

## บทที่ 2

### การปรัทัศนัวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

#### กายวิภาค และสรีรวิทยาของกระดูก<sup>17,18</sup>

กระดูกเป็นอวัยวะส่วนหนึ่งของร่างกายซึ่งมีหน้าที่สำคัญ 2 ประการ คือ

1. **Mechanical function** ได้แก่ การเป็นที่ยึดเกาะของกล้ามเนื้อ และป้องกันอันตรายแก่อวัยวะภายใน

2. **Metabolic function** ได้แก่ การควบคุมสมดุลของ electrolyte, mineral, trace elements และฮอร์โมนต่างๆหลายชนิด

#### โครงสร้างของกระดูก (Bone structures)

1. **Macroscopic structure** ประกอบไปด้วยส่วนของ cortex และส่วนของ trabecular bone (cancellous) พบว่า cortex จะเป็นส่วนที่มีความแข็ง มักจะพบบริเวณที่เป็น long bone ในขณะที่ trabecular bone (cancellous) จะเป็นส่วนที่มีลักษณะเป็นตาข่ายสานกัน ช่วยให้กระดูกมีความยืดหยุ่น พบมากในบริเวณ axial skeleton

2. **Microscopic structure** ประกอบไปด้วยส่วนของ bone cells และ bone matrix โดยทั่วไปในสภาวะปกติ bone cells และ bone matrix จะประกอบกันเป็นหน่วยย่อยของกระดูกโดยที่มีเส้นเลือดผ่านเข้ามาหล่อเลี้ยง เรียกหน่วยย่อยนี้ว่า osteon (Harversian system)

#### 2.1 Bone cells ประกอบไปด้วยเซลล์หลายชนิดด้วยกัน

- osteoclasts มีขนาดใหญ่ มีหลายนิวเคลียส ขอบเซลล์จะมีลักษณะยื่นเหมือนพัวผ้าซ้อนทับกัน ทำหน้าที่ในการ resorption bone
- osteoblasts รูปร่างเป็น cuboid เรียงตัวเป็น monolayer คล้าย epithelium ทำหน้าที่สร้าง mineralized bone matrix
- osteocytes เป็น osteoblasts ที่ฝังตัวอยู่ใน matrix มีบทบาทในการควบคุมสมดุลแคลเซียม
- Lining cells เป็น osteoblasts ที่ยังไม่ทำหน้าที่จะบุอยู่บน unmineralized matrix แยกส่วนของ bone marrow ออกจากส่วนของ bone

2.2 **Bone matrix** เป็นส่วนประกอบซึ่งให้ความแข็งแรงต่อกระดูกและเป็นตัวกำหนดปริมาตรของกระดูก โดยปกติแล้วปริมาตรของกระดูก 80-90% จะประกอบไปด้วย calcified bone ซึ่งผ่านกระบวนการฝังตัวของ calcium เข้าไปภายในแล้ว อีกประมาณ 10-20% ของปริมาตรกระดูกเป็น uncalcified matrix ซึ่งเป็นเพียงเส้นใย collagen ที่ยังไม่มีการฝังตัวของแคลเซียม

เมื่อมีการสร้างกระดูก bone cells และ matrix จะมีการเพิ่มจำนวนขึ้น และจะมีการเรียงตัวของ calcified bone อย่างเป็นระเบียบ เรียกว่า Lamellar pattern โดยที่การเรียงตัวแบบนี้จะทำให้กระดูกมีความแข็งแรง และมีความยืดหยุ่นอยู่ในเกณฑ์ดี ในบางภาวะถ้ากระดูกมีการเรียงตัวแบบกระจัดกระจายไม่เป็นระเบียบ ซึ่งมีลักษณะเป็น woven pattern (crisscross) หรือสัดส่วนของ uncalcified matrix เพิ่มมากขึ้น จะทำให้ความแข็งแรงของกระดูกลดลง

### Bone Remodeling System

กระบวนการ Remodeling ของกระดูก มีความสำคัญในการคงความแข็งแรงของกระดูกให้มีความคงที่อยู่เสมอ กล่าวคือ กระดูกเมื่อผ่านการทำหน้าที่ไปช่วงเวลาหนึ่งจะมีความแข็งแรงลดลง เนื่องจากมี mechanical stress, mechanical fatigue และ microdamage ร่างกายจึงมีการ Remodeling กระดูกส่วนนี้โดยการเคลื่อนย้ายเอากระดูกส่วนเดิมที่มีความแข็งแรงลดลงออกไป และนำกระดูกส่วนใหม่ที่มีความแข็งแรงมากกว่าเข้ามาแทนที่ โดยทั่วไประยะเวลาที่ใช้ในการ Remodeling 1 รอบจะใช้เวลาประมาณ 5 เดือน ประกอบไปด้วยส่วนของการเกิด bone resorption ประมาณ 3 อาทิตย์ ส่วนระยะเวลาที่เหลือนั้นจะใช้ในการเกิด bone formation

### ภาวะ Renal osteodystrophy : สาเหตุ, อาการทางคลินิก และแนวทางในการป้องกันรักษา

Renal osteodystrophy เป็นคำรวมของกลุ่มอาการของความผิดปกติทางกระดูกในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง รวมทั้งความผิดปกติของ mineral และฮอร์โมนเมตาบอลิซึม ซึ่งได้แก่ การตกตะกอนของหินปูนในอวัยวะต่างๆของร่างกาย, ความเสียสมดุลย์ของระดับ calcium, phosphate, magnesium, aluminum, ความผิดปกติของระดับ parathyroid hormone และการลดลงทั้งในด้านปริมาณและการตอบสนองต่ออวัยวะปลายทางของ vitamin D<sup>8-10,19</sup>

Renal osteodystrophy สามารถแบ่งเป็นกลุ่มตามลักษณะการ turnover ของกระดูกได้ 3 กลุ่มใหญ่<sup>3,20</sup> ได้แก่

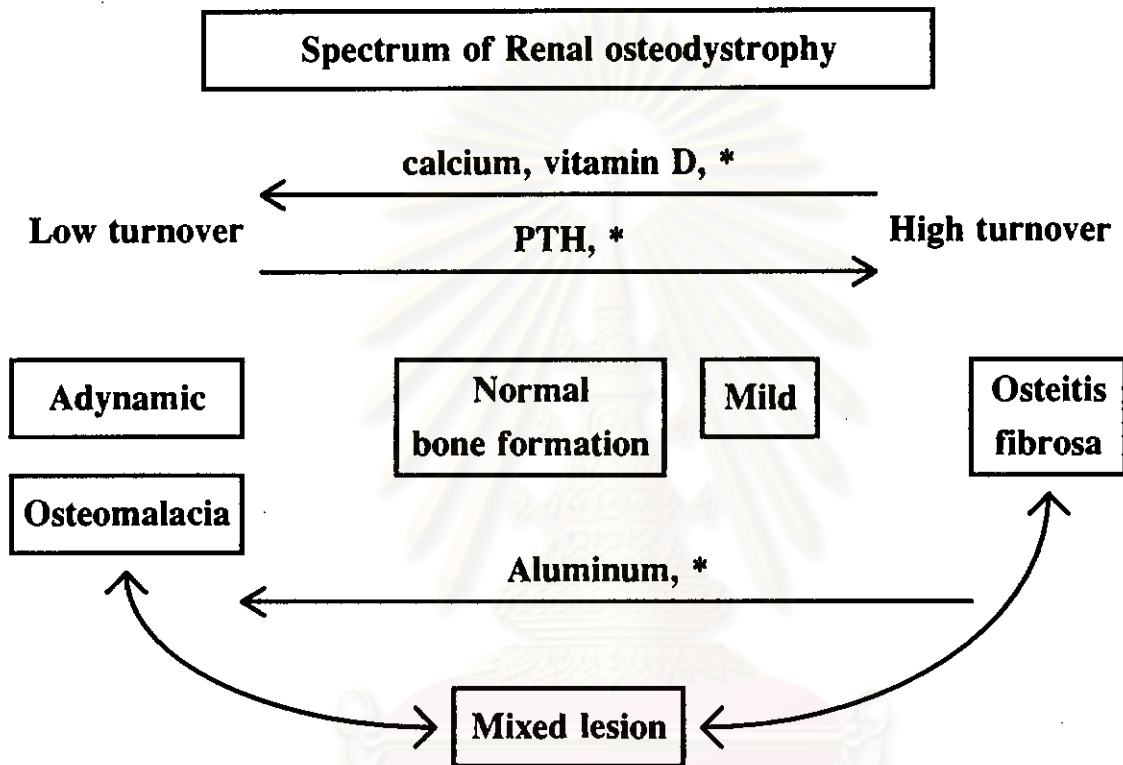
1. **High turnover bone disease** ประกอบไปด้วย พยาธิสภาพของกระดูกชนิด severe hyperparathyroidism (osteitis fibrosa), mixed uremic osteodystrophy
2. **Low turnover bone disease** ประกอบไปด้วยพยาธิสภาพของกระดูกชนิด osteomalacia และ adynamic bone disease
3. **Mild lesion**

ลักษณะทางคลินิกของ Renal osteodystrophy แต่ละกลุ่มนั้นจะมีอาการทางคลินิกที่เป็นกลุ่มอาการที่คล้ายคลึงกัน ถึงแม้ว่าแต่ละกลุ่มจะมีพยาธิสภาพของกระดูกที่ต่างกัน ได้แก่

1. ปวดกระดูก และกระดูกหักง่ายผิดปกติ
2. กล้ามเนื้ออ่อนแรง

3. อาการคันตามผิวหนัง
4. ปวดข้อ, ข้ออักเสบ และเยื่อหุ้มข้ออักเสบ
5. มีหินปูนจับกันในเนื้อเยื่ออ่อน เกิดภาวะ tumor calcinosis และ calciphylaxis

โดยภาพรวมแล้วการแบ่งกลุ่ม Renal osteodystrophy ตามลักษณะการ turnover ของกระดูกนั้นสามารถสื่อความหมายถึงพยาธิกำเนิด, พยาธิสรีรวิทยา และความสัมพันธ์กันในระหว่างชนิดย่อยของ Renal osteodystrophy ได้ชัดเจน (รูปที่ 2.1)



\* cytokines, growth factors บางชนิดที่ยังไม่ทราบบทบาทชัดเจน

**รูปที่ 2.1** แสดงภาพรวมของพยาธิวิทยานิดย่อยของ Renal osteodystrophy ซึ่งสามารถเปลี่ยนลักษณะพยาธิสภาพได้โดยอิทธิพลของ calcium, vitamin D, aluminum และ cytokines บางชนิด

**สาเหตุของภาวะ hyperparathyroidism ในโรคไตวายเรื้อรัง**<sup>21-24</sup> (รูปที่ 2.2)

ระดับ PTH จะสูงขึ้นได้จาก hypocalcemia, hyperphosphatemia และการลดลงของ calcitriol แต่เนื่องจากว่าระดับของ intact PTH (iPTH) จะสูงขึ้นตั้งแต่ระยะแรกเมื่อเริ่มไตวายในระยะนี้ระดับ calcium ในเลือดมักปกติ ระดับ phosphate ในเลือดมักปกติหรือต่ำกว่าปกติ ระดับของ calcitriol จะปกติ จึงยังไม่ทราบสาเหตุที่ iPTH สูงกว่าปกติในระยะแรกนี้ เข้าใจว่ามีความผิดปกติเกิดขึ้นที่ระดับ calcium receptor ในต่อม parathyroid ในระยะนี้แม้ว่าระดับ phosphate ใน

เลือดจะไม่สูง แม้ว่าถ้าลดปริมาณของ phosphate ในอาหาร จะสามารถลดระดับของ iPTH ได้<sup>25</sup> (ไม่ทราบกลไก เข้าใจว่าเป็นผลโดยตรงของ phosphate ต่อต่อม parathyroid)

ในระยะต่อมาของภาวะไตวายจะพบว่าระดับของ calcitriol จะลดลง<sup>26</sup> อันเนื่องจากเนื้อไตลดการทำงานลง ประมาณว่าถ้าการทำงานของไตมีค่า GFR อยู่ระหว่าง 50-80 มล./นาที ระดับของ calcitriol แม้จะไม่ต่ำชัดเจน แต่เมื่อเทียบกับระดับของ PTH ถือได้ว่าระดับของ calcitriol จะต่ำลงเมื่อการทำงานของไตลดน้อยกว่า 50 มล./นาที calcitriol จะลดลงอย่างชัดเจนในไตวายระยะนี้ มีรายงานว่า การลดปริมาณของ phosphate ในอาหารจะเพิ่มปริมาณของ calcitriol และลดปริมาณของ iPTH ได้โดยมีระดับของ phosphate ในเลือดไม่เปลี่ยนแปลง เข้าใจว่าการลดลงของ phosphate ภายในเซลล์ของเนื้อไต จะกระตุ้นการสร้าง calcitriol มากขึ้น โดยมีรายงานว่า ถ้าระดับของ phosphate ต่ำกว่า 300 µg/กรัม ของเนื้อเยื่อ จะทำให้ไตสร้าง 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> แต่ถ้า phosphate มากกว่า 400 µg/กรัม ของเนื้อเยื่อ จะกระตุ้นให้สร้าง 24,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> มากขึ้น<sup>27</sup> การลดลงของ calcitriol จะทำให้เกิด hypocalcemia เนื่องจากการลดการดูดซึม calcium จากทางเดินอาหาร และลดการ turnover ของ calcium จากกระดูก ภาวะ hypocalcemia นี้จะมีผลโดยตรงต่อการกระตุ้นการสร้าง PTH และเพิ่มการหลั่ง PTH จาก granule ที่สะสม (preformed) ของฮอร์โมน ได้รวมทั้งลดการทำลาย PTH ภายในเซลล์ของต่อม parathyroid ลง การศึกษาในปัจจุบันพบว่ามี calcium sensing receptor<sup>28,29</sup> ควบคุมการทำงานของต่อม parathyroid โดยผ่าน G. protein นอกจากจะทำให้เกิด hypocalcemia แล้ว การลดลงของ calcitriol<sup>22-24</sup> ยังมีผลโดยตรงต่อการเพิ่มของ PTH ดังนี้

1. จะกระตุ้นการสร้าง PTH โดยเพิ่มการสังเคราะห์ mRNA ของ pre-pro PTH ยิ่งปริมาณของ calcitriol ต่ำลงมากก็จะมีผลดังกล่าวมาก (เนื่องจาก calcitriol ทำหน้าที่เป็น negative feed back ของการสร้าง PTH)

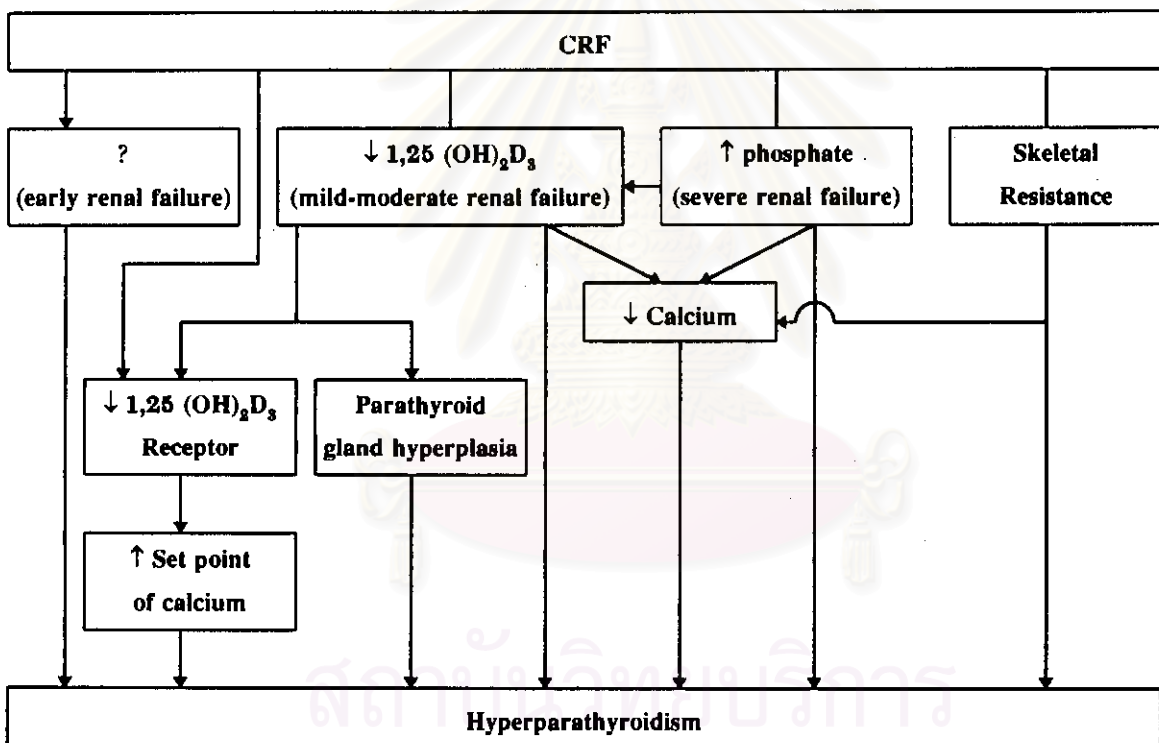
2. ทำให้ต่อม parathyroid มี hyperplasia เนื่องจากจะเพิ่มการแสดงออกของ c-myc, c-fos protooncogene จาก chromosome คู่ที่ 11 เมื่อเซลล์มีการแบ่งตัวมากขึ้น ในระยะต่อมาก็อาจเกิด autonomous proliferation จากการเกิด nodule ขึ้นในบริเวณต่อม parathyroid และมีการเจริญเติบโตในลักษณะ monoclonal โดยต่างจากส่วนอื่นของต่อมซึ่งจะเจริญเติบโตในลักษณะ polyclonal เนื่องจากระดับของ calcitriol receptor ในบริเวณ nodule มักจะลดลง จึงอาจเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะ tertiary hyperparathyroid<sup>30</sup>

3. มีการเพิ่มขึ้นของ set point ของค่า calcium (คือ ระดับ calcium ที่จะลดการหลั่ง PTH ลง 50%) จากค่า 1 mmol/ลิตร เป็น 1.26 mmol/ลิตร เข้าใจว่าปรากฏการณ์ดังกล่าวอาจเกิดจากการลดลงของจำนวน vitamin-D receptor ที่ผิวเซลล์ของต่อม parathyroid หรือมีความผิดปกติของ calcium sensing receptor

เมื่อการทำงานของไตลดน้อยกว่า 25 มล./นาที จะเริ่มมีการคั่งของ phosphate<sup>22-24</sup> การคั่งของ phosphate จะทำให้เกิดภาวะ hypocalcemia โดยตรง โดยรวมกับ calcium และถ้าค่าของผล

คุณสมบัติของ calcium กับ phosphate มากพอที่จะไปตกผลึกตามอวัยวะต่างๆ (metastases calcification) ทฤษฎีที่อธิบายการเกิดภาวะ hypocalcemia ดังกล่าวเป็นทฤษฎีเก่าซึ่งได้รับความเชื่อกันมาก ในอดีตเรียกทฤษฎีนี้ว่า Trade-off Phenomenon นอกจากนี้การคั่งของ phosphate ยังทำให้การสร้าง calcitriol ลดลง (จากการลดการทำงานของ  $1\ \alpha$ -hydroxylase) และยังสามารถกระตุ้นให้ต่อม parathyroid สร้าง PTH เพิ่มขึ้น โดยกลไกอื่นซึ่งยังไม่ทราบ (เข้าใจว่าเป็นผลโดยตรงของ phosphate ต่อต่อม parathyroid) นอกจากนั้นยังมีภาวะ skeletal resistance<sup>31</sup> ต่อ PTH เชื่อว่าอาจมีสาเหตุจากการคั่ง phosphate, การลดลงของ calcitriol, การเพิ่มขึ้นของภาวะ metabolic acidosis และ uremic toxin อื่นๆ เป็นผลทำให้ PTH receptor ลดลง บางทฤษฎีเชื่อว่าเกิดจาก desensitization อันเนื่องมาจากภาวะ hyperparathyroidism อยู่เนิ่นๆ<sup>32</sup>

ได้สรุปแสดงสมมติฐานต่างๆ ของการเกิดภาวะ hyperparathyroidism ในโรคไตวายเรื้อรัง ในรูปที่ 2.2



รูปที่ 2.2 สาเหตุของ Secondary Hyperparathyroidism ในภาวะไตวายเรื้อรัง

### การรักษาภาวะโรคกระดูกชนิด high turnover

จุดประสงค์ 1) ลดระดับ phosphate ในเลือดลงมาปกติ 2) เพิ่มระดับ calcium ในเลือดขึ้นมาอยู่ในเกณฑ์ upper normal limit (เนื่องจาก parathyroid gland มี calcium set point สูงขึ้น) 3) เพิ่มระดับ active vitamin D (calcitriol) จุดมุ่งหมายของการรักษาทั้งหมดนี้เพื่อต้องการให้ลดระดับ



ของ iPTH ลงมาอยู่ที่ระดับ 100-200 pg/มล. พบว่าต่อม parathyroid ใน iPTH ระดับนี้จะโตขึ้นเล็กน้อยแต่การทำงานของกระดูกจะปกติ

## 1. การลดระดับ phosphate ในเลือด

1.1 การจำกัดอาหาร phosphate<sup>25,33</sup> ปริมาณ phosphate เหมาะสมควรมีค่า  $800 \pm 100$  มก./วัน เนื่องจากโปรตีนที่มีคุณค่าทางอาหารสูง (high biological value protein) จะมีระดับ phosphate สูง และผู้ป่วยควรจะได้รับโปรตีนที่เพียงพอ ทำให้การลดปริมาณ phosphate ไม่เป็นไปตามที่ต้องการจะจำกัดได้เฉพาะอาหารประเภทอื่น เช่น ผัก, โคล่า เท่านั้น

1.2 Phosphate binder<sup>27,35</sup> Aluminum (Al) containing drug มีประสิทธิภาพมาก ข้อเสียคือภาวะ Aluminum toxicity ได้แก่ dementia, osteomalacia, microcytic anemia ซึ่งพบได้บ่อยในอดีตในผู้ป่วยที่รับการบำบัด dialysis ปัจจุบันพบภาวะนี้น้อยลงเนื่องจากให้การรักษาเป็น Al-free dialysis แต่ก็ยังพบได้ปัจจุบันจึงลดการใช้ลง ข้อบ่งชี้ในการให้ Al containing drug ในปัจจุบัน ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีระดับ phosphate สูงมาก ไม่สามารถช้ยาตัวอื่นลดลงได้ หรือต้องการลดลงเร็วๆ ก็ให้ Al-form ในระยะสั้นๆ

Calcium carbonate/acetate/citrate มีประสิทธิภาพน้อยกว่า Al containing drug (มีรายงานว่าร้อยละ 70 ของผู้ป่วยได้ผลจากเกลือ calcium อีกร้อยละ 30 ของผู้ป่วย ต้องเสริมด้วย aluminum) ข้อดีคือ เพิ่มระดับ calcium ด้วย ข้อเสียคือ hypercalcemia สามารถลดอุบัติเหตุภาวะนี้ได้โดยใช้ low calcium dialysate (ประมาณ 3 meq/ลิตร) Calcium citrate มีประสิทธิภาพเท่า carbonate แต่เพิ่ม Al toxicity เนื่องจากเพิ่มการดูดซึม Al โดยเปิด tight junction ที่ลำไส้เล็กส่วนต้น จึงควรหลีกเลี่ยง, calcium acetate มีประสิทธิภาพมากกว่า carbonate 2 เท่า แต่มีปริมาณ calcium ในเม็ดยาน้อยกว่าประมาณร้อยละ 50 สรุปจึงกินปริมาณยาเท่ากัน

Magnesium (Mg) salt มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ Aluminum salt ควรต้องระวัง Mg toxicity เนื่องจาก Mg ถูกขับทางไตเพียงทางเดียว dialysate ที่มี Mg ระดับต่ำจะลดอุบัติเหตุดังกล่าว

1.3 Dialysis ในทางทฤษฎีแล้วน่าจะดี แต่ในความเป็นจริงไม่ได้ผล ทั้งนี้ไม่เกี่ยวกับชนิดของ membrane แต่เกิดจากการเคลื่อนย้ายของ phosphate จากเซลล์สู่ ECF นั้นช้ามาก จึงต้องใช้เวลาและ flow มากโดยทั่วไปการรักษาโดย dialysis ในปัจจุบันแพทย์ผู้รักษาพยายามลดปริมาณเวลาการทำ dialysis จึงทำให้การรักษาการคั่งของ phosphate ไม่ได้ผลในที่สุด

2. การเพิ่มระดับ calcium<sup>34,35</sup> โดยใช้ calcium-supplement ในรูป phosphate binder ควรให้ระหว่างมื้ออาหารและก่อนนอน (กรณีที่ใช้เพื่อจุดประสงค์เป็น phosphate binder กล่าวคือ เพื่อลดระดับ phosphate จะให้พร้อมอาหาร) กรณีที่ระดับ phosphate ยังสูงอยู่และระดับ calcium ก็สูงด้วย ควรลดระดับ phosphate ด้วย Al หรือ Mg containing drug ก่อน มิฉะนั้นอาจเกิด metastases-calcification เมื่อค่าของผลคูณระหว่าง calcium และ phosphate มีค่ามากกว่า 70

8. การเพิ่มระดับ vitamin D (calcitriol)<sup>36,37</sup> พบว่าแม้ระดับ calcium และ phosphate ปกติ แต่ PTH ก็ยังมีระดับสูงอยู่ เมื่อได้รับ calcitriol จะทำให้อาการของโรคกระดูกดีขึ้น และ bone histology ดีขึ้น calcitriol จะมีประโยชน์ในกรณีที่ระดับ calcium หรือ phosphate ไม่สูงเนื่องจาก อาจมี metastases calcification, hypercalcemia (อาจป้องกันภาวะ hypercalcemia ได้โดยใช้ในน้ำยา dialysate ชนิด low calcium ช่วย)<sup>38</sup> ภาวะ hyperphosphatemia (อาจแก้ไขได้ด้วยการให้ Al เป็น phosphate-binder ในระยะสั้นๆได้) ภาวะเหล่านี้มีผลทำให้การทำงานของไตเสื่อมลงทั้งในระยะแรกและระยะกลางได้<sup>39</sup>

ข้อควรระวัง การที่มีระดับ PTH ลดลงเป็นเวลานานจะทำให้ bone turnover ลดลง เกิดภาวะ Al toxicity เพิ่มขึ้นได้ แม้ว่าการให้ calcitriol จะทำให้ PTH ลดลง แต่ calcium set point ยังคงเดิมไม่เปลี่ยนแปลง มี calcitriol 2 รูปแบบ ทั้งทางกิน และทางหลอดเลือด พบว่าให้ผลดีทั้งสองรูปแบบ แต่การให้โดยวิธีหลอดเลือดดำให้ผลดีกว่า เนื่องจากเป็นการหลีกเลี่ยงการทำลายที่ลำไส้ การเพิ่มระดับยาในเลือดเร็ว และมีผลต่อ parathyroid gland โดยตรง

ขนาดของ calcitriol ที่ให้ทางหลอดเลือดคือ 1-2.5  $\mu\text{g}$  โดยให้ 3 ครั้ง/สัปดาห์ (สำหรับผู้ป่วย hemodialysis) ขนาดที่ให้โดยการกินคือ 0.25-0.5  $\mu\text{g}$ /วัน ในระยะแรก และปรับเพิ่ม 0.25  $\mu\text{g}$ /วัน ทุก 1-2 เดือน มักใช้ปริมาณไม่เกิน 1.5  $\mu\text{g}$ /วัน หรือให้โดยวิธีที่เรียก pulse คือ 6  $\mu\text{g}$  โดยให้ 2 ครั้ง/สัปดาห์ ข้อมูลในปัจจุบันพบว่า การให้แบบ pulse โดยการกิน 1-3 สัปดาห์ ๆ ละ 2 ครั้ง (เหมาะสำหรับผู้ป่วย CAPD, หรือไม่มีนิ่ว, CRF ทั่วไป) ได้ผลเท่ากับการให้แบบ pulse ทางหลอดเลือดในการลดระดับของ iPTH แต่ยังไม่ได้พิสูจน์ว่าการให้แบบ pulse ทางหลอดเลือดในการลดระดับของ iPTH แต่ยังไม่ได้พิสูจน์ว่าการให้แบบ pulse ได้ผลดีกว่าการกิน low dose ทุกวัน พบว่าโรคแทรกซ้อนอันเกิดจากภาวะ hypercalcemia และ hyperphosphatemia จะลดลงโดยการให้แบบ pulse ในอนาคตอาจจะมี non-calcemic vitamin D analog กล่าวคือ vitamin D ที่ไม่มีผลต่อคุลย์ calcium แต่ยังมีผลต่อ PTH ได้แก่ 22-oxacalcitriol (อยู่ระหว่างการทดลอง)<sup>40</sup>

วิธีการรักษาอื่นๆ<sup>13,41</sup> จะทำการตัดต่อม parathyroid เมื่อมีระดับ PTH สูงมาก มีอาการมาก, ไม่ตอบสนองต่อการรักษาข้างต้น ต้องได้รับการวินิจฉัยที่ชัดเจน กล่าวคือ การตรวจทาง X-ray พบ bone erosion การตรวจโดยการทำ bone biopsy พบ osteitis fibrosa เทคนิคการผ่าตัดมักทำ total parathyroidectomy ร่วมกับ autotransplantation หรือทำเพียง subtotal parathyroidectomy แต่ต้องระวังภาวะ hungry bone syndrome ซึ่งอาจเกิดขึ้นภายหลังการผ่าตัดสามารถป้องกันภาวะนี้ได้โดยให้ calcitriol ก่อนผ่าตัด

เมื่อการรักษาด้วยวิธีการต่างๆดังกล่าวแล้วให้ผลไม่ดีขึ้น ควรต้องคำนึงถึงปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ compliance ของผู้ป่วย การส่งยาผิดพลาด การเกิดภาวะ secondary hyperparathyroidism ที่รุนแรงมาก

## 2. Low turnover Bone Disease แบ่งเป็นสองประเภทคือ

### ก. Osteomalacia

#### ข. Adynamic bone disease

ก. **Osteomalacia**<sup>13,42</sup> คือโรคของกระดูกซึ่งสามารถสร้างเนื้อกระดูกในส่วน uncalcified matrix ได้ แต่ไม่เกิด mineralization มักไม่มีอาการทางคลินิก ยกเว้นในกรณีที่เป็นมาก จะมีอาการปวดกระดูก และทำให้หักล้มเนื้อโดยรอบมีการอ่อนแรงได้ การตรวจทางเอ็กซเรย์พบลักษณะเฉพาะ ได้แก่ pseudofracture (หมายถึง บริเวณที่หลุดเลือดพาดผ่านกระดูกในส่วนที่ไม่มี mineralization ทำให้เห็นเป็นรอยคล้าย fracture line) การตรวจทางห้องปฏิบัติการถ้าเป็น pure osteomalacia ระดับของ alkaline phosphatase และ iPTH จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ การตรวจกระดูกโดยวิธี double tetracycline labelling จะสนับสนุนภาวะ low bone turnover กล่าวคือ อาจไม่เห็น tetracycline label เลย หรือเห็นแต่เห็นเพียงเส้นเดียว หรือเห็นเป็นสองเส้น แต่ความยาวของเส้นค่อนข้างสั้น การตรวจเนื้อกระดูกทาง histology จะพบว่าปริมาณเนื้อกระดูกจะปกติ แต่ไม่มี malineralization ในเนื้อกระดูก ส่วนปริมาณของ osteoclast และ osteoblast ลดจำนวนลง

สาเหตุของ osteomalacia ในโรคไตวายเรื้อรัง ได้แก่

#### 1. Aluminum-induced osteomalacia

2. Non aluminum-induced osteomalacia อาจเกิดจากสารพิษอื่นๆ เช่น iron overload, cadmium overload หรืออาจเกิดจากปัจจัยอื่นๆที่ยังไม่ทราบ

### Aluminum-induced osteomalacia<sup>13,42</sup>

Aluminum (Al) เป็นสารที่เมื่อได้รับเข้าไปแล้วจะถูกขับออกทางไตทางเดียว โดยปกติ Al จะถูกดูดซึมในทางเดินอาหารประมาณร้อยละ 0.1 และถูกกำจัดออกทางไตอย่างรวดเร็ว ในร่างกาย จะมี Al สะสมประมาณ 10-30 มก. เมื่อไตวายจะมีการดูดซึม Al จากทางเดินอาหารเพิ่มขึ้น เกิดการสะสมของ Al ตามเนื้อเยื่อต่างๆที่สำคัญ ได้แก่ กระดูก สมอง ที่กระดูก Al สะสมบริเวณผิวของกระดูกทำให้เกิด osteomalacia โดยทำให้เกิดความผิดปกติในการ mineralization (ยังไม่ทราบกลไกชัดเจน) กระตุ้นให้ osteomalacia โดยทำให้เกิดความผิดปกติในการ mineralization (ยังไม่ทราบกลไกชัดเจน) กระตุ้นให้ osteoblast ทำการสร้างเนื้อ matrix มากขึ้น แต่ในระยะยาวจะลดการทำงานของ osteoblast และลดการทำงานของ osteoclast (จึงเกิด adynamic bone disease ในภายหลัง) Al สามารถลดการหลั่ง PTH (ยังไม่ทราบกลไก) แต่ไม่ได้ลดการสังเคราะห์ PTH นอกจากจะสะสมในกระดูกแล้ว Al ยังสะสมในข้อ ทำให้เกิดอาการปวดกระดูกและข้อ การทำ hemodialysis ในสมัยก่อนใช้น้ำยา dialysis ที่มี Al ปนเปื้อน จึงมีอุบัติการณ์ aluminum-induced osteomalacia สูง ต่อมาแม้จะเปลี่ยนเป็นน้ำยา dialysis ชนิด Al-free ก็ยังพบภาวะนี้ได้ ในอดีตมักนิยมใช้เกลือของ Al เป็น phosphate binder จากปัญหาข้อแทรกซ้อนดังกล่าวจึงมีการนำเกลือของ



calcium มาใช้แทนเกลือของ Al การสะสมของ Al ใน bone ขึ้นกับ turnover rate ของ bone ถ้ามีภาวะ turnover rate สูง เช่น secondary hyperparathyroid ก็จะป้องกันการสะสมของ Al ในกระดูก (จะสะสมในปริมาณที่น้อย และกระจุกกระจาย) แต่ในภาวะ bone turnover rate ต่ำ เช่น หลังการรักษา hyperparathyroidism ไม่ว่าจะต้องวิธีการให้ยาหรือทางการผ่าตัดจะทำให้มีการสะสม Al ในกระดูกมากขึ้น

ปัจจัยอื่นๆที่ทำให้เกิด bone turnover rate ต่ำ ได้แก่ ภาวะ DM (Diabetes Mellitus) โดยเฉพาะ IDDM จะมีลักษณะ low-bone turnover rate เนื่องจากระดับ PTH ที่ต่ำจาก hyperglycemia (เข้าใจว่าเกิดจากการขาด insulin-like growth factor) จึงมีโอกาสเกิด Al สะสมในเนื้อกระดูกได้มาก การกินอาหารหรือยาที่มีซีเตรตสูง เช่น การใช้ Ca citrate ในการเป็น phosphate-binder ก็ทำให้เพิ่มการดูดซึม Al ในทางเดินอาหารมากขึ้น ปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ graft failure หลังจากเปลี่ยนไต, การถูกตัดไตสองข้าง

การสะสมของ Al ในเนื้อสมองจะทำให้เกิด myoclonus, mental change, speech disturbance, hallucination และ seizure นอกจากนี้การสะสมของ Al ยังทำให้เกิดภาวะ iron deficiency anemia

สามารถวินิจฉัยภาวะ Aluminum-induced osteomalacia โดยการทำ bone biopsy และย้อมติด Al ในปริมาณมากกว่าร้อยละ 30 ของพื้นที่ผิวของชั้นกระดูกชนิด trabecular (ย้อมด้วย acid solochrome azurine จะได้ sensitivity ดีกว่าการย้อมด้วย aluminon) หรือใช้ระดับของ Al ในเลือด ถ้าระดับของ Al ในเลือดน้อยกว่า 50 ug/ลิตร จะให้การวินิจฉัยภาวะนี้ แต่ถ้าค่าอยู่ระหว่าง 50-300 ug/ลิตร ให้ทำ Deferoxamine (DFO) challenge test โดยใช้ DFO 40 มก./กก. ให้ทางหลอดเลือดเป็นเวลา 2 ชั่วโมง แล้ววัดระดับของ Al ในเวลา 24-48 ชั่วโมงต่อมา เทียบกับค่าพื้นฐาน (baseline) ก่อนให้ DFO ถ้าค่าเพิ่มมากกว่าค่าพื้นฐาน 50 ug/ลิตร จะช่วยในการวินิจฉัย แต่ถ้าค่าน้อยกว่านี้ก็ยังไม่สามารถแยกภาวะนี้ออกไปได้ การย้อมดู Al ในเนื้อกระดูกจึงเป็นการวินิจฉัยที่จำเพาะที่สุด (Definitive Diagnosis)

## การรักษา

ก. การรักษาด้วย DFO DFO จะ chelate กับ Al กลายเป็น DFO-Al และถูกกำจัดทาง hemodialysis dialyzer ที่เป็น high flux membrane สามารถนำเอา DFO-Al ออกมาได้มากกว่าชนิดมาตรฐาน ภายหลังจากให้ DFO แล้ว osteomalacia จะดีขึ้นภายใน 4-10 เดือน กล่าวคือ อาการคลินิกดีขึ้น การเปลี่ยนแปลงทางเคมีของเลือดดีขึ้น ได้แก่ ระดับ calcium ลดลง ระดับ alkaline phosphatase สูงขึ้น (เป็นข้อบ่งชี้ทางอ้อมว่า osteoblast ทำงานมากขึ้น) เมื่อทำ bone biopsy ใหม่พบว่าปริมาณ Al ที่สะสมน้อยลงปริมาณของ osteoblast, osteoclast เพิ่มขึ้นนอกจากจะทำให้ osteomalacia ดีขึ้นแล้ว anemia จะดีขึ้นด้วย อาจเปลี่ยนสภาพของกระดูกจาก Aluminum-induced

osteomalacia เป็น mixed หรือ ostitis fibrosa อาการข้างเคียงจากการรักษาโดย DFO ได้แก่ เพิ่มอุบัติการณ์ของการติดเชื้อรา [เนื่องจากสาร DFO-iron (feroxamine) เป็น siderophore สำหรับเชื้อรา กลุ่ม Rhizopus microporus และ Yersinia] นอกจากนี้ DFO ยังมีพิษต่อตา, หู, ระบบทางเดินอาหาร, ความดันโลหิตต่ำ anaphylaxis, ทำให้อาการทางระบบประสาทแย่ลง ดังนั้นจึงควรให้ DFO เมื่อมีข้อบ่งชี้ชัดเจน ได้แก่ เมื่อผู้ป่วยมีอาการ อาการแสดงการเกิดพิษจาก AI ควรหยุดยาเมื่ออาการดีขึ้น ควรให้ยาเพียงสัปดาห์ละครั้ง หรือประมาณ 0.5-1 กรัม/สัปดาห์ และตามด้วยการทำ dialysis (ด้วย high flux membrane) หรือ hemofiltration หรือ charcoal hemoperfusion เพื่อลดระดับ DFO-AI

ข. Adynamic bone disease<sup>13,42</sup> เป็นโรคกระดูกที่เกิดจากโรคไตวายมีลักษณะสำคัญคือ จัดอยู่ในกลุ่ม low bone turnover ลักษณะเหมือน osteoporosis คือ เนื้อกระดูกน้อยลงทั้งส่วนของ matrix และการ mineralization ในระยะแรกเชื่อว่าไม่มีความสำคัญในทางคลินิก ต่อมาพบว่าอัตราการเกิดกระดูกหักสูงมากในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ลักษณะทาง histology จะพบว่าเซลล์กระดูกน้อยลงในผิวกระดูก bone biopsy หลังจากให้ tetracycline จะพบว่าอัตราของการ remodelling จะลดลงมาก หรือไม่มีเลย ยังไม่ทราบกลไกการเกิดภาวะ adynamic bone disease แต่มักพบในกลุ่มของผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ hyperparathyroidism เช่น ได้รับการรักษาภาวะ hyperparathyroidism มากเกินไป (เช่น การรักษาด้วย vitamin D หรือรักษาโดยวิธีการตัดต่อม parathyroid หรือรักษาแล้วระดับของ calcium สูงขึ้นมากในเลือด) ภาวะ DM ซึ่งทำให้ระดับของ PTH ลดลง และภาวะ aluminum intoxication ในระยะท้ายที่กีดการทำงานของ osteoblast และ osteoclast ก็เป็นปัจจัยหนึ่งซึ่งพบภาวะนี้ได้เช่นกัน ในปัจจุบันมีการกล่าวถึงบทบาทของการขาด growth factor เช่น osteogenic protein-1 (สร้างจากเซลล์ท่อไต ออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ osteoblast) และการเกิด hypogonadism ซึ่งพบได้ในภาวะไตวาย อาจมีผลทำให้เกิดโรคกระดูกชนิดนี้

3. Mild lesion<sup>44</sup> เป็นพยาธิสภาพของกระดูกในผู้ป่วยที่ใกล้เคียงกับกระดูกปกติมากที่สุด จะมีการ turnover ของกระดูกเกือบจะปกติ มีการเพิ่มขึ้นของ osteoid surface ในขณะที่ osteoclast surface ปกติ และไม่มี medullary fibrosis การรักษาภาวะ renal osteodystrophy ส่วนใหญ่มุ่งหวังให้กระดูกของผู้ป่วยเข้าสู่ mild lesion

ความจำเป็นของการทราบชนิดย่อยของ Renal osteodystrophy ที่แน่นอนมีความสำคัญต่อการรักษาดังต่อไปนี้

1. สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกที่มีความรุนแรง เช่น มีอาการกระดูกหัก, metastatic calcification, hypercalcemia และ hyperphosphatemia การแยก severe osteitis fibrosa และ aluminic low turnover bone disease ออกจากกันมีความจำเป็น เนื่องจากทั้ง 2 ภาวะสามารถให้อาการทางคลินิกที่แยกกันไม่ได้โดยวิธีใดๆ นอกจากการตัดชิ้นเนื้อกระดูกเท่านั้น การรักษา 2 ภาวะนี้มีความแตกต่างกันอย่างสิ้นเชิง ภาวะ severe osteitis fibrosa จะต้องทำการผ่าตัด

parathyroidectomy ส่วนภาวะ aluminic low turnover bone disease จะต้องรักษาด้วยการให้ desferoxamine เป็นเวลานาน<sup>45-48</sup>

## 2. สำหรับ severe osteitis fibrosa ที่จะเป็นจะต้องทำ parathyroidectomy

มีความจำเป็นที่จะต้องข้อมล aluminum ในกระดูก จะต้องรักษาด้วย deferoxamine (DFO) ก่อนที่จะทำ parathyroidectomy เนื่องจากจะทำให้เกิด adynamic bone disease ได้หลังทำ parathyroidectomy<sup>49</sup>

## 3. ในกรณีผู้ป่วย renal osteodystrophy ยังไม่มีอาการใดๆ

การทราบชนิดของ renal osteodystrophy จะช่วยตัดสินใจในการรักษาด้วย vitamin D และ calcium ว่าควรจะให้มากน้อยเพียงใด

### Non-invasive Investigation in Renal Osteodystrophy

#### 1. Conventional Roentgenography

#### 2. Biochemical Parameter

- Bone Formation Markers
- Bone Resorption Markers
- Blood aluminum and Deferoxamine intusion test

#### 3. Bone Densitometry

- single photon absorptiometry
- double photon absorptiometry
- dual x-ray absorptiometry
- quantitative computed tomography

#### 4. Radionuclide bone scan

#### 5. Parathyroid gland ultrasonography

#### 6. Neutron activation analysis

#### 7. Quantitative ultrasound

### 1. Conventional Roentgenography

Osteitis fibrosa (secondary hyperparathyroidism) จะมีการตรวจพบทางเอ็กซเรย์ ได้แก่ subperiosteal erosions ในกระดูกตามส่วนต่างๆของร่างกายได้เกือบทุกส่วน แต่ที่พบได้เร็วที่สุดคือ ที่มือข้างที่ถนัดบริเวณ radial surface ของ middle phalanges ที่สองและสาม<sup>49</sup> โดยที่พบว่ามักมีระดับ PTH (Parathyroid Hormone) และ alkaline phosphatase ในเลือดสูงขึ้นเสมอเมื่อพบลักษณะ

subperiosteal erosions<sup>50</sup> นอกจากนี้อาจพบ patchy osteosclerosis ที่เรียกว่า rugger jersey spine, periosteal neostosis, osteoclastomas ด้วย

ในการตรวจเอ็กซเรย์ผู้ป่วยที่เป็น osteitis fibrosa ระดับน้อยถึงปานกลางมักจะไม่สามารถพบความผิดปกติ ในทางตรงกันข้ามผู้ป่วยที่เป็น aluminum-related bone disease และ osteomalacia ก็สามารถให้ภาพเอ็กซเรย์ที่เป็น subperiosteal erosion ได้<sup>61</sup>

จากข้อมูลดังกล่าวมาพบว่าเป็นไม่สามารถใช้วิธีทางเอ็กซเรย์ในการวินิจฉัย renal osteodystrophy นอกจากนี้หลายการศึกษารายงานว่าไม่มีความสัมพันธ์กันระหว่างผลการตรวจพบทางเอ็กซเรย์กับพยาธิสภาพของกระดูก ทั้งยังไม่มีควมไวพอที่จะตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงของกระดูกชนิด trabecular เนื่องจากการเอ็กซเรย์นั้นเป็นการดูการเปลี่ยนแปลงที่กระดูก cortex<sup>52</sup>

Osteomalacia โดยทั่วไปภาพเอ็กซเรย์จะมีความจำเพาะน้อยกว่ากลุ่ม osteitis fibrosa ส่วนลักษณะทางเอ็กซเรย์ที่เป็น pathognomonic ได้แก่ pseudofractures ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีกระดูกหักตามบริเวณซี่โครง, สะโพก และกระดูกสันหลังได้บ่อยกว่าผู้ป่วย osteitis fibrosa<sup>53</sup>

Extraskeletal calcification เป็นลักษณะการตรวจพบทางเอ็กซเรย์ที่พบได้ในหลายภาวะ<sup>54</sup> ได้แก่ overt secondary hyperparathyroidism,  $Ca \times P$  product  $>70$ , aluminum toxicity, high dialysate, calcium concentration, prolong alkalosis, และ local tissue injury

โดยสรุปแล้วการตรวจทางเอ็กซเรย์เพียงอย่างเดียวไม่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของพยาธิสภาพในกระดูกของผู้ป่วย renal osteodystrophy อย่างไรก็ตามการใช้การตรวจทางเอ็กซเรย์แปลผลร่วมกับระดับ PTH ในเลือดพอที่จะสามารถวินิจฉัยภาวะ overt osteitis fibrosa ได้บ้าง<sup>52</sup>

## 2. Biochemical Parameter

การริเริ่มนำเอา biochemical parameter จากเลือดผู้ป่วยเพื่อมาใช้ในการวินิจฉัยและติดตามผลการรักษาผู้ป่วย renal osteodystrophy นั้น เกิดจากการที่พบว่าการใช้ภาพเอ็กซเรย์กระดูกร่วมกับระดับ PTH และ alkaline phosphatase ในเลือดไม่มีความไวและความเจาะจงเพียงพอที่จะให้การวินิจฉัย renal osteodystrophy ได้<sup>3</sup> แม้กระทั่งในแง่ของการติดตามและประเมินผลการรักษา การที่สามารถควบคุมระดับ calcium, phosphate, creatinine, alkaline phosphatase, vitamin D และ PTH ที่คิดว่าเหมาะสมแล้ว แต่ก็พบว่าในบางครั้งก็ไม่มีความสัมพันธ์ที่ดีกับพยาธิสภาพในกระดูก<sup>14</sup>

มีการศึกษาที่บ่งว่าระดับ intact PTH ในเลือดนั้นไม่ได้มีความสัมพันธ์ที่ดีกับพยาธิสภาพของกระดูกอย่างที่เคยเชื่อกันมาแต่เดิม<sup>55,56</sup> เนื่องจากภาวะ bone turnover ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังนั้นไม่ได้ขึ้นอยู่กับระดับของ PTH ในเลือดเท่านั้น แต่ยังขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นอีกโดยเฉพาะในเรื่องของ cytokines ซึ่งเริ่มมามีบทบาทเพิ่มมากขึ้น<sup>13</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าการตอบสนองของอวัยวะปลายทางต่อระดับ PTH มีความแตกต่างกันออกไปในแต่ละบุคคล

ในภาวะปกติมีค่า intact PTH ในเลือดอยู่ในช่วง 10-65 pg/ml. แต่ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง การใช้ค่าดังกล่าวมาเป็นค่าปกตินั้น พบว่าจะทำให้เกิดภาวะ low bone turnover ที่เรียกว่า adynamic bone disease ดังนั้นผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะต้องควบคุมระดับ intact PTH ในเลือดที่สูงกว่าปกติ (ค่าประมาณ 200 pg/ml. หรือสูงกว่า) จึงจะมีการ turnover ของกระดูกอยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม ยังไม่มีข้อสรุปว่าปรากฏการณ์ดังกล่าวเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ PTH receptor, post receptor, non-PTH mediated หรือหลายกลไกรวมกันที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ bone metabolism<sup>57</sup> ที่ทำให้ต้องการระดับ PTH ที่สูงกว่าปกติเพื่อควบคุมการ turnover ของกระดูกให้อยู่ในภาวะเหมาะสม

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้น แสดงให้เห็นว่าไม่สามารถใช้ระดับ PTH ในเลือดแต่เพียงอย่างเดียวในการวินิจฉัยและประเมินผลการรักษาผู้ป่วย renal osteodystrophy ได้

นอกจากระดับ PTH ในเลือดแล้วการประเมิน turnover ของกระดูกยังต้องอาศัย circulating markers ในเลือดซึ่งแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ bone formation markers และ bone resorption markers คาดว่าจะสามารถนำมาใช้ช่วยวินิจฉัยและติดตามการรักษาภาวะ renal osteodystrophy ได้

ตารางที่ 2.1 Circulating markers of bone formation and resorption<sup>57</sup>

Formation	Resorption
Alkaline phosphatase (AP)	Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP)
Bone specific AP (BAP)	Type I collagen cross-linked telopeptide (TCTP)
Osteocalcin (OC, BGP)	Pyridinoline (PYD, free and total)
Procollagen type I C-terminal	Deoxypyridinoline (DPD, free and total)
Propeptide (DICP)	

### Circulating markers of bone formation

#### Total alkaline phosphatase (AP) และ bone-specific AP (BAP)

AP เป็น bone formation marker ที่ใช้กันอย่างกว้างขวาง แต่มีปัญหาเรื่องขาดความไวและความจำเพาะ<sup>56</sup> ครึ่งหนึ่งของ activity ของ AP นั้นได้จากกระดูก อีกครึ่งหนึ่งได้มาจากตับ, ลำไส้, ไต และรก ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังสัดส่วนดังกล่าวจะเปลี่ยนไปเนื่องจากแต่ละส่วนของ AP มีค่าครึ่งชีวิตไม่เท่ากัน แม้ว่าจะมีโครงสร้างของโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบคล้ายคลึงกันมากก็ตาม<sup>58</sup>

การวัดระดับ AP ในเลือดมีประโยชน์อยู่บ้างในกรณีที่เป็นโรคของกระดูกชนิดที่มีผลต่อปริมาณกระดูกทั้งร่างกาย เช่น paget's disease ซึ่งสามารถใช้ AP ในการติดตามการดำเนินโรคได้ แต่ AP ไม่มีความไวและความเจาะจงมากพอที่จะนำมาใช้ทั้งในแง่การวินิจฉัย และการติดตามการรักษาในผู้ป่วย renal osteodystrophy



อย่างไรก็ตามการใช้ BAP ร่วมกับ intact PTH ก็สามารถที่จะใช้วินิจฉัยภาวะ adynamic bone disease ได้ โดยพบว่าระดับ BAP ในเลือดจะมีค่าต่ำ ร่วมกับระดับ intact PTH จะมีระดับต่ำกว่า 3 ถึง 4 เท่าของภาวะปกติ<sup>59</sup>

#### Osteocalcin (OC) หรือ Bone Gla Protein (BGP)<sup>60</sup>

BGP ถูกหลั่งออกมาจาก osteoblast และ bone matrix มีปัญหาเรื่องการเก็บตัวอย่างจากเลือดเพื่อส่งตรวจเนื่องจาก BGP ไม่คงตัวที่อุณหภูมิห้อง ต่างจาก AP และ BAP ซึ่งคงตัวเป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจะมีการสะสมของ BGP ในเลือดมากกว่าปกติ เนื่องจากมีการลดการขับออกทางไต การศึกษาในปัจจุบันพบว่า BGP มีความไวน้อยกว่า BAP แต่ก็เริ่มมีการนำเอา intact BGP มาใช้ใน renal osteodystrophy ซึ่งผลสรุปยังอยู่ในระหว่างการศึกษา

#### Procollagen type I C-terminal propeptide (PICP)<sup>61</sup>

PICP ถูกหลั่งออกมาจาก organic matrix ของกระดูกในระหว่างที่มีการสร้าง collagen และถูกกำจัดออกจากร่างกายโดย manose-6-phosphate receptor ในตับ จากการศึกษาเปรียบเทียบในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังกลุ่มที่เป็น renal osteodystrophy ชนิด osteomalacia และผู้ป่วยที่มีภาวะ aluminum overload พบว่าระดับ PICP มีการเปลี่ยนแปลงน้อยมาก ในขณะที่ระดับ BAP นั้นลดลงไปมากแล้ว นอกจากนี้การศึกษาในกลุ่มหญิงวัยหมดประจำเดือน พบว่าระดับ PICP เพิ่มขึ้นในระดับที่ต่ำกว่า BAP จากหลักฐานดังกล่าวบ่งว่า PICP ในเลือดเป็น bone formation marker ที่มีความไวน้อยกว่า BAP

### Circulating Markers of bone resorption

#### Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP)

โดยทั่วไป acid phosphatase เป็นเอนไซม์ที่หลังจากแหล่งต่างๆในร่างกาย ได้แก่ ค่อมลูกหมาก, ตับอ่อน, เซลล์เม็ดเลือดขาวและ osteoclast สำหรับ acid phosphatase ที่หลังจาก osteoclast นั้นจะมีคุณสมบัติในการทนต่อสาร tartrate ทำให้สามารถนำมาใช้เป็น marker ของการทำงานของ osteoclast ได้ การศึกษาในปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปได้ว่า TRAP จะนำมาใช้ในการบ่งสภาวะ bone resorption ได้ดีเพียงไร

#### Type I collagen cross-linked telopeptide (ICTP)

เป็น marker ที่ไม่ดีนัก มีความไวไม่ดี การขับออกจากร่างกายต้องอาศัยหน้าที่ของไต จะมีปริมาณมากขึ้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

#### Pyridinium crosslinks<sup>62,63</sup>

ภายใน bone collagen จะประกอบไปด้วย pyridinoline (PYD) และ deoxypyridinoline (DPD) สารเหล่านี้จะเข้าสู่กระแสเลือดเมื่อเกิดภาวะ bone resorption แล้วมีการ cross-links กันใน

กระแสเลือด ต่อมาจึงถูกขับออกจากร่างกายโดยทางไต ในผู้ป่วย osteoporosis การวัดระดับ pyridinium crosslinks จะต้องวัดจากปัสสาวะ แต่ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังหน้าที่ของไตลดลง จึงต้องวัดระดับ pyridinium crosslinks ในเลือด

บางการศึกษาพบว่ามีการวัดระดับ PYD ในรูปอิสระเพิ่มสูงในผู้ป่วย osteitis fibrosa โดยที่ระดับ PYD จะมีความสัมพันธ์ดีกับพยาธิสภาพของกระดูก<sup>55</sup>

โดยสรุปในปัจจุบันเชื่อว่า BAP เป็น circulating marker ที่เกี่ยวกับ bone formation ที่มีความไวและความจำเพาะที่สุดเมื่อเทียบกับ marker ตัวอื่นในกลุ่มเดียวกัน สำหรับความสัมพันธ์ของระดับ BAP ในเลือดกับพยาธิสภาพของกระดูกนั้นข้อมูลยังมีความขัดแย้งอยู่ แต่มีแนวโน้มว่าอาจจะใช้ BAP และ intact PTH มาใช้เป็น marker ทางอ้อมในการวินิจฉัยและติดตามการรักษาผู้ป่วย renal osteodystrophy ได้

อย่างไรก็ตามมีสิ่งซึ่งควรคำนึงไว้เสมอในการแปลผล biochemical markers ใน renal osteodystrophy เมื่อเทียบกับพยาธิสภาพในกระดูก กล่าวคือ biochemical markers นั้นเป็นดัชนีของการ turnover โดยรวมของปริมาณกระดูกทั้งหมดในร่างกาย แต่พยาธิสภาพของกระดูกในบางกรณีไม่ได้เป็นตัวแทนของคุณภาพของกระดูกในร่างกายอย่างที่ต้องการ แต่จะเป็นการเปลี่ยนแปลงเฉพาะส่วนเท่านั้น ดังนั้นจึงพบได้เสมอว่า อาจให้ข้อมูลแตกต่างกันในสภาวะของพยาธิสภาพแบบเดียวกันในกระดูก

### **Blood Aluminum in Aluminum-related Osteodystrophy**

การสะสมของ aluminum ในร่างกายของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังทำให้เกิดความผิดปกติของ bone formation โดยที่พยาธิสภาพของกระดูกจะมีลักษณะเข้าได้กับ osteomalacia หรือ adynamic bone disease การวินิจฉัยภาวะ aluminum-related osteodystrophy ที่ดีที่สุด คือ การทำ bone biopsy แต่เนื่องจากความไม่สะดวกของวิธีการดังกล่าวทำให้มีการใช้การวัดระดับ aluminum ในเลือดเข้ามาทดแทน โดยทั่วไปในผู้ป่วยที่เป็น aluminum-related osteomalacia หรือ aluminum-related adynamic bone disease จะมีค่าเฉลี่ยของระดับ aluminum ในเลือดอยู่ระหว่าง 150-225  $\mu\text{g}/\text{liter}$ <sup>53</sup> แต่เนื่องจากระดับ aluminum ในเลือดจะมีความแตกต่างในแต่ละบุคคล และมีค่าเปลี่ยนแปลงขึ้นลงตามการได้รับ aluminum ที่มีอยู่ในอาหารหรือยา ดังนั้นการวัดระดับ aluminum ในเลือดชนิด random จึงใช้บอกปริมาณ aluminum ที่สะสมในร่างกายได้ไม่ดี การใช้ deferoxamine infusion test<sup>64</sup> โดยการให้ deferoxamine ทางหลอดเลือดดำครั้งเดียวในขนาด 40 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม แล้วทำการวัดระดับ aluminum ในเลือด พบว่ามีความสัมพันธ์ดีพอควรกับปริมาณ aluminum ที่สะสมในร่างกายและพยาธิสภาพของกระดูก โดยที่ค่า aluminum ในเลือดหลังได้รับ deferoxamine มากกว่า 200  $\mu\text{g}/\text{liter}$  จะมีความไวร้อยละ 94 และความจำเพาะร้อยละ 52 ในการวินิจฉัยภาวะ aluminum-related bone disease โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีพยาธิสภาพเป็น

osteomalacia แต่ในกลุ่มที่มีพยาธิสภาพเป็น adynamic bone disease นั้นพบว่า ระดับ aluminum ในเลือดหลังทำ deferoxamine infusion test มีความไวและความเจาะจงน้อยลง เนื่องจากปริมาณของ aluminum ที่สะสมในกระดูกมีปริมาณต่ำกว่าในกลุ่มที่มีพยาธิสภาพของกระดูกเป็นแบบ osteomalacia<sup>65</sup>

### 3. Bone Densitometry<sup>66-68</sup>

เป็นการวัดความหนาแน่นของกระดูกในบริเวณที่มักมีปัญหาเรื่องกระดูกหักบ่อยๆ โดยเฉพาะกระดูกที่มีปริมาณ trabecular bone อยู่มาก ได้แก่ กระดูกสะโพก, กระดูกสันหลัง และกระดูกข้อมือ ด้วยเครื่องมือชนิดต่างๆดังจะกล่าวต่อไป

#### Single photon absorptiometry (SPA)

เป็นเครื่องมือวัดความหนาแน่นของกระดูกในระยะแรกๆ อาศัยแหล่งพลังงานจาก isotope ของ iodine 125 หรือ americium 241 พลังงานที่ปล่อยออกมา มีพลังงานต่ำและมีช่วงคลื่นที่แคบ จะวิ่งผ่านกระดูกบริเวณส่วนปลายของกระดูกข้อมือ โดยที่ isotope ส่วนที่วิ่งผ่านนี้จะถูกตรวจนับโดยเครื่องวัดสารรังสีหลังจากที่ผ่านกระดูกไปแล้ว หน่วยในการวัดมีค่าเป็นกรัมต่อตารางเซนติเมตร วิธีที่มีข้อจำกัดในแง่ของมี artifact จากเนื้อเยื่อรอบกระดูกและบริเวณข้อมือที่ใช้ตรวจนั้นมีสัดส่วนของ cortical bone อยู่มาก ปัจจุบันไม่นิยมใช้แล้ว

#### Dual photon absorptiometry (DPA) และ Dual x-ray absorptiometry (DXA)

จะขอลำวบรวมกันในที่นี้ เนื่องจากใช้หลักการเดียวกัน เพียงแต่ใช้แหล่งของพลังงานคนละชนิด DPA และ DXA ได้รับการพัฒนาขึ้นมาเนื่องจาก SPA มีข้อจำกัดดังที่กล่าวไปแล้ว DPA ใช้แหล่งพลังงานจาก gadolinium 153 ส่วน DXA ใช้แหล่งพลังงานจาก x-ray การที่มี dual energy ที่มีพลังงานแตกต่างกัน มีข้อดีในแง่ที่สามารถหักลบเอาค่าของเนื้อเยื่อที่อยู่รอบกระดูกที่ต้องการจะวัดหาความหนาแน่นออกไปได้ ทำให้มีความสามารถที่จะวัดความหนาแน่นของกระดูกที่อยู่ลึกและถูกเนื้อเยื่อปริมาณมากห่อหุ้มอยู่ เช่น บริเวณสะโพก, กระดูกสันหลัง ได้ดี สำหรับ DXA นั้นปัจจุบันถือว่าเป็นวิธีมาตรฐานในการวัดความหนาแน่นของกระดูก ซึ่งใช้มากในผู้ป่วย osteoporosis สำหรับในผู้ป่วย renal osteodystrophy นั้นก็สามารถใช้ DXA เพื่อวัดความหนาแน่นของกระดูกได้เช่นเดียวกัน

DXA นั้นมีข้อเหนือกว่า DPA ในเรื่องของมี resolution ของภาพที่ดีกว่า DPA และไม่ต้องเปลี่ยนแหล่งพลังงานบ่อยๆเหมือน DPA นอกจากนั้นการรับสารรังสีและค่าใช้จ่ายในการทำก็ต่ำกว่า DPA อีกด้วย

#### Quantitative computed tomography (QCT)<sup>66-69</sup>

เป็นวิธีการตรวจความหนาแน่นของกระดูกโดยใช้ computed tomography โดยนิยมเลือกกระดูกสันหลังสำหรับตรวจเนื่องจากเป็นบริเวณที่มีปริมาณ trabecular bone ซึ่งมักจะมีการเปลี่ยนแปลง

แปลงก่อนกระดูกส่วนอื่นๆ ถ้ามีการ turnover ที่ผิดปกติของกระดูกขึ้น เครื่อง computed tomography จะตรวจสอบในส่วนแกนกลางของกระดูกสันหลังซึ่งมี trabecular bone เป็นส่วนประกอบส่วนๆ โดยไม่มีส่วน cortical bone มาปะปน ผลความหนาแน่นของกระดูกที่วัดโดยวิธี GCT จะถูกแสดงหน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อลูกบาศก์เซ็นติเมตรของสารมาตรฐาน  $K_2HPO_4$

#### 4. Radionuclide Bone Scan

จากหลักการที่ว่า Pyrophosphate จะมีการสะสมในกระดูกส่วนที่มีการ turnover สูง เนื่องจากเป็นบริเวณที่มีความผิดปกติของ collagen เมตาบอลิซึม<sup>70-72</sup> ดังนั้นสาร pyrophosphate จึงมีการสะสมในกระดูกของผู้ป่วยที่เป็น osteitis fibrosa และสะสมในส่วนของ pseudofracture หรือ true fracture ในผู้ป่วยที่เป็น osteomalacia จึงได้มีการนำสารรังสี Technecium 99m มาติดสติกเข้ากับสาร pyrophosphate เพื่อทำการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการทำ dialysis อย่างสม่ำเสมอพบว่า bone scan สามารถตรวจพบภาวะผิดปกติของกระดูกได้ถึง 90% ในขณะที่ conventional roentgenographic สามารถตรวจพบภาวะผิดปกติทางเอ็กซเรย์เพียง 33% เท่านั้น<sup>72</sup> นอกจากนี้ยังสามารถใช้ bone scan ตรวจภาวะ pulmonary calcification ซึ่งเกิดจาก metastatic calcification ภายใต้อุดได้ก่อนที่จะพบความผิดปกติทางเอ็กซเรย์อีกด้วย<sup>73</sup>

สำหรับการใช้ bone scan ในภาวะ renal osteodystrophy พบว่าในกลุ่มที่เป็น osteomalacia นั้น bone scan จะมีการ uptake มากขึ้นกว่าปกติในบริเวณ true fracture หรือ pseudofracture ซึ่งการตรวจพบความผิดปกติดังกล่าวจะตรวจพบได้ก่อนที่จะมีการเปลี่ยนแปลงทางเอ็กซเรย์<sup>74</sup> นอกจากนี้ยังสามารถใช้ bone scan แยกภาวะ osteitis fibrosa ออกจาก aluminum-related osteomalacia ได้โดยที่พบว่า <sup>99m</sup>Tc-pyrophosphate จะ uptake มากใน osteitis fibrosa แต่ไม่ uptake หรือ uptake ได้น้อยในภาวะ aluminum-related osteomalacia<sup>75</sup> อย่างไรก็ตาม bone scan ก็ไม่สามารถใช้บอกชนิดและความรุนแรงของ renal osteodystrophy ได้ โดยเฉพาะกลุ่มที่เป็น mixed lesion<sup>76</sup> นอกจากนี้ก่อนที่จะทำ bone scan นั้นจะต้องทำการ dialysis ก่อนเสมอเพื่อลดภาวะ nonspecific soft tissue activity ที่อาจทำให้เกิดผลบวกปลอมของการตรวจ<sup>77</sup>

#### 5. Parathyroid gland ultrasonography

parathyroid gland ultrasonography เป็น non-invasive test ที่มีประโยชน์ในการประเมินขนาดของต่อม parathyroid ในผู้ป่วยที่เป็น secondary hyperparathyroidism โดยพบว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีขนาดของต่อม parathyroid โตกว่าปกติจะมีอาการปวดกระดูก มีระดับ AP และ intact PTH ในเลือดสูง ตลอดจนพบความผิดปกติของกระดูกทางเอ็กซเรย์มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีขนาดของต่อม parathyroid อยู่ในเกณฑ์ปกติ<sup>78</sup> นอกจากนี้ยังสามารถใช้ parathyroid gland ultrasonography ติดตามการรักษาภาวะ secondary hyperparathyroidism ด้วย vitamin D โดยดูจาก

ขนาดของต่อม parathyroid ที่มีขนาดเล็กลงได้อีกด้วย<sup>79</sup> อย่างไรก็ตามก็ยังไม่สามารถใช้การตรวจวิธีนี้มาวินิจฉัยภาวะ renal osteodystrophy จาก secondary hyperparathyroidism ได้

### 6. Neutron activation

เป็นวิธีที่มีความแม่นยำที่สุดในการวัดปริมาณแคลเซียมทั้งหมดในร่างกาย ซึ่งแสดงผลการวัดออกมาเป็นค่า bone mineral content<sup>81</sup> สามารถทำการวัดได้ในกระดูกทุกส่วนของร่างกาย โดยอาศัยแหล่งพลังงาน neutron ของเครื่องส่งผ่านเข้าไปกระตุ้นแคลเซียมในกระดูกให้เกิดประจุขึ้น แล้วทำการวัดประจุของแคลเซียมด้วยเครื่องนับประจุ ใช้วิธีนี้ในการวิจัยเท่านั้น

### 7. Quantitative ultrasound

มีการใช้คลื่น ultrasound ในการตรวจสอบคุณสมบัติทางกายภาพของวัสดุ และเป็นที่ยอมรับกันอย่างแพร่หลายในวงการอุตสาหกรรมมาเป็นเวลานานแล้ว ต่อมาจึงมีผู้นำเอา ultrasound มาใช้ในวงการแพทย์<sup>15</sup> ยกตัวอย่างเช่น การตรวจอวัยวะภายในช่องท้อง การตรวจทารกในครรภ์ เป็นต้น จนกระทั่งปี ค.ศ. 1960 ได้มีการนำเอาเทคนิคทาง ultrasound ที่เรียกว่า speed of sound (SOS) มาทดสอบใช้ตรวจสอบคุณสมบัติทางกายภาพของกระดูก โดยพบว่า SOS มีค่าแตกต่างกันมากระหว่างกระดูกปกติกับกระดูกที่เป็น osteoporosis แต่เนื่องจากความยุ่งยากทางเทคนิคและการใช้เครื่องมือในการตรวจวัดทำให้การใช้อัลตราซาวด์ในด้านการวินิจฉัยภาวะผิดปกติทางกระดูกไม่ได้รับความสนใจและการพัฒนามาใช้ทางคลินิกเท่าที่ควร<sup>86</sup>

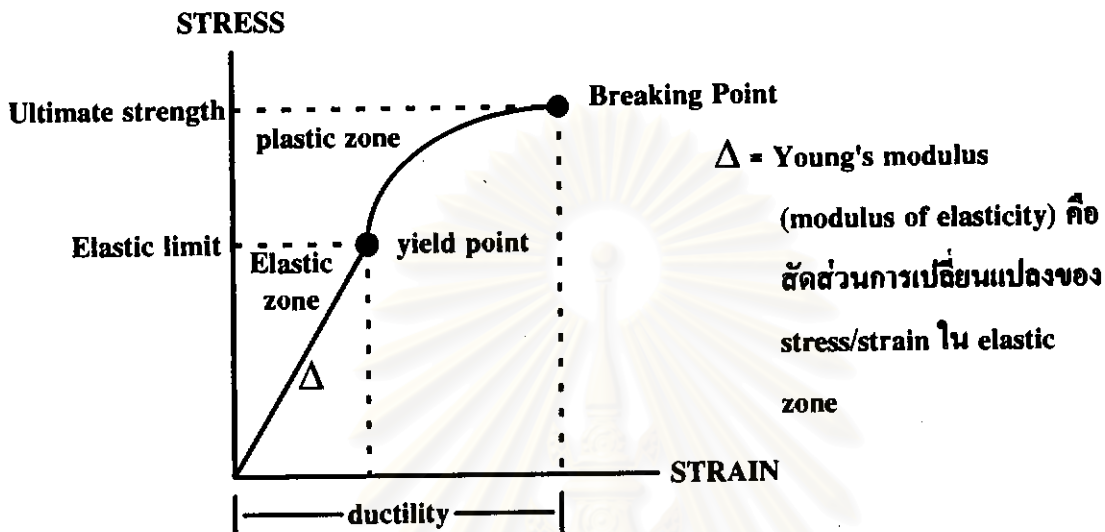
ในระยะต่อมามีความตื่นตัวทางการแพทย์ในเรื่องของ osteoporosis กันมาก เนื่องจากเป็นภาวะที่ทำให้เกิดความพิการที่สามารถให้การป้องกันและรักษาได้ก่อนเกิดอาการกระดูกหัก จากภาวะ osteoporosis วงการแพทย์หันมาให้ความสนใจกันอย่างมากนี้เองที่ทำให้มีการพัฒนาเครื่องมือที่จะทำการตรวจวัดสภาพของกระดูก โดยหาความหนาแน่นของกระดูก (bone densitometry) ขึ้นมาเพื่อมุ่งหวังจะใช้วินิจฉัยและติดตามการรักษาในภาวะ osteoporosis อย่างไรก็ตามพบว่าสามารถใช้เทคนิคของ bone densitometry ตรวจสอบคุณสมบัติทางกายภาพของกระดูกได้แต่เพียงความหนาแน่นของกระดูก ซึ่งบ่งถึงความแข็งของกระดูกเท่านั้น แต่ยังคงขาดคุณสมบัติในการตรวจสอบความยืดหยุ่นของกระดูกซึ่งเป็นคุณสมบัติที่สำคัญอีกประการหนึ่งของกระดูกไปด้วยเหตุนี้ทำให้การวัดความหนาแน่นของกระดูกด้วยวิธี bone densitometry ซึ่งมีความแม่นยำในด้านการทำนายความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักอยู่ในเกณฑ์จำกัด จากข้อจำกัดอันนี้ทำให้มีการพัฒนาเทคนิคทาง ultrasound ขึ้นมาใหม่ เนื่องจากพบว่า ultrasound สามารถประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของกระดูกได้ทั้งในด้านความแข็งและความยืดหยุ่น<sup>87-89</sup>

จะเห็นว่าการนำ ultrasound มาเพื่อตรวจสภาพกระดูกนั้นต้องอาศัยความรู้พื้นฐานทางด้าน biomechanics อยู่บ้าง ดังนั้นจึงขอกล่าวถึง bone biomechanics เพื่อเป็นพื้นฐานในการทำความเข้าใจ



ใจถึงความแข็งแรงของกระดูก (bone strength) และค่า quantitative ultrasound parameters ที่จะกล่าวต่อไป

กระดูกเป็นวัสดุชนิดหนึ่งซึ่งจะมีการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางกายภาพ เช่น เปลี่ยนแปลงรูปร่าง หรือแตกหักเมื่อถูกแรงกระทำซึ่งเป็นไปตามทฤษฎีของ stress-strain curve<sup>81</sup> ดังรูป 2.3



**รูปที่ 2.3** การตอบสนองของ Bone Biomechanics ต่อแรงกระทำภายนอกเป็นไปตามทฤษฎีของ stress/strain curve

stress คือ แรงที่เกิดขึ้นในพื้นที่หน้าตัดของวัตถุโดยจะมีทิศทางตรงกันข้ามกับแรงกระทำภายนอก

strain คือ การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของวัตถุเมื่อเกิด stress ขึ้น

วัตถุที่มี strength สูงจะมี quality ของวัสดุดี ซึ่งในความหมายในทาง biomechanics คือ จะมี strain น้อย แม้ว่าจะเกิด stress มาก ทำให้ ductility มาก วัตถุจะถึง breaking point ได้ยาก

เมื่อมีแรงกระทำต่อวัตถุจนเกิด stress ขึ้นใน elastic zone จะทำให้เกิด strain ขึ้น แล้วจึงมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของวัตถุแบบชั่วคราว (Temporary deformation) เมื่อหยุดแรงกระทำในขั้นนี้ วัตถุจะสามารถคืนสู่รูปร่างเดิมได้โดยมีคุณสมบัติดั้งเดิมทุกประการ เรียกปรากฏการณ์นี้ว่า stiffness แต่เมื่อเพิ่มขนาดของแรงกระทำต่อวัตถุขึ้นไปจนเกิน yield point ของ elastic limit จะทำให้วัตถุเกิดการเปลี่ยนรูปร่างอย่างถาวร (permanent deformation) ซึ่งแม้จะหยุดแรงกระทำแล้ววัตถุก็ไม่สามารถคืนสู่รูปร่างเดิมได้ และเมื่อเพิ่มแรงจนถึง ultimate strength ของวัตถุแล้ว วัตถุก็จะเกิดการแตกหักที่จุด breaking point ค่า strain ที่มีค่าสูงสุดนี้คือ ductility วัตถุบางชนิดจะไม่มี plastic zone หรือมี plastic zone น้อย กล่าวคือ เมื่อแรงกระทำพ้น yield point ของ elastic zone ไปแล้วจะ

เกิด breaking point ได้ง่าย จะเห็นว่า ทั้งในส่วนของ elastic และ plastic zone ต่างก็มีความสำคัญ ในการกำหนด ultimate strength ของวัสดุด้วยกันทั้งคู่<sup>81</sup>

Bone strength ประกอบไปด้วยปัจจัย 2 ชนิด<sup>82</sup>

### 1. Intrinsic material properties

ภายในเนื้อกระดูกมีทั้ง calcified bone และ uncalcified matrix จากการทดสอบกระดูก ปกติทาง biomechanics พบว่า calcified bone มีคุณสมบัติในส่วนของ elasticity ในขณะที่ uncalcified matrix มีคุณสมบัติในส่วนของ plasticity

ในโรค osteoporosis นั้นมีการลดลงของทั้ง calcified bone และ uncalcified matrix จาก การทดสอบทาง biomechanics พบว่าโรค osteoporosis นั้นกระดูกจะมีการลดลงของทั้ง elastic zone และ plastic zone ทำให้เกิด breaking point ได้ง่ายโดยไม่จำเป็นต้องผ่านการเปลี่ยนรูปถาวร (permanent deformation) และ ultimate strength ของกระดูกจะลดลงอย่างมากเนื่องจากการลดลง ของทั้ง elasticity และ plasticity ซึ่งเป็นไปตามทฤษฎีของ stress/strain curve<sup>83,84</sup>

โรค osteogenesis imperfecta นั้นจะมีความผิดปกติของส่วน uncalcified matrix มากกว่า ในส่วนของ calcified bone จากความผิดปกติของ collagen พบว่ากระดูกของผู้ป่วยในโรคนี้มีความ ผิดปกติของ plasticity เด่นกว่า elasticity<sup>83,84</sup>

โรค osteomalacia พบว่าส่วนของ calcified bone ลดลงชัดเจน โดยจะมีปริมาณ uncalcified matrix เพิ่มมากขึ้น แต่ collagen ภายใน matrix นั้นยังมีคุณสมบัติปกติ ดังนั้นกระดูก ของผู้ป่วยโรคนี้จะมีความผิดปกติในส่วนของ elasticity เด่น<sup>83,84</sup>

### 2. Structural properties

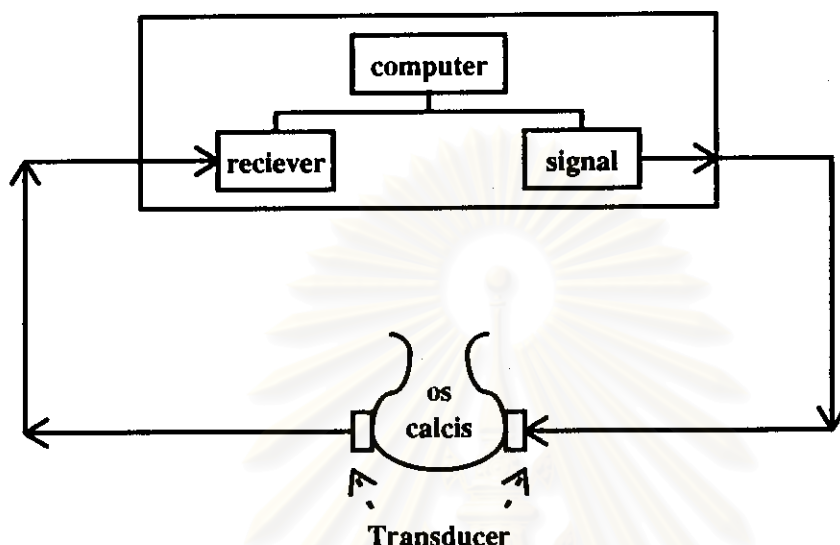
Bone strength มิได้ขึ้นอยู่กับ intrinsic material properties ซึ่งประกอบไปด้วย calcified bone และ uncalcified matrix ซึ่งรวมเรียกว่า bone physical density เท่านั้น แต่ยังขึ้นอยู่กับโครง สร้างของกระดูกอีกด้วย จะเห็นได้จากการทดลองการรับแรงกระทำต่อพื้นที่หน้าตัดของ vertebral bone พบว่า เมื่อมีการลดจำนวน trabeculae แนวราบลงร้อยละ 50 ของพื้นที่หน้าตัด ความสามารถในการรับแรงกระทำจะลดลงร้อยละ 75<sup>82</sup>

นอกจากนี้การให้ sodium fluoride ในโรค osteoporosis แม้ว่าจะทำให้มี bone mineral density เพิ่มขึ้นก็ตาม แต่ก็ไม่สามารถลดอัตราการเกิดกระดูกสะโพกหักได้ เนื่องจากโครงสร้างของ กระดูกในโรค osteoporosis นั้นผิดปกติ<sup>85</sup>

### ทฤษฎีของคลื่นเสียง

เสียง เป็นคลื่นพลังงานชนิดหนึ่ง มีหลายย่านความถี่ กำเนิดจากแหล่งที่มีการสั่นสะเทือน แล้วจึงส่งผ่านความสั่นสะเทือนนั้นผ่านตัวกลางเคลื่อนที่ออกไป โดยขณะที่เคลื่อนที่ไปนั้น คุณสมบัติทางกายภาพจะแตกต่างกันออกไปในตัวกลางที่ต่างกัน

จากคุณสมบัติดังกล่าวจึงได้มีการพัฒนาเทคนิคการนำเสียงมาตรวจสอบสภาพกระดูก และ ทำนายการเกิดกระดูกหักโดยอาศัยความสัมพันธ์ของเสียงกับคุณสมบัติทาง biomechanics ของกระดูก เรียกว่า Quantitative ultrasound และเรียกเครื่องมือที่ใช้ตรวจว่า ultrasonic bone analyzer ซึ่งจะใช้ตรวจสอบสภาพกระดูกบริเวณ os calcis ดังรูป 2.4



รูปที่ 2.4 วงจรแสดงระบบของ ultrasonic bone analyzer

Quantitative ultrasound ประกอบไปด้วย

1. Broadband Ultrasound Attenuation (BUA)
2. Speed Of Sound (SOS)
3. Quantitative Ultrasound Index (QUI)

### Broadband Ultrasound Attenuation

หลักการ พลังงานของ ultrasound จะถูกดูดซับ และทำให้อ่อนกำลังลงภายในกระดูก (attenuation) โดย ultrasound ที่มีความถี่สูงจะถูก attenuation ภายในกระดูกได้มากกว่าความถี่ต่ำ<sup>90</sup> BUA เกิดขึ้นจากการที่ ultrasound ช่วงความถี่ 0.2-0.6 เมกะเฮิรต์ วิ่งผ่านกระดูกแล้วตรวจวัดพลังงานส่วนที่ผ่านออกมาก็จะสามารถทราบค่าพลังงานที่ถูก attenuate ภายในกระดูกได้ หน่วยเป็นเดซิเบลต่อเมกะเฮิรต์

ความสำคัญทางคลินิก BUA มีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) อยู่ในช่วง 0.4-0.9 เมื่อเทียบกับการตรวจหา Bone mineral density (BMD) โดยวิธีต่างๆ เช่น SPA, DPA, DXA และ QCT ซึ่งอาจเป็นผลจากความแตกต่างกันของวิธีการตรวจหา BMD และตำแหน่งของกระดูกที่ใช้ในการตรวจ อย่างไรก็ตามแม้ว่าจะใช้ QCT ซึ่งเป็นวิธีที่แม่นยำที่สุดในการวัด BMD แล้วก็ตาม ยังพบว่า

มีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์กับ BUA อยู่ในช่วง 0.7-0.9<sup>91</sup> ซึ่งเมื่อทำการปรับค่า BMD ออกไปทางสถิติแล้ว พบว่า BUA สามารถบ่งบอกถึงการเรียงตัวของ trabeculae ได้<sup>90,92-95</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าค่า BUA ที่ os calcis ยังสามารถทำนายภาวะกระดูกสะโพกและกระดูกสันหลังหักได้อีกด้วย<sup>96,97</sup>

สรุป BUA มีความสัมพันธ์กับทั้ง BMD และโครงสร้างของกระดูก สามารถให้ข้อมูลในแง่ของโครงสร้างของกระดูกได้ดีกว่า DXA ซึ่งบอกได้เพียง BMD

### Speed Of Sound (SOS)

หลักการ เสียงจะมีความเร็วแตกต่างกันเมื่อเคลื่อนที่ในตัวกลางที่ต่างกัน หรือในตัวกลางเดียวกันแต่โครงสร้างต่างกัน ดังนั้นกระดูกที่มี physical density ต่างกันหรือกระดูกที่มีโครงสร้างการเรียงตัวของ trabeculae ต่างกัน ก็จะทำให้ค่าความเร็วเสียงที่ต่างกันออกไป<sup>90</sup> SOS คือค่าความเร็วเสียงของ ultrasound ที่วิ่งผ่านกระดูกหน่วยเป็นเมตรต่อวินาที

ความสำคัญทางคลินิก SOS มีความสัมพันธ์กับคุณสมบัติ elastic modulus ของกระดูก ซึ่งสามารถทดสอบให้เห็นได้โดยใช้ stress/strain curve<sup>98,99</sup> SOS มีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ในระดับ 0.71-0.75 กับค่า ultimate strength ของกระดูก<sup>100,101</sup> โดยที่มีความสัมพันธ์ในส่วนของ physical density ของกระดูกสูงกว่าโครงสร้างของ trabeculae<sup>102</sup> มีการศึกษาในผู้ป่วย osteoporosis โดยใช้ SOS พบว่า SOS สามารถจำแนกกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น osteoporosis ออกจากคนปกติได้<sup>89,103</sup>

สรุป SOS สามารถบอกได้ทั้ง physical density ของกระดูก และโครงสร้างของ trabeculae แต่สามารถบอกถึง physical density ได้ดีกว่า

### Quantitative Ultrasound Index (QUI)

หลักการ เป็นการนำเอาค่า BUA และ SOS มารวมเข้าด้วยกันโดยใช้สูตรทางสถิติ เพื่อหวังว่าจะเพิ่มความไวและความจำเพาะ

ปัจจุบันยังมีข้อมูลน้อยมาก ผู้เชี่ยวชาญบางท่านไม่เห็นด้วยกับการใช้ค่า QUI แทนค่า BUA และ SOS เนื่องจากค่า BUA และค่า SOS อาจไม่แปรตามกันเสมอไป<sup>90,92</sup>

### ความสัมพันธ์ของ Quantitative Ultrasound กับการวัด Bone Mass Density โดยใช้ Bone densitometer ในแง่ของการทำนายอัตราการเกิดกระดูกหักในอนาคต

เมื่อเปรียบเทียบหาความสัมพันธ์กันระหว่างค่าของ QUS และค่า Bone mass density ซึ่งวัดโดยวิธี Dual x-ray absorptiometry ซึ่งเป็นเครื่อง Bone densitometer ที่ใช้กันแพร่หลายในปัจจุบันนี้พบว่า ค่า BUA และ SOS มีค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ (correlation coefficient) เมื่อเทียบกับค่า Bone mass density อยู่ในช่วง 0.5-0.8 แม้จะวัดสภาพกระดูกที่ตำแหน่งเดียวกันคือ os

calcis ก็ตาม<sup>104</sup> ค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ดังกล่าวมีค่าไม่สูงนัก จึงมีความเป็นไปได้ทางทฤษฎีว่ามีค่าอื่นซึ่งบ่งถึงคุณสมบัติของกระดูกนอกจาก Bone mass density ที่ Bone densitometer วัดไม่ได้ แต่ Quantitative ultrasound สามารถวัดได้ ในทางกลับกันมีผู้โต้แย้งว่าค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ดังกล่าวจะทำให้การวัดสภาพกระดูกด้วยเครื่อง Bone densitometer วัดสภาพกระดูกในส่วนที่ Quantitative ultrasound วัดไม่ได้บ้างหรือไม่ จึงได้มีการศึกษาชนิด longitudinal ในประชากรกลุ่มเดียวกันเพื่อเปรียบเทียบการทำนายอัตราเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในอนาคตระหว่าง Quantitative ultrasound และ Dual x-ray absorptiometry พบว่า Quantitative ultrasound สามารถทำนายอัตราการเกิดกระดูกหักในอนาคตของประชากรกลุ่มที่ได้เท่าเทียมหรือดีกว่า Dual x-ray absorptiometry<sup>68,88,104-105</sup>

ในทางคลินิกนั้นการตรวจคุณสมบัติกระดูกด้วย QUS จะทำได้เฉพาะกระดูกบางส่วนเท่านั้น ได้แก่ os calcis และ patella เนื่องจากเป็นบริเวณที่ตรวจได้ง่ายและมีปริมาณ trabecular bone อยู่จำนวนมาก การที่มี trabecular bone อยู่มากนั้นมีข้อดีที่จะสามารถตรวจพบความเปลี่ยนแปลงของกระดูกได้ไว เนื่องจากโรคในกลุ่ม metabolic bone disease นั้นจะมีความผิดปกติที่ trabecular bone ก่อนส่วนอื่น<sup>66</sup> นอกจากนี้คุณภาพของกระดูก os calcis และ patella สามารถเป็นตัวแทนกระดูกในส่วนอื่นที่มีปริมาณ trabecular bone อยู่เป็นจำนวนมาก เช่น บริเวณ spine และ neck of femur ได้ดี นั่นหมายความว่า เราสามารถที่จะวัดสภาพกระดูก os calcis หรือ patella เพื่อทำนายถึงความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักที่ spine หรือ neck of femur ได้<sup>88</sup>

### การประยุกต์ใช้ QUS ทางคลินิก

ข้อมูลเกือบทั้งหมดเป็นข้อมูลจากผู้ป่วย osteoporosis ซึ่งใช้ในการทำนายความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก พบว่ามีความสัมพันธ์กันระหว่าง BUA value ซึ่งวัดที่ os calcis กับแรงที่สามารถทำให้เกิดกระดูกหักที่ proximal femur ในคน จากการทดลอง in vitro<sup>104</sup> ซึ่งเดิมเป็นที่ทราบกันคืออยู่แล้วว่า แรงที่ทำให้เกิดกระดูกหักที่ proximal femur นั้นมีความสัมพันธ์กับความหนาแน่นของกระดูกซึ่งวัดโดย bone densitometry ที่ Femoral neck และ trochanteric region ของ femur แสดงให้เห็นว่า BUA value ที่ os calcis ใช้ทำนายคุณภาพกระดูกที่ femur ได้เป็นอย่างดี สำหรับการศึกษาศึกษาของ SOS value ซึ่งทำในกลุ่มผู้หญิงพบว่า กลุ่มผู้หญิงที่มี SOS value ต่ำกว่าค่ากลางเกิน 2 เท่าของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักมากกว่ากลุ่มผู้หญิงที่มี SOS value ปกติ 6 เท่า<sup>104</sup>

การศึกษาเปรียบเทียบกันระหว่าง QUS และ DXA ในกลุ่มผู้หญิง osteoporosis ที่มี hip fracture แล้ว พบว่าความหนาแน่นของกระดูกที่ femoral neck ซึ่งวัดโดย DXA ลดลงจากค่ากลางร้อยละ 23 ในขณะที่ BUA value ลดลงจากค่ากลางร้อยละ 41 นอกจากนี้ก็มีการศึกษาแบบ



retrospective study ในผู้หญิงที่เกิด hip fracture และกลุ่มควบคุม พบว่า BUA value เป็นค่าที่ทำนายความเสี่ยงต่อการกระดูกหักได้ดีกว่าการใช้ DXA<sup>105</sup>

โดยสรุปในผู้ป่วย osteoporosis พบว่า BUA value มีความสัมพันธ์อย่างมากกับความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก แม้จะทำการตัดเอาค่าความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักจากการวัดความหนาแน่นของกระดูกโดย DXA ทางสถิติออกไปแล้ว<sup>68</sup> แสดงว่า BUA value นั้นเป็นตัวแปรที่ไม่ขึ้นกับความหนาแน่นของกระดูกแต่เพียงอย่างเดียว แต่ยังมีอีกคุณสมบัติหนึ่งคือ สามารถเป็นตัวแทนสภาพความยืดหยุ่นของกระดูก ซึ่งเป็นอีกตัวแปรหนึ่งที่เป็นส่วนประกอบของคุณภาพของกระดูกนอกเหนือจากความหนาแน่นของกระดูก ซึ่งเป็นตัวแทนของความแข็งของกระดูกเท่านั้น

สำหรับใน renal osteodystrophy นั้นเท่าที่ทบทวนวรรณกรรมในปัจจุบันพบว่า ยังไม่มีข้อมูลของการใช้ QUS เพื่อใช้ในการวินิจฉัยหรือติดตามผลการรักษาที่ดีพิมพ์ออกมาเลย ซึ่งตามความเป็นจริงในเรื่องของปัญหาการวินิจฉัยแยกกลุ่ม และติดตามผลการรักษาใน renal osteodystrophy ในปัจจุบันยังมีปัญหาอยู่มาก เนื่องจากไม่สะดวกที่จะทำ bone biopsy

### **Bone Biopsy, Bone histomorphometry และ Bone histodynamic ใน Renal osteodystrophy**

ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังมีความยืนยาวของอายุมากขึ้นจากการบำบัดทดแทนไต (Renal replacement therapy) ที่พัฒนาดีขึ้นเรื่อยๆ แต่ก็พบว่าอุบัติการณ์ของ Renal osteodystrophy ในผู้ป่วยเหล่านี้ได้เพิ่มขึ้นตามความยืนยาวของอายุด้วย แม้ว่าจะได้รับการบำบัดทดแทนไตที่เหมาะสม (adequacy of dialysis) แล้วก็ตาม

Renal osteodystrophy มีหลายชนิดย่อย ซึ่งต้องรักษาแตกต่างกัน แม้ว่าอาการทางคลินิกมีความคล้ายคลึงกันมาก การทราบชนิดของ Renal osteodystrophy ช่วยให้การรักษาเริ่มได้เร็วขึ้นที่ผู้ป่วยจะเกิดอาการของโรคที่รุนแรงขึ้นจนเสียคุณภาพชีวิตหรือเสียชีวิต ในปัจจุบันการทำ transiliac bone biopsy ถือว่าเป็นวิธีที่ดีที่สุดในการวินิจฉัย Renal osteodystrophy

ขั้นตอนในการทำ Bone biopsy เพื่อใช้ตรวจ Bone histomorphometry และ Bone histodynamic

1. การเตรียมตัวก่อนทำ bone biopsy โดยใช้ double tetracycline labeling หลักการคือ การอาศัย Tetracycline ซึ่งจะสามารถถูกการตรวจพบได้ที่ active surface ของ calcified bone<sup>106-108</sup> หลังจากได้กินยาเข้าไป มาใช้เป็น marker ในการประเมิน kinetic bone formation ซึ่งได้แก่ mineral apposition rate, bone turnover และ bone formation rate ปัจจุบันการทำ double tetracycline label ถือว่าเป็นการประเมิน bone histodynamic ที่ดีที่สุด<sup>109</sup> โดยทั่วไปจะให้กินยา Tetracycline ขนาด 250 มิลลิกรัม วันละสี่เวลาก่อนอาหารติดต่อกันนาน 2 วัน ต่อจากนั้นจะเว้นช่วงว่างที่ปราศจากการกินยาไปอีก 1 ถึง 2 อาทิตย์ แล้วจึงเริ่มกินยา Tetracycline ด้วยขนาดและวิธีเดิมอีก 2 วัน หลังจากนั้นจะเว้นช่วงว่างอีกประมาณ 5 ถึง 7 วัน แล้วจึงทำ Transiliac bone biopsy

โดยทั่วไปการทำ double tetracycline labeling โดยย่อดังนี้ 2-14-2:7

2. เครื่องมือในการทำ Transiliac bone biopsy มี 2 ประเภทคือ manual trochar และ electric drill โดยพบว่า electric drill จะทำให้การ biopsy สะดวกขึ้น กระดูกที่ได้จะมีความสมบูรณ์ ผู้ป่วยได้รับความเจ็บปวดน้อย แต่มีราคาแพงกว่า manual trochar มาก

3. การทำ Transiliac bone biopsy<sup>7</sup>

ตำแหน่งที่เหมาะสมที่สุดคือ anterior iliac crest เนื่องจาก

ก) มีฐานข้อมูลค่าปกติในประชากรมากที่สุด

ข) มีปริมาณสัดส่วน cortex และ trabeculae เหมาะสมต่อการตรวจ histomorphometry

ค) Bone turnover ในบริเวณนี้ไม่ถูกรบกวนจากปัจจัยภายนอก เช่น แรงดึงของกล้ามเนื้อ และการรบกวนน้ำหนักตัว

ง) โอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนต่ำ

ทิศทางในการทำ Bone biopsy ที่ตำแหน่งนี้มี 2 ทิศทาง<sup>7</sup> คือ Vertical position และ Horizontal position โดยจะมีข้อแตกต่างกันดังต่อไปนี้

**ตารางที่ 2.2** แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของทิศทางการทำ Transiliac bone biopsy ที่ anterior superior iliac spine

	Vertical position	Horizontal position
1. ตำแหน่งของเข็มที่เจาะกระดูก	ผู้ป่วยนอนหงายราบ เข็มเจาะตั้งฉากกับ anterior superior iliac spine	ผู้ป่วยนอนหงายราบ เข็มเจาะบริเวณ 2 เซนติเมตร inferior และ 2 เซนติเมตร posterior ต่อ anterior superior iliac spine
2. ขนาดของชิ้นกระดูกที่เหมาะสม		
- เส้นผ่าศูนย์กลาง (เซนติเมตร)	0.4 - 0.5	0.8
- ความยาว (เซนติเมตร)	2.5-3.5	1.5-2.0
- จำนวน cortex ที่ได้	1	2
3. ปริมาณ Trabeculae	ไม่จำกัด	จำกัด
4. ภาวะแทรกซ้อน	น้อยกว่า	มากกว่า

4. ขนาดของชิ้นกระดูกที่เหมาะสม<sup>110</sup>

จากการศึกษาพบว่า ขนาดกระดูกที่ได้จากการทำ biopsy ที่เล็กที่สุดที่ยังให้ข้อมูลทางด้าน histomorphometry และ histodynamic ที่ครบถ้วนที่สุดคือ ชิ้นกระดูกที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางภายใน 4 มิลลิเมตร และยาว 2 เซนติเมตร อย่างไรก็ตามชิ้นกระดูกที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางภายใน 3 มิลลิเมตร และยาว 2 เซนติเมตร ก็สามารถใช้แทนได้ เนื่องจากมีค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ของ

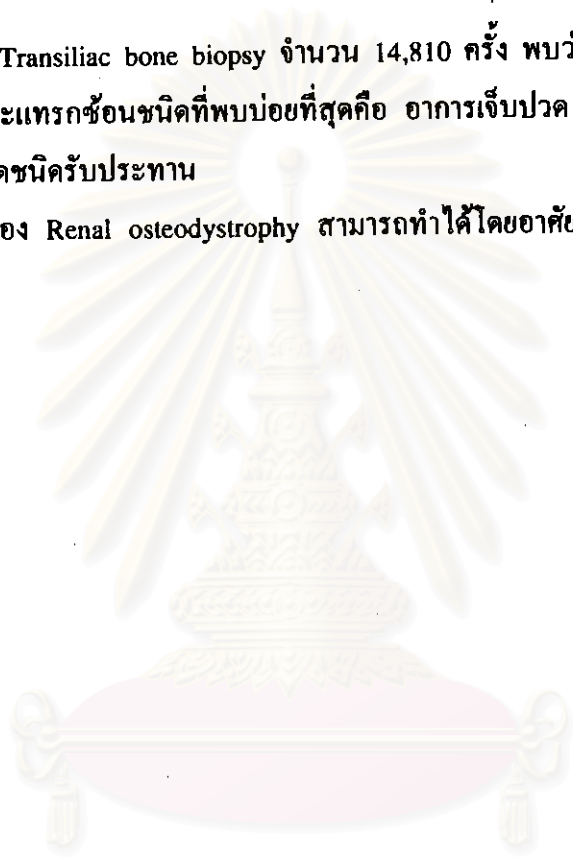
histomorphometry ที่ดีพอสมควร แต่จะมีข้อด้อยในส่วนของค่า mineralize apposition rate ที่คิดจากวิธี histodynamic ที่จะให้ข้อมูลได้น้อยกว่า

5. ภาวะแทรกซ้อนจากการทำ Transiliac bone biopsy<sup>7,11</sup>

- ก) เลือดออกมากหลังทำ Biopsy
- ข) เส้นประสาทได้รับบาดเจ็บ
- ค) แผลติดเชื้อ
- ง) อาการเจ็บแผล

พบว่าจากการทำ Transiliac bone biopsy จำนวน 14,810 ครั้ง พบว่าเกิดภาวะแทรกซ้อนเพียงร้อยละ 0.52 ภาวะแทรกซ้อนชนิดที่พบบ่อยที่สุดคือ อาการเจ็บปวด ซึ่งส่วนมากสามารถควบคุมได้ด้วยยาบรรเทาปวดชนิดรับประทาน

การวินิจฉัยชนิดของ Renal osteodystrophy สามารถทำได้โดยอาศัย criteria ในตารางที่ 2.3<sup>20</sup>



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.3 การวินิจฉัย Renal osteodystrophy โดยการใช้ Histomorphometry และ Histodynamic<sup>20</sup>

Parameters	Abbreviation and units	Normal values	Osteitis fibrosa	Mixed osteopathy	Mild lesion	ABD		Osteomalacia	
						AI +	AI -	AI +	AI -
Bone volume	BV/TV % of total volume	21 ± 5	N-↗	N-↗	N	↓	N	N	N
Osteoid volume (or area)	OV/TV % of total volume	1.8 ± 0.4	↗	↗↗	N	N	N	↗↗	↗↗
Osteoid surface	OS/BS % of total surface	11 ± 3	↗	↗↗	↗	N↘↗	N↘↗	↗↗	↗↗
Osteoid thickness	µm	6.3 ± 1.5	N	N	N	N	N	↗↗	↗↗
Osteoblastic surface	ObIS/BS % of total surface	3.6 ± 1.2	↗↗	↗-N	N	↓	↓	↓	↓
Eroded surface	ES/BS % of total surface	3.5 ± 1.5	↗↗	↗	-N	N	N	N	N
Osteoclast surface	OCS/BS % of total surface	0.5 ± 0.2	↗↗	↗	N	N↘	N↘	N↘	↘N
Osteoclast number	NOC/T.Armm/mm <sup>2</sup>	0.2 ± 0.1	↗↗	↗	N	↓	↓	↓	↓
Medullary fibrosis	% of medullary and bone area	< 0.5	> 0.5	> 0.5	N	N	N	N	N
Mineral apposition rate	MAR µm/day	0.62 ± 0.22	↗-N	↗	N	↓	↓	↓	↓
Double labelled surface	DLS/BS % of total surface	5.2 ± 1	↗	N-↗	N	↓	↓	↓	↓
Aluminium staining									
Of cement lines									
Of osteoid/calcified		0	±	++	±	+	-	+	-
Bone interfaces		0	0	+	0	+	-	+	-