

## บทที่ 2

### การปรับทัศนัวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ที่พบได้บ่อยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีโรคทาง metabolic disease อยู่หลายโรค ที่สำคัญได้แก่

1. Potassium (K) depletion
2. Distal renal tubular acidosis (dRTA)
3. Upper urinary tract stone (UUTS)
4. Sudden unexplained death syndrome (SUDS)
5. Hypokalemic periodic paralysis (HPP)
6. Malnutrition-related diabetes mellitus

#### Distal renal tubular acidosis (dRTA)

Distal renal tubular acidosis (dRTA) คือการที่ไตไม่สามารถขับกรดในรูปของ ammonium ( $\text{NH}_4^+$ ) (ดูรูป 2.1) ออกจากร่างกายได้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย โดยที่การทำงานของไต (GFR) ยังมากกว่า 25 ml/min<sup>(14)</sup>

##### 1. การศึกษาความชุกของโรค

อาจารย์ สง่า นิลวางกูร และ คณะ<sup>(16)</sup> ได้ศึกษาลักษณะโดยทั่วไปของ dRTA จาก ร.พ. สรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี และ ร.พ. ขอนแก่น ซึ่งเป็น ร.พ. ศูนย์ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ โดยรวบรวมคนไข้ที่มา ร.พ. ด้วยอาการ hypokalemic periodic paralysis (HPP) ตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2527-2529 จำนวน 3 ปี ได้คนไข้ 163 ราย และวินิจฉัยว่าเป็น primary dRTA จำนวน 103 ราย การวินิจฉัย ใช้หลักการว่า ถ้าผู้ป่วยมี metabolic acidosis ( $\text{HCO}_3^- < 20$  mmol/l) และวัด pH ในปัสสาวะได้น้อยกว่า 5.5 ก็วินิจฉัยว่าเป็น complete dRTA กรณีถ้าไม่มี

metabolic acidosis ( $\text{HCO}_3^- > 20 \text{ mmol/l}$ ) จะให้รับประทาน ammonium chloride ปริมาณ 0.1 g./น้ำหนักตัวเป็น kg เพื่อลดปริมาณของ  $\text{HCO}_3^-$  ในเลือดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 mmol/l ถ้าวัด pH ของปัสสาวะได้น้อยกว่า 5.5 จะวินิจฉัยว่าเป็น incomplete dRTA ทั้งนี้ ผู้ป่วยจะต้องไม่มีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ไม่มี SLE Sjogren's syndrome hyperthyroidism hypercalcemia และ renal stone (ในกรณีหลังนี้จะต้องไม่มีประวัติ HPP นำมาก่อน) พบว่า อายุโดยเฉลี่ย คือ 39 ปี (18-76 ปี) เป็นเพศหญิง:เพศชาย 3.3:1 มีผู้ป่วยมารับการรักษาที่ ร.พ.ตลอดปี แต่ในช่วงหน้าร้อน คือ เดือน เมษายน -กรกฎาคม จะมีอุบัติการณ์ของการมารับการรักษามากที่สุด คนไข้ทั้งหมดมีเชื้อสาย ไทย-ลาว ในจำนวนนี้ พบ nephrocalcinosis จำนวน 21 ราย renal stone จำนวน 2 ราย และพบทั้งสองอย่างจำนวน 5 ราย รวม 28 ราย (27.2%) พบว่าปริมาณของ citrate ในปัสสาวะต่ำมาก ( $0.092 \pm 0.23 \text{ mmol/l}$ ) พบ osteomalacia จำนวน 24 ราย (23.3%) เมื่อเทียบระหว่างผู้ป่วย dRTA ที่มี osteomalacia กับที่ไม่มี osteomalacia ผู้ป่วยกลุ่มแรกมีอาการปวดกระดูกมากกว่า มีระดับ calcium ในเลือดต่ำกว่า และมีระดับของ serum alkaline phosphatase สูงกว่า และ พบภาวะ renal failure ( $\text{Cr } 2.1-5 \text{ mg\%}$ ) จำนวน 15 ราย (9.7%)

อ.จ. สุมาลี นิมนานนิตย์และคณะ<sup>(10)</sup> ได้สำรวจ หา prevalence ของ dRTA จาก 5 หมู่บ้าน รอบตัวเมือง จังหวัดขอนแก่น มีจำนวนประชากรรวม 3606 ราย แต่ทำการศึกษาจริงจำนวน 3013 ราย ทำการวัดปริมาณ citrate ในปัสสาวะที่เก็บครั้งแรกหลังตื่นนอนเช้า พบว่า มีประชากร ร้อยละ 33.4 ที่มีปริมาณ citrate ในปัสสาวะต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน ( $0.3 \text{ mmol/l}$ ) ประชากรกลุ่มนี้จะได้รับการทำ short acid loading test ที่สามารถแปลผลได้จำนวน 653 ราย ในจำนวนนี้พบ dRTA 85 ราย มีความชุกโดยรวม 2.8 % เป็นเพศชาย: เพศหญิง 1: 1.6 อายุ 30-60 ปี แบ่งแยกเป็น complete dRTA 15 ราย และ incomplete dRTA 70 ราย ปริมาตรร้อยละ 22 ของผู้ป่วยที่เป็น dRTA มี renal หรือ nephrocalcinosis ร่วมด้วย แต่ประชากรที่มีผล urine citrate ต่ำแต่ผลของ short acid loading test ปกติ มีเพียงร้อยละ 10 ที่มี renal stone หรือ nephrocalcinosis สรุปว่า dRTA มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดนี้สูงกว่ากลุ่มที่ใดสามารถขับกรดได้ ปกติ ( $p = 0.0061$ ) อัมพร เย็นจันทร์ และ คณะ<sup>(17)</sup> ได้ศึกษา prevalence ของ dRTA ในลักษณะเดียวกันที่หมู่บ้านหนองสองห้อง ในจังหวัดขอนแก่น ก็พบว่ามี prevalence ของ dRTA 3.1 % ซึ่งมีตัวเลขใกล้เคียงกับการศึกษาของ อ.จ. สุมาลี นิมนานนิตย์ และคณะ

## 2. การศึกษา สาเหตุ และ พยาธิสรีรวิทยา ของการเกิดโรค

อ.จ.สุมาลี นิมนานนิตย์ และ คณะ<sup>(18)</sup> ได้ศึกษาญาติของ complete dRTA จำนวน 39 ครอบครัว รวม 220 ราย วัดปริมาณ citrate ในปัสสาวะที่เก็บครั้งแรกหลังตื่นนอนเช้า และทำ short acid loading test ในรายที่มี urine citrate ต่ำกว่า 0.3 mmole/l พบว่ามี 11 ครอบครัวที่มีจำนวนสมาชิกคนใดคนหนึ่งมี dRTA ร่วมด้วยแยกเป็น complete dRTA 11 ราย incomplete dRTA 31 ราย ญาติที่เป็นมักเป็นพ่อ แม่ หรือ พี่น้องที่อยู่ในวัยใกล้เคียงกับผู้ป่วย ส่วนลูก ถ้าอายุน้อยกว่า 30 ปี จะไม่พบความผิดปกติ การพบประวัติในครอบครัวอาจไม่ได้แปลว่า dRTA ที่พบใน ภาควะวันออกเฉียงเหนือ เกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรมเพียงอย่างเดียว อาจมีปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมมาเกี่ยวข้องร่วมด้วยก็ได้

อ.จ. สมเกียรติ วสุวิญญูกุล และ คณะ<sup>(19)</sup> ได้ทำการศึกษา ถึงชนิด (sub type) ของ dRTA ในภาควะวันออกเฉียงเหนือ โดยทดสอบด้วย sodium sulfate และ neutral phosphate loading test ในผู้ป่วย classical dRTA จำนวน 6 ราย (เป็น ชาย 3 หญิง 3 อายุเฉลี่ย  $28.8 \pm 14.5$  ปี) ผลพบว่า ผู้ป่วยทุกรายเมื่อได้รับ neutral phosphate loading แล้ว ไม่สามารถทำให้ (U-B)  $\text{PCO}_2 > 25 \text{ mmHg}$  จึงสรุปว่าความผิดปกติในการจับกรดเกิดจาก  $\text{H}^+$  secretory defect

อ.จ. วิศิษฎ์ สิตปรีชา และ คณะ<sup>(12)</sup> ได้ศึกษา ผู้ป่วย primary dRTA เพศหญิง จำนวน 7 ราย ซึ่งมา ร.พ.ด้วยอาการของ HPP และได้รับการทดสอบด้วย phosphate loading test ได้ทำ standard gastric juice analysis โดยการฉีด pentagatrin  $6 \mu\text{g/kg}$  ทางกลืนเนื้อ ผลพบว่า ระดับของ basal acid output มีค่าปกติ ส่วน maximal acid output และ peak acid output มีค่าต่ำกว่า กลุ่ม control ผู้วิจัยสรุปว่า  $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$  ใน gastric parietal cell ของผู้ป่วยเหล่านี้มีความผิดปกติ และเชื่อว่า ความผิดปกติดังกล่าวน่าที่จะเกิดขึ้นที่ distal nephron ร่วมด้วย และทั้งหมดนี้อาจเป็นผลจากปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมบางประการ ยังไม่ทราบว่าปัจจัยดังกล่าวคืออะไร แต่ปัจจัยนี้อาจยับยั้งได้ทั้ง  $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$  ที่ไตและที่กระเพาะ เป็นที่น่าสังเกตว่า vanadium ซึ่งมีคุณสมบัติยับยั้ง  $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$  และ  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$  เป็นสารที่มีมากในดิน และน้ำของภาควะวันออกเฉียงเหนือ<sup>(11)</sup> นอกจากนั้นยังพบว่า ประชาชนในภาควะวันออกเฉียงเหนือมีปริมาณ vanadium ในปัสสาวะและเนื้อเยื่ออื่นๆ สูงกว่าประชากรในกรุงเทพฯ ปริมาณ vanadium ในไตของประชาชนในภาควะวันออกเฉียงเหนืออยู่ในระดับที่สูงพอที่จะยับยั้งการทำงานของ ATPase ได้ vanadium ทำให้เกิด dRTA ในหนูทดลองได้<sup>(12)</sup>

## Upper urinary tract stone (UUTS)

### 1. การศึกษาความชุกของโรค

อ.จ. สีดวัลย์ ชาติอุดมพันธ์<sup>(6)</sup> ได้ศึกษาความชุกของนิ่ว ภายในจังหวัดขอนแก่น ปี 1984-1987 โดยศึกษาเฉพาะผู้ที่ได้รับการผ่าตัดจาก ร.พ. ด้วยการสืบแบบสอบถามส่งไปยัง ร.พ. ต่างๆ พบว่ามีความชุก 4.2 คน/10000 รายต่อปี

อ.จ. พจน์ ศรีบุญลือ และ คณะ<sup>(21)</sup> ได้ศึกษาความชุก ของ UUTS โดยทำการศึกษาในอำเภอ บ้านฝาง จังหวัดขอนแก่น โดย screen ด้วยแบบสอบถาม ก่อนที่จะสัมภาษณ์ ประชากรตัวอย่างโดยตรง ใช้ criteria ว่า 1). มีประวัติ พบนิ่วในทางเดินปัสสาวะ หรือ เคยได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นนิ่ว ในกรณีนี้จะต้องพบ นิ่วใน ภาพ X'ray ของช่องท้องร่วมด้วย หรือ 2). มีประวัติ ฝ่านิ่วในอดีต ผลพบว่า มีความชุกของ UUTS 37.6 คน/10000คน (ความชุกสะสมไม่จำกัดช่วงเวลา) เป็นเพศชาย: หญิง 2:1 อายุเฉลี่ย  $50 \pm 12$  ปี (9-83ปี) พบมากในช่วงอายุ 41-50 ปี และมักเป็นในผู้มีฐานะยากจน

อ.จ.สุมาลี นิมนานนิตย์ และ คณะ<sup>(10)</sup> รายงาน ความชุกของนิ่ว renal stone และ nephrocalcinosis ใน 5 หมู่บ้านของจังหวัดขอนแก่น โดยการวินิจฉัยด้วย Plain KUB พบว่า ในประชากร 108 รายที่มี citrate ในปัสสาวะสูงกว่า 0.3 mmol/l จะพบความชุกของนิ่วร้อยละ 11 และถ้าเป็นประชากรที่ citrate ในปัสสาวะต่ำกว่า 0.3 mmol/l จะพบความชุกของนิ่วร้อยละ 15 (p=0.28) ลักษณะของนิ่ว เป็น renal stone ร้อยละ 87 และ nephrocalcinosis ร้อยละ 7 และ พบทั้งสองอย่างร้อยละ 5

### 2. การศึกษาส่วนประกอบ สาเหตุ และ พยาธิสรีรวิทยาของโรค

อ.จ.วิฑูรย์ ประสงค์วัฒนาและคณะ<sup>(7)</sup> อ.จ. มยุรี และคณะ<sup>(8)</sup> ได้ศึกษาส่วนประกอบของนิ่ว พบว่า นิ่วในทางเดินปัสสาวะมีส่วนประกอบที่สำคัญได้แก่ calcium phosphate และ calcium oxalate

อ.จ.พจน์ ศรีบุญลือ และ คณะ<sup>(2)</sup> ได้ศึกษาค่าทางชีวเคมีของเลือดและปัสสาวะของ ผู้ป่วยโรคนิ่วในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ เปรียบเทียบกับประชากรที่มีสุขภาพแข็งแรงในเมืองและ ในชนบท พบว่า ประชากรเปรียบเทียบที่มีสุขภาพแข็งแรงในชนบทและผู้ป่วยโรคนิ่วมีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ hypokalemia hypokaliuria hypocitraturia สูงกว่าประชากรเปรียบเทียบที่มี

สุขภาพแข็งแรงในเขตเมือง โดยที่อุบัติการณ์ของ hyperphosphaturia hypercalciuria และ hyperuricemia ไม่แตกต่างกัน ปริมาณ potassium ในปัสสาวะ มีความสัมพันธ์เป็นแบบ positive linear correlation กับปริมาณ citrate ในปัสสาวะ<sup>(5)</sup> จึงสรุปว่า สาเหตุของนิ่วน้ำที่จะเกิดจาก การขาด urinary stone inhibitor อันได้แก่ citrate ในปัสสาวะ และ สาเหตุที่สำคัญของ hypocitraturia ดังกล่าวอาจเกี่ยวข้องกับปัจจัย 2 ประการคือ hypokalemia และ dRTA ซึ่งเป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อยในภูมิภาคเดียวกันนี้เช่นกัน ภาวะทั้งสองนี้ สามารถทำให้ renal tubular cell มี pH ลดลง ทำให้ citrate ใน tubular fluid ถูกดูดซึมกลับสู่ร่างกายมากขึ้น ปริมาณ citrate ในปัสสาวะจึงต่ำลง<sup>(22)</sup> จะได้กล่าวถึงสาเหตุของ UUTS อันเนื่องจาก hypokalemia อีกครั้งในส่วนหลังของบทความนี้ แต่เชื่อกันว่า ไม่น่าที่จะเกิดจาก dRTA เนื่องจาก การศึกษาของ อ.จ. สุมาลี นิมนานันต์ และ คณะ<sup>(10)</sup> แต่พบความชุกของ dRTA ในกลุ่ม hypocitraturia เพียงร้อยละ 13 อ.จ.เกรียง ตั้งสง่า และ คณะ<sup>(23)</sup> ได้ทำการทดสอบ long acid loading ในชาวบ้านที่เป็น นิ่วในทางเดินปัสสาวะส่วนบน จำนวน 39 ราย ผลการทดสอบผิดปกติมีเพียง 1 รายหรือเท่ากับร้อยละ 3 จึงสรุปว่า dRTA ไม่ได้เป็นสาเหตุสำคัญของ UUTS ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

### **Sudden unexplained death syndrome (SUDS)**

อ.จ.เกรียง ตั้งสง่า และ อ.จ.พจน์ ศรีบุญลือ<sup>(24)</sup> ได้ศึกษา อุบัติการณ์ของ 3 แห่งในจังหวัดขอนแก่น ตั้งแต่ 1 ม.ค.2533 ถึง 31 ธ.ค. 2533 โดยให้นิยามของ SUDS ในงานวิจัยนี้ว่าเป็นการตายอย่างปัจจุบันทันด่วนในคนที่มี อายุ 20-49 ปี และไม่มีโรคประจำตัวอื่นๆ ถ้าได้รับการชันสูตรจะไม่พบโรคอื่นใด ได้ case 31 ราย เป็นเพศชาย 30 ราย มีอุบัติการณ์ของ SUDS ประมาณ 3.8 คน/ประชากรเพศชายอายุ 20-49 ปี 10000 ราย จากการศึกษาโดย น.พ. ปิยทัศน์ และคณะ<sup>(25)</sup> และ พ.ญ. อรวรรณ เมธาติลกุล และคณะ<sup>(26)</sup> ในระยะเวลาใกล้เคียงกัน ก็พบอุบัติการณ์ของ SUDS ประมาณ 2.59 คน/ประชากรเพศชายอายุ 20-49 ปี 10000 คนและ 8.6 คน/ประชากรอายุ 20-44 ปี 10000 คน ตามลำดับ

### **Hypokalemic periodic paralysis และ malnutrition-related diabetes mellitus**

ยังไม่มีรายงานถึงความชุกที่ชัดเจน

## **Potassium depletion**

ภาวะ potassium depletion คือภาวะที่มี total body potassium (TBK) ต่ำลง แต่ในทางปฏิบัติเป็นการยากที่จะทำการวัด TBK ส่วนใหญ่มักใช้ ระดับของ potassium ในเลือด ในปัสสาวะมาเป็นตัวแทน

### 1. การศึกษาอุบัติการณ์และความชุกของโรค

ในปี พ.ศ. 2506 อ.จ.อารี วัลยะเสวี และคณะ<sup>(27)</sup> ได้ศึกษาเปรียบเทียบ ปริมาณ potassium ของเด็ก อายุ 2-10 ปี ระหว่างเด็กชนบทกับเด็กในตัวเมือง จังหวัดอุบลราช พบว่า ปริมาณของ potassium ในปัสสาวะของเด็กในชนบทต่ำกว่าของเด็กในเมืองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วงเดือน พ.ย. ( $5.7 \pm 1.3$  เปรียบเทียบกับ  $10.1 \pm 1.4$  mmol/l,  $P < 0.05$ ) และ มี.ค. ( $2.7 \pm 0.5$  เปรียบเทียบกับ  $7.3 \pm 1.1$  mmol/l,  $P < 0.01$ )

อ.จ.สง่า นิลวางกูร และคณะ<sup>(9)</sup> ได้ศึกษาปริมาณของ potassium ในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ของชาวชนบทที่ปกติแข็งแรงจำนวน 23 ราย จาก 5 หมู่บ้าน ภายในจังหวัดขอนแก่นพบว่า มีค่าต่ำกว่าของกลุ่มเปรียบเทียบจากกรุงเทพฯ (  $19.4 \pm 9.7$  และ  $36.5 \pm 13.9$  mmol/l,  $P < 0.01$ )

อ.จ.พจน์ ศรีบุญลือ และคณะ<sup>(2)</sup> ได้ศึกษาปริมาณ potassium ในเลือดและปัสสาวะ 24 ชั่วโมง จากชาวชนบทที่พำนักอยู่รอบตัวเมืองขอนแก่นประมาณ 50 ก.ม. จำนวน 12 ราย เปรียบเทียบกับของเจ้าหน้าที่ใน ม.ขอนแก่น จำนวน 25 ราย ทั้งหมดเป็นชายที่แข็งแรงมีอายุประมาณ 20-50 ปี พบว่าชาวชนบทมีปริมาณของ potassium ในเลือดและในปัสสาวะต่ำกว่า กลุ่มเปรียบเทียบที่อยู่ในเมือง ( เลือด :  $3.5 \pm 0.1$  เปรียบเทียบกับ  $4.1 \pm 0.1$  mmol/l,  $P < 0.001$  และ ในปัสสาวะ :  $16 \pm 2$  เปรียบเทียบกับ  $29 \pm 3$  mmol/l,  $P < 0.0001$  ) ในการศึกษานี้ได้ให้กลุ่มชาวชนบทที่เป็นโรคนีว รับประทาน potassium chloride ปริมาณ 60 mmolต่อวัน เป็นเวลา 7 วัน ในกลุ่ม UUTS จำนวน 17 ราย ทำให้ potassium ในเลือดและในปัสสาวะสูงขึ้น (เลือด :  $3.7 \pm 0.1$  เปรียบเทียบกับ  $4.3 \pm 0.1$  mmol/l,  $P < 0.003$  และ ในปัสสาวะ :  $22 \pm 2$  เปรียบเทียบกับ  $41 \pm 6$  mmol/l,  $P < 0.001$  ตามลำดับ ) ผู้วิจัยสรุปว่า ชาวชนบทที่เป็นโรคนีวไต มี potassium depletion จริง

อ.จ. เกรียง ตั้งสง่า และ คณะ<sup>(28)</sup> ได้ศึกษา potassium depletion ใน UUTS จำนวน 17 ราย ตลอดปี พบว่า ระดับ potassium ในปัสสาวะจะต่ำตลอดปีแต่จะต่ำสุดในฤดูร้อน โดยมี linear correlation ระหว่าง ระดับ potassium ในปัสสาวะและ อุณหภูมิของบรรยากาศในช่วงเวลาเดียวกัน

## 2. การศึกษาสาเหตุของ potassium depletion

เบญจา มุกตพันธ์<sup>(29)</sup> ได้ศึกษาสารอาหารโดยวิธี ash analysis พบว่าปริมาณ potassium ในอาหารของ ชาวไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มีเพียง 25-28 mmol/วัน สมพงษ์ ลิ้มมงคล<sup>(30)</sup> ได้ทำการศึกษา สารอาหารในลักษณะเดียวกัน พบว่า ส่วนประกอบของ potassium ในอาหารของชาวไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีประมาณ 1240-1470 mg ต่อวัน หรือประมาณครึ่งหนึ่งของปริมาณที่แพทย์แนะนำให้คนปกติรับประทาน อ.จ.เกรียง ตั้งสง่า และคณะ<sup>(3)</sup> รายงานว่า ชาวไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มีการสูญเสีย potassium ไปในทางเหงื่อ ประมาณ 5-15 mmol/วัน (เฉลี่ย 10 mmol ต่อวัน)

จึงสรุปว่า สาเหตุของ potassium depletion ในชาวชนบทในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ น่าจะมีจริงและควรเกิดจากการบริโภค อาหาร potassium และ การสูญเสีย potassium ในทางเหงื่อเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามก็ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบปริมาณ potassium ในเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกายระหว่างชาวชนบทภาคตะวันออกเฉียงเหนือกับชาวไทยภาคอื่นๆว่าต่างกันหรือไม่

## บทบาทของ potassium depletion ต่อการเปลี่ยนแปลงของอวัยวะอื่น ๆ ในร่างกาย

potassium เป็นธาตุ cation ที่พบมากที่สุดภายในเซลล์ การขาด potassium อาจทำให้เซลล์ทำงานผิดปกติ และเมื่อขาด potassium นาน หรือ รุนแรงพอ อาจเกิดการเปลี่ยนแปลงในโครงสร้างของอวัยวะนั้นๆ ร่วมด้วย<sup>(22,31-32)</sup> การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ได้แก่

### 1. ผลทาง Metabolism

Potassium depletion ทำให้การหลั่ง insulin ลดน้อยลงเกิด carbohydrate intolerance, เมื่อให้ potassium ทดแทน ระดับของ insulin จะเพิ่มมากขึ้น นอกจาก insulin potassium ยังมีความเกี่ยวข้องกับการทำงานของฮอร์โมนอีกหลายชนิด เช่น growth hormone รวมทั้ง enzyme หลายชนิดที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการสร้าง protein

## 2. ผลต่อ skeletal muscle

เมื่อมี potassium depletion จะทำให้มีอาการปวดเมื่อย อ่อนเพลีย จนกระทั่ง กล้ามเนื้ออ่อนแรง สุดท้ายทำให้เกิด rhabdomyolysis ได้กลการเกิด rhabdomyolysis จาก potassium depletion คือ

1. Resting membrane potential difference ลดลง
2. การตอบสนองของการเพิ่มปริมาณของ blood flow ตามความต้องการของร่างกาย จะลดน้อยลง ทั้งนี้เป็นเพราะปริมาณของ potassium ที่คั่งหลังออกจากเซลล์กล้ามเนื้อนั้น ๆ เป็นตัวกำหนดการเพิ่มปริมาณ blood flow
3. การสะสมของ glycogen ลดน้อยลง ดังนั้นพลังงานที่จะนำไปใช้ในขณะ anaerobic exercise จึงลดน้อยลง
4. Cellular integrity สูญเสียไป อันเนื่องจาก ข้อ 2. และ 3. ทำให้เกิด cell necrosis ตามมา จะพบการสะสมของ lymphocyte และ histiocyte ในกล้ามเนื้อเพิ่มมากขึ้น

## 3. ผลต่อ nonvascular smooth muscle

พบว่า การทำงานของ ลำไส้ และ กระเพาะปัสสาวะ จะลดลง ทำให้ เกิด ileus ตามมา

## 4. ผลต่อ blood pressure

ในสัตว์ทดลอง ภาวะ potassium depletion มีผลแตกต่างกันอาจทำให้เกิด hypertension หรือ hypotension ก็ได้ แต่ในคน จะทำให้เกิด hypertension เพียงประการเดียว และ เมื่อให้ potassium ทดแทน จะทำให้ ความดันโลหิตลดลง ยังไม่ทราบกลไกแน่นอน แต่พบว่าเกี่ยวข้องกับ ปริมาณ sodium ที่รับประทาน กล่าวคือ ถ้ารับประทาน sodium น้อยจะทำให้ ผลของ potassium ต่อ hypertension ลดน้อยลง และ อาจจะเกี่ยวกับ NO (nitric oxide) เนื่องจาก เมื่อให้ potassium แล้ว จะทำให้ endothelium สร้าง NO เพิ่มมากขึ้น<sup>(31-32)</sup>

## 5. ผลต่อ heart

ก. ผลต่อการ contraction potassium depletion อาจมีผลทำให้การบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้นหรือลดลงก็ได้ ยังไม่สามารถสรุปผลได้ชัดเจน



ข. ผลต่อการเต้นของหัวใจ potassium depletion จะทำให้เกิด membrane มี hyperpolarization ในช่วงท้ายของการเกิด repolarization ทำให้เกิด automaticity นอกจากนี้ยังทำให้ conduction velocity และ refractory period ลดน้อยลง

การเปลี่ยนแปลงของ EKG ได้แก่ การเพิ่มความยาวของ Q-U, T wave ที่แบนราบลงหรือกลับหัว, S-T segment ที่ลดลง, U wave ที่สูงขึ้น, QRS ที่ลดลง และ A-V conduction ที่เพิ่มขึ้น

ทำให้เกิด atrial และ ventricular arrhythmias เพิ่มมากขึ้น ได้มีการทดลองตรวจหา ventricular ectopic activity ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่รับประทาน hydrochlorothiazide จำนวน 21 ราย ซึ่งมี hypokalemia พบว่าทุกรายมี ectopic activity และ จะมี ventricular ectopic activity มากขึ้น ถ้าระดับ potassium ต่ำกว่า 3 mmol/l

## 6. ผลต่อ kidney

### ก. ความผิดปกติในการทำงานของไต ได้แก่

1.) การสูญเสียความสามารถของการทำให้ปัสสาวะมีความเข้มข้น โดยปกติ การทำให้ปัสสาวะมีความเข้มข้น เกิดจากการดูดซึมน้ำจาก ท่อฝอยไตผ่านทาง interstitium กลับเข้าสู่ร่างกายมากขึ้น ซึ่งจะประกอบไปด้วยปัจจัย 2 อย่างคือ (ก.) ต้องมี ADH (antidiuretic hormone) เพิ่มขึ้น ADH จะทำหน้าที่เปิด water channels ที่บริเวณ collecting tubule เพื่อน้ำจะได้เคลื่อนจาก ท่อฝอยไตเข้าสู่เซลล์ของ collecting tubule และจากนั้นจะผ่านจากเซลล์เข้าสู่ interstitium ตามลำดับ (ข.) ปริมาณการเคลื่อนที่ของน้ำจะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของ medullary interstitium กล่าวคือถ้าบริเวณนี้มีความเข้มข้นสูง ปริมาณน้ำที่จะเคลื่อนที่เข้ามา ก็จะมีปริมาณมากขึ้น ภาวะ potassium depletion เซลล์จะมีการสร้าง prostaglandin มากขึ้น prostaglandin ที่สร้างในบริเวณ collecting tubule จะยับยั้งการทำงานของ adenylyl cyclase activity ทำให้ลดการตอบสนองต่อ ADH และ prostaglandin ที่สร้างในบริเวณ thick ascending limb of henle loop (TALH) จะทำให้การดูดซึมของ sodium เข้าสู่ interstitium ลดน้อยลง ทำให้บริเวณ medullary interstitium มีความเข้มข้นของ solute ลดลง จากกลไกทั้งสองนี้จะทำให้ความสามารถในการทำให้ปัสสาวะมีความเข้มข้นลดลง และเกิด nephrogenic DI

2.) ไตทำการขับกรดเพิ่มมากขึ้น ผลที่ตามมาคือทำให้ปัสสาวะเป็นกรด และ เลือดเป็นด่าง โดยปกติการขับกรดของไต (ดูรูป 2.1) จะขึ้นอยู่กับปริมาณของ  $\text{NH}_4^+$

(ammonium) TA (tritable acid) และ  $\text{HCO}_3^-$  (bicarbonate) ปริมาณของ  $\text{NH}_4^+$  ขึ้นอยู่กับปริมาณของ  $\text{NH}_3$  (ammonia) ที่สร้างจาก proximal tubule และ  $\text{H}^+$  (hydrogen) ที่สร้างจาก collecting tubule กล่าวคือ  $\text{NH}_3$  ที่สร้างจาก proximal tubule จะคัดหลั่งออกมายังท่อฝอยไตผ่านมายัง TALH และถูกดูดซึมกลับเข้าสู่ interstitium จากนั้นจะถูกขับออกจากร่างกายผ่านทาง collecting tubule เพื่อทำหน้าที่เป็น buffer สำหรับ  $\text{H}^+$  ที่สร้างมาจาก collecting tubule ภาวะ potassium depletion จะทำให้เกิด intracellular acidosis อันเนื่องจากการแลกเปลี่ยนระหว่าง potassium ภายในเซลล์ กับ hydrogen ภายนอกเซลล์ ภาวะ intracellular acidosis ที่เซลล์ของไตจะกระตุ้น proximal tubule สร้าง  $\text{NH}_3$  และมีการดูดซึม  $\text{HCO}_3^-$  กลับมากขึ้น แต่จะไม่มีการเปลี่ยนแปลงในการขับ  $\text{H}^+$  โดยรวม เนื่องจาก แม้ว่า potassium depletion จะกระตุ้น alpha-intercalated cell ของ collecting tubule ให้  $\text{H}^+-\text{K}^+$ -ATPase ทำการขับ  $\text{H}^+$  และดูดซึม  $\text{K}^+$  (potassium) มากขึ้น แต่ในขณะเดียวกัน จะลดปริมาณของ aldosterone เป็นผลให้  $\text{H}^+$ -ATPase ใน alpha-intercalated cell ของ collecting tubule ทำงานลดลง โดยรวมจึงไม่มีการเปลี่ยนแปลงในการขับ  $\text{H}^+$

#### ข. การเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างในเนื้อไต <sup>(13,33-39)</sup>

1.) การเปลี่ยนแปลงในสัตว์ทดลอง (หนู) การเปลี่ยนแปลงที่สำคัญอยู่ในบริเวณ medullary collecting tubule และ papilla การเปลี่ยนแปลงที่เด่นได้แก่

ก.) การเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุผิว ได้แก่ (1). เซลล์เยื่อบุผิวในบริเวณ outer medullary collecting tubule จะมี hyperplasia และ hypertrophy (2). เซลล์เยื่อบุผิวในบริเวณ inner medullary collecting tubule และ papilla จะมี cytoplasmic droplet สะสมภายในเซลล์มากขึ้น (3). เมื่อเยื่อบุผิวมี hypertrophy มากๆ จะทำให้เกิดการอุดตันของ tubule มีการขยายตัวของ tubular lumen ขึ้น และถ้าเป็นมากๆจะมีลักษณะคล้าย cyst เกิดขึ้น

ข.) การเปลี่ยนแปลงของ interstitium บริเวณ interstitium จะมีการสะสมของ mononuclear cell เกิด interstitial nephritis และถ้าเป็นมากหรือนาน จะเกิด fibrosis ขึ้น เมื่อให้ potassium ทดแทน ความผิดปกติในส่วนของ เยื่อบุผิว จะกลับคืนสู่ปกติ ยกเว้น การขยายตัวของ tubular lumen ส่วนการเปลี่ยนแปลงที่เกิดในบริเวณ interstitium จะดีขึ้น ยกเว้นว่าให้เกิด fibrosis แล้ว

2.) การเปลี่ยนแปลงในในคน จะมีการเปลี่ยนแปลงที่เด่นชัดในบริเวณ cortex โดยเฉพาะการเปลี่ยนแปลงในส่วนของ proximal tubule

ก.) การเปลี่ยนแปลงของ เยื่อหุ้ม ได้แก่ (1). เซลล์เยื่อหุ้มใน บริเวณ proximal tubule จะพบ cytoplasmic vacuole เด่น และอาจพบ tubular dilatation ร่วมด้วย แต่ไม่พบเซลล์ proliferation (2). มีรายงานว่าพบ cytoplasmic droplet (granules) ใน inner medulla และ papilla และ hyperplasia รวมทั้ง cyst formation ในบริเวณนี้ granules ดังกล่าว มีลักษณะเหมือน lysosome มี hydrolytic enzymes บรรจุภายใน เข้าใจว่าเป็นการตอบสนองของเซลล์ต่อภาวะ potassium depletion ที่จะกระตุ้นให้มีการสร้าง phospholipid ที่ เซลล์ membrane มากขึ้น ส่วน cell proliferation และ cyst เข้าใจว่าเกิดจากการกระตุ้นของ  $\text{NH}_3$  ที่เพิ่มมากขึ้นจาก potassium depletion<sup>(36)</sup>

ข.) การเปลี่ยนแปลงของ interstitium<sup>(39)</sup> การเปลี่ยนแปลงที่เกิด ใน interstitium มีรายงานว่าเหมือนในสัตว์ทดลอง

การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นใน tubular epithelium อธิบายได้จากการเพิ่มการทำงาน of เซลล์ดังกล่าวข้างต้น แต่การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นใน interstitium ได้รับการพิสูจน์ใน สัตว์ทดลอง<sup>(130)</sup> ว่า (ดูรูปที่ 2.2) น่าจะเกิดจากการกระตุ้นของระบบ complement ซึ่งเป็นผลมาจาก ammonia ซึ่งมีการสร้างและสะสมในบริเวณ interstitium เป็นจำนวนมาก ammonia มี โครงสร้างอยู่ในกลุ่ม nucleophils จะรวมตัวกับ C3 complement แล้วจะเปลี่ยนคุณสมบัติของ complement ไปเหมือน  $\text{C}_3\text{b}$  ซึ่งสามารถกระตุ้น alternative pathway complement และเกิด inflammation ตามมา เมื่อเป็นนานๆ จะเกิด fibrosis มาแทนที่

### Potassium depletion กับ ปัญหา metabolic อื่นๆ ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

เนื่องจาก ความชุกของ potassium depletion พบได้มากในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และในบริเวณดังกล่าวยังพบอุบัติการณ์ของ metabolic disease อีกมาก ได้มีความพยายามที่จะเชื่อมโยงสิ่งเหล่านี้เข้าด้วยกัน ดังในรูป 2.3 แต่โดยความเป็นจริง เรายังไม่ทราบว่า potassium depletion เป็นเพียงปรากฏการณ์อันหนึ่ง ที่พบร่วมกับโรคอื่นๆ ในภูมิภาคนี้ หรือ เป็นสาเหตุ-ผลลัพธ์ ของโรคเหล่านี้ ความเกี่ยวข้องที่มีการศึกษามากได้แก่

## 1. Potassium depletion กับ UUTS

จากที่ได้กล่าวมาในเบื้องต้น ปัจจัยของการเกิด UUTS ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยได้แก่ hypocitraturia ซึ่ง citrate ในปัสสาวะเป็น stone inhibitor ที่สำคัญ และ พบว่า UUTS มักจะมี hypokalemia และ hypokaliuria ร่วมด้วย ดังนั้นจึงมีสมมติฐานว่า potassium depletion เป็นสาเหตุหลักของการเกิด hypocitraturia แต่ อ.จ.เกรียง ตั้งสง่า และ คณะ<sup>(2)</sup> พบว่า เมื่อให้รับประทานสารละลาย potassium chloride จนระดับของ potassium ในเลือดและในปัสสาวะขึ้นมาปกติ แต่ปริมาณของ citrate ในปัสสาวะไม่กลับคืนสู่ค่าปกติ ดังนั้น potassium depletion จึงเป็นเพียงปัจจัยร่วมอันหนึ่งของการเกิด hypocitraturia ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

## 2. Potassium depletion กับ dRTA

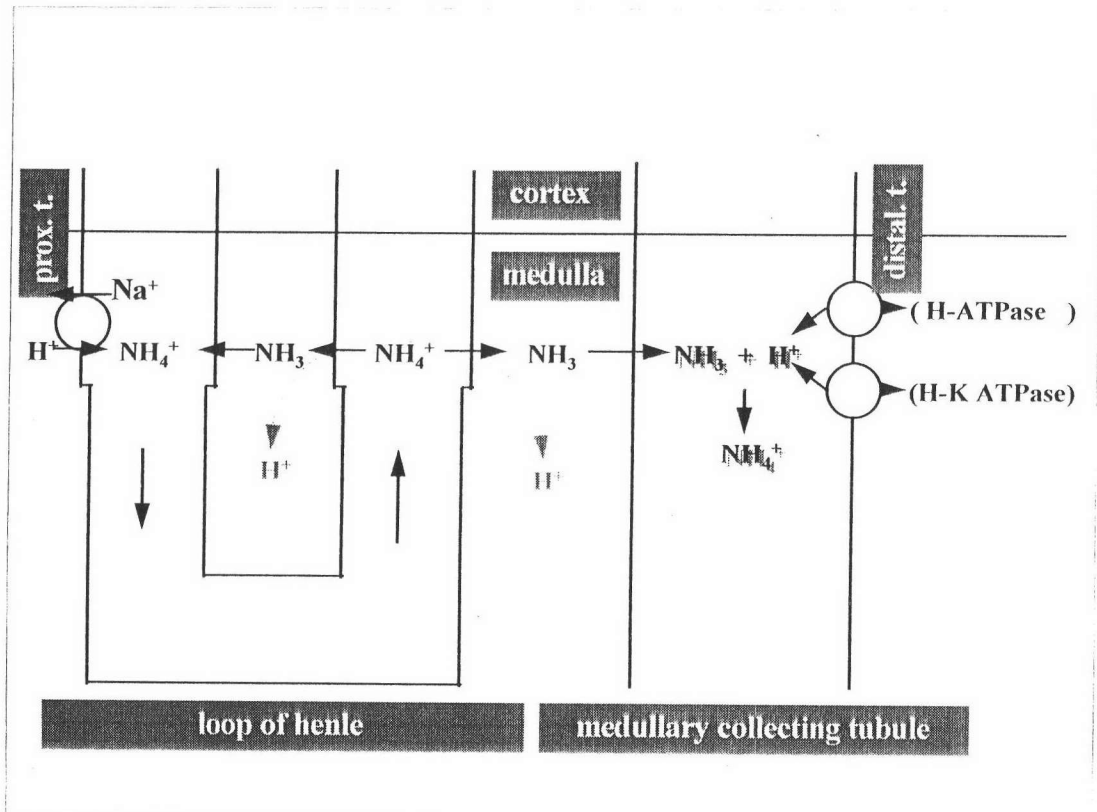
จากข้อมูลในเบื้องต้นเกี่ยวกับสาเหตุของการเกิด dRTA นอกจากสมมติฐานที่ว่า vanadium เป็นสาเหตุของ dRTA แล้ว อ.จ.สุมาลี นิมนานิตย์ และคณะ<sup>(4)</sup> ยังเสนอสมมติฐานว่า potassium depletion เป็นสาเหตุของ dRTA (ดูรูปที่ 2.4) โดยเชื่อว่า potassium depletion ทำให้เกิด interstitial nephritis เมื่อมี tubuloinerstitial nephritis เกิดขึ้น จะทำให้  $\text{NH}_3$  เคลื่อนย้ายจาก interstitium ไปยัง collecting tubule ลดลง หรือ อาจทำให้ การทำงานของ tubular cell ในการคัดหลั่ง  $\text{H}^+$  เสียไป ทำให้เกิด dRTA ตามมา

กลไกของการเกิด interstitial nephritis อาจเกิดจาก

ก.) potassium depletion กระตุ้น proximal tubule ให้สร้าง  $\text{NH}_3$  เพิ่มขึ้น จากนั้น  $\text{NH}_3$  จะไปสะสมในบริเวณ medulla เพิ่มขึ้นและจะกระตุ้น complement ทาง alternative pathway ทำให้เกิดการอักเสบในบริเวณ interstitium

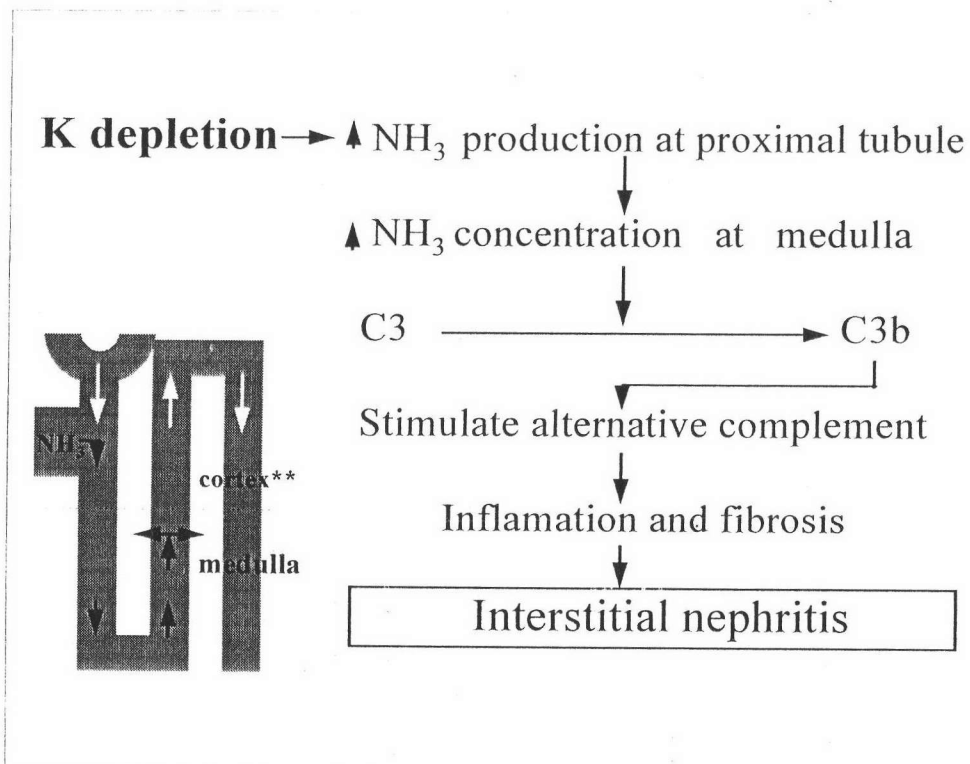
ข.) เกิดจากการลดลงของ citrate ในปัสสาวะ (เนื่องจาก potassium depletion ทำให้ เกิด intracellular acidosis ร่างกายจึงดูดซึม citrate กลับมากขึ้น) ร่วมกับภาวะปัสสาวะเป็นด่างซึ่งเกิดขึ้นใน tubular lumen ทำให้เกิด การตกผลึกของนิ่วชนิด calcium (nephrocalcinosis และ nephrolithiasis) จากนั้นจะเกิด injury และ การอักเสบตามมา แต่เนื่องจาก nephrocalcinosis มักพบภายหลังจากเกิด RTA จึงคิดว่า ปัจจัยหลักน่าจะอยู่ที่ การกระตุ้น complement ทาง alternative pathway ดังที่มีรายงานในสัตว์ทดลอง(หนู)<sup>(13)</sup>

แต่อย่างไรก็ตาม พบว่า คนไข้ที่เป็น bartter's syndrome หรือในสัตว์ทดลองที่  
ได้รับ furosemide ต่อเนื่องเป็นเวลานาน ไม่เคยพบ การเกิด metabolic acidosis <sup>(22,31-32)</sup>

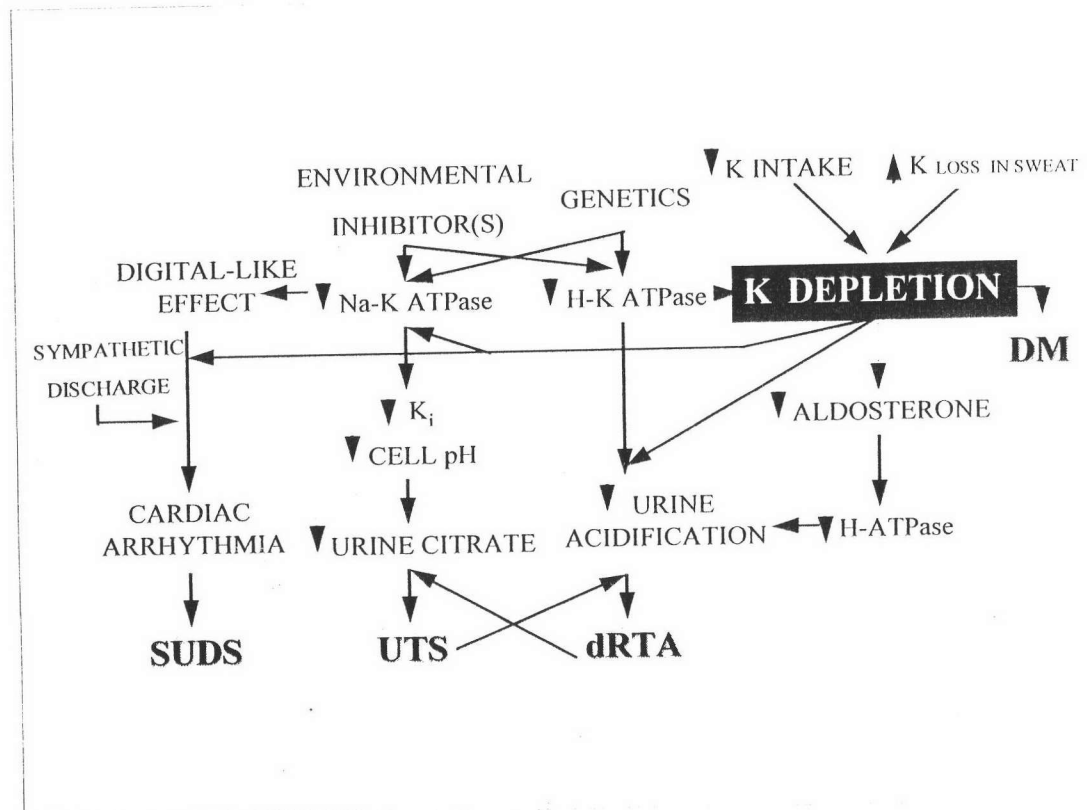


รูปที่ 2.1 แสดง physiology ของการขับ  $\text{NH}_4^+$  ของไต  $\text{NH}_4^+$  เกิดจากการรวมตัวของ  $\text{NH}_3$  และ  $\text{H}^+$  ที่ บริเวณ collecting tubule.

- $\text{NH}_3$  สร้างจาก proximal tubule ถูกดูดซึมเข้าสู่ medullary interstitium ที่ thick ascending limb of henle loop และสุดท้ายจะคั่งหลังเข้าสู่ collecting tubule
- $\text{H}^+$  สร้างจาก collecting tubule โดยถูกคั่งหลังออกมาจาก  $\text{H}^+$ -ATPase และ  $\text{H}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase pump



รูปที่ 2.2 แสดงกลไกการเกิด tubulointerstitial nephritis จาก potassium depletion



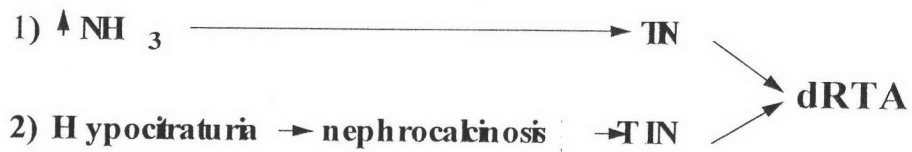
รูปที่ 2.3 แสดงสมมติฐานระหว่าง K depletion และ การเกิด metabolic disease อื่นๆ ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย



## dRTA (complete and incomplete type) in NE

---

Hypothesis : potassium depletion caused TIN



รูปที่ 2.4 แสดงสมมติฐานของการเกิด dRTA จาก potassium depletion