

การเปรียบเทียบค่าอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสที่ได้จากการคำนวณ
โดยใช้สมการของแซปพิเทลลีและสมการของชวาทซ์ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง



นางสาวกมลวรรณ พอค้ำ

ศูนย์วิทยทรัพยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต


สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2552

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

COMPARISON OF GLOMERULAR FILTRATION RATES ESTIMATED
BY ZAPPITELLI AND SCHWARTZ EQUATIONS
IN PEDIATRIC PATIENTS WITH CANCER



Miss Kamolwan Porka

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

Department of Pharmacy Practice
Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2009

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การเปรียบเทียบค่าอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสที่ได้จากการคำนวณโดยใช้สมการของแซปพิเทลลีและสมการของชวาทซ์ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง

โดย

นางสาวกมลวรรณ พอค้า

สาขาวิชา

เภสัชกรรมคลินิก

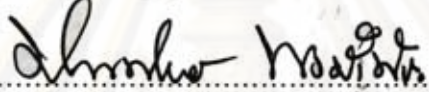
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์

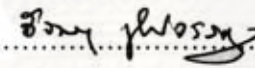
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

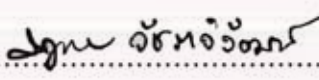
แพทย์หญิงวันดี นิงสานนท์

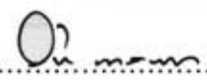
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้แก่นักศึกษานี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต


..... คณะบดีคณะเภสัชศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ ดร.พิณทิพย์ พงษ์เพชร)

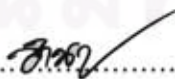
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์อัจฉรา อุทิศวรรณกุล)


..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์)


..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(แพทย์หญิงวันดี นิงสานนท์)


..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พรณทิพา ศักดิ์ทอง)


..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(พันเอก นายแพทย์อำนาจ ชัยประเสริฐ)

กมลวรรณ พ้อคำ: การเปรียบเทียบค่าอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสที่ได้จากการคำนวณโดยใช้สมการของแซปพิเทลลีและสมการของชวาร์ตซ์ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง (COMPARISON OF GLOMERULAR FILTRATION RATES ESTIMATED BY ZAPPITELLI AND SCHWARTZ EQUATIONS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH CANCER) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ.ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: แพทย์หญิงวันดี นิงสานนท์, 92 หน้า.

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบค่าประมาณการทำงานของไตที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli equation และ Schwartz equation ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง

วิธีการศึกษา: การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงเปรียบเทียบ ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (cross-sectional study) ทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่เข้ารับการรักษา ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี จำนวน 63 ราย ระหว่างเดือนพฤศจิกายน 2551 ถึง พฤษภาคม 2552 ทำการวิเคราะห์ค่า serum creatinine ด้วยเทคนิค enzymatic กำหนดค่ามาตรฐานของ serum creatinine เท่ากับ 0.20-0.70 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และวิเคราะห์ค่า serum cystatin c ด้วยเทคนิค particle-enhanced immuno-nephelometric กำหนดค่ามาตรฐานของ serum cystatin c เท่ากับ 0.53-0.95 มิลลิกรัมต่อลิตร โดยค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวนของค่า serum creatinine และค่า serum cystatin c เท่ากับร้อยละ 1.50 และ 2.54 ตามลำดับ

ผลการศึกษา: เมื่อคำนวณการทำงานของไตของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 63 ราย โดยใช้ Zappitelli equation และ Schwartz equation พบค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างค่าประมาณการทำงานของไตที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli equation ($eGFR_{Zappitelli}$) และค่าประมาณการทำงานของไตที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Schwartz equation ($eGFR_{Schwartz}$) เท่ากับ 55 ± 30 มิลลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ($p < 0.01$) ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เท่ากับ 0.319 ($p = 0.01$) และค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ภายในกลุ่มเท่ากับ 0.484 ($p < 0.01$) ผลการวิเคราะห์โดยใช้ Bland Altman Plot พบว่ามีผู้ป่วยที่มีค่าความแตกต่างของ $eGFR_{Zappitelli}$ และ $eGFR_{Schwartz}$ อยู่ในช่วง mean difference $\pm 2SD$ ถึงร้อยละ 97

สรุปผลการศึกษา: ผลการวิจัยแสดงให้เห็นว่าค่าเฉลี่ยระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ มีความแตกต่างกันมากกว่าค่าที่ยอมรับได้ แม้ว่าจะพบความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงและความสอดคล้องระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$

ภาควิชา..... ภาสัชกรรมปฏิบัติ..... ลายมือชื่ออนิสิต..... กมลวรรณ พ้อคำ
 สาขาวิชา..... ภาสัชกรรมคลินิก..... ลายมือชื่ออ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....
 ปีการศึกษา..... 2552..... ลายมือชื่ออ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

5076552033 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS : GLOMERULAR FILTRATION RATES / ZAPPITELLI EQUATION /
SCHWARTZ EQUATION / PEDIATRIC PATIENTS WITH CANCER

KAMOLWAN PORKA : COMPARISON OF GLOMERULAR FILTRATION
RATES ESTIMATED BY ZAPPITELLI AND SCHWARTZ EQUATIONS IN
PEDIATRIC PATIENTS WITH CANCER. THESIS ADVISOR: ASST.PROF.
SOMRATAI VADCHARAVIVAD, THESIS COADVISOR: WANDEE
NINGSANON, MD, 92 pp.

Objectives: To compare estimated glomerular filtration rate (GFR) by Zappitelli and Schwartz equations in pediatric patients with cancer.

Methods: This comparative study were determined in 63 children with cancer. The patients were attending the Pediatric Oncology outpatient clinic from Queen Sirikit National Institute of child health during November 2008 to May 2009. Serum creatinine was measured with an enzymatic method, the reference interval for serum creatinine was 0.20 and 0.70 mg/dL. Serum cystatin c was measured with a particle-enhanced immuno-nephelometric method, on a Behring Nephelometer II (Dade Behring), the reference range for serum cystatin c was 0.53-0.95 mg/L. The coefficient of variation (CV) for serum creatinine and serum cystatin c measurement was 1.50 % and 2.54 % respectively.

Results: Of 63 children with cancer, a mean difference between GFR estimated by Zappitelli and Schwartz equation was 55 ± 30 ml/min/1.73m² ($p < 0.01$), correlation coefficient (R) was 0.319 ($p = 0.01$) and intraclass correlation coefficient (ICC) was 0.484 ($p < 0.01$). Ninety seven percent of the patients had the difference between their estimated GFR by Zappitelli and Schwartz equations within mean difference $\pm 2SD$, according to Bland Altman Plot.

Conclusions: Although significant correlation and agreement were found between GFR estimated by Zappitelli and Schwartz equations, The mean difference was unacceptable high.

Department : Pharmacy Practice

Field of Study : Clinical Pharmacy

Academic Year : 2009

Student's Signature Kamolwan

Advisor's Signature Somratai

Co-Advisor's Signature Wandee Ningsanon

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณบุคลากรหลาย ๆ ฝ่ายที่ให้ความอนุเคราะห์และสนับสนุนอย่างต่อเนื่องจนทำให้วิทยานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดีดังนี้

แพทย์หญิงศิริภรณ์ สวัสดิ์วร ผู้อำนวยการสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี และเภสัชกรหญิงวนิดา เดชวาศน์ หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม ที่ให้การสนับสนุนผู้วิจัยเข้าศึกษาต่อในระดับปริญญาโท

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ให้คำปรึกษา คำแนะนำ กำลังใจ และตรวจสอบงานวิจัยอย่างใกล้ชิดมาโดยตลอดทำให้วิทยานิพนธ์สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

แพทย์หญิงวันดี นิงสานนท์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พรรณทิพา ศักดิ์ทอง พันเอก นายแพทย์อำนาจ พันประเสริฐ และรองศาสตราจารย์ อัจฉรา อุทิศวรรณกุล ที่ให้คำแนะนำและตรวจสอบงานวิจัยในครั้งนี้

นางสาวลาวัลย์ ลิ้มนิยมและนางสุดใจ จิตตยานนท์ พยาบาลวิชาชีพชำนาญการ ที่เอื้อเฟื้อและอำนวยความสะดวกในเรื่องสถานที่การทำวิจัยและเก็บตัวอย่างเลือด

หัวหน้าหน่วยงานชีวเคมีชั้น 5 ที่เอื้อเฟื้อและอำนวยความสะดวกในเรื่องอุปกรณ์และสถานที่ในการเก็บตัวอย่างเลือด และหัวหน้าหน่วยงานเวชระเบียน-ห้องบัตรที่อำนวยความสะดวกในการสืบค้นข้อมูลผู้ป่วยจากแฟ้มประวัติ

แพทย์ เภสัชกรและเจ้าหน้าที่ทุกท่านของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีที่มีส่วนร่วมให้งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วง รวมถึงผู้ปวยเด็กโรคมะเร็งทุกท่านที่เข้าร่วมในการวิจัยและให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี

ท้ายสุดนี้ผู้วิจัยขอขอบพระคุณบิดา มารดา เพื่อนและผู้ที่เกี่ยวข้องทุกท่านที่มีส่วนสนับสนุน เป็นกำลังใจและช่วยเหลือผู้วิจัยมาโดยตลอด

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฉ
สารบัญภาพ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฏ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	5
สมมติฐานของการวิจัย.....	5
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	6
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	6
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	7
การประมาณการทำงานของไต.....	7
Cystatin c.....	16
สมการที่อาศัยค่า serum cystatin c ในการประมาณค่าการทำงานของไต.....	30
เปรียบเทียบค่า GFR ที่ได้จาก cystatin c based equation และ Schwartz equation.....	33
3. วิธีดำเนินการวิจัย.....	37
การวางแผนและเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย.....	37
การดำเนินการวิจัย.....	41
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	43
การสรุปและอภิปรายผลการวิจัย.....	44

	หน้า
4. ผลการวิจัยและอภิปรายผล.....	45
ส่วนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	46
ส่วนที่ 2 ผลการวิจัย.....	51
ส่วนที่ 3 ผลการวิจัยอื่น ๆ	62
5. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	69
รายการอ้างอิง.....	71
ภาคผนวก.....	80
ภาคผนวก ก แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย.....	81
ภาคผนวก ข เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย.....	82
ภาคผนวก ค หนังสือแสดงเจตนายินยอมด้วยความสมัครใจเข้าร่วมการวิจัย และใบตกลงเข้าร่วมการวิจัย.....	85
ภาคผนวก ง เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	87
ภาคผนวก จ แนวทางการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อส่งตรวจ serum cystatin c..	88
ภาคผนวก ฉ ข้อมูลผู้ป่วย	89
ภาคผนวก ช เกณฑ์ modified toxicity criteria for cancer chemotherapy ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. 2549.....	91
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	92

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
2.1 ค่าปกติของ GFR ในทารกแรกเกิดจนถึงอายุ 21 ปี.....	8
2.2 ปัจจัยที่มีผลต่อค่า serum creatinine.....	12
2.3 สมการที่อาศัยค่า serum creatinine ในการประมาณค่าการทำงานของไต ในผู้ป่วยเด็ก.....	14
2.4 ค่าความถูกต้องและความคลาดเคลื่อนของ Schwartz equation.....	15
2.5 ค่ามาตรฐานของ serum cystatin c ในประชากร.....	18
2.6 การนำ cystatin c มาใช้ในทางคลินิกในผู้ป่วยผู้ใหญ่.....	21
2.7 การนำ cystatin c มาใช้ในทางคลินิกในผู้ป่วยเด็ก.....	29
2.8 สมการที่อาศัยค่า serum cystatin c ในการประมาณค่าการทำงานของไต ในผู้ป่วยผู้ใหญ่.....	31
2.9 สมการที่อาศัยค่า serum cystatin c ในการประมาณค่าการทำงานของไต ในผู้ป่วยเด็ก.....	32
2.10 เปรียบเทียบ cystatin c based equation กับ Schwartz equation.....	36
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย.....	47
4.2 การวินิจฉัยชนิดของโรคมะเร็งของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย.....	48
4.3 รายการยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ.....	49
4.4 ระยะเวลาที่ผู้ป่วยผ่านการให้ยาเคมีบำบัด.....	50
4.5 แนวทางการปรับขนาดยา MTX ตามค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยเด็ก.....	51
4.6 ค่าการทำงานของไตเมื่อคำนวณโดยใช้ Schwartz และ Zappitelli equations ในช่วง $eGFR_{Schwartz} 108-340 \text{ mL/min/1.73m}^2$	52
4.7 ค่าการทำงานของไตเมื่อคำนวณโดยใช้ Schwartz และ Zappitelli equations ในช่วง $corrected eGFR_{Schwartz}$	52
4.8 ระดับการทำงานของไตในผู้ป่วยตามช่วงของการปรับขนาดยา MTX เมื่อคำนวณโดยใช้ Schwartz และ Zappitelli equations.....	54
4.9 ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ในช่วง $eGFR_{Schwartz} 108-340 \text{ mL/min/1.73m}^2$	54

ตารางที่	หน้า
4.10 ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ช่วง corrected $eGFR_{Schwartz}$	55
4.11 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ภายในกลุ่มระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ในช่วง $eGFR_{Schwartz}$ 108-340 mL/min/1.73m ²	59
4.12 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ภายในกลุ่มระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ในช่วง corrected $eGFR_{Schwartz}$	60
4.13 ค่า mean difference correlation และ ICC ในกลุ่มย่อย.....	63
4.14 ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อค่า $eGFR_{Schwartz}$ ค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli และ Schwartz equations.....	65

สารบัญแนภูมิ

แนภูมิที่	หน้า
3.1 การดำเนินการวิจัย.....	42
4.1 จำนวนผู้ปวยที่เข้าร่วมการวิจัย.....	46



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
4.1 ความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ในช่วง $eGFR_{Schwartz}$ ระหว่าง 108-340 mL/min/1.73m ²	56
4.2 Bland Altman Plot แสดงความสอดคล้องระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ในช่วง $eGFR_{Schwartz}$ ระหว่าง 108-340 mL/min /1.73m ² ..	56
4.3 ความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ในช่วง $eGFR_{Schwartz}$ ระหว่าง 108-200 mL/min/1.73m ²	58
4.4 Bland Altman Plot แสดงความสอดคล้องระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ในช่วง $eGFR_{Schwartz}$ ระหว่าง 108-200 mL/min/1.73m ² ..	58

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

ALL	acute lymphoblastic leukemia
ALT	alanine transaminase
ANLL	acute non lymphoblastic leukemia
AST	aspartate aminotransferase
AUC	area under the curve
BMI	body mass index
BSA	body surface area
BUN	blood urea nitrogen
CA	cancer patients
CKD	chronic kidney disease
CNS	central nervous system
CrCl	creatinine clearance
CRT	cranial radiation therapy
DTPA	diethyl triamine pentaacetic acid
EDTA	ethylene diamine tetraacetic acid
eGFR	estimated glomerular filtration rate
eGFR _{Schwartz}	estimated glomerular filtration rate by Schwartz equation
eGFR _{Zappitelli}	estimated glomerular filtration rate by Zappitelli equation
ESRD	end state renal disease
EST	endodermal sinus tumor
GFR	glomerular filtration rate
HDMTX	high dose methotrexate
HRS	hepatorenal syndrome
ICC	intraclass correlation coefficient
ITM	intrathecal methotrexate
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

LOA	limit of agreement
MB	medulloblastoma
MDRD	modification of diet in renal disease
MTX	methotrexate
NB	neuroblastoma
NHL	non hodgin's lymphoma
OS	osteosarcoma
PENIA	particle enhanced nephelometric immunoassay
PETIA	particle enhanced turbidimetric immunoassay
PNET	primitive neuroectodermal tumour
Pop ⁿ	population
RA	rheumatoid arthritis
RIA	radio immunoassay
RMS	rhabdomyosarcoma
ROC	receiver operating curve
RTX	renal transplant recipients
Scr	serum creatinine
Scys c	serum cystatin c
Thai POG	Thai Pediatric Oncology Group
USFDA	United States Food and Drug Administration
WBC	white blood cell
WNL	within normal limits

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

มะเร็งเป็นปัญหาทางสาธารณสุขระดับสากล อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งในเด็กทั่วโลก 150 รายต่อประชากรหนึ่งล้านคนต่อปี ในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ประมาณ 93 รายต่อประชากรเด็กหนึ่งล้านคนต่อปี [1] โดยพบมะเร็งเม็ดเลือดขาวมากที่สุด จากรายงานของชมรมโรคมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทย (Thai Pediatric Oncology Group; Thai POG) พบว่าในปี พ.ศ. 2546 พบผู้ป่วยเด็กรายใหม่ที่เป็นโรคมะเร็งทั้งหมด 999 ราย ในจำนวนนี้เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาว 529 ราย (ร้อยละ 53) สำหรับในสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี พบผู้ป่วยเด็กรายใหม่โรคมะเร็งเฉลี่ยปีละ 206 ราย ในจำนวนนี้เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาว 97 ราย (ร้อยละ 47) โดยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่พบส่วนใหญ่เป็นชนิด Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) จำนวน 74 ราย (ร้อยละ 36) [2]

การรักษาโรค ALL ต้องใช้ยาเคมีบำบัดเป็นหลักร่วมกับยาที่รักษาภาวะแทรกซ้อน ในบางรายต้องมีการฉายรังสีรักษาเพื่อป้องกันหรือรักษาโรคที่เกิดกับระบบประสาทส่วนกลาง (Central nervous system; CNS) ALL มีความเสี่ยงที่จะเกิด CNS relapse ได้มาก จึงต้องมีการให้ CNS prophylaxis เพื่อลดอัตราการเกิด CNS relapse ในอดีตการฉายรังสีที่สมอง (Cranial radiation therapy; CRT) เคยเป็นมาตรฐานการรักษา แต่ก็มีปัญหา secondary brain tumor ตามมาได้ แม้ว่าสถาบันบางแห่งได้งด radiation และให้ intrathecal methotrexate (ITM) เพียงอย่างเดียว แต่ก็มีข้อมูลบ่งชี้ว่าการให้ยา ITM ไม่เพียงพอที่จะป้องกัน CNS relapse โดยมีรายงานการเกิด delayed CNS relapse ใน 2-5 ปี หลังหยุดยา การใช้ high-dose methotrexate (HDMTX) สามารถทดแทน CRT ได้ แต่ต้องมีการตรวจวัดระดับของ methotrexate (MTX) เพื่อประเมินว่าควรให้ยาต้านพิษ (leucovorin) ในปริมาณเท่าใดและนานเพียงใด [2] หลังให้ยา MTX ทางหลอดเลือดดำร้อยละ 90 ของขนาดยาที่ให้จะถูกขับออกทางไตในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงภายใน 48 ชั่วโมง และการขจัดยา MTX จะลดลงเมื่อการทำงานของไตลดลง [3, 4] อาจส่งผลให้เกิดการสะสมของยา MTX และเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ทั้งต่อไตและอวัยวะอื่น ๆ ดังนั้นจึงควรมีการประเมินสภาวะการทำงานของไตเพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสม

โดยทั่วไปนิยมใช้ค่า glomerular filtration rate (GFR) ในการประเมินสภาวะการทำงานของไตในเชิงปริมาณ [5] ทำการวัด GFR ได้หลายวิธี เช่น การวัด inulin clearance หรือการวัด plasma clearance ของ iohexol หรือ radioisotope ต่าง ๆ ได้แก่ ^{51}Cr EDTA, ^{125}I iothalamate, $^{99\text{Tcm}}$ DTPA แต่อย่างไรก็ตามวิธีการเหล่านี้ต้องฉีดสารซึ่งเป็นสิ่งแปลกปลอมเข้าสู่ร่างกายผู้ป่วยซึ่งมีความยุ่งยากโดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก ดังนั้นในทางปฏิบัติจึงนิยมประมาณค่า GFR โดยการวัดหรือคำนวณค่าการกำจัดครีเอตินีน (creatinine clearance; CrCl) ครีเอตินีนเป็นสารที่สร้างจากกล้ามเนื้อและถูกกำจัดออกจากร่างกายทางไตโดยการกรองที่โกลเมอรูลัสเป็นหลัก [6, 7] การวัดค่า CrCl ทำได้โดยเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง การคำนวณค่า CrCl ทำได้โดยแทนค่าความเข้มข้นของครีเอตินีนในซีรัม (serum creatinine; Scr) ร่วมกับตัวแปรอื่น ๆ ในสมการต่าง ๆ

การใช้ค่า Scr เพียงค่าเดียวในการประมาณค่า GFR มีข้อจำกัดหลายประการ ไม่มีค่ามาตรฐานใดที่แสดงถึงระดับปกติของ Scr ในประชากรได้ ความผิดปกติของระดับ Scr จะขึ้นอยู่กับปัจจัยต่าง ๆ เช่น เพศ อายุ มวลกล้ามเนื้อ และเชื้อชาติของผู้ป่วย นอกจากนี้แล้วค่า Scr มี sensitivity ต่ำ กล่าวคือหากการทำงานของไตลดลงเพียงเล็กน้อยหรือฉับพลัน ค่า Scr อาจยังไม่สูงพอที่จะชี้ถึงสภาวะการทำงานของไตที่แท้จริง [5]

การวัดค่า CrCl โดยการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงนั้นไม่สะดวกและมักเกิดปัญหาการเก็บปัสสาวะไม่ครบโดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก และเนื่องจากปริมาณครีเอตินีนในปัสสาวะเป็นผลรวมของครีเอตินีนจากระบวนการกรองที่โกลเมอรูลัสและการคัดหลั่งที่หลอดไต (tubular secretion) ค่า CrCl ที่คำนวณได้จึงอาจสูงกว่าค่า GFR จากเหตุผลเหล่านี้ทำให้การวัด CrCl โดยการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงไม่เป็นที่นิยมโดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก [5]

การคำนวณค่า CrCl โดยใช้สมการต่าง ๆ จึงเป็นที่นิยมและยอมรับมากกว่าในปัจจุบัน เนื่องจากเป็นวิธีที่ง่ายและสะดวก การคำนวณด้วยสมการต่าง ๆ อยู่ภายใต้สมมติฐานที่ว่าผู้ป่วยต้องมีค่า Scr คงที่ในระหว่างวันและผู้ป่วยมีน้ำหนักอยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน ในปีพ.ศ.2545 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) clinical practice guidelines โดย National Kidney Foundation แนะนำให้ใช้ Cockcroft-Gault equation หรือ Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation (แบบ full หรือ abbreviated) ในการประมาณค่า GFR สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป และให้ใช้ Schwartz equation หรือ Counahan-Barratt equation [8] ในการประมาณค่า GFR สำหรับผู้ป่วยเด็กที่มี

อายุระหว่าง 1-18 ปี ในทางคลินิกปฏิบัติแพทย์และเภสัชกรของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหิดลราชินีใช้ Schwartz equation ในการประเมินสถานะการทำงานของไตในเชิงปริมาณ

มีหลายการศึกษาได้เปรียบเทียบค่า CrCl ที่คำนวณได้จาก Schwartz equation กับค่า inulin clearance, plasma clearance ของ iohexol หรือ radioisotope และค่า CrCl ที่ได้จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง บางการศึกษามีรายงานเฉพาะผลการศึกษาอย่างย่อและไม่แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ผู้วิจัยได้แสดงการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบค่า CrCl ที่คำนวณได้จาก Schwartz equation กับค่า CrCl ที่ได้จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงและการวัด ^[125I]iothalamate clearance 2 การศึกษา

ในปี พ.ศ.2538 Paap และคณะ [9] ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบค่า CrCl ที่คำนวณได้จาก Schwartz equation กับค่า CrCl ที่ได้จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชม. (measured CrCl) ในผู้ป่วยเด็กอายุระหว่าง 7-16 ปี จำนวน 22 รายที่มีระดับการทำงานของไตต่าง ๆ กันโดยแบ่งเป็น (1) CrCl > 100 mL/min/1.73m² (2) CrCl 30 - 100mL/min/1.73m² และ (3) CrCl < 30 mL/min/1.73m² ผลการศึกษาพบว่าค่า CrCl ที่คำนวณได้จาก Schwartz equation จะสูงกว่าค่า measured CrCl โดยในช่วง measured CrCl > 100 mL/min/1.73m² Schwartz equation จะให้ค่า CrCl สูงกว่าค่า measured CrCl เฉลี่ยร้อยละ 13.6 ช่วง measured CrCl ระหว่าง 30-100 mL/min/1.73m² Schwartz equation จะให้ค่า CrCl สูงกว่าค่า measured CrCl เฉลี่ยร้อยละ 29.5 และช่วง measured CrCl < 30mL/min/1.73m² Schwartz equation จะให้ค่า CrCl สูงกว่าค่า measured CrCl เฉลี่ยมากกว่าสองเท่าตัว

ต่อมาในปีพ.ศ. 2539 Seikaly และคณะ [10] ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบค่า CrCl ที่คำนวณได้จาก Schwartz equation กับค่า plasma clearance ของ ^[125I]iothalamate (measured CrCl) ในผู้ป่วยเด็กอายุระหว่าง 1-18 ปี จำนวน 133 ราย โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเป็นปกติหรือลดลงเล็กน้อย (GFR > 50 mL/min/1.73 m²) และในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (GFR ≤ 50 mL/min/1.73m²) ผลการศึกษาพบว่าค่า CrCl ที่คำนวณได้จาก Schwartz equation จะสูงกว่าค่า measured CrCl โดยในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเป็นปกติหรือลดลงเล็กน้อย Schwartz equation จะให้ค่า CrCl สูงกว่าค่า measured CrCl เฉลี่ยร้อยละ 10.3±3 และในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง Schwartz equation จะให้ค่า CrCl สูงกว่าค่า measured CrCl เฉลี่ยร้อยละ 90.3±14.5 ตามลำดับ

จากการศึกษาทั้งสองจะเห็นได้ว่าการประมาณค่า GFR โดยใช้ Schwartz equation จะสูงกว่าค่า CrCl ที่ได้จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง และการวัด ^[125I] iothalamate clearance อย่างมีนัยสำคัญ โดยจะเห็นได้ว่าถ้าการทำงานของไตยิ่งแย่งการประเมินโดยใช้ Schwartz equation จะให้ค่าประมาณ GFR ที่สูงกว่า measured CrCl มากยิ่งขึ้น ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อ การกำหนดขนาดยาสูงเกินกว่าที่ผู้ป่วยควรจะได้รับ เหตุนี้ทำให้มีการศึกษาเพื่อหาวิธีประมาณค่า GFR ในเด็กที่อาจนำมาใช้แทน Schwartz equation

มีการศึกษาเพื่อนำค่า serum cystatin c (Scysc) มาเป็นตัวชี้วัดการทำงานของไต เนื่องจากมีค่ามาตรฐานที่แสดงระดับปกติของ Scysc ในประชากรต่าง ๆ ได้ [11] ค่า Scysc เหมาะสมที่จะนำมาใช้วัดการทำงานของไตได้เนื่องจาก cystatin c เป็นโปรตีนขนาดเล็กที่ถูกสร้างขึ้นมาจากนิวเคลียสของเซลล์ภายในร่างกายในอัตราที่คงที่ cystatin c ถูกขจัดออกจากร่างกาย ผ่านทางการกรองอย่างอิสระโดยไม่ผ่านกระบวนการขับออก และอัตราการสร้าง cystatin c ไม่ขึ้นกับเพศ อายุ มวลกล้ามเนื้อ ภาวะอักเสบหรือภาวะ malignancies [12] นอกจากนี้ค่า Scysc เป็นตัวชี้วัดที่ดีเนื่องจากมี sensitivity สูง ระดับ Scysc จะเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่เริ่มมีการทำงานของไตลดลง โดยในปี พ.ศ. 2543 Rosenthal และคณะ [13] ศึกษาพบว่าค่า sensitivity ของ Scysc สูงถึงร้อยละ 97 อย่างไรก็ตามมีข้อจำกัดบางประการในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ thyroid function และผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม corticosteroid ขนาดสูง [14]

มีผู้สนใจพัฒนาสมการที่นำค่า Scys c มาใช้ในการประมาณค่า GFR ในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ ได้แก่ ผู้ป่วยโรคไต ผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยโรคเบาหวาน ผู้ป่วยโรคตับ ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยสูงอายุ และผู้ป่วยเด็ก [14-25] ตัวอย่างสมการที่นำค่า Scys c มาใช้ในการประมาณค่า GFR ในผู้ป่วยเด็ก เช่น Filler, Bökenkamp, Grubb และ Zappitelli equation โดยได้มีการนำสมการเหล่านี้มาใช้ประมาณค่า GFR แทน Schwartz equation เนื่องจากมีการพิสูจน์ให้เห็นว่าค่าประมาณ GFR มีค่าใกล้เคียงกับค่า plasma clearance ของ ^[99Tcm] DTPA, inulin, iohexol และ ^[125I] iothalamate มากกว่า Schwartz equation [22-25]

จากสมการที่นำค่า Scys c มาใช้ในการประมาณค่า GFR ในผู้ป่วยเด็ก พบว่า Filler equation และ Grubb equation มีความซับซ้อนต้องอาศัยหลายตัวแปรในการคำนวณทำให้ไม่สะดวกใช้ในทางปฏิบัติ ส่วน Bökenkamp equation มีวิธีการคำนวณที่ไม่ยุ่งยาก แต่ในการพัฒนาสมการชนิดนี้อาศัยเทคนิค particle-enhanced turbidimetric immunoassay (PETIA) ใน

การตรวจวัดค่า Scys c ซึ่งเป็นเทคนิคที่ยังไม่มีใช้ในประเทศไทย สำหรับ Zappitelli equation แม้มีรูปสมการซับซ้อนกว่าแต่ได้มีผู้นำมาหาความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับค่า plasma clearance ของ^[125] iothalamate แล้วพบว่ามีความสัมพันธ์ที่ดี ($R^2=0.74$) [25] นอกจากนี้การพัฒนา Zappitelli equation ใช้เทคนิค particle-enhanced nephelometric immunoassay (PENIA) ซึ่งเป็นเทคนิคที่มีใช้ในประเทศไทยและเทคนิคนี้ยังเป็นเทคนิคที่ USFDA รับรองให้ใช้ในการตรวจวัดค่า Scys c มาตั้งแต่ปี 2546 [22] อีกทั้งกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการพัฒนา Zappitelli equation เป็นผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาเคมีบำบัดเช่นเดียวกับกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการศึกษา ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกใช้ Zappitelli equation ในการศึกษานี้

โดยสรุปแล้วการประมาณค่า GFR มีประโยชน์ในการกำหนดขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง เนื่องจากยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาส่วนใหญ่มีความเป็นพิษและทำให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงหากได้รับขนาดยาที่สูงเกินไป และ Schwartz equation ที่ใช้อยู่ในปัจจุบันมีข้อจำกัดหลายประการ ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะนำ Zappitelli equation มาใช้ แต่การใช้ Zappitelli equation ต้องมีค่าใช้จ่ายในการตรวจวัดค่า Scys c เพิ่มขึ้น อีกทั้งวิธีการคำนวณซับซ้อน จึงเป็นที่มาของการวิจัยครั้งนี้ในการเปรียบเทียบค่าประมาณการทำงานของไตที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli equation และ Schwartz equation ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งว่ามีความแตกต่างกันอย่างไร

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อหาค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างค่าอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli equation และ Schwartz equation ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง
2. เพื่อหาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างค่าอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli equation และ Schwartz equation ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง
3. เพื่อหาความสอดคล้องระหว่างค่าอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli equation และ Schwartz equation ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง

สมมติฐานของการวิจัย

1. ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างค่าอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli equation และ Schwartz equation มีค่าไม่เกิน 10 มิลลิลิตร ต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

High-dose methotrexate (HDMTX) หมายถึง methotrexate รูปแบบยาน้ำสำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 1000 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิว 1 ตารางเมตร [3, 26]

อาการข้างเคียงที่รุนแรงจากการได้รับยาเคมีบำบัด หมายถึง อาการข้างเคียงที่มี toxicity grade ตั้งแต่ระดับ severe 2 ขึ้นไป ตามเกณฑ์ modified toxicity criteria for cancer chemotherapy ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. 2549 [3]

ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ thyroid function หมายถึง ผู้ป่วยที่แพทย์บันทึกในเวชระเบียนว่าเป็น hypothyroid หรือ hyperthyroid

ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม corticosteroid ขนาดสูง หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับยาเม็ด prednisolone ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิกรัมต่อวัน [14, 27]

ผู้ป่วยมีการทำงานของไตคงที่ (stable renal function) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้นของครีเอตินีนในซีรัมไม่เปลี่ยนแปลงหรือเปลี่ยนแปลงน้อยกว่าร้อยละ 20 ภายในระยะเวลา 1 วัน [5]

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้ข้อมูลความแตกต่างของค่าประมาณการทำงานของไตที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli equation และ Schwartz equation ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง

ศูนย์เวชศาสตร์ทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในบทนี้จะทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องในหัวข้อต่อไปนี้

1. การประมาณการทำงานของไต

- 1.1 อัตราการกรองของโกลเมอรูลัส
- 1.2 การวัดค่า Glomerular Filtration Rates
- 1.3 สมการที่อาศัยค่า serum creatinine ในการประมาณค่าการทำงานของไต

2. Cystatin c

- 2.1 การนำ cystatin c มาใช้เป็นดัชนีบ่งชี้อัตราการกรองของโกลเมอรูลัส
- 2.2 เทคนิคที่ใช้ในการวิเคราะห์ค่า serum cystatin c
- 2.3 ค่ามาตรฐานของ serum cystatin c ในประชากร
- 2.4 ปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งผลกระทบต่อระดับ serum cystatin c
- 2.5 การนำ cystatin c มาใช้ในทางคลินิกในผู้ป่วยผู้ใหญ่
- 2.6 การนำ cystatin c มาใช้ในทางคลินิกในผู้ป่วยเด็ก

3. สมการที่อาศัยค่า serum cystatin c ในการประมาณค่าการทำงานของไต

4. เปรียบเทียบค่า GFR ที่ได้จาก cystatin c based equation และ Schwartz equation

1. การประมาณการทำงานของไต [5]

การประมาณการทำงานของไตมีประโยชน์ในการติดตามสภาวะการทำงานของไตของผู้ป่วยว่าดีขึ้นหรือแย่ลง นอกจากนี้ยังแสดงถึงผลการรักษาว่าได้ผลหรือไม่ รวมถึงใช้เป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยาที่ถูกจัดออกจากร่างกายผ่านทางไตเป็นหลักอีกด้วย และเป็นที่ยอมรับกันว่าค่า GFR เป็นค่ามาตรฐานสำหรับการประมาณการทำงานของไต

1.1 อัตราการกรองของโกลเมอรูลัส (Glomerular Filtration Rates ; GFR) [28]

คือปริมาตรของสารน้ำที่ผ่านกระบวนการกรองออกมาจากไตทั้งสองข้างในหนึ่งหน่วยเวลา โดยทั่วไปนิยมใช้หน่วยเป็นมิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิว 1.73 ตารางเมตร อัตราการกรองในคนแต่ละคนแตกต่างกันแต่ค่อนข้างคงที่ในคนคนนั้น ในผู้ชายมีค่าประมาณ 125 ± 15

มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิว 1.73 ตารางเมตร ผู้หญิงมีค่าประมาณ 110 ± 15 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิว 1.73 ตารางเมตร พบว่าค่าอัตราการกรองเปลี่ยนแปลงไปตามอายุและพื้นที่ผิวของร่างกายในเด็กเล็ก ๆ ค่าจะน้อยเมื่อเทียบกับพื้นที่ผิว และจะเพิ่มขึ้นทีละน้อยจนเป็นปกติเมื่ออายุ 2 ขวบ แล้วจะค่อย ๆ ลดลงอีกในคนสูงอายุ ได้แสดงค่าปกติของ GFR ในทารกแรกเกิดจนถึงอายุ 21 ปี ไว้ในตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 ค่าปกติของ GFR ในทารกแรกเกิดจนถึงอายุ 21 ปี [8]

Age (gender)	Mean GFR \pm SD (mL/min/1.73m ²)
1 week (males and females)	40.6 \pm 14.8
2-8 weeks (males and females)	65.8 \pm 24.8
>8 weeks (males and females)	95.7 \pm 21.7
2-12 years (males and females)	133.0 \pm 27.0
13-21 years (males)	140.0 \pm 30.0
13-21 years (females)	126.0 \pm 22.0

National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease. Evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(Suppl 1):S1-S266. Table 24 (page S56)

1.2 การวัดค่า Glomerular Filtration Rates [6-7, 29]

การประมาณการทำงานของไตโดยการวัด GFR อาศัยหลักการคำนวณค่าการกำจัดสารของไต สารที่นำมาใช้ในการประเมินการทำงานของไตนั้น จะต้องเป็นสารที่กำจัดออกทางไตอย่างสมบูรณ์ โดยไม่เกิดกระบวนการดูดกลับหรือขับออกของสาร จึงจะได้ค่าการทำงานของไตที่ถูกต้อง

คุณสมบัติที่ดีของสารที่นำมาใช้ประเมินการทำงานของไต

1. ขับออกจากร่างกายผ่านทางกรรกรองอย่างอิสระ
2. ไม่เกิดกระบวนการดูดกลับ (reabsorption) หรือขับออก (secretion)
3. ไม่จับกับโปรตีน
4. ไม่เป็นอันตรายต่อร่างกายและไม่รวมกับตัวละลายใด ๆ ในร่างกาย
5. ไม่มีผลต่อการตรวจวัดสมรรถภาพหรือการทำงานของไตโดยวิธีอื่น
6. ตรวจวัดค่าได้ค่อนข้างแน่นอนและสะดวกทั้งในพลาสมาและในปัสสาวะ

ค่าการกำจัดสารของไตโดยสารที่มีคุณสมบัติดังกล่าวข้างต้นนั้นถือว่ามีค่าเท่ากับอัตราการกรอง คำนวณได้ตามสูตรที่ 1 ดังนี้

$$\text{Clearance}_x (\text{เท่ากับ GFR}) = (U_x \times V) / P_x \quad \dots\dots\dots \text{สูตร(1)}$$

โดยที่ ; กำหนด x แทนสารที่มีคุณสมบัติเหมาะสมที่นำมาใช้ประเมินการทำงานของไต
 Clearance_x = ค่า clearance ของสาร x หน่วยเป็นมิลลิลิตรต่อนาที (mL/min)
 U_x = ความเข้มข้นของสาร x ในปัสสาวะ หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dL)
 V = ปริมาณของปัสสาวะต่อเวลา หน่วยเป็นมิลลิลิตรต่อนาที (mL/min)
 P = ความเข้มข้นของสาร x ในเลือด หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dL)

สารที่มีคุณสมบัติที่ดีสำหรับนำมาใช้ในการประมาณการทำงานของไตโดยการวัด GFR แบ่งออกเป็น 2 ประเภทได้แก่ exogenous และ endogenous substance สารในกลุ่ม exogenous substance คือ สารที่ไม่พบในร่างกายมี อินนูลิน, contrast media, radioisotope เป็นต้น อินนูลิน (inulin) [7, 29] เป็นสารจำพวก fructose polymer มีน้ำหนักโมเลกุล 5,000 ดาลตัน แต่การตรวจวัดโดยอาศัย inulin ยุ่งยาก เสียเวลาและค่าใช้จ่ายสูง เนื่องจากต้องฉีดสารผ่านทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องและต้องใส่สายสวนปัสสาวะเพื่อให้ทราบปริมาณที่แน่นอน การวัด inulin clearance จึงไม่นิยมใช้ในทางปฏิบัติ อย่างไรก็ตามการวัด inulin clearance ยังคงเป็น gold standard ในการหาค่า GFR เนื่องจากถูกกรองอย่างอิสระ โดยไม่ผ่านกระบวนการดูดกลับหรือขับออก สาร non-radiolabelled contrast media และสาร radioisotope [7, 29] ได้แก่ iohexol, ^[125I]iothalamate, ^[51Cr]EDTA และ ^[99Tcm]DTPA โดยใช้หลักการขจัด (excrete) ของสารเหล่านี้ผ่านทางไต แต่ขั้นตอนยุ่งยากและค่าใช้จ่ายสูงจึงไม่นิยมใช้ในทางปฏิบัติ

ส่วน endogenous substance คือ สารที่พบได้ในร่างกายมนุษย์ เช่น ยูเรีย ครีอาตินีน ยูเรีย (urea) [29] แม้ว่ายูเรียจะละลายน้ำได้ดีและสามารถกรองผ่านโกลเมอรูลัสได้อย่างอิสระ แต่การวัดค่ายูเรียในเลือด (blood urea nitrogen; BUN) ไม่เหมาะสำหรับการใช้หา glomerular filtration rate เนื่องจากระดับ BUN ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ได้แก่ การรับประทานอาหารจำพวก โปรตีน, hemorrhage, trauma, corticosteroid และในผู้ป่วยโรคตับ นอกจากนี้ปริมาณ BUN ที่กรองผ่าน glomerular จะถูกดูดซึมกลับบริเวณ proximal tubules ร้อยละ 40 -50 ทำให้ค่า BUN ที่ได้ไม่สัมพันธ์กับค่า GFR ครีอาตินีน (creatinine) [5, 7, 30] มีน้ำหนักโมเลกุล 113 ดาลตัน เกิดจากการสลายของครีอาตินและครีอาตินฟอสเฟตทั้งหมดในร่างกายซึ่งส่วนใหญ่จะอยู่

ในกล้ามเนื้อ การใช้ค่าครีอาตินีนในเลือด (serum creatinine; Scr) เพียงค่าเดียวในการประมาณค่า GFR ก็ไม่ใช่วิธีการที่เหมาะสม เนื่องจากระดับ serum creatinine ขึ้นกับปัจจัยต่าง ๆ เช่น มวลกล้ามเนื้อ เพศ อายุ เชื้อชาติ ยาบางชนิด โดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยเด็กมีปริมาณกล้ามเนื้อน้อย ทำให้มีการสร้างครีอาตินีนน้อย และระดับ serum creatinine จะต่ำกว่าที่ควรจะเป็น ทำให้การประมาณค่า GFR สูงกว่าความเป็นจริง ได้แสดงปัจจัยที่มีผลต่อค่า serum creatinine ไว้ในตารางที่ 2.2

นอกจากครีอาตินีนจะถูกขจัดออกจากร่างกายทาง glomerular filtration แล้วยังมีการขับออกทาง tubular secretion ด้วย ในภาวะที่การทำงานของไตเป็นปกติครีอาตินีนถูกขับออกทาง tubular secretion ประมาณร้อยละ 10 ของปริมาณที่ถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัส

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) ที่มีการทำงานของไตลดลงอย่างมาก (moderate to severe renal function) ร่างกายจะปรับตัวโดยการเพิ่มการขับครีอาตินีนทางท่อไต ผู้ป่วยจึงมี serum creatinine อยู่ในระดับปกติทั้งที่ GFR ต่ำกว่าปกติ ดังนั้นการใช้ค่า creatinine clearance ทำนายค่า GFR ของผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงอาจไม่เที่ยงตรงได้

สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเป็นปกติค่า creatinine clearance สามารถนำมาใช้ประมาณค่า GFR ได้เป็นอย่างดี ได้แสดงสูตรการคำนวณค่า creatinine clearance จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงตามสูตรที่ 2 ดังนี้ [5]

$$\text{Creatinine clearance (CrCl)} = (U_{cr} \times V) / (S_{cr} \times t) \quad \dots\dots\dots \text{สูตร(2)}$$

โดยที่ ; CrCl = ค่า clearance ของครีอาตินีน หน่วยเป็นมิลลิลิตรต่อนาที (mL/min)
 U_{cr} = ความเข้มข้นของครีอาตินีนในปัสสาวะ หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dL)
 V = ปริมาณของปัสสาวะ หน่วยเป็นมิลลิลิตร (mL)
 S_{cr} = ความเข้มข้นของครีอาตินีนในเลือด หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dL)
 t = ระยะเวลาในการเก็บปัสสาวะ หน่วยเป็นนาที (min)

การวัดค่า CrCl โดยการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงนั้น ไม่สะดวก ต้องใช้เวลานานและมักเกิดปัญหาการเก็บปัสสาวะไม่ครบโดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก นอกจากนี้ปริมาณครีอาตินินที่ขับออกทางปัสสาวะในแต่ละวันมีความผันแปร และการตรวจวัดความเข้มข้นของครีอาตินินในซีรัมในห้องปฏิบัติการด้วย Jaffe' s method จะประมาณค่าความเข้มข้นของครีอาตินินในซีรัมได้สูงเกินกว่าความเป็นจริงประมาณร้อยละ 10 อันเป็นผลมาจากสารรบกวนที่อยู่ในซีรัม ด้วยเหตุผลต่าง ๆ ที่กล่าวมาข้างต้น ส่งผลให้ค่า CrCl ที่ได้จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงมีความคลาดเคลื่อนจึงทำให้วิธีนี้ไม่เป็นที่นิยม

ส่วน endogenous substance ตัวใหม่ ๆ ที่มีการนำมาใช้เป็นตัวชี้วัดการทำงานของไต มี β 2-microglobulin, cystatin c เป็นต้น β 2-microglobulin [7, 31] เป็นสารที่ถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัสโดยอิสระและถูกดูดกลับที่ tubular cell มากกว่าร้อยละ 99.9 ความเข้มข้นของ β 2-microglobulin ในเลือดคงที่ไม่ขึ้นกับเพศ มวลกล้ามเนื้อ แต่อย่างไรก็ตามมีปัจจัยที่ทำให้ระดับ β 2-microglobulin ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะอักเสบหรือมีภาวะของมะเร็งบางชนิด แต่เนื่องจากเทคนิคการวิเคราะห์ยังไม่แพร่หลายและค่าใช้จ่ายในการตรวจวัดค่อนข้างสูงจึงยังไม่เป็นที่นิยม Cystatin c [7, 31] เหมาะสมที่จะนำมาใช้วัดการทำงานของไตได้เนื่องจากเป็นโปรตีนขนาดเล็กที่ถูกสร้างขึ้นมาจากนิวเคลียสของเซลล์ภายในร่างกายในอัตราที่คงที่และถูกขจัดออกจากร่างกายผ่านทางกรรกรองอย่างอิสระโดยไม่ผ่านกระบวนการขับออก นอกจากนี้อัตราการสร้าง cystatin c ไม่ขึ้นกับเพศ อายุ มวลกล้ามเนื้อ ภาวะอักเสบหรือภาวะ malignancies [12] ค่า serum cystatin c เป็นตัวชี้วัดที่ดีเนื่องจากมี sensitivity สูง ปัจจุบันได้มีการนำค่า serum cystatin c มาใช้ในทางคลินิก ซึ่งจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป

ตารางที่ 2.2 ปัจจัยที่มีผลต่อค่า serum creatinine [8]

ปัจจัย	ผลต่อระดับScr	กลไก
โรคไต	เพิ่มขึ้น	การทำงานของไตลดลง
มวลกล้ามเนื้อลดลง	ลดลง	ลดการสร้าง creatinine (พบได้ในเด็ก, เพศหญิง, ผู้สูงอายุ)
การรับประทานอาหารจำพวกเนื้อสัตว์	เพิ่มขึ้น	เพิ่มการสร้าง creatinine ชั่วคราว
ภาวะทุพโภชนาการ	ลดลง	ลดการสร้าง creatinine เนื่องจากมวลกล้ามเนื้อลดลง และรับประทานอาหารจำพวกเนื้อสัตว์ลดลง
ภาวะ ketoacidosis	เพิ่มขึ้น	Positive interfere กับ picric acid ในวิธีการวัดค่า Scr
ยา	เพิ่มขึ้น	ยับยั้ง tubular secretion ของ creatinine
		Trimethoprim Cimetidine High dose salicylates Triametrine Spironolactone Amiloride Probenecid Pyrimethamine
ยา/สารในเลือด	เพิ่มขึ้น	Positive interfere กับ iminohydrolase และ picric acid ในการวัดค่า Scr ด้วย Jaffe' s method
		Flucytosine Some cephalosporins Ketones, ketoacids Ascorbic acid Uric acid Glucose Plasma proteins Bilirubin Fatty acids, Urea

National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease. Evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(Suppl 1): S1-S266. Table 24

1.3 สมการที่อาศัยค่า serum creatinine ในการประมาณค่าการทำงานของไต

จากข้อจำกัดของการใช้ค่า Scr โดยตรงและการคำนวณค่า CrCl จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ทำให้การคำนวณค่า CrCl โดยใช้สมการเป็นที่นิยมและยอมรับมากกว่าในปัจจุบันเนื่องจากเป็นวิธีที่ง่ายและสะดวกรวดเร็ว มีหลายสมการถูกพัฒนาขึ้นเพื่อใช้ประมาณการทำงานของไตในผู้ใหญ่และเด็ก โดย K/DOQI แนะนำให้ใช้ Cockcroft-Gault equation หรือ Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation (แบบ full หรือ abbreviated) ในการประมาณค่า GFR สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป และให้ใช้ Schwartz equation หรือ Counahan-Barratt equation ในการประมาณค่า GFR สำหรับผู้ป่วยเด็กที่มีอายุระหว่าง 1-18 ปีและสมการที่ได้รับการยอมรับและใช้กันอย่างแพร่หลายที่สุดในผู้ป่วยเด็กคือ Schwartz equation เนื่องจากสูตรคำนวณไม่ยุ่งยาก และมีการศึกษาเพื่อทดสอบความถูกต้องและพบว่าสมการนี้สามารถใช้ทำนาย GFR ได้ดีในช่วง GFR ระหว่าง 20-60 mL/min/1.73m² [12] ผู้วิจัยได้รวบรวมสมการที่อาศัยค่า serum creatinine ในการประมาณค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยเด็กไว้ในตารางที่ 2.3

แม้ Schwartz equation จะเป็นที่นิยมใช้อย่างกว้างขวาง แต่หลายการศึกษาพบว่าค่าที่ได้จาก Schwartz equation ไม่แม่นยำ โดยเฉพาะในช่วง GFR < 20 mL/min/1.73m² ค่าที่ได้จากสมการของ Schwartz จะสูงเกินความเป็นจริงมากกว่าร้อยละ 90 และ Schwartz equation ไม่เหมาะสมในการประมาณค่า GFR ของผู้ป่วยที่มีค่าระหว่าง 60 - 90 mL/min/1.73m² หรือที่เรียกว่าช่วง creatinine blind range [12]

ตารางที่ 2.3 สมการที่อาศัยค่า serum creatinine ในการประมาณค่าการทำงานของไต
ในผู้ป่วยเด็ก

ชื่อสมการ(ปีพ.ศ.) จำนวนตัวอย่าง	การศึกษา*	สูตรคำนวณ
Schwartz (2519) N=223 [32]	32	$CrCl(mL/min/1.73 m^2) = [k \times height(cm)] / [Scr (mg/dL)]$; k = 0.33 in Low birth weight, 0.45 in full term < 1 yr 0.55 for children 2 and 12 yr and female adolescents 0.70 for male adolescents >12 yr
Counahan (2519) N=103 [33]	9	$GFR (mL/min/1.73 m^2) = \frac{0.43 \times height(cm)}{Scr (mg/dL)}$
Shull (2521) N= 89 [34]	5	$CrCl (mL/min/1.73 m^2) = \frac{[(0.035 \times Age) + 0.236] \times 100}{Scr (mg/dL)}$
Traub (2523) N=122 [35]	4	$CrCl (mL/min/1.73 m^2) = \frac{0.48 \times height(cm)}{Scr (mg/dL)}$
Ghazali (2517) N=54 [36]	4	$CrCl (mL/min/1.73 m^2) = \frac{10.6 \times (15.4 + (0.46 \times age)) \times weight}{[Scr (mmol/L) \times BSA]}$
Morris(2525) N= 163 [37]	≤ 3	$GFR (mL/min/1.73 m^2) = 4000 \times height(m) / Scr(mmol/L)$
Paap (2538) N=22 [9]	≤ 3	$CrCl (mL/min/1.73 m^2) = 4600 \times height(m) / [Scr(mmol/L) - 3.6]$
Rudd (2523) N=68 [38]	≤ 3	For males, $CrCl (mL/min) = weight \times (11.173 + (0.879 \times age)) \times 0.12 / [Scr(mmol/L)/88.4] \times BSA$ For females, $CrCl (mL/min) = weight \times (10.106 + (0.795 \times age)) \times 0.12 / [Scr(mmol/L)/88.4] \times BSA$
Dechaux (2521) [39]	≤ 3	$CrCr (mL/min) = [46 \times height (m) / SCr (mmol/L)] - 3.6$
Van den Anker(2538) (pre-term infants) [39]	≤ 3	$GFR (mL/min) = 0.29 + 40 / Scr(mmol/L)$

* หมายถึง จำนวนการศึกษาที่มีการนำสมการนั้น ๆ ไปใช้อ้างอิง

จากการศึกษาเพื่อทดสอบความถูกต้องของ Schwartz equation พบว่า Schwartz equation จะให้ค่าประมาณ GFR สูงกว่าค่า GFR ที่ได้จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงและค่า plasma clearance ของ inulin, ^{125}I iothalamate, $^{99\text{Tcm}}$ DTPA อย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตอยู่ในช่วง moderate to severe ผู้วิจัยได้รวบรวมค่าความถูกต้องและความคลาดเคลื่อนของ Schwartz equation ไว้ในตารางที่ 2.4

ตาราง 2.4 ค่าความถูกต้องและความคลาดเคลื่อนของ Schwartz equation

Study (year)	No. Patients (Age)	GFR Method	Formulae Tested	Results
Waz (2536) [8]	N=70	DTPA	Schwartz	- Accuracy within 30%=56% - Accuracy within 50%=73% - Bias = 20%
Paap (2538) [9]	N=22 (7-16 ปี)	24-CrCl	Schwartz	- CrCl >100 mL/min/1.73m ² overestimate 13.6% - CrCl 30-100 mL/min/1.73m ² overestimate 29.5% - CrCl <30ml/min/1.73m ² overestimate 119 %
Seikaly (2539) [10]	N=133 (1-18 ปี)	iothalamate	Schwartz	- GFR >50 mL/min/1.73 m ² overestimate 10.3% - GFR ≤50 mL/min/1.73 m ² overestimate 90.3% - Accuracy within 30%=53% - Accuracy within 50%=74%
Pierrat (2546)[40]	N=198 (3-19 ปี)	inulin	Schwartz	- Bias (Mean)= +20 (mL/min/1.73m ²) - 95%LOA=-20% to +20%
Filler (2546)[41]	N=536 (1-18 ปี)	DTPA	Schwartz	- Bias (Mean)= +11% - 95% LOA= -37% to +58%
Mattmann (2549)[41]	N=86 (2-20 ปี)	DTPA	Schwartz	- Bias (Mean)= +18% - 95% LOA= -39% to +31%
Zappitelli (2549)[41]	N=65 (2-21 ปี)	iothalamate	Schwartz	- Bias (Mean)= +7% - 95% LOA= -42% to +56%

และจากเหตุนี้ทำให้มีการศึกษาเพื่อหาตัวชี้วัดการทำงานของไตตัวใหม่ และนำมาใช้สร้างสมการเพื่อทำนายค่า GFR ให้ได้ค่าที่ถูกต้องและแม่นยำ และในปัจจุบันพบว่าค่า cystatin c มีคุณสมบัติที่เหมาะสมสามารถเป็นตัวชี้วัดการทำงานของไตได้

2. Cystatin c [42-43]

Cystatin c เป็นโปรตีนขนาดเล็ก (low molecular weight proteins) ประกอบด้วย 122 amino acids มีมวลโมเลกุล 13,343 ดาลตัน (13.3 kDa) cystatin c ถูกค้นพบครั้งแรกในปี พ.ศ.2504 โดย Jorgen Clausen แต่เดิมรู้จักกันในชื่อ inter alia γ -trace, post- γ -globulin, gamma-CSF ต่อมาในปี พ.ศ. 2524 Grubb และ Lofberg สามารถหา amino acid sequence ในมนุษย์ได้สำเร็จ cystatin c จัดอยู่ในแฟมิลีที่ 2 ของ human cystatin superfamily โดยออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cysteine proteinase

2.1 การนำ cystatin c มาใช้เป็นดัชนีบ่งชี้อัตราการกรองของโกลเมอรูลัส [42-47]

ค่า cystatin c มีคุณสมบัติเหมาะสมในการเป็นตัวชี้วัดการทำงานของไตเนื่องมาจาก

- (1) Cystatin c เป็นโปรตีนขนาดเล็กที่ถูกสร้างจากนิวเคลียสของเซลล์ทุกเซลล์ในร่างกายในอัตราคงที่
- (2) Cystatin c ถูกกรองอย่างอิสระผ่านโกลเมอรูลัสและถูกดูดกลับเกือบทั้งหมด ก่อนจะถูกสลายโดยกระบวนการ catabolised ที่บริเวณ proximal tubule โดยไม่เกิดกระบวนการขับออก
- (3) ระดับความเข้มข้นของ cystatin c ในซีรัมไม่ขึ้นกับเพศ อายุ ความสูง ภาวะโภชนาการการ มวลกล้ามเนื้อ ภาวะอักเสบหรือภาวะ malignancies
- (4) ระดับ cystatin c ในซีรัมมี sensitivity สูงสามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้สภาวะการทำงานของไตที่ลดลงในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ ได้ดีกว่า serum creatinine และ low molecular weight proteins ตัวอื่น ๆ โดยเฉพาะในช่วง GFR 70 - 90 mL/min/1.73m² [12]

2.2 เทคนิคที่ใช้ในการวิเคราะห์ค่า serum cystatin c [42, 44]

วิธีการวิเคราะห์ค่า serum cystatin c เริ่มพัฒนามาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2522 ได้แก่ radio immuno assay (RIA), fluorescent และ enzymatic immuno assays แต่วิธีการเหล่านี้ไม่แพร่หลายนักเพราะไม่สามารถตรวจวัดค่า serum cystatin c ในความเข้มข้นต่ำ ๆ ได้ และระยะเวลาที่ใช้ในการตรวจวิเคราะห์ค่อนข้างนาน

ปัจจุบันวิธีวิเคราะห์ที่ได้รับความนิยมได้แก่ particle-enhanced immuno-turbidimetric (PETIA) method ที่พัฒนาโดยบริษัท DAKO Glostrup ประเทศเดนมาร์กในปี พ.ศ. 2537 และ particle-enhanced immuno-nephelometric (PENIA) method ที่พัฒนาโดยบริษัท Dade Behring Marburg ประเทศเยอรมันนี ในปี พ.ศ. 2540

ทั้ง PETIA และ PENIA method มีข้อดีคือ รวดเร็ว ความแม่นยำสูง ขั้นตอนการวิเคราะห์ไม่ยุ่งยาก แต่อย่างไรก็ตามมีข้อมูลแสดงว่าผลการวิเคราะห์อาจเป็น false positive ได้หากผู้ป่วยมีระดับ rheumatoid factor สูง นอกจากนี้หากผู้ป่วยมีความเข้มข้นของบิลิลิรูบินมากกว่า 700 mmol/L จะรบกวนการวิเคราะห์ด้วย PETIA method ส่งผลให้ค่าที่ได้สูงกว่าความเป็นจริง

ค่า reference standard ที่ได้จากการวิเคราะห์ทั้ง 2 วิธีนั้นมีความแตกต่างกัน โดยค่าที่ได้จากการวิเคราะห์โดยใช้ PETIA method จะให้ค่าสูงกว่าค่าที่ได้จากการวิเคราะห์โดยใช้ PENIA method ประมาณร้อยละ 20 - 30

ในปี พ.ศ. 2546 USFDA ได้รับรองให้ PENIA method เป็นเทคนิคมาตรฐานที่ใช้สำหรับการตรวจวัดค่า serum cystatin c

สำหรับการวิจัยนี้ได้ส่งตัวอย่างเลือดไปวิเคราะห์ที่โรงพยาบาลรามาริบัติ ซึ่งใช้ PENIA method ในการวิเคราะห์

2.3 ค่ามาตรฐานของ serum cystatin c ในประชากร [42, 48-55]

ค่า serum cystatin c ในเด็กแรกเกิดจะมีค่าสูง เนื่องจากการทำงานของไตยังพัฒนาไม่เต็มที่ และระดับ serum cystatin c จะค่อย ๆ ลดลงและมีค่าคงที่โดยไม่ขึ้นกับอายุหลังจาก 2 ปี ซึ่งจะมีค่าเทียบเท่าในผู้ใหญ่ และเมื่ออายุมากกว่า 50 ปี ระดับ serum cystatin c จะเพิ่มสูงขึ้น เนื่องมาจากการทำงานของไตที่ลดลง

สำหรับค่า reference range ของโรงพยาบาลรามาริบัติที่ใช้อ้างอิงในการวิจัยครั้งนี้มีค่าเท่ากับ 0.53-0.95 mg/L ได้แสดงค่ามาตรฐานของ serum cystatin c ในประชากรไว้ในตารางที่ 2.5

ตารางที่ 2.5 ค่ามาตรฐานของ serum cystatin c ในประชากร [42]

Chew, J., et al. Cystatin c – a paradigm of evidence based laboratory medicine. *Clin Biochem Rev* 29 (2008): 47-62.

Study(ปีพ.ศ.)	Method	CV (%)	Age range	Sample size	Reference range (mg/L)
Cataldi(2542)	PETIA	NS*	24 hours	78	1.40 – 2.92
			72 hours	78	1.05 – 2.47
			120 hours	78	0.97 – 2.19
Bökenkamp (2541)	PETIA	1–6	1 – 3 days	23	2.16
			3 – 30 days	14	2.02
			2 – 4 months	13	1.59
			4 – 12 months	8	1.34
			Ped (1–18 yrs)	200	0.70–1.38
Finney(2543)	PENIA	2.6	24 – 36 weeks	30	0.43 – 2.77
			0 – 1 year	79	0.59 – 1.97
			Ped (1–17 yrs)	182	0.50–1.27
Harmoinen(2543)	PETIA	NS*	25 – 37 weeks	58	1.34 – 2.57
			38 – 40 weeks	50	1.36 – 2.23
			9 days – 1 year	65	0.75 – 1.87
			1 – 3 years	72	0.68 – 1.60
			3 – 16 years	162	0.51 – 1.31
Norlund(2540)	PETIA	2–7	Adult (20–50 yrs)	242	0.70–1.21
			Adult (>50 yrs)		0.84–1.55
Erlandsen(2541)	PETIA	2–8	Adult	270	0.54–1.21
Finney (2543)	PENIA	NS*	Adult (19-49 yrs)	258	0.53–0.92
			Adult (50-67 yrs)	51	0.58–1.02
Finney (2542)	PENIA	3–5	Adult (60-79 yrs)	398	0.93–2.68
			Adult (>80 yrs)		1.07–3.35

PENIA = particle-enhanced nephelometric immunoassay, PETIA = particle-enhanced turbidimetric immunoassay

* NS= not specified

2.4 ปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งผลกระทบต่อระดับ serum cystatin c

จากการศึกษาพบว่านอกเหนือจากการทำงานของไต ยังมีปัจจัยที่มีผลต่อระดับ serum cystatin c ได้แก่ การได้รับยากลุ่ม corticosteroid ในขนาดสูงและผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ thyroid function

ในปี พ.ศ. 2546 Fricker และคณะ [42] ได้ศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับ serum cystatin c และ serum creatinine ในผู้ป่วย hypothyroidism และ hyperthyroidism ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย hypothyroidism มีระดับ serum cystatin c ลดลงในทางกลับกันผู้ป่วย hyperthyroidism จะมีระดับ serum cystatin c เพิ่มสูงขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย euthyroid นอกจากนี้การศึกษาของ Fricker ยังพบการเปลี่ยนแปลงของระดับ serum cystatin c ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไทรอยด์ฮอร์โมนโดยที่ยังไม่แสดงอาการ (subclinical hypo- and hyperthyroidism) โดยพบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับ serum cystatin c ในผู้ป่วยไทรอยด์ที่แสดงอาการและในผู้ป่วย subclinical คิดเป็นร้อยละ 30 และร้อยละ 15 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย euthyroid

ในปี พ.ศ. 2544 Rich และคณะ [27] ได้ศึกษาผลของ glucocorticoid ต่อระดับ serum cystatin c ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 73 ราย โดยแบ่งเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับ cyclosporine, ผู้ป่วยที่ได้รับ cyclosporine ร่วมกับ azathioprine, ผู้ป่วยที่ได้รับ cyclosporine และ/หรือ azathioprine ร่วมกับ low dose steroid (ยาเม็ด prednisolone ขนาดน้อยกว่า 10 mg/day), ผู้ป่วยที่ได้รับ cyclosporine และ/หรือ azathioprine ร่วมกับ high dose steroid (ยาฉีด methylprednisolone 500 mg) ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา steroid ร่วมด้วยจะมีระดับ serum cystatin c ที่สูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา steroid โดยกลุ่มที่ได้รับ high dose steroid จะมีระดับ serum cystatin c สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ low dose steroid อย่างมีนัยสำคัญ ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาในปี พ.ศ. 2538 ของ Bjarnadottir [42] ที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา dexamethasone จะมีระดับ serum cystatin c เพิ่มสูงขึ้นมากกว่าร้อยละ 80 โดย Bjarnadottir ตั้งข้อสมมติฐานไว้ว่ายา dexamethasone จะไปกระตุ้น HeLa cells (เซลล์ชนิดแรกของมนุษย์ที่สามารถนำมาเพาะเลี้ยงได้) ส่งผลให้ระดับ serum cystatin c เพิ่มสูงขึ้น

ถึงแม้ผลการศึกษาก็จะแสดงว่า steroid มีผลทำให้ระดับ serum cystatin c เพิ่มขึ้น และทำให้การประมาณค่า GFR ต่ำกว่าความเป็นจริง แต่อย่างไรก็ตามพบว่า serum cystatin c ยังคงมีความแม่นยำเพียงพอในการประมาณค่า GFR ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา steroid ร่วมด้วย [27] ซึ่งเหตุนี้จึงเป็นที่มาของการศึกษาเพื่อหาค่า reference interval สำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ หรือผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ ที่จำเป็นต้องได้รับยา steroid ต่อไป

2.5 การนำ cystatin c มาใช้ในทางคลินิกในผู้ป่วยผู้ใหญ่ [42, 44, 56]

มีการศึกษาถึงการนำ serum cystatin c เพื่อเป็นตัวชี้วัดการทำงานของไตในผู้ป่วยผู้ใหญ่กลุ่มต่าง ๆ ได้แก่ ผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังในระดับความรุนแรงต่าง ๆ กัน ผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ ผู้ป่วยโรคตับขั้นรุนแรง ผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2 ผู้ป่วยโรคมะเร็ง ผู้ป่วยที่ได้รับยา cisplatin ผู้ป่วยโรคระบบประสาทและกล้ามเนื้อ ผู้ป่วยตั้งครรภ์ ผลการศึกษาล้วนพบว่าคุณค่า serum cystatin c มีความแม่นยำและมีระดับความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับค่า plasma clearance ของ inulin, ^[125I]iothalamate, ^[99Tcm]DTPA และ ^[51Cr]EDTA มากกว่าค่า serum creatinine แต่ในบางการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างค่า serum cystatin c และ ค่า serum creatinine สำหรับใช้เป็นตัวชี้วัดการทำงานของไต ผู้วิจัยได้รวบรวมการศึกษานำ cystatin c มาใช้ในทางคลินิกในผู้ป่วยผู้ใหญ่ไว้ในตารางที่ 2.6

นอกจากนี้แล้วในปี พ.ศ. 2545 Dhamidharka และคณะ [57] ได้ทำการวิเคราะห์ผลการศึกษา (meta-analysis) จำนวน 46 การศึกษา ที่ทำการเปรียบเทียบความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง (linear correlation) และพื้นที่ใต้กราฟ (ROC-plot AUC) ระหว่างค่า serum cystatin c และ serum creatinine กับค่า plasma clearance ของ inulin, ^[125I]iothalamate, ^[99Tcm]DTPA และ ^[51Cr]EDTA ในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ ผลการศึกษพบว่าค่า serum cystatin c มีความถูกต้องแม่นยำมากกว่า serum creatinine อย่างมีนัยสำคัญ โดยค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของค่า serum cystatin c และค่า serum creatinine กับค่า plasma clearance ของ inulin, ^[125I]iothalamate, ^[99Tcm]DTPA และ ^[51Cr]EDTA มีค่าเท่ากับ 0.816 และ 0.742 ตามลำดับ และค่า ROC-plot AUC มีค่าเท่ากับ 0.926 และ 0.873 ตามลำดับ

ตารางที่ 2.6 การนำ cystatin c มาใช้ในทางคลินิกในผู้ป่วยผู้ใหญ่ [11, 56, 58-61]

Pop ⁿ	Gold standard	Assay Cys	N	Impaired clearance definition (mL/min)	Statistic test	Best estimator	Study (Year)
CKD	DTPA	PENIA	110	ND	Correlation, ROC	Scr =CysC	Donadio (2544)
CKD	lothalamate	PENIA	146	ND	Correlation, ROC	CysC	Hoek (2546)
CKD	lohexol	PETIA	51	<80	Correlation, Sensitivity	CysC	Kyhse(2537)
CKD	lothalamate	PENIA	61	<88	ROC	Scr=CysC	Coll(2543)
CKD	CrCl	PENIA	226	<83	Sensitivity	CysC	Herget(2543)
CKD	Inulin	PENIA	62	< 70	Correlation Sensitivity, ROC	CysC	Woitaa (2544)
CKD	DTPA	PENIA	51	< 68	Correlation, ROC	CysC	Xia (2547)
RTX	lohexol	PETIA	125	< 60	Correlation Sensitivity, ROC	CysC	Christenson(2546)
RTX	Inulin	PENIA	60	< 90	Correlation, Sensitivity	CysC	Daniel(2547)
RTX	EDTA	PENIA	25	<80	Correlation	CysC	Le Bricon(2543)
RTX	CrCl	PENIA	110	<80	Sensitivity, ROC	CysC= Scr	Herget(2543)
RTX	DTPA	PENIA	32	ND	Correlation	CysC	Filler(2545)
Mixed	DTPA	PENIA	60	ND	Correlation, ROC	CysC= Scr	Donadio (2546)
Mixed	EDTA	PETIA	112	ND	Correlation, ROC	CysC	Harmoinen(2546)
Mixed	EDTA	PETIA	206	<70	Correlation, Sensitivity	CysC	Newman (2537)
Diabetes	EDTA	PETIA	47	<80	Correlation, ROC	CysC	Harmoinen(2542)
Cirrhosis	Inulin	PENIA	44	<90	Correlation, Sensitivity	CysC	Woitaa(2543)
Elderly	Inulin	PENIA	41	<96	Correlation	CysC	Fliser(2544)
HRS	DTPA	PETIA	40	NS	Correlation, Sensitivity	CysC	El agroudy (2547)
RA	CrCl	PENIA	56	<90	Sensitivity	CysC	Mangge(2543)
CA	EDTA	PETIA	72	<78	Correlation, ROC	CysC	Stabuc(2543)
Liver TX	EDTA	PENIA	62	ND	Correlation, ROC	CysC	Samyn (2548)
Illness	CrCl	PENIA	50	ND	Correlation, ROC	CysC	Villa(2548)
SCI	EDTA	PENIA	31	ND	Correlation, ROC	CysC	Thomassen(2545)

Popⁿ = population; Scr = serum creatine; CrCl = creatinine clearance; CysC = serum cystatin C; ROC=receiver operating curve

ND = not done; NS= not specified; DTPA= diethyl triamine pentaacetic acid; EDTA= ethylene diamine tetraacetic acid

PENIA = particle-enhanced nephelometric immunoassay; PETIA = particle-enhanced turbidimetric immunoassay

CKD = chronic kidney disease; RTX = renal transplant recipients; Mixed= various renal pathologies; HRS= hepatorenal

syndrome; RA=rheumatoid arthritis; CA = cancer patients; Liver TX = liver transplant recipients; SCI= Spinal cord injury

2.5.1 ผู้ป่วยสูงอายุ [42]

ในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป ระดับ GFR จะเริ่มลดลงเฉลี่ยปีละ 1 mL/min/1.73 m² ส่งผลให้การขจัดยาออกทางไตในผู้ป่วยสูงอายุลดลง ดังนั้นการประเมินสภาวะการทำงานของไตเพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสมจึงมีความจำเป็น ทั้งนี้เพื่อลดการสะสมของยาและความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ

การใช้ค่า serum creatinine ไม่เหมาะสม เพราะในผู้สูงอายุจะมีมวลกล้ามเนื้อที่ลดลง ทำให้การสร้าง creatinine ลดลง ระดับ serum creatinine จึงมีค่าน้อย ทำให้การประมาณค่า GFR ที่ได้สูงกว่าความเป็นจริง ดังนั้นการใช้ค่า serum cystatin c จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจากระดับ serum cystatin c ไม่ขึ้นกับมวลกล้ามเนื้อ ดังแสดงให้เห็นในผลการศึกษาของ Fliser [56] ในตารางที่ 2.6

2.5.2 ผู้ป่วยตั้งครรภ์ [42]

มีการศึกษาถึงการใช้ค่า serum cystatin c ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่มีภาวะ pre-eclampsia ซึ่ง pre-eclampsia เป็นภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายที่พบได้ในหญิงตั้งครรภ์ โดยค่า GFR ของผู้ป่วยจะค่อย ๆ ลดลง ผลการศึกษาของ Strevens [42] พบว่าระดับ serum cystatin c ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับระดับการทำงานของไตที่ลดลงในผู้ป่วย pre-eclampsia

2.5.3 ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง [11, 56]

มีหลายการศึกษาทำการเปรียบเทียบ correlation, ROC-plot AUC และ sensitivity ระหว่างค่า serum cystatin c และค่า serum creatinine กับ plasma clearance ของ inulin, ^[125I]iothalamate และ ^[99Tcm]DTPA ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีระดับการทำงานของไตต่าง ๆ กัน ผลการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าค่า serum cystatin c เป็นตัวชี้วัดการทำงานของไตได้ดีกว่า serum creatinine ขณะที่บางการศึกษาพบว่า serum cystatin c และ serum creatinine สามารถเป็นตัวชี้วัดการทำงานของไตได้ดีไม่แตกต่างกัน ทั้งนี้เนื่องมาจาก serum cystatin c จะเป็นประโยชน์เหนือกว่า serum creatinine อย่างชัดเจนในช่วง GFR 60-90 mL/min/1.73 m² หรือที่เรียกว่า “creatinine-blind range” ส่วนในช่วง GFR ที่ต่ำกว่า 60 mL/min/1.73 m² ทั้งค่า serum cystatin c และ serum creatinine สามารถเป็นตัวชี้วัดการทำงานของไตได้ดีไม่ต่างกัน

2.5.4 ผู้ป่วยปลูกถ่ายไต [42]

ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำเป็นต้องได้รับการติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด เพื่อที่จะสามารถบ่งชี้การเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตได้อย่างรวดเร็ว ในปีพ.ศ. 2541 ได้เริ่มมีการศึกษาถึงการใช้ค่า serum cystatin c เป็นตัวชี้วัดและติดตามการทำงานของไตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต และพบว่าค่า serum cystatin c มีความสัมพันธ์กับค่า GFR มากกว่าค่า serum creatinine ($r=0.879$ และ 0.784 ตามลำดับ) [11] นอกจากนี้ค่า serum cystatin c ยังเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่เกิดการ acute reject ได้เร็วกว่า serum creatinine [42]

ในปีพ.ศ.2544 Risch และคณะ [27] ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบ correlation, ROC-plot AUC และค่า sensitivity ระหว่างค่า serum cystatin c และค่า serum creatinine กับค่า plasma clearance ของ ^[125I]iothalamate ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 85 ราย ผลการศึกษาพบว่า serum cystatin c มีความสัมพันธ์กับค่า plasma clearance ของ ^[125I]iothalamate มากกว่า serum creatinine นอกจากนี้ serum cystatin c ยังมีความไวมากกว่า serum creatinine ในการบ่งชี้การทำงานของไตที่ลดลง ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับหลายการศึกษาดังแสดงไว้ในตารางที่ 2.6

เป็นที่ทราบกันว่า การใช้ glucocorticoid ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต จะทำให้ระดับ serum cystatin c เพิ่มขึ้น ซึ่งจะทำให้ประมาณค่า GFR ได้ต่ำกว่าความเป็นจริง อย่างไรก็ตามในหลายการศึกษา [14, 27, 42, 57] แสดงให้เห็นว่า serum cystatin c ยังคงเป็นตัวชี้วัดที่มีความถูกต้องและแม่นยำมากกว่า serum creatinine ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

2.5.5 ผู้ป่วยเบาหวาน [42]

Diabetic nephropathy เป็นสาเหตุสำคัญประการหนึ่งที่น่าไปสู่ภาวะ ESRD การประมาณค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีความสำคัญ ในปีพ.ศ.2548 Perkins และคณะ ได้ศึกษาเปรียบเทียบค่าความสัมพันธ์ระหว่างค่า serum cystatin c กับค่า plasma clearance ของ ^[125I]iothalamate โดยติดตามผลตลอดระยะเวลา 4 ปี ผลการศึกษาพบค่าความสัมพันธ์ที่ดี ($r=0.77$) ซึ่งผลการศึกษานี้สอดคล้องกับของ Harmoinen [18] สรุปได้ว่าสามารถใช้ค่า serum cystatin c เป็นตัวชี้วัดการทำงานของไตในผู้ป่วยเบาหวานได้ดี

2.5.6 ผู้ป่วยโรคตับ [42]

ผู้ป่วยเหล่านี้ส่วนใหญ่มีอาการเบื่ออาหาร ทำให้ขาดสารอาหารจำพวกโปรตีนและร่างกายชubbผอม มวลกล้ามเนื้อลดลง การสร้าง creatinine ลดลง ร่างกายจะปรับตัวโดยการเพิ่ม tubular secretion ปัจจัยเหล่านี้จะส่งผลทำให้การใช้ค่า serum creatinine หรือค่า CrCl ประมาณค่า GFR ได้ไม่ถูกต้อง

หลายการศึกษาพบว่าค่า serum cystatin c สามารถชี้วัดการทำงานของไตที่ลดลงได้ดี ในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ ได้แก่ hepatorenal syndrome, cirrhosis, chronic liver disease และ liver transplant ดังแสดงไว้ในตารางที่ 2.6

2.5.7 ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด

เหตุผลที่สำคัญในการประเมินและติดตามการทำงานของไตในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด เนื่องจากยาเคมีบำบัดรวมถึง metabolites ที่ผู้ป่วยได้รับบางตัวมีผลทำลายเนื้อเยื่อไตโดยตรง ส่งผลให้การทำงานของไตลดลง นอกจากนี้ยาเคมีบำบัดบางตัวจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง การปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับการทำงานของไตจะสามารถลดผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้นอันเนื่องมาจากการสะสมของตัวยาภายในร่างกาย [62-70]

ในปี พ.ศ. 2543 Stabuc และคณะ [60] ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบ correlation และ ROC plot AUC ระหว่างค่า serum creatinine และค่า serum cystatin c กับค่า CrCl ที่ได้จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชม. ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยา cisplatin จำนวน 72 ราย ผลการศึกษาพบว่า serum cystatin c มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับค่า 24-CrCl มากกว่า ค่า serum creatinine อย่างมีนัยสำคัญ ($r = 0.84$ และ 0.74 ตามลำดับ) โดยความสัมพันธ์นี้ไม่ขึ้นกับระดับความรุนแรงของโรคและระยะเวลาในการได้รับยาเคมีบำบัด ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Thomax ในปีพ.ศ. 2548 [58] จากผลการศึกษาสรุปได้ว่าค่า serum cystatin c มีความเหมาะสมกว่า serum creatinine ในการเป็นตัวชี้วัดการทำงานของไตในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

2.6 การนำ cystatin c มาใช้ในทางคลินิกในผู้ป่วยเด็ก [11, 42, 44, 56]

ข้อจำกัดหลายประการของการประมาณค่าการทำงานของไตในเด็ก ได้แก่ ความยุ่งยากและไม่เหมาะสมของการวัด plasma clearance ของ inulin หรือ radioisotope ปัญหาการเก็บปัสสาวะไม่ครบและการใช้ serum creatinine อาจไม่เหมาะสม เนื่องจากเด็กมีมวลกล้ามเนื้อน้อย มีระดับ serum creatinine ต่ำ ทำให้ Schwartz equation ประมาณค่าการทำงานของไตสูงกว่าค่า GFR นอกจากนี้ระดับ serum creatinine ยังมี sensitivity ต่ำ กล่าวคือหากการทำงานของไตลดลงเพียงเล็กน้อยหรือขับปัสสาวะ ค่า serum creatinine อาจยังไม่สูงพอที่จะใช้บ่งชี้ถึงสภาวะการทำงานของไตที่แท้จริง จึงเป็นที่มาของการศึกษาเพื่อหาตัวชี้วัดการทำงานของไตตัวใหม่ที่ไม่ผันแปรตามมวลกล้ามเนื้อ มี sensitivity สูง และสามารถนำมาสร้างสมการเพื่อทำนายค่า GFR ให้ได้ค่าที่ถูกต้อง และพบว่าค่า serum cystatin c มีคุณสมบัติดังกล่าว หลายการศึกษาพบว่าค่า serum cystatin c มี sensitivity สูง และมีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับค่า plasma clearance ของ inulin, iohexol, ^[125I]iothalamate, ^[51Cr]EDTA และ ^[99Tcm]DTPA มากกว่าค่า serum creatinine ซึ่งเหมาะที่จะนำมาใช้ในการประมาณค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยเด็ก ผู้วิจัยได้รวบรวมการศึกษากำหนดนำ cystatin c มาใช้ในทางคลินิกในผู้ป่วยเด็กไว้ในตารางที่ 2.7

ตัวอย่างการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบระหว่างค่า serum cystatin c และ serum creatinine ในการนำมาใช้เป็นตัวชี้วัดการทำงานของไตในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง 5 การศึกษา โดยการศึกษาที่รวบรวมมาได้นิยาม Impaired clearance ไว้ที่ GFR น้อยกว่า 90 mL/min ในจำนวนนี้มี 3 การศึกษาที่สนับสนุนว่าค่า serum cystatin c เหมาะสมมากกว่าค่า serum creatinine ที่จะนำมาใช้ในการประมาณค่าการทำงานของไต และมี 2 การศึกษาที่พบว่าค่า serum cystatin c และค่า serum creatinine สามารถเป็นตัวชี้วัดการทำงานของไตได้ไม่ต่างกัน

ในปี พ.ศ. 2541 Helin และคณะ [50] ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบความสัมพันธ์ (correlation) และพื้นที่ใต้กราฟ (ROC curves) ระหว่างค่า serum creatinine และ ค่า serum cystatin c กับค่า plasma clearance ของ ^[51Cr]EDTA ในผู้ป่วยเด็กอายุระหว่าง 1-16 ปี จำนวน 69 รายที่มีระดับการทำงานของไตต่าง ๆ กัน ผลการศึกษาพบว่าค่า serum cystatin c มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับค่า plasma clearance ของ ^[51Cr]EDTA มากกว่าค่า serum creatinine อย่างมีนัยสำคัญ ($r = 0.83$ และ 0.67 ตามลำดับ) และพื้นที่ใต้กราฟของค่า serum

cystatin c มากกว่าของ serum creatinine อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) โดยการศึกษาในไดนิยาม Impaired clearance ใ่วที่ GFR น้อยกว่า 75 mL/min ซึ่งผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Ylinen [71] และ Filler [72] ที่พบว่าค่า serum cystatin c มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับค่า plasma clearance ของ ^{51}Cr EDTA มากกว่าค่า serum creatinine

ในทางตรงกันข้ามในปี พ.ศ. 2541 Stickle และคณะ [73] ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบความสัมพันธ์ ค่า sensitivity และพื้นที่ใต้กราฟระหว่างค่า serum creatinine และค่า serum cystatin c กับค่า plasma clearance ของ inulin ในผู้ป่วยเด็กโรคไตชนิดต่าง ๆ อายุระหว่าง 4 ถึง 19 ปี จำนวน 60 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกอายุระหว่าง 4-12 ปีจำนวน 26 ราย และกลุ่มที่สองอายุระหว่าง 12-19 ปี จำนวน 34 ราย ผลการศึกษาพบว่าค่าความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงและพื้นที่ใต้กราฟระหว่างค่า serum creatinine และค่า serum cystatin c กับค่า plasma clearance ของ inulin ในทั้งสองกลุ่มมีค่าไม่แตกต่างกัน (กลุ่มแรก $r = 0.841$ และ 0.765 กลุ่มที่สอง $r = 0.892$ และ 0.869 ตามลำดับ; $p > 0.05$) ซึ่งผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Willems [56] ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็กโรคไต จำนวน 66 ราย ซึ่งผลการศึกษาพบว่าค่าความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างค่า serum creatinine และค่า serum cystatin c กับค่า plasma clearance ของ inulin มีค่าไม่แตกต่างกัน ($r = 0.92$ และ 0.94 ตามลำดับ; $p > 0.05$)

ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2547 มีการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบระหว่างค่า serum cystatin c และ serum creatinine ในการนำมาใช้เป็นตัวชี้วัดการทำงานของไตในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่ได้รับยาที่มีรายงานความเป็นพิษต่อไต ใ่วจำนวน 3 การศึกษา ดังนี้

ในปีพ.ศ. 2547 Bardi และคณะ [74] ได้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงระดับ serum creatinine และ serum cystatin c ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ ได้แก่ leukemia และ solid tumor จำนวน 258 ราย ในช่วงระยะเวลาก่อนได้รับยาและหลังได้รับยาเคมีบำบัดเป็นระยะเวลา 8-24 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่าหลังได้รับยาเคมีบำบัด ระดับ serum cystatin c เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.01$) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cisplatin, methotrexate cyclophosphamide, ifosfamide โดยก่อนได้รับยาเคมีบำบัดระดับ serum cystatin c ในผู้ป่วยที่ได้รับยา cisplatin, methotrexate cyclophosphamide, ifosfamide มีค่าเท่ากับ 1.14, 1.09, 1.06 และ 1.11 ตามลำดับ และหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดระดับ serum cystatin c เพิ่มขึ้นเป็น 1.37, 1.51, 1.31

และ 1.31 ตามลำดับ แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ serum cystatin c ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา carboplatin และยาในกลุ่ม anthracycline antibiotics (daunorubicin, doxorubicin, epirubicin และ idarubicin) ทั้งนี้ผู้ป่วยทุกกลุ่มไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ serum creatinine อย่างมีนัยสำคัญ

ปี พ.ศ. 2547 Al-Tonbary และคณะ [20] ได้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงระดับ serum creatinine และ serum cystatin c ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ ได้แก่ acute lymphoblastic leukemia (ALL), non-hodgin's lymphoma (NHL), neuroblastoma (NB) รวมทั้งสิ้น 34 ราย ในช่วงระยะเวลาก่อนได้รับยาและหลังได้รับยาเคมีบำบัดเป็นระยะเวลา 1 เดือน โดยรายการยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับขึ้นกับ protocol การรักษา ดังนี้ ALL ได้รับยา vincristine, daunomycin, L-asparaginase, prednisolone, methotrexate (IT) และ cytarabine (IT) NHL ได้รับยา cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, methotrexate(IT) และ methotrexate(IV) NB ได้รับยา vincristine, cyclophosphamide และ cisplatin ผลการศึกษาพบว่า 1 เดือนหลังได้รับยาเคมีบำบัดผู้ป่วยมีระดับ serum cystatin c เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ serum creatinine (โดยก่อนได้รับยาเคมีบำบัด ระดับ serum cystatin c และ serum creatinine มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.57 mg/l และ 0.70 mg/dl หลังได้รับยาเคมีบำบัด ระดับ serum cystatin c และ serum creatinine มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.1 mg/l และ 0.70 mg/dl ตามลำดับ)

ปี พ.ศ. 2551 ganroos และคณะ [75] ได้ศึกษาเพื่อหาค่าความสัมพันธ์และค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ภายในกลุ่ม (intraclass correlation) ระหว่างค่า serum cystatin c ค่า serum creatinine ค่า 24-hr CrCl และ ค่า CrCl ที่ได้จาก Schwartz Counahan-Barratt และ Cockcroft-Gault equation กับค่า isotope clearance (^{51}Cr EDTA หรือ $^{99\text{Tc}}\text{m}$ DTPA) ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ เช่น ALL, NHL, NB, Ewing sarcoma และ germ cell tumor จำนวน 36 ราย รายการยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับได้แก่ HDMTX, cisplatin, ifosfamide, cyclophosphamide ผลการศึกษาพบความสัมพันธ์และความสอดคล้องกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างค่า serum cystatin c กับค่า isotope clearance โดยการศึกษาได้รายงานค่าความสัมพันธ์ในรูปแบบกราฟ (scatter plots) ส่วนค่า ICC มีรายงานเฉพาะค่า measured CrCl กับ Schwartz Counahan-Barratt และ Cockcroft-Gault equation เท่านั้น ซึ่งมีค่าเท่ากับ 0.3281 0.3067 และ 0.3037 ตามลำดับ

จากการศึกษาทั้งสามสรุปได้ว่าค่า serum cystatin c สามารถใช้เป็นตัวชี้วัดการทำงานของไตในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งได้ดีเทียบเท่าหรือดีกว่าค่า serum creatinine สำหรับการศึกษาดังกล่าวถึงค่า serum cystatin c ในเด็กแรกเกิด โดย Tribler [76] และ Montini [56] นั้น ไม่พบความแตกต่างระหว่างค่า serum cystatin c และค่า serum creatinine ในการเป็นตัวชี้วัดการทำงานของไต



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.7 การนำ cystatin c มาใช้ในทางคลินิกในผู้ป่วยเด็ก [11, 56, 77]

Pop ⁿ	Gold standard	Assay Cys	N	Impaired clearance definition (mL/min)	Statistic test	Best estimator	Study (Year)
CKD	Inulin	PETIA	184	< 84	Correlation, Sensitivity ROC	CysC	Bökenkamp (2541)
CKD	EDTA	PENIA	381	< 90	Correlation, Sensitivity ROC	CysC	Filler (2542)
CKD	EDTA	PENIA	225	< 90	Correlation, Sensitivity	CysC	Filler (2545)
CKD	DTPA	PENIA	536	ND	Correlation	CysC	Filler (2546)
CKD	EDTA	PENIA	64	ND	Correlation	CysC	Kilpatrick(2543)
CKD	Inulin	PETIA	99	< 100	Correlation, ROC	CysC	Martini (2546)
CKD	Inulin	PENIA	66	< 80	Correlation, Sensitivity ROC	SCr = CysC	Willems (2546)
CKD	Inulin	PETIA	34	< 90	Correlation, Sensitivity ROC	SCr = CysC	Stickle (2541)
CKD	Inulin	PETIA	26	< 90	Correlation, Sensitivity ROC	SCr = CysC	Stickle (2541)
CKD	EDTA	PETIA	52	< 89	Correlation, Sensitivity ROC	CysC	Ylinen (2542)
Mixed	EDTA	PETIA	69	< 75	Correlation, Sensitivity	CysC	Helin (2541)
RTX	CrCl	PETIA	24	< 84	Correlation, Sensitivity ROC	SCr = CysC	Bökenkamp (2542)
Spina Bifida	EDTA	PENIA	27	< 90	Correlation, Sensitivity ROC	CysC	Pham-Huy(2546)
Cancer	CrCl	PETIA	258	NS	Correlation	CysC	Bardi (2547)
Cancer	NS	PETIA	34	NS	Correlation, Sensitivity	CysC	Al-Tonbary (2547)
Cancer	EDTA	PENIA	36	NS	Correlation	CysC	Gronroos (2551)
Neonate	eGFR	PENIA	75	NS	Correlation	SCr = CysC	Treiber (2549)
Neonate	Inulin	PETIA	20	ND	Correlation	SCr = CysC	Montini (2544)

Popⁿ = population; Scr = serum creatine; CrCl = creatinine clearance; CysC = serum cystatin C; ROC=receiver operating curve

ND = not done; NS= not specified; DTPA= diethyl triamine pentaacetic acid; EDTA= ethylene diamine tetraacetic acid

PENIA = particle-enhanced nephelometric immunoassay; PETIA = particle-enhanced turbidimetric immunoassay

CKD = chronic kidney disease; RTX = renal transplant recipients; Mixed= various renal pathologies

3. สมการที่อาศัยค่า serum cystatin c ในการประมาณค่าการทำงานของไต

3. สมการที่อาศัยค่า serum cystatin c ในการประมาณค่าการทำงานของไต

ปัจจุบันพบว่าค่า serum cystatin c มีคุณสมบัติที่เหมาะสมในการเป็นตัวชี้วัดการทำงานของไตได้ ทำให้มีการศึกษาเพื่อสร้างสมการที่ใช้ทำนายค่า GFR จากระดับ serum cystatin c สมการที่อาศัยค่า serum cystatin c ในการประมาณค่า GFR ที่ถูกพัฒนาขึ้น ส่วนใหญ่ถูกสร้างและทดสอบความถูกต้อง (validated) ในผู้ป่วยกลุ่มเล็ก อีกทั้ง gold standard ที่ใช้เป็น reference มีความแตกต่างกัน นอกจากนี้วิธีการวิเคราะห์ค่า serum cystatin c ทั้ง 2 วิธีที่ยังไม่เป็นมาตรฐานเดียวกัน ทำให้การนำไปใช้ยังไม่แพร่หลายนักในปัจจุบัน

ได้แสดงสมการที่ถูกพัฒนาขึ้นสำหรับใช้ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และในผู้ป่วยเด็กไว้ในตารางที่ 2.8 และ 2.9 ตามลำดับ

ตารางที่ 2.8 สมการที่อาศัยค่า serum cystatin c ในการประมาณค่าการทำงานของไต
ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ [42]

Author (year)	Equations	Gold standard	N	Population
By PETIA method				
Tan (2545)	$eGFR = 87.1 / \text{cystatin c [mg/l]} - 6.87$	iohexol	40 29	Adults Diabetics
Larsson (2547)	$GFR = 99.434 \times \text{cystatin c [mg/L]}^{-1.5837}$	iohexol	100	Adults
Grubb (2548)	$eGFR = 99.19 \times \text{cystatin c [mg/L]}^{-1.713}$ $\times 0.823$ (if female)	iohexol	451	Adults
Grubb (2548)	$eGFR = 87.62 \times \text{cystatin c [mg/L]}^{-1.693}$ $\times 0.94$ (if female)	iohexol	451	Adults
By PENIA method				
Le Bricon (2543)	$eGFR = 78 / \text{cystatin c [mg/L]} + 4$	EDTA	25	Renal Transplant
Coll (2543)	$eGFR = [(1 / \text{cystatin C [mg/L]} - 0.1172)]$ $/ 0.0102$	iothalamate	51	CKD patients
Hoek (2546)	$eGFR = 80.35 / \text{cystatin c [mg/L]} - 4.32$	iothalamate	123	CKD patients
Larsson (2547)	$eGFR = 77.239 \times \text{cystatin c [mg/L]}^{-1.2623}$	iohexol	100	Adults
Maclsaac (2549)	$eGFR = (86.7 / \text{cystatin c [mg/L]}) - 4.2$	DTPA	251	Diabetics
Rule (2549)	$eGFR = 66.8 \times \text{cystatin c [mg/L]}^{-1.30}$	iothalamate	357	CKD patients
Rule (2549)	$eGFR = 76.6 \times \text{cystatin c [mg/L]}^{-1.16}$	iothalamate	103	Renal Transplant

DTPA= diethyl triamine pentaacetic acid; EDTA= ethylene diamine tetraacetic acid; CKD = chronic kidney disease

PENIA = particle-enhanced nephelometric immunoassay; PETIA = particle-enhanced turbidimetric immunoassay

ตารางที่ 2.9 สมการที่อาศัยค่า serum cystatin c ในการประมาณค่าการทำงานของไต

Author(year) Validation set	Equations	Gold standard	N	Population
By PETIA method				
Bökenkamp (2541) (103 in validation) [23]	$eGFR = 162 / \text{cystatin c [mg/L]} - 30$	Inulin	184	CKD patients
Grubb (2548) (103 in validation) [24]	$eGFR = 87.62 \times \text{cystatin c [mg/L]}^{-1.693}$ $\times 1.376$ (if < 14 years) $\times 0.94$ (if female)	Iohexol	85	Children
By PENIA method				
Filler (2546) (103 in validation) [22]	$\log eGFR = 1.962 + [1.123 \times \log (1$ $/\text{cystatin c [mg/L]})]$	DTPA	536	CKD patients
Zappitelli (2549) (103 in validation) [25]	$eGFR = 75.94 / \text{cystatin c [mg/L]}^{1.17}$ $\times 1.2$ (if renal transplant)	Iothalamate	103	Children

ในผู้ป่วยเด็ก [42]

DTPA= diethyl triamine pentaacetic acid; CKD = chronic kidney disease

PENIA = particle-enhanced nephelometric immunoassay; PETIA = particle-enhanced turbidimetric immunoassay

4. เปรียบเทียบค่า GFR ที่ได้จาก cystatin c based equation และ Schwartz equation

ในผู้ป่วยผู้ใหญ่มีหลายการศึกษาเปรียบเทียบสมการทำนายค่า GFR จากค่า serum cystatin c และค่า serum creatinine กับค่า plasma clearance ของ $^{99\text{Tcm}}$ DTPA, inulin, iohexol และ $^{125\text{I}}$ iothalamate ผลการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าการประมาณค่า GFR โดยใช้สมการที่อาศัยค่า serum cystatin c ให้ค่าที่ถูกต้องและแม่นยำมากกว่าสมการที่อาศัยค่า serum creatinine [17, 21, 78-80]

ผู้วิจัยได้รวบรวมการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบค่า eGFR ที่คำนวณจาก cystatin c based equation กับ Schwartz equation ในผู้ป่วยเด็กในช่วง พ.ศ. 2541 ถึง 2552 ซึ่งมีทั้งหมด 5 การศึกษา ในจำนวนนี้มี 3 การศึกษา [22, 24, 25] ที่พบว่าค่า eGFR ที่คำนวณจาก cystatin c based equation มีค่าใกล้เคียงกับค่า measured CrCl มากกว่า Schwartz equation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มี 1 การศึกษา [23] ที่พบว่าค่า eGFR ที่คำนวณจาก cystatin c based equation และ Schwartz equation มีค่าไม่แตกต่างกัน ส่วนอีก 1 การศึกษานั้น [81] เป็นการเปรียบเทียบระหว่างค่า eGFR ที่คำนวณจาก cystatin c based equation และ Schwartz equation โดยไม่ได้เปรียบเทียบกับค่า measured CrCl พบว่าการใช้ cystatin c based equation มีความไวในการบ่งชี้ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงได้ดีกว่า Schwartz equation

ในปี พ.ศ. 2546 Filler และคณะ [22] ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบค่าประมาณ GFR ที่คำนวณได้จาก Filler equation และ Schwartz equation โดยใช้ค่า plasma clearance ของ $^{99\text{Tcm}}$ DTPA เป็นมาตรฐาน ในผู้ป่วยเด็กที่มีระดับการทำงานของไตต่าง ๆ กัน (GFR 7-209 mL/min/1.73 m²) จำนวน 536 ราย ผลการศึกษาพบว่าค่าประมาณ GFR ที่คำนวณได้จาก Filler equation และ Schwartz equation จะสูงกว่าค่า plasma clearance ของ $^{99\text{Tcm}}$ DTPA เท่ากับร้อยละ 0.3 และ ร้อยละ 10.8 ตามลำดับ และเมื่อนำมาหาค่าความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างค่า plasma clearance ของ $^{99\text{Tcm}}$ DTPA กับค่าประมาณ GFR ที่คำนวณได้จาก Filler equation และ Schwartz equation พบค่าความสัมพันธ์ (R²) เท่ากับ 0.65 และ 0.59 ตามลำดับ

ในปี พ.ศ.2541 Bökenkamp และคณะ [23] ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบค่าประมาณ GFR ที่คำนวณได้จาก Bökenkamp equation และ Schwartz equation โดยใช้ค่า plasma

clearance ของ inulin เป็นมาตรฐาน ในผู้ป่วยเด็กที่มีระดับการทำงานของไตต่าง ๆ กัน (GFR 7-209 mL/min/1.73 m²) จำนวน 184 ราย ผลการศึกษาพบว่าค่าความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างค่า plasma clearance ของ inulin กับค่าประมาณ GFR ที่คำนวณได้จาก Bökenkamp equation และ Schwartz equation มีค่าเท่ากับ 0.88 และ 0.85 ตามลำดับ และเมื่อนำมาหาความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างค่า plasma clearance ของ inulin กับค่าประมาณ GFR ที่คำนวณได้จาก Bökenkamp equation และ Schwartz equation โดยใช้ Bland Altman Plot พบว่ามีค่า mean difference เท่ากับ 2.37 และ -4.63 mL/min/1.73m² ตามลำดับ

ต่อมาในปี พ.ศ. 2548 Grubb และคณะ [24] ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบค่าประมาณ GFR ที่คำนวณได้จาก Grubb equation และ Schwartz equation โดยใช้ค่า plasma clearance ของ iohexol เป็นมาตรฐาน ในผู้ป่วยเด็กที่มีระดับการทำงานของไตต่าง ๆ กัน (GFR 11-240 mL/min/1.73 m²) จำนวน 85 ราย ผลการศึกษาพบว่าค่าประมาณ GFR ที่คำนวณได้จาก Grubb equation จะต่ำกว่าค่า plasma clearance ของ iohexol เท่ากับร้อยละ 0.6 และค่าประมาณ GFR ที่คำนวณได้จาก Schwartz equation จะสูงกว่าค่า plasma clearance ของ iohexol เท่ากับร้อยละ 50.9 และเมื่อนำมาหาความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างค่า plasma clearance ของ iohexol กับค่าประมาณ GFR ที่คำนวณได้จาก Grubb equation และ Schwartz equation พบว่าค่าความสัมพันธ์ (R²) เท่ากับ 0.81 และ 0.76 ตามลำดับ

ในปี พ.ศ. 2549 Zappitelli และคณะ [25] ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบค่าประมาณ GFR ที่คำนวณได้จาก Zappitelli equation และ Schwartz equation โดยใช้ค่า plasma clearance ของ ^[125I]iothalamate เป็นมาตรฐาน ในผู้ป่วยเด็กที่มีระดับการทำงานของไตต่าง ๆ กัน (ค่าเฉลี่ย GFR เท่ากับ 74 ± 36 mL/min/1.73m²) จำนวน 103 ราย ผลการศึกษาพบว่าค่าประมาณ GFR ที่คำนวณได้จาก Zappitelli equation จะต่ำกว่าค่า plasma clearance ของ ^[125I]iothalamate เท่ากับร้อยละ 1.2 และค่าประมาณ GFR ที่คำนวณได้จาก Schwartz equation จะสูงกว่าค่า plasma clearance ของ ^[125I]iothalamate เท่ากับร้อยละ 6.9 และเมื่อนำมาหาความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างค่า plasma clearance ของ ^[125I]iothalamate กับค่าประมาณ GFR ที่คำนวณได้จาก Zappitelli equation พบว่าค่าความสัมพันธ์ (R²) เท่ากับ 0.74

ในปี พ.ศ. 2551 Cordeiro และคณะ [81] ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบค่าประมาณ GFR ที่คำนวณได้จาก Coll equation และ Schwartz equation ในผู้ป่วยเด็กที่มีระดับการทำงานของ

ไตต่าง ๆ กัน (ค่าเฉลี่ย $GFR_{Schwartz}$ เท่ากับ 138 ± 4 mL/min/1.73m²) จำนวน 273 ราย ผลการศึกษาพบว่าค่าความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างค่าประมาณ GFR ที่คำนวณได้จาก Coll equation และ Schwartz equation มีค่าเท่ากับ 0.643 ($p < 0.01$) และเมื่อนำมาหาความสอดคล้องโดยใช้ Bland Altman Plot พบว่ามีค่า mean difference เท่ากับ 50 mL/min/1.73m² การวิจัยนี้ได้กำหนดนิยามการทำงานของไตที่ปกติไว้ที่ $eGFR > 90$ mL/min/1.73m² และการทำงานของไตที่ลดลงไว้ที่ $eGFR \leq 90$ mL/min/1.73m² พบว่าหากคำนวณค่าการทำงานของไตโดยใช้ Coll equation จะมีผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 50 ที่มีการทำงานของไตลดลง ผู้ป่วยเหล่านี้หากใช้ Schwartz equation ในการคำนวณจะพบว่ามีการทำงานของไตที่ปกติ

ผู้วิจัยได้รวบรวมการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบ cystatin c based equation กับ Schwartz equation ไว้ในตารางที่ 2.10

ในทางคลินิกปฏิบัติพบว่าแพทย์และเภสัชกรของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีใช้ Schwartz equation ในการประเมินสถานะการทำงานของไตในเชิงปริมาณ Schwartz equation ที่ใช้อยู่ในปัจจุบันมีข้อจำกัดหลายประการ อีกทั้งมีข้อจำกัดของการนำ exogenous substance มาใช้ในคลินิกปฏิบัติ แต่ในปัจจุบันมีการพิสูจน์ให้เห็นว่าค่าประมาณ GFR ที่ได้จาก Filler, Bökenkamp, Grubb และ Zappitelli equation มีค่าใกล้เคียงกับค่า plasma clearance ของ ^[99Tcm]DTPA, inulin, iohexol และ ^[125I]iothalamate มากกว่า Schwartz equation ด้วยเหตุนี้ทำให้ผู้วิจัยสนใจที่จะนำสมการเหล่านี้มาใช้แทน Schwartz equation

การวิจัยครั้งนี้ได้เลือกเปรียบเทียบค่าประมาณการทำงานของไตที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli equation และ Schwartz equation ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่อย่างไร

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.10 เปรียบเทียบ cystatin c based equation กับ Schwartz equation

Study (Year)	Equation Tested	Populations	Gold Standard (GFR range)	Method assay		Results
				Scys c	Scr	
Filler (2546) [22]	(1) Filler (2) Schwartz	536 children with various renal pathologies	DTPA	PENIA	Enzymatic	Filler equation shows significantly less bias and serves as a better estimated for GFR in children
Bökenkamp (2541) [23]	(1) Bökenkamp (2) Schwartz	184 children with various renal disease	Inulin	PETIA	Enzymatic	Showed no difference in the performance of Bökenkamp and Schwartz equation
Grubb (2548) [24]	(1) Grubb -juvenile factor -juvenile and gender factor (2) Schwartz	85 children with various renal pathologies	Iohexol	PETIA	Enzymatic	Grubb equation assessed GFR equally well or better than the Schwartz equations
Zappitelli (2549) [25]	(1) Zappitelli (2) Schwartz	103 with CKD , renal transplant, cystinosis , spina bifida & oncology	Iothalamate	PENIA	Enzymatic	Zappitelli equation provide more accurate estimates of GFR than Schwartz equation
Cordeiro (2551) [81]	(1) Coll (2) Schwartz	273 children; 254 with renal disease and 19 without renal disease	ND	PENIA	Jaffe	Coll equation is more sensitive than Schwartz (50% of the pt with a reduced cys-c estimated GFR had a normal GFR when analyzed by the Schwartz formula)

Popⁿ = population; ND = not done; DTPA= diethyl triamine pentaacetic acid

PENIA = particle-enhanced nephelometric immunoassay; PETIA = particle-enhanced turbidimetric immunoassay

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นลักษณะการวิจัยเชิงเปรียบเทียบ (comparative study) ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (cross-sectional study) เพื่อเปรียบเทียบค่าอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli equation และ Schwartz equation ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง โดยผู้วิจัยได้เก็บข้อมูลผู้ป่วยระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน 2551 ถึง 31 พฤษภาคม 2552

วิธีดำเนินการวิจัย

การดำเนินการวิจัยแบ่งเป็น 4 ขั้นตอน ดังนี้

1. การวางแผนและเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย
2. การดำเนินการวิจัย
3. การวิเคราะห์ข้อมูล
4. การสรุปและอภิปรายผลการวิจัย

ขั้นตอนที่ 1 การวางแผนและเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย

1.1 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ทำการทบทวนวรรณกรรมเอกสารวิชาการที่เกี่ยวข้องกับการประเมินการทำงานของไตในผู้ป่วยเด็กในด้านต่าง ๆ รวมถึงศึกษาถึงปัญหาและข้อจำกัดต่าง ๆ ของงานวิจัย เพื่อเตรียมข้อมูลในการกำหนดขั้นตอนและวางแผนทางในการวิจัยได้อย่างถูกต้องเหมาะสม

1.2 คัดเลือกโรงพยาบาลที่จะดำเนินงานวิจัย

ผู้วิจัยเลือกดำเนินงานวิจัย ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี สังกัดกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข เนื่องจากมีกลุ่มตัวอย่างที่สอดคล้องกับหัวข้องานวิจัยและมีความพร้อมทั้งทางด้านศักยภาพของบุคลากรและการสืบค้นฐานข้อมูลต่าง ๆ รวมทั้งได้รับความร่วมมืออย่างดีจากผู้อำนวยการ แพทย์ เภสัชกร และบุคลากรทุกหน่วยงานของสถาบันฯ และที่สำคัญยิ่งคือสามารถนำผลการวิจัยครั้งนี้มาใช้ให้เกิดประโยชน์แก่ผู้ป่วย ณ สถาบันฯ ที่ผู้วิจัยปฏิบัติงานอยู่

1.3 ประชากร กลุ่มตัวอย่างและเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

ประชากร คือ ผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่เข้ารับการรักษา ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติ มหาราชนีระหว่างเดือนพฤศจิกายน 2551 ถึง พฤษภาคม 2552

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างจากสูตร

$$N = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{\Delta^2}$$

จากการศึกษาของ Zappitelli ในปีพ.ศ.2549 (25) มีรายงานค่าความคลาดเคลื่อนระหว่างค่าที่คำนวณด้วยสมการที่อาศัยค่า serum cystatin c (Zappitelli equation) เทียบกับค่าที่ได้จากการวัดโดยใช้สาร iothalamate เป็นมาตรฐาน เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด มีค่าเป็น 96.3 ± 25.4 โดยที่กำหนดให้ความแตกต่างระหว่างค่าประมาณ GFR ที่ได้จาก Schwartz equation และ Zappitelli equation มีค่าไม่เกิน 10 % ($\Delta = 9.63$)

$$\begin{aligned} \text{แทนค่า } \alpha &= 0.05 ; Z_{0.05} = 1.96 & \Rightarrow & N = \frac{(1.96+0.84)^2 (25.4)^2}{(9.63)^2} \\ \beta &= 0.2 ; Z_{0.2} = 0.84 & & \\ \sigma &= 25.4 ; \Delta = 9.63 & & = 54 \text{ คน} \end{aligned}$$

$$\text{เมื่อคิด } 10\% \text{ drop out} \quad \Rightarrow \quad N \approx 60 \text{ คน}$$

ดังนั้นต้องใช้กลุ่มตัวอย่างอย่างน้อยประมาณ 60 คน

เกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย (inclusion criteria)

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์ต่อไปนี้จะถูกคัดเข้าร่วมในการศึกษา

1. มีอายุระหว่าง 2 – 18 ปี
2. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็ง
3. มีความจำเป็นต้องตรวจวัดค่า serum creatinine
4. มีการทำงานของไตคงที่ (stable renal function) โดยผู้ป่วยมีระดับ serum creatinine คงที่หรือเปลี่ยนแปลงไปน้อยกว่าร้อยละ 20 นับจากวันที่ได้รับยาเคมีบำบัดครั้งสุดท้ายก่อนเข้าร่วมการวิจัย
5. ยินยอมเข้าร่วมการวิจัยหรือผู้ปกครองยินยอมให้ผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์การคัดตัวอย่างออกจากการวิจัย (exclusion criteria)

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้จะถูกคัดออกจากการศึกษา

1. ได้รับยา cimetidine, cotrimoxazole, triamterine, spironolactone, amiloride, probenecid, salicylate, pyrimethamine, NSAIDs, penicillin, live virus vaccine และ prednisolone ภายใน 7 วันก่อนเข้าร่วมการวิจัย
2. เป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับกล้ามเนื้อและตับขั้นรุนแรง
3. เป็นโรคเบาหวานหรือความดันโลหิตสูง
4. เคยได้รับการปลูกถ่ายไต
5. มีอาการข้างเคียงที่รุนแรงจากการได้รับยาเคมีบำบัด (toxicity grade moderate 2 ขึ้นไป) ตามเกณฑ์ modified toxicity criteria for cancer chemotherapy ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. 2549
6. มีความผิดปกติของ thyroid function

1.4 จัดเตรียมอุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการดำเนินการวิจัย

- แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยและพารามิเตอร์ที่ใช้ในการประเมินการทำงานของไต
- เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย (Participant information sheet)
- หนังสือแสดงเจตนายินยอมด้วยความสมัครใจเข้าร่วมการวิจัย (Informed consent form) และใบตกลงเข้าร่วมการวิจัย (Assent form)
- เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย
- เอกสารชี้แจงแนวทางการเก็บตัวอย่างเลือด
- หลอด microtube สำหรับเก็บตัวอย่างเลือด
- ใบส่งตรวจตัวอย่างเลือดนอกสถาบัน ฯ

1.5 โครงการวิจัยนี้ผ่านคณะกรรมการวิจัยและจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ครั้งที่ 11/2551 วันที่ 4 สิงหาคม 2551

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

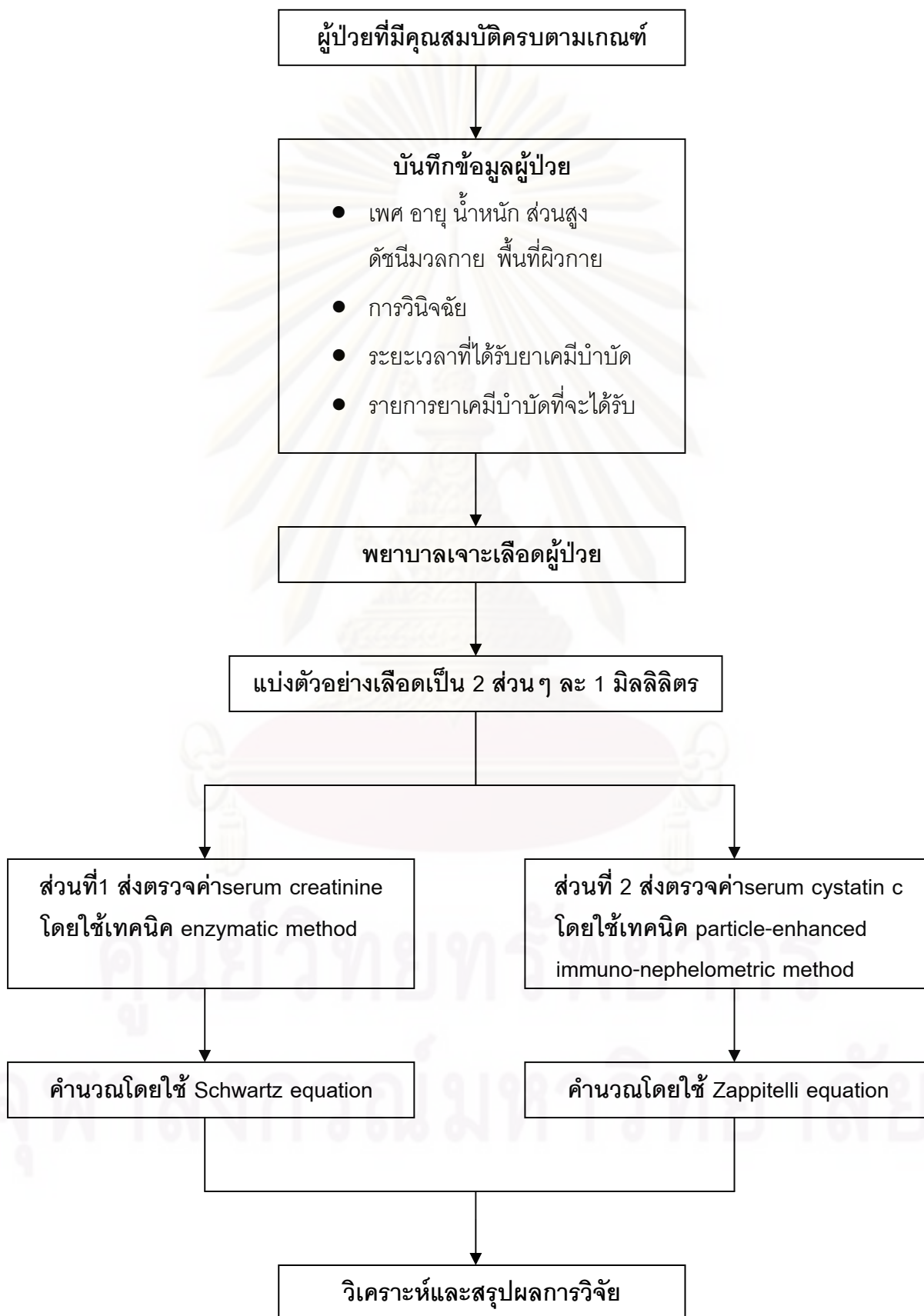
ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย

- 2.1 ประสานงานกับพยาบาลห้องเจาะเลือดชั้น 5 อาคารสยามบรมราชกุมารีและเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง เพื่อชี้แจงแนวปฏิบัติในการเก็บตัวอย่างเลือด
- 2.2 คัดเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์เข้าร่วมการวิจัย
- 2.3 ผู้เข้าร่วมการวิจัยอ่านเอกสารชี้แจง (participant information sheet) และลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 7 ปี ผู้ปกครองหรือผู้แทนโดยชอบธรรมเป็นผู้ลงนามแทน ส่วนผู้ป่วยเด็กที่อายุตั้งแต่ 7-18 ปี ผู้ปกครองหรือผู้แทนโดยชอบธรรมลงนามใน informed consent form และผู้ป่วยลงนามด้วยตนเองในใบ assent form
- 2.4 ผู้วิจัยติดเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยบนเวชระเบียน
- 2.5 ผู้วิจัยบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่เกี่ยวข้องในการวิจัยได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย พื้นที่ผิวกาย การวินิจฉัย ระยะเวลาที่ได้รับยาเคมีบำบัด รายการยาเคมีบำบัดที่จะได้รับ
- 2.6 พยาบาลเก็บตัวอย่างเลือดผู้ป่วยตามเอกสารชี้แจง (ภาคผนวก จ) โดยตัวอย่างเลือดที่ได้แบ่งเป็น 2 ส่วน ๆ ละ 1 มิลลิลิตร

ส่วนที่ 1 ส่งตรวจค่า serum creatinine ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีทันที โดยการวิเคราะห์ค่า serum creatinine ใช้เทคนิค enzymatic กำหนดค่า reference interval ของ serum creatinine เท่ากับ 0.20-0.70 mg/dL

ส่วนที่ 2 ส่งตรวจค่า serum cystatin c ณ โรงพยาบาลรามาริบัติทันที โดยบรรจุตัวอย่างเลือดในกระป๋องน้ำแข็งอุณหภูมิ 2-8°C โดยการวิเคราะห์ค่า serum cystatin c ใช้เทคนิค particle-enhanced immuno-nephelometric กำหนดค่า reference interval ของ serum cystatin c เท่ากับ 0.53-0.95 mg/L (ในกรณีที่ไม่ได้ส่งตรวจในทันที ผู้วิจัยจะนำตัวอย่างเลือดไปฝากห้องปฏิบัติการเคมี เพื่อปั่นแยกเก็บเฉพาะส่วน serum ใส่ microtube เก็บรักษาที่อุณหภูมิ -80°C ซึ่งอุณหภูมินี้จะสามารถเก็บรักษาตัวอย่างเลือดได้นาน 6 เดือนถึง 1 ปี)
- 2.7 นำค่า serum creatinine มาคำนวณการทำงานของไตโดยใช้ Schwartz equation โดยที่ $eGFR = \text{height (cm)} \times \text{constant} / \text{serum creatinine (mg/dL)}$
 กำหนดค่าคงที่ดังนี้ : ผู้ป่วยเด็กอายุระหว่าง 2-12 ปี เท่ากับ 0.55
 ผู้ป่วยเด็กอายุมากกว่า 12 ปีเพศหญิง เท่ากับ 0.55
 ผู้ป่วยเด็กอายุมากกว่า 12 ปีเพศชาย เท่ากับ 0.70
- 2.8 นำค่า serum cystatin c มาคำนวณการทำงานของไตโดยใช้ Zappitelli equation โดยที่ $eGFR = 75.94 / \text{cystatin c (mg/L)}^{1.17} \times 1.2$ (if renal transplant)
- 2.9 วิเคราะห์และสรุปผล

แผนภูมิที่ 3.1 การดำเนินการวิจัย



ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม Statistical Package for the Social Science (SPSS) for window version 13.0 การทดสอบสมมติฐานจะกำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05 โดยรายละเอียดการวิเคราะห์มีดังนี้

1. **สถิติเชิงพรรณนา(descriptive statistics) เพื่อแสดงผลข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย**
 - 1.1 Categorical data แสดงผลในรูปจำนวน (n), ร้อยละ (%)
ได้แก่ เพศ การวินิจฉัย ระยะเวลาที่ได้รับยาเคมีบำบัด รายการยาเคมีบำบัดที่ได้รับ
 - 1.2 Continuous data แสดงผลในรูปค่าเฉลี่ยเลขคณิต (mean), ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย พื้นที่ผิวกาย ค่าครีอาตินีนในเลือด ค่าซิสตาตินซีในเลือด ค่า eGFR จาก Schwartz equation และค่า eGFR จาก Zappitelli equation
2. **สถิติเชิงอนุมาน (inferential statistics) ดังนี้**
 - 2.1 คำนวนค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (mean difference) ระหว่างค่าอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli equation และ Schwartz equation ที่ 95%confidence interval(CI) โดยใช้ Paired t-test
 - 2.2 คำนวนค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coefficient) ระหว่างค่าอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli equation และ Schwartz equation โดยใช้ Pearson 's correlation
 - 2.3 คำนวนค่าความสอดคล้อง (agreement)ระหว่างค่าอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli equation และ Schwartz equation ที่ 95% limits of agreement (LOA) โดยใช้ Bland-Altman analysis
 - 2.4 คำนวนค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ภายในกลุ่ม (intraclass correlation coefficient; ICC) ระหว่างค่าอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli equation และ Schwartz equation โดยใช้ Reliability analysis
 - 2.5 หาปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อค่า eGFR และค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli และ Schwartz equations โดยใช้ Regression analysis

ขั้นตอนที่ 4 การสรุปและอภิปรายผลการวิจัย

สรุปผลการวิจัยจากข้อมูลที่วิเคราะห์ได้ และอภิปรายถึงความแตกต่างของค่าประมาณการทำงานของแต่ละที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli equation และ Schwartz equation ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง รวมถึงใช้ข้อมูลที่ได้เป็นแนวทางสำหรับการวิจัยในครั้งต่อไป



ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัยและอภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นลักษณะการวิจัยเชิงเปรียบเทียบ (comparative study) ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (cross-sectional study) เพื่อเปรียบเทียบค่าอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli equation ($eGFR_{Zappitelli}$) และ Schwartz equation ($eGFR_{Schwartz}$) ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง ระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน 2551 ถึง 31 พฤษภาคม 2552 ได้ผลการวิจัยแบ่งเป็น 3 ส่วนดังนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

1. จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการวิจัย
2. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย
3. การวินิจฉัยชนิดของโรคมะเร็งของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย
4. รายการยาเคมีบำบัดที่จะได้รับ
5. ระยะเวลาที่ได้รับยาเคมีบำบัด

ส่วนที่ 2 ผลการวิจัย

1. ระดับการทำงานของไตในผู้ป่วยเมื่อคำนวณด้วย Zappitelli equation และ Schwartz equation โดยแบ่งตามแนวทางการปรับขนาดยา methotrexate
2. ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$
3. ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$
4. ค่าความสอดคล้องระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$
5. ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ภายในกลุ่มระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$

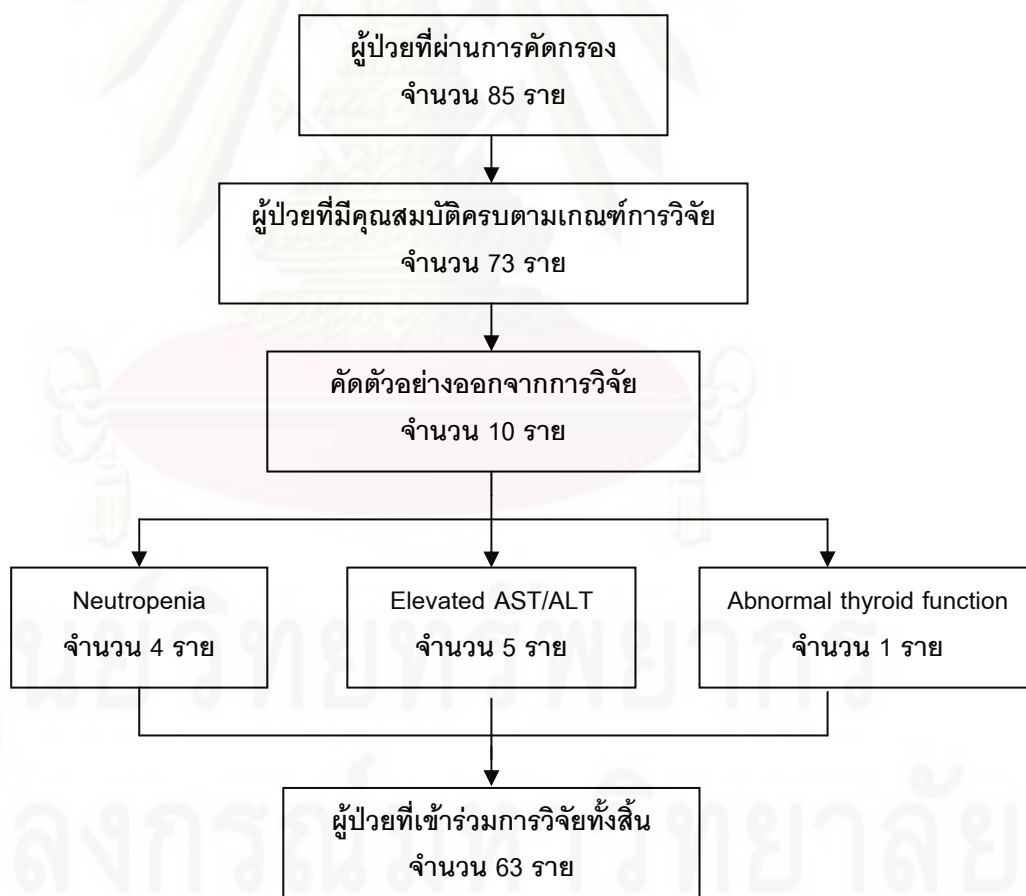
ส่วนที่ 3 ผลการวิจัยอื่น ๆ

1. ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ และค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ภายในกลุ่มระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ในกลุ่มย่อย
2. ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อค่า $eGFR_{Zappitelli}$ ค่า $eGFR_{Schwartz}$ และค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli และ Schwartz equations

ส่วนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

1.1 จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการวิจัย

ผู้วิจัยได้ดำเนินการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน 2551 ถึง 31 พฤษภาคม 2552 จากผู้ป่วยที่ผ่านการคัดกรองทั้งหมด 85 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 73 รายที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การวิจัย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยจำนวน 10 รายถูกคัดออกจากการวิจัย โดยผู้ป่วย 4 รายมีภาวะ neutropenia ($WBC < 3000 \mu L$) ส่วนผู้ป่วยอีก 5 รายมี elevated AST/ALT ($AST/ALT > 3$ เท่าของ WNL) และผู้ป่วย 1 รายพบ abnormal thyroid function ดังนั้นการวิจัยครั้งนี้มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์ทั้งสิ้น 63 ราย ดังแสดงในแผนภูมิที่ 4.2



แผนภูมิที่ 4.2 จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย

1.2 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย

จากผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 63 ราย เป็นผู้ป่วยเพศชาย 44 ราย (ร้อยละ 69.84) มีอายุระหว่าง 2.1 - 15.4 ปี อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ 7.98 ± 3.58 ปี น้ำหนักและส่วนสูงเฉลี่ยของผู้ป่วยคือ 25.72 ± 11.56 กิโลกรัมและ 121.33 ± 20.33 เซนติเมตรตามลำดับ ค่าเฉลี่ย BMI และ BSA เท่ากับ 16.62 ± 3.10 กิโลกรัมต่อตารางเมตร และ 0.91 ± 0.28 ตารางเมตรตามลำดับ ผู้ป่วยมีค่าครีเอตินีนในซีรัมอยู่ระหว่าง 0.23 - 0.73 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.39 ± 0.11 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และค่าซิสตาตินซีในซีรัมอยู่ระหว่าง 0.50 ถึง 1.22 มิลลิกรัมต่อลิตร โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.71 ± 0.15 มิลลิกรัมต่อลิตร ดังแสดงในตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย 63 ราย

Parameter	Mean \pm SD	Range
Gender n (%)		
M: 44 (69.84)		
Female: 19 (30.16)		
Age (yr)	7.98 ± 3.58	2.10-15.40
Weight (kg)	25.72 ± 11.56	11-57
Height (cm)	121.33 ± 20.33	85-161
BMI (kg/m ²)	16.62 ± 3.10	11.60-26.20
BSA (m ²)	0.91 ± 0.28	0.50-1.60
Serum creatinine (mg/dL)	0.39 ± 0.11	0.23-0.73
Serum cystatin c (mg/L)	0.71 ± 0.15	0.50-1.22

1.3 การวินิจฉัยชนิดของโรคมะเร็งของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย

จากผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 63 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 60.32) ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด Acute lymphoblastic leukemia (ALL) รองลงมาได้แก่ Medulloblastoma (MB) (ร้อยละ 7.94), PNET (ร้อยละ 4.76), Rhabdomyosarcoma (RMS) (ร้อยละ 4.76) ตามลำดับ ได้แสดงข้อมูลการวินิจฉัยชนิดของโรคมะเร็งของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยไว้ในตารางที่ 4.2

ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยครั้งนี้สอดคล้องกับรายงานของชมรมโรคมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทย (Thai Pediatric Oncology Group; Thai POG) และรายงานของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีที่พบผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉลี่ยร้อยละ 50 จากมะเร็งทั้งหมด โดยที่มะเร็งเม็ดเลือดขาวที่พบส่วนใหญ่เป็นชนิด Acute lymphoblastic leukemia (ALL) [2]

ตารางที่ 4.2 การวินิจฉัยชนิดของโรคมะเร็งของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย

Diagnosis	Frequency
	n (%)
Acute lymphoblastic leukemia (ALL)	38 (60.32)
Medulloblastoma (MB)	5 (7.94)
PNET/Ewing's sarcoma	3 (4.76)
Rhabdomyosarcoma (RMS)	3 (4.76)
Neuroblastoma (NB)	2 (3.17)
Acute non lymphoblastic leukemia (ANLL)	2 (3.17)
Wilm's tumor	2 (3.17)
Endodermal sinus tumor (EST)	2 (3.17)
Osteosarcoma (OS)	1 (1.59)
Anaplastic large cell lymphoma	1 (1.59)
Ovarian germ cell tumor	1 (1.59)
Thalamic germinoma	1 (1.59)
Non-hodgin's lymphoma (NHL)	1 (1.59)
Hodgin's lymphoma	1 (1.59)
Total	63 (100)

1.4 รายการยาเคมีบำบัดที่ได้รับ

รายการยาที่ผู้ป่วยได้รับมากที่สุดได้แก่ high dose methotrexate (ร้อยละ 37.23) และรองลงมาได้แก่ cisplatin, vincristine, etoposide, ifosfamide, leunase คิดเป็นร้อยละ 11.70, 10.64, 9.57, 7.45 และ 5.32 ตามลำดับ

จากผลการวิจัยพบว่ารายการยาที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับคือ high dose methotrexate (HDMTX) ซึ่งมีความสอดคล้องกับชนิดของโรคมะเร็งที่พบมากที่สุดของผู้ป่วยนั้นคือ ALL เนื่องจากการรักษา ALL ในช่วง consolidation ผู้ป่วยทุกคนจำเป็นต้องได้รับยา HDMTX เพื่อลดอัตราการเกิด CNS relapse ยา MTX รวมถึงยาตัวอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยได้รับเช่น cisplatin, carboplatin, ifosfamide ขับออกทางไตเป็นหลัก ดังนั้นหากผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่องควรจะต้องมีการปรับขนาดยาให้เหมาะสม ได้แสดงรายการยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับไว้ในตารางที่ 4.3

ตารางที่ 4.3 รายการยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ

Medication(s)	Frequency
	n (%*)
High dose methotrexate	35 (37.23)
Cisplatin	11 (11.70)
Vincristine	10 (10.64)
Etoposide	9 (9.57)
Ifosfamide	7 (7.45)
Leunase	5 (5.32)
Carboplatin	4 (4.26)
Cyclophosphamide	3 (3.19)
Bleomycin	3 (3.19)
Doxorubicin	2 (2.13)
Actinomycin D	2 (2.13)
Cytarabine	2 (2.13)
Hycamtin	1 (1.06)
Total	94 (100.0)

* ร้อยละคิดจากจำนวนยาที่ได้รับทั้งหมดโดยจะนับซ้ำเมื่อผู้ป่วย 1 รายได้รับยามากกว่า 1 รายการ

1.5 ระยะเวลาที่ได้รับยาเคมีบำบัด

การให้ยาเคมีบำบัดโดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะได้รับยาหลาย cycle ซึ่งมะเร็งแต่ละชนิดจะมี protocol การรักษาและการให้ยาที่แตกต่างกันออกไป ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยในครั้งนี้ผ่านระยะเวลาการให้ยาเคมีบำบัดมาแตกต่างกัน ผู้ป่วยบางรายได้รับยาเคมีบำบัดเป็นครั้งแรก ในขณะที่ผู้ป่วยบางรายได้รับยาเคมีบำบัดมากกว่า 13 ครั้ง และในบางรายเกิด relapse ทำให้ต้องเปลี่ยน protocol และเริ่มให้ยาเคมีบำบัดใหม่

หากนับระยะเวลาตั้งแต่ที่ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรก จนถึงวันที่ผู้วิจัยเก็บข้อมูล พบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยผ่านระยะเวลาการให้ยาเคมีบำบัดมาแตกต่างกัน ดังนี้ ผู้ป่วยที่ผ่านการให้ยาเคมีบำบัดมาเป็นระยะเวลา 1-3 เดือน จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 28.57) ผู้ป่วยที่ผ่านการให้ยาเคมีบำบัดมาเป็นระยะเวลา 4-8 เดือน จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 22.22) ผู้ป่วยที่ผ่านการให้ยาเคมีบำบัดมาเป็นระยะเวลา 9-13 เดือน จำนวน 15 ราย (ร้อยละ 23.81) และผู้ป่วยที่ผ่านการให้ยาเคมีบำบัดมาเป็นระยะเวลามากกว่า 13 เดือน จำนวน 16 ราย (ร้อยละ 25.40) ได้แสดงข้อมูลระยะเวลาที่ผู้ป่วยผ่านการให้ยาเคมีบำบัดไว้ในตารางที่ 4.4

ตารางที่ 4.4 ระยะเวลาที่ผู้ป่วยผ่านการให้ยาเคมีบำบัด

ระยะเวลาที่ได้รับยาเคมีบำบัด (เดือน)	Frequency n (%)
1-3	18 (28.57)
4-8	14 (22.22)
9-13	15 (23.81)
>13	16 (25.40)
Total	63 (100)

ส่วนที่ 2 ผลการวิจัย

2.1 ระดับการทำงานของไตในผู้ป่วยเมื่อคำนวณด้วย Zappitelli equation และ Schwartz equation โดยแบ่งตามแนวทางการปรับขนาดยา methotrexate

การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินการทำงานของไตในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเมื่อคำนวณโดยใช้ Zappitelli equation และ Schwartz equation ว่าค่า eGFR ที่ได้จะเหมือนหรือแตกต่างกันอย่างไร

โดยในการศึกษาครั้งนี้ได้แบ่งการทำงานของไตในผู้ป่วยเป็น 5 ระดับตามแนวทางการปรับขนาดยา methotrexate ของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี เนื่องจากมีหลักฐานทางวิชาการแสดงว่า MTX มีผลข้างเคียงที่รุนแรงทั้งต่อไตและอวัยวะอื่น ๆ โดยมีรายงานการเกิดไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure) จากภาวะ intrarenal obstruction, proximal tubular necrosis และ renal vasoconstriction นอกจากนี้ยังมีผลกดการทำงานของไขกระดูก (severe myelosuppression) แผลในปาก (stomatitis) ระดับเอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้น (elevated transaminase enzyme) portal fibrosis คลื่นไส้ และอาเจียน ผลข้างเคียงที่รุนแรงที่มีการรายงานคือ focal seizure และ hemiparesis [82-84]

การให้ยา MTX ขนาดสูง (HDMTX) ยิ่งเป็นการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ แต่อย่างไรก็ตามยังมีความจำเป็นในการใช้ HDMTX เพื่อป้องกันการเกิด CNS relapse ในผู้ป่วย ALL อยู่ เพื่อเป็นการป้องกันผลข้างเคียงที่รุนแรง การให้ HDMTX จำเป็นต้องมีการให้สารน้ำอย่างพอเพียงและมีการตรวจวัดระดับยา MTX และด้วยเหตุผลที่ว่า MTX ขับออกทางไตเป็นหลัก ดังนั้นการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับการทำงานของไตจึงมีความสำคัญ ได้แสดงแนวทางการปรับขนาดยา MTX ตามค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยเด็กไว้ในตารางที่ 4.5

ตารางที่ 4.5 แนวทางการปรับขนาดยา MTX ตามค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยเด็ก [26]

ระดับการทำงานของไต	ค่า eGFR (mL/min/1.73m ²)	การปรับขนาดยา
1	> 80	ไม่ต้องปรับขนาดยา
2	61-80	ให้ยา 75% ของขนาดปกติ
3	51-60	ให้ยา 67% ของขนาดปกติ
4	10-50	ให้ยา 30-50% ของขนาดปกติ
5	<10	ไม่ควรให้ยา

เมื่อคำนวณค่าการทำงานของไตด้วย Schwartz equation พบว่ามีค่าอยู่ระหว่าง 108-340 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 184.51 ± 42.56 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร และเมื่อคำนวณค่าการทำงานของไตด้วย Zappitelli equation พบว่ามีค่าอยู่ระหว่าง 60-173 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 118.75 ± 25.63 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ดังแสดงในตารางที่ 4.6 เมื่อทดสอบการกระจายของค่า $eGFR_{\text{Schwartz}}$ และค่า $eGFR_{\text{Zappitelli}}$ ด้วย Kolmogorov-Smirnov test พบว่ามี การกระจายแบบปกติ (normal distribution)

ตารางที่ 4.6 ค่าการทำงานของไตเมื่อคำนวณโดยใช้ Schwartz และ Zappitelli equations ในช่วง $eGFR_{\text{Schwartz}}$ 108-340 mL/min/1.73m²

Parameter	Mean \pm SD	Range
Schwartz (mL/min/1.73m ²)	184.51 \pm 42.56	108-340
Zappitelli (mL/min/1.73m ²)	118.75 \pm 25.63	60-173

จากผลการวิจัยพบว่าเมื่อคำนวณค่าการทำงานของไตโดยใช้ Schwartz equation มีผู้ป่วยที่มีค่า $eGFR_{\text{Schwartz}}$ มากกว่า 200 mL/min/1.73m² จำนวน 16 ราย ซึ่งข้อมูลส่วนนี้อาจส่งผลกระทบต่อผลการวิจัย ผู้วิจัยจึงได้ทำการวิเคราะห์เพิ่มเติม โดยปรับค่า $eGFR_{\text{Schwartz}}$ ที่มากกว่า 200 mL/min/1.73m² ด้วยค่า $eGFR_{\text{Schwartz}}$ สูงสุดที่เป็นไปได้ซึ่งมีค่าเท่ากับ 200 mL/min/1.73m² ได้กำหนดนิยามช่วง $eGFR_{\text{Schwartz}}$ หลังจากทำการปรับค่า $eGFR_{\text{Schwartz}}$ เป็น “ช่วง corrected $eGFR_{\text{Schwartz}}$ ” ซึ่งในช่วงนี้ค่า $eGFR_{\text{Schwartz}}$ เท่ากับ 108 – 200 mL/min/1.73m²

ได้แสดงค่าการทำงานของไตเมื่อคำนวณโดยใช้ Schwartz และ Zappitelli equations ในช่วง corrected $eGFR_{\text{Schwartz}}$ ไว้ในตารางที่ 4.7 จะเห็นได้ว่าค่าเฉลี่ยของค่า $eGFR_{\text{Schwartz}}$ ในช่วง corrected $eGFR_{\text{Schwartz}}$ มีค่าต่ำกว่าค่าเฉลี่ยของค่า $eGFR_{\text{Schwartz}}$ ในช่วง 108-340 mL/min/1.73m² เฉลี่ยร้อยละ 5

ตารางที่ 4.7 ค่าการทำงานของไตเมื่อคำนวณโดยใช้ Schwartz และ Zappitelli equations ในช่วง corrected $eGFR_{\text{Schwartz}}$

Parameter	Mean \pm SD	Range
Schwartz (mL/min/1.73m ²)	174.02 \pm 25.23	108-200
Zappitelli (mL/min/1.73m ²)	118.75 \pm 25.63	60-173

เมื่อคำนวณค่าการทำงานของไตของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 63 ราย โดยใช้ Schwartz equation พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดมีค่า eGFR มากกว่า 80 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร (โดย $eGFR_{Schwartz}$ มีค่า $mean \pm SD = 184.51 \pm 42.56$; range = 108-340 mL/min/1.73m²)

จากการคำนวณค่าการทำงานของไตโดยใช้ Zappitelli equation พบว่ามีผู้ป่วย 60 รายที่มีค่า eGFR มากกว่า 80 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร โดยมีผู้ป่วย 2 รายที่มีค่า eGFR อยู่ในช่วง 61 – 80 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร และมีผู้ป่วย 1 รายที่มีค่า eGFR อยู่ในช่วง 51 – 60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร (โดย $eGFR_{Zappitelli}$ มีค่า $mean \pm SD = 118.75 \pm 25.63$; range = 60-173 mL/min/1.73m²) ดังแสดงให้เห็นในตารางที่ 4.8

เมื่อพิจารณาถึงการปรับขนาดยา MTX ตามค่าการทำงานของไตโดยใช้ Schwartz equation พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา หากปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไตโดยใช้ Zappitelli equation พบว่ามีผู้ป่วย 60 ราย (ร้อยละ 95.24) ที่ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา มีผู้ป่วย 2 ราย (ผู้ป่วยมีค่า $eGFR_{Zappitelli} = 61$ และ 75 mL/min/1.73m²) ที่ควรได้รับขนาดยาร้อยละ 75 ของขนาดยาที่คำนวณได้ และมีผู้ป่วย 1 ราย (ผู้ป่วยมีค่า $eGFR_{Zappitelli} = 60$ mL/min/1.73m²) ที่ควรได้รับขนาดยาร้อยละ 67 ของขนาดยาที่คำนวณได้ จากข้อมูลจะเห็นว่าหากใช้ Schwartz equation ที่ใช้อยู่ในปัจจุบันแทนการใช้ Zappitelli equation ในผู้ร่วมการวิจัยทั้งหมด 63 ราย พบว่ามีผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 5) ที่ควรได้รับการปรับขนาดยา อาจคิดเป็นจำนวนผู้ป่วยที่ไม่มากนัก แต่เนื่องจากเป็นผู้ป่วยเด็กการได้รับยาขนาดสูงเกินไปเพียงเล็กน้อย อาจส่งผลกระทบต่อและอันตรายอย่างรุนแรง นอกจากนี้หากพิจารณาในมุมมองของพ่อ แม่ ผู้ปกครองแล้ว ย่อมไม่ต้องการให้ลูกหลานเป็นกลุ่มเสี่ยงนี้อย่างแน่นอนที่สุด

ผู้วิจัยได้ติดตามผู้ป่วย 3 รายนี้หลังได้รับยาเคมีบำบัดเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ได้แก่ acute renal failure, severe myelosuppression หรือ elevated transaminase enzyme อย่างไรก็ตามผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับยาก่อนอื่นที่ไม่ใช่ HDMTX ได้แก่ ifosfamide, cisplatin, carboplatin, doxorubicin และ etoposide ซึ่งยาเคมีบำบัดเหล่านี้ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาหากระดับการทำงานของไตมากกว่าหรือเท่ากับ 60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร [26]

ตารางที่ 4.8 ระดับการทำงานของไตในผู้ป่วยตามช่วงของการปรับขนาดยา MTX เมื่อคำนวณโดยใช้ Schwartz equation และ Zappitelli equation

ค่า eGFR (mL/min/1.73m ²)	การปรับขนาดยา	จำนวนผู้ป่วย	
		Schwartz	Zappitelli
> 80	ไม่ต้องปรับขนาดยา	63	60
61-80	ให้ยา 75% ของขนาดปกติ	0	2
51-60	ให้ยา 67% ของขนาดปกติ	0	1
10-50	ให้ยา 30-50% ของขนาดปกติ	0	0
<10	ไม่ควรให้ยา	0	0

2.2 ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างค่า eGFR_{Zappitelli} และค่า eGFR_{Schwartz}

การวิจัยนี้ได้กำหนดสมมติฐานว่าค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (95% CI mean difference) ระหว่างค่า eGFR_{Zappitelli} และค่า eGFR_{Schwartz} มีค่าไม่เกิน 10 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร

เมื่อคำนวณค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างค่า eGFR_{Zappitelli} และค่า eGFR_{Schwartz} ในผู้ป่วยทั้งหมด 63 ราย โดยมีค่า eGFR_{Schwartz} อยู่ระหว่าง 108-340 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ผลการวิเคราะห์พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยมีค่าเท่ากับ 65.76±45.33 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร (p < 0.01) ดังแสดงให้เห็นในตารางที่ 4.9

ตารางที่ 4.9 ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างค่า eGFR_{Zappitelli} และค่า eGFR_{Schwartz} ในช่วง eGFR_{Schwartz} 108-340 mL/min/1.73m²

Parameter	n	95% CI mean difference (Schwartz – Zappitelli)	p value
eGFR _{Schwartz} – eGFR _{Zappitelli} (eGFR _{Schwartz} 108 -340 mL/min/1.73m ²)	63	65.76±45.33	<0.01

ผู้วิจัยได้หาค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ในช่วง $corrected\ eGFR_{Schwartz}$ ผลการวิเคราะห์พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยมีค่าเท่ากับ 55.27 ± 29.68 มิลลิเมตรต่อวินาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ($p < 0.01$) ดังแสดงในตารางที่ 4.10

ตารางที่ 4.10 ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ช่วง $corrected\ eGFR_{Schwartz}$

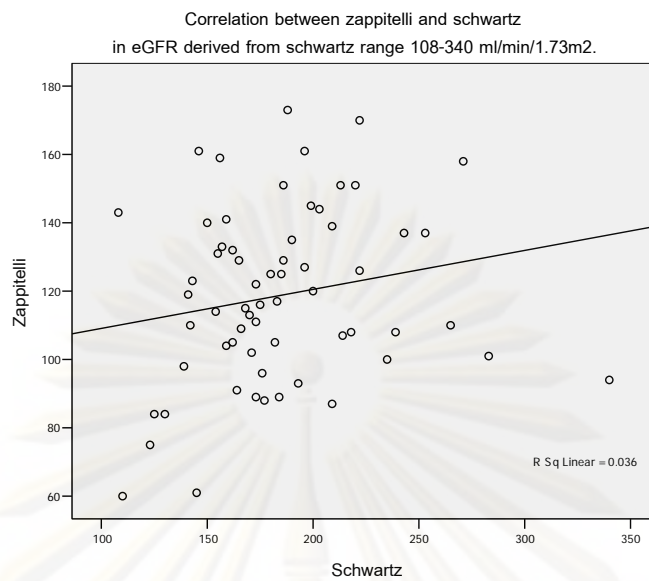
Parameter	n	95% CI mean difference (Schwartz – Zappitelli)	p value
$eGFR_{Schwartz} - eGFR_{Zappitelli}$ ($eGFR_{Schwartz} 108 - 200\ mL/min/1.73m^2$)	63	55.27 ± 29.68	<0.01

จากค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ทั้งในช่วง $eGFR_{Schwartz} 108-340\ mL/min/1.73m^2$ (95% CI mean difference = 65.76 ± 45.33) และในช่วง $corrected\ eGFR_{Schwartz}$ (95% CI mean difference = 55.27 ± 29.68) ผลที่ได้ไม่แตกต่างกัน นั่นคือ ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (95% CI mean difference) ระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ มีค่าเกินกว่าสมมติฐานที่กำหนดไว้ (95% CI mean difference ≤ 10 มิลลิเมตรต่อวินาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร)

2.3 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$

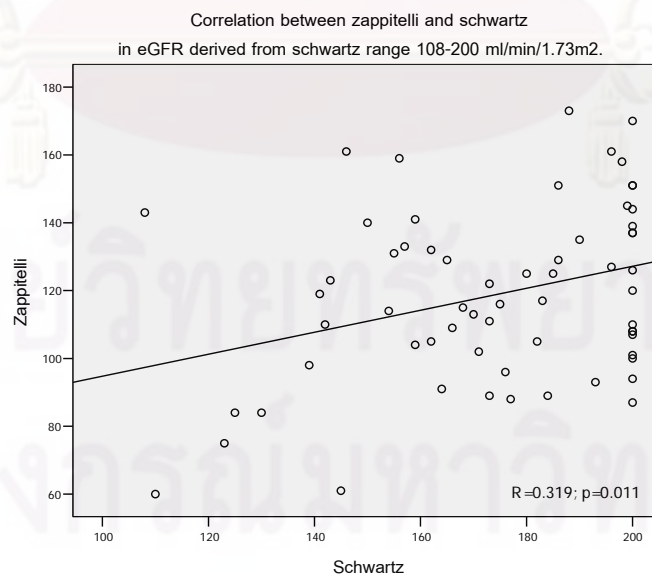
เมื่อพิจารณาถึงค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coefficient, R) ซึ่งเป็นดัชนีที่ใช้บอกขนาดและทิศทางของความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างตัวแปรสองตัวที่เป็นอิสระต่อกัน โดยกำหนดว่าค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ เท่ากับหรือสูงกว่า 0.70 หมายถึงมีความสัมพันธ์สูงมาก $0.50-0.69$ หมายถึงมีความสัมพันธ์สูง $0.30-0.49$ หมายถึงมีความสัมพันธ์ปานกลาง $0.10-0.29$ หมายถึงมีความสัมพันธ์ต่ำ $0.01-0.09$ หมายถึงมีความสัมพันธ์น้อยมาก [85]

เมื่อคำนวณค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ในผู้ป่วยทั้งหมด 63 ราย โดยมีค่า $eGFR_{Schwartz}$ อยู่ระหว่าง $108-340$ มิลลิเมตรต่อวินาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ผลการวิเคราะห์ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (R) เท่ากับ 0.189 ($p = 0.14$) ได้แสดงกราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ในช่วง $eGFR_{Schwartz}$ ระหว่าง $108-340\ mL/min/1.73m^2$ ไว้ในภาพที่ 4.1



ภาพที่ 4.1 ความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างค่า eGFR_{Zappitelli} และค่า eGFR_{Schwartz}
ในช่วง eGFR_{Schwartz} ระหว่าง 108-340 mL/min/1.73m²
(Pearson's correlation: R=0.189, p value = 0.14)

เมื่อวิเคราะห์ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างค่า eGFR_{Zappitelli} และค่า eGFR_{Schwartz}
ในช่วง corrected eGFR_{Schwartz} ผลการวิเคราะห์พบความสัมพันธ์ระดับปานกลาง โดยค่า
สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์(R) เท่ากับ 0.319 (p = 0.01) ได้แสดงกราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่า
eGFR_{Zappitelli} และค่า eGFR_{Schwartz} ในช่วง corrected eGFR_{Schwartz} ไว้ในภาพที่ 4.2



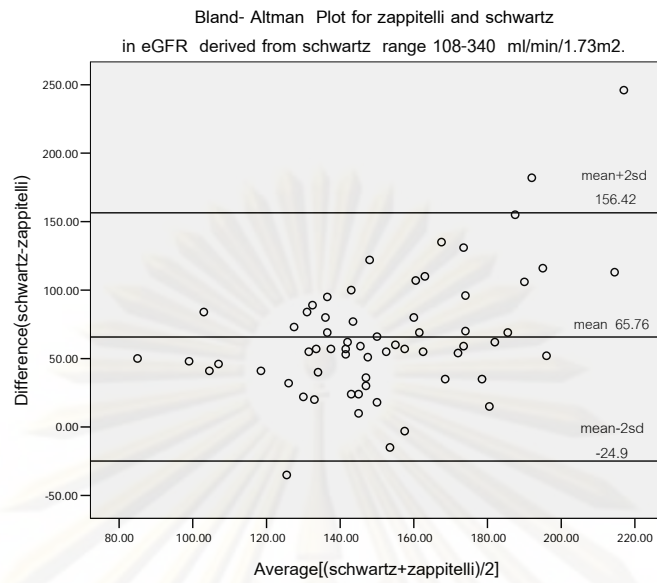
ภาพที่ 4.2 ความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างค่า eGFR_{Zappitelli} และค่า eGFR_{Schwartz}
ในช่วง eGFR_{Schwartz} ระหว่าง 108-200 mL/min/1.73m²
(Pearson's correlation: R=0.319, p value = 0.01)

จากค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์พบว่าในช่วง $\text{corrected eGFR}_{\text{Schwartz}}$ ค่า $\text{eGFR}_{\text{Schwartz}}$ และค่า $\text{eGFR}_{\text{Zappitelli}}$ มีความสัมพันธ์กันมากกว่าในช่วง $\text{eGFR}_{\text{Schwartz}}$ 108-340 mL/min/1.73m² อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่า R เท่ากับ 0.319 (p = 0.01) และ 0.189 (p = 0.14) ตามลำดับ

2.4 ค่าความสอดคล้องระหว่างค่า $\text{eGFR}_{\text{Zappitelli}}$ และค่า $\text{eGFR}_{\text{Schwartz}}$

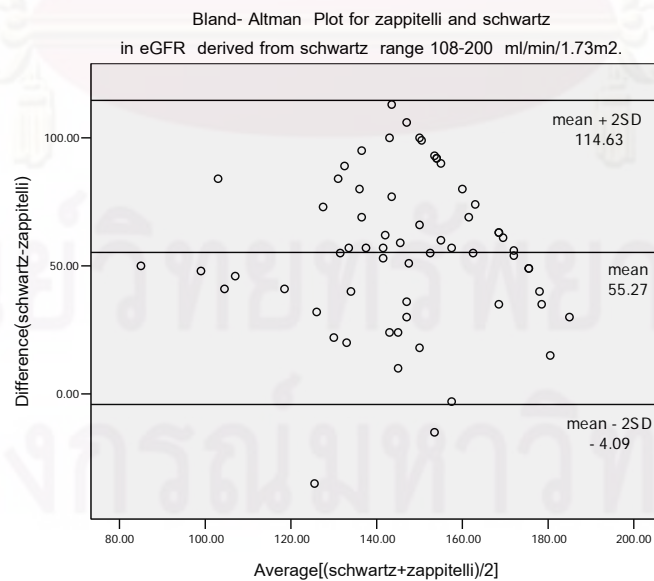
เมื่อพิจารณาถึงค่าความสอดคล้อง (agreement) ซึ่งเป็นดัชนีบ่งชี้ความเที่ยงของเครื่องมือ/แบบวัดข้อมูล/วิธีทดสอบ 2 ชุด ว่ามีความเท่าเทียมกัน (equivalent form หรือ parallel method) หรือไม่ โดยการศึกษาจะใช้ Bland Altman Plot และจะแปรผลโดยกำหนดให้ค่าที่อยู่ในช่วง mean difference \pm 2SD หมายถึงค่า $\text{eGFR}_{\text{Zappitelli}}$ และค่า $\text{eGFR}_{\text{Schwartz}}$ ที่ได้มีความสอดคล้องกัน ส่วนค่าที่อยู่นอกเหนือจากช่วง mean difference \pm 2SD หมายถึงค่า $\text{eGFR}_{\text{Zappitelli}}$ และค่า $\text{eGFR}_{\text{Schwartz}}$ ที่ได้ไม่สอดคล้องกัน

จาก Bland Altman Plot เมื่อคำนวณค่าความสอดคล้องระหว่างค่า $\text{eGFR}_{\text{Zappitelli}}$ และค่า $\text{eGFR}_{\text{Schwartz}}$ ในผู้ป่วยทั้งหมด 63 รายที่มีค่า $\text{eGFR}_{\text{Schwartz}}$ อยู่ระหว่าง 108-340 มิลลิลิตรต่อนาที ต่อ 1.73 ตารางเมตร ผลการวิเคราะห์พบค่า mean difference เท่ากับ 65.76 มิลลิลิตรต่อนาที ต่อ 1.73 ตารางเมตร และจากการคำนวณพบว่าผู้ป่วยที่อยู่ในช่วง mean difference \pm 2SD (ค่า $\text{eGFR}_{\text{Zappitelli}}$ และค่า $\text{eGFR}_{\text{Schwartz}}$ มีความสอดคล้องกัน) คิดเป็นร้อยละ 95 นอกจากนี้หากพิจารณาถึงค่า mean difference ระหว่างค่า eGFR ที่ได้จากสมการทั้งสองอย่างละเอียด จะพบว่าในช่วง $\text{eGFR}_{\text{Schwartz}}$ ต่ำ ๆ (แกน X เข้าใกล้ 0; $\text{eGFR}_{\text{Schwartz}}$ มีค่าระหว่าง 108-160 mL/min/1.73m²) Schwartz equation จะให้ค่า eGFR ใกล้เคียงกับ Zappitelli equation แต่ในช่วง $\text{eGFR}_{\text{Schwartz}}$ สูง ๆ Schwartz equation จะให้ค่า eGFR ที่แตกต่างจาก Zappitelli equation มาก นั่นคือแนวโน้ม eGFR ที่เพิ่มสูงขึ้น ความสอดคล้องระหว่างค่า $\text{eGFR}_{\text{Zappitelli}}$ และค่า $\text{eGFR}_{\text{Schwartz}}$ จะลดลง ดังแสดงในภาพที่ 4.3



ภาพที่ 4.3 Bland Altman Plot แสดงความสอดคล้องระหว่างค่า eGFR_{Zappitelli} และค่า eGFR_{Schwartz} ในช่วง eGFR_{Schwartz} ระหว่าง 108-340 mL/min/1.73m²

เมื่อใช้ Bland Altman Plot หาคความสอดคล้องระหว่างค่า eGFR_{Zappitelli} และค่า eGFR_{Schwartz} ในช่วง corrected eGFR_{Schwartz} ผลการวิเคราะห์ห้พบค่า mean difference เท่ากับ 55.27 มิลลิลิตรต่อหน้าที่ต่อ 1.73 ตารางเมตร และจากการคำนวณพบว่า มีผู้ป่วยที่อยู่ในช่วง mean difference $\pm 2SD$ (ค่า eGFR_{Zappitelli} และค่า eGFR_{Schwartz} มีความสอดคล้องกัน) คิดเป็น ร้อยละ 97 ดังแสดงในภาพที่ 4.4



ภาพที่ 4.4 Bland Altman Plot แสดงความสอดคล้องระหว่างค่า eGFR_{Zappitelli} และค่า eGFR_{Schwartz} ในช่วง eGFR_{Schwartz} ระหว่าง 108-200 mL/min/1.73m²

จาก Bland Altman Plot พบความสอดคล้องระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ในช่วง corrected $eGFR_{Schwartz}$ มากกว่าในช่วง $eGFR_{Schwartz}$ 108-340 mL/min/1.73m² โดยดูจากจำนวนผู้ป่วยที่อยู่ในช่วง mean difference \pm 2SD (ค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ มีความสอดคล้องกัน) ซึ่งมีค่าเท่ากับร้อยละ 97 และ 95 ตามลำดับ

2.5 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ภายในกลุ่มระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$

ในการศึกษาที่ต้องการประเมินค่าความสอดคล้องภายในกลุ่มระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ โดยอาศัยค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ภายในกลุ่ม (intraclass correlation coefficient; ICC) เป็นเครื่องบ่งชี้ โดยถ้าค่าที่ได้เข้าใกล้ 1 บ่งชี้ว่ามีความเที่ยงมาก

เมื่อคำนวณค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ภายในกลุ่มระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ในผู้ป่วยทั้งหมด 63 ราย โดยมีค่า $eGFR_{Schwartz}$ อยู่ระหว่าง 108-340 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ผลการวิเคราะห์ไม่พบความสอดคล้องกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ภายในกลุ่ม (ICC) เท่ากับ 0.287 (p = 0.10) แสดงให้เห็นว่าโอกาสที่ $eGFR_{Schwartz}$ และ $eGFR_{Zappitelli}$ จะมีค่าเท่ากัน (identical) เป็นไปได้้น้อยมาก ดังแสดงให้เห็นในตารางที่ 4.11

ตารางที่ 4.11 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ภายในกลุ่มระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ในช่วง $eGFR_{Schwartz}$ 108-340 mL/min/1.73m²

Parameter	n	ICC	p value
$eGFR_{Schwartz}$ และ $eGFR_{Zappitelli}$ ($eGFR_{Schwartz}$ 108 - 340 mL/min/1.73m ²)	63	0.287	0.10

ส่วนค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ภายในกลุ่มระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ในช่วง corrected $eGFR_{Schwartz}$ ผลการวิเคราะห์พบความสอดคล้องภายในกลุ่มระดับปานกลาง โดยค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ภายในกลุ่ม (ICC) เท่ากับ 0.484 (p < 0.01) ดังแสดงให้เห็นในตารางที่ 4.12

ตารางที่ 4.12 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ภายในกลุ่มระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ในช่วง corrected $eGFR_{Schwartz}$

Parameter	n	ICC	p value
$eGFR_{Schwartz} - eGFR_{Zappitelli}$ ($eGFR_{Schwartz} 108 - 200 \text{ mL/min/1.73m}^2$)	63	0.484	<0.01

จากค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ภายในกลุ่ม พบว่าในช่วง corrected $eGFR_{Schwartz}$ ค่า $eGFR_{Schwartz}$ และค่า $eGFR_{Zappitelli}$ มีความสอดคล้องกันมากกว่าในช่วง $eGFR_{Schwartz} 108-340 \text{ mL/min/1.73m}^2$ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่า ICC เท่ากับ 0.484 ($p < 0.01$) และ 0.287 ($p = 0.10$) ตามลำดับ

จากการวิเคราะห์ทางสถิติทั้ง 4 วิธี เพื่อหาความแตกต่างระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ นั้น พบว่าทั้ง 3 วิธี ได้แก่ การหาค่า mean difference ค่า correlation coefficient และค่า intraclass correlation coefficient (ICC) ของค่า $eGFR_{Schwartz}$ และค่า $eGFR_{Zappitelli}$ แสดงผลการวิจัยในแนวทางเดียวกันนั่นคือ ค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ไม่สามารถใช้แทนกันได้ แม้ว่าการวิเคราะห์ค่าความสอดคล้องซึ่งเป็น secondary outcome โดยใช้ Bland Altman Plot พบว่ามีผู้ป่วยที่มีค่าความแตกต่างของ $eGFR_{Zappitelli}$ และ $eGFR_{Schwartz}$ อยู่ในช่วง mean difference $\pm 2SD$ คือค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และ $eGFR_{Schwartz}$ สอดคล้องกันสามารถใช้แทนกันได้ มากกว่าร้อยละ 95 ซึ่งขัดแย้งกับผลการวิเคราะห์ 3 วิธีข้างต้น แต่ด้วย Bland Altman Plot เป็นเพียงการแสดงแนวโน้มความสอดคล้องในเชิงสถิติเท่านั้น และเนื่องจากสมมติฐานการวิจัยนี้กำหนดไว้ว่าจะใช้ค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ แทนกันได้ ต้องมีค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ น้อยกว่า 10 มิลลิเมตร ต่อหน้าที่ต่อ 1.73 ตารางเมตร จึงจะถือว่ามีค่าความสอดคล้องกันในทางคลินิกด้วย

ส่วนที่ 3 ผลการวิจัยอื่นๆ

3.1 ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ และค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ภายในในกลุ่มระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ในกลุ่มย่อย

ผู้วิจัยได้ศึกษาเพิ่มเติมถึงค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ และค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ภายในในกลุ่มระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ในแต่ละกลุ่มย่อย โดยแบ่งกลุ่มตามเพศ (sex) ช่วงอายุ (age) น้ำหนัก (weight) ส่วนสูง (height) ดัชนีมวลกาย (BMI) พื้นที่ผิวกาย (BSA) ค่าครีอาตินีนในซีรัม (Scr) ค่าซิสตาตินซีในซีรัม (Scys c) ระยะเวลาที่ได้รับยาเคมีบำบัด (duration of treatment) กลุ่มรายการยาเคมีบำบัดที่ได้รับและช่วง $eGFR_{Schwartz}$ ต่าง ๆ กัน

การแบ่งกลุ่มย่อยมีเกณฑ์ดังนี้ ตัวแปรเชิงปริมาณ ได้แก่ ช่วงอายุ (age) น้ำหนัก (weight) ส่วนสูง (height) ดัชนีมวลกาย (BMI) พื้นที่ผิวกาย (BSA) ค่าครีอาตินีนในซีรัม (Scr) ค่าซิสตาตินซีในซีรัม (Scys c) ระยะเวลาที่ได้รับยาเคมีบำบัด (duration of treatment) แบ่งกลุ่มโดยใช้ Quartile ที่ 25, 50, 75 และ 100 กลุ่มรายการยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับแบ่งตามความเป็นพิษต่อไตดังนี้ กลุ่ม nephrotoxicity monotherapy คือกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีรายงานความเป็นพิษต่อไต ได้แก่ HDMTX, ifosfamide, carboplatin, cisplatin หรือ cyclophosphamide เพียงรายการเดียว กลุ่ม nephrotoxicity combinationtherapy คือกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีรายงานความเป็นพิษต่อไตมากกว่าหนึ่งรายการ และกลุ่ม non-nephrotoxicity ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ไม่มีรายงานความเป็นพิษต่อไต เช่น vincristine, leunase, doxorubicin, actinomycin D, cytarabine, bleomycin, etoposide, hycamtin โดยผู้วิจัยทำการศึกษาในช่วง $eGFR_{Schwartz}$ 108-200 mL/min/1.73m²

เมื่อศึกษาถึงค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ และค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ภายในในกลุ่มระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ในกลุ่มย่อยในผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษานี้ทั้งหมด 63 รายที่มีอายุระหว่าง 2.1-15.4 ปี น้ำหนัก 11-57 กิโลกรัม ส่วนสูง 85 – 161 เซนติเมตร ดัชนีมวลกาย 11.6-26.2 กิโลกรัมต่อตารางเมตร พื้นที่ผิวกาย 0.50-1.60 ตารางเมตร ค่าครีอาตินีนในซีรัมระหว่าง 0.23 - 0.73 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ค่าซิสตาตินซีในซีรัมระหว่าง 0.50 - 1.22 มิลลิกรัมต่อลิตร ระยะเวลาการที่ได้รับยาเคมีบำบัดตั้งแต่ครั้งแรกถึง

มากกว่า 13 ครั้ง และผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดอย่างน้อยหนึ่งรายการทั้งที่เป็น/ไม่เป็นพิษต่อไต โดยผู้ป่วยมีค่า $eGFR_{Schwartz}$ อยู่ระหว่าง 108-200 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร

ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ในแต่ละกลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษานี้ทั้งหมด 63 ราย มีค่าอยู่ระหว่าง 26-75 มิลลิลิตรต่อ นาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ($p < 0.01$) แสดงให้เห็นว่าค่า $eGFR_{Schwartz}$ มีค่ามากกว่าค่า $eGFR_{Zappitelli}$ อย่างมีนัยสำคัญในทุกกลุ่มย่อย

พบความสัมพันธ์ที่ดี (ค่า R อยู่ระหว่าง 0.309-0.782; $p < 0.05$) ในบางช่วง ได้แก่ เพศชาย ช่วงน้ำหนัก 17.6 -22.0 กิโลกรัม ช่วงความสูง 120.1-139 เซนติเมตร ช่วงดัชนีมวลกาย 16.4-17.9 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ช่วงซิสตาตินซีในซีรัม 0.70-1.22 มิลลิกรัมต่อลิตร ช่วงระยะเวลาที่ได้รับยาเคมีบำบัดมากกว่า 13 เดือน และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีรายงานการเกิดพิษต่อไตมากกว่า 1 รายการ

ในกลุ่มย่อยที่พบความสัมพันธ์กันนี้ เมื่อนำมาหาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ภายในกลุ่ม (ICC) พบว่ามีค่าอยู่ระหว่าง 0.471 – 0.878 ($p < 0.05$) ซึ่งจากค่า ICC นี้เป็นการยืนยันว่าค่าความสัมพันธ์ที่พบนั้น อยู่ในช่วงที่มีความสอดคล้องกันดี ดังแสดงให้เห็นในตารางที่ 4.13

จากผลการวิจัยในส่วนนี้แสดงให้เห็นว่าค่า $eGFR_{Schwartz}$ และค่า $eGFR_{Zappitelli}$ มีความสัมพันธ์และสอดคล้องกันในผู้ป่วยบางกลุ่มดังนี้ 1) เพศชาย 2) ช่วงน้ำหนัก 17.6 - 22.0 กิโลกรัม 3) ช่วงความสูง 120.1-139 เซนติเมตร 4) ช่วงดัชนีมวลกาย 16.4-17.9 กิโลกรัมต่อ ตารางเมตร 5) ช่วงซิสตาตินซีในซีรัม 0.70-1.22 มิลลิกรัมต่อลิตร 6) ช่วงระยะเวลาที่ได้รับยา เคมีบำบัดมากกว่า 13 เดือน และ 7) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีรายงานการเกิดพิษต่อไตมากกว่า 1 รายการ นั่นคือการประมาณค่าการทำงานของไตโดยใช้ Schwartz หรือ Zappitelli equation ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้ค่า $eGFR$ ที่ใกล้เคียงกันมากที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มอื่น ๆ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.13 ค่า mean difference correlation และ ICC ในกลุ่มย่อย

Parameter	n	Mean difference ^a	p value	Correlation ^b	p value	ICC ^c	p value
Gender							
Male	44	58±25	0.000	<u>0.309(*)</u>	<u>0.041</u>	<u>0.471(*)</u>	<u>0.020</u>
Female	19	48±37	0.000	0.351	0.140	0.518	0.066
Age (yr)							
2.1-5.2	17	51±35	0.000	0.274	0.287	0.422	0.142
5.3-7.4	15	64±27	0.000	0.241	0.388	0.385	0.187
7.5-10.7	16	56±24	0.000	0.446	0.084	0.594	0.045
10.8-15.4	15	49±31	0.000	0.334	0.224	0.496	0.106
Weight (kg)							
11.0-17.5	16	48±37	0.000	0.259	0.332	0.411	0.158
17.6-22.0	17	60±22	0.000	<u>0.598(*)</u>	<u>0.011</u>	<u>0.748(**)</u>	<u>0.004</u>
22.1-34.0	14	58±30	0.000	-0.054	0.855	-0.109	0.573
34.1-57.0	16	53±28	0.000	0.369	0.160	0.535	0.075
Height (cm)							
85.0-105.5	16	45±35	0.000	0.326	0.218	0.491	0.101
105.6-120.0	16	68±24	0.000	0.300	0.259	0.453	0.127
120.1-139.0	16	57±24	0.000	<u>0.516(*)</u>	<u>0.041</u>	<u>0.660(*)</u>	<u>0.022</u>
139.1-161.0	15	48±30	0.000	0.328	0.232	0.493	0.108
BMI (kg/m²)							
11.6-14.7	16	50±33	0.000	0.220	0.412	0.338	0.217
14.8-16.3	16	57±33	0.000	0.140	0.605	0.241	0.300
16.4-17.9	15	56±20	0.000	<u>0.685(**)</u>	<u>0.005</u>	<u>0.807(**)</u>	<u>0.002</u>
18.0-26.2	16	57±30	0.000	0.299	0.260	0.457	0.124
BSA (m²)							
0.50-0.70	21	50±33	0.000	0.349	0.121	0.516	0.057
0.80-0.90	19	60±27	0.000	0.292	0.225	0.452	0.106
1.00-1.15	7	58±30	0.002	0.140	0.765	0.229	0.380
1.16-1.60	16	53±28	0.000	0.369	0.160	0.535	0.075

a) วิเคราะห์ด้วยสถิติ paired t-test b) วิเคราะห์ด้วยสถิติ pearson's correlation c) วิเคราะห์ด้วยสถิติ reliability

(*) Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed) (**) Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

อักษรตัวหนาและขีดเส้นใต้แสดงถึง statistic significant

ตารางที่ 4.13 ค่า mean difference correlation และ ICC ในกลุ่มย่อย (ต่อ)

Parameter	n	Mean difference ^a	p value	Correlation ^b	p value	ICC ^c	p value
Scr (mg/dL)							
0.23-0.31	20	67±30	0.000	-0.094	0.693	-0.158	0.624
0.32-0.36	12	54±22	0.000	0.288	0.364	0.446	0.171
0.37-0.45	15	57±21	0.000	0.406	0.133	0.574	0.061
0.46-0.73	16	38±34	0.000	0.321	0.225	0.484	0.106
Scys c (mg/L)							
0.50-0.60	17	48±42	0.000	-0.443	0.075	-0.536	0.964
0.61-0.69	15	50±30	0.000	-0.137	0.627	-0.316	0.693
0.70-0.78	16	59±16	0.000	<u>0.500(*)</u>	<u>0.048</u>	<u>0.665(*)</u>	<u>0.021</u>
0.79-1.22	15	63±20	0.000	<u>0.782(**)</u>	<u>0.001</u>	<u>0.878(**)</u>	<u>0.000</u>
Duration of treatment (months)							
1 --3	18	65±34	0.000	0.129	0.611	0.226	0.301
4--8	14	47±32	0.000	0.302	0.295	0.454	0.144
9--13	15	52±27	0.000	0.189	0.500	0.317	0.242
>13	16	53±22	0.000	<u>0.633(**)</u>	<u>0.009</u>	<u>0.770(**)</u>	<u>0.004</u>
Nephrotoxicity							
Nep-mono	41	55±31	0.000	0.045	0.778	0.086	0.388
Nep-combine	16	48±22	0.000	<u>0.621(**)</u>	<u>0.010</u>	<u>0.766(**)</u>	<u>0.004</u>
Non-nep	6	75±24	0.001	0.409	0.421	0.534	0.211
eGFR_{Schwartz} (mL/min/1.73m²)							
108-158	16	26±28	0.002	0.486	0.057	0.551	0.066
159-177	16	58±19	0.000	-0.451	0.080	-0.871	0.882
178-200	31	68±24	0.000	0.040	0.832	0.041	0.454

a) วิเคราะห์ด้วยสถิติ paired t-test b) วิเคราะห์ด้วยสถิติ pearson's correlation c) วิเคราะห์ด้วยสถิติ reliability

(*) Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed) (**) Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

Nep-mono= nephrotoxicity monotherapy, Nep-combine= nephrotoxicity-combinationtherapy,

Non-nep=non-nephrotoxicity, อักษรตัวหนาและขีดเส้นใต้แสดงถึง statistic significant

3.2 ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อค่า $eGFR_{Schwartz}$ ค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli และ Schwartz equations

จากหลักฐานทางวิชาการที่มีการศึกษาไว้ [30, 42, 56, 81] พบว่าปัจจัยที่อาจส่งผลกระทบต่อค่า $eGFR_{Zappitelli}$ ค่า $eGFR_{Schwartz}$ และทำให้ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli และ Schwartz equations แตกต่างกันได้ เช่น เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย พื้นที่ผิวกาย ค่าครีอาตินีนในซีรัม และค่าซีสตาตินซีในซีรัม เป็นต้น ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะทำการศึกษาว่าปัจจัยเหล่านี้ส่งผลกระทบต่อค่า $eGFR_{Zappitelli}$ ค่า $eGFR_{Schwartz}$ และค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยที่ได้จากทั้งสองสมการนี้หรือไม่ ทำการวิเคราะห์ข้อมูลด้วย regression analysis ผลการวิเคราะห์ข้อมูลแสดงในตารางที่ 4.14

ตารางที่ 4.14 ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อค่า $eGFR_{Schwartz}$ ค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli และ Schwartz equations

Parameter	A		B		C	
	$eGFR_{Schwartz}$		$eGFR_{Zappitelli}$		95% CI mean difference	
	Coefficients	Sig*	Coefficients	Sig*	Coefficients	Sig*
Constant	241.848	0.000	229.168	0.000	12.680	0.399
Sex	-3.014	0.375	3.663	0.077	-6.677	0.105
Age (year)	-.460	0.746	-.470	0.584	.009	0.996
BMI (kg/m ²)	-1.723	<u>0.034</u>	.266	0.578	-1.989	<u>0.041</u>
BSA (m ²)	83.976	<u>0.000</u>	-3.683	0.758	87.659	<u>0.000</u>
Scr (mg/dL)	-229.197	<u>0.000</u>	13.798	0.242	-242.996	<u>0.000</u>
Scysc (mg/L)	-25.928	<u>0.023</u>	-165.737	<u>0.000</u>	139.809	<u>0.000</u>

* Statistic significant

อักษรตัวหนาและขีดเส้นใต้แสดงถึง statistic significant

ตารางที่ 4.14 ใน column A แสดงถึงปัจจัยที่มีผลต่อค่า $eGFR_{Schwartz}$ ผลการวิเคราะห์พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อค่า $eGFR_{Schwartz}$ ได้แก่ ดัชนีมวลกาย (BMI) พื้นที่ผิวกาย (BSA) ค่าครีอะตินีนในซีรัม (Scr) และค่าซิสตาตินซีในซีรัม (Scysc) จากค่า constant และ coefficients สามารถสร้างเป็นสมการทำนายค่า $eGFR_{Schwartz}$ ได้ดังนี้

$$eGFR_{Schwartz} = 241.85 - [229.2 \times Scr \text{ (mg/dL)}] + [83.98 \times BSA \text{ (m}^2\text{)}] - [25.93 \times Scysc \text{ (mg/L)}] - [1.72 \times BMI \text{ (kg/m}^2\text{)}]$$

จากสมการทำนายค่า $eGFR_{Schwartz}$ เห็นได้ว่าค่า Scr ส่งผลกระทบต่อค่า $eGFR_{Schwartz}$ รองลงมาได้แก่ พื้นที่ผิวกาย ค่า Scysc และดัชนีมวลกาย ตามลำดับ โดยค่า Scr ค่า Scysc และค่าดัชนีมวลกายแปรผกผันกับค่า $eGFR_{Schwartz}$ แสดงว่าถ้าค่า Scr ค่า Scysc และค่าดัชนีมวลกายมีค่าน้อยจะส่งผลให้ $eGFR_{Schwartz}$ มีค่ามาก ส่วนพื้นที่ผิวกายแปรผันตามค่า $eGFR_{Schwartz}$ นั่นคือพื้นที่ผิวกายมีค่ามากจะส่งผลให้ $eGFR_{Schwartz}$ มีค่ามากด้วย การวิจัยนี้พบว่าผู้ป่วยมีค่า $eGFR_{Schwartz}$ ค่อนข้างมาก ($eGFR_{Schwartz} > 200 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ จำนวน 16 ราย) โดยปัจจัยหลักที่ส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยมีค่า Scr และค่าดัชนีมวลกายน้อย เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ผอม มวลกล้ามเนื้อน้อย และมีภาวะทุพโภชนาการจากผลข้างเคียงที่ได้รับจากยาเคมีบำบัด เช่น คลื่นไส้ อาเจียน มีแผลในปาก

ตารางที่ 4.14 ใน column B แสดงถึงปัจจัยที่มีผลต่อค่า $eGFR_{Zappitelli}$ ผลการวิเคราะห์พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อค่า $eGFR_{Zappitelli}$ มีเพียงปัจจัยเดียวคือ ค่าซิสตาตินซีในซีรัม (Scysc) จากค่า constant และค่า coefficients สามารถสร้างเป็นสมการทำนายค่า $eGFR_{Zappitelli}$ ได้ดังนี้

$$eGFR_{Zappitelli} = 229.17 - [165.74 \times Scysc \text{ (mg/L)}]$$

จากสมการทำนายค่า $eGFR_{Zappitelli}$ จะเห็นได้ว่าเฉพาะค่า Scysc เท่านั้นที่ส่งผลให้ค่า $eGFR_{Zappitelli}$ เปลี่ยนแปลง โดยค่า Scysc แปรผกผันกับค่า $eGFR_{Zappitelli}$ แสดงว่าถ้าค่า Scysc มีค่าน้อยจะส่งผลให้ $eGFR_{Zappitelli}$ มีค่ามาก การวิจัยนี้พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่า $eGFR_{Zappitelli}$ อยู่ในช่วงปกติ

เมื่อเปรียบเทียบสมการทำนายค่า $eGFR_{Schwartz}$ และค่า $eGFR_{Zappitelli}$ จะเห็นได้ว่าค่า $eGFR_{Zappitelli}$ ไม่ขึ้นกับเพศ อายุ มวลกล้ามเนื้อและพื้นที่ผิวกาย ซึ่งเป็นข้อดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับค่า $eGFR_{Schwartz}$

ตารางที่ 4.14 ใน column C แสดงถึงปัจจัยที่มีผลต่อค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli และ Schwartz equations ผลการวิเคราะห์พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยที่ได้จากทั้งสองสมการ ได้แก่ ดัชนีมวลกาย (BMI) พื้นที่ผิวกาย (BSA) ค่าครีอาตินีนในซีรัม (Scr) และค่าซิสตาตินซีในซีรัม (Scysc) จะเห็นได้ว่าปัจจัยที่มีผลต่อค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli และ Schwartz equations เป็นปัจจัยเดียวกันกับปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อค่า $eGFR_{Schwartz}$ ในขณะที่ค่า $eGFR_{Zappitelli}$ ขึ้นกับปัจจัยเดียวคือ ค่าซิสตาตินซีในซีรัม (Scysc) ดังนั้นค่า $eGFR_{Schwartz}$ น่าจะเป็นตัวแปรที่สำคัญที่ส่งผลกระทบต่อค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli และ Schwartz equations

การวิจัยนี้เป็นการแสดงให้เห็นค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ และค่าความสอดคล้องระหว่างค่า $eGFR$ ที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli equation และ Schwartz equation อย่างไรก็ตามไม่สามารถสรุปได้ว่าสมการใดดีกว่ากัน เนื่องจากการวิจัยนี้ไม่สามารถทำ measured CrCl โดยการวัด plasma clearance ของ inulin หรือ radioisotope ได้ ด้วยเหตุผลทางด้านจริยธรรม ดังนั้นการนำไปใช้ต้องพิจารณาความเหมาะสมและข้อจำกัดของการใช้ cystatin c based equation และ creatinine based equation สำหรับข้อจำกัดของการใช้ cystatin c based equation ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง ได้แก่ เรื่องค่าใช้จ่ายในการตรวจ serum cystatin c ที่ค่อนข้างสูง นอกจากนี้ค่ามาตรฐานของระดับ serum cystatin c ยังไม่เป็นสากล และ Zappitelli equation มีสูตรคำนวณยุ่งยากกว่า Schwartz equation ส่วนข้อจำกัดของการใช้ creatinine based equation ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง ได้แก่ ความผันแปรของมวลกล้ามเนื้อและค่า Scr เนื่องมาจากในเด็กมีมวลกล้ามเนื้อน้อย การขาดสารอาหารจากผลข้างเคียงของการได้รับยาเคมีบำบัด (คลื่นไส้ อาเจียน มีแผลในปาก) ยา cotrimoxazole ที่ใช้เพื่อป้องกัน pneumocystic pneumonia ส่งผลยับยั้ง tubular secretion ของ creatinine ได้ และ uric acid ที่เกิดจากการสลายก้อนมะเร็งในระยะเริ่มต้น (induction) ส่งผลรบกวนการวิเคราะห์ค่า serum creatinine ด้วย Jaffe's method

หากการศึกษาในอนาคตสามารถทำ measured CrCl เพื่อเป็นตัวเปรียบเทียบความถูกต้องของค่าประมาณการทำงานไตจาก Zappitelli equation และ Schwartz equation ได้ จะทำให้ทราบความถูกต้องและความคลาดเคลื่อนของทั้งสองสมการในกลุ่มผู้ป่วยนั้น ๆ ได้



ต้นฉบับไม่มีหน้านี้
NO THIS PAGE IN ORIGINAL

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

ค่าประมาณการทำงานของไตที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli equation และ Schwartz equation ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่มีค่า $eGFR_{Schwartz}$ อยู่ในช่วง 108-340 mL/min/1.73m² มีความแตกต่างกัน ไม่พบความสัมพันธ์และความสอดคล้องกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (mean difference) ระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ เท่ากับ 65 ± 45 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ($p < 0.01$) ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coefficient) เท่ากับ 0.189 ($p = 0.14$) และค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ภายในกลุ่ม (intraclass correlation coefficient; ICC) เท่ากับ 0.287 ($p = 0.10$)

เมื่อปรับค่า $eGFR_{Schwartz}$ ที่มากกว่า 200 mL/min/1.73m² ด้วยค่า GFR สูงสุดที่เป็นไปได้ ($eGFR_{Schwartz} = 200$ mL/min/1.73m²) ค่าประมาณการทำงานของไตที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli equation และ Schwartz equation มีความแตกต่างกัน แต่พบความสัมพันธ์และความสอดคล้องระดับปานกลางระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ มีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (mean difference) ระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ เท่ากับ 55 ± 30 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ($p < 0.01$) ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coefficient) เท่ากับ 0.319 ($p = 0.01$) และค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ภายในกลุ่ม (intraclass correlation coefficient; ICC) เท่ากับ 0.484 ($p < 0.01$)

สรุปผลการวิจัยได้ว่าค่า $eGFR_{Schwartz}$ ไม่สามารถใช้แทนค่า $eGFR_{Zappitelli}$ ได้ เนื่องจากค่าเฉลี่ยระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ มีความแตกต่างกันมากกว่าค่าที่ยอมรับได้ แม้ว่าจะพบความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงและความสอดคล้องระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$

ในส่วนของคุณค่าความแตกต่างของคุณค่าเฉลี่ย ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ และค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ภายในในกลุ่มระหว่างค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ ในกลุ่มย่อย แสดงให้เห็นว่าคุณค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่า $eGFR_{Schwartz}$ มีความสัมพันธ์และสอดคล้องกันในผู้ป่วยบางกลุ่มดังนี้

- 1) เพศชาย
- 2) ชั่งน้ำหนัก 17.6 - 22.0 กิโลกรัม
- 3) ช่วงความสูง 120.1-139.0 เซนติเมตร
- 4) ช่วงดัชนีมวลกาย 16.4-17.9 กิโลกรัมต่อตารางเมตร
- 5) ช่วงซิสตาตินีนซีโรม 0.70-1.22 มิลลิกรัมต่อลิตร
- 6) ช่วงระยะเวลาที่ได้รับยาเคมีบำบัดมากกว่า 13 เดือน และ
- 7) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีรายงานการเกิดพิษต่อไตมากกว่า 1 รายการ

การศึกษาปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อค่า $eGFR_{Schwartz}$ ค่า $eGFR_{Zappitelli}$ และค่าความแตกต่างของคุณค่าเฉลี่ยที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli และ Schwartz equations พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อค่า $eGFR_{Schwartz}$ ได้แก่ ดัชนีมวลกาย (BMI) พื้นที่ผิวกาย (BSA) ค่าครีอาตินีนในซีรัม (Scr) และค่าซิสตาตินีนซีโรม (Scysc) ปัจจัยที่มีผลต่อค่า $eGFR_{Zappitelli}$ มีเพียงปัจจัยเดียวคือ ค่าซิสตาตินีนซีโรม (Scysc) และปัจจัยที่มีผลต่อค่าความแตกต่างของคุณค่าเฉลี่ยที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Zappitelli และ Schwartz equations ได้แก่ ดัชนีมวลกาย (BMI) พื้นที่ผิวกาย (BSA) ค่าครีอาตินีนในซีรัม (Scr) และค่าซิสตาตินีนซีโรม (Scysc)

5.2 ข้อจำกัดในการวิจัย

- ไม่ได้ทำ measured CrCl
- ไม่มี control group

5.3 ข้อเสนอแนะ

- นำผลการวิจัยที่ได้ไปต่อยอด เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาและขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับเมื่อปรับขนาดยาโดยใช้สมการทั้งสอง
- แบ่งกลุ่มผู้ป่วยวิเคราะห์ตามภาวะโภชนาการหรืออุบัติการณ์ tumor burden

รายการอ้างอิง

- [1] สุรศักดิ์ สังขทัต ณ อยุรยา. เวชปฏิบัติปัจจุบันในการวินิจฉัยและรักษาก้อนมะเร็งในเด็ก.
Update Surgery and Disaster Medicine Recent advances in pediatric surgery.
(2548): 193-224.
- [2] Queen Sirikit National Institute of child health. Clinical Tracer ของสถาบันสุขภาพเด็ก
แห่งชาติมหราชินี[Online], 2008. Available from: http://www.pediatricsqs nich.com/uploads/clinical_tracer/Clinical_Tracer_ALL.doc [2008, July 12].
- [3] สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ(สปสช.). แนวทางเวชปฏิบัติมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็ก.
(2549): 1-38.
- [4] Lacy CF, et al. Drug information handbook (12th ed). (2004-2005): 1-3035.
- [5] สมฤทัย วัชรวิวัฒน์. การให้ยาผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง. ใน สมชาย เอี่ยมอ่อง
(บรรณาธิการ). Nephrology, หน้า 1434 – 1458. กรุงเทพมหานคร : เท็กซ์แอนด์เจอร์นัล
พับลิเคชั่น จำกัด, 2547.
- [6] Delanghe, J.R. How to estimate GFR in children. Nephrol Dial Transplant (2008):
1 – 3.
- [7] Sirwal, I.A., Bandy, K.A., Reshi, A.R. Estimation of glomerular filtration rate (GFR).
Jk Science 6 (2004): 121 -123.
- [8] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney
disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 39 (2002)
: S1-266.
- [9] Paap, C.M., Nahata, M.C. Prospective evaluation of ten methods for estimating
creatinine clearance in children with varying degree of renal dysfunction. J Clin
Phar Ther 20 (1995): 67-73.

- [10] Seikaly, M.G., et al. Limitations to body length/serum creatinine ratio as an estimate of glomerular filtration in children. *Pediatr Nephrol* 10 (1996): 709–711.
- [11] Laterza, O.F., Price, C.P., Scott, M. Cystatin c: an improved estimator of glomerular filtration rate?. *Clin Chem* 48 (2002): 699–707.
- [12] Rosenthal, S.H., Bökenkamp, A., Hofmann, W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations?. *Clinical Biochemistry* 40 (2007): 153–161.
- [13] Rosenthal, S.H., et al. Cystatin c: efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. *Am J Nephrol* 20 (2000): 97-102.
- [14] Poge, U., et al. Cystatin c-based calculation of glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Kidney International* 70 (2006): 204–210.
- [15] Coll, E., et al. Serum cystatin c as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 36 (2000): 29–34.
- [16] Hoek, F.J., Kemperman, F.A., Krediet, R.T. A comparison between cystatin c, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 18 (2003): 2024–31.
- [17] White, C., Akbari, A., Hussain, N. Estimating glomerular filtration rate in Kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin c-based methods. *J Am Soc Nephrol* 16 (2005): 3763–3770.
- [18] Harmoinen, A.P., et al. Evaluation of plasma cystatin-c as a marker for glomerular filtration rate in patients with type II diabetes. *Clin Nephrol* 52 (1999): 363-370.
- [19] Poge, U., Gerhardt, T., Stoffel-Wagner, B., Klehr, H.U., Sauerbruch, T., Woitas, R.P. Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin c in cirrhotic patients. *Nephrol Dial Transplant* 21 (2006): 660–4.

- [20] Al-Tonbary, Y.A., et al . Pretreatment Cystatin C in Children With Malignancy: Can it predict chemotherapy-induced glomerular filtration rate reduction during the induction phase?. J Pediatr Hematol Oncol 26 (2004): 336 – 341.
- [21] Ramel, A., et al. Differences in the glomerular filtration rate calculated by two creatinine-based and three cystatin-c based formulae in hospitalized elderly patients. Nephron Clin Pract 108 (2008): c16- c22.
- [22] Filler, G., Lepage, N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin c formula?. Pediatr Nephrol 18 (2003): 981–5.
- [23] Bökenkamp, A., et al. Cystatin c – a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. Pediatrics 101 (1998): 875 – 881.
- [24] Grubb, A., et al. Simple cystatin c-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan–Barratt prediction equations for children. Clin Chem 51 (2005): 1420–31.
- [25] Zappitelli, M., et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. Am J Kidney Dis 48 (2006): 221-230 .
- [26] ทศนีย์ เขียวขจี, นวภรณ์ วิมลสารวงค์, พรศรี อิงเจริญสุนทร. Pediatric dose. กรุงเทพมหานคร (2549): 1-176.
- [27] Risch, L., et al. Effect of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin-c concentrations in renal transplants. Clin Chem 47 (2001): 2055–2059.
- [28] บังอร ชมเดช . สรีรวิทยาของระบบขับถ่ายปัสสาวะ. หน้า 1 – 118. กรุงเทพมหานคร : โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2543 .

- [29] ณัฐวุฒิ โตนาน้ำชัย, พิสุทธิ กตเวทิน, สมจิตร เขี่ยมอ่อง, สมชาย เขี่ยมอ่อง. การตรวจและการแปลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในโรคไต. ใน สมชาย เขี่ยมอ่อง, เกரியง ตั้งสง่า, เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์ (บรรณาธิการ). โรคไต : กลไก พยาธิสรีรวิทยา การรักษา . หน้า 969 – 1012. กรุงเทพมหานคร: เท็กซ์แอนด์เจอร์นัลพับลิเคชั่น จำกัด, 2550.
- [30] The CARI Guidelines 2005. Use of serum creatinine concentration to assess level of kidney function [Online], 2008. Available from : [www.cari.org.au /Docs/Model_CARI_Guideline](http://www.cari.org.au/Docs/Model_CARI_Guideline) [2008, Aug 2]
- [31] Woitas, R.P., et al. Low-molecular weight proteins as markers for glomerular filtration rate. Clinical Chemistry 47 (2001): 2179-2180.
- [32] Schwartz, G.J., Haycock, G.B., Edelmann, C.M., Spitzer, A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. Pediatrics 58 (1976): 259-63.
- [33] Counahan, R., Chantler, C., Ghazali, S., Kirkwood, B., Rose, F., Barratt, T.M. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. Arch Dis Child 51 (1976): 875-8.
- [34] Shull, B.C., Haughley, D., Koup, J.R., Baliah, T., Li, P.K. A useful method for predicting creatinine clearance in children. Clin Chem 24 (1978): 1167-99.
- [35] Traub, S.L., Johnson, C.E. Comparison of methods of estimating creatinine clearance in children. Am J Hosp Pharm 37(1980): 195 [abstract].
- [36] Ghazali, S., Barratt, T.M. Urinary excretion of calcium and magnesium in children . Arch Dis Child 49 (1974): 97- 99.
- [37] Morris, M.C., Allanby, C.W., Toseland, P. Evaluation of a height/plasma creatinine formula in the measurement of glomerular filtration rate . Arch Dis Child 57 (1982): 611 [abstract].

- [38] Rudd, G.D., Hull, J.H., Morris, C.R. Estimating creatinine clearance in children : comparison of three methods. American Journal of Hospital Pharmacy 37 (1980): 1514 [abstract].
- [39] The CARI Guidelines 2005. Use of estimated glomerular filtration rate to assess level of kidney function [Online], 2008. Available from : [www.cari.org.au /Docs/ Model_CARI_Guideline](http://www.cari.org.au/Docs/Model_CARI_Guideline) [2008, Aug 2]
- [40] Pierrat, A., et al. Predicting GFR in children and adults: A comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz, and Modification of Diet in Renal Disease formulas. Kidney International 64 (2003): 1425–1436.
- [41] Prigent, A. Monitoring renal function and limitations of renal function tests. Semin Nucl Med 38 (2008): 32-46.
- [42] Chew, J., et al. Cystatin c – a paradigm of evidence based laboratory medicine. Clin Biochem Rev 29 (2008): 47-62.
- [43] Filler, G., et al. Cystatin c as a marker of GFR – history, indications, and future research. Clinical Biochemistry 38 (2005): 1-8.
- [44] Sarkar, P., Rajeshwari, G., Shivaprakash, T.M. Cystatin c – a novel marker of glomerular filtration rate: a review . Indian Journal of Clinical Biochemistry 20 (2005): 139-144.
- [45] Tanaka, A., Suemaru, K., Araki, H. A new approach for evaluating renal function and Its practical application . J Pharmacol Sci 105 (2007): 1-5.
- [46] Schwartz, G., et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. J Am Soc Nephrol (2009): 1-9.
- [47] Brguljan, P., Cimerman, N. Human cystatin c. Turk J Biochem 32 (2007): 95–103.

- [48] Randers, E., et al. Reference interval for serum cystatin c in children. Clinical Chemistry 45(1999): 1856-1858.
- [49] Finney, H., et al. Reference ranges for plasma cystatin c and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. Arch Dis Child 82 (2000): 71–75.
- [50] Helin, I., Axenram, M., Grubb, A. Serum cystatin c as a determinant of glomerular filtration rate in children. Clinical nephrology 49 (1998): 221-225.
- [51] Filler, G., et al. Are cystatin c and b2-microglobulin better markers than serum creatinine for prediction of a normal glomerular filtration rate in pediatric subjects?. Clinical Chemistry 43 (1997): 1077-1078.
- [52] Bökenkamp, A., et al. Reference values for cystatin c serum concentrations in children. Pediatr Nephrol 12 (1998): 125-129.
- [53] Uhlmann, E., et al. Reference intervals for plasma cystatin c in healthy volunteers and renal patients, as measured by the Dade Behring BN II system, and correlation with creatinine. Clinical Chemistry 47 (2001): 2031-2033.
- [54] Newman, D., et al. Serum cystatin c measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. Kidney International 47 (1995): 312–318.
- [55] Keevil, B.G., Kilpatrick, E.S., Nichols, S.P., Maylor, P.W. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. Clin Chem 44 (1998): 1535 – 1539.
- [56] The CARI Guidelines 2005. Use of cystatin c measurement in evaluating kidney function [Online], 2008. Available from: www.cari.org.au/Docs/Model_CARI_Guideline [2008, Aug 2] .

- [57] Dhamidharka, V., Kwon, C., Stevens, G. Serum cystatin c is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta- analysis. Am J Kidney Dis. 40 (2002): 221-226.
- [58] Donadio, C., et al. Cystatin C, b2-microglobulin, and retinol-binding protein as indicators of glomerular filtration rate: comparison with plasma creatinine. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 24 (2001): 835–842.
- [59] El-Agroudy, A.E., et al. Serum cystatin c : a good marker for evaluation of glomerular filtration rate in hepatorenal syndrome . Eur J Gen Med 1 (2004) : 29-35.
- [60] Stabuc, B., et al. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin c: use in cancer patients before and during chemo therapy .Clinical Chemistry 46 (2000): 193–197.
- [61] Villa, P., et al. Serum cystatin c concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. Critical Care 9 (2005): 143-139.
- [62] Cepeda, F.J., et al . Utility of cystatin-c in hospitalized patients comparison with different methods of assessing renal function. Nephrology 27 (2007): 168 -174.
- [63] Poole, S.G., Dooley, M.J., Rischin, D. A comparison of bedside renal function estimates and measured glomerular filtration rate (Tc 99m DTPA clearance) in cancer patients . Annals of Oncology 13 (2002): 949–955.
- [64] Kleber, M., et al. Monitoring of renal function in cancer patients: an ongoing challenge for clinical practice . Annals of Oncology 3 (2007): 1 – 8.
- [65] Holweger, K., Bokemeyer, C., Lipp, H.P. Accurate measurement of individual glomerular filtration rate in cancer patients: an ongoing challenge . J Cancer Res Clin Oncol 131(2005): 559–567.

- [66] Phillips, R., Nicolin, G. GFR estimation in paediatric oncology. Arch Dis Child 82 (2000): 428 [abstract].
- [67] Murray, P.T., Ratain, M.J. Estimation of the glomerular filtration rate in cancer patients: a new formula for new drugs. Journal of Clinical Oncology 21 (2003): 2633-2635.
- [68] Robinson, B.A., et al. Comparison of methods of assessment of renal function in patients with cancer treated with cisplatin, carboplatin or methotrexate. Aust NZ J Med 20 (1990): 657-662.
- [69] Rees, H., et al. Are glomerular filtration rate estimations necessary before high dose methotrexate?. Arch Dis Child 81 (1999): 339-340.
- [70] Cole, M., et al. Estimation of glomerular filtration rate in paediatric cancer patients using 51CR-EDTA population pharmacokinetics. British Journal of Cancer 90 (2004): 60 – 64.
- [71] Ylinen, E.A., et al . Cystatin c as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients. Pediatr. Nephrol 13 (1999): 506 – 509.
- [72] Filler, G., et al. β -trace protein, cystatin C, β 2-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. Clin Chem 48 (2002): 729–36.
- [73] Stickle, D., et al . Correlation of plasma concentrations of cystatin c and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. Clinical Chemistry 44 (1998): 1334 – 1338.
- [74] Bardi, E., et al. Cystatin-c is a suitable marker of glomerular function in children with cancer . Pediatr Nephrol 19 (2004): 1145 - 1147.
- [75] Gronroos, M., et al. Comparison of glomerular function tests in children with cancer. Pediatr Nephrol 23 (2008): 797-803.

- [76] Treiber, M., Balon, B.P., Gorenjak, M. Cystatin c versus creatinine as a marker of glomerular filtration rate in the newborn . Wien Klin Wochenschr 118 (2006) : 66–70 [Suppl 2].
- [77] Bökenkamp, A., et al. Cystatin c and creatinine after successful kidney transplantation in children. Clinical Nephrol 52 (1999): 371– 376.
- [78] Risch, L., Drexel, H., Huber, A.R. Differences in glomerular filtration rate estimates by 2 cystatin c–based equations . Clinical Chemistry 51 (2005): 2211-2212.
- [79] Tidman, M., Sjostrom, P., Jones, I. A comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin c and s-creatinine and a combination of the two. Nephrol Dial Transplant (2007): 1-7.
- [80] Rule, E.D., et al. Glomerular filtration rate estimated by cystatin c among different clinical presentations. Kidney International 69 (2006): 399-405.
- [81] Cordeiro, V.F., et al. Comparative study of cystatin c and serum creatinine in the estimative of glomerular filtration rate in children. Clin Chimica Acta 391 (2008): 46–50.
- [82] บุญธรรม จิระจันทร์. Drug induced nephrotoxicity. ใน ประเสริญ ธนกิจจารุ, วสันต์ สุขเมธกุล, เกวียง ตั้งสง่า (บรรณาธิการ). Drugs and the kidney. หน้า 19-60. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชวนพิมพ์, 2538.
- [83] Treon, S.P., Chabner, B.A. Concept in use of high dose methotrexate therapy. Clinical chemistry 42 (1996): 1322 – 1329.
- [84] พงษ์จันทร์ หัตถ์รัตน์. ยาที่ใช้รักษามะเร็งในเด็ก. ใน พงษ์จันทร์ หัตถ์รัตน์, อัมไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา (บรรณาธิการ). โลหิตวิทยาในเด็ก. หน้า 421-434. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชัยเจริญ, 2538.
- [85] ศุภกิจ วงศ์วิวัฒน์นุกิจ. พจนานุกรมศัพท์การวิจัยและสถิติ. หน้า 1-297. กรุงเทพมหานคร: บริษัทด้านสุขภาพการพิมพ์จำกัด, 2550.



ภาคผนวก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก
แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

No: _____ Date: _____	<input type="checkbox"/> OPD <input type="checkbox"/> IPD
ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย No : _____ Code : _____ เพศ : <input type="checkbox"/> ชาย <input type="checkbox"/> หญิง อายุ : _____ ปี น้ำหนัก : _____ กิโลกรัม ส่วนสูง : _____ เซ็นติเมตร พื้นที่ผิวกาย : _____ ตารางเมตร	ส่วนสำหรับผู้วิจัย(1) 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7.
ส่วนที่ 2 ข้อมูลเกี่ยวกับการวินิจฉัยและรักษา การวินิจฉัย <input type="checkbox"/> ALL <input type="checkbox"/> อื่นๆ _____ วัน/เดือนปีที่วินิจฉัย _____ ระยะเวลาในการรักษา _____ ปี ยาที่ได้รับ <input type="checkbox"/> High dose methotrexate <input type="checkbox"/> อื่นๆ _____ ขนาดยาที่ได้รับ <input type="checkbox"/> _____ มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิว 1 ตารางเมตร <input type="checkbox"/> อื่นๆ _____ ขนาดยาทั้งหมดที่ได้รับ _____ มิลลิกรัม	ส่วนสำหรับผู้วิจัย(2) 8. 9. 10. 11. 12. 13.
ส่วนที่ 3 ข้อมูลเกี่ยวกับยาที่ได้รับร่วมและโรคร่วมอื่นๆ ยาอื่นๆที่ได้รับขณะเข้าร่วมการวิจัย <input type="checkbox"/> ไม่มี <input type="checkbox"/> มี 1) _____ 2) _____ 3) _____ 4) _____ โรคร่วมอื่นๆ <input type="checkbox"/> ไม่มี <input type="checkbox"/> มี _____	ส่วนสำหรับผู้วิจัย(3) 14. 15.
ส่วนที่ 4 ค่าLabที่ใช้ประมาณค่าการทำงานของไต Serum creatinine _____ mg/dL Serum cystatin c _____ mg/L ค่าประมาณ GFR โดย Schwartz equation _____ mL/min/1.73m ² ค่าประมาณ GFR โดย Zappitelli equation _____ mL/min/1.73m ²	ส่วนสำหรับผู้วิจัย(4) 16. 17. 18. 19.
ส่วนที่ 5 Pharmacist note _____ _____	

ภาคผนวก ข
เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย
 (Participant information sheet)

ชื่อโครงการวิจัย “ การเปรียบเทียบค่าอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสที่ได้จากการคำนวณโดยใช้สมการของแซปพิเทลลีและสมการของซวาร์ทซ์ในผู้ป่วยเด็กโรคเลือด ”

ชื่อผู้วิจัย นางสาว กมลวรรณ พอคำ ตำแหน่ง เภสัชกร 5 E - mail : etoposide24@hotmail.com

สถานที่ปฏิบัติงาน กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

เบอร์โทรศัพท์ที่ทำงาน 02 – 3548333 เบอร์โทรศัพท์เคลื่อนที่ 089 – 6755844e

เรียน ผู้มีส่วนร่วมในการวิจัย

ท่านเป็นผู้ได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยเรื่อง “การเปรียบเทียบค่าอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสที่ได้จากการคำนวณโดยใช้สมการของแซปพิเทลลีและสมการของซวาร์ทซ์ในผู้ป่วยเด็กโรคเลือด” แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วมโครงการหรือไม่ โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้ทั้งหมด เพื่อให้ทราบว่า เหตุใดท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะต้องทำอะไรบ้าง รวมทั้งข้อดีและข้อเสียที่อาจจะเกิดขึ้นในระหว่างการวิจัย และในเอกสารนี้ หากมีข้อความส่วนใดที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามผู้วิจัยนี้เพื่อให้อธิบายจนกว่าท่านจะเข้าใจ

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้จะต้องเป็นความสมัครใจของท่าน ไม่มีการบังคับหรือขู่ หากท่านไม่ยินดีเข้าร่วมในโครงการวิจัย จะไม่มีผลกระทบใดๆ ทั้งในปัจจุบันและอนาคตด้านการรักษาพยาบาล ท่านก็จะได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ ท่านสามารถถอนตัวออกจากโครงการได้ตลอดเวลา โดยการไม่เข้าร่วมหรือถอนตัวจากโครงการวิจัยนี้ จะไม่มีผลกระทบต่อการใช้บริการ การรักษาพยาบาลหรือผลประโยชน์ที่พึงจะได้รับของท่านแต่อย่างใด

1. บทนำ

จากการสำรวจพบว่าแพทย์และเภสัชกรของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีใช้สมการของซวาร์ทซ์ในการประเมินสภาวะการทำงานของไต แต่การศึกษาพบว่าการประมาณค่าการทำงานของไตโดยใช้สมการของซวาร์ทซ์นั้นให้ค่าที่สูงกว่าความเป็นจริงทำให้การกำหนดขนาดยาสูงเกินกว่าที่ควรจะเป็นได้ ด้วยเหตุนี้ทำให้มีการศึกษาเพื่อหาวิธีประมาณค่าการทำงานของไตในเด็กที่อาจนำมาใช้แทนสมการของซวาร์ทซ์ในปัจจุบันมีการนำค่าซิสตาตินซีในเลือดมาเป็นตัวชี้วัดการทำงานของไตเนื่องจากมีความไวในการบ่งชี้ถึงผู้ป่วยที่เริ่มมีการทำงานของไตลดลง มีการพัฒนาสมการต่างๆโดยนำค่าซิสตาตินซีในเลือดมาใช้ในการประมาณค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ รวมถึงกลุ่มผู้ป่วยโรคเลือดด้วย

2. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

ในการวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบค่าประมาณการทำงานของไตที่ได้จากการคำนวณโดยใช้สมการของแซปพิเทลลี และสมการของซวาร์ทซ์ ในผู้ป่วยเด็กโรคเลือด

3 . ขั้นตอนการปฏิบัติตัวหากเข้าร่วมโครงการวิจัย



ถ้าท่านตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัยและเซ็นชื่อเป็นหลักฐานลงในแบบยินยอมด้วยความสมัครใจของอาสาสมัครแล้ว ผู้วิจัยบันทึกข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยและติดสติ๊กเกอร์ “ โครงการวิจัยซิสตาติน ” บน chart ผู้ป่วย



พยาบาลเจาะเลือด โดยเจาะเลือดในปริมาณที่เพียงพอสำหรับการส่งตรวจตามรายการที่แพทย์สั่งตรวจ (โดยทั่วไป 1 – 2 มิลลิลิตร) และสำหรับส่งตรวจค่าซิสตาตินซี(1 มิลลิลิตร)



ปริมาณเลือดทั้งหมดถูกแบ่งเป็น 2 ส่วน



ส่วนแรก (1 -2 มิลลิลิตร) ส่งตรวจค่าครีเอตินีน และค่าอื่นๆโดยเจ้าหน้าที่ของสถาบันฯ

ส่วนที่สอง (1 มิลลิลิตร) นำส่งตรวจค่าซิสตาตินซี ณ รพ. รามาฯ โดยผู้วิจัย

4 . ความเสี่ยงและ/หรือความไม่สบายที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยและวิธีการป้องกัน/แก้ไข

ในการวิจัยนี้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะไม่ได้รับความเสี่ยงอันตรายจากการวิจัย แม้ว่าผู้วิจัยต้องใช้ตัวอย่างเลือดเพิ่มอีก 1 มิลลิลิตร แต่จะไม่มีผลกระทบต่อสภาวะร่างกายหรือโรคของท่าน

5. ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับ

โครงการวิจัยนี้ทำให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยสามารถทราบได้ว่าการทำงานของไตท่านเป็นอย่างไร โดยใช้ตัวชี้วัดตัวใหม่ที่มีความแม่นยำที่เรียกว่า ค่าซีสตาตินซี นอกจากนี้ผลการวิจัยยังก่อให้เกิดความก้าวหน้าทางวิชาการ โดยทำให้ทราบว่าค่าการทำงานของไตที่ได้จากการคำนวณโดยใช้สมการของแชปพิเทิลลีและสมการของซวาร์ทซ์แตกต่างกันหรือไม่ อย่างไร

6 . ค่าใช้จ่ายที่ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยจะต้องรับผิดชอบ

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย จะไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆทั้งสิ้น

7. ค่าตอบแทนที่ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยจะได้รับ

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย จะไม่ได้รับค่าตอบแทนใดๆ

8 . ข้อมูลส่วนตัวของท่านที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้จะถูกนำไปใช้ดังต่อไปนี้

ผู้วิจัยจะนำเสนอข้อมูลจากโครงการวิจัยนี้ ในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัยโดยรวม เพื่อประโยชน์ทางวิชาการ โดยไม่เปิดเผย ชื่อ นามสกุล ที่อยู่ ของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเป็นรายบุคคล และมีมาตรการในการเก็บรักษาข้อมูลทั้งส่วนตัวและข้อมูลที่ได้จากโครงการวิจัย โดยการเปิดเผยข้อมูลต่อหน่วยงานต่างๆที่เกี่ยวข้องกระทำได้เฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น รวมถึงตัวอย่างเลือดที่นำไปวิเคราะห์หาค่าตามที่ผู้วิจัยระบุไว้เท่านั้นหลังจากนั้นตัวอย่างเลือดจะถูกทำลายตามขั้นตอนที่เหมาะสมต่อไป

9 . ชื่อ / ที่อยู่ / โทรศัพท์ ของผู้รับผิดชอบโครงการวิจัยที่ติดต่อได้สะดวก นางสาว กมลวรรณ พอคำ

กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี เบอร์โทรศัพท์ 089 – 6755844

10 . แหล่งให้ข้อมูลหากมีข้อสงสัยเกี่ยวกับสิทธิอาสาสมัคร หากท่านมีปัญหาหรือข้อสงสัยประการใด

กรุณาติดต่อ เลขาณุกาญจนการพิจารณาการศึกษาวิจัยในมนุษย์ของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ศูนย์วิจัยและพัฒนา สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี อาคารสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ชั้น 12 โทรศัพท์/โทรสาร 02-6448943 เบอร์ภายใน 02-3548333 ถึง 43 ต่อ 5210 , 5211 หรือ ที่ผู้วิจัยโดยตรง

ขอขอบคุณในความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

ผู้วิจัย

ภาคผนวก ค

หนังสือแสดงเจตนายินยอมด้วยความสมัครใจเข้าร่วมการวิจัย (Informed Consent Form)

วันที่ เดือน พ.ศ.

ข้าพเจ้า (นาย,นาง,นางสาว)นามสกุลอายุปี

อยู่บ้านเลขที่..... ถนนแขวง/ตำบลเขต /อำเภอ.....

จังหวัดรหัสไปรษณีย์ โทรศัพท์

เป็น บิดา/มารดา/ผู้ปกครอง (ด.ญ. / ด.ช.)อายุ ปี

ได้รับฟังคำอธิบายจาก ภญ. กมลวรรณ พอดำ

ขอแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย เรื่อง “การเปรียบเทียบค่าอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสที่ได้จากการคำนวณโดยใช้สมการของแชปพิเทิลลีและสมการของชาวราทซ์ในผู้ป่วยเด็กโรคเลือด” โดยข้าพเจ้าได้รับทราบรายละเอียดเกี่ยวกับที่มาและจุดมุ่งหมายในการทำวิจัย รายละเอียดขั้นตอนต่างๆ ที่จะต้องปฏิบัติหรือได้รับการปฏิบัติ ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับของการวิจัยและความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการวิจัย รวมทั้งแนวทางป้องกันและแก้ไขหากเกิดอันตรายขึ้น ค่าตอบแทนที่จะได้รับ ค่าใช้จ่ายที่ข้าพเจ้าจะต้องรับผิดชอบ โดยได้อ่านข้อความที่มีรายละเอียดอยู่ในเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัยโดยตลอดอีกทั้งยังได้รับคำอธิบายและตอบข้อสงสัยจากหัวหน้าโครงการวิจัยเป็นที่เรียบร้อยแล้ว

ข้าพเจ้าจึงสมัครใจเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจ

หากข้าพเจ้ามีข้อข้องใจเกี่ยวกับขั้นตอนของการวิจัย หรือหากเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการวิจัยขึ้นกับข้าพเจ้า ข้าพเจ้าจะสามารถติดต่อกับนางสาว กมลวรรณ พอดำ เบอร์โทรศัพท์ : 089 – 6755844 ตลอด 24 ชม.

หากข้าพเจ้าได้รับการปฏิบัติไม่ตรงตามที่ได้ระบุไว้ในเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย ข้าพเจ้าจะสามารถติดต่อกับเลขาธิการคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในมนุษย์ของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ศูนย์วิจัยและพัฒนา ชั้น 12 อาคารสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี เบอร์โทร/โทรสาร 02-6448943 เบอร์ภายใน 02-3548333 ถึง 43 ต่อ 5210, 5211

ข้าพเจ้าได้ทราบถึงสิทธิ์ที่ข้าพเจ้าจะได้รับข้อมูลเพิ่มเติมทั้งด้านประโยชน์และโทษจากการที่เข้าร่วมการวิจัย และสามารถถอนตัวหรืองดเข้าร่วมการวิจัยได้ทุกเมื่อ โดยไม่มีผลกระทบต่อการบริการและการรักษาพยาบาลที่ข้าพเจ้าได้รับต่อไปในอนาคต และยินยอมให้ผู้วิจัยใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าที่ได้รับจากการวิจัย แต่จะไม่เผยแพร่ต่อสาธารณะเป็นรายบุคคล โดยนำเสนอเป็นข้อมูลโดยรวมจากการวิจัยนั้น

ข้าพเจ้าได้เข้าใจข้อความในเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย และหนังสือแสดงเจตนายินยอมนี้โดยตลอดแล้ว จึงลงลายมือชื่อไว้

ลงชื่อ ผู้เข้าร่วมการวิจัย /ผู้แทนโดยชอบธรรม / วันที่

(.....)

ลงชื่อ หัวหน้าโครงการวิจัย / วันที่

(.....)

ลงชื่อ พยาน /วันที่

ลงชื่อ พยาน /วันที่

*** ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยอ่านหนังสือไม่ออก ***

ข้าพเจ้าไม่สามารถอ่านหนังสือได้ แต่ผู้วิจัยได้อ่านข้อความในแบบยินยอมนี้ได้แก่ข้าพเจ้าจนเข้าใจ ข้าพเจ้าจึงประทับตราลายนิ้วมือขวาของข้าพเจ้าในแบบยินยอมนี้ด้วยความสมัครใจ



ประทับลายนิ้วมือขวา

ลายมือชื่อผู้อธิบาย

(.....)

พยาน(ไม่ใช่ผู้อธิบาย)

(.....)

วันที่เดือน พ.ศ.

ใบตกลงเข้าร่วมการวิจัย (Assent Form)
(สำหรับอาสาสมัครอายุตั้งแต่ 7 – 18 ปี)

วันที่

ชื่อ นามสกุล อายุ ปี อยู่บ้านเลขที่..... ซอย.....

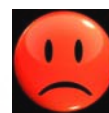
หมู่ที่ แขวง/ตำบล เขต/อำเภอ จังหวัด

ผม / หนูได้รับทราบข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับการวิจัยเรื่อง “การเปรียบเทียบค่าอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสที่ได้จากการคำนวณโดยใช้สมการของแซปพิเทลลีและสมการของซวาททซ์ในผู้ป่วยเด็กโรคเลือด” ตลอดจนวิธีและขั้นตอนในการศึกษาอย่างละเอียดและผม/หนูกำลังถูกขอให้เข้าร่วมโครงการวิจัยเพื่อนำผลการวิจัยที่ได้มาประยุกต์ใช้ให้เป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยเด็กคนอื่นๆ

ผม / หนูมีสิทธิที่จะเข้าร่วมโครงการด้วยความสมัครใจ หรือจะปฏิเสธไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ แม้ว่าผู้ปกครองหรือพ่อแม่จะให้เข้าร่วมโครงการนี้ก็ตาม และหากผม / หนูเข้าร่วมโครงการนี้ผม / หนูมีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ ซึ่งการบอกเลิกการเข้าร่วมวิจัยนี้จะไม่ผลต่อการรักษาพยาบาลที่ผม / หนูจะได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองกับผม / หนูว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวผม/หนูเป็นความลับและจะเปิดเผยได้ในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัย หรือการเปิดเผยข้อมูลต่อผู้มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการสนับสนุนและกำกับดูแลวิจัย และหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผม/หนูจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่คิดมูลค่า และรายละเอียดเกี่ยวกับการรักษาพยาบาลดังกล่าว โดยสามารถติดต่อกับผู้วิจัยได้ที่เบอร์โทรศัพท์มือถือ : 089 – 6755844 ตลอด 24 ชั่วโมง

ผม / หนูรับทราบและเข้าใจหนังสือยินยอมนี้โดยตลอดแล้ว โดยความเห็นชอบของผู้ปกครองของผม/หนูจึงมีความเห็นว่า (ทำเครื่องหมาย ✓ ในช่องที่ต้องการ)



ยินดีเข้าร่วมโครงการครับ/ค่ะ

ไม่ยินดีเข้าร่วมโครงการครับ/ค่ะ

ลายมือชื่อ / ลายพิมพ์นิ้วหัวแม่มือ ผู้ยินยอม (ผู้ป่วย) วันที่

ลงชื่อ ผู้ยินยอม (ผู้ปกครอง) วันที่

ลงชื่อ ผู้วิจัย วันที่

ลงชื่อ พยาน วันที่

ลงชื่อ พยาน วันที่

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ง
เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

อาสาสมัครโครงการวิจัย cystatin c
No Date.....
หากมีข้อสงสัยกรุณาติดต่อภญ.กมลวรรณ 089- 6755844
หรือเบอร์ภายใน 3208

อาสาสมัครโครงการวิจัย cystatin c
No Date.....
หากมีข้อสงสัยกรุณาติดต่อภญ.กมลวรรณ 089- 6755844
หรือเบอร์ภายใน 3208

อาสาสมัครโครงการวิจัย cystatin c
No Date.....
หากมีข้อสงสัยกรุณาติดต่อภญ.กมลวรรณ 089- 6755844
หรือเบอร์ภายใน 3208

อาสาสมัครโครงการวิจัย cystatin c
No Date.....
หากมีข้อสงสัยกรุณาติดต่อภญ.กมลวรรณ 089- 6755844
หรือเบอร์ภายใน 3208

อาสาสมัครโครงการวิจัย cystatin c
No Date.....
หากมีข้อสงสัยกรุณาติดต่อภญ.กมลวรรณ 089- 6755844
หรือเบอร์ภายใน 3208

ภาคผนวก จ

แนวทางการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อส่งตรวจ serum cystatin c

1. สำหรับผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย สังเกตได้จากสติ๊กเกอร์บนแฟ้มประวัติผู้ป่วยข้อความว่า “อาสาสมัครโครงการวิจัย cystatin c”
2. การเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อส่งตรวจ serum cystatin c นั้น ทางผู้วิจัยได้เตรียม microtube สำหรับเก็บตัวอย่างเลือด 1 มิลลิลิตร ไว้ ณ ห้องเจาะเลือด
3. พยาบาลคำนวณปริมาณเลือดที่จะเจาะจากอาสาสมัครโดยดูปริมาณเลือดเพิ่มอีก 1 มิลลิลิตร สำหรับการวิจัย นอกเหนือจากปริมาณเลือดที่แพทย์สั่งเจาะ โดยแยกตัวอย่างเลือดสำหรับการวิจัย ใส่ microtube ที่ผู้วิจัยได้เตรียมไว้
4. เมื่อพยาบาลเก็บตัวอย่างเลือดสำหรับส่งตรวจ serum cystatin c พร้อมติดรายชื่ออาสาสมัครบน microtube แล้วสามารถนำส่งตัวอย่างเลือดให้ทีมผู้วิจัยได้ทันที สำหรับตัวอย่างเลือดที่ส่งตรวจค่า serum creatinine และค่าอื่นๆ กระบวนการส่งตรวจยังคงเหมือนเดิม (เจ้าหน้าที่ของสถาบัน ฯ เป็นผู้ดำเนินการ)
5. สำหรับตัวอย่างเลือดสำหรับการวิจัย ทีมผู้วิจัยเป็นผู้ดำเนินการส่งตรวจเองทั้งหมด โดยผู้วิจัยจะนำตัวอย่างเลือดพร้อมใบส่งตรวจนอกสถาบันเพื่อส่งตรวจที่รพ. รามา ทันที (ขณะนำส่งตัวอย่างเลือดบรรจุกระติกน้ำแข็ง 2-8 °C)
6. ในกรณีต้องเก็บตัวอย่างเลือดไว้โดยยังไม่ได้ส่งตรวจในทันที ผู้วิจัยต้องนำตัวอย่างเลือดไปปั่นแยกเก็บเฉพาะส่วน serum (น้ำใส) ณ ห้องปฏิบัติการเคมี ชั้น 5 ตึกมหิตลดาภิเษก โดยแยก serum ใส่ microtube เก็บ ณ อุณหภูมิ - 20 °C เพื่อนำส่งตรวจในวันถัดไป (ส่วน serum นี้สามารถเก็บที่อุณหภูมิ - 20 °C ได้นาน 3 เดือน)
7. โดยทั่วไปเมื่อส่งตรวจค่า serum cystatin c แล้ว ผู้วิจัยจะรอรับผลเลยซึ่งใช้เวลาประมาณ ½ - 1 ชั่วโมง

ขอขอบคุณในความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

ผู้วิจัย

ศูนย์วิทยุโทรทัศนวิทยา
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก จ
ข้อมูลผู้ป่วย

No.	Sex	Age	Wt	Ht	BMI	BSA	Scr	Scys	Schwartz	Zappitelli	DX	DOT	Med
1	M	10.4	22	135	12.1	0.9	0.34	0.74	218	108	PNET	4	I
2	M	15.1	57	161	22.0	1.6	0.68	0.74	166	109	ALL	7	HDMTX
3	M	12.2	33	139	17.1	1.1	0.41	0.64	186	129	ALL	12	HDMTX
4	M	13.3	40	150	17.8	1.3	0.68	0.71	154	114	ALL	12	HDMTX
5	M	8.4	25	124	16.3	0.9	0.43	0.59	159	141	ALL	12	HDMTX
6	M	12.8	27	145	12.8	1.0	0.53	0.59	150	140	MB	4	C-B-E-V
7	M	2.8	12	90	14.8	0.5	0.28	0.88	177	88	PNET	1	I
8	F	4.9	22	112	17.5	0.8	0.28	0.56	220	151	ALL	6	HDMTX-L
9	M	9.8	25	124	16.3	0.9	0.37	0.87	184	89	ALL	2	HDMTX
10	M	5.4	21	113	16.4	0.8	0.36	0.67	173	122	RMS	24	I-E-H
11	M	10.7	25.5	139	13.2	1.0	0.27	0.78	283	101	ALL	12	HDMTX
12	F	5.6	18	111	14.6	0.7	0.47	0.92	130	84	WT	2	COS-V
13	F	10.8	19.5	130	11.6	0.8	0.58	1.01	123	75	OS	6	C-D
14	M	9.4	42	130	24.9	1.2	0.42	0.71	170	113	ALL	81	HDMTX
15	M	6.3	18	106	16.0	0.7	0.34	0.78	171	102	RMS	19	CP-E-I
16	F	13.6	43	154	18.1	1.4	0.54	0.62	157	133	ALL	41	HDMTX
17	F	9.5	29	137	15.6	1.0	0.32	0.79	235	100	ALCL	4	I-E-A
18	M	5.5	30	107	26.2	0.9	0.30	0.65	196	127	ALL	14	HDMTX
19	M	7.4	25	122	16.9	0.9	0.43	0.63	155	131	ALL	25	HDMTX
20	F	12.5	48	153	20.5	1.4	0.58	1.20	145	61	GCT	3	C-E
21	M	7.3	16	111	13.1	0.7	0.31	0.53	196	161	PNET	10	I
22	F	8.8	26	128	15.9	1.0	0.43	0.86	164	91	ALL	1	HDMTX
23	M	8.8	25.5	124	16.6	0.9	0.43	0.77	159	104	NB	3	CP
24	M	11.8	35	138	18.4	1.2	0.44	0.72	173	111	ALL	8	V-L-HDMTX
25	M	10.4	30.5	136	16.5	1.1	0.41	0.76	182	105	ALL	4	HDMTX
26	M	4.3	16.3	102	15.7	0.7	0.34	0.64	165	129	MB	3	C-V
27	F	4.2	11.5	93	13.4	0.5	0.47	0.58	108	143	ALL	2	HDMTX
28	F	4.8	13	100	13.0	0.6	0.34	0.62	162	132	RMS	12	CTX-COS-V
29	M	9.4	21	118	15.1	0.8	0.40	0.76	162	105	ALL	70	HDMTX
30	M	10.2	35	142	17.4	1.2	0.23	0.83	340	94	ALL	12	HDMTX
31	F	5.4	17	106	15.1	0.7	0.23	0.60	253	137	ALL	1	V
32	M	13.1	40.5	145	19.3	1.3	0.73	0.80	139	98	TG	27	C-E-B
33	F	15.4	52	142	25.8	1.4	0.55	0.73	142	110	ALL	11	HDMTX

ข้อมูลผู้ป่วย
(ต่อ)

No.	Sex	Age	Wt	Ht	BMI	BSA	Scr	Scys	Schwartz	Zappitelli	DX	DOT	MED
34	F	6.2	22	118	15.8	0.8	0.31	0.60	209	139	ALL	24	HDMTX
35	F	6.7	21	113	16.4	0.8	0.26	0.74	239	108	ALL	13	L
36	M	10.7	47.5	146	22.4	1.4	0.40	0.68	200	120	ALL	2	HDMTX
37	M	7.9	19	120	13.2	0.8	0.46	0.66	143	123	MB	49	C-V
38	F	8.2	25	122	16.8	0.9	0.33	0.58	203	144	ALL	12	HDMTX
39	F	4.3	19	106	16.9	0.7	0.24	0.60	243	137	NHL	1	HDMTX
40	M	6.3	22	124	14.3	0.9	0.39	0.70	175	116	NB	3	C-E-D-CTX
41	M	4.3	19	105	17.2	0.7	0.31	0.56	186	151	ALL	13	HDMTX
42	M	5.2	17	100	17.0	0.7	0.50	1.22	110	60	WT	40	I-E-CP
43	F	9.9	38	140	19.4	1.2	0.36	0.75	214	107	HL	2	CTX
44	M	5.7	19	112	15.1	0.8	0.31	0.57	199	145	ALL	12	HDMTX
45	F	5.7	14	96	15.4	0.6	0.28	0.50	188	173	MB	8	C
46	M	12.0	41	151	18.1	1.3	0.57	0.66	185	125	ANLL	1	V-D-A
47	M	12.0	42.5	148	19.5	1.3	0.39	0.73	265	110	ANLL	1	HDMTX
48	M	3.6	16	96	17.4	0.7	0.30	0.82	176	96	ALL	8	V-L
49	F	3.2	13.5	93	15.6	0.6	0.24	0.56	213	151	ALL	2	HDMTX
50	M	10.1	24	137	12.8	1.0	0.36	0.89	209	87	ALL	12	HDMTX
51	M	5.8	18	112	14.5	0.7	0.34	0.65	180	125	ALL	25	HDMTX
52	F	3.0	12	88	15.5	0.5	0.31	0.53	156	159	ALL	12	HDMTX
53	M	5.9	25	120	17.4	0.9	0.36	0.69	183	117	ALL	7	V
54	M	3.4	11.2	85	15.7	0.5	0.33	0.68	141	119	MB	5	C-CTX
55	M	14.5	43	152	18.6	1.3	0.55	0.84	193	93	ALL	88	HDMTX
56	M	7.4	19.5	119	13.8	0.8	0.39	0.70	168	115	EST	63	C-B-E
57	M	5.1	20.5	105	18.6	0.8	0.26	0.50	222	170	ALL	41	HDMTX
58	M	2.9	11	98	11.6	0.5	0.31	0.88	173	89	ALL	12	HDMTX
59	M	4.3	15.5	98	16.1	0.6	0.43	0.92	125	84	EST	16	C-CP
60	M	11.8	40	143	19.6	1.26	0.54	0.53	146	161	ALL	6	HDMTX
61	M	2.1	11	90	13.6	0.52	0.26	0.61	190	135	ALL	3	HDMTX
62	M	2.5	12	93	13.9	0.56	0.23	0.65	222	126	ALL	6	HDMTX
63	M	12	41	147	19.0	1.29	0.52	0.54	198	158	ALL	3	HDMTX

age is in years; Wt=weight (kilograms); Ht=height (metres); BMI=body mass index (kg/m^2); BSA =body surface area(m^2); Scr = serum creatinine concentration (mg/dL); Scys= serum cystatin c concentration (mg/L); Schwartz & Zappitelli is in $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$; DX=diagnosis; DOT=duration of treatment(months); MED=medication(s); M=male; F=female; ALCL=Anaplastic large cell lymphoma; ALL= acute lymphoblastic leukemia; ANLL=acute non lymphoblastic leukemia; EST=endodermal sinus tumor; GCT= germ cell tumor, germinoma; HL=hodgin's lymphoma; MB=medulloblastoma; NB= neuroblastoma; NHL=non hodgin's lymphoma; OS=osteosarcoma; PNET=primitive neuroectodermal tumour; RMS=rhabdomyosarcoma; TG= thalamic; WT=wilm tumor; A= cytarabine; B=bleomycin; C=cisplatin; COS=actinomycin D; CP=carboplatin; CTX=cyclophosphamide; D=doxorubicin; E=etoposide; H=hycantin; HDMTX= high dose methotrexate; I= ifosfamide; L=leunase; V=vincristine

ภาคผนวก ข

เกณฑ์ modified toxicity criteria for cancer chemotherapy
ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ.2549

Modified Toxicity Criteria for Cancer Chemotherapy

Site	measure	Toxicity grade				
		WNL 0	Mild 1	Moderate 2	Severe 3	Unacceptable 4
Blood	WBC x 10 ³ /μL	>4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	<1.0
	ANC x 10 ³ /μL	>2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
	hemorrhage	none	minimal	Moderate	Vital organs	Life threatening
	thrombosis	none	Lab change	peripheral	Large vv.	stroke
Infection	fever	<38°C	38-40°C	>40°C, <72hr	> 72 hr	> 7 days
	Infection	none	mild	moderate	severe	Life threatening
Renal-bladder	BUN	<20	20-39	40-59	60-79	>80, uremia
	Creatinine	WNL	<1.5 x N	1.5-2 x N	2-5 x N	>5 x N
	Cr. clearance	WNL	<1.5 x N	1.5-2 x N	2-5 x N	>5 x N
	Electrolytes	WNL	Mild, no S&S	mild S&S	Severe S&S	Life threatening
	Proteinuria	neg	1+	2+ - 3+	4+	Nephrotic syn
	Hematuria	neg	micro	gross	with clot	massive
Liver	SGOT	WNL	<2.5 x N	2.6 - 5 x N	5.1 - 20 x N	>20.0 x N
	SGPT	WNL	<2.5 x N	2.6 - 5 x N	5.1 - 20 x N	>20.0 x N
	Alk phos	WNL	<2.5 x N	2.6 - 5 x N	5.1 - 20 x N	>20.0 x N
	Total bili	WNL	<1.5 x N	<1.5 x N	1.5 - 3 x N	>3.0 x N
	clinical				precoma	Hepatic coma
Pancreas	Amylase	WNL	<1.5 x N	1.5-2 x N	2-5 x N	>5 x N
	Glucose (mg/dl)	WNL	116-160	161-250	251-500	>500
	U/S pancreas	normal	Sonolucency (SL)	Localized SL, ↑size	Generalized SL	Pseudo-cyst, hemorrhagic
GI	Nausea & vomit	none	mild	↓ intake	Can't eat	Require TPN
	Stomatitis	none	erythema, mild soreness	Painful/edema can eat	Cannot eat or drink	Require TPN
	Diarrhea	none	2-3 /day	4-6 /day	7-10 /day	> 10, bloody
	Constipation	none	Mild ileus	moderate	severe	> 96 hr
	Abdominal pain	none	mild	moderate	severe	Need sedation
Nervous system	Peripheral	none	↓ DTR mild paresthesia, constipation	severe paresthesia & constipation	Severe weakness	Paralysis, resp dysfunction
	CNS	none	Headache, lethargy	Somnolence, tremor, depres ³	confused, cord dysfunc ^{10B}	Seizure, coma, SIADH
pulmonary	Clinical	normal	tachypnea	dyspnea	O ₂ required	Assist ventilator
	pAO ₂	> 90	80-89	65-79	50-64	<49
	Vital capacity	WNL	10-20%↓	21-35%↓	36-50%↓	>51%↓
cardiac	EKG	Normal	ST-T change sinus tachy	Atrial arrhyth, unifocal PVC	Multifocal PVC's	
	Echo %FS	Normal >30	24-30	20-24	<20	
	clinical	normal	Transient HT	Persistent HT	CHF mild	Severe CHF, cardiac temponard
Allergy		none	Rash, fever	urticaria	bronchospasm	anaphylaxis
Hearing	Objective	No change	20-40db loss<4kHz	>40 db loss >4kHz	>40 db loss 2 kHz	>40 db loss <2 kHz
	Subjective	No change	Loss on audiometry	Tinnitus, soft speech	correctable c hearing aid	deafness
Vision		Normal			Subtotal loss	blindness

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาว กมลวรรณ พอคำ เกิดเมื่อวันที่ 24 พฤศจิกายน 2523 สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรีเภสัชศาสตรบัณฑิต คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2546 หลังจากนั้นเข้ารับราชการตำแหน่งเภสัชกรประจำสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ตั้งแต่ พ.ศ. 2547- 2550 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมคลินิกที่จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2550 ปัจจุบันรับราชการตำแหน่งเภสัชกร 5 สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย