

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างवासคูลาร์ เอ็นโดทีเลียล โกรทแฟกเตอร์ ในไกลเมอรูลไ  
และการลดลงของระดับโปรตีนในปัสสาวะภายหลังการรักษาด้วยสเตียรอยด์  
ในโฟคอล เซ็กเมนต์ทอล โกลเมอรูโลสเคลอโรซิส

นาย ทรงเกียรติ หลิวสุวรรณ

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2548

ISBN 974-53-2679-8

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CORRELATION BETWEEN VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF)  
IN GLOMERULI AND REDUCTION OF PROTEINURIA AFTER STEROID  
TREATMENT IN FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS (FSGS)

Mr. Songkiat Lewsuwan

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2005

ISBN 974-53-2679-8

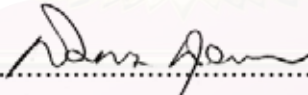
หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างवासकुลาร์ เอ็นโดทีเลียล โกรทแฟกเตอร์ ในไกลเมอรูไล และการลดลงของระดับโปรตีนในปัสสาวะภายหลังการ รักษาด้วยสเตียรอยด์ในโฟคอล เซ็กเมนต์ทอล ไกลเมอรูเลสเคลอโรสิส
โดย	นาย ทรงเกียรติ หลิวสุวรรณ
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์ นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	อาจารย์ แพทย์หญิง วิภาวี กิตติโกวิท

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

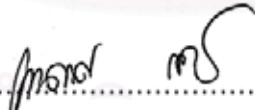
  
.....  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณบดีคณะแพทยศาสตร์

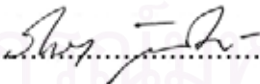
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

  
.....  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร)

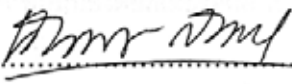
ประธานกรรมการ

  
.....  
(อาจารย์ นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์)

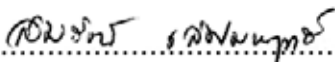
อาจารย์ที่ปรึกษา

  
.....  
(อาจารย์ แพทย์หญิง วิภาวี กิตติโกวิท)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

  
.....  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ฉันทชาย ลีทธิพันธ์)

กรรมการ

  
.....  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สมรัตน์ เลิศมหาฤทธิ์)

กรรมการ

ทรงเกียรติ หลิวสุวรรณ: การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างวาสคูลาร์ เอนโดทีเลียล โกรทแฟกเตอร์ ในโกลเมอรูไลและการลดลงของระดับโปรตีนในปัสสาวะภายหลังการรักษาด้วย สเตียรอยด์ในไฟคอล เช็กเมนต์ทอล โกลเมอรูเลสเคลอโรสิส (CORRELATION BETWEEN VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) IN GLOMERULI AND REDUCTION OF PROTEINURIA AFTER STEROID TREATMENT IN FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS (FSGS)) อ. ที่ปรึกษา : อ. นพ. เด็ลิ่งศักดิ์ กาญจนบุษย์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : อ. พญ. วิภาวี กิติโกวิท; 74 หน้า. ISBN 974-53-2679-8:

**ความเป็นมา** ไฟคอล เช็กเมนต์ทอล โกลเมอรูเลสเคลอโรสิส เป็นสาเหตุสำคัญของโรคไตชนิดเนฟโพรติกในผู้ใหญ่ ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเกิดโรคที่ชัดเจนแต่มีหลักฐานบางอย่างที่แสดงว่าอาจเกี่ยวข้องกับการบาดเจ็บของเซลล์โพโดไซท์ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการแสดงออกของสารวาสคูลาร์ เอนโดทีเลียล โกรทแฟกเตอร์ ในโกลเมอรูไล ดังนั้นการแสดงออกของสารดังกล่าวในโกลเมอรูไลอาจแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์นั้น อาจนำมาพยากรณ์ผลการรักษาด้วยสเตียรอยด์ได้

**วิธีการศึกษา** เก็บข้อมูลของผู้ป่วยโรคไตชนิด ไฟคอล เช็กเมนต์ทอล โกลเมอรูเลสเคลอโรสิส ที่ไม่ทราบสาเหตุและรักษาด้วยสเตียรอยด์เป็นเวลานาน 4 เดือนจำนวน 30 ราย เกี่ยวกับระดับโปรตีนในปัสสาวะและซีรั่มครีอะตินินทั้งก่อนและหลังการรักษา รวมถึงการวัดปริมาตรของโกลเมอรูไลและร้อยละของพังผืดในไต ทำการย้อมวาสคูลาร์ เอนโดทีเลียล โกรทแฟกเตอร์ของชิ้นเนื้อไตและนำมาหาความสัมพันธ์กับตัวแปรข้างต้น

**ผลการศึกษา** พบว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์มีร้อยละของโกลเมอรูไลที่ติดสีเพิ่มขึ้น บางส่วนมากกว่ากลุ่มที่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์ (ร้อยละ 22.1±4.3 เทียบกับร้อยละ 10.8±2.6, p = 0.044) ในขณะที่ร้อยละของโกลเมอรูไลทั้งหมดที่มีการติดสีลดลงสัมพันธ์กับความรุนแรงของพังผืดในไตและระดับซีรั่มครีอะตินินที่สูงภายหลังการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ (r=0.4; p=0.03 และ r=0.4; p=0.02, ตามลำดับ)

**สรุป** ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงการติดสีของวาสคูลาร์ เอนโดทีเลียล โกรทแฟกเตอร์ ในโกลเมอรูไลกับการลดลงของโปรตีนในปัสสาวะภายหลังการรักษาด้วยสเตียรอยด์ในไฟคอล เช็กเมนต์ทอล โกลเมอรูเลสเคลอโรสิส แต่ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์มีร้อยละของโกลเมอรูไลที่ติดสีเพิ่มขึ้นบางส่วนมากกว่ากลุ่มที่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์ ในขณะที่ร้อยละของโกลเมอรูไลทั้งหมดที่มีการติดสีลดลงมีความสัมพันธ์กับปัจจัยชี้วัดที่ไม่ดี

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อนิสิต.....  
 สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
 ปีการศึกษา 2548.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

## 4774729930: MAJOR MEDICINE (NEPHROLOGY)

KEY WORDS: FSGS / VEGF / GLOMERULI / STEROID / PROTEINURIA

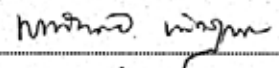
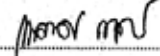
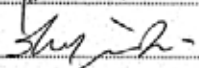
SONGKIAT LEWSUWAN: CORRELATION BETWEEN VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) IN GLOMERULI AND REDUCTION OF PROTEINURIA AFTER STEROID TREATMENT IN FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS (FSGS).  
THESIS ADVISOR : TALERNGSAK KANJANABUCH, M.D., THESIS CO-ADVISOR : WIPAWEE KITTIKOWIT, M.D. 74 pp. ISBN 974-53-2679-8.

**Background:** FSGS is the leading cause of nephrotic syndrome (NS) in adult. The pathogenesis remains inconclusive but podocytic dysregulation has been postulated. One of eccentric dysregulation is VEGF deterioration. We therefore proposed the difference of VEGF expression in glomeruli might determine the status of steroid responsiveness.

**Methods:** 30 primary FSGS patients with completely 4-month steroid treatment were reviewed. The levels of proteinuria and Scr before and after steroid treatment were collected. The glomerular volume (GV) were measured and scored percentage of tubulointerstitial (TI) fibrosis. VEGF staining of kidney sections was scored and determined.

**Results:** The patients who were non-CR to 4-month steroid treatment had significantly increased VEGF expression compare to the CR group. ( $22.1 \pm 4.3\%$  vs.  $10.8 \pm 2.6\%$ ,  $p = 0.04$ ; respectively). Of interest, the percentage of total glomeruli which had decreased VEGF expression significantly correlated with the percentage of TI fibrosis and Scr after treatment ( $r = 0.4$ ;  $p = 0.03$  and  $r = 0.4$ ;  $p = 0.02$ , respectively).

**Conclusion:** There is no correlation between the change of VEGF expression in glomeruli and the reduction of proteinuria after steroid treatment in FSGS, but the patients who were non-CR to steroid treatment had higher the percentage of glomeruli with segmentally increased VEGF expression than CR group. On the other hand, the percentage of total glomeruli with decreased VEGF expression correlates with worse outcome markers.

Department Medicine Student's signature   
Field of study Medicine Advisor's signature   
Academic year 2005 Co-advisor's signature 

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกรียง ตั้งสง่า ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทาง  
ข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์ ผู้ให้คำปรึกษา  
แนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยິงยศ อวิหิงสานนท์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำ  
แนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ คุณปรีชา เรืองเวชวรชัญญ และ คุณสร้อยสุดา แสงประการ ผู้ให้ความช่วยเหลือ  
รวบรวมขึ้นเนื้อหาทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วย และย้อมสีवासคูลาร์ เอ็นโดทีเลียล โกรทแฟกเตอร์

ขอขอบคุณ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาโรคไตทุกท่านผู้ให้ความช่วยเหลือรวบรวม  
และคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมในโครงการวิจัย

ขอขอบคุณ ผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ข้อมูลเกี่ยวกับการศึกษาครั้งนี้

ขอกราบขอบพระคุณ บิดา-มารดา ผู้ให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัยเสมอ

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.4 สมมติฐานของการวิจัย.....	3
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
1.6 วิธีดำเนินการวิจัย.....	4
1.7 ปัญหาทางจริยธรรม.....	4
1.8 ข้อจำกัดของการวิจัย.....	4
1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
2.1 พยาธิวิทยาและอาการทางคลินิกของโรคไตชนิด FSGS.....	5
2.2 กลไกการเกิดพยาธิสภาพของ FSGS.....	14
2.3 การรักษา FSGS ด้วยสเตียรอยด์.....	18
2.4 ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับ VEGF.....	23
2.5 บทบาทของ VEGF ต่อไกลเมอรูลไค.....	27
3. วิธีการวิจัย.....	33
3.1 ประชากร.....	33
3.2 การสังเกตและการวัด.....	34

บทที่	หน้า
3.3 การรวบรวมข้อมูล.....	40
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	40
4. ผลการวิจัย.....	41
4.1 ข้อมูลพื้นฐาน.....	41
4.2 ข้อมูลปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ซีรั่มครีอะตินินและอัตราการจัดครีอะตินิน.....	41
4.3 ข้อมูลทางพยาธิวิทยา.....	45
4.4 ข้อมูลการติดสี VEGF ในไกลเมอรูไล.....	46
4.5 ความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละของไกลเมอรูไลที่มีการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF แบบต่างและปัจจัยอื่น.....	48
4.6 ข้อมูลจำแนกตามการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ .....	52
5. สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	61
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	61
5.2 อภิปรายผล.....	61
5.3 ข้อเสนอแนะ.....	65
รายการอ้างอิง.....	66
ภาคผนวก.....	72
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	74



สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
2.1 สาเหตุของการเกิด FSGS.....	7
2.2 ลักษณะทางพยาธิวิทยาชนิดต่างๆของ FSGS.....	8
2.3 การพยากรณ์การเข้าสู่ไตวายระยะสุดท้าย.....	19
2.4 ผลการรักษา FSGS ชนิดปฐมภูมิด้วยสเตียรอยด์ในเด็ก.....	20
2.5 ผลการรักษา FSGS ชนิดปฐมภูมิด้วยสเตียรอยด์ในผู้ใหญ่.....	21
2.6 การรักษา FSGS ชนิดปฐมภูมิด้วยสเตียรอยด์ในผู้ใหญ่.....	22
4.1 ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	43
4.2 ตารางแสดงปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ซีรั่มครีอะตินินและอัตราการกำจัด ครีอะตินินของผู้ป่วยทั้งก่อนและหลังได้รับสเตียรอยด์.....	44
4.3 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ซีรั่มครีอะตินินและ อัตราการกำจัดครีอะตินินภายหลังการรักษาด้วยสเตียรอยด์.....	45
4.4 ตารางแสดงข้อมูลทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วย.....	45
4.5 ตารางแสดงร้อยละของไกลเมอรูไลที่มีการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF แบบต่างๆ	48
4.6 ตารางแสดงความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละของไกลเมอรูไลที่มีการเปลี่ยนแปลงการ ติดสี VEGF แบบต่างๆและปัจจัยอื่น.....	49
4.7 ตารางแสดงความแตกต่างของปัจจัยต่างๆระหว่าง complete remission, partial remission และ no remission.....	53
4.8 ตารางแสดงความแตกต่างของปัจจัยต่างๆระหว่าง complete remission และ non-complete remission.....	54
4.9 ตารางแสดงความแตกต่างของปัจจัยต่างๆระหว่าง steroid responsiveness และ steroid resistance (no remission).....	56

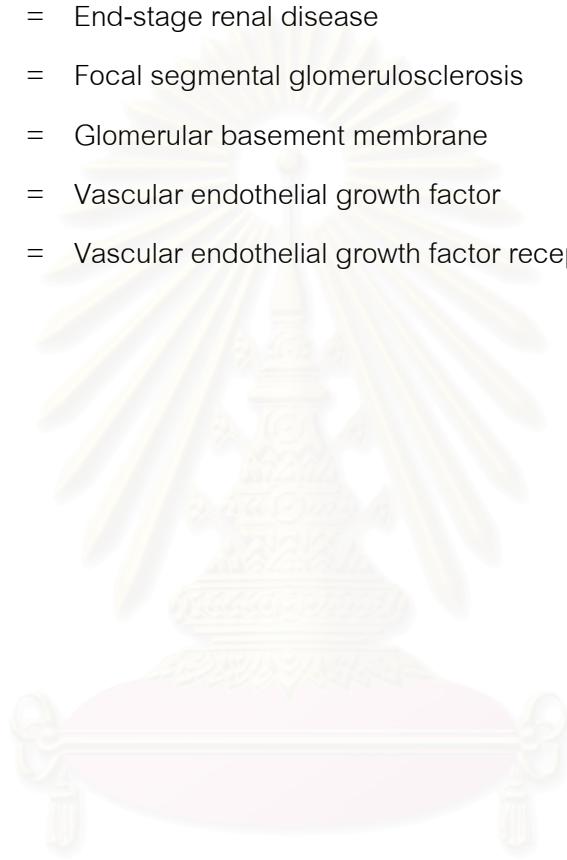
## สารบัญรูปภาพ

รูปที่		หน้า
2.1	อัตราความชุกของไตวายระยะสุดท้ายที่มีสาเหตุจาก FSGS.....	5
2.2	อุบัติการณ์ของไตวายระยะสุดท้ายที่มีสาเหตุจาก FSGS.....	5
2.3	ภาพ light microscopy แสดง FSGS (NOS).....	9
2.4	ภาพ immunofluorescence แสดงการติดสีของ IgM บริเวณ segmental sclerosis.....	9
2.5	ภาพ electron microscopy แสดง foot processes effacement.....	9
2.6	ภาพ light microscopy แสดง FSGS, perihilar variant.....	10
2.7	ภาพ light microscopy แสดง FSGS, cellular variant.....	11
2.8	ภาพ light microscopy แสดง FSGS, tip variant.....	12
2.9	ภาพ light microscopy แสดง FSGS, collapsing variant.....	13
2.10	ภาพ light microscopy แสดง HIVAN.....	13
2.11	ภาพ electron microscopy แสดง tubuloreticular inclusions.....	14
2.12	ภาพจำลองแสดงกลไกการเกิดพยาธิสภาพของ FSGS (1).....	16
2.13	ภาพจำลองแสดงกลไกการเกิดพยาธิสภาพของ FSGS (2).....	16
2.14	ภาพจำลองแสดงกลไกการเกิดพยาธิสภาพของ FSGS (3).....	16
2.15	ภาพจำลองแสดงกลไกการเกิดพยาธิสภาพของ FSGS (4).....	16
2.16	ภาพการย้อมด้วยวิธี Goldner's trichrome.....	17
2.17	ภาพแสดงการเปลี่ยนแปลงของ atubular glomerular cyst.....	17
2.18	ภาพแสดง growth factor และ receptor ของ VEGF ในกลุ่มเดียวกัน.....	25
2.19	ภาพแสดงการจับระหว่าง VEGF และ VEGFR ทั้ง 2 ชนิด.....	26
2.20	ภาพแสดงโครงสร้างของโกลเมอรูลัส.....	28
2.21	ภาพแสดง glomerulogenesis.....	28
2.22	ภาพแสดงปริมาณของ VEGF ต่อการเปลี่ยนแปลงของโกลเมอรูลัส.....	30
2.23	ภาพ electron microscopy แสดง fenestrate ของเซลล์ endothelium.....	31
3.1	ภาพ light microscopy ของการติดสี VEGF ในโกลเมอรูลัส ขนาดกำลังขยาย 400 เท่า.....	37
3.2	ภาพ light microscopy แสดงตำแหน่งการวัดเส้นผ่านศูนย์กลางของ โกลเมอรูลัส ขนาดกำลังขยาย 400 เท่า.....	39

รูปที่	หน้า
4.1	แผนภูมิวงแสดงจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามการตอบสนองต่อสเตียรอยด์..... 44
4.2	แผนภูมิวงแสดงจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามลักษณะทางพยาธิวิทยาของ FSGS..... 46
4.3	รูปแสดงการติดสีของ VEGF ในไกลเมอรูไล..... 47
4.4	แผนภูมิจุดแสดงความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละของไกลเมอรูไลที่มีการติดสีลดลง บางส่วนกับร้อยละของไกลเมอรูไลที่มี segmental sclerosis..... 50
4.5	แผนภูมิจุดแสดงความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละของไกลเมอรูไลที่มีการติดสีลดลง บางส่วนกับร้อยละของไกลเมอรูไลทั้งหมดที่มี sclerosis ..... 50
4.6	แผนภูมิจุดแสดงความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละของไกลเมอรูไลทั้งหมดที่มีการติดสี ลดลงกับค่าซีรั่มครีอะตินินหลังการรักษา..... 51
4.7	แผนภูมิจุดแสดงความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละของไกลเมอรูไลทั้งหมดที่มีการติดสี ลดลงกับร้อยละของ interstitial fibrosis..... 51
4.8	แผนภูมิวงแสดงจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามการตอบสนองต่อสเตียรอยด์เป็น complete remission และ non-complete remission..... 52
4.9	แผนภูมิวงแสดงจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามการตอบสนองต่อสเตียรอยด์เป็น steroid responsiveness และ steroid resistance ..... 55
4.10	แผนภูมิแท่งแสดงร้อยละของไกลเมอรูไลที่มีการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF แบบ ต่างๆ โดยแบ่งตามกลุ่ม complete remission, partial remission และ no remission..... 57
4.11	แผนภูมิแท่งแสดงร้อยละของไกลเมอรูไลที่มีการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF แบบ ต่างๆ โดยแบ่งตามกลุ่ม complete remission และ non-complete remission..... 57
4.12	แผนภูมิแท่งแสดงร้อยละของไกลเมอรูไลที่มีการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF แบบ ต่างๆ โดยแบ่งตามกลุ่ม steroid responsiveness และ steroid resistance..... 58
4.13	แผนภูมิแท่งแสดงร้อยละของไกลเมอรูไลที่มี sclerosis แบบต่างๆ โดยแบ่งตามกลุ่ม complete remission, partial remission และ no remission..... 59
4.14	แผนภูมิแท่งแสดงร้อยละของไกลเมอรูไลที่มี sclerosis แบบต่างๆ โดยแบ่งตามกลุ่ม complete remission และ non-complete remission..... 59
4.15	แผนภูมิแท่งแสดงร้อยละของไกลเมอรูไลที่มี sclerosis แบบต่างๆ โดยแบ่งตามกลุ่ม steroid responsiveness และ steroid resistance..... 60

### คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

ACEI	=	Angiotensin converting enzyme inhibitors
ARB	=	Angiotensin receptor blocker
CsA	=	Cyclosporine
ESRD	=	End-stage renal disease
FSGS	=	Focal segmental glomerulosclerosis
GBM	=	Glomerular basement membrane
VEGF	=	Vascular endothelial growth factor
VEGFR	=	Vascular endothelial growth factor receptor



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ข้อมูลจาก United States Renal Data System (USRDS) พบว่าจำนวนผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (ESRD) มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกๆ ปี เป็นที่ทราบกันดีว่าการรักษาภาวะ ESRD ในปัจจุบันเป็นการรักษาที่ปลายเหตุ เพื่อประคับประคองไม่ให้อาการผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการทำงานของไตที่บกพร่อง ซึ่งต้องเสียค่าใช้จ่ายนับเป็นจำนวนเงินมหาศาล และอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ตามมาได้

ลักษณะทางพยาธิวิทยาเมื่อทำการวิเคราะห์ชิ้นเนื้อไตของผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญคือ การพบพังผืดในโกลเมอรูลัสและ tubulointerstitium โดยโกลเมอรูลัสจะมี extracellular matrix ที่หนาตัวเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับจำนวนเซลล์ใน mesangium ที่ลดลงร่วมกับการสูญเสีย glomerular capillary lumen ซึ่งลักษณะทางพยาธิวิทยาเช่นนี้เรียกว่า glomerulosclerosis [1,2] ประกอบกับในส่วนของ tubulointerstitium จะพบ tubular atrophy และพังผืดที่ interstitium มากขึ้นตามลำดับซึ่งเรียกลักษณะเช่นนี้ว่า interstitial fibrosis [3] โดยไม่ว่าสาเหตุตั้งต้นของไตวายเรื้อรังนั้นจะเป็นจากสาเหตุใดก็ตาม

ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพเพียงพอในการรักษาหรือแก้ไขการเกิดพยาธิสภาพดังกล่าว ทั้งนี้อาจเกิดจากแพทย์เริ่มให้การรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ช้าเกินไป หรือแท้จริงแล้วเกิดจากยังไม่ทราบกลไกการเกิดพยาธิสภาพดังกล่าวแน่ชัด แม้มีการพัฒนาทางด้านการศึกษเกี่ยวกับ glomerulosclerosis อย่างมากในระยะเกือบ 10 ปี ที่ผ่านมา แต่ถึงกระนั้นพยาธิกำเนิดของโรคนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด [1,4] เชื่อว่าการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเริ่มต้นอาจเกิดจากการหลุดลอกของเซลล์ podocyte จาก glomerular basement membrane (GBM) ในบางส่วน (segmental) ของโกลเมอรูลัสจำนวนหนึ่ง (focal) และการเปลี่ยนแปลงคงดำเนินต่อไปจนกระทั่งเกิดการสูญเสียในโครงสร้างของโกลเมอรูลัสทั้งหมด (global และ diffuse) แต่อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบถึงสาเหตุเริ่มต้นที่แท้จริงของการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว

ในปัจจุบัน FSGS สามารถจำแนกได้เป็น 2 ชนิดคือ 1) ไม่มีสาเหตุหรือปฐมภูมิ (primary หรือ idiopathic FSGS) 2) มีสาเหตุหรือทุติยภูมิ (secondary FSGS) แม้ว่าแพทย์จะใช้สเตียรอยด์ทำการรักษาผู้ป่วย FSGS ที่ไม่ทราบสาเหตุมาเป็นระยะเวลาสั้น [5] แต่พบว่ามีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 20-30

เท่านั้นที่ตอบสนอง [6] เชื่อว่าการตอบสนองต่อสเต็มเซลล์ที่แตกต่างกันอาจเนื่องมาจากความแตกต่างกันของพาราไคริน

VEGF เป็น growth factor ชนิดหนึ่งซึ่งสร้างมาจากเซลล์ podocyte ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการคงสภาพไว้ของ glomerular endothelium และควบคุม permeability ของ glomerular filtration barrier ในขณะเดียวกันเชื่อว่า VEGF อาจมีบทบาทต่อการคงสภาพของเซลล์ podocyte อีกด้วย [7,8,9] มีหลักฐานที่สนับสนุนว่าเซลล์ podocyte ทำงานสัมพันธ์กับ glomerular endothelium โดยการทดลองวัดระดับ VEGF ในชิ้นเนื้อไตของหนูที่มีพยาธิสภาพเป็น glomerulosclerosis ซึ่งมีการสูญเสีย glomerular endothelium พบว่าระดับของ VEGF ลดลงในบริเวณที่ไตมีพยาธิสภาพเป็น sclerosis หรือ fibrosis [10] นอกจากนี้ยังแสดงให้เห็นว่าระดับของ VEGF ที่มากหรือน้อยกว่าปกติอาจเป็นสาเหตุในการเกิดพยาธิสภาพของไตที่แตกต่างกัน [11,12,13] ตัวอย่างเช่นพบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับ VEGF ในไตที่มีพยาธิสภาพเป็น diabetic nephropathy และเมื่อให้ antibody หรือ antagonist ต่อ VEGF สามารถลดระดับโปรตีนในปัสสาวะลงได้ [8] ในทางตรงกันข้ามหลักฐานในปัจจุบันแสดงให้เห็นว่าภาวะ pre-eclampsia ในคนท้องนั้นมีส่วนเกิดจากการที่ VEGF แสดงออกลดลง อันเนื่องมาจากมี false receptor คือ sFlt-1 จับกับ VEGF เป็นเหตุให้เกิดพยาธิสภาพที่ไต อันนำไปสู่การรื้อของโปรตีนในปัสสาวะเช่นกัน [14]

ด้วยเหตุผลดังกล่าวข้างต้น คณะผู้ทำการวิจัยเชื่อว่า VEGF ซึ่งมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิด glomerulosclerosis และการรื้อของโปรตีนในปัสสาวะ อาจมีความแตกต่างกันในไตที่มีพยาธิสภาพเป็น FSGS ระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อสเต็มเซลล์

## 1.2 คำถามของการวิจัย

### คำถามหลัก

VEGF ในไตมีผลต่อความสัมพันธ์กับการลดลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะภายหลังการรักษาด้วยสเต็มเซลล์ในโรค FSGS หรือไม่

### คำถามรอง

1. VEGF ในไตมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของ interstitial fibrosis ในไตหรือไม่
2. VEGF ในไตมีความสัมพันธ์กับระดับซีรั่มครีเอตินินหรือไม่

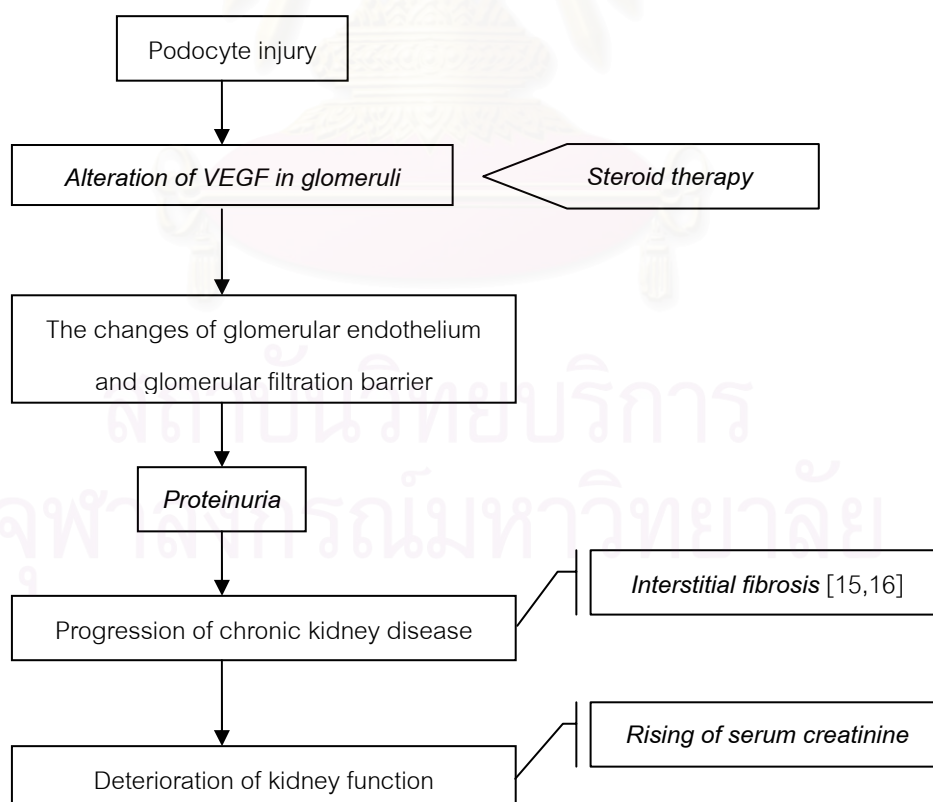
### 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับการติดสีของ VEGF ในโกลเมอรูล์และปริมาณการลดลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะภายหลังการรักษาด้วยสเตียรอยด์ใน FSGS เพื่อนำไปใช้ในการพยากรณ์ผลของการรักษาด้วยสเตียรอยด์
2. เพื่อศึกษาถึงการใช้ระดับของ VEGF ในโกลเมอรูล์ในการพยากรณ์การดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังในผู้ป่วย FSGS

### 1.4 สมมติฐานของการวิจัย

ระดับของ VEGF ในโกลเมอรูล์ มีความสัมพันธ์กับการลดลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ภายหลังการรักษาด้วยสเตียรอยด์ใน FSGS

### 1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



## 1.6 วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัยเป็นชนิด retrospective analytic study โดยทำการคัดกรองผู้ป่วยที่มีผลการวิเคราะห์ทางพยาธิวิทยาเป็นชนิด FSGS ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2544-2548 ซึ่งมีอาการทางคลินิกของภาวะ nephritic syndrome และได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์อย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 4 เดือนมาทำการศึกษาวิจัย โดยคัดแยกผู้ป่วย FSGS ชนิดทุติยภูมิออกจากการศึกษา

## 1.7 ปัญหาทางจริยธรรม

การศึกษานี้ เป็นการนำชิ้นเนื้อไตของผู้ป่วยที่ได้เจาะเก็บไว้ในภาควิชาพยาธิวิทยา มาทำการศึกษาและวิเคราะห์ข้อมูลร่วมกับทบทวนข้อมูลต่างๆจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยนอก ซึ่งการศึกษานี้ได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรม ในงานวิจัยของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 1.8 ข้อจำกัดของการวิจัย

เนื่องจากการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ดังนั้นอาจมีการบันทึกประวัติไม่ครบถ้วน โดยเฉพาะข้อมูลในส่วนของการคัดเลือกเข้าหรือออกจากการศึกษา รวมถึงข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับตัวแปรต่างๆในการวิจัย อีกทั้งผู้ป่วยอาจได้รับยาบางอย่างที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับโปรตีนในปัสสาวะ และ/หรือระดับ VEGF ในโกลเมอรูลได์ นอกเหนือจากการรักษาด้วยสเตียรอยด์ ซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในรูปแบบของ prospective study ต่อไปเพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าวข้างต้น

## 1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

สามารถใช้ระดับของ VEGF ในโกลเมอรูลได์ เพื่อพยากรณ์ผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ในผู้ป่วยที่เป็น FSGS ชนิดปฐมภูมิ ทำให้แพทย์สามารถตัดสินใจที่จะให้การรักษาต่อหรือเปลี่ยนวิธีการรักษาผู้ป่วยได้เหมาะสมมากขึ้น โดยหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงของสเตียรอยด์ได้เร็วขึ้นในกลุ่มที่การพยากรณ์ไม่ดี รวมถึงอาจใช้ทำนายการดำเนินของโรคเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรัง

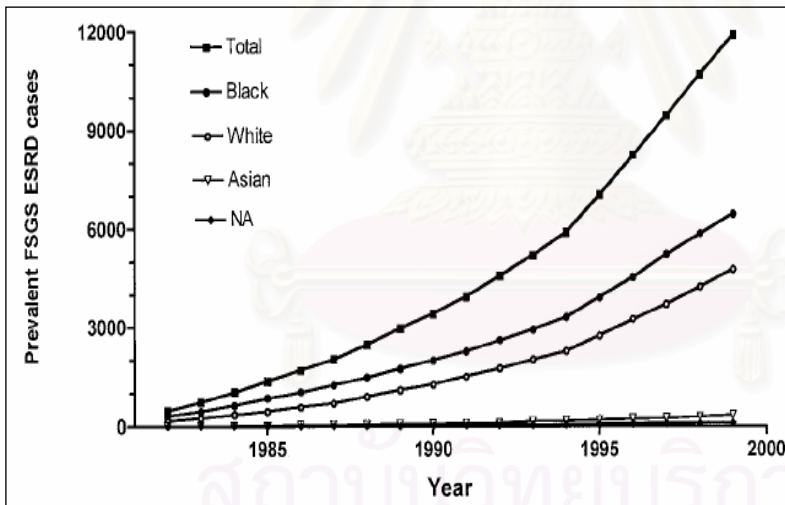


## บทที่ 2

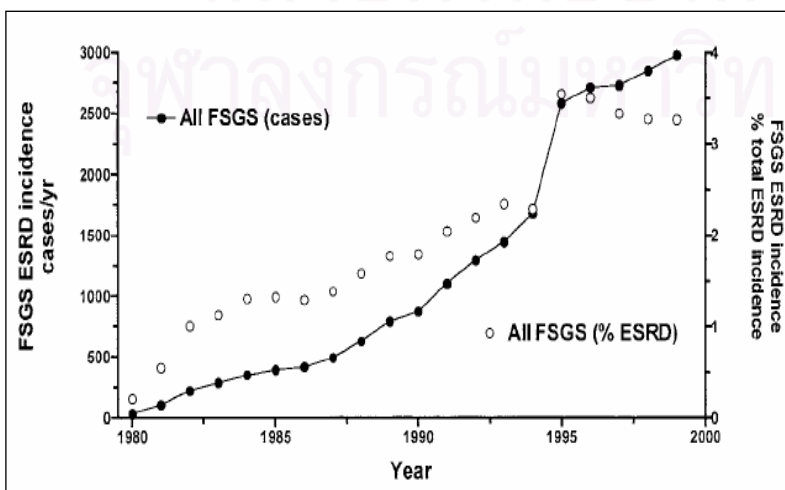
### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 พยาธิวิทยาและอาการทางคลินิกของโรคไตชนิด FSGS

จากข้อมูลในปัจจุบันพบว่า FSGS เป็นสาเหตุสำคัญของภาวะ nephrotic syndrome ในผู้ใหญ่ และอุบัติการณ์กำลังเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ [17] เช่นเดียวกับในเด็ก [18] นอกจากนี้ข้อมูลของ United States Renal Disease Systems (USRDS) ในปีพ.ศ.2543 [19] พบว่าทั้งอัตราความชุกและอุบัติการณ์ของ FSGS ที่เป็นสาเหตุของภาวะไตวายระยะสุดท้ายกำลังเพิ่มขึ้นอย่างมากในระยะ 20 ปีที่ผ่านมา (ตามรูปที่ 2.1) อีกทั้งข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า FSGS เป็นสาเหตุของไตวายระยะสุดท้ายถึงร้อยละ 3.3 ในปีพ.ศ.2543 (ตามรูปที่ 2.2) ซึ่งนับเป็นสาเหตุสำคัญของโรคไตอย่างหนึ่ง



รูปที่ 2.1 อัตราความชุกของไตวายระยะสุดท้ายที่มีสาเหตุจาก FSGS ข้อมูลจาก USRDS ปี พ.ศ.2543 NA, Native American



รูปที่ 2.2 อุตบัตการณ์ของไตวายระยะสุดท้ายที่มีสาเหตุจาก FSGS ข้อมูลจาก USRDS ปี พ.ศ.2543

FSGS เป็นโรคไตที่มีพยาธิสภาพในลักษณะของการเกิดพังผืดที่โกลเมอรูลไฝเพียงส่วนหนึ่ง และเกิดเพียงบางส่วนของโกลเมอรูลไฝนั้นๆ ร่วมกับการสูญเสีย glomerular capillary lumen ถ้าการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องจนกระทั่งพังผืดอาจเกิดขึ้นทั้งโกลเมอรูลไฝ (global) และกระจายในทุกๆ โกลเมอรูลไฝ (diffuse) โดยพบว่าพยาธิสภาพดังกล่าวไม่ได้เกิดจากการสะสมของ immune complex และการเปลี่ยนแปลงหลักเกิดที่เซลล์ podocyte เนื่องด้วยการเกิดพยาธิสภาพมักเริ่มต้นในส่วนของโกลเมอรูลไฝบริเวณ juxtamedullary ของ renal cortex และการเจาะขึ้นเนื้อไตอาจไม่ตรงกับรอยโรคนี้ ดังนั้นแพทย์ผู้ทำการรักษาในบางครั้งไม่สามารถให้การวินิจฉัยโรคนี้ได้

ในปัจจุบันสามารถแบ่ง FSGS ได้ 2 วิธี วิธีที่ 1 แบ่งตามสาเหตุของการเกิดโรค (ตามตารางที่ 2.1)[2,20,21] โดยทั่วไปนิยมแบ่งเป็นชนิดปฐมภูมิหรือ idiopathic FSGS ซึ่งเป็น FSGS ที่ไม่ทราบสาเหตุของการเกิดโรค และชนิดทุติยภูมิ FSGS ซึ่งเป็น FSGS ที่อาจพบความผิดปกติของอวัยวะอื่นนอกจากพยาธิสภาพที่ไต ร่วมกับทราบสาเหตุของการเกิดโรค อาทิเช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคหัวใจผิดปกติแต่กำเนิด เป็นต้น การแบ่ง FSGS วิธีนี้อาจนำมาใช้ประโยชน์ทางคลินิกเกี่ยวกับการวางแผนการรักษาผู้ป่วย แต่อย่างไรก็ตามไม่สามารถนำมาทำนายการดำเนินโรคหรือผลการตอบสนองต่อการรักษาได้ ส่วนวิธีที่ 2 คือแบ่งตามลักษณะทางพยาธิวิทยา (ตามตารางที่ 2.2)[2,22] ตาม consensus conference on the pathologic classification of FSGS ซึ่งจัดตั้งโดยองค์กรพยาธิแพทย์โรคไตแห่งสหรัฐอเมริกา ได้เสนอวิธีแบ่ง FSGS ออกตามพยาธิสภาพที่ตรวจพบจาก light microscopy เป็นหลัก ซึ่งเชื่อว่าสอดคล้องต่อการพยากรณ์โรคและผลการตอบสนองต่อการรักษามากกว่า แต่อย่างไรก็ตามจำเป็นต้องแยก FSGS ชนิดทุติยภูมิออกจาก FSGS ชนิดปฐมภูมิร่วมด้วยเสมอ เนื่องจากการรักษาในปัจจุบันถ้าเป็น FSGS ชนิดทุติยภูมิ ต้องแก้ไขที่สาเหตุของการเกิดโรคเป็นหลัก ส่วนพยาธิสภาพทางไตจะเน้นการชะลอความเสื่อมของไตมากกว่าการให้สเตียรอยด์หรือยากดภูมิอื่นๆเช่นใน FSGS ชนิดปฐมภูมิ

### 2.1.1 Classical variant (not otherwise specified: NOS)

ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบว่าบางส่วนของโกลเมอรูลไฝมี mesangial matrix เพิ่มขึ้นจนเบียดบัง glomerular capillary lumen และเกิดการยุบของ GBM (collapsed or corrugated) ซึ่งการเพิ่มขึ้นของ mesangium นั้นเกิดจากการสะสมของ amorphous material ที่เกิดจากการรั่วของพลาสมาออกนอกหลอดเลือดหรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า plasmatic insudation ไปอยู่ใต้ GBM และในบางครั้งอาจมีความต่อเนื่องกับส่วนของ afferent arteriole หรือ perihilar region ซึ่งถ้ามี

## ตารางที่ 2.1 : สาเหตุของการเกิด FSGS

Primary (idiopathic) FSGS	ลักษณะ sclerosis บริเวณ perihilar region มากกว่าร้อยละ 50 ของโกลเมอรูลัสที่มี segmental sclerosis จะกลายเป็น perihilar variant นอกจากนี้ในส่วนของ GBM ที่ย่นนั้นจะต้องไม่มีลักษณะของ podocyte hypertrophy หรือ hyperplasia เนื่องจากมีเช่นนั้นจะต้องเปลี่ยนการวินิจฉัยเป็น collapsing variant นอกจากนี้ในระยะแรกของโรคอาจพบเซลล์เพิ่มขึ้นใน mesangium ได้บ้าง (mesangial hypercellularity) โดยเฉพาะในเด็ก บางครั้งอาจพบลักษณะของ adhesion หรือ synechiae ต่อบ Bowman's capsule กล่าวคือเกิดจากการที่ capillary wall ที่เซลล์ podocyte หลุดลอกออกจาก GBM ไปติดกับส่วนของ Bowman's capsule และเชื่อว่าเป็นจุดเริ่มต้นของการเปลี่ยนแปลงของ FSGS ในเวลาต่อมา
C1q nephropathy	
HIV-associated nephropathy	
Heroin nephropathy	
Familial FSGS	
Mutation in $\alpha$ -actinin 4 (autosomal dominant)	
Mutation in podocin (autosomal recessive)	
Mitochondrial cytopathies	
Drug toxicity	
Pamidronate	
Lithium	
Interferon- $\alpha$	
Secondary FSGS (adaptive structural-functional response likely mediated by glomerular hypertrophy/hyperfiltration)	
Reduced renal mass	
Oligomeganephronia	
Unilateral renal agenesis	
Renal dysplasia	
Reflux nephropathy	
Sequela to cortical necrosis	
Surgical renal ablation	
Any advanced renal disease with reduction in functioning nephrons	
Chronic allograft nephropathy	
Initially normal renal mass	
Diabetes mellitus	
Hypertension	
Obesity	
Cyanotic congenital heart disease	
Sickle cell anemia	
Nonspecific pattern of FSGS caused by renal scarring	
Focal proliferative glomerulonephritis (IgA nephropathy, lupus nephritis, pauci-immune focal necrotizing and crescentic glomerulonephritis)	
Hereditary nephritis	
Thrombotic microangiopathies	

ลักษณะ sclerosis บริเวณ perihilar region มากกว่าร้อยละ 50 ของโกลเมอรูลัสที่มี segmental sclerosis จะกลายเป็น perihilar variant นอกจากนี้ในส่วนของ GBM ที่ย่นนั้นจะต้องไม่มีลักษณะของ podocyte hypertrophy หรือ hyperplasia เนื่องจากมีเช่นนั้นจะต้องเปลี่ยนการวินิจฉัยเป็น collapsing variant นอกจากนี้ในระยะแรกของโรคอาจพบเซลล์เพิ่มขึ้นใน mesangium ได้บ้าง (mesangial hypercellularity) โดยเฉพาะในเด็ก บางครั้งอาจพบลักษณะของ adhesion หรือ synechiae ต่อบ Bowman's capsule กล่าวคือเกิดจากการที่ capillary wall ที่เซลล์ podocyte หลุดลอกออกจาก GBM ไปติดกับส่วนของ Bowman's capsule และเชื่อว่าเป็นจุดเริ่มต้นของการเปลี่ยนแปลงของ FSGS ในเวลาต่อมา

ลักษณะการติดสีในโกลเมอรูลัส ถ้าเป็นส่วน of sclerosis จะติดสีดำเมื่อทำการย้อมด้วย Jones methenamine silver ติดสีชมพูเข้มเมื่อย้อมด้วย periodic acid Schiff (PAS) และติดสีน้ำเงินเข้มเมื่อย้อมด้วย Masson's trichrome แต่ถ้าเป็น hyalinosis หรือ plasmatic insudation จะติดสีชมพูเมื่อย้อมด้วย hematoxylin & eosin (H&E) ติดสีแดงเมื่อย้อมด้วย Masson's trichrome และไม่ติดสีเมื่อย้อมด้วย Jones methenamine silver (ดังรูปที่ 2.3)

## ตารางที่ 2.2 : ลักษณะทางพยาธิวิทยาชนิดต่างๆของ FSGS

Variant	Positive Criteria	Negative Criteria
FSGS (NOS)	At least one glomerulus with segmental increase in matrix obliterating the capillary lumina There may be segmental glomerular basement membrane collapse without podocyte hyperplasia	Exclude perihilar, cellular, tip, and collapsing variants
Perihilar variant	Perihilar sclerosis and hyalinosis involving >50% of segmental sclerotic glomeruli	Exclude cellular, tip and collapsing variants
Cellular variant	At least one glomerulus with segmental endocapillary hypercellularity occluding lumina, with or without foam cell and karyorrhexis	Exclude tip and collapsing variants
Tip variant	At least one segmental lesion involving the tip domain (outer 25% of tuft next to origin of proximal tubule) The tubular pole must be identified in the defining lesion The lesion must have either an adhesion or confluence of podocytes with parietal or tubular cells at the tubular lumen or neck The tip lesion may be sclerosing or cellular	Exclude collapsing variant Exclude any perihilar sclerosis
Collapsing variant	At least one glomerulus with segmental or global collapse and podocyte hypertrophy /hyperplasia	None

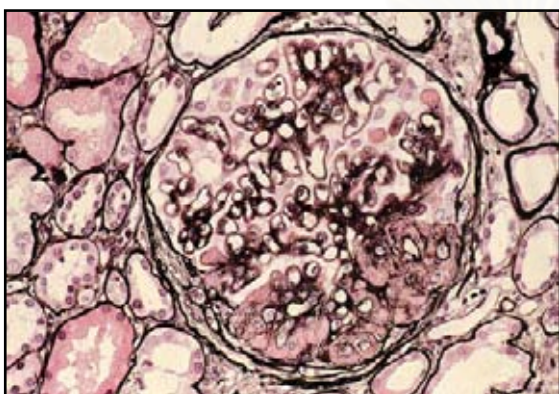
ส่วนการเปลี่ยนแปลงของ tubulointerstitium พบลักษณะของ tubular atrophy และ interstitial fibrosis ตามความรุนแรงของการเปลี่ยนแปลงในโกลเมอรูลไธ อาจพบ lipid และ protein droplets ในเซลล์เยื่อบุผิวท่อไตส่วนต้น (proximal tubules) รวมถึง foam cells ใน interstitium ได้ ถ้ามีการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะเป็นจำนวนมาก

การตรวจด้วยวิธี immunofluorescence จะพบการติดสีลักษณะที่เป็นปื้นของ IgM และ C3 ในส่วนของ segmental sclerosis (ดังรูปที่ 2.4) และอาจพบการติดสีที่ mesangium ในส่วนที่เป็น non-sclerotic segment แต่ความเข้มของการติดสีไม่เกิน 2+ นอกจากนี้ อาจพบการติดสีภายในเซลล์ของ proximal tubules ร่วมด้วย

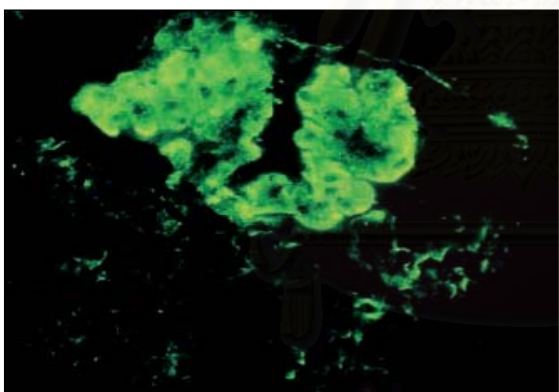
การตรวจด้วยวิธี electron microscopy จะพบการย่นของ GBM และการสะสมของ hyaline ได้ GBM เป็นเหตุให้เกิดการกีดขวางของ glomerular capillary lumen นอกจากนี้พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ podocyte ในลักษณะ effacement ของ foot processes และ microvillous transformation กระจายอยู่ทั้งโกลเมอรูลไธที่ดูปกติและผิดปกติ บางครั้งอาจพบการหลุดลอกของเซลล์

podocyte จาก GBM (ดังรูปที่ 2.5) อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวทั้งหมดต้องไม่พบ electron dense deposits เนื่องจากกลไกการเกิดโรคไม่ได้มีสาเหตุจาก immune complex

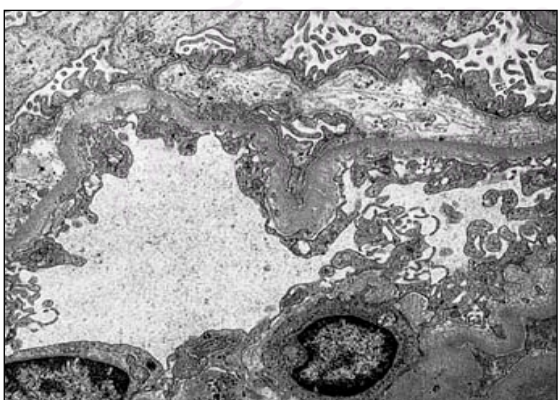
FSGS (NOS) เป็นพยาธิสภาพที่พบบ่อยที่สุด เชื่อว่าสุดท้ายพยาธิสภาพชนิดอื่นๆของ FSGS จะดำเนินมาสู่พยาธิสภาพรูปแบบนี้ ดังนั้นพยาธิแพทย์จะต้องไม่พบลักษณะของ collapsing, tip, cellular และ perihilar variants ก่อนที่จะให้การวินิจฉัยว่าเป็น FSGS (NOS)



**รูปที่ 2.3** ภาพ light microscopy แสดง FSGS (NOS) ซึ่งย้อมด้วยวิธี Jones methenamine silver ที่มี tuft adhesion และการถูกกดเบียดของ glomerular capillary lumen ในตำแหน่งของ segmental sclerosis



**รูปที่ 2.4** ภาพ immunofluorescence แสดงการติดสีของ IgM บริเวณ segmental sclerosis เทียบกับการติดสีที่ mesangium บริเวณปกติ



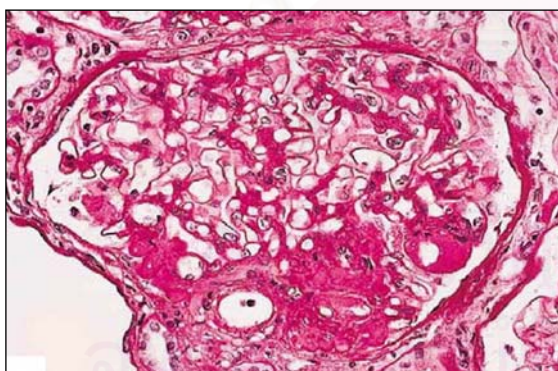
**รูปที่ 2.5** ภาพ electron microscopy แสดง foot processes effacement และ microvillous transformation ของ podocyte ร่วมกับการหลุดลอกของ podocyte จาก GBM

การพยากรณ์โรคที่สำคัญของ FSGS คือ ระดับซีรั่มครีอะตินินและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ครั้งแรกเมื่อพบแพทย์ [23] พบว่าถ้าผู้ป่วยมีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3-3.5 กรัมต่อวันตั้งแต่ก่อนการรักษาจะมีโอกาสเข้าสู่ภาวะไตวายระยะสุดท้ายภายใน 6-8ปี เทียบกับผู้ป่วยที่มี โปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่าระดับดังกล่าวซึ่งพบว่าจะมี 10-year renal survival ถึงร้อยละ 80

นอกจากนั้นพบว่าถ้าผู้ป่วยสามารถเข้าสู่ภาวะ remission ได้จะมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า รวมถึงถ้าพยาธิสภาพไตมีความรุนแรงของ interstitial fibrosis มากจะมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี [24,25] ในขณะที่จำนวนโกลเมอรูลที่มี sclerosis ทั้งบางส่วนหรือเกือบทั้งหมดไม่มีผลต่อการพยากรณ์โรค

### 2.1.2 Perihilar variant

ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบว่าจำนวนโกลเมอรูลที่มี sclerosis หรือ hyalinosis บริเวณ perihilar ต้องมากกว่าร้อยละ 50 ของจำนวนโกลเมอรูลที่มี segmental sclerosis ทั้งหมด โดยจะต้องไม่พบลักษณะของ collapsing, tip และ cellular variants นอกจากนี้อาจพบลักษณะโกลเมอรูลที่ใหญ่กว่าปกติ (glomerulomegaly) และการเปลี่ยนแปลงของ arterioles ในลักษณะ arteriolar hyalinosis ได้บ่อย (ตามรูปที่ 2.6) ส่วนลักษณะพยาธิสภาพทาง immunofluorescence และ electron microscopy เหมือนกับ FSGS (NOS)

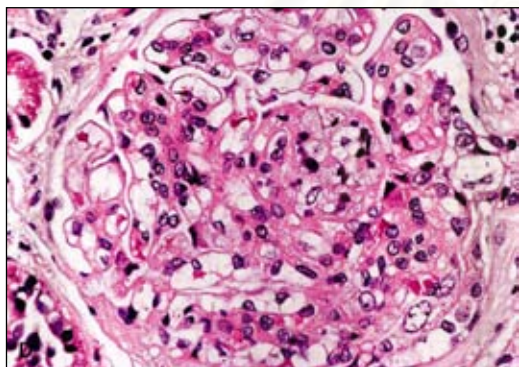


รูปที่ 2.6 ภาพ light microscopy แสดง FSGS, perihilar variant ซึ่งย้อมด้วย Hematoxylin & eosin (H&E)

FSGS, perihilar variant อาจเป็นพยาธิสภาพของ FSGS ชนิดปฐมภูมิได้แต่อย่างไรก็ตาม ส่วนมากจะพบใน FSGS ชนิดทุติยภูมิที่มีสาเหตุจากการปรับตัวทางโครงสร้างของโกลเมอรูลอันเนื่องมาจาก glomerular capillary pressure ที่เพิ่มขึ้น อาทิเช่นภาวะฮ้วน หัวใจพิการแต่กำเนิด reflux nephropathy หรือจากการลดลงของจำนวน nephron จากโรคไตชนิดอื่น อาทิเช่น renal agenesis, renal dysplasia เป็นต้น

### 2.1.3 Cellular variant

ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบว่าต้องมีอย่างน้อย 1 โกลเมอรูลัสที่มีลักษณะของ segmental endocapillary hypercellularity โดยจะต้องมากกว่าร้อยละ 25 ของโกลเมอรูลัสนั้นๆ และเป็นเหตุให้เกิดการกีดขวางของ capillary lumen (ตามรูปที่ 2.7) โดยเซลล์ที่เพิ่มจำนวนนั้นอาจเป็นเซลล์ endothelium, foam cells หรือเซลล์เม็ดเลือดขาวก็ได้ บางครั้งอาจพบ hyaline material, fibrin หรือลักษณะ karyorrhexis ซึ่งทำให้ดูคล้ายกับ necrotizing lesion ของ focal proliferative glomerulonephritis ที่เกิดจาก immune complex แต่สิ่งที่แตกต่างคือ focal proliferative glomerulonephritis จะไม่มีลักษณะ podocyte hypertrophy หรือ hyperplasia และอาจจะพบ crescentic lesion ได้ ส่วน FSGS, cellular variant จะไม่พบลักษณะของ GBM rupture และ crescentic lesion



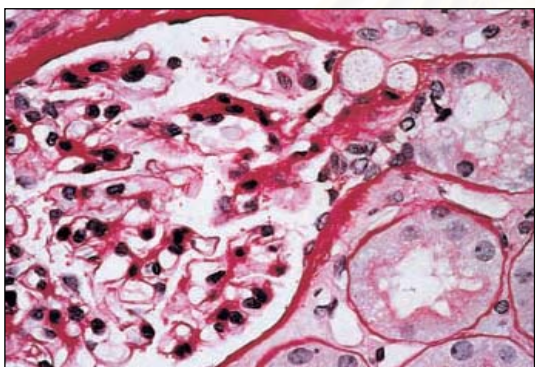
รูปที่ 2.7 ภาพ light microscopy แสดง FSGS, cellular variant ซึ่งย้อมด้วย Hematoxylin & eosin (H&E)

การวินิจฉัยจะต้องไม่พบลักษณะของ collapsing และ tip variant การเปลี่ยนแปลงทาง immunofluorescence จะเหมือนกับ FSGS (NOS) และทาง electron microscopy พบว่ามี การกีดขวางของ glomerular capillary lumen จาก foam cells และเซลล์เม็ดเลือดขาวที่เป็นองค์ประกอบของ endocapillary hypercellularity และไม่พบลักษณะของ GBM rupture

เมื่อเปรียบเทียบอาการแสดงทางคลินิกระหว่าง FSGS, cellular variant กับชนิดอื่นๆ แล้วพบว่า จะมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่มากและรวดเร็วกว่าคล้ายกับอาการทางคลินิกของ minimal change disease [26] นอกจากนี้เมื่อทำการเจาะชิ้นเนื้อไตซ้ำพบว่าผู้ป่วยหลายรายมีพยาธิสภาพเป็นลักษณะของ FSGS (NOS) ทำให้ผู้เชี่ยวชาญบางท่านเชื่อว่า FSGS, cellular variant เป็นการเปลี่ยนแปลงระยะเริ่มต้นของ FSGS

#### 2.1.4 Tip variant

ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบว่าต้องมีอย่างน้อย 1 โกลเมอรูลัสที่ส่วนของ tuft มากกว่าร้อยละ 25 ยื่นออกไปติดกับ proximal tubule โดยจะต้องมีการเชื่อมติด (adhesion) ระหว่าง capillary wall กับ Bowman's capsule ที่ตำแหน่ง tubular lumen นั้นด้วยหรือมีการเชื่อมต่อกันของเซลล์ podocyte กับเซลล์ parietal epithelium ของ Bowman's capsule หรือเซลล์ของ proximal tubule (ตามรูปที่ 2.8) ซึ่งบางครั้งตำแหน่งที่เชื่อมต่อกันคล้ายกับโกลเมอรูลัสยื่นเข้าไปใน tubular lumen โดยการวินิจฉัยดังกล่าวจะต้องไม่พบลักษณะของ collapsing variant และ segmental sclerosis บริเวณ perihilar ในโกลเมอรูลุอื่น ๆ การเปลี่ยนแปลงทาง electron microscopy จะคล้ายกับ FSGS, cellular variant



รูปที่ 2.8 ภาพ light microscopy แสดง FSGS, tip variant ซึ่งย้อมด้วย periodic acid Schiff (PAS)

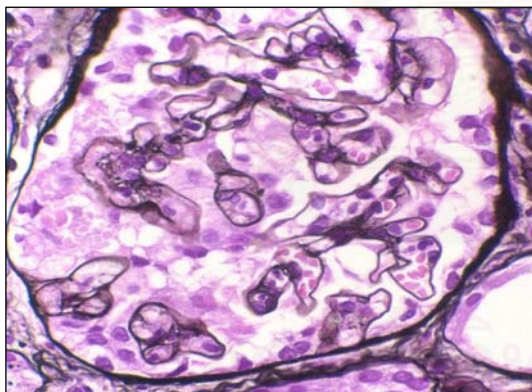
การเปลี่ยนแปลงดังกล่าว (Tip lesion) ไม่ใช่ลักษณะเฉพาะกับ FSGS อาจพบใน glomerular diseases อื่นๆ อาทิเช่น minimal change disease, membranous nephropathy หรือ IgA nephropathy ดังนั้นก่อนให้การวินิจฉัยว่าเป็น FSGS, tip variant ต้องแยกสาเหตุอื่นๆออกก่อน

ผู้เชี่ยวชาญบางท่านเชื่อว่ากลไกการเกิด FSGS, tip variant อาจแตกต่างจาก FSGS ชนิดอื่นๆ กล่าวคืออาจเป็นการตอบสนองของโกลเมอรูลุที่มีต่อการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะซึ่งไม่เฉพาะกับ glomerular diseases ใดๆ อย่างไรก็ตามยังเป็นที่ถกเถียงกันว่าการพยากรณ์โรคของ FSGS, tip variant เป็นอย่างไร เนื่องจากรายงานส่วนหนึ่งพบว่าการตอบสนองที่ดีต่อสเตียรอยด์และมี renal survival ที่ดีเหมือน minimal change disease แต่บางรายงานพบว่าการตอบสนองที่ดีต่อสเตียรอยด์เช่นกันแต่ renal survival ไม่ต่างกับ FSGS ชนิดอื่นๆ [27,28]

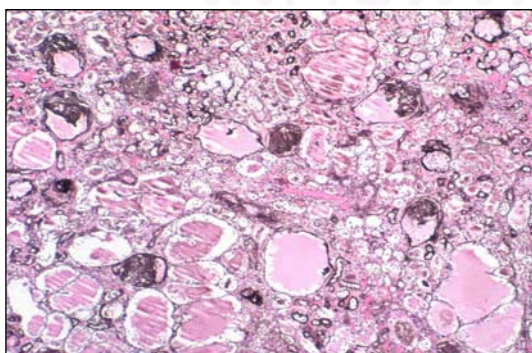


### 2.1.5 Collapsing variant

ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบว่าต้องมียังน้อย 1 โกลเมอรูลัสที่มีบางส่วนหรือทั้งหมดของ capillary lumen ในโกลเมอรูลัสนั้นถูกกีดขวางโดยมีการย่นของ GBM ร่วมกับมีลักษณะ hypertrophy และ hyperplasia ของเซลล์ podocyte บริเวณนั้น ส่วนมากเซลล์ podocyte จะเต็ม urinary space ของโกลเมอรูลัส ทำให้ดูเหมือนลักษณะ pseudocrescentic lesion (ตามรูปที่ 2.9) นอกจากนี้จะพบ protein droplets จำนวนมากภายในเซลล์ podocyte ดังกล่าว ซึ่งแยกจาก cellular variant โดยไม่พบลักษณะ endocapillary hypercellularity และไม่พบลักษณะ hyalinosis และ tuft adhesion เช่นใน FSGS ชนิดอื่นๆ นอกจากนี้ยังพบการเปลี่ยนแปลงที่ tubulointerstitium อย่างมาก กล่าวคือมีลักษณะของ tubular atrophy, interstitial fibrosis และ interstitial edema กระจายอยู่ทั่วไปในสัดส่วนที่มากกว่าการเปลี่ยนแปลงของ glomerular sclerosis และในกรณีที่เป็น HIV associated nephropathy (HIVAN) จะมีลักษณะเฉพาะคือ นอกจากพบโกลเมอรูลัสที่มีลักษณะดังกล่าวแล้ว ในส่วนของ tubulointerstitium จะพบ tubular microcysts ซึ่งมี loose proteinaceous casts อยู่ภายใน (ตามรูปที่ 2.10)

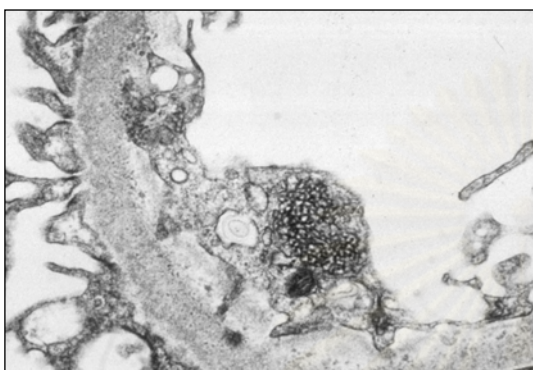


รูปที่ 2.9 ภาพ light microscopy แสดง FSGS, collapsing variant ซึ่งย้อมด้วย Hematoxylin & eosin (H&E)



รูปที่ 2.10 ภาพ light microscopy แสดง HIVAN ซึ่งย้อมด้วย Hematoxylin & eosin (H&E) พบลักษณะของ tubular microcysts ซึ่งมี loose proteinaceous casts อยู่ภายใน

ทาง electron microscopy พบการยื่นของ GBM ร่วมกับ foot processes effacement และลักษณะ hypertrophy ของเซลล์ podocyte อย่างมากแต่ไม่พบ electron dense deposits ส่วนใน HIVAN อาจพบ tubuloreticular inclusions ในเซลล์ endothelium ได้ (ตามรูปที่ 2.11)



**รูปที่ 2.11** ภาพ electron microscopy แสดง tubuloreticular inclusions ในเซลล์ endothelium ของ HIVAN

แม้จะพบพยาธิสภาพที่เข้าได้กับ FSGS, collapsing variant เพียง 1 โกลเมอรูลัสหรือพบร่วมกับ FSGS ชนิดอื่นๆ การวินิจฉัยให้นับเป็น FSGS, collapsing variant เช่นเดิม เนื่องจากการพยากรณ์โรคเลวที่สุด รวมถึงต้องวินิจฉัยแยกโรคกับ HIVAN เสมอ โดยการตรวจทาง serology และการค้นหา tubuloreticular inclusions

พบว่าอาการแสดงทางคลินิกจะมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่รุนแรงกว่า ระดับซีรัมครีอะตินินที่สูงกว่าและมักไม่การตอบสนองต่อการรักษา รวมถึงการดำเนินสู่ไตวายระยะสุดท้ายเร็วกว่า โดยการศึกษาหนึ่งพบว่าค่าเฉลี่ยของ renal survival ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เท่ากับ 13 เดือนเมื่อเทียบกับ 62.5 เดือนในผู้ป่วยที่เป็น FSGS (NOS) [29]

นอกจาก HIV ที่เป็นสาเหตุแล้ว พบว่ายาบางอย่าง อาทิเช่น pamidronate [30] การติดเชื้อ parvovirus B19 [31] หรือ SV40 [32] หรือ cholesterol embolization [33] อาจเป็นสาเหตุได้

## 2.2 กลไกการเกิดพยาธิสภาพของ FSGS

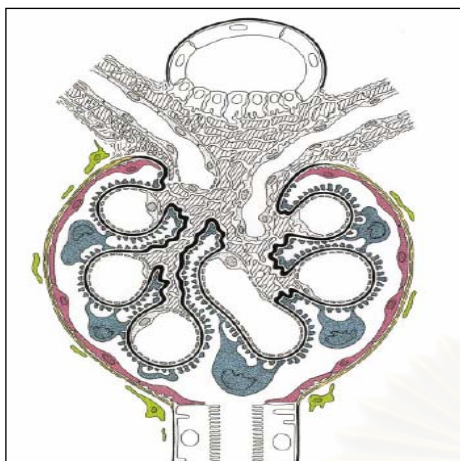
จากการทดลองในหนูโดยจำลองสถานการณ์ต่างๆ [34,35,36,37,38,39,40,41,42] เพื่อศึกษาถึงกลไกการเกิด glomerulosclerosis พบว่าจุดเริ่มต้นร่วมของการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพได้คือเกิดการเชื่อมติดกัน (adhesion) ของ glomerular capillary wall กับ Bowman's capsule และตามมาด้วยการเปลี่ยนแปลงของ tubulointerstitium ใน nephron นั้นๆ กล่าวโดยสรุปเป็นขั้นตอนดังนี้ [43,44]

1. เมื่อเซลล์ podocyte เกิดการบาดเจ็บและถูกทำลายในเวลาต่อมาจากสาเหตุต่างๆ เซลล์ podocyte ไม่สามารถมีการซ่อมแซมที่เหมาะสมและเพียงพอได้ กล่าวคือในกรณีของ FSGS ชนิดอื่นๆที่ไม่ใช่ collapsing variant พบว่าเซลล์ podocyte ไม่สามารถแบ่งตัวเพื่อเพิ่มจำนวนได้ [45] การตอบสนองที่เกิดขึ้นคือการเปลี่ยนแปลงในลักษณะของ hypertrophy แต่ใน FSGS, collapsing variant กลับพบว่าเซลล์ podocyte มีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นอย่างมากแต่เซลล์ที่เกิดขึ้นมีคุณสมบัติที่ผิดปกติ เป็นเหตุให้เซลล์ podocyte ที่เกิดขึ้นพยายามทดแทนการทำงานที่เสียไปโดยมีการเปลี่ยนแปลงในลักษณะ hypertrophy เช่นกัน ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นทั้งสองแบบจึงเกิดพยาธิสภาพให้เห็นเป็นลักษณะ hypertrophy ของเซลล์ podocyte

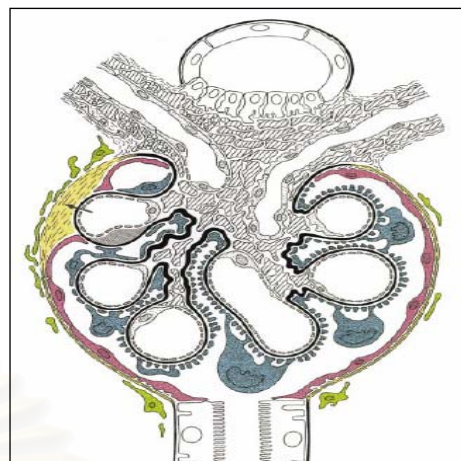
2. ถ้าการเปลี่ยนแปลงคงดำเนินต่อไปถึงจุดที่เซลล์ podocyte ปกติไม่สามารถที่จะทำงานครอบคลุมทุกส่วนของ glomerular capillary wall ได้ พบว่าส่วนของ GBM ที่ไม่มีเซลล์ podocyte ปกคลุมจะเป็นจุดสำคัญของการเกิดพยาธิสภาพ กล่าวคือ GBM บริเวณดังกล่าวจะไปเชื่อมติดกับ Bowman's capsule เรียกว่า **Tuft adhesion** ซึ่งเป็นจุดที่ glomerular capillary สามารถติดต่อกับโดยตรงกับ interstitium (ตามรูปที่ 2.13)

3. บริเวณที่เป็น tuft adhesion นั้นประกอบด้วย glomerular capillary ดังนั้นเมื่อมีเลือดไหลผ่านบริเวณดังกล่าวย่อมก่อให้เกิดการรั่วซึมของพลาสมาซึ่งจะไหลเข้าสู่ในส่วนของ interstitium แทนที่จะอยู่ใน Bowman's space ซึ่งเรียกการเปลี่ยนแปลงนี้ว่า **Misdirected filtration** สารที่เกิดการรั่วซึมนี้นี้ก่อให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์ต่างๆที่อยู่ภายใน interstitium โดยเฉพาะเซลล์ fibroblast และทำให้เกิดการแยกตัวระหว่างเซลล์ parietal epithelium ของ Bowman's capsule กับ basement membrane ในทุกทิศทางรอบๆ paraglomerular space (ตามรูปที่ 2.14)

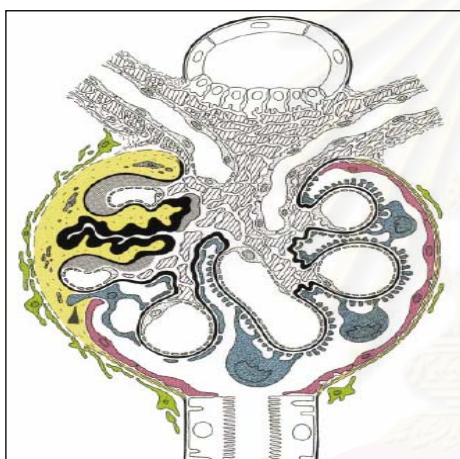
4. ถ้าพยาธิสภาพดังกล่าวคงดำเนินต่อไป ช่องว่างระหว่างเซลล์ parietal epithelium ของ Bowman's capsule กับ basement membrane จะกว้างเพิ่มขึ้นและส่วนของโกลเมอรูลัสบริเวณนั้นจะเริ่มยื่นเข้าสู่ paraglomerular space ถ้าการเปลี่ยนแปลงถึงส่วนของ vascular pole พยาธิสภาพจะเกิดขึ้นทั่วทั้งโกลเมอรูลัส ก่อให้เกิดภาวะ global sclerosis ตามมา แต่ถ้าการเปลี่ยนแปลงไปถึงส่วนของ tubular pole สารที่เกิดการรั่วซึมนั้นจะลุดลามาหลงไปในส่วนนอกของท่อไตตาม subepithelial peritubular space ซึ่งแยกจาก interstitium โดยชั้นของเซลล์ fibroblast และก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของท่อไตใน nephron นั้นๆตามมา (ตามรูปที่ 2.15)



รูปที่ 2.12



รูปที่ 2.13



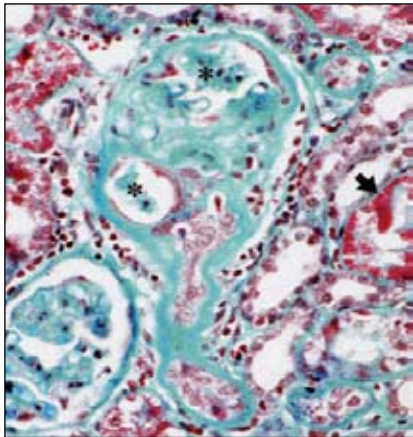
รูปที่ 2.14



รูปที่ 2.15

รูปที่ 2.12-2.15 ภาพจำลองแสดงกลไกการเกิดพยาธิสภาพของ FSGS โดยเริ่มตั้งแต่ โกลเมอรูลัสที่ปกติในรูปที่ 2.12 จนถึงการเปลี่ยนแปลงบริเวณ vascular และ tubular pole

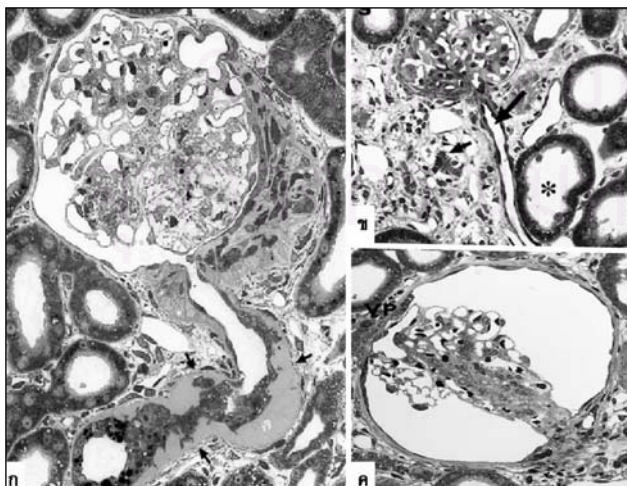
สมมุติฐานดังกล่าวได้รับการทดลองเพิ่มเติมโดยการฉีด ferritin ที่ติดสารทำให้เกิดสีเมื่อทำการ ย้อมขึ้นเนื้อไต [46] พบว่าสาร ferritin ดังกล่าวสะสมอยู่บริเวณที่เกิด adhesion และล้อมรอบ periglomerular space รวมถึง glomerulo-tubular junction และส่วนนอกของ proximal tubule ที่ ต่อกับโกลเมอรูลัสที่เกิด segmental sclerosis ไม่พบการติดสีที่ interstitium บริเวณอื่นๆนอก nephron ที่เกี่ยวข้อง (ตามรูปที่ 2.16)



**รูปที่ 2.16** ภาพการย้อมด้วยวิธี Goldner's trichrome พบว่าการสะสมของ ferritin จะอยู่เฉพาะ nephron ที่เกี่ยวข้องกับแต่ tubular basement membrane (ลูกศรชี้) และ interstitium บริเวณอื่นๆไม่พบการติดสี  
\* คือบริเวณที่มี tuft adhesion

นอกจากนี้พบว่าโกลเมอรูลุที่มี adhesion บางอันไม่พบการติดสี แสดงให้เห็นว่า misdirected filtration ไม่ได้เกิดตลอดเวลา เชื่อว่ามีสาเหตุจากการที่บริเวณ adhesion นั้นมี hyalinization ทำให้ยับยั้งการรั่วซึมของพลาสมา ดังนั้นพยาธิสภาพของโกลเมอรูลุอาจหยุดเพียง segmental sclerosis ไม่ลุกลามต่อเป็น global sclerosis แต่ถ้าพยาธิสภาพคงดำเนินต่อไปจะเกิดการเปลี่ยนแปลงใน 2 ลักษณะ

1. ถ้าการรั่วซึมของพลาสมานั้นสะสมที่ periglomerular space เป็นหลัก ร่วมกับมีการสะสมที่ peritubular space จะพบการเปลี่ยนแปลงของโกลเมอรูลุและ tubule นั้นในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน
2. ถ้าการรั่วซึมของพลาสมานั้นสะสมที่ peritubular space เป็นหลัก พบว่าจะเกิดการเปลี่ยนแปลงของ tubule มากกว่า ร่วมกับโกลเมอรูลุนั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงในลักษณะคล้ายถุงน้ำเรียกว่า Atubular glomerular cyst (ตามรูปที่ 2.17)



**รูปที่ 2.17** ภาพแสดงการเปลี่ยนแปลงของ atubular glomerular cyst

- ก. ภาพแสดงการรั่วซึมของพลาสมาสะสมที่ peritubular space เป็นหลัก
- ข. ภาพแสดงการเปลี่ยนแปลงบริเวณ glomerulo-tubular junction
- ค. ภาพแสดง atubular glomerular cyst

ในที่สุดเมื่อ nephron ถูกทำลายลงจำนวนหนึ่ง ผลที่ตามมาคือโกลเมอรูลไคที่เหลือมีการเพิ่มของ intraglomerular pressure เป็นเหตุให้ nephron เหล่านี้มีการตอบสนองต่อภาวะดังกล่าวซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพอันนำไปสู่ขบวนการการเกิด glomerulosclerosis ครั้งใหม่ต่อไป นอกจากนี้จากการศึกษาต่างๆพบว่าการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ อาจเป็นสาเหตุของการเกิด tubulointerstitial fibrosis ได้ [15,16] ดังนั้นยังเป็นปัจจัยเสริมที่ทำให้การทำงานของไตลดลงมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามผู้เชี่ยวชาญบางท่านเชื่อว่า tubulointerstitial fibrosis ของ FSGS เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของแต่ละ nephron เอง ไม่ได้เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ interstitium ที่เชื่อมต่อกันระหว่าง nephron ที่มีพยาธิสภาพสู่ nephron ที่ปกติ [43]

### 2.3 การรักษา FSGS ด้วยสเตียรอยด์

แนวทางการรักษาในปัจจุบัน จำเป็นต้องแยก FSGS ชนิดตุติยภูมิออกจาก FSGS ชนิดปฐมภูมิ เนื่องจากพยาธิสภาพไตของ FSGS ชนิดตุติยภูมิเกิดจากการปรับโครงสร้างของโกลเมอรูลไคเพื่อตอบสนองต่อการเพิ่มของ intraglomerular pressure เป็นส่วนมาก มีสาเหตุอื่นๆ อาทิเช่น ยา การติดเชื้อไวรัส หรือพันธุกรรมเป็นส่วนน้อย นอกจากนั้นอาการแสดงของ FSGS ชนิดตุติยภูมิมีความแตกต่างจาก FSGS ชนิดปฐมภูมิ คือ มีอาการแสดงทางคลินิกไม่ชัดเจน ภาวะ nephrotic syndrome และระดับอัลบูมินในเลือดต่ำพบน้อยมากแม้ว่ามีระดับโปรตีนในปัสสาวะที่รุนแรง อีกทั้งการเข้าสู่ไตวายระยะสุดท้ายเกิดขึ้นช้ากว่า [47,48] ดังนั้นการรักษาในปัจจุบันจึงเน้นการแก้ไขที่สาเหตุเริ่มต้นร่วมกับการใช้ยา ACEI หรือ ARB เพื่อลด intraglomerular pressure และวิธีการชะลอการเสื่อมของไตเป็นหลัก

แต่สาเหตุการบาดเจ็บของเซลล์ podocyte ใน FSGS ชนิดปฐมภูมิยังไม่ทราบแน่ชัด ประกอบกับมีอาการแสดงทางคลินิกที่ชัดเจนและรุนแรงกว่า โดยการพยากรณ์การเข้าสู่ไตวายระยะสุดท้ายขึ้นกับปัจจัยต่างๆเหล่านี้ [49]

1. ระดับของโปรตีนในปัสสาวะที่สูง โดยเฉพาะมากกว่า 10 กรัมต่อวัน
2. ระดับซีรั่มครีอะตินินก่อนการรักษามากกว่า 1.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
3. สัดส่วนของการเกิด interstitial fibrosis ที่มากโดยเฉพาะมากกว่าร้อยละ 20
4. การไม่ตอบสนองต่อการรักษา โดยพบว่าผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 15 ที่ตอบสนองต่อการรักษา (remission) เทียบกับผู้ป่วยเกือบร้อยละ 50 ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาจะเข้าสู่ไตวายระยะสุดท้าย [5] (ดังแสดงในตารางที่ 2.3)

นอกจากนี้บางการศึกษาแสดงให้เห็นว่าชนิดของ FSGS มีผลต่อการพยากรณ์โรคโดยเฉพาะ collapsing และ cellular variant จะมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี [50]

### ตารางที่ 2.3 การพยากรณ์การเข้าสู่ไตวายระยะสุดท้าย

	Patients progressing to ESRD		
	Complete remission	Partial remission	No response
Adults	1.7%	13%	54%
Children	14%	0%	37%

ด้วยเหตุผลดังกล่าว แพทย์ผู้ดูแลจำเป็นต้องรักษาให้ผู้ป่วย FSGS ชนิดปฐมภูมิเข้าสู่ภาวะ remission หรือพยายามลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะให้น้อยลง มีการศึกษาการใช้ ACEI เพียงอย่างเดียวในการรักษา FSGS ชนิดปฐมภูมิพบว่าสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลงได้แต่ไม่สามารถเข้าสู่ภาวะ complete remission อีกทั้งไม่สามารถลดอัตราการเข้าสู่ไตวายระยะสุดท้ายได้ [51,52] ดังนั้นจำเป็นต้องมีการรักษาด้วยยากดภูมิชนิดต่างๆร่วมด้วยโดยเฉพาะสเตียรอยด์ แม้ว่ายังไม่ทราบถึงผลของยาต่อกลไกการเกิดโรคที่แท้จริง

ข้อมูลการรักษา FSGS ด้วยสเตียรอยด์ก่อน 20 ปีที่ผ่านมาพบว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษาดีเท่าที่ควร แต่กลับมีข้อมูลที่ดีขึ้นใน 20 ปีที่ผ่านมารวมถึงอัตราการอยู่รอดของไต (renal survival) เพิ่มขึ้น ทั้งนี้อาจเกิดจากการเปลี่ยนวิธีการให้สเตียรอยด์โดยใช้ขนาดสูงเป็นเวลานานขึ้น

#### 2.3.1 การรักษา FSGS ชนิดปฐมภูมิด้วยสเตียรอยด์ในเด็ก

ในอดีตการรักษา FSGS ชนิดปฐมภูมิในเด็กจะใช้สเตียรอยด์ขนาด 60 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ต่อวันนานเป็นเวลา 4 อาทิตย์และลดลงจนหยุดยาในเวลา 8 อาทิตย์ ซึ่งเป็นการรักษาวิธีเดียวกับ minimal change disease แต่ผลตอบสนองต่อการรักษาไม่เป็นที่น่าพอใจ [53] พบว่าจากการศึกษาของ International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) มีผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะ remission เพียงร้อยละ 30 (ตามตารางที่ 2.4) [5] แต่ในเวลาต่อมา Pei และคณะ รวมถึงการศึกษาของ Cattran [54] พบว่าการให้สเตียรอยด์เป็นเวลานานขึ้นถึง 6 เดือนจะมีอัตราการเข้าสู่ภาวะ complete remission ร้อยละ 44-47 ในระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 3 เดือน โดยขนาดของสเตียรอยด์ที่ใช้ประมาณ 120 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัวในระยะเวลา 6 เดือน (0.3-2.0 มิลลิกรัมต่อ

กิโกลกรัมของน้ำหนักตัวต่อวัน) นอกจากนี้ อัตราการอยู่รอดของไตที่เวลา 15 ปีของผู้ป่วยที่เข้าสู่ภาวะ complete remission เท่ากับร้อยละ 100 เทียบกับร้อยละ 51 ของผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

นอกจากนี้ ผู้พยายามใช้สเตียรอยด์ในขนาดสูงรวมถึง pulse methylprednisolone ในการรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ในขนาดปกติ พบว่ามีอัตราการรักษาเข้าสู่ภาวะ remission มากกว่าร้อยละ 60 แต่ผลที่ได้ไม่ยืนยันจากการศึกษาอื่น

กล่าวโดยสรุปการรักษา FSGS ชนิดปฐมภูมิในเด็กด้วยสเตียรอยด์เป็นเวลานานอย่างน้อย 6 เดือนจะมีอัตราเข้าสู่ภาวะ remission ได้ดีกว่า แต่อย่างไรก็ตามไม่มีข้อสรุปถึงขนาดและระยะเวลาที่เหมาะสมสำหรับการรักษาที่แท้จริง

#### ตารางที่ 2.4 ผลการรักษา FSGS ชนิดปฐมภูมิด้วยสเตียรอยด์ในเด็ก

Study	Year	n	Complete remission	Partial remission	No response
White	1970	12	17%	0	83%
Habib	1971	46	20%	13%	67%
Hyman	1974	13	0	0	100%
Nash	1976	20	10%	0	90%
Newman	1976	16	19%	38%	43%
Mongeau	1981	23	26%	4%	70%
ISKDC	1981	37	30%	0	70%
Arbus	1982	51	51%	0	49%
SWPNG	1985	38	24%	0	76%
Yoshikawa	1986	45	18%	0	82%
Pei	1987	34	44%	0	56%
Morita	1990	43	12%	0	88%
Cattran	1998	32	47%	0	53%
Frishberg	1999	47	30%	0	70%

#### 2.3.2 การรักษา FSGS ชนิดปฐมภูมิด้วยสเตียรอยด์ในผู้ใหญ่

ข้อมูลในอดีตพบว่า FSGS ชนิดปฐมภูมิในผู้ใหญ่มักไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ (ตามตารางที่ 2.5) Pei และคณะ [55] พบว่าร้อยละ 42 ของ FSGS ชนิดปฐมภูมิในผู้ใหญ่ที่มีการตอบสนองต่อสเตียรอยด์เทียบกับร้อยละ 95 ในเด็ก อย่างไรก็ตามประมาณ 20 ปีที่ผ่านมาข้อมูลการรักษาด้วยสเตียรอยด์กลับดีขึ้น (ตามตารางที่ 2.5) พบว่าผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะ complete remission



มากกว่าร้อยละ 30 เป็นส่วนมาก เชื่อว่าเกิดจากการใช้สเตียรอยด์ที่นานขึ้น (ตามตารางที่ 2.6) เนื่องจากขนาดเริ่มต้นของสเตียรอยด์ไม่มีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา

พบว่าถ้าระยะเวลาของการรักษาทั้งหมดนานประมาณ 5-9 เดือนจะเข้าสู่ภาวะ remission มากกว่าระยะเวลาเพียง 2-3 เดือน โดย Ponticelli และคณะพบว่าถ้าให้การรักษาด้วยสเตียรอยด์นานมากกว่าหรือเท่ากับ 4 เดือนจะมีอัตราการเข้าสู่ภาวะ remission ประมาณร้อยละ 61 เทียบกับเวลาที่น้อยกว่า 4 เดือนจะมีอัตราการเข้าสู่ภาวะ remission เพียงร้อยละ 15 [56]

**ตารางที่ 2.5 ผลการรักษา FSGS ชนิดปฐมภูมิด้วยสเตียรอยด์ในผู้ใหญ่**

Study	Year	n	Complete remission	Partial remission	No response
Lim	1974	10	0	10%	90%
Jenis	1974	6	0	33%	67%
Velsoa	1975	34	12%	29%	59%
Saint-Hillier	1975	23	70%	0	30%
Newman	1976	8	0	50%	50%
Bolton	1977	10	0	40%	60%
Cameron	1978	20	10%	0	90%
Beaufils	1978	26	19%	31%	50%
Korbet	1986	16	31%	19%	50%
Miyata	1986	32	44%	12%	44%
Pei	1987	18	39%	0	61%
Chan	1991	13	23%	31%	46%
Banfi	1991	59	61%	0	39%
Agarwal	1993	38	32%	26%	42%
Nagai	1994	9	44%	11%	44%
Rydel	1995	30	33%	17%	50%
Shiiki	1996	35	34%	31%	34%
Cattran	1998	17	47%	0	53%
Ponticelli	1999	80	36%	16%	48%
Schwartz	1999	42	33%	19%	48%
Alexopoulos	2000	11	28%	36%	36%

## ตารางที่ 2.6 การรักษา FSGS ชนิดปฐมภูมิด้วยสเตียรอยด์ในผู้ใหญ่

Study	Dose (mg/kg/d)	High-dose duration (mo)	Total duration (mo)
Low dose			
Lim	0.5-1.5		2
Velosa	0.5-1.0	1	2
Beaufils	1.0-1.5	1	3
High dose			
St. Hillier	0.5-1.5	3	6-12
Korbet	0.5-1.0	2-3	6-8
Pei	1.3-2.0		8
Banfi	0.5-1.0	2	6-9
Agarwal	1.0	2-3	6
Shiiki	0.5-1.0	1-2	36
Alexopoulos	1.0	>1	24

นอกจากนี้ Rydel และคณะ [49] พบว่าผู้ป่วยที่เข้าสู่ภาวะ remission จะได้รับสเตียรอยด์ในขนาดสูง คือมากกว่าหรือเท่ากับ 60 มิลลิกรัมต่อวันต่อเนื่องเป็นเวลาเฉลี่ยประมาณ 3 เดือนก่อนที่เริ่มลดยาลง เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เข้าสู่ภาวะ remission ซึ่งได้รับสเตียรอยด์ขนาดดังกล่าวประมาณ 1 เดือนก่อนเริ่มลดยาลงเช่นกัน ดังนั้นการใช้สเตียรอยด์ในขนาดสูงต่อเนื่องกันเป็นเวลานานพออาจเป็นตัวแปรสำคัญนอกจากระยะเวลาในการรักษาทั้งหมด

การศึกษาต่างๆพบว่าระยะเวลาเฉลี่ยของการเข้าสู่ภาวะ remission นั้นประมาณ 3-4 เดือนจากระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาทั้งหมด 5-9 เดือน ดังนั้นจากข้อมูลต่างๆทั้งหมด นิยามการไม่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์ (steroid resistance) ในปัจจุบันหมายถึงการไม่เข้าสู่ภาวะ remission ภายหลังจากได้รับสเตียรอยด์ในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัวต่อวัน เป็นเวลาอย่างน้อย 4 เดือนติดต่อกัน

มีการศึกษาถึงการให้สเตียรอยด์แบบวันเว้นวันในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี พบว่าได้ผลดีเช่นเดียวกัน [57] แต่ Bolton และคณะ [58] พบว่าผลของการรักษาในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่ากลับตรงกันข้าม กล่าวคือผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 10 คนได้รับสเตียรอยด์ขนาด 60-120 มิลลิกรัมแบบวันเว้นวันเป็นเวลานาน 9-12 เดือน พบว่าไม่มีผู้ใดเข้าสู่ภาวะ complete remission เชื่อว่าการรักษาที่ได้ผลดีในผู้ป่วยสูงอายุมีสาเหตุจากการกำจัดยาลดลง ทำให้ระดับยาในร่างกายสูงตลอดเวลา

อย่างไรก็ตามมีข้อมูลน้อยมากเกี่ยวกับการรักษาด้วยสเตียรอยด์ในกรณีไม่ใช่ nephrotic syndrome ใน FSGS ชนิดปฐมภูมิซึ่งการรักษาส่วนมากเป็นการรักษาแบบประคับประคอง

เช่นเดียวกับ FSGS ชนิดทุติยภูมิเนื่องจากประโยชน์ที่ได้ไม่มีข้อมูลชัดเจนและอาจเกิดผลข้างเคียงของสเตียรอยด์

กล่าวโดยสรุปแนวทางการรักษา FSGS ชนิดปฐมภูมิด้วยสเตียรอยด์ในผู้ใหญ่มีที่ใช้เฉพาะผู้ป่วยที่เป็น nephrotic syndrome ซึ่งซีรั่มครีเอตินินน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรและต้องไม่มีข้อห้ามของการใช้สเตียรอยด์ โดยเริ่มยาขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัวต่อวันเป็นเวลา 3-4 เดือนติดต่อกัน ซึ่งในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปีอาจพิจารณาให้ยาแบบวันเว้นวันได้ และในกรณีที่ตอบสนองต่อการรักษาโดยดูจากปริมาณ โปรตีนในปัสสาวะ ที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ให้เริ่มลดยาลงจนหยุดยาในเวลา 3 เดือนต่อมา (รวมระยะเวลาของการรักษาทั้งหมดอย่างน้อย 6 เดือน) แต่ถ้าไม่ตอบสนองต่อการรักษาให้ลดยาลงจนกระทั่งหยุดยาภายใน 1 เดือนเพื่อลดผลข้างเคียงของสเตียรอยด์ และพิจารณาให้การรักษาอื่น อาทิเช่น Cyclosporine ในกรณี FSGS ชนิดปฐมภูมิที่ไม่ใช่ nephrotic syndrome และ FSGS ชนิดทุติยภูมิไม่พิจารณาให้การรักษาด้วยสเตียรอยด์

ท้ายที่สุด ในปัจจุบันยังไม่มีตัวชี้วัดที่สามารถนำมาใช้พยากรณ์การตอบสนองต่อสเตียรอยด์ใน FSGS ชนิดปฐมภูมิตั้งแต่ก่อนการรักษา

## 2.4 ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับ VEGF

ปีพ.ศ.2526 Senger และคณะ ค้นพบสารชนิดหนึ่งจากเซลล์มะเร็งซึ่งสามารถเหนี่ยวนำให้หลอดเลือดที่ผิวหนังของหนูมีการรั่วซึมได้และตั้งชื่อว่า tumor vascular permeability factor (VPF) ในขณะนั้นเชื่อว่าเป็นสารที่ก่อให้เกิดการรั่วซึมของหลอดเลือดเพียงอย่างเดียว ไม่ใช่ growth factor จนกระทั่ง 6 ปีต่อมาการศึกษาของ Ferrara รวมถึง Henzel และคณะ พบว่าสารดังกล่าวสามารถกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ endothelium โดยเฉพาะและตั้งชื่อว่า vascular endothelial growth factor (VEGF) หลังจากนั้นได้มีการศึกษามากขึ้น ซึ่งต่อมาพบว่าสารดังกล่าวถูกสร้างจากยีนเดียวกันและมีบทบาทอย่างมากต่อเซลล์ endothelium [8,9,59] อาทิเช่นการกระตุ้นให้เซลล์ endothelium มีการแบ่งตัวและพัฒนาต่อไป (proliferation and differentiation) การเกิด vasodilatation และ vascular permeability การคงอยู่ของเซลล์ endothelium โดยป้องกันการเกิด apoptosis ของเซลล์ นอกจากนี้ยังเกี่ยวข้องกับ matrix remodeling การกระตุ้นการหลั่ง adhesion molecule ต่างๆรวมถึง monocyte chemotaxis

VEGF หรือ VEGF-A เป็น growth factor ชนิดหนึ่งซึ่งมีลักษณะโครงสร้างทางโมเลกุลอยู่ในกลุ่มเดียวกับ placenta growth factor (PlGF) โดย growth factor ในกลุ่มนี้ยังประกอบด้วย

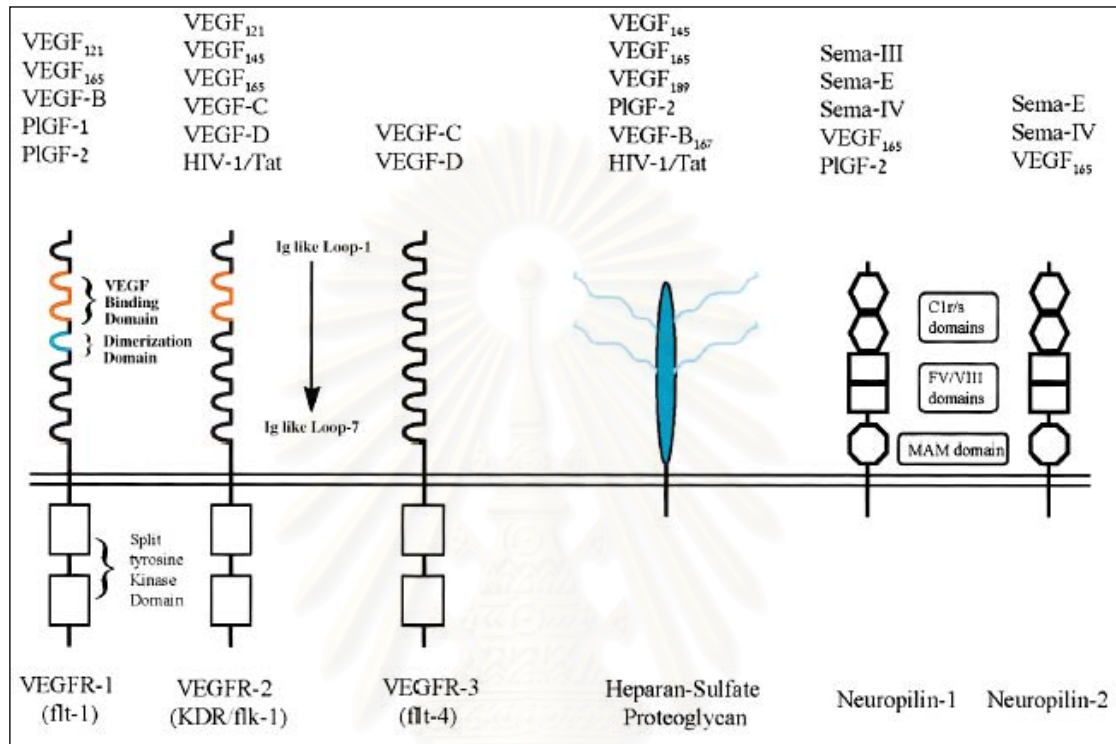
VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D และ VEGF-E ซึ่ง VEGF-A มีบทบาทต่อ angiogenesis มากที่สุดทั้งการสร้างและการคงสภาพของหลอดเลือด ส่วน VEGF-C และ VEGF-D เกี่ยวข้องกับ lymphangiogenesis

ยีนที่กำหนดการสร้าง VEGF อยู่ที่โครโมโซม 6p21.3 และสามารถสร้าง VEGF ได้ 6 isoform จากการเปลี่ยน exon splicing ในตำแหน่งต่างๆและเรียกชื่อ VEGF ตามจำนวน amino acid ของ isoform นั้นๆประกอบด้วย VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>145</sub>, VEGF<sub>165</sub>, VEGF<sub>183</sub>, VEGF<sub>189</sub> และ VEGF<sub>206</sub> ส่วน VEGF แต่ละ isoform ของหนูจะมีจำนวน amino acid น้อยกว่าของมนุษย์ 1 ตัว พบว่า VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>165</sub> และ VEGF<sub>189</sub> มีการสร้างมากที่สุด ในขณะที่ isoform อื่นๆมีการสร้างน้อยมาก

VEGF มีโครงสร้างเป็น homodimeric glycoprotein และคุณสมบัติสำคัญที่ทำให้ VEGF แต่ละ isoform แตกต่างกันคือความสามารถในการจับกับ heparin และ heparan-sulfate โดยพบว่า VEGF<sub>121</sub> จับกับ heparin หรือ extracellular matrix ได้ไม่ดี ในขณะที่ VEGF<sub>145</sub> และ VEGF<sub>165</sub> สามารถจับได้ดีกว่า ส่วน VEGF<sub>189</sub> และ VEGF<sub>206</sub> มีคุณสมบัตินี้มากที่สุดเป็นเหตุให้ VEGF<sub>189</sub> และ VEGF<sub>206</sub> เกาะติดกับ heparan-sulfate proteoglycan ของ cell surface และ extracellular matrix ไม่สามารถกระจายไปส่วนต่างๆของเนื้อเยื่อได้ เชื่อว่าคุณสมบัติในการจับกับ heparan-sulfate proteoglycan มีความสำคัญต่อการทำงานของ VEGF เนื่องจากกระตุ้นการหลั่ง basic fibroblast growth factor (bFGF) ซึ่งสะสมอยู่ใน heparan-sulfate ของ extracellular matrix และพบว่าทั้ง VEGF และ bFGF ทำงานเกี่ยวข้องกันในส่วนของการ angiogenesis นอกจากนี้หลักฐานบางอย่างแสดงว่า heparan-sulfate อาจช่วยส่งเสริมการจับกันระหว่าง VEGF บาง isoform กับ receptor โดยเฉพาะ VEGF<sub>165</sub> เนื่องจากพบว่า oxidized VEGF<sub>165</sub> ซึ่งสูญเสียคุณสมบัติในการจับกับ receptor สามารถแก้ไขได้เมื่อมี heparan-sulfate proteoglycan ร่วมด้วยแต่สำหรับ VEGF<sub>121</sub> ไม่มีการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว ดังนั้นเมื่อ VEGF อยู่ในเนื้อเยื่ออาจถูกทำลายจากการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีต่างๆซึ่งอาจสามารถอธิบายถึงการที่ VEGF<sub>121</sub> ออกฤทธิ์น้อยกว่า VEGF<sub>165</sub>

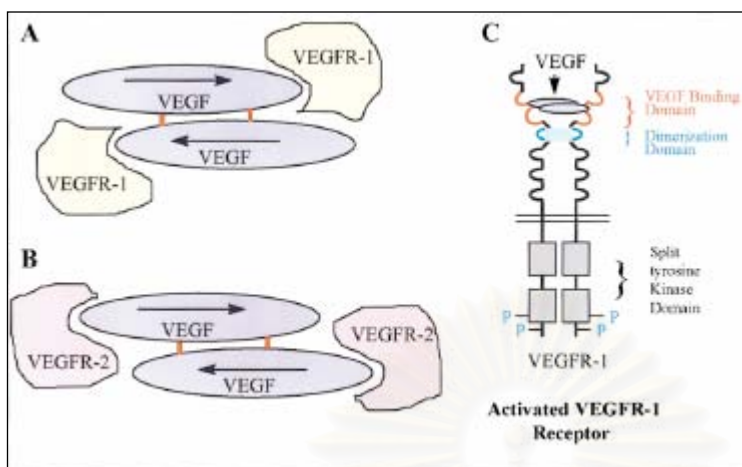
ในส่วนของการ VEGF receptor พบว่ามี 2 receptor ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ angiogenesis คือ VEGFR-1 (Flt-1 หรือ fms-like tyrosine kinase) และ VEGFR-2 (Flk-1/KDR หรือ fetal liver kinase) โดย VEGFR-1 และ VEGFR-2 พบมากที่เซลล์ endothelium นอกจากนั้นอาจพบที่เซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดชนิดต่างๆ เซลล์ trophoblast และเซลล์ renal mesangium ส่วน VEGFR-3 ซึ่งพบมากที่หลอดเลือดน้ำเหลืองจะจับกับ VEGF-C และ VEGF-D เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับกระบวนการ lymphangiogenesis พบว่า receptor เหล่านี้มีโครงสร้าง 2 ส่วน ประกอบด้วย ส่วน extracellular มีลักษณะคล้าย immunoglobulin 7 ตัวมาต่อกันและส่วน intracellular ที่เป็น split tyrosine-kinase domain (ตามรูปที่ 2.18) โดย receptor ทั้งสองชนิดสามารถจับกับ growth factor ชนิด

อื่นๆที่อยู่ในกลุ่มเดียวกับ VEGF แต่เฉพาะ VEGF เท่านั้นที่สามารถจับได้ทั้ง VEGFR-1 และ VEGFR-2



รูปที่ 2.18 ภาพแสดง growth factor และ receptor ของ VEGF ในกลุ่มเดียวกัน <sup>(59)</sup>

จากโครงสร้างของ VEGF ซึ่งมีลักษณะเป็น dimer ประกอบด้วย monomer 2 ตัวที่จับกันด้วย disulfide bond ในลักษณะกลับหัวกลับหางโดยเหลือส่วนปลายของโมเลกุล (head-to-tail fashion with a large overlap) (ตามรูปที่ 2.19) บริเวณส่วนปลายทั้ง 2 ด้านนี้จะเป็นที่จับของ VEGFR-1 และ VEGFR-2 ซึ่งมีความแตกต่างกัน (ตามรูปที่ 2.19A, 2.19B) ดังนั้นเมื่อเกิดความผิดปกติของ VEGF ตรงตำแหน่งที่จับกับ VEGFR-2 จะมีผลน้อยต่อการจับระหว่าง VEGF และ VEGFR-1 ในทางตรงกันข้ามความผิดปกติของ VEGF ตรงตำแหน่งที่จับกับ VEGFR-1 แทบไม่มีผลต่อการจับระหว่าง VEGF และ VEGFR-2 อีกทั้งจากโครงสร้างดังกล่าว VEGF สามารถจับ VEGFR-1 ที่ปลายด้านหนึ่งและ VEGFR-2 ที่ปลายอีกข้างหนึ่งได้ในเวลาเดียวกัน (ตามรูปที่ 2.19C)



**รูปที่ 2.19** ภาพแสดงการจับระหว่าง VEGF และ VEGFR ทั้ง 2 ชนิด  
A. VEGF และ VEGFR-1  
B. VEGF และ VEGFR-2  
C. ภาพแสดง dimerization domain ของ VEGFR-1

ในส่วนของ VEGFR พบว่าส่วนที่จับกับ VEGF คือตำแหน่งที่ 2 และ 3 ของโครงสร้างที่คล้าย immunoglobulin (immunoglobulin-like loop) มีความแตกต่างเล็กน้อยระหว่าง VEGFR-1 และ VEGFR-2 ที่บริเวณตำแหน่งที่ 4 ของโครงสร้างดังกล่าวซึ่ง VEGFR-1 จะมี dimerization domain เป็นตำแหน่งที่จับกันระหว่าง VEGFR-1 (ตามรูปที่ 2.18) และสามารถจับกับ VEGF ได้ดีกว่า VEGFR-2 นอกจากนี้ receptor ทั้งสองมีการทำงานที่แตกต่างกัน กล่าวคือเมื่อ VEGF จับกับ VEGFR แล้วจะเกิดขบวนการ tyrosine phosphorylation ที่ tyrosine-kinase domain ซึ่งเป็นส่วนที่อยู่ภายในเซลล์และกระตุ้นให้เกิดการทำงานต่อไป พบว่าสัญญาณที่ผ่านทาง VEGFR-2 มีความแรงมากกว่าและเกิดขบวนการ cell migration และ proliferation ตามมา แต่สัญญาณที่ผ่านทาง VEGFR-1 มีความแรงอ่อนกว่ามากจึงเกิดการตอบสนองเฉพาะ cell migration เท่านั้น ดังนั้นบางการศึกษาเชื่อว่า VEGFR-1 มีหน้าที่เพียงควบคุมระดับ VEGF ให้เหมาะสมกับ VEGFR-2 ซึ่งมีฤทธิ์แรงกว่า โดยเป็นลักษณะ negative feedback

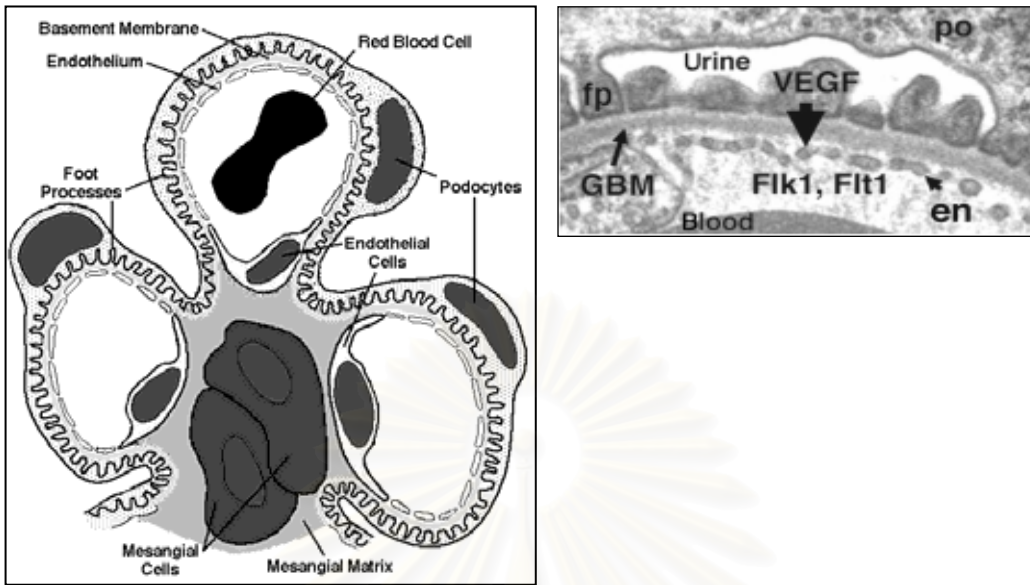
นอกจาก receptor ดังกล่าวแล้ว พบว่ามี isoform-specific receptor สำหรับ VEGF<sub>165</sub> เรียกว่า neuropilin ประกอบด้วย neuropilin-1 และ neuropilin-2 โดยพบทั้งในเซลล์ endothelium เซลล์มะเร็ง ต่อมลูกหมากและมะเร็งเต้านม ซึ่งการทำงานของ receptor ดังกล่าวต้องอาศัย VEGFR เนื่องจาก neuropilin มีส่วน intracellular ที่สั้นและไม่มี tyrosine-kinase domain (ตามรูปที่ 2.18) ดังนั้นเมื่อกระตุ้น VEGF<sub>165</sub> ผ่านทาง neuropilin โดยไม่ผ่าน VEGFR จึงไม่เกิดการตอบสนองใดๆ แต่อย่างไรก็ตามเชื่อว่า neuropilin ทำหน้าที่เป็น co-receptor เนื่องจากพบว่าการจับระหว่าง VEGF<sub>165</sub> และ VEGFR-2 จะออกฤทธิ์ได้ดีขึ้นถ้ามี neuropilin-1 ร่วมด้วย จากคุณสมบัติการจับ heparan-sulfate ของ VEGF<sub>165</sub> และการที่มี neuropilin เป็น co-receptor ทำให้เชื่อว่า VEGF<sub>165</sub> มีบทบาทต่อขบวนการ angiogenesis มากที่สุด

Cytokine และ growth factor หลายชนิดมีส่วนเกี่ยวข้องกับการควบคุมการสร้าง VEGF โดยปัจจัยที่มีผลต่อการกระตุ้นการสร้าง VEGF ได้แก่ fibroblast growth factor 4 (FGF-4), platelet-derived growth factor (PDGF), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), keratinocyte growth factor (KGF), insulin-like growth factor 1 (IGF-1), angiotensin II, interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) และ IL-6 แต่ IL-10 และ IL-13 มีผลต่อการยับยั้งการสร้าง VEGF

แต่ปัจจัยที่มีผลต่อการสร้าง VEGF หรือ VEGF-A มากที่สุดคือ hypoxia เช่นเดียวกับ erythropoietin ซึ่ง VEGF ชนิดอื่นๆที่อยู่ในกลุ่มเดียวกันไม่ถูกกระตุ้นด้วยภาวะดังกล่าว มีหลักฐานว่า hypoxia กระตุ้นผ่านทาง hypoxia-inducible factor (HIF) ซึ่งจับกับ HIF binding site บน VEGF promoter และกระตุ้นให้มีการสร้าง VEGF ตามมา ปัจจุบันพบว่าสภาวะใดก็ตามที่สามารถกระตุ้นให้มีการสร้าง HIF หรือ HIF-like factor โดยไม่จำเป็นต้องเกิดภาวะ hypoxia อาทิเช่น มะเร็งชนิดต่างๆ ก็สามารถกระตุ้นการสร้าง VEGF ได้ อีกทั้งภาวะ hypoxia ยังสร้างโปรตีนบางชนิดจับบนตำแหน่ง 3' untranslated region (UTR) ของ VEGF mRNA เพื่อช่วยการคงสภาพของ VEGF mRNA นอกจากนี้พบว่าถ้ายับยั้งการทำงานของ Von Hippel-Landau (vHL) และ p53 ซึ่งเป็น tumor suppressor gene อาจเป็นการกระตุ้นการสร้าง VEGF โดยเฉพาะในโรคมะเร็ง

## 2.5 บทบาทของ VEGF ต่อ โกลเมอรูลไ

glomerular filtration barrier ประกอบด้วยเซลล์ podocyte เซลล์ endothelium และ GBM เมื่อเริ่มการสร้างโกลเมอรูลไ พบว่ามีการสร้าง VEGF เป็นจำนวนมากที่เซลล์ podocyte precursor โดยเฉพาะ VEGF<sub>164</sub> ในหนูทดลองซึ่งเทียบเท่ากับ VEGF<sub>165</sub> ในมนุษย์และเมื่อตัดชิ้นเนื้อบริเวณนั้นมาตรวจพบว่า VEGF จะสะสมอยู่บริเวณ foot process ของเซลล์ podocyte เซลล์ endothelium และ GBM แสดงว่า VEGF ถูกส่งผ่านจากเซลล์ podocyte มาที่เซลล์ endothelium โดยด้านทิศทางการกรองของโกลเมอรูลไ [60] (ตามรูปที่ 2.20) รวมถึงพบ VEGFR-1 VEGFR-2 และ neuropilin-1 ที่เซลล์ endothelium บริเวณข้างเคียง และพบ neuropilin-1 ที่เซลล์ podocyte ส่วน HIF-1 และ HIF-2 ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นการสร้าง VEGF ที่สำคัญพบว่า HIF-1 $\beta$  กระจายอยู่ทั่วทั้งโกลเมอรูลไที่เริ่มสร้าง ในขณะที่ HIF-2 $\alpha$  พบเฉพาะที่เซลล์ podocyte



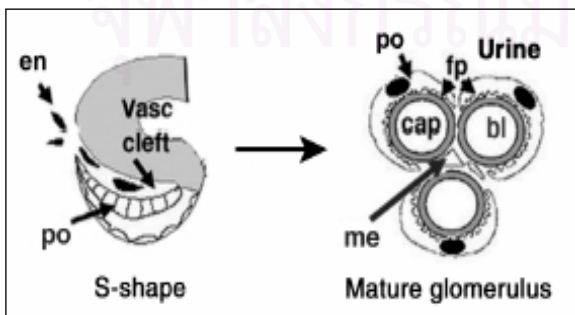
ภาพที่ 2.20 ภาพแสดงโครงสร้างของโกลเมอรูลัส

ซ้าย รูปวาดแสดงโครงสร้างของ glomerulus

ขวา ภาพ electron microscopy แสดงภาพขยายของ glomerular filtration barrier

fp = foot processes, po = podocyte, en = endothelium

VEGF เริ่มพบตั้งแต่ระยะ S-shape ของขบวนการ glomerulogenesis โดยระยะนี้เซลล์ podocyte precursor มีลักษณะเป็น columnar อยู่บริเวณ vascular cleft ซึ่งจะพัฒนาเป็น capillary loop ต่อไป (ตามรูปที่ 2.21) ขณะที่เริ่มการสร้าง glomerular filtration barrier พบว่าเซลล์ endothelial precursor ภายใน renal mesenchyme ที่มี VEGFR-2 จะเริ่มเคลื่อนตัวเข้าสู่ vascular cleft รวมทั้งมีการเพิ่มจำนวนและพัฒนาไปพร้อมๆกับการสร้าง VEGF ของเซลล์ podocyte



รูปที่ 2.21 ภาพแสดง glomerulogenesis ใน

ระยะ S-shape จนเป็น mature glomerulus

en = endothelium; po = podocyte; fp =

foot process; me = mesangium; cap =

capillary loop; bl = blood



จากเหตุผลทั้งหมดเชื่อว่า VEGF มีบทบาทสำคัญต่อ glomerular filtration barrier ทั้งในการสร้างและพัฒนาจนเป็นโกลเมอรูลัสที่สมบูรณ์ นอกจากนี้พบว่า VEGF คงปรากฏในเซลล์ podocyte ที่พัฒนาเต็มที่แล้ว แสดงว่า VEGF อาจมีบทบาทสำคัญต่อการคงสภาพของเซลล์ endothelium ในโกลเมอรูลัสโดยเฉพาะลักษณะของ fenestration

มีการทดลองโดยดัดแปลงยีนของหนูที่ควบคุมการสร้าง VEGF เพื่อสังเกตผลของ VEGF ต่อการเปลี่ยนแปลงในโกลเมอรูลัส พบว่าหนูทั้งที่เป็น homozygous และ heterozygous VEGF-A ตายตั้งแต่ช่วงต้นของ embryogenesis โดยมีสาเหตุจากความล้มเหลวของการสร้างระบบหลอดเลือดและหัวใจ ซึ่งการทดลองดังกล่าวไม่สามารถสรุปผลของ VEGF ต่อการเปลี่ยนแปลงของโกลเมอรูลัสได้เนื่องจากหนูทดลองตายก่อนที่จะเกิดขบวนการ nephrogenesis [61]

ต่อมา Kitamoto และคณะ [62] ทำการทดลองโดยการฉีด VEGF-blocking antibodies เข้าสู่ลูกหนูหลังคลอดทันทีเนื่องจากขบวนการ glomerulogenesis ของหนูยังปรากฏอยู่หลังคลอด ประมาณ 2 อาทิตย์ พบว่าโกลเมอรูลัสมีความผิดปกติชัดเจนกล่าวคือ glomerular capillary lumen มีขนาดเล็กและมีการสร้างที่ไม่สมบูรณ์ รวมถึงบางโกลเมอรูลัสไม่มีหลอดเลือด ขณะเดียวกัน Gerber และคณะ [63] ฉีด soluble VEGF receptor เข้าสู่ลูกหนูหลังคลอดเพื่อจับกับ VEGF ที่สร้างในหนู พบว่าโกลเมอรูลัสมีความผิดปกติไม่แตกต่างกัน แต่อย่างไรก็ตามมีผู้คัดค้านว่าความผิดปกติดังกล่าวอาจเกิดจากลดการทำงานของ VEGF ที่อยู่นอกโกลเมอรูลัส อาทิเช่น VEGF ของหลอดเลือดที่มาเลี้ยงไต

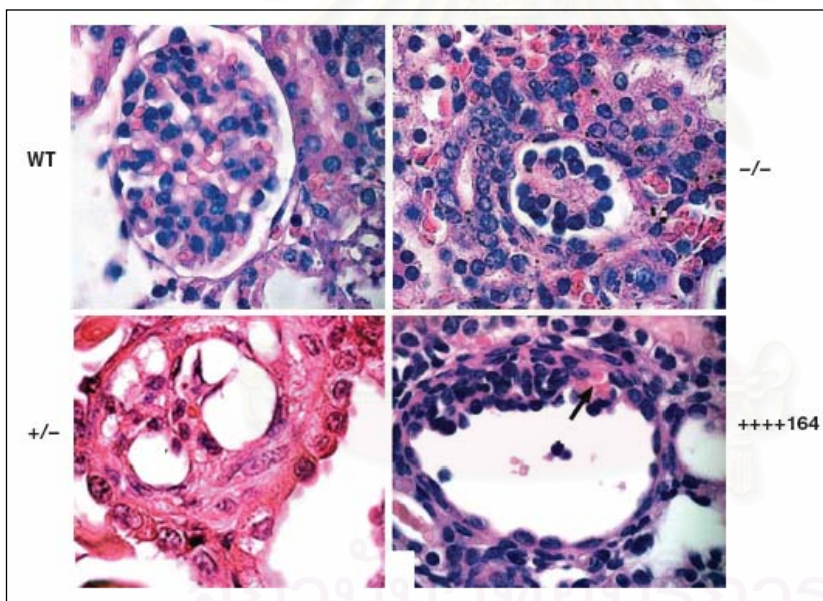
ในที่สุดมีการทดลองโดยการทำลายเฉพาะยีนที่สร้าง VEGF ของเซลล์ podocyte (podocyte-specific deletion of VEGF-A) เพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าว [11] พบว่าหนูซึ่งไม่มี VEGF ที่สร้างจากเซลล์ podocyte ตายตั้งแต่แรกเกิดเนื่องจากไม่สามารถสร้าง glomerular filtration barrier ที่สมบูรณ์ทำให้เกิดภาวะบวมและไตวายในที่สุด โดยพบเซลล์ endothelium น้อยมากในพยาธิสภาพไตของหนู (ตามรูปที่ 2.22) เชื่อว่าเกิดจากเซลล์ endothelium precursor ในขบวนการ glomerulogenesis มีจำนวนน้อยและไม่สามารถคงสภาพต่อไปได้ อีกทั้งเมื่อตรวจพยาธิสภาพของเซลล์ endothelium ที่อยู่ในโกลเมอรูลัสที่ยังไม่พัฒนาเต็มที่ พบว่าไม่มีลักษณะของ fenestration ซึ่งลักษณะดังกล่าวปรากฏชัดเจนในโกลเมอรูลัสระยะเดียวกันที่ยังไม่พัฒนาเต็มที่แต่มี VEGF (ตามรูปที่ 2.23)

นอกจากการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับเซลล์ endothelium แล้ว พบว่าโกลเมอรูลัสดังกล่าวไม่มีเซลล์ mesangium และเซลล์ podocyte มีพัฒนาการผิดปกติเชื่อว่าเซลล์ endothelium หรือ VEGF อาจมีบทบาทต่อพัฒนาการของเซลล์ mesangium และเซลล์ podocyte เช่นกัน

การทดลองต่อมาคือการทำลายเฉพาะยีนที่สร้าง VEGF ของเซลล์ podocyte ให้เป็นลักษณะ heterozygous พบว่าหนูจะเกิด glomerulosclerosis และตายจาก ESRD ในเวลาต่อมา

โดยพยาธิสภาพของโกลเมอรูลไคที่พบจะมีเซลล์ endothelium บวมอย่างมากซึ่งเรียกลักษณะเช่นนี้ว่า endotheliosis (ตามรูปที่ 2.22) และเกิดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะร่วมด้วย พยาธิสภาพดังกล่าวเป็นลักษณะเฉพาะที่พบใน pre-eclampsia ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญที่พบในหญิงตั้งครรภ์

Maynard และคณะ [64] พบว่าในผู้ป่วยที่เป็น pre-eclampsia จะมีระดับ sFlt-1 (ซึ่งมีโครงสร้างส่วน extracellular domain เหมือนกับ Flt-1 หรือ VEGFR-1 แต่ไม่มีส่วน intracellular domain) สูงกว่าคนปกติร่วมกับมีระดับ VEGF และ PlGF ลดลง อีกทั้งระดับของ sFlt-1 ที่สูงมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของ pre-eclampsia นอกจากนี้เมื่อฉีด sFlt-1 ให้กับหนูทดลองพบว่าก่อให้เกิดลักษณะ endotheliosis ขึ้นในไตรวมทั้งเกิดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะและความดันโลหิตสูงตามมา ดังนั้นจากหลักฐานทั้งหมดจึงสรุปว่าการเพิ่มขึ้นของ sFlt-1 เป็นเหตุให้ระดับของ VEGF ในเนื้อเยื่อลดลงและเป็นสาเหตุของการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วย pre-eclampsia



**รูปที่ 2.22** ภาพแสดงปริมาณของ VEGF ต่อการเปลี่ยนแปลงของโกลเมอรูลไค

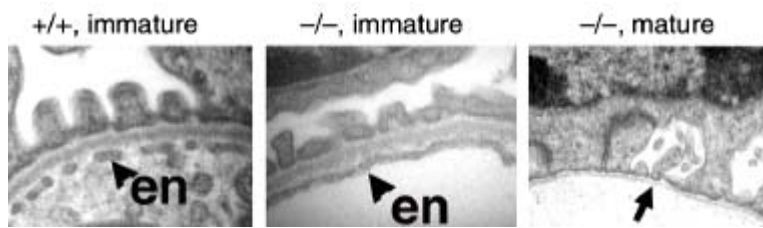
(ภาพ light microscopy ย้อมด้วย H&E)

WT (wild type) คือ สภาพโกลเมอรูลัสปกติ

-/- คือ สภาพของโกลเมอรูลัสที่ไม่มีการสร้าง VEGF ซึ่งพบเซลล์ endothelium น้อยมาก

+/- คือ สภาพของโกลเมอรูลัสที่เป็น heterozygous VEGF จะพบลักษณะการบวมของเซลล์ endothelium (endotheliosis) และเกิด glomerulosclerosis ต่อมา

++++164 คือ สภาพของโกลเมอรูลัสที่มีการสร้าง VEGF<sub>164</sub> ปริมาณมากทำให้เกิดลักษณะ collapsing glomerulopathy คล้าย FSGS, collapsing variant ของมนุษย์



รูปที่ 2.23 ภาพ electron microscopy แสดง fenestrate ของเซลล์ endothelium

พบว่าโกลเมอรูไลที่ยังไม่พัฒนาเต็มที่ของหนูที่ไม่มี VEGF (-/-) เซลล์ endothelium ไม่ปรากฏลักษณะ fenestration เมื่อเทียบกับโกลเมอรูไลของหนูที่มี VEGF (+/+) ในระยะเดียวกัน ส่วนโกลเมอรูไลที่พัฒนาเต็มที่ของหนูที่ไม่มี VEGF ไม่พบเซลล์ endothelium ในเวลาต่อมา

ในทางตรงข้ามเมื่อตัดแปลงยีนของเซลล์ podocyte ในหนูทดลองให้มีการสร้าง VEGF<sub>164</sub> มากกว่าปกติ พบว่าโกลเมอรูไลจะมีพยาธิสภาพเป็น collapsing glomerulopathy เหมือนกับ HIV-associated nephropathy (HIVAN) ในมนุษย์ (ตามรูปที่ 2.22) ซึ่งเมื่อศึกษาข้อมูลจากโรค Kaposi's sarcoma [65] พบว่าเชื้อ HIV มีการสร้าง tat protein ที่สามารถส่งสัญญาณผ่าน FIK-1 ที่เซลล์ endothelium ได้ เป็นเหตุให้หลอดเลือดมีการแบ่งตัวผิดปกติ ในขณะที่ HIVAN มีเซลล์ podocyte เป็นตำแหน่งสะสมเชื้อ HIV เช่นเดียวกัน ดังนั้น HIVAN น่าจะมีกลไกการเกิดโรคคล้ายกับการที่มี VEGF มากผิดปกตินั่นเอง

นอกจากนี้พบว่าพยาธิสภาพไตจากโรคเบาหวานที่เป็นระยะเริ่มต้นมีสาเหตุส่วนหนึ่งมาจากการเพิ่มของ VEGF และเมื่อฉีด antibodies เพื่อยับยั้งการทำงานของ VEGF พบว่าสามารถแก้ไขพยาธิสภาพดังกล่าวได้ในหนูทดลอง [66] รวมถึงการเพิ่มของ VEGF อาจมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทาง microvascular ของผู้ป่วยเบาหวานโดยเฉพาะ diabetic retinopathy [67]

VEGF ภายในโกลเมอรูไลออกฤทธิ์ในลักษณะของ paracrine หรือ juxtacrine ซึ่งเกิดขึ้นระหว่างเซลล์ podocyte และเซลล์ endothelium บริเวณใกล้เคียงแต่ปัจจุบันมีหลักฐานบางอย่างที่แสดงว่า VEGF อาจมีบทบาทต่อเซลล์ podocyte เองด้วย [60] จากการทดลองพบว่าเมื่อเลี้ยงเซลล์ podocyte ของมนุษย์กับ type III tyrosine kinase inhibitors ซึ่งยับยั้งการส่งสัญญาณของ VEGFR และ tyrosine kinase receptor ชนิดอื่นๆพบว่าการลดลงของ VEGF-mediated [<sup>3</sup>H]-thymidine แสดงว่าเซลล์ podocyte น่าจะมี tyrosine kinase-mediated receptor สำหรับ VEGF เช่นกัน นอกจากนี้เซลล์ immortalized podocyte ของมนุษย์ในหลอดทดลองสามารถตรวจพบ VEGFR-1, VEGFR-3 และ neuropilin-1 รวมถึงสามารถตรวจพบ neuropilin-1 ที่เซลล์ podocyte ในหนูทดลอง เชื่อว่าการไม่ปรากฏ VEGFR-2 ซึ่งเป็น receptor ที่สำคัญของ VEGF นั้นน่าจะเกิดจาก VEGFR-2

ของเซลล์ podocyte มีการแสดงออกเป็นครั้งคราวหรือมีระดับต่ำซึ่งไม่สามารถตรวจพบด้วยวิธีปกติ และสุดท้ายจากการทดลองซึ่งทำลายเฉพาะยีนที่สร้าง VEGF ของเซลล์ podocyte พบว่าเซลล์ podocyte มีการพัฒนาผิดปกติชัดเจนเมื่อไม่มีการสร้าง VEGF ในโกลเมอรูลไค จากหลักฐานทั้งหมด จึงเชื่อว่า VEGF มีการออกฤทธิ์ในลักษณะของ autocrine ต่อเซลล์ podocyte เช่นกัน

นอกจากนี้มีการศึกษาถึง isoform ของ VEGF ต่อโกลเมอรูลไคพบว่าหนูที่มีการสร้างเฉพาะ VEGF<sub>120</sub> จะมีปริมาณโกลเมอรูลไคทั้งหมดลดลงร้อยละ 25 แต่ปริมาณโกลเมอรูลไคที่มีความสมบูรณ์ กลับลดลงถึงร้อยละ 40 เมื่อเทียบกับหนูที่สร้าง VEGF ครบทุก isoform [68] และเข้าสู่ภาวะ glomerulosclerosis เร็วกว่าปกติ รวมถึงมีความผิดปกติในขบวนการ branching ของ ureteric bud และการสร้างหลอดเลือดนอกโกลเมอรูลไค ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่พบในหนูที่ถูกทำลายเฉพาะยีนที่สร้าง VEGF ของเซลล์ podocyte แสดงว่านอกจากโกลเมอรูลไค อาทิเช่น collecting duct และ renal mesenchyme รวมถึงขบวนการ glomerulogenesis ต้องอาศัย VEGF isoform อื่น นอกจาก VEGF<sub>120</sub> ในการพัฒนาที่สมบูรณ์ จากหลักฐานปัจจุบันจึงเชื่อว่า VEGF<sub>165</sub> ในมนุษย์อาจมีบทบาทสำคัญที่สุดเกี่ยวกับการคงสภาพของโกลเมอรูลไค เนื่องจากคุณสมบัติการจับ heparan-sulfate proteoglycan ที่พบมากใน GBM ซึ่งเป็นโครงสร้างที่อยู่ติดกับเซลล์ endothelium และการที่มี neuropilin-1 เป็น co-receptor ของ VEGFR-2 ซึ่งพบที่เซลล์ endothelium เช่นกัน

จากการศึกษาที่ผ่านมาสนับสนุนว่าการควบคุมปริมาณของ VEGF ให้เหมาะสมมีความสำคัญ ต่อการเปลี่ยนแปลงในโกลเมอรูลไค และพบว่าเมื่อมีการสูญเสีย glomerular filtration barrier มักพบ การหลุดลอกของเซลล์ podocyte ออกจาก GBM (detachment) ประกอบกับ heparan-sulfate proteoglycan ซึ่งพบมากที่ GBM มีส่วนสำคัญต่อการทำงานของ VEGF ดังนั้นเชื่อว่าความสัมพันธ์ ระหว่างเซลล์ podocyte และ GBM เป็นตัวควบคุมการสร้าง VEGF ในโกลเมอรูลไค [69] โดยการ ทดลองเลี้ยงเซลล์ podocyte กับส่วนประกอบต่างๆของ GBM อาทิเช่น laminin และ type IV collagen พบว่าเมื่อเลี้ยงเซลล์ podocyte กับ extracellular matrix หรือ laminin พบว่ามีการเพิ่มขึ้น ของ HIF- $\alpha$  และระดับ VEGF mRNA การทดลองดังกล่าวจึงสรุปว่าความสัมพันธ์ระหว่าง GBM ซึ่งมี laminin เป็นปัจจัยหลักร่วมกับเซลล์ podocyte ซึ่งมี  $\alpha_3\beta_1$  เป็นตัวรับที่สำคัญ ทำหน้าที่ควบคุม การสร้าง VEGF ของเซลล์ podocyte โดยผ่าน HIF- $\alpha$

## บทที่ 3

### วิธีการวิจัย

#### 3.1 ประชากร

##### 3.1.1 ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไต FSGS ชนิดปฐมภูมิ (idiopathic) จากการตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยา

##### 3.1.2 เกณฑ์ในการคัดเลือก (inclusion criteria)

- 1) ผู้ป่วยอายุ 15-80 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไต nephrotic syndrome ชนิด FSGS จากการตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2544 - 2548
- 2) ผู้ป่วยต้องเริ่มต้นการรักษาด้วยสเตียรอยด์ โดยไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs) ชนิดอื่นๆ ร่วมด้วย

##### 3.1.3 เกณฑ์ในการคัดออก (exclusion criteria)

- 1) ผู้ป่วยที่มีภาวะร่วมดังต่อไปนี้
  - ติดเชื้อภูมิคุ้มกันบกพร่อง (HIV), ตับอักเสบนานาชาติ หรือ ซี
  - ใช้หรือมีประวัติเคยใช้สารเสพติด ไม่รวมถึงบุหรี่ยาสูบและสุรา
  - เบาหวาน
  - โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด
  - ความผิดปกติเกี่ยวกับระบบทางเดินปัสสาวะ รวมถึงนิ่วและอุบัติเหตุที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินปัสสาวะ
  - โรคทางเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (autoimmune disease)
  - ประวัติซึ่งเคยได้รับการวินิจฉัยว่ามีพยาธิสภาพที่ไตมาก่อนและไม่ใช่ FSGS

- ความผิดปกติของไตและเส้นเลือดของไตแต่กำเนิดหรือเกิดขึ้นภายหลัง รวมถึงการมีไตข้างเดียว
  - มะเร็งหรือสงสัยว่าเป็นมะเร็งซึ่งยังไม่ได้รับการพิสูจน์ว่าไม่ใช่
  - มีการติดเชื้อซึ่งยังควบคุมไม่ได้
- 2) ผู้ป่วยที่ไม่ติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องในระยะเวลา 4 เดือนแรกของการรักษา

### 3.1.4 การคำนวณตัวอย่าง (Sample Size Determination)

ขนาดตัวอย่างคำนวณจากสูตร :

$$n = [(Z_{\alpha} + Z_{\beta}) / C(r)]^2 + 3$$

$Z_{\alpha}$  = ค่า Z ที่ได้จากรายการแจกแจงปกติมาตรฐานเมื่อกำหนดระดับความเชื่อมั่นเท่ากับ 95% มีค่าเท่ากับ 1.96 (two-tailed)

$Z_{\beta}$  = ค่า Z ที่ได้จากรายการแจกแจงปกติมาตรฐานเมื่อกำหนดให้ type II error เท่ากับ 10% มีค่าเท่ากับ 1.28

$r$  = ขนาดความสัมพันธ์ระหว่างสองตัวแปรที่คาดว่าจะพบได้ กำหนดให้เท่ากับ 0.6

$$C(r) = (1/2) \log_e[(1+r) / (1-r)]$$

$$= (1/2) (1.386294) = 0.693147$$

$$n = [(1.96+1.28) / 0.693147]^2 + 3$$

$$= 24.84939 \quad \sim 25$$

เพิ่มจำนวนผู้ป่วยเนื่องจากอาจมีการแจกแจงไม่ปกติร้อยละ 20

ดังนั้นประชากรตัวอย่างที่ต้องนำมาศึกษา มีจำนวนเท่ากับ 30 คน

## 3.2 การสังเกตและการวัด

### 3.2.1 ตัวแปรในการวิจัย

- 1) ร้อยละของไกลเมอรูโลสที่มีการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF แบบต่างๆ
- 2) ร้อยละของไกลเมอรูโลสที่มี sclerosis โดยแบ่งชนิดเป็น ทั้ง segmental sclerosis, global sclerosis และร้อยละของไกลเมอรูโลสทั้งหมดที่มีลักษณะ sclerosis

- 3) ลักษณะทางพยาธิวิทยาของ FSGS [2,22] ได้แก่ non other specified (nos), perihilar variant, cellular variant, tip variant และ collapsing variant
- 4) ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วยสเตียรอยด์
- 5) ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่เปลี่ยนแปลงภายหลังการรักษาด้วยสเตียรอยด์
- 6) ระดับครีอะตินินในเลือดทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วยสเตียรอยด์
- 7) ระดับครีอะตินินในเลือดที่เปลี่ยนแปลงภายหลังการรักษาด้วยสเตียรอยด์
- 8) อัตราการขจัดครีอะตินิน (creatinine clearance) ทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วยสเตียรอยด์
- 9) อัตราการขจัดครีอะตินิน (creatinine clearance) ที่เปลี่ยนแปลงภายหลังการรักษาด้วยสเตียรอยด์
- 10) ลักษณะการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์โดยแบ่งเป็น complete remission, partial remission และ no remission
- 11) ร้อยละของ interstitial fibrosis ในชิ้นเนื้อไต
- 12) ปริมาตรของโกลเมอรูล (glomerular volume)

### 3.2.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวัดและคำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

- 1) ร้อยละของโกลเมอรูลที่มีการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF แบบต่างๆ
  - 1.1 ขั้นตอนการย้อมสี VEGF สำหรับชิ้นเนื้อไต
    - 1.1.1) Slide preparation
      1. เตรียม formalin-fixed, paraffin-embedded section หนา 3 ไมครอน บนสไลด์ที่เคลือบด้วย 3-aminopropyltriethoxysilane
      2. อบที่ 60° ซ เป็นเวลา 1 ชั่วโมง
      3. ล้างสไลด์ที่มี paraffin (deparaffinization) ด้วย xylene 3 ครั้ง ครั้งละ 5 นาที และ Rehydration ด้วย alcohol นานประมาณ 10 นาที
    - 1.1.2) Epitope retrieval
      1. เติม TE buffer, pH 9.0 (10 mM Tris, 1 mM EDTA buffer, pH 9.0) จนท่วมสไลด์แล้วนำไป incubation ในไมโครเวฟนานประมาณ 13 นาที
      2. นำภาชนะดังกล่าวออกจากไมโครเวฟและตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องนานประมาณ 20 นาที

### 3. ล้างสไลด์ด้วยน้ำประปา

#### 1.1.3) Endogenous peroxidase activity blockage

1. ครอบชิ้นเนื้อบนสไลด์ด้วย DAKO PEN
2. หยด 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ในน้ำกลั่น ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องนาน 5 นาที
3. ล้างน้ำประปา
4. ล้างด้วย phosphate buffer saline (PBS), pH 7.4 นาน 5 นาที

#### 1.1.4) Non-specific background blockage

1. หยด 3% normal horse serum (NHS)
2. ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องนาน 20 นาที

#### 1.1.5) Antibody application

1. ทิ้ง 3% NHS ส่วนเกินออกจากสไลด์
2. หยด anti VEGF solution (VEGF (A-20), rabbit polyclonal IgG, Santa Cruz Biotechnology) ซึ่งเจือจางเป็น 1:100 โดยผสมกับ 3% NHS
3. ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องนาน 60 นาที
4. ล้างด้วย PBS, pH 7.4 นาน 6 นาที
5. หยด visualization agent (Envision system, labeled polymer-HRP anti rabbit antibody, Dako Cytomatic)
6. ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องนาน 30 นาที
7. ล้างด้วย PBS, pH 7.4 นาน 6 นาที

#### 1.1.6) Color development

1. หยด DAB solution (3,3' Diaminobeziotine tetrahydrochloride)
2. ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องนาน 10 นาที
3. ล้างด้วยน้ำประปา
4. Counterstaining ด้วยสี Hematoxylin
5. Mounting สไลด์ด้วย alcohol และ xylene

## 1.2 วิธีอ่านการติดสี VEGF ในไกลเมอรูไล

โดยเปรียบเทียบการติดสี VEGF ในไกลเมอรูไลของไตที่ทำการศึกษาออกเป็น **เพิ่มขึ้น** หรือ **ลดลง** เมื่อเปรียบเทียบกับไตปกติ (ดังแสดงในรูปที่ 3.1) ซึ่งได้จาก



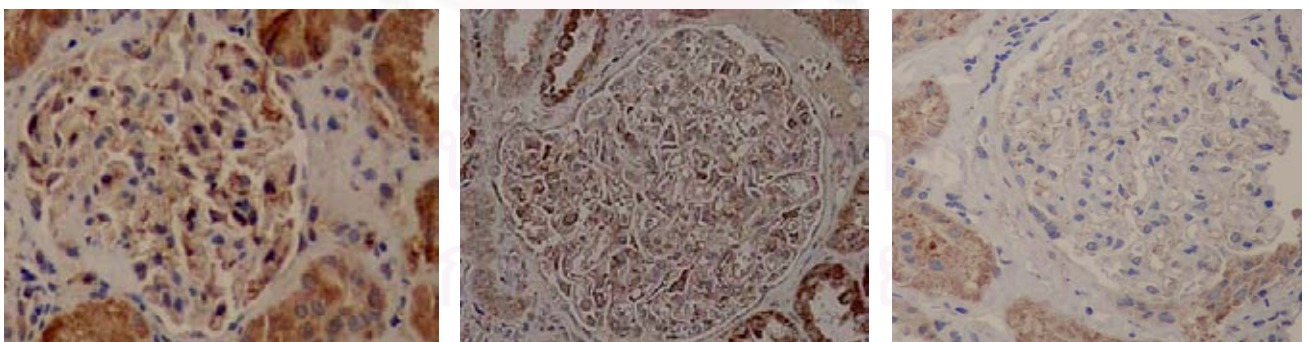
1. ผู้ป่วยสมองตายที่ทำการบริจาคไตแต่เส้นเลือดนั้นเสียหายไม่สามารถทำการผ่าตัดเปลี่ยนไตได้จำนวน 3 ราย
2. ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งที่ไต (renal cell cancer) ที่ต้องทำการตัดไตและเลือกส่วนที่ไม่มีเซลล์มะเร็งจากการตรวจทางพยาธิวิทยาจำนวน 3 ราย

และแบ่งการเปลี่ยนแปลงการติดสีดังกล่าวออกเป็น

- 1.2.1 Global หมายถึงโกลเมอรูลัสนั้นมีการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF มากกว่าร้อยละ 50 ของ glomerular tuft
- 1.2.2 Segmental หมายถึงโกลเมอรูลัสนั้นมีการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF น้อยกว่าร้อยละ 50 ของ glomerular tuft

จากนั้นนำมาเทียบเป็นร้อยละกับจำนวนโกลเมอรูลัสทั้งหมดของชิ้นเนื้อนั้นๆ ดังนั้นจะมีทั้งหมด 6 ตัวแปร กล่าวคือ

1. ร้อยละของโกลเมอรูลัสที่มีการติดสีเพิ่มขึ้นบางส่วน (segmental increment)
2. ร้อยละของโกลเมอรูลัสที่มีการติดสีเพิ่มขึ้นเกือบทั้งหมด (global increment)
3. ร้อยละของโกลเมอรูลัสทั้งหมดที่มีการติดสีเพิ่มขึ้น (total increment)
4. ร้อยละของโกลเมอรูลัสที่มีการติดสีลดลงบางส่วน (segmental decrement)
5. ร้อยละของโกลเมอรูลัสที่มีการติดสีลดลงเกือบทั้งหมด (global decrement)
6. ร้อยละของโกลเมอรูลัสทั้งหมดที่มีการติดสีลดลง (total decrement)



**รูปที่ 3.1** ภาพ light microscopy ของการติดสี VEGF ในโกลเมอรูลัส ขนาดกำลังขยาย 400 เท่า

ภาพกลาง คือ การติดสี VEGF ในโกลเมอรูลัสของไตปกติ

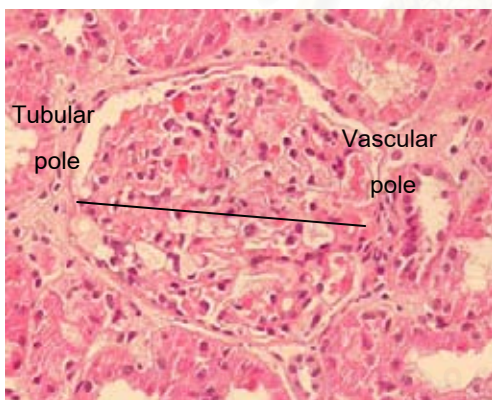
ภาพทางซ้าย คือ การติดสี VEGF ในโกลเมอรูลัสที่**เพิ่มขึ้น**เมื่อเทียบกับไตปกติ

ภาพทางขวา คือ การติดสี VEGF ในโกลเมอรูลัสที่**ลดลง**เมื่อเทียบกับไตปกติ

- 2) จำนวนร้อยละของโกลเมอรูลไคที่มี sclerosis  
 นับจำนวนโกลเมอรูลไคที่มี sclerosis และนำมาเทียบเป็นร้อยละกับจำนวนโกลเมอรูลไคทั้งหมดของชิ้นเนื้อนั้นๆ โดยแบ่งเป็น
- 2.1 ร้อยละของ segmental sclerosis หมายถึง ร้อยละของโกลเมอรูลไคที่มีส่วน sclerosis น้อยกว่าร้อยละ 50 ของ glomerular tuft
  - 2.2 ร้อยละของ global sclerosis หมายถึง ร้อยละของโกลเมอรูลไคที่มีส่วน sclerosis มากกว่าร้อยละ 50 ของ glomerular tuft
  - 2.3 ร้อยละของ total sclerosis หมายถึง ร้อยละของโกลเมอรูลไคทั้งหมดที่มีส่วน sclerosis อย่างไม่อย่างหนึ่งทั้ง segmental sclerosis หรือ global sclerosis
- 3) ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ  
 สามารถทำได้โดย
- 3.1 คำนวณจากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง
  - 3.2 คำนวณจากสัดส่วนระหว่างระดับโปรตีนในปัสสาวะเทียบกับระดับครีอะตินินในปัสสาวะ (UPCR)
- 4) อัตราการขจัดครีอะตินิน (Creatinine clearance)  
 สามารถทำได้โดยคำนวณจาก Cockcroft-Gault Equation:  

$$CCr \text{ (มล./นาที)} = \left\{ (140 - \text{อายุ(ปี)}) \times \text{น้ำหนัก(กิโลกรัม)} / (72 \times \text{ซีรัมครีอะตินิน(มก./ดล.)}) \right\}$$
 (x 0.85 ถ้าเป็นผู้หญิง)
- 5) ลักษณะการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์  
 แบ่งการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์เป็น 3 กลุ่มคือ
- 5.1 Complete remission หมายถึง ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะภายหลังจากได้รับการรักษา เหลือน้อยกว่า 300 มิลลิกรัมต่อวัน
  - 5.2 Partial remission หมายถึง ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะภายหลังจากได้รับการรักษา ลดลงมากกว่าครึ่งหนึ่งเมื่อเทียบกับระดับโปรตีนในปัสสาวะก่อนเริ่มทำการรักษา แต่ไม่น้อยกว่า 300 มิลลิกรัมต่อวัน

- 5.3 No remission หมายถึง ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะภายหลังจากได้รับการรักษา ไม่ลดลง หรือลดลงน้อยกว่าครึ่งหนึ่งเมื่อเทียบกับระดับโปรตีนในปัสสาวะก่อนเริ่มทำการรักษา
- 6) ร้อยละของ interstitial fibrosis ในชิ้นเนื้อไต  
ทำได้โดยเทียบพื้นที่ของ tubulointerstitium ที่มีการติดสีน้ำเงินโดยวิธีการย้อม Masson's trichrome หรือสีดำโดยวิธีการย้อม Jones methenamine silver กับพื้นที่ของ tubulointerstitium ทั้งหมดเป็นจำนวนร้อยละ
- 7) ปริมาตรของโกลเมอรูล (Glomerular volume)  
7.1 วิธีการวัดเส้นผ่านจุดศูนย์กลางของโกลเมอรูลัส  
ลากเส้นจากตำแหน่ง vascular pole มาที่ตำแหน่ง tubular pole ของโกลเมอรูลัสนั้นๆ (ดังแสดงตามรูปที่ 3.2) และวัดความยาวของเส้นผ่านจุดศูนย์กลางด้วยกล้อง Nikon coolscope ที่กำลังขยาย 400 เท่า



รูปที่ 3.2 ภาพ light microscopy แสดงตำแหน่ง การวัดเส้นผ่านจุดศูนย์กลางของโกลเมอรูลัส ขนาดกำลังขยาย 400 เท่า

- 7.2 วิธีการคำนวณปริมาตรของโกลเมอรูล  
นับจำนวนโกลเมอรูลัสที่สามารถวัดเส้นผ่านจุดศูนย์กลางด้วยวิธีดังกล่าวเพื่อหาค่าเฉลี่ย เส้นผ่านจุดศูนย์กลางของโกลเมอรูลัสในผู้ป่วยรายนั้น จากนั้นนำค่าเฉลี่ยดังกล่าวหาร สองเพื่อเป็นค่ารัศมีของโกลเมอรูลัส และนำมาเข้าสมการการคำนวณปริมาตรของ โกลเมอรูลัส ดังนี้

$$\text{ปริมาตรของโกลเมอรูล (}\mu\text{m}^3) = [4/3 \pi r^3 / \text{BSA}] \times 1.73$$

$r$  = รัศมีของโกลเมอรูล

BSA (ตารางเมตร) = body surface area ซึ่งคำนวณได้จาก Dubois and Dubois

Formula:

$$= 0.007184 \times \text{ส่วนสูง (เซนติเมตร)}^{0.725} \times \text{น้ำหนัก (กิโลกรัม)}^{0.425}$$

### 3.3 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

ผู้ทำการวิจัยเป็นผู้เก็บรวบรวมข้อมูล บันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึก (record form) และตรวจสอบความสมบูรณ์ของข้อมูลเพื่อให้ได้ครบถ้วนตามจำนวนที่ต้องการและนำมาวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

### 3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 11.5 โดย

ข้อมูลเชิงปริมาณ (Quantitative variables) ของผู้ป่วยจะถูกวิเคราะห์เป็นค่าเฉลี่ย (mean) และช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% confidence interval) ในกรณีที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ (Qualitative variables) อาทิเช่น เพศ จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ ACEI จะแสดงเป็นจำนวนร้อยละ ทดสอบความแตกต่างของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ซีรัมครีเอตินิน และอัตราการขาดครีเอตินิน ก่อนและหลังการรักษาด้วยสเตียรอยด์โดยใช้ paired t-test

ทดสอบความแตกต่างของข้อมูลเชิงปริมาณ อาทิเช่น ค่าเฉลี่ยของร้อยละของโกลเมอรูลที่มีการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF ปริมาตรของโกลเมอรูล ระหว่างกลุ่ม complete remission, partial remission และ no remission โดยใช้ One-Way ANOVA

ทดสอบความแตกต่างของข้อมูลเชิงปริมาณ อาทิเช่น ค่าเฉลี่ยของร้อยละของโกลเมอรูลที่มีการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF ปริมาตรของโกลเมอรูล ระหว่างกลุ่ม complete remission และ non-complete remission โดยใช้ unpaired t-test

ทดสอบความแตกต่างของข้อมูลเชิงปริมาณ อาทิเช่น ค่าเฉลี่ยของร้อยละของโกลเมอรูลที่มีการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF ปริมาตรของโกลเมอรูล ระหว่างกลุ่ม steroid responsiveness (complete remission และ partial remission) กับ steroid resistance (no remission) โดยใช้

unpaired t-test

ทดสอบความสัมพันธ์ของตัวแปรต่างๆที่เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ อาทิเช่น ความสัมพันธ์ระหว่าง ร้อยละของไกลเมอรูโลสที่มีการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF และร้อยละของ interstitial fibrosis โดยใช้ Pearson Correlation Coefficient



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

#### 4.1 ข้อมูลพื้นฐาน

ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การวิจัยมีทั้งหมด 30 ราย โดยมีอายุระหว่าง 16-66 ปี ซึ่งค่าเฉลี่ยอายุของผู้ป่วยที่นำมาศึกษามีค่าเท่ากับ 37.93 ปี เป็นผู้ป่วยเพศชายจำนวน 15 รายคิดเป็นร้อยละ 50.0 และเป็นเพศหญิงจำนวน 15 รายคิดเป็นร้อยละ 50.0 ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาเริ่มต้นด้วยสเตียรอยด์ โดยผู้ป่วยจำนวน 6 รายทำการเจาะชิ้นเนื้อไตก่อนให้การรักษาคิดเป็นร้อยละ 20.0 และจำนวน 24 รายที่ได้รับสเตียรอยด์ก่อนทำการเจาะชิ้นเนื้อไตคิดเป็นร้อยละ 80.0 สเตียรอยด์ที่ใช้ในการรักษาเริ่มต้นมีขนาดตั้งแต่ 30-60 มิลลิกรัมต่อวัน

ผู้ป่วยจำนวน 22 รายคิดเป็นร้อยละ 73.4 ที่ได้รับยา Enalapril ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม ACEI ในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา โดยแบ่งเป็นได้รับก่อนทำการเจาะชิ้นเนื้อไตจำนวน 20 รายคิดเป็นร้อยละ 66.7 และหลังจากทำการเจาะชิ้นเนื้อไตจำนวน 2 รายคิดเป็นร้อยละ 6.7

ผู้ป่วยจำนวน 17 รายคิดเป็นร้อยละ 56.7 ได้รับยา Simvastatin ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม statin ในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา โดยแบ่งเป็นได้รับก่อนทำการเจาะชิ้นเนื้อไตจำนวน 14 รายคิดเป็นร้อยละ 46.7 และหลังจากทำการเจาะชิ้นเนื้อไตจำนวน 3 รายคิดเป็นร้อยละ 10 (ดังแสดงในตารางที่ 4.1)

นอกจากนี้ผู้ป่วยจำนวน 3 รายคิดเป็นร้อยละ 10.0 ที่ได้รับยากดภูมิอื่นร่วมด้วยภายหลังจากที่ได้รับสเตียรอยด์ในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา โดยผู้ป่วย 2 รายได้รับ cyclophosphamide และผู้ป่วย 1 รายได้รับ Cyclosporin A ซึ่งผู้ป่วยทั้ง 3 รายเมื่อติดตามไปเป็นเวลา 4 เดือนตามเกณฑ์การศึกษาพบว่าปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยทั้ง 3 รายลดลงน้อยกว่าครึ่งหนึ่งของค่าเริ่มต้นก่อนการรักษา (No remission)

#### 4.2 ข้อมูลปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ซีรั่มครีอะตินินและอัตราการขาดครีอะตินิน

ผู้ป่วยที่ทำการศึกษามีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ซีรั่มครีอะตินินและอัตราการขาดครีอะตินินก่อนและหลังการรักษาด้วยสเตียรอยด์ดังแสดงในตารางที่ 4.2 พบว่าก่อนการรักษาผู้ป่วยมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะอยู่ในช่วง 1.60-20.00 กรัมต่อวัน โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 7.94 กรัมต่อวัน (5.89-9.99, 95%CI) ซีรั่มครีอะตินินอยู่ในช่วง 0.4-4.0 มิลลิกรัม/เดซิลิตร โดยมีค่าเฉลี่ย

ตารางที่ 4.1 ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

		จำนวน (ร้อยละ)
อายุเฉลี่ย (ปี)		37.93
เพศ	ชาย	15 (50.0)
	หญิง	15 (50.0)
น้ำหนัก (กิโลกรัม)		62.46
ส่วนสูง (เซนติเมตร)		163.32
ดัชนีมวลกาย (BMI) (กิโลกรัม/ตารางเมตร)		23.26
พื้นที่ผิว (BSA) (ตารางเมตร)		1.67
การได้รับสเตียรอยด์	ก่อนการเจาะชิ้นเนื้อไต	24 (80.0)
	หลังการเจาะชิ้นเนื้อไต	6 (20.0)
การได้รับยากกลุ่ม ACEI	ก่อนการเจาะชิ้นเนื้อไต	20 (66.7)
	หลังการเจาะชิ้นเนื้อไต	2 (6.7)
	ไม่ได้รับยา	8 (26.6)
การได้รับยากกลุ่ม Statin	ก่อนการเจาะชิ้นเนื้อไต	14 (46.7)
	หลังการเจาะชิ้นเนื้อไต	3 (10)
	ไม่ได้รับยา	13 (43.3)

เท่ากับ 1.25 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (0.95-1.54, 95%CI) และอัตราการกำจัดครีอะตินินอยู่ในช่วง 18.00-154.00 มิลลิตร/นาที่ โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 82.35 มิลลิตร/นาที่ (68.13-96.58, 95%CI)

ภายหลังการรักษาพบว่าปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยอยู่ในช่วง 0-13.00 กรัมต่อวัน โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 2.05 กรัมต่อวัน (0.87-3.24, 95%CI) ซีรัมครีอะตินินอยู่ในช่วง 0.40-2.00 มิลลิกรัม/เดซิลิตร โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.88 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (0.78-0.99, 95%CI) และอัตราการกำจัดครีอะตินินอยู่ในช่วง 38.00-188.00 มิลลิตร/นาที่ โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 100.76 มิลลิตร/นาที่ (86.69-114.84, 95%CI)

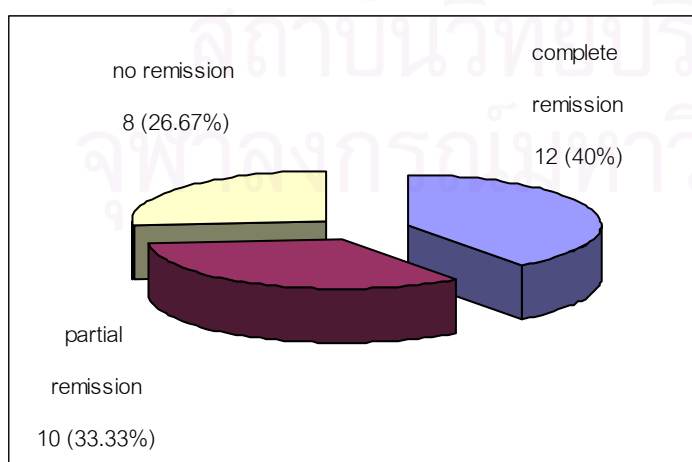
เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาด้วยสเตียรอยด์ (ดังแสดงในตารางที่ 4.3) พบว่าการเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะอยู่ในช่วงเพิ่มขึ้น 1.20 กรัมต่อวัน ถึง ลดลง 16.00 กรัมต่อวัน โดยเฉลี่ยลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) เท่ากับ 5.89 กรัมต่อวัน (3.94-7.83, 95%CI) การเปลี่ยนแปลงของซีรัมครีอะตินินอยู่ในช่วงเพิ่มขึ้น 0.30 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ถึงลดลง 3.00

**ตารางที่ 4.2** ตารางแสดงปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ซีรั่มครีอะตินินและอัตราการขจัดครีอะตินินของผู้ป่วยทั้งก่อนและหลังได้รับสเตียรอยด์

	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด	ค่าเฉลี่ย	95%CI
ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะก่อนการรักษา (กรัม/วัน)	1.60	20.00	7.94	5.89-9.99
ระดับซีรั่มครีอะตินินก่อนการรักษา				
(มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	0.40	4.00	1.25	0.95-1.54
อัตราการขจัดครีอะตินินก่อนการรักษา				
(มิลลิลิตร/นาที่)	18.00	154.00	82.35	68.13-96.58
ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะหลังการรักษา (กรัม/วัน)	0	13.00	2.05	0.87-3.24
ระดับซีรั่มครีอะตินินหลังการรักษา				
(มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	0.40	2.00	0.88	0.78-0.99
อัตราการขจัดครีอะตินินหลังการรักษา				
(มิลลิลิตร/นาที่)	38.00	188.00	100.76	86.69-114.84

มิลลิกรัม/เดซิลิตร โดยเฉลี่ยลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.01$ ) เท่ากับ 0.37 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (0.09-0.65, 95%CI) และการเปลี่ยนแปลงของอัตราการขจัดครีอะตินินอยู่ในช่วงลดลง 66.00 มิลลิลิตร/นาที่ ถึง เพิ่มขึ้น 118.00 มิลลิลิตร/นาที่ โดยเฉลี่ยเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.01$ ) เท่ากับ 18.41 มิลลิลิตร/นาที่ (4.33-32.49, 95%CI)

เมื่อแบ่งตามการตอบสนองต่อสเตียรอยด์ พบว่าผู้ป่วยที่เข้าสู่ภาวะ complete remission มีจำนวน 12 รายคิดเป็นร้อยละ 40 ภาวะ partial remission จำนวน 10 รายคิดเป็นร้อยละ 33.33 และ no remission จำนวน 8 รายคิดเป็นร้อยละ 26.67 (ดังแสดงในรูปที่ 4.1)



**รูปที่ 4.1** แผนภูมิวงกลมแสดงจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามการตอบสนองต่อสเตียรอยด์



**ตารางที่ 4.3** ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ซีรั่มครีอะตินินและอัตราการกำจัดครีอะตินินภายหลังการรักษาด้วยสเตียรอยด์

	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด	ค่าเฉลี่ย	95%CI	p-value
การเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะหลังการรักษา (กรัม/วัน)	เพิ่มขึ้น 1.20	ลดลง 16.00	ลดลง 5.89	ลดลง 3.94-7.83	< 0.001
การเปลี่ยนแปลงของระดับซีรั่มครีอะตินิน หลังการรักษา (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	เพิ่มขึ้น 0.30	ลดลง 3.00	ลดลง 0.37	ลดลง 0.09-0.65	< 0.01
การเปลี่ยนแปลงของอัตราการกำจัดครีอะตินิน หลังการรักษา (มิลลิลิตร/นาที)	ลดลง 66.00	เพิ่มขึ้น 118.00	เพิ่มขึ้น 18.41	เพิ่มขึ้น 4.33-32.49	< 0.01

#### 4.3 ข้อมูลทางพยาธิวิทยา

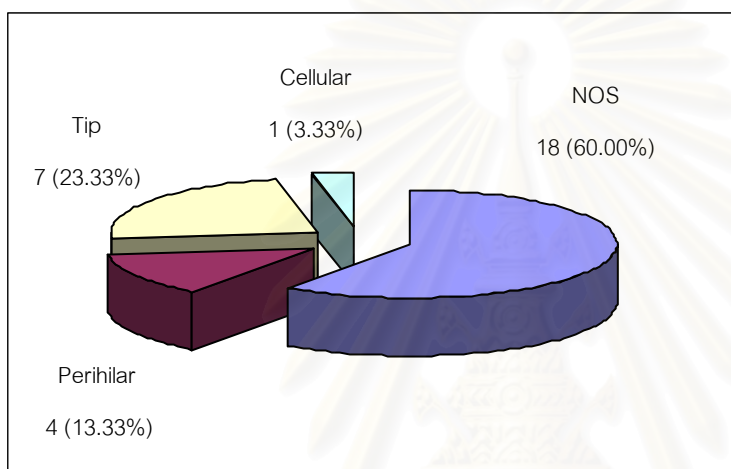
ผู้ป่วยที่ทำการศึกษามีไกลเมอรูโลที่เป็นชนิด segmental sclerosis ตั้งแต่ร้อยละ 0-53.85 โดยเฉลี่ยร้อยละ 13.32 (8.29-18.35, 95%CI) ชนิด global sclerosis ตั้งแต่ร้อยละ 0-40 โดยเฉลี่ยร้อยละ 7.58 (2.93-12.22, 95%CI) และจำนวนไกลเมอรูโลทั้งหมดที่มี sclerosis (ร้อยละของ total sclerosis) ตั้งแต่ร้อยละ 0-61.54 โดยเฉลี่ยร้อยละ 20.90 (13.53-28.26, 95%CI) มีผู้ป่วยจำนวน 5 รายคิดเป็นจำนวนร้อยละ 16.67 ที่ไม่มี sclerosis ในไกลเมอรูโลทาง light microscopy (ร้อยละของ total sclerosis เท่ากับ 0) แต่พยาธิวิทยาทาง immunofluorescence และ electron microscopy เข้าได้กับ FSGS (ดังแสดงในตารางที่ 4.4)

**ตารางที่ 4.4** ตารางแสดงข้อมูลทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วย

	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด	ค่าเฉลี่ย	95%CI
ร้อยละของ segmental sclerosis	0	53.85	13.32	8.29-18.35
ร้อยละของ global sclerosis	0	40	7.58	2.93-12.22
ร้อยละของ total sclerosis	0	61.54	20.90	13.53-28.26
ร้อยละของ interstitial fibrosis	1	50.00	11.79	7.08-16.49
ปริมาตรของไกลเมอรูโล ( $\mu\text{m}^3$ )	$0.90 \times 10^6$	$3.79 \times 10^6$	$2.00 \times 10^6$	$1.72-2.27 \times 10^6$

ปริมาณของ interstitial fibrosis ตั้งแต่ร้อยละ 1-50 โดยเฉลี่ยร้อยละ 11.79 (7.08-16.49, 95%CI) และปริมาตรของไกลเมอรูลได์ ตั้งแต่  $0.90 \times 10^6$ - $3.79 \times 10^6 \mu\text{m}^3$  โดยเฉลี่ยเท่ากับ  $2.00 \times 10^6 \mu\text{m}^3$  ( $1.72 \times 10^6$ - $2.27 \times 10^6$ , 95%CI)

เมื่อแบ่งตามลักษณะทางพยาธิวิทยาของ FSGS พบว่าผู้ป่วยที่ทำการศึกษามีพยาธิวิทยาชนิด NOS variant มากที่สุดคือ 18 รายคิดเป็นร้อยละ 60 รองลงมาคือ tip variant จำนวน 7 รายคิดเป็นร้อยละ 23.33 (ดังแสดงในรูปที่ 4.2)

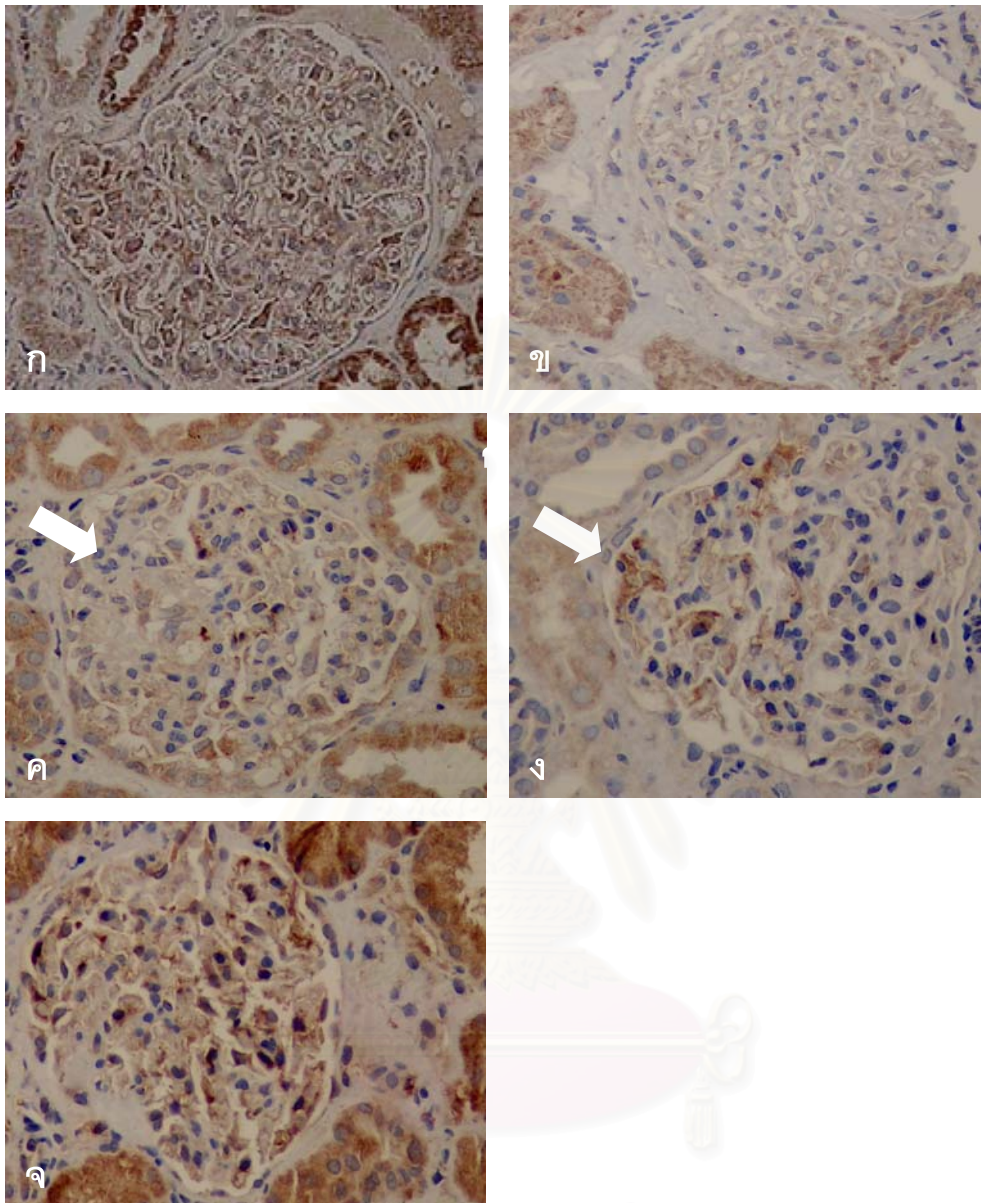


รูปที่ 4.2 แผนภูมิวงแสดงจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามลักษณะทางพยาธิวิทยาของ FSGS

#### 4.4 ข้อมูลการติดสี VEGF ในไกลเมอรูลได์

ไกลเมอรูลได์ของผู้ป่วยที่ทำการศึกษาส่วนมากมีการติดสี VEGF ในลักษณะเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับไตปกติ โดยมีไกลเมอรูลได์ที่ติดสีเพิ่มขึ้นเป็นบางส่วน (segmental increment) ตั้งแต่ร้อยละ 0-75 โดยเฉลี่ยร้อยละ 17.28 (11.44-23.11, 95%CI) ติดสีเพิ่มขึ้นเกือบทั้งหมด (global increment) ตั้งแต่ร้อยละ 0-53 โดยเฉลี่ยร้อยละ 15.63 (8.97-22.29, 95%CI) และจำนวนของไกลเมอรูลได์ทั้งหมดที่มีการติดสีเพิ่มขึ้น (ร้อยละของ total increment) ตั้งแต่ร้อยละ 0-88 โดยเฉลี่ยร้อยละ 32.90 (24.35-41.46, 95%CI)

ส่วนไกลเมอรูลได์ที่ติดสีลดลงเป็นบางส่วน (segmental decrement) มีตั้งแต่ร้อยละ 0-50 โดยเฉลี่ยร้อยละ 12.55 (7.47-17.64, 95%CI) มีการติดสีลดลงเกือบทั้งหมด (global decrement) ตั้งแต่ร้อยละ 0-50 โดยเฉลี่ยร้อยละ 5.01 (0.34-9.68, 95%CI) และจำนวนของไกลเมอรูลได์ทั้งหมดที่มีการติดสีลดลง (ร้อยละของ total decrement) ตั้งแต่ร้อยละ 0-60 โดยเฉลี่ยร้อยละ 17.56 (11.28-23.84, 95%CI) (ดังแสดงในรูปที่ 4.3 และตารางที่ 4.5)



**รูปที่ 4.3** รูปแสดงการติดสีของ VEGF ในโกลเมอรูไลด์

**รูป ก.** การติดสี VEGF ในโกลเมอรูไลด์ปกติ **รูป ข.** การติดสี VEGF ลดลงเกือบทั้งหมดในโกลเมอรูไลด์เมื่อเทียบกับสัดส่วนการติดสีของโกลเมอรูไลด์ปกติกับท่อไตส่วนต้นบริเวณข้างเคียงในรูป ก. **รูป ค.** การติดสี VEGF ลดลงเป็นบางส่วน (ลูกศรชี้) เมื่อเทียบกับส่วนอื่นๆของโกลเมอรูไลด์ซึ่งมีการติดสีเป็นสัดส่วนปกติเมื่อเทียบกับการติดสีของท่อไตส่วนต้นบริเวณข้างเคียง **รูป ง.** การติดสี VEGF เพิ่มขึ้นเป็นบางส่วน (ลูกศรชี้) เมื่อเทียบกับส่วนอื่นๆของโกลเมอรูไลด์ซึ่งมีการติดสีเป็นสัดส่วนปกติเมื่อเทียบกับการติดสีของท่อไตส่วนต้นบริเวณข้างเคียง **รูป จ.** การติดสี VEGF เพิ่มขึ้นเกือบทั้งหมดในโกลเมอรูไลด์เมื่อเทียบกับสัดส่วนการติดสีของโกลเมอรูไลด์ปกติกับท่อไตส่วนต้นบริเวณข้างเคียง.

**ตารางที่ 4.5** ตารางแสดงร้อยละของไกลเมอรูโลที่มีการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF แบบต่างๆ

	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด	ค่าเฉลี่ย	95%CI
ร้อยละของ segmental increment	0	75.00	17.28	11.44-23.11
ร้อยละของ global increment	0	53.00	15.63	8.97-22.29
ร้อยละของ total increment	0	88.00	32.90	24.35-41.46
ร้อยละของ segmental decrement	0	50.00	12.55	7.47-17.64
ร้อยละของ global decrement	0	50.00	5.01	0.34-9.68
ร้อยละของ total decrement	0	60.00	17.56	11.28-23.84

#### 4.5 ความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละของไกลเมอรูโลที่มีการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF แบบต่างๆและปัจจัยอื่น

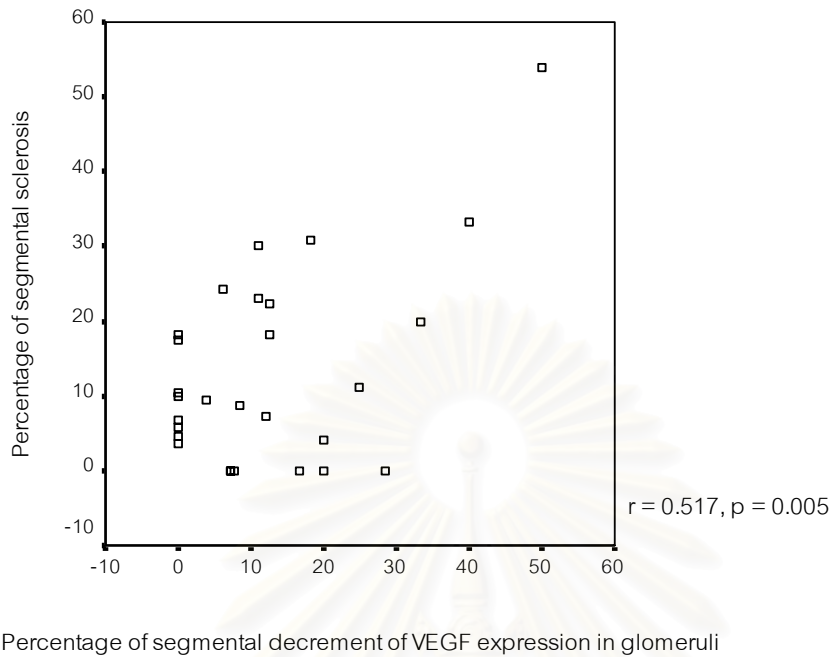
ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละของไกลเมอรูโลที่มีการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF แบบต่างๆต่อระดับโปรตีนในปัสสาวะและอัตราการขจัดครีอะตินินทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วยสเตียรอยด์ การเปลี่ยนแปลงของระดับโปรตีนในปัสสาวะและอัตราการขจัดครีอะตินินภายหลังการรักษา รวมถึงปริมาตรของไกลเมอรูโล (ดังแสดงในตารางที่ 4.6)

แต่พบความสัมพันธ์เชิงบวก (positive correlation) ระหว่างร้อยละของไกลเมอรูโลที่ติดสี VEGF ลดลงเป็นบางส่วนกับร้อยละของไกลเมอรูโลที่มี segmental sclerosis ( $r = 0.52$ ,  $p = 0.01$ ; แสดงในรูปที่ 4.3) และร้อยละของไกลเมอรูโลทั้งหมดที่มี sclerosis ( $r = 0.44$ ,  $p = 0.02$ ; แสดงในรูปที่ 4.4) และพบความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างร้อยละของไกลเมอรูโลทั้งหมดที่มีการติดสี VEGF ลดลงกับค่าซีรัมครีอะตินินภายหลังการรักษา ( $r = 0.43$ ,  $p = 0.02$ ; แสดงในรูปที่ 4.5) และร้อยละของ interstitial fibrosis ( $r = 0.41$ ,  $p = 0.03$ ; แสดงในรูปที่ 4.6)

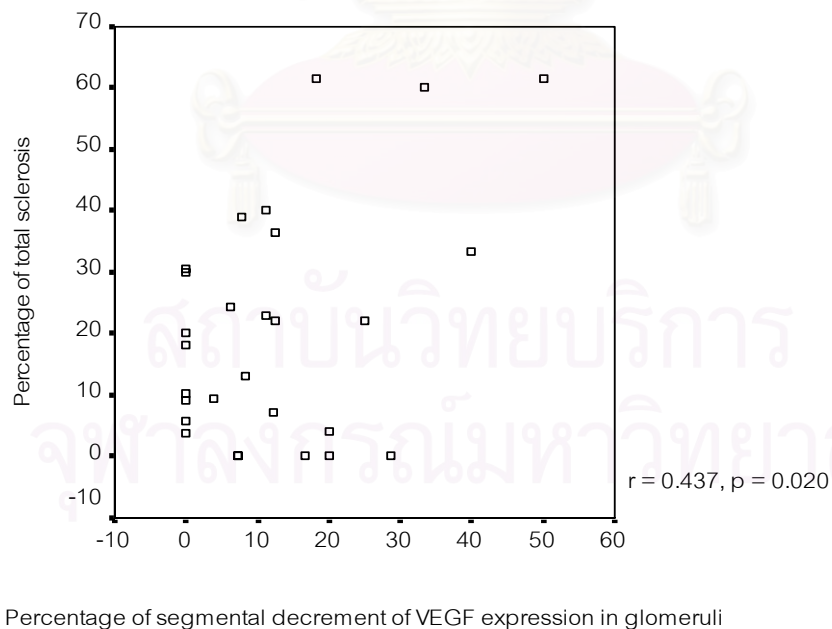
**ตารางที่ 4.6** ตารางแสดงความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละของไกลเมอรูโลที่มีการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF แบบต่างๆและปัจจัยอื่นในค่าของสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์

		ร้อยละของ Segmental increment	ร้อยละของ Global increment	ร้อยละของ Total increment	ร้อยละของ Segmental decrement	ร้อยละของ Global decrement	ร้อยละของ Total decrement
ร้อยละของ global sclerosis	Pearson corr. p-value	0.12 NS	-0.24 NS	-0.10 NS	0.13 NS	0.13 NS	0.20 NS
ร้อยละของ segmental sclerosis	Pearson corr. p-value	0.01 NS	0.26 NS	0.21 NS	<b>0.52</b> * 0.01	-0.18 NS	0.29 NS
ร้อยละของ total sclerosis	Pearson corr. p-value	0.08 NS	0.03 NS	0.08 NS	<b>0.44</b> * 0.02	-0.04 NS	0.32 NS
ปริมาณโปรตีนใน ปัสสาวะก่อนการรักษา	Pearson corr. p-value	-0.26 NS	-0.04 NS	-0.20 NS	0.17 NS	-0.10 NS	0.07 NS
ระดับซีรั่มครีอะตินิน ก่อนการรักษา	Pearson corr. p-value	0.15 NS	-0.03 NS	0.08 NS	-0.08 NS	0.09 NS	0.01 NS
อัตราการขาดครีอะตินิน ก่อนการรักษา	Pearson corr. p-value	-0.19 NS	-0.09 NS	-0.20 NS	-0.08 NS	0.10 NS	0.01 NS
ปริมาณโปรตีนใน ปัสสาวะหลังการรักษา	Pearson corr. p-value	0.09 NS	0.18 NS	0.20 NS	0.11 NS	0.14 NS	0.19 NS
ระดับซีรั่มครีอะตินิน หลังการรักษา	Pearson corr. p-value	0.13 NS	-0.26 NS	-0.11 NS	0.24 NS	0.32 NS	<b>0.43</b> * 0.02
อัตราการขาดครีอะตินิน หลังการรักษา	Pearson corr. p-value	-0.02 NS	-0.02 NS	-0.03 NS	-0.19 NS	0.11 NS	-0.08 NS
การเปลี่ยนแปลงของ ปริมาณโปรตีนใน ปัสสาวะหลังการรักษา	Pearson corr. p-value	0.33 NS	0.14 NS	0.33 NS	-0.12 NS	0.19 NS	0.05 NS
การเปลี่ยนแปลงของ ระดับซีรั่มครีอะตินิน หลังการรักษา	Pearson corr. p-value	-0.11 NS	-0.07 NS	-0.12 NS	0.18 NS	0.02 NS	0.16 NS
การเปลี่ยนแปลงของ อัตราการขาดครีอะตินิน หลังการรักษา	Pearson corr. p-value	0.17 NS	0.08 NS	0.18 NS	-0.11 NS	0.01 NS	-0.08 NS
ร้อยละของ interstitial fibrosis	Pearson corr. p-value	0.04 NS	-0.24 NS	-0.16 NS	0.16 NS	0.37 NS	<b>0.41</b> * 0.03
ปริมาตรของไกลเมอรูโล	Pearson corr. p-value	-0.21 NS	0.24 NS	0.04 NS	-0.12 NS	0.09 NS	-0.03 NS

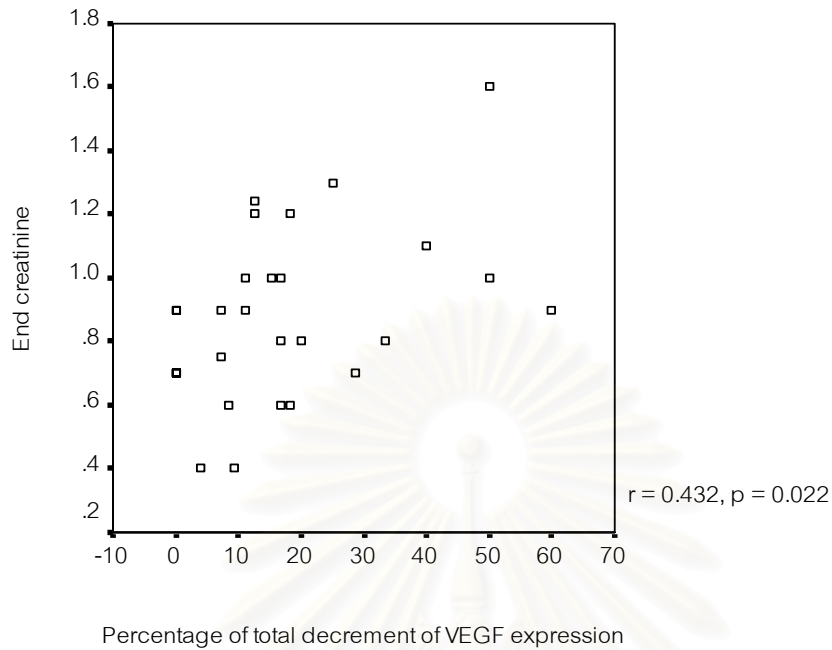
NS =  $p > 0.05$ , \* ระดับนัยสำคัญ  $p < 0.05$



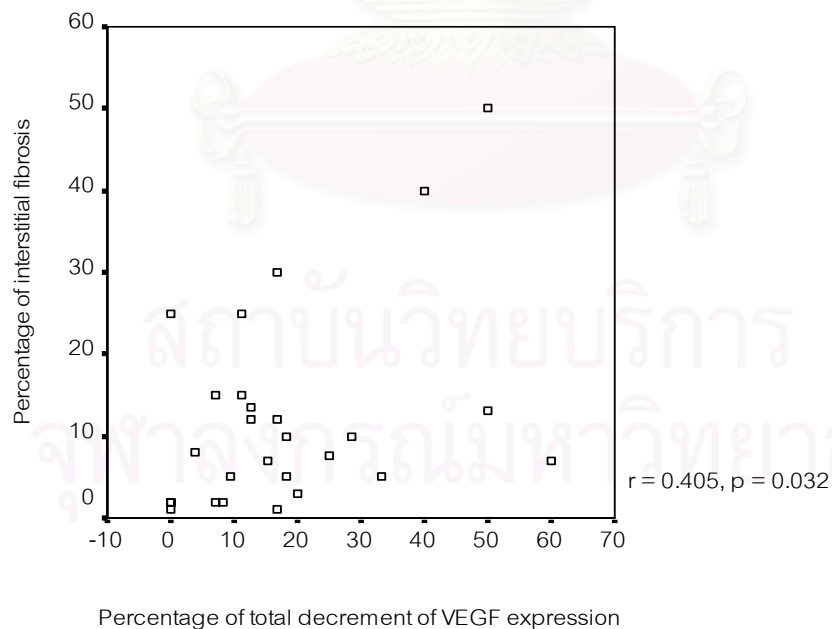
**รูปที่ 4.4** แผนภูมิกระจายแสดงความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละของโกลเมอรูล์ที่มีการติดสีลดลงบางส่วนกับร้อยละของโกลเมอรูล์ที่มี segmental sclerosis



**รูปที่ 4.5** แผนภูมิกระจายแสดงความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละของโกลเมอรูล์ที่มีการติดสีลดลงบางส่วนกับร้อยละของโกลเมอรูล์ทั้งหมดที่มี sclerosis



**รูปที่ 4.6** แผนภูมิกระจายแสดงความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละของไกลเมอรูลไตทั้งหมดที่มีการติดสีลดลงกับค่าซีรัมครีอะตินินหลังการรักษา

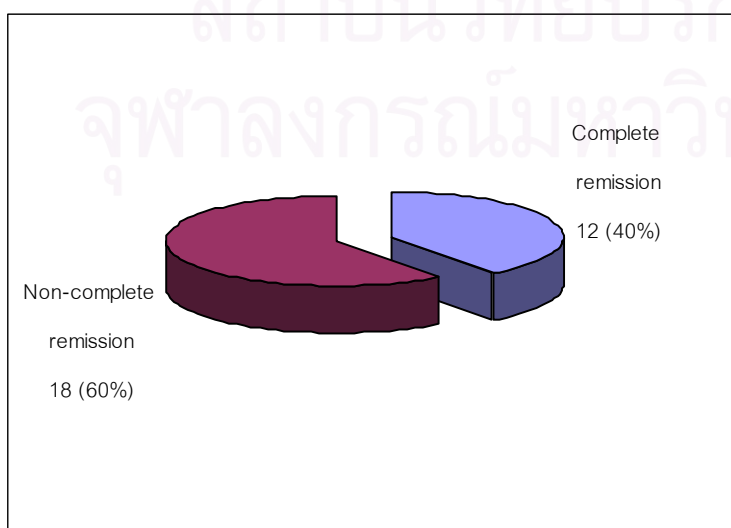


**รูปที่ 4.7** แผนภูมิกระจายแสดงความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละของไกลเมอรูลไตทั้งหมดที่มีการติดสีลดลงกับร้อยละของ interstitial fibrosis

#### 4.6 ข้อมูลจำแนกตามการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์

เมื่อทำการวิเคราะห์ผู้ป่วยโดยแบ่งตามการตอบสนองต่อสเตียรอยด์ออกเป็น complete remission ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวน 12 ราย partial remission จำนวน 10 รายและ no remission จำนวน 8 ราย (ดังแสดงในรูปที่ 4.1) และหาความแตกต่างระหว่างกลุ่มเกี่ยวกับข้อมูลพื้นฐานต่างๆ ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะก่อนการรักษา ซีรัมครีอะตินินทั้งก่อนและหลังการรักษา อัตราการขจัดครีอะตินินทั้งก่อนและหลังการรักษา การเปลี่ยนแปลงของซีรัมครีอะตินินและอัตราการขจัดครีอะตินินภายหลังการรักษา ร้อยละของโกลเมอรูไลที่มี sclerosis ชนิดต่างๆ ร้อยละของ interstitial fibrosis ปริมาตรของโกลเมอรูไล รวมถึงการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF ในโกลเมอรูไลแบบต่างๆ พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ดังแสดงในตารางที่ 4.7)

เมื่อทำการวิเคราะห์ผู้ป่วยโดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ complete remission และ non-complete remission ซึ่งมีการพยากรณ์โรคระยะยาวที่ต่างกัน พบว่ามีผู้ป่วยที่อยู่กลุ่ม complete remission จำนวน 12 รายคิดเป็นร้อยละ 40 และ non-complete remission จำนวน 18 รายคิดเป็นร้อยละ 60 (ดังแสดงในรูปที่ 4.7) และหาความแตกต่างระหว่างทั้ง 2 กลุ่มเกี่ยวกับปัจจัยต่างๆดังกล่าวเช่นกัน พบว่ากลุ่ม complete remission มีร้อยละของโกลเมอรูไลที่มี segmental sclerosis น้อยกว่ากลุ่ม non-complete remission (ร้อยละ  $7.65 \pm 2.81$  เทียบกับ ร้อยละ  $17.58 \pm 3.43$ ,  $p = 0.04$ ) รวมถึงมีร้อยละของโกลเมอรูไลที่ติดสี VEGF เพิ่มขึ้นเป็นบางส่วนและร้อยละของโกลเมอรูไลทั้งหมดที่ติดสี VEGF เพิ่มขึ้น น้อยกว่ากลุ่ม non-complete remission อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ  $10.84 \pm 2.57$  เทียบกับร้อยละ  $22.10 \pm 4.27$ ,  $p = 0.04$  และร้อยละ  $23.32 \pm 5.38$  เทียบกับร้อยละ  $40.09 \pm 5.55$ ,  $p = 0.04$  ตามลำดับ) (ดังแสดงในตารางที่ 4.8)



รูปที่ 4.8 แผนภูมิวงแสดงจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามการตอบสนองต่อสเตียรอยด์เป็น complete remission และ non-complete remission



**ตารางที่ 4.7** ตารางแสดงความแตกต่างของปัจจัยต่างๆระหว่าง complete remission, partial remission และ no remission

	Complete remission (N=12)	Partial remission (N=10)	No remission (N=8)	p-value
อายุ (ปี)	40.08	33.22	40.29	NS
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	64.40	60.22	62.03	NS
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	162.33	164.44	163.57	NS
ดัชนีมวลกาย (BMI) (กิโลกรัม/ตารางเมตร)	24.06	22.16	23.32	NS
พื้นที่ผิว (BSA) (ตารางเมตร)	1.68	1.65	1.67	NS
ร้อยละของ global sclerosis	7.65	2.79	13.60	NS
ร้อยละของ segmental sclerosis	7.65	20.05	14.40	NS
ร้อยละของ total sclerosis	15.30	22.84	28.00	NS
ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะก่อนการรักษา (กรัม/วัน)	6.66	10.59	6.73	NS
ซีรัมครีอะตินินก่อนการรักษา (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	1.06	1.20	1.63	NS
อัตราการขจัดครีอะตินินก่อนการรักษา (มิลลิลิตร/นาที)	90.35	83.12	67.67	NS
ซีรัมครีอะตินินหลังการรักษา (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	0.90	0.77	0.99	NS
อัตราการขจัดครีอะตินินหลังการรักษา (มิลลิลิตร/นาที)	97.16	120.34	81.78	NS
การเปลี่ยนแปลงของซีรัมครีอะตินิน หลังการรักษา (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	-0.16	-0.43	-0.64	NS
การเปลี่ยนแปลงของอัตราการขจัด ครีอะตินินหลังการรักษา (มิลลิลิตร/นาที)	6.82	37.21	14.11	NS
ร้อยละของ interstitial fibrosis	12.50	13.78	8.00	NS
ปริมาตรของโกลเมอรูล (µm <sup>3</sup> )	1.93x10 <sup>6</sup>	2019049	2.07x10 <sup>6</sup>	NS
ร้อยละของ global decrement	6.01	1.27	8.10	NS
ร้อยละของ segmental decrement	9.65	14.08	15.57	NS
ร้อยละของ total decrement	15.66	15.35	23.67	NS
ร้อยละของ global increment	12.49	22.35	12.37	NS
ร้อยละของ segmental increment	10.84	18.44	26.81	NS
ร้อยละของ total increment	23.32	40.79	39.18	NS

NS = p>0.05

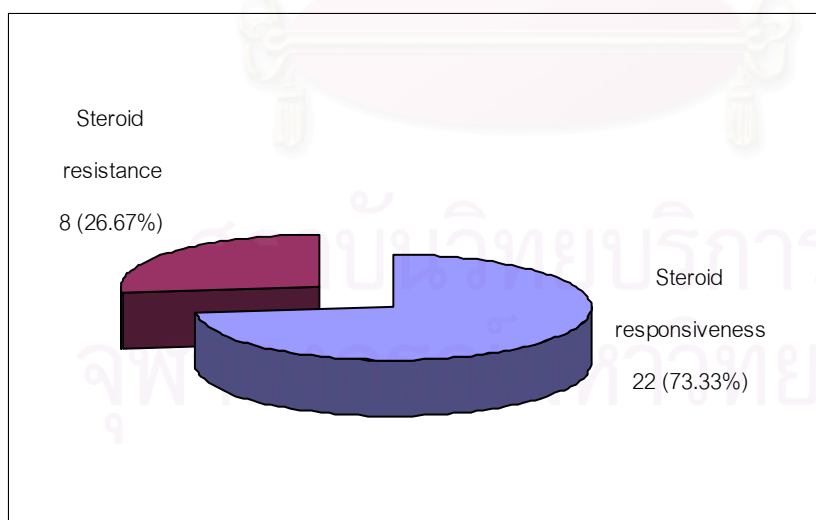
**ตารางที่ 4.8** ตารางแสดงความแตกต่างของปัจจัยต่างๆระหว่าง complete remission และ non-complete remission

	Complete remission (N=12)	Non-complete remission (N=18)	p-value
อายุ (ปี)	40.08 ± 3.17	36.31± 3.33	NS
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	64.40 ± 4.91	61.01± 2.40	NS
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	162.33 ± 2.73	164.06 ± 2.05	NS
ดัชนีมวลกาย (BMI) (กิโลกรัม/ตารางเมตร)	24.06 ± 1.17	22.67± 0.83	NS
พื้นที่ผิว (BSA) (ตารางเมตร)	1.68 ± 0.07	1.66 ± 0.04	NS
ร้อยละของ global sclerosis	7.65 ± 3.57	7.52 ± 3.02	NS
ร้อยละของ segmental sclerosis	7.65 ± 2.81	17.58 ± 3.43	* 0.04
ร้อยละของ total sclerosis	15.30 ± 4.78	25.10 ± 5.03	NS
ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะก่อนการรักษา (กรัม/วัน)	6.66 ± 1.17	8.90 ± 1.50	NS
ซีรัมครีอะตินินก่อนการรักษา (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	1.06 ± 0.16	1.39 ± 0.22	NS
อัตราการขจัดครีอะตินินก่อนการรักษา (มิลลิลิตร/นาที)	90.35 ± 10.35	76.36 ± 9.32	NS
ซีรัมครีอะตินินหลังการรักษา (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	0.90 ± 0.08	0.87 ± 0.07	NS
อัตราการขจัดครีอะตินินหลังการรักษา (มิลลิลิตร/นาที)	97.16 ± 8.48	103.47 ± 10.37	NS
การเปลี่ยนแปลงของซีรัมครีอะตินิน หลังการรักษา (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	-0.16 ± 0.10	-0.52 ± 0.22	NS
การเปลี่ยนแปลงของอัตราการขจัด ครีอะตินินหลังการรักษา (มิลลิลิตร/นาที)	6.82 ± 9.18	27.11± 9.50	NS
ร้อยละของ interstitial fibrosis	12.50 ± 4.35	11.25 ± 2.48	NS
ปริมาตรของโกลเมอรูล (µm <sup>3</sup> )	1.93 ± 0.20x10 <sup>6</sup>	2.04 ± 0.19x10 <sup>6</sup>	NS
ร้อยละของ global decrement	6.01± 4.11	4.26 ± 2.64	NS
ร้อยละของ segmental decrement	9.65 ± 2.63	14.73 ± 3.85	NS
ร้อยละของ total decrement	15.66 ± 3.91	18.99 ± 4.56	NS
ร้อยละของ global increment	12.49 ± 4.30	17.99 ± 4.70	NS
ร้อยละของ segmental increment	10.84 ± 2.57	22.10 ± 4.27	* 0.04
ร้อยละของ total increment	23.32 ± 5.38	40.09± 5.55	* 0.04

NS = p>0.05, \* ระดับนัยสำคัญ p<0.05

เมื่อทำการวิเคราะห์ผู้ป่วยโดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์ (Steroid responsiveness) ซึ่งรวมถึงกลุ่ม complete remission และ partial remission โดยผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีพยากรณ์โรคดีกว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์ (Steroid resistance) แม้ว่าผู้ป่วยบางรายจะมีลักษณะเป็น steroid dependence พบว่ามีผู้ป่วยในกลุ่มตอบสนองต่อสเตียรอยด์จำนวน 22 รายคิดเป็นร้อยละ 73.33 และ ไม่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์จำนวน 8 รายคิดเป็นร้อยละ 26.67 (ดังแสดงในรูปที่ 4.8) และหาความแตกต่างระหว่างทั้ง 2 กลุ่มเกี่ยวกับปัจจัยต่างๆดังกล่าวเช่นกัน พบว่ากลุ่มที่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์มีร้อยละของไกลเมอรูโลที่ติดสี VEGF เพิ่มขึ้นบางส่วนน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์ (ร้อยละ  $14.10 \pm 2.29$  เทียบกับร้อยละ  $26.81 \pm 8.54$ ) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.06$ ) นอกจากนี้ไม่พบความแตกต่างของปัจจัยอื่นๆระหว่างกลุ่มทั้ง 2 อย่างมีนัยสำคัญ (ดังแสดงในตารางที่ 4.9)

อย่างไรก็ตามเมื่อทำการวิเคราะห์ผลการศึกษาโดยแบ่งตามการตอบสนองต่อสเตียรอยด์ทั้ง 3 วิธีแล้ว พบว่าร้อยละของไกลเมอรูโลที่ติดสี VEGF เพิ่มขึ้นบางส่วนมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อสเตียรอยด์ลดลงไปในทิศทางเดียวกันทั้ง 3 วิธี ในขณะที่ร้อยละของไกลเมอรูโลทั้งหมดที่มีการติดสี VEGF เพิ่มขึ้นมีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม complete remission และ non-complete remission อย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่มีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกันระหว่างกลุ่ม complete remission, partial remission และ no remission (ดังแสดงในรูปที่ 4.9-4.11)

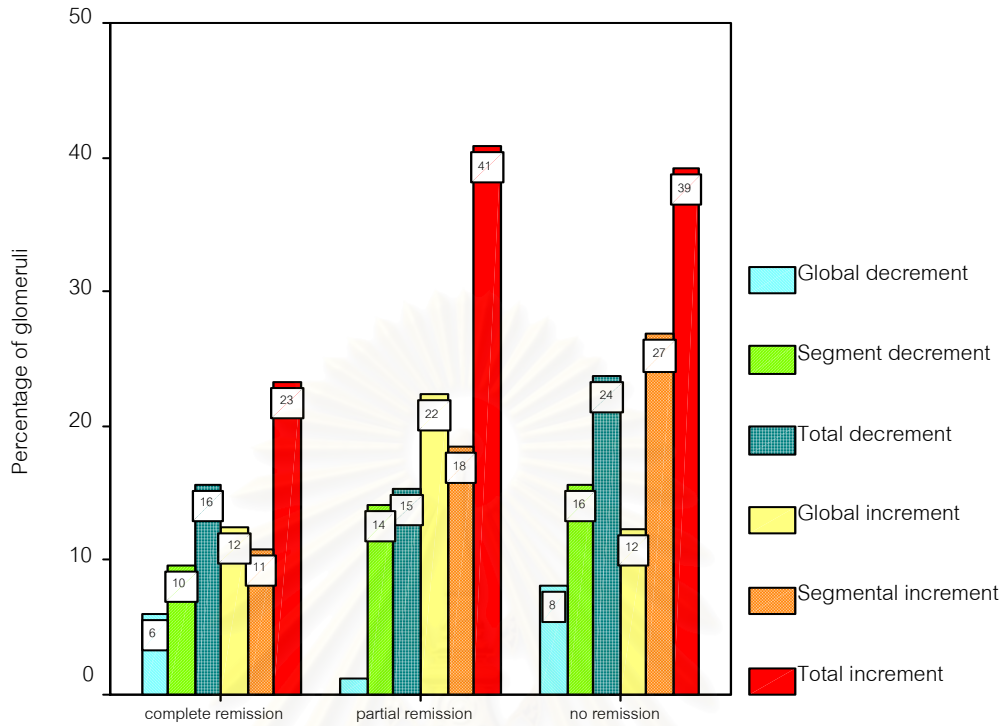


รูปที่ 4.9 แผนภูมิวงแสดงจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามการตอบสนองต่อสเตียรอยด์เป็น steroid responsiveness และ steroid resistance

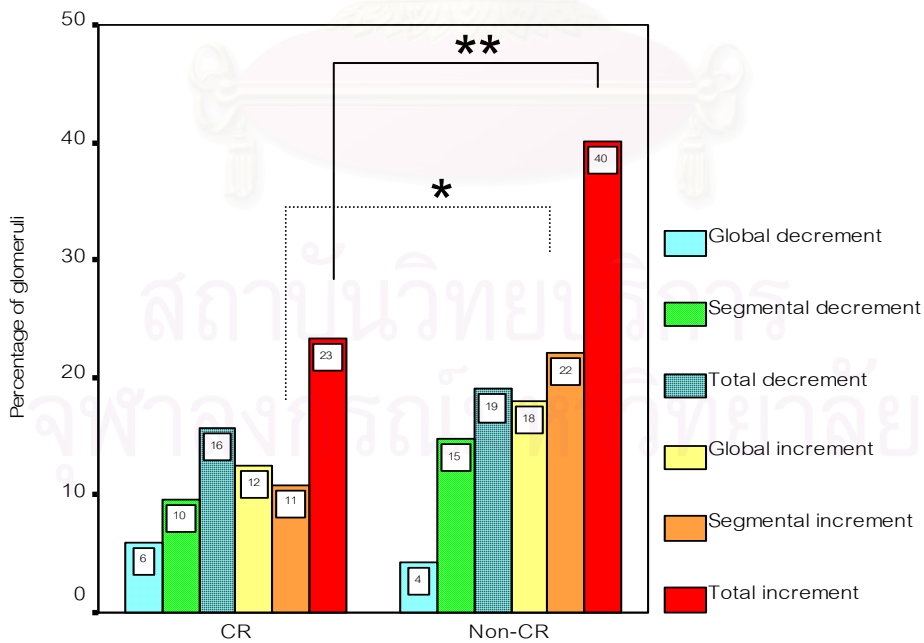
**ตารางที่ 4.9** ตารางแสดงความแตกต่างของปัจจัยต่างๆระหว่าง steroid responsiveness และ steroid resistance

	Steroid responsiveness (N=22)	Steroid resistance (N=8)	p-value
อายุ (ปี)	37.14 ± 2.95	40.29 ± 2.96	NS
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	62.61 ± 3.09	62.03 ± 3.85	NS
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	163.24 ± 1.87	163.57 ± 3.60	NS
ดัชนีมวลกาย (BMI) (กิโลกรัม/ตารางเมตร)	23.24 ± 0.76	23.32 ± 1.65	NS
พื้นที่ผิว (BSA) (ตารางเมตร)	1.67 ± 0.05	1.67 ± 0.06	NS
ร้อยละของ global sclerosis	5.57 ± 2.17	13.60 ± 6.08	NS
ร้อยละของ segmental sclerosis	12.96 ± 3.06	14.40 ± 3.81	NS
ร้อยละของ total sclerosis	18.53 ± 3.76	28.00 ± 8.91	NS
ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะก่อนการรักษา (กรัม/วัน)	8.34 ± 1.14	6.73 ± 2.17	NS
ซีรัมครีอะตินินก่อนการรักษา (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	1.12 ± 0.12	1.63 ± 0.45	NS
อัตราการขจัดครีอะตินินก่อนการรักษา (มิลลิลิตร/นาที)	87.25 ± 7.70	67.67 ± 14.95	NS
ซีรัมครีอะตินินหลังการรักษา (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	0.85 ± 0.06	0.99 ± 0.09	NS
อัตราการขจัดครีอะตินินหลังการรักษา (มิลลิลิตร/นาที)	107.09 ± 8.15	81.78 ± 10.13	NS
การเปลี่ยนแปลงของซีรัมครีอะตินิน หลังการรักษา (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	-0.27 ± 0.10	-0.64 ± 0.47	NS
การเปลี่ยนแปลงของอัตราการขจัด ครีอะตินินหลังการรักษา (มิลลิลิตร/นาที)	19.85 ± 8.31	14.11 ± 12.33	NS
ร้อยละของ interstitial fibrosis	13.05 ± 2.98	8.00 ± 1.61	NS
ปริมาตรของโกลเมอรูล (µm <sup>3</sup> )	1.97 ± 0.15 × 10 <sup>6</sup>	2.07 ± 0.30 × 10 <sup>6</sup>	NS
ร้อยละของ global decrement	3.98 ± 2.40	8.10 ± 5.81	NS
ร้อยละของ segmental decrement	11.55 ± 2.93	15.57 ± 4.69	NS
ร้อยละของ total decrement	15.53 ± 3.29	23.67 ± 7.20	NS
ร้อยละของ global increment	16.713 ± 3.83	12.37 ± 6.35	NS
ร้อยละของ segmental increment	14.10 ± 2.29	26.81 ± 8.54	NS
ร้อยละของ total increment	30.81 ± 4.87	39.18 ± 8.21	NS

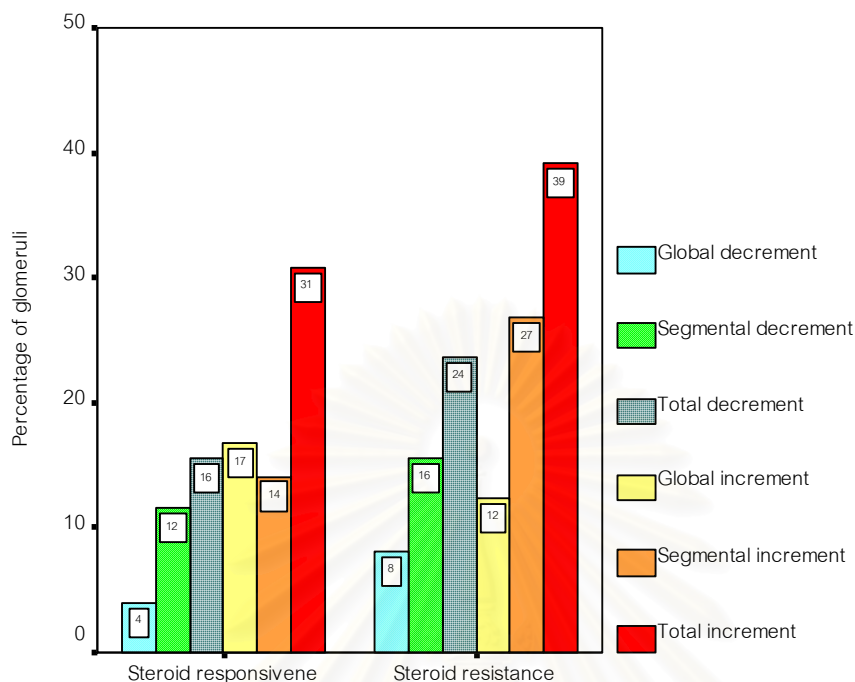
NS = p>0.05



รูปที่ 4.10 แผนภูมิแท่งแสดงร้อยละของโกลเมอรูลุไคที่มีการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF แบบต่างๆ โดยแบ่งตามกลุ่ม complete remission, partial remission และ no remission

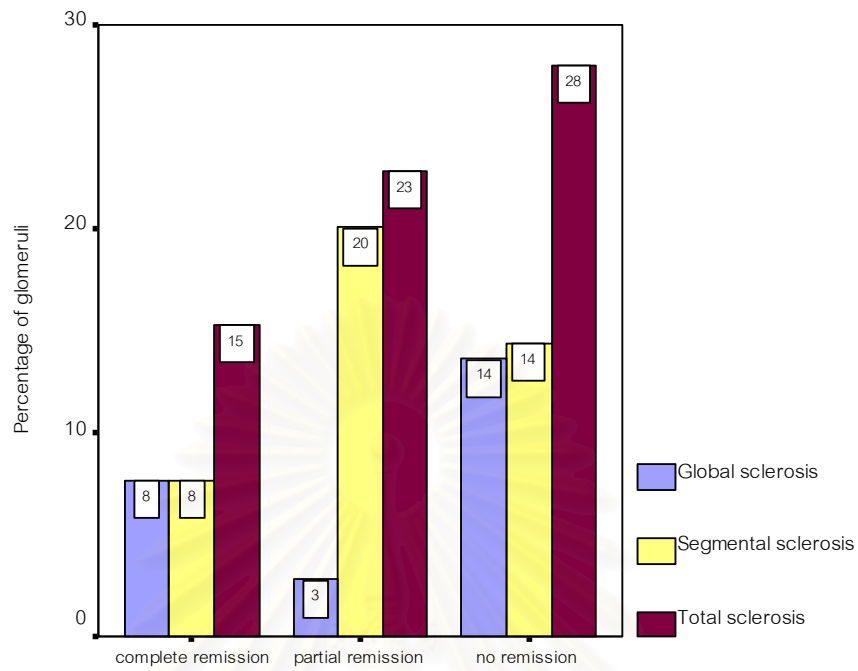


รูปที่ 4.11 แผนภูมิแท่งแสดงร้อยละของโกลเมอรูลุไคที่มีการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF แบบต่างๆ โดยแบ่งตามกลุ่ม complete remission และ non-complete remission (\* p=0.04; \*\* p=0.04)

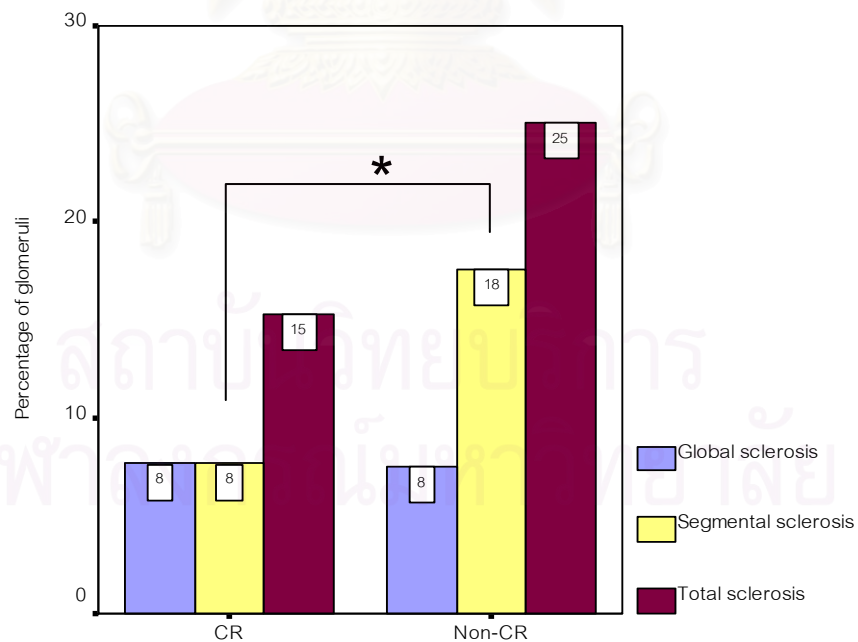


รูปที่ 4.12 แผนภูมิแท่งแสดงร้อยละของโกลเมอรูลไคที่มีการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF แบบต่างๆ โดยแบ่งตามกลุ่ม steroid responsiveness และ steroid resistance

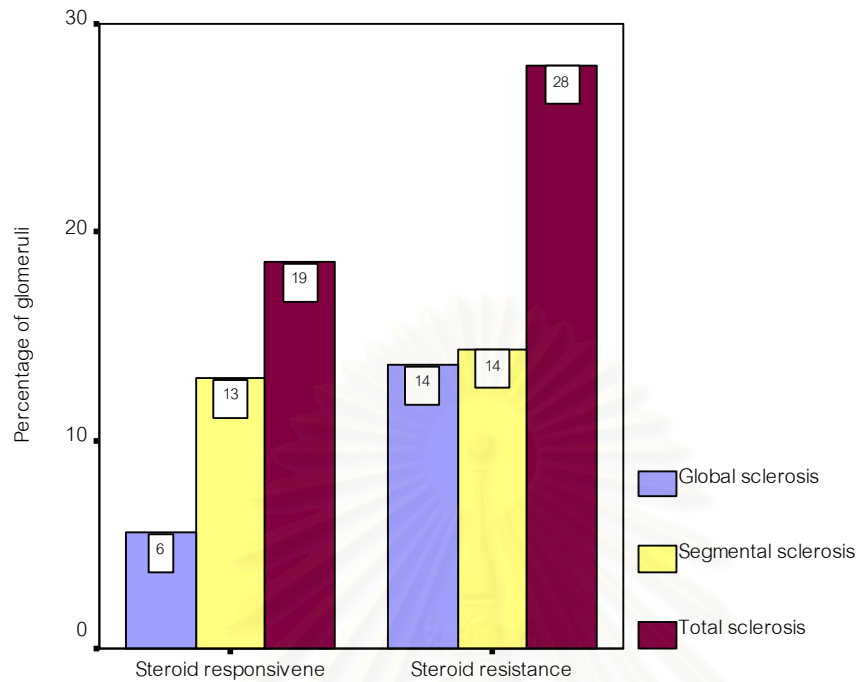
นอกจากนี้พบว่าร้อยละของโกลเมอรูลไคที่มี sclerosis ชนิดต่างๆ ไม่มีความแตกต่างไปในทิศทางเดียวกันทั้ง 3 วิธี ถึงแม้ว่าร้อยละของโกลเมอรูลไคที่มี segmental sclerosis ของกลุ่ม complete remission จะน้อยกว่ากลุ่ม non-complete remission อย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อพิจารณาตามการแบ่งอีก 2 วิธีพบว่าไม่ไปในทิศทางเดียวกัน (ดังแสดงในรูปที่ 4.12-4.14) นอกจากนี้เมื่อพิจารณาจากแผนภูมิดังกล่าวพบว่าร้อยละของโกลเมอรูลไคทั้งหมดที่มี sclerosis มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์ลดลง อย่างไรก็ตามความแตกต่างดังกล่าวไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ



รูปที่ 4.13 แผนภูมิแท่งแสดงร้อยละของโกลเมอรูลไที่มี sclerosis แบบต่างๆ โดยแบ่งตามกลุ่ม complete remission, partial remission และ no remission



รูปที่ 4.14 แผนภูมิแท่งแสดงร้อยละของโกลเมอรูลไที่มี sclerosis แบบต่างๆ โดยแบ่งตามกลุ่ม complete remission และ non-complete remission (\* p=0.04)



รูปที่ 4.15 แผนภูมิแท่งแสดงร้อยละของโกลเมอรูลไคที่มี sclerosis แบบต่างๆ โดยแบ่งตามกลุ่ม steroid responsiveness และ steroid resistance



## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้พบว่า

1. ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละของไกลเมอรูลูไลที่มีการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF แบบต่างๆ ในผู้ป่วย FSGS ชนิดปฐมภูมิ กับระดับโปรตีนในปัสสาวะทั้งก่อนและหลังการรักษา รวมถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับโปรตีนในปัสสาวะภายหลังการรักษาด้วยสเตียรอยด์เป็นระยะเวลา 4 เดือน
2. กลุ่มที่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์ลดลงในผู้ป่วย FSGS ชนิดปฐมภูมิ มีแนวโน้มที่มีร้อยละของไกลเมอรูลูไลที่ติดสี VEGF เพิ่มขึ้นเป็นบางส่วนมากกว่ากลุ่มที่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์เป็นอย่างดี โดยมีความแตกต่างอย่างชัดเจนเมื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่ม complete remission และกลุ่ม non-complete remission
3. ร้อยละของไกลเมอรูลูไลทั้งหมดที่ติดสี VEGF ลดลงในผู้ป่วย FSGS ชนิดปฐมภูมิ มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของ interstitial fibrosis และระดับซีรั่มครีอะตินินที่สูงภายหลังการรักษาด้วยสเตียรอยด์
4. ร้อยละของไกลเมอรูลูไลที่ติดสี VEGF ลดลงเป็นบางส่วนในผู้ป่วย FSGS ชนิดปฐมภูมิ มีความสัมพันธ์กับร้อยละของไกลเมอรูลูไลที่มี segmental sclerosis ที่มากในทิศทางเดียวกัน
6. ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละของไกลเมอรูลูไลที่มีการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF แบบต่างๆ ในผู้ป่วย FSGS ชนิดปฐมภูมิ กับปริมาณของไกลเมอรูลูไล

#### 5.2 อภิปรายผล

เนื่องจากขณะนี้ไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคของ FSGS แต่จากหลักฐานในปัจจุบันเชื่อว่าการบาดเจ็บของเซลล์ podocyte อาจเป็นจุดเริ่มต้นของการเกิดพยาธิสภาพ และเซลล์ podocyte เป็นเซลล์หลักที่มีการสร้าง VEGF ในไกลเมอรูลูไล ดังนั้นเมื่อเซลล์ดังกล่าวมีการบาดเจ็บ เกิดขึ้นการสร้าง VEGF ในไกลเมอรูลูไลย่อมมีการเปลี่ยนแปลงไป อาจเป็นไปในลักษณะที่มีการสร้างลดลงเนื่องจากเซลล์ podocyte มีจำนวนลดลง หรือในทางตรงกันข้ามอาจมีการสร้างที่เพิ่มขึ้น

เนื่องจากเซลล์ podocyte ที่บาดเจ็บหรือเซลล์ส่วนที่ตีพยายามสร้าง VEGF มากขึ้นเพื่อซ่อมแซม glomerular filtration barrier ที่เสียหาย ดังนั้นการแสดงออกของ VEGF ย่อมมีความแตกต่างกันไปในแต่ละโกลเมอรูล ไ้ขึ้นอยู่กับ การตอบสนองต่อการบาดเจ็บและจำนวนเซลล์ podocyte ที่คงเหลือ เนื่องจาก FSGS เป็นโรคที่มีการเปลี่ยนแปลงเริ่มต้นเป็นบางส่วนของโกลเมอรูลและบางหย่อมของไต ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงการติดสีของ VEGF อาจเพิ่มขึ้นหรือลดลง เป็นบางส่วนหรือเกือบทั้งหมดของโกลเมอรูลขึ้นอยู่กับปัจจัยดังกล่าวข้างต้น

หลักฐานต่างๆแสดงถึงความไม่สมดุลของระดับ VEGF ในไตมีผลต่อการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ เช่นการแสดงออกของ VEGF ที่เพิ่มขึ้นในโกลเมอรูลของโรคไตจากเบาหวาน (diabetic nephropathy) หรือการออกฤทธิ์ของ VEGF ที่ลดลงในภาวะ pre-eclampsia เป็นต้น สำหรับ FSGS นั้นปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่มากพอเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของระดับ VEGF ต่อการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ นอกจากนี้ผู้ป่วยร้อยละ 20-40 เท่านั้นที่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ ซึ่งผู้ทำการวิจัยเชื่อว่าการแสดงออกของ VEGF ในโกลเมอรูลอาจมีความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้

ผลการศึกษาพบว่าร้อยละของโกลเมอรูลที่มีการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของ VEGF ไม่ว่าจะเพิ่มขึ้นหรือลดลงไม่มีความสัมพันธ์กับระดับโปรตีนในปัสสาวะทั้งก่อนและหลังการรักษา รวมถึงการเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะภายหลังการรักษาด้วยสเตียรอยด์ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะการศึกษานี้ใช้ตัวแปรเป็นร้อยละของโกลเมอรูลที่มีการเปลี่ยนแปลงการติดสี ไม่ใช่ปริมาตรของโกลเมอรูลที่มีการเปลี่ยนแปลงการติดสีซึ่งอาจมีความสัมพันธ์กับระดับโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า นอกจากนั้นการเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะภายหลังการรักษาอาจไม่ใช่ตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับสภาวะการตอบสนองต่อสเตียรอยด์ของผู้ป่วย อาทิเช่น ผู้ป่วยที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงมากภายหลังการรักษาอาจถูกจัดอยู่ในกลุ่ม partial remission ถ้าปริมาณโปรตีนในปัสสาวะภายหลังการรักษานั้นมากกว่า 300 มิลลิกรัมต่อวัน หรือผู้ป่วยที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะภายหลังการรักษาลดลงน้อยแต่ระดับโปรตีนดังกล่าวน้อยกว่า 300 มิลลิกรัมต่อวันอาจถูกจัดอยู่ในกลุ่ม complete remission เป็นต้น อีกทั้งผู้ป่วยที่ทำการศึกษาได้รับสเตียรอยด์ก่อนทำการเจาะไตถึงร้อยละ 80 ซึ่งบางการศึกษาแสดงถึงสเตียรอยด์อาจมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของ VEGF ในเซลล์ชนิดต่างๆ [70]

อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์ผลการศึกษาโดยแบ่งผู้ป่วยตามการตอบสนองต่อสเตียรอยด์พบว่ากลุ่มที่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์ลดลงมีแนวโน้มที่มีร้อยละของโกลเมอรูลที่ติดสี VEGF บางส่วนเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์เป็นอย่างดี โดยมีความแตกต่างอย่างชัดเจนเมื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่ม complete remission และกลุ่ม non-complete remission ซึ่งผลการศึกษาคั้ง

นี้สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Ostalska-Nowicka และคณะ [71] ที่แสดงถึงโรค nephrotic syndrome ชนิดต่างๆรวมถึง FSGS ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์จะมีการติดสี VEGF ในโกลเมอรูล์เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับไตปกติ เชื่อว่าผลดังกล่าวเกิดจากเซลล์ podocyte ที่มีการบาดเจ็บในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์มีการสร้าง VEGF เพิ่มขึ้นเพื่อซ่อมแซม glomerular filtration barrier ในขณะที่กลุ่มที่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์จะมีการบาดเจ็บของเซลล์ podocyte ลดลงเป็นผลให้มีการสร้าง VEGF ลดลง อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของร้อยละของโกลเมอรูล์ที่ติดสีเพิ่มขึ้นบางส่วนระหว่างกลุ่ม complete remission, partial remission และ no remission อาจเกิดจากจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มไม่มากพอ

นอกจากนั้นผลการศึกษานี้พบว่าร้อยละของโกลเมอรูล์ทั้งหมดที่มีการติดสี VEGF เพิ่มขึ้นไม่มีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกันเมื่อแบ่งตามการตอบสนองต่อสเตียรอยด์ด้วยวิธีต่างๆ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF เกิดขึ้นทั้งหมดของโกลเมอรูล์ไม่ใช่การเปลี่ยนแปลงในระยะเริ่มต้นของ FSGS แต่เป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamics ของไตในเวลาต่อมาตามทฤษฎีของ single nephron ซึ่งการศึกษานี้ทำการเจาะไตในระยะเริ่มแรกของโรคเป็นส่วนมาก ซึ่งปัจจัยที่บ่งชี้คือค่าเฉลี่ยร้อยละของ interstitial fibrosis ของผู้ป่วยที่ทำการศึกษามีค่าเท่ากับ 11.79 ซึ่งทางพยาธิวิทยาถือว่ามีความรุนแรงน้อย ดังนั้นร้อยละของโกลเมอรูล์ทั้งหมดที่มีการติดสี VEGF เพิ่มขึ้นซึ่งรวมถึงจำนวนโกลเมอรูล์ที่มีการติดสีเพิ่มขึ้นเกือบทั้งหมดด้วยจึงไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มต่างๆอย่างชัดเจน

ในการศึกษานี้พบว่าร้อยละของโกลเมอรูล์ที่ติดสี VEGF ลดลงเป็นบางส่วนมีความสัมพันธ์กับร้อยละของโกลเมอรูล์ที่มี segmental sclerosis ที่มากไปในทิศทางเดียวกัน ทั้งนี้เนื่องจากจำนวนเซลล์ podocyte ที่ลดลงในตำแหน่งที่มี segmental sclerosis ของ FSGS ย่อมมีการติดสี VEGF ลดลงเป็นบางส่วนเช่นเดียวกัน แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละของโกลเมอรูล์ที่ติดสี VEGF ลดลงเกือบทั้งหมดกับร้อยละของโกลเมอรูล์ที่เป็น global sclerosis นอกจากนี้การศึกษานี้พบว่าร้อยละของโกลเมอรูล์ที่มี sclerosis ชนิดต่างๆ ไม่มีความแตกต่างไปในทิศทางเดียวกันเมื่อแบ่งตามการตอบสนองต่อสเตียรอยด์ แม้ว่าร้อยละของโกลเมอรูล์ที่มี segmental sclerosis ของกลุ่ม complete remission จะน้อยกว่ากลุ่ม non-complete remission อย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อพิจารณาตามการแบ่งอีก 2 วิธีพบว่าไม่ไปในทิศทางเดียวกัน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆที่พบว่าร้อยละของโกลเมอรูล์ที่มี sclerosis ไม่สามารถพยากรณ์การตอบสนองต่อสเตียรอยด์ได้

ร้อยละของโกลเมอรูล์ทั้งหมดที่มีการติดสี VEGF ลดลงมีความสัมพันธ์กับร้อยละของ interstitial fibrosis ที่มากและระดับครีอะตินินที่สูงภายหลังการรักษา ทั้งนี้เนื่องจากการเกิด interstitial fibrosis ของ FSGS เกิดจาก misdirection flow ของแต่ละโกลเมอรูล์ ดังนั้นร้อยละของ

ไกลเมอรูล์ทั้งหมดที่มีการติดสี VEGF ลดลง ไม่ว่าจะเป็นการติดสีลดลงบางส่วนหรือเกือบทั้งหมด ย่อมแสดงถึงจำนวนไกลเมอรูล์ทั้งหมดที่มีจำนวนเซลล์ podocyte ลดลงซึ่งควรมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของ interstitial fibrosis รวมถึงระดับซีรั่มครีอะตินินที่สูงภายหลังการรักษา โดยระดับซีรั่มครีอะตินินที่สูงก่อนการรักษาน่าจะมีสาเหตุจาก acute tubular necrosis เนื่องจากระดับซีรั่มครีอะตินินไม่ควรลดลงในระยะเวลา 4 เดือนอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงเป็นเหตุให้ effective intravascular volume เพียงพอและไตมีการทำงานที่ดีขึ้นมากกว่าเป็นผลของสเตียรอยด์ที่มีต่อไกลเมอรูล์ ดังนั้นร้อยละของไกลเมอรูล์ทั้งหมดที่มีการติดสี VEGF ลดลงไม่ควรมีความสัมพันธ์กับระดับซีรั่มครีอะตินินก่อนการรักษา

นอกจากนั้นการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละของไกลเมอรูล์ที่มีการเปลี่ยนแปลงการติดสี VEGF แบบต่างๆกับปริมาตรของไกลเมอรูล์ ซึ่งผู้ทำการวิจัยคาดว่าร้อยละของไกลเมอรูล์ที่มีการติดสี VEGF เพิ่มขึ้นน่าจะมีความสัมพันธ์กับปริมาตรของไกลเมอรูล์ในทิศทางเดียวกัน เนื่องจากไกลเมอรูล์ที่มีการบาดเจ็บของเซลล์ podocyte จะมีการสร้าง VEGF เพิ่มขึ้นเพื่อรักษาสภาพ glomerular filtration barrier ดังนั้นถ้ามีการสร้าง VEGF เพิ่มขึ้นย่อมมีการ proliferation ของเซลล์ endothelium และเซลล์ podocyte มากขึ้นเป็นเหตุให้ไกลเมอรูล์มีขนาดใหญ่ขึ้น แต่อย่างไรก็ตามถ้า VEGF มีปริมาณมากเกินไปอาจเป็นเหตุให้เกิดภาวะ collapsing FSGS ได้ ดังเช่น HIVAN

โดยสรุปแล้วการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์ลดลงมีแนวโน้มที่มีร้อยละของไกลเมอรูล์ที่ติดสี VEGF เป็นบางส่วนเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่มีการตอบสนองต่อสเตียรอยด์เป็นอย่างดี ซึ่งผลดังกล่าวอาจนำมาใช้พยากรณ์การรักษาด้วยสเตียรอยด์ในผู้ป่วย FSGS ชนิดปฐมภูมิ เนื่องจากการศึกษาในปัจจุบันไม่พบปัจจัยใดๆที่สามารถพยากรณ์การรักษาดังกล่าวได้ และเป็นที่ทราบอย่างดีว่าสเตียรอยด์มีผลข้างเคียงต่างๆอย่างมากและจำเป็นต้องให้เป็นระยะเวลานานก่อนที่ตัดสินว่าผู้ป่วยจะดื้อต่อการรักษาหรือไม่ ดังนั้นผลการศึกษานี้ถ้ามีการวิจัยเพิ่มเติมต่อไป อาจทำให้แพทย์ที่ทำการรักษาตัดสินใจในการใช้สเตียรอยด์ง่ายขึ้น ในขณะที่ร้อยละของไกลเมอรูล์ทั้งหมดที่ติดสี VEGF ลดลงมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของ interstitial fibrosis และระดับซีรั่มครีอะตินินที่สูงภายหลังการรักษาอาจนำมาใช้พยากรณ์ผลการทำงานของไตในผู้ป่วย FSGS ชนิดปฐมภูมิได้เช่นกัน

### 5.3 ข้อเสนอแนะ

1. ควรทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีจำนวนมากขึ้นเพื่อยืนยันผลการศึกษาค้างนี้ โดยเพิ่มจำนวนของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม (complete remission, partial remission และ no remission) ให้มากขึ้น และมีจำนวนใกล้เคียงกันเพื่อประเมินความแตกต่างของปัจจัยต่างๆ ได้ชัดเจนขึ้น โดยเฉพาะตัวแปรสำคัญคือการติดสี VEGF รวมถึงการศึกษาค้างต่อไปควรทำการเจาะไตก่อนให้การรักษาเพื่อหลีกเลี่ยงผลของสเตียรอยด์ต่อการแสดงออกของ VEGF ในโกลเมอรูล

2. การศึกษาเกี่ยวกับการแสดงออกของ VEGF ในโกลเมอรูล อาจต้องวิเคราะห์เป็น *in situ* hybridization เพื่อความถูกต้องของข้อมูลมากขึ้น

3. ควรมีการศึกษากลไกการบาดเจ็บของเซลล์ podocyte เพิ่มเติมเนื่องจากเป็นกลไกการเกิดโรคที่สำคัญของ FSGS และอาจเป็นสิ่งที่นำมาอธิบายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ รวมถึงการป้องกันการเกิดโรคและวิธีการรักษาด้วยยาชนิดอื่น

4. ควรมีการศึกษาถึงการแสดงออกของ VEGF ใน nephrotic syndrome ชนิดต่างๆ ทั้งที่ตอบสนองและดื้อต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ เพื่อนำมาอธิบายผลของการรักษาและใช้พยากรณ์โรคต่อไป

## รายการอ้างอิง

1. Kriz W, Gretz N, Lemley KV. Progression of glomerular disease: Is the podocyte the culprit ? **Kidney Int** 1998; 54: 687-97.
2. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. **Semin Nephrol** 2003; 23: 117-34.
3. Kang DH, Johnson RJ. Vascular endothelial growth factor: a new player in the pathogenesis of renal fibrosis. **Curr Opin Nephrol Hypertens** 2003; 12: 43-9.
4. Kriz W. The pathogenesis of 'classic' focal segmental glomerulosclerosis-lessons from rat models. **Nephrol Dial Transplant** 2003; 18 suppl 6: vi39-vi44.
5. Korbet SM. Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. **Semin Nephrol** 2003; 23: 219-28.
6. Franceschini N, Hogan SL, Falk RJ. Primum non nocere: Should adults with idiopathic FSGS receive steroids? **Semin Nephrol** 2003; 23: 229-33.
7. Eremina V, Quaggin SE. The role of VEGF-A in glomerular development and function. **Curr Opin Nephrol Hypertens** 2004; 13: 9-15.
8. Schrijvers BF, Flyvbjerg A, De Zeeuw D. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. **Kidney Int** 2004; 65: 2003-17.
9. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. **Kidney Int** 1999; 56: 794-814.
10. Kang DH, Joly AH, Oh S, Hugo C, Kerjaschki D. Impaired angiogenesis in the remnant kidney model: I. potential role of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1. **J Am Soc Nephrol** 2001; 12: 1434-47.
11. Eremina V, Sood M, Haigh J. Glomerular-specific alterations of VEGF- A expression lead to distinct congenital and acquired renal disease. **J Clin Invest** 2003; 111: 707-16.
12. Shulman K, Rosen S, Tognazzi K. Expression of vascular permeability factor (VPF/VEGF) is altered in many glomerular diseases. **J Am Soc Nephrol** 1996; 7: 661-6.

13. Noguchi K, Yoshikawa N, Ito-Kariya S. Activated mesangial cells produce vascular permeability factor in early-stage mesangial proliferative glomerulonephritis. **J Am Soc Nephrol** 1998; 9: 1815-25.
14. Hikaru S, Yuki H, David C. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor1 (sFlt-1) induces proteinuria. **J Biol Chem** 2003; 278: 12605-8.
15. Abbate M, Remuzzi G. Proteinuria as a mediator of tubulointerstitial injury. **Kidney blood Press Res** 1999; 22: 26-36.
16. Dixon R, Brunskill NJ. Activation of mitogenic pathways by albumin in kidney proximal tubule epithelial cells: Implications for the pathophysiology of proteinuric states. **J Am Soc Nephrol** 2000; 10: 1487-97.
17. Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH. Changing patterns of glomerular diseases in adults. **Am J Kidney Dis** 2000; 35: 878-83.
18. Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. **Kidney Int** 1999; 55: 1885-90.
19. Kitiyakara C, Kopp JB, Eggers P. Trends in the epidemiology of focal segmental glomerulosclerosis. **Semin Nephrol** 2003; 23: 172-82.
20. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. **Kidney Int** 1994; 46: 1223-41.
21. Rennke H, Klein PS. Pathogenesis and significance of non-primary focal and segmental glomerulosclerosis. **Am J Kidney Dis** 1989; 13: 443-55.
22. D'Agati V, Fogo AB, Brujin JA, Jenette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: A working proposal. **Am J Kidney Dis** 2004; 43: 368-82.
23. Korbet SM. Primary focal segmental glomerulosclerosis. **J Am Soc Nephrol** 1998; 9: 1333-40.
24. Schwartz MM, Korbet SM. Primary focal segmental glomerulosclerosis: Pathology, histologic variants, and pathogenesis. **Am J Kidney Dis** 1993; 22: 874-83.
25. Schwartz MM, Korbet SM, Rydel JJ. Primary focal segmental glomerular sclerosis in adults: Prognostic value of histologic variants. **Am J Kidney Dis** 1995; 25: 845-52.

26. Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerular sclerosis: The cellular lesion. **Kidney Int** 1985; 28: 968-74.
27. Beaman M, Howie AJ, Hardwicke J. The glomerular tip lesion; a steroid responsive nephrotic syndrome. **Clin Nephrol** 1987; 27: 217-21.
28. Hogan-Moulton A, Hogan S, Falk R. Glomerular tip lesion: Clinical features, response to corticosteroids and comparison to FSGS. **J Am Soc Nephrol** 1997; 8: 87A.
29. Vareli A, Barisoni L, Appel GB. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: A clinico-pathologic study. **Kidney Int** 1996; 50: 1734-46.
30. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following high dose pamidronate. **J Am Soc Nephrol** 2001; 12: 1164-72.
31. Moudgil A, Nast CC, Bagga A. Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy. **Kidney Int** 2001; 59: 2126-33.
32. Li RM, Branton MH, Tanawattanacharoen S. Molecular identification of SV 40 infection in human subjects and possible association with kidney disease. **J Am Soc Nephrol** 2002; 13: 2320-30.
33. Greenberg A, Bastacky SL, Iqbal A. Focal segmental glomerulosclerosis associated with nephrotic syndrome in cholesterol embolization: Clinicopathologic correlations. **Am J Kidney Dis** 1997; 29: 334-44.
34. Kretzler M, Koepfen-Hagemann I, Kriz W. Podocyte damage is a critical step in the development of glomerulosclerosis in the uninephrectomized desoxycorticosterone rat. **Virchows Arch A Path Anat Histol** 1994; 425: 181-93.
35. Nagata M, Schärer K, Kriz W. Glomerular damage after uninephrectomy in young rats. I. Hypertrophy and distortion of capillary architecture. **Kidney Int** 1992; 42: 136-147.
36. Nagata M, Kriz W. Glomerular damage after uninephrectomy in young rats. II. Mechanical stress on podocytes as a pathway to sclerosis. **Kidney Int** 1992; 42: 148-160.
37. Kriz W, Hähnel B, Rösener S, Elger M. Long-term treatment of rats with FGF-2 results in focal segmental glomerulosclerosis. **Kidney Int** 1995; 48: 1435-50.



38. Shirato I, Hosser H, Kimura K. The development of focal segmental glomerulosclerosis in Masugi nephritis is based on progressive podocyte damage. *Virchows Arch* 1996; 429: 255-73.
39. Kriz W, Hosser H, Hähnel B, Simons JL, Provoost AP. Development of vascular pole associated glomerulosclerosis in the Fawn-hooded rat. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 381-96.
40. Floege J, Hackmann B, Kliem V. Age-related glomerulosclerosis and interstitial fibrosis in Milan normotensive rats: a podocyte disease. *Kidney Int* 1997; 51: 230-43.
41. Kriz W, Hähnel B, Hosser H. Pathways to recovery and loss of nephrons in anti-Thy-1-nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1904-26.
42. Gassler N, Elger M, Kränzlin B. Podocyte injury underlies the progression of focal segmental glomerulosclerosis in the *fa/fa* Zucker rat. *Kidney Int* 2001; 60: 106-16.
43. Kriz W. The pathogenesis of 'classic' focal segmental glomerulosclerosis-lessons from rat models. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (suppl 6): vi39-vi44.
44. Kriz W, Gretz N, Lemley KV. Progression of glomerular diseases: Is the podocyte the culprit? *Kidney Int* 1998; 54: 687-97.
45. Griffin SV, Petermann AT, Durvasula RV, Shankland SJ. Podocyte proliferation and differentiation in glomerular disease: role of cell-cycle regulatory proteins. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (suppl 6); vi8-vi13.
46. Kriz W, Hartmann I, Hosser H. Tracer studies in the rat demonstrate misdirected filtration and peritubular filtrate spreading with segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 496-506.
47. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-1509.
48. Praga M, Morales E, Herrero JC. Absence of hypoalbuminemia despite massive โปรตีนในปัสสาวะ in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 52-8.
49. Rydell JJ, Korbet SM, Borok RZ. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: Presentation, course and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 534-42.

50. Korbet SM, Schwartz MM. Primary focal segmental glomerulosclerosis: A treatable lesion with variable outcomes. **Nephrology** 2001; 6: 47-56.
51. Praga M, Hernández E, Montoyo C. Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. **Am J Kidney Dis** 1992; 20: 240-8.
52. Stiles KP, Abbott KC, Welch PG. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and steroid therapy on proteinuria in FSGS: A retrospective study in a single clinic. **Clin Nephrol** 2001; 56: 89-95.
53. International Study of Kidney Disease in Children: The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisolone. **J Pediatr** 1981; 98: 561-4.
54. Cattran Dc, Rao P. Longterm outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. **Am J Kidney Dis** 1998; 32: 72-9.
55. Pei Y, Cattran D, Delmore T. Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. **Am J Med** 1987; 82: 938-44.
56. Ponticelli C, Villa M, Banfi G. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? **Am J Kidney Dis** 1999; 34: 618-25.
57. Nagai R, Cattran DC, Pei Y. Steroid therapy and prognosis of focal segmental glomerulosclerosis in the elderly. **Clin Nephrol** 1994; 42: 18-21.
58. Bolton WK, Atuk NO, Sturgil BC. Therapy of the idiopathic nephritic syndrome with alternate day steroid. **Am J Med** 1977; 62: 60-70.
59. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. **FASEB** 1999; 13: 9-22.
60. Foster RR, Hole R, Anderson K. Functional evidence that vascular endothelial growth factor may act as an autocrine factor on human podocytes. **Am J Physiol Renal Physiol** 2003; 284: F1263-F1273.
61. Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. **Nature** 1996; 380: 439-42.

62. Kitamoto Y, Tokunaga H, Tomita K. Vascular endothelial growth factor is an essential molecule for mouse kidney development: glomerulogenesis and nephrogenesis. **J Clin Invest** 1997; 99: 2351-7.
63. Garber HP, Hillan KJ, Ryan AM. VEGF is required for growth and survival in neonatal mice. **Development** 1999; 126: 1149-59.
64. Maynard SE, Min JY, Merchan J. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension and proteinuria in preeclampsia. **J Clin Invest** 2003; 111: 649-58.
65. Ganju RK, Munshi N, Nair BC. Human immunodeficiency virus tat modulates the Klf-1/KDR receptor, mitogen-activated protein kinases, and components of focal adhesion in Kaposi's sarcoma cells. **J Virol** 1998; 72: 6131-7.
66. de Vriese AS, Tilton RG, Elger M. Antibodies against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes. **J Am Soc Nephrol** 2001; 12: 993-1000.
67. Yang B, Cross DF, Ollerenshaw M. Polymorphisms of the vascular endothelial growth factor and susceptibility to diabetic microvascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus. **J Diabetes Complications** 2003; 17: 1-6.
68. Mattot V, Moons L, Lupu F. Loss of the VEGF (164) and VEGF (188) isoforms impairs postnatal glomerular angiogenesis and renal arteriogenesis in mice. **J Am Soc Nephrol** 2002; 13: 1548-60.
69. Datta K, Li J, Karumanchi SA, Wang E, Rondeau E, Mukhopadhyay D. Regulation of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF-A) expression in podocytes. **Kidney Int** 2004; 66: 1471-8.
70. Iwai A, Fujii Y, Kawakami S, Takazawa R. Down-regulation of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma cells by glucocorticoids. **Mol. Cell. Endocrinol.** 2004; 226: 11-7.
71. Ostalska-Nowicka D, Zachwieja J, Nowicki M, Kaczmarek E. Vascular endothelial growth factor (VEGF-C1)-dependent inflammatory response of podocyte in nephrotic syndrome glomerulopathies in children: an immunohistochemical approach. **Histopathology** 2005; 46: 176-83.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### แบบบันทึกการเก็บข้อมูล (record form)

ID No.....

Sex..... Age..... BW.....

Date of biopsy..... HN..... Patho No.....

#### Underlying disease

- Infection..... HIV  HBV  HCV  others.....(identify)  
 Drug or substance abuse.....  smoking  alcohol  others..... (identify)  
 DM  
 Congenital heart disease  
 KUB abnormalities.....  
 stone  Hx of trauma  congenital  others..... (identify)  
 Autoimmune disease.....  SLE  others..... (identify)  
 Previous glomerular disease.....  FSGS  others..... (identify)  
 Malignancy.....  solid..... (identify)  hematologic..... (identify)  
 Other..... (identify)

#### Lab

Parameters	Before Rx	After Rx	After-Before	Status remission
Urine protein (g/d)				
Serum creatinine (mg/dl)				
CCr (ml/min)				

#### Treatment

Medications	Type	Start date	Dose (mg)	Duration (mo)
Steroid				
ACEI				
Statin				
Immunosuppressive drug				

#### Pathological report

Pathological diagnosis..... Type.....

Total glom number.....Global sclerosis.....Segmental sclerosis.....

การติดสี VEGF ใน โกลเมอรูล์  0  1+  2+  3+  4+

Glomerular volume..... Interstitial fibrosis .....%

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นพ.ทองเกียรติ หลิวสุวรรณ จบการศึกษาแพทยศาสตรบัณฑิตจากคณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีพุทธศักราช 2541

เข้าทำงานในตำแหน่งนายแพทย์ที่โรงพยาบาลบุรีรัมย์ จังหวัดบุรีรัมย์ ระหว่างปีพุทธศักราช  
2541-2542 โรงพยาบาลพุทไธสง จังหวัดบุรีรัมย์ ระหว่างปีพุทธศักราช 2542-2544

เข้าฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์  
มหาวิทยาลัย เมื่อปีพุทธศักราช 2545-2547 และได้รับวุฒิปริญญาวิทยาศาตร์ทั่วไปเมื่อปี  
พุทธศักราช 2547

ปัจจุบันเป็นแพทย์ประจำบ้านต่อ ยอดสาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะ  
แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตั้งแต่ปีพุทธศักราช 2547 จนถึงปัจจุบัน



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย