

Kidney allograft survival and risk factors after treating biopsy proven acute rejection among kidney transplant patients

Wannaporn Aungsakul¹, Suda Vannaprasaht², Suthida Boonsom², Sirirat Anutrakulchai¹

¹ Division of Nephrology, ² Division of Pharmacology, Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, Khon Kaen University

Abstract

Background: Acute rejection is a common complication in kidney transplantation (KT) and is associated with reduced graft survival. However, information of long term allograft survival and its related factors after treating acute rejection remains limited. Therefore, this study aimed to evaluate renal allograft survival after treating acute rejection.

Methods: The retrospective study was conducted among postkidney transplant patients. After receiving a diagnosis for acute rejection, they were treated between January 2013 and January 2019 in Srinagarind Hospital. Graft and patient survivals were analyzed and presented using Kaplan-Meier curves and demonstrating significance using the Log-rank test. Cox regression analysis was used to identify independent prognostic variables and to estimate hazard ratios.

Results: A total of 89 patients (63 acute antibody-mediated rejection, 10 acute cellular rejection and 16 combined rejections) were recruited. Overall incidence rate of graft loss and return to dialysis was 8.2 per 1000 patient-months (2.9 per 1000 patient-months in the clinical response vs. 15.6 per 1000 patient-months in the nonresponse group). The overall graft and patient survival rates were 85.2 and 92.1% at 1 year (100 and 100% in the clinical response vs. 74.8 and 86.8% in the nonresponse group) and 68.6 and 85.4% at 5 years (82.9 and 96.4% in the clinical response vs. 61.3 and 77.9% in the nonresponse group). Multivariate analysis demonstrated factors associated with graft loss included being in the clinical response group (Hazard ratio: HR 0.09, 95% confidence interval (CI) 0.009-0.93, $P=0.04$), history of repeated treatment for rejection (HR 6.8, 95% CI 1.41-33.1, $p = 0.017$), tacrolimus concentration (increase every 1 ng/mL) at week 24 post rejection treatment (HR 0.65, 95% CI 0.44 – 0.95, $P=0.02$) and recurrence of glomerular disease (HR 26.4, 95% CI 2.46–283, $P=0.007$). Factors related to patient survival included being in the clinical response group (HR 0.08, 95% CI 0.007-0.85, $P=0.036$), recurrence of glomerular disease (HR 14.9, 95% CI 3.37–65.6, $p < 0.001$) and occurrence of malignancy (HR 5.6, 95% CI 1.04 – 30.3, $P=0.04$).

Conclusion: Acute rejection episodes significantly worsened renal allograft and patient survival rates. Maintaining tacrolimus concentration at appropriate levels after treating rejection should be further investigated. Additionally, recurrence of glomerular diseases and malignancy also had major effects on survival of allograft-rejected patients. Therefore, physicians should regularly monitor and promptly treat patients to improve survival.

Keywords: kidney allograft survival, acute rejection, kidney transplantation, risk factors

Original Article

อัตราการรอดของไตและปัจจัยเสี่ยงภายหลังรักษาภาวะสลัดไตในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต

วรรณพร อึ้งสกุล¹, สุตา วรรณประสาท², สุธิตา บุญสม², ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย¹¹ สาขาวิชาโรคไต ² สาขาวิชาเภสัชวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

บทนำ : หลังปลูกถ่ายไตอาจมีภาวะแทรกซ้อนตามมาโดยเฉพาะการเกิดภาวะสลัดไตซึ่งทำให้อัตราการรอดของไตลดลง และในปัจจุบันข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับอัตราการรอดของไต และปัจจัยที่มีผลต่อการรอดของไตหลังรักษาภาวะสลัดไตยังค่อนข้างจำกัด ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอัตราการรอดของไต และปัจจัยที่มีผลต่อการรอดของไตหลังรักษาภาวะสลัดไต

วิธีการ: เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยหลังรักษาภาวะสลัดไตในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2556 ถึง มกราคม พ.ศ. 2562 โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนและระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล และสิ้นสุดการติดตามข้อมูลวันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 สำหรับอัตราการรอดของไตและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยหลังรักษาภาวะสลัดไตใช้สถิติการวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ และนำเสนอในรูปแบบของ Kaplan-Meier curves ที่ประเมินความแตกต่างทางสถิติโดยการทดสอบ Log-rank และวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดของไตโดยการวิเคราะห์ Cox regression และนำเสนอในรูปอัตราส่วนอันตราย (Hazard ratio)

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยหลังรักษาภาวะสลัดไตจำนวน 89 ราย ร่วมในการศึกษา (63 ราย มีการสลัดไตโดยอาศัยสารภูมิคุ้มกันเป็นสื่อกลาง 10 ราย มีการสลัดไตโดยอาศัยเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิดที่เป็นสื่อกลาง และ 16 ราย มีการสลัดไตทั้ง 2 ชนิดร่วมกัน) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะสลัดไตมีอุบัติการณ์ที่ต้องกลับไปบำบัดทดแทนไต 8.2 รายต่อ 1,000 ประชากร-เดือน (2.9 รายต่อ 1,000 ประชากร-เดือน ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา และ 15.6 รายต่อ 1,000 ประชากร-เดือนในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา) อัตราการรอดของไตและอัตราการรอดของผู้ป่วยหลังรักษาภาวะสลัดไตเท่ากับร้อยละ 85.2 และ 92.1 ที่ 1 ปี (ร้อยละ 100 และ 100 ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา เทียบกับร้อยละ 74.8 และ 86.8 ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา) และร้อยละ 68.6 และ 85.4 ที่ 5 ปี (ร้อยละ 82.9 และ 96.4 ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา เทียบกับร้อยละ 61.3 และ 77.9 ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา) และการวิเคราะห์พหุตัวแปรพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับอัตราการรอดของไต ได้แก่ กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา (Hazard ratio (HR) 0.09, 95% confidence interval (CI) 0.009-0.93, P=0.04), ประวัติได้รับการรักษาภาวะสลัดไตซ้ำ (HR 6.8, 95%CI 1.41- 33.1, P=0.017), ระดับยาทาโครลิมีส (เพิ่มขึ้นทุก 1 นก./มล.) ที่ 24 สัปดาห์หลังรักษาภาวะสลัดไต (HR 0.65, 95%CI 0.44-0.95, P=0.02), และโรคไตโกลเมอรูลัสกลับมาเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไต (HR 26.4, 95%CI 2.46-283, P=0.007) และปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ได้แก่ กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา (HR 0.08, 95%CI 0.007-0.85, P=0.036), โรคไตโกลเมอรูลัสกลับมาเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไต (HR 14.9, 95%CI 3.37-65.6, P<0.001), และเกิดโรคเมะเร็งหลังรักษาภาวะสลัดไต (HR 5.6, 95%CI 1.04-30.3, P=0.04)

สรุป: ภาวะสลัดไตเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้อัตราการรอดของไตและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยลดลง ซึ่งหากเราสามารถวินิจฉัยได้รวดเร็ว และรีบให้การรักษาภาวะสลัดไต จะทำให้การตอบสนองต่อการรักษาและพยากรณ์โรคดีขึ้น และควรรักษาระดับยาTacrolimus ให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมหลังการรักษาภาวะสลัดไต นอกจากนี้การกลับเป็นซ้ำของโรคไตโกลเมอรูลัสหลังปลูกถ่ายไต และการเกิดโรคเมะเร็งหลังรักษาภาวะสลัดไต เป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่ออัตราการรอดของไตและผู้ป่วย ดังนั้นแพทย์ควรตรวจติดตามโรคเหล่านี้เพื่อสามารถให้การวินิจฉัยและรักษาได้อย่างทันท่วงที เพื่อเพิ่มอัตราการรอดของไต และชีวิตผู้ป่วย

คำสำคัญ: อัตราการรอดของไต, ภาวะสลัดไต, การปลูกถ่ายไต, ปัจจัยเสี่ยง

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ. ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002
Email: sirirt_a@kku.ac.th

บทนำ

ปัจจุบันโรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาสาธารณสุขระดับโลกรวมทั้งในประเทศไทย ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และอาจทำให้เสียชีวิตก่อนวัยอันควร จากการศึกษาของ Thai SEEK Project โดยสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย 2552 ซึ่งทำการศึกษาในอาสาสมัครที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป จำนวน 3,459 รายพบความชุกของโรคไตเรื้อรังเท่ากับร้อยละ 17.5 ของประชากร¹ นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายมีการดำเนินโรคต่อเนื่องไปสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ซึ่งการปลูกถ่ายไตถือเป็นทางเลือกหนึ่งที่มีอัตราการรอดชีวิต และคุณภาพชีวิตที่ดีกว่า เมื่อเทียบกับการบำบัดทดแทนไตแบบอื่น²⁻³ อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าการปลูกถ่ายไตถือเป็นการรักษาที่ดีที่สุด แต่ภายหลังการปลูกถ่ายไตอาจมีภาวะแทรกซ้อนตามมา ซึ่งจะทำให้เกิดการสูญเสียไตและต้องฟอกเลือดในท้ายที่สุด และอาจทำให้เสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น⁴⁻⁵ โดยสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการที่มีภาวะสไลต์ไต⁶⁻⁷

ในการศึกษาของ Viglietti D. และคณะ พบว่าหลังการรักษาภาวะสไลต์ไตด้วยวิธีมาตรฐาน อัตราการรอดของไตที่ 6 ปี หลังวินิจฉัยภาวะสไลต์ไตโดยอาศัยภูมิคุ้มกันเป็นสื่อกลาง (antibody-mediated rejection) เท่ากับร้อยละ 69.28 และการศึกษาของ Koo EH. และคณะ ได้ทำการศึกษเกี่ยวกับอัตราการรอดของไตหลังจากที่มีการสไลต์ไตในระยะสั้น (ภายใน 1 ปีหลังปลูกถ่ายไต) และระยะยาว (หลังจาก 1 ปีหลังปลูกถ่ายไต) โดยรวบรวมรายไข้ทั้งหมด 709 ราย ในเกาหลีใต้ พบว่าอัตราการรอดของไตที่ 5 ปีในกลุ่มที่ไม่มีภาวะสไลต์ไตร้อยละ 97 มีภาวะสไลต์ไตภายใน 1 ปีร้อยละ 89 และหลังจาก 1 ปีหลังปลูกถ่ายไตร้อยละ 859 ส่วนการศึกษาในประเทศไทย Larpparisuth N. และคณะ ได้ศึกษาเกี่ยวกับลักษณะทางพยาธิวิทยาและการตอบสนองต่อการรักษาของภาวะสไลต์ไตโดยอาศัยภูมิคุ้มกันเป็นสื่อกลางหลังจากปลูกถ่ายไตภายใน 3 เดือน โดยรวบรวมรายไข้ทั้งหมด 444 ราย จากการศึกษาพบว่ามีคนไข้สไลต์ไต 25 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.36 โดยหลังจากการรักษาด้วยวิธีมาตรฐานพบว่าอัตราการรอดของไตที่ 1 ปี เท่ากับร้อยละ 80 และที่ 3 ปี ร้อยละ 63 ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่มีภาวะสไลต์ไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁰

เนื่องจากการศึกษาเกี่ยวกับอัตราการรอดของไตและปัจจัยที่มีผลต่อการรอดของไตหลังรักษาภาวะสไลต์ไตยังมีข้อมูลค่อนข้างจำกัด ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาเกี่ยวกับอัตราการรอดและปัจจัยที่มีผลต่อการรอดของไตเพื่อที่จะนำข้อมูลมาพัฒนาการดูแลผู้ป่วย เพื่อเพิ่มอัตราการรอดของไตและผู้ป่วยได้ดียิ่งขึ้น

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษาเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (single center, retrospective study) ในคลินิกหลังปลูกถ่ายไต โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่วินิจฉัยว่ามีภาวะสไลต์ไตและได้รับการรักษาและติดตามการรักษาที่คลินิกหลังปลูกถ่ายไต โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ในช่วงมกราคม พ.ศ. 2556 ถึง มกราคม พ.ศ. 2562 ซึ่งผู้วิจัยติดตามผลลัพธ์ทางคลินิก ถึงวันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2563

เกณฑ์รับเข้าศึกษา

- ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
- มีภาวะสไลต์ไต ที่วินิจฉัยโดยอาศัยการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตและได้รับการรักษาภาวะสไลต์ไตโดย
 - การสไลต์ไตโดยอาศัยเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิดที่เป็นสื่อกลาง (T cell-mediated rejection) ได้รับการรักษาด้วยยาเสตีรอยด์ขนาดสูง (methylprednisolone) หรือ การให้ยา antithymocyte globulin
 - การสไลต์ไตโดยอาศัยสารภูมิต้านทานเป็นสื่อกลาง ได้รับการรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลือง (plasmapheresis) ร่วมกับการให้ยาอิมมูโนโกลบูลิน ทางหลอดเลือด (intravenous immunoglobulin: IVIg) หรือได้รับยา rituximab
- ติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น

เกณฑ์ไม่รับเข้าศึกษา

- ข้อมูลจากเวชระเบียนไม่ครบถ้วน
- คำนวณประชากรซึ่งอ้างอิงจากการศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการได้รับการบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยหลังรักษาภาวะสไลต์ไตโดยใช้ตัวแปรคือ 1. ระดับของแอนติบอดีจำเพาะต่อผู้บริจาคไตที่มากกว่า 3,000 และ 2. มีการอักเสบของเนื้อเยื่อไตและท่อไตจากการตรวจทางพยาธิวิทยา โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ Lefaucheur C และคณะ¹¹ คำนวณด้วย survival และ cox proportional hazard regression analyses ใช้อำนาจการทดสอบ (power) = 0.80 และความผิดพลาดในการสุ่มตัวอย่าง (alpha error) = 0.05 โดยคำนวณจำนวนประชากรที่ต้องการได้ 89 และ 73 ราย ตามลำดับ ในการแสดงปัจจัยเสี่ยงของการได้รับการบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยหลังรักษาภาวะสไลต์ไต

เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนและระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล โดยเก็บข้อมูลของอาสาสมัคร ผู้บริจาคไต การปลูกถ่ายไต พยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไต และการรักษาภาวะสไลต์ไต นอกจากนี้ยังมีการติดตามอัตราการรอดของไตและระดับยาทาโครลิมีส หลังรักษาภาวะสไลต์ไตที่ 2, 4, 12, 24, 48, 96, 144, 192, และ 240 สัปดาห์ตามลำดับ และมีการเก็บข้อมูลวันที่ผู้ป่วยได้รับการบำบัดทดแทนไตและเสียชีวิต

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้การวิเคราะห์เชิงพรรณนาเพื่ออธิบายลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ ข้อมูลลักษณะทางประชากรศาสตร์ ปัจจัยเสี่ยง และการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ โดยข้อมูลที่เป็นตัวแปรต่อเนื่องแสดงในรูปแบบค่าเฉลี่ย (mean $\pm$ standard deviation) หรือค่ามัธยฐาน [median (25th -75th percentile หรือ interquartile range: IQR)] สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายตัวปกติและไม่ปกติตามลำดับ ส่วนข้อมูลที่เป็นตัวแปรเชิงกลุ่มแสดงเป็นร้อยละ การเปรียบเทียบข้อมูลตัวแปรต่อเนื่องระหว่างสองกลุ่ม เช่น อัตราการรอดของไต ใช้การวิเคราะห์ Student's t-test การเปรียบเทียบอัตราการรอดของไตระหว่างสองกลุ่ม และค่าเฉลี่ยรวม ผลการทำงานของไตหลังรักษาภาวะสไลต์ไตจนถึง 240 สัปดาห์ ใช้การคำนวณแบบสมการประมาณค่าโดยนัยทั่วไป (generalized estimating

equation, GEE) ส่วนการเปรียบเทียบข้อมูลที่เป็นตัวแปรเชิงกลุ่ม ใช้การทดสอบ Chi-square หรือ Fisher exact การวิเคราะห์อัตรารอดของไต (graft survival) และอัตรารอดชีวิตผู้ป่วย (patient survival) ใช้การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) นำเสนอในรูปแบบกราฟ Kaplan-Meier และบอกความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของทั้งสองกลุ่มโดยการทดสอบ Log-rank การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดของไตภายหลังรักษาภาวะสลัดไตใช้การวิเคราะห์ Cox regression และแสดงความแตกต่างทั้งสองกลุ่มในรูปแบบอัตราส่วนอันตราย (hazard ratio: HR) การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา ใช้การวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติก (logistic regression) และนำเสนอในรูปสัดส่วนโอกาส (odd ratio) โดยใช้โปรแกรมทางสถิติ STATA version 14.2

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่มีภาวะสลัดไตและติดตามการรักษาที่คลินิกหลังปลูกถ่ายไต โรงพยาบาลศรีนครินทร์จำนวน 89 รายเข้าร่วมในการศึกษา โดยร้อยละ 57.3 เป็นเพศชาย อายุเฉลี่ยขณะวินิจฉัยภาวะสลัดไต 41.2 ± 13.5 ปี ค่ามัธยฐานของระดับครีเอตินินในเลือด และค่าเฉลี่ยของอัตราการกรองของไตขณะที่วินิจฉัยภาวะสลัดไตเท่ากับ 2.2 ($1.7 - 3.1$) มก./ดล. และ 31.9 ± 13.3 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร ตามลำดับ ระยะเวลาเฉลี่ย และเวลามัธยฐานตั้งแต่วินิจฉัยภาวะสลัดไตจนถึงผลลัพธ์การศึกษาคือการได้รับการบำบัดทดแทนไตหรือสิ้นสุดการศึกษา เท่ากับ 32.9 ± 25.5 และ 22 (13-54) เดือน และมีผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตจำนวน 24 ราย (ร้อยละ 27) และไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตหลังรักษาภาวะสลัดไตจำนวน 65 ราย (ร้อยละ 73)

จากข้อมูลพื้นฐานเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต พบว่าระดับครีเอตินินในเลือด อัตราการกรองของไต ระดับยาทาโครลิมีส และระดับโปรตีนในปัสสาวะขณะวินิจฉัยภาวะสลัดไต แตกต่างกันระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตหลังรักษาภาวะสลัดไตมีค่าเฉลี่ยระดับครีเอตินินในเลือด (3.48 และ 2.36 มก./ดล. $P=0.001$) และระดับโปรตีนในปัสสาวะ ($2,130$ และ 310 มก./วัน, $P<0.001$) สูงกว่า และมีอัตราการกรองของไต (20.5 และ 35.4 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร $P<0.001$) และระดับยาทาโครลิมีส (4.32 และ 5.17 นก./มล., $P=0.04$) ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตหลังรักษาภาวะสลัดไต ส่วนข้อมูลพื้นฐานอื่นๆ ได้แก่ เพศ อายุ ประวัติเคยปลูกถ่ายไตมาก่อน ชนิดของการปลูกถ่ายไต การชักนำด้วยยากดภูมิคุ้มกัน การทำงานของไตหลังปลูกถ่ายไต ชนิดของการสลัดไต แอนติบอดีจำเพาะต่อผู้บริจาคไต รวมถึงระดับของแอนติบอดีจำเพาะต่อผู้บริจาคไตไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานประชากรและผลตรวจพื้นฐานทางห้องปฏิบัติการ

	ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (24 ราย)	ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการ บำบัดทดแทนไต (65 ราย)	P-value
เพศชาย, n (%)	15 (62.5)	36 (55.4)	0.36
อายุขณะวินิจฉัยภาวะสัลดไต (ปี), mean $\pm$ SD	39.9 $\pm$ 15.6	41.7 $\pm$ 12.8	0.57
ประวัติเคยปลูกถ่ายไตมาก่อน, n (%)	1(4.2)	1(1.6)	0.63
Panel reactive antibody (PRA) (%), mean $\pm$ SD	9.8 $\pm$ 26.1	15.0 $\pm$ 29.6	0.46
ชนิดของการปลูกถ่ายไต			
- ปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต, n (%)	3 (12.5)	5 (7.7)	0.48
- ปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคสมองตาย, n (%)	21 (87.5)	60 (92.3)	
ระยะเวลาที่ไตขาดเลือด (ชั่วโมง) , mean $\pm$ SD	17.4 $\pm$ 7.4	16.4 $\pm$ 6.1	0.54
การชักนำด้วยยากดภูมิคุ้มกัน			
- ไม่มีการชักนำ, n (%)	11 (50)	27 (42.2)	0.61
- ชักนำด้วย Anti-thymocyte globulin, n (%)	0 (0)	2 (3.1)	
- ชักนำด้วย IL2 Receptor antagonist, n (%)	11 (50)	35 (54.7)	
การทำงานของไตหลังปลูกถ่ายไต			
- Instant graft function, n (%)	10 (31.3)	20 (21.3)	0.44
- Slow graft function, n (%)	8 (36.4)	26 (40.6)	
- Delay graft function, n (%)	4 (18.2)	18 (28.1)	
ชนิดของการสัลดไต			
- การสัลดไตโดยอาศัยสารภูมิคุ้มกันเป็นสื่อกลาง, n (%)	17 (70.8)	46 (70.8)	0.44
- การสัลดไตโดยอาศัยเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิดที่เป็นสื่อกลาง, n (%)	2 (8.3)	8 (12.3)	
- การสัลดไตทั้ง 2 ชนิดร่วมกัน, n (%)	5 (20.8)	11 (16.9)	
ระดับครีเอตินินในเลือดขณะวินิจฉัยภาวะสัลดไต (มก./ดล.), median (25 th -75 th percentile)	3.3 (2.1-3.8)	2 (1.7-2.7)	0.001
อัตราการกรองของไตขณะวินิจฉัยภาวะสัลดไต (มล./นาที/ 1.73 ม. ²), mean $\pm$ SD	24.19 $\pm$ 11.35	34.77 $\pm$ 12.88	< 0.001
ระดับยาทาโครลิมัส (นก./มล.), mean $\pm$ SD	4.32 $\pm$ 1.08	5.17 $\pm$ 1.64	0.04
ระดับโปรตีนในปัสสาวะขณะวินิจฉัยภาวะสัลดไต (มก./วัน) , median (25 th -75 th percentile)	1,907 (616.5-2,723)	310 (162-1,277)	<0.001
แอนติบอดีจำเพาะต่อผู้บริจาคไต, n (%)	11 (45.83)	34 (54.84)	0.45
ระดับของแอนติบอดีจำเพาะต่อผู้บริจาคไต (Mean fluorescence intensity), mean $\pm$ SD	5,924 $\pm$ 6,187	5,046 $\pm$ 5,774	0.76

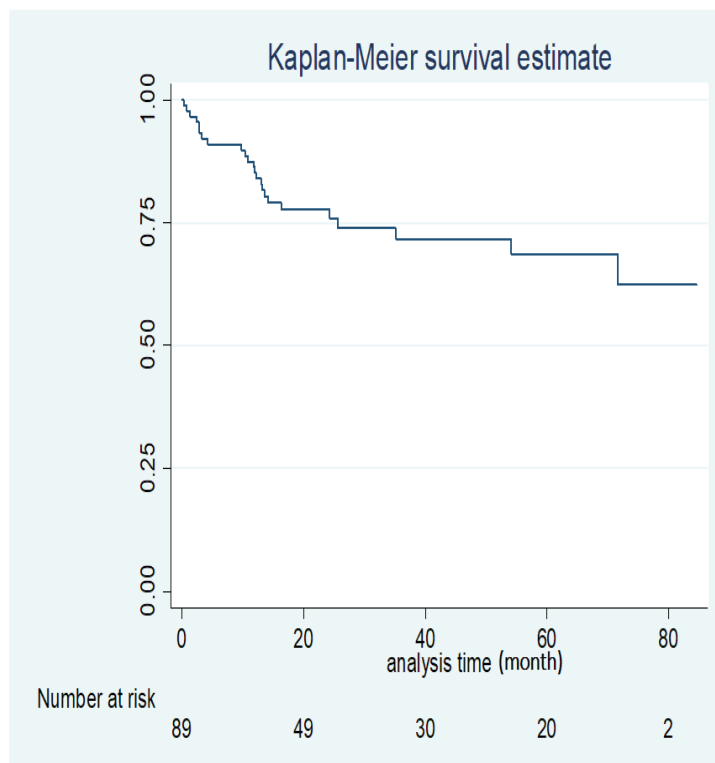
การตอบสนองต่อการรักษาภาวะสลัดไต

การศึกษานี้ได้นิยามการตอบสนองต่อการรักษาภาวะสลัดไตคือ มีการลดลงของระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 ที่ 2 สัปดาห์หลังรักษาภาวะสลัดไตเมื่อเทียบกับระดับครีเอตินินในเลือดขณะวินิจฉัยภาวะสลัดไต โดยค่าดังกล่าวอ้างอิงจากการตอบสนองของการรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองร่วมกับการให้ยาอิมมูโนโกลบูลินทางหลอดเลือดซึ่งมีการให้คำจำกัดความที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา¹²⁻¹³ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา จำนวน 36 ราย คิดเป็นร้อยละ 40.5 จากการวิเคราะห์ตัวแปรเดียวเพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา พบว่า จำนวน HLA mismatch ที่มากขึ้นทุก 1 mismatch เพิ่มการตอบสนองต่อการรักษา 1.48 เท่า (Odd ratio 1.48; 95% CI, 1.09-2.03; P=0.015), การได้รับยากดภูมิคุ้มกันทาโครลิมีสเพิ่มการตอบสนองต่อการรักษา (Odd ratio 15.13; 95% CI, 1.90-120.20; P=0.010) เมื่อเทียบกับการไม่ได้รับยาทาโครลิมีส, ระดับโปรตีนในปัสสาวะขณะวินิจฉัยภาวะสลัดไต (เพิ่มขึ้นทุก 100 มก./วัน) ลดการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 11 (Odd ratio 0.89; 95% CI, 0.82-0.96; P=0.003) และการเกิดภาวะสลัดไตภายหลังปลูกถ่ายไตนานเกิน 3 เดือน การตอบสนองต่อการรักษาลดลงเหลือ 0.24 เท่า เมื่อเทียบกับการเกิดภาวะสลัดไตภายใน 3 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายไต (Odd ratio 0.24; 95% CI 0.09-0.58; P=0.002), และเมื่อทำการวิเคราะห์หุ้พบว่า

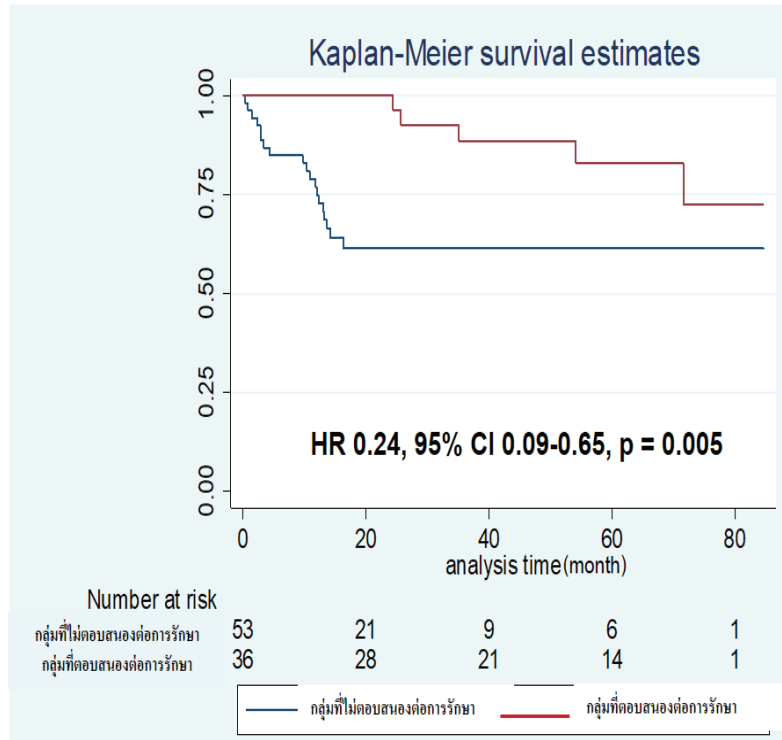
มีเพียงระดับโปรตีนในปัสสาวะขณะวินิจฉัยภาวะสลัดไต (เพิ่มขึ้นทุก 100 มก./วัน) การตอบสนองต่อการรักษาลดลงร้อยละ 9 (Odd ratio 0.91; 95% CI, 0.84-0.98; P=0.019) ที่มีความสำคัญทางสถิติ ส่วนการเกิดภาวะสลัดไตในช่วง 3 เดือนหลังปลูกถ่ายไต การตอบสนองต่อการรักษามีแนวโน้มจะลดลงเมื่อเทียบกับการเกิดภาวะสลัดไตภายใน 3 เดือนแรก (Odd ratio 0.30; 95% CI 0.09-1.02; P=0.054)

ผลลัพธ์การศึกษาหลัก

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะสลัดไตมีอุบัติการณ์ที่ต้องกลับไปบำบัดทดแทนไต 8.2 รายต่อ 1,000 ประชากร-เดือน โดยอุบัติการณ์ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาเท่ากับ 2.9 รายต่อ 1,000 ประชากร-เดือน และกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเท่ากับ 15.6 รายต่อ 1,000 ประชากร-เดือน และมีอุบัติการณ์ของการเสียชีวิต 3.9 รายต่อ 1,000 ประชากร-เดือน อัตราการรอดของไตและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยหลังรักษาภาวะสลัดไตเท่ากับร้อยละ 85.2 และ 92.1 ที่ 1 ปี (ร้อยละ 100 และ 100 ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา เทียบกับร้อยละ 74.8 และ 86.8 ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา) และร้อยละ 68.6 และ 85.4 ที่ 5 ปี (ร้อยละ 82.9 และ 96.4 ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา เทียบกับร้อยละ 61.3 และ 77.9 ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา) (รูปที่ 1 ถึง 4)

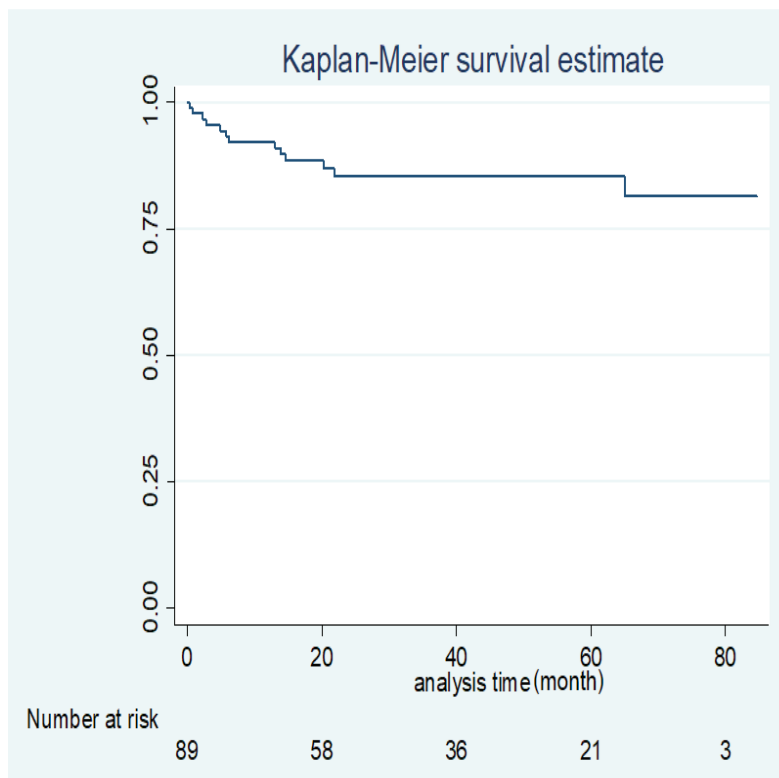


รูปที่ 1 อัตราการรอดของไตโดยรวมหลังรักษาภาวะสลัดไต

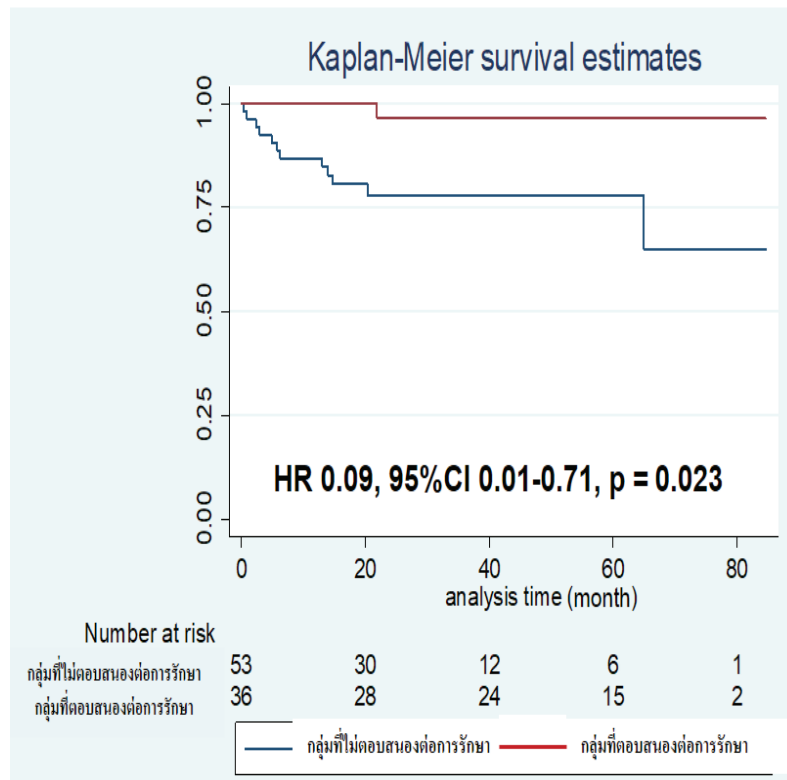


หมายเหตุ: คำจำกัดความของการตอบสนองต่อการรักษา คือมีการลดลงของระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 ที่ 2 สัปดาห์ หลังรักษาภาวะสลัดไต เมื่อเทียบกับระดับครีเอตินินในเลือดขณะวินิจฉัยภาวะสลัดไต

รูปที่ 2 อัตราการรอดของไตเปรียบเทียบกลุ่มที่ตอบสนองกับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาภาวะสลัดไต



รูปที่ 3 อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโดยรวมหลังรักษาภาวะสลัดไต



รูปที่ 4 อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเปรียบเทียบกลุ่มที่ตอบสนองกับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาภาวะสลายไต

ผลลัพธ์การศึกษารอง

การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการสูญเสียไตเพิ่มมากขึ้นหลังรักษาภาวะสลายไต ได้แก่ ประวัติได้รับการรักษาภาวะสลายไตซ้ำ (Hazard ratio 2.35; 95%CI, 1.05-5.26) โรคไตไกลเมอรูลัสกลับมาเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไต (Hazard ratio 4.56; 95%CI, 1.29-16.18) ระดับครีเอตินินในเลือดขณะวินิจฉัยภาวะสลายไต (เพิ่มขึ้นทุก 1 มก./ดล.) (Hazard ratio 1.46; 95%CI, 1.19-1.79) และท่อไตฝ่อ (tubular atrophy) จากการตรวจทางพยาธิวิทยา (เพิ่มขึ้นทุกร้อยละ 1 ของพื้นที่) (Hazard ratio 1.02; 95%CI, 1.00-1.03) ในขณะที่กลุ่มที่มีการตอบสนองต่อการรักษาภาวะสลายไต (Hazard ratio 0.24; 95%CI 0.09-0.65)

และระดับยาทาโครลิมีสที่เพิ่มขึ้นทุก 1 นก./มล.ที่ 24 สัปดาห์หลังรักษาภาวะสลายไต (Hazard ratio 0.59; 95%CI, 0.41-0.85) สัมพันธ์ต่อการเกิดการสูญเสียไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

เมื่อวิเคราะห์พหุตัวแปร โดยปรับปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการสูญเสียไตหลังรักษาภาวะสลายไตพบว่า ปัจจัยที่ส่งผลต่อการสูญเสียไตเพิ่มขึ้น ได้แก่ ประวัติได้รับการรักษาภาวะสลายไตซ้ำ เพิ่มขึ้น 6.8 เท่า และโรคไตไกลเมอรูลัสกลับมาเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไต เพิ่มขึ้น 26.4 เท่า ในขณะที่กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาและระดับยาทาโครลิมีส (เพิ่มขึ้นทุก 1 นก./มล.) ที่ 24 สัปดาห์หลังรักษาภาวะสลายไต ลดความเสี่ยงของการสูญเสียไตได้ร้อยละ 91 และ 35 ตามลำดับ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับอัตราการรอดของไตหลังรักษาภาวะสลัดไต

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	Crude HR	95% Confidence Interval	P-value	Adjusted HR	95% Confidence Interval	p-value
มีการตอบสนองหลังรักษาภาวะสลัดไต (ใช่/ไม่)	0.24	0.09-0.65	0.005	0.09	0.01-0.93	0.043
ระดับยาทาโครลิมีสที่เพิ่มขึ้น (ทุก 1 นก./มล.) ที่ 24 สัปดาห์ หลังรักษาภาวะสลัดไต	0.59	0.41-0.85	0.004	0.65	0.44-0.95	0.028
ประวัติได้รับการรักษาภาวะสลัดไตซ้ำ (ใช่/ไม่)	2.35	1.05-5.26	0.037	6.84	1.41-33.1	0.017
โรคไตไกลเมอรูลัสกลับมาเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไต (ใช่/ไม่)	4.56	1.29-16.18	0.019	26.37	2.46-283.0	0.007
ระดับครีเอตินินในเลือดขณะวินิจฉัยภาวะสลัดไต (เพิ่มขึ้นทุก 1 มก./ดล.)	1.46	1.19-1.79	<0.001	1.39	0.66-2.95	0.389
ท่อไตฝ่อจากการตรวจทางพยาธิวิทยา (เพิ่มขึ้นทุกร้อยละ 1 ของพื้นที่)	1.02	1.00-1.03	0.022	1.02	0.99-1.06	0.214

การวิเคราะห์ตัวแปรเดียวพบว่าปัจจัยที่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยหลังรักษาภาวะสลัดไต ได้แก่ กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา (Hazard ratio 0.09; 95%CI, 0.01-0.71) และอัตราการกรองของไตที่การติดตามครั้งที่ 4 ก่อนวินิจฉัยภาวะสลัดไต (เพิ่มขึ้นทุก 1 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร) (Hazard ratio 0.95; 95%CI 0.91-0.99) ในขณะที่ระดับครีเอตินินในเลือดขณะวินิจฉัยภาวะสลัดไต (เพิ่มขึ้นทุก 1 มก./ดล.) (Hazard ratio 1.35; 95%CI 1.02-1.78), การตรวจทางพยาธิวิทยาพบ C4d (เพิ่มขึ้นทุก 1 ระดับ) (Hazard ratio 2.00; 95%CI, 1.07-3.72), โรคไตไกลเมอรูลัสกลับมาเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไต (Hazard ratio 11.35;

95%CI, 3.29-39.13) และการเกิดโรคมะเร็งหลังรักษาภาวะสลัดไต (Hazard ratio 14.43; 95%CI, 3.75-55.62) สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

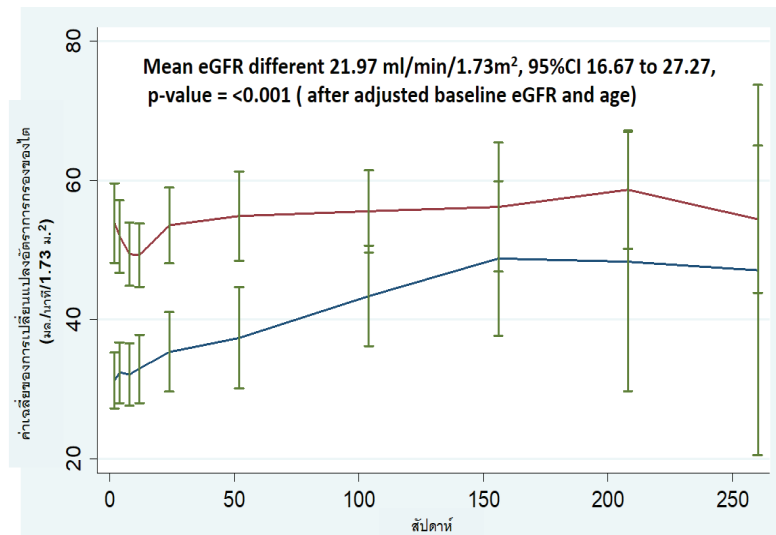
เมื่อวิเคราะห์พหุตัวแปร โดยปรับปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วยพบว่ากลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาภาวะสลัดไตลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตลงร้อยละ 92 ในขณะที่โรคไตไกลเมอรูลัสกลับมาเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไตและการเกิดโรคมะเร็งหลังรักษาภาวะสลัดไต เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยมากขึ้น 14.9 และ 5.6 เท่า ตามลำดับ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยหลังรักษาภาวะสลัดไต

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	HR	95% Confidence Interval	P-value	HR	95% Confidence Interval	p-value
มีการตอบสนองหลังรักษาภาวะสลัดไต (ใช่/ไม่)	0.09	0.01-0.71	0.023	0.08	0.01-0.85	0.036
โรคไตไกลเมอรูลัสกลับมาเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไต (ใช่/ไม่)	11.35	3.29-39.13	<0.001	14.86	3.37-65.57	<0.001
เกิดโรคมะเร็งหลังรักษาภาวะสลัดไต (ใช่/ไม่)	14.43	3.75-55.62	<0.001	5.63	1.04-30.32	0.044
อัตราการกรองของไตที่การติดตามครั้งที่ 4 ก่อนวินิจฉัยภาวะสลัดไต (เพิ่มขึ้นทุก 1 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.)	0.95	0.91-0.99	0.014	0.92	0.84-1.02	0.117
ระดับครีเอตินินในเลือดขณะวินิจฉัยภาวะสลัดไต (เพิ่มขึ้นทุก 1 มก./ดล.)	1.35	1.02-1.78	0.033	1.17	0.77-1.80	0.46
การตรวจทางพยาธิวิทยาพบ C4d (เพิ่มขึ้นทุก 1 ระดับ)	2.00	1.07-3.72	0.029	2.16	0.97-4.82	0.061

เมื่อติดตามอัตราการกรองของไตหลังรักษาภาวะสัลดไตไป 240 สัปดาห์ เปรียบเทียบ 2 กลุ่มระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองและกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา เมื่อใช้การคำนวณแบบสมการประมาณค่าโดยนัยทั่วไปโดยปรับค่าอายุและอัตราการกรองของไตตั้งต้นพบว่า กลุ่มที่ตอบสนองต่อ

การรักษาภาวะสัลดไต มีอัตราการกรองของไตที่มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีการตอบสนองต่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผลต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่ม (mean difference) เท่ากับ 21.97 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร 95%CI, 16.67-27.27, $P < 0.001$ (รูปที่ 5)



รูปที่ 5 ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงอัตราการกรองของไตหลังจากรักษาภาวะสัลดไต

อภิปรายผลการศึกษา

จากข้อมูลพื้นฐานของผู้ร่วมวิจัยพบว่า มีปัจจัยที่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยกลุ่มที่หลังรักษาภาวะสัลดไตแล้วต้องกลับไปปรับการบำบัดทดแทนไตมีระดับครีเอตินินในเลือดขณะวินิจฉัยสูงกว่า และอัตราการกรองของไตต่ำกว่า ร่วมกับมีระดับโปรตีนในปัสสาวะขณะวินิจฉัยสูงกว่า และระดับยาทาโครลิมีสต่ำกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไ้ยังทำงานได้หลังรักษาภาวะสัลดไต ซึ่งข้อมูลเบื้องต้นอาจบ่งชี้ว่าในกลุ่มที่ต้องกลับไปบำบัดทดแทนไตอาจมีความรุนแรงของการสัลดไตตั้งต้นมากกว่า ซึ่งปัจจัยหนึ่งอาจเกิดจากการได้ยาทาโครลิมีสในระดับที่ต่ำกว่า¹⁴ โดยที่การชักนำด้วยยากดภูมิคุ้มกัน การทำงานของไตหลังปลูกถ่ายไต ชนิดของการสัลดไต และแอนติบอดีจำเพาะต่อผู้บริจาคไต ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อัตราการรอดของไตในการศึกษานี้พบว่าอัตราการรอดของไตที่ 1 ปี และ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 85.2 และ 68.6 ตามลำดับ ซึ่งผลใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา ได้แก่ การศึกษาของ Viglietti D. และคณะพบว่าหลังการรักษาภาวะสัลดไตด้วยวิธีมาตรฐานอัตราการรอดของไตที่ 6 ปี หลังวินิจฉัยภาวะสัลดไตโดยอาศัยภูมิคุ้มกันเป็นสื่อกลาง เท่ากับร้อยละ 69.28 และการศึกษาของ Koo EH. และคณะ ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับอัตราการรอดของไตหลังจากที่มีการสัลดไตในระยะสั้น (ภายใน 1 ปีหลังปลูกถ่ายไต) และระยะยาว (หลังจาก 1 ปีหลังปลูกถ่ายไต) พบว่าอัตราการรอดของไตที่ 5 ปี ในกลุ่มที่ไม่มีภาวะสัลดไต มีภาวะสัลดไตภายใน 1 ปี และมีภาวะสัลดไตหลังจาก 1 ปี เท่ากับ ร้อยละ 97, 89, และ 85 ตามลำดับ⁹ ส่วนการศึกษาในประเทศไทย Larpparisuth N.

และคณะได้ศึกษาเกี่ยวกับลักษณะทางพยาธิวิทยาและการตอบสนองต่อการรักษาของภาวะสัลดไตโดยอาศัยภูมิคุ้มกันเป็นสื่อกลางหลังปลูกถ่ายไตภายใน 3 เดือน พบว่าอัตราการรอดของไตที่ 1 ปี เท่ากับร้อยละ 80 ที่ 3 ปี ร้อยละ 63¹⁰

จากการวิเคราะห์พหุตัวแปรพบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการสูญเสียไตเพิ่มขึ้น ได้แก่ ประวัติได้รับการรักษาภาวะสัลดไตซ้ำ 6.8 เท่า และโรคไตไกลเมอรูลัสกลับมาเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไต 26.4 เท่า ในขณะที่กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา และระดับยาทาโครลิมีส (เพิ่มขึ้นทุก 1 นก./มล.) ที่ 24 สัปดาห์หลังรักษาภาวะสัลดไต ลดความเสี่ยงของการสูญเสียไตได้ โดยกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาลดความเสี่ยงของการสูญเสียไตได้ร้อยละ 91 ซึ่งการรักษาส่วนใหญ่เป็นการรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลือง ร่วมกับการให้ยาอิมมูโนโกลบูลินทางหลอดเลือด (เนื่องจากในการศึกษานี้มีการสัลดไตโดยอาศัยสารภูมิคุ้มกันเป็นสื่อกลางถึง ร้อยละ 71) ทำให้อัตราการรอดของไตดีขึ้น จากกลไกของการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองทำให้มีการนำแอนติบอดีที่จำเพาะต่อผู้บริจาคไตออกจากเลือด และการให้ยาอิมมูโนโกลบูลินทางหลอดเลือดสามารถยับยั้งการทำงานของแอนติบอดีและคอมพลีเมนต์ และผลในระยะยาวสามารถกีดการทำงานของของเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดบีเซลล์และทีเซลล์¹⁵ แต่จากงานวิจัยนี้พบว่ามีการตอบสนองของการรักษาเพียงร้อยละ 40 ซึ่งเมื่อเทียบกับงานวิจัยที่ผ่านมาที่มีการตอบสนองต่อการรักษาสูงถึงร้อยละ 80 โดยอาจเกิดจากคำจำกัดความของการตอบสนองต่อการรักษาแตกต่างกัน ร่วมกับงานวิจัยก่อนหน้านี้นี้ไม่ได้รวมผู้ป่วยซึ่งมีการสัลดไตทั้ง 2 ชนิดอยู่ในการศึกษา จึงทำให้มีการตอบสนองต่อการรักษาที่สูงกว่า¹⁰

ส่วนการเกิดภาวะสลายไตภายหลัง 3 เดือนหลังปลูกถ่ายไต มีแนวโน้มที่จะทำให้อัตราการรอดชีวิตต่อการรักษาลดลงถึงร้อยละ 70 และเพิ่มความเสี่ยงของการสูญเสียไต ซึ่งสอดคล้องจากการศึกษาของ Koo EH และคณะ ที่พบว่าอัตราการสลายไตหลัง 3 เดือนหลังปลูกถ่ายไตสัมพันธ์กับอัตราสูญเสียไตที่เพิ่มขึ้นถึง 5.32 เท่า⁹ โดยอาจเกิดจากการที่ยังมีแอนติบอดีที่จำเพาะต่อผู้บริจาคไตขนาดต่ำ ๆ หลังรักษาภาวะสลายไตทำให้เกิดการอักเสบของเซลล์บุผนังหลอดเลือดเรื้อรัง นอกจากนี้ยังมีลิ้มโฟไซด์ชนิดบีเซลล์ (memory B cell) ที่สามารถสร้างแอนติบอดีที่จำเพาะต่อผู้บริจาคไตได้หากผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกันไม่เพียงพอ¹⁶

ในส่วนของการศึกษาภูมิคุ้มกันพบว่าระดับยาทาโครลิมัส (เพิ่มขึ้นทุก 1 นก./มล.) ที่ 24 สัปดาห์หลังรักษาภาวะสลายไต สามารถลดความเสี่ยงของการสูญเสียไตได้ถึงร้อยละ 35 ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่ายาทาโครลิมัสเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดี สามารถลดการเกิดภาวะสลายไตและมีอัตราการรอดของไตสูงสุดเมื่อเทียบกับยากดภูมิชนิดอื่น¹⁷ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Peng Z-G และคณะ ที่พบว่า การเพิ่มยาทาโครลิมัสหลังมีภาวะสลายไตโดยระดับยาสูงกว่า 11 นก./มล. ทำให้มีอัตราการรอดของไตเพิ่มมากขึ้น¹⁴

อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในการศึกษานี้พบว่า อัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีและ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 92.1 และ 85.4 ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Jalalzadeh และคณะ พบว่าอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะสลายไต ที่ 1 ปี และ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 92.2 และ 89.4 ตามลำดับ¹⁸ และจากการวิเคราะห์พหุตัวแปรพบว่า การเกิดโรคไตโกลเมอรูลัสกลับมาเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไตและเกิดโรคเมะเร็งหลังรักษาภาวะสลายไตทำให้อัตราการเสียชีวิตเพิ่มมากขึ้นเป็น 14.9 และ 5.6 เท่าตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Teo และคณะ พบว่าการเกิดเมะเร็งหลังปลูกถ่ายไตเพิ่มโอกาสการเสียชีวิต 9.45 เท่า ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 7.24–12.34¹⁹ นอกจากนี้การศึกษานี้ส่วนใหญ่พบว่าผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตมีโอกาสที่จะเกิดเมะเร็งเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไปซึ่งสัมพันธ์กับการได้ยากดภูมิคุ้มกันเพิ่มมากขึ้น²⁰ ดังนั้นตามแนวทางเวชปฏิบัติของ Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) 2009 จึงแนะนำให้มีการตรวจคัดกรองเมะเร็งชนิดต่าง ๆ เพื่อช่วยให้สามารถวินิจฉัยและรักษาได้อย่างทัน่วงที่²¹

เมื่อติดตามอัตราการรอดของไตหลังรักษาภาวะสลายไต 240 สัปดาห์ เปรียบเทียบ 2 กลุ่มระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการรักษาพบมีผลต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่ม เท่ากับ 21.97 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Sautenet B และคณะ พบว่าหลังรักษาภาวะสลายไตในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษามีการลดลงของระดับครีเอตินินในเลือดและมีอัตราการรอดของไตที่เพิ่มขึ้น²² โดยน่าจะเกิดจากประสิทธิภาพของการรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองร่วมกับการให้ยาอิมมูโนโกลบูลินทางหลอดเลือด หรือการได้รับยาเสตีรอยด์ขนาดสูง

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ (1) เป็นการศึกษาเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง ซึ่งอาจทำให้ข้อมูลไม่ครบถ้วนสมบูรณ์ รวมถึงได้ข้อมูลการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่ครบทุกด้าน เช่น ระดับของแอนติบอดีจำเพาะต่อผู้บริจาคไต (2) ระยะเวลาในการศึกษาอาจจะไม่ยาวนานเพียงพอ การแปล

ผลลัพธ์ทางคลินิกในระยะยาว อาจต้องติดตามผู้ป่วยนานขึ้น (3) ภายหลังการรักษาภาวะสลายไตไม่ได้มีการติดตามระดับของแอนติบอดีจำเพาะต่อผู้บริจาคไต ซึ่งอาจทำให้เกิดการสลายไตซ้ำ และส่งผลต่ออัตราการรอดของไตได้ อย่างไรก็ตามข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้เพื่อเฝ้าระวังการเกิดสูญเสียไตหลังรักษาภาวะสลายไตในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง และผลการศึกษานี้อาจเป็นแนวทางในการต่อยอดการศึกษาอื่น ๆ ต่อไปในอนาคต

สรุป

การเกิดภาวะสลายไตเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้้อัตราการรอดของไต และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยลดลง โดยการตอบสนองต่อการรักษาภาวะสลายไตที่ดีเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของไตที่ปลูกถ่ายและผู้ป่วย ดังนั้นหากเราสามารถวินิจฉัยและรับให้การรักษาภาวะสลายไตได้อย่างทัน่วงที่ รวมทั้งรักษาระดับยากดภูมิคุ้มกันให้อยู่ในระดับเหมาะสม น่าจะนำไปสู่การเกิดผลลัพธ์ทางไตที่ดีได้ ทั้งนี้ยังพบว่า การเกิดโรคไตโกลเมอรูลัสกลับมาเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไตและการเกิดโรคเมะเร็งหลังรักษาภาวะสลายไต ก็เป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่ออัตราการรอดของไตและของผู้ป่วยด้วย ดังนั้นแพทย์ควรที่จะมีการตรวจติดตามโรคเหล่านี้เพื่อสามารถให้การวินิจฉัยและรักษาได้อย่างทัน่วงที่ เพื่อเพิ่มอัตราการรอดของไตและผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Ingsathit A, Thakkinstian A, Chaiprasert A, Sangthawan P, Gojaseni P, Kiattisunthorn K, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in the Thai adult population: Thai SEEK study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;25(5):1567–75.
2. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(11):2135–41.
3. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA*. 1993;270(11):1339–43.
4. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant*. 2009;9(3):527–35.
5. Ingsathit A, Avihingsanon Y, Rattanasiri S, Premasathian N, Pongskul C, Jittikanont S, et al. Different etiologies of graft loss and death in Asian kidney transplant recipients: A report from Thai transplant registry. *Transplant Proc*. 2010;42(10):4014–6.
6. Sellars J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: The dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant*. 2012;12(2):388–99.
7. Sirivongs D, Liawnoraset W, Pongskul C, Reungjui S. Graft survival analysis in kidney transplantation: A 12-year experience in a Thai medical center. *Transplant Proc*. 2004;36(7):2034–7.
8. Viglietti D, Loupy A, Aubert O, Bestard O, Van Huyen J-PD, Taupin J-L, et al. Dynamic prognostic score to predict kidney allograft survival in patients with antibody-mediated rejection. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(2):606–19.
9. Koo EH, Jang HR, Lee JE, Park JB, Kim S-J, Kim DJ, et al. The impact of early and late acute rejection on graft survival in renal transplantation. *Kidney Res Clin Pract*. 2015;34(3):160–4.
10. Larpparisuth N, Vongwiwatana A, Vareesangthip K, Cheunsuchon B, Parichatikanon P, Premasathian N. Clinicopathologic features and treatment response of early acute antibody-mediated rejection in Thai kidney transplant recipients: A single-center experience. *Transplant Proc*. 2014;46(2):474–6.
11. Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, Duong-Van-Huyen J-P, Suberbielle C, Anglicheau D, et al. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. *The Lancet*. 2013;381(9863):313–9.
12. Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Kandus A, Arnol M, Kovac J, Marn-Pernat A, et al. Plasma exchange and intravenous immunoglobulin in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney transplantation: A single-center historic cohort study. *Transplant Proc*. 2013;45(4):1524–7.
13. Allen NH, Dyer P, Geoghegan T, Harris K, Lee HA, Slapak M. Plasma exchange in acute renal allograft rejection. *Transplantation*. 1983;35(5):425–428.
14. Peng Z-G, Tian J. Higher serum trough levels of tacrolimus increase 5-year allograft survival in antibody positive renal transplant patients. *Clin Transpl*. 2014;209–14.
15. Tedla F, Roche-Recinos A, Brar A. Intravenous immunoglobulin in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2015;20(6):630–7.
16. Gloor J, Cosio F, Lager DJ, Stegall MD. The spectrum of antibody-mediated renal allograft injury: implications for treatment. *Am J Transplant*. 2008;8(7):1367–73.
17. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vřtko S, Nashan B, Grkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2562–75.
18. Jalalzadeh M, Mousavinasab N, Peyrovi S, Ghadiani MH. The impact of acute rejection in kidney transplantation on long-term allograft and patient outcome. *Nephro-Urol Mon*. 2015;7(1):e24439.
19. Teo SH, Lee K-G, Lim GH, Koo SX, Ramirez ME, Chow KY, et al. Incidence, risk factors and outcomes of malignancies after kidney transplantation in Singapore: a 12-year experience. *Singapore Med J*. 2019;60(5):253–9.
20. Cheung CY, Tang SCW. An update on cancer after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(6):914–20.
21. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2009;9:S1–155.
22. Sautenet B, Blanco G, Böhler M, Morelon E, Toupance O, Barrou B, et al. One-year results of the effects of rituximab on acute antibody-mediated rejection in renal transplantation: RITUX ERAH, a multicenter double-blind randomized [lacebo-controlled trial. *Transplantation*. 2016;100(2):391–9.