



สารอนุมูลเสรีชนิดปรกติ หลอดเลือด ไตหดตัว และการทำลายไต*

นริสา ฟูตระกูล
ปิยะรัตน์ โตสุขโขวงศ์
ยุวดี วลัยพงษ์พิจิตต
นำดี ทิพย์ปรักมาศ
สกลิต สิริสิงห์
กัตินีย์ พานิชกุล
ปรีดาพรรณ ชัยสุริยะ
สุทธิลักษณ์ ปทุมราช
ประสิทธิ์ ฟูตระกูล**

** ราชบัณฑิต สำนักวิทยาศาสตร์

ราชบัณฑิตยสถาน

การเสียสมดุลระหว่างสารอนุมูลเสรีและสารต้านอนุมูลเสรี ทำให้การทำงานของเซลล์บุผิวในหลอดเลือดผิดปกติ และหลอดเลือดไตหดตัวผิดปกติ, เกิดภาวะเลือดเลี้ยงไตพร่อง ทำให้เนื้อไตถูกทำลาย. ความผิดปกติดังกล่าวสามารถแก้ไขได้ด้วยการใช้สารต้านอนุมูลเสรี และสารออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือด. การทำงานของไตที่ดีขึ้นพร้อมกับการเพิ่มปริมาณเลือดไปเลี้ยงไตเป็นข้อสนับสนุนว่าภาวะเลือดเลี้ยงไตพร่องเป็นกลไกสำคัญที่ทำให้ไตตาย.

คำสำคัญ : สารอนุมูลเสรี, สารต้านอนุมูลเสรี, ภาวะหลอดเลือดไตหดตัว, การทำลายไต

ปัญหาไตล้มเหลวเรื้อรังยังคงเป็นศูนย์รวมของความสนใจของแพทย์. จำนวนผู้ป่วยโรคไตล้มเหลวเรื้อรังที่เพิ่มจำนวนอย่างต่อเนื่องเป็นดัชนีบ่งชี้ว่าวิธีการรักษาในปัจจุบันยังคงคลาดเคลื่อนจากเป้าหมายสำคัญของกลไกการทำลายไต ซึ่งมีกลไกหลักอยู่ ๒ อย่าง คือ (๑) กลไกที่

เกิดจากการไหลเวียนเลือดที่ไปเลี้ยงไต, และ (๒) กลไกที่เกี่ยวกับหลอดเลือดอาทิ ภูมิคุ้มกัน^{๑,๒}. ความสนใจในเรื่องภูมิคุ้มกันในปัจจุบันได้ลดลงเนื่องจากการรักษาที่ซับซ้อนภูมิคุ้มกันไม่สามารถป้องกันการทำลายไตได้. ในขณะเดียวกันการรักษาป้องกันด้วยยาที่เกี่ยวข้องกับการไหลเวียนเลือด

ได้รับความนิยมนำมาใช้ เนื่องจากพบว่ามีความสัมพันธ์กับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและสามารถชะลอการตายของเนื้อไตได้. บทความนี้เสนอข้อมูลรวบรวมที่สนับสนุนกลไกการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงไตที่เกิดบกพร่องเนื่องจากการหดตัวอย่างรุนแรงของหลอดเลือดไตทำให้เกิดการตายของเนื้อไตขึ้น.

การควบคุมกำกับการไหลของเลือดที่ไปเลี้ยงไต

การไหลของเลือดในหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงไตขึ้นอยู่กับการทำงานของเซลล์บุผิวในหลอดเลือด (endothelial cell) ของไต. ในสภาวะปรกติเซลล์บุผิวในหลอดเลือดของไตจะทำหน้าที่สร้างประจุไฟฟ้าลบที่ผิวของเซลล์เพื่อป้องกันการแข็งตัวของสารที่ทำให้เลือดแข็งตัวที่อยู่ในเลือด, และ (๒) สร้างสารขยายหลอดเลือด ซึ่งออกฤทธิ์ปรับปริมาณเลือดที่ไหลสู่ไตตามต้องการ^๓.

* บรรยายในการประชุมสำนักวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตยสถาน เมื่อวันที่ ๓ ตุลาคม พ.ศ. ๒๕๕๔

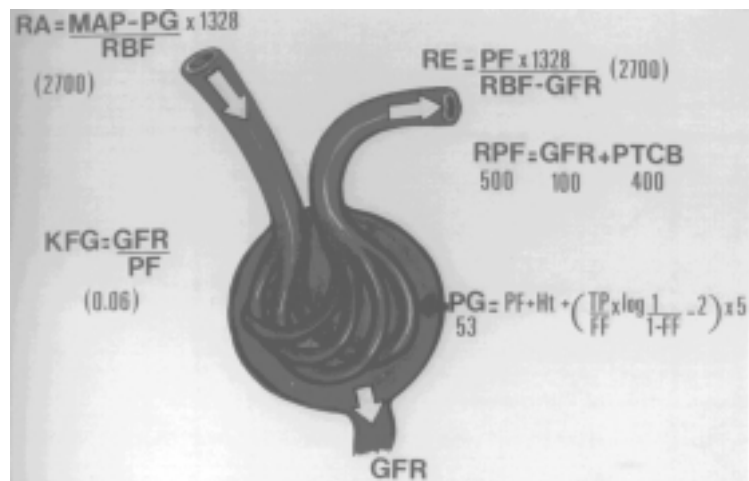


เพราะฉะนั้นปริมาณเลือดที่เลี้ยงไตในคนปกติจึงเป็นเครื่องบ่งชี้ว่าเซลล์บุผิวในหลอดเลือดทำงานปกติ. การศึกษาในคนเพื่อวัดการทำงานของเซลล์บุผิวในหลอดเลือดโดยตรงไม่สามารถกระทำได้ จึงอาศัยการวัดปริมาณเลือดเลี้ยงไต (intrarenal hemodynamic study) ในเชิงปฏิบัติการเป็นการวัดสมรรถนะการทำงานของเซลล์บุผิวในหลอดเลือดทางอ้อม.

ในคนปกติ การวัดปริมาณเลือดเลี้ยงไตกระทำโดยฉีดสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-๑๓๑ ไปจับกับสารฮิปพิวแรนที่ถูกขับออกทางไตในปริมาณที่ใกล้เคียงกับพลาสมาที่ไหลผ่านไต. ค่าที่วัดได้จึงเป็นอัตราการไหลของพลาสมาสู่ไต^๓. ค่าปกติของพลาสมาไหลสู่ไตทั้ง ๒ ข้าง อยู่ในระดับนาที่ละ ๕๐๐-๖๐๐ มิลลิลิตร/๑.๗๓ ตารางเมตร. อัตราการไหลของพลาสมาสู่ไตนาที่ละ ๕๐๐-๖๐๐ มิลลิลิตร/๑.๗๓ ตารางเมตรนี้จะไปเลี้ยงไต ๒ ส่วน คือ (๑) ส่วนที่ทำหน้าที่กรองสาร (โกลเมอรูลัส) ในอัตราการไหลผ่านของพลาสมานาที่ละ ๑๒๐ มิลลิลิตร/๑.๗๓ ตารางเมตร ที่จะถูกกรองผ่านออกมาทางปัสสาวะ. อัตรากรองพลาสมาทางโกลเมอรูลัสสามารถวัดได้โดยการฉีดสารกัมมันตรังสี ^{๙๙m}Tc (เทคนิคซีเอ็ม-๙๙ เอ็ม) ที่จับกับกรดไตเอธิลีนไทรเอมีนเพนตะแอตติค (DTPA) เข้าไปในหลอดเลือดดำของผู้ป่วย. สารนี้จะถูกกรองออกมาทางโกลเมอรูลัสเท่านั้น. (๒) ปริมาณพลาสมาที่เหลือจะไหลผ่านโกลเมอรูลัสออกไปกลายเป็นการไหลเวียนในหลอดเลือดฝอยรอบท่อไต

(peritubular capillary flow) เพื่อเลี้ยงเนื้อไตส่วนใหญ่ที่อินเตอร์สติเทียมของท่อไต ซึ่งประกอบด้วยท่อไตจำนวนมากที่ทำหน้าที่สำคัญในการดูดกลับสารที่เป็นประโยชน์ต่อร่างกาย, การควบคุมภาวะกรดและด่าง, การควบคุมปริมาณน้ำ และการควบคุมปริมาณแร่ธาตุต่างๆในร่างกาย อาทิ สารแคลเซียม, ฟอสเฟต และกรดยูริก เป็นต้น. ในคนปกติการไหลเวียนพลาสมาเข้าออกโกลเมอรูลัสได้สะดวก เนื่องจากแรงดันที่ผนังหลอดเลือดขาเข้าโกลเมอรูลัส (afferent arteriole) และออกจากโกลเมอรูลัส (efferent arteriole) อยู่ในระดับต่ำเท่ากัน. ปริมาณพลาสมาที่ไหลเข้าและออกโกลเมอรูลัสที่สมดุลกันนี้ ทำให้ระดับความดันภายในหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัสอยู่ ประมาณ ๕๓ มิลลิเมตรปรอท ซึ่งเป็นผลดีต่อไต (รูปที่ ๑).

รูปที่ ๑
ผังแสดงทางไหลเวียนเลือดเลี้ยงไตในคนปกติ



ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเลือดหรือพลาสมาที่เลี้ยงไตกับการทำงานและโครงสร้างของไต

การศึกษาปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไตในผู้ป่วยโรคไตกลุ่มต่างๆ ที่มีขนาดความรุนแรงแตกต่างกัน พบปรากฏการณ์ที่น่าสนใจที่ไม่เคยกล่าวถึงมาก่อนคือ ผู้ป่วยโรคไตที่มีปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไตปกติหรือลดลงเล็กน้อยชั่วคราวจะมีโครงสร้างและการทำงานของไตปกติ ไม่พบมีการตายของเนื้อไตเกิดขึ้น อาทิ ผู้ป่วยโรคไตไม่รุนแรง เช่น ไตอักเสบปัจจุบัน, ภาวะไตเสื่อมสภาพที่มีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย; ในทำนองตรงข้าม ผู้ป่วยที่โรคมีอาการรุนแรงมักพบว่า ปริมาณเลือดที่เลี้ยงไตล้วนพร่องมากทั้งสิ้น และปริมาณเลือดพร่องนี้สัมพันธ์ในลักษณะผกผันกับอัตราการตายของเนื้อไต, กล่าวคือ ผู้ป่วยโรคไตที่มีปริมาณเลือด

พร่องต่ำหรือปานกลาง ที่เป็นอยู่นาน จะมีอัตราตายของไตในระดับต่ำ แต่ผู้ป่วยที่มีปริมาณเลือดพร่องรุนแรงมากขึ้นเท่าไรจะมีอัตราตายของเนื้อไตเพิ่มขึ้นเท่านั้น. นอกจากนี้ การศึกษาในผู้ป่วยโรคไตอย่างต่อเนื่อง เป็นเครื่องยืนยันว่าปริมาณเลือดที่เลี้ยงไตเมื่อพร่องมีบทบาทสำคัญในการทำลายเนื้อไต^๕.

ภาวะเลือดเลี้ยงไตพร่องเป็นดัชนีบ่งชี้ว่าการทำงานของเซลล์บุผิวในหลอดเลือดผิดปกติ โดยเซลล์บุผิวในหลอดเลือดแทนที่จะหลั่งสารขยายหลอดเลือดกลับหลังสารออกฤทธิ์หดหลอดเลือดแทน. สารดังกล่าวทำให้หลอดเลือดออกจากโกลเมอรูลัสมีการหดตัวมากกว่าที่หลอดเลือดเข้าโกลเมอรูลัส จึงทำให้เกิดการคั่งเลือด

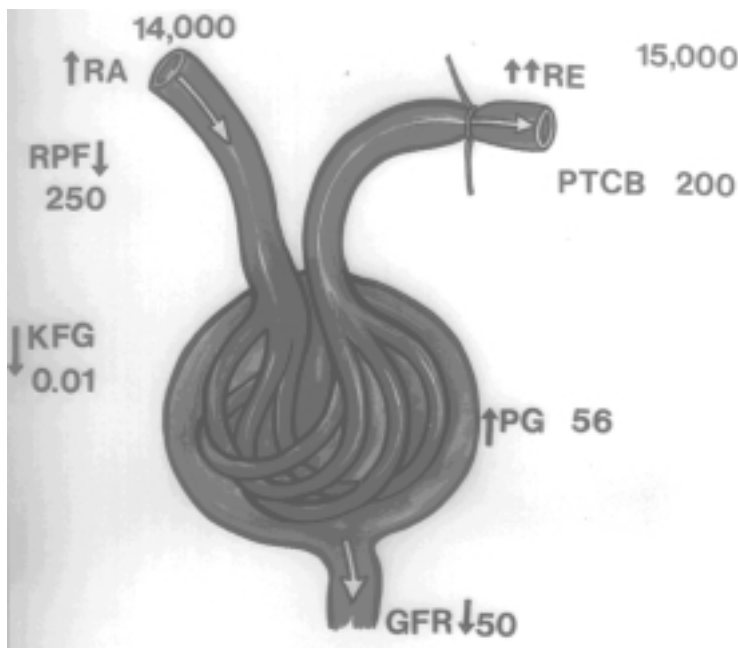
ในหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัส. การคั่งของเลือดดังกล่าวทำให้ความดันภายในหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัสสูงขึ้น ซึ่งเป็นกลไกสำคัญอันหนึ่งที่ทำให้เกิดการตายของเนื้อไต. นอกจากนี้ การหดของผนังหลอดเลือดที่ออกจากโกลเมอรูลัส ยังทำให้ปริมาณเลือดในหลอดเลือดฝอยที่เลี้ยงไตส่วนรอบท่อไตลดลง ส่งผลกระทบโดยตรงต่ออินเตออร์สติเทียมของท่อไต ทำให้ไตส่วนนี้ขาดเลือดไปเลี้ยง (รูปที่ ๒). ภาวะหลอดเลือดไตที่ออกจากโกลเมอรูลัสที่หดตัวผิดปกตินี้ สัมพันธ์ในลักษณะผกผันกับการตายของเนื้อไตส่วนอินเตออร์สติเทียมของท่อไต ซึ่งเป็นองค์ประกอบส่วนใหญ่ของไต, นั่นคือ ปริมาณการไหลของเลือดจากหลอดเลือดฝอย

รอบท่อไตยิ่งลดน้อยลงเท่าไร อัตราตายของเนื้อไตส่วนอินเตออร์สติเทียมของท่อไตก็ยิ่งเพิ่มมากขึ้นเท่านั้น.

สารพิษในเลือดกับการตายของเซลล์บุผิวหลอดเลือดในห้องทดลอง

ภาวะหลอดเลือดไตหดตัวผิดปกติ เป็นข้อบ่งชี้ว่าการทำงานของเซลล์บุผิวในหลอดเลือดผิดปกติ (glomerular endothelial dysfunction) ทำให้ปริมาณเลือดไปเลี้ยงไตลดลง. การศึกษาอย่างต่อเนื่องยังพบว่าปริมาณเลือดเลี้ยงไตจะลดลงอย่างต่อเนื่อง เมื่อความรุนแรงของโรคไตรุนแรงขึ้น. ความผิดปกติดังกล่าวได้ทำให้เกิดเป็นข้อสงสัยว่าน่าจะมีความผิดปกติในเลือดหรือพลาสมาของผู้ป่วยโรคไตดังกล่าวที่เป็นตัวการสำคัญทำให้การทำงานของเซลล์บุผิวในหลอดเลือดผิดปกติ. ข้อสงสัยดังกล่าวได้นำมาซึ่งการทดลองในห้องปฏิบัติการ โดยนำพลาสมาของผู้ป่วยใส่ลงในหลอดเพาะเซลล์บุผิวในหลอดเลือด แล้วดูอัตราการเป็นพิษต่อเซลล์บุ (endothelial cytotoxicity) เปรียบเทียบกับพลาสมาของคนปกติ, พบว่าพลาสมาของผู้ป่วยโรคไตชนิดไม่รุนแรงสามารถทำลายเซลล์ได้ร้อยละ ๑๘ ± ๙ เมื่อเทียบกับพลาสมาของคนปกติที่ทำลายเซลล์ได้ร้อยละ ๑.๘ ± ๐.๘ และพลาสมาของผู้ป่วยโรคไตชนิดรุนแรงสามารถทำลายเซลล์ได้ถึงร้อยละ ๔๐ ± ๙ เป็นข้อยืนยันว่าพลาสมาหรือเลือดของผู้ป่วยไตมีสารพิษที่สามารถทำลาย

รูปที่ ๒
แสดงภาวะเลือดเลี้ยงไตในผู้ป่วยโรคไต





เซลล์บุผิวหลอดเลือดได้ตามสัดส่วน ความรุนแรงของโรคไตนั้น^๕.

การศึกษาสารพิษในพลาสมาของผู้ป่วยต่อเซลล์บุผิวในหลอดเลือดในหลอดเลือดทดลอง พบว่าสัมพันธ์กับการศึกษาการทำงานของเซลล์บุผิวในหลอดเลือดของไตในตัวผู้ป่วย ด้วยวิธีการวัดปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไตซึ่งเป็นการชี้บ่งการทำงานของเซลล์บุผิวในหลอดเลือดไตในตัวผู้ป่วยทางอ้อม. ปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไตใน ผู้ป่วยโรคไตชนิดไม่รุนแรงมีการพร่องลงเล็กน้อย (นาทีละ 4.91 ± 0.71 มิลลิลิตร/๑.๗๓ ตารางเมตร) เมื่อเทียบกับคนปกติ นาทีละ 5.58 ± 0.80 มิลลิลิตร/๑.๗๓ ตารางเมตร และปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไตในผู้ป่วย โรคไตชนิดรุนแรงมีการพร่องของเลือด มากกว่าผู้ป่วยชนิดไม่รุนแรง ประมาณ นาทีละ 2.55 ± 0.59 มิลลิลิตร/๑.๗๓ ตารางเมตร.

ความผิดปกติของสารอนุมูล เสรีในเลือดของผู้ป่วยโรคไต

ได้มีการถกเถียงกันว่าอะไรคือสารพิษในพลาสมาหรือเลือดของผู้ป่วยโรคไตที่เป็นพิษต่อเซลล์บุผิวในหลอดเลือดทำให้เกิดการตายและการทำหน้าที่ของเซลล์บุผิวในหลอดเลือดผิดปกติ เกิดการหดตัวของหลอดเลือดผิดปกติ เลือดเลี้ยงไตทั้งส่วนโกล-เมอรูลัสและอินเทอร์สตีเทียมของท่อไตลดลง มีผลทำให้เนื้อไตขาดเลือดเลี้ยง. แท้จริงแล้วมีสารพิษหลายชนิดในร่างกายผู้ป่วยที่สามารถทำอันตรายต่อเซลล์บุผิวในหลอดเลือดได้

อาทิ สารคัยโทไคน์, สารฮอริโมน, และสารอนุมูลเสรีน่าจะเป็นตัวการสำคัญที่ทำลายเซลล์บุผิวในหลอดเลือดเนื่องจากร่างกายมีแหล่งสร้างสารอนุมูลเสรีมากมาย อาทิ นิโค-ทิกนาไมด์ แอดิโนซีนไดฟอสเฟต (NADPH), ออกซิเดส, คัยโคลออก-ซีเจเนส, ไลโปออกซีเจเนส จากแผ่นเยื่อพลาสมา, ไมโทคอนเดรีย, ไฮโท-โซม พี-๔๕๐ จากเอนโดพลาสมิก เรทิคูลัม เป็นต้น^{๖-๑๐}. การศึกษาเพื่อพิสูจน์ข้อสันนิษฐานดังกล่าวได้กระทำโดยนำเลือดของผู้ป่วยมาทดลองหา (๑) ระดับสารอนุมูลเสรีในเลือดของผู้ป่วย อาทิ ระดับ plasma malondialdehyde (MDA) และระดับ MDA ในเม็ดเลือดแดง, (๒) ระดับสารต้านอนุมูลเสรี (antioxidant) ซึ่ง มีอยู่ ๒ ชนิด คือ ชนิดที่เป็นเอนไซม์ เช่น กลูตาไธโอน (GSH) และชนิดที่ไม่ใช่เอนไซม์ อาทิ วิตามินซี, วิตามินอี.

ผลการศึกษาได้ข้อมูลที่น่าสนใจคือ พบว่าผู้ป่วยโรคไตมีระดับสาร MDA สูงกว่าปกติทั้งในพลาสมาและเม็ดเลือดแดง กล่าวคือ ในผู้ป่วยกลุ่มอาการไตเสื่อมสภาพและผู้ป่วยไตล้มเหลวเรื้อรังพบว่าระดับ MDA ในพลาสมาสูง 3.4 ± 0.3 ไมโครโมล และ 3.2 ± 0.6 ไมโครโมล ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่าค่าในคนปกติคือ 2.6 ± 0.1 ไมโครโมล. ระดับ MDA ในเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยไตเสื่อมและผู้ป่วยไตล้มเหลวเรื้อรังมีค่าเท่ากับ 11.5 ± 2 นาโนโมล/ลิตร และ 10.6 ± 1 นาโนโมล/ลิตร ซึ่งสูงกว่าค่าในคนปกติที่ 7.6 ± 0.8 นาโนโมล/ลิตร. การศึกษา

ระดับสารต้านอนุมูลเสรีพบว่าค่ากลูตาไธโอนในผู้ป่วยไตเสื่อมสภาพและผู้ป่วยไตล้มเหลวอยู่ในระดับ 6.5 ± 1 ไมโครโมล/กรัม ของฮีโมโกลบิน และ 6.3 ± 1 ไมโครโมล/กรัม ของฮีโมโกลบิน ตามลำดับ, ซึ่งต่ำกว่าระดับที่พบในคนปกติที่ 8 ± 1 ไมโครโมล/กรัม ของฮีโมโกลบิน การศึกษา ระดับวิตามินซี ในผู้ป่วยโรคไตเสื่อมและผู้ป่วยไตล้มเหลวเรื้อรังพบว่าอยู่ในระดับ 1 ± 0.8 มิลลิกรัม/ลิตร และ 1 ± 1 มิลลิกรัม/ลิตร ตามลำดับ ซึ่งต่ำกว่าที่พบในคนปกติที่ 5.7 ± 4 มิลลิกรัม/ลิตร ค่าของระดับวิตามิน อี ในผู้ป่วยโรคไตเสื่อมสภาพและโรคไตล้มเหลวเรื้อรังไม่แตกต่างจากคนปกติโดยนัยสำคัญทางสถิติ.

ผลการศึกษาดังกล่าวบ่งชี้ว่าผู้ป่วยโรคไตเสื่อมสภาพและไตล้มเหลวเรื้อรังมีสารอนุมูลเสรีสูงผิดปกติ ในขณะที่สารต้านอนุมูลเสรีลดต่ำผิดปกติ. การเสียสมดุลระหว่างสารอนุมูลเสรีกับสารต้านอนุมูลเสรีในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังดังกล่าว ทำให้สารอนุมูลเสรีออกฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์ได้ นานกว่าธรรมดา. การขาดสารต้านอนุมูลเสรีทำให้สารอนุมูลเสรีสามารถจับกับสารที่เป็นองค์ประกอบสำคัญของเซลล์ เป็นต้น พวกริโบโซม, คาร์โบไฮเดรต และโปรตีน เกิดเป็น oxidative metabolic product ที่เป็นพิษขึ้น, อันเป็นเหตุให้เซลล์นั้นทำหน้าที่ผิดปกติหรือถึงตายได้. การตายของเซลล์บุผิวในหลอดเลือดที่พบจากการตรวจพยาธิสภาพของเนื้อไต และการทำงานของเซลล์บุผิว



ในหลอดเลือดผิดปกติที่ตรวจพบหน้า จะเกิดจากการเสียสมดุลระหว่างสาร อนุมูลเสรีกับสารต้านอนุมูลเสรี. การ ศึกษาที่สอดคล้องกับการรายงานใน สัตว์ทดลองที่พบว่าสัตว์ที่มีสารอนุมูล เสรีเพิ่มขึ้นหรือสัตว์ที่ขาดสารต้าน อนุมูลเสรี จะมีการตายของเนื้อไตสูง กว่าปกติ^{๔-๑๑}.

การรักษาผู้ป่วยโรคไตชนิด รุนแรง

ความผิดปกติในสมดุลระหว่าง สารอนุมูลเสรีกับสารต้านอนุมูลเสรีที่ พบในผู้ป่วยไตอักเสบชนิดต่างๆ ที่มี ความผิดปกติในการทำงานของ เซลล์บุผิวในหลอดเลือด ทำให้คิดว่า ทั้งสองอย่างน่าจะสัมพันธ์กัน.

อนุสนธิจากข้อมูลการศึกษาด้วง กล่าวข้างต้นทำให้ได้ข้อสรุปว่าผู้ป่วย โรคไตเรื้อรังชนิดรุนแรง อาทิ ผู้ป่วย โรคไตเสื่อมสภาพชนิด focal seg- mental glomerulosclerosis และ ผู้ป่วยไตล้มเหลวเรื้อรังทั้งหลาย ล้วน มีความผิดปกติหลัก ๒ ประการ คือ การขาดสารต้านอนุมูลเสรี และการ ขาดสารออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือด, ทำให้หลอดเลือดหดตัวผิดปกติ. เพราะฉะนั้นการรักษาที่ให้ผลประ- โยชน์คือ (๑) การให้สารต้านอนุมูล เสรี เช่น วิตามินซี และวิตามินอี และ (๒) การให้สารออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือด อาทิ สารยับยั้งเอนซัยม์ปรับ เปลี่ยนแองจิโอเทนสิน, สารต้านตัว รับแองจิโอเทนสิน ๒, และสารสกัด กั้นช่องทางแคลเซียม เป็นต้น.

ผลการรักษาด้วยวิธีดังกล่าวพบ

ว่า (๑) ระดับของสารอนุมูลเสรีลดลง ในขณะที่สารต้านอนุมูลเสรีสูงขึ้นสู่ ระดับปกติ, (๒) ความผิดปกติของ หลอดเลือดหดตัวได้กลับสู่ภาวะปกติ, ทำให้ความดันภายในหลอดเลือดฝอย โกลเมอรูลัสลดลงเป็นปกติ ปริมาณ เลือดเลี้ยงไตเพิ่มขึ้น, (๓) การทำงาน ของไตดีขึ้น : ในผู้ป่วยโรคไตเสื่อม สภาพ ค่าการชำระครีอะตินีนเพิ่มจาก หน้าที่ละ ๔๔.๘ ± ๒๔ มิลลิลิตร/๑.๗๓ ตารางเมตร เป็นหน้าที่ละ ๖๐.๖ ± ๓๔ มิลลิลิตร/๑.๗๓ ตารางเมตร หลัง การรักษา, และในผู้ป่วยไตล้มเหลว เรื้อรัง ค่าชำระครีอะตินีนเพิ่มจาก หน้าที่ละ ๑๗ ± ๑๐ มิลลิลิตร/๑.๗๓ ตารางเมตร เป็นหน้าที่ละ ๒๓ ± ๑๒ มิลลิลิตร/๑.๗๓ ตารางเมตร นอกจากนี้ การศึกษาการทำลายไตส่วนอิน- เตอร์สตีเทียมของไต พบว่าในผู้ป่วย โรคไตเสื่อมสภาพรุนแรง และโรคไต ล้มเหลวเรื้อรัง ค่า FE แมกนีเซียม ที่ ผิดปกติลดลงจากร้อยละ ๗.๒ ± ๒ และ ๑๓ ± ๖.๓ เป็นร้อยละ ๕.๗ ± ๓ และ ๑๑.๔ ± ๖ ตามลำดับ.

เอกสารอ้างอิง

๑. ประสิทธิ์ ฟูตระกูล, วิศิษฐ์ ลิตปรีชา, เสาว-ณีย์ เข็นฤดี, มากุมครอง ไชยยะจินดา, รัชนี เข็นศิริวัฒนา, เทวี วัฒนา, และคณะ. Glomerular endothelial dysfunction determines disease progression : A hypothesis. *Am J Nephrol* 1997; 17: 533-40.
๒. Baldwin DS. Chronic glomerulonephritis : non immunologic mechanism of progressive glomerular disease. *Kidney Int* 1992; 21: 109-20.
๓. ประสิทธิ์ ฟูตระกูล, มากุมครอง ไชยยะ-

- จินดา, นริสา ฟูตระกูล, ธวัชชัย ชัยวัฒน์-รัตน์, รัชนี เข็นศิริวัฒนา, โสภิตา ธรรมอารี, และคณะ. Intrarenal hemodynamic alternation and tubular functions in nephrotic syndrome associated with focal segmental glo-merulosclerosis (FSGS) : a pathogenetic and therapeutic implication. In: Andreucci VE, Dal Canton A, editors. *Current therapy in nephrology*. Wichtig Editore, Milano 1993; 107-14.
๔. นริสา ฟูตระกูล, เสาวณีย์ เข็นฤดี, รัชนี เข็นศิริวัฒนา, เทวี วัฒนา, เอมอร เลหาะ-ไพบูลย์, กฤษดา วัฒนาพิญไพบูลย์, และคณะ. Peritubular capillary flow determines tubulointerstitial disease in idiopathic nephrotic syndrome. *Ren Fail* 2000; 22: 329-35.
๕. นริสา ฟูตระกูล, ทศนีย์ พานิชกุล, ปรีดา-วรรณ ชัยสุริยะ, สติ๊ด สิริสิงห์, ประสิทธิ์ ฟูตระกูล, สุทธิลักษณ์ ปทุมราช. Endothelial cell cytotoxicity induced by nephrotic serum. In: *Proceedings 2nd Congress of the Federation of Immunological Societies of Asia-Oceania*, Bangkok, Monduzzi Editors 2000; 27-31.
๖. McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension. *Hypertens* 1999; 34: 539-45.
๗. Koja G, Hanison D. Interactions Between NO and reactive oxygen species; pathophysiologic importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovas Res* 1999; 43: 562-71.
๘. Diamond JR, Bonventre JV, Karnovsky MJ. A role for oxygen free radicals in aminonucleoside nephrosis. *Kidney Int* 1986; 29: 478-83.
๙. Wardle EN. Oxidative processes in glomerulonephritides : additional facts. *Nephron* 2000; 85: 103-06.
๑๐. Shah SV. Role of reactive oxygen metabolites in experimental glomerular disease. *Kidney Int* 1989; 35: 1093-106.
๑๑. Bahga R, Veda N, Shah SV. Oxidant mechanisms in glomerular disease. In: Gonich HC, editor. *Current nephrology*. St. Louis, Mosby: 1997. p 135-51.

**Abstract****Hemodynamic Maladjustment in Progression of Renal Disease**

Narisa Futrakul, Piyaratana Tosukhowong, Yuvadee Valyapongpichit, Numdee Tipprukmas, Sathis Sirisuigh, Pridavan Chaisuriya, Suthiluk Patumraj, Prasit Futrakul*

*Fellow, the Academy of Science, the Royal Institute, Thailand

Although the pathogenetic mechanism of renal disease progression remains enigmatic, there is accumulative evidence to imply that microvascular injury in the renal circulation is likely to determine nephronal damage, namely glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis. In this regard, maladjustment of the glomerular microcirculation secondary to glomerular endothelial cell dysfunction is believed to be the trigger of such injury. An enhanced release of vasoconstrictors such as angiotensin II, endothelin and thromboxane A₂ due to glomerular endothelial dysfunction induces a preferential vasoconstriction of the efferent arteriole by which it raises not only intraglomerular pressure but also an exaggeratedly reduced peritubular capillary flow, which supplies the tubulointerstitial compartment. The increased intraglomerular pressure in the presence of increased intrarenal resistance, if persisting long enough, would induce intraglomerular injury with subsequent development of glomerulosclerosis, whereas a sustained reduction in peritubular capillary flow would induce injury to the tubulointerstitial structure, with subsequent development of tubulointerstitial fibrosis. It is perceived that there is an inverse relationship between renal perfusion and nephronal injury: the lower the reduction in renal perfusion, the greater the intensity of glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis. This also implies that there is a progressive reduction in renal perfusion as the disease severity progresses.

The progressive reduction in renal perfusion uniquely observed in chronic renal disease suggests that there may be certain toxic factor(s) in the circulation that are capable of inducing a spontaneous endothelial cell injury. In this regard, an *in vitro* study indeed indicates that sera from chronic renal patients can induce endothelial cell cytotoxicity. Further study to identify such factor(s) renders a supportive view that an oxidant - antioxidant imbalance is likely, at least in part, to be responsible for spontaneous glomerular endothelial cytotoxicity. A correction of both hemodynamic maladjustment and oxidant - antioxidant imbalance is capable of not only of retarding the renal disease progression but also of improving renal function.

Key words : oxidant, anti-oxidant, hemodynamic maladjustment, endothelial cytotoxicity