

ความชุกของความผิดปกติทางพยาธิสภาพของกระดูกจากโรคไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทยที่ได้รับ
การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม



นางสาวสุธานิติ เลาวเลิศ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2560

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Prevalence of Renal Osteodystrophy on Bone Histomorphometry in Hemodialytic
Patients

Miss Suthanit Laowalert



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2017

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความชุกของความผิดปกติทางพยาธิสภาพของกระดูกจากโรคไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม
โดย	นางสาวสุธานิติ เลาวเลิศ
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิงปวีณา สุสัณฐิตพงษ์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงลลิตา วัฒนจักรรยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ชูษณา สวนกระต่าย)
.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิงปวีณา สุสัณฐิตพงษ์)
.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงลลิตา วัฒนจักรรยา)
.....กรรมการ
(นายแพทย์ ยงเกษม วรเศรษฐการกิจ)
.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์โอภาส ไตรตานนท์)

สุธานิติ เลาวเลิศ : ความชุกของความผิดปกติทางพยาธิสภาพของกระดูกจากโรคไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (Prevalence of Renal Osteodystrophy on Bone Histomorphometry in Hemodialytic Patients) อ.ที่ปริกษาวิทยานพินทร์หลัก: รศ. ดร. พญ.ปวีณา สุสัณฐิตพงษ์, อ.ที่ปริกษาวิทยานพินทร์ร่วม: ผศ. พญ.ลลิตา วัฒนะจรรยา, 71 หน้า.

ที่มา: การดูแลรักษาภาวะระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนเกินแบบทุติยภูมิในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้รับพัฒนาเป็นอย่างมากในช่วงหลังแต่ยังขาดหลักฐานเชิงประจักษ์อีกหลายประการ เนื่องจากการวินิจฉัยมาตรฐานจำเป็นต้องอาศัยการตรวจทางพยาธิสภาพของกระดูก ปัจจุบันแนวทางเวชปฏิบัติได้แนะนำระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนเป้าหมายโดยมีพิสัยค่อนข้างกว้าง ดังนั้นการสืบหาระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนที่เหมาะสมในกลุ่มประชากรจำเพาะจึงมีความจำเป็น โดยเฉพาะในประเทศไทย การศึกษานี้จัดทำขึ้นเพื่อศึกษาหาความชุกของของภาวะความผิดปกติทางกระดูกแต่ละชนิดของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดในประเทศไทยโดยใช้การเจาะตรวจกระดูกเพื่อตรวจพยาธิสภาพของกระดูก และเพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างสารบ่งชี้ทางชีวภาพกระดูกและพยาธิสภาพกระดูก รวมถึงประเมินระดับที่เหมาะสมของระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน

วิธีการศึกษา: การศึกษานี้เป็นการศึกษาภาคตัดขวางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 22 คน โดยจะได้รับการตรวจวัดระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน แคลเซียม ฟอสเฟต วิตามินดี สารบ่งชี้ทางชีวภาพกระดูก ได้แก่ tartrate-resistant acid phosphatase-5b และ bone specific alkaline phosphatase และจะได้รับการตรวจพยาธิสภาพของกระดูกโดยใช้เทคนิคการติดฉลากกระดูกด้วยยาเตตราซัยคลิน เพื่อใช้ประกอบการวัดพารามิเตอร์โดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์เฉพาะทาง ชนิดของภาวะความผิดปกติทางกระดูกจะถูกจำแนกตาม การหมุนเวียนของกระดูก การสะสมแร่ธาตุในกระดูก และ ปริมาตรกระดูก นอกจากนี้ผู้ป่วยจะได้รับการวัดมวลกระดูกและระดับแคลเซียมสะสมในหลอดเลือดหัวใจ

ผลการศึกษา: ผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุเฉลี่ย 48 ± 10 ปี ระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนเฉลี่ย 523 ± 238 พีโคกรัมต่อมิลลิลิตร ระยะเวลาในการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกไตเฉลี่ย 64 เดือน พบว่าภาวะ adynamic bone disease ถึงร้อยละ 50 osteitis fibrosa พบได้ร้อยละ 40.9 และ mixed uremic osteodystrophy พบได้ร้อยละ 9.1 ไม่พบผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะกระดูกนุ่มหรืออะลูมินัมเป็นพิษ ระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนที่ 484.5 พีโคกรัมต่อมิลลิลิตร สามารถใช้ทำนายภาวะหมุนเวียนกระดูกสูงได้พื้นที่ใต้เส้นโค้งเท่ากับ 0.86 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ที่ $0.70-1.0$) โดยมีความไวและความจำเพาะเป็น 0.82 และ 0.82 ตามลำดับ

สรุปผลการศึกษา: Adynamic bone disease เป็นชนิดของความผิดปกติทางกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทยที่ได้รับการฟอกเลือดที่พบมากที่สุด ถึงแม้ระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนจะอยู่ในเกณฑ์พิสัยบนของระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนเป้าหมายตามแนวทางเวชปฏิบัติ KDIGO การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการเจาะตรวจกระดูกเพื่อตรวจพยาธิสภาพของกระดูกเพื่อการวินิจฉัยภาวะความผิดปกติทางกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังยังเป็นเครื่องมือมาตรฐานและมีความจำเป็นเพื่อให้ได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้องและช่วยในการเลือกการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะความผิดปกติทางกระดูก

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาหลัก

ปีการศึกษา 2560

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาร่วม

5974104030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: BONE HISTOMORPHOMETRY / RENAL OSTEODYSTROPHY / PARATHYROID HORMONE

SUTHANIT LAOWALERT: Prevalence of Renal Osteodystrophy on Bone Histomorphometry in Hemodialytic Patients. ADVISOR: ASSOC. PROF. PAWEENA SUSANTITAPHONG, M.D., Ph.D., CO-ADVISOR: ASST. PROF. LALITA WATTANACHANYA, M.D., 71 pp.

Background: Management of secondary hyperparathyroidism has been evolving and requires more investigations. Currently, the relatively “wide” recommended target for intact parathyroid hormone (iPTH) concentration has proved to be reasonable only in limited circumstances, and hence a more suitable target range for specific population is highly in demand. This study was conducted to determine the prevalence of various types of renal osteodystrophy in Thailand and to investigate the correlation between bone markers and bone histomorphometry to suggest an optimal iPTH level.

Methods: Twenty-two chronic HD patients participated in this cross-sectional study. iPTH, serum calcium, phosphate and 25-hydroxyvitamin D and bone turnover markers including tartrate-resistant acid phosphatase-5b (TRAP-5b) and bone specific alkaline phosphatase (B-ALP) were measured. Double tetracycline-labeled iliac crest bone specimens were evaluated for static and dynamic parameters by using specialized computer program (Osteomeasure®). The types of bone histomorphometry were classified based on turnover (T), mineralization (M), and volume (V) classification. Bone density and coronary artery calcification were measured.

Results: Mean age and iPTH were 48 ± 10 years and 523 ± 238 pg/mL, respectively. Median dialysis vintage was 64 months. Adynamic bone disease was the most common bone abnormalities (50%), followed by osteitis fibrosa (40.9%) and mixed uremic osteodystrophy (9.1%). No evidences of osteomalacia and aluminum bone disease were detected. iPTH at the cutoff of 484.5 pg/mL predicted high bone turnover with an area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) of 0.86 (95 % CI 0.70-1.0) with the sensitivity and specificity of 0.82 and 0.82 respectively.

Conclusions: Adynamic bone disease remains the most common bone disease among chronic HD patients in Thai population, albeit iPTH levels were close to the upper limit target of KDIGO guideline. Our study suggested that bone biopsy is required as an accurate diagnostic tool and providing guide for the treatment of chronic HD patients with renal osteodystrophy.

Department: Medicine

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2017

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.แพทย์หญิงปวีณา สุสันฐิตพงษ์ อาจารย์ที่ปรึกษาหลักวิทยานิพนธ์ ที่ให้คำแนะนำและช่วยเหลือในทุก ๆ ด้าน ช่วยแก้ปัญหาต่าง ๆ ที่ประสบในงานวิจัย ทำให้งานวิจัยสำเร็จไปด้วยดี

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงลลิตา วัฒนะจรรยา อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ให้คำแนะนำและช่วยเหลือเรื่องกระบวนการเก็บและประมวลผลตัวอย่างชิ้นเนื้อกระดูก รวมถึงการอ่านและแปลผลความผิดปกติทางพยาธิวิทยาของกระดูก ทำให้งานวิจัยสำเร็จไปด้วยดี

ขอขอบคุณ อาจารย์นายแพทย์ภพ เหลืองงามิกร ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ ที่ให้คำแนะนำและช่วยเหลือเรื่องการคิดค้นและดัดแปลงวิธีการเจาะกระดูก รวมถึงการเจาะกระดูกเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา ทำให้งานวิจัยสำเร็จไปด้วยดี

ขอขอบคุณ อาจารย์ ดร.ธนธรรณ์ ขอทวีวัฒนา ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ ที่ให้คำแนะนำและช่วยเหลือเรื่องการคิดค้น พัฒนาและดัดแปลงกระบวนการฝังกระดูกเพื่อการตัดและย้อมสีกระดูกจนเป็นผลสำเร็จ ทำให้งานวิจัยสำเร็จไปด้วยดี

ขอขอบคุณ นางสาวปานจิต ไชยะสนิท และนายอิทธิพล มาลัย เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการหน่วยโรคไต ที่ช่วยเหลือและร่วมพัฒนากระบวนการเก็บกระดูก การฝังกระดูก การตัดและการย้อมสีกระดูก จนเป็นผลสำเร็จ ทำให้งานวิจัยสำเร็จไปด้วยดี

ขอขอบคุณ นายแพทย์เฉลิมชัย โกเมนธรรมโสภณ ที่ให้คำแนะนำช่วยเหลือ และร่วมแก้ปัญหาต่าง ๆ ที่ประสบในงานวิจัย ทำให้งานวิจัยสำเร็จไปด้วยดี

ขอขอบคุณ คณาจารย์หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทุกท่าน ที่ให้คำปรึกษาและข้อแนะนำที่เป็นประโยชน์ต่อวิจัยนี้

ขอขอบคุณ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดโรคไตทุกท่าน ที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดระยะเวลาที่ทำงานวิจัยนี้

ขอขอบคุณ พยาบาลและผู้ปฏิบัติการโรคไต พยาบาลและผู้ปฏิบัติการห้องผ่าตัดเล็ก นักเทคนิคการแพทย์และนักรังสีวิทยา ทุกท่าน ที่ให้ความช่วยเหลือตลอดระยะเวลาที่ทำงานวิจัยนี้

ท้ายสุดนี้ ขอขอบคุณผู้เข้าร่วมวิจัยทุกท่าน ที่สละเวลาและความร่วมมือเป็นอย่างดี ทำให้งานวิจัยนี้ลุล่วงไปได้ด้วยดี

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	10
สารบัญแผนภูมิ.....	11
สารบัญรูป.....	12
บทที่ 1 บทนำ.....	13
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale).....	13
1.2 คำถามการวิจัย (Research Question).....	14
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives).....	14
1.4 สมมติฐาน (Hypothesis).....	15
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework).....	15
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	15
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย.....	16
1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	20
1.10 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Considerations).....	21
หลักการเคารพในบุคคล.....	21
หลักผลประโยชน์.....	21
หลักยุติธรรม.....	22
1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation).....	22
1.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefit and Application).....	22

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข.....	23
1.14 3.6 ความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นและความรับผิดชอบ (RISK AND INVESTIGATOR'S RESPONSIBILITY)	25
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	27
2.1 โรคกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง หรือภาวะ renal osteodystrophy	27
2.2 การวินิจฉัยภาวะ renal osteodystrophy ด้วย bone histomorphometry.....	31
2.3 การทำนายภาวะการหมุนเวียนของกระดูกโดยการตรวจสอบชี้ทางชีวภาพจากกระดูก (bone biomarker).....	32
2.4 ความชุกของภาวะความผิดปกติของกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนเป้าหมาย	34
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	36
3.1 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology).....	36
3.2 การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง (Sample size determination)	36
3.3 ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย.....	37
3.4 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection).....	44
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis).....	44
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	46
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง.....	46
4.2 ผลการวิเคราะห์พยาธิสภาพทางกระดูก.....	50
4.3 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและผลตรวจทางคลินิก.....	53
4.4 ความสัมพันธ์ระหว่างสารบ่งชี้ทางชีวภาพกระดูกและการหมุนเวียนกระดูก.....	55
4.5 ความปลอดภัย (Safety evaluation)	57
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย	58
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	62

รายการอ้างอิง..... 69

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ 71



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงชนิดของ renal osteodystrophy ตาม KDIGO Classification และสาเหตุที่พบบ่อย.....	17
ตารางที่ 2 แสดงพารามิเตอร์ต่าง ๆ ของ renal osteodystrophy แต่ละชนิด	19
ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานทางประชากรและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ.....	48
ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลผลการตรวจทางชีวเคมี แคลเซียมสกอร์ และมวลกระดูก.....	49
ตารางที่ 5. ค่าทางชีวเคมีจำแนกตามความผิดปกติของกระดูก.....	54
ตารางที่ 6 แสดงค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ของกระดูกที่ได้จากการตรวจวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม osteomeasure ในผู้ป่วย 22 รายจำแนกตามความผิดปกติของกระดูกเปรียบเทียบกับค่าพารามิเตอร์ในประชากรทั่วไป	55
ตารางที่ 7แสดงพื้นที่ใต้เส้นโค้งและจุดตัดที่เหมาะสมของแต่ละสารบ่งชี้ทางชีวภาพกระดูก	56

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แสดงเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย	46
แผนภูมิที่ 2 แสดงความชุกของภาวะ renal osteodystrophy แต่ละประเภทในผู้ป่วยโรคไต เรื้อรังชาวไทยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม	50
แผนภูมิที่ 3 แสดง Receiver operating characteristic curve ของระดับ PTH ในการแยก ภาวะหมุนเวียนกระดูกสูงออกจากภาวะหมุนเวียนกระดูกต่ำ.....	57



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญรูป

รูปที่ 1 แสดงขั้นตอนการให้ยาเตตราซัยคลิน	38
รูปที่ 2 แสดงขั้นตอนการเจาะกระดูก.....	39
รูปที่ 3 กระบวนการประมวลผลตัวอย่าง (specimen processing) รวม 5 ขั้นตอนโดยสังเขป	40
รูปที่ 4 แสดงการย้อมสี (stain) ด้วยวิธี Goldner's (Goldner's stain)	41
รูปที่ 5 แสดงการย้อมสี (stain) ด้วยวิธี Masson trichrome (Masson trichrome stain)	41
รูปที่ 6 แสดงการย้อมหอะลูมินัม ด้วยวิธี Acid Solochrome Azurine (ASA stain).....	42
รูปที่ 7 แสดงการวัด static parameter ภายใต้กล้องจุลทรรศน์ และ dynamic parameter ภายใต้ แสงฟลูออเรสเซนส์ โดยอาศัยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ Osteomeasure®.....	42
รูปที่ 8 แสดงภาพจากการวิเคราะห์กระดูกด้วยการนับจำนวน mineralized bone และ osteoid ใน Goldner's stain	43
รูปที่ 9 แสดงภาพจากการวิเคราะห์กระดูกด้วยการนับจำนวนเซลล์ osteoclast และ osteoblast ใน Masson trichrome stain.....	43
รูปที่ 10 แสดงลักษณะของกระดูกส่วน trabecular ที่มีปริมาตรกระดูกปกติ (normal bone)	51
รูปที่ 11 แสดงลักษณะของพยาธิสภาพกระดูกชนิด adynamic bone.....	51
รูปที่ 12 แสดงลักษณะของพยาธิสภาพกระดูกชนิด osteitis fibrosa.....	52
รูปที่ 13 แสดงลักษณะของพยาธิสภาพกระดูกชนิด osteomalacia (พบใน mixed lesion) ...	52
รูปที่ 14 แสดง tetracycline double label ภายใต้กล้องจุลทรรศน์แสงฟลูออเรสเซนส์.....	53

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

โรคกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง หรือภาวะ renal osteodystrophy (1) จัดเป็นหนึ่งในกลุ่มภาวะความผิดปกติของเกลือแร่และกระดูกในโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease–mineral and bone disorder หรือ CKD–MBD) (2) ส่งผลให้เพิ่มอัตราการเกิดกระดูกหัก (3) โรคหัวใจและหลอดเลือด คุณภาพชีวิตลดลง และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต (4) ดังนั้น การให้การวินิจฉัยภาวะ renal osteodystrophy ที่ถูกต้องตั้งแต่ระยะเริ่มต้นจึงเป็นสิ่งสำคัญ การเจาะตรวจกระดูกเพื่อตรวจพยาธิสภาพของกระดูก (bone histomorphometry) โดยใช้เทคนิคการติดฉลากกระดูกด้วยยาเตตราซัยคลิน (tetracycline double labeling) เป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัยแยกชนิดความผิดปกติของกระดูกรวมถึงบ่งชี้การรักษา (3-8) ซึ่งจะช่วยให้มีผลลัพธ์ทางคลินิกดียิ่งขึ้น (5) แต่ยังเป็นวิธีที่มีกระบวนการซับซ้อนและไม่สามารถส่งตรวจได้ในผู้ป่วยทุกราย

การประเมินการหมุนเวียนของกระดูก (bone turnover) ในปัจจุบันจึงอาศัยการตรวจระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน (parathyroid hormone, PTH) เป็น สารบ่งชี้ตัวแทน (surrogate marker) หลักเนื่องจากพบว่ามีความสัมพันธ์กับ bone turnover (9, 10) โดยมีการกำหนดเป้าหมายของการรักษาระดับ PTH ให้อยู่ในช่วง 150-300 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร (pg/mL) ตามแนวทางปฏิบัติของ National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF/KDOQI) (11) แต่อย่างไรก็ดี ผู้ป่วยที่มีระดับ PTH ในช่วงดังกล่าวก็ยังพบความผิดปกติของกระดูกได้ทุกรูปแบบ กล่าวคือ พบได้ทั้ง low, normal และ high bone turnover (12) โดยพบว่ามีการอุบัติการณ์การเกิด low bone turnover แบบ adynamic ได้มากที่สุด และดูเหมือนว่าจะมีอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นจากอดีต ซึ่งเชื่อว่าการเกิดจากการรักษาเพื่อกดการหลั่ง PTH มากเกินไปร่วมกับการใช้ยาจับฟอสเฟตกลุ่มอะลูมิเนียม ซึ่งทำให้เกิดภาวะ low bone turnover ตามมา แนวทางเวชปฏิบัติ Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (5) จึงปรับเปลี่ยนระดับ PTH เป้าหมายให้สูงขึ้น โดยให้อยู่ในช่วง 2-9 เท่า หรือ 130-585 pg/mL ร่วมกับการปรับระบบน้ำที่ใช้ในการฟอกเลือดที่ได้มาตรฐานและลดการใช้ยาจับฟอสเฟตกลุ่มอะลูมิเนียมลง ซึ่งอาจทำให้อุบัติการณ์ของ low bone turnover เปลี่ยนแปลงไป

นอกจากนี้ ความชุกของ high และ low bone turnover ในแต่ละเชื้อชาติมีความแตกต่างกัน (13) ดังนั้นระดับ PTH เป้าหมายในแต่ละเชื้อชาติ จึงมีค่าแตกต่างกันไปด้วย (14, 15) KDIGO ยังได้แนะนำให้แต่ละเชื้อชาติควรหาหลักฐานเชิงประจักษ์ในการกำหนดระดับ PTH เป้าหมายในเชื้อชาติของตนเอง ซึ่งเป็นที่มาของการศึกษานี้ โดยการศึกษานี้ได้จัดทำขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อวินิจฉัยความผิดปกติของพยาธิสภาพของกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดโดยเครื่องไตเทียม ซึ่งมีระดับ PTH อยู่ในระดับที่แนวทางเวชปฏิบัติ KDIGO กำหนดเป็นเป้าหมายในการรักษา

1.2 คำถามการวิจัย (Research Question)

คำถามหลัก

ความชุกของความผิดปกติทางพยาธิสภาพของกระดูกในผู้ป่วยไตเรื้อรังชาวไทยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือด เป็นอย่างไร

คำถามรอง

ระดับ PTH ที่สามารถแยกภาวะการหมุนเวียนของกระดูกสูง (high turnover bone) ออกจากภาวะการหมุนเวียนของกระดูกต่ำ (low turnover bone) ในผู้ป่วยไตเรื้อรังชาวไทยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยโดย bone histomorphometry มีค่าเท่าใด

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

1.3.1 วัตถุประสงค์หลัก:

เพื่อศึกษาความชุกของความผิดปกติทางพยาธิสภาพของกระดูกในผู้ป่วยไตเรื้อรังชาวไทยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดที่มีระดับ PTH อยู่ในระดับที่แนวทางเวชปฏิบัติ KDIGO กำหนดเป็นเป้าหมายในการรักษา

1.3.2 วัตถุประสงค์รอง:

1. เพื่อหาระดับ PTH ที่สามารถแยกภาวะการหมุนเวียนของกระดูกสูง (high turnover bone) ออกจากภาวะการหมุนเวียนของกระดูกต่ำ (low turnover bone) ในผู้ป่วยไตเรื้อรังชาวไทยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยโดย bone histomorphometry

2. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะการหมุนเวียนของกระดูก (bone turnover) กับระดับ bone markers ได้แก่ bone specific alkaline phosphatase, ระดับ tartrate-resistant acid phosphatase-5b และระดับ fibroblast growth factor 23 (FGF-23) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาว

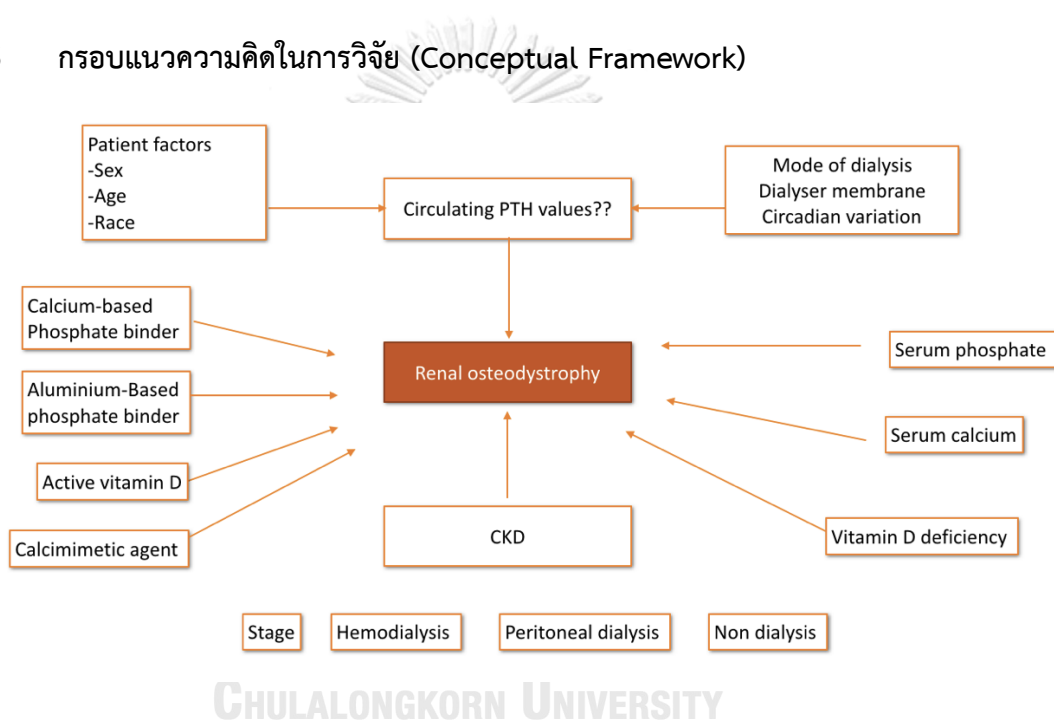
ไทยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยโดย histomorphometry

bone

1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

ระดับระดับ PTH ที่ใช้ในการวินิจฉัยแยกความผิดปกติทางพยาธิสภาพของกระดูก (low และ high turnover bone) ในผู้ป่วยไตเรื้อรังชาวไทย ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือด แตกต่างจากเชื้อชาติอื่น

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)



รูป 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

ปัจจุบันเนื่องจากการใช้ dialyzer membrane ที่มีการขจัด middle molecule ได้มากขึ้น ศูนย์ล้างไตส่วนใหญ่ในประเทศไทยใช้วิธีฟอกเลือดแบบ high flux dialysis ซึ่งอาจมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับ PTH ได้ เนื่องจาก PTH จัดเป็นสารในกลุ่ม middle molecule ที่มีน้ำหนักโมเลกุล 9,500 ดาลตัน (16) ดังนั้น เพื่อหลีกเลี่ยงปัจจัยรบกวน (confounder factor) ของระดับ PTH จากการฟอกเลือด ในการศึกษาครั้งนี้ จึงกำหนดให้เจาะเลือดเพื่อวัดระดับ PTH ตอนเช้า กลางสัปดาห์ ก่อนฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (midweek pre-dialysis serum intact parathyroid hormone)

เพื่อเป็นตัวบอกคร่าว ๆ ถึงความสมดุลของระดับ PTH ในร่างกาย และที่อาจถูกกำจัดออกโดยผ่านตัวกรองไตเทียม high flux แล้วนำส่งห้องปฏิบัติการส่วนกลางของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ภายใน 30-120 นาที เพื่อความเสถียรของตัวอย่างเลือด จากนั้นจะทำการวัด intact PTH ด้วยวิธี immunometric assay ดังกล่าวข้างต้น

1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

1.7.1 New classification of renal osteodystrophy

แนวทางเวชปฏิบัติKDIGO 2006 (2) ได้แบ่งความผิดปกติของกระดูกจากโรคไตเรื้อรังขึ้นใหม่ แทนคำจำกัดความเดิมโดยแบ่งตามลักษณะของพยาธิวิทยาของกระดูก ได้แก่ bone turnover, mineralization และ volume (TMV classification) โดยแยกเป็น 4 ประเภท osteitis fibrosa, mixed uremic osteodystrophy, osteomalacia และ adynamic bone ซึ่งใน 2 กลุ่มแรก osteitis fibrosa และ mixed uremic osteodystrophy จัดอยู่ในกลุ่ม high bone turnover ซึ่งมีลักษณะคือมีการสร้างและการสลายกระดูกเพิ่มขึ้นผิดปกติ จากการเพิ่มจำนวนและการทำงานของทั้ง osteoblast และ osteoclast ส่วน osteomalacia และ adynamic bone จัดอยู่ในกลุ่ม low bone turnover ซึ่งมีลักษณะ คือ มีการสร้างและการสลายกระดูกลดลงผิดปกติเนื่องจากจำนวน osteoblast และ osteoclast ลดลง ดังนี้

1. Osteitis fibrosa มีลักษณะพยาธิสภาพของกระดูกแบบ high turnover, normal mineralization, high หรือ normal volume โดยสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากภาวะระดับระดับ PTH สูงแบบทุติยภูมิและเป็นพยาธิสภาพของกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่พบบ่อย
2. Mixed uremic osteodystrophy ลักษณะพยาธิสภาพของกระดูกแบบ high turnover, defective mineralization, normal volume
3. Osteomalacia ลักษณะพยาธิสภาพของกระดูกแบบ low turnover, defective mineralization, normal volume ซึ่งเป็นลักษณะที่สำคัญของภาวะวิตามินดีต่ำ และอะลูมิเนียมเป็นพิษ
4. Adynamic bone ลักษณะพยาธิสภาพของกระดูกแบบ low turnover, normal mineralization, low volume เป็นผลโดยตรงจากภาวะระดับระดับ PTH ต่ำ เกิดจากการได้รับวิตามินดีและแคลเซียมมากเกินไป

ตารางที่ 1 แสดงชนิดของ renal osteodystrophy ตาม KDIGO Classification และสาเหตุที่พบบ่อย

Type of ROD	KDIGO 2006 classification			Associated condition
	Turn over	Mineralization	Volume	
Osteitis fibrosa	High	Normal	High/normal	Hyperparathyroidism
Osteomalacia	Low	Abnormal	Normal/low	Aluminum toxicity Vitamin D deficiency
Adynamic bone	Low	Normal	Low	Hypoparathyroidism PTH resistance Overtreatment of hyperparathyroidism
Mixed uremic osteodystrophy	High	Abnormal	Normal/low	Features of osteitis fibrosa and osteomalacia

ROD: renal osteodystrophy, KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

1.7.2 การตรวจวิเคราะห์ทางพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อกระดูก (bone histomorphometry)

การตรวจวิเคราะห์ทางพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อกระดูก หรือ bone histomorphometry เป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัยแยกชนิดของภาวะ renal osteodystrophy ตาม TMV classification วิธีการตรวจต้องทำการเจาะกระดูกบริเวณตำแหน่งยอดสะโพก (iliac crest bone biopsy) (17-19) และนำเนื้อกระดูกมาตรวจดูลักษณะพยาธิสภาพทางกล้องจุลทรรศน์ ร่วมกับการวัดค่าพารามิเตอร์ (parameter) ต่าง ๆ ได้แก่ structural parameter, static parameter และ dynamic parameter ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างกระดูก และการสลายกระดูก ซึ่งต้องอาศัยเทคนิคการติดฉลากกระดูกด้วยยาเตตราซัยคลิน 2 ตำแหน่ง (tetracycline double labeling) สามารถทำได้ โดยให้ผู้ป่วยรับประทานยา tetracycline 1 กรัมต่อวัน เข้า เย็น หลังอาหาร เป็นเวลา 3 วัน จากนั้นเว้นช่วง 14 วัน แล้วให้รับประทานยาต่อเนื่องกัน 3 วันอีกครั้งหนึ่ง จากนั้นนำผู้ป่วยมาเจาะกระดูกภายใน 3-5 วันหลังรับประทานยาล่าสุดท้าย คุณสมบัติเฉพาะของยาจะไปสะสมที่ผิวกระดูกในบริเวณที่กำลังเกิดการสะสมของแคลเซียม (mineralization) และจะเรืองแสงเมื่อตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ภายใต้แสงฟลูออเรสเซนส์ ระยะห่างระหว่างยาเตตราซัยคลินที่จับบนผิวกระดูก (distance between tetracycline label) จะถูกนำไปใช้ในการคำนวณหา dynamic parameter

การวิเคราะห์ bone histomorphometry (20, 21) จะเน้นเนื้อกระดูกส่วน trabecular เป็นหลัก โดยเริ่มจากการวัด structural parameter เช่น osteoid volume (OV), bone volume (BV), วัด static parameter ของ bone formation เช่น osteoid volume/bone volume (OV/BV), osteoid surface/bone surface (OS/BS), osteoid thickness วัด static parameters ของ bone resorption ได้แก่ erosion surface/bone surface (ES/BS), erosion depth, number of osteoclasts/bone perimeter (no./100 mm) จากนั้นคำนวณหา dynamic parameter โดยใช้ค่าระยะห่างระหว่างยาเตตราไซคลินที่จับบนผิวกระดูก (distance between tetracycline label) เพื่อวิเคราะห์หา turnover, mineralization และ volume โดยอาศัยหลักการดังนี้

1) Turnover: static parameter ที่พบใน high turnover ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของ erosion surface (ES/BS), การเพิ่มขึ้นของจำนวนเซลล์ osteoblast และ osteoclast อาจพบพังผืดบนผิวกระดูก (fibrosis) ได้ ในภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ทำงานเกินอาจพบการเพิ่มขึ้นของ osteoid ได้ เกิดจากการสร้าง matrix ของกระดูกเร็วเกินไปจนเกิด mineralization ไม่ทัน แต่เนื่องจากกระบวนการ mineralization ปกติ ดังนั้น สัดส่วนของ osteoid volume ต่อ bone volume (OV/BV) จึงปกติ (น้อยกว่าร้อยละ 12) ส่วน dynamic parameter หลัก ที่ใช้ในการบ่งบอกอัตราเร็วของ bone remodeling ได้แก่ สัดส่วนของการสร้างกระดูกต่อพื้นที่กระดูกใน 1 หน่วยเวลา (bone formation rate per tissue area, BFR/T.Ar) ค่าปกติอยู่ระหว่าง 97-613 $\mu\text{m}^2/\text{mm}^2/\text{day}$ การเพิ่มขึ้นของ BFR/T.Ar ช่วยบ่งบอกถึงภาวะ high turnover

2) Mineralization: ใช้เพื่อแยกชนิดของ low bone turnover ว่าเป็น adynamic bone หรือ osteomalacia โดยดูจากความผิดปกติของ mineralization โดยวัดจาก maturation lag time (MLT) และการเพิ่มขึ้นของ osteoid การตรวจพบ MLT ที่ยาวนาน (มากกว่า 100 วัน) หรือ OV/BV เพิ่มขึ้น (มากกว่าร้อยละ 12) แสดงถึงความผิดปกติของ mineralization ซึ่งพบในภาวะ osteomalacia และ mix uremic osteodystrophy

3) Volume: ปริมาตรกระดูกที่ลดลง (low bone volume) เป็นผลสุดท้ายจากการมีความผิดปกติของกระดูกมาเป็นเวลานาน ซึ่งสัมพันธ์กับภาวะกระดูกหัก พบได้ทั้งภาวะ renal osteodystrophy และภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) แต่มีความผิดปกติของ microstructure ต่างกัน กล่าวคือ ในภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ทำงานเกิน จะมีปริมาตรส่วน trabecular เพิ่มขึ้น ปริมาตรกระดูก cortical ลดลงร่วมกับมีรูพรุน (cortical porosity) ส่วนภาวะ osteoporosis จะมีปริมาตรกระดูกลดลงทั้ง 2 ส่วน สามารถแยกโดยการวัดความหนาของ trabecular (trabecular thickness, Tb.Th) หรือปริมาตรของส่วน trabecular (bone volume/tissue volume, BV/TV) โดยมีค่าปกติอยู่ระหว่างร้อยละ 16-23

ตารางที่ 2 แสดงพารามิเตอร์ต่าง ๆ ของ renal osteodystrophy แต่ละชนิด

Type of ROD	Structural parameter	Static parameter	Dynamic parameter
Osteitis fibrosa	Reduced cortical width Increased cortical porosity	Increased ES/BS (%), osteoclast numbers, BV/TV>23% OV/BV ≤12% Mild: fibrosis 0-5% Severe: fibrosis>5%	Mild: high normal BFR/T.Ar Severe: BFR/T.Ar > 613 $\mu\text{m}^2/\text{mm}^2/\text{day}$
Osteomalacia	-	OV/BV >12% Osteoid thickness >12.5 mcm.	BFR/T.Ar <97 $\mu\text{m}^2/\text{mm}^2/\text{day}$ MLT > 100 days
Adynamic bone	-	OV/BV ≤12% Fibrosis 0%	BFR/T.Ar <97 $\mu\text{m}^2/\text{mm}^2/\text{day}$ MLT <50 days
Mixed uremic osteodystrophy	Reduced cortical width Increase cortical porosity	OV/BV >12% With or without fibrosis Increased osteoclast numbers	BFR/T.Ar may be increased
Osteoporosis	Reduced cortical width Increased cortical porosity	BV/TV <16% Reduce Tb.Th, Tb.N Increase Tb.Sp OV/BV ≤12% Fibrosis 0%	Normal/high normal BFR/T.Ar

ES/BS: erosion surface/bone surface, BFR/T.Ar: bone formation rate/tissue area, BV/TV: bone volume/osteoid volume, OV/BV: osteoid volume/bone volume, MLT: mineralization lag time, Tb.Th: trabecular thickness, Tb.N: trabecular number, Tb.Sp: trabecular spacing; mcm.: micrometer

1.8 รูปแบบการวิจัย

การศึกษาแบบพรรณนา (descriptive study)

1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

ประชากรเป้าหมาย (target population): คือผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

ประชากรตัวอย่าง (sample population): คือ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มาติดตามการรักษาแบบผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

จำนวนประชากรตัวอย่าง (sample size): 20 ราย

การสังเกตและการวัด (observation and measurement):

- ตัวแปรอิสระ คือ ระดับระดับ PTH
- ตัวแปรตาม คือ ชนิดของความผิดปกติทางพยาธิสภาพของกระดูก
- ตัวแปรควบคุม คือ การได้รับยาจับฟอสเฟตหรือวิตามินดี, วิธีการฟอกเลือด (high flux hemodialysis), ระยะเวลาและความถี่ในการฟอกเลือด

หลังจากอาสาสมัครให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้วิจัยจะซักประวัติ ตรวจร่างกายภายนอก และวัดความดันโลหิต เพื่อบันทึกข้อมูลพื้นฐานในแบบสอบถาม จะมีการเจาะเลือดปริมาณ 20 มิลลิลิตร เพื่อตรวจระดับความเข้มข้นเลือด (CBC) ค่าการทำงานของไต (BUN, Cr, electrolyte) ระดับแคลเซียม ฟอสฟอรัส ระดับระดับ PTH ระดับวิตามินดี (25-OH vitamin D) ระดับ bone markers ได้แก่ ระดับ bone specific alkaline phosphatase (B-ALP), ระดับserum total alkaline phosphatase (ALP), ระดับ serum Tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRAP 5b) และระดับ serum intact fibroblast growth factor-23 (intact FGF-23) ผู้ป่วยทุกราย จะได้รับการตรวจมวลกระดูก (bone mineral density) และตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อวัดแคลเซียมสกอร์ของหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี (CT Coronary artery calcium scoring) ในครั้งแรกที่เข้าร่วมการศึกษา จากนั้น ให้ผู้ป่วยรับประทาน tetracycline ขนาด 500 มิลลิกรัม เข้า เย็น หลังอาหาร (1 กรัม/วัน) เป็นเวลา 3 วัน จากนั้นเว้นช่วง 14 วัน แล้วให้ทานยา tetracycline ขนาด 500 มิลลิกรัม เข้า เย็น หลังอาหาร (1 กรัมต่อวัน) เป็นเวลา 3 วันอีกครั้งหนึ่งและนัดผู้เข้าร่วมวิจัยมาเจาะกระดูกภายใน 3-5 วันหลังจากกิน tetracycline ครั้งสุดท้าย ขึ้นเนื้อกระดูกจะถูกนำไปทำการประมวลผลตัวอย่าง (specimen processing) ซึ่งประกอบไปด้วย 5 กระบวนการหลัก ตาม protocol ที่ดัดแปลงจาก bone histomorphometry laboratory Rochester, Mayo clinic เพื่อตรวจดูชิ้นเนื้อกระดูกทางกล้องจุลทรรศน์ โดยอาศัยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ Osteomeasure® ในการวิเคราะห์กระดูกในห้องปฏิบัติการโดยนักพยาธิวิทยาเฉพาะทาง

1.10 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Considerations)

หลักการเคารพในบุคคล

งานวิจัยนี้มีแนวความคิดจากหลักฐานทางวิชาการที่สนับสนุนถึงประโยชน์และความปลอดภัยในการให้การวินิจฉัยและเพื่อรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่บำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือด การเข้าร่วมงานวิจัยในครั้งนี้ตั้งอยู่บนพื้นฐานของการเคารพในการให้คำยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการทุกท่านจะได้รับข้อมูลที่ถูกต้องพอเพียงไม่ปิดบัง ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการอ่านเอกสารชี้แจงรายละเอียดของงานวิจัยอย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ผู้เข้าร่วมวิจัยได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ ข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงหรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการศึกษา รวมถึงข้อมูลที่เป็นเอกสารแก่อาสาสมัครนำไปอ่านหรือสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของผู้เข้าร่วมวิจัยได้ ผู้เข้าร่วมวิจัยมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะไม่ถูกชักจูงด้วยยาอมิสสินจ้างและมีสิทธิที่จะถอนตัวจากโครงการวิจัยโดยไม่ต้องชดใช้ค่าเสียหายหรือถูกละเลยการดูแลรักษา

อย่างไรก็ดี ก่อนที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว หากผู้เข้าร่วมวิจัยมีข้อสงสัยใด ๆ เพิ่มเติม สามารถซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัย ซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ผู้เข้าร่วมวิจัยได้

หลักผลประโยชน์

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับประโยชน์จากการเข้าร่วมการวิจัยจากการวินิจฉัยภาวะความผิดปกติของกระดูก โดย หากมีความผิดปกติของกระดูกที่ต้องได้รับการรักษาทางคณะผู้วิจัยจะให้การรักษาดูแลตามความผิดปกติของกระดูกนั้น ๆ ตามมาตรฐานการรักษาในปัจจุบัน

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้ผู้เข้าร่วมวิจัยมีความสุขที่ดีขึ้นหรืออาจจะลดความรุนแรงของโรคได้ แต่ไม่ได้รับรองว่าสุขภาพของผู้เข้าร่วมวิจัย จะต้องดีขึ้นหรือความรุนแรงของโรคจะลดลงอย่างแน่นอน อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ จะก่อให้เกิดประโยชน์อย่างมากต่อผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในประเทศไทยและทั่วโลก โดยจะนำไปสู่การพัฒนาวิธีการวินิจฉัยภาวะความผิดปกติของกระดูกในผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้มีประสิทธิภาพและสะดวกแก่ผู้ป่วยมากขึ้น

งานวิจัยนี้ให้ความเคารพในความเป็นส่วนตัวและรักษาความลับในข้อมูลที่ใช้ในการวิจัย นอกจากนี้จะให้ผู้ที่เข้าร่วมโครงการวิจัยเซ็นชื่อหรือประทับลายนิ้วมือเพื่อยืนยันการตัดสินใจของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยโดยมีพยานรู้เห็นร่วมลงนามก่อนเริ่มการวิจัย

หลักยุทธวิธี

โครงการวิจัยนี้มีเกณฑ์คัดเข้า และคัดออกที่ชัดเจนโดยมีการกระจายประโยชน์และความเสี่ยงอย่างเท่าเทียมกันซึ่งผู้เข้าร่วมวิจัยไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นอยู่เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของผู้เข้าร่วมวิจัยได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่น ๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

1). การศึกษานี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือด จำนวน 20 รายที่มาตรวจติดตามในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งอาจยังไม่สามารถเป็นตัวแทนของประชากรไทยทั้งหมด อย่างไรก็ตาม คงต้องมีการนำข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้ไปศึกษาต่อ และรวบรวมผู้ป่วยในสถาบันต่าง ๆ ของประเทศไทย เพื่อได้จำนวนผู้ป่วยที่มากพอที่สามารถเป็นตัวแทนของประชากรไทยทั้งหมด

2). แม้คำถามวิจัย วัตถุประสงค์ และการออกแบบงานวิจัยโดยรวม จะคล้ายคลึงกับงานวิจัยที่ได้รับการค้นคว้าและได้ดำเนินการในประเทศอื่น ๆ ที่มีการตรวจชิ้นเนื้อกระดูกเข้าสู่บริการตามปกติ ดังนั้นผลกระทบจากการค้นคว้าวิจัยในระดับนานาชาติอาจไม่ดีในตอนแรก อย่างไรก็ตามผลการวิจัยนี้จะเป็นครั้งแรกที่ให้ข้อมูลเชิงลึกเกี่ยวกับระบบธาตุของโรคกระดูก metabolic ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในประเทศไทย นอกจากนี้ การเก็บรวบรวมข้อมูลทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ รวมถึงการหมุนเวียนกระดูกใหม่ ๆ มีความแปลกใหม่และ เราสามารถคาดหวังผลที่มีค่าจากการวิจัยครั้งนี้เมื่อเสร็จสิ้น

3). ความสามารถในการทำซ้ำและความถูกต้องของโปรโตคอลพยาธิวิทยากระดูก แก๊ซโดยให้ทำการวิเคราะห์กระดูกในห้องปฏิบัติการโดยนักพยาธิวิทยาเฉพาะทาง 2 ท่าน โดยวิเคราะห์แยกกัน และหากผลการวิเคราะห์พยาธิสภาพทางกระดูกให้ผลไม่สอดคล้องกัน จะต้องมีการอภิปรายวิเคราะห์ร่วมกันเพื่อหาข้อสรุปในการวินิจฉัยภาวะพยาธิสภาพทางกระดูกในขั้นสุดท้าย

1.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefit and Application)

กระทรวงสาธารณสุข และองค์กรที่เกี่ยวข้องใน ระบบสุขภาพของประเทศ

1.ผลที่ได้จากการศึกษานี้ จะเป็นข้อมูลอ้างอิงเชิงลึกเกี่ยวกับระบบธาตุของโรคทางเมตาบอลิกของกระดูก (metabolic bone disease) ของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในประเทศไทย

2. เนื่องจากการศึกษานี้ เป็นการศึกษาเพื่อการพัฒนา protocol bone biopsy ในประเทศไทย ซึ่งจะนำไปสู่การวินิจฉัย รักษา และเพื่อการพัฒนาค้นคว้าด้านงานวิจัยเกี่ยวกับ metabolic bone disease สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังต่อไปในอนาคต
 3. ในแง่ของการดูแลผู้ป่วย การวินิจฉัยความผิดปกติทาง metabolic ของกระดูกด้วยวิธีวินิจฉัยมาตรฐาน (gold standard) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีระดับ PTH อยู่ใน recommendation ของ international guideline จะมีผลต่อนโยบายและรูปแบบแนวทางการรักษา CKD-MBD ของผู้ป่วยโรคไตในประเทศไทย
 4. สามารถนำมาใช้ประกอบในการพิจารณาบัญชียาหลักแห่งชาติ ทบทวนในด้านของประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยไตเรื้อรัง
 5. ลดค่าใช้จ่ายในการใช้ยา หากยาอะลูมิเนียมไม่มีผลข้างเคียง ซึ่งสามารถนำไปเผยแพร่ต่อให้กับประเทศอื่น ๆ เพิ่มเติมได้อีกทางหนึ่ง
- บุคลากรทางการแพทย์ และผู้เกี่ยวข้อง**

สามารถให้การดูแลรักษาพยาบาลได้มีประสิทธิภาพมากขึ้น เนื่องจากมีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจน
ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและญาติ

1. ได้รับการวินิจฉัยภาวะความผิดปกติทางพยาธิสภาพของกระดูกได้อย่างถูกต้องเพื่อให้การรักษาและการป้องกันที่ถูกต้องเหมาะสม
2. ได้รับการดูแลรักษาอย่างเหมาะสม โดยใช้ข้อมูลของการตรวจกระดูกมาช่วยในการตัดสินใจให้การรักษา

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข

1). ภาวะแทรกซ้อนจากการเจาะกระดูก (Bone biopsy)

เนื่องด้วยผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้ จะต้องได้รับการเจาะกระดูกที่บริเวณ anterior iliac crest ซึ่งเป็นหัตถการที่อาจสร้างความเจ็บปวด (invasive procedure) และมีภาวะแทรกซ้อนได้ เช่น ก่อให้เกิดอาการเจ็บปวด ภาวะเลือดออก และความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดความกลัว และอาจปฏิเสธการเข้าร่วมในงานวิจัย ทำให้จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษามีเพียงพอกับจำนวนตัวอย่างประชากรที่คำนวณไว้ อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยจะมีหน้าที่ถามและรับผิดชอบในการแจ้งความเสี่ยงเหล่านี้ด้วยถ้อยคำที่แสดงความอ่อนโยนแก่ผู้ป่วย และแจ้งว่าจะมีการฉีดยาแก้ปวด ก่อนทำการ ในการทำการหัตถการจะรักษาเทคนิคปลอดเชื้ออย่างเคร่งครัด อุปกรณ์ทุกชนิดจะได้รับการฆ่าเชื้อตามมาตรฐาน แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (orthopedic surgeon) จะสวมหมวก ผูก mask ใส่เสื้อกาวน์ และถุงมือปลอดเชื้อ ก่อนที่จะเจาะเนื้อกระดูกจะมีการฉีดยาชา (1% xylocaine) เฉพาะที่ในปริมาณ 10

มิลลิลิตร. เข้าไปในบริเวณผิวหนังและ periosteum เมื่อการเจาะกระดูกสิ้นสุด ผู้ป่วยสามารถกลับบ้านในภายใน 0.5-1 ชั่วโมง นอกจากนี้ ยังต้องให้ข้อมูลว่า สํารวจผลแทรกซ้อนทั้งหมดจากการเจาะกระดูกเชิงกราน 9,131 ครั้ง พบว่ามีผลแทรกซ้อนทั้งหมด 6 ครั้ง ต่อการเจาะ 1,000 ครั้ง จากอาการปวดแผล มีเลือดออกบริเวณที่เจาะ และการติดเชื้อ ทั้งนี้ ผู้วิจัยจะติดตามความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นได้เร็วอย่างใกล้ชิด และดูแลรักษาตามมาตรฐานโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ทั้งนี้ ผู้วิจัยจะติดตามความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นได้เร็วอย่างใกล้ชิด และดูแลรักษามากขึ้น ทั้งนี้ ผู้วิจัยจำเป็นต้องชี้แจงให้ผู้ป่วยกลุ่มประชากรดังกล่าว ให้เห็นถึงความสำคัญและผลประโยชน์ที่จะได้รับการศึกษานี้ ทั้งสำหรับผู้ป่วยเอง คือได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่ถูกต้องแม่นยำมากขึ้น และ สำหรับส่วนรวมโดย องค์ความรู้ที่ได้จากการศึกษาสามารถนำไปใช้ต่อยอดเพื่อพัฒนาในการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังต่อไปในอนาคต

2). กระบวนการเก็บและประมวลผลตัวอย่างชิ้นเนื้อกระดูก (bone specimen processing)

เนื่องจากการศึกษานี้ เป็นการศึกษาแรกเพื่อการพัฒนาการตรวจชิ้นเนื้อกระดูกในประเทศไทย ซึ่งประกอบด้วยกระบวนการหลายขั้นตอนที่ซับซ้อน ได้แก่ bone biopsy protocol, bone specimen processing และ bone histomorphometry interpretation และเนื่องจากกลุ่มนักวิจัยดำเนินการกระบวนการนี้เป็นครั้งแรก อาจมีอุปสรรคบางอย่างที่จะเกิดขึ้น เช่น ปริมาณของเนื้อเยื่อกระดูกไม่เพียงพอต่อการแปลผล หรือข้อจำกัดในการอ่านข้อมูลเนื้อเยื่อกระดูกเนื่องจากการย้อมติดสีไม่ชัด เป็นต้น อย่างไรก็ตาม จุดมุ่งหมายของงานวิจัยโดยภาพรวมนั้น มุ่งเน้นไปที่การพัฒนาเครื่องมือในการวินิจฉัยภาวะ renal osteodystrophy ซึ่งจะนำไปสู่การวินิจฉัย รักษา และเพื่อการพัฒนาค้นคว้าด้านงานวิจัยเกี่ยวกับโรคทางเมตาบอลิกของกระดูก (metabolic bone disease) สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังต่อไปในอนาคต จึงได้จัดตั้งห้องแลปวิจัย ชั้น 8 ตึกภูมิสิริมังคลานุสรณ์ หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ให้เป็นห้อง bone histomorphometry laboratory room เพื่อดำเนินการทดลองในส่วนของ bone specimen processing และ bone histomorphometry interpretation นอกจากนี้ ได้มีการพิจารณาฝึกอบรมผู้ชำนาญทางไตใหม่ในเทคนิคนี้

3). สหวิทยาการ

เนื่องจากการศึกษานี้ เป็นสหวิทยาการซึ่งมีความเชื่อมโยงกับสาขาอื่น ๆ จึงมีบุคลากรที่ผู้วิจัยได้ติดต่อสอบถามข้อมูลและขอความช่วยเหลือดังต่อไปนี้

3.1 อ.ดร. ธนธรรณ ขอทวีวัฒนา

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 1319 อาคารมหามงกุฎ พระราม 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

เงื่อนไขในความร่วมมือ Set up bone histomorphometry laboratory research unit

3.2. อ.นพ.ภพ เหลืองงามิกร

ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ ตึกคัคณางค์ ชั้น 8 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 1873
พระราม 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

เงื่อนไขในความร่วมมือ Set up bone biopsy procedure

3.3. ผศ.พญ.ลลิตา วัฒนะจรรยา

ภาควิชาต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ตึกภูมิสิริมิ่งคลานุสรณ์ ชั้น 4 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์
มหาวิทยาลัย 1873 พระราม 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

เงื่อนไขในความร่วมมือ Bone histomorphometry interpretation (pathologist)

3.4. นางสาวปานจิต ไชยะสนิท และ นายอิทธิพล มาลัย

หน่วยโรคไต ตึกภูมิสิริมิ่งคลานุสรณ์ ชั้น 8 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 1873
พระราม 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

เงื่อนไขในความร่วมมือ Pathology laboratory technician

1.14 3.6 ความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นและความรับผิดชอบ (RISK AND INVESTIGATOR'S RESPONSIBILITY)

1 ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะไขกระดูก

ผู้ป่วยต้องถูกเจาะกระดูกขนาด 0.5x1.5-2 ซม. ที่บริเวณ anterior iliac crest ทำให้เกิดอาการเจ็บปวดและความเสี่ยงต่อการติดเชื้อได้ ผู้วิจัยจะมีหน้าที่ถามและรับผิดชอบต่อความเสี่ยงเหล่านี้ด้วยถ้อยคำที่แสดงความอ่อนโยนแก่ผู้ป่วย และแจ้งว่าจะมีการฉีดยาแก้ปวด meperidine 50 มก. และ midazolam 2-3 มิลลิกรัมก่อนทำการ ในการทำหัตถการจะรักษาเทคนิคปลอดเชื้ออย่างเคร่งครัด อุปกรณ์ทุกชนิดจะได้รับการฆ่าเชื้อตามมาตรฐาน แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (orthopedic surgeon) จะสวมหมวก ผูก mask ใส่เสื้อกาวน์ และถุงมือปลอดเชื้อ ก่อนที่จะเจาะเนื้อกระดูกจะมีการฉีดยาชา (1% xylocaine) เฉพาะที่ในปริมาณ 10 มิลลิลิตร. เข้าไปในบริเวณผิวหนังและ periosteum เมื่อการเจาะกระดูกสิ้นสุด ผู้ป่วยสามารถกลับบ้านในภายใน 0.5-1 ชั่วโมง จากการสำรวจผลแทรกซ้อนทั้งหมดจากการเจาะกระดูกเชิงกราน 9,131 ครั้ง พบว่ามีผลแทรกซ้อนทั้งหมด 6 ครั้ง ต่อการเจาะ 1,000 ครั้ง จากอาการปวดแผล มีเลือดออกบริเวณที่เจาะ และการติดเชื้อ ทั้งนี้ ผู้วิจัยจะติดตามความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นได้เร็วอย่างใกล้ชิด และดูแลรักษาตามมาตรฐานโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

2 ความเสี่ยงที่ได้รับจากการรับประทาน tetracyclin

ผลข้างเคียงของ Tetracyclin อาจทำให้ระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว ได้ บางคนอาจเกิดผื่นคัน ผิวหนังแพ้แดดได้ง่ายกว่าปกติ จึงควรหลีกเลี่ยงการถูกแดด หรือ

แสงอัลตราไวโอเล็ต สำหรับการใช้ tetracyclin ก่อนการเจาะกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดนั้น ยังไม่มีรายงานการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง นอกจากนี้ ปริมาณของยาที่ใช้มีขนาดน้อย และในช่วงเวลาสั้นๆ

3. ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ช้ำจากการเจาะ อาการบวมบริเวณที่เจาะหรือหน้ามืด และอาจมีโอกาสดังกล่าวเกิดขึ้นบริเวณที่เจาะ อย่างไรก็ตามโอกาสเกิดความเสี่ยงนี้พบได้น้อยมาก โดยคณะผู้วิจัยวางแผนที่จะเจาะเลือดทั้งหมดในปริมาณ 15 มิลลิลิตร

4. ความเสี่ยงของการทำเอกซเรย์และการตรวจมวลกระดูก

ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบไม่ฉีดสีเพื่อดูระดับแคลเซียมที่หลอดเลือดซึ่งปริมาณรังสีที่สัมพันธ์นั้นมีปริมาณน้อยมาก เทียบเท่ากับการเอกซเรย์ปอดที่ใช้ในการตรวจสุขภาพโดยทั่วไป ซึ่งไม่มีอันตรายต่อผู้เข้าร่วมวิจัย สำหรับการตรวจความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density) เป็นการตรวจด้วยเครื่องมือพิเศษโดยการใช้รังสีเอกซเรย์ปริมาณเล็กน้อยแล้ววัดหาค่าความหนาแน่นของกระดูก เพื่อให้การวินิจฉัยภาวะกระดูกพรุน ซึ่งมีการนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายในผู้ป่วยที่มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกหักโดยทั่วไป เช่น ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน เป็นต้น การตรวจที่วันนี้ใช้เวลาเพียง 3-5 นาที โดยไม่ต้องเตรียมตัวอะไรเลยไม่มีการใช้ยา ไม่เจ็บปวด และไม่มีอันตรายแต่อย่างใด

5. ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ผู้ป่วยอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้อาจเป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย ผู้ทำวิจัยจะติดตามความผิดปกติใด ๆ ที่อาจเกิดขึ้นอย่างใกล้ชิด

6. การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากผู้ป่วยมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้น ผู้ป่วยสามารถมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันทีถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ป่วยจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 โรคกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง หรือภาวะ renal osteodystrophy

เมื่อไตมีการทำงานลดลง ทำให้มีการขับฟอสเฟตทางไตลดลง เกิดการคั่งของฟอสเฟตในร่างกาย ส่งผลให้ไปกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมน fibroblast growth factor-23 (FGF-23) เพื่อเพิ่มการขับฟอสเฟต โดยลดการดูดกลับของฟอสเฟตที่ท่อไต ลดการทำงานของ $1-\alpha$ hydroxylase activity ทำให้ระดับ 1,25 dihydroxy vitamin D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] ลดลง และลดการดูดซึมของฟอสเฟตที่ลำไส้ เพื่อคงระดับฟอสเฟตในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จะเกิดภาวะ FGF-23 resistance และมีการคั่งของฟอสเฟตมากขึ้น กระตุ้นการหลั่ง PTH จากต่อมพาราไทรอยด์มากขึ้น สุดท้าย จึงเกิดภาวะ hyperphosphatemia และ hyperparathyroidism⁽²²⁾ ตามมา

ผลของการคั่งฟอสเฟต สามารถกระตุ้นให้เกิดความผิดปกติของเกลือแร่และกระดูกต่าง ๆ และเรียกภาวะดังกล่าวว่า chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD) ซึ่งประกอบไปด้วยความผิดปกติของเกลือแร่และฮอร์โมน อาทิเช่น ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ แคลเซียม ฟอสเฟต และวิตามินดี ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของกระดูก อันได้แก่ ความผิดปกติของการหมุนเวียนกระดูก (turnover), การสะสมแร่ธาตุในกระดูก (bone mineralization) ปริมาตร (volume) การเจริญของกระดูกในแนวยาว (linear growth) และความแข็งแรงของกระดูก (strength) ซึ่งเดิมเรียกว่า renal osteodystrophy นอกจากนี้ยังมีผลต่อภาวะแคลเซียมเกาะหลอดเลือด (vascular calcification) ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) ภาวะกระดูกหัก (fractures) และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต (mortality)⁽⁴⁾

Renal osteodystrophy แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ

1. ภาวะการหมุนเวียนกระดูกต่ำ (low bone turnover)

ภาวะ low bone turnover คือ มีทั้งการสร้างและการสลายกระดูกต่ำกว่าปกติร่วมกับมีการลดลงของจำนวนเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) และเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) และการตอบสนองต่อฮอร์โมนพาราไทรอยด์ของกระดูกที่ลดลง จึงมีชื่อเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า adynamic bone disease ผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีอุบัติการณ์ต่อการเกิดกระดูกพรุนหรือกระดูกหักมากขึ้น เกิดภาวะแคลเซียมเกาะหลอดเลือด (vascular calcification) และอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้นจาก coronary artery calcification โดยอธิบายจากการสร้างกระดูกที่ลดลง ทำให้มีแคลเซียมและฟอสเฟตเหลืออยู่ใน extracellular fluid มากขึ้น จึงส่งเสริมให้เกิดการเกาะของแคลเซียมในผนังหลอดเลือด (23) สาเหตุ

ของภาวะ low bone turnover เกิดจากการรักษาภาวะต่อมพาราไทรอยด์ทำงานเกินแบบทุติยภูมินานจนเกินไป (overtreatment) จนกระทั่งระดับ PTH ลดลงต่ำกว่าเกณฑ์ที่เหมาะสม ซึ่งมักเป็นผลจากการใช้ยาแคลเซียมและวิตามินดีในขนาดสูง การใช้ยาฟอสเฟตหรือน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของแคลเซียมสูง (24) รวมไปถึงการใช้ calcimimetic ที่ออกฤทธิ์ที่ calcium sensing receptor โดยตรงในการยับยั้งการหลั่ง PTH

ในกลุ่มของ low bone turnover ยังพบความผิดปกติอีกชนิดหนึ่ง คือ ภาวะกระดูกนุ่ม (osteomalacia) มีสาเหตุมาจากการลดลงของ bone matrix mineralization ทำให้กระดูกบางและหักได้ง่าย ในสมัยก่อนสาเหตุของโรคกระดูกนุ่มที่พบได้บ่อย คือ เป็นลักษณะที่สำคัญของภาวะอะลูมิเนียมเป็นพิษ (aluminum toxicity) (25) และภาวะวิตามินดีต่ำ (25-(OH) vitamin D deficiency) (26) มักเกิดจากการใช้น้ำยาฟอสเฟตที่มีการปนเปื้อนของอะลูมิเนียม หรือการใช้อาหารฟอสเฟตกลุ่มอะลูมิเนียมเป็นเวลานาน ทำให้เกิดการสะสมของอะลูมิเนียมในกระดูกและขัดขวางการ mineralization ทำให้เกิดโรคกระดูกนุ่ม อาการอื่น ๆ ที่พบร่วมกันในภาวะพิษของอะลูมิเนียม คือ ภาวะโลหิตจางชนิดที่เม็ดเลือดแดงมีขนาดเล็ก (microcytic anemia) ซึ่งมักไม่ตอบสนองต่อยาฉีด erythropoietin และอาการชักที่เกิดจากการสะสมของอะลูมิเนียมในเนื้อสมอง (encephalopathy) ในระยะหลังเมื่อมีการบำบัด น้ำประปาโดยอาศัยวิธี deionization และวิธี reverse osmosis ทำให้อุบัติการณ์ของภาวะพิษของอะลูมิเนียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังลดลงไปมาก (27) อย่างไรก็ตาม ยังมีรายงานของภาวะพิษของอะลูมิเนียมที่เกิดจากการรับประทานยาจับฟอสเฟตกลุ่มอะลูมิเนียมในขนาดสูงติดต่อกันเป็นเวลานานอยู่ประปราย

2. ภาวะการหมุนเวียนกระดูกสูง (high bone turnover)

ความผิดปกติแบบ high bone turnover พบในภาวะต่อมพาราไทรอยด์ทำงานเกินแบบทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism) PTH ที่มีระดับสูงกว่าเกณฑ์ปกติเป็นระยะเวลาติดต่อกัน ทำให้มีการสลายกระดูกอยู่ตลอดเวลา จนเกิดภาวะกระดูกพรุนที่เรียกว่า osteitis fibrosa

แนวทางเวชปฏิบัติ KDIGO 2006 (2) ได้แบ่งความผิดปกติของกระดูกจากโรคไตเรื้อรังออกเป็น 4 ประเภทตามพยาธิวิทยาของกระดูก ได้แก่ osteitis fibrosa, mixed uremic osteodystrophy, osteomalacia และ adynamic bone โดยใน 2 กลุ่มแรก osteitis fibrosa และ mixed uremic osteodystrophy จัดอยู่ในกลุ่ม high bone turnover ส่วน osteomalacia และ adynamic bone จัดอยู่ในกลุ่ม low bone turnover (28) โดยความผิดปกติของกระดูกแต่ละประเภท มีสาเหตุและแนวทางการรักษาที่แตกต่างกัน ดังนี้

1. Osteitis fibrosa มีลักษณะพยาธิสภาพของกระดูกแบบ high turnover, normal mineralization, high or normal volume โดยสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากภาวะระดับ PTH สูงแบบทุติยภูมิและเป็นพยาธิสภาพของกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่พบบ่อย การรักษาพยาธิสภาพของ

กระดูกแบบ Osteitis fibrosa ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดแล้วตามแนวทางการรักษาของ KDIGO 2016 (29) คือการลดระดับฟอสเฟตให้อยู่ในระดับปกติ หลีกเลี่ยงการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูง โดยหลีกเลี่ยงการใช้ยาจับฟอสเฟตที่มีแคลเซียมในขนาดสูง การใช้น้ำยาฟอกเลือดหรือน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของแคลเซียมต่ำอยู่ระหว่าง 2.5-3 มิลลิอิกควาเลนท์ต่อลิตร รวมไปถึงการใช้ยาลดระดับ PTH ได้แก่ calcimimetic ที่ออกฤทธิ์ที่ calcium sensing receptor โดยตรงในการยับยั้งการหลั่ง PTH (cinacalcet) ขนาด 25-100 มิลลิกรัมต่อวัน หรือร่วมกับการให้วิตามินดีในรูปออกฤทธิ์ (calcitriol) ขนาด 0.25-8 ไมโครกรัมต่อวัน เพื่อควบคุมระดับ PTH โดยจะพิจารณาให้การรักษาระดับ PTH มีค่าเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง

2. Adynamic bone ลักษณะพยาธิสภาพของกระดูกแบบ low turnover, normal mineralization, low volume โดยเป็นผลโดยตรงจากภาวะระดับ PTH ต่ำ เกิดจากการได้รับวิตามินดีและแคลเซียมมากเกินไป สำหรับการรักษาระยะภาวะ low bone turnover (23) เน้นไปที่การป้องกันปัจจัยเสี่ยงคือ หลีกเลี่ยงการรักษาภาวะต่อมพาราไทรอยด์ทำงานเกินแบบทุติยภูมิจนเกินไป (overtreatment) โดยการลดหรือถอนยาจับฟอสเฟตกลุ่มแคลเซียม อะลูมิเนียม เปลี่ยนเป็นยาจับฟอสเฟตกลุ่มไม่มีแคลเซียมแทน และ หลีกเลี่ยงการใช้ยากกลุ่ม bisphosphonate หรือยากกลุ่ม antiresorptive อื่น ๆ การลดการใช้วิตามินดีรูปออกฤทธิ์และ calcimimetic การให้วิตามินดีในรูปไม่ออกฤทธิ์เสริม รวมไปถึงการใช้น้ำยาฟอกเลือดหรือน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของแคลเซียมต่ำหรืออยู่ที่ระดับ 2.5-3 มิลลิอิกควาเลนท์ต่อลิตร เพื่อกระตุ้นการหลั่งPTHและ เมตาบอลิซึมของกระดูก นอกจากนี้ ยังมีรายงานการใช้ยา recombinant PTH ที่ใช้ในการรักษาระยะกระดูกพรุน มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดที่มีภาวะกระดูกหักร่วมกับภาวะปวดกระดูก ร่วมกับมีผลพยาธิสภาพของกระดูกเป็น low bone turnover (30) โดยใช้ teriparatide 20 ไมโครกรัม ฉีดใต้ผิวหนัง ทุกวัน วันละ 1 ครั้ง นาน 24 เดือน โดยอาการปวดกระดูกลดลงภายหลังให้ยา 6 เดือน และพยาธิสภาพของกระดูกดีขึ้นหลังให้ยา 24 เดือน

3. Osteomalacia ลักษณะพยาธิสภาพของกระดูกแบบ low turnover, defective mineralization, normal volume ซึ่งเป็นลักษณะที่สำคัญของภาวะวิตามินดีต่ำ และอะลูมิเนียมเป็นพิษ (31) ซึ่งอาศัยการวินิจฉัยจากการเจาะกระดูกเท่านั้น มีหลายการศึกษาแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของภาวะขาดวิตามินดี (25-(OH) vitamin D deficiency) และ osteomalacia ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (26) และพบว่าพยาธิสภาพของกระดูกในผู้ป่วยกลุ่มนี้ดีขึ้นภายหลังการรักษาด้วยการให้วิตามินดีในรูปไม่ออกฤทธิ์ขนาด 60,000 ยูนิตต่อสัปดาห์ (26, 32, 33) อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มที่ดี สำหรับผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของกระดูกแบบ aluminum-induced osteomalacia สามารถรักษาได้โดยการให้หยุดยาจับฟอสเฟตกลุ่มอะลูมิเนียม ให้ deferoxamine ระหว่างฟอกเลือด (25, 34) เนื่องจากอะลูมิเนียมเป็นแร่ธาตุที่จับกับโปรตีนในเลือด

การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเพียงอย่างเดียวไม่สามารถกำจัดอะลูมิเนียมออกได้ จึงต้องอาศัยสารจับอะลูมิเนียม (chelating agent) เพื่อไปจับกับอะลูมิเนียมที่สะสมในกระดูกแล้วฟอกเลือด ออกจากร่างกาย มีหลายการศึกษา (35-37) ที่แสดงให้เห็นถึงอาการปวดกระดูกและพยาธิสภาพของกระดูกที่ดีขึ้น ภายหลังจากการรักษาด้วยยา deferoxamine ขนาด 4 ถึง 6 กรัมต่อสัปดาห์ การศึกษาส่วนใหญ่ที่จะให้ 2 กรัมในช่วง 2 ชั่วโมง หลังการฟอกเลือด และใช้ระยะเวลาในการรักษา 6 ถึง 12 เดือน อย่างไรก็ตาม ระยะเวลาที่เหมาะสมในการรักษาด้วย deferoxamine ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม

4. Mixed uremic osteodystrophy ลักษณะพยาธิสภาพของกระดูกแบบ high turnover, defective mineralization, normal volume ซึ่งเป็นลักษณะรวมของ osteitis fibrosa และ osteomalacia การรักษาตามแนวทางการรักษาของ KDIGO 2016 (29) คือให้ cinacalcet ขนาด 25-100 มิลลิกรัมต่อวัน และกับการให้วิตามินดีในรูปออกฤทธิ์หรือร่วมฤทธิ์ (calcitriol) 0.25-8 ไมโครกรัมต่อวัน ร่วมกับการให้วิตามินดีในรูปไม่ออกฤทธิ์ ขนาด 60,000 ยูนิต ต่อสัปดาห์

จากการศึกษาชื่อ Bonafide ของ Geert J. และคณะ (21) ทำการศึกษาผลการตอบสนองของกระดูกต่อ cinacalcet ในคนไข้โรคไตเรื้อรังที่ฟอกเลือด 110 คน ที่มีระดับ PTH มากกว่า 300 pg/mL, เอนไซม์ bone specific alkaline phosphatase (B-ALP) มากกว่า 20.9 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และได้รับการเจาะตรวจกระดูกว่าเป็น high-turnover bone disease พบว่า การรักษาด้วยยา cinacalcet สามารถลดระดับ PTH ได้ ลดอัตราการสร้างกระดูกใหม่ ลดค่าของผลการตรวจทางชีวเคมีที่บ่งชี้โรคที่มี high-turnover bone และมีผลตรวจพยาธิสภาพของกระดูกดีขึ้น โดย เมื่อได้รับ cinacalcet ต่อเนื่องกันเป็นเวลา 48-52 สัปดาห์ และทำการเจาะกระดูกซ้ำ พบว่าสามารถเปลี่ยนจากภาวะ high-turnover bone เป็น normal bone ได้ถึงร้อยละ 26 โดย ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของกระดูกก่อนการรักษาเป็น Mixed uremic osteodystrophy ร้อยละ 50 มีพยาธิสภาพของกระดูกกลับมาเป็น normal bone ภายหลังจากการรักษาด้วย cinacalcet อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่มีกลุ่มควบคุม และประชากรส่วนใหญ่ในการศึกษาเป็นคนผิวขาวถึงร้อยละ 83

จะเห็นได้ว่า พยาธิสภาพของกระดูกแต่ละประเภท มีการรักษาที่แตกต่างกันโดยสิ้นเชิง เนื่องจากความผิดปกติของกระดูกในผู้ป่วยไตเสื่อมมีกลไกการเกิดที่ซับซ้อน การวินิจฉัยภาวะความผิดปกติของกระดูกในผู้ป่วยไตเสื่อมที่ให้ความถูกต้อง แม่นยำ เชื่อถือได้ จะช่วยให้แพทย์ที่ดูแลรักษาผู้ป่วย นำไปใช้ในการดูแลรักษาที่ถูกต้องตามชนิดของความผิดปกติที่เกิดขึ้นจริง รวมถึงเปลี่ยนแปลงการรักษาเบื้องต้น ซึ่งจะส่งผลให้ผู้ป่วยมีคุณภาพกระดูกที่ดีขึ้น และลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกหักในอนาคต

2.2 การวินิจฉัยภาวะ renal osteodystrophy ด้วย bone histomorphometry

การตรวจ bone histomorphometry โดยใช้เทคนิคการเจาะผ่านบริเวณกระดูก iliac และ ย้อมสาร tetracycline (tetracycline double-labelled trans-iliac bone biopsy) ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัยภาวะความผิดปกติของกระดูก (38) เป็นวิธีที่ดีที่สุดในการแยกภาวะ bone turnover และลักษณะพยาธิสภาพของกระดูกแต่ละประเภท ทำให้สามารถอธิบายสาเหตุของโรค ผลแทรกซ้อนจากการรักษา รวมทั้งช่วยบ่งชี้หรือเปลี่ยนแปลงการรักษา โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางคลินิกไม่สอดคล้องกับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการชีวเคมี หรือภาพถ่ายรังสี หรือผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อภาวะกระดูกหัก ยกตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) ซึ่งเป็นภาวะความผิดปกติของปริมาตรกระดูก คือ มีการลดลงของ bone volume แต่กระบวนการ mineralization ปกติ วินิจฉัยจากการลดลงของมวลกระดูก (low BMD) พบบ่อยในกลุ่มผู้สูงอายุ พบมากขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และเพิ่มอัตราเสี่ยงของภาวะกระดูกหัก ซึ่งวินิจฉัยแยกได้ยากจากภาวะ adynamic bone เนื่องจากภาวะ osteoporosis และ adynamic bone ต่างมีการลดลงของมวลกระดูก (low BMD) ด้วยกันทั้งคู่ ในผู้ป่วยสูงอายุทั่วไปสามารถให้การรักษาด้วยกลุ่มยาต้านการสลายกระดูก (antiresorptives) เช่น bisphosphonates (ยับยั้งการทำงานของ osteoclast) และ RANKL inhibitor (denosumab) แต่สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังนั้นต้องอาศัยการวินิจฉัยที่ถูกต้องก่อนเริ่มการรักษาด้วยกลุ่มยาดังกล่าว เนื่องจากยาเหล่านี้ยับยั้งการทำงานของ osteoclast ซึ่งไม่ควรให้ในกรณีที่มีภาวะ low turnover ร่วมด้วย แต่มีประโยชน์หากมีภาวะ high turnover

แนวทางเวชปฏิบัติ KDIGO 2009 (5) แนะนำให้พิจารณาเจาะกระดูกสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่อาการแสดงทางคลินิกไม่สอดคล้องกับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการชีวเคมีหรือภาพถ่ายรังสี กระดูกหักแบบผิดปกติ (pathological fracture) อาการปวดกระดูกเรื้อรัง สงสัยโรคกระดูกจากอะลูมิเนียมเป็นพิษ หรือมีประวัติได้รับอะลูมิเนียม มีผลตรวจทางชีวเคมีซึ่งไม่สามารถให้การวินิจฉัยโรคได้ ประเมินความรุนแรงของโรคกระดูกจากภาวะระดับ PTH สูงก่อนการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ในรายที่ได้อะลูมิเนียมมาก่อน และก่อนการเริ่มใช้กลุ่มยาต้านการสลายกระดูก (antiresorptives) เพื่อรักษาภาวะกระดูกพรุน

อย่างไรก็ดี bone histomorphometry ยังเป็นวิธีที่มีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ เป็นเพียงแค่การวินิจฉัย "snap shot" ของโรคที่เกิดการหมุนเวียนอย่างต่อเนื่องซึ่งสามารถถูกปรับเปลี่ยนได้โดยการฟอกเลือดหรือจากยาต่าง ๆ เมื่อเวลาผ่านไป การตรวจชิ้นเนื้อกระดูกซ้ำภายหลังการรักษาไม่สามารถทำได้บ่อย เนื่องจากเป็นวิธีที่มีกระบวนการยุ่งยาก invasive และอาจมีภาวะแทรกซ้อนได้ นอกจากนี้ การตรวจกระดูกซ้ำจะต้องทำตำแหน่งเดิม เนื่องจากตำแหน่งที่แตกต่างกันจะมี bone turnover ที่แตกต่างกัน สำหรับเทคนิคการส่งตรวจกระดูกนั้น มีขั้นตอนค่อนข้างซับซ้อน ต้องอาศัยศูนย์ห้องปฏิบัติการที่มีความสามารถในการวิเคราะห์กระดูกที่ยังมีแคลเซียมเกาะ (undecalcified

bone) และต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญในการการประมวลผลตัวอย่างชิ้นเนื้อ ทำให้ยังมีข้อจำกัดอยู่ ดังนั้นจึงต้องมีการพัฒนาเครื่องมือวัดและเทคนิคใหม่ๆ เช่น การใช้ bone หรือการใช้เทคนิค biomarker ภาพถ่ายรังสี ซึ่งเป็นวิธีการ noninvasive เข้ามาช่วยในการวินิจฉัยภาวะ renal osteodystrophy และค้นหาผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อภาวะกระดูกหักทดแทนการตรวจด้วยวิธี invasive

2.3 การทำนายภาวะการหมุนเวียนของกระดูกโดยการตรวจสอบชี้ทางชีวภาพจากกระดูก (bone biomarker)

แนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบันอาศัยการตรวจสอบชี้ทางชีวภาพจากกระดูก (bone biomarker) เพื่อทำนายการหมุนเวียนของกระดูกแทนการตรวจด้วย bone histomorphometry โดยมีการใช้ระดับ PTH อย่างแพร่หลาย เพื่อบ่งบอกการเปลี่ยนแปลงของ bone turnover และติดตามผลการรักษา

PTH เป็นเปปไทด์ที่มีกรดอะมิโน 84 ตัว น้ำหนักโมเลกุล 9,500 ดาลตัน PTH ที่ตรวจพบในกระแสเลือดแบ่งออกเป็น 3 ส่วนหลัก ได้แก่ ส่วน intact molecule มีค่าครึ่งชีวิต 10 นาที, ส่วน N-terminal (1-34 PTH) มีค่าครึ่งชีวิต 1-2 นาที และส่วน C-terminal (35-84 PTH) มีค่าครึ่งชีวิตนานกว่าส่วน N-terminal และมีโอกาสคงได้มากเมื่อการทำงานของไตลดลง

PTH ส่วน intact molecule และส่วน N terminal เป็นส่วนที่สามารถจับกับ PTH 1 receptor (PTH1R) ซึ่งพบอยู่บนผิว osteoblast ในขณะที่ส่วน C-terminal ไม่สามารถจับกับ PTH1R อีกทั้งยังเชื่อว่ามีผลยับยั้งการออกฤทธิ์ของ PTH1R การหลั่งของระดับ PTH เข้าสู่กระแสเลือดเปลี่ยนแปลงไปในระหว่างวัน (diurnal) ร่วมกับค่าครึ่งชีวิตที่สั้น ทำให้มีการจับกันระหว่าง PTH และ PTH1R เป็นระยะ ๆ ส่งผลให้มีการกระตุ้นการทำงานของ osteoblast ให้สร้างกระดูกมากขึ้น อย่างไรก็ตาม osteoblasts ยังสามารถสร้าง RANK-L ซึ่งสามารถกระตุ้นการทำงานของ osteoclast ได้เช่นกัน การที่มีระดับ PTH ที่สูงอย่างต่อเนื่อง (เช่นภาวะ secondary hyperparathyroidism) จะทำให้เกิดการกระตุ้น osteoclast แทน และเกิดการสลายกระดูกอย่างต่อเนื่อง

จากการศึกษาในอดีตเมื่อ 20 ปีก่อน ของ Wang และคณะ (39) ได้ศึกษา bone histomorphometry ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต จำนวน 269 ราย จาก 3 โรงพยาบาลในกรุงโตรอนโต ระหว่างปี ค.ศ.1987-1988 โดยมีค่าเฉลี่ยของ PTH อยู่ที่ 307.73 ± 62.04 pg/mL พบว่า พยาธิสภาพของกระดูกของผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็น adynamic bone (ร้อยละ 51) osteitis fibrosa (ร้อยละ 24) mixed osteodystrophy (ร้อยละ 7) และ osteomalacia (ร้อยละ 1) โดยพบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ PTH ที่ต่ำกว่า 100 pg/mL กับการเกิด adynamic bone disease โดยพบว่าระดับ PTH ที่สูงขึ้น สัมพันธ์กับอัตราการเกิดพยาธิสภาพแบบ high bone turnover และระดับ

PTH ที่สูงกว่า 500 pg/mL กับ high bone turnover โดยมี positive predictive value ร้อยละ 100 negative predictive value ร้อยละ 70.5 และ sensitivity ร้อยละ 44

ในปีค.ศ. 1986 Dennis และคณะ (40) ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ PTH และ bone histomorphometry ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือด จำนวน 67 ราย พบว่าระดับ PTH ที่มากกว่า 110 pg/mL เป็นตัวบ่งชี้ที่ดีในการบอกพยาธิสภาพของกระดูกแบบ osteitis fibrosa ของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว โดยมี positive predictive value ร้อยละ 88 นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอีกจำนวนมาก (9, 39, 40) ที่แสดงความสัมพันธ์โดยตรงระหว่างระดับ PTH กับ histomorphometric parameters โดยเฉพาะ bone formation rate

ตั้งแต่นั้นมา ระดับ PTH ได้ถูกนำมาใช้เป็น surrogate marker ในการแยกชนิด bone turnover แทนการเจาะกระดูก แนวทางการรักษาจาก K/DOQI 2003 (11) กำหนดเป้าหมายของการรักษาระดับ PTH ให้อยู่ในช่วง 150-300 pg/mL ในผู้ป่วยฟอกเลือด (ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ PTH 150-300 pg/mL มีความสัมพันธ์ กับภาวะ normal bone turnover โดยอ้างอิงจากข้อมูลทาง histomorphometry) ด้วยแนวทางคำแนะนำดังกล่าว ส่งผลให้มีการใช้แคลเซียมเพื่อลดการคั่งของฟอสเฟต และ active vitamin D เพื่อลดระดับ PTH กันอย่างแพร่หลาย ทำให้มีการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างระดับ PTH กับ bone turnover มากขึ้น (41) และพบว่าระดับ PTH มีความสัมพันธ์กับ bone turnover ในกรณีที่มีระดับสูงมากหรือต่ำมากชัดเจนเท่านั้น (42) เนื่องจากการตรวจระดับ PTH มีข้อจำกัดหลายด้าน ทั้งในเรื่อง specificity และ sensitivity ที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา, ความแตกต่างทางการวัด (inter-method variability) (43), การถูกรบกวนจากการฟอกเลือดที่อาจถูกกำจัดออกโดยผ่านตัวกรองไตเทียม high flux หรือ online hemodiafiltration เนื่องจากเป็น middle molecule, ปัจจัยเรื่องเวลาการเก็บและส่งตัวอย่างเลือด (circadian rhythm) รวมถึงปัจจัยทางด้านเชื้อชาติ

จากข้อจำกัดดังกล่าว ระดับ PTH จึงอาจไม่สามารถใช้ทำนายการหมุนเวียนของกระดูกได้แม่นยำนัก แม้ว่าระดับ PTH ที่น้อยกว่า 150 pg/mL มีความเป็นไปได้สูงที่จะเกิด adynamic bone disease โดยจากการศึกษาของ Barreto และคณะ (12) พบว่า ระดับ PTH ที่น้อยกว่า 150 pg/mL สามารถทำนายภาวะ low turnover ด้วย positive predictive value ถึงร้อยละ 83 ส่วนระดับ PTH ที่มากกว่า 300 pg/mL ทำนายภาวะ high bone turnover ด้วย positive predictive value เพียงร้อยละ 62 ในทางกลับกัน ระดับ PTH ที่มากกว่า 800 pg/mL มีความเป็นไปได้สูงที่จะเกิด high bone turnover หรือ osteitis fibrosa จากข้อมูลในผู้ป่วยผิวดำที่มีระดับ PTH เฉลี่ย 800 pg/mL ในกลุ่ม high bone turnover (15) อย่างไรก็ตาม กลุ่มที่มีระดับ PTH ระหว่าง 150-300 pg/mL ก็ยังมีความหลากหลายค่อนข้างมาก กล่าวคือ มีพยาธิสภาพของกระดูกได้ทั้ง high, low และ normal bone turnover โดยมีผู้ป่วยเป็นจำนวนมากที่มีภาวะ adynamic bone disease แม้จะมีระดับ PTH

สูงถึง 600 pg/mL ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีระดับ PTH ระหว่าง 150-800 pg/mL จึงอาจไม่สามารถใช้ PTH ทำนายการหมุนเวียนของกระดูกเพื่อบ่งชี้การรักษาได้อย่างแม่นยำ และน่าจะได้รับการประโยชน์จากการวินิจฉัยด้วยการตรวจ bone histomorphometry โดยเฉพาะเมื่อระดับ PTH ไม่สามารถอธิบายอาการทางคลินิกและผลชีวเคมีได้

2.4 ความชุกของภาวะความผิดปกติของกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนเป้าหมาย

การศึกษาของ Barreto และคณะ (12) แสดงให้เห็นว่า ความชุกของภาวะ high bone turnover ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 มีการเปลี่ยนแปลงจากอดีต โดยทำการศึกษาพยาธิสภาพของกระดูกในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวในปี ค.ศ. 2008 ซึ่งในขณะนั้น ได้มีการกำหนดแนวทางการรักษาระดับ PTH เป้าหมายให้อยู่ระหว่าง 150-300 pg/mL ตามแนวทางปฏิบัติของ K/DOQI ปี 2006 พบว่า มีความชุกของความผิดปกติของกระดูกเป็นแบบ low bone turn over เพิ่มขึ้น จากร้อยละ 30 ในอดีต (ปี 1995) เป็นร้อยละ 60 และความชุกของความผิดปกติของกระดูกเป็นแบบ high turnover ลดลง จากร้อยละ 45 เป็น ร้อยละ 24 การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ อาจเป็นผลมาจากกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยเบาหวานมีจำนวนมากขึ้น รวมทั้งอิทธิพลจากการกำหนดแนวทางการรักษาระดับ PTH เป้าหมายให้อยู่ระหว่าง 150-300 pg/mL ดังกล่าว

นอกจากนี้ ความชุกของ high และ low bone turnover นั้นมีความแตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติ (13-15) กล่าวคือ พบความชุกของ low bone turnover ในผู้ป่วยผิวดำเพียงร้อยละ 30 ในขณะที่พบในผู้ป่วยผิวขาวถึง ร้อยละ 60 และพบความชุกของ high bone turnover ในผู้ป่วยผิวดำถึงร้อยละ 43 ในขณะที่พบในผู้ป่วยผิวขาวเพียง ร้อยละ 21 โดยในผู้ป่วยผิวดำจะพบ high bone turnover ที่ระดับ PTH เฉลี่ย 800 pg/mL และ low bone turnover ที่ 500 pg/mL ในขณะที่ในผู้ป่วยผิวขาวจะพบ high bone turnover ที่ระดับ PTH 500 pg/mL และ low bone turnover ที่ 200 pg/mL

ดังนั้น ระดับ PTH ซึ่งเป็น surrogate marker สำคัญในการทำนายชนิดของ bone turnover จึงมีค่าแตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติ แนวทางเวชปฏิบัติในประเทศญี่ปุ่น แนะนำให้ระดับ PTH เป้าหมายอยู่ในช่วง 60-240 pg/mL (44) โดยอ้างอิงจากข้อมูลอัตราการเสียชีวิตในประเทศ ส่วนแนวทางเวชปฏิบัติ KDIGO 2009 (5) กำหนดระดับ PTH เป้าหมายไว้สูงกว่าคำแนะนำของ K/DOQI ค.ศ. 2003 โดยให้อยู่ในช่วงกว้าง ๆ คือ 2-9 เท่า หรือ 130-585 pg/mL เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิด adynamic bone disease จากการรักษาเพื่อกดการหลั่ง PTH มากเกินไป (oversuppression) โดยระดับ PTH ที่มากกว่า 9 เท่า ใช้แยก high turnover ออกจาก non high turnover มี specificity

สูง (ร้อยละ 85.8) แต่ sensitivity ต่ำ (ร้อยละ 37) ค่า AUROC ที่ใช้ในการวินิจฉัยแยกความผิดปกติของกระดูกแบบ high ออกจาก non high turnover มีค่าเท่ากับ 0.724 ส่วนระดับ PTH ที่น้อยกว่า 2 เท่า สามารถวินิจฉัย low turnover โดยมี specificity และ sensitivity ร้อยละ 65.3 และ 65.7 ตามลำดับ ค่า AUROC ที่ใช้ในการวินิจฉัยแยกความผิดปกติของกระดูกแบบ low ออกจาก non low turnover มีค่าเท่ากับ 0.701 (45) และยังได้แนะนำให้แต่ละเชื้อชาติควรวางหลักฐานเชิงประจักษ์ในการกำหนดระดับ PTH เป้าหมายในเชื้อชาติของตนเอง เนื่องจากระดับ PTH เป้าหมายที่เหมาะสมในแต่ละเชื้อชาตินั้นอาจไม่เท่ากัน

สำหรับความชุกของความผิดปกติทางพยาธิสภาพของกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทย เคยมีการศึกษาเมื่อประมาณ 20 ปีก่อน (ค.ศ. 1998) โดย รศ.พญ.สิริภา ช้างศิริกุลชัยและคณะ (46) ได้ศึกษา bone histomorphometry ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดจำนวน 56 ราย ที่โรงพยาบาลรามาริบัติ ระหว่างปี พ.ศ. 2539 – 2541 พบว่า พยาธิสภาพของกระดูกของผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็น adynamic bone disease ร้อยละ 41.1 hyperparathyroid ร้อยละ 28.6 mixed type ร้อยละ 19.6 และ osteomalacia ร้อยละ 3.6 โดยมีค่าเฉลี่ยของ PTH อยู่ที่ 307.73 ± 62.04 pg/mL ซึ่งอาจอธิบายได้จากการใช้ phosphate binder ที่เป็น aluminum ทำให้ความชุกของ low bone turnover มากกว่าประเภทอื่น ๆ ส่วนความสัมพันธ์ระหว่าง PTH กับ bone turnover พบว่าระดับ PTH ที่สูงกว่า 200 pg/mL สามารถพยากรณ์ภาวะ high bone turnover ได้ด้วยความไว (sensitivity) ร้อยละ 74 และความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 96

อย่างไรก็ตาม หลังจาก ค.ศ. 2002 แนวทางเวชปฏิบัติ NKF/KDOQI (11) แนะนำให้ลดการใช้อะลูมิเนียมเพื่อลดระดับฟอสเฟตในเลือด โดยแนะนำให้ยาได้ในระยะสั้น ๆ ไม่เกิน 4 สัปดาห์ เพื่อป้องกันภาวะ low bone turnover ส่งผลให้มาตรฐานการรักษาในปัจจุบันเปลี่ยนแปลงไป ร่วมกับหลังจากมีระบบน้ำที่ใช้ในการฟอกเลือดที่ได้มาตรฐาน ก็มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะอะลูมิเนียมเป็นพิษ (aluminum toxicity) ลดลงอย่างมาก ซึ่งอาจมีผลต่อความชุกของความผิดปกติทางพยาธิสภาพของกระดูกด้วยเช่นกัน ข้อมูลการศึกษาความชุกของความผิดปกติทางพยาธิสภาพของกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการล้างไต ในประเทศแถบภูมิภาคเอเชียภายหลังจากการเปลี่ยนแปลงแนวทางปฏิบัติยังมีค่อนข้างจำกัด จึงควรมีการศึกษาข้อมูลความชุกของความผิดปกติทางพยาธิสภาพของกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทยใหม่ เพื่อหาระดับ PTH เป้าหมายที่เหมาะสมในประชากรไทย ซึ่งอาจนำไปสู่การปรับเปลี่ยนแนวทางการดูแลรักษาของ CKD-MBD ที่เหมาะสมกับคนไทยในอนาคต

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

3.1.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง (Population and Sample)

ประชากรเป้าหมาย (Target population) คือ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มีระดับ PTH อยู่ระหว่าง 150-800 pg/mL

ประชากรตัวอย่าง (Sample population) ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มาติดตามการรักษาแบบผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่มีระดับ PTH อยู่ระหว่าง 150-800 pg/mL

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

- 1). ผู้ป่วยชาวไทยที่มีอายุมากกว่า 18 ปี
- 2). ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธี hemodialysis 3 ครั้งต่อสัปดาห์ มาไม่ต่ำกว่า 6 เดือน
- 3). มีระดับ PTH อยู่ระหว่าง 150-800 pg/mL อย่างน้อย 2 ครั้งห่างกันอย่างน้อย 3 เดือน และมี ค่าคงที่หรือแตกต่างกันไม่เกินร้อยละ 20 โดยไม่มีการปรับขนาดยาจับฟอสเฟตหรือวิตามินดี
- 4). ยินยอมเข้าร่วมศึกษาวิจัย

เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- 1). มีเกล็ดเลือดต่ำกว่า 150,000 ตัว/ไมโครลิตร
- 2). รับประทานยาละลายลิ่มเลือดหรือยาต้านเกร็ดเลือด
- 3). มีค่าการแข็งตัวของเลือด (PT, PTT) ผิดปกติ
- 4). แพ้ tetracycline และ meperidine
- 5). ผู้ป่วยที่กำลังเข้าร่วมโครงการวิจัยที่มีการปกปิดการรักษา
- 6). โรคประจำตัวรุนแรงเรื้อรัง, โรคหัวใจวายหรือโรคปอดเรื้อรังที่ไม่สามารถนอนราบเพื่อหาเหตุการได้
- 7). ตั้งครรภ์หรือกำลังให้นมบุตร
- 8). เคยผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ออก

3.2 การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง (Sample size determination)

คำนวณโดยใช้สูตร

$$N = \frac{[Z_{\alpha/2}]^2 PQ}{d^2}$$

จากข้อมูลการศึกษาของ ร.ศ.ศิริภา ช่างสิริกฤษชัยและคณะ(46) พบว่าประมาณร้อยละ 29 ของผู้ป่วยไตเรื้อรังที่รับการบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือดนั้นมีความผิดปกติของกระดูกแบบ osteitis fibrosa และกำหนดความคลาดเคลื่อนร้อยละ 20

$$N = \frac{(1.96)^2 (0.29) (1-0.29)}{(0.20)^2}$$

$$N = 20$$

p = prevalence of osteitis fibrosa

q = 1-p

d = Margin of error in estimating p

จะต้องทำการศึกษาในประชากรอย่างน้อย 20 คน

3.3 ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย

เนื่องจากการศึกษานี้ เป็นการศึกษารายการเพื่อการพัฒนาการตรวจชิ้นเนื้อกระดูกในประเทศไทย ซึ่งประกอบด้วยกระบวนการหลายขั้นตอนที่ซับซ้อน โดยเฉพาะกระบวนการเก็บและประมวลผลตัวอย่างชิ้นเนื้อกระดูก (bone specimen processing) ซึ่งประกอบไปด้วย 5 กระบวนการหลัก ได้แก่ การตรึงกระดูก (fixation) การคายน้ำออกจากกระดูก (dehydration) การฝังกระดูก (embed) การตัดกระดูก (section) และการย้อมสี (staining) ดังนั้น ก่อนเริ่มขั้นตอนการดำเนินงานวิจัยในคน จึงต้องมีการทดลองกระบวนการเก็บและประมวลผลตัวอย่างชิ้นเนื้อกระดูกทั้งหมด โดยใช้กระดูกหนู (mice bone) เพื่อหาสัดส่วนที่สมดุลของสารเคมีต่างๆ และแก้ไขจุดบกพร่องที่พบจากการประมวลผลตัวอย่างชิ้นเนื้อกระดูกหนู ก่อนการตรวจชิ้นเนื้อกระดูกคน จากนั้น จึงเริ่มขั้นตอนดังต่อไปนี้

1. อธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงวิธีการเจาะกระดูกและผลแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น โดยให้ผู้ป่วยเซ็นใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

2. หลังจากผู้ป่วยอ่านและลงนามใบยินยอมเข้าร่วมวิจัยแล้ว จะมีการซักประวัติ ตรวจร่างกายและรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ ส่วนสูง น้ำหนัก ความดันโลหิต โรคประจำตัวต่าง ๆ สิทธิการรักษา สาเหตุของไตเรื้อรัง ยาที่รับประทานทั้งปริมาณและระยะเวลา โดยเฉพาะวิตามินดีเสริม, วิตามินดีรูปที่มีฤทธิ์ ยาจับฟอสเฟตทั้งที่มีแคลเซียมที่ปราศจากแคลเซียม

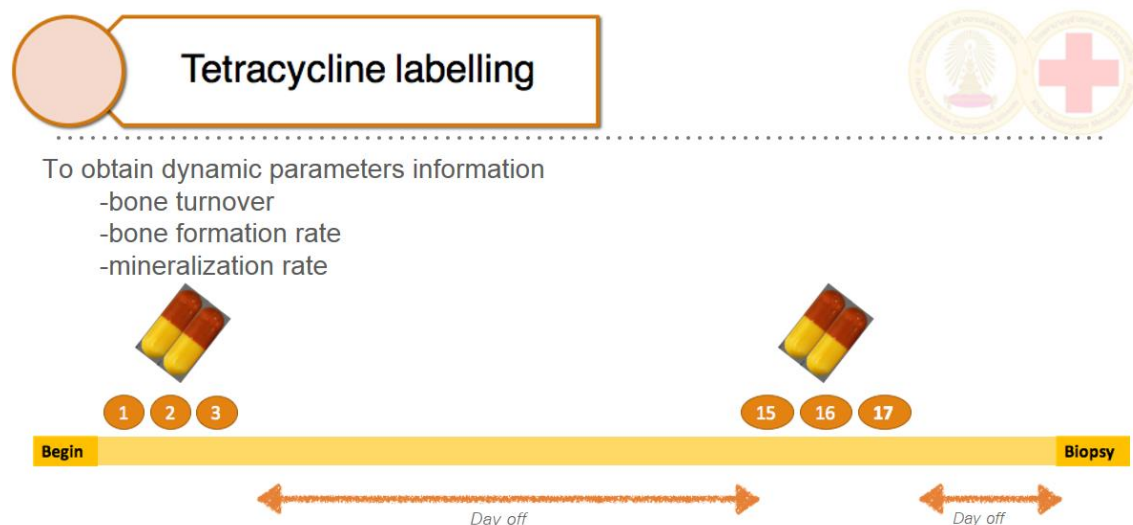
อันได้แก่ วิธีการบำบัดทดแทนไตและระยะเวลาที่เริ่มรับการบำบัดทดแทนไต ความเข้มข้นของ แคลเซียมในน้ำยาที่ใช้ในการบำบัดทดแทนไต ค่าการทำงานของไต และค่าเฉลี่ยของระดับระดับ PTH ทั้ง 2 ครั้งที่จะห่างกันอย่างน้อย 3 เดือน

3. จะมีการเจาะเลือดเพื่อนำไปตรวจระดับความเข้มข้นเลือด(CBC) ค่าการทำงานของไต (BUN, Cr, electrolyte) ระดับแคลเซียม ฟอสฟอรัส ระดับระดับ PTH ระดับวิตามินดี(25-OH vitamin D) ระดับ bone markers ได้แก่ ระดับ bone specific alkaline phosphatase (B-ALP), ระดับserum total alkaline phosphatase, ระดับ serum Tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRAP 5b) และ ระดับ serum intact fibroblast growth factor-23 (intact FGF) โดยให้ ผู้เข้าร่วมวิจัยงดน้ำงดอาหารหลังเที่ยงคืน จากนั้นจะเจาะเลือดตอนเช้ากลางสัปดาห์ก่อนฟอกเลือด ด้วยเครื่องไตเทียม (overnight fasting mid-week pre-dialysis specimen)

4. ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจภาวะมวลกระดูก (bone mineral density) ด้วยวิธี dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) ในวันที่เข้าร่วมการศึกษา

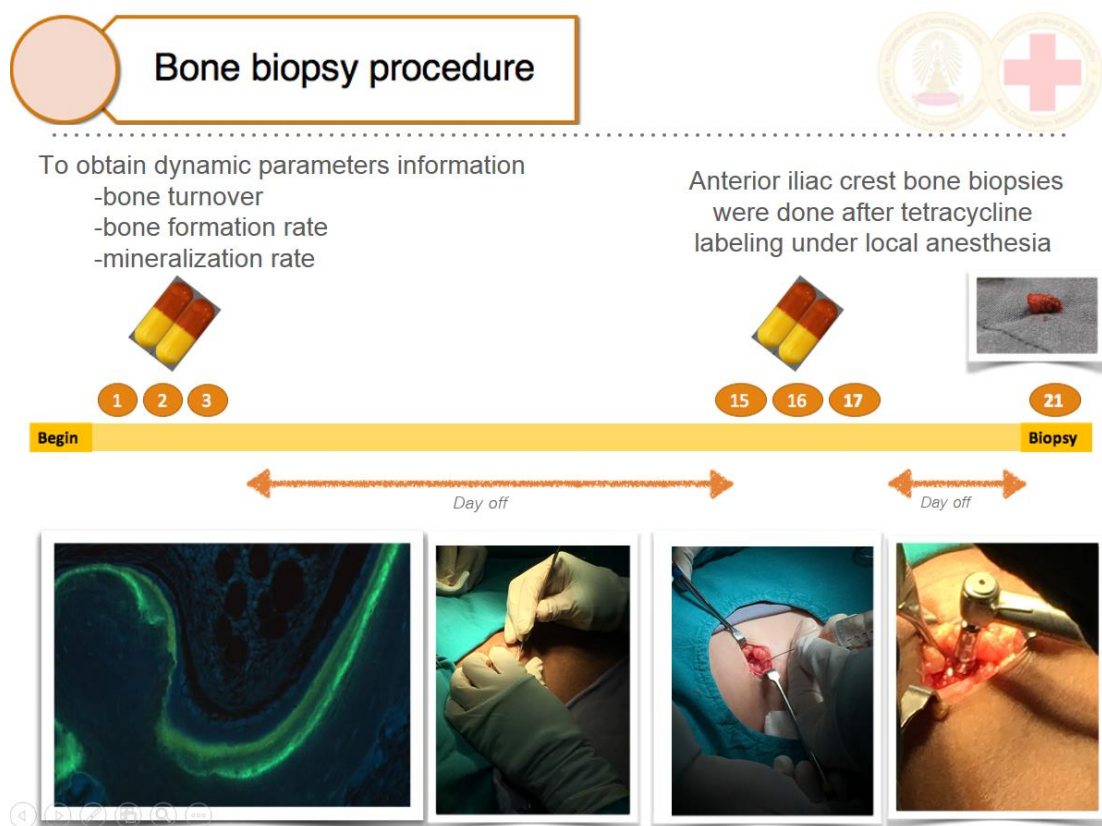
5. ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบไม่ฉีดสีเพื่อดูระดับแคลเซียมที่หลอดเลือด (coronary artery calcium score) ในวันที่เข้าร่วมการศึกษา

6. ให้ผู้ป่วยรับประทาน tetracycline ขนาด 500 มิลลิกรัม เข้า เย็น หลังอาหาร (1 กรัมต่อวัน) เป็นเวลา 3 วัน จากนั้นเว้นช่วง 14 วัน แล้วให้ทานยา tetracycline ขนาด 500 มิลลิกรัม เข้า เย็น หลังอาหาร (1 กรัมต่อวัน) เป็นเวลา 3 วันอีกครั้งหนึ่ง



รูปที่ 1 แสดงขั้นตอนการให้ยาเตตราซัยคลิน

7. นัดผู้ป่วยมาเจาะกระดูกภายใน 3-5 วันหลังรับประทาน tetracycline ครั้งสุดท้าย สำหรับการเตรียมการเจาะกระดูกนั้น จะทำในห้องทำหัตถการที่สะอาด อุปกรณ์ทุกชนิดจะได้รับการฆ่าเชื้อตามมาตรฐาน แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (orthopedic surgeon) จะสวมหมวก ผูกหน้ากาก ใส่เสื้อกาวน์ และถุงมือปลอดเชื้อ และทำการเจาะกระดูกด้วยเทคนิคปลอดเชื้ออย่างเคร่งครัด ก่อนที่จะเจาะเนื้อกระดูกจะมีการฉีดยาแก้ปวดก่อนทำหัตถการร่วมกับฉีดยาชาเฉพาะที่ เข้าไปในบริเวณผิวหนังและเยื่อหุ้มกระดูกที่บริเวณหน้ากระดูกสันหลังอู่เชิงกราน ผู้ร่วมวิจัยจะได้รับการเจาะกระดูกขนาด 0.5×1.5-2 เซนติเมตร แผลผ่าตัดถูกเย็บด้วยไหมละลาย หลังจากปิดแผลด้วยแผ่นกั้นน้ำเรียบร้อยแล้ว ผู้ป่วยสามารถกลับบ้านในภายใน 0.5-1 ชั่วโมง



รูปที่ 2 แสดงขั้นตอนการเจาะกระดูก

8. เนื้อกระดูกที่ได้จะมีทั้งส่วน cortex และ trabecular จะถูกนำเข้าสู่กระบวนการประมวลผลตัวอย่าง (specimen processing) ซึ่งประกอบไปด้วย 5 กระบวนการหลัก ตาม protocol ที่ดัดแปลงจาก bone histomorphometry laboratory Rochester, Mayo clinic ได้แก่

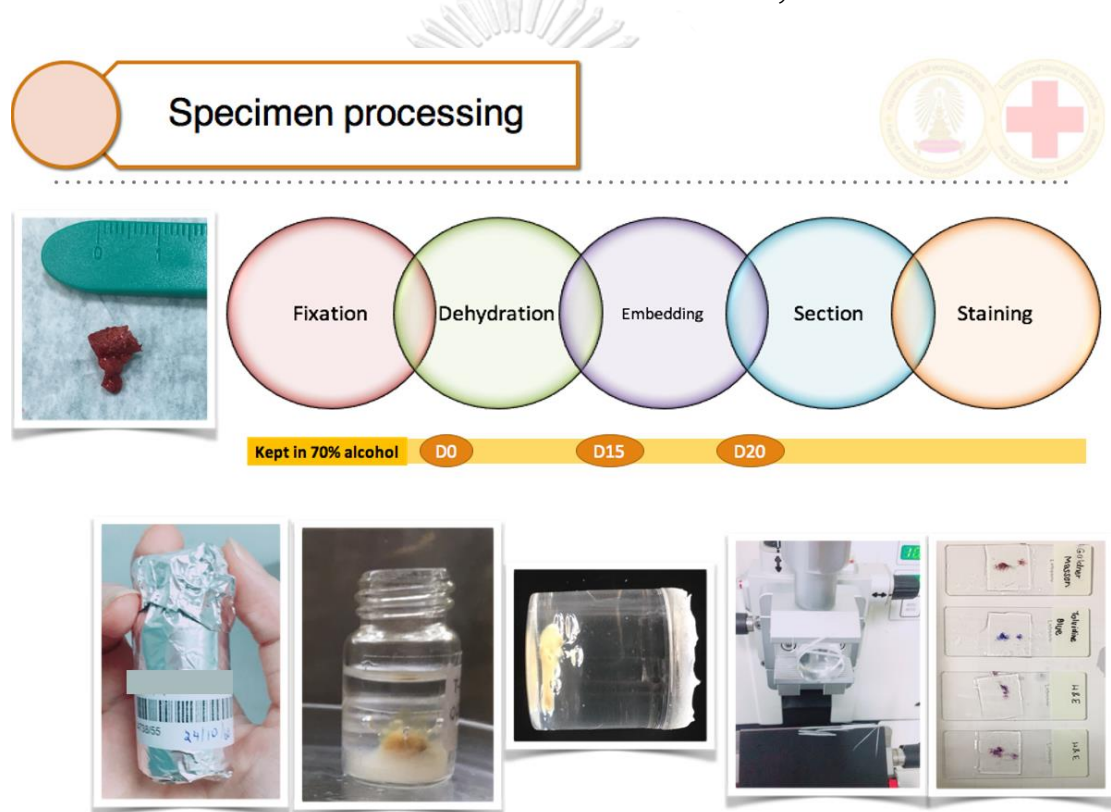
8.1) การตรึงกระดูก (fixation) ด้วยเอทานอลที่มีความเข้มข้นร้อยละ 70 ทันทีที่เก็บชิ้นเนื้อกระดูกจากผู้ป่วยและห่อหุ้มด้วยอะลูมิเนียมฟอยด์เพื่อป้องกันการการถูกแสงแดด ซึ่งอาจทำให้ยาเตตราซัยคลินที่จับบนผิวกระดูกจางหายไป

8.2) การคายน้ำออกจากกระดูก (dehydration) ด้วยเอทานอลที่มีความเข้มข้นเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 70 เป็นร้อยละ 95 เป็นเวลา 1 วัน จากนั้นเพิ่มความเข้มข้นเป็นร้อยละ 100 เป็นเวลา 14 วัน (โดยเปลี่ยนน้ำยาใหม่ทุกวัน)

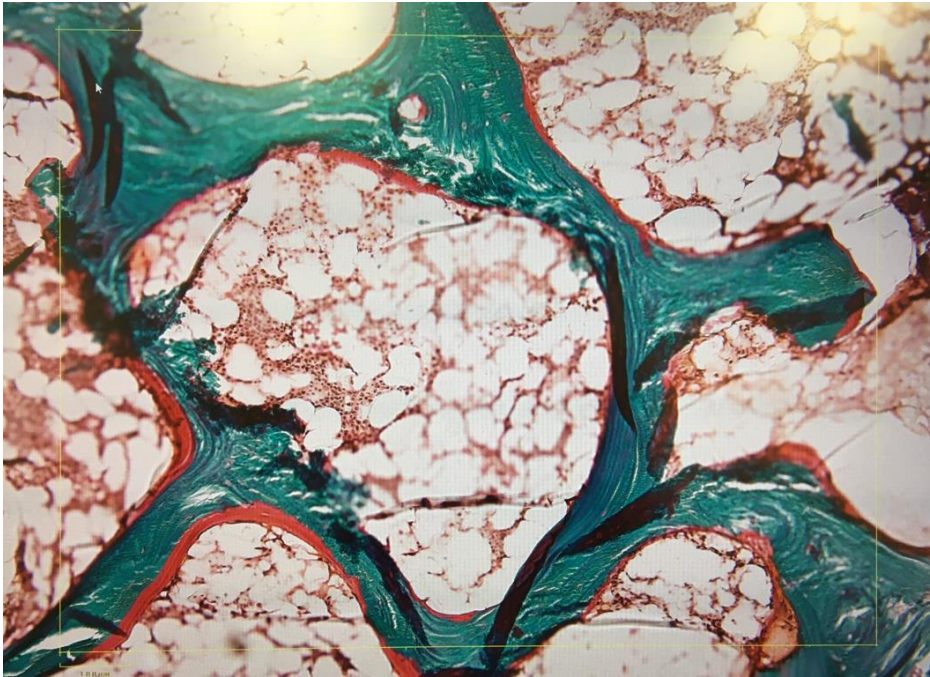
8.3) การฝังกระดูก (embed) ด้วยสารเมทิลเมทาคริเลต (methyl methacrylate) เพื่อป้องกันการขจัดแคลเซียมออกจากกระดูก (decalcification) ใช้เวลาประมาณ 4-5 วัน

8.4) ตัดเนื้อกระดูก (section) ด้วยเครื่องตัดกระดูกเฉพาะ (Leica model microtome) แล้วตรึง (fix) บนแผ่นสไลด์

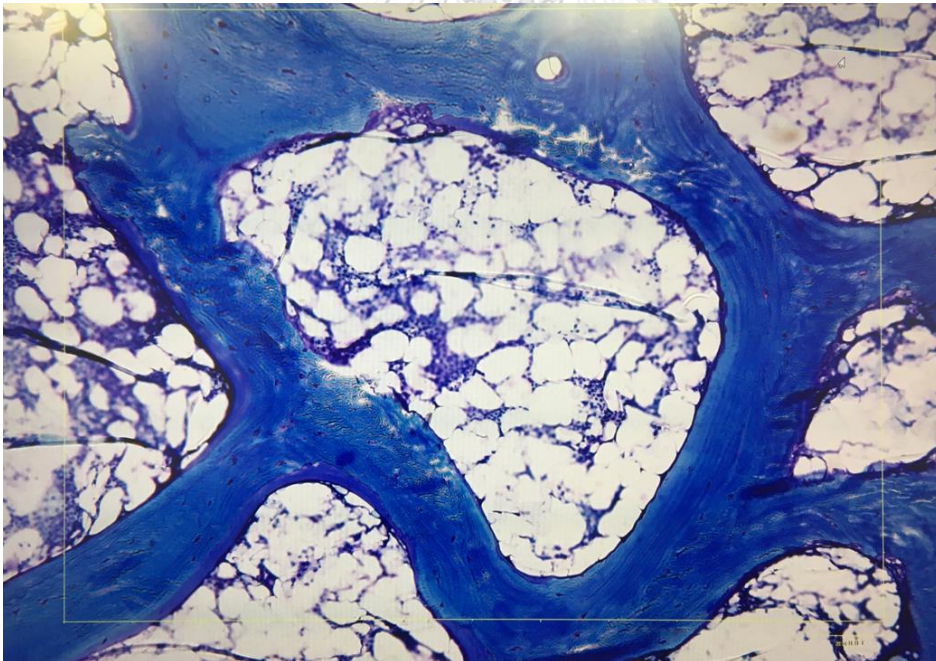
8.5) ย้อมสี (stain) ด้วยวิธี Goldner's, Masson trichrome , และ อลูมิเนียม (Acid Solochrome Azurine stain) กรณีที่สงสัยภาวะ aluminum toxicity



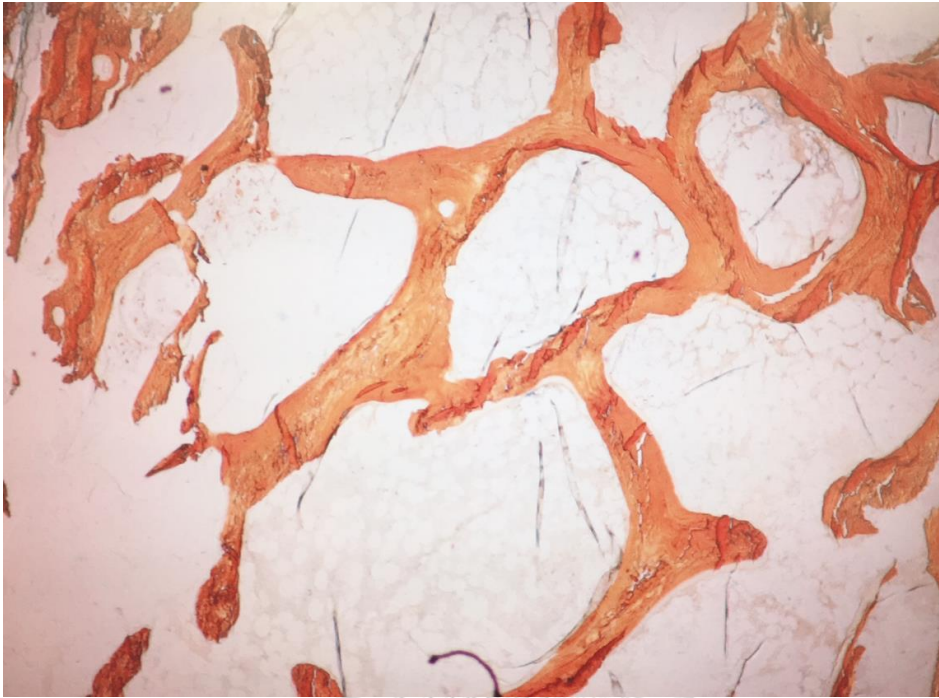
รูปที่ 3 กระบวนการประมวลผลตัวอย่าง (specimen processing) รวม 5 ขั้นตอนโดยสังเขป



รูปที่ 4 แสดงการย้อมสี (stain) ด้วยวิธี Goldner's (Goldner's stain)



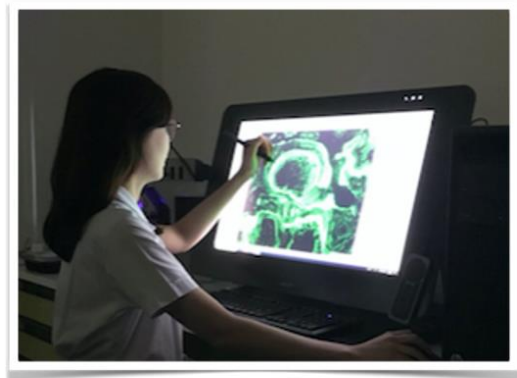
รูปที่ 5 แสดงการย้อมสี (stain) ด้วยวิธี Masson trichrome (Masson trichrome stain)



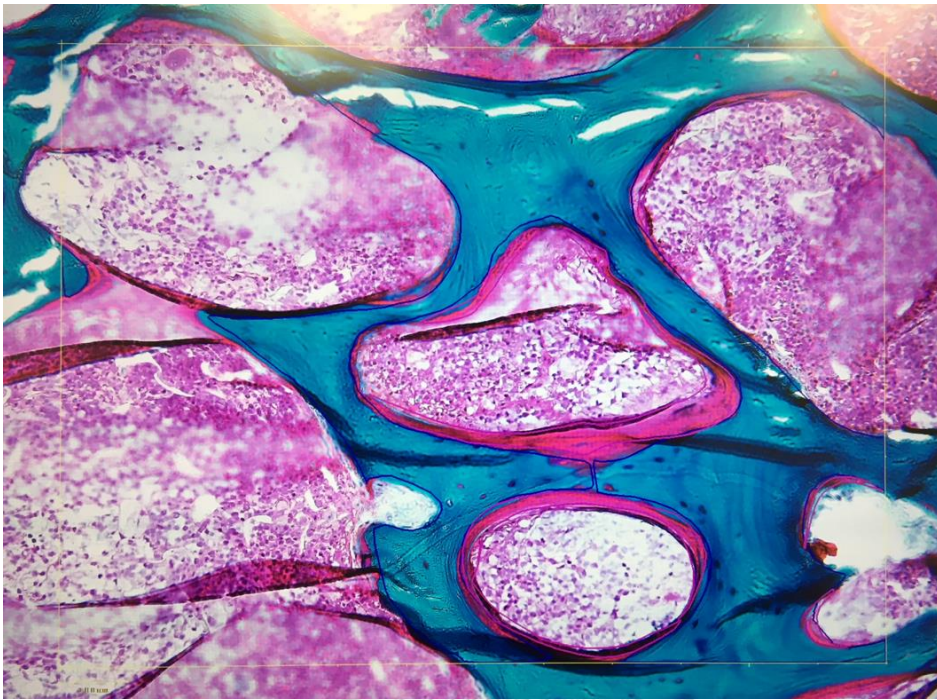
รูปที่ 6 แสดงการย้อมหาอะลูมิเนียม ด้วยวิธี Acid Solochrome Azurine (ASA stain)

9. ทำการตรวจดูขึ้นเนื้อกระดูกทางกล้องจุลทรรศน์ร่วมกับการวัด static และ dynamic parameter ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างกระดูก การสลายกระดูก และกระบวนการ bone matrix mineralization โดยอาศัยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ Osteomeasure®

Histomorphometry and interpretating



รูปที่ 7 แสดงการวัด static parameter ภายใต้กล้องจุลทรรศน์ และ dynamic parameter ภายใต้แสงฟลูออเรสเซนส์ โดยอาศัยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ Osteomeasure®



รูปที่ 8 แสดงภาพจากการวิเคราะห์กระดูกด้วยการนับจำนวน mineralized bone และ osteoid ใน Goldner's stain



รูปที่ 9 แสดงภาพจากการวิเคราะห์กระดูกด้วยการนับจำนวนเซลล์ osteoclast และ osteoblast ใน Masson trichrome stain

10. ทำการวิเคราะห์กระดูกในห้องปฏิบัติการโดยนักพยาธิวิทยาเฉพาะทาง 2 ท่าน โดยวิเคราะห์แยกกัน และหากผลการวิเคราะห์พยาธิสภาพทางกระดูกให้ผลไม่สอดคล้องกัน จะต้องมีการอภิปรายวิเคราะห์ร่วมกันเพื่อหาข้อสรุปในการวินิจฉัยภาวะพยาธิสภาพทางกระดูกในขั้นสุดท้าย

11. การวิเคราะห์ผล แปรผลความผิดปกติของกระดูกและแบ่งแยกความผิดปกติของกระดูกตาม TMV classification และประเมินความสัมพันธ์ระหว่าง bone histomorphometry และระดับ PTH, แคลเซียมสกอร์ของหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี, ความหนาแน่นของมวลกระดูก และระดับของ bone marker ชนิดต่าง ๆ

3.4 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

ผู้ทำการศึกษาจะ ทำการรวบรวมข้อมูลที่วัดได้ทั้งหมดลงในแบบฟอร์มที่จัดทำขึ้น ซึ่งประกอบไปด้วย

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ, อายุ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, รอบเอว, สาเหตุของภาวะไตเรื้อรัง, โรคประจำตัวอื่น ๆ, ค่าการทำงานของไต, ประวัติการฟอกเลือด, ยาต่าง ๆ ที่ผู้ป่วยได้รับ รวมทั้งข้อมูลผลการตรวจร่างกายที่สำคัญ

2 ข้อมูลที่ศึกษา ได้แก่ ตรวจระดับความเข้มข้นเลือด (CBC) ค่าการทำงานของไต (blood urea nitrogen, creatinine, electrolyte) ระดับแคลเซียม ฟอสฟอรัส ระดับ PTH ระดับวิตามินดี (25-OH vitamin D) ระดับ serum intact fibroblast growth factor-23 (intact FGF) ระดับ bone markers ได้แก่ bone specific alkaline phosphatase, ระดับ serum total alkaline phosphatase และระดับ Tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRAP5b), ความหนาแน่นของมวลกระดูก (bone mineral density) และตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ เพื่อวัดแคลเซียมสกอร์ของหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี (Coronary artery calcium scoring) และผลการตรวจพยาธิสภาพของกระดูกโดยการเจาะกระดูก

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

- สำหรับข้อมูลที่มีการแจกแจงแบบปกติ ใช้ ค่าเฉลี่ย \pm ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean \pm standard deviation (SD)) และ ช่วงความเชื่อมั่น 95% (95% confidence interval (CI))
- สำหรับข้อมูลที่มีการแจกแจงแบบไม่ปกติ ใช้ค่ามัธยฐานและพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ (median with interquartile range (IQR))
- ข้อมูลเชิงคุณภาพใช้ ร้อยละ

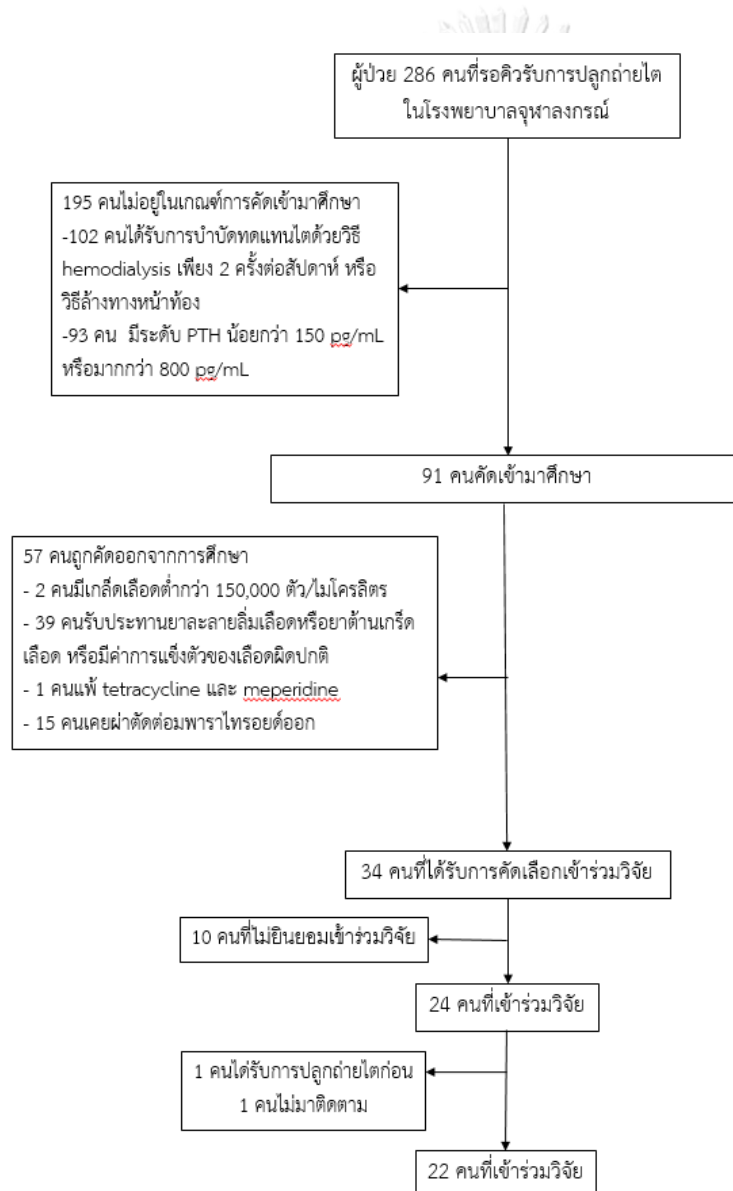
- ในการศึกษาดูประสิทธิภาพของระดับ PTH, TRAP-5b, B-ALP and FGF-23 ในการวินิจฉัยแยก ระหว่าง high bone turnover และ low bone turnover ใช้วิธีคำนวณพื้นที่ใต้โค้ง (area under the curve (AUC)) จาก กราฟ receiver operating characteristic (ROC).
- ในการวิเคราะห์ทางสถิติในการศึกษานี้กำหนด two-sided p-value < 0.05 ในการบ่งชี้ว่ามี นัยสำคัญทางสถิติ
- ในการศึกษาที่ใช้โปรแกรม SPSS statistical software (version 22; IBM Corporation, Chicago, IL) ในการคำนวณและศึกษาเปรียบเทียบ รวมถึงหาค่าความสัมพันธ์ทางสถิติ



บทที่ 4 ผลการวิจัย

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มีรายชื่อรอคิวปลูกถ่ายไตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทั้งหมด 286 คน จะได้รับการคัดเลือกดังแสดงในแผนภูมิที่ 2



แผนภูมิที่ 1 แสดงเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย

ผู้ที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 24 ราย เป็นเพศหญิง 11 รายและเพศชาย 13 ราย จาก 24 รายดังกล่าวมีผู้เข้าร่วมการศึกษา 2 รายถูกคัดออกจากการศึกษา อันเนื่องมาจากผู้ป่วยรายแรกไม่ได้มาติดตามการรักษาและผู้ป่วยรายที่สอง ได้รับการทำผ่าตัดเปลี่ยนไตก่อนที่จะได้รับการตัดชิ้นเนื้อกระดูก ผู้ป่วย 22 คนที่เหลือได้รับการตัดชิ้นเนื้อกระดูกและมีชิ้นส่วนกระดูกเพียงพอต่อการศึกษาทางพยาธิสภาพของกระดูกทั้งหมด

ผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุเฉลี่ย 48.0 ± 10.2 (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 21.7 ± 4.1 กิโลกรัมต่อตารางเมตร สาเหตุของภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ได้แก่ ไตอักเสบจำนวน 10 ราย (ร้อยละ 45.8) ไตเบาหวาน จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 45.8) ไตจากความดันโลหิตสูงจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 4.5) และไม่ทราบสาเหตุจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 18.2) ผู้ป่วยทุกรายได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 3 ครั้งต่อสัปดาห์ เฉลี่ยนาน 53.7 ± 32.0 เดือน ผู้ป่วยทุกรายไม่มีปัสสาวะ (น้อยกว่า 100 มิลลิลิตรต่อวัน) ข้อมูลพื้นฐานทางประชากร, ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิก, ข้อมูลพื้นฐานทางชีวเคมีและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการรวมถึงการรักษาที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับแสดงในตารางที่ 3

ร้อยละ 68.0 ของผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับการรักษาด้วยยาลดระดับฟอสเฟตในเลือดที่มีองค์ประกอบหลักเป็นแคลเซียม (calcium-based phosphate binding agent) และร้อยละ 40.9 ได้รับยาลดระดับฟอสเฟตในเลือดที่มีองค์ประกอบหลักเป็นอะลูมิเนียม (aluminum based form) มีผู้เข้าร่วมการศึกษาเพียง ร้อยละ 4.5 ที่ได้รับยาลดระดับฟอสเฟตในเลือดที่ไม่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบหลัก (non calcium-based phosphate binding agent) สำหรับการรักษาด้วยวิตามินดี พบว่า 36.4% ของผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับวิตามินดีรูปออกฤทธิ์ (active vitamin D) ในขณะที่ 18.2% ของผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับวิตามินดีทดแทน (25-OH vitamin D supplement) ไม่มีผู้เข้าร่วมในการศึกษาได้รับยา cinacalcet ซึ่งเป็นยาออกฤทธิ์ลดระดับระดับ PTH โดยตรง นอกจากนี้ผู้เข้าร่วมการศึกษาก็ได้รับการรักษาฟอกเลือดด้วยวิธีตัวกรองขนาดใหญ่ เป็นเวลา 4 ชั่วโมง 3 ครั้งต่อสัปดาห์ (4 hours-high-flux hemodialysis) และใช้น้ำยาล้างไตที่กำหนดค่าความเข้มข้นของแคลเซียมคงที่ที่ 2.5 มิลลิอีควิวาเลนต์ต่อลิตร (meq/L)

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานทางประชากรและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Characteristics	All (N=22)
Female sex	9 (40.9)
Age (years)	48.0± 10.17
Dry weight (kg)	57.03±11.67
BMI (kg/m ²)	21.7±4.11
Dialysis vintage (months)	63 [40.50, 100.25] ^a
Cause of ESRD (n, %)	
-Glomerulonephritis	10 (45.5)
-Diabetic nephropathy	7 (31.8)
-Hypertension	1 (4.5)
-Other/unknown	4 (18.2)
History of low trauma fracture (n, %)	1 (4.5)
Previous transplantation (n, %)	1 (4.5)
CKD-MBD treatment (n, %)	
- Calcium carbonate	15 (68.2)
- Aluminum hydroxide	9 (40.9)
- Lanthanum	1 (4.5)
-No phosphate binder	2 (9.1)
-25-OH vitamin D	4 (18.2)
-1, 25-OH vitamin D	8 (36.4)

ข้อมูลได้รับการแสดงในรูปแบบ ค่าเฉลี่ย ± ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean ± standard deviation (SD)) สำหรับข้อมูลแบบต่อเนื่อง และใช้ค่าความถี่และร้อยละสำหรับข้อมูลแบบกลุ่ม

^a ใช้ค่ามัธยฐานและพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ (median with interquartile range (IQR))

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลผลการตรวจทางชีวเคมี แคลเซียมสกอร์ และมวลกระดูก

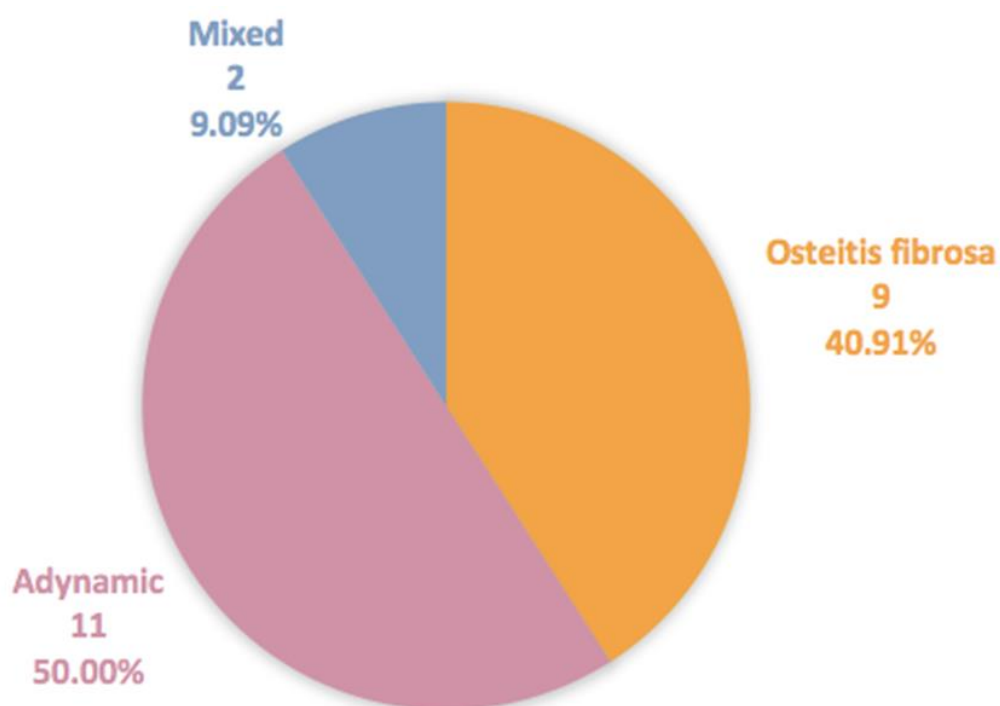
Biochemical parameters	
-Phosphorus (mg/dL)	4.4 [4.1, 6.07] ^a
-Total calcium (mg/dL)	9.68±0.85
-Ca × P product(mg ² /dL ²)	51.78±20.65
-Magnesium (mmol/L)	0.94±0.19
-25(OH)D ₃ (nmol/L)	28.72±10.94
-Serum ALP (U/L)	87.64±28.59
-Intact PTH (pg/mL)	523.72±238.82
-Bone-specific alkaline phosphatase (U/L)	29.33±12.93
-Tartrate-resistant acid phosphatase-5b (U/L)	2.54±2.51
-Fibroblast Growth Factor-23 (pg/mL)	780 [141, 6,071] ^a
Coronary artery calcium agaston score	293 [5.45, 1,878] ^a
Bone mineral density	
-Lumbar spine T-score	-1.34±1.3
-Lumbar spine Z-score	-0.6±1.11
-Lumbar spine (g/cm ²)	0.86±0.15
-Total hip T-score	-1.15±0.94
-Total hip Z-score	0.8±0.88
-Total hip (g/cm ²)	0.75±0.12
-Femoral neck T-score	-1.78±1.03
-Femoral neck Z-score	-1.03±0.98
-Femoral neck (g/cm ²)	0.62±0.11
-1/3 proximal adius T-score	-1.74±1.2
-1/3 proximal Radius Z-score	-1.12±1.16
-1/3 proximal Radius (g/cm ²)	0.66±0.87

ข้อมูลได้รับการแสดงในรูปแบบ ค่าเฉลี่ย ± ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean ± standard deviation (SD)) สำหรับข้อมูลแบบต่อเนื่อง และใช้ค่าความถี่และร้อยละสำหรับข้อมูลแบบกลุ่ม

^a ใช้ค่ามัธยฐานและพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ (median with interquartile range (IQR))

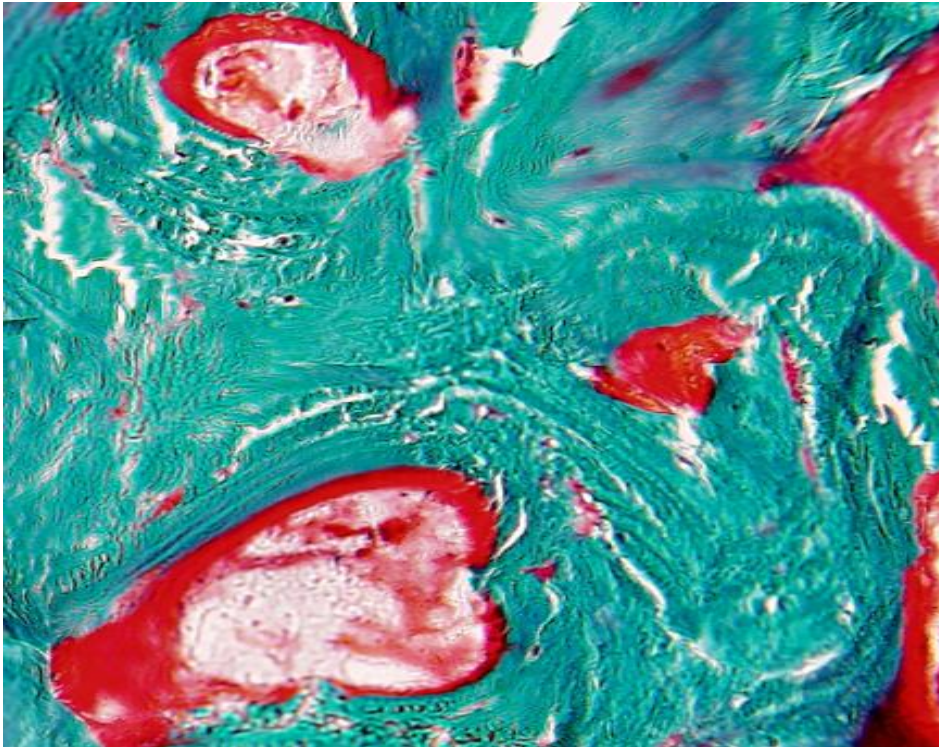
4.2 ผลการวิเคราะห์พยาธิสภาพทางกระดูก

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด 22 รายทั้งหมดพบความผิดปกติทางพยาธิสภาพของกระดูกโดย adynamic bone disease เป็นพยาธิสภาพที่พบบ่อยที่สุดถึงร้อยละ 50.0 จากผู้ป่วยทั้งหมด สำหรับ พยาธิสภาพกระดูกแบบ osteitis fibrosa พบร้อยละ 40.91 และแบบ mixed lesion (พยาธิสภาพรวมระหว่าง osteitis fibrosa และ osteomalacia) พบในผู้ป่วยเพียงร้อยละ 9.09 ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1 ทั้งนี้ไม่พบพยาธิสภาพแบบ osteomalacia ในกลุ่มผู้ป่วยตัวอย่างเลย อีกทั้งไม่พบการติดสีของอะลูมิเนียมในตัวอย่างจากผู้ป่วยทุกราย

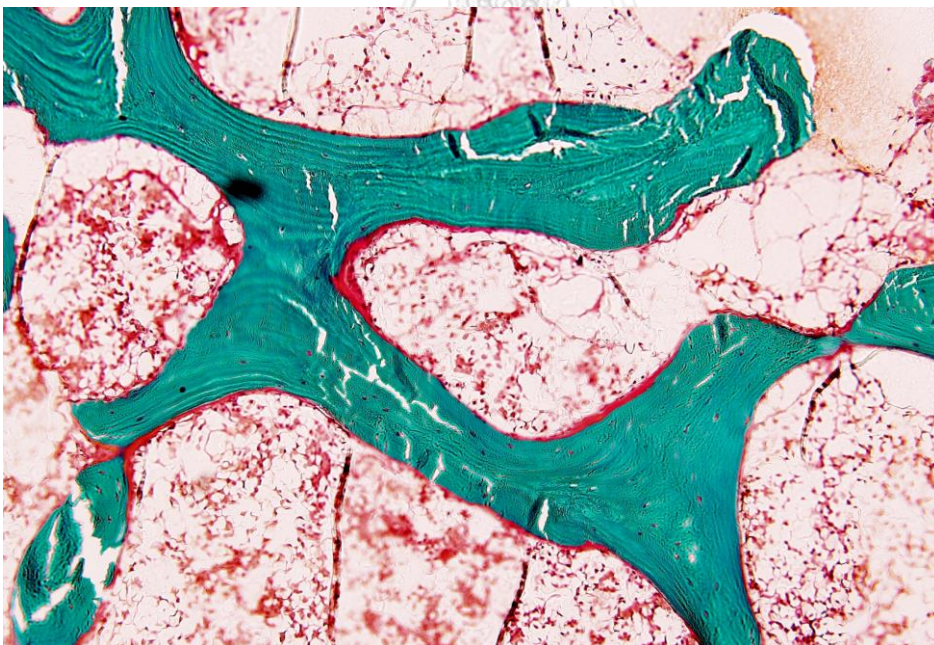


แผนภูมิที่ 2 แสดงความชุกของภาวะ renal osteodystrophy แต่ละประเภทในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

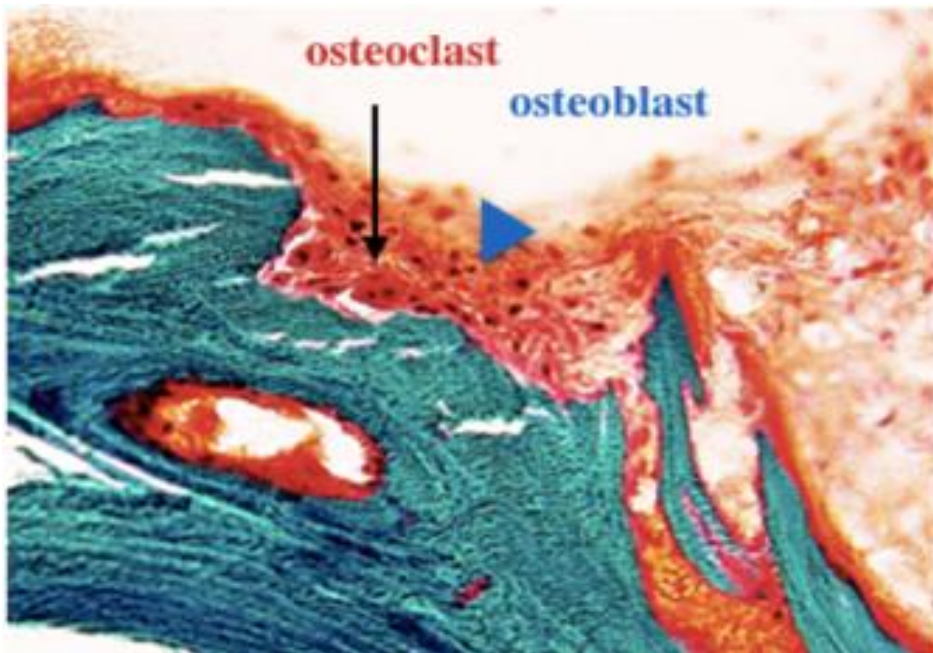
ตัวอย่างลักษณะทางพยาธิวิทยาของ renal osteodystrophy ชนิดต่าง ๆ จากผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ แสดงเทคนิคการย้อมด้วยสี Goldner's (unmineralized osteoid ติดสีส้ม; mineralized bone ติดสีเขียว)



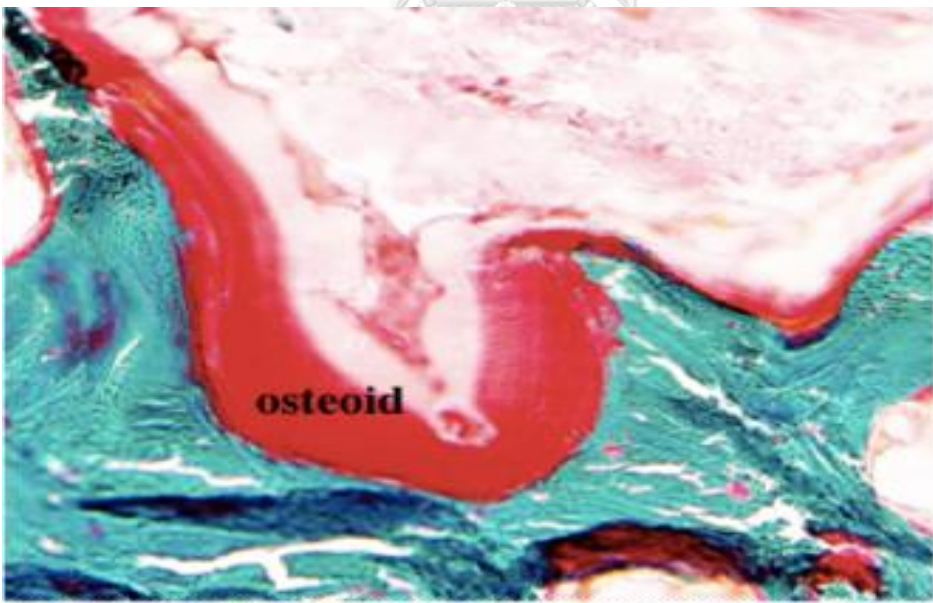
รูปที่ 10 แสดงลักษณะของกระดูกส่วน trabecular ที่มีปริมาตรกระดูกปกติ (normal bone)



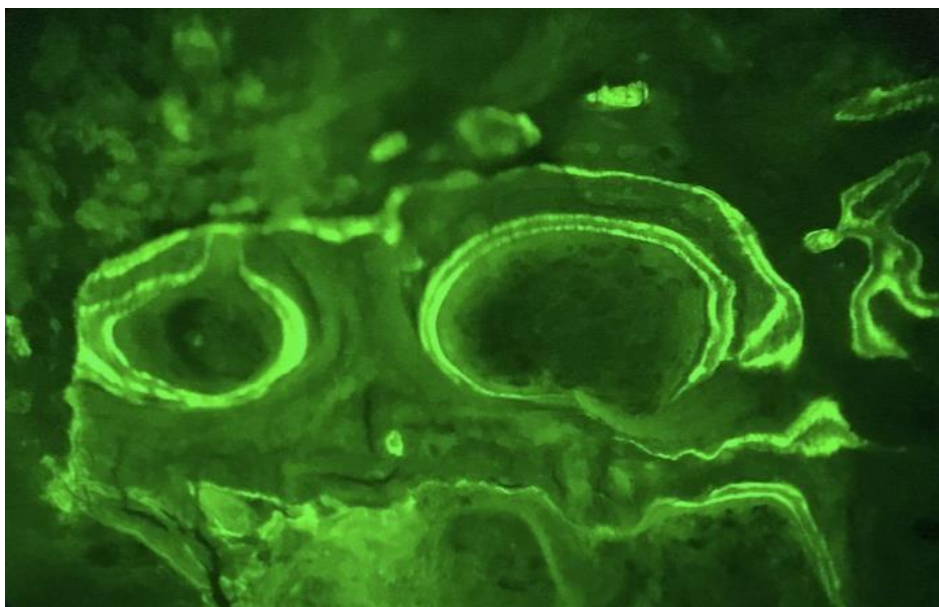
รูปที่ 11 แสดงลักษณะของพยาธิสภาพกระดูกชนิด adynamic bone มีการลดลงของ osteoclast และ osteoblast แต่ mineralized bone ปกติ



รูปที่ 12 แสดงลักษณะของพยาธิสภาพกระดูกชนิด *osteitis fibrosa* มีการเพิ่มขึ้นของ osteoclast (ลูกครีสีดำ) และ osteoblast (ลูกครีสีฟ้า) และพบ erode surface โดยที่ mineralized bone ปกติ



รูปที่ 13 แสดงลักษณะของพยาธิสภาพกระดูกชนิด *osteomalacia* (พบใน mixed lesion) มีส่วนของการเพิ่มขึ้นของ osteoid volume และ osteoid thickness



รูปที่ 14 แสดง tetracycline double label ภายใต้กล้องจุลทรรศน์แสงฟลูออเรสเซนส์

4.3 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและผลตรวจทางคลินิก

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีพยาธิสภาพต่างกันทั้ง 3 อันประกอบด้วย adynamic bone (n=11), osteitis fibrosa (n=9) และ mixed lesion (n=2) ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มในข้อมูลพื้นฐานทางประชากรเช่น อายุ, เพศ, สัดส่วนของผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน ในด้านการรักษาต่างๆ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วย adynamic bone disease มีสัดส่วนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยาลดระดับฟอสเฟตในเลือดที่มีองค์ประกอบหลักเป็นแคลเซียม (calcium-based phosphate binder) และวิตามินดีรูปทดแทน (inactive vitamin D supplement) มากกว่ากลุ่มอื่น ๆ อย่างไรก็ตามพบว่ามีผู้ป่วย osteitis fibrosa มีสัดส่วนของผู้ที่ได้รับยาลดระดับฟอสเฟตในเลือดที่มีองค์ประกอบหลักเป็นอะลูมิเนียม (aluminum-containing phosphate binders) มากกว่ากลุ่มอื่น สำหรับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ไม่พบว่ามีค่าความแตกต่างของระดับแคลเซียมในเลือด ระดับฟอสเฟตในเลือด รวมถึงระดับอัลคาไลน์ฟอสฟาเตส (serum calcium, phosphate and alkaline phosphatase) แต่พบว่าระดับวิตามินดี (25-OH vitamin D) และ FGF-23 ในกลุ่ม osteitis fibrosa ต่ำกว่า adynamic bone แต่พบว่า ระดับ PTH and B-ALP ในกลุ่ม osteitis fibrosa สูงกว่า adynamic bone ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5. ค่าทางชีวเคมีจำแนกตามความผิดปกติของกระดูก

Parameters	Adynamic bone (n=11)	Osteitis fibrosa (n=9)	Mixed (n=2)
Age (years)	44.7±8.2	51.0±10.5	45.0±17.0
BMI (kg/m ²)	20.8±3.5	20.6±1.9	23.0±1.5
Dialysis vintage (months) ^a	61 [37, 78]	83 [36, 145]	77
CKD-MBD treatment (n, %)			
- Calcium carbonate	8 (72.7)	5 (55.6)	2 (100)
- Aluminum hydroxide	4 (36.4)	4 (44.4)	1 (50)
- Lanthanum	1 (9.1)	0 (0)	0 (0)
-25-OH vitamin D	3 (27.3)	1 (11.1)	0 (0)
-1, 25-OH vitamin D	4 (36.4)	3 (33.3)	1 (50)
Serum corrected calcium (mg/dL)	9.5±0.8	9.6±1.2	10.4±0.4
Serum phosphate (mg/dL) ^a	4.5 [4.1, 6]	4.5 [4.0, 8.1]	4.25
Vitamin D level (25-OH) (ng/mL)	32.5±12.4	25.4±7.6	27.9±16.1
Serum alkaline phosphatase (U/L)	83.5±35.0	88.9±25.8	87.5±12.0
Serum iPTH (pg/mL)	386.0±134.8	694.8±160.9	617±171.1
Serum bone alkaline phosphatase (U/L)	27.0±15.3	33.5±10.7	26.7±5.4
Serum TRAP-5b (U/L)	2.3±1.0	2.2±1.0	2.1±1.0
FGF-23 (pg/mL) ^a	2,198 [517, 5,892]	390.1 [84, 4,751]	1611, 4111
CAC score > 400	3 (30)	4 (44.4)	1 (50)
Low BMD	6 (54.5)	9 (100)	1 (50)

ข้อมูลได้รับการแสดงในรูปแบบ ค่าเฉลี่ย ± ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean ± standard deviation (SD)) สำหรับข้อมูลแบบต่อเนื่อง และใช้ค่าความถี่และร้อยละสำหรับข้อมูลแบบกลุ่ม

^a ใช้ค่ามัธยฐานและพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ (median with interquartile range (IQR))

ตารางที่ 6 แสดงค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ของกระดูกที่ได้จากการตรวจวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม osteomeasure ในผู้ป่วย 22 รายจำแนกตามความผิดปกติของกระดูกเปรียบเทียบกับค่าพารามิเตอร์ในประชากรทั่วไป⁽⁴⁶⁾

Static parameter	Adynamic bone (n=11)	Osteitis fibrosa (n=9)	Mixed uremic osteodystrophy (n=2)	Normal population (n=15)
BV/TV (%)	18.827±5.264	19.936±3.657	16.748±7.455	25.89±1.89
OV/TV (%)	0.449±0.263	1.111±0.592	2.5856±0.664	0.92±0.280
OV/BV (%)	2.512±1.517	5.587±2.902	18.718±3.843	ไม่มีข้อมูล
OS/BS (%)	17.207±13.234	26.061±18.165	67.149±7.140	5.79±1.070
O.Th (µm)	8.133±1.828	9.8787±1.833	14.043±4.719	9.39±0.810
N. Oc/T. Ar (/mm ²)	1.0883±0.863	1.674±1.789	1.898±1.375	0.16±0.070

Dynamic Parameters	Adynamic bone (n=11)	Osteitis fibrosa (n=9)	Mixed uremic osteodystrophy (n=2)	Normal population (n=15)
MAR	0.445±0.132	1.923±1.828	0.702±0.430	ไม่มีข้อมูล
MLT	96.874±97.544	23.859±10.995	104.325±70.251	ไม่มีข้อมูล
dL.S/BS	2.667±2.064	9.091±3.927	13.039±7.497	ไม่มีข้อมูล
sL.S/BS	8.507±9.526	20.351±38.119	3.654±2.408	ไม่มีข้อมูล
BFR/BS (µm ³ /µm ² /day)	0.0187±0.008	0.157 ±0.060	0.1052± 0.050	0.065±0.01

4.4 ความสัมพันธ์ระหว่างสารบ่งชี้ทางชีวภาพกระดูกและการหมุนเวียนกระดูก

การหมุนเวียนกระดูก (bone turnover) ประเมินจาก bone formation rate over bone surface (BFR/BS) โดยใช้ค่าจากกลุ่มประชากรปกติจากการศึกษาของรศ.พญ. สิริภา ช่างสิริกุลชัย และคณะ (46) เป็นค่าอ้างอิง ซึ่งจะจำแนกผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มที่มีการหมุนเวียนกระดูกต่ำ ปกติ และสูง (low, normal, or high bone turnover) จากผู้ป่วยทั้งหมด 22 รายพบว่า มีผู้ป่วย 11 ราย (ร้อยละ 50.0) ที่เข้าได้กับภาวะหมุนเวียนกระดูกต่ำ (low bone turnover) และผู้ป่วยอีก 11 ราย (ร้อยละ 50.0) ถูกวินิจฉัยด้วยภาวะหมุนเวียนกระดูกสูง (high bone turnover) โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ

หมุนเวียนกระดูกต่ำ 11 ราย ได้รับการวินิจฉัยเป็น adynamic bone disease ทั้งหมด ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหมุนเวียนกระดูกสูงนั้นมีการวินิจฉัยทั้ง hyperparathyroidism และ mix uremic osteodystrophy

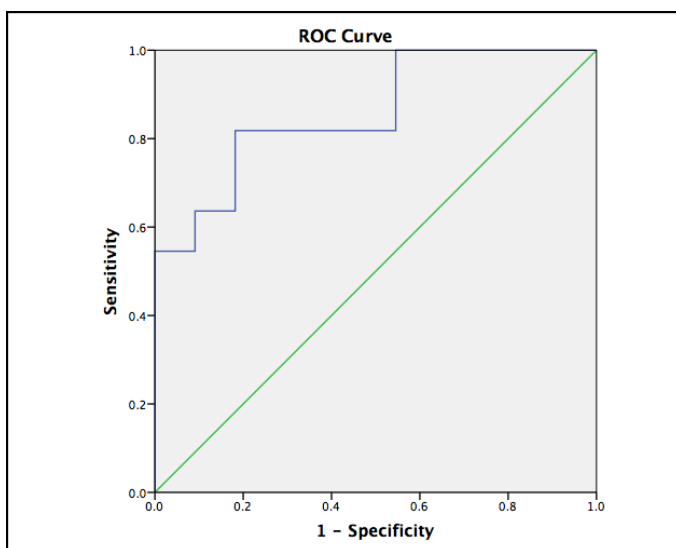
สำหรับการศึกษาประสิทธิภาพของสารบ่งชี้ทางชีวภาพกระดูก เพื่อการวินิจฉัยแยกภาวะหมุนเวียนกระดูกต่ำและภาวะหมุนเวียนกระดูกสูงใช้ แผนภูมิ Receiver operating characteristic (ROC) curves โดยการใช้ iPTH ในการวินิจฉัยแยกภาวะสองภาวะดังกล่าวพบว่า ได้พื้นที่ใต้เส้นโค้งเท่ากับ 0.86 ดังแสดงในแผนภูมิที่ 2 และตารางที่ 6 โดยจุดตัดที่เหมาะสมของ iPTH อยู่ที่ 485.5 pg/mL ซึ่งให้ sensitivity และ specificity เท่ากับ 0.818 ดังแสดงในตารางที่ 4 ส่วนจุดตัดของ TRAP-5b ที่มากกว่า 2.67 pg/mL B-ALP ที่มากกว่า 27 ยูนิตต่อลิตร (U/L) และระดับ FGF-23 ที่มากกว่า 2,643 pg/mL พบว่ามีความสามารถไม่ด้อยในการแยกภาวะหมุนเวียนกระดูกสูงออกจากภาวะหมุนเวียนกระดูกต่ำ โดยมีพื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUROC) เท่ากับ 0.727, 0.633 และ 0.388 ตามลำดับ

ตารางที่ 7 แสดงพื้นที่ใต้เส้นโค้งและจุดตัดที่เหมาะสมของแต่ละสารบ่งชี้ทางชีวภาพกระดูก

Bone Biomarker	AUROC	95%CI	P-value	Best cutoff	Sensitivity	Specificity
iPTH	0.86	0.704-1.0	0.004	484.5	0.818	0.818
TRAP-5b	0.727	0.501-0.953	0.071	2.674	0.636	0.91
B-ALP	0.633	0.348-0.919	0.327	26.944	0.6	0.667
FGF-23	0.388	0.143-0.634	0.375	2,643	0.222	0.846

AUROC: area under the receiver operating characteristic curve, 95%CI: 95%

confidence interval, iPTH: Intact parathyroid hormone; TRAP-5b: tartrate-resistant acid phosphatase-5b, B-ALP: bone specific alkaline phosphatase, FGF-23: fibroblast growth factor-23



แผนภูมิที่ 3 แสดง Receiver operating characteristic curve ของระดับ PTH ในการแยกภาวะ
 หมุนเวียนกระดูกสูงออกจากภาวะหมุนเวียนกระดูกต่ำ

4.5 ความปลอดภัย (Safety evaluation)

ในการเจาะกระดูกทั้งหมด 22 ครั้ง ไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่ร้ายแรง ไม่พบภาวะเลือดออก
 รุนแรงที่ต้องได้รับการให้เลือดหรือสารน้ำทดแทน ไม่พบภาวะติดเชื้อแทรกซ้อนหลังการผ่าตัด
 ผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกรายจะได้รับยาบรรเทาอาการปวดทั้งก่อนและหลังการเจาะกระดูก และไม่พบ
 ผู้เข้าร่วมการศึกษารายใดที่จำเป็นต้องได้รับการรับไว้ในโรงพยาบาลเพื่อดูอาการหลังผ่าตัด หรือเพื่อ
 ควบคุมอาการปวดด้วยยาบรรเทาปวดชนิดฉีด อย่างไรก็ตามก็ตีพบผู้เข้าร่วมการศึกษานี้มีอาการ
 คลื่นไส้อาเจียนเล็กน้อยหลังจากได้รับยาเตตราซัยคลิน แต่สามารถบรรเทาให้หายขาดได้จากการ
 รับประทานยาลดอาการคลื่นไส้อาเจียนชนิดกิน ไม่พบผู้เข้าร่วมการศึกษามีอาการแพ้ยาหรือผื่นแพ้
 แสงจากยาเตตราซัยคลิน โดยสรุปพบว่าการเจาะตรวจกระดูกเพื่อตรวจพยาธิสภาพของกระดูก
 (bone histomorphometry) โดยใช้เทคนิคการติดฉลากกระดูกด้วยยาเตตราซัยคลิน (tetracycline
 double labeling) เป็นวิธีการวินิจฉัยพยาธิสภาพกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความปลอดภัย

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษานี้ ความชุกของความผิดปกติทางกระดูกแต่ละประเภทในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทยที่ได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดพบว่า ความผิดปกติแบบ adynamic bone disease เป็นพยาธิสภาพที่พบได้บ่อยที่สุด รองลงมาคือ osteitis fibrosa และ mixed uremic osteodystrophy ตามลำดับ และไม่พบภาวะความผิดปกติของกระดูกจากอะลูมิเนียม (aluminum bone disease) และภาวะกระดูกนุ่ม (osteomalacia) ในผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาเลย

ความชุกที่มากที่สุดของภาวะ adynamic bone disease ในกลุ่มประชากรการในการศึกษานี้ เป็นผลมาจากปัจจัยที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับอะลูมิเนียม อันประกอบด้วย โรคเบาหวาน ภาวะสูงอายุ และการรักษาที่มุ่งเน้นในการควบคุมเพื่อลดระดับการหมุนเวียนของกระดูก โดยเฉพาะการรักษาด้วยวิตามินดีทดแทนและวิตามินดีรูปออกฤทธิ์ (vitamin D supplement and active vitamin D) จากการศึกษานี้พบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษานี้ที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะ adynamic bone disease มีสัดส่วนของผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดระดับฟอสเฟตในเลือดที่มีองค์ประกอบหลักเป็นแคลเซียมและวิตามินดีทดแทนที่สูงกว่ากลุ่มอื่น ๆ ซึ่งการรักษาด้วยยาดังกล่าวพบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะหมุนเวียนกระดูกต่ำ อย่างไรก็ตามจากข้อมูลของการศึกษานี้ไม่พบภาวะความผิดปกติทางกระดูกจากอะลูมิเนียมเลยถึงแม้จะมีการใช้ยาลดระดับฟอสเฟตในเลือดที่มีองค์ประกอบหลักเป็นอะลูมิเนียมถึงร้อยละ 40 ซึ่งไม่สอดคล้องกับข้อมูลก่อนหน้านี้ที่พบว่าการใช้ยาลดระดับฟอสเฟตในเลือดที่มีองค์ประกอบหลักเป็นอะลูมิเนียม และการสะสมของอะลูมิเนียมเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะหมุนเวียนกระดูกต่ำ อาจอธิบายได้จากการที่แพทย์ผู้ดูแลรักษาตระหนักถึงความเป็นพิษจากอะลูมิเนียม ซึ่งระบุไว้ในแนวทางเวชปฏิบัติ NF/KDOQI 2003 (11) แพทย์จึงใช้ยาลดระดับฟอสเฟตในเลือดที่มีองค์ประกอบหลักเป็นอะลูมิเนียมในขนาดต่ำและเป็นระยะเวลาสั้น ทำให้พบภาวะความเป็นพิษจากอะลูมิเนียมลดลงดังกล่าว

การศึกษานี้ให้ผลการศึกษาที่สอดคล้องกับหลายการศึกษาที่ผ่านมา ยกตัวอย่างเช่น การศึกษาของ Malluche และคณะ และการศึกษาของรศ.พญ. สิริภา ช้างสิริกุลชัย และคณะ (15, 46) ที่พบว่า adynamic bone เป็นพยาธิสภาพที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มภาวะ renal osteodystrophy อย่างไรก็ตาม ในขณะที่การศึกษาในอดีตทำการศึกษาในประชากรโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการรักษาภาวะระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนเกินแบบทุติยภูมิโดยอ้างอิงตามแนวทางเวชปฏิบัติ NF/KDOQI 2003 (11) ซึ่งกำหนดพิสัยระดับ PTH เป้าหมายไว้ระหว่าง 150-300 pg/mL โดยประชากรที่ทำการศึกษามีระดับ PTH เฉลี่ยอยู่ที่ 327 ± 237 pg/mL และ 307.73 ± 62.04 pg/mL จากการศึกษาของ Malluche และคณะ (15) และการศึกษาของรศ.พญ. สิริภา ช้างสิริกุลชัย และคณะ (46) ตามลำดับ แต่

การศึกษานี้ ทำการศึกษาในประชากรโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการรักษาภาวะระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนเกินแบบทุติยภูมิ โดยอ้างอิงตามแนวทางเวชปฏิบัติล่าสุดจาก KDIGO ที่กำหนดพิสัยระดับ PTH เป้าหมายให้กว้างขึ้นเป็น 2-9 เท่าของค่าปกติ (130-585 pg/mL) เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิด adynamic bone disease กลับยังพบว่า adynamic bone ยังเป็นพยาธิสภาพที่พบบ่อยที่สุดแม้ระดับ iPTH เฉลี่ยของผู้เข้าร่วมการศึกษานี้ใกล้เคียงกับระดับพิสัยบนของระดับ PTH เป้าหมายตามแนวทางเวชปฏิบัติจาก KDIGO แล้วก็ตาม (ระดับ PTH เฉลี่ยอยู่ที่ 523.16 ± 238.82 pg/mL)

แนวทางเวชปฏิบัติ KDIGO 2017 (29) ได้กำหนดระดับ PTH เป้าหมายไว้ที่ 2-9 เท่าของค่าปกติอย่างไรก็ดี แนวทางเวชปฏิบัติดังกล่าวได้ระบุไว้ว่าแต่ละภูมิภาค/ประเทศ ควรค้นหาและกำหนดระดับ PTH เป้าหมายที่เหมาะสมด้วยตนเอง เนื่องจากข้อมูลการศึกษาในด้านนี้ยังมีจำกัด ดังนั้นการศึกษานี้ จึงมีเป้าหมายในการศึกษาความสามารถในการวินิจฉัยแยกชนิดของความผิดปกติทางกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทย เพื่อช่วยในการพิจารณาปรับระดับ PTH เป้าหมาย ซึ่งการศึกษานี้พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ PTH กับอัตราการหมุนเวียนกระดูกและพบว่า ระดับ PTH สามารถช่วยวินิจฉัยแยกภาวะหมุนเวียนกระดูกสูง และภาวะหมุนเวียนกระดูกต่ำได้ อย่างไรก็ตามพบว่าจุดตัดของระดับ PTH ในการศึกษานี้ต่างกับจุดตัดของระดับ PTH จากการศึกษาที่ผ่านมา ยกตัวอย่างเช่น สปรากและคณะ (45) ได้ทำการศึกษาค้นคว้าจุดตัดดังกล่าวในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจำนวนมาก และจากหลากหลายภูมิภาคพบจุดตัดของระดับ PTH ที่ 323 pg/mL ในการวินิจฉัยแยกภาวะหมุนเวียนกระดูกสูงออกจากภาวะหมุนเวียนปกติและต่ำ นอกจากนี้ ในการศึกษาจากประเทศเยอรมัน (47) จุดตัดของระดับ PTH อยู่ที่ 161.5 pg/mL ดังนั้นทางคณะผู้วิจัยจึงเสนอแนวคิดวาระดับ PTH ที่เหมาะสมในแต่ละกลุ่มประชากรน่าจะมีค่าแตกต่างกัน และในประเทศไทยน่าจะแตกต่างจากประชากรจากกลุ่มประเทศตะวันตก

ในการศึกษาก่อนหน้านี้ในกลุ่มประชากรชาวไทยโดย รศ.พญ. สิริภา ช่างสิริกุลชัย และคณะ (46) ได้นำเสนอจุดตัดของระดับ PTH ที่ 200 pg/mL ซึ่งแตกต่างจากจุดตัดของระดับ PTH ในการศึกษานี้ อาจอธิบายได้จากการวัดระดับ PTH ที่ต่างกัน กล่าวคือการศึกษาก่อนหน้านี้โดย รศ.พญ. สิริภา ช่างสิริกุลชัย ใช้การวัดระดับ PTH รุ่นที่ 1 (ELISA-PTH, CIS biointernational, France) แต่การศึกษานี้ใช้การวัดระดับ PTH รุ่นที่ 2 (chemiluminescence immunoassay Roche Elecsys 2010 Analyzer) จึงทำให้เกิดความแตกต่างของจุดตัดของระดับ PTH

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ ประการแรกจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาค่อนข้างน้อย อาจทำให้ประสิทธิภาพในการคำนวณผลการศึกษาในแง่มุมต่าง ๆ ต่ำลง ประการที่สอง การที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาต้องสมัครใจเข้าร่วมการศึกษานั้น อาจทำให้การศึกษามีความเอนเอียงเกิดขึ้น กล่าวคืออาจทำให้มีแต่ผู้ป่วยที่มีลักษณะอาการทางคลินิกที่ไม่ซับซ้อนและมีอาการค่อนข้างดี จึงจะสมัครใจเข้าร่วมการศึกษา อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ผู้เข้าร่วมการศึกษายังต้องมีระดับ PTH อยู่ระหว่าง

150-800 pg/mL เท่านั้น เพราะคณะผู้วิจัยไม่ต้องการทำการเจาะกระดูกในผู้ป่วยที่ค่อนข้างแน่ชัดว่าเป็นภาวะ adynamic bone disease (ระดับ PTH < 150 pg/mL) และภาวะ osteitis fibrosa (ระดับ PTH > 800 pg/mL) อ้างอิงจากการศึกษาของ มอสโควิชและคณะ (48) ที่ศึกษาไว้ก่อนหน้านี้โดยที่ศึกษาไว้ก่อนหน้านี้โดยแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ของ adynamic bone disease กับระดับ PTH ที่ต่ำกว่า 150 pg/mL ($r = 0.84$; $P < 0.05$) และการศึกษาโดย บาเรตโตและคณะ (12) ได้ทำการศึกษาระดับ PTH ที่ต่ำกว่า 150 pg/mL พบว่ามี positive predictive value สูงถึง 0.83 ในการทำนายภาวะหมุนเวียนกระดูกต่ำ ประการสุดท้ายคือ การศึกษาสารบ่งชี้ทางชีวภาพกระดูกที่เพิ่งถูกค้นพบ เช่น serum Tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRAP 5b) และระดับ serum intact fibroblast growth factor-23 (intact FGF) ยังไม่สามารถแสดงประสิทธิภาพของการวินิจฉัยแยกชนิดของโรคกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้ดีเท่าที่ควร อาจเนื่องมาจากมีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อยเกินไป ทำให้ประสิทธิภาพของการศึกษาลดลงดังกล่าว

การศึกษานี้มีจุดแข็งหลายประการ ประการที่หนึ่งคือ การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกและการศึกษาเดียวในปัจจุบันที่ศึกษาความชุกของแต่ละชนิดของภาวะความผิดปกติทางกระดูก ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในประเทศไทย นับตั้งแต่แนวทางเวชปฏิบัติล่าสุดได้มีการเผยแพร่และใช้กันอย่างแพร่หลาย และยังเป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่ใช้การจำแนกประเภทของภาวะความผิดปกติทางกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังตามพยาธิสภาพทางกระดูก ตามการแบ่งประเภทใหม่ของแนวทางเวชปฏิบัติ KDIGO ล่าสุด ประการที่สอง การศึกษานี้รวบรวมเฉพาะผู้เข้าร่วมการศึกษานี้ที่ไม่มีการทำงานที่หลงเหลือของไตและไม่มีการเปลี่ยนแปลงการรักษาด้วยวิตามินดี รวมถึงสารลดระดับฟอสเฟตในเลือด ซึ่งปัจจัยเหล่านี้เป็นปัจจัยที่อาจกวนต่อระดับระดับ PTH ที่วัดได้ ดังนั้นจึงมั่นใจได้ว่าระดับ PTH ที่วัดได้ในการศึกษานี้มีความคงที่และวัดได้อย่างถูกต้อง ประการที่สาม มีการวิเคราะห์วินิจฉัยความผิดปกติของกระดูกโดยนักพยาธิวิทยาเฉพาะทาง 2 ท่าน ทำการวิเคราะห์แยกกัน และหากผลการวิเคราะห์พยาธิสภาพทางกระดูกให้ผลไม่สอดคล้องกัน จะต้องมีการอภิปรายวิเคราะห์ร่วมกันเพื่อหาข้อสรุปในการวินิจฉัยภาวะพยาธิสภาพทางกระดูกในขั้นสุดท้าย โดยอาศัยเกณฑ์ของ TMV classification และจากการวิเคราะห์ตัวอย่างกระดูกทั้งหมด 22 ชิ้น มีกระดูก 4 ชิ้นที่ได้รับการวินิจฉัยแตกต่างกันในเชิง dynamic parameter อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างดังกล่าว ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการวินิจฉัย แยกกลุ่มความผิดปกติของกระดูกตาม TMV classification นอกจากนี้ การศึกษานี้ยังเป็นการศึกษาแรกที่มุ่งหมายจะจัดทำและเผยแพร่แนวทางการเจาะกระดูก และการย้อมชิ้นเนื้อกระดูก ที่ได้รวมถึงการรายงานผลตรวจทางพยาธิสภาพของกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในประเทศไทย ซึ่งจะเป็ประโยชน์ต่อวงการการศึกษาในด้านภาวะความผิดปกติของเกลือแร่และกระดูกในโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease–mineral and bone disorder หรือ CKD–MBD) การศึกษานี้จึงเป็นจุดเริ่มต้นที่ดีของการศึกษาในด้านดังกล่าว และเป็นการจุดประกายให้แพทย์ไทย

โดยเฉพาะแพทย์อายุรกรรมโรคไตได้หันมาสนใจในด้านการรักษาพยาธิสภาพกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ในด้านการรักษาผู้ป่วย การศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการวินิจฉัยภาวะความผิดปกติทางกระดูกของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังด้วยการเจาะกระดูก และอาจนำมาซึ่งความเปลี่ยนแปลงในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวรวมถึงนโยบายทางสาธารณสุขในด้านนี้อีกด้วย



บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

Adynamic bone disease ยังเป็นชนิดความผิดปกติทางกระดูกที่พบบมากที่สุด ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทยที่ได้รับการฟอกเลือด ถึงแม้ระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนเฉลี่ย จะอยู่ใกล้เกณฑ์พิสัยบนของระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนเป้าหมายตามแนวทางเวชปฏิบัติ KDIGO การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการเจาะตรวจกระดูกเพื่อตรวจพยาธิสภาพของกระดูกเพื่อการวินิจฉัยภาวะความผิดปกติทางกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ยังเป็นเครื่องมือมาตรฐานและมีความจำเป็นเพื่อให้ได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้อง และช่วยในการเลือกการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะความผิดปกติทางกระดูก



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

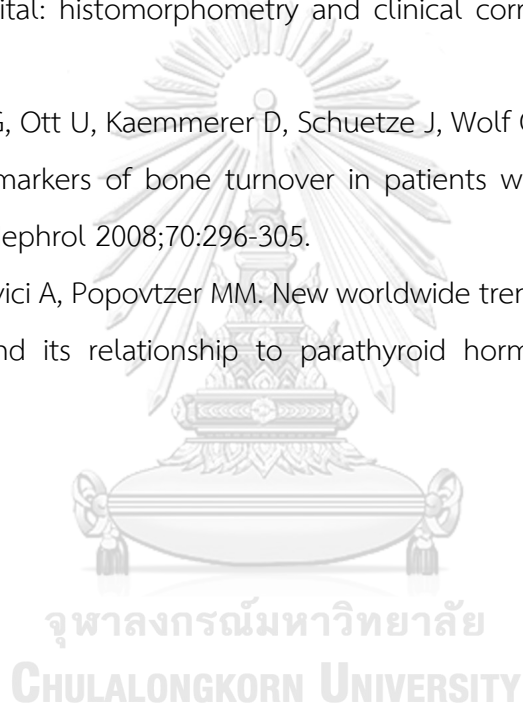
1. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995;333:166-74.
2. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945-53.
3. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006;70:1358-66.
4. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52:519-30.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDWG. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009:S1-130.
6. Carvalho C, Alves CM, Frazao JM. The role of bone biopsy for the diagnosis of renal osteodystrophy: a short overview and future perspectives. *J Nephrol* 2016;29:617-26.
7. El-Husseini A, Sawaya BP. What is the role of bone biopsy in the management of adult dialysis patients? *Semin Dial* 2014;27:266-9.
8. Torres PU, Bover J, Mazzaferro S, de Vernejoul MC, Cohen-Solal M. When, how, and why a bone biopsy should be performed in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2014;34:612-25.
9. Lehmann G, Stein G, Huller M, Schemer R, Ramakrishnan K, Goodman WG. Specific measurement of PTH (1-84) in various forms of renal osteodystrophy (ROD) as assessed by bone histomorphometry. *Kidney Int* 2005;68:1206-14.
10. Herberth J, Branscum AJ, Mawad H, Cantor T, Monier-Faugere MC, Malluche HH. Intact PTH combined with the PTH ratio for diagnosis of bone turnover in dialysis patients: a diagnostic test study. *Am J Kidney Dis* 2010;55:897-906.
11. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1-201.

12. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, Neves KR, Canziani ME, Draibe SA, et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008;73:771-7.
13. Moore C, Yee J, Malluche H, Rao DS, Monier-Faugere MC, Adams E, et al. Relationship between bone histology and markers of bone and mineral metabolism in African-American hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1484-93.
14. De Boer IH, Gorodetskaya I, Young B, Hsu CY, Chertow GM. The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2762-9.
15. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. *J Bone Miner Res* 2011;26:1368-76.
16. Souberbielle JC, Roth H, Fouque DP. Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney Int* 2010;77:93-100.
17. Hernandez JD, Wesseling K, Pereira R, Gales B, Harrison R, Salusky IB. Technical approach to iliac crest biopsy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 Suppl 3:S164-9.
18. Moorthi RN, Moe SM. Recent advances in the noninvasive diagnosis of renal osteodystrophy. *Kidney Int* 2013;84:886-94.
19. Trueba D, Sawaya BP, Mawad H, Malluche HH. Bone biopsy: indications, techniques, and complications. *Semin Dial* 2003;16:341-5.
20. Dempster DW, Compston JE, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, et al. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* 2013;28:2-17.
21. Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, Goodman WG, Spiegel DM, De Broe ME, et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015;87:846-56.
22. Cernaro V, Santoro D, Lucisano S, Nicocia G, Lacquaniti A, Buemi M. The future of phosphate binders: a perspective on novel therapeutics. *Expert Opin Investig Drugs* 2014;23:1459-63.

23. Bover J, Urena P, Brandenburg V, Goldsmith D, Ruiz C, DaSilva I, et al. Adynamic bone disease: from bone to vessels in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2014;34:626-40.
24. Spasovski G, Gelev S, Masin-Spasovska J, Selim G, Sikole A, Vanholder R. Improvement of bone and mineral parameters related to adynamic bone disease by diminishing dialysate calcium. *Bone* 2007;41:698-703.
25. Coburn JW, Norris KC. Diagnosis of aluminum-related bone disease and treatment of aluminum toxicity with deferoxamine. *Semin Nephrol* 1986;6:12-21.
26. Eastwood JB, Stamp TC, Harris E, de Wardener HE. Vitamin-D deficiency in the osteomalacia of chronic renal failure. *Lancet* 1976;2:1209-11.
27. Moriniere P, Cohen-Solal M, Belbrik S, Boudailliez B, Marie A, Westeel PF, et al. Disappearance of aluminic bone disease in a long term asymptomatic dialysis population restricting $\text{Al}(\text{OH})_3$ intake: emergence of an idiopathic adynamic bone disease not related to aluminum. *Nephron* 1989;53:93-101.
28. Mazzaferro S, Pasquali M, Pirro G, Rotondi S, Tartaglione L. The bone and the kidney. *Arch Biochem Biophys* 2010;503:95-102.
29. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017;92:26-36.
30. Palcu P, Dion N, Ste-Marie LG, Goltzman D, Radziunas I, Miller PD, et al. Teriparatide and bone turnover and formation in a hemodialysis patient with low-turnover bone disease: a case report. *Am J Kidney Dis* 2015;65:933-6.
31. Ott SM, Maloney NA, Coburn JW, Alfrey AC, Sherrard DJ. The prevalence of bone aluminum deposition in renal osteodystrophy and its relation to the response to calcitriol therapy. *N Engl J Med* 1982;307:709-13.
32. Mac-Way F, Azzouz L, Noel C, Lafage-Proust MH. Osteomalacia induced by vitamin D deficiency in hemodialysis patients: the crucial role of vitamin D correction. *J Bone Miner Metab* 2014;32:215-9.

33. Hernandez JD, Wesseling K, Boechat MI, Gales B, Salusky IB. Osteomalacia in a hemodialysis patient receiving an active vitamin D sterol. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:227-32.
34. Slatopolsky E. The interaction of parathyroid hormone and aluminum in renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1987;31:842-54.
35. Ackrill P, Day JP, Garstang FM, Hodge KC, Metcalfe PJ, Benzo Z, et al. Treatment of fracturing renal osteodystrophy by desferrioxamine. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1983;19:203-7.
36. Ott SM, Andress DL, Nebeker HG, Milliner DS, Maloney NA, Coburn JW, et al. Changes in bone histology after treatment with desferrioxamine. *Kidney Int Suppl* 1986;18:S108-13.
37. Malluche HH, Smith AJ, Abreo K, Faugere MC. The use of deferoxamine in the management of aluminium accumulation in bone in patients with renal failure. *N Engl J Med* 1984;311:140-4.
38. Ott SM. Histomorphometric measurements of bone turnover, mineralization, and volume. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 Suppl 3:S151-6.
39. Wang M, Hercz G, Sherrard DJ, Maloney NA, Segre GV, Pei Y. Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. *Am J Kidney Dis* 1995;26:836-44.
40. Andress DL, Endres DB, Maloney NA, Kopp JB, Coburn JW, Sherrard DJ. Comparison of parathyroid hormone assays with bone histomorphometry in renal osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:1163-9.
41. Covic A, Voroneanu L, Apetrii M. PTH and/or Bone Histology: Are We Still Waiting for a Verdict From the CKD-MBD Grand Jury? *Am J Kidney Dis* 2016;67:535-8.
42. Garrett G, Sardiwal S, Lamb EJ, Goldsmith DJ. PTH--a particularly tricky hormone: why measure it at all in kidney patients? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:299-312.
43. Goodman WG, Juppner H, Salusky IB, Sherrard DJ. Parathyroid hormone (PTH), PTH-derived peptides, and new PTH assays in renal osteodystrophy. *Kidney Int* 2003;63:1-11.

44. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama JJ, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Ther Apher Dial* 2013;17:247-88.
45. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, Carvalho AB, Malluche HH, Ferreira A, et al. Diagnostic Accuracy of Bone Turnover Markers and Bone Histology in Patients With CKD Treated by Dialysis. *Am J Kidney Dis* 2016;67:559-66.
46. Changsirikulchai S, Domrongkitchaiporn S, Sirikulchayanonta V, Ongphiphadhanakul B, Kunkitti N, Stitchantrakul W, et al. Renal osteodystrophy in Ramathibodi Hospital: histomorphometry and clinical correlation. *J Med Assoc Thai* 2000;83:1223-32.
47. Lehmann G, Ott U, Kaemmerer D, Schuetze J, Wolf G. Bone histomorphometry and biochemical markers of bone turnover in patients with chronic kidney disease Stages 3 - 5. *Clin Nephrol* 2008;70:296-305.
48. Gal-Moscovici A, Popovtzer MM. New worldwide trends in presentation of renal osteodystrophy and its relationship to parathyroid hormone levels. *Clin Nephrol* 2005;63:284-9.





ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

รายการอ้างอิง



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ประวัติส่วนตัว

ชื่อ-นามสกุล: แพทย์หญิงสุธานิติ เลาวเลิศ

วันเดือนปีเกิด: 15 พฤษภาคม พ.ศ.2529

ประวัติการศึกษา

- ปริญญาแพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 1) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (ปี พ.ศ. 2553)
 - วุฒิบัตรผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (ปี พ.ศ. 2559)
 - แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคไต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (ปี พ.ศ. 2559-2561)
- สมาชิกสมาคมวิชาชีพ
- สมาชิกแพทยสภา
 - สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์
 - สมาชิกสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย
 - สมาชิกสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย

ผลงานทางวิชาการและรางวัล

-Free paper oral presentation "New Bone Markers for Predicting Bone Mineral Density (BMD) and The Type of Bone Disorders in Chronic Hemodialysis (HD) Patients., งานประชุมวิชาการราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ปี 2561

-One of the Best Research Award "Prevalence of Renal Osteodystrophy on Bone Histomorphometry in Hemodialytic Patients", กิจกรรม Final Research Fellow Presentation สมาคมโรคไต ปีพ.ศ. 2561

ผลงานที่ได้รับการตีพิมพ์

-ผลงานวิจัย เรื่อง Reliability of blood pressure parameters for dry weight estimation in hemodialysis patients.

Susantitaphong P, Laowaloet S, Tiranathanagul K, Chulakadabba A, Katavetin P, Praditpornsilpa K, et al. Reliability of blood pressure parameters for dry weight estimation in hemodialysis patients. Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy. 2013;17(1):9-15.



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY