธิ์ เผ่าทองคำ	180
EKG quiz อนุรุท ฮันตระกูล/สมชาย ปรีชาวัฒน์	186
Spot diagnosis วิลาวัณย์ คำเกิงสุนทร/ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร	190
CME credit ณัฐพงษ์ เขียมจริยธรรม	193

Topic review

การวิเคราะห์ปริมาณน้ำในองค์ประกอบของร่างกายในผู้ป่วย ไตวายเรื้อรังที่มีภาวะความดันโลหิตสูง

อุษณีย์ เนาว์อุดม*
ขจร ตีรณชนากุล**

บทคัดย่อ

ที่มาและความสำคัญ

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีแนวโน้มที่จะมีความดันโลหิตสูงซึ่งเกิดได้จากหลายกลไก หนึ่งในนั้นคือภาวะบกพร่องการขับโซเดียมและภาวะน้ำเกินในร่างกาย จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังมีปริมาณน้ำเกินในร่างกายมากกว่าคนปกติแม้ไม่ได้มีอาการบวม ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาถึงปัจจัยที่น่าจะมีผลต่อภาวะน้ำเกินในร่างกายของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 3-5 ที่มีความดันโลหิตสูงและยังไม่ได้ได้รับการบำบัดทดแทนไต

วัตถุประสงค์

วิเคราะห์ปริมาณน้ำในองค์ประกอบของร่างกายในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีภาวะความดันโลหิตสูงและหาความสัมพันธ์ของภาวะน้ำเกินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีภาวะความดันโลหิตสูงกับปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ เช่น โรคเบาหวาน ดัชนีมวลกาย arterial stiffness จากการวัด pulse wave velocity และ ยาที่ผู้ป่วยได้รับ

รูปแบบการวิจัย

การศึกษาเชิงพรรณนา ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 ที่มาตรวจติดตามกับคลินิกอายุรกรรมโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ช่วงเดือนพฤศจิกายน 2558 – พฤศจิกายน 2559

ผลการศึกษา

อาสาสมัครทั้งหมด 46 คน เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ

* แพทย์ประจำบ้าน
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ที่ 3-5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต และมีภาวะความดันโลหิตสูง ที่มารับการตรวจติดตามที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เป็นเพศชาย 24 คน และเพศหญิง 22 คน โดยมีอายุอยู่ระหว่าง 46-80 ปี อายุเฉลี่ย 64.7 ปี (SD=8.62) อาสาสมัครทั้งหมดที่เข้าร่วมงานวิจัยเป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 ทั้งสิ้น 21 คน ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 45.7 รองลงมาคือผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 และ 3 คือร้อยละ 30.4 และ 23.9 ตามลำดับ โดยเมื่อพิจารณาดัชนีมวลกาย (Body mass index, BMI) ในกลุ่มอาสาสมัครแล้วพบว่าอยู่ระหว่าง 15.5-35.5 kg/m² โดยมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 24.6 kg/m² (SD=4.09) และพบว่าส่วนใหญ่มีภาวะอ้วน (BMI >25 kg/m²) จำนวน 22 คน คิดเป็นร้อยละ 47.8 ของอาสาสมัครทั้งหมด

อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษา ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีโรคเบาหวานร่วมด้วยคือ เป็นโรคเบาหวาน 29 คน คิดเป็นร้อยละ 63 และอาสาสมัครได้รับยาในกลุ่ม calcium channel blocker 38 คน คิดเป็นร้อยละ 82.6

หลังจากทำการประเมินปริมาณน้ำส่วนเกินในร่างกายของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต และมีภาวะความดันโลหิตสูง ด้วยเครื่อง Body Composition Monitor (BCM) จะพบว่าอาสาสมัครที่มีปริมาณน้ำส่วนเกินอยู่ระหว่าง -2.8-5.9 ลิตร ค่าเฉลี่ย 1.1 ลิตร (SD=1.78) โดยพบว่าอาสาสมัครที่มีภาวะน้ำเกิน $\geq 7\%$ มีจำนวน 23 คน และ ผู้ที่มีภาวะน้ำเกิน <7% มีจำนวน 23 คน คิดเป็นร้อยละ 50 และ 50 ตามลำดับ สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 3-5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ร่วมกับ มีภาวะความดันโลหิตสูงของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยนั้น พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำเกิน ในร่างกาย $\geq 7\%$ มี 50% เช่นกัน ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ในประเทศไต้หวัน ดังนั้นจึงคิดว่าสภาพภูมิอากาศที่แตกต่างกันไม่ได้ทำให้ปริมาณน้ำเกินในผู้ป่วยดังกล่าวแตกต่างกันอย่างชัดเจน ส่วนปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับภาวะน้ำเกินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต คือโรคเบาหวาน ซึ่งมีภาวะน้ำเกินมากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวาน 9.05 เท่า ที่ระดับนัยสำคัญ ทางสถิติ 0.029 (95%CI=1.255-65.284) และภาวะอ้วนที่มีดัชนีมวลกาย >25 kg/m² มีโอกาสน้ำเกินน้อยกว่ากลุ่มที่น้ำหนักต่ำกว่ามาตรฐานอยู่ร้อยละ 99.1 ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.014 (95%CI=0.000-0.383) ซึ่งเมื่อพิจารณาเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีความดันโลหิตสูง และได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดแล้วนั้นพบว่าเมื่อผู้ป่วยได้รับการฟอกเลือดและได้น้ำหนักแห้งที่เหมาะสมแล้วจะสามารถควบคุมความดันโลหิตได้ดีขึ้นกว่าก่อนที่จะได้รับการฟอกเลือด ดังนั้นถ้าสามารถควบคุมภาวะน้ำเกินในร่างกายผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตได้ก็น่าจะสามารถควบคุมความดันโลหิตและปัจจัยเสี่ยงทางหัวใจและหลอดเลือดให้ดีขึ้นได้เช่นกัน เช่นโรคเบาหวาน ดังเช่นการศึกษานี้ที่พบว่าภาวะน้ำเกินพบในกลุ่มอาสาสมัครที่เป็นเบาหวานมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน

สิ่งที่น่าสนใจในการศึกษานี้คือการพบว่าภาวะอ้วนที่มีดัชนีมวลกาย >25 kg/m² มีโอกาสน้ำเกินน้อยกว่ากลุ่มที่น้ำหนักต่ำกว่ามาตรฐาน ซึ่งเมื่อทำการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ในองค์ประกอบร่างกายจึงพบว่าอาสาสมัครที่มีภาวะอ้วนจะมีปริมาณเนื้อเยื่อไขมันเพิ่มขึ้น และพบว่าปริมาณเนื้อเยื่อไขมันมีความสัมพันธ์เชิงผกผันกับปริมาณมวลกล้ามเนื้อ เนื่องจากปริมาณน้ำในกล้ามเนื้อมีปริมาณมากกว่าน้ำที่อยู่ในเนื้อเยื่อไขมัน เมื่ออาสาสมัครมีภาวะอ้วนและมีเนื้อเยื่อไขมันเพิ่มขึ้นทำให้มวลกล้ามเนื้อน้อยลง จึงมีน้ำเกินน้อยลงด้วย

ข้อเสนอแนะและการศึกษาเพิ่มเติม

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังส่วนใหญ่มีภาวะอ้วนทั้งที่เป็นโรคเรื้อรังและโรคเบาหวานสัมพันธ์กับภาวะน้ำเกินในร่างกายอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษาต่อไปอาจศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานเพื่อดูปริมาณองค์ประกอบของร่างกายทั้งปริมาณน้ำในร่างกาย ปริมาณมวลกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อไขมัน ร่วมกับการประเมินความเสี่ยงหรือการมีโรคหลอดเลือดสมองและหัวใจร่วมด้วยว่ามีความสัมพันธ์กันมากน้อยเพียงใด

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหา (Rationale)

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจากสาเหตุต่างๆ ทั้งที่มีเบาหวานเป็นโรคร่วมด้วยหรือไม่ก็ตาม เป็นเหตุให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด การเสียชีวิต และการบำบัดทดแทนไตที่มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁵ จากการศึกษาของ Douglas S. Keith และคณะ ที่ได้ติดตามผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 2-4 เป็นเวลานาน 66 เดือน ได้พบว่าผู้ป่วยไตวายระยะที่ 4 มากถึง 45.7% ที่เสียชีวิตไปในช่วงเวลาดังกล่าว โดยมีเพียง 17.6% เท่านั้นที่ได้เริ่มบำบัดทดแทนทางไต ทั้งนี้จากการศึกษาดังกล่าวได้พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตนั้นมีความชุกของโรคร่วมที่สำคัญได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ภาวะหัวใจล้มเหลว โรคเบาหวาน และภาวะโลหิตจางมากกว่าในกลุ่มอื่น² จากการศึกษาของ Patrick S. และคณะพบว่าในผู้ป่วยไตวายที่ได้รับการฟอกไตเป็นประจำนั้นมีภาวะ congestive heart failure จาก hypertrophic hyperkinetic cardiomyopathy และ dilated cardiomyopathy โดยส่วนของ hypertrophic hyperkinetic cardiomyopathy มีความสัมพันธ์กับ diastolic hypertension¹²

จากปัญหาในทางเวชปฏิบัติพบว่าในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายมีแนวโน้มที่ความดันโลหิตจะสูงกว่าเกณฑ์ที่กำหนด แม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตมากกว่า 3 ตัว ซึ่งกลไกการเกิดความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีหลายประการได้แก่ ความบกพร่องในการขับ sodium, การกระตุ้น renin- angiotensin

system, การกระตุ้น sympathetic nervous system, การเสียชีวิตของ prostaglandin และ kinin, การเพิ่มขึ้นของ endothelin รวมถึงการลดลงของ nitric oxide^{3,5}

พบว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตมีภาวะ chronic overhydration⁸ Yi-Chun Tsai และคณะได้ทำการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 4 และ 5 ตาม volume status จากการศึกษาขององค์ประกอบของร่างกายด้วย Bioimpedance spectroscopy device นั้นพบว่า กลุ่มที่มี volume overload มากที่สุดจะมีระดับของ eGFR ที่ลดลงอย่างรวดเร็ว และเพิ่มความเสี่ยงในการที่จะต้องรับการบำบัดทดแทนทางไตเร็วกว่ากลุ่มที่มี volume overload น้อยกว่า²⁰

จากผลการวิจัยของ Nina Vasavada และคณะ ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังและมีภาวะความดันโลหิตสูงจำนวน 14 คน พบว่าการให้ยาขับปัสสาวะแก่ผู้ป่วยเพียง 1 dose ทำให้ปริมาณ extracellular water และ total body water ลดลง เมื่อวิเคราะห์องค์ประกอบของร่างกายด้วย Bioimpedance และเมื่อผู้ป่วยได้รับยาขับปัสสาวะเป็นเวลานาน 3 สัปดาห์พบว่า extracellular water ยังคงลดลง ในขณะที่ total body water ค่อยๆปรับตัวกลับมากใกล้เคียง baseline และ systolic blood pressure ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ¹

อย่างไรก็ตามการประเมินภาวะ overhydration จากอาการแสดงทางคลินิก เช่น อาการบวมนั้นมีความไวต่ำ จากการศึกษาของ Szu-Chun Hung และคณะ แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 3-5 ที่มีน้ำเกินใน

ร่างกายตรวจไม่พบอาการบวมได้ถึง 20% และผู้ป่วยมากกว่าครึ่งหนึ่งมีปัญหา overhydration¹⁸

ทั้งนี้การศึกษาดังกล่าวทำในประชากรได้หวั่น ซึ่งมีสภาพภูมิอากาศแตกต่างกับประเทศไทย อาจทำให้มีเรื่องของ volume status ที่แตกต่างกัน เนื่องจากประเทศไทยมีอุณหภูมิสูงเกือบทั้งปี และในประเทศไทยยังไม่เคยมีการศึกษาถึงความชุกของภาวะ subclinical overhydration ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตจึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

สำหรับอุปกรณ์ที่จะนำมาใช้ในงานวิจัยนี้ คือ Body Composition Monitor (BCM; Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) ใช้หลักการของ Bioimpedance spectroscopy technique โดยเป็นการใช้ความถี่ 50 ค่าในช่วง 5-1,000 kHz ซึ่งมากกว่าที่ใช้ใน multifrequency และคำนวณค่า electrical resistance ของ Extracellular water (ECW) และ Intracellular water (ICW) โดยใช้ผลรวมของสูตร Cole-Cole plot และ Hanai formulae ร่วมกับ physiologic tissue model ซึ่งแบ่งส่วนประกอบของร่างกายออกเป็น 3 ส่วน ได้แก่ extracellular fluid overload, normohydrated lean tissue และ normohydrated adipose tissue โดยคิดว่าสัดส่วนของ normohydrated lean และ adipose tissue นั้นคงที่ จากนั้นโปรแกรมคำนวณกลับเป็นปริมาณของน้ำในส่วนดังกล่าว ค่าอ้างอิงคือ 10th-90th percentile ของปริมาณน้ำในร่างกายของประชากรปกติที่มีเพศ และอายุ เท่ากับผู้ป่วย ก็จะสามารถบอกถึงปริมาณน้ำที่เกินในผู้ป่วยที่ศึกษาได้^{1,4,14}

BCM เป็นเครื่องมือที่มีความน่าเชื่อถือในการวิเคราะห์องค์ประกอบของร่างกาย รวมทั้ง intracellular และ extracellular water เพื่อบ่งบอกภาวะ volume overload ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด เมื่อเปรียบเทียบกับ gold standard reference method อีกทั้งยังเป็นเครื่องมือที่ noninvasive, ใช้งานง่าย และมี producibility สูง^{7,14}

BCM ถูกนำมาใช้อย่างกว้างขวางในกลุ่มผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไต ทั้งการฟอกเลือดและการล้างไตทางหน้าท้อง เพื่อประเมิน volume status ในผู้ป่วยซึ่งแม่นยำกว่าการใช้ clinical evaluation และ dry weight⁷ แต่มีจำนวนน้อยที่นำมาใช้ศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วยและด้วยอัตราการกรองที่ลดลงของไตในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มี chronic volume overload ซึ่งถ้าไม่ได้มีการควบคุม volume status ก็จะทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด cardiovascular event ตามมา

นอกจากการประเมิน volume status ด้วยเครื่อง BCM แล้วการศึกษานี้ยังได้ใช้การวัด central blood pressure และ pulse wave velocity ด้วยเครื่อง SphygmoCor XCEL เพื่อประเมิน arterial stiffness ที่มีความเสี่ยงของ cardiovascular event อีกด้วย มีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า central blood pressure มีความสัมพันธ์กับ target organ damage เช่น left ventricular mass, intima media thickness และการลดลงของ eGFR มากกว่า peripheral blood pressure^{6,9} นอกจากนี้ผู้วิจัยคิดว่าจากข้อมูลทั้งหมดที่ได้นี้ น่าจะนำมาศึกษาถึงความสัมพันธ์ของภาวะ overhydration กับ central blood pressure และ arterial stiffness ได้ด้วย

บททวนวรรณกรรมงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (Review Literature)

Ender Hur และคณะได้ใช้ BCM ในการประเมิน cardiovascular parameter ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ที่ฟอกไตทางเส้นเลือด โดยเป็นการทดลองแบบ Randomized control trial โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องได้รับการฟอกไตจำนวน 156 คน ออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่ม intervention ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจปริมาณ fluid overload ด้วย BCM และปรับ ultrafiltration ตามนั้น จน

กระทั่งผู้ป่วยเป็น normohydration ในวันที่ไม่ได้ฟอกไต ส่วนกลุ่ม control ผู้ป่วยได้รับการฟอกไตตามปกติ โดยประเมิน volume status จาก clinical และ dry weight โดยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับการฟอกไตสัปดาห์ละ 3 ครั้ง และปริมาณความเข้มข้นของ sodium ใน dialysate เท่ากับ 138 mEq/L จากการศึกษาในระยะเวลา 12 เดือน มีผู้ป่วยเสียชีวิตรวม 6 คน และได้รับการปลูกถ่ายไตและติดตามไม่ได้จำนวน 24 คน ผลการศึกษาในผู้ป่วยเหล่านี้ไม่ได้นำมาวิเคราะห์ ดังนั้นผลการศึกษานี้จึงได้มาจากผู้ป่วย 126 คน ก่อนเริ่มการศึกษา baseline echocardiography ทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทั้งเรื่องของ left ventricular mass index (LVMI) และความถี่ของ left ventricular hypertrophy (LVH) แต่ภายหลังการศึกษาพบว่า LVMI ในกลุ่ม intervention ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่กลุ่ม control ไม่มีการเปลี่ยนแปลง ในเรื่องความถี่ของ LVH ก็เช่นกัน ภายหลังการศึกษา 12 เดือน พบว่ากลุ่ม intervention มีความถี่ของ LVH ลดลง ส่วนกลุ่ม control ไม่มีการเปลี่ยนแปลง นอกจากนี้เมื่อทำการวิเคราะห์ secondary outcome พบว่ามีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของความดันโลหิตทั้งก่อนและหลังฟอกไตในกลุ่ม intervention ทำให้มีการชะลอความดันโลหิตลดลงจาก 23.4% เหลือ 10.9% ตามลำดับ (P=0.008) ส่วน adverse event เช่น การเป็นลมหรือความดันโลหิตต่ำขณะฟอกไตไม่ได้เพิ่มขึ้นใน intervention group⁴

Szu-Chun Hung และคณะ ได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ของภาวะ volume overload กับ cardiovascular risk factor ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 3-5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต โดยใช้ BCM เพื่อศึกษา volume status ในผู้ป่วย 338 คน พบว่า 20% ของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมี fluid overload (overhydration $\geq 7\%$ หรือ ปริมาณน้ำเกิน $\geq 1.1L$) ไม่มี clinical edema และมากกว่าครึ่งของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ศึกษามีภาวะน้ำเกินอย่างน้อย 1.1 L เมื่อเทียบกับ overhydration ที่ 90th percentile ของประชากรอ้างอิง

นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยมากถึง 20% ที่มีภาวะน้ำเกินรุนแรง (overhydration $>15\%$ หรือ ปริมาณน้ำเกิน $>2.5L$) ซึ่งจากการศึกษาก่อนหน้าพบว่าระดับของ overhydration สัมพันธ์กับ mortality ดังนั้นการศึกษานี้จึงได้แสดงถึงความสัมพันธ์ของ overhydration กับ cardiovascular risk factor ที่สำคัญ และพบว่าตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับ overhydration ได้แก่ serum albumin level (negative association), diabetes mellitus, systolic blood pressure, male sex, ln TNF-a, ln UPCR, cardiovascular disease¹⁵

Luminita Voroneanu และคณะได้ใช้ BCM ในการศึกษาความสัมพันธ์ของ chronic volume overload และความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกไต 15 ชั่วโมง/สัปดาห์ จำนวน 160 คน โดยนอกจากการใช้ BCM ในการประเมิน volume status แล้ว ยังมีการใช้ ultrasonic evaluation of inferior vena cava (IVC), NT-proBNP และ echocardiography ในการประเมินด้วย ซึ่งพบว่าเครื่องมืออื่นมีความถูกต้องแม่นยำน้อยกว่า BCM และมีข้อจำกัดมากกว่า เช่น ultrasonic evaluation of IVC ประเมินได้เฉพาะ intravascular volume และยังได้รับผลกระทบจากการมี diastolic dysfunction ด้วย ส่วน NT-proBNP นั้นแม้สามารถบอกถึงการเปลี่ยนแปลง hydration status ได้ แต่ถูกรบกวนจากปริมาณ preload และ ventricle ที่ผิดปกติ นอกจากนี้ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มี chronic volume overload อยู่แล้วอาจทำให้การแปรผลผิดพลาดได้ ส่วน echocardiography ใช้เพื่อประเมิน Left atrial diameter, LV thickness, LV mass and diameters, the ejection fraction และ parameters of diastolic dysfunction ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไตเป็นประจำนั้นมีภาวะ underhydration ($<10^{\text{th}}$ percentile), normohydration และ overhydration ($>90^{\text{th}}$ percentile) คิดเป็น 1.2%, 42% และ 56.8% ตามลำดับ โดยมี severe fluid overload (overhydration $>15\%$) อยู่ 25.6% ส่วนผู้ป่วยที่มี volume dependent hypertension นั้นพบ

เพียง 32% (ผู้ป่วยที่มี overhydration >15% และ SBP >150 mmHg) ผู้ป่วยส่วนใหญ่พบว่าความดันโลหิตไม่ได้ขึ้นกับ volume status โดยตรง และจากการศึกษาก่อนหน้านี้ อธิบายได้ว่าการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตขึ้นอยู่กับ การเปลี่ยนแปลงของ volume/sodium status ซึ่งเป็นผล จาก neurohormonal mechanism ด้วย⁷

Yi-Chun Tsai และคณะได้ใช้ BCM ในการศึกษา ความสัมพันธ์ระหว่าง fluid overload, diabetic mellitus และ parameter ที่ประเมิน arterial stiffness ได้แก่ Brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) ส่วน Ratio of Brachial Pre-Ejection Period to Ejection Time (bPEP/ bET) ใช้บอกถึง left ventricular systolic function ได้ การศึกษา นี้ทำในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 4 และ 5 จำนวน 480 คน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่เป็นโรคเบาหวาน 211 คน และกลุ่มที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน 269 คน พบว่า ในกลุ่มที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน fluid overload มีความสัมพันธ์กับ arterial stiffness (baPWV) อย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ ($P < 0.001$) ในขณะที่ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีโรค เบาหวานร่วมด้วยนั้น fluid overload มีความสัมพันธ์กับ การลดลงของ left ventricular systolic function (bPEP/ bET) โดยคิดว่ากรณีที่ fluid overload ทำให้เกิดการ remodeling และเพิ่มความหนาของหลอดเลือด จน arterial stiffness และเป็นสาเหตุของ cardiovascular event ตามมา¹⁷

วัตถุประสงค์และคำถามของการวิจัย

1. วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

วัตถุประสงค์ (หลัก)

เพื่อหาอุบัติการณ์ของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มี ภาวะความดันโลหิตสูงที่มีน้ำเกินในร่างกาย

วัตถุประสงค์ (รอง)

- ศึกษาความสัมพันธ์ของภาวะน้ำเกินในผู้ป่วย ไตวายเรื้อรังที่มีภาวะความดันโลหิตสูงกับ ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ เช่น โรคเบาหวาน

ความดันโลหิตสูง ดัชนีมวลกาย และ arterial stiffness จากการวัด pulse wave velocity

- ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น เมื่อติดตามผู้ป่วยที่ ระยะเวลา 1 ปี

2. คำถามของการวิจัย/สมมติฐาน (Hypothesis)

คำถาม (หลัก) อุบัติการณ์ของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มี ภาวะความดันโลหิตสูงจะมีภาวะน้ำเกิน $\geq 7\%$ (เมื่อเทียบกับประชากรปกติ) เป็นเท่าไร

คำถาม (รอง) มีปัจจัยใดบ้างที่มีความสัมพันธ์กับภาวะ น้ำเกินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการ บำบัดทดแทนไต เช่น ยาลดความดัน ที่ได้รับโดยเฉพาะกลุ่ม calcium channel blocker, โรคเบาหวาน, สาเหตุและความ รุนแรงของโรคไตวายเรื้อรัง

3. คำสำคัญ (Keywords)

Chronic kidney disease, Hypertension, Bioimpedance spectroscopy, volume overload, central blood pressure, pulse wave velocity

วิธีการวิจัย (Research Methodology)

1. รูปแบบการวิจัย (Research Design)

การศึกษาเชิงพรรณนา (Descriptive study design)

2. ลักษณะตัวอย่างหรือประชากรที่ศึกษา

ประชากร (Population)

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 มีภาวะความดัน โลหิตสูงและยังไม่ได้ได้รับการบำบัดทดแทนไต

ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 ที่ยังไม่ได้รับการ บำบัดทดแทนไต และมีภาวะความดันโลหิตสูงตามเกณฑ์ การวินิจฉัยของ JNC 8 ที่มารับการตรวจติดตามที่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ในช่วงประมาณ

เดือนสิงหาคม 2558 – มีนาคม 2560

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ

วิจัย (Inclusion criteria)

- ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 3-5 ที่ยังไม่ได้รับการ

บำบัดทดแทนไต

- GFR 15-59 ml/min/1.73 m² เป็นเวลามากกว่า 90 วัน (เมื่อคำนวณโดยใช้ Cockcroft-Gault formula)

- อายุตั้งแต่ 18-80 ปี

- มีความดันโลหิตสูงซึ่งรับประทานยาความดันโลหิตสูงอยู่

- ตรวจติดตามต่อเนื่องที่ รพ.จุฬาลงกรณ์

สภากาชาดไทยอย่างน้อย 1 ปี นับจากวันที่เริ่มเก็บข้อมูล

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการ

วิจัย (Exclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่มี volume overload จากสาเหตุอื่น เช่น congestive heart failure ในระยะเวลา 3 เดือน หรือ decompensated cirrhosis

- ผู้ป่วยที่มี clinical edema

- ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ตรวจพบว่ามีภาวะ secondary hypertension เช่น renal artery stenosis primary hyperaldosteronism, severe OSA และ heavy alcohol drinking

- ผู้ป่วยที่มี pacemaker หรือ defibrillator implantation

- ผู้ป่วยที่มีองค์ประกอบของร่างกายที่เปลี่ยนแปลง เช่น Implantation of artificial joints or pins, amputee

ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

- Body mass index >40 kg/m² (คำนวณโดยการนำน้ำหนักของผู้ป่วยเป็นกิโลกรัมหารด้วยส่วนสูงเป็นเมตรยกกำลังสอง)

- ผู้ป่วย bedridden

- ผู้ป่วยที่มี serious life limiting comorbid situation เช่น end stage malignancy, uncontrolled

infection, active inflammation, end stage heart disease

3. คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

- ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (Chronic kidney disease, CKD) หมายถึงผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate, eGFR) น้อยกว่า 60 ml/min/1.73m² ติดต่อกันนานเกิน 3 เดือน โดยอาจจะตรวจพบหรือไม่พบว่ามีภาวะไตผิดปกติก็ได้

- ระยะเวลาของโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 แบ่งตาม eGFR ดังนี้

โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 eGFR 30-59 ml/min/1.73m²

โรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 eGFR 15-29 ml/min/1.73m²

โรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 eGFR < 15 ml/min/1.73m²

- คำนวณอัตราการกรองของไต (eGFR) โดยใช้ Cockcroft-Gault formula

$$eGFR = \left\{ \frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight}}{72 \times S_{Cr}} \right\} \times 0.85$$
 (if female)

- ภาวะความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ในภาวะปกติใช้ค่าเฉลี่ย systolic blood pressure ≥ 140 mmHg หรือในผู้ป่วยเบาหวานหรือผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีโปรตีนในปัสสาวะจะใช้ค่าเฉลี่ย systolic blood pressure ≥ 130 mmHg โดยผู้ป่วยจะต้องได้รับยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 3 กลุ่มโดยตัวหนึ่งเป็นยาขับปัสสาวะ หรือถ้าไม่ได้รับยาขับปัสสาวะจะต้องได้รับยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 4 กลุ่ม

4. วิธีการเข้าถึงอาสาสมัคร (Approach to participant)

ในเบื้องต้นกำหนดกลุ่มเป้าหมายเป็นผู้ป่วยที่มาตรวจติดตามต่อเนื่องตามนัด ในแผนกอายุรกรรม และอายุรกรรมโรคไตแต่เนื่องจากแผนกอายุรกรรมมีจำนวนผู้ป่วยมากและไม่สามารถระบุตัวหาผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตได้

ร่วมกับไม่มีห้องตรวจเพียงพอในช่วงเวลาดังกล่าว จึงได้เปลี่ยนกลุ่มเป้าหมายหลักเป็นผู้ป่วยในคลินิกอายุกรรมโรคไต ซึ่งมีทุกวันพุธช่วงบ่ายแทน โดยผู้วิจัยแนะนำตัวต่ออาสาสมัครและอธิบายขั้นตอนการวิจัยรวมทั้งขอความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย

ก่อนเริ่มทำการเก็บข้อมูลได้วางแผนว่าจะทำการตรวจวิเคราะห์ด้วยเครื่อง BCM และ SphygmoCor XCEL หลังจากผู้ป่วยตรวจติดตามกับแพทย์เจ้าของไข้เสร็จเรียบร้อยแล้ว แต่เมื่อไปเก็บข้อมูลจริงพบว่าอาสาสมัครส่วนใหญ่ไม่สะดวกในช่วงเวลาดังกล่าว เนื่องจากเมื่อตรวจกับแพทย์เจ้าของไข้เสร็จจะต้องรอรับยาและทำนัดต่อ จึงได้ใช้วิธีโทรเชิญอาสาสมัครที่มีนัดตรวจติดตามที่คลินิกอายุกรรมโรคไตในวันนั้นอยู่แล้ว ให้มาที่คลินิกก่อนเวลาเพื่อทำการตรวจวิเคราะห์ด้วยเครื่อง BCM และ SphygmoCor XCEL ภายหลังจากอธิบายหลักการเหตุผลของงานวิจัยและได้รับความยินยอมเข้าร่วมงานวิจัยจากอาสาสมัครแล้ว

5. วิธีการวิจัย/วิธีดำเนินการวิจัย

แพทย์ผู้ทำการวิจัยทำการสืบค้นจำนวนผู้ป่วยที่เป็นไปตาม inclusion และ exclusion criteria ที่มาตรวจติดตามในแผนกอายุกรรมโรคไตตามวันนัดเพื่อวางแผนการเก็บตัวอย่าง โดยทำการอธิบายที่มาและหลักการของงานวิจัยพร้อมทั้งขั้นตอนการตรวจให้กับอาสาสมัครเพื่อขอ informed consent เมื่ออาสาสมัครยินยอมเข้าร่วมการศึกษา ภายหลังจากที่ตรวจติดตามกับแพทย์เจ้าของไข้จนเสร็จเรียบร้อยแล้ว แพทย์ผู้ทำการวิจัยจะทำการจดบันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย น้ำหนักและส่วนสูง รวมทั้งประวัติยาที่ได้รับ และความดันโลหิตย้อนหลังอย่างน้อย 3 ครั้งในช่วง 1 ปีที่ผ่านมา ตาม case record form

ให้อาสาสมัครนั่งพักอย่างน้อย 5 นาที วัดความดันโลหิตด้วยเครื่องวัดอัตโนมัติที่แขนขวาโดยวัดทั้งหมด 3 ครั้ง และนำมาหาค่าเฉลี่ย จากนั้นวัด central blood pressure ด้วยเครื่อง SphygmoCor XCEL ใช้เวลาประมาณ

1 นาที เครื่องจะทำการบันทึกและประมวลผลลงซอฟต์แวร์ จากนั้นให้อาสาสมัครนอนราบบนเตียง ถอดถุงมือ ถุงเท้า และวัสดุที่เป็นโลหะออก ทำการวัด pulse wave velocity ด้วยเครื่อง SphygmoCor XCEL โดยการพัน cuff ที่ต้นขาขวาและใช้ tonometer รับสัญญาณจากหลอดเลือดใหญ่ที่คอ ใช้เวลาประมาณ ประมาณ 1 นาที เมื่อตรวจ pulse wave velocity เสร็จข้อมูลจะถูกเก็บเข้าซอฟต์แวร์

ขั้นตอนต่อไปคือการตรวจวิเคราะห์ด้วยเครื่อง BCM โดยอาสาสมัครนอนราบท่าเดิม ทำการติด electrode ที่มือและเท้าขวาของอาสาสมัคร และทำการวิเคราะห์ห้องค์ประกอบร่างกายด้วย BCM โดยใช้เวลาประมาณ 2 นาที ข้อมูลที่ได้จะถูกบันทึกลงใน electronic card เพื่อนำไปประมวลผลในระบบคอมพิวเตอร์ต่อไป

6. การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครแต่ละคน ได้แก่ เพศ, อายุ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, คั่งนี้มวลกาย, stage of CKD, ค่าเฉลี่ยความดันโลหิตย้อนหลัง 3 ครั้ง และปัจจุบันซึ่งวัดทั้ง peripheral blood pressure และ central blood pressure, BMI, โรคร่วมอื่นเช่น โรคเบาหวาน, cardiovascular disease, ยาที่ได้รับ pulse wave velocity และ volume status ที่วิเคราะห์ได้จาก BCM ในการเก็บรวบรวมข้อมูลจะทำได้ในช่วงประมาณเดือนพฤศจิกายน 2558 – พฤศจิกายน 2559 จนครบจำนวนที่ต้องการ

หลังจากนั้น 1 ปี จะทำการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยเพื่อดูภาวะแทรกซ้อนต่างๆที่เกิดขึ้น เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตาย หัวใจล้มเหลว โรคหลอดเลือดสมอง หรือการเสียชีวิต ในรายที่ไม่สามารถทบทวนเวชระเบียนได้ กรณีผู้ป่วย loss follow up ไปนั้น จะใช้วิธีโทรศัพท์เพื่อสอบถามอาการแทน

7. ขนาดตัวอย่าง และ การคำนวณ

จากงานวิจัยของ Szu-Chun Hung และคณะ¹⁵

พบว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 3-5 จำนวน 338 คน มี fluid overload (overhydration $\geq 7\%$ หรือ ปริมาณน้ำเกิน $\geq 1.1L$) โดยไม่มี clinical edema จากการตรวจร่างกายมากถึง 20% นอกจากนี้ในกลุ่มผู้ป่วยไตวายเรื้อรังทั้งหมดมากกว่า 50% ที่มีภาวะน้ำเกินอย่างน้อย 1.1 L และ 20% ที่มีภาวะน้ำเกินรุนแรง (overhydration $\geq 15\%$ หรือ ปริมาณน้ำเกิน $\geq 2.5L$) ในการคำนวณ sample size จึงคิดว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 3-5 ที่มี volume overload แต่ไม่มี clinical edema มีประมาณ 20% ($\alpha=0.05$, 95% power) ซึ่งเมื่อคำนวณโดยโปรแกรม Epi Info7 โดยกำหนด acceptable error ที่ 10% จะได้จำนวนตัวอย่างทั้งสิ้น 52 คน

8. การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ (Data Analysis and Statistics)

บรรยายข้อมูลทั่วไปโดยใช้จำนวนกับร้อยละ สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม (Categorized variable) และ mean กับ SD สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ

ใช้ Spearman Rank correlation ทดสอบความสัมพันธ์ของความดันโลหิตสูงที่เกินกำหนดกับภาวะน้ำเกินในร่างกายมากกว่า 7% และความสัมพันธ์ที่เป็นข้อมูลระดับอันดับ (ordinal scale)

สำหรับการหาปัจจัยที่มีผลต่อภาวะน้ำเกิน $\geq 7\%$ ในร่างกายผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตนั้น จะใช้ Binary logistic regression เป็นเครื่องมือในการหาความสัมพันธ์

ผลการวิจัย

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

อาสาสมัครทั้งหมด 46 คน เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตและมีภาวะความดันโลหิตสูง ที่มารับการตรวจติดตามที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เป็นเพศชาย 24 คน และเพศหญิง 22 คน โดยมีอายุอยู่ระหว่าง 46-80 ปี อายุเฉลี่ย 64.7 ปี (SD=8.62) อาสาสมัครทั้งหมดที่เข้าร่วม

งานวิจัยเป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 ทั้งสิ้น 21 คน ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 45.7 รองลงมาคือผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 และ 3 คือร้อยละ 30.4 และ 23.9 ตามลำดับ โดยเมื่อพิจารณาดัชนีมวลกายในกลุ่มอาสาสมัครแล้วพบว่าอยู่ระหว่าง $15.5-35.5 \text{ kg/m}^2$ โดยมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 24.6 kg/m^2 (SD=4.09) และพบว่าส่วนใหญ่มีภาวะอ้วน (BMI $>25 \text{ kg/m}^2$) จำนวน 22 คน คิดเป็นร้อยละ 47.8 ของอาสาสมัครทั้งหมด อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีโรคเบาหวานร่วมด้วยคือเป็นโรคเบาหวาน 29 คน คิดเป็นร้อยละ 63 และ อาสาสมัครได้รับยาในกลุ่ม calcium channel blocker 38 คน คิดเป็นร้อยละ 82.6

เมื่อพิจารณาความดันโลหิตที่ควบคุมได้เมื่อมาตรวจติดตามที่ OPD ซึ่งหมายถึง ในภาวะปกติความดันโลหิตมีค่าเฉลี่ย systolic blood pressure $\geq 140 \text{ mmHg}$ หรือในผู้ป่วยเบาหวานหรือผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีโปรตีนในปัสสาวะจะใช้ค่าเฉลี่ย systolic blood pressure $\geq 130 \text{ mmHg}$ โดยผู้ป่วยจะต้องได้รับยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 3 กลุ่มโดยตัวหนึ่งเป็นยาขับปัสสาวะ หรือถ้าไม่ได้รับยาขับปัสสาวะจะต้องได้รับยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 4 กลุ่ม ในกลุ่มอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาคือกลุ่มที่ความดันโลหิตควบคุมได้ 20 คน และควบคุมไม่ได้ 26 คน คิดเป็นร้อยละ 43.5 และ 56.5 ตามลำดับ

หลังจากทำการประเมินปริมาณน้ำส่วนเกินในร่างกายของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต และมีภาวะความดันโลหิตสูง ด้วยเครื่อง BCM จะพบว่าอาสาสมัครที่มีปริมาณน้ำส่วนเกินอยู่ระหว่าง -2.8-5.9 ลิตร ค่าเฉลี่ย 1.1 ลิตร (SD=1.78) โดยพบว่า อาสาสมัครที่มีภาวะน้ำเกิน $\geq 7\%$ มีจำนวน 23 คน และ ผู้ที่มีภาวะน้ำเกิน $<7\%$ มีจำนวน 23 คน คิดเป็นร้อยละ 50 และ 50 ตามลำดับ

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษา

	จำนวน	ค่าน้อยที่สุด	ค่ามากที่สุด	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
อายุ (ปี)	46	46	80	64.7	8.62
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²)	46	15.5	35.5	24.6	4.09
ปริมาณน้ำเกินในร่างกาย (ลิตร)	46	-2.8	5.9	1.1	1.78
Valid N (listwise)	46				

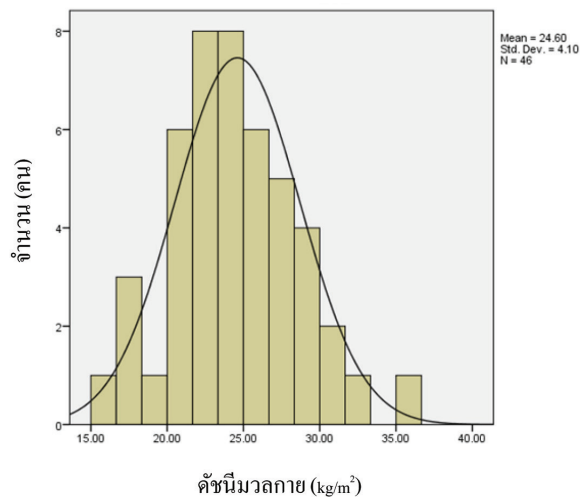
ตารางที่ 2. ข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาแยกตามกลุ่ม

	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
เพศชาย	24	52.2
เพศหญิง	22	47.8
รวม	46	100.0
ช่วงอายุ		
อายุ 40-59 ปี	13	28.3
อายุ 60-80 ปี	33	71.7
รวม	46	100.0
ระยะของโรคไตวายเรื้อรัง		
โรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 3	11	23.9
โรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 4	21	45.7
โรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 5	14	30.4
รวม	46	100.0
ดัชนีมวลกาย (BMI)		
น้ำหนักต่ำกว่ามาตรฐาน BMI <18.5 kg/m ²	4	8.7
น้ำหนักปกติ BMI 18.5-22.9 kg/m ²	10	21.7
น้ำหนักเกินกว่ามาตรฐาน BMI 23-24.9 kg/m ²	10	21.7
อ้วน BMI >25 kg/m ²	22	47.8
รวม	46	100.0
โรคเบาหวาน		
เป็นโรคเบาหวาน	29	63.0
ไม่เป็นโรคเบาหวาน	17	37.0
รวม	46	100.0

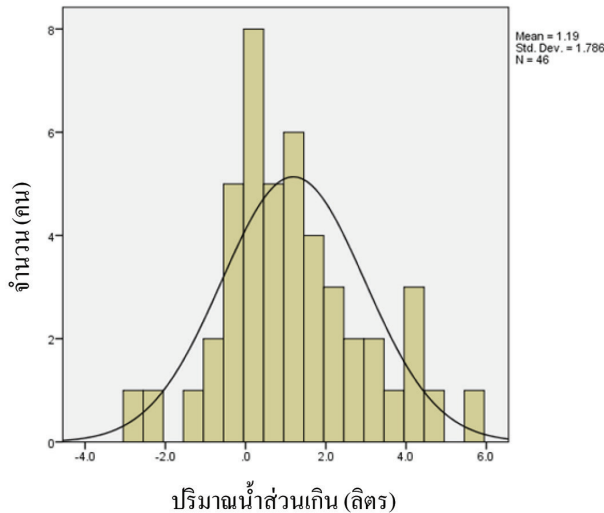
ตารางที่ 2. ข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาแยกตามกลุ่ม (ต่อ)

	จำนวน	ร้อยละ
ความดันโลหิตที่ OPD ควบคุมได้		
ใช่	20	43.5
ไม่ใช่	26	56.5
รวม	46	100.0
ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม calcium channel blocker		
ไม่ได้รับ	8	17.4
ได้รับ	38	82.6
รวม	46	100.0
จำนวนชนิดของยาลดความดันโลหิตทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับ		
1 ชนิด	9	19.6
2 ชนิด	14	30.4
3 ชนิด	16	34.8
4 ชนิด	7	15.2
รวม	46	100.0
ภาวะน้ำเกินในร่างกาย		
น้ำเกินในร่างกาย <7%	23	50.0
น้ำเกินในร่างกาย >7%	23	50.0
รวม	46	100.0

แผนภูมิที่ 1. แสดงการกระจายตัวของดัชนีมวลกายในอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษา



แผนภูมิที่ 2. แสดงการกระจายตัวของปริมาณน้ำส่วนเกินในอาสาสมัคร



ตารางที่ 3. แสดงความสัมพันธ์ของภาวะความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้และภาวะน้ำเกินในร่างกายมากกว่า 7%

			ภาวะความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้	ภาวะน้ำเกินในร่างกายมากกว่า 7%
Spearman's rho	ภาวะความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้	Correlation Coefficient	1.000	0.089
		Sig. (2-tailed)	.	0.556
		N	46	46
	ภาวะน้ำเกินในร่างกายมากกว่า 7%	Correlation Coefficient	0.089	1.000
		Sig. (2-tailed)	0.556	.
		N	46	46

เมื่อใช้ Spearman Rank correlation ทดสอบความสัมพันธ์ของภาวะความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้กับภาวะน้ำเกินในร่างกายมากกว่า 7% พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.556$)

ในส่วนของ Pulse wave velocity (PWV) นั้นสามารถเก็บข้อมูลได้เพียง 24 คน จากอาสาสมัคร 46 คนเท่านั้น พบว่าค่าที่ได้อยู่ระหว่าง 3-13 m/s ($SD=2.86$)

จากการศึกษาและตั้งสมมุติฐานในเบื้องต้นนั้นคิดว่าปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณน้ำเกินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ระยะที่ 3-5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ได้แก่ ดัชนีมวลกาย ระยะของโรคไตเรื้อรัง การมีโปรตีนในปัสสาวะ โรคเบาหวาน ภาวะความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ และการได้รับยาในกลุ่ม calcium channel blocker แต่เมื่อใช้การวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกส์เพื่อพยากรณ์ว่ามีปัจจัยใดบ้างที่ส่งผลต่อภาวะน้ำเกินในร่างกายของผู้ป่วยดังกล่าว พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณน้ำเกินในร่างกายผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 3-5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต คือโรคเบาหวาน โดยมี Odd ratio 9.050 ที่ระดับนัยสำคัญ

ทางสถิติ 0.029 (95%CI = 1.255-65.284) อีกปัจจัยหนึ่ง ได้แก่ ดัชนีมวลกายที่มากกว่า 25 kg/m² โดยมี Odd ratio 0.009 ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.014 (95%CI = 0.000-0.383)

เมื่อทำ Subgroup analysis ในกลุ่มอาสาสมัคร ที่มีภาวะอ้วนคือ BMI >25 kg/m² และกลุ่มที่มี BMI <25 kg/m² ไม่ได้มีความแตกต่างกัน

ตารางที่ 4. ปัจจัยที่คาดว่าจะส่งผลต่อปริมาณน้ำเกินในร่างกาย

ตัวแปร	Odds ratio	95% CI	p value
น้ำหนักต่ำกว่ามาตรฐาน BMI <18.5 kg/m ²			0.027
น้ำหนักปกติ BMI 18.5-22.9 kg/m ²	0.409	(0.15-11.370)	0.598
น้ำหนักเกินกว่ามาตรฐาน BMI 23-24.9 kg/m ²	0.249	(0.011-5.859)	0.388
อ้วน BMI >25 kg/m ²	0.009	(0.000-0.383)	0.014
โรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 3			0.782
โรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 4	1.155	(0.167-8.004)	0.884
โรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 5	0.620	(0.081-4.764)	0.646
การมีโปรตีนในปัสสาวะ	0.529	(0.094-2.964)	0.469
โรคเบาหวาน	9.050	(1.255-65.284)	0.029
การได้รับยากกลุ่ม calcium channel blocker	6.021	(0.313-115.928)	0.234
กล้ามเนื้อไขมันต่ำกว่าเกณฑ์ปกติ			0.373
กล้ามเนื้อไขมันอยู่ในเกณฑ์ปกติ	3.892	(0.579-26.161)	0.162
กล้ามเนื้อไขมันมากกว่าเกณฑ์ปกติ	3.761	(0.111-127.521)	0.461
Constant	0.914		0.967

ตารางที่ 5. ปัจจัยที่ส่งผลต่อปริมาณน้ำเกินในร่างกาย

ตัวแปร	Adjust Odds ratio	95% CI	p value
อ้วน BMI >25 kg/m ²	0.077	(0.007-1.294)	0.077
โรคเบาหวาน	3.642	(0.806-16.454)	0.093
Constant	2.350		0.469

ตารางที่ 6. Subgroup analysis กลุ่มที่มี BMI>25 kg/m²

อ้วน BMI >25 kg/m ²	p value	Odd ratio	95% CI	
			Lower	Upper
0 Step 1 ^{a,b}				
น้ำหนักต่ำกว่ามาตรฐาน BMI <18.5 kg/m ²	0.559			
น้ำหนักปกติ BMI 18.5-22.9 kg/m ²	0.537	0.287	0.005	15.039
น้ำหนักเกินกว่ามาตรฐาน BMI 23-24.9 kg/m ²	0.287	0.128	0.003	5.636
โรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 3	0.960			
โรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 4	0.963	0.916	0.021	39.604
โรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 5	0.883	1.334	0.029	61.444
การมีโปรตีนในปัสสาวะ	0.287	0.138	0.004	5.263
โรคเบาหวาน	0.153	13.573	0.379	486.008
การได้รับยากกลุ่ม calcium channel blocker	0.402	6.201	0.087	440.632
กล้ามเนื้อไขมันอยู่ในเกณฑ์ปกติ	0.074	12.653	0.780	205.127
Constant	0.803	2.087		
1 Step 1 ^{a,b}				
โรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 3	0.341			
โรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 4	0.301	5.786	0.208	161.106
โรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 5	0.524	0.365	0.016	8.117
การมีโปรตีนในปัสสาวะ	0.759	1.626	0.073	36.248
โรคเบาหวาน	0.099	15.416	0.595	399.272
การได้รับยากกลุ่ม calcium channel blocker	1.000	288503476.344	0.000	.
กล้ามเนื้อไขมันอยู่ในเกณฑ์ปกติ	0.749	1.861	0.041	83.664
Constant	1.000	0.000		
กล้ามเนื้อไขมันต่ำกว่าเกณฑ์ปกติ	0.812			
กล้ามเนื้อไขมันมากกว่าเกณฑ์ปกติ	0.533	5.077	0.031	834.014

a. Variable(s) entered on step 1: BMI_group, CKD_stage, Proteinuria, DM, CCB, FTI_range.

b. Variable(s) entered on step 1: CKD_stage, Proteinuria, DM, CCB, FTI_range.

อาสาสมัครที่มีภาวะอ้วนคือ BMI >25 kg/m² มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับปริมาณเนื้อเยื่อไขมัน คือมี correlation 0.498 (p=0.000) แต่ไม่มีความสัมพันธ์กับปริมาณมวลกล้ามเนื้ออย่างชัดเจน

เมื่อวิเคราะห์ปริมาณมวลกล้ามเนื้อ (Lean tissue mass, LTM) และปริมาณเนื้อเยื่อไขมัน (Fat tissue index, FTI) ในกลุ่มที่มีภาวะน้ำเกิน $\geq 7\%$ ด้วย Spearman Rank correlation พบว่าปริมาณมวลกล้ามเนื้อความสัมพันธ์เชิงผกผันกับปริมาณเนื้อเยื่อไขมันคือมี correlation -0.360 (p=0.016)

พบว่าปริมาณน้ำในร่างกายที่เกิน $\geq 7\%$ สัมพันธ์แบบผกผันกับปริมาณมวลกล้ามเนื้อด้วย correlation -0.303 (p=0.041)

อภิปราย สรุปผลการวิจัย ข้อเสนอแนะและการศึกษาเพิ่มเติม

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

จากงานวิจัยก่อนหน้าในประเทศไทยได้พบว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 3-5 มากกว่า 50% มีปริมาณน้ำเกินในร่างกาย $\geq 7\%$ ¹⁵ ซึ่งจากการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 3-5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ร่วมกับมีภาวะความดันโลหิตสูง ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย นั้นพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำเกินในร่างกาย $\geq 7\%$ มี 50% เช่นกัน ดังนั้นจึงคิดว่าสภาพภูมิอากาศที่แตกต่างกันไม่ได้ทำให้ปริมาณน้ำเกินในผู้ป่วยดังกล่าวแตกต่างกันอย่างชัดเจน ส่วนปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติกับภาวะน้ำเกินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต คือโรคเบาหวานซึ่งมีภาวะ น้ำเกินมากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวาน 9.05 เท่า ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.029 (95%CI = (1.255-65.284) และภาวะอ้วนที่มีดัชนีมวลกาย >25 kg/m² มีโอกาสน้ำเกินน้อยกว่ากลุ่มที่น้ำหนักต่ำกว่ามาตรฐานอยู่ร้อยละ 99.1 ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.014 (95%CI=

0.000-0.383) และเมื่อพิจารณาเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีความดันโลหิตสูงและได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดแล้วนั้นพบว่าเมื่อผู้ป่วยได้รับการฟอกเลือดและได้น้ำหนักแห้งที่เหมาะสมแล้วจะสามารถควบคุมความดันโลหิตได้ดีขึ้นกว่าก่อนที่จะได้รับการฟอกเลือด ดังนั้นถ้าสามารถควบคุมภาวะน้ำเกินในร่างกายผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตได้ ก็น่าจะสามารถควบคุมความดันโลหิตและปัจจัยเสี่ยงทางหัวใจและหลอดเลือดให้ดีขึ้นได้เช่นกัน เช่นโรคเบาหวาน ดังเช่นการทดลองนี้ที่พบว่าภาวะน้ำเกินพบในกลุ่มอาสาสมัครที่เป็นเบาหวานมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน

อาสาสมัครที่มีภาวะอ้วนคือ BMI >25 kg/m² มีปริมาณเนื้อเยื่อไขมันเพิ่มขึ้น เมื่อวิเคราะห์ต่อพบว่าปริมาณเนื้อเยื่อไขมันมีความสัมพันธ์เชิงผกผันกับปริมาณมวลกล้ามเนื้อ และเนื่องจากปริมาณน้ำในกล้ามเนื้อมีปริมาณมากกว่าที่อยู่ในเนื้อเยื่อไขมัน เมื่ออาสาสมัครที่มีภาวะอ้วนมีปริมาณมวลกล้ามเนื้อลดลงจึงมีโอกาสน้ำเกินน้อยกว่ากลุ่มที่น้ำหนักต่ำกว่ามาตรฐาน

แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่สำคัญคือจำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษา เนื่องจากสามารถเก็บข้อมูลได้เพียง 46 คน เท่านั้น จึงอาจทำให้ตัวแปรบางอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อเสนอแนะและการศึกษาเพิ่มเติม

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังส่วนใหญ่มีภาวะอ้วนทั้งที่เป็นโรคเรื้อรังและโรคเบาหวานสัมพันธ์กับภาวะน้ำเกินในร่างกายอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษาต่อไปอาจศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานเพื่อดูปริมาณองค์ประกอบของร่างกายทั้งปริมาณน้ำในร่างกาย ปริมาณมวลกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อไขมัน ร่วมกับการประเมินความเสี่ยงหรือการมีโรคหลอดเลือดสมองและหัวใจร่วมด้วยว่ามีความสัมพันธ์กันมากน้อยเพียงใด

ตารางที่ 7. แสดงความสัมพันธ์ของภาวะอ้วน ปริมาณมวลกล้ามเนื้อและปริมาณเนื้อเยื่อไขมัน

			LTM_range	FTI_range	BMI >25 kg/m ²
Spearman's rho	LTM_range	Correlation Coefficient	1.000	-.279	.132
		Sig. (2-tailed)	.	.064	.383
		N	46	45	46
	FTI_range	Correlation Coefficient	-.279	1.000	.498**
		Sig. (2-tailed)	.064	.	.000
		N	45	45	45
	BMI >25 kg/m ²	Correlation Coefficient	.132	.498**	1.000
		Sig. (2-tailed)	.383	.000	.
		N	46	45	46

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

ตารางที่ 8 . แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณมวลกล้ามเนื้อ ปริมาณเนื้อเยื่อไขมันและภาวะน้ำหนักเกิน $\geq 7\%$

Control Variables			LTM_range	FTI_range
Percent OH $\geq 7\%$	LTM_range	Correlation	1.000	-.360
		Significance (2-tailed)	.	0.016
		df	0	42
	FTI_range	Correlation	-.360	1.000
		Significance (2-tailed)	0.016	.
		df	42	0

ตารางที่ 9. แสดงความสัมพันธ์ของภาวะอ้วน ปริมาณมวลกล้ามเนื้อและปริมาณเนื้อเยื่อไขมัน

			OH $\geq 7\%$	LTM_range	FTI_range
Spearman's rho	OH $\geq 7\%$	Correlation Coefficient	1.000	-.303*	-.056
		Sig. (2-tailed)	.	.041	.713
		N	46	46	45
	LTM_range	Correlation Coefficient	-.303*	1.000	-.279
		Sig. (2-tailed)	.041	.	.064
		N	46	46	45
	FTI_range	Correlation Coefficient	-.056	-.279	1.000
		Sig. (2-tailed)	.713	.064	.
		N	45	45	45

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

อุปสรรคของงานวิจัย

ปัญหาด้านอาสาสมัคร

ในการทำงานวิจัยนี้ เนื่องจากกลุ่มเป้าหมายเป็นผู้ป่วยนอกที่มาตรวจตามนัด เมื่อเริ่มออกแบบงานวิจัยได้คิดว่าจะเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มาตรวจตามนัดที่แผนกผู้ป่วยนอกอายุรกรรมและอายุรกรรมโรคไต แต่เมื่อลงมือปฏิบัติจริงพบว่าผู้ป่วยอายุรกรรมนั้นไม่ได้มีการลงบันทึก ICD 10 เอาไว้ทุกคน ทำให้การสืบค้นว่าผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่มีโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 ร่วมกับความดันโลหิตสูงร่วมด้วยหรือไม่นั้นทำได้ จึงได้ปรับเปลี่ยนกลุ่มเป้าหมาย ให้เหลือเพียงแต่ผู้ป่วยที่มาตรวจติดตามตามนัดที่คลินิกโรคไต ซึ่งมีเฉพาะวันพุธช่วงบ่ายเท่านั้น นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มาตรวจที่คลินิกโรคไตเฉลี่ยสัปดาห์ละ 200-300 รายนั้นมีเพียงประมาณ 10-20% ที่เข้าตาม inclusion criteria เมื่อได้รายชื่ออาสาสมัครจากการสำรวจรายชื่อผู้ป่วยที่มีนัดในวันนั้นๆ แล้ว จึงทำการสืบค้นเบอร์โทรศัพท์จากระบบคอมพิวเตอร์ เพื่อโทรเชิญเข้าร่วมงานวิจัยและนัดหมายกับอาสาสมัครต่อไป แต่ปัญหาคือเบอร์โทรศัพท์ที่ผู้ป่วยให้ไว้ นั้นมีประมาณ 30% ที่ติดต่อไม่ได้ จึงทำให้มีปัญหาเรื่องจำนวนอาสาสมัครที่จะเข้าร่วมงานวิจัย และเมื่อต้องเก็บอาสาสมัครเพิ่ม ทำให้อาสาสมัครคนสุดท้ายที่เข้าร่วมการศึกษาอยู่ในช่วงพฤศจิกายน 2559 ทำให้ไม่สามารถติดตามภาวะแทรกซ้อนเป็นเวลา 1 ปีได้

ปัญหาด้านทรัพยากร

เนื่องจากในช่วงแรกของการเก็บงานวิจัยนั้นได้ใช้สถานที่ที่ตีึกชนาครกสกรชั้น 1 ซึ่งเป็นฝ่ายธุรการของหน่วยโรคไต มีปัญหาว่าอาสาสมัครต้องเดินมาที่ตึก ทำให้เกิดความไม่สะดวกและบางครั้งก็หาไม่พบ ภายหลังจากวิจัยจึงได้เคลื่อนย้ายอุปกรณ์ทั้งหมด ไปตั้งที่บริเวณคลินิกอายุรกรรมโรคไตในช่วง 10.00-12.00 น. เนื่องจากอาสาสมัครจะมีตรวจที่แผนกดังกล่าวในช่วงบ่าย ซึ่งเป็นพื้นที่เดียวกัน ทำให้สะดวกต่ออาสาสมัครมากขึ้น

ด้านอุปกรณ์ที่นำมาใช้ในการศึกษาเครื่อง BCM นั้นค่อนข้างใช้งานง่ายและใช้เวลาตรวจวิเคราะห์ห้านาทีไม่ถึง 5 นาที แต่เครื่อง SphygmoCor XCEL เนื่องจากอุปกรณ์มีหลายชิ้น และใช้งานยากกว่า ทำให้มีปัญหาบางครั้งเครื่อง calibrate ไม่สามารถใช้งานได้ หรือบางครั้งมีแพทย์ท่านอื่นนำเครื่องไปใช้เพื่อเก็บข้อมูล ทำให้ เครื่องมือไม่อยู่ในช่วงที่อาสาสมัครมาตรวจ จึงตรวจได้แค่ BCM เพียงอย่างเดียว และไม่ได้รับการตรวจด้วยเครื่อง SphygmoCor XCEL

ปัญหาด้านผู้วิจัย

แพทย์ผู้ทำการวิจัยนั้นจะมีช่วงเวลาเพื่อทำงานวิจัยปีละ 4 สัปดาห์ โดยที่ผ่านมาเป็นเวลาทั้งสิ้น 12 สัปดาห์ในช่วงแรกเนื่องจากมีปัญหาอุปสรรคดังกล่าว ทำให้เก็บข้อมูลจากอาสาสมัครได้ไม่มาก ต่อมาเมื่อปรับระบบโทรนัดหมายผู้ป่วยและนำอุปกรณ์ไปตั้งที่แผนกผู้ป่วยอายุรกรรมโรคไต ก็ทำให้สามารถเก็บข้อมูลได้มากขึ้น แต่ด้วยข้อจำกัดของเวลา ทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้ตามจำนวนที่ตั้งไว้

เอกสารอ้างอิง

1. "BCM - Body Composition Monitor." [Online].[Cited on 2015 April 21]. Available: <http://www.bcm-fresenius.com/index.html> 2000.
2. Douglas S. Keith, Gregory A. Nichols, Christina M. Gullio et.al. Longitudinal Follow-up and Outcomes Among a Population with Chronic Kidney Disease in a Large Managed Care Organization. *Arch Intern Med.* 2004;164:659-663.
3. Elsa Morgado and Pedro Leão Neves (2012). Hypertension and Chronic Kidney Disease: Cause and Consequence – Therapeutic Considerations. *Antihypertensive Drugs*, ISBN: 978-953-51-0462-9, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/antihypertensivedrugs/hypertension-in-chronic-kidney-disease-cause-and-consequence-therapeutic-considerations>
4. Ender Hur, Mehmet Usta, Huseyin Toz et.al. Effect of fluid management guided by bioimpedance spectroscopy on cardiovascular parameters in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(6):957-965.
5. F. M. Tedla, A. Brar, R. Browne et.al. Hypertension in Chronic Kidney Disease: Navigating the Evidence. *International Journal of Hypertension.* 2011.
6. Kang-Ling Wang, Hao-Min Cheng, Shao-Yuan Chuang et.al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target-organs and future mortality? *J Hypertens.* 2009; 27(3): 461–467.
7. Luminita Voroneanu, Claudiu Cusai, Simona Hogas et.al. The relationship between chronic volume overload and elevated blood pressure in hemodialysis patients: use of bioimpedance provides a different perspective from echocardiography and biomarker methodologies. *Int Urol Nephrol.* 2010;42:789–797.
8. Martin K. Kuhlmann, Fansan Zhu, E. Seibert et.al. Bioimpedance, dry weight and blood pressure control: new methods and consequences. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 2005;14:543–549.
9. Mary J. Roman, Richard B. Devereux. Association of central and peripheral blood pressures with intermediate cardiovascular phenotypes. *Hypertension.* 2014;63:1148-1153.
10. Nina Vasavada and Rajiv Agarwal. Role of excess volume in the pathophysiology of hypertension in chronic kidney disease. *Kidney International.* 2003;64: 1772–1779.
11. Patrick S. Parfrey, John D. Harnett, Sheila M. Griffiths et.al. Congestive Heart Failure in Dialysis Patients. *Arch Intern Med.* 1988;148:1519-1525.
12. Peter Wabel, Paul Chamney, Ulrich Moissl et.al. Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance. *Blood Purif.* 2009;27:75–80.
13. Robert N. Foley, Anne M. Murray, Shuling Li et.al. Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2005;16:489-495.
14. Samer R. Abbas, Fansan Zhu and Nathan W. Levin. Bioimpedance Can Solve Problems of Fluid Overload. *Journal of Renal Nutrition.* 2015; 25(2): 234-237.
15. Szu-Chun Hung, Ko-Lin Kuo, Ching-Hsiu Peng et.al. Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney International.* 2014;85:703–709.
16. Yi-Chun Tsai, Jer-Chia Tsai, Szu-Chia Chen et.al. Association of fluid overload with chronic kidney disease progression in advanced CKD: A prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(1):68-75.
17. Yi-Chun Tsai, Yi-Wen Chiu, Hung-Tien Kuo et.al. Fluid Overload, Pulse Wave Velocity, and Ratio of Brachial Pre-Ejection Period to Ejection Time in Diabetic and Non-Diabetic Chronic Kidney Disease. [Online]. [Cited on 2015 April 20]. Available:<http://www.plosone.org>. 2014

Topic review

การเปรียบเทียบความชุกของภาวะตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจาก แอลกอฮอล์ในผู้ที่มีและผู้ที่ไม่มีภาวะอ้วนลงพุง ด้วยเครื่อง Controlled attenuation parameter with transient elastography (CAP-TE)

กุลวดี แหวนดวงเด่น*
รุ่งฤดี ชัยธีรกิจ**
เกศรินทร์ ถานะภิรมย์**
กนกวรรณ ศรีศิริ**
สมบัติ ตรีประเสริฐสุข**

บทนำ

ภาวะตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในประชากรทั่วโลก โดยมีความชุกในวัยผู้ใหญ่ประมาณร้อยละ 20-40 ซึ่งความชุกนั้นก็ขึ้นอยู่กับประชากรในบริเวณนั้นๆ และอุปกรณ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยโรค^{1,2} จากงานวิจัยก่อนหน้านี้พบว่าภาวะตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์เป็นมีความสัมพันธ์กับภาวะอ้วนลงพุง (Metabolic syndrome)^{3,4} ซึ่งภาวะตับคั่งไขมันนี้ ถ้าเป็นในระยะเวลานานมักจะทำให้เกิดตับอักเสบเรื้อรัง ตับแข็ง และอาจเกิดโรคมะเร็งตับตามมาได้⁵ การตรวจโดยการใช้เครื่องอัลตราซาวด์สามารถวินิจฉัยภาวะตับคั่งไขมันได้ แต่อาจจะมีความไวไม่มากพอ ปัจจุบันได้มีเครื่องมือซึ่งนำมาช่วยวินิจฉัยภาวะตับคั่งไขมัน ปริมาณไขมันในตับ และความรุนแรงของพังศืดในตับได้ไวและละเอียดมากขึ้น คือเครื่อง Controlled attenuation parameter with transient elastography (CAP-TE)^{6,7,8} ทางผู้วิจัยจึงได้นำเครื่องมือดังกล่าวมาใช้ในการงานวิจัยนี้

วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

1. เพื่อเปรียบเทียบความชุกของภาวะตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ และปริมาณพังศืดในตับในกลุ่มบุคลากรของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่มีและไม่มีความอ้วนลงพุง
2. เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อภาวะตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ในกลุ่มประชากรดังกล่าว

* โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
สภากาชาดไทย
** หน่วยโรคทางเดินอาหาร
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิธีดำเนินการวิจัย

นิยาม

ภาวะอ้วนลงพุง (Metabolic syndrome) ใช้เกณฑ์ของ International Diabetes Federation⁹ คือ มีรอบเอว ≥ 80 ซม. ในเพศหญิง หรือ ≥ 90 ซม. ในเพศชาย ร่วมกับ 2 ใน 4 ข้อดังต่อไปนี้

1. ระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) ≥ 1.7 มิลลิโมล/ลิตร (150 มก./ดล.) หรือเคยมีประวัติและได้รับการรักษาแล้ว
2. ระดับโคเลสเตอรอลชนิด HDL (HDL-C) < 40 มก./ดล. (เพศชาย), < 50 มก./ดล. (เพศหญิง) หรือเคยมีประวัติและได้รับการรักษาแล้ว
3. ความดันโลหิต $\geq 130/85$ มม.ปรอท หรือเคยมีประวัติและได้รับการรักษาโรคความดันโลหิตสูงอยู่แล้ว

4. น้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร (FPG) ≥ 5.6 มิลลิโมล/ลิตร (100 มก./ดล.) หรือได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานมาก่อนหน้านี้แล้ว

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงวิเคราะห์ ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (Cross-Sectional Analytic Study)

ประชากร

บุคลากรของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่มีอายุ 18-65 ปี ที่ไม่มีโรคไวรัสตับอักเสบบี หรือไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง และไม่ดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณมากกว่า 20 กรัม/วัน ผู้วิจัยจะคัดเลือกประชากรที่จะเข้าร่วมโดยการสุ่ม คาดหวังว่าควรจะได้ประชากรอย่างน้อย 144 คน เพื่อให้งานวิจัยมีความสำคัญทางสถิติ (คำนวณโดยใช้ค่า $\alpha = 0.05$ และ $\beta = 0.1$) หลังจากนั้นผู้วิจัยจะอธิบายถึงข้อมูลของโครงการวิจัย ข้อดีข้อเสียในการเข้าร่วมงานวิจัย หากอาสาสมัครยินดีเข้าร่วมงานวิจัยก็ดำเนินการนัดพบและลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมวิจัย

การเก็บข้อมูล

ทำการเก็บข้อมูลตั้งแต่เดือนมีนาคม พ.ศ. 2559

ถึงตุลาคม พ.ศ. 2559 โดยเก็บข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัยเบื้องต้น ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง รอบเอว รอบสะโพก การตั้งครรภ์ ปริมาณแอลกอฮอล์ที่ดื่มต่อวัน โรคตับ เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง และความดันโลหิตสูง หลังจากนั้นทำการเก็บข้อมูลผลการตรวจสุขภาพของผู้เข้าร่วมวิจัยที่เคยมีในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา แต่ในกรณีที่ผลการตรวจเลือดไม่ครบ จะให้ผู้เข้าร่วมวิจัยเจาะเลือดตรวจเพิ่มเติม แต่ทั้งนี้ขึ้นกับความสมัครใจของผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นสำคัญ ซึ่งผลเลือดจะนำมาใช้คือ ระดับน้ำตาลหลังอดอาหาร (Fasting plasma glucose), ระดับไขมันในเลือด (HDL-Cholesterol, triglyceride), ค่าการทำงานของตับ (AST, ALT), ผลเลือดไวรัสตับอักเสบบี และไวรัสตับอักเสบซี (HBsAg และ AntiHCV) ทั้งนี้หากพบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยตั้งครรภ์ มีโรคตับอยู่เดิมแล้ว หรือประวัติติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง หรือดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณมากกว่า 20 กรัม/วัน ทางผู้วิจัยจะคัดออกจากการวิจัย

หลังจากนั้นทำการตรวจหาภาวะตับคั่งไขมัน และปริมาณพังผืดในตับด้วยเครื่อง CAP-TE และนำค่าที่ได้มาทำการวิเคราะห์ต่อไป

Controlled attenuation parameter with transient elastography (CAP-TE)

เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจวัดปริมาณไขมันในตับ และพังผืดตับ ซึ่งการตรวจจะทำโดยแพทย์และเจ้าหน้าที่ที่ได้รับการฝึกอบรมมาโดยเฉพาะ การตรวจวัดทำได้โดยให้ผู้ป่วยงดน้ำงดอาหารอย่างน้อย 2 ชั่วโมง นอนราบและใช้หัว probe M วางบริเวณชายโครงด้านขวา แต่หากผู้เข้าร่วมมีดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กก./ตรม. จะใช้หัว probe XL¹⁰ ซึ่ง probe ที่ใช้คือความถี่ 3.5 เฮิร์ตซ์ การวัดจะวัดอย่างน้อย 10 ครั้ง โดยให้มีอัตราความสำเร็จอย่างน้อยร้อยละ 60 และค่า Interquartile range (IQR) ไม่เกินร้อยละ 30 ซึ่งรายงานเป็นค่ามัธยฐาน โดยมีข้อมูล 2 ส่วน ดังนี้

- 1) ปริมาณไขมันในตับหน่วยเป็น dB/m (เดซิ

เบล/เมตร) ซึ่งจะแบ่งความรุนแรงเป็น 4 ระดับคือ S-0S3 โดย S0 คือ <215 dB/m (ปริมาณไขมันในตับน้อยกว่าร้อยละ 10) S1 คือ 251-215 dB/m (ปริมาณไขมันในตับร้อยละ 33-10) S2 คือ 295-252 dB/m (ปริมาณไขมันในตับร้อยละ 66-33) และ S3 คือ ≥ 296 dB/m (ปริมาณไขมันในตับมากกว่าร้อยละ 66)^{11,12}

2) ความรุนแรงของพังผืดในตับ หน่วยเป็นกิโลปาสคาล (kPa) ซึ่งจะแบ่งระยะเป็น F0-F4 โดย F0 คือ <6.5 kPa, F1 คือ 6.5- 7 kPa, F2 คือ 9.5-7 kPa F3 คือ 12.5-9.5 kPa และ F4 คือ >12.5 kPa¹² ซึ่งจะคล้อยไปกับการแบ่งระยะของภาวะพังผืดตับซึ่งระยะ 0 คือไม่มีพังผืดในตับ, ระยะที่ 1 คือมีพังผืดอยู่ที่บริเวณ perisinusoidal หรือ portal, ระยะที่ 2 คือมีพังผืดอยู่ที่บริเวณ perisinusoidal และ portal หรือ periportal, ระยะที่ 3 คือมีพังผืดอยู่ที่บริเวณ septal หรือมี bridging fibrosis และระยะที่ 4 คือมีภาวะตับแข็ง (cirrhosis)¹³

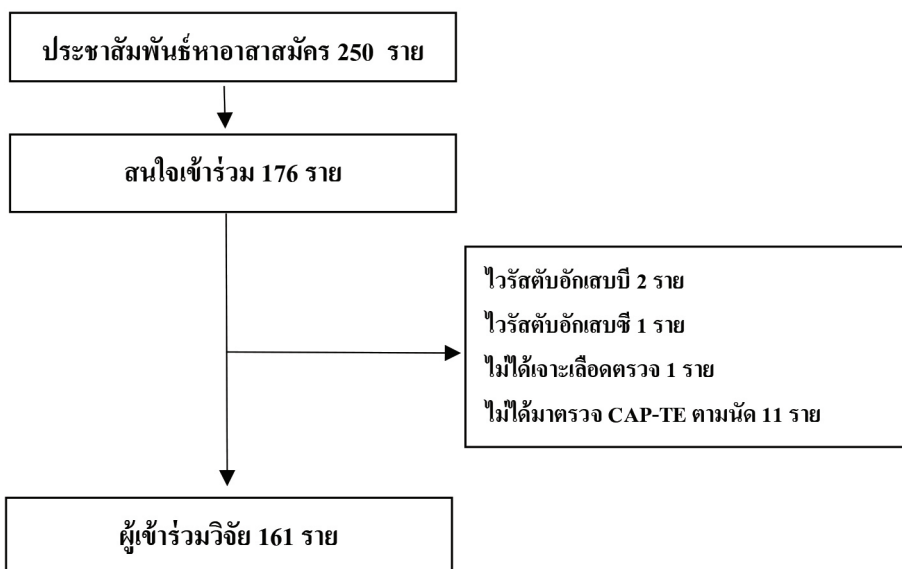
สถิติที่ใช้

ใช้โปรแกรม IBM SPSS statistics 22 ในการวิเคราะห์ โดยคำนวณออกมาในค่า ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ส่วนการเปรียบเทียบตัวแปรที่เป็นค่าต่อเนื่อง (continuous data) ใช้ independent t-test ในการคำนวณ และในส่วนของข้อมูลที่ไม่ได้เป็นค่าต่อเนื่อง (categorical data) ใช้ Chi-square ในการคำนวณ นอกจากนี้ยังมีการคำนวณค่า p value และ 95% confident interval ส่วนการหาปัจจัยที่มีผลต่อภาวะตับแข็งไขมัน ใช้การคำนวณ odds ratio จากการทำ Univariate analysis หลังจากนั้นนำค่าที่มีนัยสำคัญจากวิเคราะห์แบบ univariate มาทำ multivariate analysis ต่อไป

ผลการวิจัย

การเก็บข้อมูลงานวิจัยเริ่มตั้งแต่เดือนมีนาคม ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2559 โดยมีการประชาสัมพันธ์หาอาสาสมัครเข้าร่วมวิจัยรวมทั้งสิ้น 250 ราย มีผู้ตกลงเข้าร่วมใน

แผนภูมิที่ 1.



งานวิจัยทั้งหมด 176 ราย โดย 4 ใน 176 รายถูกคัดออก เนื่องจากมีโรคไวรัสตับอักเสบบี (HBsAg positive) 2 ราย ไวรัสตับอักเสบซี (AntiHCV positive) 1 ราย และไม่ได้เจาะเลือดตรวจ 1 ราย นอกจากนั้นยังมีผู้เข้าร่วมวิจัยอีกทั้งหมด 11 รายที่ไม่ได้มาตรวจ CAP-TE ตามนัด จึงเหลือข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 161 ราย ซึ่งคิดเป็นร้อยละ

64.4 ของจำนวนตั้งต้น (สรุปผังแผนภูมิที่ 1) ที่สามารถนำมาวิเคราะห์ได้

ผลการวิจัยพบว่าจากทั้งหมด 161 ราย มีผู้ที่มีภาวะอ้วนลงพุง 33 ราย (ร้อยละ 20.5) และผู้ที่ไม่มีความอ้วนลงพุง 128 ราย (ร้อยละ 79.5) ซึ่งข้อมูลพื้นฐานของแต่ละกลุ่มสรุปได้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1. แสดงข้อมูลเบื้องต้นของกลุ่มที่มีและไม่มีภาวะอ้วนลงพุง

ตัวแปร จำนวน (ร้อยละ)	มีภาวะอ้วนลงพุง (จำนวน 33 ราย)	ไม่มีภาวะอ้วนลงพุง (จำนวน 128 ราย)	p value
อายุ (ปี)	51.0 +/- 9.2	44.0 +/- 10.5	0.001
เพศหญิง	28 (84.8)	110 (85.9)	0.87
ดัชนีมวลกาย (กก./ตรม.)	29.8 +/- 4.3	23.7 +/- 3.7	< 0.001
รอบเอว (ซม.)	94.2 +/- 9.5	79.0 +/- 9.7	< 0.001
อัตราส่วนความยาวรอบเอวต่อรอบสะโพก	0.9 +/- 0.07	0.8 +/- 0.07	< 0.001
ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ)	14 (42.4)	6 (4.7)	< 0.001
เบาหวาน (ร้อยละ)	12 (36.4)	0 (0)	< 0.001
น้ำตาลหลังอดอาหาร ≥ 100 มก./ดล.	14 (42.4)	14 (10.9)	< 0.001
ไขมันในเลือดสูงที่กำลังรักษา (ผลเลือดปกติ)	5 (15.2)	15 (11.7)	0.56
ไตรกลีเซอไรด์ ≥ 150 มก./ดล.	18 (54.5)	8 (6.3)	< 0.001
โคเลสเตอรอลชนิด HDL <40 มก./ดล. (ชาย) <50 มก./ดล. (หญิง)	19 (57.6)	28 (21.9)	< 0.001
ค่าการทำงานของตับ ALT (ยูนิต/ลิตร)	28.9 +/- 18.1	19.2 +/- 11.6	0.006
CAP (ปริมาณไขมันในตับ)			< 0.001
- S0 (<215 dB/m)	1 (3.0)	61 (47.6)	
- S1 (215-251 dB/m)	2 (6.1)	32 (25.0)	
- S2 (252-295 dB/m)	11 (33.3)	23 (18.0)	
- S3 (≥ 296 dB/m)	19 (57.6)	12 (9.4)	
TE (ความรุนแรงของพังผืดในตับ)			0.02
- F0	30 (90.9)	125 (97.7)	
- F1	0 (0)	0 (0)	
- F2	1 (3.0)	3 (2.3)	
- F3	2 (6.1)	0 (0)	

นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ที่มีภาวะตับคั่งไขมัน (S1-S3) 99 ราย (คิดเป็นร้อยละ 61.5) โดยแบ่งเป็นระยะ S1, S2 และ S3 จำนวน 34, 34 และ 31 รายตามลำดับ (คิดเป็นร้อยละ 21.1, 21.1 และ 19.3 ของประชากรที่เข้าร่วมวิจัยตามลำดับ) โดยพบว่ากลุ่มที่มีภาวะอ้วนลงพุงนั้นมีความชุกของภาวะตับคั่งไขมันสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะอ้วนลงพุงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 97 เทียบกับ

ร้อยละ 52 ตามลำดับ, $p < 0.001$) แต่เมื่อพิจารณากลุ่มที่มีปริมาณตับคั่งไขมันมาก หรือมีปริมาณไขมันในตับร้อยละ 33 ขึ้นไป (significant steatosis; S2-S3) พบว่าความชุกดังกล่าวในกลุ่มที่มีภาวะอ้วนลงพุงยังคงมีมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะอ้วนลงพุง (ร้อยละ 91 เทียบกับร้อยละ 27.3 ตามลำดับ)

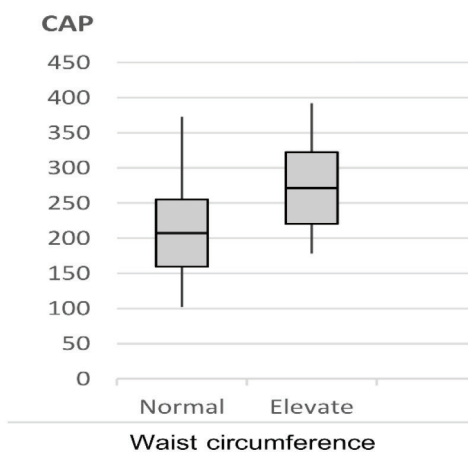
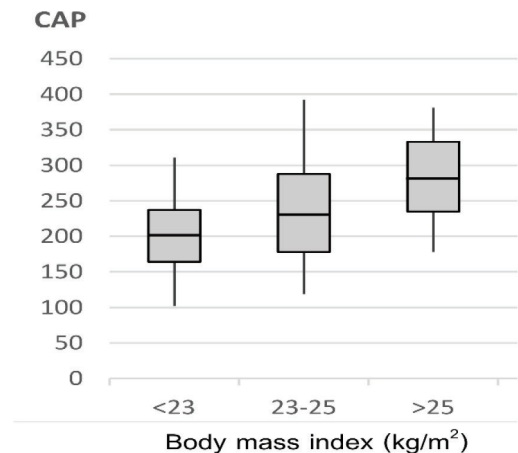
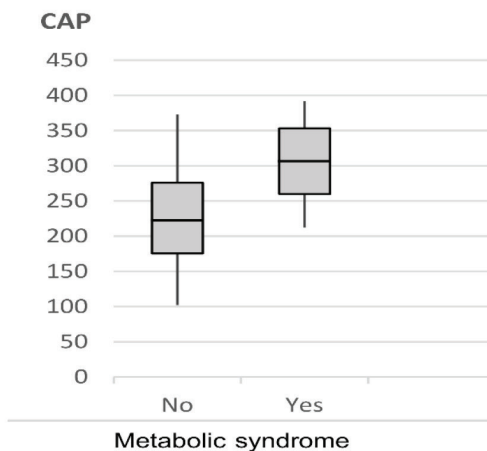
ตารางที่ 2. แสดงข้อมูลเบื้องต้นของกลุ่มที่มีและไม่มีภาวะตับคั่งไขมันอย่างมีนัยสำคัญ

ตัวแปร จำนวน (ร้อยละ)	ไม่มีภาวะตับคั่งไขมัน อย่างมีนัยสำคัญ (S0-S1) (จำนวน 96 ราย)	ภาวะตับคั่งไขมัน อย่างมีนัยสำคัญ (S2-S3) (จำนวน 65 ราย)	p value
อายุ (ปี)	44.3 +/- 11.1	47.0 +/- 9.8	0.12
เพศหญิง	87 (90.1)	51 (78.5)	0.03
ดัชนีมวลกาย (กก./ตรม.)	22.7 +/- 3.2	28.2 +/- 4.2	< 0.001
รอบเอว (ซม.)	76.6 +/- 8.5	90.2 +/- 10.3	< 0.001
อัตราส่วนความยาวรอบเอวต่อรอบสะโพก	0.8 +/- 0.06	0.9 +/- 0.07	< 0.001
ความดันโลหิตสูง	5 (5.2)	15 (23.1)	0.001
เบาหวาน	0 (0)	12 (18.5)	< 0.001
น้ำตาลหลังอดอาหาร ≥ 100 มก./ดล.	10 (10.4)	18 (27.7)	0.005
ไขมันในเลือดสูงที่กำลังรักษา (ผลเลือดปกติ)	13 (13.5)	7 (10.8)	0.60
ไตรกลีเซอไรด์ ≥ 150 มก./ดล.	5 (5.2)	21 (32.3)	< 0.001
โคเลสเตอรอลชนิด HDL <40 มก./ดล. (ชาย) <50 มก./ดล. (หญิง)	18 (18.8)	29 (44.6)	< 0.001
ค่าการทำงานของตับ ALT (ยูนิต/ลิตร)	16.7 +/- 7.3	27.8 +/- 17.7	< 0.001
TE (ความรุนแรงของพังผืดในตับ)			0.20
- F0	94 (97.9)	61 (93.8)	
- F1	0 (0)	0 (0)	
- F2	2 (2.1)	2 (3.1)	
- F3	0 (0)	2 (3.1)	
มีภาวะอ้วนลงพุง	3 (3.1)	30 (46.2)	< 0.001

ในงานวิจัยนี้พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยมีพังศึดดับระดับ F2 ขึ้นไปทั้งหมด 6 ราย (ร้อยละ 3.8) โดยแบ่งเป็นระยะ F2 จำนวน 4 ราย และ F3 จำนวน 2 ราย และเมื่อพิจารณาในกลุ่มที่มีและไม่มีภาวะอ้วนลงพุงพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 9.1 เทียบกับร้อยละ 2.3 ตามลำดับ, $p = 0.02$)

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลของกลุ่มที่มีภาวะดัดคั่งไขมันอย่างมีนัยสำคัญ (S2-S3) และไม่มีภาวะดัดคั่งไขมันอย่างมีนัยสำคัญ (S0-S1) ได้ข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 2

เมื่อนำค่า CAP ของกลุ่มที่มีและไม่มีภาวะอ้วนลงพุงมาเปรียบเทียบกัน พบว่ากลุ่มที่มีภาวะอ้วนลงพุงมีค่า CAP 306.7 ± 46.6 dB/m ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะอ้วนลงพุงอย่างมีนัยสำคัญ (225.6 ± 50.2 dB/m, $p < 0.001$) และเมื่อนำค่า CAP ของกลุ่มที่มีค่า BMI ในช่วงต่างๆ มาเปรียบเทียบกันจะเห็นว่า กลุ่มที่มีภาวะอ้วน (ดัชนีมวลกาย > 25 กก./ตรม.) มีค่า CAP สูงที่สุดคือ 284.3 ± 48.9 dB/m รองลงมาคือกลุ่มที่มีภาวะน้ำหนักเกิน (ดัชนีมวลกาย 23-25 กก./ตรม.) คือ 233.0 ± 54.7 dB/m



ภาพที่ 1. แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณไขมันในตับ (CAP) กับภาวะอ้วนลงพุง ดัชนีมวลกาย และรอบเอวที่มากเกินไปตามลำดับ

และกลุ่มที่น้ำหนักปกติ (ดัชนีมวลกาย < 23 กก./ตรม.) คือ 200.6 +/- 36.6 dB/m (p=0.001) ส่วนผู้ที่มีรอบเอวมมากกว่า 80 ซม. ในเพศหญิง และมากกว่า 90 ซม. ในเพศชายก็มีค่า CAP สูงกว่าในผู้ที่มีรอบเอวมไม่เกินค่าปกติ คือ 271.9 +/- 51.6 dB/m และ 207.3 +/- 47.7 dB/m ตามลำดับ (p < 0.001) ทั้งหมดคงแสดงในภาพที่ 1

จากการวิเคราะห์แบบ univariate analysis เพื่อหาปัจจัยของการเกิดภาวะตับคั่งไขมัน (significant steatosis; S2-S3) พบว่าตัวแปรที่มีนัยสำคัญทางสถิติคือ ดัชนีมวลกาย รอบเอว อัตราส่วนความยาวรอบเอวต่อรอบสะโพก ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ระดับไตรกลีเซอไรด์ ระดับโคเลสเตอรอลชนิด เอชดีแอล ค่าการทำงานของตับ (ALT) และภาวะอ้วนลงพุง โดยค่า odds ratio ของปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะตับคั่งไขมันอย่างมีนัยสำคัญ ที่สูงที่สุดคือ ภาวะอ้วนลงพุง (OR 26.6) รองลงมาคือ ดัชนีมวลกาย ≥ 25 กก./ตรม. (OR 12.4) รอบเอว ≥ 80 ซม. ในเพศหญิง

ตารางที่ 3.

ปัจจัย	Odd ratio	95% CI	p value
ดัชนีมวลกาย ≥ 25 กก./ตรม.	12.4	5.8 -26.4	< 0.001
รอบเอว ≥ 80 ซม.(หญิง) และ ≥ 90 ซม. (ชาย)	11.0	5.0 -24.4	< 0.001
ความดันโลหิตสูง	5.5	1.9-15.9	0.002
น้ำตาลหลังอดอาหาร ≥ 100 มก./ดล.	3.3	1.4-7.7	0.006
ไขมันในเลือดสูงที่กำลังรักษา (ผลเลือดปกติ)	0.8	0.3-2.1	0.60
ไตรกลีเซอไรด์ ≥ 150 มก./ดล.	8.7	3.1-24.6	< 0.001
โคเลสเตอรอลชนิด HDL <40 มก./ดล. (ชาย) <50 มก./ดล. (หญิง)	3.5	1.7-7.1	0.001
ค่าการทำงานของตับ ALT (ยูนิต/ลิตร)	1.08	1.05-1.1	< 0.001
ภาวะอ้วนลงพุง	26.6	7.6-92.6	< 0.001

และ ≥ 90 ซม. ในเพศชาย (OR 11.0) ระดับไตรกลีเซอไรด์ ที่มากกว่า 150 (OR 8.7), การเป็นโรคความดันโลหิตสูง (OR 5.5) ระดับโคเลสเตอรอลชนิดเอชดีแอลต่ำ (OR 3.5) และระดับน้ำตาลที่มากกว่า 100 มก./ดล. (OR 3.3) ตามลำดับ (ตารางที่ 3)

แต่สำหรับค่า odds ratio ของการเป็นโรคเบาหวานนั้น ไม่สามารถคิดได้ เนื่องจากไม่มีประชากรในกลุ่มที่ไม่มีภาวะตับคั่งไขมันอย่างมีนัยสำคัญเป็นเบาหวาน ส่วนปัจจัยที่ไม่พบความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ อายุ และผู้ป่วยไขมันโลหิตสูงที่รักษาจนระดับไขมันปกติแล้ว เมื่อนำปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติทั้งหมดไปวิเคราะห์ต่อโดยใช้ multivariate analysis พบว่าตัวแปรที่ยังมีนัยสำคัญต่อการเกิด significant steatosis ทางสถิติคือ ดัชนีมวลกายที่มากกว่า 25 กก./ตรม. (OR 3.6, 95% CI 1.3-9.9, p = 0.014) และค่าการทำงานของตับ (ALT) (OR 1.05, 95% CI 1.00-1.09, p = 0.03)

การวิเคราะห์ผล

จากการตรวจด้วยเครื่อง CAP-TE พบว่ามีผู้ที่มีภาวะไขมันคั่งในตับสูงถึงร้อยละ 61.5 ซึ่งสูงกว่าความชุกของภาวะตับคั่งไขมันที่พบทั่วไป^{1,2} ทางผู้วิจัยคิดว่าอาจเป็นไปได้ เนื่องจากการตรวจด้วยเครื่อง CAP-TE มี sensitivity ค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับการใช้อัลตราซาวด์ในการวินิจฉัยโรคภาวะตับคั่งไขมัน แต่เมื่อพิจารณาความชุกของผู้ที่มีภาวะตับคั่งไขมันอย่างมีนัยสำคัญ (significant fibrosis) คือระดับ S2 และ S3 จะพบว่ามีย้อยละ 40.4

ในงานวิจัยนี้พบว่าในกลุ่มที่มีภาวะอ้วนลงพุงร้อยละ 20.5 หรือประมาณ 1 ใน 5 ของประชากรที่เข้าร่วมในงานวิจัยทั้งหมด โดยในตารางที่ 1 จะพบว่าในกลุ่มที่มีภาวะอ้วนลงพุง จะมีดัชนีมวลกาย รอบเอว และอัตราส่วนความยาวรอบเอวต่อรอบสะโพกที่มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะอ้วนลงพุง และยังพบว่าผู้มีโรคความดันโลหิตสูง เบาหวาน ระดับน้ำตาล และระดับไตรกลีเซอไรด์ที่มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่จะมีระดับโคเลสเตอรอลชนิด เอชดีแอลน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะอ้วนลงพุงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ซึ่งก็สอดคล้องไปกับหลักเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะอ้วนลงพุง และจะเห็นว่าผู้ที่เป็นเบาหวานจะอยู่ในกลุ่มที่มีภาวะอ้วนลงพุงทั้งหมด

เมื่อแบ่งกลุ่มประชากรออกเป็นกลุ่มที่ไม่มีและ มีภาวะตับคั่งไขมันอย่างมีนัยสำคัญ (Significant steatosis) จะพบว่าในกลุ่มแรกมี 96 ราย และกลุ่มที่สองมี 65 ราย โดยเมื่อนำมาวิเคราะห์จะพบว่าปัจจัยที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในทั้งสองกลุ่มคือ ในกลุ่มที่มีภาวะตับคั่งไขมันอย่างมีนัยสำคัญมีดัชนีมวลกาย รอบเอว และอัตราส่วนความยาวรอบเอวต่อรอบสะโพกที่มากกว่า รวมถึงการเป็นโรคความดันโลหิตสูงและโรคเบาหวานที่มากกว่า นอกจากนี้ยังมีระดับไตรกลีเซอไรด์ที่มากกว่า ระดับโคเลสเตอรอลชนิด เอชดีแอลน้อยกว่า ค่าการทำงานของตับ (ALT) ที่สูงกว่า และมีจำนวนผู้ที่มีภาวะอ้วนลงพุงที่มากกว่า

ในกลุ่มที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 25 กก./ตรม. (ภาวะอ้วน) มีภาวะตับคั่งไขมันอย่างมีนัยสำคัญถึงร้อยละ 71 ในขณะที่กลุ่มที่ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 25 กก./ตรม. มีภาวะตับคั่งไขมันเพียงแค่อ้อยละ 17 ซึ่งจากงานวิจัยก่อนหน้านี้ก็พบว่าภาวะอ้วนมีความสัมพันธ์กับภาวะตับคั่งไขมันเช่นกัน โดยในผู้ที่ไม่มีคิมแอลกอฮอล์กลุ่มที่มีภาวะอ้วนจะมีภาวะตับคั่งไขมันได้ถึงร้อยละ 76 ในขณะที่กลุ่มน้ำหนักปกติจะมีภาวะตับคั่งไขมันเพียงร้อยละ 16¹⁴

จากงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่ทำการวิเคราะห์ในกลุ่มที่มีภาวะตับคั่งไขมันอย่างรุนแรง (CAP > 310 dB/m) พบว่ามีหลายปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะตับคั่งไขมัน เช่น ดัชนีมวลกายมากกว่า 25 กก./ตรม. และมากกว่า 30 กก./ตรม. (OR 2.3 และ 4.7 ตามลำดับ) ระดับโคเลสเตอรอลชนิด เอชดีแอลต่ำ (OR 1.7) และระดับไตรกลีเซอไรด์สูง (OR 1.9)⁸

จากอีกงานวิจัยหนึ่งยังพบว่าประชากรที่มีรอบเอวเกินของทั้งเพศชายและเพศหญิงมี OR 4.9 รองลงมา เป็นประชากรที่มีน้ำตาลสูงผิดปกติ โรคความดันโลหิตสูง และมีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงผิดปกติ โดยมี OR คือ 2.1, 1.8 และ 1.6 ตามลำดับ¹⁵ แต่ในงานวิจัยนี้พบว่า OR ของภาวะอ้วน รอบเอวเกิน น้ำตาลสูงผิดปกติ ความดันโลหิตสูง ไตรกลีเซอไรด์สูง คือ 12.41, 11.0, 3.3, 5.5 และ 8.7 ตามลำดับ ซึ่งค่า OR ของการเกิดภาวะตับคั่งไขมันของแต่ละปัจจัยอาจจะไม่เท่ากัน แต่พบว่าแต่ละปัจจัยมีความสัมพันธ์กับภาวะตับคั่งไขมันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเหมือนกัน

ส่วนภาวะอ้วนลงพุง ในงานวิจัยนี้พบว่ากลุ่มที่มีภาวะตับคั่งไขมันอย่างมีนัยสำคัญนั้นมีภาวะอ้วนลงพุงถึงร้อยละ 46 ในขณะที่กลุ่มที่ไม่มีภาวะตับคั่งไขมันอย่างมีนัยสำคัญนั้นพบภาวะอ้วนลงพุงเพียงร้อยละ 3 ซึ่งจากงานวิจัยหลายชิ้นก่อนหน้านี้ก็พบว่าภาวะอ้วนลงพุงมีความสัมพันธ์กับภาวะตับคั่งไขมันเป็นอย่างมากเช่นกัน โดยงานวิจัยของ Chen SH, et al¹⁶ พบว่าในกลุ่มที่มีภาวะ

ไขมันตับคั่งไขมันมีภาวะอ้วนลงพุงถึงร้อยละ 36.8 ในขณะที่กลุ่มที่ไม่มีภาวะคั่งไขมันมีภาวะอ้วนลงพุงเพียงแค่ร้อยละ 5.3 ส่วนของ Almeda-Valdes P, et al¹⁷ นั้นพบว่าในกลุ่มที่มีภาวะตับคั่งไขมัน มีภาวะอ้วนลงพุงร้อยละ 33

นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยในประเทศไทยที่เคยมีผู้ทำก่อนหน้านี้นี้ เกี่ยวกับความสัมพันธ์ของภาวะตับคั่งไขมัน (จากการอัลตราซาวด์) และภาวะอ้วนลงพุงนั้น พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมากมีนัยสำคัญทางสถิติคือค่า p value < 0.001 โดยความชุกของภาวะตับคั่งไขมันของกลุ่มที่มีและไม่มีการอ้วนลงพุงคือร้อยละ 55 และร้อยละ 30.8 ตามลำดับ¹⁸

แต่อีกหนึ่งปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ผู้วิจัยคิดว่าสัมพันธ์กับภาวะตับคั่งไขมันมากคือ การเป็นโรคเบาหวาน ซึ่งจากการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าผู้ที่เป็นเบาหวานทั้งหมด (12 ราย) มีภาวะตับคั่งไขมันอย่างมีนัยสำคัญทั้งหมด แต่ไม่สามารถนำมาคำนวณ odds ratio ได้ (เนื่องจากส่วนจะเป็นศูนย์) ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคไขมันในเลือดสูงและทำการรักษาจนระดับไขมันอยู่ในเกณฑ์ปกติแล้ว พบว่ามีความเสี่ยงในการเกิดภาวะตับคั่งไขมันใกล้เคียงกับกับประชากรปกติที่ไม่ได้เป็นโรคไขมันในเลือดสูง

ในงานวิจัยนี้พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยมีภาวะพังผืดตับมากผิดปกติ 6 ราย (ร้อยละ 3.8) และเมื่อพิจารณาเปรียบเทียบในกลุ่มที่มีและไม่มีการอ้วนลงพุงพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 9.1 และร้อยละ 2.3 ตามลำดับ, p = 0.02) แต่เมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มผู้ที่มีและไม่มีการอ้วนลงพุงอย่างมีนัยสำคัญพบว่าผู้ที่มีพังผืดในตับมากเกินกว่าปกติ 4 ราย (ร้อยละ 6.1) และ 2 ราย (ร้อยละ 2) ตามลำดับ ซึ่งไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.20)

ในกลุ่มผู้ที่มีภาวะพังผืดในตับผิดปกติทั้งหมด 6 ราย พบว่ามีภาวะตับคั่งไขมันรุนแรง (severe steatosis, S3) 4 ราย ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะตับคั่งไขมันรุนแรง (2 ราย, p =

0.004) ทางผู้วิจัยจึงคิดว่าในกลุ่มที่มีภาวะตับคั่งไขมันอย่างรุนแรงนั้นมีความเสี่ยงสูงที่จะเป็นตับแข็งมากกว่ากลุ่มที่มีภาวะตับคั่งไขมันที่ไม่รุนแรง

อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้ผู้ที่มีภาวะพังผืดในตับผิดปกติมีปริมาณน้อย จึงอาจทำให้การแปลผลจากการวิจัยเกี่ยวกับภาวะพังผืดในตับอาจมีคลาดเคลื่อนได้ ดังนั้นงานวิจัยในอนาคตอาจจะทำเพิ่มเติมในกลุ่มที่มีปริมาณพังผืดในตับผิดปกติที่มีจำนวนมากกว่านี้

สรุปผลการวิจัย

ความชุกของภาวะตับคั่งไขมันของประชากรตัวอย่างในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ตรวจโดยเครื่อง CAP-transient elastography คือร้อยละ 61 ส่วนความชุกของภาวะพังผืดในตับคือร้อยละ 3.8 โดยความชุกของภาวะตับคั่งไขมันในกลุ่มที่มีภาวะอ้วนลงพุงสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะอ้วนลงพุงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และปัจจัยเสี่ยงของภาวะตับคั่งไขมันคือ คั่งไขมันมวลกายและรอบเอวที่เพิ่มขึ้น อัตราส่วนความยาวรอบเอวต่อรอบสะโพกที่เพิ่มขึ้น รวมถึงการเป็นโรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน การมีระดับน้ำตาลหลังอดอาหารเกิน 100 มก./ดล. ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ระดับโคเลสเตอรอลชนิดเอชดีแอลในเลือดต่ำ รวมถึงภาวะอ้วนลงพุง แต่หากมีภาวะไขมันในเลือดสูงและได้รับการรักษาจนระดับไขมันปกติแล้ว พบว่ามีความเสี่ยงไม่ต่างกับประชากรทั่วไป

เอกสารอ้างอิง

1. Vernon G, BaranovavA, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34: 274–285
2. Bellentani S, Bedogni G, Miglioli L, Tiribelli C. The epidemiology of fatty liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1087-1093
3. Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Annals of hepatology* 2009;8(1):S18-24
4. Chen SH, Fan HE, Zhou HL, Wu HR, Xia C, Li YM. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Journal of Digestive Diseases* 2011;12:125–130
5. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202-1219
6. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Digestive disease* 2010;28:155-161
7. Nguyen-Khac E, Capron D. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis by ultrasonic transient elastography (Fibroscan). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:1321-1325
8. De Lédinghen V, Wong LH, Vergniol J, Chan LY, Hiriart JB, Chan WH, Chermak F, Choi CL, Foucher J, Chan KM, Merrouche W, Chim ML, Bail BL, Vong WS. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2016;31:848-855
9. Alberti KJ, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366: 1059-1061
10. De Lédinghen V, Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chu SH, Le Bail B, Choi PC, Chermak F, Yiu KK, Merrouche W, Chan HL. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan®. *J Hepatol.* 2012 Apr;56(4):833-9
11. Lai-Hung Wong G. Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan). *Gastroenterology* 2013: 1-8
12. Mikolasevic I, Orlic L, Franfic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (Fibroscan) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patient with nonalcoholic fatty liver disease- Where do we stand?. *World journal of Gastroenterology* 2016; 22(32): 7236-7251
13. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-1321
14. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factor for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112-117
15. Koehler EM, Schouten JN, Hansen BE, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in elderly: result from the Rotterdam study. *J Hepatol* 2012;57: 1305-1311
16. Chen SH, Fan HE, Zhou HL, Wu HR, Xia C, Li YM. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Journal of Digestive Diseases* 2011; 12; 125–130
17. Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Annals of Hepatology* 2009; 8(1):S18-S24
18. Rapipongpattana N, Maiprasert M, Teng-Ummuay P. Prevalence of fatty liver and its relationship with metabolic syndrome in Thai adults receiving annual health exam at Pyathai 2 hospital, Bangkok. http://www.mfu.ac.th/school/anti-aging/File_PDF/Research_PDF54/4.pdf

Journal club

ORIGINAL ARTICLE

Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis

Saber D. Barbar, M.D., Ph.D., Raphaël Clere-Jehl, M.D., Abderrahmane Bourredjem, M.Sc., Romain Hernu, M.D., Florent Montini, M.D., Rémi Bruyère, M.D., Christine Lebert, M.D., Julien Bohé, M.D., Ph.D., Julio Badie, M.D., Jean-Pierre Eraldi, M.D., Jean-Philippe Rigaud, M.D., Ph.D., Bruno Levy, M.D., Ph.D., Shidasp Siami, M.D., Ph.D., Guillaume Louis, M.D., Lila Bouadma, M.D., Ph.D., Jean-Michel Constantin, M.D., Ph.D., Emmanuelle Mercier, M.D., Kada Klouche, M.D., Ph.D., Damien du Cheyron, M.D., Ph.D., Gaël Piton, M.D., Ph.D., Djillali Annane, M.D., Ph.D., Samir Jaber, M.D., Ph.D., Thierry van der Linden, M.D., Ph.D., Gilles Blasco, M.D., Jean-Paul Mira, M.D., Ph.D., Carole Schwebel, M.D., Ph.D., Loïc Chimot, M.D., Philippe Guiot, M.D., Mai-Anh Nay, M.D., Ferhat Meziani, M.D., Ph.D., Julie Helms, M.D., Ph.D., Claire Roger, M.D., Ph.D., Benjamin Louart, M.D., Remi Trusson, M.D., Auguste Dargent, M.D., Christine Binquet, M.D., Ph.D., and Jean-Pierre Quenot, M.D., Ph.D. *et al.*, for the IDEAL-ICU Trial Investigators and the CRICS TRIGGERSEP Network*

October 11, 2018

N Engl J Med 2018; 379:1431-1442

DOI: 10.1056/NEJMoa1803213

Abstract

BACKGROUND

Acute kidney injury is the most frequent complication in patients with septic shock and is an independent risk factor for death. Although renal-replacement therapy is the standard of care for severe acute kidney injury, the ideal time for initiation remains controversial.

METHODS

In a multicenter, randomized, controlled trial, we assigned patients with early-stage septic shock who had severe acute kidney injury at the failure stage of the risk, injury, failure, loss, and end-stage kidney disease (RIFLE) classification system but without life-threatening complications related to acute kidney injury to receive renal-replacement therapy either within 12 hours after documentation of failure-stage acute kidney injury (early strategy) or after a delay of 48 hours if renal recovery had not occurred (delayed strategy). The failure stage of the RIFLE classification system is characterized by a serum creatinine level 3 times the baseline level (or ≥ 4 mg per deciliter with a rapid increase of ≥ 0.5 mg per deciliter), urine output less than 0.3 ml per kilogram of body weight per hour for 24 hours or longer, or anuria for at least 12 hours. The primary outcome was death at 90 days.

RESULTS

The trial was stopped early for futility after the second planned interim analysis. A total of 488 patients underwent randomization; there were no significant between-group differences in the characteristics at baseline. Among the 477 patients for whom follow-up data at 90 days were available, 58% of the patients in the early-strategy group (138 of 239 patients) and 54% in the delayed-strategy group (128 of 238 patients) had died ($P=0.38$). In the delayed-strategy group, 38% (93 patients) did not receive renal-replacement therapy. Criteria for emergency renal-replacement therapy were met in 17% of the patients in the delayed-strategy group (41 patients).

CONCLUSIONS

Among patients with septic shock who had severe acute kidney injury, there was no significant difference in overall mortality at 90 days between patients who were assigned to an early strategy for the initiation of renal-replacement therapy and those who were assigned to a delayed strategy. (Funded by the French Ministry of Health; IDEAL-ICU ClinicalTrials.gov number, NCT01682590.)

Sepsis with AKI, When to Dialyze Timing for Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis (IDEAL-ICU study)

ตีพิมพ์ในวารสาร *New England Journal of Medicine*
ปี 2018 ฉบับที่ 379 หน้า 1431-1442

จิรัฏฐ์ พรรณจิตต์*,***
ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์**,**
ธนิษฐ์ อัครวิเชียรจินดา***

ภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute Kidney Injury) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะติดเชื้อรุนแรง (sepsis / septic shock) และสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน¹ โดยทั่วไปการบำบัดทดแทนไตจะมีข้อบ่งชี้ชัดเจนเมื่อมีภาวะที่เป็นอันตรายถึงชีวิต (life-threatening) อันเนื่องมาจากภาวะไตวายเฉียบพลัน ได้แก่ ภาวะเลือดเป็นกรด (Metabolic acidosis) ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (Hyperkalemia) ภาวะน้ำเกิน (Volume overload) โดยที่ไม่สามารถรักษาได้ด้วยยา (refractory to medical treatment) แต่ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่ยังไม่มีภาวะข้างต้น ยังเป็นที่ถกเถียงถึงเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มการบำบัดทดแทนไต

การศึกษา IDEAL-ICU² มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความแตกต่างของระยะเวลาในการเริ่มการบำบัดทดแทนไต (Renal replacement therapy) ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute kidney injury; AKI) ร่วมกับมีภาวะ Septic shock ระหว่าง early strategy (ภายใน 12 ชั่วโมงหลังการวินิจฉัยภาวะ AKI ตาม RIFLE-Failure stage³) กับ delay strategy (เมื่อมี life-threatening conditions ที่ต้อง emergency RRT หรือ หลัง 48 ชั่วโมงจากการวินิจฉัยภาวะ AKI ตาม RIFLE-Failure stage และยังไม่มีการฟื้นของไต; spontaneous renal recovery) โดย primary outcome คือ อัตราการเสียชีวิตที่ 90 วัน หลังเข้ารับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤต (ICU) โดยวิเคราะห์แบบ intention-to-treat โดยการศึกษาเป็นการศึกษาแบบ multi-center, open-label, randomized controlled trial ประชากรที่เข้าร่วมในการศึกษานี้ คือ ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาใน ICU ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปและได้รับการวินิจฉัย septic shock ในระยะต้น โดยมีคำจำกัดความคือ ภายใน 48 hours หลังจากเริ่มการรักษาด้วย vasopressor และมีภาวะ AKI ซึ่งวินิจฉัยตาม RIFLE classification (Failure stage*) โดยมีเกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria) ที่สำคัญคือ ไม่มี life-threatening conditions ที่ need emergency RRT (รายละเอียดเพิ่มเติมสามารถศึกษาได้ใน table S7 จาก supplementary appendix ของการศึกษายทาง nejm.org²) โดยหลังจากคัดเข้าการศึกษาแล้วผู้ป่วยจะถูกสุ่ม (randomization)

- * สาขาวิชาโรคไต
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- ** ศูนย์ความเป็นเลิศ
ด้านโรคไตในภาวะวิกฤต
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
สภากาชาดไทย
- *** สาขาวิชาโรคไต
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เพื่อเข้าในกลุ่ม early และ delay strategy ตามรายละเอียดข้างต้น โดยใช้ Minimization technique โดยแบ่งตาม center, อายุ, type of infection (community vs hospital-acquired), site of infection และ severity จาก Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score⁴ โดยหลังเริ่มการศึกษาได้มีการวิเคราะห์ข้อมูลระหว่างทางสองครั้ง และได้หยุดทำการศึกษาก่อนเวลาเนื่องจากพบว่ามีแนวโน้มสูงที่จะไม่พบความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มหากทำการศึกษาต่อจนเก็บตัวอย่างครบตามจำนวนที่กำหนดไว้ (futility)

โดยสรุปมีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 488 รายที่ได้รับการสุ่มตัวอย่างโดย 246 รายอยู่ในกลุ่ม early strategy และ 242 รายอยู่ในกลุ่ม delay strategy โดยไม่พบความแตกต่างของ baseline characteristics ที่สำคัญเช่น อายุ ความรุนแรงของโรค และโรคร่วมก่อนเข้ารับการรักษา ไม่พบความแตกต่างของ Primary outcome คือ 90-day mortality ระหว่างทั้งสองกลุ่มคือ 58% vs 54% ในกลุ่ม early และ delay strategy ตามลำดับ (p=0.38) ส่วน

secondary outcome ไม่พบความแตกต่างของ mortality ที่ 28 และ 180 วัน รวมทั้งจำนวนวันที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ, จำนวนวันนอนใน ICU และ จำนวนวันนอนโรงพยาบาล ในกลุ่ม Delay strategy พบว่ามีผู้ป่วย 70 ราย (29%) ที่มี spontaneous renal recovery*** และไม่ต้องรับการบำบัดทดแทนไต แต่ในทางกลับกันมีผู้ป่วย 41 ราย (17%) ที่มีภาวะที่มี life-threatening conditions ที่ต้อง emergency โดยในกลุ่มที่ต้องทำ emergency RRT เกิดครั้งหนึ่งของผู้ป่วยกลุ่มนี้ (28 ราย, 68%) เสียชีวิต

วิจารณ์การศึกษา IDEAL-ICU ด้านระเบียบวิธีวิจัยและการวิเคราะห์ทางสถิติ

สามารถแบ่งประเด็นที่น่าสนใจในการศึกษานี้ได้ดังนี้

1. Operational definition

ในการดำเนินการศึกษาคควรต้องมีการกำหนดคำจำกัดความอย่างเป็นรูปธรรมและนำไปจัดกลุ่มผู้ป่วยหรือวินิจฉัยภาวะต่างๆ ที่มีผลต่อการรักษาได้ เรียกว่า Operational definition ซึ่งมีผลทำให้สามารถจัดกลุ่มผู้ป่วยทั้ง

ตารางที่ 1. ตัวอย่าง Study definitions ใน IDEAL-ICU study²

<p>RIFLE classification- failure stage: at least one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serum Cr increase $\geq 200\%$ or GFR decrease $>75\%$ OR Serum Cr $\geq 4\text{mg/dL}$ (with an acute rise $\geq 0.5\text{ mg/dL}$) OR Urine Output $<0.3\text{ mL/kg/h}$ for 24 hours or anuria for 12 hours
<p>Criteria for emergency renal-replacement therapy: any one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hyperkalemia (potassium level $>6.5\text{ mmol per liter}$) - metabolic acidosis (pH <7.15) - fluid overload (extravascular fluid overload that was refractory to diuretics with pulmonary edema)
<p>Spontaneous renal recovery:</p> <p>defined as a decrease in creatinine level and a return of spontaneous urine output to $>1000\text{ ml per 24 hours}$ or $>2000\text{ ml per 24 hours}$ in patients receiving diuretics</p>

เกณฑ์การเข้าร่วมและคัดออก ร่วมทั้งการให้ intervention ได้ชัดเจนเป็นที่เข้าใจตรงกันและทำซ้ำได้โดยในการศึกษา นี้ผู้วิจัยได้กำหนดค่าจำกัดความของภาวะต่างๆ ดังแสดง ในตารางที่ 1 (บรรยายในส่วน Method ของบทความฉบับ เต็ม และ table S7 study definitions ใน supplementary appendix ทาง nejm.org)

โดย Definition ของ AKI ใน study นี้ใช้ RIFLE criteria ซึ่งเป็น criteria ที่นิยมใช้ในช่วงที่ทำการศึกษ โดยมีการพัฒนา criteria diagnosis ล่าสุดเป็น KDIGO criteria ซึ่งมี sensitivity สูงกว่า สำหรับ RIFLE-Failure stage ข้างต้น มี criteria ที่เป็น Serum Cr ≥ 4 mg/dL (with an acute rise ≥ 0.5 mg/dL) โดยมีได้กำหนดว่า acute arise ของ serum creatinine ในระยะเวลาเท่าใด ซึ่งได้มีการแก้

ภายหลังที่พัฒนาเป็น AKIN และ KDIGO criteria (ตาราง ที่ 2)

สำหรับ Criteria for emergency RRT ในข้อ fluid overload refractory to diuretics ในการศึกษานี้มีได้ มีการกำหนด operational definition ว่าต้องใช้ diuretic ที่ dose เท่าใดและประเมินที่ระยะเวลาเท่าใด เช่นเดียวกับ เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ spontaneous renal recovery ที่มีได้ ระบุว่าค่า serum creatinine ต้องลดลงเท่าใด

สิ่งสำคัญของการให้ค่าจำกัดความคือ Misclassification bias คือผู้ป่วยถูกจัดอยู่ในกลุ่มการรักษา คือ Early และ Delay RRT ไม่ตรงตามที่ได้กำหนดไว้ โดย การศึกษานี้ได้กำหนดว่าผู้ป่วยที่ได้รับการจัดกลุ่ม Early ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตหลังจากวินิจฉัย AKI-RIFLE

ตารางที่ 2. AKI definitions ต่างๆ (คัดลอกจาก supplementary appendix ของการศึกษา IDEAL ICU²)

Comparison of RIFLE, AKIN and KDIGO Acute Kidney Injury Classifications			
Classifications	RIFLE	AKIN	KDIGO
Definition of AKI	SCr increase $\geq 50\%$ from baseline * within 7 days or UO < 0.5 mL/kg/h for 6 hours	SCr increase $\geq 50\%$ from baseline or ≥ 0.3 mg/dL within 48 hours or UO < 0.5 mL/kg/h for 6 hours	SCr increase from baseline ≥ 0.3 mg/dL within 48 hours or $\geq 50\%$ within 7 days or UO < 0.5 mL/kg/h for 6 hours
Staging	RIFLE-Risk SCr increase $\geq 50\%$ or GFR decrease $> 25\%$ or UO < 0.5 mL/kg/h for 6 hours	AKIN stage 1 SCr increase $\geq 50\%$ or ≥ 0.3 mg/dL or UO < 0.5 mL/kg/h for 6 hours	KDIGO stage 1 SCr increase from baseline ≥ 0.3 mg/dL within 48 hours or $\geq 50\%$ within 7 days or UO < 0.5 mL/kg/h for 6 hours
	RIFLE-Injury SCr increase $\geq 100\%$ or GFR decrease $> 50\%$ or UO < 0.5 mL/kg/h for 12 hours	AKIN stage 2 SCr increase $\geq 100\%$ or UO < 0.5 mL/kg/h for 12 hours	KDIGO stage 2 SCr increase $\geq 100\%$ or UO < 0.5 mL/kg/h for 12 hours
	RIFLE-Failure SCr increase $\geq 200\%$ or GFR decrease $> 75\%$ or SCr ≥ 4 mg/dL (with an acute rise ≥ 0.5 mg/dL) or UO < 0.3 mL/kg/h for 24 hours or anuria for 12 hours	AKIN stage 3 SCr increase $\geq 200\%$ or SCr ≥ 4 mg/dL (with an acute rise ≥ 0.5 mg/dL) or need for RRT or UO < 0.3 mL/kg/h for 24 hours or anuria for 12 hours	KDIGO stage 3 SCr increase $\geq 200\%$ or SCr ≥ 4 mg/dL \ddagger or need for RRT or UO < 0.3 mL/kg/h for 24 hours or anuria for 12 hours
	RIFLE-Loss Need for RRT for > 4 weeks		
RIFLE-End stage Need for RRT for > 3 months			

AKI denotes acute kidney injury; RIFLE, risk of renal failure, injury to the kidney, failure of kidney function, loss of kidney function, and end-stage renal failure; AKIN, Acute Kidney Injury Network; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcome; SCr, serum creatinine; UO, urinary output; GFR, glomerular filtration rate; RRT, renal replacement therapy.

Failure stage ภายใน 12 ชั่วโมง ส่วนกลุ่ม Delay จะได้รับการบำบัดทดแทนได้หลังจากวินิจฉัย AKI-RIFLE Failure stage 48 ชั่วโมง หรือ ก่อน 48 ชั่วโมงในกรณีที่มี ต่อเมื่อมี emergency indication

จากผลการศึกษา median time from diagnosis of RIFLE-F AKI to RRT ของกลุ่ม Early คือ 7.6 ชั่วโมง (IQR 4.4-11.5) ส่วนกลุ่ม delay คือ 51.5 ชั่วโมง (IQR 34.6-59.5) ซึ่งตรงตามคำจำกัดความที่กำหนดไว้ โดยมี 41 ราย (17%) ในกลุ่ม delay ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตก่อน 48 ชั่วโมง เนื่องจากมี emergency indication นอกจากนี้ผู้ทำการศึกษาได้รายงานใน supplementary appendix table S10 เกี่ยวกับ protocol violation ว่ามีผู้ป่วยส่วนหนึ่งในกลุ่ม delay RRT ได้รับการบำบัดทดแทนไตก่อน 48 ชั่วโมง โดยตามความเห็นของแพทย์ผู้ทำการรักษาโดยมีได้มีภาวะ emergency indication ที่ระบุไว้ตอนแรกจำนวน 11 ใน 242 ราย ในจำนวนนั้นมี 2 รายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตก่อนเวลา 12 ชั่วโมง นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยในกลุ่ม Early RRT ที่ควรต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตภายใน 12 ชั่วโมงแต่ไม่ได้รับจำนวน 51 ใน 246 รายด้วยเหตุผลต่างๆ

จากข้างต้นจะเห็นได้ว่ามีความทับซ้อนกันของช่วงเวลาในการเริ่มการบำบัดทดแทนไตของทั้งสองกลุ่ม การศึกษาอาจมีความเสี่ยงในการ misclassification ผู้ป่วยผิดไปจากกลุ่มที่ได้รับการ randomization ไว้แต่แรก โดยตามหลักการ intention-to-treat analysis ผู้ป่วยจะต้องถูกวิเคราะห์ตามกลุ่มที่ถูก randomization ไม่ว่าจะได้รับการรักษาไม่ตรงตาม protocol ก็ตาม ซึ่งการวิเคราะห์ลักษณะนี้ มีข้อดีคือสามารถแสดงประสิทธิผลของการรักษา (efficacy) ที่เป็นไปตามที่สุ่มไว้และคงคุณสมบัติที่สำคัญของทั้งสองกลุ่มที่ได้รับการ randomization มาด้วย แต่หากมีจำนวนผู้ป่วยที่ไม่ทำตาม protocol จำนวนมากอาจทำให้สรุปผลผิดได้เช่นกัน ซึ่งอาจใช้การวิเคราะห์อีกวิธีหนึ่งคือ per-protocol analysis ซึ่งจะพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตาม protocol เท่านั้น ร่วมด้วย โดยการทำ

per-protocol analysis มีประโยชน์เพื่อเปรียบเทียบผลที่แท้จริงของการทำตาม protocol ที่วางไว้อย่างเคร่งครัด ทั้งในด้านประสิทธิผลและผลข้างเคียงของการรักษา ผู้อ่านบทความจึงต้องใช้วิจารณญาณในการพิจารณาการวิเคราะห์แบบต่างๆ รวมทั้งตรวจสอบอัตราของ protocol violation ในการศึกษาค้นคว้าเพื่อประกอบการวิเคราะห์และวิจารณ์ผลการศึกษา

2. Trial design and risk of biases

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ open-label คือ มิได้มีการปกปิด (blind) การรักษาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม อันเนื่องมาจากลักษณะของ intervention ไม่สามารถปกปิดได้ ความเสี่ยงต่อ bias ในการศึกษาแบบ open-label นี้คือ

2.1 Performance bias: เนื่องจากไม่มีการปกปิดว่าผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มการรักษาใด จึงมีโอกาสที่ผู้รักษาจะให้การรักษาผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มแตกต่างกันได้ ซึ่งอาจมีผลต่อ outcome ของการศึกษาได้ หรือในกรณีการศึกษาที่การปฏิบัติตัวของผู้ป่วยมีผลต่อ outcome หากผู้ป่วยทราบตัวตนอยู่ในกลุ่มการรักษาใดอาจมีแนวโน้มในการปฏิบัติตัวที่แตกต่างกัน กรณีการศึกษา IDEAL-ICU อาจมีผลในฝั่งแพทย์ผู้รักษาใน ICU อาจให้การรักษาผู้ป่วยที่ทราบแล้วว่าอยู่ในกลุ่ม early หรือ delay แตกต่างกันได้

2.2 Detection bias: กรณีที่ outcome ของการศึกษาได้จากการประเมินของผู้ศึกษาหากไม่มีการปกปิดกลุ่มการรักษา ผู้ประเมินอาจมีอคติในการประเมินผลการรักษาในแต่ละกลุ่มแตกต่างกันได้ แต่ในกรณี IDEAL ICU study ซึ่ง primary outcome เป็น hard outcome คือ mortality จึงไม่มีผลกับ bias ชนิดนี้

3. Randomization by minimization technique⁵

การสุ่มตัวอย่าง (randomization) ในการศึกษานั้นมีจุดประสงค์เพื่อลดความแตกต่างของคุณลักษณะทางคลินิกระหว่างกลุ่มการทดลองต่างๆ ซึ่งอาจมีอิทธิพลต่อผลการศึกษาที่สนใจ และลดโอกาสการเกิดอคติในการจัดกลุ่ม (selection bias) โดยทั่วไปหากต้องการให้กลุ่มการ

ทดลองแต่ละกลุ่มมีคุณลักษณะที่อาจมีอิทธิพลต่อผลการรักษาที่คล้ายกันมักใช้การสุ่มตัวอย่างเป็นชั้น (Stratified randomization) โดยกำหนดปัจจัย 1-2 ปัจจัยเพื่อทำการแบ่งชั้นของตัวอย่างให้เท่าๆกันทุกกลุ่ม แต่มีข้อจำกัดคือหากมีขนาดตัวอย่างน้อย (น้อยกว่า 100 ราย) หรือจำนวนคุณลักษณะที่ต้องการแบ่งชั้นจำนวนมากและการวิจัยแบบ multicenter ซึ่งสุ่มตัวอย่างจากส่วนกลางโดยแบ่งชั้นตาม center ต่างๆด้วย อาจทำให้ได้จำนวนตัวอย่างในแต่ละชั้นน้อยจนไม่เพียงพอในการวิเคราะห์ทางสถิติ

วิธีการสุ่มแบบ Minimization technique⁶ ซึ่งใช้ในการศึกษา IDEAL-ICU นี้เป็นการสุ่มตัวอย่างที่ปรับให้กลุ่มการทดลองแต่ละกลุ่มมีจำนวนสมดุลกัน โดยที่คุณลักษณะที่อาจมีอิทธิพลต่อผลการรักษาไม่แตกต่างกันได้ โดยถือเป็นการสุ่มประเภทปรับได้ (Adaptive randomization) คือโอกาสที่จะถูกเลือกให้เข้ากลุ่มต่างๆ ของผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกเข้าการศึกษา ณ เวลาใดเวลาหนึ่งแตกต่างกันไป ตามจำนวน และ คุณลักษณะที่กำหนดไว้ก่อนแล้วของผู้ที่ถูกสุ่มมาแล้วก่อนหน้าคล้ายเป็นการถ่วงน้ำหนัก เพื่อให้จำนวนตัวอย่างสมดุลกันมากที่สุดระหว่างกลุ่ม

ยกตัวอย่างในการศึกษา IDEAL-ICU นี้ใช้ 5 ปัจจัย คือ center, age, SOFA score, site of infection (lung, digestive, urinary tract, bloodstream) และ type of infection (community vs hospital acquired) โดย สมมติมีผู้ป่วยอยู่ในการศึกษาก่อนหน้าแล้ว 19 คน ตามตารางที่ 3 โดยมีคุณลักษณะดังตารางที่ 1 (ข้อมูลตามตารางเป็นข้อมูลสมมติเพื่ออธิบายวิธี minimization เท่านั้น) หากผู้ป่วยคนที่ 20 อายุ 50 ปี มาจาก center A และมี SOFA score >15 เป็น hospital acquired pneumonia ถ้าใช้วิธี minimization จะถูกจัดเข้าในกลุ่ม Control

ตารางที่ 3. ตัวอย่างการสุ่มตัวอย่างแบบ minimization

		Treatment (N=15)	Control (N=14)
Center	A	8	5
	B	7	9
Age	>60	10	10
	<= 60	5	4
SOFA score	>15	7	3
	<=15	8	11
Site	Lung	3	2
	Digestive	4	4
	Urinary	5	3
	Bloodstream	3	5
Type	Hospital	8	7
	Community	7	7

โดยวิธี minimization นี้เหมาะกับการศึกษาที่มีจำนวนตัวอย่างน้อย (< 100) และทราบคุณลักษณะที่มีอิทธิพลต่อผลการรักษาโดยมีข้อดีคือสามารถกระจายให้กลุ่มการศึกษาแต่ละกลุ่มมีคุณลักษณะคล้ายกันคล้าย stratified randomization แต่มีการถ่วงน้ำหนักให้จำนวนตัวอย่างแต่ละกลุ่มสมดุลกันด้วยแม้จะมีขนาดตัวอย่างน้อย

4. Primary outcome and Intention-to-treat principles⁷

Primary outcome ที่ใช้ในการศึกษานี้คือ 90-day all-cause mortality ซึ่งมีข้อดีคือเป็นผลทางคลินิกที่เป็น hard outcome ไม่มีความผิดพลาดและคลาดเคลื่อนในการประเมิน สำหรับระยะเวลา 90 วันจากการทบทวนวรรณกรรมต่างๆ ที่ศึกษาผู้ป่วยในภาวะวิกฤติ พบว่าจุดตัดชัดเจนว่าควรใช้การประเมินที่ระยะเวลาเท่าใด แต่การประเมินที่ระยะเวลานานขึ้นอาจแสดงถึงความยั่งยืน (sustainable) ของผลการรักษา

การวิเคราะห์ผลการศึกษาค้นคว้าด้วยหลักการ intention-to-treat คือวิเคราะห์ผลการรักษาของผู้ป่วยตามกลุ่ม การศึกษาที่ได้รับการสุ่มตัวอย่างมาตอนแรก ไม่ว่าจะได้รับการรักษาตรงตามนั้นหรือไม่ เป็นหลักการที่แนะนำในการศึกษาประสิทธิผลของการรักษา (efficacy) ที่เป็นไปตามที่สุ่มไว้จริง แม้จะได้หรือไม่ได้รับการรักษาตามกลุ่ม นั้นๆก็ตาม เพื่อคงความสมดุลของคุณลักษณะทางคลินิก ระหว่างกลุ่ม

สำหรับการวิเคราะห์ทางสถิติสำหรับ primary outcomes ซึ่งเป็น proportion จึงใช้ chi-square test ซึ่งมีความเหมาะสม สำหรับการ นำปัจจัยต่างๆ (prognostic factor) ที่มีผลต่อ outcome ในการศึกษาครั้งนี้มาวิเคราะห์ ร่วมด้วย ใช้วิธี logistic regression ซึ่งสามารถดูปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อ outcome นอกจากตัวแปรที่เราสนใจในการ ศึกษาคือ early และ delay RRT สำหรับกำหนด significance level ที่ 0.05 ซึ่งนิยมทำในการศึกษาทางคลินิกทั่วไป ซึ่งเหมาะสมแล้ว สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูล baseline characteristics จำเป็นต้องแยกว่าข้อมูลนั้นๆมีการกระจาย (distribution) แบบใด ซึ่งมีผลต่อการเลือกการแสดงผล และการทดสอบทางสถิติ ในการศึกษานี้ข้อมูล time from documentation of acute kidney injury to initiation of renal-replacement therapy, the length of ICU and hospital stay, and the number of days free of mechanical ventilation, vasopressors, and renal-replacement therapy ซึ่งมีการกระจายไม่เป็น normal distribution จึงแนะนำให้เสนอเป็น ค่ามัธยฐาน (Median) และแสดงการกระจายเป็น Interquartile range (IQR) โดยการทดสอบต้องเป็นการทดสอบ สำหรับข้อมูลที่กระจายไม่เป็น normal distribution (non-parametric test) โดยการศึกษาเลือกใช้ Mann-Whitney U test

5. Interim analysis

ในการศึกษานี้มีการระบุว่ามีการทำการวิเคราะห์ ระหว่างทางโดยได้วางแผนไว้ก่อนจะเริ่มการศึกษาแล้ว

(planned interim analysis) จำนวน 2 ครั้ง โดยประเมิน 90-day mortality ของทั้งสองกลุ่มในขณะนั้นๆ โดยการทำการ interim analysis มีวัตถุประสงค์หลักในการประเมิน treatment effect และ safety effect เพื่อที่จะพิจารณาหยุดการ ศึกษาก่อนที่จะได้จำนวนตัวอย่างที่กำหนดในกรณีที่ผลการรักษาออกมาแตกต่างกันชัดเจนหรือมีผลข้างเคียงหรืออันตรายในการศึกษาที่รุนแรงเกินกว่าที่กำหนดไว้เพื่อ ความปลอดภัยของผู้ป่วย รวมทั้งกรณีที่ไม่สามารถพบ ความแตกต่างได้ชัดเจน (Futility) โดยมีประเด็นทางสถิติ คือการวิเคราะห์ข้อมูลระหว่างหลายครั้ง (multiple analysis) จะทำให้เกิดปัญหาทางสถิติอันเนื่องมาจากการทดสอบ สมมติฐานหลายครั้งทำให้โอกาสในการสรุปผิด (Type I error; a) เพิ่มขึ้นตามจำนวนครั้งที่ทำการทดสอบ จึงต้อง มีการแก้ไขด้วยวิธีการทางสถิติต่างๆ เพื่อลดโอกาสการ สรุปผิดในการ interim ครั้งนั้นๆ โดยในการศึกษา IDEAL ICU นี้ใช้วิธีการของ Peto⁶ โดยกำหนดค่า alpha ที่ ใช้ในการ interim analysis ไว้ที่ 0.0001 เพื่อให้เกิด type I error น้อยที่สุดและไม่มีส่วนต่อ significance level ของ final analysis นอกจากวิธีของ Peto แล้ว ยังมีวิธีทางสถิติอื่นๆ ที่ใช้ในการทำ multiple analysis ได้แก่ Pocock และ Obrien Fleming⁷ ซึ่งมีรายละเอียดการปรับค่า a ในการทดสอบ แต่ละครั้งแตกต่างกัน สามารถศึกษาเพิ่มเติมได้จาก ตำราทางชีวสถิติ

โดยหลังจาก interim analysis ครั้งที่ 2 (after 393 inclusions followed until day 90) เนื่องจากคำนวณ conditional power ได้ 51.44% ซึ่งการศึกษาต่อไปอาจไม่สามารถพบความแตกต่างของผลการรักษาทั้งสองกลุ่ม (futility) จึงหยุดทำการศึกษาก่อนกำหนด

วิจารณ์การศึกษา IDEAL-ICU ทางด้านผลทางคลินิกและการนำไปใช้

การบำบัดทดแทนไต (Renal replacement therapy) เป็นการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน

รุนแรง ในผู้ป่วยที่มีภาวะ emergency life threatening condition ดังกล่าวข้างต้นมีข้อบ่งชี้ชัดเจนในตัดสินใจการเริ่มการบำบัดทดแทนไตตามคำแนะนำมาตรฐานในปัจจุบัน แต่สำหรับผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่ยังไม่มีภาวะดังกล่าวยังเป็นที่ยกเถียงกันในประเด็นเรื่องระยะเวลาการเริ่มการบำบัดทดแทนไต โดยในกลุ่มเริ่มบำบัดทดแทนไตเร็ว (early initiation) อาจได้ประโยชน์⁹ ในการปรับสมดุลเกลือแร่ กรดด่างและสารน้ำ รวมทั้งในผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis การเป็นการกรองสารพิษบางชนิดออกซึ่งทาง

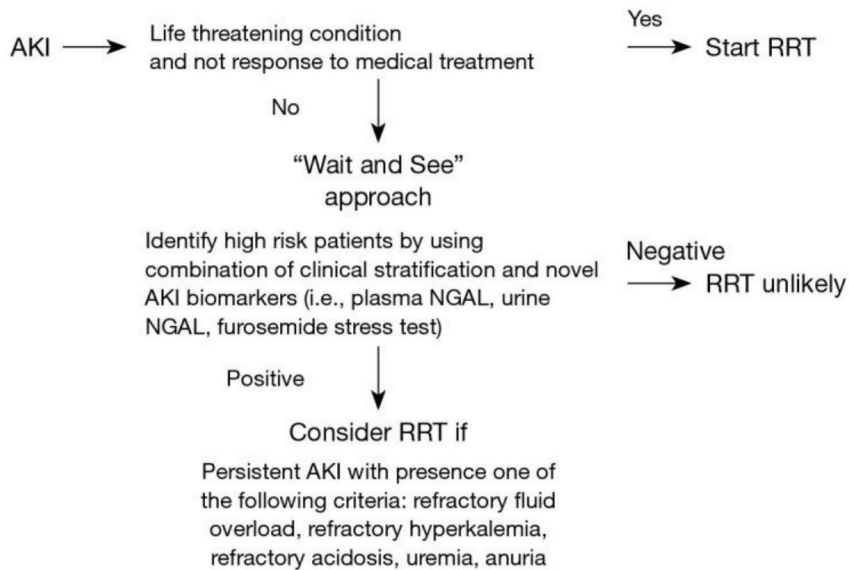
ทฤษฎีอาจลดความรุนแรงของภาวะอักเสบในร่างกายได้ (systemic inflammatory response; SIRS) แต่ในทางกลับกันอาจมีผู้ป่วยบางรายซึ่งเมื่อติดตามไปมีการกลับมาทำงานของไตได้เอง (spontaneous renal recovery) ซึ่งอาจได้รับการบำบัดทดแทนไตโดยไม่จำเป็นและอาจลดโอกาสการฟื้นของไตได้รวมทั้งอาจพบภาวะแทรกซ้อนที่ไม่จำเป็นจากการใส่สายสวนหลอดเลือดและภาวะความดันโลหิตต่ำจากการบำบัดทดแทนไต

ตารางที่ 4. เปรียบเทียบการศึกษา IDEAL-ICU, ELAIN และ AKIKI

Study	ELAIN ¹¹ JAMA 2016	AKIKI ¹⁰ NEJM 2016	IDEAL-ICU ² NEJM 2018
Method	Single center RCT	Multicenter RCT	Multicenter RCT
Population	231 KDIGO stage 2 with plasma NGAL>150 ng/ml Post-op 94.8%	620 KDIGO stage 3 with ventila- tor/Catecholamine Sepsis 79.5%	488 RIFLE, failure stage Septic shock 100%
SOFA score	15.8	10.9	12.3
Early RRT	Within 8 h after Dx	Within 6 h after Dx	Within 12 h after Dx
Delayed RRT	Within 12 h of Dx (RRT 91%)	RRT indication (RRT 51%)	After 48 h of Dx Emergency conditions (RRT 62%)
Time to RRT	6 vs 25 h	2 VS 57 h	7 vs 51 h
Mode of RRT	CRRT 100%	IHD 50%, CRRT 30%	IHD 34%, CRRT 46%, both 20%
Primary outcome	90-d mortality:38% vs 55% p=0.03	60-d mortality:49% vs 50% (NS)	90-d mortality:58% vs 54% (NS)
Secondary outcomes	Early RRT - Shorter RRT, MV duration and hospital length of stay - More renal recovery	Early RRT - Delayed diuresis - Higher CRBSI	Early RRT - Shorter RRT free day

มีการศึกษาขนาดใหญ่ก่อนหน้านี้ซึ่งศึกษาเกี่ยวกับผลระยะเวลาในการเริ่มการบำบัดทดแทนไตตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2016 สองการศึกษา ได้แก่ AKIKI study¹⁰ และ ELAIN study¹¹ ซึ่งผลการศึกษาออกมาแตกต่างกันคือใน ELAIN study พบว่ากลุ่ม Early RRT มีอัตราการเสียชีวิตที่ 90 วันต่ำกว่ากลุ่ม Delay อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (38% vs 55%; p = 0.03) โดยประชากรส่วนใหญ่ของการศึกษา (94%) เป็นผู้ป่วยหลังการผ่าตัดโดยเกือบครึ่งหนึ่งเป็นหลังการผ่าตัดหัวใจ (Cardiac surgery 47%) และอีกข้อสังเกตหนึ่งคือ ELAIN study ได้นำผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory fluid overload มาเข้าการศึกษาด้วย ส่วน AKIKI study ซึ่งมีผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภาวะ sepsis 79.5% ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิตที่ 60 วันของทั้งสองกลุ่ม (49% vs 50%) แต่อย่างไรก็ตาม นอกจากกลุ่มประชากรแล้วยังมีความแตกต่างของคำจำกัดความของกลุ่ม Early และ Delay initiation ในทั้งสองการศึกษาเทียบกับการศึกษา IDEAL-ICU (รายละเอียดดังตารางที่ 2)

จากการศึกษา IDEAL-ICU ยังไม่พบความแตกต่างของ 90-day mortality เมื่อเทียบกับ Delay strategy โดยพบว่าในกลุ่ม Delay strategy มีผู้ป่วยถึง 29% ที่ไม่มีการฟื้นตัวของไตเองโดยไม่ต้องทำการบำบัดทดแทนไต แต่มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ต้องเริ่มบำบัดทดแทนไตฉุกเฉิน ซึ่งในกลุ่มนี้มีอัตราการเสียชีวิตที่สูงมากถึง 68% ซึ่งคล้ายกับผลการศึกษาของ AKIKI study ที่กลุ่ม Delay มี 51% ที่ไม่ต้องรับการบำบัดทดแทนไต ซึ่งในกลุ่มนี้มีอัตราการเสียชีวิตต่ำที่สุด ส่วนกลุ่ม Delay ที่ต้อง RRT มีอัตราการเสียชีวิตสูงสุดเมื่อเทียบกับกลุ่ม Early, และ Delay ที่ไม่ต้องบำบัดทดแทนไต คือ 61.5% vs 48.5% vs 37.1% ตามลำดับ อย่างไรก็ตามจาก baseline characteristics ที่บรรยายในผลการศึกษา มิได้กล่าวถึงระยะเวลาและความเหมาะสมของการให้ยาต้านจุลชีพ (Antibiotics, timing and appropriateness) ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis



แผนภูมิที่ 1. แนวทางการพิจารณาเริ่มการบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน (RRT, Renal replacement therapy; FST, furosemide stress test; NGAL, Neutrophil gelatinase associated lipocalin; AKI, Acute kidney injury) คัดลอกจากเอกสารอ้างอิงที่ 12

จากข้างต้น หากสามารถจำแนกผู้ป่วยในกลุ่ม Delay strategy ที่น่าจะได้รับประโยชน์จากการบำบัดทดแทนไตก่อนที่จะมีภาวะช็อกเจน ออกจากผู้ป่วยที่น้ำจะมีการฟื้นตัวของไตได้แต่เนิ่นๆ น่าจะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยลงได้ โดยมีการศึกษาการที่จะแยกผู้ป่วยข้างต้น¹² เช่น การใช้การประเมินทางคลินิกอย่างต่อเนื่อง หรือ Biomarker เช่น plasma และ urine neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL)¹³ หรือการใช้ furosemide stress test(FST)¹⁴ ซึ่งได้ผลดีในการพยากรณ์ว่าผู้ป่วยจะมีความจำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตหรือไม่ (ภาพที่ 1, และศึกษารายละเอียดเพิ่มเติมได้จากเอกสารอ้างอิงที่ 12-14)

สรุปสำหรับการนำไปใช้ทางคลินิกในการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะ AKI คือพิจารณาเริ่มการบำบัดทดแทนไตทันที ในผู้ป่วยที่มี life-threatening condition ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา หากไม่มีภาวะดังกล่าวจากหลักฐานในปัจจุบันยังไม่พบประโยชน์ชัดเจนของ Early RRT โดยผู้ป่วยที่มีภาวะ AKI ทุกรายควรได้รับการติดตามเฝ้าระวังภาวะที่จะมีข้อบ่งชี้ในการบำบัดทดแทนไตอย่างใกล้ชิด โดยอาจใช้ Biomarker หรือการทดสอบเช่น Furosemide stress test ร่วมกับการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาอย่างต่อเนื่องเพื่อที่จะสามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยได้อย่างดียิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

- Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015;41:1411-23.
- Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *New England Journal of Medicine* 2018;379:1431-42.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-12.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
- พรณี ปิติสุทธิธรรม ชฟ. ตำราการวิจัยคลินิก ฉบับปรับปรุงใหม่: Textbook of Clinical Research Fourth Edition; Revised and Expanded. กรุงเทพฯ: อมรินทร์พริ้นติ้งแอนด์พับลิชชิ่ง; 2561.
- Scott NW, McPherson GC, Ramsay CR, Campbell MK. The method of minimization for allocation to clinical trials. a review. *Control Clin Trials* 2002;23:662-74.
- Hernan MA, Hernandez-Diaz S. Beyond the intention-to-treat in comparative effectiveness research. *Clin Trials* 2012;9:48-55.
- Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer* 1976;34:585-612.
- Wald R, Bagshaw SM. The timing of renal replacement therapy initiation in acute kidney injury: is earlier truly better?*. *Crit Care Med* 2014;42:1933-4.
- Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *New England Journal of Medicine* 2016;375:122-33.
- Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstadt H, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *Jama* 2016;315:2190-9.
- Srisawat N, Tangvoraphonchai K, Lumlertgul N, Tungsanga K, Eiam-Ong S. Role of acute kidney injury biomarkers to guide renal replacement therapy initiation, what we learn from EARLY-RRT trial and FST trial? *J Thorac Dis* 2018;10:E835-e8.
- Srisawat N, Murugan R, Lee M, Kong L, Carter M, Angus DC, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts recovery from acute kidney injury following community-acquired pneumonia. *Kidney Int* 2011;80:545-52.
- Lumlertgul N, Peerapornratana S, Trakarnvanich T, Pongsittisak W, Surasit K, Chuasuwana A, et al. Early versus standard initiation of renal replacement therapy in furosemide stress test non-responsive acute kidney injury patients (the FST trial). *Crit Care* 2018;22:101.

Clinicopathological conference

ปิดิพงศ์ กิจรัตนกุล*
มนตรีรวี ทุมโฆสิต**
ประสิทธิ์ เผ่าทองคำ***

ผู้ป่วยหญิงไทยโรค อายุ 23 ปี ไม่ได้ประกอบอาชีพ ภูมิลำเนา จังหวัดเชียงใหม่ ที่อยู่ปัจจุบัน จังหวัดกรุงเทพมหานคร เชื้อชาติไทย สัญชาติไทย ศาสนาพุทธ รับประทานยาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นครั้งที่ 5 ประวัติได้จากผู้ป่วย และเวชระเบียน เชื้อถือได้มาก

CC: เรียกไม่รู้สีกตัว 15 นาที ก่อนมาโรงพยาบาล
PI: Status เดิม on home BIPAP สลับกับ O2 cannula
13 วัน PTA ไม่มีเสมหะเหลือง ปริมาณมากขึ้น คัดจมูก มีน้ำมูกสีเหลือง ไม่มีไข้ ไม่เหนื่อย อาการไอเป็นตลอดทุกวัน แต่สามารถขับเสมหะออกมาเองได้ วัด SpO₂ ที่บ้านได้ 85-90% ไม่ได้ไปพบแพทย์ที่ไหน เนื่องจากการไอคงที่เท่าเดิมตลอด
12 ชั่วโมง PTA เริ่มหายใจเหนื่อยมากขึ้น มารดาวัด SpO₂ ที่บ้านได้ 65% (Baseline 82-85%) มารดาปรับ BiPAP - IPAP 19 -> 28 อาการไม่ดีขึ้น ยังเหนื่อยและไอมากอยู่
4 ชั่วโมง PTA มารดาสังเกตว่าซึมลง หลับลึกขึ้น แต่ยังพอเรียกลืมตา
15 นาที PTA ผู้ป่วยเริ่มเรียกไม่รู้สีกตัว จึงโทรเรียกรถพยาบาล ไปที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

At โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

Cardiac arrest: EKG เป็น slow rate PEA ได้รับการทำ CPR 6 นาที และ on ETT พบเสมหะเหลืองข้นปริมาณมาก หลังจากนั้น ผู้ป่วยตื่นรู้สีกตัวดี ทำตามสั่งได้

BP 70/40, PR 110/min, BT 38 °C, RR 24/min

Lungs: wheezing + secretion sound BL

ABG at ward: pH 7.34, PaCO₂ - 84, PaO₂ 116, HCO₃ 45

CBC: Hb 9.9, Hct 36.8, WBC 4100, N 77, ANC 3157, Plt 291000

Imp: Pneumonia with septic shock, Cardiac arrest from CO₂ retention

Management: IV resuscitation, Norepinephrine >> off within 2 days, Imipenem *14 days, Mechanical ventilation >> off within 5 days

* สาขาวิชาอายุรศาสตร์ปริทัศน์การ
และผู้ป่วยนอก

ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** สาขาวิชาสูติวิทยา
ภาควิชา/ฝ่ายรังสีวิทยา
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*** สาขาวิชาเวชพันธุศาสตร์และจีโนมิกส์
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Sputum C/S: *P.aeruginosa*, H/C : NG *II

F/U CBC: Hb 7.7, Hct 27, WBC 2400, N 24,

ANC 580, Plt 544000

Management: G-CSF

จากนั้นจึงส่งตัวมาโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อรักษาต่อ และทำ lung transplant

on BIPAP: IPAP 25, EPAP 5, RR 24 สลับกับ O2 cannula 3-5 LPM, TV 250-300 ml, SpO2 90%

Past history

1. Chronic bronchiectasis with sinusitis

- เริ่มมีปัญหาคัดเชื้อในระบบการหายใจ ตั้งแต่อายุ 2 ขวบ ต้องเข้าโรงพยาบาลรับการรักษา ทุก 2-3 เดือน จนถึงปัจจุบัน (สรุปในตาราง)

- มีประวัติ recurrent pneumothorax s/p Rt pleurodesis ปี 2554, VATS ปี 2556

- มีประวัติ recurrent pneumonia เกือบทุกปี sputum culture ขึ้นเชื้อ *P. aeruginosa*

2. Isolated leukopenia

- ตรวจพบเม็ดเลือดขาวต่ำตั้งแต่เด็ก

- ตามประวัติ CBC: WBC 1200-6600x10⁶/L,

ANC 56-6840 x10⁶/L

SH/FH

- ไม่สูบบุหรี่, ไม่ดื่มสุราม ปฏิเสธประวัติใช้สารเสพติด

- ปฏิเสธประวัติคนในครอบครัวมีอาการคล้ายผู้ป่วย

Growth & Development

- Normal labor, BW 3500 g โรงพยาบาลมหาราชนคร เชียงใหม่

- ได้รับวัคซีนครบตามกำหนด, พัฒนาการอยู่ในเกณฑ์ปกติ

- เป็นหวัดบ่อยๆ ไม่สบาย 3-4 ครั้งต่อปี เริ่มเป็นหวัดตอน อายุ 2 ปี

- ตัวเตี้ยกว่าเพื่อนในห้อง เรียนหนังสือในระดับปานกลาง เกรด 2-3

Current medication

- Seretide (25/250) 2 puff bid, Azithromycin (250) 1 tab po OD pc q MON, WED, FRI, Doxofylline (400) 0.5 tab po bid pc, Folic (5) 1 tab po OD pc, Montelukast (10) 2 tab po hs, Loratadine (10) 1 tab po OD pc

Physical examination

An adolescent thin Thai female, normal consciousness

V/S temp 37.3 °C BP 100/50 mmHg HR 100/min RR 24/min O2 sat 92% (BiPAP)

Skin: no rash, no petechiae, no ecchymoses

HEENT: no pale conjunctivae, no injected conjunctivae, no icteric sclerae, low nasal bridge, exophthalmos

Respiratory system: normal chest contour, equal breath sound, coarse crepitation both lungs

Cardiovascular system: no jugular vein engorgement, tachycardia with full and regular pulses, apical impulse at 5th ICS/MCL, RV heaving, loud P2, no thrill, no murmur
Abdomen: active bowel sound, soft, no tenderness, liver span 10 cm, splenic dullness negative

Musculoskeletal: clubbing of fingers, no pitting edema, no joint swelling, no joint deformities

Neurological exam: E4M6V5, well cooperative

Cranial nerves – intact, Motor: grossly normal, Reflex:

DTR: 2+ all Sensory: intact

Long tract signs: no clonus; plantar response of Babinski's sign

Cerebellum: no truncal ataxia, no dysidiadochokinesia,

Finger to nose test intact

Investigations

- CBC: Hb 9.1 g/dL Hct 32.7 % MCV 76.4 fl
MCH 21.1 pg MCHC 27.7 g/dL RDW 15% WBC 3760/
μL (N 50.1% L 42% M 4.9% Eo 2.8% B 0.2%) platelets
335,000/μL

- BUN 12 mg/dL Cr 0.26 mg/dL Na 138 mmol/L
K 4 mmol/L Cl 89 mmol/L HCO₃ 38 mmol/L

- Corrected Calcium 9.1 mg/dL Mg 0.85
mmol/L PO₄ 5.3 mg/dL

- AST 15 U/L ALT 5 U/L ALP 106 U/L TB
0.25 mg/dL DB 0.17 mg/dL albumin 3.7 g/dL

- UA: pale yellow, sp.gr. 1.013, pH 7.0, protein
negative, glucose negative, RBC 0-1 cell/HPF, WBC 0
cell/HPF, squamous epi. 0 /HPF

- ABG: pH 7.335, pCO₂ 65.7 mmHg, pO₂ 79
mmHg, SpO₂ 94.2%, lactate 0.5 mmol/L

Bone marrow aspiration: normal cellularity, a slightly
megakaryocyte, M:E = 4:1 Myeloid slightly increase esp
myelocyte stage, increase histiocyte and hemophagocytic
activity DDx : IAHS (Infection associated hemophago-
cytic syndrome), Acute leukemia

Special laboratory:

CMI:

1. Amount: Leukocyte Flow cytometry

WBC count 1550/uL, Total lymphocyte 800/uL, CD3
672/uL, CD4 464/uL, CD8 216/uL

CD 19 = 4%, CD 56 = 13%

2. Function

PHA stimulation test – negative, Skin test for tetanus,
candida, tuberculin – no reaction

HMI:

1. Amount

Serum immunoglobulin level

IgG 1310 mg/dL (548-1768), IgG1 1060 mg/dL (280-
800), IgG2 223 mg/dL (85-330), IgG3 177 mg/dL
(24-120), IgG4 23.1 mg/dL (5-125), IgM 106 mg/dL
(45-153), IgA 435 mg/dL (78-322)

Total IgE 68.5 IU/mL

2. Function

AntiHBs – negative, Anti-pneumococcal Ab – positive

Complement:

CH50 29.6 U/mL (19-40)

C3 92 mg/dL (76-171)

C4 28.3 mg/dL (10-40)

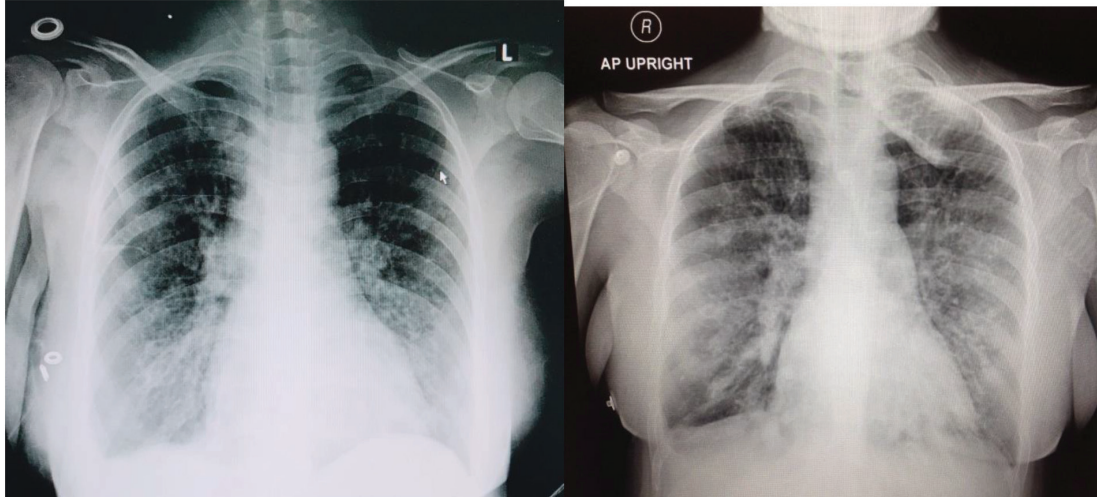
Serology:

AntiHIV – negative, HBsAg – neg, AntiHBs
– neg, Anti HBc – neg (Post HBV vaccination)

Anti HCV – neg, VDRL (RPR) – non-reactive,
TPHA (TP-PA) – non-reactive

ANA – 1:80, Anti-SS-A < 20, Anti-SS-B < 20,
Rheumatoid factor < 10.6

CXR:



1 year later

Discussion

อ.นพ.เป็ดพิงศ์ กิจรัตนกุล

จากประวัติ ผู้ป่วยมี recurrent respiratory tract infection ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่ามี anemia with reactive thrombocytosis และมี leukopenia ตั้งแต่อายุ 4 ปี ร่วมกับ transient neutropenia โดยที่ยังได้ประวัติการฉีด G-CSF ไม่ชัดเจน และยังคงขาดข้อมูล CBC ที่ OPD แต่เมื่อติดตามอาการ และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการให้ G-CSF

สรุปปัญหาในผู้ป่วยรายนี้ได้แก่ Pseudomonas aeruginosa pneumonia with septic shock with cardiac arrest from CO₂ retention, multiple episode of intermittent severe neutropenia since early childhood, multiple episodes of sinopulmonary infection in childhood develop chronic bronchiectasis both lungs, recurrent pneumothorax post right pleurodesis and VATS

ปัญหาเรื่อง neutropenia โดยคำนึงถึงสำหรับ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 1 ปีขึ้นไป ใช้ค่า absolute neutrophil

count $< 1.5 \times 10^9/L$ โดยที่ค่า $< 0.5 \times 10^9/L$ จะเรียกว่า severe neutropenia ผู้ป่วยรายนี้ ตรวจพบ neutropenia ตั้งแต่เด็กจึงควรหาสาเหตุต่อ ร่วมกับดูความผิดปกติของ red blood cell และ platelet ด้วย ในการ approach ผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะ neutropenia เริ่มจากการซักประวัติและตรวจร่างกาย เพื่อหา congenital syndrome อื่นๆ เช่น stomatitis, gingivitis, congenital anomalies, hypersplenism เป็นต้น ร่วมกับดูความผิดปกติของระบบเลือดอื่น ๆ เช่น lymphopenia, macrocytosis, eosinophilia เป็นต้น ในกรณีนี้ที่ absolute neutrophil count $< 0.5 \times 10^9/L$ มากกว่า 3 ครั้ง ต้องคิดถึงภาวะ congenital neutropenia ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ คิดถึง congenital cause มากกว่า acquired causes โดยที่อาจเป็นภาวะที่เจอร่วมกับ genetic syndromes อื่นๆ ก็ได้

การหาสาเหตุของ congenital neutropenia ควรตรวจ bone marrow study เพื่อหาว่ามี maturation arrest หรือ adaptive or innate deficiency เช่น การหา dysgranulopoiesis, dysmegakaryopoiesis, myelokathexis, monocytopenia, lymphopenia, thrombocytopenia เป็นต้น และหา extrahematopoietic features อื่นๆ ตัวอย่าง

โรคในกลุ่ม congenital neutropenia เช่น

1. Disorder of myelopoiesis ผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่า มี severe congenital neutropenia ได้ มักมี recurrent skin and respiratory tract infection ตั้งแต่ขวบปีแรก เช่นพบว่า มี delayed umbilical cord separation, omphalitis, recurrent oral stomatitis เป็นต้น การตรวจ bone marrow พบว่ามีการพัฒนาถึง promyelocyte และมี monocytosis

2. Disorder of immune function เช่น Warts, Hypogammaglobulinemia, Immunodeficiency, and Myelokathexis syndrome (WHIM) syndrome พบว่าเกิดจาก gain-of-function mutation ของ CXCR4 receptor ทำให้ bone marrow ไม่ปล่อย neutrophil สู่กระแสเลือด

3. Disorder of ribosomal and telomere dysfunction เช่นโรค Shwachman-Diamond, dyskeratosis congenital

4. Autoimmune neutropenia

ผลการตรวจ bone marrow พบว่ามี myeloid series มากขึ้น ซึ่งไม่พบใน maturation arrest ดังนั้นกลุ่มโรคที่เป็นไปได้จึงอาจเป็น Disorder of immune function เช่น WHIM syndrome หรือโรคในกลุ่ม congenital neutropenia with extrahematopoietic manifestations โดยที่โรคกลุ่มหลังมักพบว่ามี skin, heart, liver involvement ด้วย

ปัญหาเรื่องการติดเชื้อซ้ำๆ ในผู้ป่วยทำให้สงสัยว่ามีภาวะ immunodeficiency ซึ่งอาจเกิดได้จาก bone marrow suppression, bone marrow failure, immune dysregulation ได้ การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่ามี lymphopenia และ PHA stimulation test negative ร่วมกับ ไม่มี response ต่อ tetanus toxoid และ tuberculin test แปลผลได้ว่าผู้ป่วยน่าจะมี cell mediated immunity defect หรืออาจเป็นจากปริมาณ T cell ที่น้อยก็ได้ สำหรับ humoral mediated immunity test ผลปกติทั้งปริมาณและการทำงาน

ดังนั้นโรคที่มีความเป็นไปได้คือ WHIM syndrome ซึ่งพบว่ามี clinical features ทั้ง 4 อย่างก็ได้ ในผู้ป่วยรายนี้

ยังไม่พบ papilloma virus infection และ hypogammaglobulin แต่พบว่ามี transient neutropenia, lymphopenia เมื่อมีปัจจัยกระตุ้นและตอบสนองดีต่อการให้ G-CSF

การตรวจเพิ่มเติมเพื่อช่วยในการวินิจฉัย ได้แก่ bone marrow aspiration and biopsy with cytogenetic study และ genetic testing

รศ.พญ.มนตร์วี ทุมโนลิต

จากผล chest x-ray พบว่ามี diffuse bronchiectasis with patchy opacity at right lower lung zone อาจเกิดจาก superimposed infection หรือ fluid-filled dilated bronchus เมื่อติดตามไปพบว่ามี fluid-filled dilated bronchus มากขึ้น เฉพาะที่ lower lobes

ผลการตรวจ CT scan พบว่ามี bronchiectasis และ bronchial wall thickening ลักษณะเป็น bead like เข้าได้กับ cystic bronchiectasis เฉพาะบริเวณ lower lobes ทั้ง 2 ข้าง ในบางบริเวณพบว่ามี tree in bud opacity ซึ่งพบได้ในกลุ่ม small airway disease เมื่อติดตามไปพบว่ามี progression ของ bronchiectasis มี dilatation และ fluid-filled มากขึ้น เมื่อพิจารณาลักษณะ bronchiectasis เฉพาะบริเวณ lower lobes ทำให้คิดถึงโรคในกลุ่ม primary ciliary dyskinesia หรือ Katagener syndrome

รศ.นพ.เจตตะนง แก้วสงคราม

ปัญหาหลักของผู้ป่วย เป็นเรื่อง recurrent sinopulmonary infection ซึ่งเกิดได้จาก 2 สาเหตุทางด้านภูมิคุ้มกัน แบ่งเป็น local immunodeficiency เช่น primary ciliary dyskinesia หรือ cystic fibrosis และ systemic immunodeficiency ดังนั้นควรหาอาการของ immunodeficiency ในระบบอื่นๆ ด้วย เช่น antibody defect, phagocytic defect โดยอาจพิจารณาจากการติดเชื้อแต่ละชนิด เช่น encapsulated bacteria ในกลุ่มที่มี phagocytic defect เป็นต้น

ผู้ป่วยมีการติดเชื้อ *Pseudomonas* ซ้ำๆ ไม่จำเพาะต่อความผิดปกติทางภูมิคุ้มกัน และพบได้ในโรคปอดเรื้อรัง แต่ประวัติที่ไม่เคยมีหูดหรือการติดเชื้ออื่นๆ ทำให้ยังไม่มีหลักฐานของ cell & humoral mediated immunity จึงน่าจะมีความผิดปกติของ phagocytic system ร่วมกับ neutropenia สนับสนุนว่าน่าจะเป็นกลุ่ม systemic immunodeficiency

โรคที่มี congenital neutropenia อาจเป็นโรคเดียวหรือเป็นส่วนหนึ่งของโรคอื่นๆ ก็ได้ การตรวจทางห้องปฏิบัติการจะช่วยหาความผิดปกติที่เป็นเล็กน้อยได้ เช่นผู้ป่วยมีปริมาณ B cell ค่อนข้างต่ำ แต่มี function ปกติจากการตรวจ booster effect ของ pneumococcal vaccine อย่างไรก็ตามควรตรวจติดตาม sustainability ซึ่งเป็นหน้าที่ของ memory B cell

โดยสรุปโรคที่คิดถึง ได้แก่ WHIM syndrome, Shwachman-Diamond และ severe congenital neutropenia การตรวจ bone marrow study กรณีพบ mature neutrophil สามารถช่วยแยกโรค WHIM syndrome ได้

อนพ.ประสิทธิ์ เผ่าทองคำ

ปัญหาที่พบในผู้ป่วยรายนี้คือ childhood onset recurring respiratory tract infection, bronchiectasis, fluctuating neutropenia, low CD4, CD8, B cell, Delayed type hypersensitivity anergy, normocellular marrow สงสัยว่ามีภาวะ primary immunodeficiency

การหาสาเหตุทางพันธุศาสตร์มีได้หลายวิธี เช่น syndromic recognition เช่นโรค DiGeorge syndrome, Single gene testing เช่น BTK ใน X-linked Bruton agammaglobulinemia, Targeted multiple gene panel เช่น neutropenia panel, combined immunodeficiency panel, hypogammaglobulin panel เป็นต้น, และ Whole exome/genome testing

เนื่องจากโรคกลุ่ม primary immunodeficiency มีอาการได้หลากหลาย การใช้ลักษณะ ทางคลินิกในการหาสาเหตุของโรคในผู้ป่วยรายนี้ไม่ชัดเจน จึงส่งทำ whole exome sequencing พบว่ามี heterozygous change ที่ CXCR4 gene (C.1012 C>T, p.Arg338*) สรุปได้ว่าเป็น CXCR4 related primary immunodeficiency แต่จากอาการของผู้ป่วยยังเข้าไม่ได้กับ WHIM syndrome ซึ่งมักมี warts และ hypogammaglobulinemia อย่างไรก็ตามอาจมีปัจจัยอื่นๆเข้ามาเกี่ยวข้อง เช่นการติดเชื้อ human papilloma virus เป็นต้น

การตรวจ bone marrow อาจช่วยสนับสนุนกรณี พบว่ามี myelokathexis และการตรวจ immunophenotype ของผู้ป่วยรายนี้มีประโยชน์ในการวางแผนการรักษาต่อไป เช่นการให้ targeted therapy

เอกสารอ้างอิง

- Gibson C, Berliner N. How we evaluate and treat neutropenia in adults. *Blood*. 2014 Aug 21;124(8):1251-8
- Donadieu J, et al. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 May 19;6:26
- Liu Q, et al. WHIM syndrome caused by a single amino acid substitution in the carboxy-tail of chemokine receptor CXCR4. *Blood*. 2012 Jul 5;120(1):181-9
- Seidel MG. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood*. 2014 Oct 9;124(15):2337-44.
- Philip M. Murphy, and David H. McDermott. Unexpected developments in immune organs in WHIM syndrome. *Blood* 2012;119:5610-5612
- Bonilla FA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1186-205.

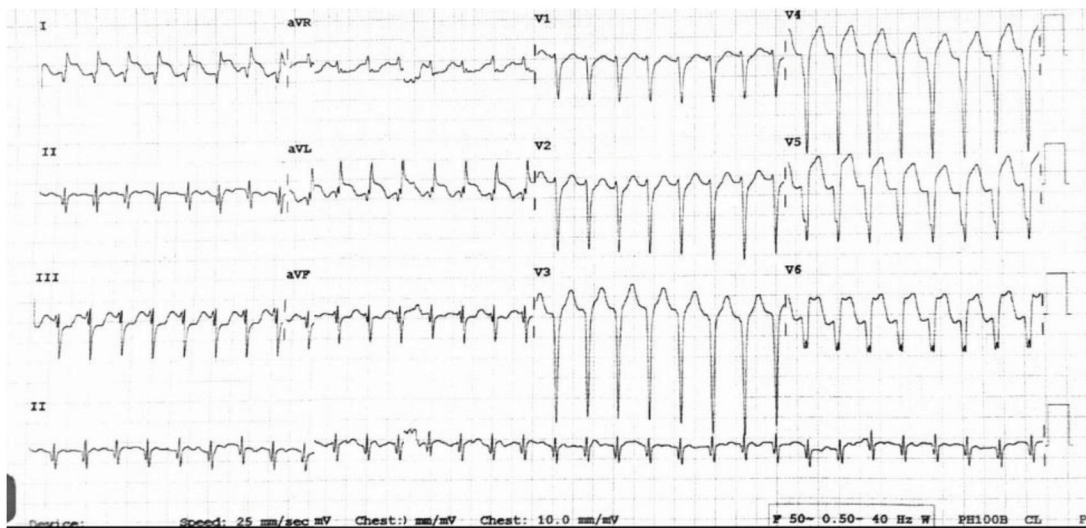
EKG quiz

อนุรุท อั้นตระกูล*
สมชาย ปรีชาวัฒน์*

ผู้ป่วยชายอายุ 70 ปี มาด้วยอาการใจเต้นเร็ว 2 ชั่วโมง รู้สึกหายใจไม่สะดวก ไม่มีอาการหน้ามืดหรือหมดสติ ความดันโลหิตแรกที่ห้องฉุกเฉิน 88/65 mmHg 12-lead ECG เป็นดังภาพ

จงอ่านและแปลผล 12-lead ECG ของผู้ป่วยรายนี้อย่างเป็นระบบ

รูปที่ 1.



*ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เฉลย

12-lead ECG แผ่นนี้ เครื่องวัดด้วยความเร็วปกติ คือ 25 มม.ต่อวินาที ความสูงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นไปตามมาตรฐาน คือ 10 มม.ต่อ 1 มิลลิโวลต์

1. Rhythm เป็น Regular narrow complex tachycardia rate 190 bpm QRS duration ที่กว้างที่สุดประมาณ 110 msec โดยเห็น P wave activity หน้า QRS complex ทุกตัว (lead V1 ตามลูกศรในรูปที่ 2.) และมีความสัมพันธ์กันแบบ 1:1 conduction โดยที่ rate ของ P wave เร็วกว่า age-predicted maximal HR (220-อายุ) ดังนั้นจึงอ่าน rhythm ในรายนี้ว่าเป็น “atrial tachycardia” แต่จะเห็นว่าถ้ามอง wave ที่คิดว่าเป็น P wave ใน lead II P wave นั้นมีหน้าตาแตกต่างกันออกไปบ้าง เช่นใน beat ที่ 6 P wave positive มากกว่า beat อื่น หรือ beat ที่ 14 P wave ดู negative มากกว่า beat อื่น เป็นต้น ทำให้หลายๆ คนอาจมองว่ามีลักษณะของ AV dissociation แล้วคิดว่า rhythm นี้เป็น ventricular tachycardia แต่ที่จริงแล้วการที่เห็น P wave หน้าตาแตกต่างกันออกไป และเห็น baseline TP segment ไม่คงที่ในแต่ละ beat ด้วยนั้น มักอธิบายได้จากการมี cardiac motion artifact โดยเฉพาะกรณีที่คนไข้ HR เร็ว และเห็นเด่นชัดที่ inferior leads ในทางปฏิบัติหากไม่แน่ใจว่า tachyarrhythmia ที่เจออยู่นี้เป็น SVT หรือ VT ที่ rate regular ก็สามารที่จะให้ IV adenosine เพื่อช่วยในการวินิจฉัย หรือหาก V/S คนไข้ไม่ stable ก็สามารทำให้ synchronized cardioversion ได้

2. ลักษณะ QRS complex ที่เห็น Q wave ใน leads I, aVL, V3-6, II และ aVF และมี fragmented QRS complex ใน leads II, III, aVF, aVL และ V6 ซึ่งน่าจะบอถึงภาวะ myocardial infarction หลายๆ ตำแหน่งใน Left ventricle

3. เห็น marked ST elevation ใน leads I, aVL, V4-6 ซึ่งเป็น leads ที่พบ evidence ของ myocardial infarction จาก clues ในข้อ 2 จึงคิดว่า ST elevation นั้นน่าจะเป็นผลจาก LV aneurysm มากกว่า STEMI สำหรับ clues อื่นๆ ที่สามารถเจอได้ในภาวะ LV aneurysm และใช้แยกกับภาวะ STEMI มีดังนี้

1. Persistent ST elevation และ inverted T wave

2. Pathological Q wave and small R wave (แต่เจอข้อนี้ข้อเดียวอาจไม่ช่วยในการแยก LV aneurysm กับ STEMI ได้ขาด เนื่องจากในภาวะ STEMI สามารถพบ pathological Q wave เกิดขึ้นค่อนข้าง early ได้ แม้ขณะที่ยังมี ongoing ischemia อยู่)

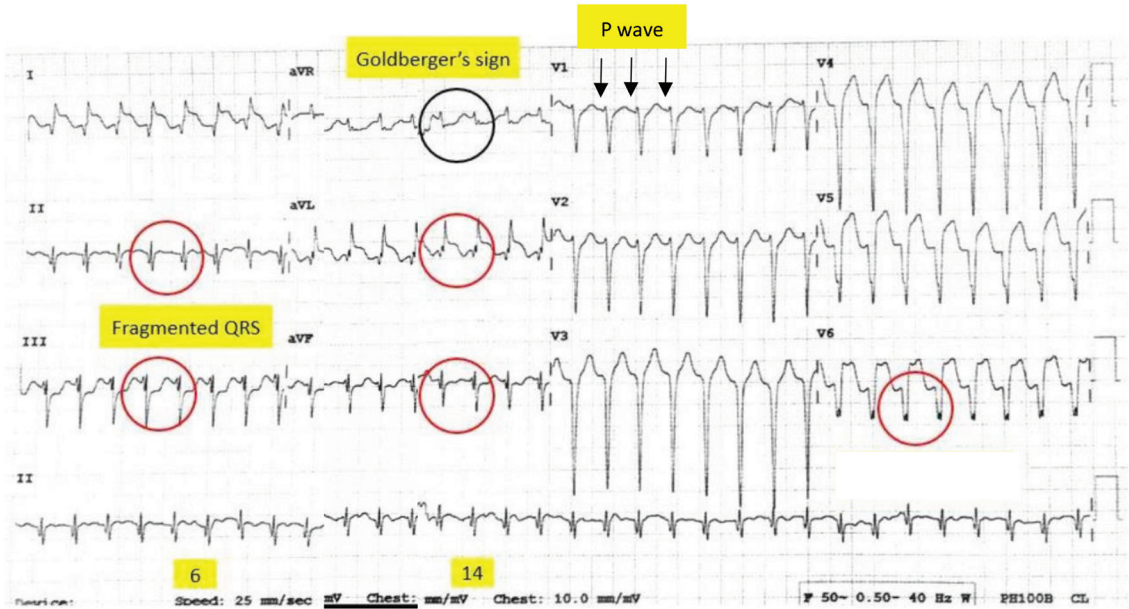
3. Tall R in aVR (Goldberger’s sign) ซึ่ง sign นี้จะไม่พบในภาวะ STEMI

4. Fragmented QRS complexes แบบต่างๆ ดังแสดงในรูป ซึ่งบ่งบอกถึงการสะดุดของการ depolarization ในกล้ามเนื้อหัวใจที่มี scar ตัวอย่าง sign ต่างๆ ของ fragmented QRS complex เช่น

- El-Sherif sign ซึ่งคือการเห็น rSR’ หรือ variant อื่นเช่น RSr’ or rSr ใน left precordial leads (V3 – V6, I or aVL) ส่วนในภาวะ LBBB สามารถพบ sign อื่นๆ ที่มีลักษณะเทียบเคียงกัน เช่น

- Cabrera’s sign (notch ใน ascending limb ของ S wave ใน lead V3, V4)

- Chapman’s sign (notch ใน ascending limb ของ R wave ใน lead I, aVL หรือ V6) เป็นต้น



รูปที่ 2. เฉลย

5. หากเป็น STE เกิดที่ anterior wall (V1 - V4) สามารถใช้อัตราส่วนของ T wave กับ QRS amplitude ตามสมการในรูปที่ 3. โดยหากยิ่ง T wave สูง และ Q wave ไม่ลึก จะสนับสนุนความเป็น STEMI มากกว่า LV aneurysm สรุป clues ในรายนี้ทำให้นักถึงว่า ST elevation เป็นจาก LV aneurysm มากกว่า STEMI ก็คือการเห็น ST elevation ใน leads ที่มี pathological Q wave ร่วมกับ fragmented QRS complex และ Goldberger's sign ดังนั้นในรายนี้จึงแปลผล ECG ว่าเป็น atrial tachycardia rate 190 bpm with old MI and LV aneurysm

สำหรับ clinical ของผู้ป่วย ในเวลาต่อมา tachycardia ก็หยุดเอง BP ขึ้นมาเป็น 115/74 mmHg 12-lead ECG ก็เป็นดังรูปที่ 3 ซึ่งสามารถเห็นได้ไปบอชเวลา มี tachycardia ST elevation of LV aneurysm จะยกสูงขึ้นกว่าเดิมเนื่องจากผลทาง mechanoelectrical effect คือการที่ intraventricular pressure สูงขึ้นส่งผลให้เกิด dyskinetic segments ที่ชัดเจนมากขึ้น (คล้ายกับตอนที่วิ่งสายพานแล้วเจอ ST elevation ใน lead ที่มี pathological Q wave อยู่) ซึ่งก็เป็นปรากฏการณ์ทาง ECG ที่พบได้แต่ไม่ได้ indicate ว่าคนไข้มี ischemia มากขึ้น

สำหรับ Echocardiogram ในคนไข้รายนี้พบว่า มี Severe LV systolic dysfunction และมี LV apical aneurysm รวมถึงมี akinesia and thinning ของ anterior, anteroseptal, inferoseptal wall ซึ่งเข้าได้กับ ECG ตามที่กล่าวไป

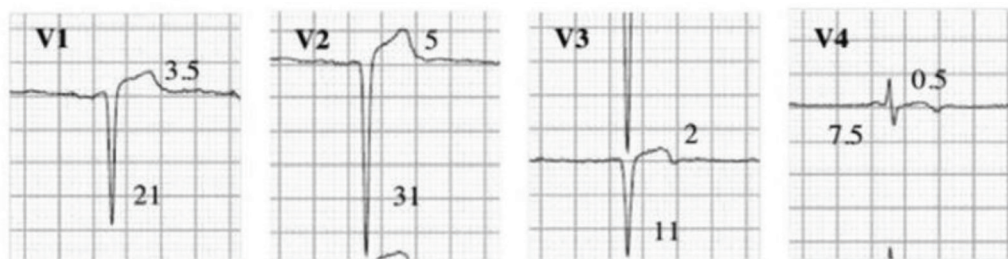
เพิ่มเติม: สำหรับ Fragmented QRS complex นั้นสามารถพบได้ในกรณีอื่นๆ นอกเหนือจากภาวะ myocardial infarction เช่น ในกลุ่ม Non ischemic cardiomyopathy เช่น cardiac sarcoidosis หรือ ARVD เป็นต้น หรือแม้กระทั่งกลุ่ม primary arrhythmic syndrome เช่น Brugada syndrome ซึ่งพบว่า การเห็น fragmented QRS complex ในคนไข้กลุ่มเหล่านี้ เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด arrhythmic event ในอนาคต

Rule 1: Acute STEMI is predicted if:

$$\frac{\text{sum of T wave amplitudes V1 + V2 + V3 + V4}}{\text{sum of QRS amplitudes V1 + V2 + V3 + V4}} > 0.22$$

Rule 2: Acute STEMI is predicted if:

$$\frac{\text{T wave amplitude}}{\text{QRS amplitude}} \text{ In any lead V1, V2, V3 or V4} \geq 0.36$$



รูปที่ 3. แสดงวิธีคิดอัตราส่วนของ T wave และ QRS amplitude

เอกสารอ้างอิง

1. Take Y, Morita H. Fragmented QRS: What Is The Meaning?. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2012;12(5):213–225.
2. el-Sherif N. The rsR' pattern in left surface leads in ventricular aneurysm. *Br Heart J.* 1970;32(4):440–448.

Spot diagnosis

วิลาวณิชย์ คำเกิงสุนทร*
ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร*

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 45 ปี มีโรคประจำตัวได้แก่ morbid obesity, hypertension, dyslipidemia และ obstructive sleep apnea ต้องการผ่าตัดรักษาโรคอ้วนด้วย bariatric surgery ตรวจร่างกายพบ body weight 90 kg, height 170 cm BMI 33 kg/m² ตรวจร่างกายทั่วไปอยู่ในเกณฑ์ปกติ ตรวจร่างกายทางผิวหนังพบดังภาพ จึงให้การวินิจฉัยโรคทางผิวหนังในผู้ป่วยรายนี้



*สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เฉลยผู้ป่วย

Skin sign in Obesity

โรคอ้วนมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางสรีระวิทยาของผิวหนังมากมาย เช่น skin barrier function, ต่อมไขมัน และการผลิตน้ำมัน, ต่อมเหงื่อ, ระบบไหลเวียนเลือดและน้ำเหลือง, โครงสร้างของคอลลาเจน, การหายของแผลและชั้นไขมันใต้ผิวหนัง นอกจากนี้ยังส่งผลให้เกิดรอยโรคที่ผิวหนัง ดังต่อไปนี้

1. รอยโรคที่เกิดจากภาวะ insulin resistance

- acanthosis nigricans (รูปที่ 1, 2, 4) เป็นรอยโรคที่พบบ่อยที่สุดในคนอ้วน มีลักษณะเป็น symmetric, velvety, hyperpigmented plaques ที่สามารถเกิดได้ทุกที่ของร่างกาย โดยมักพบที่ รักแร้ ขาหนีบ ด้านหลังของคอ เกิดจากการเจริญเติบโตที่ผิดปกติของ keratinocytes งานวิจัยพบภาวะ acanthosis nigricans ในร้อยละ 74 ของผู้ป่วยอ้วนและสัมพันธ์กับระดับ insulin ในเลือด การลดน้ำหนักโดยการควบคุมอาหาร ทำให้ภาวะ insulin resistance ดีขึ้นและทำให้รอยโรคนี้มีความรุนแรงลดลง

- acorchordons (รูปที่ 1, 2, 4) มีลักษณะเป็น pedunculated, soft, brown papules พบมากที่สุดที่ คอ รักแร้ และขาหนีบ

- keratosis pilaris (รูปที่ 1, 2, 4) มีลักษณะเป็น small, perifollicular, spiny papules มักพบที่ส่วนนอกของแขน ขาและหลัง

2. รอยโรคที่เกิดจากแรงกดทับ (mechanical effect)

- lymphedema (รูปที่ 3) โรคอ้วนขัดขวางระบบการไหลเวียนน้ำเหลือง ทำให้ผิวหนังมีลักษณะ soft, pitting edema เริ่มที่บริเวณเท้าลามขึ้นมาที่ขาทั้งสองข้าง ในระยะต่อมาจะทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังและผังผืด ผิวหนังมีลักษณะ hyperkeratosis และ papillomatosis เรียกว่า elephantiasis verrucosa nostra การรักษาโดยการยกขาสูง สวม elastic stocking และ การลดน้ำหนัก จะทำให้ภาวะนี้ดีขึ้นได้

- Chronic venous insufficiency (รูปที่ 3) โรคอ้วนเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ chronic venous insufficiency เนื่องจากการเพิ่มความดันในช่องท้อง ขาเป็นบริเวณที่พบการเปลี่ยนแปลงบ่อยที่สุด โดยไม่จำเป็นต้องพบเส้นเลือดขอด ผิวหนังมีลักษณะ pitting edema, brown macular hyperpigmentation และ scaling และพบ stasis dermatitis ซึ่งเป็นผลจากการระคายเคืองต่อเส้นประสาทส่วนบน ภาวะแทรกซ้อนที่พบตามมา คือ lipodermatosclerosis เป็นการอักเสบของชั้นไขมันใต้ผิวหนัง พบผิวหนังมีลักษณะแข็งหนา เนื่องจากผังผืดและผิวมีสีคล้ำขึ้น มักพบที่ส่วนล่างของขา ลักษณะคล้ายขูดแฉกเป็ญคว่ำ นอกจากนี้ยังเกิดแผลตามมาได้ มักพบแผลที่บริเวณขาด้านในตั้งแต่ตาตุ่มจนถึงน่อง ซึ่งเป็นตำแหน่งของ great saphenous vein ซึ่งพบแผลบ่อยขึ้นในคนที่มิน้ำหนักมาก

- Plantar hyperkeratosis (รูปที่ 5) เป็นภาวะผิวหนังหนาตัวขึ้น มักพบที่บริเวณส้นเท้า เป็นผลจากแรงกดทับต่อกระดูก ขนะเดินหรือยืน และการกระจายแรงที่ผิดปกติขณะเดิน โดยการลดน้ำหนักจะทำให้ภาวะนี้ดีขึ้นได้

นอกจากนี้โรคอ้วนยังส่งผลให้เกิดการติดเชื้อเพิ่มขึ้น เช่น candidiasis, dermatophytosis, folliculitis, cellulitis และ necrotizing fasciitis รวมถึงภาวะอักเสบของผิวหนัง เช่น hidradenitis suppurativa, psoriasis และ tophaceous gout เป็นต้น

เอกสารอ้างอิงและเอกสารเพื่อการเรียนรู้เพิ่มเติม

1. Gil Yosipovich, Amy DeVore, Aerlyn Dawn. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestation of obesity. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:901-16.
2. Hud JA, Jr., Cohen JB, Wagner JM, Cruz PD, Jr. Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Arch Dermatol*. 1992;128(7):941-4.
3. Yosipovitch G, Mevorah B, Mashiach J, Chan YH, David M. High body mass index, dry scaly leg skin and atopic conditions are highly associated with keratosis pilaris. *Dermatol Online J*. 2000;201(1):34-6.
4. Barth JH, Ng LL, Wojnarowska F, Dawber RP. Acanthosis nigricans, insulin resistance and cutaneous virilism. *Br J Dermatol*. 1988;118(5):613-9.
5. Boza JC, Trindade EN, Peruzzo J, Sachett L, Rech L, Cestari TF. Skin manifestations of obesity: a comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(10):1220-3.

CME credit

การอ่านวารสารจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สามารถขอ CME credit ได้ฉบับละ 3 เครดิตชั่วโมง เป็นสื่อการศึกษาต่อเนื่อง สำหรับแพทย์กิจกรรมกลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด້วยตนเอง) โดยโครงการการศึกษาต่อเนื่อง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แพทยสภา โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ส่งมายัง

นายแพทย์ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม

วารสารจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กรุงเทพฯ 10330

โดยกรอกชื่อที่อยู่และเลขที่ไปประกอบวิชาชีพเวชกรรม ภาควิชาอายุรศาสตร์ จะได้นับที่เครดิตให้ท่านโดยสามารถตรวจสอบข้อมูลข่าวสารจากศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง <http://www.ccme.or.th> หรือ (02) 9386794 ต่อ 13

คำถาม

- จากการศึกษา “การวิเคราะห์ปริมาณน้ำในองค์ประกอบของร่างกายในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีภาวะความดันโลหิตสูง” พบว่าปัจจัยที่สำคัญทำให้ปริมาณน้ำดังกล่าวเพิ่มขึ้น คือ
 - ภาวะโรคอ้วน
 - ภูมิลำเนา
 - โรคเบาหวาน
 - อาหาร
 - อายุ
- จากการศึกษา “การเปรียบเทียบความชุกของภาวะตับแข็งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ในผู้ที่มี และผู้ที่ไม่มีความดันโลหิตสูง ด้วยเครื่อง Controlled attenuation parameter with transient elastography (CAP-TE)” จากการวิเคราะห์ โดยใช้ multivariate analysis พบว่าตัวแปรที่ยังมีนัยสำคัญต่อการเกิด significant steatosis คือ ข้อใด
 - ค่าการทำงานของตับ AST
 - BMI > 25 kg/m²
 - โรคเบาหวาน
 - ความดันโลหิตสูง
 - ไขมันในเลือดสูง
- จากการศึกษาในข้อ 2 การวิเคราะห์ โดยใช้ univariate analysis พบว่าตัวแปรที่ยังมีนัยสำคัญต่อการเกิด significant steatosis ที่มีค่า odds ratio สูงที่สุด ได้แก่
 - ภาวะอ้วนลงพุง
 - BMI > 25 kg/m²
 - ความดันโลหิตสูง
 - โรคเบาหวาน
 - ไขมันในเลือดสูง

4. จากการศึกษา IDEAL-ICU ผลการศึกษาพบว่าการทำ early renal replacement therapy กับ delay renal replacement therapy มีความแตกต่างในด้านใดบ้าง
- อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน
 - อัตราการเสียชีวิตที่ 90 วัน
 - อัตราการเสียชีวิตที่ 120 วัน
 - จำนวนวันที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ
 - ไม่มีข้อถูก
5. จากการศึกษา IDEAL-ICU ซึ่งเป็นการศึกษา open-label ซึ่งอาจทำให้เกิด bias ด้านใดบ้าง
- Performance bias
 - Detection bias
 - Selection bias
 - Omitted-variable bias
 - ถูกทุกข้อ
6. จากการศึกษา IDEAL-ICU สามารถนำไปปรับใช้ทางคลินิกในการดูแลผู้ป่วย AKI ควรพิจารณา early renal replacement therapy ในผู้ป่วยที่มีลักษณะ ดังนี้
- มี life-threatening condition ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา
 - มีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ
 - ใช้เครื่องช่วยหายใจ
 - มีภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบตัน
 - ถูกทุกข้อ
7. ในการตรวจ ECG พบว่า clues อื่นที่สามารถเจอได้ในภาวะ LV aneurysm และใช้แยกกับภาวะ STEMI คือ
- Persistent ST elevation และ inverted T wave
 - Pathological Q wave and small R wave
 - Tall R in aVR
 - Fragmented QRS complexes
 - ถูกทุกข้อ
8. ในการตรวจ ECG นั้น การตรวจพบ fragmented QRS complex พบได้ในกรณีใดบ้าง
- myocardial infarction
 - cardiac sarcoidosis
 - ARVD
 - Brugada syndrome
 - ถูกทุกข้อ

9. รอยโรคที่ผิวหนังใดที่ไม่ได้มีสาเหตุจาก insulin resistance

- ก. keratosis pilaris
- ข. acanthosis nigricans
- ค. acorchordons
- ง. Plantar hyperkeratosis
- จ. ไม่มีข้อถูก

10. ภาวะ congenital neutropenia มีสาเหตุจากภาวะใดบ้าง

- ก. ความผิดปกติของ myelopoiesis
- ข. ความผิดปกติของ immune function
- ค. Ribosomal and telomere dysfunction
- ง. Autoimmunity
- จ. ถูกทุกข้อ

ตอบคำถามวารสารจุฬารายการศาสตร์ ปีที่ 31 ฉบับที่ 4 ต.ค.-ธ.ค. 2561 (CME credit 3 เครดิต)

คำตอบ	1.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	2.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	3.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	4.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	5.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	6.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	7.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	8.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	9.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	10.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.

(เขียนเครื่องหมาย X ในคำตอบที่ถูกต้อง)

ชื่อผู้ขอ CME credit

ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรมเลขที่

ที่อยู่

.....

ใบสั่งซื้อตำราโครงการตำราอายุรศาสตร์

ตำราอายุรศาสตร์ เล่ม 1 และ 2	ราคาปก 1,300 บาท/ชุด	จำนวน.....เล่ม
การสัมภาษณ์ประวัติและตรวจร่างกาย	ราคาปก 350 บาท	จำนวน.....เล่ม
ตำราอายุรศาสตร์สำหรับทันตแพทย์	ราคาปก 350 บาท	จำนวน.....เล่ม
Manual of Medical Diagnosis	ราคาปก 150 บาท	จำนวน.....เล่ม
Manual of Medical Therapeutics	ราคาปก 200 บาท	จำนวน.....เล่ม
Manual of Medical Investigations	ราคาปก 300 บาท	จำนวน.....เล่ม
Clinical Practice Guideline 2010	ราคาปก 300 บาท	จำนวน.....เล่ม
Internal Medicine Core Content for Medical Students	ราคาปก 320 บาท	จำนวน.....เล่ม
BEAT THE OSCE	ราคาปก 120 บาท	จำนวน.....เล่ม
Emergency in medicine	ราคาปก 400 บาท	จำนวน.....เล่ม
Personalized Medicine : The Right Treatment for The Right Patients	ราคาปก 450 บาท	จำนวน.....เล่ม

ทั้งหมด จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

กรุณาส่งจ่ายเช็คในนาม วารสารจุฬาอายุรศาสตร์ (เช็คต่างจังหวัด บวกเพิ่มอีก 10 บาท ต่อ 1 เช็ค)

ส่งมาที่ วารสารจุฬาอายุรศาสตร์
 ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
 1873 ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

สถานที่จัดส่ง (กรุณาเขียนตัวบรรจงให้ชัดเจน)

ชื่อ

ที่อยู่

.....
