

บทที่ 5

การอภิปราย

จากผลของการวิจัยแสดงให้เห็นว่า ปริมาณของ potassium ในกลุ่มตัวอย่างจากขอนแก่นมีค่าต่ำกว่าใน กรุงเทพฯ (หมายถึง กรุงเทพฯ และปริมณฑล) โดยเฉพาะในกลุ่มขอนแก่นนอกเมือง จะต่ำกว่า ในกรุงเทพฯ อย่างมาก ผลดังกล่าวจะเหมือนกับที่สำรวจพบในรายงานอื่น⁽¹⁶⁾ แต่ที่ต่างจากรายงานก่อนหน้านี้⁽²⁾ คือไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มขอนแก่นในเมือง และ นอกเมือง ผู้วิจัยเชื่อว่าถ้ามีจำนวนตัวอย่างมากขึ้นจะพบความแตกต่างของกลุ่มในเมืองและนอกเมือง

การศึกษานี้ศึกษาในผู้ที่เสียชีวิต จึงมีคำถามว่า ปริมาณของ potassium ที่ต่ำบ่งถึงปริมาณของ potassium ก่อนได้รับอุบัติเหตุหรือไม่ ผู้วิจัยได้แสดงผล รวมทั้ง preliminary study ไว้ในเบื้องต้นแล้ว (บทที่ 3 เรื่องข้อจำกัดในการวิจัยและแนวทางแก้ไข) และที่สำคัญคือการศึกษานี้เป็น case control study ลักษณะการคัดเลือกตัวอย่าง การจัดเก็บชิ้นเนื้อ รวมถึง การวัดผล ทำเหมือนกันทั้งใน กลุ่มขอนแก่น และ ในกลุ่มกรุงเทพฯ แต่ผลที่ได้แตกต่างจึงสนับสนุนว่า ปริมาณของ potassium ที่วัดเป็นตัวแทนของ ปริมาณ potassium ก่อนได้รับอุบัติเหตุ และมีค่าต่ำจริง

งานวิจัยนี้ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์ในเชิงเส้นตรง (simple linear correlation) ระหว่าง ปริมาณ sodium และ potassium ในกล้ามเนื้อ หรือ ในเนื้อไต (ดูรูป 4.3-4.4, 4.7-4.8, 4.9-4.12, และ ตารางที่ 4.5) เหตุผลเนื่องจากว่า ปริมาณ sodium หรือ potassium ที่วัดได้ เป็นการวัด ปริมาณโดยรวมของ sodium หรือ potassium ภายในและภายนอกเซลล์ เนื่องจาก ภายนอกเซลล์ มีปริมาณ potassium ต่ำอย่างมาก เมื่อเทียบกับภายในเซลล์ จึงทำให้ค่าดังกล่าว ใกล้เคียงกับ ปริมาณของ potassium ภายในเซลล์ และ จะแปรผันตาม ปริมาตรภายในเซลล์ ในขณะที่ ปริมาณของ sodium ที่วัดได้ จะใกล้เคียงกับค่า sodium ภายนอกเซลล์ และจะแปรผันตาม ปริมาตรของของเหลวระหว่างเซลล์ จึงไม่พบว่าค่าทั้งสองมีความสัมพันธ์กัน กรณีความไม่สัมพันธ์กันของค่า sodium ระหว่าง กล้ามเนื้อและเนื้อไต หรือ potassium ระหว่าง กล้ามเนื้อและเนื้อไต เนื่องจากการกระจายของ electrolyte ภายใน น้ำระหว่างเซลล์ หรือ ภายในเซลล์ ของอวัยวะทั้ง

สองแตกต่างกัน จะสังเกตเห็นว่า ปริมาณของ sodium ที่วัดได้จากเนื้อไต มีค่ามากกว่า ค่า potassium มาก เนื่องจาก บริเวณของหลอดเลือดระหว่างเซลล์ของเนื้อไต มีปริมาณเกลือแร่ โดยเฉพาะ sodium อยู่เป็นจำนวนมาก⁽⁴¹⁾

เพิ่งจะเป็นที่ทราบกันในระยะ 5-10 ปีนี้ว่ามี ภาวะ potassium depletion ในชนบทภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ในระยะแรกเพียงแต่พบว่า ระดับ potassium ในเลือด หรือ ในปัสสาวะ มีค่าต่ำลงเมื่อเทียบกับ ประชากรภายในตัวเมืองที่อาศัยอยู่ในพื้นที่เดียวกัน หรือในกรุงเทพฯ⁽²⁾ ซึ่งการที่พบว่า ระดับของ potassium ในเลือดมีค่าต่ำ ไม่ได้บ่งว่ามี potassium depletion เกิดขึ้น (ดูภาคผนวก ก.) ต่อมา ได้มีการศึกษาเพิ่มเติมด้วยการให้ potassium ทดแทนพบว่าสามารถเปลี่ยนแปลงความผิดปกติทางชีวเคมีอันเกิดจาก ภาวะ potassium depletion และสามารถเพิ่มระดับของ potassium ในเลือดและในปัสสาวะให้สูงขึ้นมาจนปกติ จึงเป็นเครื่องบ่งชี้ทางอ้อมว่า มี ภาวะ potassium depletion เกิดขึ้น⁽²⁾ แต่ potassium กระจายตัวอยู่ในเซลล์มากกว่าภายนอกเซลล์ ด้วยอัตราส่วน 1 ต่อ 50 และ potassium อยู่ในเซลล์กล้ามเนื้อถึงร้อยละ 60 ดังนั้น ระดับ potassium ในเซลล์กล้ามเนื้อ จึงบ่งถึง TBK (total body potassium)⁽⁴²⁾ ได้ดีกว่าการวัดด้วยวิธีอื่นๆ งานวิจัยนี้ได้ยืนยันว่า ปริมาณของ potassium content ในกล้ามเนื้อของกลุ่มขอนแก่นมีค่าต่ำ แต่เนื่องจากว่า potassium content เป็นผลรวมของ potassium ภายในเซลล์ร่วมกับ potassium ภายนอกเซลล์ (ของหลอดเลือดระหว่างเซลล์) ดังนั้นค่าดังกล่าวจึงบ่งว่า มีภาวะ potassium depletion เกิดขึ้นจริง นอกจากนี้ยังพบว่าเนื้อไตซึ่งเป็นอวัยวะที่มี potassium สะสมอยู่ในปริมาณที่น้อยกว่าในกล้ามเนื้อก็มีปริมาณ potassium ลดลง ทั้งหมดนี้ช่วยสนับสนุนว่า TBK depletion มีอยู่จริง

ก่อนหน้านี้มีรายงานว่าที่สนับสนุนว่า ระดับ potassium ในเลือด และ ในปัสสาวะของชาวชนบทในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มีระดับต่ำตลอดปี โดยเฉพาะในฤดูร้อน⁽²⁸⁾ และการศึกษาที่ศึกษาผู้เสียชีวิตจากอุบัติเหตุซึ่งมีสุขภาพปกติดีก่อนเสียชีวิต ดังนั้นการพบ potassium depletion ในประชากรกลุ่มนี้ จึงบ่งถึงการเป็นมานานหรือเรื้อรัง (chronic process)

แม้จะไม่ได้ทำการศึกษาดังปริมาณการขาดหายไปของ potassium โดยตรง แต่พอที่จะประมาณการขาด potassium จากการคำนวณดังนี้ สมมติว่าผู้เสียชีวิตมีน้ำหนัก 70 kg. ดังนั้น TBK จะมีค่าปกติประมาณ 3500 mmol.⁽⁴²⁾ และ งานวิจัยนี้พบว่า กลุ่มขอนแก่นนอกเมืองเมื่อเปรียบเทียบกับ กลุ่มควบคุมในกรุงเทพฯ มีระดับ potassium ขาดหายไป ประมาณ 15 % หรือ

ประมาณ 400-500 mmol ($3500 - (\text{mean potassium ในกลุ่มขอนแก่นนอกเมือง} \times 3500 / \text{mean potassium})$) ตัวเลขนี้ไม่ว่าจะคำนวณจาก potassium ในกล้ามเนื้อ หรือ ในเนื้อไต ก็จะมีค่าใกล้เคียงกัน ดังนั้นประชากรในภาคตะวันออกเฉียงเหนือมี potassium depletion จริง เป็นมานาน และอยู่ในภาวะการขาด potassium 400-500 mmol

ในรายงานนี้พบการเปลี่ยนแปลงของเนื้อไตไม่มาก พบ focal TIN จำนวน 2 ราย รายหนึ่งอยู่ในกลุ่มกรุงเทพฯ ซึ่งมีปริมาณ potassium ปกติ อีกรายพบในกลุ่มขอนแก่นในเมืองซึ่งมีปริมาณ potassium ไม่แตกต่างจากกลุ่มกรุงเทพฯ ทั้งสองรายเป็นการพบในบริเวณ cortex ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในกลุ่มขอนแก่นนอกเมืองซึ่งมีปริมาณ potassium ต่ำกว่ากลุ่มกรุงเทพฯ ผู้วิจัยจึงขอสรุปว่า ไม่พบ Interstitial nephritis ในกลุ่ม potassium depletion ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

ทั้งๆ ที่มี potassium depletion แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงชนิด Interstitial nephritis ในกลุ่มขอนแก่นนอกเมือง น่าจะบ่งทางอ้อมว่า ภาวะ potassium depletion ที่พบในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ อาจจะไม่รุนแรงหรือเป็นมาไม่นานพอ แต่จากข้อสรุปข้างต้น potassium depletion ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ เป็นภาวะที่เป็นมานานเรื้อรัง และมีความรุนแรงอยู่ในระดับปานกลาง ดังนั้นสมมติฐานที่เป็นไปได้ก็คือว่า การขาด potassium อาจจะไม่รุนแรงพอ หรือ การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวในหนูและคนไม่เหมือนกัน หลักฐานที่สนับสนุนสมมติฐานแรกยังไม่มี เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงที่พบในสัตว์ทดลองเกิดจากการทำให้มี potassium depletion อย่างมาก ในสมมติฐานที่สอง แม้จะมีรายงานว่า เกิด TIN ทั้งแบบ diffuse (กระจัดกระจาย) และ focal (เฉพาะที่) ในเนื้อไต ของผู้ป่วย hypokalemia^(35,39) แต่สาเหตุของ hypokalemia ที่นำมาศึกษามักเกิดจาก การสูญเสีย potassium ไปในทางเดินอาหาร หรือ ทางเดินปัสสาวะ ทำให้เกิด hypovolemia และ เกิดการกระตุ้นระบบ renin angiotensin system อันเป็น confounding factor ที่สำคัญ สาเหตุอื่นที่มีในรายงานเกิดจาก primary hyperaldosteronism แต่ไม่มีการศึกษากรณีที่ potassium depletion เกิดจาก การบริโภค potassium น้อย เหมือนกับกรณีที่เกิดขึ้นในสัตว์ทดลอง⁽¹³⁾ นอกจากนี้ในรายงานหลายฉบับพบว่าตำแหน่งและลักษณะการเปลี่ยนแปลงของ tubule ในคนและสัตว์ทดลองแตกต่างกัน (ดังได้กล่าวในบทที่ 2) เช่น ในสัตว์ทดลองมักพบการเปลี่ยนแปลงที่ collecting tubule ของ medulla แต่การศึกษาในคนพบว่า การเปลี่ยนแปลงเกิด

ขึ้นมากในบริเวณ proximal tubule⁽³⁸⁾ ดังนั้นจึงเป็นเหตุผลว่าทำไมไม่พบการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวในงานวิจัยนี้

Potassium depletion เกี่ยวข้องอย่างไรกับโรคทาง metabolic อื่นๆ ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ อันได้แก่ hypokalemic periodic paralysis (HPP), sudden unexplained death syndrome (SUDS), upper urinary tract stone (UUTS), และ distal renal tubular acidosis (dRTA) ดังได้กล่าวในบทที่ 2 ยังไม่ทราบเกี่ยวกับอุบัติการณ์ของ potassium depletion ใน HPP แต่เชื่อว่าถ้าได้รับการศึกษา ก็จะพบว่า มีอุบัติการณ์ของ potassium depletion สูงใน HPP ทั้งนี้สืบเนื่องจากว่า potassium depletion พบมากในภูมิภาคดังกล่าว สาเหตุของ HKK ได้รับการพิสูจน์ว่าเกิดจาก ความผิดปกติของ Dihydro-pyridine-sensitive calcium channels ซึ่งถูกควบคุมด้วยยีนซึ่งมีความผิดปกติ และสามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรม⁽⁴³⁾ แม้ว่าสิ่งเหล่านี้จะไม่ได้รับการพิสูจน์ในประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย แต่เข้าใจว่าความผิดปกติในลักษณะดังกล่าวคงไม่แตกต่างกัน คำถามที่น่าสนใจคือ ทำไมจึงพบความชุกของ HPP มากในภูมิภาคนี้ ผู้วิจัยมีความเห็นว่า ภาวะ potassium depletion ร่วมกับ ลักษณะการทำงานที่หนัก(จะกระตุ้นระบบ catecholamine ซึ่งสามารถนำ potassium เข้าเซลล์⁽²²⁾) และอุปนิสัยการรับประทานอาหารชนิดคาร์โบไฮเดรตในปริมาณมาก (จะกระตุ้นการคัดหลั่ง insulin ซึ่งจะนำ potassium เข้าเซลล์ด้วยเช่นเดียวกัน⁽²²⁾) จะช่วยส่งเสริมให้อาการของโรคปรากฏได้ง่ายขึ้น รวมทั้งอาจทำให้ ยีนที่ควบคุม channel ดังกล่าวปรากฏความผิดปกติมากขึ้น ในกรณีของ SUDS เป็นที่ทราบกันดีว่ามีอุบัติการณ์ของ potassium depletion เกิดร่วมด้วยสูง⁽³⁾ และ ได้รับการสันนิษฐานว่า potassium depletion อาจจะเป็นปัจจัยหนึ่งในการเกิด SUDS ร่วมกับ ภาวะการขาด thiamine^(4,24) ในกรณีของ upper urinary tract stone พบว่า นีส่วนใหญ่เป็นนิ่วชนิด calcium⁽⁶⁻⁸⁾ และ พบอุบัติการณ์ของ hypocitraturia สูง^(2,9) ในระยะแรกจึงสันนิษฐานว่า potassium depletion เป็นสาเหตุหลักของ hypocitraturia^(5,9) และนำไปสู่การเกิดนิ่ว ต่อมาพบว่าเมื่อ ให้ potassium chloride ทดแทน ไม่สามารถทำให้ปริมาณของ citrate ในปัสสาวะสูงกลับมาปกติได้ จึงสรุปว่า potassium depletion เป็นเพียงปัจจัยเสริม⁽²⁾ ในกรณีของ dRTA มีผู้ตั้งสมมติฐานว่า น่า จะเกิดจาก potassium depletion โดย potassium depletion จะทำให้เกิด tubulointerstitial nephritis (TIN)⁽⁴⁾ และจะเกิด dRTA ในเวลาต่อมา จากการทดลองในหนูพบว่า potassium depletion ทำให้เกิด tubulointerstitial nephritis⁽¹³⁾ ได้จริง แต่ยังไม่มียืนยันว่า แต่ยังไม่มีการพิสูจน์ในคน

นอกจากนี้ก็ยังไม่ชัดเจนว่า ภาวะ tubulointerstitial nephritis ที่เกิดจาก potassium depletion เป็นสาเหตุของการเกิด dRTA งานวิจัยนี้ ร่วมกับข้อมูลจากการอภิปรายในเบื้องต้น ไม่สนับสนุน การพบ TIN จาก potassium depletion ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย ดังนั้น potassium depletion จึงเป็นเพียงปัจจัยร่วมอันหนึ่งที่พบร่วมกับ dRTA อาจจะทำให้อาการของโรค dRTA ปรากฏได้มากขึ้น (พบอุบัติการณ์สูงขึ้น) รวมทั้งอาจเป็นผลมาจากโรค dRTA โดยตรง (มีการสูญเสีย potassium ไปในทางเดินปัสสาวะตั้งแต่ในระยะแรก) ความผิดปกติของ dRTA คงมีสาเหตุมาจากอย่างอื่น เช่นการที่ tubule ของไตขับกรดน้อยลง เนื่องจากมีรายงานว่ายี่เยื่อของกระเพาะอาหารของผู้ป่วยโรค dRTA ซึ่งปกติจะขับกรดด้วย $H^+-K^+-ATPase$ pump ทำงานลดน้อยลง⁽¹²⁾ และการพบว่า vanadium ซึ่งสามารถยับยั้งการทำงานของ $H^+-K^+-ATPase$ pump มีปริมาณสูงในสิ่งแวดล้อมและในอวัยวะหลายแห่งภายในร่างกายของประชากรในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ⁽¹⁾ และ vanadium ทำให้สัตว์ทดลองเกิด dRTA⁽²⁰⁾ ดังนั้น vanadium จึงจัดเป็นปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่สำคัญที่จะต้องได้รับการศึกษาในภาคหน้าต่อไป

สรุปการวิจัยและข้อเสนอแนะ

1. ภาวะ potassium depletion มีอยู่จริงในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ
2. ไม่พบพยาธิสภาพของ tubulointerstitial nephritis ในกลุ่มชาวชนบทภาคตะวันออกเฉียงเหนือ
3. ภาวะ potassium depletion ไม่ได้ทำให้เกิด การเปลี่ยนแปลงในบริเวณ tubulointerstitium ของ เนื้อไตในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

อย่างไรก็ตาม จำนวนตัวอย่างในงานวิจัยนี้มีจำนวนไม่มาก ร่วมกับข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ (ดังได้กล่าวในบทที่ 3) ดังนั้นจึงหวังว่าจะมีการศึกษาที่ดีกว่าเพื่อพิสูจน์สิ่งต่าง ๆ ที่กล่าวมา