

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประสิทธิ์ ฟูตระกูล

รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ประสิทธิ์ ฟูตระกูล จบแพทยศาสตรบัณฑิตจากมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ในปี 2507 ศึกษาต่อในสหรัฐอเมริกาได้ American Boards of Pediatrics and Pediatric Nephrology ในปี พ.ศ. 2513 และ 2522 ในระหว่างการฝึกอบรมในสหรัฐอเมริกาได้รับ Metra award จาก University of Kansas Medical School

ปัจจุบันเป็นอาจารย์ประจำในภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และเป็น กุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางโรคไตที่มีความสนใจพิเศษในโรคของ glomeruli โดยเฉพาะบทบาทของ intravascular coagulation มีผลงานมากมายตีพิมพ์ในวารสารการแพทย์ทั้งในและต่างประเทศ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ประสิทธิ์ เป็นเลขานุการคนปัจจุบันของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย เป็นกรรมการของวารสารจดหมายเหตุทางแพทย์แห่งประเทศไทย และ International Journal of Pediatric Nephrology ซึ่งนับว่าเป็นเกียรติอย่างสูงที่ได้รับจากต่างประเทศ นอกจากนี้ยังมีชื่ออยู่ใน Men of Achievement

โรคไตอักเสบ : ทศนคติใหม่ต่อการเกิดพยาธิสภาพ การรักษา และป้องกันภาวะไตวาย

ประสิทธิ์ พุตระกูล*

Futrakul P. A new concept in pathogenesis and treatment of glomerulonephritis. Chula Med J 1982; 26 Suppl : A-160-A-180

The pathogenesis of glomerulonephritis is the subject of current interest. Besides the well known immune mechanisms the role of intravascular coagulation is also of paramount importance in the pathogenesis of the disease. In the assessment of this coagulation mechanism a battery of tests have been reviewed in various types of glomerulonephritis. These tests included platelet survival, fibrinogen half life, fibrin degradation products, beta thromboglobulin, platelet factor 4, prostacycline activity, antithrombin III, thromboxane A₂ and intraplatelet serotonin. The evidence in favor of intravascular coagulation is strong in the severe form of glomerulonephritis comprising focal segmental glomerulosclerosis, membranoproliferative glomerulonephritis and rapidly progressive glomerulonephritis. The state of hypercoagulability has been shown in the nephrotic syndrome.

In the author's experience treatment of focal segmental glomerulosclerosis with anticoagulants and antiplatelet aggregation agents in addition to the conventional treatment with corticosteroid and cyclophosphamide significantly improves the renal function when compared with the control group with only conventional treatment. Progression of renal disease to the stage of renal failure can be prevented.

* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิวัฒนาการในทฤษฎีบทการกำเนิดโรคไตอักเสบได้รุดหน้าอย่างกว้างขวาง จากความเข้าใจเพียงแคผิวเผินของ Bright (พ.ศ. 2370) เมื่อ 155 ปีก่อน มาจนถึงปัจจุบันที่ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับโรคไตอักเสบในแง่มุมมองต่าง ๆ เป็นต้นว่า การกำเนิดพยาธิสภาพการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีระที่พบร่วม กระจ่างชั้น บนพื้นฐานความรู้และงานวิจัยระดับ biomolecular level ที่ผสมผสานกันระหว่างวิทยาทางภูมิคุ้มกัน สรีรวิทยา โลหิตวิทยาพยาธิสรีระ จุลชีววิทยา และรังสีไอโซโทป

ก้าวหนึ่งที่สำคัญยิ่งที่ความเข้าใจเรื่องโรคไตอักเสบรุ่งโรจน์ขึ้น คือการนำความรู้ทางวิทยาภูมิคุ้มกัน (immunology) มาประยุกต์ใช้ศึกษาในผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดต่าง ๆ หรือทำการศึกษาค้นคว้าในสัตว์ทดลอง ทำให้ทราบถึงความสัมพันธ์ของปฏิกิริยาต่อเนื่องทางภูมิคุ้มกันที่สัมพันธ์กันอย่างใกล้ชิดกับกลไกต่าง ๆ ในร่างกาย เช่น complement, เม็ดเลือดขาวชนิดต่าง ๆ ทั้ง polymorphonuclear leucocyte, monocyte, lymphocyte ชนิดต่าง ๆ ทั้ง B และ T เซลล์, macrophage, เม็ดเลือดแดง, เกล็ดเลือด, ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด, kinin และ prostaglandin เป็นต้น

ปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันกับการเกิดไตอักเสบ

เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่า ปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันที่เป็นสาเหตุของโรคไตอักเสบส่วนใหญ่เริ่มต้นจากสาร antigen ทั้งชนิดจากภายนอกในร่างกาย เช่น จุลินทรีย์ชนิดต่าง ๆ สารโปรตีน สารสังเคราะห์ทั้งหลาย หรือจากภายในร่างกาย เช่น พวกร DNA กระตุ้นให้ร่างกายสร้าง antibody ขึ้นแล้วสาร antigen นั้นจะทำปฏิกิริยารวมตัวกับสาร antibody ในระหว่างที่ไหลเวียนอยู่ในหลอดเลือด หรือรวมตัวกันในไตโดยตรง (in situ) เกิดเป็น antigen-antibody complex เมื่อได้ขนาดพอเหมาะ antigen-antibody complex นี้ จะถูกกรองคั่งที่หลอดเลือดฝอยในไต จากนั้นจะมีปฏิกิริยาถูกล้างเกิดขึ้นโดยมีการกระตุ้นระบบ complement เกิดการปล่อยสาร chemotaxis มาดึงดูดพวก polymorphonuclear leucocyte มาชุมนุมกัน ต่อมา polymorphonuclear leucocyte จะหลั่งสารย่อย คือ lysosomal enzyme ออกมาทำลายผนังของหลอดเลือดฝอยในไตเกิดการอักเสบของไตขึ้น เมื่อไตเกิดอักเสบขึ้นจะมีขบวนการที่จะช่วยกำจัดสิ่งอักเสบตกค้างในบริเวณที่อักเสบนั้นด้วยการกระตุ้นให้เซลล์ที่ผนังหลอดเลือดนั้น (ส่วนใหญ่เป็น endothelium, mesangium ส่วนน้อยเป็น epithelium) แบ่งตัวเพิ่มขึ้น ทั่วกลไกสำคัญอันหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับขบวนการนี้คือ monocyte หรือ mononuclear phagocyte

ในผู้ป่วยชนิดที่มีไข่ขาวรั่วมาก (nephrotic syndrome) กลไกแท้จริงที่ทำให้ไตอักเสบและไข่ขาวรั่วยังไม่เป็นที่ปรากฏเด่นชัด แต่หลักฐานการศึกษาค้นคว้าในระยะหลังมีแนวโน้มที่น่าเชื่อว่า antigen-antibody complex น่าจะมีบทบาทอยู่บ้าง เนื่องจากได้พบ antigen-antibody complex ค่อนข้างสูง ในเลือดผู้ป่วย nephrosis ขณะที่กำลังมีไข่ขาวรั่วมาก⁽¹⁾ ข้อสนับสนุนทางทฤษฎีคือ antigen-antibody complex น่าจะเกิดได้ง่ายในกลุ่มคนไข้ nephrosis เนื่องจากคนไข้กลุ่มนี้มีความผิดปกติทางด้าน cell mediated immunity ทำให้เกิดการอักเสบติดเชื้อได้ง่าย^(2,3,4)

นอกเหนือจากกลไกทาง antigen-antibody complex นี้ การเกิดไตอักเสบและภาวะไข่ขาวรั่วยังเกิดได้จากสาเหตุอื่น เช่น lymphocyte ซึ่งสามารถหลั่งสาร lymphokine ที่มี vascular permeability factor^(5,6,7,8) พวก virus ชนิดที่มีน้ำย่อย neuraminidase สำหรับย่อย neuraminic acid ซึ่งเป็นองค์ประกอบที่สำคัญของผนังหลอดเลือดฝอย พวก kinin⁽⁹⁾ และสารจากตัวเกล็ดเลือด

ถึงแม้ปฏิกิริยาของภูมิคุ้มกันจะมีความสำคัญต่อการเกิดไตอักเสบและเป็นที่ยอมรับกันทั่วไปในวงการแพทย์ก็ตาม แต่ทฤษฎีบทนี้ก็จุดอ่อนที่ไม่สามารถอธิบายการดำเนินโรคของโรคไตอักเสบหลายชนิดที่มีสภาวะของโรคค่อนข้างรุนแรงและเรื้อรัง และมักดำเนินสู่สภาวะไตวายในที่สุด ข้ออ้างอิงที่ลดความสำคัญของปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันลงก็คือวิธีการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์ต้านปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน เช่น พวก prednisolone และ immunosuppressive agent ต่าง ๆ เช่น cyclophosphamide หรือ azathioprine พบว่ายาเหล่านี้ไม่สามารถป้องกันผู้ป่วยส่วนใหญ่เหล่านี้ให้พ้นจากการเกิดไตวายได้ ดังแสดงในตารางที่ 1

ทศนคติใหม่

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้น พอเป็นข้อสรุปได้ว่ากลไกการเกิดไตอักเสบ และกลไกที่ทำลายเนื้อไตในผู้ป่วยโรคไตอักเสบดังกล่าวนี้ต้องมีกลไกอื่นร่วมนอกเหนือจากปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน จุดนี้เป็นจุดเริ่มต้นที่ได้มีการหันเหความสนใจมาศึกษาเกี่ยวกับกลไกใหม่ที่น่าจะมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดไตอักเสบและเป็นตัวการสำคัญในการทำลายเนื้อไต กลไกดังกล่าวนี้ก็คือ ภาวะเลือดวิฤตและผลกระทบต่อการไหลเวียนของเลือดในหลอดเลือดฝอยของไต

ตารางที่ 1 การพยากรณ์โรคระยะยาว (รักษาวิธีธรรมชาติด้วยยาต้านปฏิบัติการภูมิคุ้มกัน)

Types	patients' survival rate (number)				References
	< 3 yrs	5 yrs	10 yrs	15 yrs	
Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)	55	(children) 75	50 45	38	Nash, 2519 (23) Cameron, 2521 (21) Beaufils, 2521 (22)
Systemic lupus erythematosus (SLE)		60			Feng, 2524 (24)
Membranous glomerulonephritis				45	Ramzy, 2524 (25)
Membrano-proliferative glomerulonephritis (MPGN)		50 50			McEnery, 2523 (57) Davis, 2521 (58)
Rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN)	0-22				Cameron, 2521 (26)

การเกิดภาวะเลือด विकฤติในผู้ป่วยโรคไตอักเสบ

ภาวะเลือด विकฤติเป็นผลรวมที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของปฏิกิริยาหลายอย่างในร่างกาย เมื่อมีการกระตุ้นให้เกิดไตอักเสบขึ้น เช่นมีการเปลี่ยนแปลงของชนิดประจุไฟฟ้าที่ผนังของหลอดเลือดฝอยในไต การเกิดเลือดแข็งตัวในหลอดเลือด เลือดแข็งตัวเร็วผิดปกติ และภาวะความหนืดเลือดสูง เป็นต้น

ก. การเปลี่ยนแปลงชนิดของประจุไฟฟ้าที่ผนังของหลอดเลือดฝอยของไต

ไตเมื่อเกิดการอักเสบขึ้น ไม่ว่าจะเป็นชนิดที่มีอาการแสดงทางคลินิก แบบ glomerulonephritis หรือ nephrotic syndrome ย่อมมีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นที่ผนังหลอดเลือดฝอยของไต สิ่งสำคัญที่พบนอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพที่ตรวจเห็นได้ด้วยกล้องจุลทรรศน์ โดยการย้อมธรรมชาติแล้วยังพบการเปลี่ยนแปลงของประจุไฟฟ้าที่ผนังหลอดเลือดฝอยด้วย *โดยการตรวจย้อมชนิดพิเศษ* โดยพบว่าปริมาณประจุไฟฟ้าชนิดลบลดน้อยลงมากหรือเป็นศูนย์ ในขณะที่

ที่ไตมีการอักเสบอยู่^(10, 11) ปริมาณประจุไฟฟ้าชนิดลบที่ลดลงนี้สัมพันธ์กับการรั่วของไข่ขาวและสารซึ่งเป็นองค์ประกอบอื่นในหลอดเลือด

ข. การเกิดเลือดแข็งตัวผิดปกติในหลอดเลือด

ในสภาวะปกติผนังหลอดเลือดฝอยและบ้จายต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือดต่างก็มีประจุไฟฟ้าชนิดลบเหมือนกัน จึงไม่ทำปฏิกิริยากัน⁽¹²⁾ แต่ในสภาวะที่เกิดไตอักเสบร่วมประจุไฟฟ้าชนิดลบที่ผนังของหลอดเลือดฝอยหายไป จะมีผลกระตุ้นพวกบ้จายที่เกี่ยวข้องกับเลือดแข็งตัวเป็นปฏิกิริยาลูกโซ่ เกิดเลือดแข็งตัวในหลอดเลือดฝอยของไต (intravascular coagulation) การเกิดการแข็งตัวของเลือดนี้ สามารถพิสูจน์ได้ด้วยกรรมวิธีหลายอย่าง พอสรุปได้เป็น 3 ประเภทคือ

1. ศึกษาอัตราการทำลายตัวเกล็ดเลือด (platelet half life) ซึ่งพบว่าสั้นกว่าปกติ อัตราการปล่อยสารบางอย่างในตัวเกล็ดเลือดก็มากผิดปกติ เช่น การหาระดับ intraplatelet serotonin, beta thromboglobulin, platelet factor 4, platelet thromboxane A_2 , B_2 นอกจากการทำงานของตัวเกล็ดเลือดจะผิดปกติไป โดยมียึดเกาะกลุ่มเหนียวแน่นขึ้น (increased circulating platelet aggregation)

2. ศึกษาการทำลายบ้จายที่เกี่ยวข้องกับเลือดแข็งตัวอื่น เช่น fibrinogen พบว่ามีอายุ (fibrinogen half life) สั้นกว่าปกติ นอกจากนี้การตรวจสอบผลผลิตของไฟบริน (fibrin degradation product) ก็พบว่าเพิ่มขึ้นในเลือดและในปัสสาวะ

3. การตรวจหาหลักฐานของเลือดแข็งตัว เช่น สารไฟบริน หรือตัวเกล็ดเลือดในไต โดยพยาธิแพทย์

ผลการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตชนิดต่าง ๆ ผู้วิจัยได้รวบรวมสรุปผลโดยจำแนกชนิดของโรคไตอักเสบออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ตามภาวะความรุนแรงของโรค คือ *กลุ่มหนึ่ง* พวกที่มีพยาธิสภาพในไตอักเสบชนิดรุนแรงและการแสดงของโรครุนแรง การดำเนินโรคมักเกิดภาวะไตวายได้ง่าย ตัวอย่างได้แก่พวก nephrosis ที่มีพยาธิสภาพแบบ focal segmental glomerulosclerosis พวก membranoproliferative glomerulonephritis พวก rapidly progressive glomerulonephritis *พวกกลุ่มสอง* คือ พวกที่มีพยาธิสภาพในไตไม่รุนแรง และอาการแสดงของโรคไม่

รุนแรง ผลการศึกษาสรุปได้ดังนี้คือ *ในกลุ่มหนึ่ง* การศึกษาได้พบหลักฐานสนับสนุนและยืนยันว่ามีเลือดแข็งตัวเกิดขึ้นในหลอดเลือดจริงในขณะที่มีไตอักเสบ (รายละเอียดสรุปในตารางที่ 2) *ในกลุ่มสอง* ได้พบผลการศึกษาเป็น 2 พวก คือมีทั้งสนับสนุนและคัดค้าน (รายละเอียดสรุปในตารางที่ 3) ยังไม่มีข้ออธิบายแน่ชัดในกลุ่มนี้ว่าเหตุใดผลการศึกษาก็แตกต่างกัน แต่มีข้อสันนิษฐานว่า ในกลุ่มนี้เลือดแข็งตัวเกิดขึ้นจริง แต่มีปริมาณน้อยมาก และร่างกายอาจจัดหรือทำลายไปเองในเวลาอันสั้น

ภาวะเลือดวิฤตและผลกระทบต่อการไหลเวียนของเลือดในหลอดเลือด

การลดประจุไฟฟ้าชนิดลบที่ผนังของหลอดเลือดฝอยในไต ขณะที่มีการอักเสบที่ไต จะกระตุ้นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด เกิด *เลือดแข็งตัวในหลอดเลือด (fibrin clot, platelet aggregate)* การใช้ปัจจัยต่าง ๆ ในขบวนการแข็งตัวของเลือดนี้ จะกระตุ้นร่างกายให้สร้างเพิ่มขึ้น ซึ่งจากการศึกษาวิจัย พบว่าร่างกายโดยทั่วไปจะสร้างพวกปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือดขึ้นมากกว่าปกติ เป็นผลให้มีการคั่งขึ้นในเลือด เรียกภาวะนี้ว่า *hypercoagulable state*^(13, 14, 15) ลักษณะเลือดเช่นนี้จะมีคุณสมบัติพิเศษที่แข็งตัวเร็วกว่าปกติ เลือดที่แข็งตัวเร็วกว่าปกตินี้มัก *มีความหนืดเลือดสูง (blood hyperviscosity)* สภาวะของเลือดดังกล่าวนี้เรียกได้ว่า *เป็นสภาวะวิฤตของเลือด* ซึ่งจะมีผลกระทบต่อการไหลเวียนของเลือดในหลอดเลือดฝอยของไต กล่าวคือ ในขณะที่ไตกำลังอักเสบอยู่ เลือดที่ไปเลี้ยงไตในผู้ป่วยเหล่านี้มีคุณสมบัติผิดปกติที่มีผลเสียต่อร่างกาย คือ

- ก. มีความหนืดสูง
- ข. เลือดแข็งตัวเร็วกว่าปกติ
- ค. ปริมาณเลือดไปหล่อเลี้ยงไตน้อยลง โดยเฉพาะในผู้ป่วย nephrosis หรือในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังส่วนใหญ่

ตารางที่ 2 การตรวจภาวะเลือดวิฤติในผู้ป่วยไตอักเสบชนิดรุนแรง

	Result		Reference
	Pro	Con	
Hemostatic mechanism			
Platelet activation :			
Intraplatelet serotonin	decreased		Parbtani, 2523 (27)
	decreased		Marchessi, 2524 (28)
Beta thromboglobulin	increased		Kita, 2524 (29)
	increased		Tomura, 2524 (30)
Platelet factor 4	increased		Duffers, 2524 (31)
	increased		Tomura, 2524 (30)
Circulating platelet aggregating ratio (CPAR)	abnormal		Steurer, 2524 (15)
	abnormal		Woo, 2523 (51)
	abnormal		Kuhlmann, 2524 (32)
Glomerular or platelet prostaglandin synthesis (thromboxane A ₂ , B ₂)	increased		Schieppatio, 2524 (32)
Prostacycline stimulating activity	decreased		Rossi, 2524 (34)
Platelet half-life	shortened		Futrakul (FSGS), 2519 (35)
			George (MPGN), 2518 (36)
			Clark (SLE), 2518 (37)
			Futrakul (FSGS), 2521 (19)
Intrarenal localization of platelet-related antigen	yes		Duffers, 2514 (31)
	yes		Miller, 2523 (38)
Antithrombin III	decreased		Kauffmann, 2524 (16)
	decreased		Kuhlmann, 2524 (32)
Fibrinogen activation :			
Fibrin degradation product	increased		Futrakul, 2517 (48)
	increased		Yoshioka, 2524 (39)
	increased		Schmitt, 2523 (40)
Fibrinogen half-life	shortened		Futrakul, 2518 (24)
	shortened		George, 2518 (36)
Hypercoagulable state	yes		Futrakul, 2521 (19)
	yes		Steurer, 2524 (15)
	yes		Kendall, 2514 (13)
Hyperviscosity of blood	yes		Futrakul, 2521 (19)

ตารางที่ 3 การตรวจภาวะเลือดวิฤติในผู้ป่วยไตอักเสบชนิดอ่อน

Hemostatic mechanism	Result		Reference
	Pro	Con	
Platelet activation			
Intraplatelet serotonin		normal	Parbtani, 2523 (27)
Beta thromboglobulin	increased		Steurer, 2524 (15)
	increased		Alder, 2523 (42)
	increased		Kuhlmann, 2524 (33)
Platelet factor 4	increased		Tomura, 2524 (30)
	increased		Kita, 2524 (29)
Circulating platelet aggregating ratio (CPAR)	increased		Chen, 2524 (43)
Platelet functions	enhanced		Bang, 2516 (44)
Glomerular or platelet prostaglandin synthesis	increased		Lianos, 2524 (45)
thromboxane A ₂ , B ₂	increased		Schieppatio, 2524 (33)
Platelet half-life	shortened		Futrakul, 2520 (46)
Intrarenal localization of platelet-related antigen or platelet	yes		Duffy, 2513 (47)
		no	Duffers, 2524 (31)
		no	Miller, 2523 (38)
Antithrombin III	decreased		Steurer, 2524 (15)
Fibrinogen activation			
Fibrin degradation product	increased		Futrakul, 2517 (48)
	increased		Yoshioka, 2524 (39)
		normal	Schmitt, 2523 (40)
Fibrinogen half-life		normal	Futrakul, 2521 (19)
Hypercoagulable state	yes		Kendall, 2514 (13)
	yes		Futrakul, 2520 (46)
	yes		Steurer, 2524 (15)
Hyperviscosity of blood	yes		Futrakul, 2520 (46)

เลือดที่มีคุณสมบัติผิดปกติดังกล่าวนี้ ไม่สามารถไหลผ่านหลอดเลือดฝอยในไตที่กำลังมีการอักเสบอยู่ซึ่งภายในช่องว่างกลางมี fibrin clot และ platelet aggregate ร่วมกับพวก immune deposit และ cell debris ก็คขวางทางอยู่ ผลแทรกซ้อนตามมาคือ การอุดตันของเลือด

ในหลอดเลือดจะเพิ่มปริมาณมากขึ้น การแก้ไขโดยการละลายก้อนเลือด ก็เป็นไปได้ยากในผู้ป่วยเหล่านี้ เนื่องจากกลไกการละลายเลือดเสียไป (antithrombin III deficiency,⁽¹⁸⁾ fibrinolysis inhibitor⁽¹⁷⁾)

ไตส่วนที่กำลังอักเสบจะไม่ได้รับเลือดและอาหารหล่อเลี้ยงเพียงพอกับความต้องการของตัวเองซึ่งในสถานะอักเสบเช่นนี้ต้องการเลือดชดเชยเพิ่มเป็นพิเศษ ภาวะขาดเลือดนี้จะดำเนินไปช้า ๆ เป็นส่วนใหญ่แต่ในบางรายอาจมีผลรุนแรงทันที เกิดการทำลายเนื้อไตหรือตายเป็นส่วน ๆ โดยเริ่มจากส่วนที่กำลังอักเสบมากกระจายออกไปและท้ายสุดไตทั้งอันจะถูกทำลายหมด (complete glomerulosclerosis) ดังภาพประกอบที่ 1

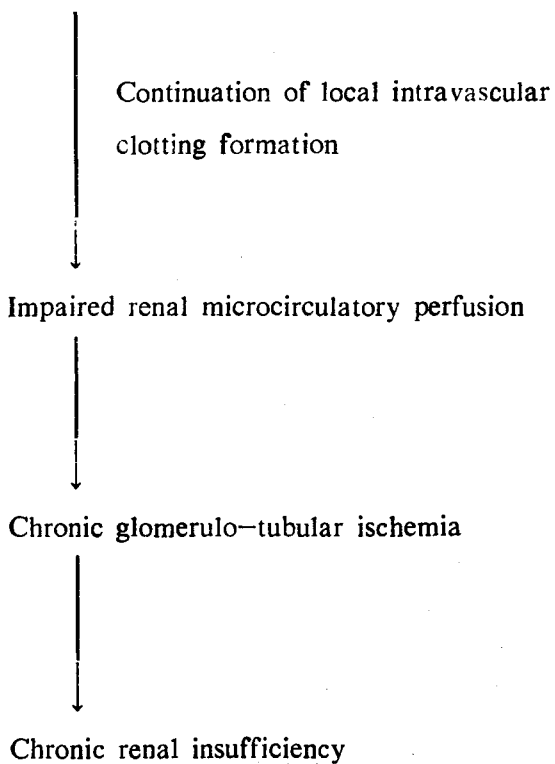
การรักษาป้องกันภาวะไตวายด้วยยาออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulant) และต้านฤทธิ์เกล็ดเลือด (Antiplatelet)

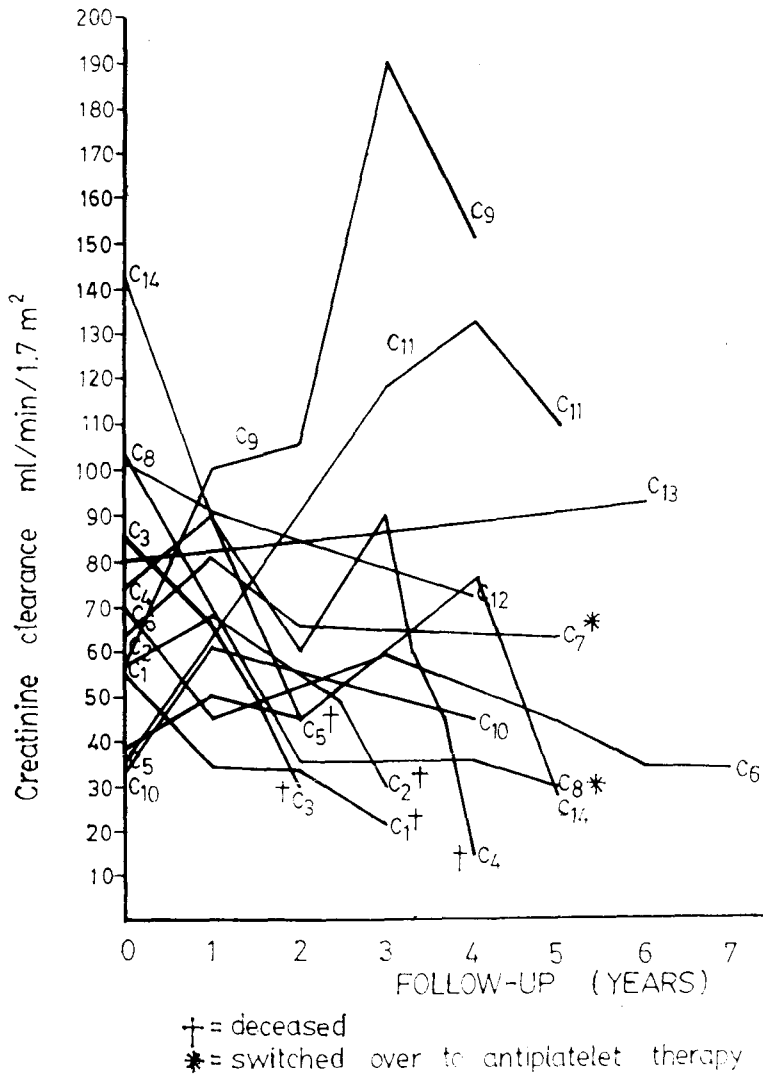
ผู้วิจัยและคณะได้เริ่มทดลองรักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบหลายกลุ่มมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2513 กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับความสนใจมากที่สุดคือกลุ่มผู้ป่วย nephrosis ที่มีอาการแสดงของโรครุนแรงและการพยากรณ์โรคไม่ดี (ตารางที่ 1) และพบบ่อยในชาวเอเชีย คือพวกที่มีพยาธิสภาพแบบ focal segmental glomerulosclerosis การทดลองศึกษาได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกรักษาด้วยยารักษาโรคไตทั่วไป (prednisone และ cyclophosphamide) กลุ่มที่สองรักษาด้วยยารักษาโรคไตทั่วไปร่วมกับยาออกฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดและต้านการแข็งตัวของเลือด ผลการศึกษาและติดตามผลเป็นระยะเวลากว่า 4 ปี โดยเฉลี่ยพบว่าการรักษาด้วยยาออกฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดและต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยกลุ่มสองได้ผลดีกว่าการรักษาแบบธรรมดาในกลุ่มหนึ่ง โดยมีข้อข้อบ่งชี้ดังต่อไปนี้ คือ

1. จำนวนผู้ป่วยหายขาดจากโรคได้มากกว่า
2. ป้องกันการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะไตวายได้ดีกว่า
3. ประสิทธิภาพการทำงานของของไตดีขึ้น (ภาพที่ 2 และ 3)
4. ควบคุมภาวะความดันโลหิตสูงได้ดีกว่า
5. แก้ไขความผิดปกติเกี่ยวกับกลไกการแข็งตัวของเลือดได้ดีกว่า^(18,19)

ภาพประกอบที่ 1 ภาวะเลือดวิฤติและผลกระทบต่อการไหลเวียนของเลือดในหลอดเลือดฝอยของไต : กลไกใหม่ของการทำลายไต

- Decreased renal blood flow
- Impediment to flow in microcirculation by cell proliferation, fibrin clot, platelet aggregate
- Blood hypercoagulability
- Blood hyperviscosity

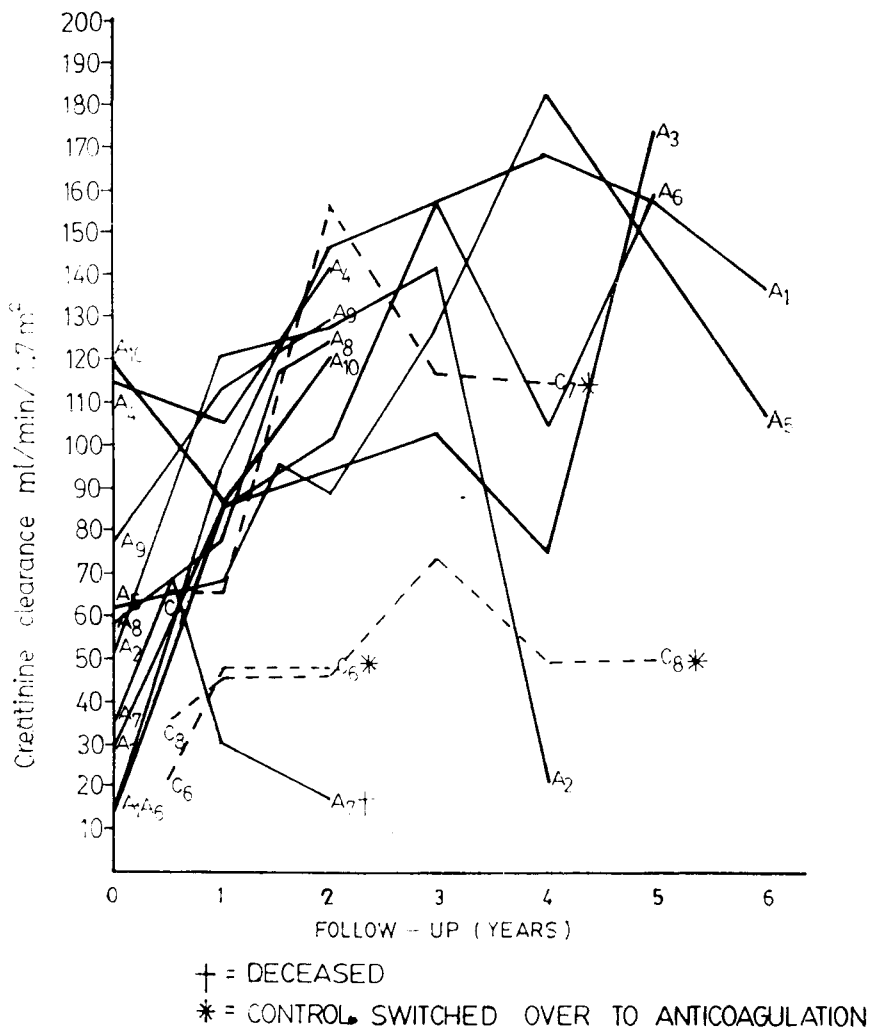




ภาพที่ 2 ศึกษาผลการทำงานของไตแบบต่อเนื่องของคณะที่รับการรักษาด้วยยา prednisolone และ cyclophosphamide
 C = ผู้ป่วย

รายงานเพิ่มเติมต่อมาพบว่า Woo และคณะ⁽⁵¹⁾ ได้สนับสนุนการรักษาดังกล่าวข้างต้น โดยพบว่าการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วยยาออกฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดได้ผลดีกว่าการรักษาแบบธรรมดา

การศึกษาในสัตว์ทดลอง โดย Nagase⁽¹¹⁾ ฉีดสาร aminonucleoside เข้าไปในหนู ทำให้เกิดภาวะไตวายเรื้อรัง และมีการเปลี่ยนแปลงที่ประจุไฟฟ้าชนิดลบที่ผนังของหลอดเลือดฝอยในไตมีจำนวนลดลงเมื่อให้ยาออกฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดเข้าไป พบว่าจำนวนประจุไฟฟ้าชนิดลบที่ผนังของหลอดเลือดฝอยเพิ่มขึ้น พร้อมกับปริมาณไข่ขาวที่รั่วในปีสภาวะก็ลดลงด้วย ในทำนองคล้าย



ภาพที่ 3 ศึกษาผลการทำงานของไตแบบต่อเนื่อง ขณะที่รับการรักษาด้วยยาต้านฤทธิ์เกล็ดเลือดและด้านการแข็งตัวของเลือด
A และ C = ผู้ป่วย

กัณน์ Sano⁽²⁰⁾ ได้ทำการทดลองในหนูโดยการฉีด aminonucleoside ซ้ำๆ กันจนเกิดเป็น nephrosis ที่มีพยาธิสภาพแบบ focal segmental glomerulosclerosis และพบว่าเมื่อใช้ยาออกฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดรักษาจะช่วยลดอัตราการตายของเนื้อไตลงกว่า 50 เปอร์เซ็นต์

การรักษาผู้ป่วย nephrosis ชนิด focal segmental glomerulosclerosis โดยทั่วไป แพทย์ส่วนใหญ่รักษาแบบธรรมดา ซึ่งพบว่ามีอัตราการดำเนินโรคสู่ภาวะไตวายก่อนข้างสูงมาก (ตารางที่ 1) เท่าที่รวบรวมรายงานมา ยังไม่พบรายงานอื่นใดเกี่ยวกับการใช้ยาต้านฤทธิ์เกล็ดเลือด และต้านการแข็งตัวของเลือดในการรักษาผู้ป่วยดังกล่าวนี้ นอกเหนือไปจากที่ผู้วิจัยและคณะได้กล่าวไว้แล้วข้างต้น

สำหรับการรักษาด้วยยาวิธีใหม่ดังกล่าวนี้ ในผู้ป่วยโรคไตอักเสบอื่นที่มีความรุนแรงของโรคสูงก็ได้มีผู้ศึกษาทดลองกันหลายกลุ่ม เท่าที่พอประมวลรวบรวมได้พอสรุปได้ว่า ผลที่ได้ รับจากการรักษาด้วยยาออกฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดและต้านการแข็งตัวของเลือด มีทั้งที่ได้ประโยชน์ และไม่ได้ประโยชน์ดังสรุปไว้ในตารางที่ 4 การที่ผลการรักษาแตกต่างกันเช่นนี้ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด

วิธีการรักษาใหม่ที่อิงหลักความคิดดังกล่าวข้างต้น โดยคำนึงถึงความสำคัญของภาวะเลือดวิฤกฤติที่มีผลกระทบต่อกรไหลเวียนของเลือดในหลอดเลือดฝอยในผู้ป่วยโรคไตอักเสบที่ค่อนข้างรุนแรงและมีอัตราการเกิดภาวะไตวายสูงนี้ เป็นการกระทำที่น่าจะก่อประโยชน์และผลดีต่อผู้ป่วยมากกว่าผลเสีย การนำยาที่ออกฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดและต้านการแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือดมาใช้รักษาจะช่วยป้องกันมิให้เกิดการแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือดต่อไป ในขณะที่เดียวกัน จะช่วยการทำลาย fibrin clot และ platelet aggregate ที่กีดขวางทางเดินของเลือดในหลอดเลือดออกไป เมื่อเลือดมีการไหลเวียนดีขึ้น ไตส่วนที่อักเสบก็ได้รับเลือดหล่อเลี้ยงมากขึ้นและพอเพียงที่จะพยุงชีวิตให้อยู่รอดระยะวิกฤติ และในโอกาสเดียวกัน เซลล์ของไตก็จะพยายามปรับปรุงซ่อมแซมและสร้างตัวใหม่ขึ้น ทดแทนส่วนที่เสียไป ขบวนการซ่อมแซมรักษาส่วนที่อักเสบนี้จะค่อยเป็นค่อยไป และใช้เวลานานเป็นปี

ตารางที่ 4 ผลการรักษาโรคไตอักเสบชนิดต่างๆ ด้วยยาออกฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดและต้านการแข็งตัวของเลือด

Types	Model	Result		Reference
		Pro	Con	
FSGS	human	+		Futrakul, 2518, 2521 (14,46)
	human	+		Woo, 2523 (51)
	animal	+		Sano, 2524 (20)
	animal	+		Angase, 2524 (11)
MPGN	human	+		Donadio, 2521 (49)
	human	+		Tibler, 2524 (50)
	ouman	+		Woo, 2523 (51)
RPGN	human	+	+	Cattnan, 2524 (41)
	human	+		Cameron, 2521 (26)
	human	+		Arief, 2515 (52)
	human	+		Robson, 2520 (53)
Diffuse proli- ferative glomer- ulonephritis	human		+	Trygstad, 2516 (55)
			+	Herdman, 2513 (54)
SLE	human	+		Futrakul, 2521 (56)

การทดลองของผู้วิจัยและคณะ และผู้วิจัยอื่น ได้สนับสนุนและยืนยันความคิดที่ว่า กล้ามเนื้อเนื้อไตภาวะเลือดวิฤติด้วยยาต้านฤทธิ์เกล็ดเลือดและต้านการแข็งตัวของเลือดแล้ว พบว่าการทำงานของไตดีขึ้นและอาการแสดงของโรคลดลง ในทำนองตรงข้าม ผู้ป่วยที่รักษาด้วยวิธีการธรรมดาโดยไม่แก้ไขภาวะเลือดวิฤตินี้ จะมีการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะไตวายเป็นส่วนใหญ่ เพราะฉะนั้นการวิจัยนี้จึงเป็นข้อพิสูจน์ถึงภาวะเลือดวิฤติเป็นตัวการสำคัญที่ทำให้ไตและเกิดภาวะไตวายในที่สุด

บทส่งท้าย

โรคไตอักเสบยังคงมีบทบาทสำคัญ เป็นตัวการใหญ่ที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเรื้อรังสาเหตุของภาวะไตวายมากกว่า 50 เปอร์เซ็นต์มาจากโรคไตอักเสบทั้งหลาย (ตารางที่ 5) ในประเทศด้อยพัฒนาหรือที่กำลังพัฒนา พบอัตราการเกิดโรคไตอักเสบสูง (ตารางที่ 6) สาเหตุใหญ่มาจากสิ่งแวดล้อมเป็นปัจจัยสำคัญ ในประเทศไทยปัญหาที่เกิดจากสิ่งแวดล้อมเป็นที่ปรากฏชัด ภาวะ

ทุกโภชนาการที่พบในอัตราค่อนข้างสูงมีแนวโน้มสัมพันธ์กับการเกิดโรคติดเชื้ออวัยวะต่าง ๆ อันเป็นตัวการนำไปสู่การกระตุ้นปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันชนิดต่าง ๆ ในร่างกาย เกิดภาวะไตอักเสบขึ้น ในเด็กเล็กโรคไตอักเสบจากการติดเชื้อและโรคในระบบทางเดินอาหารเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะไตวายชนิดเฉียบพลันขึ้น ในเด็กที่โตขึ้น โรคไตอักเสบจากโรคติดเชื้อ streptococcus ยังคงเป็นปัญหาใหญ่อยู่ในขณะที่โรคนั้นได้สูญหายไปเกือบหมดสิ้นแล้วในประเทศที่พัฒนา ในผู้ใหญ่ภาวะไตวายจากโรคติดเชื้อชนิดที่พบบ่อยในเขตร้อนเช่น malaria, leptospirosis ยังคงเป็นปัญหาที่แก้ไม่ตก ผลภาวะเป็นพิษก็เป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่สำคัญยิ่ง สารพิษหลายชนิดเกิดขึ้นมาจากความก้าวหน้าทางอุตสาหกรรม เช่น สารปรอท ตะกั่ว แมงกานีส สารอินทรีย์และอนินทรีย์ต่าง ๆ ก็เป็นตัวการที่เป็นพิษต่อไตและการควบคุมหรือแก้ไขก็เป็นไปได้ยาก การกินอาหารที่ด้อยคุณค่าทางโภชนาการ หรือคิมน้ำไม่บริสุทธิ์ก็เป็นสาเหตุของการเกิดนี้ทั้งที่ในไตและในกระเพาะปัสสาวะ นอกจากนี้การนิยมวิธีการบริหารยาตามความเชื่อที่ผิด เช่น ซ้อยารับประทานเอง ยาหม้อ ยาจีน ก็เป็นสาเหตุสำคัญอีกอันหนึ่งที่มีส่วนช่วยเพิ่มอัตราการเกิดไตวาย

การป้องกันภาวะไตวาย โดยการศึกษาวิจัยวิธีการรักษาที่ได้ผลดีมีประสิทธิภาพสูงแล้วนำมาประยุกต์ใช้รักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดรุนแรงที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี จะเป็นวิธีหนึ่งที่สามารถป้องกันภาวะไตวายนี้ได้ นอกจากนี้ในประเทศที่กำลังพัฒนาควรแก้ไขปัญหาสังแวดล้อมต่าง ๆ ดังกล่าวแล้ว ซึ่งเป็นปัญหาใหญ่ หากปฏิบัติลงไปได้จะเป็นก้าวสำคัญที่นำไปสู่เป้าหมายของการป้องกันภาวะไตวายได้ในที่สุด

ตารางที่ 5

Distribution of renal diseases causing renal failure

	Registry (%)				
	America (%)	Europe (%)	Philippines	Taiwan	Australia
Glomerulonephritis	54.7	46.6	88	64.6	45
Pyelonephritis	12.3	19.9	4	4.1	2
Nephrosclerosis	5.6	54	2	13.0	8
Polycystic disease	5.5	8.4	2	7.0	9
Unspecified	6.7	35	—	—	10
Others	15.2	16.2	4	11.3	23

Ref. : AF Michael, Proc VIIth Int. Congr Nephrol (Montreal) p 37-41, 1978 and
1st Colloquium in Nephrol, Singapore 1974.

ตารางที่ 6

World incidence of nephrotic syndrome

Country	Hospital	Admission rate %	Malarial cause
Nigeria	Ibadan	2.4	+++
	Lagos	2.1	+++
Uganda	Mulago	2.0	+++
	Fort Portal	1.8	+++
Yemen	Taiz	3.0	+++
Papua	Port moresby	≤4.0	+++
Senegal	Dakar	0.85	+
Zimbabwe	Harare	0.7	-
	Bulawayo	0.15	-
Guyana	Mackenzie	2.8	+++
	Demarara	0.05	-
U.S.A.	L A county	0.03	-
	Utah	0.15	-
China	Human med. college	0.02	-
G.B.	S.E. thames	0.04	-
Thailand	Chulalongkorn	2.4	-

Ref. : Modified from J.S Cameron, Proc. 8th Int. Congr. Nephrol, Athens p. 324, 1981

เอกสารอ้างอิง

1. Asamoto T, Tani Y, Kida H, Hattori N : The role of humoral immunity in minimal change nephrotic syndrome. In Abstract VIII th Internat. Congr. Nephrol, Athens pp 125, 1981
2. Williams DG, Taube D, Brown Z : Impaired lymphocyte function in the nephrotic syndrome of focal glomerulosclerosis, minimal change and membranous nephropathy. In Abstract, VIII th Internat. Congr. Nephrol, Athens pp 135, 1981
3. Wu MJ, Moorthy AV : Enhanced suppressor cell activity in minimal change nephrotic syndrome. In Abstract VIII th Internat. Congr. Nephrol, Athens pp 134, 1981
4. Matsumoto K, Osakabe K, Oka H, Fujita T, Hatano M. Impaired cell-mediated immunity in lipid nephrosis. In Abstracts, VIII th Internat. Congr. Nephrol pp 130, 1981
5. Shalhoub RJ : Pathogenesis of lipid nephrosis : a disorder of T-cell function. *Lancet* 2 : 556, 1974
6. Lagrue G, Branellec A, Blanc C, Xheneumont S, Beaudoux F, Sobel A, Weil B : A vascular permeability factor in lymphocyte culture supernatants from patients with nephrotic syndrome ; Pharmacological and physiochemical properties. *Biomedicine* 23 : 73, 1975
7. Shimizu B : Studies on a vascular permeability factor released from B cells in minimal change nephrotic syndrome. In Abstracts, VIII th Internat. Congr. Nephrol, Athens pp 141, 1981
8. Tomizawa, Suzuki S, Kuroume T : The vascular permeability factor (VPF) and plasma inhibitory effect in minimal change nephrotic syndrome. In Abstract, VIII th Internat. Congr. Nephrol, Athens pp 142, 1981
9. Lee SK, Kallen RJ : Lipoid nephrosis, is the kinin generating system involved in basement membrane permeability. *J. Pediatr* 84 : 92, 1974
10. Akiyama T, Miyazaki R, Otani I, Kuroda M, Takeda R : Glomerular C3b-receptor, polyanion and nephrotic syndrome. In abstracts, VIII th Internat. Congr. Nephrol pp 292, 1981
11. Nagase M, Honda N, Yoshitoshi Y : Effect of dipyridamole on glomerular negative change in nephrotic rats induced by aminonucleoside. In Abstracts, VIII th Internat. Congr. Nephrol pp 239, 1981
12. Farquhar MG, Lemkin MC, Rosenzweig LJ, Kanwar YS : Nature, composition and function of fixed negatively charged sites in the glomerulus. *Proceeding VIII th Internat. Congr. Nephrol, Athens* pp 116-129, 1981
13. Kendall AG, Lohman RC, Dossetor JB : Nephrotic syndrome : a hypercoagulable state. *Arch. Intern Med* 127 : 1021, 1971

14. Futrakul P, Mitrakul C, Watana D, Sensirivatana R, Pongsupath S, Poshyachinda V : Studies on the coagulation mechanism and its possible role in the pathogenesis of nephrotic syndrome in Thai children. *Ann. Acad. Med (S)* 1 : 31-32, 1975
15. Steurer J, Rhyner K, Von Ielton A, Briner J, Siegenthaler W, Kuhlmann : Thrombocyte aggregation in nephrotic patients with and without thrombosis or thromboembolic complications. Abstracts VIII th Internat. Congr. Nephrol pp 295, 1981
16. Kauffmann RH, Feltkamp JJ, Fan Tillburgh NH, Vanes LA : Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. *Amer J Med* 65 : 607, 1978
17. Scheinman JJ, Stiehm ER : Fibrinolysis and thromboembolism in the nephrotic syndrome. *Clin Res* 18 : 226, 1970
18. Futrakul P, Poshyachinda M, Mitrakul C : Hypercoagulability in the nephrotic syndrome : Use of anticoagulation. Proc VIII th Internat. Congr. Nephrol Athens pp 297-304, 1981
19. Futrakul P, Poshyachinda M, Mitrakul C : Focal sclerosing glomerulonephritis : a kinetic evaluation of hemostasis and the effect of anticoagulant therapy : a controlled study. *Clin. Nephrol* 10 : 180-186, 1978
20. Sana M, Inage H, Ohta Y, Terasaki T, Koyama A, Ishida H, Ohba S, Narita M, Maruyama Y, Toyo S : Effect of anticoagulant agents on the course of focal glomerulosclerosis in the rat. Abstracts VIII th Internat. Congr. Nephrol, Athens pp 226, 1981
21. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Chantler G, Williams DG : The longterm prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin. Nephrol* 10 : 213-218, 1978
22. Beaufils H, Alphose JC, Guedon J, Legrain M : Focal glomerulosclerosis : Natural history and treatment. *Nephron* 21 : 75-85, 1978
23. Nash MA, Greifes I, Olbing H, Bernstein J, Benneth B, Spitzer A : The significance of focal sclerotic lesions of glomeruli in children. *J Pediatr* 88 : 806-813, 1976
24. Feng PH, Sinniah R : Longterm follow-up of lupus nephritis. The Singapore experience. Abstracts VIII th Internat. Congr. Nephrol, Athens pp 307, 1981
25. Ramzy MH, Cameron JS, Turner DR, Neild GH, Ogg CS, Hicko JH : Longterm course of membranous nephropathy. Abstracts VIII th. Internat. Congr. Nephrol, Athens, pp 297. 1981
26. Cameron JS : The treatment of severe glomerulonephritis with combined immunosuppression and anticoagulation. Proc VII th Internat. Congr. Nephrol, Montreal pp 419-424, 1978

27. Parbtani A, Frampton G, Cameron JS : Platelet and plasma serotonin concentrations in glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 14 : 112-123, 1980
28. Marchesi D, Parbtani A, Frampton G, Livio M, Remuzzi G, Cameron JS : Hyperaggregability of serotonin-depleted platelets to arachidonic acid (AA) in SLE and transplant recipients Abstract, VIII th Internat. Congr. Nephrol, Athens pp 296, 1981
29. Kita T, Kurodr M, Miyazaki R, Akiyama T, Tofuku Y, Takeda R : Urinary beta-thromboglobulin as a marker for in situ platelet activation in glomerulonephritis. Abstract VIII th Internat. Congr. Nephrol, Athens pp 292, 1981
30. Tomura S, Ida T, Chida Y, Sakurai S, Kuriyama R, Takerichi J, Motomiya T, Yamazaki H : Activation of platelets in chronic glomerulonephritis. Abstracts CIII th Internat. Congr. Nephrol, Athens pp 275, 1981
31. Duffers P, Parbtani A, Frampton G, Cameron JS : Intrarenal localization of platelet-related antigens, PF4, beta thromboglobulin, fibrin and platelet VIII in patients with glomerular disease. Abstracts VIII th Internat. Congr. Nephrol, Athens pp 297, 1981
32. Kuhlmann U, Steurer J, Rhyne K : Thrombosis and thromboembolic complications in patients with nephrotic syndrome : correlation with various factors known to promote thrombosis. Abstract VIII th Internat. Congr. Nephrol, Athens pp 295, 1981
33. Schieppatio A, Dodesinio P, Benignio A, Remuzzi CG : Exaggerated platelet prostaglandin production in nephrotic syndrome. Abstract VIII th Internat. Congr. Nephrol, Athens pp 270, 1981
34. Rossi EC, Remuzzi G, del Greco F : Prostacyclin stimulating activity in ITP or SLE. Abstract VIII th Internat. Congr. Nephrol p 293, 1981
35. Futrakul P, Poshyachinda M, Mitrakul C : Focal sclerosing glomerulonephritis : Kinetic evaluation of hemostasis and preliminary report on anticoagulant therapy. Abstract, Second Colloquium in Nephrol, Thailand, pp 29, 1976
36. George CRP, Slichter SJ, Quadracci LJ, Striker GE, Harker LA : A kinetic evaluation of hemostasis in renal disease. *N Engl J Med* 291 : 1111-1115, 1974
37. Clark WF, Lewis ML, Cameron JS, Paroons V : Intrarenal platelet consumption in the diffuse proliferative nephritis of systemic lupus erythematosus. *Clin Sci Mol Med* 49 : 247-252, 1975
38. Miller K, Dresner IG, Michael AF : Localization of platelet antigens in human kidney disease. *Kidney Internat.* 18 : 472-479, 1980
39. Yoshioka K, Maki S : Fibrin degradative fragment D-dimer in urine of children with renal disease. Abstract VIII th Internat. Congr. Nephrol, Athens pp 277, 1981

40. Schmitt E, Seyfarth M, Templin R, Schneider P, Klinkmann H : Diagnostic value of urinary fibrin degradation products. *Nephron* 25 : 25-29, 1980
41. Cottrán D, Charrón R, Cardella C, Roscoe J : Controlled trial on mesangio-capillary glomerulonephritis. Abstract CIII th Internat. Congr. Nephrol, pp 287, 1981
42. Adler AJ, Lundin AP, Feinroth MV, Friedman EA, Berlyne GM : Beta thromboglobulin levels in the nephrotic syndrome. *Amer J. Med* 69 : 551-554, 1980
43. Chen WY, Chen TJ, Yen TS : Platelet hyperaggregability and dipyridamole therapy of nephrotics. Abstracts VIII th Internat. Congr. Nephrol, pp 251, 1981
44. Bang NU, Trygsted CW, Schroeder JE, Heidenreich RO, Csiseko BM : Enhanced platelet function in glomerular renal disease. *J. Lab. Clin Med* 81 : 651-660, 1973
45. Lianos E, Andres G, Mookerjee BK, Dunn M : Glomerular prostaglandin synthetic patterns in nephrotoxic nephritis. Abstracts VIII th Internat. Congr. Nephrol pp 233, 1981
46. Futrakul P, Poshyachinda M : Kinetic evaluation on hemostasis in the steroid-sensitive nephrotic syndrome. *J. Singapore Pediat Soc* 19 : 273-276, 1977
47. Duffy JL, Cinque T, Grishman E, Churg J : Intraglomerular fibrin, platelet aggregation and subendothelial deposits in lipid nephrosis. *J. Clin Invest* 49 : 251, 1970
48. Futrakul P, Surichamorn P, cherdboonchart V : Serum and urinary fibrin degradation product in Thai renal patients. *J. Med Assoc Thai* 57 : 346, 1974
49. Donadio JV, Anderson CF, Mitchell JC, Fuster VD, Holley KE, Ilstrup DM : A controlled trial of platelet inhibitor drugs in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Internat* 14 : 649, 1978
50. Tiller DJ, Clarkson AR, Mathew T, Thompson N, Row G, Lauer C, Hobbs J, Seymour A : A prospective randomized trial in the use of cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin in membranous and mesangiocapillary glomerulonephritis. Proc, VIII th Internat. Congr. Nephrol, Athens pp 345-351, 1981
51. Woo KT, Whitworth JA, Kincaid-Smith P : Effect of antiplatelet agents on circulating platelet aggregates in patients with glomerulonephritis. *Thrombosis Research* 20 : 663-668, 1980
52. Arieff AF, Pinggera WF : Rapidly progressive glomerulonephritis treated with anticoagulants. *Arch. Int Med* 129 : 77-84, 1972

53. Robson AM, Cole BR, Kinstra RA, Kissane JM, Alkjaersig N, Fletcher AP : Severe glomerulonephritis complicated by coagulopathy : treatment with anticoagulant and immunosuppressive drugs. *J Pediatr* 90 : 881-892, 1977
54. Hordman RC, Edson JR, Pickering RJ, Fish AJ, Marder S, Good RA : Anticoagulants in renal disease in children. *Amer J Dis Child* 119 : 27-35, 1970
55. Trygstad CW, Bang NU, Heidenreich RO, Csisko BM, Rodda B : A controlled trial of aspirin in childhood glomerular disorders. *Thrombos, Diathes haemorrh (Stuttg)* 30 : 12-17, 1973
56. Futrakul P, Poshyachinda M, Mitrakul C : Triple therapy in lupus nephritis. *J Med Assoc Thai* 61 (suppl 1) : 50-57, 1978
57. McEnery PT, McAdams AJ, West CD. Membranoproliferative glomerulonephritis : improved survival with alternate day prednisone therapy. *Clin Nephrol* 13 : 117-124, 1980
58. Davis AE, Schneeberger EE, Grupe WE, McCluskey RT. Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN type I) and dense deposit disease (DDD) in children *Clin Nephrol* 9 : 184-193, 1978