



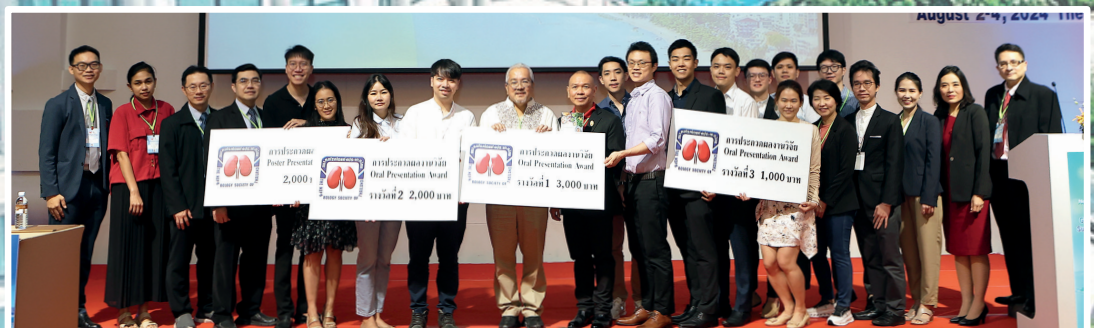
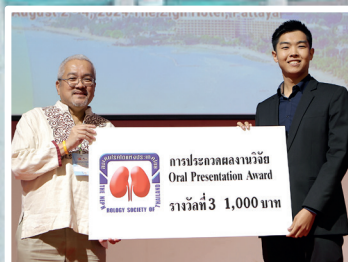
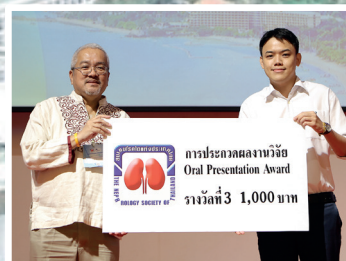
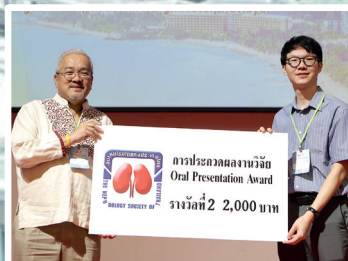
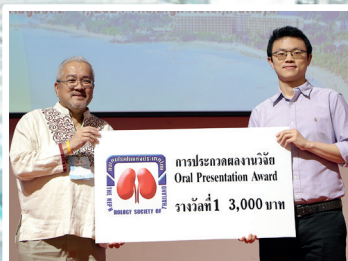
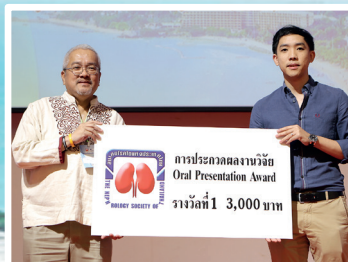
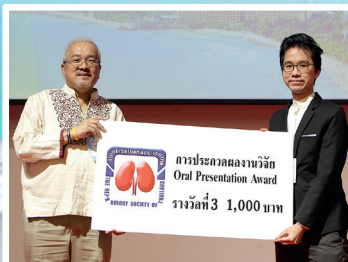
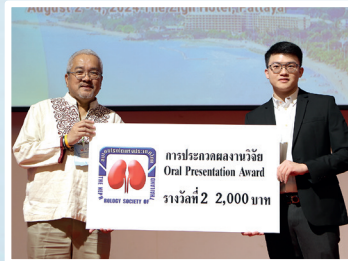
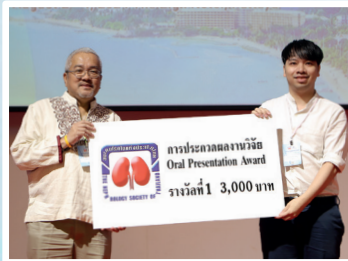
Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ISSN 2774-0676 (Online)

งานประชุมวิชาการประจำปี สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

2-4 สิงหาคม 2567



<https://he01.tci-thaijo.org/index.php/JNST/index>

Vol. 30 No 3 July-September 2024
ปีที่ 30 ฉบับที่ 3 เดือน กรกฎาคม-กันยายน 2567



Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

Vol. 30 No 3 July–September 2024 / ปีที่ 30 ฉบับที่ 3 เดือน กรกฎาคม–กันยายน 2567

Editorial Team

Editor-in-Chief

Sinee Dithabanchong Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand

Editorial Board Members

Subject Editors

Sirirat Anutrakulchai Khon Kaen University, Thailand
• *Tropical renal disease*

Anutra Chittinandana Bhumibol Adulyadej Hospital, Thailand
• *Chronic kidney disease and hypertension*

Somchai Eiam-Ong Chulalongkorn University, Thailand
• *Hemodialysis and apheresis*

Wisit Kaewput Phramongkutklao College of Medicine, Thailand
• *Acute kidney injury and chronic kidney disease*

Talerngsak Kanjanabuch Chulalongkorn University, Thailand
• *Peritoneal dialysis and glomerular disease*

Sookkasem Khositseth Thammasat University, Thailand
• *Pediatric Nephrology*

Nuttasith Larpparisuth Siriraj Hospital, Mahidol University, Thailand
• *Kidney transplantation*

Watanyu Parapiboon Maharaj Nakhonratchasima Hospital
• *Peritoneal dialysis and tropical renal disease*

Bunyong Phakdeekitcharoen Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand
• *Cystic kidney diseases and electrolyte, acid-base disorders*

Suchai Sritippayawan Siriraj Hospital, Mahidol University, Thailand
• *Peritoneal dialysis and nephrolithiasis*

Vasant Sumethkul Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand
• *Kidney transplantation and glomerular disease*

Prapaipim Thirakhuat Phramongkutklao College of Medicine, Thailand
• *Pediatric Nephrology*

Associate Editors

Suthiya Anumas Thammasat University, Thailand

Piyanut Kaewdougthien Police General Hospital, Thailand

Sawinee Kongpetch Khon Kaen University, Thailand

Korntip Phonphok Rajavithi Hospital, Thailand

Thana Thongsricome Chulalongkorn University, Thailand

Sansanee Thotsiri Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand

Journal Manager

Pattrawan Incharoen Nephrology Society of Thailand

กองบรรณาธิการ

หัวหน้ากองบรรณาธิการ

สินี ดิษฐบรรจง โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

สมาชิกกองบรรณาธิการ

บรรณาธิการตามสาขาวิชา

เกลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
• *Peritoneal dialysis and glomerular disease*

วิศิษฐ์ แก้วพุด วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
• *Acute kidney injury and chronic kidney disease*

สุขเกษม โฆษิตเศรษฐ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
• *Pediatric Nephrology*

อนุตตร จิตตินันท์ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช
• *Chronic kidney disease and hypertension*

ประไพพิมพ์ ธีรคุปต์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
• *Pediatric Nephrology*

วทันย พาราพิบูลย์ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา
• *Peritoneal dialysis and tropical renal disease*

บรรจง รักดีกิจเจริญ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
• *Cystic kidney diseases and electrolyte, acid-base disorders*

นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
• *Kidney Transplantation*

สุชาย ศรีทิพวรรณ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
• *Peritoneal dialysis and nephrolithiasis*

วสันต์ สุเมธกุล โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
• *Kidney Transplantation and glomerular disease*

ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น
• *Tropical Renal Disease*

สมชาย เอี่ยมอ่อง จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
• *Hemodialysis and Apheresis*

รองบรรณาธิการ

ปิยะณัฐ แก้วดวงเทียน โรงพยาบาลตำรวจ

สาวินี คงเพชร มหาวิทยาลัยขอนแก่น

คันสนีย์ ทศศิริ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ธนา ทองศรีคำ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กรทิพย์ ผลโคก โรงพยาบาลราชวิถี

สุทธียา อนุมาศ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ผู้จัดการวารสาร

ภัทรวรรณ อินเจริญ สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

Journal of the Nephrology Society of Thailand (JNST)

Online ISSN 2774-0676

Royal Golden Jubilee Building, 4th Floor, 2 Soi Soonvijai, New Petchburi Road, Bangkok 10310, Thailand Tel. +66 (0) 27166091, +66 (0) 27167450, +66 (0) 27181898

E-mail : journalnephrothai@gmail.com

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 4 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถ.เพชรบุรีตัดใหม่ กรุงเทพฯ 10310 เบอร์โทรศัพท์ : 02-7166091, 02-7167450, 02-7181898

ออกแบบรูปเล่มและภาพประกอบ บริษัท เนติกุลการพิมพ์ จำกัด โทร/แฟกซ์ : 0-2669-3131-4

168 Review Article

168 Artificial Intelligence in Nephrology: Advancements, Opportunities,
and Concerns in Hemodialysis

Nataphut Boonvisuth, Khajohn Tiranathanagul

185 Chinese Herbal Medicine Induced Nephrotoxicity

Nattawadee Makkongphai, Suthiya Anumas

194 Preemptive Kidney Transplantation

Thitiyaporn Boonrubjirarajana, Nuttasith Larpparisuth

207 Renovascular Hypertension

Panhathai Kasempin, Surasak Kantachuvesiri

219 Original Article

219 Chronic Active Antibody-Mediated Rejection and Kidney Allograft Survival:
A 14-Year Single-Center Retrospective Analysis

Pichaya Kaeoperm, Piyavadee Homkraisas

228 Comparison of Amino Acid Loss Between Constant Amino Acid Plus
Dextrose Infusion and Sequential Dextrose Followed by Amino Acid Infusion
During Hemodialysis: A Randomized Crossover Trial

*Sarinpa Uparimat, Paramat Thimachai, Amnart Chaiprasert, Naowanit Nata,
Narittaya Varothai, Pamila Tasanavipas, Pitchamon Inkong, Narongrit Siriwattanasit,
Ouppatham Supasyndh, Bancha Satirapoj*

Artificial Intelligence in Nephrology: Advancements, Opportunities, and Concerns in Hemodialysis

Nataphut Boonvisuth, Khajohn Tiranathanagul

Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Abstract

Artificial Intelligence (AI) is a rapidly evolving field that is making inroads into various industries, including medicine. The advancements in AI technology have demonstrated their potential to improve diagnostic accuracy, treatment outcomes, and overall patient well-being, making it a valuable tool for healthcare professionals and institutes. This article provides an overview of the history and terminology of AI, including machine learning and deep learning. It also examines the benefits and limitations of AI in medicine, with a specific focus on its application in the field of nephrology. In this area, AI has demonstrated its potential to enhance patient care via clinical decision support systems, particularly in hemodialysis. The article highlights how AI is being used in various aspects of hemodialysis, including anemia management, dialysis adequacy and service planning, arteriovenous access assessment, dry weight prediction, intradialytic adverse event detection, mineral and bone disorder management, mortality and cardiovascular disease prediction, and cognitive function assessment. The goal is to provide readers with a preliminary understanding of AI and its potential to transform the practice of nephrology in the future.

Keywords: machine learning; AI; HD; dialysis; ESKD; ESRD; kidney failure; renal failure

Corresponding author: Nataphut Boonvisuth

Email: datanbbnjunk@yahoo.com

Received: 5 June 2024; Revised: 11 July 2024; Accepted: 22 July 2024



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ปัญญาประดิษฐ์ในโรคไต: ความก้าวหน้า โอกาส และ ข้อกังวลในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

ณัฐวุฒิ บุญวิสุทธิ, ขจร ตีรณนากุล

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ปัญญาประดิษฐ์เป็นสาขาทางวิทยาศาสตร์ที่มีการพัฒนาอย่างรวดเร็วในช่วงสิบปีที่ผ่านมา และเข้ามามีบทบาทในศาสตร์สาขาต่างๆ รวมถึงทางการแพทย์ ความก้าวหน้าในเทคโนโลยีนี้ได้แสดงให้เห็นถึงศักยภาพในการปรับปรุงความแม่นยำในการวินิจฉัย ผลการรักษา ก่อให้เกิดประโยชน์ต่อทั้งผู้ป่วยและแพทย์ผู้ดูแล รวมไปถึงความคุ้มค่าต่อผู้ประกอบการ บทความนี้จะทำให้ผู้อ่านได้ทำความเข้าใจกับคำศัพท์ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับปัญญาประดิษฐ์และระบบการเรียนรู้ต่างๆ จากนั้นกล่าวถึงประโยชน์และข้อจำกัดของปัญญาประดิษฐ์ในทางการแพทย์ และจะลงรายละเอียดถึงการประยุกต์ใช้เทคโนโลยีนี้กับสาขาอายุรศาสตร์โรคไต ซึ่งได้แสดงศักยภาพที่โดดเด่นผ่านระบบสนับสนุนการตัดสินใจทางคลินิก โดยเฉพาะอย่างยิ่งการนำไปใช้กับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ในปัจจุบันเทคโนโลยีนี้ถูกนำมาใช้ในหลายแง่มุมที่เกี่ยวกับการฟอกเลือด ไม่ว่าจะเป็นการจัดการกับภาวะโลหิตจาง การวางแผนและกำหนดนโยบายของศูนย์ฟอกเลือด การประเมินเส้นฟอกเลือด การทำนายน้ำหนักแห้ง การทำนายภาวะแทรกซ้อนขณะฟอกเลือด การจัดการกับความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูก การทำนายการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจหรือการเสียชีวิต และสุดท้ายคือการประเมินการรู้ความเข้าใจของผู้ป่วย บทความนี้มีเป้าหมายให้ผู้อ่านมีความเข้าใจเบื้องต้นเกี่ยวกับปัญญาประดิษฐ์ และศักยภาพในการเปลี่ยนแปลงแนวทางปฏิบัติของโรคไตในอนาคต

คำสำคัญ: ไตเรื้อรัง; ฟอกเลือด; ฟอกไต; โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

Introduction

Artificial Intelligence (AI) has been gaining significant attention in recent years as a rapidly growing field that has begun to permeate various industries, including medicine. Advancements in AI technology have been shown to have a positive impact on diagnostic accuracy, treatment efficacy, and overall patient outcomes. The integration of AI in the medical field has opened new doors for healthcare professionals and has the potential to revolutionize the way medicine is practiced.

This article provides an overview of AI terminology, highlighting its opportunities and concerns. We also explore the specific use of AI in the complex field of

nephrology, with a particular focus on current advancements in hemodialysis.

History and Terminology

In 1956, a group of computer scientists introduced the term artificial intelligence (AI), defined later as “a subject about the study and development of computer systems that can copy intelligent human behavior”¹. To mimic human behavior, this field brings together many disciplines such as computer science, mathematics, data science, and engineering. It focuses on the interaction between humans and computers. An example of an early AI application is the old-fashioned Chatbot, a script-based program that

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ณัฐวุฒิ บุญวิสุทธิ

อีเมล: datanbbnjunk@yahoo.com

รับบทความ: 5 มิถุนายน 2567; ปรับปรุงแก้ไข: 11 กรกฎาคม 2567; รับผิดชอบ: 22 กรกฎาคม 2567



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

looks for keywords in human questions and then gives back the answer that has already been coded. However, despite its usefulness, the problem with this approach is its rigidity.

Another subset of AI programs that can think for itself is developed and called Machine learning (ML). ML is a program or model that enables computers to learn from data and even improve themselves without being explicitly programmed. Input and output data are fed through these algorithms, resulting in the development of models. Its debut in the image classification competition in 2012, earned the first title with a significant victory over other conventional mathematics models². There are two types of ML: conventional ML models such as decision trees³, random forests⁴, and support vector machines⁵. These models use simple network architecture, are capable of handling small to medium data sizes, have good performance on structured data (tabular, categorical, numerical), and require low computational resources. The other type is deep learning (DL), which is more complex and requires more computational power.

DL is a type of ML program that relies on building

multiple layers of non-linear modules and replacing the processed data with a new layer⁶. This allows more complex functions to be created. The core principle of DL is a multi-layered substructure that is beyond human ability to design, leading to solutions for complex tasks that traditional programs could not do and the discovery of hidden associations that human beings could not see. DL can handle both structured data and unstructured data (image, audio, text) quite well. This can be classified into many types, depending on the structure of the program and the type of data, such as recurrent neural network (RNN)⁷ or convolutional neural network (CNN)⁸.

Another term that is gaining attention is “Big data”, representing a large volume of structured and unstructured data. To improve the performance of AI systems, large amounts of data are required to train these models. Therefore, big data and AI are closely related and often used together to achieve better results.

Details on each type of model and its infrastructure are not in the scope of this article.

An explanation of each term is shown in **Figure 1**.

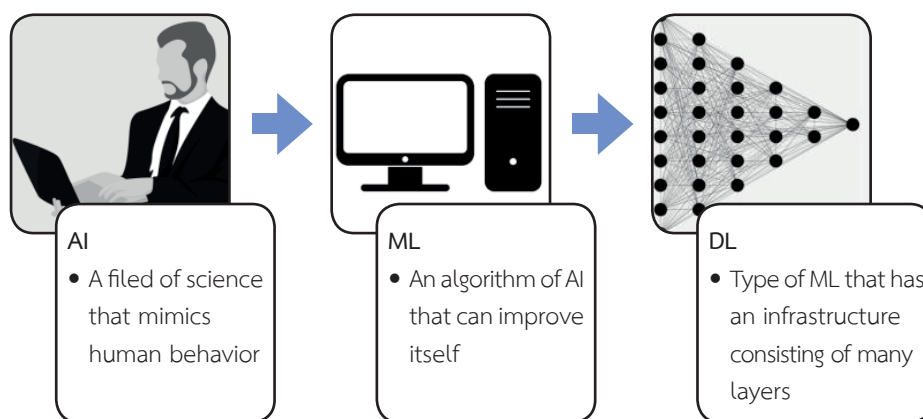


Figure 1 Terminology of each word. Artificial intelligence (AI); Machine learning (ML); Deep learning (DL)

Categories of ML by Learning Method

The concepts of each type of machine learning can be categorized into three ways: supervised learning, unsupervised learning, and reinforcement learning. Each has different approaches and rationales behind it.

Supervised learning is a method of machine learning that uses labeled data, where the output of a model

is labeled by a human expert. Its purpose can be classified into prediction (or regression) or classification. For instance, the application for prediction of intradialytic hypotension (IDH) from the trend of vital signs. The target of this model would be to identify the occurrence of IDH events. When the model finished the learning session by recurrent neural network. It could predict the IDH event,

by using the next set of vital signs⁹. Another example is in the classification of the severity of lupus pathology, where the model has each class of lupus pathology as a target and can recognize images using a convolutional neural network¹⁰. The choice of supervised learning algorithm also depends on the type of data used, such as linear regression being commonly used for continuous data, and decision trees/random forests for categorical data. Supervised learning is widely used in various medical fields, as it can handle labeled data. Further details on designing the models can be found in other sources.

On the other hand, unsupervised learning is a method of machine learning that does not involve any labeled data and instead, focuses on finding hidden patterns between input variables. Clustering and association finding are techniques that can be used, such as the K-means method to group cancer genes into different clusters. This technique has been utilized in CKD to identify co-expressed genes with shared biological functions, which has helped in identifying potential therapeutic targets and biomarkers¹¹. Dimensionality reduction, another technique, involves reducing the number of input variables by identifying and removing redundant or irrelevant ones while preserving as much of the original information as possible. Principal component analysis (PCA) is a common technique used for dimensionality

reduction and has been used in glomerular diseases such as Ig A nephropathy to identify important genes that contribute to the disease¹². This approach is valuable in the identification of potential therapeutic targets and biomarkers.

Reinforcement learning is a method of machine learning that focuses on learning through interaction with an environment. This learning algorithm learns from feedback in the form of rewards or punishments. The goal is to learn a policy that maximizes the total reward obtained from the environment. While this approach has been mainly applied in game playing and robotics, there are also some studies in the medical field, such as a study from Valencia¹³ that explored the use of a reinforcement learning-based method for personalizing erythropoietin dosage in a dosing algorithm for hemodialysis patients.

In summary, both supervised, unsupervised, and reinforcement learning methods have their unique advantages and disadvantages, and the choice of usage depends on the type of data and the problems that need to be solved. Each of these subjects has far more detail than the scope of this review. **Table 1** provides an overview of the simplified rationales and differences in learning methods. Examples of these methods in both non-medical and nephrology (hemodialysis) fields are shown in **Figure 2**, which can provide a better understanding of these new concepts.

Table 1 Rationales, strengths, and limitations of each type of machine learning model by learning method.

Learning Method	Supervised Learning	Unsupervised Learning	Reinforcement Learning
Rationales	Learning from labeled data	Learning from unlabeled data	Learning without dataset through interaction with environment and feedback
Strengths	Used for classification and prediction Ability to handle missing values	Find hidden patterns and structure Used for clustering and association finding	Learn from the experience and adapt to a complex and dynamic environment Used to optimize a long-term strategy
Limitations	Risk of overfitting Need caution in tuning to generalize to unseen data	Requires large amounts of data Results can be subjective Limited ability to make predictions or infer causality	Requires significant trial and error Can be computationally expensive

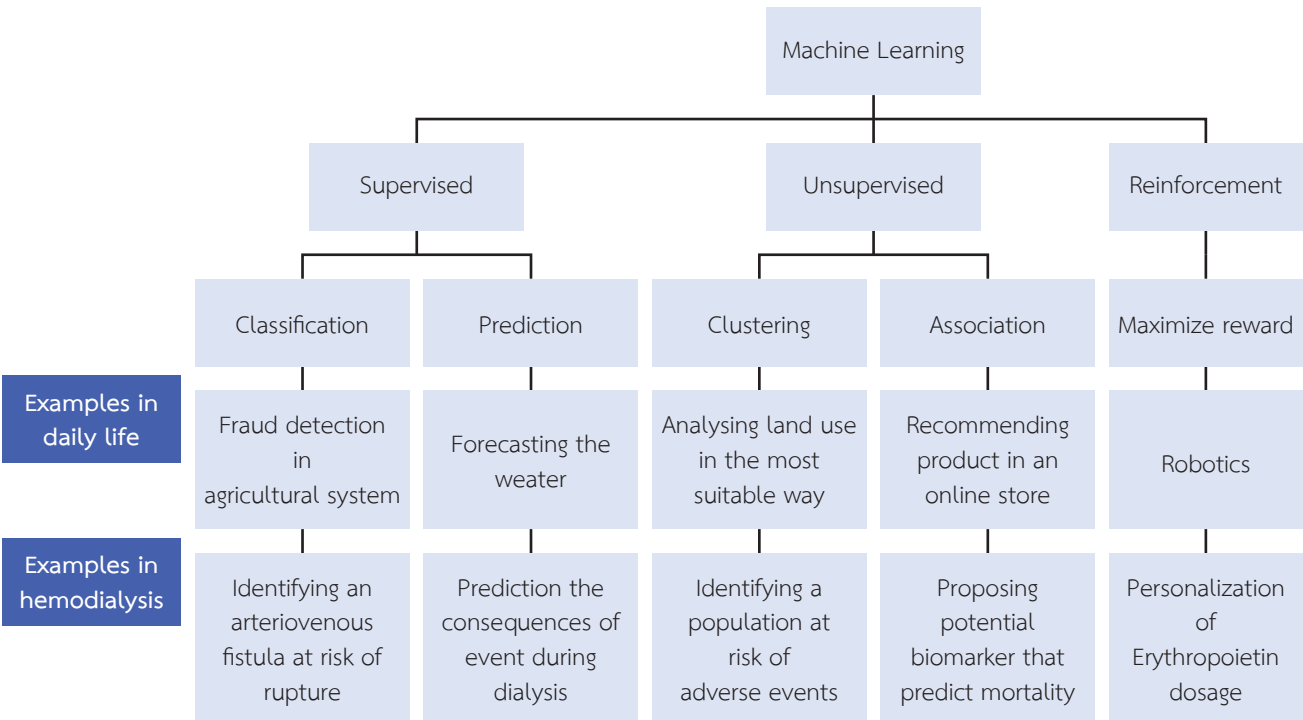


Figure 2 Mind map of learning method of ML and its example

Benefits and drawbacks of Artificial Intelligence

AI has several strengths and weaknesses that are worth considering. Among its advantages, AI can identify hidden correlations and connections, process a diverse range of inputs besides numerical data such as audio, video, images, and text, adapt itself to new incoming data, and play a critical role in precision medicine. AI can also serve as a component of clinical decision support systems (CDSS) which aid physicians in making more accurate decisions for each patient, reducing time, and minimizing human error, while also increasing cost-effectiveness. An example of the clinical implementation of CDSS will be mentioned in the next section.

However, AI also has certain limitations. One of the major drawbacks of AI is the complexity of its architecture, especially in the case of some machine learning models, such as deep learning. These models are more intricate than traditional models that rely on basic mathematical principles. There is a myriad of algorithms that can be used to solve a single problem, and each algorithm has its particularities that must be considered when selecting the appropriate one. Additionally, modifying the structure of an AI model can be challenging, as it may necessitate

retraining the model from scratch. One major limitation of AI is its “black box” nature, where the causal links between visible inputs and outputs are not transparent. While some efforts have been made to clarify this issue, they are not widely generalized¹⁴. However, many explainable AI techniques have been developed to provide humanly understandable explanations of how an AI model arrives at its decisions. For example, SHapley Additive exPlanation (SHAP) values can help laypeople understand the effect of each parameter on the model. The quality and quantity of input data for the model are also crucial, as AI models require large and clean datasets to perform optimally. Furthermore, AI is prone to unconscious bias. A study from Berkeley found that some financial algorithms charged Latino and African American borrowers higher interest rates unintentionally¹⁵. Lastly, AI has raised concerns about privacy and ethical issues. As AI continues to be implemented in healthcare, there are concerns about the privacy and ethical implications of collecting and processing large amounts of patient data. The more data that AI systems use, the larger the electronic data will be available not only for developers but also for potential cybercriminals who may try to exploit it for

malicious purposes Regulations should be developed to ensure patient privacy and security, including laws and policies that mandate data anonymization, encryption, and access controls. Healthcare organizations should also be transparent with patients about data collection and obtain explicit consent before using it for research or other purposes.

Overall, it is essential to balance the potential benefits of AI with these concerns. It is important to note that AI is not yet a replacement for physician judgment, but rather a tool that enhances and complements physician decisions. A summary of this section can be shown in **Table 2**.

Table 2 Pros and Cons of Artificial Intelligence

Pros	Cons
Identify hidden correlations and connections	Complex architecture
Process diverse inputs beyond numerical data	Algorithm selection challenges
Adapt to new incoming data	Modifying structure can be challenging
Aid in clinical decision-making, reducing time and human error	“Black box” nature makes causal links unclear
Play a critical role in precision medicine	Quality and quantity of input data crucial
Cost-effective	Prone to unconscious bias
	Raises concerns about privacy and ethical issues

How Artificial Intelligence is being used in Nephrology

To help nephrologists know how far this subject is being merged into their career. We searched for the MEDLINE cover period from database inception to Nov 20, 2022. A total of 1687 articles were found using the keywords “Artificial Intelligence” and “Nephrology” or “kidney disease.” After an initial screening and exclusion of articles on renal mass and uro-oncology, 342 articles remained that were related to AI in nephrology. The majority of these papers were published after 2010. The papers were then further categorized into 9 domains within nephrology based on our institute subspecialty, including hemodialysis (HD) (n= 65), peritoneal dialysis (PD) (n=5), kidney transplantation (KT) (n=29), acute kidney injury (AKI) (n=71), chronic kidney disease (CKD) (n=72), critical care (n=16), glomerular disease (n=39), nutrition (n=3),

and miscellaneous (n=42). The detail of the objective in each domain is shown in **Table 3**.

If we focus on the HD domains. In recent years advancements in AI have pushed the use of models in many ways. We divided these into a total of 8 subsections. As many doctors may not be familiar with this topic, we aim to provide them with a picture of how it relates to parameters encountered in everyday practice. To achieve this, we classify the inputs of the models into six groups: 1) demographic data (age, sex, height, status of diabetes, etc.), 2) laboratory data (sodium, calcium, etc.), 3) time series data (systolic blood pressure, diastolic blood pressure, etc.), 4) prescription data (dosage of medication, route of medication, etc.), 5) dialysis data (dialyzer type, dialysis vintage, vascular access, etc.), and 6) image data (picture of arteriovenous fistula, digital slides of renal pathology, etc.).

Table 3 Literature review in each domain.

Topic	Publications(N)	Objectives
HD	65	Prediction of adequacy of dialysis and service planning, Arteriovenous access assessment, Prediction of mortality, Prediction of CVD event, CDSS for anemia, CDSS for CKD-MBD management, Prediction of dry weight, Prediction of intradialytic adverse events, Prediction of cognitive function
PD	5	Prediction of PET, Prediction of mortality, Prediction of treatment failure, Prediction of CVD event, Finding pathogen-specific inflammatory response
KT	29	Prioritization for allocation of organs, Prediction of time on the waiting list, Prediction of renal survival, Prediction of graft function, Prediction of %IFTA, Prediction of tacrolimus level
AKI	71	Prediction event/severity of AKI in many operations including CABG, TAA repair, heart transplant, PCI, TKA, burn, Prediction event of AKI in CVD patients, Prediction of Contrast-induced nephropathy, Prediction of mortality post-AKI, Finding novel biomarkers
CKD	72	Prediction of RRT initiation, Prediction of DN progression, Prediction of ADPKD progression, Prediction of other CKD progression, Finding potential biomarkers/genes for CKD, CDSS for anemia management, CDSS for CKD-MBD management
Critical care	16	Prediction of renal recovery, Prediction of RRT dependent, Prediction of severe AKI in ICU, Prediction of Vol responsiveness in oliguric patients, Predict the trend of blood urea nitrogen level

Topic	Publications(N)	Objectives
Glomerular disease	39	Diagnosis of SLE, IgAN, MN, and others using data from either a light microscope or electron microscope, Prediction of Nephrotic syndrome in the general population, Prediction of histology of kidney biopsy from clinical parameters, Prediction prognosis of nephrotic syndrome patients
Nutrition	3	Predict the consequence of malnutrition patients, Prediction of potassium amount in the diet of the patient
Miscellaneous	42	Finding potential genes, and biomarkers for diseases e.g. AIN (IL1617), Prediction stone analysis, Prediction of urine 24-hour analysis of stone component, Develop a new Modified protocol for imaging, Image recognition for renal stone, hydronephrosis, and CAKUT, Prediction of hyperkalemia

Abbreviations: CDSS, clinical decision support systems; CKD-MBD, chronic kidney disease with the mineral bone disorder; PET, peritoneal equilibration test; CVD, cardiovascular disease; IFTA, interstitial fibrosis, and tubular atrophy; CABG, coronary artery bypass graft; TAA, Thoracic aortic aneurysm; PCI, percutaneous coronary intervention; TKA, total knee arthroplasty; RRT, renal replacement therapy; DN, diabetes nephropathy; ADPKD, Autosomal dominant polycystic kidney disease; SLE, systemic lupus erythematosus; IgAN, Ig A nephropathy; MN, membranous nephropathy; AIN, acute interstitial nephritis; CAKUT, congenital anomalies of the kidney and urinary tract.

Managment of anemia

The utilization of AI through CDSS in the prediction of erythropoiesis-stimulating agent (ESA) responsiveness is a particularly promising example of how AI can aid clinicians. It is by far the field with the most published articles by our search. The prediction of ESA responsiveness is a challenging task due to the complex interplay between various objective data such as the dosage of ESA, the route of administration, iron status, and the level of parathyroid hormone, all of which ultimately impact hemoglobin levels. While conventional statistical models were developed in the early 1990s, they were not successful in clinical applications¹⁶. In 2003, a study group from the University of Valencia used ML to uncover these hidden associations¹⁷. Since then, many ML models have been developed. An observational study in 2016 found that clinical adjustments with CDSS, specifically the “Anemia Control Model (ACM) by Fresenius Medical Care,”

led to a higher percentage of hemoglobin on target (76.6% versus 70.6%), less deviation in hemoglobin fluctuation (0.95 g/dl to 0.83 g/dl), and a lower mean erythropoietin dosage (0.63 to 0.46 mcg/kg/month), as shown in **Figure 3**¹⁸. The implementation of these ML algorithms in the form of CDSS serves as a prime illustration of the potential of AI in clinical decision-making. The utilization of these models has been shown to result in more precise treatment targeting, reducing the occurrence of adverse events for the patients, streamlining the prescription process for the physicians, and increasing cost-effectiveness for healthcare institutions. It is expected that in the future, the use of these AI-powered CDSS will become increasingly prevalent among nephrologists in their management of patients. The ability of these models to process large and diverse sets of data, adapt to new information, and identify complex correlations make them a valuable asset in the field of healthcare.

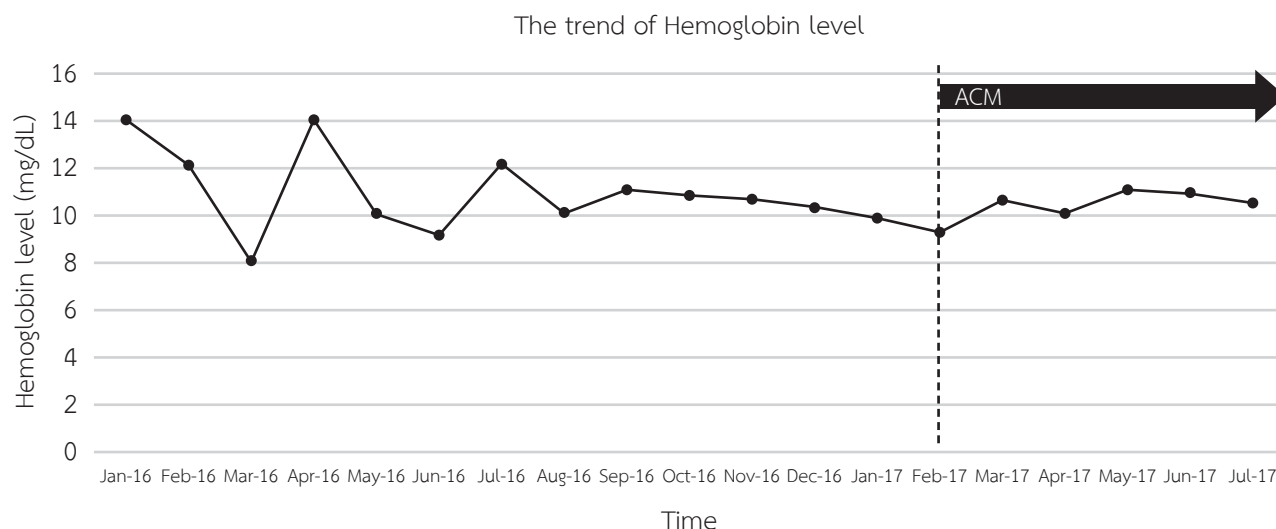


Figure 3 Temporal evolution of hemoglobin of the same patient.

The vertical dotted line represents the time of ACM introduction. Adapted from the study of Carlo Barbieri¹⁸.

Dialysis adequacy and service planning

The utilization of AI in the management of dialysis units has proven to be a valuable asset in the face of the large quantity of data collected during dialysis sessions. By utilizing AI as an auditing system, it is possible to summarize these sessions from a clinical quality perspective, such as assessing the likelihood of clotting, session interruption, or the adequacy of the dialysis. This application of AI has been studied, with a total of 12 articles dedicated to this specific use. The majority of these studies utilize a diverse range of input data, including demographic data, laboratory data, time series data, and dialysis data, to construct a risk profile for each patient. This risk profile can then be used to prioritize surveillance management in clinics with limited resources, ultimately improving patient outcomes and streamlining clinical decision-making.

Assessment of arteriovenous access

The assessment of good arteriovenous fistula (AVF) and arteriovenous graft (AVG) is crucial for successful hemodialysis and is typically based on clinical examination by skilled medical healthcare professionals. However, this process can be time-consuming and may require additional visits for the patient. A study conducted by the Renal Research Institute has demonstrated that the utilization of ML algorithms can aid in the classification

of AVF/AVG images into three stages of aneurysm/pseudoaneurysm, which have different levels of risk for AV access rupture, a serious complication that can lead to morbidity and mortality¹⁹. This ML model has been shown to accurately predict these stages with a 93% accuracy. The input is image data from a smartphone. This allows patients to easily send a picture of their AVF for evaluation during interdialytic days, without the need for an additional visit, thus promoting proactive management and reducing the burden on patients. Another study from the same group has focused on AVF patency, using demographic data (age, sex), laboratory data (albumin, ferritin, PTH), underlying disease (status of diabetes), and dialysis data (number of vascular access use, number of clots, dialysis vintage, Kt/v, etc.) to predict AVF failure within 90 days with a good AUC of 0.80²⁰.

The utilization of photoplethysmography (PPG) sensor systems is widespread in various applications, such as determining oxygen saturation and heart rate. A study conducted in Taiwan has explored the use of PPG sensors as a portable device for the assessment of AVF²¹. The study, which is a proof-of-concept, developed an ML model that transforms the PPG wave into a velocity comparable to that of doppler ultrasound. This model can classify AVF with abnormalities with a high accuracy of 89%. This technology could be a promising alternative

to the traditional clinical examination, as it allows for a more convenient, non-invasive, and accurate assessment of AVF.

Dry weight prediction

The determination of dry weight (DW) is a crucial aspect of hemodialysis, as it serves as the foundation for determining the appropriate ultrafiltration volume for each patient. The maintenance of an accurate DW is vital as deviations, whether too high or too low, can lead to a variety of negative consequences. Despite the importance of accurate DW determination, traditional clinical assessment methods, such as those utilizing history taking and physical examination, have been known to be both inaccurate and insensitive. In recent years, several studies have attempted to replicate these methods through the utilization of ML techniques, with the ultimate aim of determining DW that is comparable to clinical-assessment DW^{22, 23}. Inputs for these ML models typically include demographic data, laboratory data, underlying disease, and dialysis-related data. However, none of these models incorporate parameters from time-series data as an input. The performance of these ML-based models has been variable, and the application of these models in clinical settings remains a topic of ongoing debate.

Intradialytic adverse event detection

As mentioned above, the determination of an appropriate DW for patients undergoing hemodialysis remains a contentious issue, with various methods employed to assess optimal DW. Without knowing the true DW, some models aim for the prediction of consequences instead. The prediction of intradialytic adverse events, such as intradialytic hypotension (IDH) and cramping, has also been explored by 2 fashions. Predictive models utilizing static input parameters before the dialysis session have been implemented on a pilot basis. These models utilize a variety of input data, including demographic data (age, sex, height, etc.), laboratory results (sodium, calcium, etc.), underlying medical conditions (status of diabetes, hypertension, etc.), time series data as a timestamp (systolic blood pressure and diastolic blood pressure

before dialysis session), and dialysis-specific data (dialyzer type, dialysis vintage, etc.). However, models utilizing non-static parameters (change of timestamps data during hemodialysis sessions such as systolic blood pressure, diastolic blood pressure, heart rate, and respiratory rate), have proven to be more effective in proactively mitigating adverse events, with many models demonstrating excellent performance in terms of area under the curve (AUC) for adverse events (0.83-0.90)^{24, 25}. By utilizing such assistive tools, healthcare professionals can reduce their workload and more efficiently monitor adverse events.

Management of mineral and bone disorder

Regarding mineral and bone disorder (MBD) management, these studies focus on complex interactions between calcium, phosphate, vitamin D, PTH, etc. Although it uses the same concept as anemia management, the number of papers in this field is limited to six papers. One study from Taiwan, which utilizes underlying disease and laboratory data to predict in-range PTH, demonstrates promising results with an AUROC of 0.83 ($p=0.003$)²⁶. Some studies have also shown that ML can predict vitamin D deficiency with higher accuracy than conventional logistic regression²⁷. However, it should be noted that these studies are currently lacking in external validation, and their generalizability is thus limited.

Prediction of cardiovascular disease and mortality

In the realm of hemodialysis, the initiation of treatment is a crucial juncture at which patients are often forced to make decisions based on their intuition and the potential impact of treatment on their quality of life and survival. A period of a few months following the initiation of hemodialysis is a particularly high risk for mortality. Through the utilization of ML models, it has been demonstrated that the prediction of mortality in this early stage can be accomplished with greater accuracy than traditional statistical models (AUC 0.82 vs AUC 0.69-0.72)²⁸. This can greatly aid patients in making informed decisions regarding their treatment. Furthermore, ML models have also been developed to predict 90-day and 5-year mortality with greater accuracy than conventional statistical models²⁹,

which can facilitate patient-nephrologist shared decision-making for the continuation or cessation of dialysis with increased confidence.

In addition to predicting mortality, some studies in this area have also focused on the prediction of other hard outcomes such as cardiovascular events^{30, 31}. Input data of this model consists of a wide variety of variables including demographic data (age, sex, ethnicity, region), laboratory data (hemoglobin, hematocrit, leukocyte, creatinine, eosinophil, iron status, albumin, electrolyte, uric, LDH, LFT, ESR, CRP, etc.), time-series data (vital signs, UFR, etc.), underlying disease (diabetes, hypertension, cystic kidney, etc.), and dialysis data (dialysis vintage, vascular access, Kt/v, etc.). Large-scale implementation of these models has been undertaken in Taiwan³².

Furthermore, unsupervised learning has been utilized in some models^{29, 31} to identify potential biomarkers that may serve as key pathways for predicting mortality or cardiovascular events, such as IL-12p70, AST, and miRNA. However, further research in the realm of basic sciences is needed to fully understand the associations between these biomarkers and clinical outcomes before they can be implemented in real clinical settings.

Cognitive function assessment

Cognitive impairment is a prevalent issue among individuals with End-Stage Renal Disease (ESRD), which is associated with poor outcomes. While the domain of memory is impaired earliest in Alzheimer's disease, cognitive impairment in ESRD usually presents with impairment of orientation, attention, and executive ability³³. One-third of ESRD patients in their 50s and 60s have executive function impairment, with a prevalence

of around 60% in patients over 60 years of age. Various factors may contribute to this phenomenon, including demographic data such as age and educational level, underlying diseases such as atherosclerosis and diabetes, and dialysis parameters such as retention of uremic toxins, hemodynamic instability, and anemia. However, its mechanism remains poorly understood³⁴. Diagnosis of cognitive impairment is traditionally made subjectively by a neurologist using clinical scores such as the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA). With advancements in neuroimaging technology, a study group from China has developed several ML models that predict MoCA scores using only image data from functional magnetic resonance imaging (fMRI)³⁵. These models have shown good accuracy in predicting MoCA scores (RMSE 0.88, RMSE 2.40) and may help researchers better understand the relationship between cognitive function and neuroimaging in ESRD patients. However, their practical application is limited due to the cost and inaccessibility of fMRI screening, and they have yet to be validated with external datasets.

Details of important publications are provided in **Table 4**.

Conclusion

AI is transforming the way nephrologists diagnose and treat patients. The field of nephrology has been merged with AI in various ways. The promising concept of CDSS has been proven in beneficence not only to patients but also to physicians, and institutes. This is slowly changing the landscape of the management in the dialysis unit and will probably have a significant impact on the way we practice in the coming years.

Table 4 Summary of important publications

Subsections	Author, year of publication	Method of research [#]	Patient (N)	Input variables	AI technique [§]	Objectives	Results	Remark
Anemia management	Martin-Guerrero JD, et al., 2003	Prospective study	110	Demographic data (age, sex, weight) laboratory data (hemoglobin, hematocrit, ferritin) prescription data (dosage of iron, dosage of erythropoietin its isoform, and its administration)	Profile-dependent support vector regressor (pdSVR) Multilayer perceptron neural network (MLP)	Optimize ESA dosage, improve patient quality of life, and avoid adverse effects of EPO	Profile-dependent support vector regressor improved patient quality of life and reduced treatment costs	Data from a single center
Anemia management	Barbieri C, et al., 2016	Retrospective study	752	Demographic data (age, sex, height, weight) laboratory data (hemoglobin, mean corpuscular volume ferritin, transferrin saturation index, albumin, white blood cells count, phosphate, C-reactive protein) prescription data (dosage of iron, dosage of erythropoietin its isoform, and its administration)	"Anemia Control Model, ACM" (ANN)	Percentage of hemoglobin values on target, median darbepoetin dose, and individual hemoglobin fluctuation	ACM decreased median darbepoetin consumption, increased on-target hemoglobin, and decreased hemoglobin fluctuation	The multicenter international observational study, not randomized, also includes prevalent HD patients, which may limit the generalizability
Arteriovenous access assessment	Krackov W, et al., 2021	Prospective study	30	Image data (extracted from panning video)	CNN	Classification of aneurysm grading	The model accurately (>90%) classified the grading of aneurysm	In a small study, the Quality of captured images may interfere with performance. Not yet evaluated the clinical impact of its classification

Subsections	Author, year of publication	Method of research [#]	Patient (N)	Input variables	AI technique [§]	Objectives	Results	Remark
Arteriovenous access assessment	Peralta R, et al., 2021	Retrospective study	13,369	Demographic data (age, sex, DM status, dialysis vintage), laboratory data (hemoglobin, mean corpuscular volume, ferritin, parathyroid hormone, albumin, C-reactive protein), dialysis data (dialysis treatment time, AVF vintage, ultrafiltration volume, blood flow rate, Kt/V, days since last use AVF, number of AVF use in 6mo)	“Arteriovenous fistula failure model; AVM-FM” (XG-Boost)	Prediction of composite AVF failure endpoint	The model can predict AVF failure with a high AUC-ROC score of 0.80 (95% CI 0.79-0.81)	Requires periodic data as input
DW prediction	Olivier Niel, et al., 2018	Prospective study	14	Time series data (blood pressure post dialysis) Dialysis data (bioimpedance analysis, relative blood volume measured by blood volume monitoring)	Multilayer perceptron neural network (MLP)	Prediction of Clinical DW	Predicted DW had a Mean difference +0.497 kg (LOA -1.33 to +1.29 kg)	Single-center, clinical DW is subjective and highly variable.
DW prediction	Xiaoyi Guo, et al., 2021	Prospective study	476	Demographic data (age, sex, dialysis vintage, body mass index) Time series data (diastolic blood pressure, systolic blood pressure, years of dialysis (YD), heart rate (HR), and body mass index)	Multiple Laplacian-regularized radial basis function networks (MLapRBFN) Multi-kernel ridge regression (MKRR) Multiple kernel support vector regression (MKSVR) Linear regression (LR)	Prediction of Clinical DW	The prediction of clinical DW using ANN resulted in a mean difference of -0.04% with an agreement test, and the limits of agreement ranged from -4.4 to +4.33%.	Single-center, clinical DW is subjective and highly variable.

Subsections	Author, year of publication	Method of research [#]	Patient (N)	Input variables	AI technique [§]	Objectives	Results	Remark
Intradialytic adverse event detection	Liu YS, et al., 2021	Prospective study	108	Demographic data (age, sex, dialysis vintage, predialysis body weight) Time series data (blood pressure, heart rate, venous pressure, transmembranous pressure) Prescription data (blood flow rate, ultrafiltration volume)	Support vector machines (SVM) Bayes point machine (BPM) Boosted decision tree (BDT)	Prediction of Intradialytic hypotension, Cramp, Intradialytic hypertension	Support vector machines can predict outcomes with an AUC of 0.83 - 0.93	Single center excluded some ultrafiltration-related features to reduce computing load, which may lead to loss of predictive accuracy
Intradialytic adverse event detection	Thakur SS, et al., 2018	Prospective study	109	Time series data (respiration rate, heart rate, body movement rate during dialysis session)	Adaptive Boosting (AdaBoost) k-Nearest Neighbors (k-NN) Support Vector Machine (SVM) Random forest (RF)	Prediction of a composite of various dialysis adverse events	The adaptive boosting model can predict dialysis-related adverse events with an ROC AUC of 90.16%	Not include time-series data from blood pressure monitoring
Mineral and bone disorder management	Wang YF, et al., 2006	Prospective study	161	Demographic data (age, sex, status of diabetes, hypertension) Laboratory data (hemoglobin, albumin, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase)	ANN	Prediction of in-range PTH	The model can predict in-range PTH with a high ROC AUC of 0.83 (0.72-0.94)	Had external validation in another institute
Mortality and Cardiovascular Disease Prediction	Rankin S, et al., 2022	Prospective study	1,150,195	Demographic data (age, sex, height, BMI, comorbid, time of hospitalization, nurse home status, nephrologist care status, ambulate status) Prescription data (erythropoietin use) Dialysis data (vascular access maturation) Laboratory data (glomerular filtration rate, hemoglobin, albumin, creatinine)	eXtreme Gradient Boosting (XGBoost)	Prediction of death within 90 days of dialysis initiation	The model can discriminate mortality risk with excellent calibration and performs well across key subgroups	Predicting mortality can be a challenging task, especially when the mortality rate in the dataset is relatively low (8% of the USRDS cohort)

Subsections	Author, year of publication	Method of research [#]	Patient (N)	Input variables	AI technique [§]	Objectives	Results	Remark
Mortality and Cardiovascular Disease Prediction	Mezzatesta S, et al., 2019	Prospective study	522	Demographic data (age, sex, dialysis vintage, educational status, marital status, smoking, diabetes, malignancy, hypertension, cardiovascular comorbidities) Prescription data (use of antihypertensive drugs) Laboratory data (hemoglobin, calcium, C-phosphate, albumin, liver enzymes, C-Reactive Protein, serum glucose, HbA1C)	Support Vector Machines (SVM) K-Nearest Neighbors (k-NN) Classification and Regression Trees (CART)	Prediction of death or cardiovascular disease initiation	SVM predicts outcomes with a high accuracy of 92%	External validation in American and Italian cohort
Cognitive function assessment	Zhang Y, et al., 2022	Prospective study	50	Image data (functional magnetic resonance imaging)	Gaussian process weighted least squares support vector machine (GPWLSV) Least squares support vector regression machine (LSSVM) Gaussian process support vector machine (GPSV) Gaussian process least squares support vector machine (GPLSV)	Prediction of the Montreal Cognitive Assessment Scale	GPWLSV can predict clinical score with root mean square error 2.40, mean absolute error 2.06	Small sample size, single-center study

[#] The research methods used in the studies are categorized as either prospective or retrospective. Prospective studies involve developing and training the AI model using a dataset or simulation, followed by its evaluation before and after implementation in a real-world setting. Retrospective studies, on the other hand, evaluate an existing AI model based on its performance in a real-world setting. [§] The AI technique column displays the various models used in each study, with the first name indicating the one with the best performance. The list of ML models included pdSVR, XGBoost, MKRR, MKSVR, LR, SVM, BPM, BDT, AdaBoost, k-NN, RF, CART, GPWLSV, LSSVM, GPSV, and GPLSV. The list of DL models included MLP, MLapRBFN, CNN, and ANN.

References

- Amisha, Malik P, Pathania M, Rathaur VK. Overview of artificial intelligence in medicine. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(7): 2328-31.
- Russakovsky O, Deng J, Su H, Krause J, Satheesh S, Ma S, et al. Imagenet large scale visual recognition challenge. *Int J Comput Vis*. 2015;115(3):211-52.
- Freund Y, Schapire RE. A decision-theoretic generalization of on-line learning and an application to boosting. *J Comput Syst Sci*. 1997;55(1):119-39.
- Breiman L. Random forests. *Machine learning*. 2001;45:5-32.
- Vapnik VN. A note on one class of perceptrons. *Automat Rem Control*. 1964;25:821-37.
- Hinton GE, Osindero S, Teh Y-W. A fast learning algorithm for deep belief nets. *Neural computation*. 2006;18(7):1527-54.
- Rumelhart DE, Hinton GE, Williams RJ. Learning representations by back-propagating errors. *Nature*. 1986;323(6088):533-6.
- LeCun Y, Bottou L, Bengio Y, Haffner P. Gradient-based learning applied to document recognition. *Proceedings of the IEEE*. 1998;86(11):2278-324.
- Bae TW, Kim MS, Park JW, Kwon KK, Kim KH. Multilayer Perceptron-Based Real-Time Intradialytic Hypotension Prediction Using Patient Baseline Information and Heart-Rate Variation. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(16):10373
- Cicalese PA, Mobiny A, Shahmoradi Z, Yi X, Mohan C, Van Nguyen H. Kidney Level Lupus Nephritis Classification Using Uncertainty Guided Bayesian Convolutional Neural Networks. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2021;25(2):315-24.
- Guo Y, Ma J, Xiao L, Fang J, Li G, Zhang L, et al. Identification of key pathways and genes in different types of chronic kidney disease based on WGCNA. *Mol Med Rep*. 2019;20(3):2245-57.
- Cao Y, Wang R, Zhang H, Zhai P, Wei J. Genetic Variants in MIR3142HG Contribute to the Predisposition of IgA Nephropathy in a Chinese Han Population. *Public Health Genomics*. 2022;25(5-6):209-19.
- Martin-Guerrero JD, Gomez F, Soria-Olivas E, Schmidhuber J, Climente-Martí M, Jiménez-Torres NV. A reinforcement learning approach for individualizing erythropoietin dosages in hemodialysis patients. *Expert Syst App*. 2009;36(6):9737-42.
- Vollmer S, Mateen BA, Bohner G, Király FJ, Ghani R, Jonsson P, et al. Machine learning and artificial intelligence research for patient benefit: 20 critical questions on transparency, replicability, ethics, and effectiveness. *BMJ*. 2020;368: l6927
- Bartlett R, Morse A, Stanton R, Wallace N. Consumer-lending discrimination in the FinTech era. *J Financ Econ*. 2022;143(1): 30-56.
- Uehlinger DE, Gotch FA, Sheiner LB. A pharmacodynamic model of erythropoietin therapy for uremic anemia. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;51(1):76-89.
- Martin-Guerrero JD, Camps-Valls G, Soria-Olivas E, Serrano-Lopez AJ, Perez-Ruixo JJ, Jimenez-Torres NV. Dosage individualization of erythropoietin using a profile-dependent support vector regression. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2003;50(10):1136-42.
- Barbieri C, Molina M, Ponce P, Tothova M, Cattinelli I, Ion Titapiccolo J, et al. An international observational study suggests that artificial intelligence for clinical decision support optimizes anemia management in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2016;90(2):422-9.
- Krackov W, Sor M, Razdan R, Zheng H, Kotanko P. Artificial Intelligence Methods for Rapid Vascular Access Aneurysm Classification in Remote or In-Person Settings. *Blood Purif*. 2021;50(4-5):636-41.
- Peralta R, Garbelli M, Bellocchio F, Ponce P, Stuard S, Lodigiani M, et al. Development and Validation of a Machine Learning Model Predicting Arteriovenous Fistula Failure in a Large Network of Dialysis Clinics. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23):12355
- Chao PC, Chiang PY, Kao YH, Tu TY, Yang CY, Tarng DC, et al. A Portable, Wireless Photoplethysmography Sensor for Assessing Health of Arteriovenous Fistula Using Class-Weighted Support Vector Machine. *Sensors (Basel)*. 2018;18(11):3854
- Niel O, Bastard P, Boussard C, Hogan J, Kwon T, Deschênes G. Artificial intelligence outperforms experienced nephrologists to assess dry weight in pediatric patients on chronic hemodialysis. *Pediatric Nephrol*. 2018;33:1799-803.
- Guo X, Zhou W, Yu Y, Cai Y, Zhang Y, Du A, et al. Multiple Laplacian Regularized RBF neural network for assessing dry weight of patients with end-stage renal disease. *Front Physiol*. 2021;12:2240.
- Liu YS, Yang CY, Chiu PF, Lin HC, Lo CC, Lai AS, et al. Machine Learning Analysis of Time-Dependent Features for Predicting Adverse Events During Hemodialysis Therapy: Model Development and Validation Study. *J Med Internet Res*. 2021;23(9):e27098.

25. Thakur SS, Abdul SS, Chiu HS, Roy RB, Huang PY, Malwade S, et al. Artificial-Intelligence-Based Prediction of Clinical Events among Hemodialysis Patients Using Non-Contact Sensor Data. *Sensors (Basel)*. 2018;18(9):2833
26. Wang YF, Hu TM, Wu CC, Yu FC, Fu CM, Lin SH, et al. Prediction of target range of intact parathyroid hormone in hemodialysis patients with artificial neural network. *Comput Methods Programs Biomed*. 2006;83(2):111-9.
27. Sluyter JD, Raita Y, Hasegawa K, Reid IR, Scragg R, Camargo CA. Prediction of vitamin D deficiency in older adults: the role of machine learning models. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(10):2737-47.
28. Rankin S, Han L, Scherzer R, Tenney S, Keating M, Genberg K, et al. A Machine Learning Model for Predicting Mortality within 90 Days of Dialysis Initiation. *Kidney360*. 2022;3(9):1556-65.
29. Gotta V, Tancev G, Marsenic O, Vogt JE, Pfister M. Identifying key predictors of mortality in young patients on chronic haemodialysis-a machine learning approach. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(3):519-28.
30. Mezzatesta S, Torino C, Meo P, Fiumara G, Vilasi A. A machine learning-based approach for predicting the outbreak of cardiovascular diseases in patients on dialysis. *Comput Methods Programs Biomed*. 2019;177:9-15.
31. de Gonzalo-Calvo D, Martinez-Cambor P, Bar C, Duarte K, Girerd N, Fellstrom B, et al. Improved cardiovascular risk prediction in patients with end-stage renal disease on hemodialysis using machine learning modeling and circulating microribonucleic acids. *Theranostics*. 2020;10(19):8665-76.
32. NVIDIA. Real-time Analysis of Massive Continuous Data from a Dialysis Machine to Predict Heart Failure Risk with New Edge AI Platform with NVIDIA: NVIDIA On-Demand; 2022 [Available from: <https://www.nvidia.com/en-us/on-demand/session/gtcspring22-s41707/>].
33. O'Lone E, Connors M, Masson P, Wu S, Kelly PJ, Gillespie D, et al. Cognition in People With End-Stage Kidney Disease Treated With Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(6):925-35.
34. Olczyk P, Kuształ M, Golebiowski T, Letachowicz K, Krajewska M. Cognitive Impairment in End Stage Renal Disease Patients Undergoing Hemodialysis: Markers and Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(4):2389
35. Zhang Y, Sheng Q, Fu X, Shi H, Jiao Z. Integrated Prediction Framework for Clinical Scores of Cognitive Functions in ESRD Patients. *Comput Intell Neurosci*. 2022;2022:8124053.

Chinese Herbal Medicine Induced Nephrotoxicity

Nattawadee Mekkongphai, Suthiya Anumas

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Thammasat University, Pathum Thani, Thailand

Abstract

For centuries, Chinese herbal medicine has been used for various purposes, including treating several diseases, aiding in weight reduction, and as food ingredients. The enduring belief is that natural products are safer than modern drugs containing synthetic chemicals. Alternative medicine remains widespread in Thailand today. However, herbs containing compounds like aristolochic acid, other plant alkaloids, and additives from manufacturing processes can cause renal failure. Due to the underreporting of adverse effects, Chinese herbal medicine is often used without caution and with little awareness of potential risks. Renal failure from these herbs can result from mechanisms such as Smad signaling, p53-mediated signaling, and the action of organic anion transporters, leading to apoptosis, fibrosis, and tubular atrophy in the kidneys. Several studies have found that using steroids to treat patients with renal failure caused by Chinese herbal medicines can help slow the progression of kidney failure and reduce the need for renal replacement therapy.

Keywords: Balkan endemic nephropathy; BEN; OAT; interstitial fibrosis; kidney failure; chronic kidney disease; CKD

Corresponding author: Nattawadee Mekkongphai

Email: nattawadee1379@gmail.com

Received: 6 June 2024; **Revised:** 17 July 2024; **Accepted:** 22 July 2024



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ยาสมุนไพรจีนกับการเกิดพิษไต

ณัฐวดี มกกงไผ่, สุทธิยา อนุมาศ

สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

บทคัดย่อ

ยาสมุนไพรจีนได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคต่าง ๆ มาหลายร้อยปี ไม่ว่าจะเป็นในด้านยารักษาโรค รวมถึงยาลดน้ำหนัก หรือถูกเจือปนมากับวัตถุดิบในการประกอบอาหาร ซึ่งในปัจจุบันการแพทย์ทางเลือกในประเทศไทยเริ่มแพร่หลายและเป็นที่นิยมมากขึ้น โดยส่วนหนึ่งมาจากความเชื่อสมัยโบราณที่เชื่อว่าผลิตภัณฑ์ที่ผลิตจากธรรมชาติจะมีความปลอดภัยมากกว่ายาแผนปัจจุบันที่มีสารเคมีเป็นส่วนประกอบ เป็นที่ทราบกันดีว่าสมุนไพรบางชนิดมีสารประกอบที่เป็นพิษกับไต เช่น กรดเอริสโทโลคิก (Aristolochic Acid ; AA) และสารประกอบอัลคาลอยด์จากพืชอื่น ๆ รวมถึงสารเจือปนจากกระบวนการผลิต โดยไตวายเกิดได้จากหลายกลไก เช่น ผ่านทาง Smad signaling, p53 mediated signaling หรือ organic anion transporter ทำให้เกิดการตายของเซลล์ และเกิดเป็นพังผืดที่เนื้อไต สุดท้ายท่อไตฝ่อตัวลงจนเกิดภาวะไตวายตามมา จากหลายการศึกษาพบว่าการใช้สเต็มยอวี้ในการรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายจากการรับประทานยาสมุนไพรจีน สามารถช่วยชะลอความเสื่อมของไตลงได้ จึงทำให้ลดการบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการใช้ยาสเต็มยอวี้ แต่เนื่องจากการมีรายงานผลข้างเคียงที่น้อยกว่าความเป็นจริงทำให้เกิดความเข้าใจผิดว่าสมุนไพรเหล่านี้เกิดผลข้างเคียงน้อย จึงมีการใช้สมุนไพรกันอย่างแพร่หลายโดยขาดความระมัดระวัง และการตระหนักถึงผลข้างเคียง

คำสำคัญ: ยาสมุนไพร; ไตวาย; ไตเสื่อม; โรคไตเรื้อรัง

บทนำ

ยาสมุนไพรจีนและ Balkan endemic nephropathy (BEN) เป็นสาเหตุของโรคไตเรื้อรังที่เกิดจากการอักเสบของท่อไต และเนื้อไตส่วน interstitium เรื้อรัง ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งทางเดินปัสสาวะ โดยที่ Chinese herb nephropathy (CHN) และ BEN นั้นสัมพันธ์กับการได้รับกรดเอริสโทโลคิก ซึ่งมีผลต่อการเกิดพิษที่ไต และเป็นสารก่อมะเร็งในมนุษย์ พบอุบัติการณ์เพิ่มมากขึ้นโดยเฉพาะในแถบเอเชียและคาบสมุทร Balkan เนื่องจากทางแถบเอเชียมีการใช้ยาสมุนไพรจีนแผนโบราณซึ่งเป็นที่นิยมอย่างแพร่หลาย และการใช้ผลิตภัณฑ์ที่ทำมาจากธรรมชาติเป็นปริมาณมาก โดยยาสมุนไพรที่นำมาใช้มีกรดเอริสโทโลคิก (Aristolochia species) เป็นส่วนประกอบ นำมาสู่การเกิดภาวะไตวายจากการใช้กรดเอริสโทโลคิก (Aristolochic acid -induced nephropathy; AAN) ส่วนแถบคาบสมุทร Balkan ที่ได้รับกรดเอริสโทโลคิก ได้รับการยอมรับว่าเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคที่เรียกว่า BEN ซึ่งเกิดขึ้นหลังจากการ

รับประทานอาหารที่ทำจากแป้งสาลีที่ปนเปื้อนกรดเอริสโทโลคิก อย่างไรก็ตามสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (Food and Drug Administration; FDA), European Medicines Agency (EMA) และ International Agency for Research on Cancer (IARC) ได้ออกมาเตือนและห้ามใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของกรดเอริสโทโลคิกแล้ว¹

อุบัติการณ์การเกิด AAN

AAN เป็นสาเหตุของการอักเสบของเนื้อไตส่วน interstitium นำไปสู่การเกิดภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (End stage kidney disease; ESKD) และมะเร็งทางเดินปัสสาวะ โดยอุบัติการณ์ที่แท้จริงของการเกิด AAN ยังไม่ทราบตัวเลขที่แน่ชัด²

ระบาดวิทยาของ CHN และ AAN

มีรายงานการระบาดครั้งแรกของ AAN ที่ประเทศเบลเยียม

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ณัฐวดี มกกงไผ่

อีเมล: nattawadee1379@gmail.com

รับบทความ: 6 มิถุนายน 2567; ปรับปรุงแก้ไข: 17 กรกฎาคม 2567; รับผิดชอบ: 22 กรกฎาคม 2567



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ในปี ค.ศ. 1990 เนื่องจากมีผู้ป่วยหญิงอายุน้อยหลายรายมาด้วยอาการไตวาย ทั้งหมดมีประวัติรับประทานยาลดน้ำหนักซึ่งมาในรูปแบบของยาสมุนไพรจีน โดยส่วนประกอบของยาลดน้ำหนักประกอบด้วยสารที่สกัดมาจากสมุนไพรจีน 2 ชนิด คือ *Stephania tetrandra* และ *Magnolia officinalis* ที่มีกรดเอริสโทโลคิกเป็นส่วนประกอบ เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการอักเสบของเนื้อไตส่วน interstitium นำมาสู่การเกิดภาวะไตเรื้อรัง และกลายเป็นมะเร็งทางเดินปัสสาวะในภายหลัง² นอกจากนี้ยังมีรายงานเพิ่มเติมจากประเทศไต้หวันและประเทศจีนที่พบภาวะ chronic tubulointerstitial renal disease ในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่สัมพันธ์กับการรับประทานยาสมุนไพรจีนที่มีส่วนประกอบของกรดเอริสโทโลคิกเช่นเดียวกัน³ จนกระทั่งถึงปี ค.ศ.1998 พบว่ามีรายงานมากกว่า 100 รายที่เกิด CHN ที่ทำให้เกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้าย²

ช่วงระยะเวลาที่มีการนำสมุนไพรจีนมาเป็นส่วนประกอบของยาลดน้ำหนักพบว่า มีการเกิดภาวะไตวายจากการมีพังผืดเกาะที่เนื้อไตบริเวณ interstitium เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง จึงได้มีการนำยาลดน้ำหนักไปวิเคราะห์สารทางพิษวิทยาพบว่า มีส่วนประกอบของ *Stephania tetrandra* (Han Fang Ji) แต่บางที่จะถูกเรียกว่า *Aristolochia fangchi* (Guang Fang Ji) ซึ่งสารทั้งสองชนิดนี้จัดอยู่ในกลุ่ม Fang Ji เช่นเดียวกัน และมีชื่อทางภาษาจีนเหมือนกันคือ Pin Yin¹ โดยจากการวิเคราะห์สารพบว่า *Stephania tetrandra* มีกรดเอริสโทโลคิกเป็นส่วนประกอบประมาณ 0.65 ± 0.56 มิลลิกรัมต่อ 1 กรัมของผงแห้งที่ใช้เป็นยาลดน้ำหนัก²

ในประเทศจีนได้มีการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 8 ราย หลังจากได้รับยาสมุนไพรชื่อ Guanmutong (*Aristolochia manshuriensis* Kom) ซึ่งมีส่วนประกอบของกรดเอริสโทโลคิก นำมาใช้ในการรักษาโรคทางเดินปัสสาวะและโรคหัวใจ และในปี ค.ศ. 2001 ที่ประเทศจีนพบผู้ป่วยที่รับประทานยาบำรุงตับชื่อ Longdan Xieganwan มีส่วนประกอบของ *Caulis Aristolochia Manshuriensis* ทำให้เกิด AAN²

รายงานจากประเทศอินเดียพบผู้ป่วยจำนวน 2,028 ราย มีภาวะไตเรื้อรังโดยเกิดจากเนื้อไตอักเสบ เป็นสาเหตุที่พบได้มากที่สุดถึงร้อยละ 27.8 ซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น AAN โดยสาเหตุเกิดจากการรับประทานยาแผนโบราณของอินเดีย ได้แก่ *Aristolochia bracteata*, *Aristolochia tagala* และ *Aristolochia indica* ซึ่งเป็นยาที่ทำมาจากกรดเอริสโทโลคิก จึงช่วยยืนยันสาเหตุของการเกิด AAN ได้²

เห็นได้ว่าทางแถบเอเชียได้รับรายงานผู้ป่วย AAN สาเหตุส่วนใหญ่มาจากการใช้ยาแผนโบราณที่ทำมาจากยาสมุนไพรจีน เนื่องจากความเชื่อของคนเอเชียส่วนมากที่นิยมใช้ยาสมุนไพรจีนโบราณ เพราะเชื่อว่ายาทำมาจากผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติ จึงน่าจะมีความปลอดภัยมากกว่ายาทางตะวันตก¹

หลังจากมีการรายงานผู้ป่วยรายแรกที่ประเทศเบลเยียม และต่อมาถึงแม้จะมีการถอนถอนยาที่ทำมาจากกรดเอริสโทโลคิกออกจากตลาดที่ประเทศเบลเยียมแล้วก็ตาม แต่ก็ยังมีการรายงานผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายจากกรดเอริสโทโลคิกมากกว่า 100 ราย โดยถูกระบุในปี ค.ศ. 1988 และพบว่าร้อยละ 70 ของผู้ป่วยเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้ายตามมา ในระยะเวลาต่อมาจึงมีรายงานผู้ป่วยจากทั่วโลกที่รับประทานยาที่มีส่วนประกอบของกรดเอริสโทโลคิก เช่น ประเทศสเปนพบผู้ป่วยที่มีภาวะไตเรื้อรังในผู้ชายที่ดื่มเครื่องดื่มที่มีส่วนประกอบของมินท์ และ *Aristolochia pistolochia* และประเทศฝรั่งเศสพบผู้ป่วย 2 รายที่มีอาการเหมือนกัน คือ เกิดภาวะไตวายหลังจากรับประทานยาลดน้ำหนัก ต่อมาปี ค.ศ. 1999 Lord และคณะจากประเทศอังกฤษได้รายงานผู้ป่วย 2 รายที่ถูกวินิจฉัยเป็นภาวะไตวาย AAN สาเหตุเกิดจากการรับประทานยาสมุนไพรจีน เพื่อใช้ในการรักษาโรคผิวหนังอักเสบ¹ นอกจากนี้ยังมีการนำยามาใช้ในการรักษาไวรัสตับอักเสบบี ข้ออักเสบรูมาตอยด์ และบรรเทาอาการปวดต่าง ๆ ทำให้มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดความเป็นพิษต่อไตจากกรดเอริสโทโลคิกมากยิ่งขึ้น²

ระบาดวิทยาของ BEN และ AAN

ถูกพบครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1950 โดยพบว่ากลุ่มคนที่อาศัยอยู่ในหมู่บ้านเกษตรกรรมเขตชนบท ที่ตั้งอยู่ใกล้ลุ่มแม่น้ำดานูบ มีความผิดปกติทางไตคือ เกิดภาวะไตเสื่อมเรื้อรัง โดยคาดการณ์กันว่าประชากรประมาณ 100,000 คนมีความเสี่ยงต่อการเกิด BEN ในขณะที่ 25,000 คนได้พัฒนาต่อจนเกิดโรคไตตามมา โดยความชุกสูงสุดอยู่ในประเทศเซอร์เบีย บัลแกเรีย โรมาเนีย บอสเนีย และโครเอเชีย⁴

ต่อมาในปี ค.ศ. 1970 Ivic และคณะได้อธิบายทฤษฎีการเกิด BEN และ AAN ไว้ว่า เกิดจากการรับประทานขนมปังที่ทำจากแป้งสาลีที่ปนเปื้อนเมล็ดพันธุ์ของ *Aristolochia clematidis* ในช่วงฤดูเก็บเกี่ยวทำให้เกิด BEN ตามมา⁴

โดย BEN ถูกอธิบายว่าเป็นโรคที่เกิดกับคนในครัวเรือนเดียวกัน และค่อย ๆ พัฒนาเป็นโรคไตอย่างช้า ๆ จนกลายเป็นไตเรื้อรังระยะสุดท้าย โดยอาการของ BEN ไม่จำเพาะเจาะจง อาจมีอาการอ่อนแรง ปวดหลัง มีภาวะโลหิตจาง ที่สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลง ลักษณะของพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตคือ พบท่อไตฝ่อตัวลงร่วมกับมีการลดลงของจำนวนเซลล์ และเกิดเป็นพังผืดที่บริเวณเนื้อไตชั้นนอก และผลอัลตราซาวด์พบว่าไตมีขนาดเล็กลง สุดท้ายลักษณะที่สำคัญสุดของ BEN คือ สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งทางเดินปัสสาวะส่วนบน (upper urothelial cancer; UUC) คือ บริเวณกรวยไต (renal pelvis) และท่อไต (ureter) ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในผู้ป่วย BEN¹

ในปี ค.ศ. 1994 Cosyns และคณะจากประเทศเบลเยียม มีรายงานเรื่อง CHN ซึ่งมีลักษณะของการเกิดโรคทางไตคล้ายคลึงกับ BEN โดยเกิดพังผืดที่เนื้อไตพร้อมกับมีการลดลงของเซลล์จากด้านนอกเข้าสู่ด้านในของบริเวณเนื้อไตชั้นนอก ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของทั้ง CHN และ BEN² โดยสรุปสาเหตุของ CHN และ BEN ทั้งสองอย่างมีการดื้อต่อฮอร์โมนเป็นองค์ประกอบ ส่งผลให้ผู้ป่วยมีการทำงานของไตลดลง และเกิดไตเรื้อรังตามมาได้เช่นเดียวกัน ในปี ค.ศ. 2001 จึงมีการเปลี่ยนชื่อเรียกจาก CHN เป็น AAN แทน⁵

กลไกการเกิดภาวะไตวายเรื้อรังและมะเร็งทางเดินปัสสาวะ

เชื่อว่าเกิดจากการดื้อต่อฮอร์โมนที่เซลล์สามารถกระตุ้น Smad signaling ที่ส่งผลต่อ mediated epithelial-mesenchymal transition และเกิดเป็นพังผืดที่ไต โดยกลไกการเกิดพังผืดนั้นผ่านทาง growth factor beta dependent และ JNK/MAP kinase-dependent โดยจะไปยับยั้งการทำงานของ JNK และ Smad3 ทำให้เกิดการกระตุ้นคอลลาเจนแมทริกซ์ตามมานอกจากนี้ยังมีการวิจัยในหนูทดลองพบว่า กรดเอริสโทโลคิกทำให้เกิดการตายของเซลล์อีพิเทลิเยลที่บริเวณท่อไตผ่านทาง p53 mediated signaling ทำให้เกิดกระบวนการ dephosphorylation ของ STAT3 และเกิดภาวะไตวายตามมา⁶ (รูปที่ 1)

อีกหนึ่งกลไกที่ทำให้เกิดไตวายคือ Nitrophenanthrene carboxylic acids เป็นโครงสร้างหลักของกรดเอริสโทโลคิกที่ถูกสกัดมาจากพืชตระกูล Aristolochia โดยมีหลายเอนไซม์ที่นำมา metabolize AAI (Aristolochic acids I) และ AAI (Aristolochic acids II) เป็น cyclic N-acylnitrenium ion จากนั้นเกิดเป็นประจุบวก ทำให้เกิดการจับกันของหมู่กรดอะมิโนของพิวรีนเบส เกิดเป็นดีเอ็นเอแอดดักต์ (DNA adducts) คือกลไกของสารเคมีที่ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ของยีนส์ เกิดจากการที่สารเคมีจับกับนิวคลีโอไทด์บนสายดีเอ็นเอ นิวคลีโอไทด์หลักๆ ได้แก่ 7-deoxyguanosine-N2-yl aristolactam II (dA-AAI) และ 7-deoxyadenosine-N6-yl aristolactam II (dA-AAII) นอกจากนี้ยังมีเอนไซม์ที่พบในตับและไตของมนุษย์ คือ NAD(P)H/quinone oxidoreductase และ xanthine oxidase ซึ่งเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

ในการกระตุ้น AAI (activation AAI) ทำให้เกิด DNA adducts และผลจาก DNA adducts ทำให้ท่อไตส่วนต้นฝ่อตัวลง จนในที่สุดเกิดการตายของเซลล์ตามมา โดยมีปัจจัยการกระตุ้นอื่น ๆ ได้แก่ ยา การสูบบุหรี่ สารเคมี และพันธุกรรม ที่ส่งผลต่อการแสดงออกของยีนส์ และการออกฤทธิ์ของเอนไซม์²

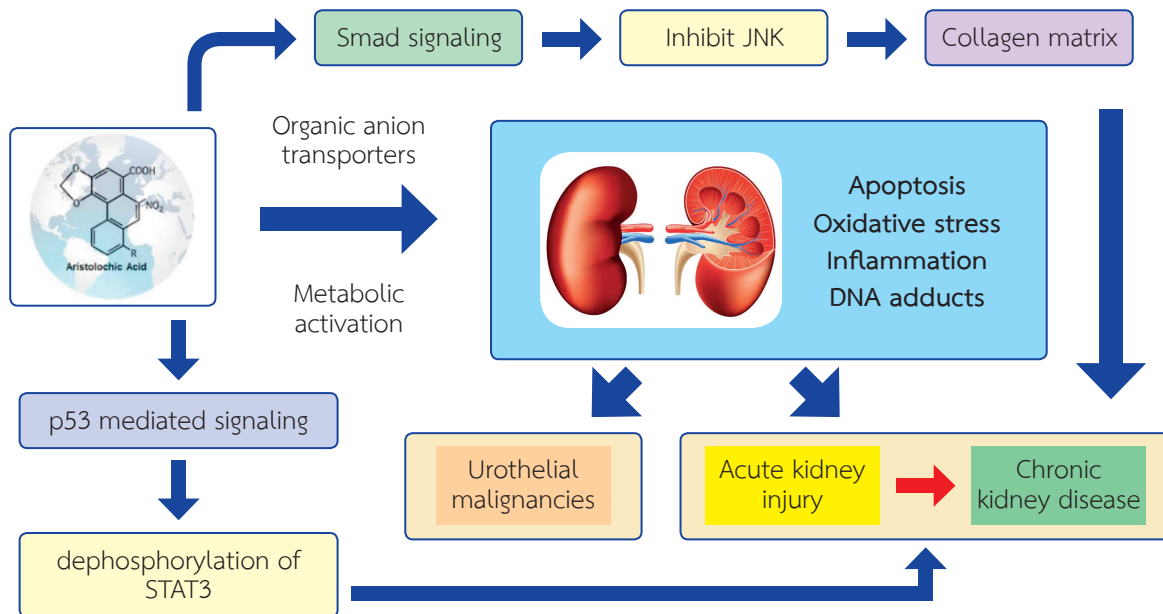
มีการทดลองในหนูพบว่า หลังจากเกิด DNA adducts ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ AT-TA transversion โดยที่การกลายพันธุ์เกิดขึ้นได้มากที่สุดที่ตำแหน่ง codon 61 ของ H-ras protooncogene ซึ่งทำให้เกิดเป็นมะเร็งตามมา²

Cosyns และคณะยังได้กล่าวถึงการเกิดมะเร็งทางเดินปัสสาวะว่าสัมพันธ์กับการแสดงออกที่มากเกินไปของยีนส์ p53 ซึ่งเป็นยีนส์ที่ต้านการเกิดมะเร็ง เนื่องจากมีการสะสมของ Aristolochia fanchi มีการดื้อต่อฮอร์โมนเป็นองค์ประกอบ จึงนำไปสู่การกลายพันธุ์เป็นมะเร็งและสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายในผู้ป่วยที่รับประทานยาสมุนไพรจีน⁷

AA ยังมีการรายงานว่าสามารถกระตุ้นให้เกิดการตายของเซลล์อีพิเทลิเยลที่ท่อไตส่วนต้น (proximal tubular epithelial cell; PTEC) โดยกลไกการทำงานของ PI3K/Akt signaling pathway และลดการแสดงออกของ Bcl-xL ซึ่งเป็นโปรตีนที่ยับยั้งการตายของเซลล์ นอกจากนี้ AA ยังส่งผลต่อเซลล์เยื่ออุทไธของหนูทดลอง (Normal Rat Kidney-52E; NRK-52E) โดยกระตุ้นผ่าน mitochondrial/caspase apoptotic pathway ทำให้เซลล์ตายมากขึ้น⁸

บทบาทของ organic anion transporter (OAT) กับความเป็นพิษต่อไตจากการได้รับกรดเอริสโทโลคิก

ในกระแสเลือดจะพบว่ากรดเอริสโทโลคิกจับอยู่กับแอลบูมิน และจะมีการเคลื่อนผ่าน basolateral membrane ของเซลล์ท่อไตส่วนต้นผ่านทาง OAT1, OAT2, OAT3 จากนั้นกรดเอริสโทโลคิกจะจับกับ DNA ในรูปของ DNA adducts โดยกรดเอริสโทโลคิกจะถูกหลั่งออกมาจาก apical membrane และขับออกผ่านทาง OAT4, MRP2 และ MRP4 จึงสามารถตรวจพบกรดเอริสโทโลคิกได้ในปัสสาวะ¹



รูปที่ 1 แสดงการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) และโรคไตเรื้อรัง (Chronic kidney disease) ร่วมกับการเกิดมะเร็งทางเดินปัสสาวะหลังจากได้รับกรดเอริสโทโลคิก

ดัดแปลงจาก Jadot I, Declèves A-E, Nortier J, Caron N. An Integrated View of Aristolochic Acid Nephropathy: Update of the Literature. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2017; 18(2). และ Chung ACK, Lan HY. Molecular Mechanisms of TGF- β Signaling in Renal Fibrosis. *Current Pathobiology Reports*. 2013;1(4):291-9.

ความผิดปกติในร่างกายหลังได้รับกรดเอริสโทโลคิก

ภาวะความเป็นพิษต่อไต

ลักษณะการดำเนินโรคไตวายจะเป็นไปอย่างช้า ๆ พบการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิต มีภาวะโลหิตจาง ค่าซีรั่มครีเอตินินเพิ่มขึ้น พบเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะได้เล็กน้อย พบโปรตีนในปัสสาวะได้แต่มีน้อยกว่า 1.5 กรัมต่อ 24 ชั่วโมง⁹ จนกลายเป็นไตเรื้อรังระยะสุดท้ายตามมา ซึ่งเกิดประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วย AAN นอกจากนี้ยังพบว่าการเพิ่มขึ้นของ low molecular weight protein ในปัสสาวะ ได้แก่ β 2-microglobulin, Cystatin C, Clara cell protein, Retinal-binding protein และ α -microglobulin ส่วน neutral endopeptidase เป็นเอนไซม์อยู่ที่ brush border ของท่อไตส่วนต้น เป็นตัวบ่งชี้ของความรุนแรงของโรคไต ทำได้โดยตรวจสอบ neutral endopeptidase ทางปัสสาวะ ซึ่งพบว่าจะลดลงในผู้ป่วย AAN ที่มีภาวะไตวายและไม่ถูกพบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย เนื่องจากการสูญเสีย brush border ที่บริเวณท่อไตส่วนต้นไปเกือบหมดแล้ว¹

การเกิดมะเร็งทางเดินปัสสาวะ

พบว่ามีความสัมพันธ์กับการได้รับกรดเอริสโทโลคิก และเกิดความผิดปกติของท่อทางเดินปัสสาวะ มีรายงานครั้งแรกในปี ค.ศ. 1994 โดย Cosyns และคณะพบลักษณะเซลล์ที่ผิดปกติ (atypical hyperplasia) ของท่อทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วย

ชาวเบลเยียมที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น CHN/AAN พบว่ามีการกลายพันธุ์เป็นมะเร็งทางเดินปัสสาวะส่วนบน¹ และในช่วงเวลาเดียวกันมีการรายงานผู้ป่วย 2 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งทางเดินปัสสาวะ ซึ่งสัมพันธ์กับการได้รับกรดเอริสโทโลคิก ซึ่งร้อยละ 40-45 ของผู้ป่วย CHN/AAN พบว่ามี high grade transitional cell carcinoma โดยส่วนมากเกิดที่ทางเดินปัสสาวะส่วนบน และปริมาณสาร Stephania (Aristolochia) ที่ได้รับจากการรับประทานสะสมอยู่ในร่างกาย จึงเป็นความเสี่ยงที่สำคัญของการกลายเป็นมะเร็งทางเดินปัสสาวะ²

ปริมาณสะสมของกรดเอริสโทโลคิกจากการรับประทานที่สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งทางเดินปัสสาวะ คือมากกว่า 200 กรัม¹⁰ และพบว่า BEN สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งทางเดินปัสสาวะส่วนบนด้วยเช่นกัน อัตราการเสียชีวิตมากขึ้นถึง 55 เท่าในถิ่นที่มีอุบัติการณ์สูงของโครเอเชีย¹

หลังจากที่มีรายงานเกี่ยวกับ AAN และมะเร็งทางเดินปัสสาวะ FDA ได้เตือนถึงสมาคมอุตสาหกรรมรวมถึงผู้บริโภคเกี่ยวกับความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติ และอาหารเสริมที่มีส่วนประกอบของกรดเอริสโทโลคิก และปี ค.ศ. 2002 FDA ได้ออกมาระงับการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ทางธรรมชาติที่ทำมาจากกรดเอริสโทโลคิกทั้งหมดแล้ว

จุลพยาธิวิทยา

การตรวจด้วยตาเปล่าจะพบลักษณะท่อไตฝ่อตัวลงร่วมกับความขรุขระของขอบไต การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะพบลักษณะเด่นคือ มีพังผืดที่บริเวณเนื้อไตส่วน interstitium เป็นบริเวณกว้างร่วมกับมีท่อไตฝ่อตัวลง และไม่พบท่อไตที่ชั้นนอกของเนื้อไตส่วนนอก ร่วมกับพบการหดตัวของหลอดเลือดขนาดเล็ก (capillaries) และพบการเหี่ยวย่นบริเวณ basement membrane สุดท้ายจะพบว่าผนังของ endothelial หนาตัวขึ้นใน interlobar และการขาดเลือดไปเลี้ยงของเส้นเลือดเลี้ยงไตขาเข้า (afferent arteriole) จนทำให้การดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

ภายในระยะเวลาไม่กี่เดือน จนสุดท้ายต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต¹ ผลพยาธิวิทยาที่สงสัย CHN มีลักษณะคล้ายคลึงกับ BEN โดยพบว่าทั้ง CHN และ BEN มีการกระจายตัวของเซลล์เป็นลักษณะการเกิดภาวะไตวายเช่นเดียวกัน²

ความแตกต่างระหว่าง AAN และ ภาวะไตวายจากการใช้ยาระงับอาการปวด

ความแตกต่างระหว่าง AAN และภาวะไตวายจากการใช้ยาระงับอาการปวด ได้สรุปไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบระหว่าง Aristolochic acid nephropathy และ Analgesic nephropathy

	Aristolochic acid nephropathy		Analgesic nephropathy
	CHN	BEN	
สาเหตุ	กรดเอริสโทโลจิก		กลุ่มยาแก้ปวด
ระยะเวลาเข้าสู่ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย	6 เดือนถึง 2 ปี	มากกว่า 20 ปี	มากกว่า 10-15 ปี
ผลอัลตราซาวด์ไต	Shrunken, irregular contours, no calcifications	Shrunken, smooth surface, no calcification	Shrunken, irregular contours, papillary necrosis, calcification
พยาธิวิทยา			
• Cellular infiltration	+	+	++
• Fibrosis	++	++	++
• Atrophy	++	+++	++
มะเร็งทางเดินปัสสาวะ	เกิดที่ส่วนบน	เกิดที่ส่วนบน	+

ดัดแปลงมาจาก De Broe ME. Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy: toward a single entity, aristolochic acid nephropathy. Kidney Int. 2012;81(6):513-5.

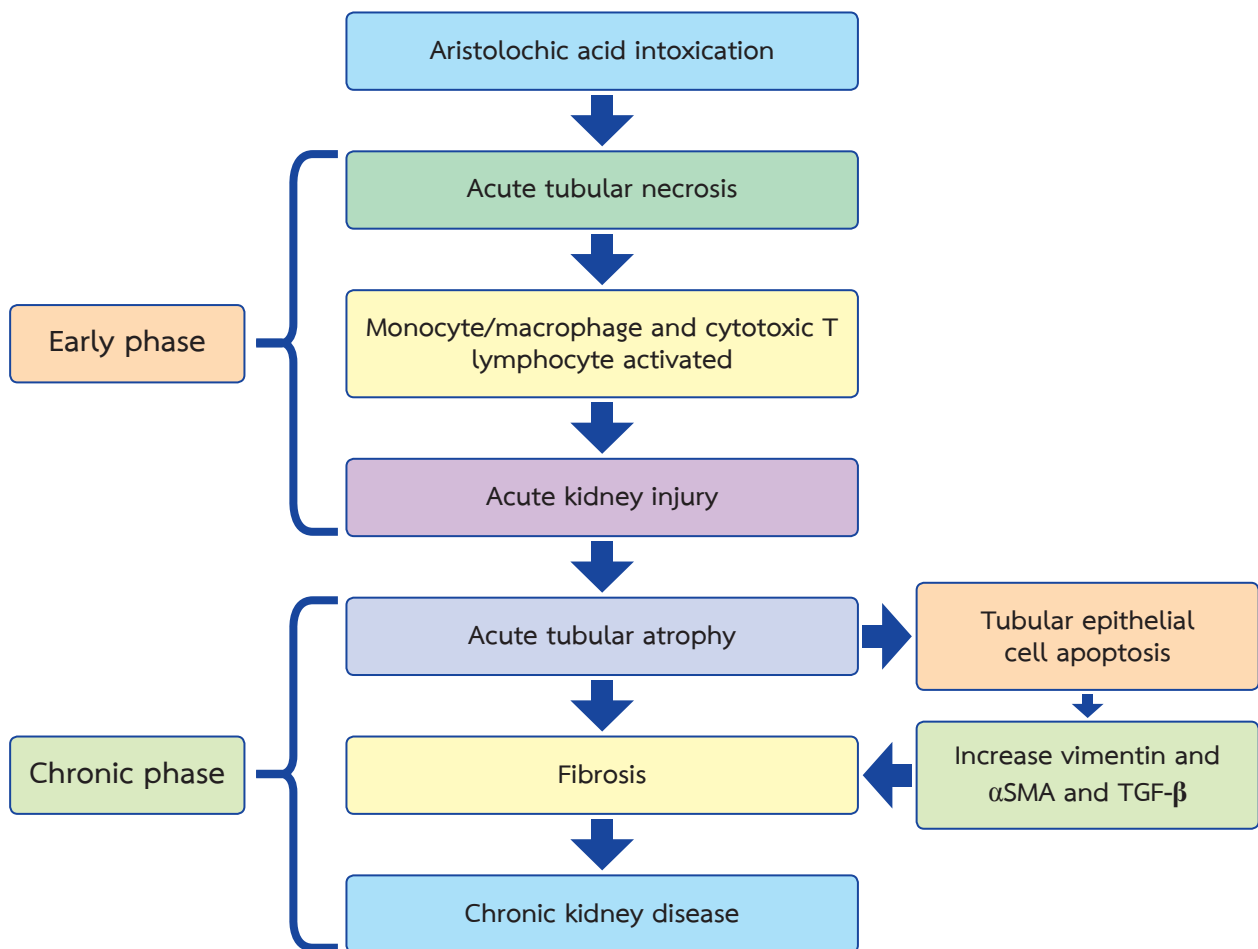
การวินิจฉัยภาวะไตวายจากการได้รับกรดเอริสโทโลจิก

การวินิจฉัยภาวะไตวายจากการได้รับกรดเอริสโทโลจิกต้องมือน้อย 2 ใน 3 ข้อ ได้แก่ ผลพยาธิวิทยาจากชิ้นเนื้อไตพบลักษณะของพังผืดที่เนื้อไตบริเวณ corticomedullary ประวัติการรับประทานยาสมุนไพรที่มีส่วนประกอบของกรดเอริสโทโลจิก และมีการแสดงออกของ AA-DNA adducts หรือพบการกลายพันธุ์ของ A:T เป็น T:A transversion ของยีนส์ p53 ที่ไต หรือที่มะเร็งทางเดินปัสสาวะ¹

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของการเปลี่ยนแปลงจากไตวายเฉียบพลันเป็นไตเรื้อรัง

ระยะแรกจะพบว่ามี การตายของเซลล์โดยพยาธิสภาพเกิด

ที่ท่อไต จากนั้นจะมีการกระตุ้น monocyte/macrophage ตามด้วย cytotoxic T lymphocytes ส่งผลให้เกิดไตวายเฉียบพลัน ต่อมาจะเป็นช่วงระยะเรื้อรังจะพบการฝ่อตัวของท่อไตอย่างต่อเนื่อง และมีการตายของเซลล์อีพิทีเลียมที่บริเวณท่อไต จนเกิดการสะสมของ vimentin และ αSMA-positive cells ทำให้เกิดการแสดงออกของ TGF-β ในบริเวณเนื้อไตส่วน interstitium ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของไฟโบรบลาส และจะเกิดการกระตุ้นเป็นไมโอไฟโบรบลาส ทำให้มีคอลลาเจนมาเกาะจนเกิดเป็นพังผืดที่ไต เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะไตเสื่อมเรื้อรังตามมา¹¹ (รูปที่ 2 และ ตารางที่ 2)



รูปที่ 2 การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาจากไตวายเฉียบพลันเป็นไตเรื้อรัง

ดัดแปลงมาจาก Baudoux T, Jadot I, Declèves AE, Antoine MH, Colet JM, Botton O, et al. *Experimental Aristolochic Acid Nephropathy: A Relevant Model to Study AKI-to-CKD Transition*. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:822870.

ในระยะแรกจะมีการปล่อยสารที่ทำให้ปฏิกิริยาอักเสบที่มีการอักเสบของร่างกาย (inflammatory cytokine) เข้าสู่บริเวณเนื้อไตส่วน interstitium ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ MCP-1 วันที่ 7 และ IL-1α

วันที่ 10 ในปัสสาวะ ส่วนในระยะเรื้อรังที่เกิดพังผืดและการฝ่อตัวของท่อไตไปแล้ว การตรวจปัสสาวะวันที่ 35 จะพบว่ามี IL-1α, TNF-α, IFN-γ, MCP-1, IL-4 และ TGFβ เพิ่มขึ้น¹

ตารางที่ 2 การเกิดโรคไตหลังจากได้รับกรดเฮริสโทโลคิก

	การได้รับกรดเฮริสโทโลคิก	การพัฒนาเป็นไตเรื้อรังระยะสุดท้าย	โอกาสเกิดมะเร็ง
ไตเรื้อรัง	ได้รับเป็นเวลานาน ปริมาณน้อยต่อวัน	< 2 ปี	สูง
ไตวายเฉียบพลัน	ได้ช่วงเวลาสั้นๆ ปริมาณมากต่อวัน	1-7 ปี	ปานกลาง

ดัดแปลงมาจาก Luciano RL, Perazella MA. *Aristolochic Acid Nephropathy: Epidemiology, Clinical Presentation, and Treatment*. *Drug Safety*. 2015;38(1):55-64.

การรักษา

ในปี ค.ศ.1990 เริ่มมีรายงานการใช้สเตียรอยด์ ในการรักษาผู้ป่วย AAN ที่เริ่มมีอาการไตวาย พบว่าสามารถช่วยชะลอการเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับสเตียรอยด์¹² ต่อมาในปี ค.ศ.1996 มีการศึกษาของ Vanherweghem JL และคณะ ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย AAN จากผลการตรวจชิ้นเนื้อไตพบว่าพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในเนื้อไตสัมพันธ์กับปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน จึงมีการศึกษาขนาดเล็กโดยใช้สเตียรอยด์ในการรักษา งานวิจัยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย AAN ร่วมกับมีไตเรื้อรังจำนวน 35 ราย โดยค่าพื้นฐานของซีรัมครีเอตินินก่อนเริ่มรักษาอยู่ช่วง 1.8-3.9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (มก./ดล.) และมีค่าการทำงานของไตมากกว่า 20 มิลลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์จำนวน 12 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์จำนวน 23 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับสเตียรอยด์ 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (มก./กก.) เป็นระยะเวลา 1 เดือน จากนั้นลดสเตียรอยด์ทีละ 0.1 มก./กก. โดยมีการปรับขนาดยาทุก 2 สัปดาห์ สามารถชะลอการเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ โดยติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี หลังจากเริ่มรักษา มีผู้ป่วยเพียงแค่ 2 รายเท่านั้นจากทั้งสิ้น 12 รายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต และกลุ่มที่ไม่ได้สเตียรอยด์พบว่า มีผู้ป่วย 16 รายจากทั้งสิ้น 23 รายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต หลังจากติดตามต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 8 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้สเตียรอยด์ยังคงช่วยชะลอการเกิดภาวะไตวายได้¹³

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Dong Hong Ma และคณะ ทำที่ประเทศจีนในผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 43 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น AAN โดยทำการเก็บรวบรวมข้อมูลตั้งแต่ปี ค.ศ. 1998-2013 เป็นระยะเวลา 15 ปี โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้สเตียรอยด์จำนวน 25 ราย และไม่ได้สเตียรอยด์จำนวน 18 ราย เป็นผู้ป่วยเพศหญิงเป็นส่วนใหญ่ทั้งสองกลุ่ม และระดับซีรัมครีเอตินินเฉลี่ยอยู่ที่ 247 ไมโครโมลต่อลิตร (2.79 มก./ดล.) ซึ่งจะมีการตรวจซีรัมครีเอตินินเดือนที่ 3, 6, 9 และ 12 ร่วมกับบันทึกความดันโลหิต ระดับความเข้มข้นของเลือด (Hemoglobin; Hb) urine MCP-1 และ TGF-1 พบว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับสเตียรอยด์จะมีค่าซีรัมครีเอตินินสูงกว่าค่าพื้นฐานของซีรัมครีเอตินินตั้งต้นหลังจากติดตามไปที่เดือน 6, 9, 12 ขณะที่กลุ่มที่ได้รับสเตียรอยด์พบว่าค่าซีรัมครีเอตินินลดลงเมื่อติดตามไปที่ 3-6 เดือน และคงที่ไปจนถึง 12 เดือน ส่วนความดันโลหิตและระดับความเข้มข้นของเลือดยังคงที่ ผล urine MCP-1 และ TGF-1 พบว่าสัมพันธ์กับระดับซีรัมครีเอตินิน โดยลดลงในกลุ่มที่ได้รับสเตียรอยด์ ในกลุ่มที่ได้สเตียรอยด์ขนาดที่ให้อคือ เพรดนิโซโลน 0.5 มก./กก. เป็นระยะเวลา 1-3 เดือน และหลังจากนั้นค่อยลดขนาดยาทีละ 0.05 มก./กก. ทุกเดือน จนกระทั่งเหลือ 10 มิลลิกรัมต่อวัน โดยกลุ่มที่ได้สเตียรอยด์

มีเพียง 3 รายเท่านั้นที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตที่ 12 เดือน และผู้ป่วย 11 รายพบค่าการทำงานของไตดีขึ้น ส่วนผู้ป่วยอีก 9 รายค่าการทำงานของไตคงที่ และอีก 2 รายขาดการรักษาที่ 12 เดือน ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้สเตียรอยด์มีผู้ป่วย 10 รายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต มีเพียง 3 รายเท่านั้นที่ค่าการทำงานของไตคงที่ อีก 3 รายที่ค่าการทำงานของไตแย่ลงแต่ยังไม่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต และอีก 2 รายขาดการรักษาที่ 12 เดือน ส่วนผลข้างเคียงจากการใช้สเตียรอยด์ขนาดต่ำ พบว่ามีอาการไม่รุนแรง 2 ราย คือ พบน้ำตาลในเลือดสูง และการติดเชื้อไวรัส herpes zoster ซึ่งสามารถรักษาได้ งานวิจัยนี้สรุปว่าการใช้สเตียรอยด์ขนาดต่ำสามารถช่วยชะลอการเกิดไตเรื้อรังได้ในกลุ่มผู้ป่วย AAN เนื่องจากสเตียรอยด์มีผลในการกดการทำงานของไซโตไคน์ (cytokine activities) ซึ่งมีหน้าที่ควบคุมการตอบสนองต่อการอักเสบในร่างกาย¹⁴

บางการศึกษาได้มีการใช้ยา Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) เพื่อควบคุมความดันโลหิต และชะลอการเกิดพังผืดที่ไตนั้น ผลพบว่าอาจไม่มีประโยชน์ เนื่องจากอัตราการกลายเป็นไตเรื้อรังระยะสุดท้ายนั้นเกิดค่อนข้างเร็ว¹⁵ นอกจากนี้ยังมีการใช้สารต้านออกซิเดชันเพื่อป้องกันอนุมูลอิสระ ได้แก่วิตามินอี และวิตามินซี โดยออกฤทธิ์ยับยั้ง caspase apoptotic pathway ที่บริเวณ NRK-52E มีผลลดการตายของเซลล์อีพีทีเลียมที่บริเวณท่อไต มีการใช้ probenecid ที่ใช้ในการรักษาเก๊าท์และภาวะยูริกในเลือดสูง มาใช้ในการรักษา AAN โดย probenecid จะทำการยับยั้ง AAI ไม่ให้เข้าเซลล์ เพื่อลดการเกิด AA-DNA adducts โดยเป็นการทดลองในหนูพบว่า probenecid ช่วยป้องกันการเพิ่มขึ้นของค่าซีรัมครีเอตินิน และลดการอักเสบที่ท่อไตได้¹⁶

ส่วนยาที่ลดการเกิดพังผืดที่เนื้อไต ได้แก่ selective tyrosine kinase inhibitor และ bortezomib โดยออกฤทธิ์ยับยั้ง TGF- β /Smad3 signaling pathways มีผลลดการเกิดพังผืดที่เนื้อไตบริเวณ interstitium ในหนูทดลอง¹⁶ ยาที่ยับยั้งการตายของเซลล์ที่ไต ได้แก่ 17 β -Estradiol ซึ่งทำการทดลองในหนูเช่นกัน พบว่ายา 17 β -Estradiol ช่วยลดการแสดงออกของ p53 และ caspase-3 พบว่าหนูที่ได้รับยา มีการตายของเซลล์ที่ท่อไตร่วมกับค่าซีรัมครีเอตินินที่น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา นอกจากนี้ยังมีการศึกษาโดยใช้ Erythropoietin (EPO) ซึ่งมีผลยับยั้ง caspase-3 และเพิ่มการแสดงออกของ anti-apoptotic gene Bcl-XL ทำให้ลดการตายของเซลล์ที่ท่อไตได้¹⁶ อย่างไรก็ตามถึงแม้จะมีการศึกษาออกมามากมายในการรักษา AAN แต่ก็ยังไม่มีสูตรการรักษาที่มีประสิทธิภาพสำหรับ AAN ในขณะนี้³

เนื่องจาก AAN มีโอกาสพัฒนากลายเป็นมะเร็งได้สูง จึงได้มีการแนะนำตรวจติดตามมะเร็งทางเดินปัสสาวะด้วยการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์และ ureteroscopy ทุกปี¹⁷ บางการศึกษานำแนะ

ป้องกันการเกิดมะเร็งด้วยการผ่าตัด bilateral nephro-ureterectomies ในผู้ป่วย AAN ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งทางเดินปัสสาวะ ซึ่งแนะนำให้ทำในผู้ป่วย AAN ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตหรือปลูกถ่ายไต¹ และเฝ้าระวังมะเร็งที่จะลุกลามด้วยการคัดกรองมะเร็งกระเพาะปัสสาวะด้วย rigid cystoscopy ทุกปีเช่นเดียวกันหลังจากทำการผ่าตัดไปแล้ว¹⁷

สรุป

จากรายงานทั้งหมดที่รวบรวมมานี้แสดงให้เห็นว่า การรับประทานยาสมุนไพรหรืออาหารที่มีกรดเอริสโทโลคิกเป็นส่วนประกอบนั้น ทำให้เกิดไตวายเฉียบพลันและไตเรื้อรังตามมาพร้อมกับเกิดมะเร็งทางเดินปัสสาวะได้ ในปัจจุบันพบว่ายังมีการใช้กรดเอริสโทโลคิกเจือปนอยู่ในรูปแบบผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ ในหลายภูมิภาคของโลก และหาซื้อได้ง่ายตามอินเทอร์เน็ตโดยที่ไม่ต้องมีใบสั่งยาจากแพทย์ อย่างไรก็ตามข้อมูลทางระบาดวิทยา และอุบัติการณ์การเกิดโรค AAN ยังมีไม่เพียงพอที่จะทำให้ประชาชนเกิดความตระหนักต่อการเกิดโรค AAN ดังนั้นความเสี่ยงของการได้รับกรดเอริสโทโลคิกในมนุษย์ยังคงเป็นปัญหาสุขภาพทั่วโลกและมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ

เอกสารอ้างอิง

- Jadot I, Declèves A-E, Nortier J, Caron N. An Integrated View of Aristolochic Acid Nephropathy: Update of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):297
- Debelle FD, Vanherweghem JL, Nortier JL. Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. *Kidney Int*. 2008;74(2):158-69.
- De Broe ME. Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy: toward a single entity, aristolochic acid nephropathy. *Kidney Int*. 2012;81(6):513-5.
- Ivić M. Etiology of endemic nephropathy. *Lijec Vjesn*. 1969;91(12):1273-81.
- Luciano RL, Perazella MA. Aristolochic Acid Nephropathy: Epidemiology, Clinical Presentation, and Treatment. *Drug Saf*. 2015;38(1):55-64.
- Chung ACK, Lan HY. Molecular Mechanisms of TGF- β Signaling in Renal Fibrosis. *Curr Pathobiol Rep*. 2013;1(4):291-9.
- Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, Wese FX, van Ypersele de Strihou C. Urothelial lesions in Chinese-herb nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(6):1011-7.
- Ji H, Hu J, Zhang G, Song J, Zhou X, Guo D. Aristolochic acid nephropathy: A scientometric analysis of literature published from 1971 to 2019. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(27):e26510.
- Gökmen MR, Cosyns J-P, Arlt VM, Stiborová M, Phillips DH, Schmeiser HH, et al. The Epidemiology, Diagnosis, and Management of Aristolochic Acid Nephropathy. *Ann Intern Med*. 2013;158(6):469-77.
- Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, Arlt VM, Bieler CA, Petein M, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med*. 2000;342(23):1686-92.
- Baudoux T, Jadot I, Declèves AE, Antoine MH, Colet JM, Botton O, et al. Experimental Aristolochic Acid Nephropathy: A Relevant Model to Study AKI-to-CKD Transition. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:822870.
- Vervaet BA, D'Haese PC, Verhulst A. Environmental toxin-induced acute kidney injury. *Clin Kidney J*. 2017;10(6):747-58.
- Vanherweghem JL, Abramowicz D, Tielemans C, Depierreux M. Effects of steroids on the progression of renal failure in chronic interstitial renal fibrosis: a pilot study in Chinese herbs nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 1996;27(2):209-15.
- Ma DH, Zheng FL, Su Y, Li MX, Guo MH. Influence and analysis of low-dosage steroid therapy in severe aristolochic acid nephropathy patients. *Nephrology (Carlton)*. 2016;21(10):835-40.
- Meyer MM, Chen TP, Bennett WM. Chinese herb nephropathy. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2000;13(4):334-7.
- Anger EE, Yu F, Li J. Aristolochic Acid-Induced Nephrotoxicity: Molecular Mechanisms and Potential Protective Approaches. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):1157
- Anandagoda N, Lord GM. Preventing aristolochic acid nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(2):167-8.

Preemptive Kidney Transplantation

Thitiyaporn Boonrubjirarajana, Nuttasith Larpparisuth

Division of Nephrology, Faculty of Internal Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Currently, kidney transplantation (KT) is considered the best mode of renal replacement therapy (RRT) because it offers a better quality of life and overall survival compared to other options. Clinical practice guidelines typically recommend preemptive KT before the patient starts dialysis due to its superior clinical outcomes. These outcomes include better graft and patient survival, a lower acute rejection rate, and cost-effectiveness compared to KT after dialysis. However, several barriers hinder the widespread adoption of preemptive KT, such as limited donor availability, the readiness of recipients, and reimbursement issues. Given the increasing number of patients with end-stage kidney disease requiring RRT globally, including in Thailand, preemptive KT should be considered the first and preferred choice of RRT for these patients. This review focuses on the advantages and barriers of preemptive KT, the appropriate time to begin the preparation process, and potential solutions to increase the number of preemptive KTs in Thailand.

Keywords: ESKD; renal transplantation; hemodialysis; peritoneal dialysis; living donor; ESRD

Corresponding author: Thitiyaporn Boonrubjirarajana

Email: thitiyaporn052@gmail.com

Received: 6 June 2024; Revised: 22 July 2024; Accepted: 22 July 2024



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

การปลูกถ่ายไตก่อนการฟอกเลือดหรือล้างไตทางช่องท้อง

ฐิตยาภรณ์ บุญรับจิรโรจน์, นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ

สาขาวิชาวิภควิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

การปลูกถ่ายไตเป็นวิธีบำบัดทดแทนไตที่ดีที่สุดในปัจจุบัน เนื่องจากช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้ดีกว่าวิธีอื่น แนวทางเวชปฏิบัติของหลายประเทศแนะนำการปลูกถ่ายไตก่อนการฟอกเลือดหรือล้างไตทางช่องท้องเป็นวิธีการบำบัดทดแทนไตวิธีแรก โดยวิธีการรักษานี้ นอกจากเพิ่มอัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่าย เพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยแล้ว ยังลดการเกิดภาวะสลายไตได้อีกทั้งยังมีความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจเมื่อเปรียบเทียบกับ การปลูกถ่ายไตหลังจากที่ผู้ป่วยเริ่มการล้างไตไปแล้ว อย่างไรก็ตาม แม้ประโยชน์ของการปลูกถ่ายไตก่อนล้างไตจะมีมากมายแต่พบมีอุปสรรคหลายอย่าง ที่ขัดขวางความสำเร็จของการปลูกถ่ายไตวิธีนี้จากหลายปัจจัย เช่น ปัจจัยด้านผู้บริจาคไต ปัจจัยด้านผู้รับไต รวมไปถึงปัจจัยด้านการเบิกจ่าย ที่ทำให้จำนวนผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตวิธีนี้ยังน้อยมาก ไม่เป็นไปตามเป้าหมายของแต่ละประเทศ โดยเฉพาะในประเทศไทยเองที่มีอุบัติการณ์โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตสูงขึ้นมากในแต่ละปี ซึ่งต้องมียาใช้และทรัพยากรจำนวนมากขึ้นด้วย ดังนั้นการมีนโยบายที่ผลักดันให้ผู้ป่วยสามารถเริ่มการปลูกถ่ายไตได้ก่อนการฟอกเลือดหรือล้างไตทางช่องท้อง อาจเป็นทางเลือกที่ดีในการเพิ่มการเข้าถึงการบำบัดทดแทนไตให้แก่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 บทความนี้จะเน้นถึงประโยชน์ของการปลูกถ่ายไตก่อนล้างไต รวบรวมอุปสรรคที่อาจขัดขวางการเข้าถึงการรับบริการ ระยะเวลาที่เหมาะสมในการเข้ารับการปลูกถ่ายไต และเสนอแนะแนวทางเพื่อเพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไตก่อนการฟอกเลือดหรือล้างไตทางช่องท้อง

คำสำคัญ : ไตวาย; เปลี่ยนไตจากญาติ; ไตบริจาค; ฟอกเลือด; ไตเทียม; ไตเรื้อรัง; เปลี่ยนไต

บทนำ

โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (End stage kidney disease; ESKD) คือ ภาวะที่ไตมีการทำงานลดลงมาก จนไตมีอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสน้อยกว่า 15 มล./นาที/1.73 ตร.ม เมื่อไตมีความสามารถในการกำจัดของเสียน้อยมากจึงทำให้ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงจากของเสียคั่ง ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร มีภาวะทุพโภชนาการ ซีด บวม น้ำท่วมปอด เกิดภาวะหัวใจวายหรือความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ นำไปสู่การเสียชีวิตได้หากไม่ได้รับการรักษา

โรคไตเรื้อรังจัดเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย¹ จากข้อมูลการศึกษา Thai SEEK ในปี พ.ศ. 2553 พบความชุกโรคไตเรื้อรังร้อยละ 17.5 ในประชากรผู้ใหญ่ในประเทศไทยและมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นในแต่ละปี ความชุกโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5

อยู่ที่ร้อยละ 0.15^{2,3} แต่ในปี พ.ศ. 2563 พบความชุกผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอยู่ที่ร้อยละ 0.25 โดยเป็นผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทั้งสิ้น 19,772 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.03 ซึ่งเพิ่มมากขึ้นจากปี พ.ศ. 2561 ที่มีผู้ป่วยรายใหม่เพียง 15,094 ราย หรือเพียงร้อยละ 0.02 เมื่อจำนวนผู้ป่วยมากขึ้นจึงต้องใช้งบประมาณและทรัพยากรเพื่อจัดสรรดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้มากขึ้นด้วย⁴

ปัจจุบันมีการรักษาโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายโดยการบำบัดทดแทนไต ซึ่งเป็นกระบวนการรักษาโดยทำหน้าที่กำจัดของเสียและน้ำแทนไตเดิม โดยวิธีการบำบัดทดแทนไตมี 3 วิธี คือ

1. การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis; HD)
2. การล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis; PD)
3. การปลูกถ่ายไต (kidney transplantation; KT)

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ฐิตยาภรณ์ บุญรับจิรโรจน์

อีเมล: thitiyaporn052@gmail.com

รับบทความ: 6 มิถุนายน 2567; **ปรับปรุงแก้ไข:** 22 กรกฎาคม 2567; **รับตีพิมพ์:** 22 กรกฎาคม 2567



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

การปลูกถ่ายไต คือ การผ่าตัดนำไตบริจาคปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย โดยปัจจุบันในประเทศไทยสามารถทำได้สองวิธี คือ การปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคเสียชีวิตที่มีภาวะสมองตาย (deceased donor kidney transplantation; DDKT) วิธีนี้ผู้ป่วยต้องลงทะเบียนรอรับไตบริจาค (waiting list) ที่ศูนย์รับบริจาคอวัยวะสภากาชาดไทย แต่ผู้ป่วยต้องได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมหรือล้างไตทางช่องท้องก่อนจึงจะลงทะเบียนได้ เนื่องจากปริมาณอวัยวะมีจำกัด แต่หากเป็นการผ่าตัดเปลี่ยนหลายอวัยวะ (simultaneous organ transplantation) เช่น ปลูกถ่ายตับ, หัวใจ หรือ ปอด พร้อมกันกับไต จะสามารถผ่าตัดปลูกถ่ายไตก่อนล้างไตได้ หากการทำงานของไตลดลงมาก การปลูกถ่ายไตอีกวิธีหนึ่งคือการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต โดยตามข้อบังคับแพทยสภา ปี พ.ศ.2549⁵ ต้องเป็นญาติที่มีความสัมพันธ์ทางสายโลหิต คู่สมรสที่จดทะเบียนสมรสกันหรืออยู่กินฉันสามีภรรยาอย่างเปิดเผยมาอย่างน้อย 3 ปี ยกเว้นมีบุตรด้วยกันก็ไม่จำเป็นต้องรอนครบ 3 ปี (living donor kidney transplantation; LDKT)

การปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคมีชีวิตช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้มากกว่าการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีภาวะสมองตาย หลายการศึกษาสนับสนุนว่า LDKT มีอัตราการรอดของไตปลูกถ่ายนานกว่า ระยะเวลาการรอไตสั้นกว่า และระยะเวลาที่ใช้ในการผ่าตัดสั้นกว่า DDKT⁶⁻⁸ เนื่องจากมีการเตรียมความพร้อมของผู้รับไตและผู้บริจาคเป็นอย่างดี มีการตรวจคัดกรองการเข้ากันได้ จึงทำให้ลดการเกิดภาวะสลัดไต และเมื่อมีความเข้ากันได้สูงจึงสามารถใส่ยากดภูมิในขนาดที่ต่ำกว่า ทำให้โอกาสการเกิดโรคติดเชื้อหรือภาวะแทรกซ้อนจากการใส่ยากดภูมिन้อยกว่าด้วย เมื่อประเมินโดยรวมจะพบว่าค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้น้อยกว่า DDKT อย่างชัดเจน โดยหากสามารถปลูกถ่ายไตได้ตั้งแต่ก่อนเริ่มการบำบัดทดแทนไตจะดีที่สุด

การปลูกถ่ายไตโดยไม่ต้องฟอกเลือดหรือล้างไตทางช่องท้อง (Preemptive Kidney Transplantation; PKT) คือ การปลูกถ่ายไตก่อนเริ่มการล้างไต ในปัจจุบันมีการปลูกถ่ายไตรูปแบบนี้ 2 วิธี คือ การปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคเสียชีวิตหรือสมองตาย (Preemptive DDKT) และการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคมีชีวิต (Preemptive LDKT) แต่อย่างไรก็ตาม การปลูกถ่ายไตก่อนล้างไตที่สามารถทำได้ในประเทศไทยยังมีแต่ LDKT เท่านั้น เพราะผู้ป่วยไม่สามารถลงทะเบียนรอรับไตบริจาคจากผู้บริจาคเสียชีวิตได้หากยังไม่ได้เริ่มการบำบัดทดแทนไต

แนวโน้มการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคมีชีวิตในปัจจุบัน

เป็นที่ทราบกันดีในปัจจุบันว่า วิธีการบำบัดทดแทนไตด้วยการปลูกถ่ายไตเป็นวิธีที่ดีที่สุดสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต และคุณภาพชีวิตในระยะยาวของผู้

ป่วยไตวายเรื้อรังได้ดีที่สุด⁹⁻¹¹ อีกทั้งยังเป็นการรักษาที่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สูงกว่าวิธีการบำบัดทดแทนไตวิธีอื่น^{9, 12}

ข้อมูลของประเทศสหรัฐอเมริกาโดยฐานข้อมูล USRDS (United States Renal Data System) รายงานอุบัติการณ์ของการบำบัดทดแทนไตแต่ละวิธีในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 รายใหม่ของสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2560 ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมากที่สุดร้อยละ 83.9 ล้างไตทางช่องท้องร้อยละ 12.7 และได้รับการปลูกถ่ายไตก่อนการล้างไตร้อยละ 3.1 ของผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทั้งหมด แนวโน้มพบผู้ป่วยเลือกรับการบำบัดทดแทนไตด้วยการปลูกถ่ายไตเป็นวิธีแรกเพิ่มมากขึ้นจากปี พ.ศ. 2559 ที่มีเพียงร้อยละ 2.5¹³ แต่พบว่าอัตราการเพิ่มขึ้นนี้ยังไม่เป็นตามเป้าหมายของประเทศ¹⁴

ข้อมูลการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทยปี พ.ศ. 2563¹⁵ พบความชุกผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทั้ง 3 วิธี อยู่ที่ร้อยละ 0.26 โดยมีอุบัติการณ์ผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตร้อยละ 0.03 มีผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 712 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.6 ของผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทั้งหมด ซึ่งมีแนวโน้มลดลงจากปี พ.ศ. 2561-2562 ที่มีอัตราการปลูกถ่ายไตร้อยละ 4.2-4.4

เมื่อพิจารณาเฉพาะการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคมีชีวิตในประเทศไทย ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545-2562 มีผู้ได้รับไตจากผู้บริจาคมีชีวิตเพียง 1,509 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 88-96 ได้รับการปลูกถ่ายไตหลังล้างไต และได้รับการปลูกถ่ายไตก่อนการล้างไตเพียงร้อยละ 3.5-11.2 ของผู้ป่วย LDKT ทั้งหมด แต่ในปี พ.ศ. 2563 มีผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไตก่อนล้างไตสูงที่สุดคือ ร้อยละ 11.5¹⁵ แต่เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการบำบัดทดแทนไตวิธีอื่น พบว่าผู้ป่วยที่ได้ปลูกถ่ายไตก่อนล้างไต มีเพียงร้อยละ 0.6 ของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต⁴ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับต่างประเทศยังมีอัตราการเพิ่มขึ้นที่ต่ำมาก

ประโยชน์ของการปลูกถ่ายไตก่อนการฟอกเลือดหรือล้างไตทางช่องท้อง

1. ลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการล้างไต

เนื่องจากไม่ต้องผ่านกระบวนการล้างไต จึงไม่ต้องมีการทำเส้นฟอกไตถาวร (arteriovenous fistula, AVF or arteriovenous graft, AVG) ที่อาจเกิดความไม่สวยงามตามแขนหรือต้นขา ไม่ต้องใส่สายสวนล้างไตถาวรเพื่อฟอกไตด้วยเครื่องไตเทียมทางหลอดเลือดดำ (tunnel-cuff central venous catheter) หรือสายล้างไตถาวรทางหน้าท้อง (Tenckhoff catheter for peritoneal dialysis) จึงสามารถลดอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนจากการล้างไตได้ เช่น การติดเชื้อในกระแสเลือดจากสายสวนล้างไต (catheter-related blood stream infection) ภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ (PD-related

peritonitis) และยังลดการเกิดผลแทรกซ้อนทางหลอดเลือดและหัวใจขณะล้างไตได้ โดยเฉพาะขณะฟอกไตด้วยเครื่องไตเทียม เช่นภาวะความดันโลหิตต่ำระหว่างฟอกเลือด ภาวะหัวใจล้มเหลว ที่การเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะที่เป็นอันตรายต่อชีวิต จนถึงภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน

2. เพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

การศึกษาหลักที่ใหญ่ที่สุดที่ยืนยันว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคมีชีวิตก่อนการบำบัดทดแทนไตมีอัตราการรอดชีวิตสูงที่สุด คือ การศึกษาของ Amaral และคณะ⁶ รวบรวมข้อมูลตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543-2555 พบผู้ป่วยเด็กที่ลงทะเบียนในระบบ USRDS จำนวน 7,527 ราย พบว่าการปลูกถ่ายไตหลังการบำบัดทดแทนไตมีโอกาสดำรงชีพการทำงานของผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายสูงขึ้น 1.32 เท่า (HR 1.32, 95%CI 1.10-1.56) เพิ่มโอกาสการเสียชีวิตสูงขึ้น 1.69 เท่า (HR 1.69, 95%CI 1.22-2.33) เมื่อเทียบกับการปลูกถ่ายไตก่อนการบำบัดทดแทนไต จากการวิเคราะห์หาค่าตัวแปรพบว่าในกลุ่มที่บำบัดทดแทนไตมานานกว่า 18 เดือนมีความเสี่ยงในการเสียชีวิตสูงขึ้น 1.89 เท่าเมื่อเทียบกับปลูกถ่ายไตก่อนบำบัดทดแทนไต โดยไม่ขึ้นกับชนิดของไตบริจาค นอกจากนี้ยังพบว่าการปลูกถ่ายไตก่อนบำบัดทดแทนไตแม้จะเป็นไตจากผู้บริจาคสมองตายหรือเสียชีวิต ก็ยังมีอัตราการเสียชีวิตที่น้อยกว่าการปลูกถ่ายไตหลังล้างไตที่ได้รับไตจากผู้บริจาคมีชีวิต โดยพบอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี, 5 ปี และ 13 ปี ของผู้ที่ได้ไตจากผู้บริจาคเสียชีวิตที่ปลูกถ่ายก่อนล้างไตอยู่ที่ร้อยละ 98.3, 97.5 และ 89.2 ตามลำดับ แต่ในผู้ที่ปลูกถ่ายไตหลังล้างไตโดยเป็นไตจากผู้บริจาคมีชีวิตพบอัตราการอยู่ที่ร้อยละ 98.7, 96.1 และ 91.3 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังชี้ให้เห็นว่าการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคมีชีวิตก่อนล้างไตเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้สูงสุด คือ ร้อยละ 99.5, 97.9, และ 96.2 ตามลำดับ

ปัจจัยสำคัญหนึ่งที่ส่งผลต่อความสำเร็จของการปลูกถ่ายไต คือระยะเวลาที่ผู้ป่วยต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตก่อนได้รับการปลูกถ่ายไต ซึ่งในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตโดยไม่ต้องบำบัดทดแทนไตหรือทำการปลูกถ่ายในระยะเวลาสั้นกว่า 6 เดือน มีอัตราการรอดของไตปลูกถ่ายที่ 5 ปี และ 10 ปี สูงถึงร้อยละ 78 และร้อยละ 63 ตามลำดับ สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตมากกว่า 24 เดือนก่อนได้รับไต ที่มีอัตราการรอดของไตปลูกถ่ายเหลือเพียงร้อยละ 58 ($p < 0.001$) และร้อยละ 29 ตามลำดับ ($p < 0.001$) อัตราการรอดของไตปลูกถ่ายที่ 10 ปีเท่ากับร้อยละ 69 ในกลุ่มที่ได้ไตจากผู้บริจาคเสียชีวิตหรือสมองตาย และสูงถึงร้อยละ 75 ถ้าเป็นไตจากผู้บริจาคมีชีวิต¹⁶ จะเห็นได้ว่ายังมีหลายการศึกษาในหลายประเทศที่สนับสนุนว่าระยะเวลาในการล้างไตที่นานขึ้นยิ่งส่งผลให้อัตราการรอดของไตปลูกถ่ายและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยลดลง^{6, 7, 17}

3. เพิ่มอัตราการรอดของไตปลูกถ่าย

จากการศึกษาย้อนหลัง พบว่าผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตก่อนบำบัดทดแทนไตตั้งแต่ปี พ.ศ. 2538-2541 มีจำนวนร้อยละ 7.3-7.7 ของผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตทั้งหมด และการปลูกถ่ายไตก่อนบำบัดทดแทนไตสามารถลดอัตราการสูญเสียไตปลูกถ่ายได้เมื่อเทียบกับการปลูกถ่ายไตหลังบำบัดทดแทนไต โดยในกลุ่ม LDKT ลดลงร้อยละ 27 (RR 0.73, 95%CI 0.64-0.83) และในกลุ่ม DDKT ลดลงร้อยละ 25 (RR 0.75, 95%CI 0.67-0.84)¹⁸

ในประเทศที่มีนโยบายปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคสูงอายุที่สมองตายให้แก่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่สูงอายุเช่นกันผ่านระบบการคัดเลือกไตที่เหมาะสม เช่น ประเทศสเปน มีการศึกษาของ Morales และคณะศึกษาการปลูกถ่ายไตของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจำนวน 52 ราย มีอายุเฉลี่ย 74.3 ปี โดยรับไตจากผู้บริจาคเสียชีวิตหรือสมองตายอายุเฉลี่ย 73.8 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้ปลูกถ่ายไตก่อนบำบัดทดแทนไตมีอัตราการรอดของไตปลูกถ่ายที่ 5 ปี ยังสูงถึงร้อยละ 96 แต่ในกลุ่มที่ปลูกถ่ายไตหลังล้างไตมีอัตราการรอดของไตปลูกถ่ายน้อยกว่า คือ ร้อยละ 68 ($p=0.02$) อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่พบอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มแตกต่างกัน¹⁹

ในอดีตการศึกษาเกี่ยวกับอัตราการรอดชีวิตหลังการปลูกถ่ายไตด้วยวิธีนี้มาจากกลุ่มผู้ป่วยเด็กเป็นหลัก ก่อนที่ในปี พ.ศ. 2555 สหรัฐอเมริกาเริ่มมีแนวทางแนะนำให้เลือกการปลูกถ่ายไตก่อนล้างไตเป็นวิธีการบำบัดทดแทนไตวิธีแรกของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายทั้งผู้ใหญ่และเด็ก (kidney-first initiative)²⁰ และกลายเป็นแนวทางเดียวกันทั่วโลกดังในปัจจุบัน²¹⁻²³

ในปี พ.ศ. 2565 มีการศึกษาวิเคราะห์ปริมาณในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเด็กของ Rana และคณะ²⁴ รวบรวมผลงานวิจัยจำนวน 22 ฉบับ รวบรวมผู้ป่วยจำนวน 22,622 ราย พบว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายไตก่อนล้างไตเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ปลูกถ่ายไตหลังล้างไต มีภาวะสลายไตเฉียบพลันลดลงร้อยละ 19 (RR 0.81, 95%CI 0.75-0.88) อัตราการสูญเสียไตที่ปลูกถ่ายลดลงร้อยละ 43 (RR 0.57, 95%CI 0.49-0.66) และไม่ได้เพิ่มอุบัติการณ์ของ delayed graft function นอกจากนี้เฉพาะกลุ่ม LDKT พบว่าสามารถลดอัตราการตายได้สูงถึงร้อยละ 47 (RR 0.53, 95%CI 0.34-0.83) ในปี พ.ศ. 2564 มีข้อมูลสนับสนุนจากการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังผู้ใหญ่ที่ได้รับไตจากผู้บริจาคมีชีวิตก่อนล้างไต²⁵ ว่าตรวจพบภูมิคุ้มกันต่อต้านที่จำเพาะต่อผู้บริจาคไตก่อนปลูกถ่ายบำบัดทดแทนไต (pretransplant Donor Specific Antibodies) น้อยกว่าผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตก่อนการปลูกถ่ายโดยเฉพาะในกลุ่มที่บำบัดทดแทนไตมานานกว่า 6 เดือนก่อนรับไตบริจาคร้อยละ 7.7 เทียบกับร้อยละ 12.5 ($p < 0.001$) และมีอุบัติการณ์เกิดภาวะสลายไตในช่วง 3 เดือนแรกหลังการปลูกถ่าย (early Biopsy Proven Acute Rejection) น้อยกว่าที่ร้อยละ 3.8 เทียบกับร้อยละ 6.7 ในผู้ป่วยที่ล้างไตนาน

กว่า 6 เดือน ($p = 0.02$) โดยอาจอธิบายได้จากผู้ป่วยที่ได้บำบัดทดแทนไตก่อนปลูกถ่ายไตมีการเปลี่ยนแปลงระบบภูมิคุ้มกันเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มีการนำเลือดผ่านตัวกรอง อาจทำให้มีการกระตุ้นการทำงานของ T-lymphocyte มากขึ้น ทั้งชนิด Th1 และ Th2 ทำให้มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะสลัดไตได้มากขึ้น²⁶⁻²⁹

4. มีความคุ้มค่า คุ้มทุนสูงสุด

แม้ว่าการปลูกถ่ายไตจะมีค่าใช้จ่ายที่สูง ทั้งจากการผ่าตัดและค่ายาทดแทนไตผู้ป่วยต้องรับประทานไปตลอดชีวิต แต่ในกรณีผู้ป่วยเลือกการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจะมีค่าใช้จ่าย ตั้งแต่ค่าเดินทางเพื่อไปยังศูนย์ฟอกไตที่อย่างน้อย 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ บางรายหากมีปัญหาและเกลียดกิน มีความดันโลหิตสูง มีอาการบวม ต้องได้รับการฟอกเลือดเพิ่มเติมก็จะเสียค่าใช้จ่ายเพิ่ม นอกจากนี้ยังมีค่าใช้จ่ายในการแก้ไขเส้นฟอกเลือด ซึ่งหากมีปัญหาตีบหรือตันซึ่งสิทธิการรักษาไม่สามารถครอบคลุมได้ทั้งหมด ผู้ป่วยที่เลือกล้างไตทางช่องท้องเองก็มีปัญหาเส้นล้างไตตันได้ ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ทำให้สูญเสียเวลาและคุณภาพชีวิตได้ เนื่องจากเป็นปัญหาที่ต้องได้รับการแก้ไขหลายครั้ง หากผู้ป่วยเลือกการปลูกถ่ายไตก่อนการบำบัดทดแทนไตจะทำให้ลดค่าใช้จ่ายในส่วนนี้ลงไปได้มาก

Dean และคณะ³⁰ ได้ศึกษาเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายในการปลูกถ่ายไตก่อนและหลังบำบัดทดแทนไตในประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี พ.ศ. 2561 โดยอ้างอิงจากค่าใช้จ่ายที่ผู้ป่วยเบิกจ่ายจริงจากฐานข้อมูลทั้งในส่วนรัฐบาลและเอกชน (OptumLabs Data Warehouse) พบว่าผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตก่อนล้างไตมาแผนกฉุกเฉินก่อนการปลูกถ่ายไตน้อย มีค่าใช้จ่ายจากการนอนโรงพยาบาลและค่ารักษาพยาบาลน้อยกว่า รวมไปถึงระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลที่สั้นกว่าที่ 5.5 วัน เทียบกับ 6.7 วัน จากการศึกษาชี้ให้เห็นว่าการปลูกถ่ายไตก่อนบำบัดทดแทนไตสามารถลดค่าใช้จ่ายได้กว่า 46,000\$ ต่อผู้ป่วย 1 รายที่ใช้สิทธิเบิกจากเอกชน และลดการใช้ทรัพยากรได้ดีกว่า จนมีการประกาศเป็นนโยบายระดับชาติในการบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังสหรัฐอเมริกาเมื่อปี พ.ศ. 2562 (the Advancing American Kidney Health initiative) โดยมีเป้าหมายเพื่อลดจำนวนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายให้ได้อ้อยละ 25 และเพิ่มไตบริจาคให้ได้สองเท่าจากยอดปัจจุบันภายในปี พ.ศ. 2573¹⁴

การศึกษาในประเทศไทยโดย Phongphithakchai A และคณะ¹² เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis) ของการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคมีชีวิตก่อนล้างไต พบว่าการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคมีชีวิตก่อนบำบัดทดแทนไตมีค่าใช้จ่ายโดยเฉลี่ยต่อปีอยู่ที่ 10,647\$ เทียบกับ 11,708\$ และ 11,486\$ จากการปลูกถ่ายไตหลังบำบัดทดแทนไตจากผู้บริจาค

มีชีวิต และการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคสมอตายตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบปีสุขภาวะเพิ่มขึ้น (gained QALY) 0.47 ในกลุ่มปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคมีชีวิตก่อนล้างไตเปรียบเทียบกับปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคสมอตายหลังล้างไต และอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) สูงขึ้นถึง 14,944\$ ซึ่งเกินเพดานความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาวะของชาวไทยที่ 5,113\$ ต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น (Thai willingness-to-pay threshold) จากการศึกษาที่บ่งถึงความคุ้มทุนของการปลูกถ่ายไตวิธีนี้ในประเทศไทย

อย่างไรก็ตาม การศึกษาเกี่ยวกับ PKT ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาเชิงสังเกต (observational study) ซึ่งผู้ป่วยที่ถูกนำมาศึกษาในแต่ละการศึกษาอาจไม่ได้เป็นตัวแทนของผู้ป่วย PKT ทั้งหมด เนื่องจากอาจมีอคติจากการเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษาโดยไม่เป็นตัวแทนความสัมพันธ์ที่จะศึกษา รวมถึงความลำเอียงจากเวลานำหรืออคติจากการคัดกรอง (lead-time bias) ถ้าการศึกษาใดมีสัดส่วนของผู้ป่วย PKT ที่ได้ไตจากผู้บริจาคเสียชีวิตหรือสมอตาย มักมีผลการศึกษาที่แย่กว่าการศึกษาที่มีเพียงผู้ป่วยที่ได้ไตจากผู้บริจาคมีชีวิตที่มีการคัดกรอง การประเมิน และเตรียมความพร้อมของผู้รับไตและผู้บริจาคไตที่ดีกว่า จึงควรเลือกการศึกษาที่เป็น PKT ที่ได้ไตจากผู้บริจาคมีชีวิตเท่านั้น ที่จะสามารถแสดงอัตราการรอดชีวิต อัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่าย รวมไปถึงอัตราการเกิดภาวะสลัดไตที่เป็นผลจากการปลูกถ่ายไตก่อนล้างไตที่แท้จริง หรือเลือกแปลผลจากการศึกษาที่เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบมากกว่าแปลผลจากการศึกษาใดศึกษาหนึ่งเพียงเรื่องเดียว³¹

ระยะเวลาที่เหมาะสมในการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิตก่อนการล้างไต

Grams และคณะ³² รวบรวมข้อมูลของประชากรสหรัฐอเมริกา ปี พ.ศ. 2538-2552 เป็นการศึกษาแรกเกี่ยวกับอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสที่เหมาะสมในการปลูกถ่ายไตก่อนล้างไต ประชากรในการศึกษาเป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังผู้ใหญ่ที่ลงทะเบียนในระบบ UNOS (United Network of Organ Sharing data) ว่าเป็นผู้รับปลูกถ่ายไตครั้งแรก จำนวนกว่า 152,731 ราย โดยมีผู้ป่วย PKT จำนวน 19,471 ราย โดยศึกษาหาอัตราการกรองที่เหมาะสมในการปลูกถ่ายไตก่อนล้างไต แบ่งเป็น 4 กลุ่มตามอัตราการกรองของไตขณะได้รับการปลูกถ่ายไต คือ น้อยกว่า 10, 10-15, 15-20 และ มากกว่าหรือเท่ากับ 20 มล./นาที/1.73 ตร.ม. เปรียบเทียบอัตราการรอดของไตปลูกถ่าย และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ผลการศึกษาพบว่า การปลูกถ่ายไตที่อัตราการกรองของไตมากกว่าหรือเท่ากับ 15 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดของไตปลูกถ่ายหรืออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย แต่อาจเพิ่มความเสี่ยงระหว่างผ่าตัดโดยไม่จำเป็นและสูญเสียการทำงานของไตเดิมเร็วขึ้น

กลุ่มการศึกษา KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) แนวทางปฏิบัติของ EBPG (European Renal Best Practice Guideline) และ BTS (British Transplantation Society) จึงให้คำแนะนำเกี่ยวกับการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังว่าควรทำการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคก่อนการล้างไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังผู้ใหญ่ที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 15 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเด็กที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 10 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. หรืออาจเริ่มเร็วกว่านั้นหากมีข้อชี้²¹⁻²³

สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยได้ให้คำแนะนำสำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ. 2565 ว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 ที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 20 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 ที่ยังไม่ได้ล้างไตทุกราย ควรได้รับการประเมินเพื่อทำการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคก่อนการล้างไต และให้ทำการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิตก่อนการล้างไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังผู้ใหญ่เมื่ออัตราการกรองของไตน้อยกว่า 10 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และในผู้ป่วยเด็กเมื่อค่าอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 15 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. หรือทำเร็วกว่านั้นทั้งในเด็กและผู้ใหญ่หากผู้ป่วยมีอาการยูเรียเมียจากของเสียคั่ง⁴ ในขณะที่สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2563 แนะนำให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.ทุกราย ควรได้รับทราบข้อมูลรายละเอียดเกี่ยวกับการปลูกถ่ายไต และควรมีการตัดสินใจร่วมกัน

ของทีมนสหวิชาชีพ⁶

อุปสรรคต่อการเข้าถึงการบำบัดทดแทนไตด้วยการปลูกถ่ายไตก่อนการล้างไต

จากการศึกษาวิเคราะห์สาเหตุเชิงลึกของ Alsharani และคณะ³³ เกี่ยวกับอัตราการลดลงของการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคมีชีวิตก่อนล้างไตของโรงพยาบาลตติยภูมิในประเทศแคนาดา จากทบทวนเวชระเบียนย้อนหลังในช่วงปี พ.ศ. 2560-2561 มีผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไตทั้งสิ้น 50 ราย โดยมีผู้ป่วยเพียง 11 รายที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคมีชีวิต และผู้ป่วยจำนวน 22 รายที่ผ่านขั้นตอนการประเมินความพร้อมเพื่อรับไตจากผู้บริจาคมีชีวิตแล้วแต่กลับต้องเริ่มล้างไตก่อน จากการศึกษาดังกล่าวพบว่าปัจจัยสำคัญสุดที่ทำให้กระบวนการปลูกถ่ายไตวิธีนี้ประสบความสำเร็จ คือ การที่ผู้รับไตมีอัตราการกรองของไตอยู่ระหว่าง 15-20 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. แต่ในการศึกษานี้พบผู้รับไตที่มีอัตราการกรองของไตเหมาะสมเพียงร้อยละ 55 และมีผู้รับไตสูงถึงร้อยละ 36 ที่มีอัตราการกรองน้อยกว่า 15 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ปัจจัยหลักที่เป็นอุปสรรคในการปลูกถ่ายไตก่อนล้างไตคือ การประเมินความเหมาะสมของผู้บริจาคไตล่าช้าสูงถึงร้อยละ 43 เป็นเหตุให้ผู้รับไตไม่ได้ปลูกถ่ายไตตามกำหนดเวลาที่วางแผนไว้

ผู้นิพนธ์จัดแบ่งอุปสรรคที่ขัดขวางความสำเร็จของการปลูกถ่ายไตก่อนการล้างไต ออกเป็น 4 ปัจจัยหลัก ดังแสดงในรูปที่ 1 ได้แก่



รูปที่ 1 ปัจจัยที่มีผลต่อความล้มเหลวของการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคมีชีวิตก่อนล้างไต

1. ปัจจัยด้านผู้รับไต

1.1 การส่งต่ออายุรแพทย์โรคไตล่าช้า

ผู้รับไตได้รับการตรวจประเมินจากอายุรแพทย์โรคไตเพื่อรับการปลูกถ่ายไตล่าช้าเป็นสาเหตุสำคัญที่สุด เนื่องจากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังส่วนใหญ่ที่ได้รับการส่งต่อเพื่อปรึกษาอายุรแพทย์โรคไตมีอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสลดลงอย่างมาก คือ พบอัตราการกรองเฉลี่ยน้อยกว่า 6 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. หรือบางรายมีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 10 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. แต่มีอาการยูรีเมียที่เกิดจากของเสียคั่ง หรือมีข้อบ่งชี้อื่นทำให้ต้องเริ่มการบำบัดทดแทนไตทันที ทำให้อายุรแพทย์โรคไตไม่สามารถเตรียมผู้ป่วยและผู้บริจาคไตที่มีชีวิตได้ก่อนการบำบัดทดแทนไต ซึ่งทำให้ผู้ป่วยเสียโอกาสที่จะได้รับการปลูกถ่ายไตก่อนบำบัดทดแทนไต³⁴

การศึกษาของ Jay และคณะที่รวบรวมข้อมูลของในช่วงเวลา 10 ปี ตั้งแต่ปี พ.ศ.2546-2555 พบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในประเทศสหรัฐอเมริกาได้รับการรักษาด้วย PKT เพียงร้อยละ 17 (เดิมร้อยละ 12 ในปี พ.ศ. 2545) โดยเป็นไตจากผู้บริจาคมีชีวิตร้อยละ 31 และได้ล้างไตก่อนปลูกถ่ายไตภายในระยะเวลาไม่น้อยกว่า 1 ปี สูงถึงร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่ได้ปลูกถ่ายไตหลังล้างไต แม้ว่าบางรายเข้าสู่ขั้นตอนการประเมินเพื่อรับการปลูกถ่ายไตแล้ว ซึ่งข้อมูลดังกล่าวอาจบ่งถึงการประเมินผู้ป่วยที่ล่าช้า ซึ่งถ้าหากมีการประเมินโดยทีมสหวิชาชีพเป็นระยะอย่างต่อเนื่อง อาจจะทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้เข้าถึงการปลูกถ่ายไตก่อนการล้างไตได้มากขึ้น³⁵

กระบวนการในการประเมินผู้ป่วยตั้งแต่วันที่ถูกส่งตัวเข้าคลินิกก่อนปลูกถ่ายไตไปจนถึงวันที่แก้ไขปัญหาก็อาจขัดขวางการปลูกถ่ายไตเป็นส่วนที่ใช้เวลานานที่สุดคือ 408 วัน โดยช่วงเวลาดังกล่าวจะเป็นช่วงเวลาที่ต้องการปรึกษาแพทย์เฉพาะทางเพื่อประเมินแก้ไขปัญหาลำบากทั้งทางด้านอายุรกรรมและศัลยกรรมที่อาจมีผลเสียต่อการผ่าตัด จึงควรเลือกวิธีการตรวจประเมินให้เหมาะสม ไม่มากเกินไปจนเกิดความจำเป็นจนเป็นเหตุให้เกิดความล่าช้าของกระบวนการทั้งหมด ในส่วนของผู้บริจาคไตเองใช้ระยะเวลาเฉลี่ยในการประเมินความเหมาะสมที่ 241 วัน ใช้เวลากว่า 49 วันในการเข้าพบอายุรแพทย์โรคไตตั้งแต่ลงทะเบียนแจ้งความจำนงค์เป็นผู้บริจาคไตและใช้เวลาเฉลี่ย 120 วันในการแก้ไขปัญหาลำบากทางอายุรกรรมหรือศัลยกรรมที่อาจส่งผลต่อการผ่าตัด³³ อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันแนะนำให้ประเมินผู้รับไตและผู้บริจาคไตให้แล้วเสร็จภายในระยะเวลา 3-6 เดือน แต่ก็มีหลายการศึกษาสนับสนุนให้ทำขั้นตอนการประเมินนี้ให้แล้วเสร็จโดยเร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้โดยอาจกำหนดเป็นนโยบายของแต่ละโรงพยาบาลต่อไป^{36, 37}

อย่างไรก็ตามจากการทบทวนวรรณกรรมในปัจจุบัน ผู้นิพนธ์พบเพียงคำแนะนำของ BTS/RA Living Donor Kidney Transplantation Guidelines ที่ตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2561 ที่ได้กำหนดช่วงเวลาในการเตรียมผู้ป่วยเพื่อเข้ารับการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคมีชีวิตไว้ชัดเจนที่สุดว่าไม่ควรเกิน 18 สัปดาห์ โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้²²

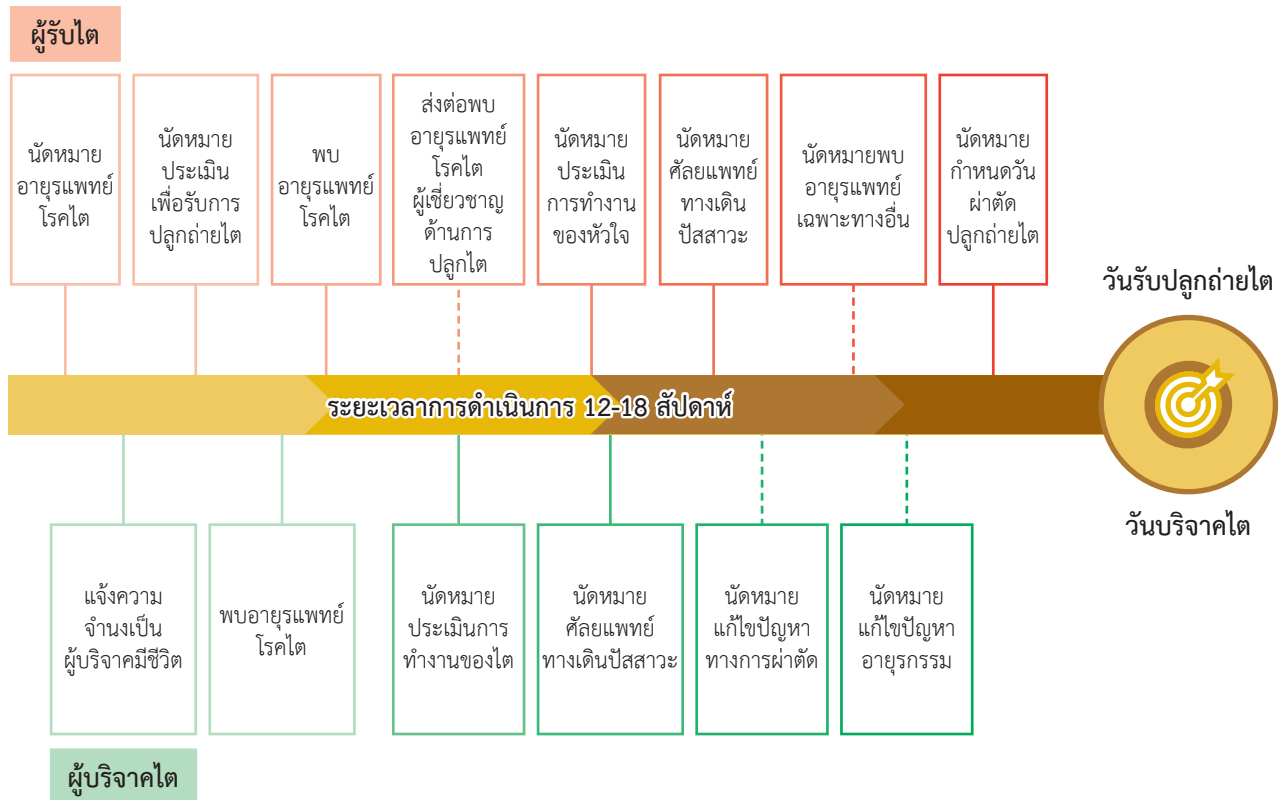
สัปดาห์ที่ 0-2 ประเมินผู้รับไตโดยการคัดกรองปัญหาสุขภาพต่าง ๆ ตามอายุว่ามีความเหมาะสมที่จะรับการปลูกถ่ายไตหรือไม่ โดยหลีกเลี่ยงการตรวจประเมินที่เกินความจำเป็น และนัดหมายผู้บริจาคไตเพื่อการประเมินเบื้องต้น โดยโรงพยาบาลศัลยกรรมมีการส่งตรวจ ได้แก่ การตรวจหาโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และโรคอ้วน ประเมินโรคติดเชื้อต่าง ๆ ที่อาจถ่ายทอดไปสู่ผู้รับไตได้หลังการปลูกถ่ายไต ได้แก่ โรคไวรัสตับอักเสบบี ซี เอชไอวี ซิฟิลิส CMV IgG EBV IgG การตรวจอัตราการกรองของไตด้วย urine 24 hr for creatinine clearance โดยต้องมีอัตราการกรองมากกว่า 90 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. บางรายต้องมีการประเมินหาน้ำไต ถ้าเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงจากประวัติครอบครัวหรือเคยมีนิ่วไตมาก่อน และ/หรือการประเมิน Renogram หรือ 99mTc-DPTA เทียบอัตราการกรองของไตแต่ละข้าง หากพบความแตกต่างเกินร้อยละ 10 ต้องมีการตรวจสอบลักษณะทางกายวิภาคของหลอดเลือดไตด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

สัปดาห์ที่ 2-4 ตรวจยืนยันผู้บริจาคไต ส่งตรวจประเมินการทำงานของไต พิจารณาความเหมาะสมและเพื่อเลือกข้างของไตที่จะบริจาคให้ผู้รับไต

สัปดาห์ที่ 4-8 ส่งเลือดตรวจหาความเข้ากันได้ของผู้รับไตและผู้บริจาคไต (ABO, HLA compatibility) หากพบ ABO incompatibility หรือ HLA sensitization จำเป็นต้องปรึกษาลงถึงความเสี่ยงในการรักษาเพิ่มเติมกับผู้ป่วย หรือเลือกผู้บริจาคไตรายใหม่

สัปดาห์ที่ 11 ได้รับผลความเข้ากันได้ของผู้รับไตและผู้บริจาคไต จากนั้นจัดให้มีการนัดหมายพบทีมแพทย์ปลูกถ่ายไต รวมทั้งอายุรแพทย์และศัลยแพทย์ระบบทางเดินปัสสาวะผู้ทำการผ่าตัด เพื่อลงหนังสือยินยอมผ่าตัด รับผิดชอบการแก้ไขหากพบว่าผู้บริจาคไตมีความไม่เข้ากันกับผู้รับไต

สัปดาห์ที่ 18 ส่งตรวจเลือดทั้งผู้รับไตและผู้บริจาคไตครั้งสุดท้ายภายใน 7-10 วันก่อนกำหนดวันปลูกถ่ายไต



รูปที่ 2 ผังแสดงขั้นตอนการนัดหมายผู้รับไตและผู้บริจาคไตเข้ารับการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคมีชีวิตก่อนล้างไต

1.2 การตรวจพบปัญหาสุขภาพอื่นที่อาจมีผลกระทบต่อการปลูกถ่ายไต

ปัญหาที่ต้องได้รับการตรวจเพิ่มเติมให้เรียบร้อยก่อนปลูกถ่ายไต เนื่องจากจะส่งผลเสียต่อผู้ป่วยหากไม่ได้แก้ไขก่อน เช่น โรคกระเพาะ โรคหลอดเลือดสมอง โรคปอด โรคติดเชื้อ เป็นต้น ปัจจุบันเกี่ยวกับโรคความเป็นปัจจัยสำคัญหนึ่งที่ทำให้กระบวนการปลูกถ่ายไตล่าช้า นอกจากนี้ยังอาจพบปัญหาสุขภาพเดิมของผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการแก้ไข และ/หรือการตรวจพบแอนติบอดีที่จำเพาะต่อผู้บริจาคไต³³ ซึ่งปัญหานี้จะลดลงได้หากมีการนัดหมายผู้ป่วยเข้ารับการประเมินต่อเนื่องโดยอายุแพทย์โรคไตที่คลินิกก่อนปลูกถ่ายไต และ/หรือเพิ่มความตระหนักรู้ของแพทย์ผู้ดูแลเบื้องต้นเกี่ยวกับขั้นตอนการประเมินผู้รับไตเบื้องต้นก่อนส่งตัว ทำให้สามารถสืบค้นปัญหาสุขภาพที่ซ่อนเร้นของผู้ป่วยได้ก่อน และได้ทำการปรึกษาและ/หรือรักษาโดยแพทย์เฉพาะทางปัญหาด้านนั้น ๆ ได้ทันกำหนดเวลาปลูกถ่ายไต

1.3 ผู้ป่วยขาดความรู้เกี่ยวกับการปลูกถ่ายไตก่อนการล้างไต

จากการศึกษาของ Coorey และคณะ³⁸ ได้ทำแบบสอบถาม 28 ข้อในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้ปลูกถ่ายไตและยังไม่ได้ปลูกถ่ายไตในประเทศสหรัฐอเมริกา จากฐานข้อมูลของประเทศจำนวน

3,586 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมีระดับการศึกษาสูงกว่า โดยส่วนใหญ่ร้อยละ 53 จบการศึกษาระดับมัธยมหรือสูงกว่า ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้ปลูกถ่ายไตจบการศึกษาระดับมัธยมหรือสูงกว่าเพียงร้อยละ 35.6 ($p = 0.001$) ผลการสอบถามพบว่าผู้ป่วยทราบว่าวิธีการปลูกถ่ายไตก่อนล้างไตหลังจากตนเองเริ่มบำบัดทดแทนไตไปแล้วมากกว่าร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่ได้ปลูกถ่ายไตแล้ว และร้อยละ 25 ทราบรายละเอียดเกี่ยวกับการปลูกถ่ายไตวิธีนี้จากบุคคลอื่นที่ไม่ใช่บุคลากรทางการแพทย์ มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 26 ที่ทราบว่าสามารถปลูกถ่ายไตก่อนบำบัดทดแทนไตโดยเป็นไตจากผู้บริจาคมีชีวิตได้ และมีผู้ป่วยกว่าร้อยละ 50 ที่ไม่ยอมรับประทานยากดภูมิไปตลอดชีวิต ($p = 0.001$) และมีความกังวลใจเกี่ยวกับค่าใช้จ่ายในการรักษาที่อาจเพิ่มขึ้นในอนาคตหลังทำการปลูกถ่ายไตจนไม่สามารถจ่ายได้ถึงร้อยละ 48 ($p = 0.004$)

ในประเทศที่มีหลากหลายทางเชื้อชาติ เช่น ประเทศสหรัฐอเมริกา ในอดีตผู้ป่วยเชื้อชาติ Hispanic หรือละตินได้เข้ารับการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคมีชีวิตก่อนการล้างไตน้อยกว่าผู้ป่วยที่เป็นเชื้อชาติคนผิวขาว โดยมีเพียงร้อยละ 9 ในช่วงก่อนปี พ.ศ. 2543³⁹ แต่หลังจากมีการปรับปรุงแก้ไขให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้เข้าถึงบริการมากขึ้น พบว่าอัตราการปลูกถ่ายไตวิธีนี้ค่อย ๆ สูงขึ้นเป็นร้อยละ 19 ในช่วงปี พ.ศ. 2546-2548 และสูงขึ้นถึงร้อยละ 26

ในช่วงปี พ.ศ. 2553-2555 ($p < 0.01$)³⁵

นอกจากนี้ยังมีปัจจัยทางด้านเศรษฐกิจและสถานะและการศึกษาของผู้ป่วย ก็มีผลสำคัญต่อการเข้าถึงการปลูกถ่ายไตก่อนล้างไตพบว่าผู้ป่วยที่มีฐานะดีกว่า ระดับการศึกษาสูงกว่า จะมีความรู้เรื่องการปลูกถ่ายไตก่อนการบำบัดทดแทนไตมากกว่า และสามารถดำเนินการปลูกถ่ายไตก่อนบำบัดทดแทนไตได้สำเร็จมากกว่า ถึงแม้ในประเทศพัฒนาแล้วก็ยังพบปัญหาการเข้าถึงบริการจากสาเหตุนี้ได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่อยู่ในพื้นที่ขาดการประชาสัมพันธ์ หากได้มีการจัดทำสื่อที่สามารถเพิ่มความรู้ความเข้าใจให้แก่ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว ร่วมกับกับแพทย์และสหวิชาชีพที่ร่วมดูแล ก็อาจสามารถเพิ่มความรู้ความเข้าใจของผู้ป่วยและแพทย์ให้เห็นความสำคัญของการส่งตัวผู้ป่วยและผู้ประสงค์บริจาคไตให้เข้ารับการประเมินเพื่อปลูกถ่ายไตได้เหมาะสม และทันเวลา ก่อนที่ผู้ป่วยจะเริ่มการบำบัดทดแทนไต^{40, 41}

1.4 ผู้ป่วยมีความกังวลเกี่ยวกับผลที่ตามมาของผู้บริจาคไต

ผู้ป่วยจำนวนมากแม้ทราบถึงประโยชน์ของการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคมีชีวิตก่อนการบำบัดทดแทนไต แต่มีความกังวลว่าผู้บริจาคโดยเฉพาะบุคคลอันเป็นที่รักของตนอาจได้รับความเสี่ยงหรือมีภาวะแทรกซ้อนไม่ว่าจะเป็นขณะผ่าตัดหรือหลังจากบริจาคไต โดยมีความกังวลว่าผู้บริจาคอาจมีสุขภาพที่แย่ลง รวมถึงการทำงานของไตที่แย่ลงจนกลายเป็นโรคไตเรื้อรัง ($p = 0.04$) อาจทำให้ผู้บริจาครู้สึกเสียใจที่ได้บริจาคไตให้แก่ตน เป็นผลให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความวิตกกังวลที่จะขอให้บุคคลเหล่านั้นเป็นผู้บริจาคไตแก่ตนเอง หรือไม่ยอมทำได้บริจาคแม้มีผู้เต็มใจอยากบริจาคไตให้ก็ขอปฏิเสธ ($p = 0.003$)³⁸

2. ปัจจัยด้านผู้บริจาคไต

2.1 ผู้บริจาค้นัดหมายเข้ารับการประเมินล่าช้า

เนื่องจากปัญหาการขาดแคลนผู้บริจาคมีชีวิต นอกจากนี้ยังพบปัญหาการติดต่อประสานงานไม่ต่อเนื่องอีกด้วย³³ ขั้นตอนการประเมินนี้จะมีการนัดหมายหลายครั้ง ตั้งแต่การนัดพบอายุรแพทย์ และตรวจประเมินต่าง ๆ ทำให้ผู้บริจาคไตที่ยังทำงานอยู่ต้องหยุดงานหรือขาดงานหลายครั้งทำให้ขายรายได้ ซึ่งเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในประเทศไทย

2.2 สุขภาพของผู้บริจาคไม่เหมาะสม

ประเทศไทยที่ไม่มีสวัสดิการตรวจสุขภาพประจำปีให้แก่ประชากร และประชากรไม่ตระหนักถึงความสำคัญของการตรวจสุขภาพ ทำให้หลายครั้งมีการตรวจพบโรคตอนประเมินเพื่อเป็นผู้บริจาคไต จนมีความล่าช้าในการแก้ไข หรืออาจส่งผลให้ไม่สามารถเป็นผู้บริจาคไตได้ ส่วนกรณีตรวจพบความไม่เข้ากันของผู้บริจาคและผู้รับ ต้องรีบดำเนินการแก้ไขให้ลุล่วง หากไม่สำเร็จต้องพิจารณาหาผู้บริจาคไตรายใหม่ โดยเป็นการปรึกษาร่วมกันระหว่างทีมสหวิชาชีพ ผู้บริจาคไต และผู้รับไตทุกครั้ง เพื่อให้ผู้ป่วยได้มีส่วนร่วมในการตัดสินใจ²²

2.3 ผู้บริจาคมีความกังวลเกี่ยวกับความปลอดภัยหลังการบริจาคไต

หลังจากบริจาคไตพบว่า ผู้บริจาคจะมีอัตราการกรองของไตลดลง ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับอายุของผู้บริจาคไตที่จะมี renal reserve capacity ลดลงเมื่ออายุมากขึ้น และอัตราการกรองของไตเดิมก่อนการบริจาคไต⁴² โดยผู้บริจาคไตจะมีอัตราการกรองของไตลดลงได้ตั้งแต่ 1 สปีดท์หลังการผ่าตัด ต่อมาร่างกายจะปรับตัวให้ไตที่เหลืออยู่มีเพิ่มอัตราการกรองมากขึ้นเล็กน้อย⁴³ และจากกระบวนการปรับตัวดังกล่าวจะทำให้ความดันภายในโกลเมอรูลัสมากขึ้น มีการบาดเจ็บของไตตามมา ส่งผลให้เกิดพังผืดภายในไต เกิด secondary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) เกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะ นำไปสู่โรคไตเรื้อรังได้⁴⁴ อัตราการกรองของโกลเมอรูลัสเดือนที่ 6 หลังการปลูกถ่ายไตสามารถใช้ทำนายโอกาสการเกิด ESKD ได้โดยอัตราการกรองที่น้อยลงทุก ๆ 10 มล./นาที/1.73 ตรม. จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด ESKD ร้อยละ 28 (adjusted HR 1.28, 95%CI 1.06-1.54, $p = 0.009$)⁴⁵ แต่อย่างไรก็ตามไม่ได้ส่งผลต่อคุณภาพชีวิต⁴⁶

จากการรวบรวมประสบการณ์ 37 ปีในการปลูกถ่ายไตในโรงพยาบาลศิริราชของ Premasathian N และคณะ เมื่อติดตามผู้บริจาคมีชีวิตตั้งแต่ปี พ.ศ. 2546 ไม่พบผู้บริจาคที่ต้องได้รับการบำบัดรักษาทดแทนไต⁴⁷ การศึกษาของ Garg และคณะศึกษาหญิงที่บริจาคไตในประเทศแคนาดา พบอัตราการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์หรือครรภ์เป็นพิษเพิ่มขึ้น 2.4 เท่า (OR 2.4, 95%CI 1.2-5.1, $p = 0.01$) โดยเฉพาะในผู้บริจาคที่อายุมากกว่า 32 ปี ความเสี่ยงต่อภาวะความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์พบสูงขึ้น 2.5 เท่า และความเสี่ยงต่อการเกิดครรภ์เป็นพิษสูงขึ้น 2.4 เท่า เมื่อเทียบกับประชากรหญิงตั้งครรภ์ทั่วไป การศึกษาอื่นไม่พบความแตกต่างระหว่างทั้งสองกลุ่มในด้านการคลอดก่อนกำหนดหรือภาวะเด็กน้ำหนักตัวน้อยตั้งแต่เกิด⁴⁸

แต่อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิณในปี พ.ศ.2561 ของ Linda และคณะ รวบรวมงานวิจัย 52 เรื่อง รวบรวมผู้บริจาคไตมีชีวิตได้จำนวน 118,426 ราย พบว่าผู้บริจาคไตมีชีวิตมีอัตราการกรองของไตที่ต่ำลง มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคไตเรื้อรังที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตสูงกว่าประชากรทั่วไป 8.83 เท่า (RR 8.83, 95% CI 1.02-20.93) และโอกาสเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษสูงกว่าประชากรทั่วไป 2.12 เท่า (RR 2.12, 95%CI 1.06-4.27) ทั้งนี้ไม่มีงานวิจัยชิ้นใดที่กล่าวว่าการบริจาคไตทำให้มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ^{8, 49}

ในประเทศไทยยังมีประชากรส่วนหนึ่งมีความเชื่อว่าหลังจากบริจาคไตจะมีสุขภาพที่แย่ลง ไม่แข็งแรง ซึ่งความเชื่อดังกล่าวไม่เป็นความจริง อาจมีแนวทางแก้ปัญหาโดยการให้ความรู้เกี่ยวกับการบริจาคอวัยวะกับประชาชนมากขึ้น โดยอาจจัดโครงการอบรม

ให้แก่ผู้ที่สนใจบริจาคอวัยวะดังเช่นในหลาย ๆ ประเทศ⁵⁰⁻⁵²

3. ปัจจัยด้านแพทย์

3.1 แพทย์ขาดความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการปลูกถ่ายไตก่อนบำบัดทดแทนไต

มีการสำรวจการเข้ารับบริการทางสาธารณสุขของประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2561 พบผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะที่ 4-5 ร้อยละ 92 เข้ารับการรักษาที่สถานพยาบาลใกล้บ้านที่เป็นเพียงโรงพยาบาลระดับปฐมภูมิ³⁴ เนื่องจากความสะดวกในการเดินทาง ปัญหาค่าใช้จ่ายในการเดินทาง ค่าที่พักอาศัยหรือค่าอุปโภคบริโภคแต่ละวันหากต้องมาพบแพทย์ในโรงพยาบาลระดับทุติยภูมิ หรือตติยภูมิ ทำให้เข้าถึงอายุรแพทย์โรคไตได้น้อยกว่าที่ควร จึงทำให้เข้าถึงการส่งต่อเพื่อรับการปลูกถ่ายไตจากอายุรแพทย์โรคไตผู้เชี่ยวชาญด้านการปลูกถ่ายไตได้น้อยลงอีก³⁸ ทั้งนี้แพทย์ที่เป็นผู้ดูแลเบื้องต้นหรือแม้แต่อายุรแพทย์โรคไตเอง ไม่ได้ให้ข้อมูลเกี่ยวกับ PKT ให้ผู้ป่วยได้รับทราบก่อนเริ่มการบำบัดทดแทนไต³³ มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้ปลูกถ่ายไตหลังบำบัดทดแทนไตมากกว่าร้อยละ 60 ตรวจติดตามกับอายุรแพทย์โรคไตมานานกว่า 6 เดือนก่อนปลูกถ่ายไต และยังคงพบผู้ป่วยที่ถูกแพทย์ส่งต่อเพื่อประเมินรับการปลูกถ่ายไตก่อนบำบัดทดแทนไตเพียงร้อยละ 45⁵³ เมื่อแพทย์ขาดความตระหนักถึงแนวทางการรักษาในปัจจุบัน จึงทำให้อัตรา PKT จึงยังไม่ประสบผลสำเร็จตามเป้าหมายของแต่ละประเทศนั่นเอง³⁴

3.2 ขาดแคลนคลินิกก่อนการปลูกถ่ายไต (pre-kidney transplantation clinic)

เนื่องจากการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคมีชีวิตก่อนบำบัดทดแทนไตมีระยะเวลาในการเตรียมผู้ป่วยและผู้บริจาคไตค่อนข้างจำกัด ต้องอาศัยการทำงานของทีมสหวิชาชีพที่ดูแลผู้ป่วย ทั้งจากคลินิกโรคไตเรื้อรัง คลินิกอายุรแพทย์โรคไต รวมไปถึงคลินิกของศัลยแพทย์ระบบทางเดินปัสสาวะ หากการประสานงานไม่ชัดเจนหรือไม่ต่อเนื่อง ไม่สามารถจัดตั้งเป็นคลินิกก่อนการปลูกถ่ายไตได้ อาจทำให้การเตรียมผู้รับไตและผู้บริจาคไตล่าช้ากว่ากำหนดได้³³ ในประเทศไทยมีพยาบาลผู้เชี่ยวชาญที่ดูแลเฉพาะผู้ป่วยก่อนการปลูกถ่ายไตยังไม่เพียงพอ พยาบาลที่ดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมักต้องดูแลผู้ป่วยฟอกเลือดและล้างไตทางช่องท้องด้วย ทำให้มีเวลาจำกัด ยกเว้นในโรงพยาบาลตติยภูมิที่มีพยาบาลประสานงานเฉพาะทาง

4. ปัจจัยด้านผู้จัดทำบริการ (service provider)

หากภาครัฐบาลและภาคเอกชนที่เป็นผู้จัดทำบริการยังไม่เห็นความสำคัญของการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคมีชีวิตก่อนการบำบัดทดแทนไต อาจทำให้สิทธิการรักษาไม่ครอบคลุมการปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยจึงมีโอกาสเข้าถึงการรักษาที่เหมาะสมได้ลดลง และหากระบบเบิกจ่ายไม่สามารถเบิกจ่ายได้ตามค่าใช้จ่ายจริงก็อาจเป็นสาเหตุให้ทีมผู้ให้บริการมีความท้อใจในการทำงานได้⁵⁴ ในประเทศไทย

สามารถเบิกจ่ายได้ทุกกองทุน แต่ในบางสิทธิการรักษา เช่น สิทธิประกันสังคมจะต้องมีการดำเนินการผ่านคณะกรรมการกลางก่อน ซึ่งเป็นขั้นตอนที่ใช้เวลานานเป็นหลักเดือน ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ปลูกถ่ายไตไม่ทันก่อนเริ่มล้างไต หรือสิทธิรัฐวิสาหกิจที่ผู้ป่วยต้องจ่ายค่าตรวจเพิ่มเติมและค่าผ่าตัดของผู้บริจาคไตเอง การเบิกจ่ายที่สำคัญอันหนึ่ง คือ ค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อประเมินผู้บริจาคไตหลังการผ่าตัดตามข้อกำหนดของแต่ละโรงพยาบาล

เดิมการล้างไตทางหน้าท้องเป็นวิธีบำบัดทดแทนไตวิธีหลักของประเทศไทยตาม PD-first policy ที่เป็นนโยบายของกระทรวงสาธารณสุขตั้งแต่ปี พ.ศ. 2551 ซึ่งเป็นวิธีที่ผู้ป่วยสามารถทำได้เองที่บ้าน และค่าใช้จ่ายไม่สูง เหมาะสมกับสภาพเศรษฐกิจของประเทศไทยขณะนั้น⁵⁵ แต่เมื่อวันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2565 ประเทศไทยปรับนโยบายการบำบัดทดแทนไตทั้ง 3 วิธีให้สามารถเข้าถึงได้ทุกสิทธิการรักษา คือ สิทธิการรักษาประกันสุขภาพถ้วนหน้า สิทธิประกันสังคม และสิทธิเบิกจ่ายตรง โดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย และมูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทยมีแผนเริ่มโครงการปลูกถ่ายไตถวายเป็นพระราชกุศล 100 ปีประสูติ สมเด็จพระพี่นางเธอ เจ้าฟ้ากัลยาณิวัฒนา กรมหลวงนราธิวาสราชนครินทร์ ในวันที่ 6 พฤษภาคม พ.ศ. 2566 นี้เป็นการเพิ่มจำนวนการปลูกถ่ายไตให้กับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้อีกทางหนึ่ง

บทสรุป

การปลูกถ่ายไตก่อนการฟอกเลือดหรือล้างไตทางช่องท้องเป็นวิธีการบำบัดทดแทนไตที่ดีที่สุดขณะนี้ จากหลักฐานในปัจจุบันจึงมีการผลักดันให้เพิ่มการปลูกถ่ายไตวิธีนี้ให้มากขึ้นในแต่ละประเทศ ทั้งนี้เพื่อรองรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตที่มากขึ้น และเพื่อให้เกิดความคุ้มค่าสูงสุดของแต่ละประเทศจึงต้องกำหนดนโยบายเพื่อเพิ่มความเข้าถึงการปลูกถ่ายไตวิธีนี้โดยเร่งด่วน การปลูกถ่ายไตวิธีนี้ควรเริ่มประเมินผู้ป่วยตั้งแต่มื้อดื่มน้ำกรองของโกลเมอรูลัสน้อยกว่า 30 มล./นาที่/ 1.73 ตรม. และทำการปลูกถ่ายเมื่ออัตราการกรองลดลงที่น้อยกว่า 10 มล./นาที่/ 1.73 ตรม. ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ หรือน้อยกว่า 15 มล./นาที่/ 1.73 ตรม. ในผู้ป่วยเด็ก ทั้งนี้ควรประเมินผู้รับไตและผู้บริจาคไตให้ครบถ้วนเหมาะสมในเวลาที่เหมาะสมที่สุด

อุปสรรคสำคัญที่นำไปสู่ความล้มเหลวของการปลูกถ่ายไตก่อนล้างไต คือ การส่งต่อผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเพื่อประเมินความเหมาะสมในการปลูกถ่ายไตช้าเกินไป^{35, 54} เนื่องจากแพทย์และเจ้าหน้าที่ผู้เกี่ยวข้องประเมินผู้ป่วยได้ไม่เหมาะสม ไม่ต่อเนื่อง และ/หรือตระหนักถึงความสำคัญของการปลูกถ่ายไตวิธีนี้น้อย³⁴ รวมไปถึงผู้ป่วยเองไม่ทราบว่าสามารถปลูกถ่ายไตได้ก่อนการบำบัดทดแทนไต³⁸ ซึ่งอุปสรรคเหล่านี้สามารถแก้ไขได้ด้วยการสร้างความตระหนักของแพทย์และเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง เพิ่มขั้นตอนการอธิบายหรือ

ถ่ายทอดความรู้ความเข้าใจเรื่องการปลูกถ่ายไตก่อนล้างไตให้สังคม
รับทราบมากขึ้นนั่นเอง

เอกสารอ้างอิง

- Kanjanabuch T, Takkavatakarn K. Global Dialysis Perspective: Thailand. *Kidney360*. 2020;1(7):671-5.
- Ong-Ajyooth L, Vareesangthip K, Khonputsa P, Aekplakorn W. Prevalence of chronic kidney disease in Thai adults: a national health survey. *BMC Nephrol*. 2009;10:35.
- Ingsathit A, Thakkestian 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*. 2010;25(5):1567-75.
- สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. ข้อมูลการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทย พ.ศ.2563. Available from: <https://www.nephrothai.org/wp-content/uploads/2022/06/Final-TRT-report-2020.pdf>.
- Thailand TMC. ข้อบังคับแพทยสภาว่าด้วยการรักษาจริยธรรมแห่งวิชาชีพเวชกรรม พ.ศ. ๒๕๔๙. 2549:7.
- Amaral S, Sayed BA, Kutner N, Patzer RE. Preemptive kidney transplantation is associated with survival benefits among pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2016;90(5):1100-8.
- Milton CA, Russ GR, McDonald SP. Pre-emptive renal transplantation from living donors in Australia: effect on allograft and patient survival. *Nephrology (Carlton)*. 2008;13(6):535-40.
- O'Keefe LM, Ramond A, Oliver-Williams C, Willeit P, Paige E, Trotter P, et al. Mid- and Long-Term Health Risks in Living Kidney Donors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018;168(4):276-84.
- Asderakis A, Augustine T, Dyer P, Short C, Campbell B, Parrott NR, et al. Pre-emptive kidney transplantation: the attractive alternative. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(7):1799-803.
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341(23):1725-30.
- Yoo SW, Kwon OJ, Kang CM. Preemptive living-donor renal transplantation: outcome and clinical advantages. *Transplant Proc*. 2009;41(1):117-20.
- Phongphithakchai A, Phisalprapa P, Kositamongkol C, Premasathian N, Larpparisuth N, Skulratanasak P, et al. Preemptive Living-Related Kidney Transplantation Is a Cost-Saving Strategy Compared With Post-dialysis Kidney Transplantation in Thailand. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:869535.
- United States Renal Data System. 2022 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2022.
- Pearson J, Turenne M, Leichtman A. The Executive Order on Kidney Care: An Opportunity to Improve Outcomes for Individuals With Kidney Disease. *Kidney Int Rep*. 2019;4(11):1519-22.
- สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย. รายงานข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะ ประจำปี พ.ศ. 2564. ปรีนท์แอนด์มอร์2564.
- Meier-Kriesche H-U, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: A Paired Donor Kidney Analysis: 1. Transplantation. 2002;74(10):1377-81.
- Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, Wang Z, Baird B, Barenbaum L, et al. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(1):167-75.
- Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(5):1358-64.
- Morales E, Gutierrez E, Hernandez A, Rojas-Rivera J, Gonzalez E, Hernandez E, et al. Preemptive kidney transplantation in elderly recipients with kidneys discarded of very old donors: A good alternative. *Nefrologia*. 2015;35(3):246-55.
- Friedewald JJ, Reese PP. The kidney-first initiative: what is the current status of preemptive transplantation? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012;19(4):252-6.
- Abramowicz D, Cochat P, Claas FHJ, Heemann U, Pascual J, Dudley C, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;30(11):1790-7.
- Andrews P, Baker R, Ball S, Bramham K, Brown T, Burnapp L, et al. Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation Fourth Edition. 2018.
- Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation

- and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2020;104(4S1 Suppl 1):S11-S103.
24. Rana Magar R, Knight S, Stojanovic J, Marks SD, Lafranca JA, Turner S, et al. Is Preemptive Kidney Transplantation Associated With Improved Outcomes when Compared to Non-preemptive Kidney Transplantation in Children? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transpl Int*. 2022;35: 10315.
 25. Lim JH, Jeon Y, Lee SH, Lee YH, Lee JP, Yang J, et al. Declining trend of preemptive kidney transplantation and impact of pretransplant dialysis: a Korean nationwide prospective cohort study. *Transpl Int*. 2021;34(12):2769-80.
 26. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Dialysis prior to living donor kidney transplantation and rates of acute rejection. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(1):172-7.
 27. Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT, Roux-Lombard P, Zingraff J, Moynot A, et al. Balance between IL-1 beta, TNF-alpha, and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T cells, B cells, and monocytes. *J Immunol*. 1995;154(2):882-92.
 28. Sester U, Sester M, Hauk M, Kaul H, Kohler H, Girndt M. T-cell activation follows Th1 rather than Th2 pattern in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(8): 1217-23.
 29. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med*. 2001;344(10): 726-31.
 30. Dean P, Stegall M. The Cost Savings of Preemptive Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17.
 31. Ferrari P. Nurturing the benefits of pre-emptive kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(5):681-2.
 32. Grams ME, Massie AB, Coresh J, Segev DL. Trends in the timing of pre-emptive kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(9):1615-20.
 33. Alsharani M, Basonbul F, Yohanna S. Low Rates of Preemptive Kidney Transplantation: A Root Cause Analysis to Identify Opportunities for Improvement. *J Clin Med Res*. 2021; 13(1):1-8.
 34. Cass A, Cunningham J, Snelling P, Ayanian JZ. Late referral to a nephrologist reduces access to renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(5):1043-9.
 35. Jay CL, Dean PG, Helmick RA, Stegall MD. Reassessing Preemptive Kidney Transplantation in the United States: Are We Making Progress? *Transplantation*. 2016;100(5):1120-7.
 36. Weng FL, Morgievlch MM, Kandula P. The Evaluation of Living Kidney Donors: How Long Is Too Long? *Am J Kidney Dis*. 2018;72(4):472-4.
 37. Habbous S, Arnold J, Begen MA, Boudville N, Cooper M, Dipchand C, et al. Duration of Living Kidney Transplant Donor Evaluations: Findings From 2 Multicenter Cohort Studies. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(4):483-98.
 38. Coorey GM, Paykin C, Singleton-Driscoll LC, Gaston RS. Barriers to preemptive kidney transplantation. *Am J Nurs*. 2009;109(11):28-37
 39. Epstein AM, Ayanian JZ, Keogh JH, Noonan SJ, Armistead N, Cleary PD, et al. Racial disparities in access to renal transplantation--clinically appropriate or due to underuse or overuse? *N Engl J Med*. 2000;343(21):1537-44
 40. Reese PP, Mohan S, King KL, Williams WW, Potluri VS, Harhay MN, et al. Racial disparities in preemptive waitlisting and deceased donor kidney transplantation: Ethics and solutions. *Am J Transplant*. 2021;21(3):958-67.
 41. Francis A, Didsbury M, Lim WH, Kim S, White S, Craig JC, et al. The impact of socioeconomic status and geographic remoteness on access to pre-emptive kidney transplantation and transplant outcomes among children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(6):1011-9.
 42. Poggio ED, Braun WE, Davis C. The science of Stewardship: due diligence for kidney donors and kidney function in living kidney donation--evaluation, determinants, and implications for outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(10): 1677-84.
 43. Kasiske BL, Anderson-Haag T, Israni AK, Kalil RS, Kimmel PL, Kraus ES, et al. A prospective controlled study of living kidney donors: three-year follow-up. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(1):114-24.
 44. Tantisattamo E, Dafoe DC, Reddy UG, Ichii H, Rhee CM, Streja E, et al. Current Management of Patients With Acquired Solitary Kidney. *Kidney Int Rep*. 2019;4(9):1205-18.
 45. Massie AB, Holscher CM, Henderson ML, Fahmy LM, Thomas AG, Al Ammary F, et al. Association of Early Postdonation Renal Function With Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease in

- Living Kidney Donors. *JAMA Surg.* 2020;155(3):e195472.
46. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H, et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med.* 2009;360(5):459-69.
47. Premasathian N, Vongwiwatana A, Taweemonkongsap T, Amornvesukit T, Limsrichamrern S, Jitpraphai S, et al. The 37-year kidney transplantation experience at Siriraj Hospital. *Clin Transpl.* 2010:141-8.
48. Garg AX, Nevis IF, McArthur E, Sontrop JM, Koval JJ, Lam NN, et al. Gestational hypertension and preeclampsia in living kidney donors. *N Engl J Med.* 2015;372(2):124-33.
49. Pippas M, Skinner L, Noordzij M, Reisaeter AV, Abramowicz D, Stel VS, et al. Pregnancy after living kidney donation, a systematic review of the available evidence, and a review of the current guidance. *Am J Transplant.* 2022;22(10):2360-80.
50. Weng FL, Brown DR, Peipert JD, Holland B, Waterman AD. Protocol of a cluster randomized trial of an educational intervention to increase knowledge of living donor kidney transplant among potential transplant candidates. *BMC Nephrol.* 2013;14(1):256.
51. Bailey PK, Caskey FJ, MacNeill S, Ashford R, Pryce L, Kayler L, et al. Investigating strategies to improve AccesS to Kidney transplantation (the ASK trial): a protocol for a feasibility randomised controlled trial with parallel process evaluation. *Pilot Feasibility Stud.* 2023;9(1):13.
52. Redeker S, Massey EK, Boonstra C, van Busschbach JJ, Timman R, Brulez HFH, et al. Implementation of the kidney team at home intervention: Evaluating generalizability, implementation process, and effects. *Transpl Int.* 2021;34(11):2317-28.
53. Weng FL, Mange KC. A comparison of persons who present for preemptive and nonpreemptive kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(5):1050-7.
54. Fishbane S, Nair V. Opportunities for Increasing the Rate of Preemptive Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(8):1280-2.
55. Chuengsaman P, Kasemsup V. PD First Policy: Thailand's Response to the Challenge of Meeting the Needs of Patients With End-Stage Renal Disease. *Semin Nephrol.* 2017;37(3): 287-95.

Renovascular Hypertension

Panhathai Kasempin, Surasak Kantachuvesiri

Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Currently, the evaluation of treatment for hypertension due to abnormal renal artery conditions involves a multidisciplinary medical team, including nephrologists, cardiologists, radiologists, and vascular surgeons. This is because patients with hypertension caused by abnormal renal arteries often exhibit a variety of symptoms, which can lead to cardiovascular complications, resulting in increased morbidity and potentially higher mortality rates. From the past to the present, there have been randomized controlled trials comparing the treatment of hypertension due to abnormal renal arteries using medication versus angioplasty with stent placement. The results of these studies remain inconclusive due to significant limitations in each study. This review aims to compile information on the pathology, clinical symptoms, diagnostic criteria, and current treatment guidelines to provide physicians and researchers with a comprehensive understanding, enabling them to further study the topic or apply this knowledge in patient care.

Keyword: RAS; renal artery stenosis; CKD; kidney failure; chronic kidney disease

Corresponding author: Panhathai Kasempin

Email: minkpth@gmail.com

Received: 11 June 2024; **Revised:** 18 July 2024; **Accepted:** 29 July 2024



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ภาวะความดันโลหิตสูงจากเส้นเลือดแดงที่ไปเลี้ยงไตมีความผิดปกติ

ปานหทัย เกษมพิน, สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันการประเมินการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงจากเส้นเลือดแดงที่ไปเลี้ยงไตผิดปกติประกอบด้วยทีมแพทย์หลากหลายด้าน ไม่ว่าจะเป็นอายุรแพทย์โรคไต อายุรแพทย์โรคหัวใจ รังสีแพทย์ รวมไปถึงศัลยแพทย์หลอดเลือด เนื่องจากผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงจากเส้นเลือดแดงที่ไปเลี้ยงไตผิดปกติ มักจะมีการแสดงที่หลากหลาย และสามารถทำให้เกิดโรคแทรกซ้อนทางโรคหลอดเลือดและโรคหัวใจตามมาได้ ส่งผลให้เกิดความเจ็บป่วยและอาจทำให้อัตราการตายในผู้ป่วยเพิ่มขึ้น จากอดีตจนถึงปัจจุบันมีการศึกษาทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมที่เปรียบเทียบการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงจากเส้นเลือดแดงที่ไปเลี้ยงไตผิดปกติ โดยการใช้ยาเทียบกับการผ่าตัดการถ่างขยายหลอดเลือดร่วมกับการใส่ขดลวด ผลของการศึกษาที่ออกมาได้ข้อสรุปที่ไม่ชัดเจน เนื่องจากมีข้อจำกัดของแต่ละการศึกษาค่อนข้างมาก บทวิจารณ์นี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อต้องการรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับพยาธิสภาพการเกิดโรค อาการแสดงทางคลินิก เกณฑ์ในการวินิจฉัยโรค และข้อสรุปแนวทางการรักษาในปัจจุบัน เพื่อให้แพทย์และผู้ที่ต้องการศึกษาข้อมูลนำไปศึกษาต่อยอดหรือ ได้นำความรู้ไปดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

คำสำคัญ: หลอดเลือดไตตีบ; โรคไตเรื้อรัง; ไตวาย; ไตเสื่อม; ความดันสูง

บทนำ

คำนิยามของภาวะความดันโลหิตสูงจากเส้นเลือดแดงที่ไปเลี้ยงไตผิดปกติ (renovascular hypertension) จากตำราและแนวปฏิบัติทางคลินิกมีหลากหลายนิยาม ได้แก่ กลุ่มอาการที่มีการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตทั้งความดันซิสโตลิก และ/หรือความดันไดแอสโตลิก ซึ่งเกิดจากภาวะต่าง ๆ ที่ทำให้มีการลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงไต¹ หรือเป็นอาการแสดงของกลุ่มโรคที่เกิดจากการความผิดปกติของหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงไต (renal artery disease) ทำให้มีการลดลงของความดันเลือดที่ไปเลี้ยงไต (renal perfusion pressure) ทำให้เกิดการขาดเลือด และการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อไต จนอาจจะนำไปสู่ภาวะไตขาดเลือด (ischemic nephropathy)² Renal artery stenosis พบได้มากถึงร้อยละ 5 ของกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงชนิดทราบสาเหตุ (secondary hypertension) โดยที่ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 20 มีภาวะโรคความดันโลหิตสูงที่ดื้อต่อการรักษา (resistant hypertension) ซึ่งนิยามคือ การควบคุม

ความดันโลหิตไม่ได้ตามเป้าหมายแม้ผู้ป่วยจะได้รับยาความคุมความดันอย่างน้อย 3 ชนิดรวมทั้งยาขับปัสสาวะ หรือผู้ป่วยที่สามารถควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายโดยใช้ยาลดความดันอย่างน้อย 4 ชนิด³ และประมาณร้อยละ 0.6 ถึง 3 มีระดับของความดันโลหิตอยู่ในเกณฑ์ความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง

พยาธิสภาพการเกิดโรค

ไตเป็นอวัยวะหนึ่งที่ควบคุมความดันโลหิตของร่างกาย ผ่านระบบฮอร์โมน Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) ซึ่งเมื่อแรงดันเลือดที่ไปเลี้ยงไต (renal perfusion pressure) ลดลง จะเกิดการกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมน renin จากบริเวณ juxtaglomerular cells ให้เปลี่ยน angiotensinogen ที่สร้างจากตับให้เป็น angiotensin I และ angiotensin converting enzyme ที่หลั่งจากปอด จะเปลี่ยนจาก angiotensin I เป็น angiotensin II ซึ่ง angiotensin II เป็นฮอร์โมนสำคัญที่กระตุ้นการบีบตัวของ

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ปานหทัย เกษมพิน

อีเมล: minkpth@gmail.com

รับบทความ: 11 มิถุนายน 2567; ปรับปรุงแก้ไข: 18 กรกฎาคม 2567; รับผิดชอบ: 29 กรกฎาคม 2567



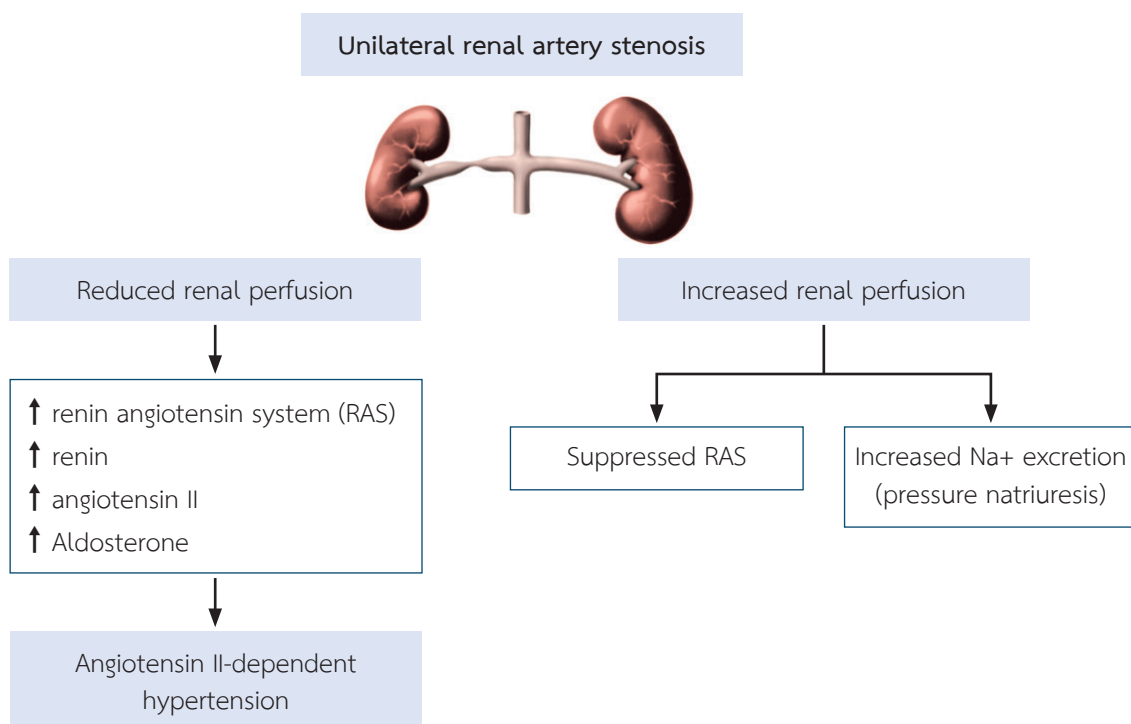
All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

หลอดเลือดทำให้หลอดเลือดหดตัว และกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมน aldosterone จากต่อมหมวกไตชั้นเมดัลลา ทำให้เกิดการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก ทำให้เกิดการเก็บเกลือและน้ำบริเวณท่อไตส่วนต้น อีกทั้งฮอร์โมน aldosterone ยังกระตุ้นให้มีการเก็บโซเดียมบริเวณท่อไตส่วนปลายอีกด้วย ซึ่งโดยภาพรวมทั้งหมดจะทำให้ความดันโลหิตในร่างกายสูงขึ้น

ในปี ค.ศ. 1934 Goldblatt⁴ ได้ทำการทดลองขึ้นมา 2 แบบจำลอง เพื่ออธิบายพยาธิสภาพของการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงในโรคหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงไตผิดปกติ

1. แบบจำลอง 2 kidneys 1 clip⁵ (รูปที่ 1) พบได้ในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงไตข้างเดียว คือ แบบจำลองที่นำ clip หนีบ

หลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงไตข้างหนึ่ง โดยที่หลอดเลือดแดงอีกข้างยังสามารถไปเลี้ยงไตได้ตามปกติ โดยอธิบายกลไกการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงจากแบบจำลองนี้ได้ว่า เมื่อเกิดการ clip หลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงไตข้างหนึ่ง จะทำให้ renal perfusion ลดลง ทำให้เกิดการกระตุ้น RAAS ในไตข้างที่มีการหนีบของหลอดเลือดแดง ส่วนไตข้างที่มีเลือดไปเลี้ยงปกติจะกดการกระตุ้น RAAS ทำให้เพิ่มการขับโซเดียมออกทางปัสสาวะเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นในแบบจำลอง 2 kidneys 1 clip สาเหตุของภาวะความดันโลหิตสูงจึงเกิดจากฮอร์โมน angiotensin II ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่ทำให้เกิดจากหดตัวของหลอดเลือดทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นเป็นหลัก

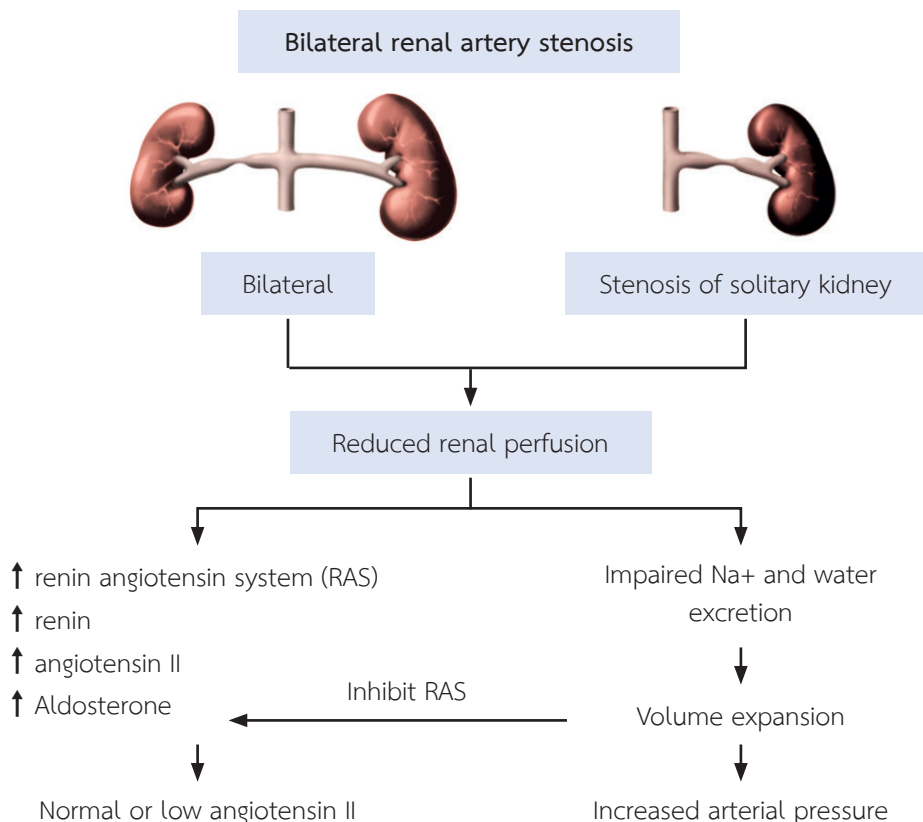


รูปที่ 1 รูปแบบจำลอง 2 kidneys 1 clip

ดัดแปลงมาจาก Yu AC, Glen; Luyckx, Valerie; Marsden, Philip; Skorecki, Karl; Taal, Maarten (2019). Brenner and Rector's The Kidney. 11th Edition ed.

2. แบบจำลอง 1 kidney 1 clip⁵ (รูปที่ 2) พบได้ในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงไปเลี้ยงไตข้างเดียว หรือการตีบของหลอดเลือดไปเลี้ยงไตในกรณีที่ผู้ป่วยมีไตทำงานได้ข้างเดียว คือ แบบจำลองที่นำ clip ไปหนีบหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงไตข้างเดียว หรือนำไปหนีบหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงไตในคนที่ไตเพียงข้างเดียว โดยอธิบายกลไกการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงจากเมื่อมีการลดลงของ renal perfusion จะมีการกระตุ้น RAAS แต่เนื่องจากไตไม่สามารถ

ขับโซเดียมและน้ำออกจากร่างกายได้จากการลดลงของเลือดไปเลี้ยงที่ไต จึงเกิดภาวะน้ำเกิน (volume expansion) ซึ่งจะไปกด RAAS ทำให้ระดับของ angiotensin II อยู่ในระดับที่ต่ำหรือปกติ ดังนั้นจึงสรุปว่าในแบบจำลอง 1 kidneys 1 clip สาเหตุของภาวะความดันโลหิตสูงจึงเกิดจากภาวะน้ำเกิน (volume expansion) จนทำให้เพิ่มความดันในหลอดเลือดเป็นหลัก



รูปที่ 2 แบบจำลอง 1 kidney 1 clip

ดัดแปลงมาจาก Yu AC, Glen; Luyckx, Valerie; Marsden, Philip; Skorecki, Karl; Taal, Maarten (2019). Brenner and Rector's The Kidney. 11th Edition ed.

อาการและอาการแสดง

อาจไม่แสดงอาการใด ๆ แต่ตรวจพบได้โดยบังเอิญจากตรวจทางรังสี หรือมีภาวะความดันโลหิตสูงระดับรุนแรง อาจพบภาวะกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาตัวร่วมด้วย อาจพบร่วมกับโรคหลอดเลือดสมอง โรคหลอดเลือดหัวใจ ภาวะน้ำท่วมปอด ภาวะไตเสื่อมเรื้อรัง จนถึงไตเสื่อมระยะสุดท้าย

นอกจากนี้ยังมีกลุ่มอาการที่อาจทำให้สงสัยภาวะความดันโลหิตสูงจากเส้นเลือดแดงไปเลี้ยงที่ไตผิดปกติ ตัวอย่าง เช่น เริ่มมีภาวะความดันโลหิตสูงตั้งแต่อายุน้อยกว่า 30 ปี เริ่มมีภาวะความดันโลหิตสูงรุนแรงหลังจากอายุ 55 ปี ซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะไตเสื่อมเรื้อรังและภาวะหัวใจล้มเหลว มีภาวะความดันโลหิตสูงที่ต้องการรักษา คือ การควบคุมความดันโลหิตไม่ได้ตามเป้าหมายแม้ผู้ป่วยจะได้รับยาความคุมความดันอย่างน้อย 3 ชนิดรวมทั้งยาขับปัสสาวะ หรือผู้ป่วยที่สามารถควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายโดยใช้ยาลดความดันอย่างน้อย 4 ชนิด มีภาวะความดันโลหิตสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว หรือมีการเสื่อมการทำงานของไตในผู้ป่วยที่ควบคุมความดันโลหิตอยู่ในเกณฑ์ดีมาตลอด มีภาวะไตวายเฉียบพลันในระหว่างที่รักษาภาวะความดันโลหิตสูง มีภาวะน้ำท่วมปอดเฉียบพลัน มีการเสื่อม

การทำงานของไตอย่างต่อเนื่อง มีการทำงานของไตที่ลดลงหลังจากได้ยากลุ่ม RAAS blockers ขนาดของไตทั้งสองข้างแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ หรือมีไตข้างใดข้างหนึ่งฝ่อโดยไม่ทราบสาเหตุ มีภาวะน้ำท่วมปอด หัวใจล้มเหลวที่ต้องการรักษา (refractory congestive cardiac failure) เป็นต้น

สาเหตุของการเกิดโรค

สาเหตุที่พบบ่อยที่สุด⁷ คือ โรคหลอดเลือดแดงแข็ง (Atherosclerosis) จากมีการศึกษาย้อนหลังในประเทศจีนของ Xiong Hong-Liang⁸ และคณะตั้งแต่ปีค.ศ. 1999-2016 พบว่าในผู้ป่วย 2,905 รายที่มี renal artery stenosis สาเหตุเกิดจาก atherosclerosis มากถึงร้อยละ 82 ความชุกของการเกิดโรคมักขึ้นตามอายุและปัจจัยเสี่ยงของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว ซึ่งมักเกี่ยวข้องกับภาวะความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง และการสูบบุหรี่ มักจะเกิดการตีบของหลอดเลือดไตทั้ง 2 ข้าง สาเหตุรองลงมา คือ fibromuscular dysplasia พบได้ร้อยละ 4 ของสาเหตุการเกิด renal artery stenosis คือ มีความผิดปกติบริเวณผนังหลอดเลือดแดงโดยไม่ทราบสาเหตุ มักเกิดความผิดปกติขึ้นที่หลอดเลือด renal arteries

และ carotid arteries สามารถเกิดขึ้นได้แบบ sporadic หรือถ่ายทอดทางพันธุกรรม (autosomal dominant) แบ่งได้เป็น 3 subtypes ได้แก่ intimal, medial และ perimedial โดยจากการบันทึกภาพทางรังสีหลอดเลือดจะเห็นลักษณะ string-of-beads ใน medial subtype

นอกจากนี้ยังพบสาเหตุที่มาจากภาวะ arteritis เช่น Takayasu arteritis, Polyarteritis nodosa, Kawasaki disease จากการศึกษาย้อนหลังในประเทศจีนของ Xiong Hong-Liang และคณะ⁹ พบว่า Takayasu arteritis เป็นสาเหตุของ renal artery stenosis ประมาณร้อยละ 11 เกิดจากการอักเสบแบบ granulomatous ของหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ มีอาการเรื้อรังและสามารถกลับเป็นซ้ำใหม่ได้เป็นระยะ มักพบในผู้หญิงอายุน้อย มีการอักเสบของ renal arteries ร่วมด้วยประมาณร้อยละ 40-60 พบได้บริเวณหลอดเลือด renal artery ส่วนต้น และมักเกิดพยาธิสภาพเพียงข้างเดียว

ส่วนสาเหตุจากโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม มักพบในเด็ก เช่น Type 1 Neurofibromatosis, Tuberous sclerosis, Pseudoxanthoma elasticum, Ehlers-Danlos syndrome, Alagille syndrome, Marfan syndrome, William syndrome, Turner syndrome และสาเหตุอื่น ๆ ที่จากการเกิดอุบัติเหตุกับไต ส่งผลให้มี renal artery stenosis ได้แก่ การฉีกของผนังหลอดเลือดแดง (arterial dissection) การฉีกขาดของหลอดเลือดแดงใหญ่ (aortic dissection) ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดง (arterial embolus) หลอดเลือดเทียมบริเวณหลอดเลือดแดงใหญ่ (Aortic endograft) อุดตัน renal artery และสภาวะอื่นๆ ได้แก่ ภาวะการหดตัวของ renal artery จากยาในกลุ่มกระตุ้นประสาทซิมพาเทติก หรือการใช้สารประเภท ergot alkaloid ในทางที่ผิด หรือพบได้ในกรณีที่ renal artery ถูกกดเบียดจากด้านนอกหรือบริเวณใกล้เคียง

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยมีวิธีการต่าง ๆ ดังนี้

1. Anatomical study

- การตรวจด้วยคลื่นความถี่สูง (Duplex doppler ultrasonography)
- การตรวจหลอดเลือดด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Helical computed tomography angiography)
- การตรวจหลอดเลือดโดยการถ่ายภาพด้วยสนามแม่เหล็ก (Magnetic resonance angiography)
- การใช้สารทึบรังสีฉีดเข้าหลอดเลือดแดง renal artery (Renal angiography)

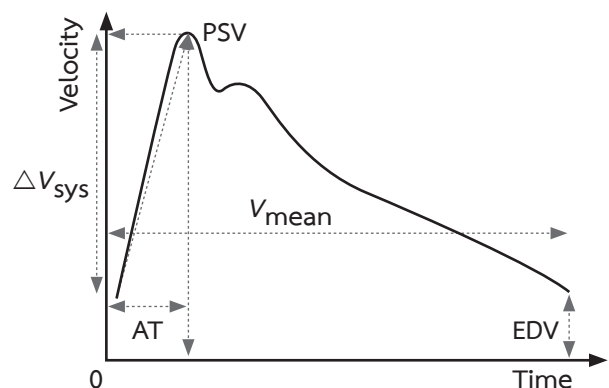
2. Functional study

- Captopril renogram
- Captopril stimulated plasma renin activity
- Renal vein renin levels

ส่วนใหญ่ในการวินิจฉัยภาวะ renal artery stenosis มักจะใช้ anatomical study ส่วน functional study มักไม่เป็นที่นิยมในเวชปฏิบัติ เนื่องจากมีขั้นตอนการตรวจที่ซับซ้อนและมีปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจเป็นตัวแปรที่ทำให้ได้ผลที่ไม่ถูกต้อง ในบทความนี้จะขอกล่าวถึงการตรวจวินิจฉัยที่นิยมนำมาใช้ในเวชปฏิบัติจริง ซึ่งได้แก่

การตรวจหลอดเลือดแดงด้วยคลื่นความถี่สูง (Duplex doppler ultrasonography)

เป็นการทดสอบที่มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 91-100 ความจำเพาะเจาะจง (specificity) ร้อยละ 82-91 ข้อดี คือ ราคาไม่แพง ไม่ลุกล้ำเข้าร่างกาย สามารถประเมินเนื้อเยื่อที่มีชีวิต (viability) ของไตได้ แต่มีข้อด้อยที่เป็นหลักการที่การแปลผลขึ้นอยู่กับผู้ทำหัตถการซึ่งอาจจะมีความผันแปรในแต่ละบุคคล และมีข้อจำกัดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีน้ำหนักเกินเกณฑ์ (รูปที่ 3 และตารางที่ 1)



รูปที่ 3 แสดง wave form จาก Duplex ultrasound

PSV (peak systolic velocity), AT (acceleration time), EDV (end-diastolic velocity)¹⁰

ดัดแปลงมาจาก Bardelli M, Veglio F, Arosio E, Cataliotti A, Valvo E, Morganti A. New intrarenal echo-Doppler velocimetric indices for the diagnosis of renal artery stenosis. *Kidney International*. 2006;69(3):580-7.

Resistive index (RI)	= $\frac{PSV - EDV}{PSV}$
Acceleration index (AI)	= $\frac{\text{Systolic upstroke}}{\text{Probe frequency}}$
Renal aortic ratio (RAR)	= $\frac{PSV \text{ renal artery}}{PSV \text{ aorta}}$

ตารางที่ 1 การวิเคราะห์ผล Velocity waveforms¹¹

Direct signs	Indirect signs
• PSV มากกว่า 180 เซนติเมตรต่อวินาที	• AT มากกว่า 0.07 วินาที
• RAR มากกว่า 3.5	• AI น้อยกว่า 3 เมตรต่อวินาที ²
• Lack of Doppler signal	• Δ RI (ซ้าย-ขวา) มากกว่าร้อยละ 5
• Color aliasing	• Tardus et parvus waveform
• Color bruit	

การตรวจหลอดเลือดด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Helical computed tomography angiography)

เป็นการทดสอบที่มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 98 ความจำเพาะเจาะจง (specificity) ร้อยละ 94 มีข้อดี คือ สามารถประเมิน in-stent stenosis ได้ มีความแม่นยำ และยังสามารถประเมินการตีบตันของหลอดเลือดบริเวณส่วนปลาย และ accessory arteries ได้ดีกว่าการตรวจหลอดเลือดโดยใช้การถ่ายภาพด้วยสนามแม่เหล็ก (Magnetic resonance angiography) แต่มีข้อจำกัด คือ สามารถทำให้เกิด contrast induced acute kidney injury ได้ และยังพบ artifact จาก calcification ทำให้การแปลผลอาจมีความเปี่ยงเบนจากความเป็นจริงได้

การตรวจหลอดเลือดโดยใช้การถ่ายภาพด้วยสนามแม่เหล็ก (Magnetic resonance angiography)

เป็นการทดสอบที่มีความไวร้อยละ 90-100 ความจำเพาะเจาะจงร้อยละ 92-97 ข้อดี คือ ไม่ต้องใช้สารทึบรังสี (contrast) มีความไวต่อภาวะ renal artery stenosis ดีแบบเฉียบพลัน แต่มีข้อจำกัด คือ ประเมิน stented vessels ได้ไม่ดี อาจจะประเมิน vessels ตีบแคบเกินความเป็นจริง ภาพถ่ายสามารถเกิด artifact ได้จากการเคลื่อนไหวหรือการหายใจ ความไวของการทดสอบถูกจำกัดในกรณีที่เป็หลอดเลือดส่วนกลางหรือส่วนปลาย และหลอดเลือดขนาดเล็กที่เป็น accessory vessels

การใช้สารทึบรังสีฉีดเข้าหลอดเลือดแดง (Catheter angiography)

เป็นการทดสอบที่มีความไว และความจำเพาะเจาะจงมากถึงร้อยละ 100 เป็นการตรวจวินิจฉัยมาตรฐานของภาวะหลอดเลือดแดงไปเลี้ยงไตตีบ ส่วนข้อด้อยคือเป็นหัตถการที่ต้องมีการกล้ำเข้าสู่ร่างกายและต้องใช้สารทึบรังสี

การรักษาในภาวะ atherosclerotic renovascular disease และ fibromuscular dysplasia

วัตถุประสงค์ของการรักษาเพื่อให้ความดันโลหิตควบคุมได้ตามเกณฑ์ เพื่อคงระดับรักษาการทำงานของไตให้คงที่ และเพื่อควบคุมระดับน้ำในร่างกายให้อยู่ในภาวะปกติ ลดโอกาสการเกิดภาวะน้ำท่วมปอดเฉียบพลัน (flash pulmonary edema) โดยแบ่งการรักษาออกเป็น 3 วิธีหลัก ได้แก่ การรักษาด้วยยา การควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และการทำ revascularization

การรักษาด้วยยา

Angiotensin-converting enzyme inhibitors หรือ angiotensin II receptor blockers (ACEI หรือ ARB)

จากการศึกษาแบบแบบย้อนหลังของ Losito Attilio และคณะ¹²ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี atherosclerotic renal vascular disease (ARVD) ทั้งหมดจำนวน 195 ราย มีผู้ป่วยได้รับการทำ revascularization จำนวน 136 ราย กลุ่มที่ได้รับยา ACEI จำนวน 62 ราย ซึ่งมีทั้งในกลุ่มคนไข้ที่ได้รับการทำ revascularization และไม่ได้รับการทำให้ revascularization จากการศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา ACEI มีอัตราการรอดชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา แม้ว่าจะได้รับการทำให้ revascularization หรือไม่ก็ตาม จากคำแนะนำของ European society of Cardiology เกี่ยวกับการวินิจฉัยและรักษาโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน ร่วมกับ European Society for Vascular Surgery ปี ค.ศ. 2019⁶ ในการรักษา renal artery stenosis แนะนำให้ใช้ ACEI หรือ ARB รักษาความดันโลหิตสูงในกรณีที่เป็หลอดเลือดแดงไปเลี้ยงไตตีบเพียงด้านเดียว (unilateral renal artery stenosis) ส่วนในกรณีที่เป็หลอดเลือดแดงตีบทั้งสองข้าง (bilateral renal artery stenosis) หรือหลอดเลือดตีบในกรณีที่ไตทำงานได้เพียงข้างเดียว (single functioning kidney) สามารถให้ได้ในผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ แต่ควรเฝ้าสังเกตการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด

Calcium channel blockers, beta-blockers และ diuretics

จากคำแนะนำของ European society of Cardiology เกี่ยวกับการวินิจฉัยและรักษาโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน ร่วมกับ European Society for Vascular Surgery ปี ค.ศ. 2019⁶ เกี่ยวกับการใช้ยาที่ใช้ในการรักษา renal artery stenosis สามารถใช้ calcium channel blockers, beta-blockers และ diuretics ในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงที่เกิดจากหลอดเลือดแดงไปเลี้ยงไตที่ผิดปกติ เกณฑ์ควบคุมความดันโลหิตในกลุ่มผู้ป่วยที่มี renal arterial disease จากข้อมูลยังไม่มีความแตกต่างในผู้ป่วยที่มีภาวะ renal artery stenosis ที่รุนแรงแนะนำให้ควบคุมระดับความดันให้สูงกว่าเกณฑ์ปกติ เนื่องจากต้องการแรงดันจากเลือดที่จะผ่านจุดตีบแคบไปยังไต

การควบคุมความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด

จากคำแนะนำของ European society of Cardiology เกี่ยวกับการวินิจฉัยและรักษาโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน ร่วมกับ European Society for Vascular Surgery (ESVS) ปี ค.ศ. 2019⁶ ได้แนะนำเกี่ยวกับ best medical therapy ในผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตันไว้ ได้แก่ แนะนำให้หยุดสูบบุหรี่ รับประทานอาหารเพื่อสุขภาพ และออกกำลังกายสม่ำเสมอ แนะนำยาลดไขมันกลุ่ม statins ในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดแดงอุดตันทุกคน แนะนำควบคุมระดับ LDL-cholesterol ให้ต่ำกว่า 70 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 จากค่าตั้งต้น (baseline) ที่อยู่ระหว่าง 70-135 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานร่วมด้วย แนะนำให้ควบคุมน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์อย่างเข้มงวด แนะนำให้ยา antiplatelet ในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดแดงอุดตันที่มีอาการทุกคน ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง ร่วมกับภาวะหลอดเลือดแดงอุดตันแนะนำให้คุมความดันโลหิตไม่เกิน 140/90 มิลลิเมตรปรอท แนะนำให้พิจารณาให้ยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARBs เป็นตัวแรกในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะหลอดเลือดแดงอุดตันร่วมกับภาวะความดันโลหิตสูง

การทำ Revascularization

จากการศึกษาทดลองแบบสุ่ม (randomized clinical trials) ในกลุ่มผู้ป่วย atherosclerotic renovascular disease เปรียบเทียบระหว่างการทำการ revascularization กับ การรักษาโดยใช้ยาเพียงอย่างเดียว (medical therapy alone) สรุปผลการศึกษาดังนี้ (ตารางที่ 2)

1. การศึกษาทดลองแบบสุ่ม (randomized clinical trials) ในปี ค.ศ. 2009 โดยกลุ่ม ASTRAL¹³ investigators ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย atherosclerotic renovascular disease จำนวน 806 ราย

เปรียบเทียบระหว่างการทำการหัตถการถ่างขยายหลอดเลือด ร่วมกับ การรักษาโดยใช้ยา และการรักษาโดยใช้ยาเพียงอย่างเดียว (medical therapy alone) ติดตามผลการรักษาเป็นระยะเวลา 5 ปี ไม่พบความแตกต่างระหว่างทั้งสองกลุ่ม ในด้านของการทำงานของไต ระดับความดันโลหิต เหตุการณ์เกี่ยวกับไต (renal events) เหตุการณ์เกี่ยวกับหัวใจ (cardiovascular events) หรืออัตราการตาย ในกลุ่มที่ได้รับการทำการหัตถการถ่างขยายหลอดเลือด พบภาวะแทรกซ้อน 23 ราย เสียชีวิต 2 รายจากสาเหตุทางหัวใจ และเกิดเส้นเลือดส่วนปลายอุดตันจนรบกวนส่วนปลายขาดเลือดจาก cholesterol emboli จนต้องได้รับการตัดรยางค์ 3 ราย

2. การศึกษาทดลองแบบสุ่ม (randomized clinical trials) ในปี ค.ศ. 2009 โดย Bax Liesbeth และคณะ (STAR)¹⁴ ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย atherosclerotic renovascular diseases จำนวน 140 ราย เปรียบเทียบระหว่างการทำการหัตถการถ่างขยายหลอดเลือดร่วมกับการใช้ยา (64 ราย) และการรักษาโดยใช้ยาเพียงอย่างเดียว (76 ราย) ติดตามเป็นระยะเวลา 34 เดือน พบว่าไม่มีความแตกต่างของการลดลงของการทำงานของไต การควบคุมความดันโลหิต การเกิดทุพพลภาพ และการตายจากสาเหตุทางหลอดเลือดและหัวใจ ในกลุ่มที่ได้รับการทำการหัตถการถ่างขยายหลอดเลือด เกิดภาวะแทรกซ้อนจนทำให้เสียชีวิต 2 ราย เกิดจาก procedure related เสียชีวิต 1 รายจาก infected hematoma และต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต 1 รายจาก cholesterol emboli ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการทำการหัตถการถ่างขยายหลอดเลือด ได้รับการวินิจฉัยผิดจาก noninvasive imaging ว่ามีการตีบของ renal artery มากกว่าร้อยละ 50 ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ในความเป็นจริง อาจไม่ต้องได้รับการรักษาโดยการทำการ revascularization

3. การศึกษาทดลองแบบสุ่ม (randomized clinical trials) ในปี ค.ศ. 2013 โดย Cooper Christopher และคณะ (CORAL)¹⁵ ศึกษาผู้ป่วย atherosclerotic renovascular disease จำนวน 947 ราย เปรียบเทียบระหว่างการทำการหัตถการถ่างขยายหลอดเลือด ร่วมกับการใช้ยา และการรักษาโดยใช้ยาเพียงอย่างเดียว (medical therapy alone) ติดตามเป็นระยะเวลา 43 เดือน พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือเสียชีวิตที่เป็นสาเหตุจากไต ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย ภาวะโรคหลอดเลือดสมอง อัตราการนอนโรงพยาบาลจากหัวใจล้มเหลว การเสื่อมลงของไต หรือความต้องการในการบำบัดทดแทนไต ในช่วงระยะติดตามในกลุ่มที่ได้รับการทำการหัตถการถ่างขยายหลอดเลือด มีความดันซิสโตลิกที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ใช้ยาเพียงอย่างเดียวประมาณ 2.3 มิลลิเมตรปรอท โดยในกลุ่มที่ได้รับการทำการ revascularization เกิดภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุดคือ arterial dissection โดยพบเป็นจำนวน 11 ราย

ตารางที่ 2 การศึกษาการทดลองแบบสุ่ม (randomized clinical trials) ในกลุ่มผู้ป่วย atherosclerotic renovascular disease เปรียบเทียบระหว่างการทำการหัตถการทางขยายหลอดเลือด ร่วมกับการใช้ยา กับการรักษาโดยใช้ยาเพียงอย่างเดียว (medical therapy alone)

การศึกษา	เกณฑ์การคัดเลือกหลัก	กลุ่มที่ได้รับการรักษา (จำนวนคน)	กลุ่มควบคุม (จำนวนคน)	ผลลัพธ์หลัก	ผลการศึกษา	ผลต่อไต	ผลต่อความดันโลหิต	ภาวะแทรกซ้อนจากการทำการหัตถการ
ASTRAL ¹³ 57 centers; ติดตาม การรักษา 5 ปี (2009)	Uncontrolled refractory HT หรือ unexplained CKD with unilateral or bilateral RAS และ ผู้รักษาไม่แน่ใจเกี่ยวกับ การรักษาที่จะให้กับ ผู้ป่วย	403	403	การลดลงร้อยละ 20 ของ mean slope ของ reciprocal serum creatinine	ไม่พบความแตกต่าง ของความดันโลหิต การทำงานของไต, อัตราการตาย, CV events	ไม่พบความแตกต่าง ของการทำงานของไต	ไม่แตกต่าง	พบภาวะแทรกซ้อน ที่รุนแรง เกี่ยวกับการ revascularization 23 คน เสียชีวิต 2 คน และ 3 amputations of toes or limb
STAR ¹⁴ 10 centers; ติดตาม การรักษา 2 ปี (2009)	Impaired renal function, การตีบของ Ostial renal artery มากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 50, stable BP	64	76	การลดลงมากกว่า หรือเท่ากับ ร้อยละ 20 ของ eGFR	ไม่พบความแตกต่าง ของการลดลงของ eGFR	ไม่พบความแตกต่าง ของการลดลงของ eGFR	ไม่แตกต่าง	2 คน procedure-related deaths (ร้อยละ 3), 1 คนเสียชีวิตจาก infected hematoma และ 1 คน ได้รับ การบำบัดทดแทนไต จาก cholesterol embolism
CORAL ¹⁵ 109 centers; ติดตาม 5 ปี (2014)	HT ที่ได้รับยาลด ความดัน ≥ 2 ชนิด หรือ CKD stage ≥ 2 ร่วมกับพบ unilateral หรือ bilateral RAS (มากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 60	467	480	Major CV หรือ renal event	ไม่พบความแตกต่าง ของผลลัพธ์หลัก (HR 0.94; p=0.58)	ไม่พบความแตกต่าง ของการทำงานของไต หรือ renal events	พบการลดลงของ Systolic BP ในกลุ่มที่ได้รับการทำ revascularization with stent (~2.3 mmHg; p=0.03)	26 procedure related complications (ร้อยละ 5.5)

CKD, chronic kidney disease; RAS, renal artery stenosis; BP, blood pressure; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HR, hazard ratio; HT, hypertension

จากการศึกษาดังที่ได้กล่าวมาทั้งหมด ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าการทำหัตถการถ่างขยายหลอดเลือด ในผู้ป่วย renal artery stenosis ที่เกิดจาก atherosclerosis ได้ประโยชน์ที่เหนือกว่าการรักษาโดยการใส่ยาเพียงอย่างเดียว ทั้งในแง่ improvement ของ renal function, blood pressure control, cardiovascular events, cardiovascular mortality และ mortality แต่เนื่องด้วยมีหลายข้อจำกัดในแต่ละการศึกษา ตั้งแต่การคัดเลือกผู้ป่วยเข้ามาในการศึกษา เกณฑ์ในการวินิจฉัย renal artery stenosis ข้อบ่งชี้ของการทำหัตถการถ่างขยายหลอดเลือดที่ยังไม่ชัดเจน ดังนั้นการนำไปใช้ในเวชปฏิบัติจริงอาจจะต้องพิจารณาถึงเกณฑ์ผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาและข้อจำกัดในแต่ละการศึกษา รวมไปถึงสิ่งสำคัญที่ต้องตระหนักถึงเป็นอย่างมาก คือ ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้กับผู้ป่วยจากการทำหัตถการถ่างขยายหลอดเลือด

ต่อไปนี้จะกล่าวถึงคำแนะนำเวชปฏิบัติทางคลินิกจาก European society of Cardiology เกี่ยวกับการวินิจฉัยและรักษาโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน ร่วมกับ European Society for Vascular Surgery (ESVS) ปี ค.ศ. 2019, KDIGO Consensus และ A Scientific Statement From the American Heart Association ปี ค.ศ. 2022 เกี่ยวกับข้อบ่งชี้ในการทำ revascularization ในผู้ป่วยที่มี renal artery stenosis

European society of Cardiology เกี่ยวกับการวินิจฉัยและการรักษาโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน ร่วมกับ European Society for Vascular Surgery (ESVS) ปี ค.ศ. 2019⁶

- ไม่แนะนำให้ทำ Routine revascularization ในผู้ป่วยที่มี renal artery stenosis ที่เกิดจาก atherosclerosis
- ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง และ/หรือมีการเสื่อมของไตที่แย่งจากโรค renal arterial fibromuscular dysplasia แนะนำให้ทำ revascularization โดยการทำให้ balloon angioplasty ร่วมกับ bailout stenting
- แนะนำการทำ balloon angioplasty โดยใช้หรือไม่ใช้ stent ในผู้ป่วยที่มี renal artery stenosis ร่วมกับมีภาวะหัวใจล้มเหลวที่เป็นซ้ำ (recurrent congestive heart failure) หรือมีภาวะน้ำท่วมปอดเฉียบพลัน (sudden pulmonary edema)

- ในกรณีที่ข้อบ่งชี้ของการทำ revascularization แนะนำให้ทำเป็น surgical revascularization ในผู้ป่วยที่มีกายวิภาคหลอดเลือด renal artery ที่ซับซ้อน (complex anatomy) หลังจากที่ทำ endovascular procedure ล้มเหลว หรือแนะนำให้ร่วมกับระหว่างการผ่าตัดหลอดเลือด aorta

KDIGO consensus⁹

Definite indication

- มีภาวะน้ำท่วมปอดเฉียบพลันหรือหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน ร่วมกับมีภาวะ high-grade renal artery stenosis
- การเสื่อมของไตในผู้ป่วยที่มีไตวายเรื้อรัง ร่วมกับมี high-grade renal artery stenosis (มากกว่าร้อยละ 75) ในไตทั้งสองข้าง หรือข้างเดียวในผู้ป่วยมีไตข้างเดียว (solitary kidney)
- ไตวายเฉียบพลันเนื่องจากหลอดเลือด renal artery อุดตันเฉียบพลัน หรือเป็น high-grade renal artery stenosis
- ไม่สามารถทนต่อยา ACEI หรือ ARB ได้ใน high-grade renal artery stenosis
- ผู้ป่วยที่ถูกถ่ายไตร่วมกับมีภาวะ renal artery stenosis (มีอาการหรือไม่มีอาการก็ได้)

Possible indication

- หัวใจล้มเหลวเรื้อรังร่วมกับมี high-grade renal artery stenosis
- เกิดร่วมกันกับการเสื่อมของไต ในผู้ป่วยที่มีไตวายเรื้อรัง และมีความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้
- High-grade renal artery stenosis ที่ไม่มีอาการ (ทั้ง 2 ข้างหรือข้างเดียวของผู้ที่มีไตข้างเดียว) และยังมี viable renal parenchyma อยู่ (ตารางที่ 3)
- ในผู้ป่วยไตวายที่ฟอกเลือดน้อยกว่า 3 เดือนแต่ยังมี possible viable kidney

No indication

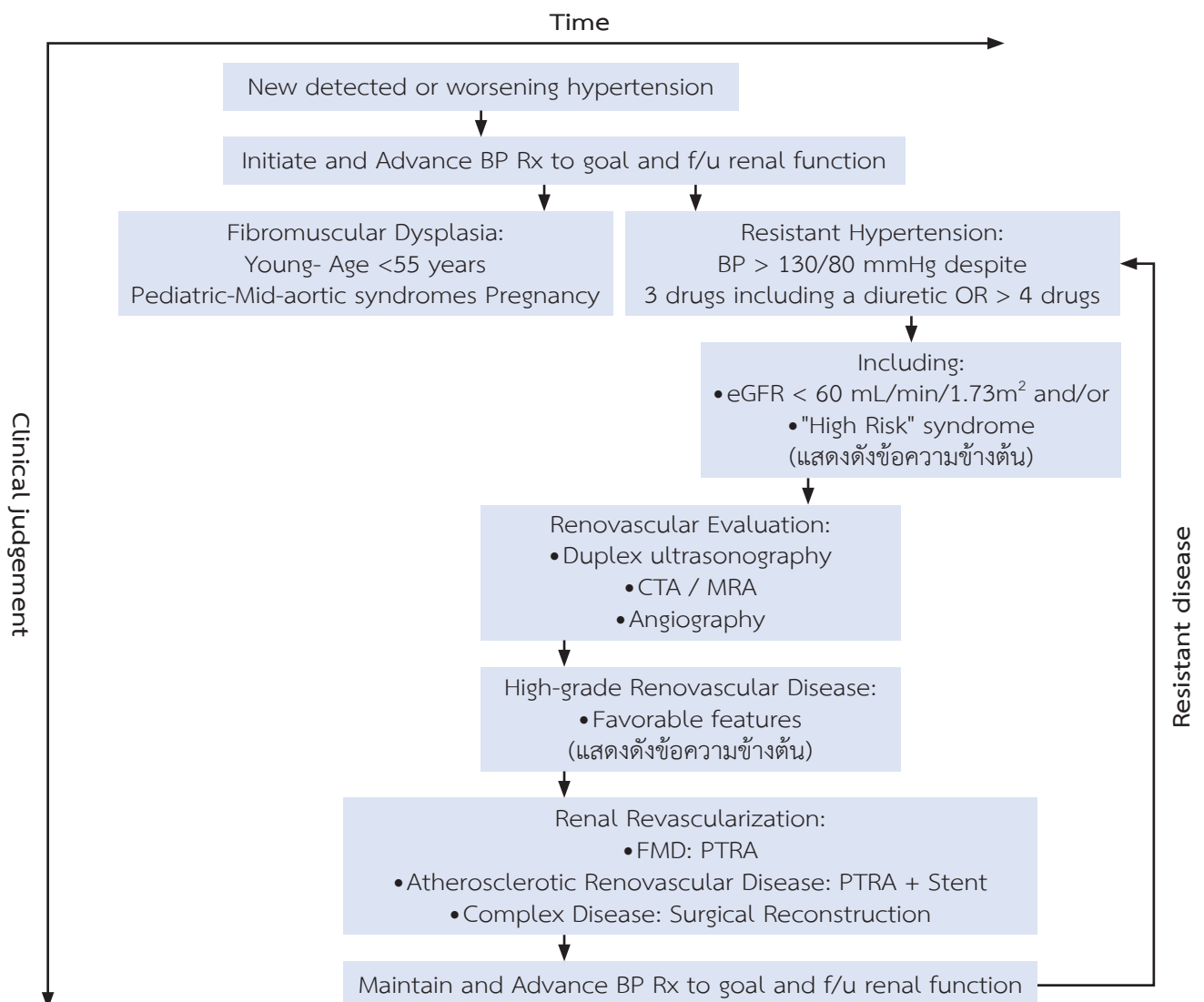
- ความดันโลหิตสูงระดับปานกลางจนถึงรุนแรงเพียงอย่างเดียว
- Renal artery stenosis ที่ไม่มีอาการ (asymptomatic) ทั้งข้างเดียวและ 2 ข้าง (ตึบน้อยกว่าร้อยละ 75)

ตารางที่ 3 ลักษณะเนื้อไตที่มีชีวิตและเนื้อไตที่ตาย ใน Atherosclerotic Renovascular disease⁹

อาการแสดง	เนื้อไตมีชีวิต	เนื้อไตตาย
ระยะเวลาที่การทำงานของไตลดลง (เดือน)	<6	>6
โปรตีนในปัสสาวะ	UACR < 200 mg/g (20 mg/mmol)	UACR >300 mg/g (30 mg/mmol) or UPCR > 500 mg/g (50 mg/mmol)
ความหนาของชั้น cortex ของไต	Cortex distinct (eg, >0.5 cm depth)	การหายไปของ corticomedullary differentiation; ไม่มีเนื้อไตส่วน cortex
Renal resistive index	<0.8	>0.8
ความยาวของไต (เซนติเมตร)	>8	<7

UACR, urinary albumin-creatinine ratio; UPCR urinary protein-creatinine ratio

A Scientific Statement from the American Heart Association ปี ค.ศ. 2022² (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 แผนผังแสดง clinical progression ไปจนถึงการพิจารณาการทำ renal revascularization

ดัดแปลงจาก Bhalla V, Textor SC, Beckman JA, Casanegra AI, Cooper CJ, Kim ES, Luther JM, Misra S, Oderich GS, American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Hypertension; Council on Peripheral Vascular Disease; and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Revascularization for renovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2022;79(8):e128-43.

ประชากรและลักษณะที่ควรพิจารณาทำหัตถการ ถ่างขยายหลอดเลือด

ลักษณะประชากร

- มี renal artery stenosis เพียงข้างเดียวร่วมกับมีกลุ่มอาการที่เข้าได้ ดังแสดงด้านล่าง
- เป็นโรค Fibromuscular dysplasia ร่วมกับมีภาวะความดันโลหิตสูง
- กลุ่มอาการที่มีความเสี่ยงสูง (High risk syndromes) ได้แก่ ความดันโลหิตสูงที่มีความรุนแรงเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว การลดลงของการทำงานของไตอย่างรวดเร็ว หรือมีภาวะน้ำท่วมปอดเฉียบพลัน
- มี renal artery stenosis ทั้งสองข้างร่วมกับการลดลงของเนื้อไตที่ทำงานได้อย่างรวดเร็ว
- มีไตข้างเดียวร่วมกับมี renal artery stenosis

กลุ่มประชากรที่มีลักษณะพิเศษ

- ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต โดยที่มีการตีบของ renal artery ร่วมกับมีหรือไม่มีอาการได้รับ calcineurin inhibitors ก็ได้
- ผู้ป่วยที่มีภาวะ atherosclerotic renovascular disease ของ renal artery ทั้งสองข้างร่วมกับมีภาวะน้ำท่วมปอดเป็นๆหายๆ
- มีการลดลงของการทำงานของไตอย่างรวดเร็วในผู้ป่วยที่มีภาวะ atherosclerotic renovascular disease โดยที่ไม่มีสาเหตุอื่นที่ทำให้การทำงานของไตลดลง
- เป็นโรคหลอดเลือดแดงใหญ่ (Aortic disease) ที่ต้องการการซ่อมแซมหลอดเลือด โดยการทำหัตถการถ่างขยายหลอดเลือดเป็นไปเพื่อป้องกันหลอดเลือด renal artery
- ผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยการไหลเวียนของเลือด (Left ventricular assisted device)
- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการฉายแสงจนทำให้มี renovascular disease ร่วมกับมีกลุ่มอาการที่เข้าได้
- โรคอื่นๆ ได้แก่ Takayasu arteritis หรือการกดทับของหลอดเลือดจากด้านนอก
- ผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ mid aortic syndrome หรือ fibromuscular variants

ลักษณะอาการที่จะได้รับประโยชน์จากการทำหัตถการ ถ่างขยายหลอดเลือด

- มีภาวะความดันโลหิตสูงที่เป็นมาไม่นาน (น้อยกว่า 1 ปี)
- ระบุได้ว่ามีการกระตุ้น renin-angiotensin system ได้แก่มิภาวะ hyperreninemia หรือมี renal artery stenosis เพียงข้างเดียวร่วมกับการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมน renin ใน renal vein ด้านนั้น

- ผู้ป่วยอายุน้อย
- การตรวจทางรังสีมีลักษณะที่พบว่าการอุดตันของ renal artery เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว
- มีภาวะความดันโลหิตสูงที่ต้องการรักษา
- มีการกรองของไตที่ขึ้นกับฮอโมน angiotensin

การรักษาในภาวะ Takayasu arteritis

ตามคำแนะนำของ American College of Rheumatology/ Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis ปี ค.ศ. 2021¹⁶ แนะนำให้ใช้ยาในการรักษา ได้แก่ high dose oral glucocorticoids หรือ IV pulse glucocorticoids ในกรณีที่มี life หรือ organ threatening disease ในกรณีที่ต้องการหลีกเลี่ยง high dose glucocorticoid แนะนำให้ใช้ non-glucocorticoid immunosuppressive ได้แก่ methotrexate tumor necrosis factor inhibitor และ azathioprine โดยแนะนำให้ใช้ร่วมกับ low dose glucocorticoids เมื่อโรคสงบ (clinical remission) หลังให้การรักษา 6-12 เดือน พิจารณาลดขนาด glucocorticoids ลงจนหยุดยา

ในกรณีที่โรคมีการกำเริบบ่อยสามารถให้ยา glucocorticoids ในขนาดต่ำต่อเนื่องระยะยาวเพื่อป้องกันการกำเริบของโรคได้ สำหรับการผ่าตัดแนะนำในผู้ป่วยที่มี persistent limb claudication ที่ส่งผลต่อการทำกิจวัตรประจำวันเป็นอย่างมาก ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการแย่งของอาหารขาดเลือดบริเวณแขนขาหรืออวัยวะ แนะนำให้เพิ่มขนาดยา immunosuppressive มากกว่าการทำ surgical intervention แต่ในกรณีที่พบ coronary artery involvement หรือมีการเพิ่มขึ้นของการขาดเลือดของเนื้อเยื่อหรืออวัยวะ แนะนำให้ทำ surgical intervention ทันที

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ renovascular hypertension และ renal artery stenosis แนะนำให้รักษาด้วย medical management มากกว่า surgical intervention โดย surgical intervention แนะนำในกรณีที่มีความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมได้โดยการให้ยาลดความดัน และให้ยา immunosuppressive ในขนาดสูงสุดแล้ว หรือในกรณีที่การทำงานของไตที่แย่ง และในกรณีที่ผู้ป่วยมีการตีบของหลอดเลือดบริเวณสมองและคอโดยไม่แสดงอาการ แนะนำให้รักษาด้วย medical management มากกว่า surgical intervention โดย surgical intervention แนะนำในกรณีที่มีรอยโรคเกี่ยวข้องในหลายหลอดเลือด (multiple vessels) โดย surgical intervention แนะนำให้ทำในขณะที่ยาโรคสงบ และควรให้ high dose glucocorticoids ในช่วงขณะผ่าตัดถ้าโรคยังอยู่ในระยะกำเริบ

โดยสรุปภาวะความดันโลหิตสูงจากหลอดเลือดแดงโป่งพองไต

ผิดปกติ เป็นภาวะที่มีความสำคัญในเวชปฏิบัติ เนื่องจากสามารถทำให้เกิด morbidity และ mortality ต่อผู้ป่วยได้มาก การดูแลผู้ป่วยควรเป็น multidisciplinary team ไม่ว่าจะเป็นอายุแพทย์ โรคไต อายุรแพทย์โรคหัวใจ อายุรแพทย์ทั่วไป แพทย์รังสี หรือ ศัลยแพทย์หลอดเลือด เนื่องจากภาวะดังกล่าวมีอาการแสดงทางคลินิกได้หลากหลายและแตกต่างกันไป เนื่องจากการศึกษาในปัจจุบันเกี่ยวกับการรักษาภาวะหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงไตผิดปกติ ยังมีข้อมูลที่ค่อนข้างจำกัดและยังไม่สามารถทำเป็น guideline ได้ชัดเจน การนำไปใช้ในเวชปฏิบัติจริงอาจจะต้องพิจารณาจากปัจจัยหลายด้าน คือ ความเหมาะสมกับผู้ป่วย การคำนึงถึงภาวะแทรกซ้อน และความปลอดภัยของผู้ป่วยเป็นสำคัญ

เอกสารอ้างอิง

- Hooton T, Johnson RJ, Feehally J, Floege J. Comprehensive clinical nephrology / [edited by] John Feehally, Jurgen Floege, Marcello Tonelli, Richard J. Johnson. 6th ed. Edinburgh: Elsevier; 2019.
- Bhalla V, Textor SC, Beckman JA, Casanegra AI, Cooper CJ, Kim ESH, et al. Revascularization for Renovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2022;79(8):e128-e43.
- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2018;72(5):e53-e90.
- Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on Experimental Hypertension: I. The Production of Persistent Elevation of Systolic Blood Pressure by Means of Renal Ischemia. J Exp Med. 1934;59(3):347-79.
- Yu ASL, Chertow GM, Luyckx V, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW. Brenner and Rector's The Kidney. 11th ed. Elsevier; 2019.
- Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39(9):763-816.
- Plouin P-F, Bax L. Diagnosis and treatment of renal artery stenosis. Nat Rev Nephrol. 2010;6(3):151-9.
- Xiong H-L, Peng M, Jiang X-J, Che W-Q, Dong H, Chen Y, et al. Time trends regarding the etiology of renal artery stenosis: 18 years' experience from the China Center for Cardiovascular Disease. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20(9):1302-9.
- Hicks CW, Clark TWI, Cooper CJ, de Bhailis Á M, De Carlo M, Green D, et al. Atherosclerotic Renovascular Disease: A KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Controversies Conference. Am J Kidney Dis. 2022;79(2):289-301.
- Bardelli M, Veglio F, Arosio E, Cataliotti A, Valvo E, Morganti A. New intrarenal echo-Doppler velocimetric indices for the diagnosis of renal artery stenosis. Kidney Int. 2006;69(3):580-7.
- Granata A, Fiorini F, Andrucci S, Logias F, Gallieni M, Romano G, Sicurezza E, Fiore CE. Doppler ultrasound and renal artery stenosis: An overview. J Ultrasound. 2009;12(4):133-43.
- Losito A, Errico R, Santirosi P, Lupattelli T, Scalera GB, Lupattelli L. Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition. Nephrol Dial Transplant. 2005;20(8):1604-9.
- ASTRAL Investigators; Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, et al. Revascularization versus Medical Therapy for Renal-Artery Stenosis. N Engl J Med. 2009;361(20):1953-62.
- Bax L, Woittiez A-JJ, Kouwenberg HJ, Mali WPTM, Buskens E, Beek FJA, et al. Stent Placement in Patients With Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function. Ann Intern Med. 2009;150(12):840-8.
- Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, et al. Stenting and Medical Therapy for Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis. N Engl J Med. 2014;370(1):13-22.
- Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. Arthritis Rheumatol. 2021; 73(8):1349-65.

Chronic Active Antibody-Mediated Rejection and Kidney Allograft Survival: A 14-Year Single-Center Retrospective Analysis

Pichaya Kaeoperm, Piyavadee Homkrailas

Division of Nephrology, Bhumibol Adulyadej Hospital, Royal Thai Air Force, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Chronic active antibody-mediated rejection (ABMR) is a significant cause of graft loss in kidney transplants. The current treatment strategies have not been very effective. The present study examined kidney allograft survival after diagnosis and treatment of chronic active ABMR and explored factors associated with allograft survival.

Methods: 144 kidney transplants were identified from 2007 to 2021. Thirty patients had ABMR, and 15 cases in 12 patients were classified as having chronic active ABMR according to the 2017 Banff classification.

Results: The average time from transplantation to the diagnosis of chronic active ABMR was six years. The median graft survival after the diagnosis was 2.6 years. Fifty-eight percent of the patients lost their grafts. The average serum creatinine and urine protein/creatinine ratio at the time of diagnosis of chronic active ABMR were 2.6 mg/dL and 1.5 g/g, respectively. Higher serum creatinine was the only factor significantly associated with graft failure. The association between heavier proteinuria and graft loss was also noted, but the difference did not reach statistical significance.

Conclusion: Chronic active ABMR was associated with poor graft survival. Decreased allograft function at diagnosis was significantly associated with graft failure.

Keywords: renal transplant; chronic rejection; kidney transplantation; renal transplantation

Corresponding author: Piyavadee Homkrailas

Email: phomkrailas@gmail.com

Received: 1 July 2024; *Revised:* 17 July 2024; *Accepted:* 29 July 2024



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดีแบบเรื้อรังและต่อเนื่อง และอัตราการรอดของไตที่ได้รับการปลูกถ่าย: การวิเคราะห์ย้อนหลัง 14 ปีในโรงพยาบาลแห่งเดียว

พิชญา แก้วเพิ่ม, ปิยะวดี หอมไกรลาศ

หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

บทคัดย่อ

บทนำ: ภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดีแบบเรื้อรังและต่อเนื่องเป็นหนึ่งในสาเหตุสำคัญของการสูญเสียไตที่ได้รับการปลูกถ่าย ในปัจจุบันการรักษาภาวะดังกล่าวยังไม่ค่อยได้ผลดีเท่าที่ควร การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการอยู่รอดของไตหลังจากที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดีแบบเรื้อรังและต่อเนื่อง แลปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการสูญเสียไต

ระเบียบวิธีวิจัย: มีผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตระหว่างปี พ.ศ. 2550 ถึง 2564 จำนวน 144 ราย พบว่ามีภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดีจำนวน 30 ราย และมีภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดีแบบเรื้อรังและต่อเนื่องที่วินิจฉัยได้จากผลชิ้นเนื้อไตตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ Banff ปี ค.ศ.2017 จำนวนทั้งสิ้น 15 ครั้งในผู้ป่วย 12 ราย

ผลการศึกษา: ระยะเวลาโดยเฉลี่ยตั้งแต่การปลูกถ่ายไตถึงการวินิจฉัยภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดีแบบเรื้อรังและต่อเนื่องคือ 6 ปี ระยะเวลาการอยู่รอดของไตหลังจากได้รับการวินิจฉัยคือ 2.6 ปี โดยมีอัตราการสูญเสียไตอยู่ที่ร้อยละ 58.3 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดีแบบเรื้อรังและต่อเนื่องมีค่าครีเอตินิน 2.6 มก/ดล และมีอัตราส่วนของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ/ครีเอตินิน 1.5 กรัม/กรัม ปัจจัยเดียวที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการสูญเสียไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ค่าครีเอตินินที่สูงในตอนที่ได้รับวินิจฉัย และพบแนวโน้มความสัมพันธ์ของปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะที่สูงกับการสูญเสียไต แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: ภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดีแบบเรื้อรังต่อเนื่องส่งผลต่อทำให้อัตราการอยู่รอดของไตที่ลดลง การทำงานของไตที่ลดลงตอนที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นปัจจัยเดียวที่มีความสัมพันธ์กับการสูญเสียไต

คำสำคัญ: เปลี่ยนไต; สลัดไต; ภูมิคุ้มกัน; สลัดไตเรื้อรัง

Introduction

Kidney transplantation is the best modality of renal replacement therapy for patients with end-stage kidney disease (ESKD). Improvements in kidney matching algorithms and effective immunosuppressive drug regimens result in a continual increase in allograft survival. Nevertheless, the rates of 10-year allograft survival remain low at 50% for deceased donor recipients and 65 % for living donor recipients.¹ The most common cause of graft

failure is death with a functioning graft, accounting for 51% and 53% of graft failure in living donor and deceased donor recipients, respectively. The second most common cause of graft failure is chronic rejection.²

Chronic antibody-mediated rejection (ABMR) is responsible for as high as 60% of late graft failures. An effective management strategy is crucial in improving long-term graft outcomes.³ This type of rejection can be divided into two groups: chronic active ABMR, where the

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ปิยะวดี หอมไกรลาศ

อีเมล: phomkraitas@gmail.com

รับบทความ: 1 กรกฎาคม 2567; ปรับปรุงแก้ไข: 17 กรกฎาคม 2567; รับผิดชอบ: 29 กรกฎาคม 2567



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

allograft is continuously attacked by antibodies, leading to ongoing inflammation, and chronic ABMR, when antibodies have previously attacked the allograft but are no longer actively doing so. The symptoms of chronic active ABMR are insidious, presenting as proteinuria and a gradually rising serum creatinine. Despite being a major cause of allograft failure, an effective treatment has yet to be established.⁴ The retrospective study investigated allograft outcomes after chronic active ABMR treatment and factors associated with graft survival in chronic active ABMR.

Materials and Methods

Study design and ethics Statement

This retrospective study was conducted at Bhumibol Adulyadej Hospital, Bangkok, Thailand. All patients who underwent living-related or deceased-donor kidney transplantation between 2007 and 2021 were included. The ethics committee approved the study for human research of Bhumibol Adulyadej Hospital. Informed consent was not required.

Patients and diagnosis of chronic active ABMR

The electronic medical records were reviewed. Among the 144 kidney transplant recipients, 30 patients had biopsy-proven ABMR. Patients with only chronic active ABMR were identified according to the 2017 Banff classification. The criteria required the presence of ABMR (evidence of current or recent antibody interaction with the endothelium (C4d), or serologic evidence of donor-specific antibody (DSA), microvascular inflammation (MVI), qualifying for this category is a glomerulitis (g) score + peritubular capillaritis (PTC) score ≥ 2) with histologic evidence of chronic tissue injury, such as transplant glomerulopathy (TG) attributable to ABMR. Patients with compatible histology but negative DSA were included in the analysis as suspected chronic active ABMR. A total of 15 chronic active ABMR cases in 12 patients were included in the final analysis.

Biochemical and treatment data

The data on serum creatinine, proteinuria, donor-specific human leukocyte antigen (HLA) antibody development,

dates of transplantation and allograft biopsy, and the treatment received post-biopsy were recorded. Additional data, including age, gender, primary kidney disease, panel reactive antibody (PRA), donor type, HLA mismatching, early complications, medications, and immunosuppression drug levels, were also collected. The treatment for chronic active ABMR was decided based on the clinical condition and the decisions made by the primary nephrologist. At our center, all patients diagnosed with chronic active ABMR received five sessions of plasma exchange (1.5 x blood volume) followed by intravenous immunoglobulins (IVIg) infusion (2g/kg). In patients with severe rejection, rituximab 375 mg/m² was also administered.

Outcomes

The primary outcome was renal allograft survival. The secondary outcome was factors associated with allograft survival. Graft loss was defined as the need to return to dialysis. Patients were followed until graft loss, death, or the end of 2023.

Sample size calculation

The sample size was calculated according to the previous study on treatment of chronic active ABMR in renal transplant recipients.⁵ The calculation yielded a sample size of 19 patients.

$$N = [Z\alpha_2/\epsilon]^2$$

$$\epsilon = \left| \frac{\hat{\lambda} - \lambda}{\lambda} \right|$$

$$S(t) = e^{-\lambda t}$$

$$\lambda = -\ln(S)/\text{time}$$

$$\text{Alpha } (\alpha) = 0.05, Z_{\alpha/2} = 1.959964$$

$$\lambda = \text{Median overall graft survival } 5.6 \text{ years} = (-\log(0.5)/5.6) = 0.1238$$

$$\hat{\lambda} = 1/\text{total time follow up } 15 \text{ years} = 1/15 = 0.067$$

$$\epsilon = |(0.067 - 0.1238)/0.1238| = 0.4588$$

$$N = 19$$

Statistical Analyses

The data were reported as number (%), mean $\pm$ standard deviation, or median (interquartile range). Differences between groups were analyzed using

Student’s t-test, Wilcoxon rank-sum test, or Fisher’s exact test. Allograft survival was analyzed using the Kaplan-Meier curve. All analyses were performed using R version 4.1.1. P value <0.05 was considered statistically significant.

Results

Baseline characteristics

The study flow diagram is shown in **Figure 1**. The patients with chronic active ABMR were 75% males with

an average age of 41 years. Sixteen percent had diabetes, 58% had hypertension, and 58.3% had chronic glomerulonephritis as the cause of ESKD. The mean PRA at the time of transplantation was 0%. Fifty percent received kidneys from living donors. Early rejection, defined as any rejection within three months after kidney transplantation, was observed in 25%, while 25% experienced delayed graft function. **Table 1** shows the baseline characteristics of all patients.

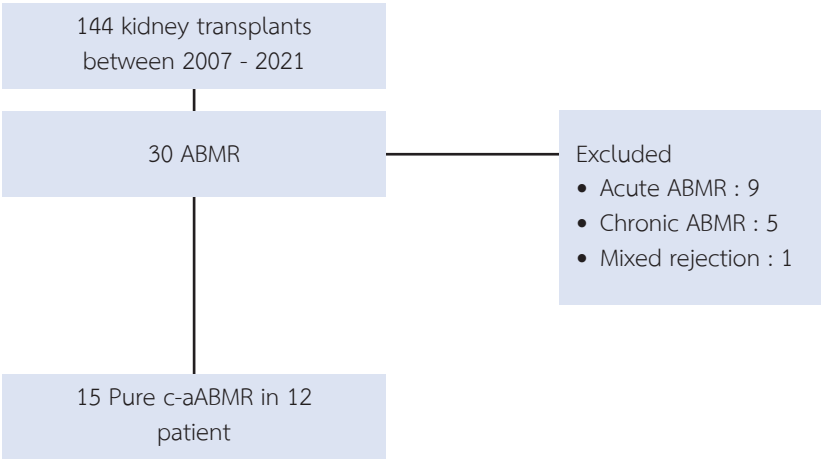


Figure 1 Study Flow Diagram
ABMR, antibody-mediated rejection; c-aABMR, chronic active ABMR

Table 1 Baseline biochemical data of all patients

Parameters	N=12
Male sex, N (%)	9 (75)
Age (years)	41.4 ± 9.1
Underlying disease, N (%)	
• Diabetes mellitus	2 (16)
• Hypertension	7 (58)
• Dyslipidemia	3 (25)
Cause of end-stage kidney disease, N (%)	
• Unknown	7 (58.3)
• Chronic glomerulonephritis	2 (16.7)
• Autosomal dominant polycystic kidney disease	2 (16.7)
• IgA Nephropathy	1 (8.3)
Donor parameters	
• Living donor, N (%)	6 (50)
• Donor age (years)	40.4 ± 11.8

Parameters	N=12
Immunological risk	
• HLA mismatching • Panel reactive antibody (%)	3.5 (2-6) 0 (0-0)
Early complications, N (%)	
• Delayed graft function, N (%) • Early rejection, N (%)	3 (25) 3 (25)
Immunosuppressive drugs, N (%)	
• Tacrolimus • Cyclosporine • Mycophenolate mofetil • Prednisolone • Everolimus	6 (50) 2 (16.7) 11 (91.7) 12 (100) 5 (41.7)
Drug levels (ng/ml)	
• Tacrolimus • Cyclosporine • Everolimus	4.3 ± 1.5 206 ± 220.6 7.2 ± 1.4
Parameters at the time of diagnosis of chronic ABMR	
• Duration after transplantation (month) • Serum creatinine (mg/dL) • Spot urine protein/creatinine (g/g) • Positive donor-specific antibody, N (%) - HLA class 1 - HLA class 2 - Mean fluorescent intensity	74.3 ± 51.2 2.6 ± 0.7 1.5 ± 1.6 9 (75) 4 (44.4) 7 (77.8) 7425 (3551-8610)
Treatment, N (%)	
• Plasma exchange • Intravenous gamma globulin • Rituximab • Repeated treatment • Supportive treatment	10 (83.3) 10 (83.3) 3 (25) 3 (25) 2 (16.7)

HLA, human leukocyte antigens

Histopathology

The average duration from transplantation to the diagnosis of chronic active ABMR was 74.3 ± 51.2 months. **Table 2** illustrates histopathological features of chronic active ABMR according to Banff classification. The median g score was 2, the mean PTC score was 2.3, and the

mean c4d score was 2.1. The median scores for interstitial inflammation, tubulitis, and intimal arteritis were 0. The mean chronic glomerulopathy (Cg) score was 1.5. The median scores for interstitial fibrosis, tubular atrophy, and increased mesangial matrix were 1. The mean arteriolar hyalinosis was 0.9.

Table 2 Histopathological features of chronic active antibody-mediated rejection according to Banff classification

Characteristics	Banff's score
Interstitial Inflammation (i)	0 (0-1)
Tubulitis (t)	0 (0-0)
Intimal arteritis (v)	0 (0-0)
Glomerulitis (g)	2 (1.5-2)
Peritubular capillaritis (PTC)	2.3 ± 0.6
C4d	2.1 ± 1.5
Interstitial fibrosis (ci)	1 (1-1)
Tubular atrophy (ct)	1 (1-1.5)
Chronic glomerulopathy (cg)	1.5 ± 0.8
Mesangial matrix increase (mm)	1 (0.5-1)
Arteriolar hyalinosis (ah)	0.9 ± 0.7
Ci + Ct	2.3 ± 0.8
g + PTC	4.1 ± 0.9

Donor-specific antibody

Nine of 12 patients (75%) had the data on DSA. Most patients showed MHC class II DSA (77.8%), either alone or in combination with other types of MHC. The median mean fluorescence intensity was 7425.

Treatment

Ten of 12 patients (83%) received IVIG and plasma exchange treatments. Three of these ten patients (30%) also received rituximab. Two patients (16.7%) did not receive the treatment because of rapidly deteriorating allograft function (increased serum creatinine from 3.5 mg/dL to 4.5 mg/dL within one week and heavy proteinuria of 6.4 g/g) and the presence of active infection (intraabdominal abscess). Among these two patients, the primary nephrologist chose to optimize the immunosuppressive drugs.

Repeated biopsies were performed on three patients who subsequently received a repeated course of treatment. Two patients underwent repeated biopsies due to worsening allograft function, and both eventually developed allograft failure. The other patient had a repeated biopsy due to increasing proteinuria. The

allograft function of this patient remained stable during the 4-year follow-up period.

Graft survival

Patients were followed for a median of 7 years (5.5-9.8 years). Seven of 12 patients (58.3%) lost their graft. The median graft survival from transplantation was 9.5 years (**Figure 2A**). The median graft survival from the diagnosis of chronic active ABMR was 2.6 years (**Figure 2B**). The graft survival rates were as follows: 1-year survival 100% (95% confidence interval 100-100), 5-year survival 83% (64.7-100), and 10-year survival 44% (22.4-88.2).

Patients with graft failure had significantly higher baseline serum creatinine (2.9 vs. 2.1 mg/dL; p-value = 0.032) and lower eGFR (24.7 vs. 35.8 mL/min/1.73m²; p-value = 0.044) at the time of allograft biopsy compared to patients with functioning graft. Patients with higher urine protein (1.3 vs. 1 g/g; p-value = 0.087) showed a tendency toward an increased risk of graft loss. Banff classification score did not predict graft failure. However, higher scores for PTC, c4d, and cg were associated with worse graft survival (**Table 3 and Figure 3**)

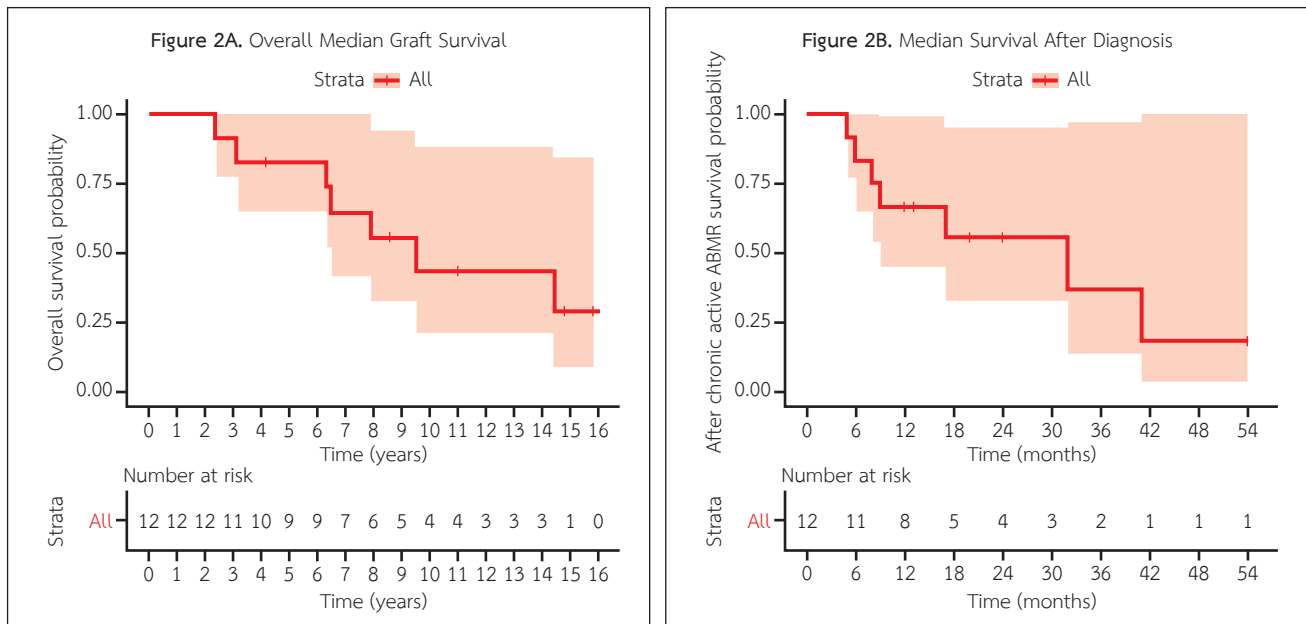


Figure 2 Graft survival.

Figure 2A, graft survival from the time of transplantation; **Figure 2B**, graft survival from the time of diagnosis.

Table 3 Factors associated with graft failure at the time of allograft biopsy

Factors	Kidney Allograft		P-value
	Failure (N=7)	Functioning (N=5)	
Serum creatinine (mg/dL)	2.9 ± 0.7	2.1 ± 0.2	0.032
Estimated GFR (mL/min/1.73 m ²)	24.7 ± 9.1	35.8 ± 6.7	0.044
Urine protein/creatinine (g/g)	1.3 (1-2.1)	1 (0.5-1.2)	0.087
Histopathology			
Interstitial Inflammation (i)	0 (0-1)	0 (0-8)	0.832
Tubulitis (t)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.273
Intimal arteritis (v)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.496
Glomerulitis (g)	2 (2-2)	2 (1.2-2)	0.893
Peritubular capillaritis (PTC)	2.4 ± 0.5	2 ± 0.6	0.163
C4d	2.4 ± 1.5	1.5 ± 1.4	0.242
Interstitial fibrosis (ci)	1 (1-1)	1 (1-1.8)	0.5
Tubular atrophy (ct)	1 (1-1)	1 (1-1.8)	0.7
Chronic glomerulopathy (cg)	1.7 ± 1	1.3 ± 0.5	0.469
Mesangial matrix increase (mm)	1 (1-1)	1 (0.2-1)	0.701
Arteriolar hyalinosis (ah)	0.8 ± 0.7	1 ± 0.9	0.59
Ci+Ct	2.2 ± 0.4	2.5 ± 1.2	0.539
g + PTC	4.3 ± 0.7	3.8 ± 1.20	0.318

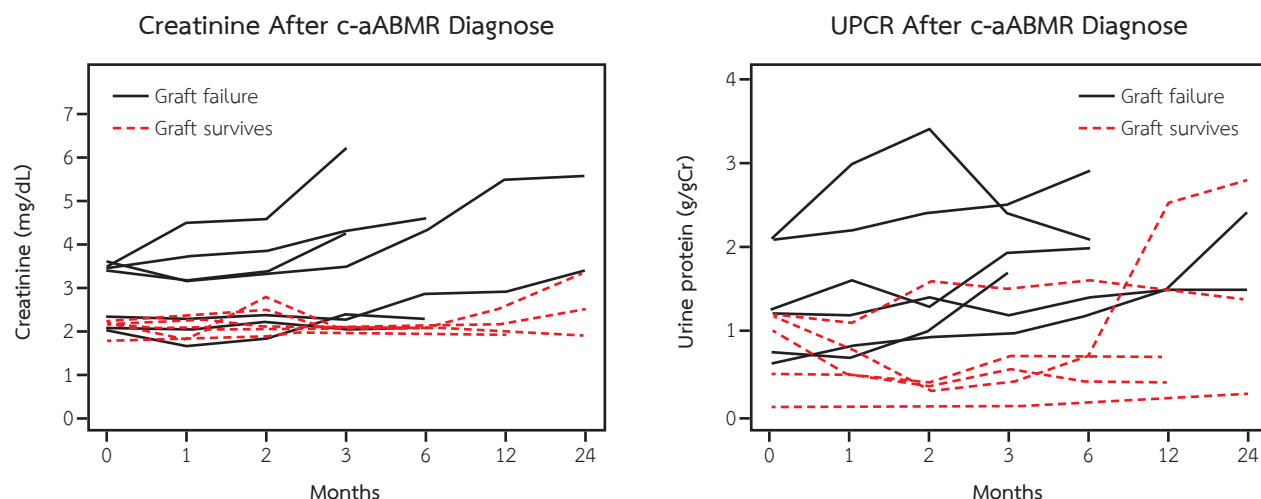


Figure 3 Serum creatine and urine protein after the diagnosis of chronic active antibody-mediated rejection and allograft survival

Discussion

The present study described a series of kidney transplant recipients with chronic active ABMR. The incidence of chronic active ABMR was 8%. The average duration from kidney transplantation to the diagnosis was 6.3 ± 4.3 years. Among the patients with chronic active ABMR, 58.3% of patients lost their kidney allografts. The median graft survival from the time of diagnosis was 2.6 years. Higher serum creatinine and lower eGFR at the time of allograft biopsy predicted worse graft survival. A trend between higher urine protein and decreased graft survival was also noted.

The previous study by Redfield et al. reported a 7% incidence of chronic active AMBR among their patients.⁶ The incidence of graft loss was 76%, with the median graft survival from the diagnosis being 1.9 years. These findings are comparable to the present study. Moreover, this previous study also demonstrated the association between serum creatinine >3 mg/dL and urine protein >1 g/g with a higher risk of graft loss. Again, these findings are consistent with the present study. Another study by Yilmaz et al. reported a lower incidence of 2.5% of chronic active ABMR with graft survival rates of 97%, 85%, 73%, and 50% at 1, 3, 5, and 10 years, respectively.⁷ Serum creatinine levels ≥ 3 mg/dL, estimated glomerular filtration rate (GFR) <30 mL/min/1.73 m², and urine protein ≥ 1 g/g at the time of diagnosis were associated with ineffective

treatment and decreased graft survival rate.

However, the study by Chiu et al. reported considerably better graft survival.⁵ The median graft survival after the diagnosis was 5.6 years, with only 26.8% of the patients losing their allografts. These differences could be attributed to the early detection of ABMR in the study by Chiu et al.. Chronic active ABMR was diagnosed when serum creatinine was below 1.8 mg/dL. Moreover, the patients in this study received multiple follow-up biopsies and multiple repeated treatment courses if the biopsy results showed persistent lesions. These data suggested that an aggressive monitoring method through protocol biopsy rather than serum creatinine and repeated courses of treatment according to the biopsy findings could result in a more favorable allograft outcome.

The present study did not find a significant difference in the immunological and histopathology features between the patients with graft failure and functioning grafts. This was likely due to the small number of patients. However, the group that experienced graft failure did show a tendency toward higher scores of PTC, C4d, cg, and MVI. These are consistent with the findings from Sapinar et al.⁸ In this previous study, the improvements in histopathology after treatment included a significant decline in PTC score and glomerulitis. In addition, Yilmaz et al. reported that transplant glomerulopathy was a poor prognostic factor for allograft outcome.⁷

The present study is limited by being a single-center and retrospective study, which limits the conclusion regarding causality. The small number of cases also diminishes the statistical power, especially in analyzing the differences in the immunologic and histology features.

In conclusion, the incidence of chronic ABMR was 8% and was associated with decreased graft survival. Decreased allograft function at diagnosis was a poor prognostic factor for allograft survival. Early and more aggressive treatment and monitoring may be warranted to improve the outcome of chronic active ABMR.

References

1. Gruessner AC, Gruessner RWG. Comment on the Article "OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Pancreas." *Am J Transplant.* 2017;17(7):1952–3.
2. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, et al. Evolution and Clinical Pathologic Correlations of De Novo Donor-Specific HLA Antibody Post Kidney Transplant. *Am J Transplant.* 2012;12(5):1157–67.
3. Sellarés 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.
4. Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, Chong AS, Haas M, Knechtle S, et al. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus From the Transplantation Society Working Group. *Transplantation.* 2020;104(5):911–22.
5. Chiu HF, Wen MC, Wu MJ, Chen CH, Yu TM, Chuang YW, et al. Treatment of chronic active antibody-mediated rejection in renal transplant recipients – a single center retrospective study. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):6.
6. Redfield RR, Ellis TM, Zhong W, Scalea JR, Zens TJ, Mandelbrot D, et al. Current outcomes of chronic active antibody mediated rejection – A large single center retrospective review using the updated BANFF 2013 criteria. *Hum Immunol.* 2016;77(4):346–52.
7. Yilmaz VT, Dandin O, Kisaoglu A, Avanaz A, Kamaci D, Toru HS, et al. Prognosis and Treatment for Active and Chronic Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplant Recipients; Single Center Experience. *Transplant Proc.* 2022;54(7):1809–15.
8. Sazpinar O, Gaspert A, Sidler D, Rechsteiner M, Mueller TF. Histologic and Molecular Patterns in Responders and Non-responders With Chronic-Active Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplants. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:820085.

Comparison of Amino Acid Loss Between Constant Amino Acid Plus Dextrose Infusion and Sequential Dextrose Followed by Amino Acid Infusion During Hemodialysis: A Randomized Crossover Trial

Sarinpa Uparimat, Paramat Thimachai, Amnart Chaiprasert, Naowanit Nata, Narittaya Varothai, Pamila Tasanavipas, Pitchamon Inkong, Narongrit Siri wattanasit, Ouppatham Supasyn dh, Bancha Satirapoj

Division of Nephrology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Increasing amino acid loss has been observed in patients receiving intradialytic parenteral nutrition (IDPN). There are two standard protocols for lipid-free formula-IDPN infusion: constant amino acid plus dextrose infusion and sequential dextrose followed by amino acid infusion. However, the difference in amino acid loss between the two infusion protocols has never been explored.

Methods: The present study is a randomized crossover trial performed on ten malnourished chronic hemodialysis patients. They were randomized to receive a constant or sequential infusion protocol. The crossover was performed one week later. Plasma and dialysate amino acid concentrations were determined before and after the hemodialysis session. The changes in blood pressure and capillary glucose concentrations during hemodialysis were also recorded.

Results: The average declines in plasma essential, non-essential, and total amino acid concentrations were comparable between the two infusion protocols. Substantially higher non-essential and total amino acid concentrations were observed in the dialysate from the constant infusion group. In the sequential infusion group, the average capillary glucose level was higher at the 2nd hour and lower at the 4th hour of hemodialysis, and two patients had hypotension.

Conclusion: Constant infusion of amino acid plus dextrose solution during hemodialysis resulted in a more significant loss of amino acids into dialysate than the sequential infusion of dextrose followed by amino acids.

Keywords: dialysis; ESKD; ESRD; kidney failure; malnutrition; protein-energy wasting; PEW

Corresponding author: Sarinpa Uparimat

Email: sarinpa555@gmail.com

Received: 7 June 2024; Revised: 24 July 2024; Accepted: 29 July 2024



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

การศึกษาแบบสุ่มและข้ามกลุ่มเพื่อเปรียบเทียบ การสูญเสียกรดอะมิโนระหว่างการฟอกเลือด ด้วยเครื่องไตเทียม ระหว่างวิธีการให้สารละลายกรดอะมิโน ควบคู่กับเดกซ์โทรส และ การให้สารละลายกรดอะมิโน ภายหลังการให้เดกซ์โทรส

ศรินภา อุปรีมาตร์, ปรมัตถ์ ธิมาไชย, อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์, บัญชา สถิระพจน์, อำนาจ ชัยประเสริฐ, เนาวนิตย์ นาทา, นฤตยา วโรทัย, พามิลา ทรรศนะวิภาส, พิชมณัฐ อินกอง, ณรงค์ฤทธิ์ ศิริวัฒนสิทธิ์
แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าและวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

บทนำ: ในผู้ป่วยที่ได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำระหว่างการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม พบว่าการสูญเสียกรดอะมิโนเพิ่มขึ้น ทางน้ำยาฟอกเลือด ปัจจุบันมีวิธีมาตรฐาน 2 วิธี ในการให้อาหารทางหลอดเลือดดำสำหรับสูตรอาหารที่ไม่มีไขมัน ได้แก่ การให้กรดอะมิโน ร่วมกับเดกซ์โทรสพร้อมกัน และการให้เดกซ์โทรสก่อนแล้วตามด้วยกรดอะมิโน อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการศึกษาถึงความแตกต่างของการสูญเสียกรดอะมิโนทางน้ำยาฟอกเลือด

ระเบียบวิธีวิจัย: การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มและข้ามกลุ่มในผู้ป่วยจำนวน 10 คน ที่มีข้อบ่งชี้ของการให้อาหารเสริมทางหลอดเลือดดำ โดยผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มเพื่อได้รับกรดอะมิโนควบคู่กับสารละลายเดกซ์โทรสพร้อมกัน หรือ ได้รับสารละลายเดกซ์โทรสก่อนแล้วตามด้วย กรดอะมิโน หลังจากนั้น 1 สัปดาห์จึงมีการสลับวิธีการให้ระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม ผลลัพธ์ของการศึกษา คือ ความแตกต่างของความเข้มข้นของกรดอะมิโนในพลาสมา ก่อนและหลังการฟอกเลือด และความเข้มข้นของกรดอะมิโนในน้ำยาฟอกเลือด นอกจากนี้ยังมีการเก็บข้อมูล ความดันโลหิต และความเข้มข้นของกลูโคสระหว่างการฟอกเลือดด้วย

ผลการวิจัย: ไม่พบความแตกต่างกันของการลดลงของความเข้มข้นของกรดอะมิโนที่จำเป็น กรดอะมิโนที่ไม่จำเป็น และ กรดอะมิโน ทั้งหมดในพลาสมา ระหว่างทั้ง 2 วิธี อย่างไรก็ตามพบความเข้มข้นของกรดอะมิโนที่ไม่จำเป็น และกรดอะมิโนทั้งหมดในน้ำยาฟอกเลือดสูงกว่า ในกลุ่มที่ได้รับกรดอะมิโนและเดกซ์โทรสพร้อมกัน ในกลุ่มที่ได้รับเดกซ์โทรสก่อนกรดอะมิโนพบว่ามีความเข้มข้นของน้ำตาลสูงกว่าในช่วง 4 ชั่วโมงที่ 2 และต่ำกว่าในช่วง 4 ของการฟอกเลือด และมีผู้ป่วย 2 คนมีความดันโลหิตต่ำ

สรุป: การให้อาหารเสริมทางหลอดเลือดดำโดยวิธีการให้กรดอะมิโนพร้อมกับเดกซ์โทรสระหว่างการฟอกเลือด อาจทำให้มีการสูญเสีย กรดอะมิโนในน้ำยาฟอกเลือดมากกว่าการให้เดกซ์โทรสก่อนแล้วตามด้วยการให้กรดอะมิโน

คำสำคัญ: อาหารเสริมทางหลอดเลือด; ขาดอาหาร; ทูโปซอนาการ; ไตวาย; ไตเสื่อม; ฟอกไต

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ศรินภา อุปรีมาตร์

อีเมล: sarinpa555@gmail.com

รับบทความ: 7 มิถุนายน 2567; ปรับปรุงแก้ไข: 24 กรกฎาคม 2567; รับผิดชอบ: 29 กรกฎาคม 2567



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

Introduction

Protein-energy wasting (PEW) is a state of nutritional and metabolic derangements in patients with chronic kidney disease characterized by simultaneous loss of systemic body protein and energy stores.¹ Many contributing causes include increased resting energy expenditure, persistent inflammation, acidosis, multiple endocrine disorders, and the dialysis procedure.² Dialysis may contribute to PEW through infectious, inflammatory, and volume-related complications and the loss of nutrients such as protein and amino acids.³ The previous study showed that the amount of amino acid lost into the dialysate during one dialysis session could range from 6 to 8 gm.⁴ In the latter study that prescribed amino acid infusion during hemodialysis, the loss was as high as 28 ± 4 gm. Still, there was a net positive balance, and the plasma concentrations of amino acids increased.⁵

Regarding essential amino acids, branched-chain amino acids (BCAAs), including leucine, isoleucine, and valine, are nutritionally crucial as they cannot be synthesized endogenously and must be obtained through the diet. BCAAs typically decrease following hemodialysis and are essential for protein synthesis and regulating molecular pathways implicated in disease pathophysiology.⁶ Decreased plasma BCAA levels, particularly valine, have been reported in chronic kidney disease⁷⁻⁹, with implications for central and peripheral metabolic functions.¹⁰⁻¹² BCAA depletion during hemodialysis has been linked to fatigue, and normalization of plasma BCAA concentrations has shown improvements in protein metabolism, appetite, and nutritional status.¹³

An intradialytic parenteral nutrition (IDPN) regimen of glucose infusion is aimed at restoring glycogen supply in malnourished patients.¹⁴ In addition, infused glucose may also help prevent the conversion of infused amino acids to energy by suppressing hepatic gluconeogenesis. Moreover, insulin release in response to glucose infusion can also enhance the cellular uptake of amino acids.¹⁵ Glucose and insulin regulate the expression of numerous amino acid transporters in various tissues. Insulin signals rapidly induce the uptake of glucose and BCAAs into the muscle and tissues.¹⁶ In the previous study, intravenous

infusion of amino acids and glucose during hemodialysis helped prevent a fall in plasma amino acid and glucose concentrations. Only a slight increase in the losses of free amino acids into the dialysate was detected.⁵

In current clinical practice, the amino acid solution is usually infused during the last 60 to 90 minutes of hemodialysis. This infusion method may have disadvantages, such as undesirable high blood levels of amino acids, less efficient metabolic utilization, and possibly more significant loss during hemodialysis.¹⁷ On the other hand, infusion of amino acid solution plus glucose throughout the hemodialysis session may have potential advantages, including preventing the depletion of amino acid and glucose pools throughout the dialysis session and lowering the risk of intradialytic hypotension from excessive ultrafiltration before the end of hemodialysis. There are two standard methods for lipid-free formula-IDPN infusion: constant amino acid plus dextrose infusion and sequential infusion of dextrose followed by amino acid. The difference in amino acid loss between the two infusion protocols has never been examined.

Materials and methods

Study design and ethics statement

This study was a randomized crossover trial of chronic hemodialysis patients at Phramongkutklao Hospital. Ethics approval was obtained from the Institute Review Board of the Ethics Committee of the Royal Thai Army Medical Department (Approval number R047h/65). This study was registered with the Thailand Clinical Trial Registry (TCTR20230317005). Informed consent was obtained from all patients.

Amino acid solution and infusion protocols

The composition of the amino acid solution is shown in **Table 1**. The two infusion protocols used in the present study were as follows: 1) constant infusion of both dextrose and amino acid solution from the beginning until the end of the hemodialysis session; 2) sequential infusion of dextrose from the beginning until 60-90 minutes before the end of the hemodialysis session followed by infusion of amino acid solution during the last 60-90 minutes of the hemodialysis session.

Table 1 Compositions of amino acid solution

Amino acids	Each 500 ml
L-leucine	7 g
L-isoleucine	4.5 g
L-valine	5 g
L-lysine acetate	3.55 g
(L-lysine equivalent)	2.53 g
L-threonine	1.75 g
L-tryptophan	1.25 g
L-methionine	1.5 g
L-phenylalanine	2.5 g
L-cysteine	0.5 g
L-tyrosine	0.25 g
L-arginine	2.25 g
L-histidine	1.75 g
L-alanine	1.25 g
L-proline	1.5 g
L-serine	1.5 g
L-aspartic acid	0.5 g
L-glutamic acid	0.5 g
Total free amino acids	36.025 g
Essential amino acids	26.025 g
Non-essential amino acids	10.00 g
Total nitrogen	5.00 g

Patients and randomization

The inclusion criteria were age >20 and receiving thrice-weekly maintenance hemodialysis. The exclusion criteria were as follows: 1) volume overload; 2) sepsis; 3) hypotension from a cardiac cause; 4) advanced malignancy; 5) advanced liver disease; 6) blood flow rate during hemodialysis <250 mL/min. A block of 4

randomization randomly assigned patients to either constant amino acid plus dextrose infusion or sequential dextrose followed by amino acid infusion. Five patients were randomized to the constant infusion protocol, and the other five were randomized to the sequential one. The two groups were crossed to the other infusion method one week later (**Figure 1**).

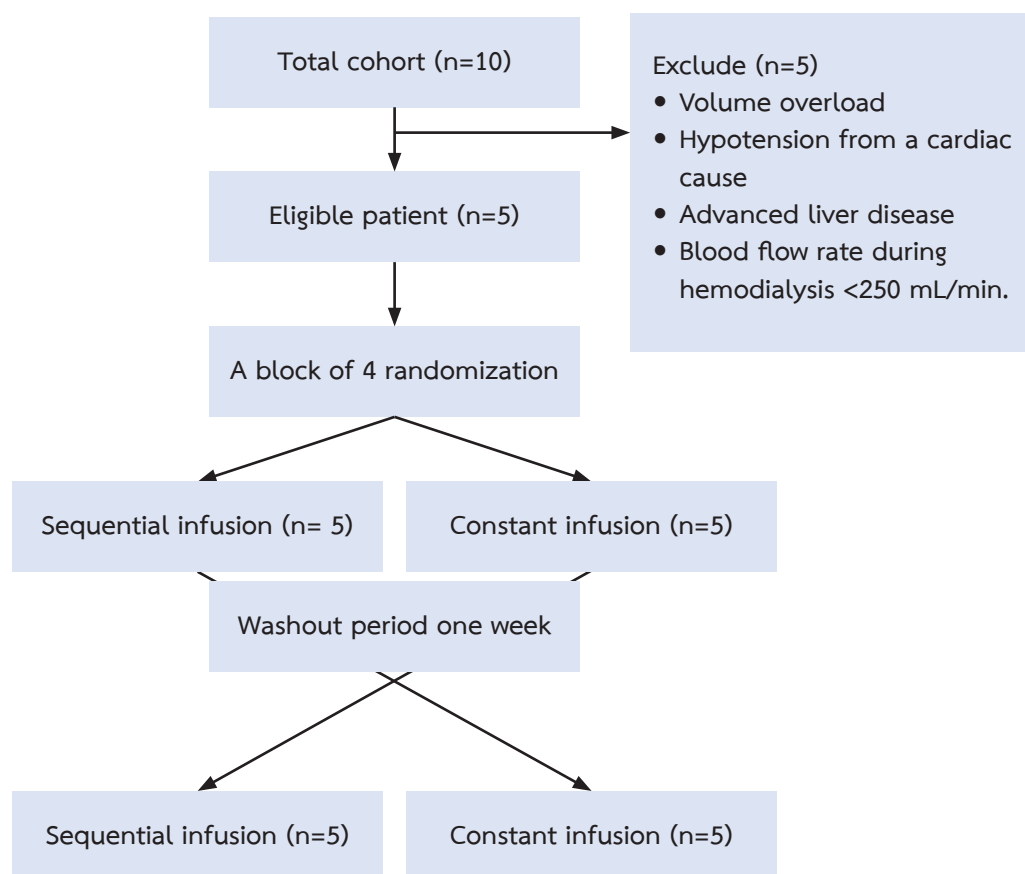


Figure 1 Study flow diagram

Outcomes

The outcomes of the present study were differences in the changes in plasma amino acid concentrations after hemodialysis and amino acid loss in dialysate between the two infusion protocols.

Determination of amino acid concentrations in plasma and dialysate

Plasma samples were obtained from the arterial bloodline before and after hemodialysis, and the dialysate was collected at the end of the hemodialysis to determine amino acid concentrations. Biofluid samples were prepared by denature technique. Most abundant proteins from human plasma were removed by crashing solvent using acetonitrile with a 1:1 ratio followed by centrifugation at 14,000 rpm for 10 minutes, yielding clear supernatant. The supernatant was then filtered through a 0.2 μ m cellulose acetate syringe. The prepared supernatant was injected into a high-performance

liquid chromatography system (model SHIMADZU Nexera LC-40 series).

Statistical analysis

Data are expressed as mean $\pm$ standard deviation or median (interquartile range). Differences between the two groups were analyzed using an unpaired T-test or Mann-Whitney U test. Differences within groups were analyzed using paired T-test, or Wilcoxon Signed Ranks test. Statistical significance was defined as a P-value <0.05.

Results

Baseline characteristics

Ten patients were enrolled in the study (Table 2). The mean age was 63 years, and 50% were male. 60 % had hypertension, and 30% had type 2 diabetes. The mean pre-dialysis serum albumin and creatinine were 3.91 ± 0.49 g/dL and 7.9 ± 2.86 mg/dL, respectively.

Table 2 Baseline characteristics of all patients

Parameters	All participants (n=10)
Age, years	63 ± 15
Male	5 (50)
Body mass index, kg/m ²	23.14 ± 5.46
Underlying diseases • Type 2 diabetes mellitus • Hypertension • Heart disease • Cerebrovascular disease	3 (30) 6 (60) 1 (10) 2 (20)
Medications • ACEI/ARBs • Beta-blockers • Diuretics • Calcium channel blockers • Statins	3 (30) 6 (60) 4 (40) 3 (30) 5 (50)
Dialyzer • High flux dialyzer • Surface area 1.3 m² • Surface area 2.0 m² • Surface area 2.1 m²	10 (100) 2 (20) 6 (60) 2 (20)
Blood flow rate, mL/min	375.5 ± 4.01
Dialysate flow rate, mL/min	740 ± 126.49
Pre-dialysis systolic blood pressure, mmHg	141.8 ± 7.22
Pre-dialysis diastolic blood pressure, mmHg	70.6 ± 14.71
Pre-dialysis albumin, g/dL	3.91 ± 0.49
Pre-dialysis creatinine, mg/dL	7.9 ± 2.86

Data were presented by n; number (%), mean ± SD (standard deviation)

ACEI, Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, Angiotensin-receptor blocker; SD standard deviation

Changes in plasma amino acid concentrations

Median plasma amino acid concentrations are shown in Table 3. In the sequential infusion protocol, the average plasma essential amino acid concentration decreased substantially at the end of the dialysis session (7,223.56 vs. 5,281.44 mcg/mL, p-value 0.028). There was no significant change in the concentration of non-essential amino acids. In the constant infusion

protocol, the average plasma essential amino acid concentration was also significantly lower at the end of the dialysis session (6,183.67 vs. 4,626.43 mcg/mL, p-value 0.022). There was no significant change in the concentration of non-essential amino acids. Between-group changes in essential, non-essential, and total amino acid concentrations were insignificant (**Figure 2**).

Regarding individual amino acids, plasma valine and leucine levels increased substantially after hemodialysis in the sequential protocol, but between-group changes were not statistically significant (Supplementary Tables 1 and 2).

Table 3 Plasma amino acid concentrations pre- and post-dialysis between the two infusion protocols

Types of amino acids	Mean Difference (95% Confidence interval)		p-value
	Sequential infusion	Constant infusion	
Essential amino acids (mcg/mL)	-1,389.53 (-3,429.37, -418.96)	-1,484.33 (-2,484.7, -606.11)	0.821
Non-essential amino acids (mcg/mL)	-1,330.24 (-4,375.61, 1,583.98)	-1,372.22 (-4,647.27, -882.61)	0.705
Total amino acids (mcg/mL)	-3,211.45 (-6,485.29, 1,487.38)	-3,630.36 (-5,253.38, -2,104.91)	0.705

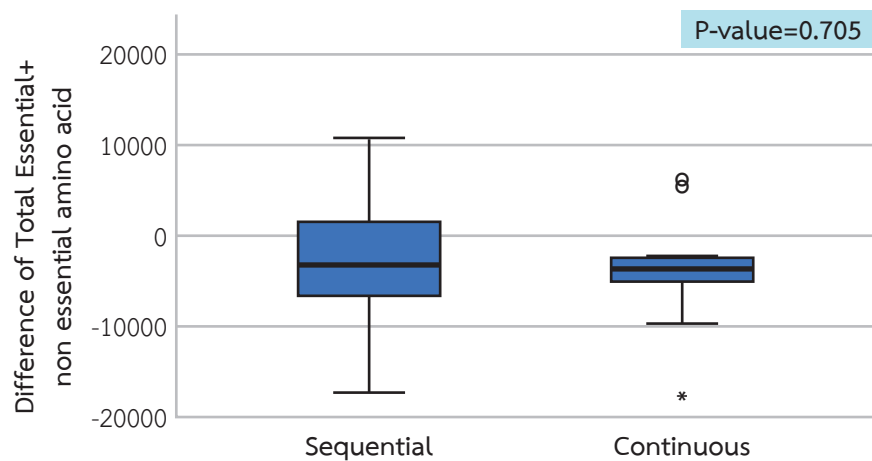


Figure 2 The changes in total plasma amino acid concentrations

Amino acid loss in dialysate

Dialysate amino acid concentrations were analyzed at the end of the hemodialysis session. The changes in dialysate amino acid concentrations are shown in Table 4. The loss of essential amino acids during hemodialysis was similar for both infusion protocols (Figure 3). However, the losses of non-essential amino acids (Figure 4) and total amino acids (Figure 5) were substantially higher in the constant infusion protocol.

Changes in capillary blood glucose and blood pressure

The changes in capillary blood glucose and mean

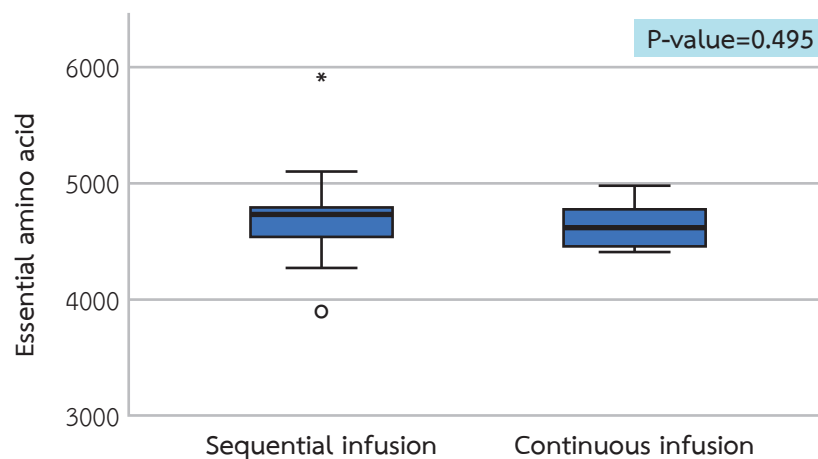
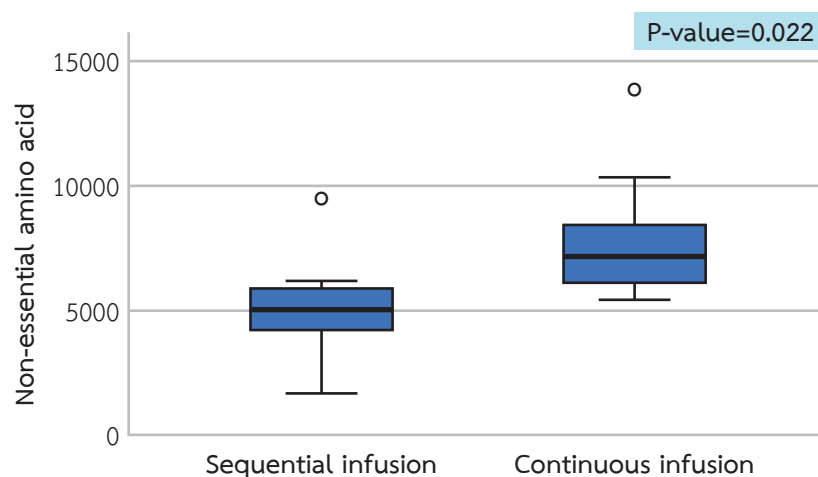
arterial blood pressure are shown in Table 5. In the sequential infusion protocol, capillary blood glucose rose at mid-dialysis and was higher than the constant infusion protocol. The mean capillary blood glucose declined at the end of hemodialysis and became lower than the constant infusion protocol. The mean arterial pressure at baseline, mid-dialysis, and the end of dialysis were comparable between the two infusion protocols. Intradialytic hypotension was observed in two patients in the sequential infusion protocol and none in the constant infusion protocol.

Table 4 The concentrations of amino acids in dialysate at the end of the hemodialysis session

Amino acids	Sequential infusion	Constant infusion	Mean Difference (95% Confidence interval)	p-value
Essential AAs (mcg/mL)	4,747.06 ± 540.11	4,621.11 ± 198.74	125.96 (-274.25, 526.16)	0.495
Non-essential AAs (mcg/mL)	5,056.36 ± 1,997.34	7,769.65 ± 2,571.06	-2,713.29 (-4,936.77, -489.81)	0.022*
Total AAs (mcg/mL)	9,803.42 ± 2,516.44	12,390.75 ± 2,684.09	-2,587.33 (-5,093.48, -81.18)	0.044*

Data were presented by mean ± SD (standard deviation)

AA, amino acids

**Figure 3** Essential amino acid concentrations in dialysate**Figure 4** Non-essential amino acid concentrations in dialysate

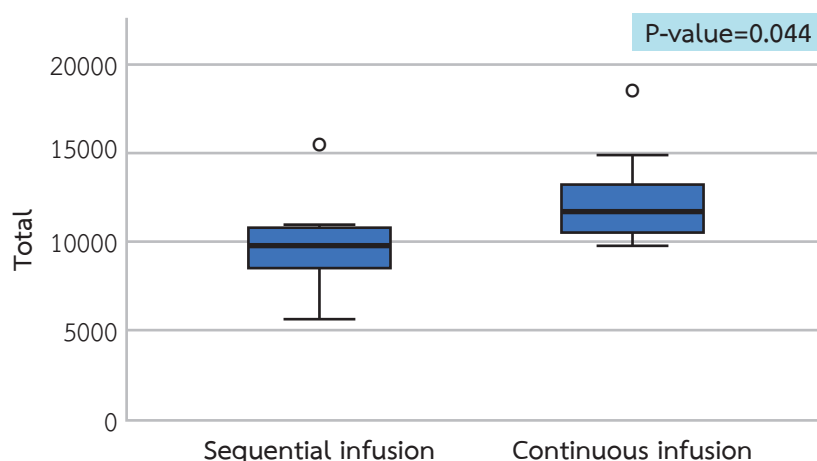


Figure 5 Total amino acid concentrations in dialysate

Table 5 Capillary blood glucose and blood pressure during a hemodialysis

Parameters	Sequential protocol Mean change	Constant protocol Mean change	p-value
Capillary blood glucose (mg/dL)			
Pre-dialysis	184.7 ± 84.75	183.7 ± 83.16	0.939
2 -hour	274.4 ± 52.54	229.9 ± 51.93	0.008*
4-hour	130.33 ± 43.62	191 ± 68.41	0.039*
Blood pressure (mmHg)			
Pre-MAP	96.93 ± 20.09	90.27 ± 12.39	0.575
MAP at 2-hour	92.33 ± 11.99	89.33 ± 5.66	0.333
MAP at 4-hour	91.73 ± 17.05	93.17 ± 13.69	0.878
Hypotension	2 (20)	0	1

Data were presented by n; number (%), percentage), mean ± SD (standard deviation)

MAP, mean arterial pressure

Discussion

The present study revealed a reduction in plasma amino acid levels post-hemodialysis in both infusion protocols, with no significant differences observed between the constant and sequential infusion groups concerning the decline in essential, non-essential, and total amino acid concentrations. However, the constant infusion group had a more pronounced loss of non-essential and total amino acids in the dialysate. Additionally, the sequential infusion group experienced a higher incidence

of hypotensive episodes. The estimated amino acid loss in the constant infusion group was 12.39 g/L over a 4-hour hemodialysis session. Although the total dialysate volume was not recorded, elevated amino acid concentrations in the dialysate implied a more substantial loss in the constant infusion group. In the previous study¹⁷, patients were given an infusion containing 39.5 g of amino acids and 200 g of d-glucose at a constant rate, which also revealed the loss of 12.6 ± 3.6 gm of amino acids, comparable to the present study. More significant loss

of amino acids into the dialysate in the constant infusion method might result from a longer period of high blood amino acid levels or less efficient metabolism of these nutrients.

Regarding amino acid quality, our study demonstrated no statistically significant difference in the mean change in plasma essential amino acid levels and dialysate amino acid concentrations between the constant and sequential infusion protocols. Both protocols exhibited comparable reductions in amino acid levels post-infusion. These findings suggest effective amino acid uptake with both protocols, given the positive amino acid input in malnourished patients. This contrasts with the previous report,¹⁷ which indicated that infusate composition influenced plasma amino acid levels, showing increases in most amino acids except tyrosine and histidine. This underscores the importance of carefully selecting infusate composition to optimize nutritional outcomes. Maintaining and enhancing plasma levels of essential amino acids, particularly branched-chain amino acids (BCAAs), in malnourished dialysis-dependent patients could improve their nutritional status and clinical outcomes.

The complications associated with intradialytic parenteral nutrition infusion, particularly the higher frequency of hypotensive episodes in the sequential infusion group, could be attributed to excessive ultrafiltration towards the end of the hemodialysis session.

The study's results highlight the necessity for tailored nutritional strategies during hemodialysis to mitigate amino acid loss and effectively address the metabolic needs of these patients. By carefully selecting and adjusting the composition of the infusate, clinicians can enhance nutritional outcomes and improve the clinical status of malnourished dialysis-dependent patients. This approach is crucial for optimizing the balance between providing adequate nutrition and minimizing the loss of vital amino acids during hemodialysis sessions.

Although the study showed the statistical significance of amino acid loss, there is no data of clinical significance. Given the advantages and disadvantages of sequential and constant infusion regimens, clinicians should carefully

tailor their approach based on individual patient characteristics. We propose that a sequential infusion of dextrose followed by amino acids is preferable for malnourished patients with well-controlled blood glucose levels and minimal risk of intradialytic hypotension, as it effectively provides both calories and protein during the intradialytic infusion period. Conversely, a constant infusion of amino acids with a dextrose solution is recommended for patients with a history of hypotension or those requiring high ultrafiltrate volume removal, as it compensates for the significant loss of amino acids into the dialysate. Regardless of the chosen regimen, meticulous blood pressure and glucose monitoring before, during, and after intradialytic parenteral nutrition therapy is imperative.

This study has several strengths. It is the first to delineate the differential concentration of amino acid loss between sequential and continuous amino acid infusion in patients undergoing chronic hemodialysis. Using a cross-over design ensured that participants' characteristics were self-controlled, enhancing the reliability of the findings. Additionally, including patients with indications for intradialytic parenteral nutrition reflects real-world clinical practice. However, the study has limitations, including the absence of recorded total dialysate volume, lack of data on nitrogen balance and oral intake before dialysis sessions, no data on amino acid uptake, and a short follow-up period, which limited the assessment of long-term nutritional status outcomes. Future research should address these limitations to provide a more comprehensive evaluation.

Conclusion

The constant infusion of amino acids plus a dextrose solution during hemodialysis resulted in a more significant loss of amino acids into dialysate than the sequential infusion of dextrose followed by amino acids.

Funding

The present study was funded partly by Thai-Otsuka Co., Ltd.

References

1. Hanna RM, Ghobry L, Wassef O, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Blood Purif.* 2020;49(1-2):202-11.
2. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr.* 2013;23(2):77-90.
3. Lazarus JM. Nutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1993;21(1):99-105.
4. Ikizler TA, Flakoll PJ, Parker RA, Hakim RM. Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney Int.* 1994;46(3):830-7.
5. Navarro JF, Mora C, León C, Martín-Del Río R, Macía ML, Gallego E, et al. Amino acid losses during hemodialysis with polyacrylonitrile membranes: effect of intradialytic amino acid supplementation on plasma amino acid concentrations and nutritional variables in nondiabetic patients. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(3):765-73.
6. Holeček M. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. *Nutr Metab (Lond).* 2018;15:33.
7. Holecek M, Sprongl L, Tilser I, Tichý M. Leucine and protein metabolism in rats with chronic renal insufficiency. *Exp Toxicol Pathol.* 2001;53(1):71-6.
8. Alvestrand A, Fürst P, Bergström J. Plasma and muscle free amino acids in uremia: influence of nutrition with amino acids. *Clin Nephrol.* 1982;18(6):297-305.
9. Schauder P, Matthaei D, Henning HV, Scheler F, Langenbeck U. Blood levels of branched-chain amino acids and alpha-ketoacids in uremic patients given keto analogues of essential amino acids. *Am J Clin Nutr.* 1980;33(7):1660-6.
10. Sweatt AJ, Garcia-Espinosa MA, Wallin R, Hutson SM. Branched-chain amino acids and neurotransmitter metabolism: expression of cytosolic branched-chain aminotransferase (BCATc) in the cerebellum and hippocampus. *J Comp Neurol.* 2004;477(4):360-70.
11. Deferrari G, Garibotto G, Robaudo C, Ghiggeri GM, Tizianello A. Brain metabolism of amino acids and ammonia in patients with chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 1981;20(4):505-10.
12. Garibotto G, Paoletti E, Fiorini F, Russo R, Robaudo C, Deferrari G, et al. Peripheral metabolism of branched-chain keto acids in patients with chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab.* 1993;19(1):25-31.
13. Cano NJ. Branched-chain amino-acid metabolism in renal failure. *J Ren Nutr.* 2009;19(5 Suppl):S22-4.
14. Jensen J, Rustad PI, Kolnes AJ, Lai YC. The role of skeletal muscle glycogen breakdown for regulation of insulin sensitivity by exercise. *Front Physiol.* 2011;2:112.
15. Sacca L, Hendler R, Sherwin RS. Hyperglycemia inhibits glucose production in man independent of changes in glucoregulatory hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978;47(5):1160-3.
16. Javed K, Fairweather SJ. Amino acid transporters in the regulation of insulin secretion and signalling. *Biochem Soc Trans.* 2019;47(2):571-90.
17. Wolfson M, Jones MR, Kopple JD. Amino acid losses during hemodialysis with infusion of amino acids and glucose. *Kidney Int.* 1982;21(3):500-6.



Nephrology

Journal of the
Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย