

บทความพินิจ

Proteinuria: A Comprehensive Approach to Diagnosis

บัญชา สิริระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ หรือเรียกว่าไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง และอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย¹⁻⁴ โดยถือว่าเกิดความผิดปกติ เมื่อโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 150 มก./วัน ในภาวะปกติตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะเฉลี่ย 40-80 มก./วัน ส่วนใหญ่เป็นชนิด Tamm-Horsfall glycoprotein ซึ่งหลังจากเซลล์ท่อไตส่วน thick ascending limb of Henle's loop ร้อยละ 40 เป็นโปรตีนชนิดอัลบูมินร้อยละ 20-40 โปรตีนชนิดอิมมูโนโกลบูลินและโปรตีนขนาดเล็กอื่นๆ ซึ่งหลังจากเซลล์เยื่อของทางเดินปัสสาวะร้อยละ 15

กลไกการเกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะ

การเกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบ่งออกเป็น 4 กลไกหลักคือ

1) การเพิ่มอัตราการกรองของไต และหรือมีการเปลี่ยนแปลงของผนังโกลเมอรูลัส ซึ่งทำหน้าที่ควบคุม และป้องกันโปรตีนรั่วจากกระแสโลหิต โดยผนังของโกลเมอรูลัสประกอบด้วย 3 ชั้น คือ

- 1. เซลล์ endothelium** เป็นส่วนของผนังชั้นในสุดของโกลเมอรูลัสสัมผัสกับเลือดโดยตรง เซลล์มีรูพรุนที่เรียกว่า fenestrae ช่วยป้องกันสารโปรตีนขนาดใหญ่กว่า 60-80 นาโนเมตร กรองผ่านเซลล์ไปได้ และมีสาร endothelial glycoproteins และ proteoglycans ในเซลล์ที่มีประจุลบจึงช่วยป้องกันโปรตีนที่มีประจุลบ (anion charge) เช่น อัลบูมิน ไม่ให้รั่วออกไปในปัสสาวะ เรียกว่า charge perm-selectivity
- 2. Glomerular basement membrane (GBM)** เป็นผนังชั้นกลางที่มีความหนาประมาณ 200-400 นาโนเมตร ประกอบด้วย 3 ชั้น คือ 1) lamina rara interna เป็นผนังชั้นใน 2) lamina densa เป็นผนังชั้นกลาง และ 3) lamina rara externa เป็นชั้นนอกสุดทำหน้าที่ยึดติดกับเซลล์ podocyte โดย GBM ประกอบด้วย

ด้วย collagen type IV ชนิด alpha 3,4,5 และ alpha 1,2,1 สามันเป็นร่างแห และโปรตีนที่มีประจุลบ คือ heparin sulphate ทำให้เกิดช่องขนาด 50-60 นาโนเมตร จึงช่วยป้องกันโปรตีนรั่วออกทางปัสสาวะ

- 3. เซลล์ epithelium** เป็นผนังชั้นนอกสุดประกอบด้วย podocyte ที่มีไซโตพลาสซึมยื่นออกไปเรียกว่า foot process และมีช่องว่างระหว่าง foot process เรียกว่า slit diaphragm ที่มีขนาดเล็กมากๆ และมีโปรตีนหลายชนิดเป็นส่วนประกอบ เช่น nephrin, NEPH1, NEPH2 ทำหน้าที่ป้องกันการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ ที่เรียกว่า size perm-selectivity

การเพิ่มอัตราการกรองของไตหรือมีการเปลี่ยนแปลงของผนังโกลเมอรูลัสสามารถตรวจพบทั้งชนิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบชั่วคราว (transient proteinuria) และโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบถาวร (persistent proteinuria) ในกลุ่ม glomerular proteinuria ดังจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป

- 2) Overflow proteinuria** เกิดจากมีโปรตีนขนาดเล็กจำนวนมาก เช่น light chain immunoglobulin จาก multiple myeloma, lysozyme จากมะเร็งเม็ดเลือดขาว (acute myelomonocytic leukemia, AML), myoglobin จากภาวะ rhabdomyolysis และ hemoglobin จากภาวะ intravascular hemolysis กรองผ่านโกลเมอรูลัสอย่างอิสระผ่านมายังท่อไตส่วนต้น ซึ่งเกินความสามารถของท่อไตในการเมทาบอลิซึม และดูดกลับจึงมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ การตรวจหาโปรตีนกลุ่มนี้จำเป็นต้องใช้วิธี sulfosalicylic acid หรือตรวจโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เนื่องจากสามารถตรวจได้ทั้งโปรตีนชนิดอัลบูมิน และโกลบูลิน ส่วนการตรวจ urine dipstick ตรวจเพียงอัลบูมินเท่านั้น ดังนั้นจึงให้ผลการตรวจเป็นลบ

- 3) Tubular proteinuria** เกิดจากความผิดปกติเซลล์ท่อไตที่ไม่สามารถดูดกลับโปรตีนกลุ่ม β_2 -microglobulin, immunoglobulin light chains, retinol-binding protein และกรดอะมิโน ซึ่งมี

ขนาดโมเลกุลเล็ก ส่วนใหญ่ตรวจพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะน้อยกว่า 1-2 กรัม/วัน พบใน acute tubular necrosis, acute interstitial nephritis, chronic tubulointerstitial nephritis และความผิดปกติที่สูง ผู้ป่วยบางรายอาจพบความผิดปกติอื่นๆ ของท่อไตส่วนต้นได้เรียกว่า Fanconi syndrome คือตรวจพบ glucosuria, phosphaturia, uricosuria และ bicarbonaturia นอกจากนี้บางภาวะมีการสร้างโปรตีนชนิด Tamm-Horsfall glycoprotein จากเซลล์ท่อไตส่วน thick ascending limb of Henle's loop และ distal tubules⁵ จับกับโปรตีนชนิด light chain จำนวนมากจาก multiple myeloma เกิดการตกตะกอนในท่อปัสสาวะเป็น myeloma cast nephropathy ได้

ปริมาณโปรตีนในเลือดประมาณ 11,000-14,000 กรัม/วัน ไหลผ่านไต โดยสามารถแบ่งชนิดโปรตีนออกเป็น 3 กลุ่ม คือ 1) low molecular weight proteins คือ โปรตีนที่มีน้ำหนักโมเลกุลน้อยกว่า 40,000 ดาลตัน ซึ่งมีขนาดเล็กกว่า slit diaphragm จึงสามารถกรองผ่านโกลเมอรูลัสได้อย่างอิสระ ได้แก่ alpha1-microglobulin, beta 2-microglobulin, lysozyme, myoglobin เป็นต้น 2) middle molecular weight proteins คือ โปรตีนที่มีขนาดใกล้เคียงกับ slit diaphragm จึงสามารถผ่านโกลเมอรูลัสได้บางส่วน 3) high molecular weight proteins คือ โปรตีนที่มีขนาดใหญ่กว่า slit diaphragm จึงไม่สามารถผ่านโกลเมอรูลัสได้ ได้แก่ alpha 2-microglobulin, IgG, IgM และ lipoprotein เป็นต้น นอกจากนี้โกลเมอรูลัสแล้วเซลล์ท่อไตส่วนต้นหรือเรียกว่า proximal tubule หน้าที่ดูดกลับโปรตีนขนาดเล็กที่กรองผ่านโกลเมอรูลัสแล้วผ่านขบวนการย่อยสลายโปรตีนภายในเซลล์ แล้วดูดกลับเข้ากระแสโลหิตต่อไป

การตรวจวัดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ

1. การวัดโปรตีนในปัสสาวะเชิงปริมาณหรือเรียกว่า semi-quantitative method

1. การตรวจโปรตีนจากการเปลี่ยนสีแถบกระดาษ (urine dipstick) แสดงผลดังตารางที่ 1 เป็นการตรวจปฏิกิริยาการเปลี่ยนสี (colorimetric reaction) ระหว่างอัลบูมินกับ tetrabromophenol blue จึงเป็นการตรวจเบื้องต้นสำหรับโปรตีนชนิดอัลบูมินในปัสสาวะ มีความไวในการตรวจร้อยละ 32-46 และความจำเพาะในการตรวจร้อยละ 97-100^{6, 7} ดังนั้น urine dipstick จึงมีความจำเพาะสูง แต่มีความไวต่ำ โดยให้ผลบวกต่อเมื่อปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ

มากกว่า 300-500 มก./วัน การตรวจวิธีนี้มีข้อจำกัดในการแปลผลปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ เนื่องจากขึ้นกับความเข้มข้น หรือปริมาณปัสสาวะต่อวัน และไม่สามารถตรวจวัดโปรตีนชนิด light chain, heavy chain และโปรตีนชนิดอิมมูโนโกลบูลินได้ ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วย multiple myeloma นอกจากนี้มีโอกาสนำผลบวกลงในผู้ป่วยได้รับสารทึบแสงจากไอโอดีน⁸ ปัสสาวะปนเปื้อนสาร providine ปัสสาวะเป็นด่างที่มี urine pH มากกว่า 7

ปัจจุบันมีการใช้ albumin dipstick เช่น Clinitek Microalbumin Dipsticks, Micral-Test II test strips เป็นการตรวจปฏิกิริยาการเปลี่ยนสี เพื่อคัดกรองตรวจหาอัลบูมินในปัสสาวะ โดยเฉพาะ microalbuminuria มีความไวร้อยละ 80-97 และความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคร้อยละ 33-80

2. **Turbidometric tests** เป็นตรวจโปรตีนในปัสสาวะเบื้องต้น สามารถตรวจโปรตีนทั้งชนิดอัลบูมิน โกลบูลิน และ lysozyme ต่างๆ ได้ ทำการทดสอบด้วย sulfosalicylic acid เป็นการโดยนำปัสสาวะ 1 ส่วน ผสมกับร้อยละ 3 ของ sulfosalicylic acid 3 ส่วน หากเกิดการตกตะกอนขึ้นแสดงว่ามีโปรตีนรั่วในปัสสาวะซึ่งแปลผลดังตารางที่ 2 มีโอกาสให้ผลบวกลงในผู้ป่วยได้รับสารทึบแสงจากไอโอดีน ยาในกลุ่ม cephalosporin, penicillin และ sulfonamide ผู้ป่วยปัสสาวะเป็นเลือดสด หรือปัสสาวะที่มีปนเปื้อนสาร tolbutamide

2. **การวัดโปรตีนในปัสสาวะเชิงปริมาณหรือเรียกว่า quantitative method** มีประโยชน์อย่างมากใช้ในการวินิจฉัยโรค ติดตามการรักษา และบอกการพยากรณ์โรค

1. **การตรวจวัดโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง** ทำโดยเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง แล้วทำการวัดปริมาณโปรตีนต่อวัน เป็นวิธีมาตรฐานในการตรวจโปรตีนในปัสสาวะ เนื่องจากในแต่ละช่วงเวลาของวันมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะแตกต่างกัน⁹ อย่างไรก็ตามการตรวจมีความยุ่งยากในการเก็บปัสสาวะจึงไม่สะดวกในการนำมาใช้กับผู้ป่วยนอก และอาจเกิดความผิดพลาดได้จากการเก็บปัสสาวะไม่ครบ การตรวจสอบว่าเก็บปัสสาวะครบหรือไม่ อาศัยการตรวจวัดระดับครีเอตินินในปัสสาวะ โดยมีหลักการคือ ร่างกายกรองและขับครีเอตินินออกจากปัสสาวะในอัตราคงที่ ดังนั้นควรมีปริมาณครีเอตินินออกจากปัสสาวะประมาณ 15-20 มก./กก./วัน ในเพศหญิง และ 20-25 มก./กก./วัน ในเพศชาย อย่างไรก็ตามผู้ป่วยสูงอายุ และรูปร่างผอมอาจมีการขับครีเอตินินออกจากปัสสาวะลดลงได้

ตารางที่ 1 การแปลผลผลการตรวจโปรตีนจากการเปลี่ยนสีแถบกระดาษ

Urine Dipstick	ปริมาณโปรตีน (มก./ดล.)
Negative	0
Trace	15 - 30
1+	30 - 100
2+	100 - 300
3+	300 - 1000
4+	> 1000

ตารางที่ 2 การแปลผลโปรตีนในปัสสาวะจากวิธี sulfosalicylic acid

ความขุ่นของปัสสาวะ	ปริมาณโปรตีน (มก./ดล.)
0 = ไม่มีตะกอน	0
Trace = ขุ่นเล็กน้อย	1-10
1+ = อ่านตัวหนังสือพอได้	15-30
2+ = ขุ่นแต่อ่านตัวหนังสือหนาๆ ได้	40-100
3+ = ขุ่นและตกตะกอนเล็กน้อยจนไม่สามารถอ่านตัวหนังสือได้	150-350
4+ = ตกตะกอนเป็นก้อน	> 500

2. การตรวจวัดโปรตีนจากสัดส่วนของโปรตีนต่อครีเอตินินในปัสสาวะ หรือเรียกว่า **urine protein creatinine ratio (UPCR)** ทำโดยเก็บปัสสาวะครั้งแรกในตอนเช้าเพียงครั้งเดียว เพื่อตรวจระดับโปรตีนกับครีเอตินินในปัสสาวะ แล้วนำมาหาสัดส่วนของระดับโปรตีนต่อครีเอตินินในปัสสาวะ ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับปริมาณโปรตีนเป็น กรัม/วัน โดยอาศัยหลักการคือ ภาวะปกติมีครีเอตินินออกทางปัสสาวะประมาณ 1 กรัม/วัน ดังนั้น เมื่อเทียบค่าโปรตีนที่วัดได้เทียบเป็น กรัมของโปรตีน/กรัมของครีเอตินิน หมายถึงจำนวนโปรตีนในปัสสาวะเป็นกรัมต่อวัน เมื่อตรวจพบสัดส่วนดังกล่าวมากกว่า 3.5 ถือว่าเป็น nephrotic-range proteinuria และน้อยกว่า 0.2 ถือว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ จากหลายการศึกษายืนยันว่า ค่า UPCR สัมพันธ์กับปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงทั้งในผู้ป่วยโรคไตทั่วไป และผู้ป่วยปลูกถ่ายไต¹⁰⁻¹³

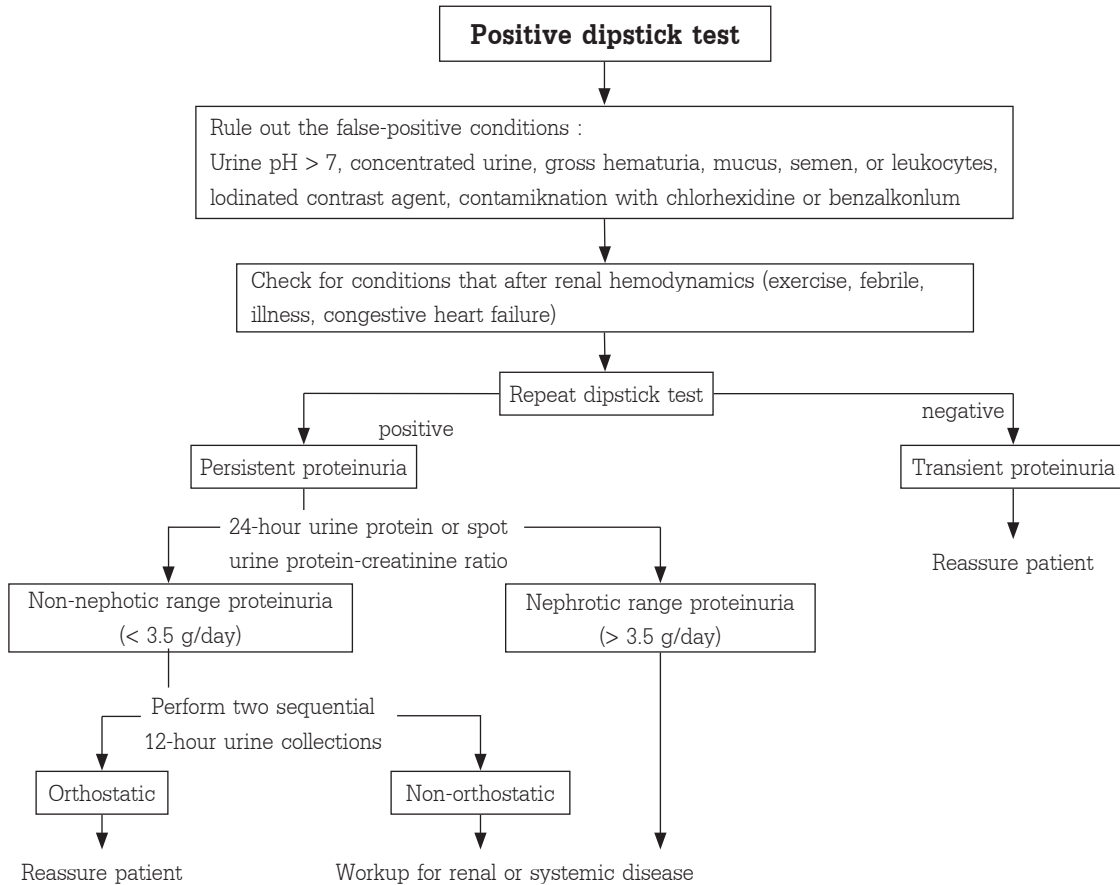
3. การตรวจวัดโปรตีนชนิดอัลบูมินจากสัดส่วนของอัลบูมินต่อครีเอตินินในปัสสาวะหรือเรียกว่า **albumin creatinine ratio (ACR)** ทำโดยเก็บปัสสาวะครั้งแรกในตอนเช้าเพียงครั้งเดียว เพื่อตรวจระดับอัลบูมินกับครีเอตินินในปัสสาวะ แล้วนำมาหาสัดส่วนของระดับอัลบูมินต่อครีเอตินินในปัสสาวะ โดยมีค่าใกล้เคียงกับปริมาณอัลบูมินเป็น กรัม/วัน¹⁴ โดยแบ่งผลได้เป็น 1) ACR น้อยกว่า 30 มก.ของอัลบูมิน/กรัมของครีเอตินิน เท่ากับปกติ 2) ACR 30-300 มก.ของอัลบูมิน/กรัมของครีเอตินิน เท่ากับ microalbuminuria โดยระดับ microalbuminuria ช่วยในการวินิจฉัยโรคไตจากเบา

หวานระยะแรกๆที่เรียกว่า incipient nephropathy และสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจทั้งในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานและสาเหตุอื่นๆ 3) ACR มากกว่า 300 มก.ของอัลบูมิน/กรัมของครีเอตินิน เท่ากับ macroalbuminuria ซึ่งเป็นระยะที่สามารถตรวจพบโปรตีนจากการตรวจ urine dipstick ได้แล้ว

แนวทางการประเมิน (รูปที่ 1 และตารางที่ 3)

เริ่มจากประเมินว่าภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะเป็นแบบชั่วคราว (transient proteinuria) หรือไม่ ซึ่งเป็นภาวะพบได้บ่อยทางเวชปฏิบัติ เกิดจาก **functional proteinuria** จากการเพิ่มขึ้นของความดันภายในโกลเมอรูลัสผ่านการกระตุ้นของ angiotensin II หรือระบบ sympathetic พบในภาวะเครียด ไข้สูง หัวใจวาย การออกกำลังกายอย่างหนัก และการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ¹⁵⁻¹⁷ โดยส่วนใหญ่มีระดับโปรตีนรั่วในปัสสาวะน้อยกว่า 1-2 กรัม/วัน ตรวจไม่พบตะกอนในปัสสาวะ และไม่ทำให้เกิดโรคไตเรื้อรัง¹⁸ หลังจากรักษาตามสาเหตุดังกล่าวแล้วปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงเป็นปกติ

หลังจากการตรวจปัสสาวะซ้ำอย่างน้อยสองในสามครั้ง หรือเก็บตรวจปัสสาวะหลังผู้ป่วยหายจากอาการเจ็บป่วยที่เป็นสาเหตุของ transient proteinuria แล้วยังพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะจึงให้การวินิจฉัย persistent proteinuria ควรแยกภาวะ **orthostatic proteinuria** เป็นภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะในท่ายืน และเป็นปกติในท่านอน^{19, 20} พบร้อยละ 2-5 ของประชากร ส่วนใหญ่อายุน้อยกว่า 30 ปี ไม่ทราบกลไกการเกิดโรคที่แน่ชัด เชื่อว่าหลอดเลือด



รูปที่ 1 แนวทางการประเมินภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ

ค่าของไตข้างซ้ายถูกหลอดเลือดแดงกดทำให้ความดันภายในโกลเมอรูลัสเพิ่มขึ้นส่งผลให้มีการรั่วของโปรตีนมากขึ้นในท้ายวัน ส่วนใหญ่พบโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 1 กรัม/วัน และโปรตีนรั่วในปัสสาวะเป็นแบบชั่วคราว การวินิจฉัยโรคทำโดยแยกเก็บปัสสาวะ 16 ชั่วโมง (7.00-23.00 น.) และเก็บปัสสาวะ 8 ชั่วโมง (23.00-7.00 น.) ถ้าระดับโปรตีนในปัสสาวะช่วง 7.00-23.00 น. มากกว่า 150 มก. และช่วง 23.00-7.00 น. น้อยกว่า 50 มก. **ภาวะนี้ไม่จำเป็นต้องรักษา** สามารถหายได้เอง โดยพบว่าหลังติดตามเป็นระยะเวลา 20 ปี อัตราการทำงานของไตปกติ และอัตราการเกิดความดันโลหิตสูงไม่แตกต่างจากประชากรทั่วไป¹⁸

หลังจากแยกภาวะ **orthostatic proteinuria** ออกไปแล้ว หรือกรณีแรกวินิจฉัยผู้ป่วยมีภาวะ nephrotic range proteinuria สามารถแบ่งออกเป็น 3 สาเหตุหลัก คือ

1. **Overflow proteinuria**
2. **Tubular proteinuria**
3. **Glomerular proteinuria** เกิดจากความผิดปกติของโกลเมอรูลัสทำให้โปรตีนขนาดใหญ่ส่วนใหญ่เป็นอัลบูมินรั่วออก

มาในปัสสาวะ สามารถตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะได้ตั้งแต่น้อยกว่า 1 กรัม/วัน ถึงมากกว่า 3.5 กรัม/วัน (nephrotic range proteinuria) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยหลายรายโดยเฉพาะในผู้ป่วย nephrotic syndrome สามารถเกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะจากทั้งโรคของโกลเมอรูลัสเป็น glomerular proteinuria และการบาดเจ็บของท่อไตส่วนต้นเป็น tubular proteinuria¹⁹ และในผู้ป่วย multiple myeloma จาก amyloidosis ก็สามารถเกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะจากทั้ง overflow proteinuria และ glomerular proteinuria ได้ กรณีพบโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3.5 กรัม/วัน และหรือร่วมกับมี dysmorphic red blood cells (RBC) หรือ RBC cast ในปัสสาวะควรคิดถึงโรคของโกลเมอรูลัสเป็นหลักสามารถแบ่งเป็น 5 กลุ่มอาการ คือ (ตารางที่ 5)²²

กลุ่มอาการของโรคโกลเมอรูลัส

1. **Asymptomatic urinary abnormalities** เป็นกลุ่มอาการตรวจพบจากการตรวจสุขภาพประจำปี หรือตรวจพบโดยบังเอิญ ผู้ป่วยจะไม่อาการ อาการแสดงใดๆ ส่วนใหญ่ตรวจพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะน้อยกว่า 2 กรัม/วัน หรือตรวจพบเพียงเม็ด

ตารางที่ 4 สาเหตุของภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ

Transient proteinuria

Functional proteinuria

Persistent proteinuria

Orthostatic proteinuria

Disease-related (renal or systemic)

● Non-nephrotic-range proteinuria (< 3.5 g/24 hours)

1. Mild glomerular disease
2. Tubulointerstitial disease
3. Acute tubular necrosis
4. Hypertension
5. Collagen vascular diseases
6. Multiple myeloma
7. Bacterial endocarditis

● Nephrotic-range proteinuria (> 3.5 g/24 hours)

● Primary glomerulopathies

1. Minimal change disease
2. Membranous nephropathy
3. Focal segmental glomerulonephritis
4. IgA nephropathy
5. Membranoproliferative glomerulonephritis

● Secondary glomerulopathies

1. Acute poststreptococcal glomerulonephritis
2. Malignancy
3. Drugs (gold, non-steroidal anti-inflammatory drugs, heroin, penicillamine)
4. Infections (human immunodeficiency virus; hepatitis A, B, C)
5. Obesity
6. Reflux nephropathy

เลือดแดงในปัสสาวะมากกว่า 2 RBC/high power field (HPF) โรคในกลุ่มนี้ได้แก่ thin basement membrane disease, IgA nephropathy, ระยะแรกของ Alport syndrome หรือพบได้ในผู้ป่วย nephritic หรือ nephrotic syndrome ช่วงระยะแรก หรือระยะฟื้นฟูตัวของโรค

2. Nephritic syndrome เป็นกลุ่มอาการอักเสบของโกลเมอรูลัสแบบเฉียบพลันทำให้ตรวจปัสสาวะพบ RBC cast หรือ dysmorphic RBC ซึ่งเกิดจาก RBC ที่รั่วผ่านผนังโกลเมอรูลัสเกิดความผิดปกติของเยื่อหุ้มเซลล์ และการผ่านเข้าสู่ท่อไตที่มีความเข้มข้นแตกต่างกันทำให้เกิดเป็น dysmorphic RBC ขึ้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการแสดงจากการอักเสบของโกลเมอรูลัสคือ บวม ปัสสาวะลดลง ระดับบิยูเอินและครีอะตินินเพิ่มขึ้น ความดันโลหิตสูง และโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ซึ่งส่วนใหญ่น้อยกว่า 3.5 กรัม/วัน (nephrotic range proteinuria) จากรายงานในประเทศไทยส่วนใหญ่ของ nephritic syndrome พบในผู้ป่วย IgA nephropathy

ร้อยละ 64.5, post-streptococcal glomerulonephritis (PSGN) ร้อยละ 19.3, lupus nephritis ร้อยละ 9.6, focal segmental glomerulonephritis ร้อยละ 3.2²³ แสดงสาเหตุของโรคที่มาด้วยกลุ่มอาการ nephritic syndrome ในตารางที่ 6²⁴

3. Nephrotic syndrome เป็นกลุ่มอาการเกิดจากการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะจำนวนมาก โดยทั่วไปมากกว่า 3.5 กรัม/วัน ร่วมกับอาการอื่นๆ ตามมาคือ บวม อัลบูมินในเลือดต่ำ หรือน้อยกว่า 3.0 กรัมต่อดล. โคลเลสเตอรอลมากกว่า 200 มล.ต่อดล. ไชมันรั่วในปัสสาวะที่เรียกว่า lipiduria ซึ่งการตรวจปัสสาวะพบเป็น fatty cast หรือ oval fat body เกิดจาก degenerated renal tubular cells ที่มี cholesterol esters สะสมภายในเซลล์ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ได้แก่ หลอดเลือดดำของปอดอุดตัน (pulmonary embolism) หลอดเลือดดำของไตอุดตัน (renal vein thrombosis) หรือหลอดเลือดดำแขนขาอุดตันจากการเพิ่มขึ้นของ platelet aggregation, fibrinogen, fibrinogen-

ตารางที่ 5 กลุ่มอาการของโรคโกลเมอรูลัส²²

Category	Definition
Asymptomatic urinary abnormalities	Isolated proteinuria 150 mg to 3 g/day or hematuria > 2 red blood cells (RBC)/high-power field in spun urine (RBC usually dysmorphic)
Nephritic syndrome	An abrupt onset of glomerular hematuria (RBC cast and/or dysmorphic RBCs) together with two or more of the following: proteinuria (usually <3 g/day), azotemia, edema, oliguria and recent onset hypertension
Nephrotic syndrome	A syndrome of massive proteinuria (>3.5 g/day) with variable edema, hypoalbuminemia (<3.5 g/dL), hyperlipidemia and lipiduria
Rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN)	Any glomerular disease characterized by extensive crescents (usually >50%) as the primary histologic finding, RBC cast and a rapid loss of renal function (usually a 50% decline in GFR within 3 months)
Chronic glomerulonephritis (CGN)	Slowing developing renal insufficiency accompanied by proteinuria, hematuria, hypertension and shrunken smooth kidneys

ตารางที่ 6 แสดงกลุ่มโรคทางโกลเมอรูลัสมาด้วย nephrotic syndrome กับ nephritic syndrome²⁴

Diseases	Nephrotic syndrome	Nephritic syndrome
Minimal change disease (MCD)	++++	-
Membranous nephropathy (MN)	++++	+
Diabetic nephropathy	++++	+
Amyloidosis	++++	+
Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)	+++	++
Fibrillary glomerulonephritis	+++	++
Mesangioproliferative glomerulopathy (eg, IgA nephropathy, IgM nephropathy, Lupus nephritis class II)	++	++
Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN)	++	+++
Proliferative glomerulonephritis (eg, IgA nephropathy, Lupus nephritis class IV)	++	+++
Acute diffuse proliferative glomerulonephritis (eg, post-streptococcal glomerulonephritis)	+	++++
Crescentic glomerulonephritis (RPGN)	+	++++

fibrin transfer ร่วมกับการลดลงของ anti-thrombin III และ fibrinolysis ส่วนใหญ่พบในโรค membranous nephropathy และ minimal change disease (MCD) การติดเชื้อแทรกซ้อนจากการสูญเสีย IgG และ complement Factor B ทางปัสสาวะ ร่วมกับการได้รับยากดภูมิคุ้มกันระยะยาวทำให้เกิดเชื้อแบคทีเรียได้ง่าย โดยเฉพาะเชื้อ *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenza* และ *Escherichia coli* ภาวะโลหิตจางจากการสูญเสีย transferrin ออกทางปัสสาวะและสร้าง erythropoietin ลดลง จากรายงานในประเทศไทยพบว่าส่วนใหญ่ของ nephritic syndrome พบในผู้ป่วย membranous nephropathy ร้อยละ 31.4, lupus nephritis ร้อยละ 21.3, diabetic nephropathy ร้อยละ 21.3, IgM nephropathy ร้อยละ 14.3, focal segmental glomerulonephritis ร้อยละ 11.3²³ แสดงสาเหตุของโรคที่มาด้วยกลุ่มอาการ nephrotic syndrome ในตารางที่ 6²⁴

4. Rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN)

เป็นกลุ่มอาการที่มีการลดลงของการทำงานของไตมากกว่าร้อยละ 50 ในช่วงเวลาเป็นสัปดาห์ หรือภายใน 3 เดือน ร่วมกับตรวจพบ glomerular crescent มากกว่าร้อยละ 50 เรียกพยาธิสภาพทางไตว่า crescentic glomerulonephritis จากรายงานในประเทศไทยพบว่าส่วนใหญ่พบในผู้ป่วย lupus nephritis ร้อยละ 35.7, IgA nephropathy ร้อยละ 35.7, membranous nephropathy ร้อยละ 7.1²³ ปัจจุบันนิยมแยกกลุ่มของ RPGN ตามลักษณะทางการย้อมติด immunofluorescence (IF) เป็น 3 กลุ่ม²⁵ คือ

1. Immune complex mediated glomerulonephritis

จะเห็นการย้อมติด IF เป็น diffuse granular deposit ได้แก่ IgA nephropathy, lupus nephritis, post-infectious glomerulonephritis, MPGN เป็นต้น

2. Linear deposits disease

จะเห็นการย้อมติดเป็นแนวยาวตาม glomerular basement membrane (GBM) พบในโรค anti-GBM disease

3. Pauci-immune glomerulonephritis

จะเห็นการย้อมติด IF เพียงเล็กน้อย หรือย้อมไม่ติด IF เลย ส่วนใหญ่พบใน systemic vasculitis ได้แก่ Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome และ idiopathic crescentic glomerulonephritis

5. Chronic glomerulonephritis (CGN)

เป็นการดำเนินโรคแบบเรื้อรังมานานกว่า 3 เดือน จะมีการดำเนิน

เข้าสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในที่สุด การวินิจฉัยแยกอาการแสดงของโรคโกลเมอรูลัส ร่วมกับอาการของไตเรื้อรังแล้ว ได้แก่ ไตมีขนาดเล็ก หรือพยาธิสภาพไตเป็นพังผืด การรักษาเน้นตามอาการอาการแสดง และควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เพื่อชะลอการเสื่อมของไต

นอกจากนี้สามารถแบ่งสาเหตุของโรคโกลเมอรูลัสเป็น 2 กลุ่มคือ primary glomerular disease และกลุ่มที่มีพยาธิสภาพเกิดร่วมกับระบบอื่นๆ (systemic disease) เรียกว่า secondary glomerular disease ดังตารางที่ 4

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัยโรค

1. การตรวจปัสสาวะ ช่วยในการวินิจฉัยกลุ่ม glomerular proteinuria โดยการตรวจพบ RBC cast กับ dysmorphic RBC บ่งบอกถึง nephritic syndrome การตรวจพบ oval fat body บ่งบอกถึง nephrotic syndrome และการตรวจพบ white blood cell cast บ่งบอกถึงโรคของโกลเมอรูลัส หรือ tubulointerstitial disease ได้

2. การตรวจเลือด เพื่อประเมินการทำงานของไตจากการวัดระดับค่าครีเอตินิน บ่งบอกถึงโรคทางไตในกลุ่มต่างๆ อย่างไรก็ตามมีข้อจำกัดในการแปลผลของระดับค่าครีเอตินินในเลือดอาจต่ำขณะที่การทำงานของไตลดลงแล้วในผู้ป่วยสูงอายุ กล้ามเนื้อลีบ และมีภาวะทุพโภชนาการ จึงแนะนำให้ใช้การประเมินอัตราการกรองของไตจาก estimated glomerular filtration rate (GFR) จากการคำนวณ หรือวัด urine 24 hr creatinine clearance แทน

3. การตรวจทางวิทยาภูมิคุ้มกัน ช่วยในการวินิจฉัยกลุ่ม glomerular proteinuria ได้แก่

1. Anti-streptococcal exoenzyme ช่วยในการวินิจฉัยผู้ป่วยสงสัย PSGN ในกรณีที่มีผู้ป่วยเกิดติดเชื้อ *group A hemolytic streptococci* หลังจากการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน จะให้ผลบวกต่อ anti-streptolysin O (ASO titer) และหลังจากการติดเชื้อของผิวหนังจะให้ผลบวกต่อ anti-deoxyribonuclease B (anti-DNase B)

2. Anti-HCV antibodies ช่วยในการวินิจฉัยผู้ป่วยสงสัย HCV associated glomerulonephritis คือ mixed cryoglobulinemia และ MPGN

3. HBsAg และ anti-HBV antibodies ช่วยในการวินิจฉัยผู้ป่วยสงสัย HBV associated glomerulonephritis คือ MN และ MPGN

4. Anti-HIV ในผู้ป่วยสงสัย HIV associated glomerulonephritis คือ collapsing focal segmental glomerulonephritis (HIV-nephropathy) ซึ่งมักพบในผู้ป่วยอเมริกัันผิวดำ ในผู้ป่วย HIV associated glomerulonephritis ของคนไทยส่วนใหญ่พบเป็น non-specific mesangial proliferative glomerulonephritis

5. Antinuclear antibodies (ANA) ช่วยในการวินิจฉัย systemic lupus erythematosus (SLE) หรือ lupus nephritis มีความไวในการตรวจสูงถึงร้อยละ 95 แต่มีความจำเพาะเจาะจงเพียงร้อยละ 30 ดังนั้นจึงจัดว่าเป็นการตรวจระยะเบื้องต้นเพื่อช่วยการวินิจฉัยได้ดี แต่อย่างไรก็ตามต้องพึงระลึกเสมอว่าสามารถให้ผลบวกอาจพบได้ในภาวะอื่นได้ เช่น rheumatoid disease, chronic active hepatitis, viral infection และยาบางชนิด

6. Anti-double stranded DNA antibodies ช่วยในการวินิจฉัย SLE หรือ lupus nephritis มีความจำเพาะเจาะจงสูงถึงร้อยละ 90-95 แต่มีความไวในการตรวจสูงเพียงร้อยละ 40 จากระดับของ antibodies titer สามารถบอกถึง activity ของโรค จึงมีประโยชน์ในการช่วยติดตามการรักษา

7. Anti-Sm antibodies ประโยชน์ในการวินิจฉัย SLE หรือ lupus nephritis เช่นเดียวกับ anti-double stranded DNA antibodies คือ มีความจำเพาะเจาะจงสูงถึงร้อยละ 90 แต่มีความไวในการตรวจสูงเพียงร้อยละ 25

8. Anti-glomerular basement membrane (GBM) antibodies ช่วยในการวินิจฉัยผู้ป่วยสงสัย Goodpasture syndrome หรือ anti-GBM mediated glomerulonephritis เกิดจากการสร้าง antibodies ต่อ non-collagenous domain ของ type IV collagen ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ GBM

9. Anti-nuclear cytoplasmic antibodies (ANCA) ช่วยในการวินิจฉัยผู้ป่วยสงสัย crescentic glomerulonephritis จาก systemic vasculitis การตรวจวิธี indirect immunofluorescence (IIF) แปลผลได้ 2 แบบคือ

1. Cytoplasmic staining (C-ANCA) ส่วนใหญ่จะให้ผลบวกต่อ anti-proteinase 3 antibodies (anti-PR3) พบได้ในผู้ป่วย Wegener granulomatosis, microscopic polyarteritis

2. Perinuclear staining (P-ANCA) ส่วนใหญ่จะให้ผลบวกต่อ anti-myeloperoxidase antibodies (anti-

MPO) พบได้ในผู้ป่วย idiopathic pauci-immune crescentic glomerulonephritis, microscopic polyarteritis, Churg-Strauss syndrome

1. Anti-phospholipid antibodies ช่วยในการวินิจฉัยผู้ป่วยสงสัย anti-phospholipid syndrome ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการ recurrent thromboembolism, thrombocytopenia, recurrent fetal loss และ prolonged partial thromboplastin time (PTT)

2. Cryoglobulins และ rheumatoid factor ช่วยในการวินิจฉัยผู้ป่วยสงสัย cryoglobulinemia

3. Serum complement assays ช่วยในการวินิจฉัยโรคโกลเมอรูลัส ดังแสดงการกระตุ้นระบบ complement ในรูปที่ 2 คือ

1. การตรวจระดับ hemolytic complement activity (50% hemolyzing dose of complement, CH50) ใช้ในการตรวจคัดกรองว่ามีระดับ complement ในเลือดลดลง โดยเกิดจากขบวนการสร้าง complement ลดลง ได้แก่ inherited complement deficiency, chronic liver disease, malnutrition หรือจากขบวนการ complement activated cascade ที่มีการใช้ complement มากขึ้น

2. การตรวจหาระดับ complement 3 (C3) จะมีระดับลดลงในโรคที่มี complement activated cascade ของ classical หรือ alternative pathway อย่างใดอย่างหนึ่ง ส่วนใหญ่พบในโรคทาง immune mediated glomerular disease ระยะกำเริบ ได้แก่ PSGN, cryoglobulinemia, lupus nephritis, bacterial endocarditis, shunt nephritis, MPGN ทั้งชนิดที่ 1 และ 2 อย่างไรก็ตามมีรายงานระดับ C3 ต่ำได้เล็กน้อยในผู้ป่วย atheroembolic disease และ hemolytic uremic syndrome (HUS)

3. การตรวจหาระดับ complement 4 (C4) จะมีระดับลดลงในโรคที่มี complement activated cascade ใน classical pathway เท่านั้น ได้แก่ cryoglobulinemia, lupus nephritis, bacterial endocarditis, shunt nephritis และ MPGN ชนิดที่ 1

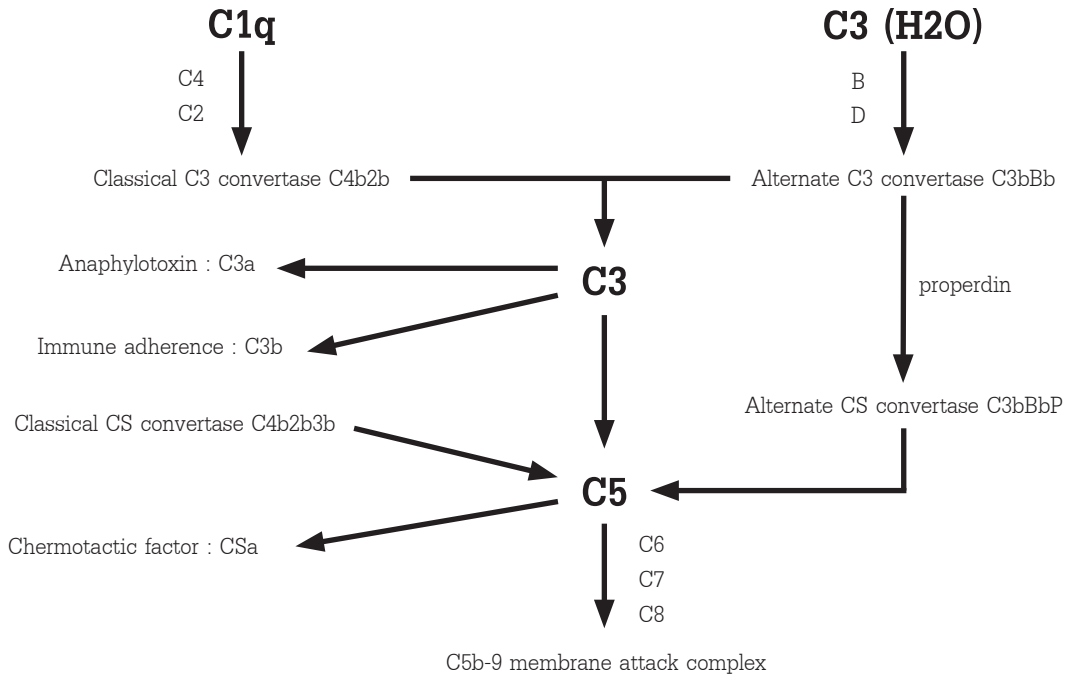
3. การตรวจอุลตราซาวด์ไต เพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคกลุ่ม chronic glomerulonephritis ซึ่งส่วนใหญ่ขนาดไตจะเล็กกว่า 9 ซม. โดยทั่วไปผู้ป่วยโรคโกลเมอรูลัสชนิดไตปกติ ยกเว้นผู้ป่วย

Classical pathway

Activation require previous antigen exposure and antibody formation immune complex containing IgG/IgM

Alternative pathway

Activation does not require previous antigen exposure Bacteria, yeast, virus, tumor cells immune complex containing IgA



รูปที่ 2 ระบบการกระตุ้น complement

บางกลุ่มที่มีขนาดไตโตขึ้น โดยเฉพาะมากกว่า 14 ซม. ได้แก่ diabetic nephropathy, amyloidosis, HIV nephropathy และ acute severe glomerulonephritis

4. การเจาะชิ้นเนื้อไต ช่วยในการวินิจฉัยโรค บอกลักษณะโรค และความรุนแรงของโรค พร้อมกับบอกแนวทางการรักษาในผู้ป่วยแต่ละราย²⁶⁻²⁸ โดยเฉพาะบางโรคเช่น MCD และ IgM nephropathy ตอบสนองต่อยาคอร์ติโคสเตียรอยด์อย่างสมบูรณ์ร้อยละ 85 ในระยะเวลา 16 สัปดาห์ ขณะที่กลุ่ม focal segmental glomerulonephritis และ membranous nephropathy ตอบสนองต่อยาคอร์ติโคสเตียรอยด์อย่างสมบูรณ์เพียงร้อยละ 57.1-75 ในระยะเวลา 16 สัปดาห์²⁹ ดังนั้นการเจาะชิ้นเนื้อไตช่วยในการตัดสินใจเลือกให้ยากดภูมิคุ้มกันระยะยาว แนะนำให้เจาะชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยโรคไตที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยสงสัยโรคโกลเมอรูลัสที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้แน่นอน
2. ผู้ป่วยสงสัยโรคโกลเมอรูลัสจาก RPGN เนื่องจากกลุ่มอาการนี้มีการดำเนินรุนแรง และรวดเร็ว จำเป็นต้องได้การวินิจฉัยที่แน่นอน

3. ผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และคาดว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพียงอย่างเดียว ได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุ ระดับครีเอตินินในเลือดแรกรับมากกว่า 1.5 กรัมต่อเดล. ความดันโลหิตสูง และปริมาณโปรตีนรั่วในปัสสาวะจำนวนมาก

4. ผู้ป่วยกลุ่ม steroid resistance, steroid dependent และ frequent relapse nephrotic syndrome
5. ผู้ป่วยตัดสินใจเลือกให้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันระยะยาว เช่น cyclophosphamide, cyclosporine

สรุป การวินิจฉัยโรคเริ่มจากยืนยันว่ามีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะจริงจากการตรวจวัดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะทั้งวิธีเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง หรือเก็บ UPCR แล้วประเมินแยกโรคออกเป็น transient proteinuria หรือ persistent proteinuria พร้อมกับหาสาเหตุของโปรตีนรั่วในปัสสาวะจากประวัติ ตรวจร่างกาย ผลตรวจห้องปฏิบัติการ โดยกลุ่ม persistent proteinuria แยกโรคตามกลไกการเกิดโรคคือ overflow, tubular และ glomerular proteinuria ซึ่งจากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจ

ทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นสามารถแยกโรคได้อย่างชัดเจน สุดท้ายในกรณีผู้ป่วย glomerular proteinuria ที่ไม่สามารถแยกโรคได้จึงทำการตรวจเพิ่มเติมจากการตรวจเลือดทางวิทยาภูมิคุ้มกันและการเจาะชิ้นเนื้อไตต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, et al. Usefulness of microalbuminuria in predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes mellitus. *Risk Factor Intervention Study Group. Am J Cardiol.* 1997;80:164-9.
- Haffner SM, Stern MP, Gruber MK, et al. Microalbuminuria. Potential marker for increased cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects? *Arteriosclerosis.* 1990;10:727-31.
- Grimm RH, Jr, Svendsen KH, Kasiske B, et al. Proteinuria is a risk factor for mortality over 10 years of follow-up. *MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Kidney Int Suppl.* 1997;63:S10-4.
- Wagner DK, Harris T, Madans JH. Proteinuria as a biomarker: risk of subsequent morbidity and mortality. *Environ Res* 1994;66:160-72.
- Hoyer JR, Seiler MW. Pathophysiology of Tamm-Horsfall protein. *Kidney Int* 1979;16:279-89.
- James GP, Bee DE, Fuller JB. Proteinuria: accuracy and precision of laboratory diagnosis by dip-stick analysis. *Clin Chem* 1978;24:1934-9.
- Allen JK, Krauss EA, Deeter RG. Dipstick analysis of urinary protein. A comparison of Chemstrip-9 and Multistix-10SG. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:34-7.
- Morcos SK, el-Nahas AM, Brown P, et al. Effect of iodinated water soluble contrast media on urinary protein assays. *BMJ.* 1992;305:29.
- Chesley LC. The Variability of Proteinuria in the Hypertensive Complications of Pregnancy. *J Clin Invest* 1939;18:617-20.
- Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, et al. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983;309:1543-6.
- Shidham G, Hebert LA. Timed urine collections are not needed to measure urine protein excretion in clinical practice. *Am J Kidney Dis* 2006;47:8-14.
- Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, et al. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. *Arch Intern Med* 1987;147:943-4.
- Steinhauslin F, Wauters JP. Quantitation of proteinuria in kidney transplant patients: accuracy of the urinary protein/creatinine ratio. *Clin Nephrol* 1995;43:110-5.
- Derhaschnig U, Kittler H, Woisetschlager C, et al. Microalbumin measurement alone or calculation of the albumin/creatinine ratio for the screening of hypertension patients? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:81-5.
- Carter JL, Tomson CR, Stevens PE, et al. Does urinary tract infection cause proteinuria or microalbuminuria? A systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3031-7.
- Poortmans JR. Postexercise proteinuria in humans. Facts and mechanisms. *JAMA* 1985;253:236-40.
- Carrie BJ, Hilberman M, Schroeder JS, et al. Albuminuria and the permeability properties of the glomerulus in cardiac failure. *Kidney Int* 1980;17:507-14.
- Springberg PD, Garrett LE Jr, Thompson AL Jr, et al. Fixed and reproducible orthostatic proteinuria: results of a 20-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1982;97:516-9.
- Muth RG. Asymptomatic Mild Intermittent Proteinuria; a Percutaneous Renal Biopsy Study. *Arch Intern Med* 1965;115:569-74.
- Sinniah R, Law CH, Pwee HS. Glomerular lesions in patients with asymptomatic persistent and orthostatic proteinuria discovered on routine medical examination. *Clin Nephrol* 1977;7:1-14.
- Sesso R, Santos AP, Nishida SK, et al. Prediction of steroid responsiveness in the idiopathic nephrotic syndrome using urinary retinol-binding protein and beta-2-microglobulin. *Ann Intern Med* 1992;116:905-9.
- Satirapoj B. A General clinical approach to glomerular disease. *J Nephrol Soc Thai* 2008;14:14.
- Satirapoj B, Apaijit N, Supasyndh O. Clinical features and renal pathology of glomerular diseases in Phramongkutklao Hospital. *RTA Med J* 2010;63:53-64.
- Satirapoj B. Principle approach to glomerular syndrome. In: Sriswasdi C, Ruangkanhanasetr P, Prayoonwivat W, editors. *Common Problems in Internal Medicine.* Bangkok 2010:498-513.
- Satirapoj B. Rapidly progressive glomerulonephritis. In: Sriswasdi C, Ruangkanhanasetr P, Prayoonwivat W, editors. *Emergency in Medicine.* Bangkok 2008:442-55.
- Turner MW, Hutchinson TA, Barre PE, et al. A prospective study on the impact of the renal biopsy in clinical management. *Clin Nephrol* 1986;26:217-21.
- Richards NT, Darby S, Howie AJ, et al. Knowledge of renal histology alters patient management in over 40% of cases. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1255-9.
- Shah RP, Vathsala A, Chiang GS, et al. The impact of percutaneous renal biopsies on clinical management. *Ann Acad Med Singapore* 1993;22:908-11.
- Prasertpetmanee S, Satirapoj B, Supasyndh O. Effectiveness of corticosteroid in primary nephrotic syndrome patients at Phramongkutklao Hospital. *RTA Med J* 2010;63:23-32.